Formas cristalinas de un inhibidor de PI3K y usos de las mismas

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/532.700, presentada el 15 de agosto de 2023, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad que incluye cualquier Figura.

LISTADO DE SECUENCIAS

Esta solicitud contiene un listado de secuencias que se ha enviado electrónicamente como un archivo XML denominado "50006-0100WO1_ST26_SL.XML". El archivo XML, creado el 12 de agosto de 2024, tiene un tamaño de 2.961 bytes. El material en el archivo XML se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

CAMPO

En la presente se describen formas cristalinas de inhibidores de isoforma alfa (PI3Kα) de fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 3-quinasa (PI3K).

ANTECEDENTES

1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es un inhibidor de isoforma alfa (PI3Kα) de fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 3-quinasa (PI3K) descrito en WO 2022/265993, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. PI3Kα se codifica mediante el gen *PIK3CA* es una parte de la

red de señalización PI3K/AKT/TOR y se altera en varios cánceres humanos. Varios investigadores han demostrado que el papel de la señalización PI3K/AKT está implicada en funciones fisiológicas y fisiopatológicas que impulsan la progresión tumoral tales como metabolismo, el crecimiento de células, la proliferación, la angiogénesis y la metástasis. (*Ver*, Fruman, D.A. Cell 2017, 170, 605–635 y Janku, F. et al., Nat. Rev. Clin. Oncol.2018, 15, 273—291.) La supresión (p. ej., farmacológica o genética) de la señalización PI3K/AKT/TOR puede causar la muerte de células cancerosas y la regresión de crecimiento tumoral.

El polimorfismo, la ocurrencia de diferentes formas cristalinas, es una propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares. Un compuesto dado puede dar lugar a una variedad de polimorfos que tienen estructuras cristalinas y propiedades físicas distintas, tales como punto de fusión, comportamientos térmicos, patrón de difracción de rayos X, espectro IR y espectro de ^{13}C NMR en estado sólido. Una o más de estas técnicas pueden usarse para distinguir diferentes formas polimórficas de un compuesto.

Diferentes sales y formas cristalinas (que incluyen formas solvatadas) de un ingrediente farmacéutico activo pueden poseer diferentes propiedades. Tales variaciones en las propiedades de diferentes sales y formas cristalinas y solvatos pueden proporcionar una base para mejorar la formulación y/o las propiedades clínicas. Diferentes sales y solvatos de un ingrediente farmacéutico activo también pueden dar lugar a una variedad de polimorfos o formas cristalinas.

SUMARIO

Algunas modalidades proporcionan 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 solvato de esta.

Algunas modalidades proporcionan una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina descrita en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

Algunas modalidades proporcionan 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 descrita en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de esta, o una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina descrita en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

Algunas modalidades proporcionan 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 PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina descrita en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de esta, o una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina descrita en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar un cáncer asociado a PI3Kα en un sujeto, el método comprende administrar a un sujeto identificado o diagnosticado con cáncer asociado a PI3Kα una cantidad terapéuticamente efectiva de

la forma cristalina descrita en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de esta, o una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina descrita en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

Algunas modalidades proporcionan un método para modular PI3Kα en una célula de mamífero, el método comprende poner en contacto la célula de mamífero con una cantidad efectiva de la forma cristalina descrita en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de esta, o una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina descrita en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

Definiciones adicionales

Para facilitar el entendimiento de la descripción establecida en la presente, se define un número de términos adicionales más abajo. Generalmente, la nomenclatura usada en la presente y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química medicinal y farmacología descritos en la presente son los bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica. A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado que le otorga habitualmente un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. Cada una de las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones que se mencionan a lo largo de la especificación y los anexos adjuntos se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

El término ‘‘aproximadamente’’ cuando se refiere a un número o a un rango numérico significa que el número o rango numérico al que se refiere es una aproximación,

por ejemplo, dentro de la variabilidad experimental y/o error experimental estadístico y, por lo tanto, el número o rango numérico puede variar hasta ± 10 % del número o rango numérico indicado.

El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en la presente, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se trata.

El término "inhibir" o "inhibición de" significa reducir en una cantidad medible, o prevenir por completo (p. ej., inhibición del 100 %).

Los términos "polimorfo" y "forma polimórfica" se usan indistintamente y se refieren a diferentes formas cristalinas de un solo compuesto. Es decir, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular, sin embargo, cada polimorfo puede tener propiedades físicas en estado sólido distintas. Por lo tanto, un único compuesto puede dar lugar a una variedad de formas polimórficas donde cada forma tiene propiedades físicas de estado sólido diferentes y distintas, tales como diferentes perfiles de solubilidad, tasas de disolución, temperaturas de punto de fusión, fluidez y/o diferentes picos de difracción de rayos X.

El término "amorfo" significa un sólido en estado no cristalino. Los sólidos amorfos son disposiciones desordenadas de moléculas y, por lo tanto, no poseen una red cristalina o celda unitaria distinguible y, en consecuencia, no tienen un ordenamiento de largo alcance definible. Las formas en estado sólido pueden determinarse mediante microscopía de luz polarizada, difracción de polvo de rayos X ("XRPD", por sus siglas en inglés), calorimetría diferencial de barrido ("DSC", por sus siglas en inglés), u otras técnicas estándar conocidas por los expertos en la técnica.

Como se usa en la presente, un compuesto es ‘‘sustancialmente puro’’ si el compuesto contiene una cantidad insignificante de otros componentes. Tales componentes pueden incluir, por ejemplo, materiales de partida, disolventes residuales, otras formas polimórficas o cristalinas, el enantiómero opuesto, otras formas de sal, otros solvatos, o cualquier otra impureza que pueda resultar de la preparación, aislamiento y/o recristalización de los compuestos proporcionados en la presente. En algunas modalidades, los otros componentes pueden incluir, por ejemplo, materiales de partida, disolventes residuales, otras formas polimórficas o cristalinas, el enantiómero opuesto, otras formas de sal, o cualquier otra impureza que pueda resultar de la preparación, aislamiento y/o recristalización de los compuestos proporcionados en la presente. En algunas modalidades, una forma cristalina de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es ‘‘sustancialmente pura’’ si la forma cristalina consiste en al menos aproximadamente 95 % en peso de la forma cristalina. En algunas modalidades, una forma cristalina de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es ‘‘sustancialmente pura’’ si la forma cristalina constituye al menos aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, o aproximadamente 99,5 % en peso de la forma cristalina.

La frase ‘‘cantidad terapéuticamente efectiva’’ significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un sujeto que lo necesita, es suficiente para (i) tratar una enfermedad o trastorno asociado a la proteína PI3Kα, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii)

retrasar el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descritos en la presente.

El término "composición farmacéutica" como se usa en la presente pretende abarcar un producto que comprende el (los) ingrediente(s) activo(s) y el (los) ingrediente(s) inerte(s) que componen el portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complexación o agregación de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción abarcan cualquier composición hecha mezclando un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material farmacéuticamente aceptable, composición o vehículo, tal como un agente de relleno, diluyente, portador, disolvente o material encapsulante líquido o sólido. En una modalidad, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para usarse en contacto con el tejido u órgano de humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, u otros problemas o complicaciones, proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. *Ver, p. ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed*.; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.*; Rowe *et al.*, Eds.; The Pharmaceutical Press y la American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of*

Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.*; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL 2009.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y propiedades del compuesto. En ciertos casos, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen al hacer reaccionar un compuesto descrito en la presente, con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y lo similar. En algunos casos, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen al hacer reaccionar un compuesto que tiene el grupo ácido descrito en la presente con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o una sal de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o magnesio, una sal de bases orgánicas tales como diciclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, y lo similar, o por otros métodos anteriormente determinados. Las sales farmacológicamente aceptables no se limitan específicamente a si puedan usarse en medicamentos. Los ejemplos de una sal que los compuestos descritos en la presente forman con una base incluyen lo siguiente: sales de estos con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio; sales de estos con bases orgánicas tales como metilamina, etilamina y etanolamina; sales de estos con aminoácidos básicos tales como lisina y ornitina; y sal de amonio. Las sales pueden ser sales de adición de ácidos, que se

ejemplifican específicamente por sales de adición de ácidos con lo siguiente: ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido hidrobrómico, ácido hidroyódico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico: ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y ácido etanosulfónico; aminoácidos ácidos tales como el ácido aspártico y el ácido glutámico.

El término ‘‘solvato farmacéuticamente aceptable’’ se refiere a un solvato de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y propiedades del compuesto. Un solvato es un sólido cristalino que contiene moléculas de solvente dentro de su entramado cristalino. Las formas solvatadas de un compuesto pueden, en algunos casos, alterar favorablemente las propiedades del compuesto, tales como solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución y comportamiento mecánico. Un solvato ilustrativo es un hidrato, que es un solvato de agua. Cuando se conoce el número promedio de moléculas de agua presentes en cada unidad repetitiva (es decir, celda unitaria) de la celosía cristalina de un hidrato, el hidrato se fija con un prefijo que denota el número promedio de moléculas de agua en cada celda unitaria. Por ejemplo, un monohidrato contiene un promedio de una molécula de agua por unidad de célula, un dihidrato contiene un promedio de dos moléculas de agua por unidad de célula, y un hemihidrato contiene un promedio de la mitad de una molécula de agua por unidad de célula. Para obtener más información, ver, p. ej., K.R. Morris, *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* 1999, páginas 125-181; Jeffrey, G.A. *Acc. Chem. Res.* 1969, 344-352; *Rev. Pure Appl. Chem.*, 1963, 50-90; *Encyclopedia of*

Pharmaceutical Technology, 1993, 7, páginas 393-441, cada una de las cuales se incorpora en la presente en su totalidad.

El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en el presente documento con otros componentes químicos (denominados colectivamente en el presente documento como "excipientes farmacéuticamente aceptables"), tales como portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y/o agentes espesantes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Existen múltiples técnicas para administrar un compuesto en la técnica que incluyen, pero no se limitan a: administración rectal, oral, intravenosa, aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

Como se usa en la presente, el "sujeto" se refiere a cualquier animal, que incluye a los mamíferos tales como primates (p. ej., humanos), ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos, primates, y humanos. En algunas modalidades, el sujeto es un humano. En algunas modalidades, el sujeto ha experimentado y/o presentado al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir.

Como se usan en la presente, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a medidas terapéuticas o paliativas. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, el alivio, total o parcial, de los síntomas asociados con una enfermedad, trastorno o afección, la disminución del alcance de la enfermedad, el estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad (p. ej., uno o más síntomas de la enfermedad) y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable

o indetectable. “Tratamiento” también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento.

Los detalles de una o más modalidades de la descripción se establecen en las figuras adjuntas y la descripción más abajo. Otras características y ventajas de la presente descripción serán evidentes de la descripción y figuras, y de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 ilustra imágenes de microscopía de luz polarizada (PLM, por sus siglas en inglés) de sólidos del Compuesto A previo a los experimentos de cristalización.

Figura 2. ilustra el difractograma de XRPD de sólidos del Compuesto A previo a los experimentos de cristalización, asignado como Forma 1*.

Figura 3. ilustra el termograma de análisis termogravimétrico/calorimetría diferencial de barrido (TGA/DSC) de sólidos del Compuesto A previo a los experimentos de cristalización, asignado como Forma 1*.

La Figura 4 ilustra el difractograma de XRPD del Compuesto A, Forma 1 hemihidrato preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 10.

La Figura 5 ilustra el difractograma de XRPD del Compuesto A, Forma 1*.

La Figura 6 ilustra el difractograma de XRPD del Compuesto A, Forma 2.

La Figura 7 ilustra el difractograma de XRPD del Compuesto A, Forma 3.

La Figura 8 ilustra el difractograma de XRPD del Compuesto A, Forma 4.

La Figura 9 ilustra imágenes de microscopía de luz polarizada (PLM) de la Forma 1 obtenidas del proceso de cristalización del Ejemplo 9, después del secado y equilibrio en condiciones ambientales (ver el Ejemplo 12).

La Figura 10 ilustra el espectro infrarrojo (IR, por sus siglas en inglés) de la Forma 1 obtenido a partir del proceso de cristalización del Ejemplo 9, después del secado y equilibrio en condiciones ambientales (ver el Ejemplo 12).

La Figura 11 ilustra el espectro de ^{1}H-NMR de la Forma 1 obtenido del proceso de cristalización del Ejemplo 9, después del secado y equilibrio en condiciones ambientales (ver el Ejemplo 12).

La Figura 12 ilustra el espectro de ^{19}F-NMR de la Forma 1 obtenido del proceso de cristalización del Ejemplo 9, después del secado y equilibrio en condiciones ambientales (ver el Ejemplo 12).

La Figura 13 ilustra difractogramas de XRPD de la sal de mesilato del Compuesto A formada en el Ejemplo 2, Procedimiento A: (A) submuestra de sal de mesilato tomada durante la cristalización, (B) sal de mesilato húmeda, (C) sal de mesilato después del secado, (D) referencia de sal de mesilato húmeda, y (E) referencia de sal de mesilato seco.

La Figura 14 ilustra el termograma de TG/DSC de la sal de mesilato del Compuesto A formada en el Ejemplo 2, Procedimiento A.

La Figura 15 ilustra difractogramas de XRPD de la sal de mesilato del Compuesto A suspendida en diferentes reguladores de pH durante 1 h en estudios de desproporción (Ejemplo 2, Procedimiento B).

La Figura 16 ilustra el difractograma de XRPD del Compuesto A amorfo (liofilizado) usado como entrada para la exploración primaria de polimorfos (Ejemplo 5) y otros experimentos de cristalización junto con el XRPD de la Forma 1* como referencia.

La Figura 17 ilustra los difractogramas de XRPD de formas cristalinas del Compuesto A obtenidas en la exploración primaria de polimorfos (Ejemplo 5): 1-butanol (Forma 1*), 1-propanol:agua 50:50 (Forma 1), y 2-propanol:agua 80:20 (Forma 1).

La Figura 18 ilustra los difractogramas de XRPD de formas cristalinas del Compuesto A obtenidas en la exploración primaria de polimorfos (Ejemplo 5): acetato de isopropilo:heptano 70:30 (Forma 3), acetato de isopropilo:heptano:acetonitrilo:agua 68:30:1:1 (Forma 3), metanol:agua 80:20 (Forma 1); metil isopropil cetona (Forma 3), y tetrahidrofurano THF (Forma 3).

La Figura 19 ilustra los difractogramas de XRPD del Compuesto A, Forma 1 obtenidos a partir de MeOH/agua en los experimentos preliminares de cristalización (Ejemplo 8) antes y después de la molienda junto con el XRPD de una impureza conocida (Impureza 1) en el Compuesto A.

La Figura 20 ilustra los difractogramas de XRPD del Compuesto A, Forma 1 obtenidos a partir de ETOH/agua en los experimentos preliminares de cristalización (Ejemplo 8) antes y después de la molienda junto con el XRPD de una impureza conocida (Impureza 1) en el Compuesto A.

La Figura 21 ilustra los difractogramas de XRPD del Compuesto A, Forma húmeda 1 (previo al secado) obtenidos durante la optimización del proceso de cristalización en el Ejemplo 9, Protocolo A antes y después de la molienda junto con el XRPD de una impureza conocida (Impureza 1) en el Compuesto A.

La Figura 22 ilustra los difractogramas de XRPD del Compuesto A, Forma 1 obtenidos durante la optimización del proceso de cristalización en el Ejemplo 9, Protocolo B antes y después de la molienda junto con el XRPD de una impureza conocida (Impureza 1) en el Compuesto A.

La Figura 23 ilustra los difractogramas de XRPD del Compuesto A, Forma sólida húmeda y seca 1 obtenido durante la optimización del proceso de cristalización en el Ejemplo 9, Protocolo C antes y después de la molienda junto con el XRPD de una impureza conocida (Impureza 1) en el Compuesto A.

La Figura 24 ilustra los difractogramas de XRPD del Compuesto A, Forma húmeda 1 (previo al secado) obtenidos durante la optimización del proceso de cristalización en el Ejemplo 9, Protocolo D antes y después de la molienda junto con el XRPD de una impureza conocida (Impureza 1) en el Compuesto A.

La Figura 25 ilustra los difractogramas de XRPD de sólidos del Compuesto A en experimentos de suspensión competitivos (Ejemplo 11): los marcos superiores muestran referencias de la Forma 1* y la Forma 1; (A) 2-propanol:agua 20:80 4 días a 50 °C muestra la Forma 1 y traza de la Forma 1*; (B) 2-propanol:agua 20:80 10 días a 50 °C muestra la Forma 1 solamente.

La Figura 26 ilustra los difractogramas de XRPD de sólidos del Compuesto A en experimentos de suspensión competitivos (Ejemplo 11): los marcos superiores muestran referencias de la Forma 1* y la Forma 1; (A) los sólidos obtenidos a partir de 2-propanol:agua 20:80 después de 4 días a 20 °C muestran la Forma 1 y trazas de la Forma 1*, (B) los sólidos obtenidos a partir de 2-propanol:agua 20:80 durante 10 días a 20 °C muestran la Forma 1 con trazas de la Forma 1*.

La Figura 27 ilustra los difractogramas de XRPD de sólidos del Compuesto A en el estudio de estabilidad (Ejemplo 12): los marcos superiores muestran la referencia de la Forma 1 y el sólido sobresecado (Forma 4); los dos marcos inferiores muestran que el Compuesto A sólido sobresecado (Forma 4) vuelve a la Forma 1 cuando se expone a condiciones ambientales y una humedad relativa del 60 %.

La Figura 28 ilustra el termograma de TG/DSC de sólidos (confirmado como la Forma 1 por XRPD, ver la Figura 27) obtenido después de los protocolos de equilibrio (Ejemplo 12).

La Figura 29 ilustra el termograma DSC (primer ciclo de calor) de sólidos (confirmado como la Forma 1 por XRPD, ver la Figura 27) obtenido después de los protocolos de equilibrio (Ejemplo 12).

La Figura 30 ilustra el termograma DSC (primer ciclo de enfriamiento) de sólidos (confirmado como la Forma 1 por XRPD, ver la Figura 27) obtenido después de los protocolos de equilibrio (Ejemplo 12).

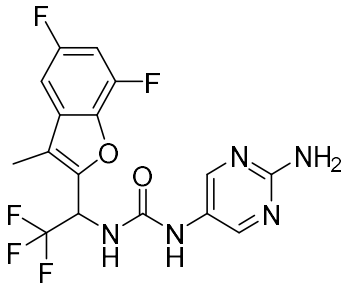
La Figura 31 ilustra el termograma DSC (segundo ciclo de calor) de sólidos (confirmado como la Forma 1 por XRPD, ver la Figura 27) obtenido después de los protocolos de equilibrio (Ejemplo 12).

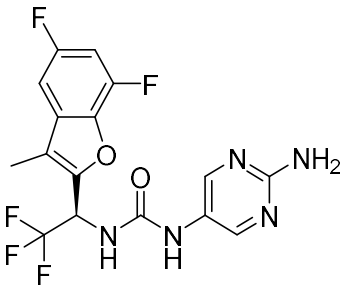
La Figura 32 ilustra los gráficos de sorción dinámica de vapor (DVS, por sus siglas en inglés) de sólidos (confirmados como la Forma 1 por XRPD, ver la Figura 27) obtenidos después de los protocolos de equilibrio (Ejemplo 12); (A) gráfico cinético; (B) gráfico de isoterma.

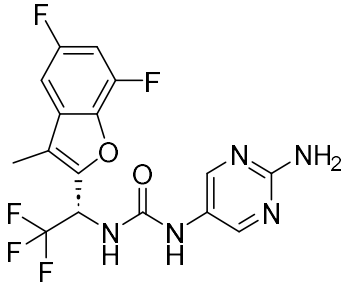
La Figura 33 ilustra los difractogramas de XRPD de sólidos (confirmados como la Forma 1 por XRPD, ver la Figura 27) obtenidos después de los protocolos de equilibrio (Ejemplo 12) después de la molienda de 90 a 540 segundos.

La Figura 34 ilustra el termograma de TG/DSC de sólidos (confirmado como la Forma 3 por XRPD) obtenido a partir de la exploración de polimorfos (Ejemplo 5, Procedimiento A) a partir de acetato de isopropilo:heptano:acetonitrilo:agua 68:30:1:1 % v/v/v/v.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se describe en la presente 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea  .

Se describe en la presente (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea  (también denominado "Compuesto A").

Se describe en la presente (S)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea  .

Se describen en la presente formas cristalinas de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea.

En algunas modalidades, las formas cristalinas de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea son formas cristalinas de urea racémica, no racémica (es decir, escalémica), (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-

difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea o (S)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, las formas cristalinas de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea son formas cristalinas de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, las formas cristalinas de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea son formas cristalinas de (S)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea.

En algunas modalidades, las formas cristalinas de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea son formas cristalinas de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea racémica. En algunas modalidades, las formas cristalinas de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea son formas cristalinas de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea.

También se proporciona en la presente (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea amorfa. En algunas modalidades, la (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea amorfa se caracteriza por el patrón de XRPD que es sustancialmente el mismo que el que se muestra en la Figura 16.

Estas formas cristalinas son útiles, p. ej., para tratar una afección, enfermedad o trastorno en el que una activación aumentada (p. ej., excesiva) de PI3Kα contribuye a la patología y/o los síntomas y/o la progresión de la afección, enfermedad o trastorno (p. ej., cáncer) en un sujeto (p. ej., un ser humano). Esta descripción también proporciona

composiciones que contienen las mismas así como métodos de uso y elaboración de las mismas.

Algunas modalidades proporcionan una forma cristalina de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea (también denominado en la presente "Compuesto A"), o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de esta. En algunas modalidades, 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. En algunas modalidades, 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 hidrato. En algunas modalidades, 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 hemihidrato.

Algunas modalidades proporcionan una forma cristalina de (S)-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 algunas modalidades, la (S)-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. En algunas modalidades, la (S)-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 hidrato. En algunas modalidades, la (S)-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 hemihidrato.

Algunas modalidades proporcionan una forma cristalina de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea racémica, o una sal

farmacéuticamente aceptable y/o solvato de esta. En algunas modalidades, la 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea racémica está presente en forma de un solvato farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea racémica está presente en forma de un hidrato. En algunas modalidades, la 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea racémica está presente en forma de un hemihidrato.

Algunas modalidades proporcionan una forma cristalina de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea no racémica, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato de esta. En algunas modalidades, la 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea no racémica está presente en forma de un solvato farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea no racémica está presente en forma de un hidrato. En algunas modalidades, la 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea no racémica está presente en forma de un hemihidrato.

El experto en la técnica reconocerá que las intensidades relativas de los picos del patrón de difracción de polvo de rayos X pueden variar dependiendo de la técnica de preparación de la muestra, la distribución del tamaño del cristal, los diversos filtros usados, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento particular empleado. En consecuencia, dependiendo del tipo de instrumento y de los ajustes empleados (que incluyen los filtros), pueden observarse nuevos picos en patrones obtenidos posteriormente; o picos observados en patrones obtenidos previamente pueden tener

intensidades relativas insignificantes (y, por lo tanto, pueden no observarse) en patrones obtenidos posteriormente. Como tal, la ausencia de uno o más de los picos de intensidad relativa más bajos descritos anteriormente puede no, por sí sola, establecer que una forma polimórfica particular (p. ej., Forma 1, Forma 1*, Forma 2, Forma 3 o Forma 4) no esté presente (p. ej., en una muestra). Sin embargo, la presencia de los picos de intensidad relativa más bajos descritos anteriormente puede, en general, usarse para establecer adicionalmente la presencia de una forma polimórfica particular (p. ej., Forma 1, Forma 1*, Forma 2, Forma 3 o Forma 4) en una muestra.

Forma 1

En algunas modalidades, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que tiene un pico a 18,3 ± 0,2 grados 2θ. Para facilitar la exposición, la forma antes mencionada se denomina en la presente "Forma 1". El patrón de difracción de polvo de rayos X de la Forma 1 también puede incluir uno o más picos característicos adicionales.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 6,4 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 6,4 ± 0,2 grados 2θ tiene la intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 15,8 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 15,8 ± 0,2 grados 2θ tiene la segunda intensidad relativa.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 18,3 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 18,3 ± 0,2 grados 2θ tiene la tercera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 22,3 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 22,3 ± 0,2 grados 2θ tiene la cuarta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 20,8 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 20,8 ± 0,2 grados 2θ tiene la quinta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 19,3 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 19,3 ± 0,2 grados 2θ tiene la sexta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 24,0 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 24,0 ± 0,2 grados 2θ tiene la séptima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 26,9 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 26,9 ± 0,2 grados 2θ tiene la octava intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 14,6 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 14,6 ± 0,2 grados 2θ tiene la novena intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 31,3 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 31,3 ± 0,2 grados 2θ tiene la décima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 28,3 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 28,3 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo primera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 29,2 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 29,2 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo segunda intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 22,8 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 22,8 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo tercera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 28,0 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 28,0 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo cuarta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 25,3 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 25,3 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo quinta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 21,5 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 21,5 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo sexta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 19,9 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 19,9 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo séptima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 27,6 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 27,6 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo octava intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 20,5 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 20,5 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo novena intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 21,8 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 21,8 ± 0,2 grados 2θ tiene la vigésima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 25,1 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 25,1 ± 0,2 grados 2θ tiene la vigésimo primera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 25,8 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 25,8 ± 0,2 grados 2θ tiene la vigésimo segunda intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1, y en donde el patrón de XRPD tiene picos (±0,2 grados 2θ) a 6,4, 15,8, y 18,3.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1, y en donde el patrón de XRPD tiene picos (±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.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1, y en donde el patrón de XRPD tiene picos (±0,2 grados 2θ) a 6,4, 15,8, 18,3, 22,3, 20,8, 19,3, 24,0, 26,9, 14,6, 31,3, 28,3, 29,2, 22,8, 28,0, 25,3, 21,5, 19,9, 27,6, 20,5, 21,8, 25,1, y 25,8.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1, caracterizada por un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 4.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1 que tiene una curva de análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés) caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % (p. ej., aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 3 %, o aproximadamente 2,3 %) a aproximadamente 70 °C a aproximadamente 140 °C (p. ej., aproximadamente 90 °C a aproximadamente 130 °C, aproximadamente 90 °C a aproximadamente 120 °C, aproximadamente 90 °C a aproximadamente 115 °C, aproximadamente 100 °C a aproximadamente 140 °C, aproximadamente 110 °C a aproximadamente 140 °C, aproximadamente 100 °C a aproximadamente 120 °C, aproximadamente 105 °C a aproximadamente 120 °C, aproximadamente 109 °C a aproximadamente 115 °C, aproximadamente 75 °C a aproximadamente 125 °C, aproximadamente 85 °C a aproximadamente 113 °C, aproximadamente 85 °C a aproximadamente 105 °C, o aproximadamente 112 °C. En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1 que tiene una curva de análisis termogravimétrico (TGA) caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 2,3 % a aproximadamente 112,5 °C. En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1 que tiene una curva de análisis termogravimétrico (TGA) caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 2,3 % a aproximadamente 85 °C a aproximadamente 113 °C.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1 que tiene una curva de TGA caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 5 % a aproximadamente 30 % (p. ej., aproximadamente 5 % a aproximadamente 27 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 22 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 25 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 22 %, aproximadamente 14 % a aproximadamente 20 %, o aproximadamente 17,6 %) a aproximadamente 150 °C a aproximadamente 250 °C (p. ej., aproximadamente 230 a aproximadamente 260 °C, aproximadamente 230 °C a aproximadamente 250 °C, aproximadamente 162 °C a aproximadamente 248 °C, aproximadamente 230 °C a aproximadamente 240 °C, aproximadamente 240 °C a aproximadamente 260 °C, aproximadamente 240 °C a aproximadamente 250 °C, aproximadamente 242 °C a aproximadamente 248 °C, o aproximadamente 245 °C). En algunas modalidades, 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. En algunas modalidades, 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 162 °C a aproximadamente 248 °C.

En algunas modalidades, 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. En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1 que tiene un termograma de termogravimetría/calorimetría diferencial de barrido (TG/DSC) que es sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 28.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1 que tiene un primer termograma de ciclo de calor de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene un evento endotérmico que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 105 °C y un pico de aproximadamente 129 °C, un evento endotérmico que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 158 °C y un pico de aproximadamente 162 °C y un evento endotérmico que tiene un inicio de temperatura de aproximadamente 174 °C y un pico de aproximadamente 177 °C.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1 que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que es sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 29.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1 que tiene una curva de DSC que es sustancialmente la misma que la mostrada en la Figura 29.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1 que tiene un termograma de primer ciclo de enfriamiento de la DSC caracterizado por un único evento exotérmico con una temperatura de inicio de 151 °C y una temperatura pico de 147 °C.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1 que tiene un termograma de primer ciclo de enfriamiento de la DSC sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 30.

En algunas modalidades, la Forma 1 es un hemihidrato.

En algunas modalidades, el exceso enantiomérico (ee, por sus siglas en inglés) de la Forma cristalina 1 es al menos 90 % (p. ej., al menos 92 %, al menos 94 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o aproximadamente 100 %.

En algunas modalidades, la Forma 1 es sustancialmente pura.

*Forma 1**

En algunas modalidades, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que tiene un pico a 6,3 ± 0,2 grados 2θ. Para facilitar la exposición, la forma antes mencionada se denomina en la presente "Forma 1*". El patrón de difracción de polvo de rayos X de la Forma 1* también puede incluir uno o más picos característicos adicionales.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 6,3 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 6,3 ± 0,2 grados 2θ tiene la intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 15,8 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 15,8 ± 0,2 grados 2θ tiene la segunda intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 20,8 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 20,8 ± 0,2 grados 2θ tiene la tercera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 15,9 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 15,9 ± 0,2 grados 2θ tiene la cuarta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 19,8 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 19,8 ± 0,2 grados 2θ tiene la quinta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 19,3 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 19,3 ± 0,2 grados 2θ tiene la sexta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 28,0 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 28,0 ± 0,2 grados 2θ tiene la séptima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 27,6 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 27,6 ± 0,2 grados 2θ tiene la octava intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 24,0 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 24,0 ± 0,2 grados 2θ tiene la novena intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 22,1 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 22,1 ± 0,2 grados 2θ tiene la décima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 29,2 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 29,2 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo primera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 26,4 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 26,4 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo segunda intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 21,6 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 21,6 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo tercera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 14,4 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 14,4 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo cuarta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 14,5 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 14,5 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo quinta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 26,1 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 26,1 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo sexta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 28,6 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 28,6 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo séptima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 20,3 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 20,3 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo octava intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 31,2 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 31,2 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo novena intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 26,8 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 26,8 ± 0,2 grados 2θ tiene la vigésima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 18,9 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 18,9 ± 0,2 grados 2θ tiene la vigésimo primera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1* tiene un pico a 31,5 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 31,5 ± 0,2 grados 2θ tiene la vigésimo segunda intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1*, y en donde el patrón de XRPD tiene picos (± 0,2 grados 2θ) a 6,3, 15,8 y 20,8.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1*, y en donde el patrón de XRPD tiene picos (± 0,2 grados 2θ) a 6,3, 15,8, 20,8, 15,9, 19,8, 19,3, 28,0, 27,6, 24,0, y 22,1.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1*, y en donde el patrón de XRPD tiene picos (± 0,2 grados 2θ) a 6,3, 15,8, 20,8, 15,9, 19,8, 19,3, 28,0, 27,6, 24,0, 22,1, 29,2, 26,4, 21,6, 14,4, 14,5, 26,1, 28,6, 20,3, 31,2, 26,8, 18,9, y 31,5.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1*, caracterizada por un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 2.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1* que tiene un termograma de TG/DSC caracterizado por múltiples eventos de pérdida de peso previos a la degradación, con una pérdida de peso de aproximadamente 2,5 % entre aproximadamente 72 °C y aproximadamente 114 °C (teóricamente equivalente a 0,5

moles de agua), una pérdida de peso de aproximadamente 2,2 % entre aproximadamente 147 °C y aproximadamente 185 °C (teóricamente equivalente a 0,5 moles de agua) y una pérdida de peso de aproximadamente 12,2 % entre aproximadamente 185 °C y aproximadamente 252 °C.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1* que tiene una curva de análisis termogravimétrico (TGA) caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % (p. ej., aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 3 %, o aproximadamente 2,5 %) a aproximadamente 60 °C a aproximadamente 140 °C (p. ej., aproximadamente 65 °C a aproximadamente 125 °C, a aproximadamente 70 °C a aproximadamente 120 °C, o aproximadamente 72 °C a aproximadamente 114 °C. En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1* que tiene una curva de análisis termogravimétrico (TGA) caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 72 °C y 114 °C.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1* que tiene una curva de análisis termogravimétrico (TGA) caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % (p. ej., aproximadamente 1 % a aproximadamente 23 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 %, aproximadamente 12 % a aproximadamente 13 %, o aproximadamente 12,2 %) a aproximadamente 165 °C a aproximadamente 275 °C (p. ej., aproximadamente 175 °C a aproximadamente 265 °C, a aproximadamente 180 °C a aproximadamente 260 °C, o aproximadamente 185 °C a aproximadamente 252 °C). En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1* que tiene una curva de análisis termogravimétrico (TGA)

caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 12,2 % a aproximadamente 185 °C a aproximadamente 252 °C.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1* que tiene una curva de TGA que es sustancialmente la misma que la mostrada en la Figura 3. En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1* que tiene un termograma de termogravimetría/calorimetría diferencial de barrido (TG/DSC) que es sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 3.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1* que tiene un termograma de TG/DSC caracterizado por un evento endotérmico que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 86 °C y un pico a aproximadamente 102 °C, un evento endotérmico que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 154 °C y un pico a aproximadamente 158 °C, y un evento endotérmico que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 172 °C y un pico a aproximadamente 176 °C. En algunas modalidades, la curva de termograma de TG/DSC se caracteriza por un evento endotérmico que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 294 °C (pico a aproximadamente 301 °C) que está, en algunas modalidades, asociado con la degradación.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1* que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que es sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 3.

En algunas modalidades, la Forma 1* es un hemihidrato.

En algunas modalidades, el exceso enantiomérico (ee) de la Forma 1* es al menos 90 % (p. ej., al menos 92 %, al menos 94 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o aproximadamente 100 %.

En algunas modalidades, la Forma 1* es sustancialmente pura.

Forma 2

En algunas modalidades, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que tiene un pico a 6,2 ± 0,2 grados 2θ. Para facilitar la exposición, la forma antes mencionada se denomina en la presente "Forma 2". El patrón de difracción de polvo de rayos X de la Forma 2 también puede incluir uno o más picos característicos adicionales.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 6,2 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 6,2 ± 0,2 grados 2θ tiene la intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 15,2 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 15,2 ± 0,2 grados 2θ tiene la segunda intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 15,3 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 15,3 ± 0,2 grados 2θ tiene la tercera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 20,9 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 20,9 ± 0,2 grados 2θ tiene la cuarta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 21,9 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 21,9 ± 0,2 grados 2θ tiene la quinta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 22,0 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 22,0 ± 0,2 grados 2θ tiene la sexta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 21,0 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 21,0 ± 0,2 grados 2θ tiene la séptima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 18,7 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 18,7 ± 0,2 grados 2θ tiene la octava intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 18,7 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 18,7 ± 0,2 grados 2θ tiene la novena intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 26,9 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 26,9 ± 0,2 grados 2θ tiene la décima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 24,0 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 24,0 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo primera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 21,1 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 21,1 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo segunda intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 27,4 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 27,4 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo tercera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 28,0 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 28,0 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo cuarta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 14,7 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 14,7 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo quinta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 20,6 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 20,6 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo sexta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 19,9 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 19,9 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo séptima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 19,4 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 19,4 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo octava intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 21,5 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 21,5 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo novena intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 17,7 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 17,7 ± 0,2 grados 2θ tiene la vigésima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 26,0 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 26,0 ± 0,2 grados 2θ tiene la vigésimo primera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 2 tiene un pico a 28,3 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 28,3 ± 0,2 grados 2θ tiene la vigésimo segunda intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 2, y en donde el patrón de XRPD tiene picos (±0,2 grados 2θ) a 6,2, 15,2 y 15,3.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 2, y en donde el patrón de XRPD tiene picos (±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.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 2, y en donde el patrón de XRPD tiene picos (±0,2 grados 2θ) a 6,2, 15,2, 15,3, 20,9, 21,9, 22,0, 21,0, 18,7, 18,7, 26,9, 24,0, 21,1, 27,4, 28,0, 14,7, 20,6, 19,9, 19,4, 21,5, 17,7, 26,0, y 28,3.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 2, caracterizada por un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 6.

En algunas modalidades, la Forma 2 es un hemihidrato.

En algunas modalidades, el exceso enantiomérico (ee) de la Forma 2 es al menos 90 % (p. ej., al menos 92 %, al menos 94 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o aproximadamente 100 %.

En algunas modalidades, la Forma 2 es sustancialmente pura.

Forma 3

En algunas modalidades, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que tiene un pico a 4,0 ± 0,2 grados 2θ. Para facilitar la exposición, la forma antes mencionada se denomina en la presente "Forma 3". El patrón de difracción de polvo de rayos X de la Forma 3 también puede incluir uno o más picos característicos adicionales.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 3 tiene un pico a 4,0 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 4,0 ± 0,2 grados 2θ tiene la intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 3 tiene un pico a 4,9 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 4,9 ± 0,2 grados 2θ tiene la segunda intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 3 tiene un pico a 25,8 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 25,8 ± 0,2 grados 2θ tiene la tercera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 3 tiene un pico a 21,4 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 21,4 ± 0,2 grados 2θ tiene la cuarta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 3 tiene un pico a 9,1 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 9,1 ± 0,2 grados 2θ tiene la quinta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 3 tiene un pico a 19,2 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 19,2 ± 0,2 grados 2θ tiene la sexta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 3 tiene un pico a 6,9 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 6,9 ± 0,2 grados 2θ tiene la séptima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 3 tiene un pico a 15,7 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 15,7 ± 0,2 grados 2θ tiene la octava intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 3 tiene un pico a 16,8 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 16,8 ± 0,2 grados 2θ tiene la novena intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 3 tiene un pico a 9,9 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 9,9 ± 0,2 grados 2θ tiene la décima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 3 tiene un pico a 14,3 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 14,3 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo primera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 3 tiene un pico a 23,9 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 23,9 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo segunda intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 3 tiene un pico a 6,2 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 6,2 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo tercera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 3 tiene un pico a 7,5 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 7,5 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo cuarta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 3 tiene un pico a 31,7 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 31,7 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo quinta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 3, y en donde el patrón de XRPD tiene picos (±0,2 grados 2θ) a 4,0, 4,9 y 25,8.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 3, y en donde el patrón de XRPD tiene picos (±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.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 3, y en donde el patrón de XRPD tiene picos (±0,2 grados 2θ) a 4,0, 4,9, 25,8, 21,4, 9,1, 19,2, 6,9, 15,7, 16,8, 9,9, 14,3, 23,9, 6,2, 7,5 y 31,7.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 3, caracterizada por un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 7.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 3 que tiene una curva de análisis termogravimétrico (TGA) caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % (p. ej., aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 3 %, o aproximadamente 2,4 %) a aproximadamente 20 °C a aproximadamente 180 °C (p. ej., aproximadamente 20 °C a aproximadamente 170 °C, aproximadamente 20 °C a aproximadamente 160 °C, aproximadamente 20 °C a aproximadamente 155 °C, aproximadamente 20 °C a aproximadamente 150 °C, aproximadamente 20 °C a aproximadamente 140 °C, aproximadamente 40 °C a aproximadamente 170 °C, aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C, aproximadamente 70 °C a aproximadamente 155 °C, o aproximadamente 70 °C a aproximadamente 155 °C. En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 3 que tiene una curva de análisis termogravimétrico (TGA) caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 2,4 % a aproximadamente 20 °C a aproximadamente 155 °C.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 3 que tiene una curva de TGA caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % (p. ej., aproximadamente 2 % a aproximadamente 8 %, aproximadamente 3 % a aproximadamente 7 %, aproximadamente 4 % a aproximadamente 6 %, aproximadamente 4 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 8 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 6 %, o aproximadamente 4,5 %) a aproximadamente 110 a aproximadamente 230 (p. ej., aproximadamente 120 °C a aproximadamente 220 °C, aproximadamente 140 °C a aproximadamente 210 °C, aproximadamente 150 °C a

aproximadamente 200 °C, o aproximadamente 155 °C a aproximadamente 195 °C). En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 3 que tiene una curva de TGA caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 4,5 % a aproximadamente 155 °C a aproximadamente 195 °C.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 3 que tiene una curva de TGA que es sustancialmente la misma que la mostrada en la Figura 34.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 3 que tiene una curva de DSC caracterizada por un evento endotérmico que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 162 °C y un pico a aproximadamente 173 °C. En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 3 que tiene una curva de DSC caracterizada por un evento endotérmico que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 274 °C y un pico a aproximadamente 283 °C. En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 3 que tiene una curva de DSC caracterizada por un evento endotérmico que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 162 °C y un pico a aproximadamente 173 °C, y un evento endotérmico que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 274 °C y un pico a aproximadamente 283 °C.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 3 que tiene un termograma de TG/DSC que es sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 34.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 3 que tiene una curva de TGA que es sustancialmente la misma que la mostrada en la Figura 34.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 3 que tiene una curva de DSC que es sustancialmente la misma que la mostrada en la Figura 34.

En algunas modalidades, la Forma 3 es anhidra.

En algunas modalidades, el exceso enantiomérico (ee) de la Forma 3 es al menos 90 % (p. ej., al menos 92 %, al menos 94 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o aproximadamente 100 %.

En algunas modalidades, la Forma 3 es sustancialmente pura.

Forma 4

En algunas modalidades, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que tiene un pico a 6,3 ± 0,2 grados 2θ (p. ej., 6,3 ± 0,2 grados 2θ y 20,9 ± 0,2 grados 2θ). Para facilitar la exposición, la forma antes mencionada se denomina en la presente "Forma 4". El patrón de difracción de polvo de rayos X de la Forma 4 también puede incluir uno o más picos característicos adicionales.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico a 6,3 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 6,3 ± 0,2 grados 2θ tiene la intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico a 20,9 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 20,9 ± 0,2 grados 2θ tiene la segunda intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico a 15,5 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 15,5 ± 0,2 grados 2θ tiene la tercera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico a 24,1 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 24,1 ± 0,2 grados 2θ tiene la cuarta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico a 21,5 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 21,5 ± 0,2 grados 2θ tiene la quinta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico en 27,7 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 27,7 ± 0,2 grados 2θ tiene la sexta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico a 15,8 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 15,8 ± 0,2 grados 2θ tiene la séptima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico a 14,9 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 14,9 ± 0,2 grados 2θ tiene la octava intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico a 20,5 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 20,5 ± 0,2 grados 2θ tiene la novena intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico a 26,9 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 26,9 ± 0,2 grados 2θ tiene la décima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico a 19,9 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 19,9 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo primera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico a 19,3 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 19,3 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo segunda intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico a 28,1 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 28,1 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo tercera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico a 28,4 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 28,4 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo cuarta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico a 3,1 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 3,1 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo quinta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico a 27,3 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 27,3 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo sexta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico a 22,1 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 22,1 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo séptima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico a 25,0 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 25,0 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo octava intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico a 29,1 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 29,1 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo novena intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico a 30,8 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 30,8 ± 0,2 grados 2θ tiene la vigésima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico a 19,0 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 19,0 ± 0,2 grados 2θ tiene la vigésimo primera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 4 tiene un pico a 18,0 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 18,0 ± 0,2 grados 2θ tiene la vigésimo segunda intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 4, y en donde el patrón de XRPD tiene picos (± 0,2 grados 2θ) a 6,3, 20,9 y 15,5.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 4, y en donde el patrón de XRPD tiene picos (± 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.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 4, y en donde el patrón de XRPD tiene picos (± 0,2 grados 2θ) a 6,3, 20,9, 15,5, 24,1, 21,5, 27,7, 15,8, 14,9, 20,5, 26,9, 19,9, 19,3, 28,1, 28,4, 3,1, 27,3, 22,1, 25,0, 29,1, 30,8, 19,0, y 18,0.

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 4, caracterizada por un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 8.

En algunas modalidades, el exceso enantiomérico (ee) de la Forma 4 es al menos 90 % (p. ej., al menos 92 %, al menos 94 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o aproximadamente 100 %.

En algunas modalidades, la Forma 4 es sustancialmente pura.

Sal de mesilato

En algunas modalidades, la forma cristalina es una sal de mesilato que tiene un termograma de TG/DSC que es sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 14. En algunas modalidades, la forma cristalina es una sal de mesilato que tiene un termograma de TG/DSC caracterizado por un evento endotérmico con una temperatura de inicio de 200 °C y una temperatura pico de 207 °C.

Métodos de preparación de la Forma 1

También pueden encontrarse métodos para preparar (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, p. ej., en la solicitud publicada en PCT WO 2022/265993, presentada el 13 de junio de 2022; y la solicitud provisional núm. 63/532.695, presentada el 15 de agosto de 2023, ambas incorporadas en la presente en su totalidad.

Como podrá apreciar el experto en la técnica, otros métodos para sintetizar (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, formas cristalinas de esta, y solvatos cristalinos (p. ej., hidratos, (p. ej., hemihidratos))

serán evidentes para los expertos en la técnica. Las transformaciones de química sintética y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); TW. Greene y P.G.M. Wuts, *Grupos protectores en Síntesis Orgánica*, 2d. Ed., John Wiley y sus hijos (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de estas.

Métodos de preparación de la Forma 1

Forma 1 preparada por el Método 1

En algunas modalidades, 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 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;

(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.

Algunas modalidades proporcionan un método para preparar una Forma 1, 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 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;

(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.

En algunas modalidades, la Forma 1 tiene una o más características descritas en la presente y a continuación.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 6,4 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 6,4 ± 0,2 grados 2θ tiene la intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 15,8 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 15,8 ± 0,2 grados 2θ tiene la segunda intensidad relativa.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 18,3 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 18,3 ± 0,2 grados 2θ tiene la tercera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 22,3 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 22,3 ± 0,2 grados 2θ tiene la cuarta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 20,8 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 20,8 ± 0,2 grados 2θ tiene la quinta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 19,3 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 19,3 ± 0,2 grados 2θ tiene la sexta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 24,0 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 24,0 ± 0,2 grados 2θ tiene la séptima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 26,9 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 26,9 ± 0,2 grados 2θ tiene la octava intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 14,6 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 14,6 ± 0,2 grados 2θ tiene la novena intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 31,3 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 31,3 ± 0,2 grados 2θ tiene la décima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 28,3 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 28,3 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo primera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 29,2 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 29,2 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo segunda intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 22,8 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 22,8 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo tercera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 28,0 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 28,0 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo cuarta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 25,3 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 25,3 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo quinta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 21,5 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 21,5 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo sexta intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 19,9 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 19,9 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo séptima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 27,6 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 27,6 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo octava intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 20,5 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 20,5 ± 0,2 grados 2θ tiene la décimo novena intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 21,8 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 21,8 ± 0,2 grados 2θ tiene la vigésima intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 25,1 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 25,1 ± 0,2 grados 2θ tiene la vigésimo primera intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene un pico a 25,8 ± 0,2 grados 2θ. En algunas modalidades, el pico a 25,8 ± 0,2 grados 2θ tiene la vigésimo segunda intensidad relativa más alta.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene picos (±0,2 grados 2θ) a 6,4, 15,8 y 18,3.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene picos (±0,2 grados 2θ) a 6,4, 15,8, 18,3, 22,3, 20,8, 19,3, 24,0, 26,9, 14,6, y 31,3.

En algunas modalidades, el patrón de XRPD de la Forma 1 tiene picos (±0,2 grados 2θ) a 6,4, 15,8, 18,3, 22,3, 20,8, 19,3, 24,0, 26,9, 14,6, 31,3. 28,3, 29,2, 22,8, 28,0, 25,3, 21,5, 19,9, 27,6, 20,5, 21,8, 25,1, y 25,8.

En algunas modalidades, la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 4.

En algunas modalidades, la Forma 1 tiene una curva de análisis termogravimétrico (TGA) caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % (p. ej., aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 3 %, o aproximadamente 2,3 %) a aproximadamente 70 °C a aproximadamente 140 °C (p. ej., aproximadamente 90 °C a aproximadamente 130 °C, aproximadamente 90 °C a aproximadamente 120 °C, aproximadamente 90 °C a aproximadamente 115 °C, aproximadamente 100 °C a aproximadamente 140 °C, aproximadamente 110 °C a aproximadamente 140 °C, aproximadamente 100 °C a aproximadamente 120 °C, aproximadamente 105 °C a aproximadamente 120 °C, aproximadamente 109 °C a aproximadamente 115 °C, aproximadamente 75 °C a aproximadamente 125 °C, aproximadamente 85 °C a aproximadamente 113 °C, aproximadamente 85 °C a aproximadamente 105 °C, o aproximadamente 112 °C. En algunas modalidades, la Forma 1 tiene una curva de análisis termogravimétrico (TGA) caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 2,3 % a aproximadamente 112,5 °C. En algunas modalidades, la Forma 1 tiene una curva de análisis termogravimétrico (TGA) caracterizada por una

pérdida de peso de aproximadamente 2,3 % a aproximadamente 85 °C a aproximadamente 113 °C.

En algunas modalidades, la Forma 1 tiene una curva de TGA caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 5 % a aproximadamente 30 % (p. ej., aproximadamente 5 % a aproximadamente 27 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 22 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 25 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 22 %, aproximadamente 14 % a aproximadamente 20 %, o aproximadamente 17,6 %) a aproximadamente 150 °C hasta aproximadamente 250 °C (p. ej., aproximadamente 230 a aproximadamente 260 °C aproximadamente 230 °C a aproximadamente 250 °C, aproximadamente 162 °C a aproximadamente 248 °C, aproximadamente 230 °C a aproximadamente 240 °C, aproximadamente 240 °C a aproximadamente 260 °C, aproximadamente 240 °C a aproximadamente 250 °C, aproximadamente 242 °C a aproximadamente 248 °C, o aproximadamente 245 °C). En algunas modalidades, la Forma 1 tiene una curva de TGA caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 17,6 % a aproximadamente 245 °C. En algunas modalidades, la Forma 1 tiene una curva de TGA caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 17,6 % a aproximadamente 162 °C a aproximadamente 248 °C.

En algunas modalidades, la Forma 1 tiene una curva de TGA que es sustancialmente la misma que la mostrada en la Figura 28. En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1 que tiene un termograma de termogravimetría/calorimetría diferencial de barrido (TG/DSC) que es sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 28.

En algunas modalidades, la Forma 1 tiene un termograma de primer ciclo de calor de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene un evento endotérmico que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 105 °C y un pico de aproximadamente 129 °C, un evento endotérmico que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 158 °C y un pico de aproximadamente 162 °C y un evento endotérmico que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 174 °C y un pico de aproximadamente 177 °C.

En algunas modalidades, la Forma 1 tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que es sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 29.

En algunas modalidades, la Forma 1 tiene un termograma del primer ciclo de enfriamiento de la DSC caracterizado por un único evento exotérmico con una temperatura de inicio de 151 °C y una temperatura pico de 147 °C.

En algunas modalidades, la Forma 1 tiene un termograma del primer ciclo de enfriamiento de la DSC sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 30.

En algunas modalidades, la Forma 1 es un hemihidrato.

En algunas modalidades, el exceso enantiomérico (ee, por sus siglas en inglés) de la Forma cristalina 1 es al menos 90 % (p. ej., al menos 92 %, al menos 94 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o aproximadamente 100 %.

En algunas modalidades, la Forma 1 es sustancialmente pura.

En algunas modalidades, la (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, comprende la base libre de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-

difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la (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, es la base libre de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la (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, comprende (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea amorfa. En algunas modalidades, la (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, es amorfa (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la (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, comprende la forma amorfa de base libre de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la (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, es la forma amorfa de base libre de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la (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, comprende la Forma 1*. En algunas modalidades, la (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, es la Forma 1*.

En algunas modalidades, la disolución en la etapa (a) se realiza a aproximadamente 40 °C a 60 °C (p. ej., aproximadamente 45 °C a aproximadamente 55 °C, o aproximadamente 50 °C). En algunas modalidades, la disolución en la etapa (a) se realiza a aproximadamente 50 °C.

En algunas modalidades, la solución formada en la etapa (a) tiene una concentración de aproximadamente 0,08 g/ml a aproximadamente 1,65 g/ml (p. ej., aproximadamente 0,09 g/ml a aproximadamente 1,55 g/ml, aproximadamente 0,1 g/ml a aproximadamente 0,145 g/ml, aproximadamente 0,1 g/ml a aproximadamente 0,135 g/ml, aproximadamente 0,12 g/ml a aproximadamente 0,13 g/ml, o aproximadamente 0,125 g/ml). En algunas modalidades, la solución formada en la etapa (a) tiene una concentración de aproximadamente 0,125 g/ml.

En algunas modalidades, la etapa (a) comprende enfriar la solución a aproximadamente 30 °C a 50 °C (p. ej., aproximadamente 35 °C a aproximadamente 45 °C, o aproximadamente 40 °C). En algunas modalidades, la etapa (a) comprende enfriar la solución a aproximadamente 40 °C. En algunas modalidades, el enfriamiento se realiza a aproximadamente 0,1 °C por minuto a aproximadamente 5 °C por minuto (p. ej., de aproximadamente 0,5 °C por minuto a aproximadamente 2 °C por minuto, o aproximadamente 1 °C por minuto). En algunas modalidades, el enfriamiento se realiza a aproximadamente 1 °C por minuto.

En algunas modalidades, la relación volumen/volumen de agua añadida a la solución en la etapa (b) al isopropanol usado en la disolución en la etapa (a) es de

aproximadamente 2:1 a aproximadamente 6:1 (p. ej., de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 5:1, o aproximadamente 4:1). En algunas modalidades, la relación volumen/volumen de agua añadida a la solución en la etapa (b) al isopropanol usado en la disolución en la etapa (a) es de aproximadamente 4:1.

En algunas modalidades, aproximadamente 1/8 a aproximadamente 1/32 del agua se añade a la solución por hora. Se añade 1/16 de agua a la solución por hora. En algunas modalidades, se añade aproximadamente 1/16 de agua a la solución por hora.

En algunas modalidades, la temperatura de la mezcla en la etapa (c) se reduce a aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C (p. ej., aproximadamente 1 °C a aproximadamente 10 °C, aproximadamente 2 °C a aproximadamente 8 °C, aproximadamente 3 °C a aproximadamente 7 °C, o aproximadamente 5 °C). En algunas modalidades, la temperatura de la mezcla en la etapa (c) se reduce a aproximadamente 5 °C. En algunas modalidades, el primer período de tiempo es de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 24 horas (p. ej., aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 18 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 6 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 3 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 1,25 horas, aproximadamente 1 minuto, o aproximadamente 1 hora). En algunas modalidades, el primer período de tiempo es de aproximadamente 1 hora. En algunas modalidades, el primer período de tiempo es de aproximadamente 1 minuto.

En algunas modalidades, la temperatura de la mezcla en la etapa (d) se incrementa a aproximadamente 25 °C a aproximadamente 60 °C (p. ej., aproximadamente 25 °C a aproximadamente 50 °C, aproximadamente 30 °C a aproximadamente 60 °C, aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, aproximadamente 35 °C a aproximadamente 45 °C, o aproximadamente 5 °C). En algunas modalidades, la temperatura de la mezcla en la etapa (c) se incrementa a aproximadamente 40 °C. En algunas modalidades, el segundo período de tiempo es de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 24 horas (p. ej., aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 18 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 6 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 3 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 1,25 horas, aproximadamente 1 minuto, o aproximadamente 1 hora). En algunas modalidades, el segundo período de tiempo es de aproximadamente 1 hora. En algunas modalidades, el segundo período de tiempo es de aproximadamente 1 minuto.

En algunas modalidades, la temperatura de la mezcla en la etapa (e) se reduce a aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C (p. ej., aproximadamente 1 °C a aproximadamente 10 °C, aproximadamente 2 °C a aproximadamente 8 °C, aproximadamente 3 °C a aproximadamente 7 °C, o aproximadamente 5 °C). En algunas modalidades, la temperatura de la mezcla en la etapa (e) se reduce a aproximadamente 5 °C. En algunas modalidades, el tercer período de tiempo es de aproximadamente 1

minuto a aproximadamente 24 horas (p. ej., aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 18 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 6 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 3 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 1,25 horas, aproximadamente 6 horas a aproximadamente 18 horas, aproximadamente 6 horas a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 9 horas a aproximadamente 15 horas, aproximadamente 9 horas a aproximadamente 14 horas, aproximadamente 10 horas a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 10,5 horas a aproximadamente 11,5 horas, aproximadamente 11 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 1 hora, o aproximadamente 1 minuto). En algunas modalidades, el tercer período de tiempo es aproximadamente 11 horas. En algunas modalidades, el tercer período de tiempo es aproximadamente 11 horas.

En algunas modalidades, la etapa (f) comprende filtrar la mezcla para proporcionar la Forma 1. En algunas modalidades, la etapa (f) comprende filtrar la mezcla para proporcionar un sólido; y enjuagar el sólido para proporcionar la Forma 1. En algunas modalidades, enjuagar el sólido para proporcionar la Forma 1 comprende secar el sólido después del enjuague para proporcionar la Forma 1. En algunas modalidades, el enjuague del sólido comprende enjuagar el sólido con un solvente. En algunas modalidades, el solvente comprende un alcohol. En algunas modalidades, el alcohol es metanol, etanol y/o isopropanol. En algunas modalidades, el solvente comprende agua.

En algunas modalidades, el solvente comprende un alcohol y agua. En algunas modalidades, el solvente comprende metanol y agua. En algunas modalidades, el solvente es metanol y agua.

En algunas modalidades, la etapa (f) comprende:

filtrar la mezcla para proporcionar un sólido;

enjuagar el sólido con metanol y agua; y

secar el sólido para proporcionar la Forma 1.

En algunas modalidades, el secado se realiza durante aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 16 horas (p. ej., aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 14 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 8 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 4 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 1 hora, o aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 30 minutos. En algunas modalidades, secar el sólido comprende secar el sólido a una presión menor que la presión atmosférica. En algunas modalidades, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C (p. e., aproximadamente 25 °C a aproximadamente 80 °C, aproximadamente 35 °C a aproximadamente 80 °C, aproximadamente 45 °C a aproximadamente 70 °C, aproximadamente 45 °C a aproximadamente 60 °C).

Forma 1 preparada por el Método 2

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma 1 preparada por un método que comprende:

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;

añadir agua a la solución para formar una primera mezcla;

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; y

aislar un sólido de la tercera mezcla para proporcionar la Forma 1.

Algunas modalidades proporcionan un método para preparar la Forma 1 que comprende:

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;

añadir agua a la solución para formar una primera mezcla;

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; y

aislar un sólido de la tercera mezcla para proporcionar la Forma 1.

En algunas modalidades, 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;

(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;

(f) agitar la tercera mezcla; y

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

Algunas modalidades proporcionan un método para preparar la Forma 1 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;

(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;

(f) agitar la tercera mezcla; y

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

En algunas modalidades, la solución formada en la etapa (a) tiene una concentración de aproximadamente 0,03 g/ml a aproximadamente 1 g/ml (p. ej., de

aproximadamente 0,03 g/ml a aproximadamente 0,5 g/ml, de aproximadamente 0,05 g/ml a aproximadamente 0,3 g/ml, de aproximadamente 0,1 g/ml a aproximadamente 0,2 g/ml, de aproximadamente 0,13 g/ml a aproximadamente 0,18 g/ml, o aproximadamente 0,16 g/ml). En algunas modalidades, la solución formada en la etapa (a) tiene una concentración de aproximadamente 0,16 g/ml.

En algunas modalidades, disolver la (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 comprende disolver la (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea en una primera porción de metanol para formar una solución sin filtrar, filtrar la solución no filtrada a través de un filtro para proporcionar un filtrado, después enjuagar el filtro con una segunda porción de metanol para proporcionar un enjuague que se combina con el filtrado para proporcionar la solución. En algunas modalidades, el filtrado es una filtración de pulido. En algunas modalidades, el filtro tiene un tamaño de poro de aproximadamente 0,2 micrones. En algunas modalidades, el peso de la primera porción de metanol es de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 veces (p. ej., de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 veces, aproximadamente 6 a aproximadamente 7 veces, o de aproximadamente 6,3 veces (p. ej., aproximadamente 6,3 veces)) el peso de la (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea que se disuelve. En algunas modalidades, el peso de la primera porción de metanol es de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 veces (p. ej., de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 veces, aproximadamente 1 a aproximadamente 3 veces, o de aproximadamente 1,6 veces (p. ej., aproximadamente

1,6 veces)) el peso de la (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea que se disuelve.

En algunas modalidades, la solución se enfría a aproximadamente 5 °C a aproximadamente 35 °C (p. ej., aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C, aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C, aproximadamente 15 °C a aproximadamente 20 °C, aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C, aproximadamente 17 °C a aproximadamente 23 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 20 °C, o aproximadamente 25 °C (p. ej., aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C)) antes de añadir el agua en la etapa (b). En algunas modalidades, el agua añadida en la etapa (b) es agua purificada. En algunas modalidades, añadir el agua en la etapa (b) comprende filtrar el agua a través de un filtro, después añadir el agua para formar la primera mezcla. En algunas modalidades, el agua añadida en la etapa (b) es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 veces (p. ej., de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 veces, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 vez, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,7 veces, o aproximadamente 0,5 veces (p. ej., aproximadamente 0,5 veces)) el peso de la (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea que se disuelve en la etapa (a).

En algunas modalidades, la Forma 1 de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea añadida en la etapa (c) es de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 % en peso (p. ej., aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15 % en peso, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % en peso, aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 5 % en peso,

aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 % en peso, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 3 % en peso, aproximadamente 0,7 % a aproximadamente 2,5 % en peso, aproximadamente 0,7 % a aproximadamente 1,3 % en peso, o aproximadamente 1 % en peso (p. ej., aproximadamente 1 % en peso)) de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea que se disuelve en la etapa (a).

En algunas modalidades, la Forma 1 de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea añadida en la etapa (c) se prepara mediante el Método 1 descrito en la presente. En algunas modalidades, la Forma 1 de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea añadida en la etapa (c) se prepara mediante el Método 2 descrito en la presente.

En algunas modalidades, la agitación en la etapa (d) se realiza a aproximadamente 5 °C a aproximadamente 35 °C (p. ej., aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C, aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C, aproximadamente 15 °C a aproximadamente 20 °C, aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C, aproximadamente 17 °C a aproximadamente 23 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 20 °C, o aproximadamente 25 °C (p. ej., aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C)). En algunas modalidades, la agitación en la etapa (d) se realiza durante aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 24 horas (p. ej., aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 18 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 8 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 6

horas, aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas, aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, aproximadamente 2,5 horas a aproximadamente 3,5 horas, o aproximadamente 3 horas (p. ej., aproximadamente 3 horas)).

En algunas modalidades, el agua añadida en la etapa (e) es agua purificada. En algunas modalidades, añadir el agua en la etapa (e) comprende filtrar el agua a través de un filtro, después añadir el agua para formar la tercera mezcla. En algunas modalidades, el agua añadida en la etapa (e) es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 veces (p. ej., aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 veces, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 veces, aproximadamente 1 a aproximadamente 9 veces, aproximadamente 3 a aproximadamente 7 veces, aproximadamente 4 a aproximadamente 5 veces, o aproximadamente 4,5 veces (p. ej., aproximadamente 4,5 veces)) el peso de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea que se disuelve en la etapa (a). En algunas modalidades, el agua añadida en la etapa (e) se añade durante un período de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 48 horas (p. ej., aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 18 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 6 horas a aproximadamente 10 horas, aproximadamente 7 horas a aproximadamente 9 horas, o aproximadamente 8 horas (p. ej., aproximadamente 8 horas)).

En algunas modalidades, la agitación en la etapa (f) se realiza a aproximadamente 5 °C a aproximadamente 35 °C (p. ej., aproximadamente 10 °C a aproximadamente

30 °C, aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C, aproximadamente 15 °C a aproximadamente 20 °C, aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C, aproximadamente 17 °C a aproximadamente 23 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 20 °C, o aproximadamente 25 °C (p. ej., aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C)). En algunas modalidades, la agitación en la etapa (f) se realiza durante aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 48 horas (p. ej., aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 36 horas, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 4 horas a aproximadamente 24 horas, aproximadamente 8 horas a aproximadamente 20 horas, aproximadamente 12 horas a aproximadamente 20 horas, aproximadamente 14 horas a aproximadamente 18 horas, aproximadamente 15 horas a aproximadamente 17 horas, o aproximadamente 16 horas (p. ej., aproximadamente 16 horas)).

En algunas modalidades, la etapa (f) comprende filtrar la mezcla para proporcionar la Forma 1. En algunas modalidades, la etapa (f) comprende filtrar la mezcla para proporcionar un sólido; y enjuagar el sólido para proporcionar la Forma 1. En algunas modalidades, enjuagar el sólido para proporcionar la Forma 1 comprende secar el sólido después del enjuague para proporcionar la Forma 1. En algunas modalidades, el enjuague del sólido comprende enjuagar el sólido con un solvente. En algunas modalidades, el solvente comprende un alcohol. En algunas modalidades, el alcohol es metanol, etanol y/o isopropanol. En algunas modalidades, el solvente comprende agua. En algunas modalidades, el solvente comprende un alcohol y agua. En algunas modalidades, el solvente comprende metanol y agua. En algunas modalidades, el solvente es metanol y agua.

En algunas modalidades, aislar la Forma 1 de la tercera mezcla comprende:

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

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

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

En algunas modalidades, el peso del metanol y el agua es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 veces (p. ej., de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 veces, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 veces, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 veces, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,1 veces, o de aproximadamente 1,8 veces (p. ej., aproximadamente 1,8 veces)) el peso de la (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea que se disuelve en la etapa (a). En algunas modalidades, la relación de metanol a agua es de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 100:1 (p. ej., de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 90:10, de aproximadamente 30:70 a aproximadamente 90:10, de aproximadamente 50:50 a aproximadamente 80:20, de aproximadamente 55:45 a aproximadamente 65:35, o aproximadamente 61:39 (p. ej., aproximadamente 61:39)).

En algunas modalidades, secar el sólido comprende secar el sólido a aproximadamente 30 °C a aproximadamente 60 °C (p. ej., aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, aproximadamente 35 °C a aproximadamente 45 °C, aproximadamente 35 °C a aproximadamente 40 °C, aproximadamente 40 °C a aproximadamente 45 °C, aproximadamente 35 °C, aproximadamente 40 °C, o aproximadamente 45 °C (p. ej., aproximadamente 35 °C a aproximadamente 45 °C)). En algunas modalidades, secar el sólido comprende secar el sólido a una presión menor que la presión atmosférica. En algunas modalidades, secar el sólido comprende secar el

sólido bajo un gas inerte (p. ej., nitrógeno o argón (p. ej., nitrógeno)). En algunas modalidades, secar el sólido comprende secar el sólido hasta que el sólido incluya de aproximadamente 1 % a aproximadamente 4 % (p. ej., de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 3,2 % o de aproximadamente 2 % a aproximadamente 2,6 % (p. ej., de aproximadamente 2 % a aproximadamente 2,6 %) en peso de agua. En algunas modalidades, la Forma 1 obtenida en la etapa (g) incluye de aproximadamente 1 % a aproximadamente 4 % (p. ej., de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 3,2 % o de aproximadamente 2 % a aproximadamente 2,6 % (p. ej., de aproximadamente 2 % a aproximadamente 2,6 %) en peso de agua.

Composiciones farmacéuticas y administración

Información

En algunas modalidades, la 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, se administra como una composición farmacéutica que incluye la entidad química y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe en la presente. En algunas modalidades, la 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 es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la 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 es un solvato farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la 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 es un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal.

En algunas modalidades, las entidades químicas pueden administrarse en combinación con uno o más excipientes farmacéuticos convencionales. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas autoemulsionantes de suministro de fármacos (SEDDS, por sus siglas en inglés) tales como d-α-tocoferol polietilenglicol 1000 succinato, surfactantes usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens, poloxámeros u otras matrices de suministro poliméricas similares, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias reguladoras tales como fosfatos, tris, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, y grasa de lana. También pueden usarse ciclodextrinas tales como α, β y γ-ciclodextrina, o derivados modificados químicamente como hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen 2- y 3-hidroxipropil-β-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para mejorar el suministro de los compuestos descritos en la presente. Pueden prepararse formas de dosificación o composiciones que contienen una entidad química como se describe en la presente en el rango de 0,005 % a 100 % con el resto compuesto por excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones contempladas pueden contener de 0,001 %-100 % de

una entidad química proporcionada en la presente, en una modalidad de 0,1 %-95 %, en otra modalidad de 75 %-85 %, en una modalidad adicional de 20 %-80 %. Los métodos reales de preparación de tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, ver *Remington*: *The Science and Practice of Pharmacy*, 22 ed. (Pharmaceutical Press, London, UK. 2012).

Vías de Administración y Composición de Componentes

En algunas modalidades, las entidades químicas descritas en la presente o una composición farmacéutica de estas pueden administrarse al sujeto que lo necesita por cualquier vía de administración aceptada. Las vías de administración aceptables incluyen, pero no se limitan a, bucal, cutánea, endocervical, endosinusial, endotraqueal, enteral, epidural, intersticial, intraabdominal, intraarterial, intrabronquial, intrabursal, intracerebral, intracisternal, intracoronaria, intradérmica, intraductal, intraduodenal, intradural, intraepidérmica, intraesofágica, intragástrica, intragingival, intraileal, intralinfática, intramedular, intrameníngea, intramuscular, intraovárica, intraperitoneal, intraprostática, intrapulmonar, intrasinal, intraespinal, intrasinovial, intratesticular, intratecal, intratubular, intratumoral, intrauterina, intravascular, intravenosa, nasal, nasogástrica, oral, parenteral, percutánea, peridural, rectal, respiratoria (inhalación), subcutánea, sublingual, submucosa, tópica, transdérmica, transmucosa, transtraqueal, ureteral, uretral y vaginal. En ciertas modalidades, la vía de administración es oral.

En otras modalidades, los compuestos descritos en la presente o una composición farmacéutica de estos son adecuados para el suministro local al tracto digestivo o GI por medio de administración oral (p. ej., formas de dosificación sólidas o líquidas).

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas dosificación sólidas, la entidad química se mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o: a) agentes de relleno o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de estos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes amortiguadores. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como agentes de relleno en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes farmacéuticamente aceptables como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y lo similar.

En una modalidad, las composiciones tomarán la forma de una forma de dosificación unitaria tal como una píldora o comprimido y, por lo tanto, la composición puede contener, junto con una entidad química proporcionada en la presente, un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico, o lo similar; un lubricante tal como

estearato de magnesio o lo similar; y un aglutinante tal como almidón, goma de acacia, polivinilpirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o lo similar. En otra forma de dosificación sólida, un polvo, marume, solución o suspensión (*p. ej.*, en carbonato de propileno, aceites vegetales, PEG, poloxámero 124 o triglicéridos) se encapsula en una cápsula (cápsula de base de gelatina o celulosa). También se contemplan formas de dosificación unitarias en las que una o más entidades químicas proporcionadas en la presente o agentes activos adicionales están físicamente separados; *p. ej.*, cápsulas con gránulos (o comprimidos en una cápsula) de cada fármaco; comprimidos de dos capas; cápsulas de gel de dos compartimentos, etc. También se contemplan las formas de dosificación orales con recubrimiento entérico o de liberación retardada.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido. En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en forma de una cápsula.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende (S)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende (R)1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende solvato de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, y uno o más portadores

farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es cristalina. En algunas modalidades, la (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es un solvato. En algunas modalidades, la (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es un hidrato. En algunas modalidades, la (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es un hemihidrato. En algunas modalidades, la (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es la Forma 1. En algunas modalidades, la (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es la Forma 1*. En algunas modalidades, la (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es la Forma 2. En algunas modalidades, la (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es la Forma 3. En algunas modalidades, la (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es la Forma 4.

En algunas modalidades, el comprimido comprende gránulos. En algunas modalidades, el comprimido comprende gránulos y materia extragranular. En algunas modalidades, el comprimido está rodeado por una capa.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg,

aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de (S)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de un solvato farmacéuticamente aceptable de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de hidrato de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 1 mg a

aproximadamente 300 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea de hemihidrato.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de una forma cristalina de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la forma cristalina de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es la Forma 1. En algunas modalidades, la forma cristalina de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es la Forma 1*.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg,

aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 50 mg) de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a

aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg o aproximadamente 50 mg) de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg,

aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 50 mg) de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg,

aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg o aproximadamente 50 mg) de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg,

aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 50 mg) de (S)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg de (S)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg de (S)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg,

aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg o aproximadamente 50 mg) de (S)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg de (S)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg de (S)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg,

aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 50 mg) de solvato de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg de solvato de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg de solvato de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg o aproximadamente 50 mg) de solvato de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-

trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg de solvato de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg de solvato de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 50 mg) de hidrato de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg

de hidrato de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg de hidrato de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg o aproximadamente 50 mg) de hidrato de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg de hidrato de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la composición

farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg de hidrato de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 50 mg) de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea de hemihidrato. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea de hemihidrato. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-

metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea de hemihidrato. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 50 mg) de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea de hemihidrato. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea de hemihidrato. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea de hemihidrato.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 50 mg) de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea cristalina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea cristalina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea cristalina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente

100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg o aproximadamente 50 mg) de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea cristalina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea cristalina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea cristalina.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a

aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 50 mg) de (R)-Forma 1 de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea cristalina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg de (R)-Forma 1 de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea cristalina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg de (R)-Forma 1 de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea cristalina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a

aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg o aproximadamente 50 mg) de (R)-Forma 1 de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea cristalina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg de (R)-Forma 1 de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea cristalina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg de (R)-Forma 1 de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea cristalina.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 1 mg de la Forma 1, como se describe en la presente. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 1 mg de la Forma 1*, como se describe en la presente. En

algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 5 mg de la Forma 1, como se describe en la presente. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 5 mg de la Forma 1*, como se describe en la presente. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 10 mg de la Forma 1, como se describe en la presente. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 10 mg de la Forma 1*, como se describe en la presente. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 20 mg de la Forma 1, como se describe en la presente. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 20 mg de la Forma 1*, como se describe en la presente. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 25 mg de la Forma 1, como se describe en la presente. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 25 mg de la Forma 1*, como se describe en la presente.

En algunas modalidades, la 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es (S)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea. En algunas modalidades, la (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es cristalina. En algunas modalidades, la (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es un hidrato. En algunas modalidades, la 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es hemihidrato (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea

hemihidrato. En algunas modalidades, la (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es la Forma 1.

En algunas modalidades, la composición comprende celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearil fumarato de sodio, o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, la composición comprende una celulosa microcristalina. En algunas modalidades, la composición comprende manitol. En algunas modalidades, la composición comprende croscarmelosa sódica. En algunas modalidades, la composición comprende dióxido de silicio coloidal. En algunas modalidades, la composición comprende estearil fumarato de sodio.

En algunas modalidades, el porcentaje en peso de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea (p. ej., (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea) en la composición es de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 50 % (p. ej., aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 40 %, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 25 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 9 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 3 % a aproximadamente 7 %, aproximadamente 4 % a aproximadamente 6 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %,

aproximadamente 9 % o aproximadamente 10 %). En algunas modalidades, el porcentaje en peso de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea (p. ej., (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea) en la composición es de aproximadamente 5 %.

En algunas modalidades, el porcentaje en peso de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea en la composición es de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 50 % (p. ej., aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 40 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 25 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 9 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 3 % a aproximadamente 7 %, aproximadamente 4 % a aproximadamente 6 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, o aproximadamente 10 %). En algunas modalidades, el porcentaje en peso de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea en la composición es de aproximadamente 5 %.

En algunas modalidades, el porcentaje en peso de (S)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea en la composición es de

aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 50 % (p. ej., aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 40 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 25 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 9 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 3 % a aproximadamente 7 %, aproximadamente 4 % a aproximadamente 6 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, o aproximadamente 10 %). En algunas modalidades, el porcentaje en peso de (S)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea en la composición es de aproximadamente 5 %.

En algunas modalidades, el porcentaje en peso de celulosa microcristalina en la composición es de aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 % (p. ej., aproximadamente 30 % a aproximadamente 60 %, aproximadamente 35 % a aproximadamente 55 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 43 % a aproximadamente 47 %, aproximadamente 44 %, aproximadamente 45 %, o aproximadamente 44,6 %). En algunas modalidades, el porcentaje en peso de celulosa microcristalina en la composición es de aproximadamente 44,6 %.

En algunas modalidades, el porcentaje en peso de manitol en la composición es de aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 % (p. ej., aproximadamente 30 % a aproximadamente 60 %, aproximadamente 35 % a aproximadamente 55 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 43 % a aproximadamente 47 %, aproximadamente 44 %, aproximadamente 45 %, o aproximadamente 44,9 %). En algunas modalidades, el porcentaje en peso de manitol en la composición es de aproximadamente 44,9 %.

En algunas modalidades, el porcentaje en peso de croscarmelosa sódica en la composición es de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15 % (p. ej., aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 8 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 6 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 2 % a aproximadamente 4 %, o aproximadamente 3 %). En algunas modalidades, el porcentaje en peso de croscarmelosa sódica en la composición es de aproximadamente 3 %.

En algunas modalidades, el porcentaje en peso de dióxido de silicio coloidal en la composición es de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15 % (p. ej., aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 7 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 %, aproximadamente 0,75 % a aproximadamente 1,75 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, o

aproximadamente 1,25 %). En algunas modalidades, el porcentaje en peso de dióxido de silicio coloidal en la composición es de aproximadamente 1,25 %.

En algunas modalidades, el porcentaje en peso de estearil fumarato de sodio en la composición es de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15 % (p. ej., aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 7 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 %, aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 %, aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 %, aproximadamente 0,75 % a aproximadamente 1,75 %, aproximadamente 1 % a aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, o aproximadamente 1,25 %). En algunas modalidades, el porcentaje en peso de estearil fumarato de sodio en la composición es de aproximadamente 1,25 %.

En algunas modalidades (por ejemplo, cuando la composición está en forma de un comprimido rodeado por una capa), el porcentaje en peso de la capa en la composición es de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 6 % (p. ej., de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 4 %, o aproximadamente 3 %). En algunas modalidades (cuando la composición está en forma de un comprimido rodeado por una capa), el porcentaje en peso de la capa en la composición es de aproximadamente 3 %.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido; el porcentaje en peso de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea en la composición es de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 30 %; el porcentaje en peso de celulosa microcristalina en la

composición es de aproximadamente 35 % a aproximadamente 55 %; el porcentaje en peso de manitol en la composición es de aproximadamente 35 % a aproximadamente 55 %; el porcentaje en peso de croscarmelosa sódica en la composición es de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %; el porcentaje en peso de dióxido de silicio coloidal en la composición es de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 %; y el porcentaje en peso de estearil fumarato de sodio en la composición es de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido; el porcentaje en peso de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea en la composición es de aproximadamente 5 %; el porcentaje en peso de celulosa microcristalina en la composición es de aproximadamente 44,6 %; el porcentaje en peso de manitol en la composición es de aproximadamente 44,9 %; el porcentaje en peso de croscarmelosa sódica en la composición es de aproximadamente 3 %; el porcentaje en peso de dióxido de silicio coloidal en la composición es de aproximadamente 1,25 %; y el porcentaje en peso de estearil fumarato de sodio en la composición es de aproximadamente 1,25 %.

Otros compuestos fisiológicamente aceptables incluyen agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes o conservantes que son particularmente útiles para prevenir el crecimiento o la acción de microorganismos. Diversos conservantes son bien conocidos e incluyen, por ejemplo, fenol y ácido ascórbico.

En ciertas modalidades, los excipientes farmacéuticamente aceptables son estériles y generalmente libres de materia indeseable. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, bien conocidas. Para

diversas formas de dosificación oral, no se requiere esterilidad de excipientes aceptables como tabletas y cápsulas. El estándar USP/NF suele ser suficiente.

En ciertas modalidades, las formas de dosificación orales sólidas pueden incluir además uno o más componentes que predisponen química y/o estructuralmente la composición para el suministro de la entidad química al estómago o al GI inferior; p. ej., el colon ascendente y/o colon transverso y/o colon distal y/o intestino delgado. Técnicas de formulación ilustrativas se describen en, p. ej., Filipski, K.J., et al., 2013, 13, 776-802, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

Algunas modalidades proporcionan una forma de dosificación sólida para administración oral que comprende la Forma 1, como se describe en la presente. Algunas modalidades proporcionan una forma de dosificación sólida para administración oral que comprende la Forma 1*, como se describe en la presente. En algunas modalidades, la forma de dosificación sólida para administración oral es un comprimido. En algunas modalidades, la forma de dosificación sólida para administración oral es una cápsula.

Los ejemplos incluyen técnicas dirigidas al GI superior, p. ej., Accordion Pill (Intec Pharma), cápsulas flotantes y materiales capaces de adherirse a las paredes mucosas.

Otros ejemplos incluyen técnicas dirigidas al GI más bajo. Para dirigirse a diversas regiones del tracto intestinal, se encuentran disponibles varios recubrimientos entéricos/sensibles al PH y excipientes farmacéuticamente aceptables. Estos materiales son típicamente polímeros que están diseñados para disolverse o erosionarse en rangos de pH específicos, seleccionados en base a la región GI donde se desea liberar el fármaco. Estos materiales también funcionan para proteger los fármacos lábiles al ácido del líquido gástrico o limitar la exposición en los casos en que el ingrediente activo puede

ser irritante para el IG superior (p. ej., serie de ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa, Coateric (ftalato de acetato de polivinilo), ftalato de acetato de celulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, la serie Eudragit (copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo) y Marcoat). Otras técnicas incluyen formas de dosificación que responden a la flora local en el tracto GI, cápsula de suministro de colon controladas por presión, y Pulsincap.

Las composiciones pueden formularse para administración parenteral, p. ej., formularse para inyección mediante las vías intravenosa, intramuscular, subcutánea o incluso intraperitoneal. Típicamente, tales composiciones pueden prepararse como inyectables, ya sea como soluciones líquidas o suspensiones; también pueden prepararse formas sólidas adecuadas para usar para preparar soluciones o suspensiones tras la adición de un líquido previo a la inyección; y las preparaciones también pueden emulsionarse. La preparación de tales formulaciones será conocida por los expertos en la técnica a la luz de la presente descripción.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles; formulaciones que incluyen aceite de sésamo, aceite de cacahuate o propilenglicol acuoso; y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que pueda ser fácilmente inyectada. Debe ser estable en las condiciones de elaboración y almacenamiento y se debe preservar contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos.

El portador también puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol

líquido y lo similar), mezclas adecuadas de estos, y aceites vegetales. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión, y mediante el uso de surfactantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y lo similar. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando los compuestos activos en la cantidad requerida en el solvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son las técnicas de secado al vacío y liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo, más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución previamente filtrada de manera estéril. Las inyecciones intratumorales se analizan, p. ej., en Lammers, et al., *Neoplasia.* **2006,** *10*, 788–795.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en la composición rectal como gel, crema, enema o supositorio rectal incluyen, sin limitación,

uno o más de los glicéridos de manteca de cacao, polímeros sintéticos como polivinilpirrolidona, PEG (como ungüentos de PEG), glicerina, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, poloxámeros, mezclas de polietilenglicoles de varios pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, vaselina, lanolina anhidra, aceite de hígado de tiburón, sacarinato de sodio, mentol, aceite de almendras dulces, sorbitol, benzoato de sodio, anoxid SBN, aceite esencial de vainilla, aerosol, parabenos en fenoxietanol, metil p-oxibenzoato de sodio, propil p-oxibenzoato de sodio, dietilamina, carbómeros, carbopol, metiloxibenzoato, éter cetoestearílico de macrogol, caprilocaprato de cocoílo, alcohol isopropílico, propilenglicol, parafina líquida, goma xantana, carboximetabisulfito, edetato de sodio, benzoato de sodio, metabisulfito de potasio, extracto de semilla de pomelo, metil sulfonil metano (MSM, por sus siglas en inglés), ácido láctico, glicina, vitaminas, tales como vitamina A y E y acetato de potasio.

En ciertas modalidades, los supositorios se pueden preparar mezclando las entidades químicas descritas en la presente con excipientes o portadores adecuados no irritantes, aceptables, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se disuelven en el recto y liberan el compuesto activo. En otras modalidades, las composiciones para administración rectal están en forma de un enema.

Las composiciones oculares pueden incluir, sin limitación, uno o más de cualquiera de los siguientes: viscosógenos (p. ej., carboximetilcelulosa, glicerina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol); Estabilizadores (por ejemplo, Pluronic (copolímeros tribloque), ciclodextrinas); conservantes (p. ej., cloruro de benzalconio, ETDA, SofZia

(ácido bórico, propilenglicol, sorbitol y cloruro de zinc; Alcon Laboratories, Inc.), Purita (complejo de oxicloro estabilizado; Allergan, Inc.)).

Las composiciones tópicas pueden incluir ungüentos y cremas. Los ungüentos son preparaciones semisólidas que típicamente se basan en petrolato u otros derivados de petróleo. Las cremas que contienen el agente activo seleccionado son típicamente emulsiones líquidas o semisólidas viscosas, frecuentemente aceite en agua o agua en aceite. Las bases en crema son típicamente lavables con agua, y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa, también llamada a veces fase "interna", generalmente se compone de petrolato y un alcohol graso como el alcohol cetílico o estearílico; la fase acuosa generalmente, aunque no necesariamente, excede la fase oleosa en volumen, y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación en crema es generalmente un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfotérico. Al igual que con otros portadores o vehículos, una base de ungüento debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante.

En cualquiera de las modalidades anteriores, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden incluir uno o más de los siguientes: lípidos, vesículas multilamelares reticuladas interbicapa, nanopartículas o micropartículas biodegradables basadas en ácido poli(D,L-láctico-co-glicólico) [PLGA, por sus siglas en inglés] o polianhídrido, y bicapas lipídicas soportadas por partículas nanoporosas.

Dosificaciones

Las dosis pueden variar dependiendo, por ejemplo, de los requerimientos del paciente y de la gravedad del padecimiento que se esté tratando. La determinación de la

dosificación adecuada para una situación particular puede ser determinada por un experto en las artes médicas. La dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones a lo largo del día o por medios que proporcionan un suministro continuo.

En algunas modalidades, una dosis de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg).

En algunas modalidades, una dosis de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg).

En algunas modalidades, una dosis de (S)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de aproximadamente 1 mg a

aproximadamente 500 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg).

En algunas modalidades, una dosis de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea cristalina es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg). En algunas modalidades, la (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea cristalina es la Forma 1. En algunas modalidades, la (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea cristalina es la Forma 1*.

En algunas modalidades, una dosis de solvato de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 1 mg a

aproximadamente 350 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg).

En algunas modalidades, una dosis de hidrato de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg).

En algunas modalidades, una dosis de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea de hemihidrato de Forma 1 es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg).

En algunas modalidades, una dosis de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea de Forma 1* es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg).

En algunas modalidades, una dosis de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg,

aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 50 mg). En algunas modalidades, una dosis de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de aproximadamente 5 mg. En algunas modalidades, la dosis de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de aproximadamente 20 mg.

En algunas modalidades, una dosis de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, o

aproximadamente 50 mg). En algunas modalidades, una dosis de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de aproximadamente 5 mg. En algunas modalidades, una dosis de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de aproximadamente 20 mg.

En algunas modalidades, una dosis de (S)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 50 mg). En algunas modalidades, una dosis de (S)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de

aproximadamente 5 mg. En algunas modalidades, una dosis de (S)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de aproximadamente 20 mg.

En algunas modalidades, una dosis de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea cristalina es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 50 mg). En algunas modalidades, una dosis de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea cristalina es de aproximadamente 5 mg. En algunas modalidades, la dosis de (R)-1-(2-

aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea cristalina es de aproximadamente 20 mg.

En algunas modalidades, una dosis de solvato de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 50 mg). En algunas modalidades, una dosis de solvato de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de aproximadamente 5 mg. En algunas modalidades, una dosis de solvato de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de aproximadamente 20 mg.

En algunas modalidades, una dosis de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea de hidrato es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 50 mg). En algunas modalidades, una dosis de hidrato de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de aproximadamente 5 mg. En algunas modalidades, una dosis de hidrato de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de aproximadamente 20 mg.

En algunas modalidades, una dosis de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea de hemihidrato de Forma 1 es de

aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 50 mg). En algunas modalidades, una dosis de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea de hemihidrato de la Forma 1 es de aproximadamente 5 mg. En algunas modalidades, la dosis de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea de hemihidrato de la Forma 1 es de aproximadamente 20 mg.

En algunas modalidades, una dosis de la Forma 1* de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg (p. ej., aproximadamente 1 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg,

aproximadamente 1 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 22 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 50 mg). En algunas modalidades, una dosis de la Forma 1* de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de aproximadamente 5 mg. En algunas modalidades, una dosis de la Forma 1* de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea es de aproximadamente 20 mg.

En algunas modalidades, la dosis diaria total es de 1 mg de la Forma 1, como se describe en la presente. En algunas modalidades, la dosis diaria total es de 1 mg de la Forma 1*, como se describe en la presente. En algunas modalidades, la dosis diaria total es de 5 mg de la Forma 1, como se describe en la presente. En algunas modalidades, la dosis diaria total es de 5 mg de la Forma 1*, como se describe en la presente. En algunas modalidades, la dosis diaria total es de 10 mg de la Forma 1, como se describe en la

presente. En algunas modalidades, la dosis diaria total es de 10 mg de la Forma 1*, como se describe en la presente. En algunas modalidades, la dosis diaria total es de 20 mg de la Forma 1, como se describe en la presente. En algunas modalidades, la dosis diaria total es de 20 mg de la Forma 1*, como se describe en la presente. En algunas modalidades, la dosis diaria total es de 25 mg de la Forma 1, como se describe en la presente. En algunas modalidades, la dosis diaria total es de 25 mg de la Forma 1*, como se describe en la presente.

Regímenes

Las dosis anteriores se pueden administrar diariamente (p. ej., como una dosis única o como dos o más dosis divididas) o de manera no diaria (p. ej., día por medio, cada dos días, cada tres días, una vez a la semana, dos veces por semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes).

En algunas modalidades, los compuestos y composiciones descritos en la presente se administran una vez al día. En algunas modalidades, los compuestos y composiciones descritos en la presente se administran dos veces al día.

En algunas modalidades, el período de administración de un compuesto descrito en la presente es de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, o más. En una modalidad adicional, un período durante el cual se detiene la administración es de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12

días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, o más. En una modalidad, un compuesto terapéutico se administra a un individuo durante un período de tiempo seguido de un período de tiempo separado. En otra modalidad, un compuesto terapéutico se administra durante un primer período y un segundo período después del primer período, deteniéndose la administración durante el segundo período, seguido de un tercer período en el que se inicia la administración del compuesto terapéutico y después un cuarto período seguido del tercer período en el que se detiene la administración. En un aspecto de esta modalidad, el período de administración de un compuesto terapéutico seguido de un período en el que se detiene la administración se repite durante un período de tiempo determinado o indeterminado. En una modalidad adicional, un período de administración es de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más. En una modalidad adicional, un período durante el cual se detiene la administración es de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, o más.

Métodos de tratamiento

Indicaciones

Las formas cristalinas de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de esta, son útiles para tratar enfermedades y trastornos que se pueden tratar con un inhibidor de PI3Kα, tales como enfermedades y trastornos asociados a PI3Kα, p. ej., síndromes de sobrecrecimiento relacionados con PIK3CA (PROS, por sus siglas en inglés), malformaciones vasculares y trastornos proliferativos tales como cánceres, que incluyen cánceres hematológicos y tumores sólidos (p. ej., tumores sólidos avanzados o metastásicos).

En algunas modalidades, el sujeto se ha identificado o diagnosticado como que tiene un tipo de cáncer con una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos (un cáncer asociado a PI3Kα) (por ejemplo, como se determina usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, p. ej., aprobado por la FDA). En algunas modalidades, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad, o nivel de cualquiera de los mismos (p. ej., como se determina usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora). Por ejemplo, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una mutación como se describe en la Tabla 1 o en la Tabla 2. El sujeto puede ser un sujeto con un tumor(es) que son positivos para una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad, o nivel de cualquiera de los mismos (p. ej., identificado como positivo usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, p. ej., aprobado por la FDA). El sujeto puede ser

un sujeto cuyos tumores tienen una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad, o un nivel de los mismos (p. ej., donde el tumor se identifica como tal usando un kit o ensayo aprobado por una agencia reguladora, p. ej., aprobado por la FDA). En algunas modalidades, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a PI3Kα. En algunas modalidades, el sujeto tiene una historia clínica que indica que el sujeto tiene un tumor que tiene una desregulación de un gen PIK3CA, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos (y opcionalmente la historia clínica indica que el sujeto debe tratarse con cualquiera de las composiciones proporcionadas en la presente).

En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico.

Como se usa en la presente, el término "paciente pediátrico" se refiere a un sujeto menor de 21 años al momento del diagnóstico o tratamiento. El término "pediátrico" se puede dividir además en diversas subpoblaciones que incluyen: neonatos (desde el nacimiento hasta el primer mes de vida); bebés (1 mes hasta dos años de edad); niños (dos años de edad hasta 12 años de edad); y adolescentes (12 años de edad hasta 21 años de edad (hasta, pero sin incluir, el vigésimo segundo cumpleaños)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15ta edic. Filadelfia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21ra edic. New York: McGraw-Hill, 2002; y Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2da edic. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. En algunas modalidades, un sujeto pediátrico lo es desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, desde los 29 días de edad hasta menos de dos años de edad, desde los dos años de edad hasta menos de 12 años de edad, o desde los 12 años de edad hasta los 21 años de edad (hasta, pero sin incluir, el vigésimo

segundo cumpleaños). En algunas modalidades, un sujeto pediátrico lo es desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, desde los 29 días de edad hasta menos de 1 año de edad, desde un mes de edad hasta menos de cuatro meses de edad, desde tres meses de edad hasta menos de siete meses de edad, desde seis meses de edad hasta menos de 1 año de edad, desde 1 año de edad hasta menos de 2 años de edad, desde 2 años de edad hasta menos de 3 años de edad, desde 2 años de edad hasta menos de siete años de edad, desde 3 años de edad hasta menos de 5 años de edad, desde 5 años de edad hasta menos de 10 años de edad, desde 6 años de edad hasta menos de 13 años de edad, desde 10 años de edad hasta menos de 15 años de edad, o desde 15 años de edad hasta menos de 22 años de edad.

En ciertas modalidades, la 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de estas, son útiles para prevenir enfermedades y trastornos como se define en la presente (por ejemplo, síndromes de sobrecrecimiento relacionados con PIK3CA (PROS) y cáncer). Como se usa en la presente, el término ‘‘prevenir’’ significa retrasar la aparición, recurrencia o diseminación, total o parcial, de la enfermedad o afección como se describe en la presente, o un síntoma de esta.

El término ‘‘enfermedad o trastorno asociado a PI3Kα’’, como se usa en la presente, se refiere a enfermedades o trastornos asociados con o que tienen una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera (p. ej., uno o más) de los mismos (p. ej., cualquiera de los tipos de desregulación de un gen *PIK3CA*, o una proteína PI3Kα, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos descritos en la presente). Los ejemplos no limitantes

de una enfermedad o trastorno asociado a PI3Kα incluyen, por ejemplo, síndromes de sobrecrecimiento relacionados con PIK3CA (PROS), trastornos cerebrales (p. ej., como macrocefalia-malformación capilar (MCAP, por sus siglas en inglés) y hemimegalencefalia), malformaciones linfáticas (LM, por sus siglas en inglés), malformaciones cavernosas (CM, por sus siglas en inglés), lipomatosas congénitas (p. ej., sobrecrecimiento de malformaciones vasculares), nevos epidérmicos y anomalías esqueléticas/espinales (p. ej., síndrome CLOVES) e hiperplasia fibroadiposa (FH, por sus siglas en inglés), o cáncer (p. ej., cáncer asociado a PI3Kα).

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar síndromes de sobrecrecimiento relacionados con PIK3CA (PROS) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de 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 solvato de esta.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar la macrocefalia-malformación capilar (MCAP) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de 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 solvato de esta.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar la hemimegalencefalia en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de 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 solvato de esta.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar malformaciones linfáticas (LM) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de 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 solvato de esta.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar lipomatosos congénitos en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de 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 solvato de esta.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar los nevos epidérmicos en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de 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 solvato de esta.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar el síndrome de CLOVES en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de 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 solvato de esta.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar la hiperplasia fibroadiposa (FH) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de 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 solvato de esta.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar malformaciones cavernosas (CM) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de 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 solvato de esta.

Como se usa en la presente, la expresión ‘‘cáncer asociado a PI3Kα’’ se refiere a cánceres asociados con o que tienen una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos. En la presente se describen ejemplos no limitantes del cáncer asociado con PI3Kα.

La frase ‘‘desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos’’ se refiere a una mutación genética (p. ej., una mutación en un gen *PIK3CA* que resulta en la expresión de una PI3Kα que incluye una eliminación de al menos un aminoácido en comparación con una proteína PI3Kα tipo silvestre, una mutación en un gen *PIK3CA* que resulta en la expresión de una proteína PI3Kα con una o más mutaciones puntuales en comparación con una proteína PI3Kα tipo silvestre, una mutación en un gen *PIK3CA* que resulta en la expresión de una proteína PI3Kα con al menos un aminoácido insertado en comparación con una proteína PI3Kα tipo silvestre, una duplicación de un gen que resulta en un mayor nivel de proteína PI3Kα en una célula, o una mutación en una secuencia reguladora (p. ej., un promotor y/o potenciador) que resulta en un mayor nivel de proteína PI3Kα en una célula), una versión de empalme alternativo de mARN de PI3Kα que resulta en una proteína PI3Kα

que tiene una eliminación de al menos un aminoácido en la PI3Kα en comparación con la proteína PI3Kα tipo silvestre), o una expresión aumentada (p. ej., niveles aumentados) de una PI3Kα tipo silvestre en una célula de mamífero debido a una señalización celular aberrante y/o señalización autocrina/paracrina desregulada (p. ej., en comparación con una célula de control no cancerosa). Como otro ejemplo, una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, puede ser una mutación en un gen *PIK3CA* que codifica una PI3Kα que es constitutivamente activa o tiene mayor actividad en comparación con una proteína codificada por un gen *PIK3CA* que no incluye la mutación. En la Tabla 1 y la Tabla 2 se describen ejemplos no limitantes de mutaciones/sustituciones/inserciones/eliminaciones puntuales de PI3Kα.

El término "mutación activadora" en referencia a PI3Kα describe una mutación en un gen *PIK3CA* que da como resultado la expresión de PI3Kα que tiene una mayor actividad de quinasa, p. ej., en comparación con una PI3Kα silvestre, p. ej., cuando se evalúa bajo condiciones idénticas. En otro ejemplo, una mutación activadora puede ser una mutación en un gen PIK3CA que resulta en la expresión de una PI3Kα que tiene una o más (p. ej., dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o diez) sustituciones de aminoácidos (p. ej., cualquier combinación de cualquiera de las sustituciones de aminoácidos descritas en la presente) que ha aumentado la actividad de la quinasa, p. ej., en comparación con una PI3Kα tipo silvestre, p. ej., cuando se evalúa bajo condiciones idénticas. En otro ejemplo, una mutación activadora puede ser una mutación en una PIK3CA que resulta en la expresión de una PI3Kα que tiene una o más (p. ej., dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o diez) aminoácidos eliminados, p. ej.,

en comparación con una PI3Kα tipo silvestre, p. ej., cuando se evalúa bajo condiciones idénticas. En otro ejemplo, una mutación activadora puede ser una mutación en un gen PIK3CA que resulta en la expresión de una PI3Kα que tiene al menos un aminoácido (p. ej., al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 12, al menos 14, al menos 16, al menos 18 o al menos 20) insertado en comparación con una PI3Kα tipo silvestre, p. ej., la PI3Kα tipo silvestre ilustrativa descrita en la presente, p. ej., cuando se evalúa bajo condiciones idénticas. En la técnica se conocen ejemplos adicionales de mutaciones activadoras.

Los términos ‘‘silvestre’’ o ‘‘de tipo silvestre’’ describen una secuencia de ácido nucleico (p. ej., un gen PIK3CA o un ARNm PI3Kα) o proteína (p. ej., una PI3Kα) que se encuentra típicamente en un sujeto que no padece una enfermedad o trastorno relacionado con el ácido nucleico o proteína de referencia.

El término ‘‘PI3Kα de tipo silvestre’’ o ‘‘PI3Kα silvestre’’ describe un ácido nucleico de PI3Kα (p. ej., un gen *PIK3CA* o un ARNm PI3Kα) o proteína que se encuentra en un sujeto que no tiene una enfermedad asociada a PI3Kα, p. ej., un cáncer asociado a PI3Kα (y opcionalmente tampoco tiene un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a PI3Kα y/o no se sospecha que tiene una enfermedad asociada a PI3Kα), o se encuentra en una célula o tejido de un sujeto que no tiene una enfermedad asociada a PI3Kα, p. ej., un cáncer asociado a PI3Kα (y opcionalmente no tiene un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a PI3Kα y/o no se sospecha que tiene una enfermedad asociada a PI3Kα).

En la presente se proporciona un método para tratar el cáncer (p. ej., un cáncer asociado a PI3Kα) en un sujeto que necesita tal tratamiento, el método comprende

administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de 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, o una composición farmacéutica de esta. Por ejemplo, se proporcionan en la presente métodos para tratar un cáncer asociado a PI3Kα en un sujeto que necesite tal tratamiento, el método comprende a) detectar una desregulación del gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del sujeto; y b) administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de 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 algunas modalidades, la desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más sustituciones/mutaciones puntuales/inserciones de la proteína PI3Kα. En la Tabla 1 y la Tabla 2 se describen ejemplos no limitantes de sustituciones/inserciones/eliminaciones de la proteína PI3Kα.

En algunas modalidades, se determinó que el sujeto tenía una o más mutaciones en el dominio quinasa de la proteína PI3Kα. En algunas modalidades, se determinó que el sujeto tenía una o más mutaciones en el dominio helicoidal de la proteína PI3Kα. En algunas modalidades, se determinó que el sujeto tenía una o más mutaciones en cada uno del dominio quinasa y el dominio helicoidal de la proteína PI3Kα.

En algunas modalidades, la sustitución/inserción/eliminación de la proteína PI3Kα se selecciona del grupo que consiste en E542A, E542G, E542K, E542Q, E542V, E542S, E542R, E542I, E542L, E545A, E545D, E545G, E545K, E545Q, E545V, E545R, E545T, Q546K, Q546R, Q546P, Q546E, Q546H, E726K, N1044K, N1044Y, N1044S, N1044I,

M1043I, M1043L, M1043T, M1043V, H1047P, H1047I, H1047D, H1047C, H1047L, H1047Q, H1047R, H1047Y, G1049R, y combinaciones de estos.

En algunas modalidades, la sustitución/inserción/eliminación de la proteína PI3Kα se selecciona del grupo que consiste en E542A, E542G, E542K, E542Q, E542V, E542S, E542R, E542I, E542L, E545A, E545D, E545G, E545K, E545Q, E545V, E545R, E545T, M1043I, M1043L, M1043T, M1043V, H1047P, H1047I, H1047D, H1047C, H1047L, H1047Q, H1047R, H1047Y, G1049R, y combinaciones de estos.

En algunas modalidades, la sustitución/inserción/eliminación de la proteína PI3Kα se selecciona del grupo que consiste en E542A, E542G, E542K, E542Q, E542V, E545A, E545D, E545G, E545K, E545Q, M1043I, M1043L, M1043T, M1043V, H1047L, H1047Q, H1047R, H1047Y, G1049R, y combinaciones de estos. En algunas modalidades, la sustitución/inserción/eliminación de la proteína PI3Kα es H1047X, donde X es cualquier aminoácido. En algunas modalidades, la sustitución/ inserción/deleción de la proteína PI3Kα es H1047R. En algunas modalidades, la sustitución/inserción/eliminación de la proteína PI3Kα es E542X, donde X es cualquier aminoácido. En algunas modalidades, la sustitución/inserción/eliminación de la proteína PI3Kα es E545X, donde X es cualquier aminoácido. En algunas modalidades, la sustitución/inserción/eliminación de la proteína PI3Kα es E546X, donde X es cualquier aminoácido.

En algunas modalidades, la sustitución/inserción/eliminación de la proteína PI3Kα se selecciona de H1047R y una de E542A, E542G, E542K, E542Q, E542V, E542S, E542R, E542I, E542L, E545A, E545D, E545G, E545K, E545Q, E545V, E545R, E545T, Q546K, Q546R, Q546P, Q546E, Q546H, E726K, N1044K, N1044Y, N1044S, N1044I,

M1043I, M1043L, M1043T, M1043V, H1047P, H1047I, H1047D, H1047C, H1047L, H1047Q, H1047Y, y G1049R.

En algunas modalidades, la sustitución/inserción/eliminación de la proteína PI3Kα se selecciona de E726K, H1047P, H1047I, H1047D, H1047C, H1047L, H1047Q, H1047Y, y G1049R. En algunas modalidades, la sustitución/inserción/eliminación de la proteína PI3Kα se selecciona de Q546K, Q546R, Q546P, Q546E, o Q546H, y E542A, E542G, E542K, E542Q, E542V, E542S, E542R, E542I, y E542L.

En algunas modalidades, la sustitución/inserción/eliminación de la proteína PI3Kα se selecciona de E545A, E545D, E545G, E545K, E545Q, E545V, o E545R, y E545T.

En algunas modalidades, la sustitución/inserción/eliminación de la proteína PI3Kα se selecciona de E542A, E542G, E542K, E542Q, E542V, E542S, E542R, E542I, o E542L, y D549N.

En algunas modalidades, la sustitución/inserción/eliminación de la proteína PI3Kα se selecciona de E545A, E545D, E545G, E545K, E545Q, E545V, E545R, o E545T, y D453X.

En algunas modalidades, el cáncer (p. ej., cáncer asociado a PI3Kα) se selecciona de un cáncer hematológico y un tumor sólido.

En algunas modalidades, el cáncer es un tumor localmente avanzado. En algunas modalidades, el cáncer es metastásico. En algunas modalidades, el cáncer es irresecable. En algunas modalidades, al sujeto se le administra 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 solvato de esta, después de una cirugía para resecar un tumor (p. ej., terapia neoadyuvante). En algunas

modalidades, al sujeto se le administra 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 solvato de esta, previo a una cirugía para resecar un tumor (p. ej., terapia neoadyuvante).

En algunas modalidades, el cáncer (p. ej., cáncer asociado a PI3Kα) se selecciona del cáncer de mama (que incluye tanto el cáncer de mama $HER2^+$ y $HER2^-$, cáncer de mama ER^+, y cáncer de mama triple negativo), cáncer de endometrio, cáncer de pulmón (que incluye cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón adenocarcinoma, y carcinoma de pulmón de células escamosas), cáncer de esófago (que incluye carcinoma de células escamosas de esófago), cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer anal, adenocarcinoma esofagogástrico, cáncer gástrico, cáncer de vejiga, carcinoma de células caliciformes, cáncer de cabeza y cuello (que incluye cánceres de células escamosas de cabeza y cuello tales como carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y carcinoma de células escamosas orofaríngeo), cáncer de tiroides, glioma, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, linfangioma, meningioma, melanoma (que incluye melanoma uveal), cáncer de piel no melanoma, sarcoma de tejidos blandos, cáncer hepatobiliar, cáncer de próstata, cáncer de próstata, cáncer de riñón, neoplasias neuroendocrinas pancreáticas (pNET, por sus siglas en inglés), cáncer de estómago, cáncer de esófago, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, linfomas de células B y T, mieloma múltiple, mieloma múltiple recidivante y refractario, sarcoma, cáncer de páncreas, y otros cánceres del SNC (que incluye, pero no se limitan a, neuromas, adenomas, schwannomas, astrocitomas, meduloblastomas, y oligodendrogliomas).

En algunas modalidades, el cáncer (p. ej., cáncer asociado a PI3Kα) se selecciona del cáncer de mama (que incluye tanto el cáncer de mama $HER2^+$ y $HER2^-$, cáncer de mama ER^+, y cáncer de mama triple negativo), cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, linfangioma, meningioma, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés, que incluye carcinomas de células escamosas orofaríngeos, nasofaríngeos e hipofaríngeos), melanoma (que incluye melanoma uveal), cáncer de riñón, neoplasias neuroendocrinas pancreáticas (pNET), cáncer de estómago, cáncer de esófago, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple recidivante y refractario, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón (que incluye cáncer de pulmón adenocarcinoma y carcinoma de pulmón de células escamosas), y cáncer de endometrio.

En algunas modalidades, el cáncer (p. ej., cáncer asociado a PI3Kα) se selecciona del cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de endometrio, carcinoma de células escamosas esofágicas, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, adenocarcinoma esofagástrico, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioma, cáncer de próstata y cáncer de cuello uterino.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de endometrio. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón.

En algunas modalidades, el cáncer es ginecológico. En algunas modalidades, el cáncer ginecológico es cáncer endometrial, cáncer de ovario, o cáncer cervical.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de endometrio. En algunas modalidades, el cáncer de endometrio no es deficiente en la reparación de desajustes de ADN (dMMR, por sus siglas en inglés), es decir, el cáncer de endometrio no es dMMR.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el cáncer asociado a PI3Kα es cáncer de mama.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón. En algunas modalidades, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células no pequeñas. En algunas modalidades, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células pequeñas.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de esófago.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer gástrico.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de ovario.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de vejiga.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de cabeza y cuello.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de tiroides.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de próstata.

En algunas modalidades, el cáncer es glioma.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer cervical.

En algunas modalidades, el cáncer es localmente avanzado. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama localmente avanzado. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer ginecológico localmente avanzado.

En algunas modalidades, el cáncer descrito en la presente es un cáncer $HER2^{+}$. En algunas modalidades, el cáncer descrito en la presente es un cáncer $HER2^{-}$.

En algunas modalidades, el cáncer descrito en la presente es un cáncer HER2-bajo. En algunas modalidades, el cáncer tiene una puntuación HER2 (p. ej., una puntuación IHC) de 0, +1, o +2. En algunas modalidades, el cáncer tiene una puntuación HER2 (p. ej., una puntuación IHC) de 0 o +1. En algunas modalidades, el cáncer tiene una puntuación HER2 de 0. En algunas modalidades, el cáncer tiene una puntuación HER2 de +1. En algunas modalidades, el cáncer tiene una puntuación HER2 de +2. En algunas modalidades, el cáncer tiene una puntuación HER2 de +2 o +3. En algunas modalidades, el cáncer tiene una puntuación HER2 de +3.

En algunas modalidades, el cáncer descrito en la presente es un cáncer con HER2 ultrabajo (p. ej., un cáncer con una membrana tenue e incompleta teñida en <=10 % de células tumorales analizadas en un ensayo de IHC).

En algunas modalidades, el cáncer descrito en la presente es un cáncer de mama $HER2^+$. En algunas modalidades, el cáncer descrito en la presente es un cáncer de mama $HER2^-$. En algunas modalidades, el cáncer descrito en la presente es un cáncer de mama con HER2 bajo.

En algunas modalidades, el cáncer descrito en la presente es un cáncer con receptores hormonales positivos (HR^+). En algunas modalidades, el cáncer descrito en la presente es un cáncer $HER2^-$ y HR^+. En algunas modalidades, el cáncer descrito en la presente es ER^+. En algunas modalidades, el cáncer descrito en la presente es PR^+. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama HR^+/ER^-.

En algunas modalidades, el cáncer descrito en la presente es HR+ y tiene una puntuación HER2 de 0 o +1. En algunas modalidades, el cáncer descrito en la presente

es HR+ y tiene una puntuación HER2 de 0. En algunas modalidades, el cáncer descrito en la presente es HR+ y tiene una puntuación HER2 +1.

En algunas modalidades, el cáncer descrito en la presente es HR+ y tiene una puntuación HER2 de +2 o +3. En algunas modalidades, el cáncer descrito en la presente es HR+ y tiene una puntuación HER2 de +2. En algunas modalidades, el cáncer descrito en la presente es HR+ y tiene una puntuación HER2 +3.

En algunas modalidades, se ha identificado o determinado previamente que el sujeto no tiene una mutación activadora en AKT, RAS, RAF, o una mutación inactivadora o pérdida genómica de PTEN, o una combinación de estas. En algunas modalidades, se ha identificado o determinado previamente que el sujeto no tiene una mutación activadora en AKT y/o PTEN (es decir, inactivación o pérdida genómica de PTEN). En algunas modalidades, se ha identificado o determinado previamente que el sujeto no tiene una mutación E17K en AKT. En algunas modalidades, el cáncer asociado a PI3Kα se selecciona de los cánceres descritos en la Tabla 1 y la Tabla 2.

Tabla 1. Sustituciones/inserciones/eliminaciones de aminoácidos de la proteína PI3Kα[A]

Posición de aminoácido	**Mutaciones ilustrativas no limitantes**	**Cáncer(es) asociado(s) a PI3Kα ilustrativa no limitante**
1	M1 (Sitio de inicio de traducción)	Astrocitoma Glioblastoma multiforme
4	R4* (mutación sin sentido)	Glioblastoma multiforme
9	E9G	Adenocarcinoma de estómago
10	L10_M16del	Glioblastoma multiforme
11	W11L, W11S,	Adenocarcinoma de pulmón, Oligodendroglioma,

	W11_P18del (eliminación en trama)	Carcinoma endometrioide uterino
12	G12D	Carcinoma endometrioide uterino
13	I13T	Adenocarcinoma de colon
19	R19I	Carcinoma endometrioide uterino
27	P27T	Carcinoma hepatocelular
36	C36Y	Carcinoma endometrioide uterino
38	R38C, R38H, R38L, R38S	Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma papilar de células renales Adenocarcinoma papilar de estómago Adenocarcinoma mucinoso del colon y recto Glioblastoma multiforme Carcinoma de células escamosas de cuello uterino Carcinoma hepatocelular Carcinoma endometrioide uterino Adenocarcinoma de estómago tipo difuso Carcinoma de células escamosas de pulmón Carcinoma endometrioide uterino
39	E39G, E39K	Carcinoma endometrioide uterino Glioblastoma multiforme
57	P57L	Melanoma cutáneo
65	E65K	Carcinoma de células escamosas de pulmón
66	S66C	Carcinoma urotelial de vejiga
69	I69N	Adenocarcinoma de colon
71	V71I	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
75	Q75E	Carcinoma urotelial de vejiga Carcinoma de células escamosas de cuello uterino Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello

78	E78* (mutación sin sentido)	Carcinoma de células escamosas de pulmón
80	E80K	Carcinoma de endometrio mixto uterino
81	E81* (mutación sin sentido), E81del (eliminación en trama), E81K	Adenocarcinoma de colon Glioblastoma multiforme Adenocarcinoma de colon Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino Glioblastoma multiforme Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma de células escamosas de pulmón Adenocarcinoma mucinoso del colon y recto Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma de células escamosas de cuello uterino Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
83	F83L, F83S	Carcinoma lobular invasivo de mama
84	D84H	Adenocarcinoma de pulmón
86	T86S	Carcinoma hepatocelular
87	R87T	Adenocarcinoma de pulmón
88	R88Q	Carcinoma ductal invasivo de mama Adenocarcinoma rectal Adenocarcinoma de colon Adenocarcinoma de próstata Carcinoma de células escamosas de cuello uterino Carcinosarcoma uterino/tumor mülleriano mixto maligno uterino Adenocarcinoma tubular de estómago Oligodendroglioma Adenocarcinoma mucinoso de estómago Glioblastoma multiforme Adenocarcinoma de estómago Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma de endometrio mixto uterino Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello

		Adenocarcinoma mucinoso del colon y recto Carcinoma lobular invasivo de mama Adenocarcinoma de estómago tipo intestinal Carcinoma urotelial de vejiga
90	C90G, C90R, C90Y	Glioblastoma multiforme Carcinoma de células escamosas de cuello uterino
93	R93P, R93Q, R93W	Adenocarcinoma mucinoso del colon y recto Adenocarcinoma de estómago Glioblastoma multiforme Carcinoma endometrioide uterino Adenocarcinoma tubular de estómago Adenocarcinoma mucinoso de estómago Carcinoma urotelial de vejiga Carcinoma de células escamosas de cuello uterino Adenocarcinoma de colon
102	I102del	Carcinoma endometrioide uterino
103	E103G, E103_G106delinsD (eliminación en trama), E103_P104del (eliminación en trama)	Glioblastoma multiforme Carcinoma ductal invasivo de mama
104	P104L, P104R, P104T	Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello Adenocarcinoma de pulmón Adenocarcinoma de colon Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino
105	V105del, V105_R108del	Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma ductal invasivo de mama
106	G106D, G106R, G106S, G106V, G106_R108del (eliminación en trama),	Carcinoma de endometrio mixto uterino Carcinoma ductal invasivo de mama Adenocarcinoma mucinoso del colon y recto Carcinoma mucinoso

	G106_N107del (eliminación en trama)	Oligodendroglioma Carcinosarcoma uterino/tumor mülleriano mixto maligno uterino Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino Carcinoma endometrioide uterino Adenocarcinoma rectal Carcinoma de células escamosas de pulmón Carcinoma de células escamosas de cuello uterino Adenocarcinoma tubular de estómago Carcinoma endometrioide uterino
107	N107S	Carcinoma endometrioide uterino Adenocarcinoma de pulmón
108	R108C, R108H, R108L	Adenocarcinoma de próstata Carcinoma endometrioide uterino Glioblastoma multiforme Carcinosarcoma uterino/tumor mülleriano mixto maligno uterino Adenocarcinoma mucinoso del colon y recto Adenocarcinoma tubular de estómago Adenocarcinoma de colon Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino Carcinoma de endometrio mixto uterino Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma de células escamosas de pulmón
109	E109_I112delinsD (eliminación en trama)	Carcinoma ductal invasivo de mama
110	E110del	Carcinoma endometrioide uterino Oligodendroglioma Carcinoma lobular invasivo de mama Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma de endometrio mixto uterino Adenocarcinoma de colon Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello Adenocarcinoma de pulmón

		Cáncer papilar de tiroides
111	K111del, K111E, K111N, K111R, K111_L113del (eliminación en trama)	Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma ductal invasivo de mama Oligodendroglioma Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello Adenocarcinoma de colon Adenocarcinoma de estómago tipo intestinal Adenocarcinoma de estómago Carcinoma endometrioide uterino Adenocarcinoma de pulmón Adenocarcinoma esofágico Carcinoma de células escamosas de pulmón Glioblastoma multiforme
113	L113del	Carcinoma endometrioide uterino
115	R115L, R115P	Cáncer de ovario seroso Carcinoma urotelial de vejiga Carcinosarcoma uterino/tumor mülleriano mixto maligno uterino Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino Adenocarcinoma rectal Carcinoma de células escamosas de cuello uterino
116	E116K	Adenocarcinoma rectal
118	G118D	Glioblastoma multiforme Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma urotelial de vejiga Oligodendroglioma Adenocarcinoma esofágico Astrocitoma Carcinoma de células escamosas de pulmón Carcinoma lobular invasivo de mama Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino Carcinoma mucinoso

		Carcinoma de endometrio mixto uterino Adenocarcinoma de estómago Adenocarcinoma de páncreas Cáncer papilar de tiroides Adenocarcinoma rectal
123	M123I	Adenocarcinoma de pulmón
124	P124A	Adenocarcinoma de pulmón
151	V151M	Carcinoma urotelial de vejiga Astrocitoma
165	Y165H	Carcinoma de endometrio mixto uterino
170	N170S	Carcinoma endometrioide uterino
182	Y182H	Adenocarcinoma de estómago
213	H213N	Melanoma cutáneo
224	A224S	Adenocarcinoma de colon
239	L239R	Adenocarcinoma de colon
258	D258N	Adenocarcinoma rectal
262	L262I	Melanoma cutáneo
266	P266T	Carcinoma endometrioide uterino
267	L267M	Melanoma cutáneo
272	Y272* (mutación sin sentido)	Carcinoma renal de células claras
274	R274K	Carcinoma urotelial de vejiga
279	L279I	Carcinoma endometrioide uterino
282	M282V	Carcinoma endometrioide uterino
292	S292I	Glioblastoma multiforme
296	Q296E	Adenocarcinoma de pulmón
300	D300V	Carcinoma de células escamosas de pulmón
310	R310C	Carcinoma endometrioide uterino
322	T322A	Carcinoma endometrioide uterino
335	R335G	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
337	K337N	Adenocarcinoma rectal

339	L339I	Carcinoma de células escamosas de cuello uterino Carcinoma endometrioide uterino
342	T342S	Adenocarcinoma de pulmón
344	V344A, V344G, V344M	Carcinoma endometrioide uterino Adenocarcinoma mucinoso del colon y recto Adenocarcinoma de colon Carcinoma de células escamosas de cuello uterino Adenocarcinoma rectal Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello Carcinoma invasivo de mama (NOS) Carcinoma de endometrio mixto uterino Glioblastoma multiforme
345	N345H, N345I, N345K, N345T, N345Y	Carcinoma lobular invasivo de mama Carcinosarcoma uterino/tumor mülleriano mixto maligno uterino Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma invasivo de mama (NOS) Adenocarcinoma de pulmón Adenocarcinoma mucinoso del colon y recto Carcinoma urotelial de vejiga Adenocarcinoma de colon Leiomiosarcoma Glioblastoma multiforme Carcinoma endometrioide uterino Seminoma Adenocarcinoma tubular de estómago Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello Adenocarcinoma de estómago Adenocarcinoma de estómago tipo difuso Adenocarcinoma de próstata Carcinoma ductal invasivo de mama

		Oligodendroglioma
350	D350G, D350N	Carcinoma de células escamosas de pulmón Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma endometrioide uterino Adenocarcinoma de colon Carcinoma endometrioide uterino Adenocarcinoma mucinoso de estómago Adenocarcinoma de pulmón Carcinoma lobular invasivo de mama
351	I351T	Carcinoma endometrioide uterino
357	R357Q	Carcinoma endometrioide uterino Adenocarcinoma mucinoso del colon y recto Adenocarcinoma de colon
359	G359R	Carcinoma endometrioide uterino
363	G363A	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
364	G364R	Carcinoma de endometrio mixto uterino Adenocarcinoma de estómago tipo intestinal Adenocarcinoma de colon
365	E365K, E365V	Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma urotelial de vejiga Adenocarcinoma mucinoso del colon y recto Adenocarcinoma de estómago tipo difuso Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
366	P366R	Carcinoma ductal invasivo de mama
378	C378F, C378R, C378Y	Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino Carcinoma endometrioide uterino Oligodendroglioma
379	S379T	Melanoma cutáneo
380	N380S	Adenocarcinoma de estómago tipo difuso
390	D390N	Adenocarcinoma de pulmón

392	Y392H	Carcinoma endometrioide uterino
398	R398H	Carcinoma ductal invasivo de mama
399	A399T	Carcinoma de células escamosas de cuello uterino
401	R401Q	Carcinoma endometrioide uterino
405	S405F	Adenocarcinoma de estómago tipo intestinal
406	I406V	Carcinoma de endometrio mixto uterino
412	R412Q	Adenocarcinoma de estómago
417	E417K	Carcinoma urotelial de vejiga
418	E418K	Carcinoma endometrioide uterino Adenocarcinoma rectal Carcinoma mucinoso Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello Carcinoma urotelial de vejiga
420	C420R	Carcinoma endometrioide uterino Adenocarcinoma tubular de estómago Carcinoma de células escamosas de pulmón Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino Adenocarcinoma de colon Adenocarcinoma de estómago tipo intestinal Adenocarcinoma de estómago Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello Carcinoma invasivo de mama (NOS) Astrocitoma Carcinoma de células escamosas de cuello uterino
432	Y432C	Carcinoma de células escamosas de cuello uterino
447	P447_L455del (eliminación en trama)	Carcinoma ductal invasivo de mama
449	P449L, P449S	Carcinoma endometrioide uterino

450	H450_P458del (eliminación en trama)	Carcinoma ductal invasivo de mama
451	G451R, G451V, G451_D454del (eliminación en trama)	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello Carcinoma urotelial de vejiga Adenocarcinoma de colon
452	L452_G460del (eliminación en trama)	Carcinoma ductal invasivo de mama
453	E453del, E453K, E453Q, E453_G460delinsDDF (eliminación en trama), E453_L455del	Oligodendroglioma Carcinoma de endometrio mixto uterino Adenocarcinoma de estómago tipo intestinal Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma lobular invasivo de mama Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello Astrocitoma Adenocarcinoma de estómago Carcinoma urotelial de vejiga Carcinoma de células escamosas de pulmón Carcinoma de células escamosas de cuello uterino Adenocarcinoma de pulmón Carcinoma mucinoso Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino Glioblastoma multiforme Adenocarcinoma de colon
454	D454Y	Carcinoma endometrioide uterino
455	L455_G463del (eliminación en trama)	Glioblastoma multiforme
463	G463_N465delinsD (eliminación en trama)	Carcinoma endometrioide uterino
469	E469A, E469delinsDK	Adenocarcinoma rectal Carcinoma ductal invasivo de mama

	(inserción en trama)	
471	P471A, P471L	Carcinoma urotelial de vejiga Adenocarcinoma rectal Carcinoma endometrioide uterino Oligoastrocitoma Carcinoma hepatocelular
474	E474A	Adenocarcinoma de próstata
475	L475F	Melanoma cutáneo
479	W479*	Carcinoma endometrioide uterino
495	H495L, H495Y	Carcinoma de células escamosas de pulmón Carcinoma endometrioide uterino
499	S499F	Carcinoma urotelial de vejiga
519	R519G	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
520	D520V	Carcinoma lobular invasivo de mama
522	E522A	Carcinoma endometrioide uterino
531	L531V	Carcinoma ductal invasivo de mama
539	P539R, P539S	Carcinoma ductal invasivo de mama Adenocarcinoma de páncreas Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma de células escamosas de pulmón
542	E542A, E542G, E542K, E542Q, E542V	Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino Carcinoma endometrioide uterino Adenocarcinoma de colon Adenocarcinoma de próstata Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma lobular invasivo de mama Adenocarcinoma endocervical Adenocarcinoma de estómago tipo intestinal Adenocarcinoma de próstata Carcinoma papilar de células renales Oligoastrocitoma Carcinoma hepatocelular Carcinoma urotelial de vejiga

		Adenocarcinoma mucinoso del colon y recto Adenocarcinoma de estómago tipo difuso Carcinoma de células escamosas de pulmón Carcinoma de células de anillo de sello del estómago Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello Carcinoma invasivo de mama (NOS) Carcinoma mucinoso Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma de células escamosas de cuello uterino Glioblastoma multiforme Adenocarcinoma de pulmón
545	E545A, E545D, E545G, E545K, E545Q	Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino Carcinoma endometrioide uterino Adenocarcinoma de colon Adenocarcinoma de próstata Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma lobular invasivo de mama Adenocarcinoma endocervical Adenocarcinoma de estómago tipo intestinal Carcinoma papilar de células renales Oligoastrocitoma Carcinoma hepatocelular Carcinoma urotelial de vejiga Adenocarcinoma mucinoso del colon y recto Adenocarcinoma de estómago tipo difuso Carcinoma de células escamosas de pulmón Carcinoma de células de anillo de sello del estómago Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello Carcinoma invasivo de mama (NOS) Carcinoma mucinoso Carcinoma de células escamosas de cuello uterino Glioblastoma multiforme

		Oligodendroglioma Adenocarcinoma de pulmón Cáncer de ovario seroso Carcinosarcoma uterino/tumor mülleriano mixto maligno uterino Astrocitoma Adenocarcinoma rectal Adenocarcinoma de estómago Melanoma cutáneo Carcinoma de células escamosas de esófago Carcinoma mucinoso mixto invasivo de mama Colangiocarcinoma intrahepático Carcinoma renal de células claras Seminoma Adenocarcinoma esofágico Adenocarcinoma tubular de estómago Carcinoma de endometrio mixto uterino
546	Q546E, Q546H, Q546K, Q546P, Q546R	Carcinoma endometrioide uterino Adenocarcinoma rectal Oligodendroglioma Adenocarcinoma de estómago Adenocarcinoma esofágico Carcinoma urotelial de vejiga Carcinoma invasivo de mama (NOS) Carcinoma ductal invasivo de mama Adenocarcinoma de colon Glioblastoma multiforme Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino Sarcoma pleomórfico indiferenciado/histiocitoma fibroso maligno/sarcoma de células fusiformes de alto grado Astrocitoma Carcinosarcoma uterino/tumor mülleriano mixto maligno uterino Oligoastrocitoma Carcinoma lobular invasivo de mama Adenocarcinoma tubular de estómago

		Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello Carcinoma de células escamosas de cuello uterino Adenocarcinoma de estómago tipo intestinal
547	E547D, E547K	Carcinoma de células escamosas de pulmón Adenocarcinoma de estómago
552	W552C	Carcinoma urotelial de vejiga
569	L569I	Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino Adenocarcinoma de próstata
576	S576Y	Carcinoma endometrioide uterino
581	A581S	Melanoma cutáneo
589	D589N	Carcinoma de células escamosas de cuello uterino
600	E600K, E600V	Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma urotelial de vejiga Adenocarcinoma de pulmón Carcinoma lobular invasivo de mama Adenocarcinoma papilar de estómago
603	D603H	Carcinoma ductal invasivo de mama
604	C604R	Carcinoma endometrioide uterino Carcinosarcoma uterino/tumor mülleriano mixto maligno uterino Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
606	Y606C	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
607	P607Q	Melanoma cutáneo
609	P609H	Adenocarcinoma de colon
614	F614I	Carcinoma ductal invasivo de mama
617	R617Q, R617W	Carcinoma endometrioide uterino
617	R617W	Carcinoma endometrioide uterino
629	S629C	Carcinoma ductal invasivo de mama

636	V636L	Carcinoma urotelial de vejiga
642	E642K	Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino
643	Q643H	Carcinoma endometrioide uterino
658	L658F	Adenocarcinoma de colon
667	F667L	Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma de células escamosas de pulmón Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino
673	S673T	Carcinoma ductal invasivo de mama
674	E674* (mutación sin sentido), E674D, E674Q	Cáncer papilar de tiroides Melanoma cutáneo Carcinoma urotelial de vejiga
682	Q682K, Q682Rfs*18 (eliminación de desplazamiento de trama)	Melanoma cutáneo Glioblastoma multiforme
683	R683M	Melanoma cutáneo
684	F684L	Carcinoma endometrioide uterino
693	R693H	Carcinoma de células escamosas de cuello uterino
710	E710Q	Carcinoma urotelial de vejiga
711	K711N	Astrocitoma
722	E722K	Adenocarcinoma de colon
725	D725G, D725N	Adenocarcinoma de colon Carcinoma endometrioide uterino
726	E726K	Carcinoma de células escamosas de cuello uterino Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma hepatocelular Adenocarcinoma de pulmón Carcinoma de células escamosas de esófago Adenocarcinoma esofágico Adenocarcinoma rectal

		Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello Carcinoma de células escamosas de pulmón Carcinoma lobular invasivo de mama Carcinoma urotelial de vejiga Adenocarcinoma de colon
729	K729N	Melanoma cutáneo
732	M732I	Adenocarcinoma de colon
737	E737K	Melanoma cutáneo
741	R741Q	Cáncer de ovario seroso
744	F744I	Adenocarcinoma de estómago
746	D746Y	Melanoma cutáneo
749	Q749H	Melanoma cutáneo
752	L752V	Carcinoma urotelial de vejiga
766	L766F	Carcinoma ductal invasivo de mama
770	R770Q	Carcinoma endometrioide uterino
773	S773F	Melanoma cutáneo
777	R777M, R777K	Melanoma cutáneo Adenocarcinoma de colon
791	E791Q	Carcinoma urotelial de vejiga
811	M811I	Carcinoma endometrioide uterino
816	I816S	Carcinoma endometrioide uterino
818	R818C, R818H	Melanoma cutáneo Carcinoma endometrioide uterino
849	E849K	Cáncer de ovario seroso
852	R852Q	Leiomiosarcoma Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino
865	G865D	Melanoma cutáneo
866	L866F, L866W	Carcinoma de células escamosas de cuello uterino Carcinoma endometrioide uterino
879	Q879R	Adenocarcinoma de estómago

886	K886E	Sarcoma pleomórfico indiferenciado/histiocitoma fibroso maligno/sarcoma de células fusiformes de alto grado
901	C901F	Carcinoma endometrioide uterino Astrocitoma Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
903	G903E	Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino
905	C905S	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
909	F909C	Adenocarcinoma esofágico
914	G914R	Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino Astrocitoma
929	L929M	Carcinoma endometrioide uterino
930	F930V	Carcinoma endometrioide uterino
939	D939G	Carcinoma invasivo de mama (NOS) Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma ductal invasivo de mama
948	K948E	Adenocarcinoma de estómago tipo intestinal
951	R951C	Adenocarcinoma rectal
953	P953S	Carcinoma endometrioide uterino
956	L956F	Carcinoma urotelial de vejiga
958	Q958R	Carcinoma de endometrio mixto uterino
970	E970K	Carcinoma de células escamosas de esófago Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello Adenocarcinoma mucinoso del colon y recto Adenocarcinoma de colon
971	C971R	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
978	E978K	Carcinoma urotelial de vejiga
979	R979G	Adenocarcinoma de páncreas
985	Y985*	Mesotelioma pleural, tipo bifásico

989	L989V	Carcinoma ductal invasivo de mama
992	R992L, R992P	Carcinoma urotelial de vejiga Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino Carcinoma mucinoso
997	L997I	Carcinoma endometrioide uterino
1002	F1002L	Carcinoma endometrioide uterino
1004	M1004I, M1004R, M1004V	Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma urotelial de vejiga Carcinoma de células escamosas de pulmón
1005	M1005V	Oligodendroglioma
1006	L1006R	Carcinoma endometrioide uterino
1007	G1007R	Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello Adenocarcinoma de colon Adenocarcinoma endocervical
1012	E1012Q	Carcinoma urotelial de vejiga
1015	S1015Y	Adenocarcinoma mucinoso del colon y recto
1016	F1016C	Carcinoma endometrioide uterino
1017	D1017N	Adenocarcinoma de páncreas
1020	A1020T	Carcinoma endometrioide uterino
1021	Y1021C, Y1021H	Carcinosarcoma uterino/tumor mülleriano mixto maligno uterino Adenocarcinoma de colon Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino Carcinoma endometrioide uterino Adenocarcinoma de estómago Adenocarcinoma mucinoso del colon y recto Adenocarcinoma tubular de estómago
1025	T1025A, T1025S	Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma ductal invasivo de mama

		Adenocarcinoma mucinoso del colon y recto Carcinoma de endometrio mixto uterino
1023	R1023Q †	Cáncer colorrectal
1026	L1026I	Melanoma cutáneo
1029	D1029H	Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino
1037	E1037K	Carcinoma ductal invasivo de mama
1040	M1040I, M1040V	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello Carcinoma ductal invasivo de mama
1043	M1043I, M1043L, M1043T, M1043V	Carcinoma lobular invasivo de mama Adenocarcinoma tubular de estómago Carcinoma endometrioide uterino Adenocarcinoma mucinoso del colon y recto Cáncer papilar de tiroides Carcinoma de células escamosas de esófago Adenocarcinoma de colon Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma urotelial de vejiga Adenocarcinoma de páncreas Oligodendroglioma Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino Glioblastoma multiforme Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
1044	N1044I, N1044K, N1044Y	Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma ductal invasivo de mama
1045	D1045A, D1045V	Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma de células escamosas de pulmón
1047	H1047L, H1047Q, H1047R, H1047Y	Carcinoma de células escamosas de esófago Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma hepatocelular Melanoma cutáneo Adenocarcinoma mucinoso del colon y recto Carcinoma urotelial de vejiga

		Carcinoma de células escamosas de cuello uterino Colangiocarcinoma intrahepático Carcinoma de endometrio mixto uterino Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma renal de células claras Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello Carcinoma de células escamosas de pulmón Carcinoma lobular invasivo de mama Carcinoma invasivo de mama (NOS) Astrocitoma Adenocarcinoma de colon Leiomiosarcoma Carcinosarcoma uterino/tumor mülleriano mixto maligno uterino Oligodendroglioma Cáncer de ovario seroso Adenocarcinoma mucinoso de estómago Adenocarcinoma rectal Adenocarcinoma de estómago tipo intestinal Adenocarcinoma de estómago tipo difuso Adenocarcinoma de próstata Adenocarcinoma de pulmón Adenocarcinoma de estómago Adenocarcinoma tubular de estómago Carcinoma adrenocortical Sarcoma pleomórfico indiferenciado/histiocitoma fibroso maligno/sarcoma de células fusiformes de alto grado Glioblastoma multiforme Oligoastrocitoma
1048	H1048R	Adenocarcinoma de colon Carcinoma renal de células claras
1049	G1049R	Adenocarcinoma de estómago tipo intestinal Carcinoma urotelial de vejiga Carcinoma renal de células claras

		Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma lobular invasivo de mama Carcinoma endometrioide uterino Adenocarcinoma de colon
1052	T1052K	Carcinoma hepatocelular Adenocarcinoma de colon
1055	M1055I	Carcinoma de endometrio mixto uterino
1058	I1058M	Carcinosarcoma uterino/tumor mülleriano mixto maligno uterino
1065	H1065L	Carcinoma lobular invasivo de mama
1066	A1066V	Carcinoma de endometrio mixto uterino
1068	N1068Y, N1068fs*5 (inserción de desplazamiento de trama)	Mesotelioma pleural, tipo epiteloide Liposarcoma desdiferenciado Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
1069	*1069Wext*4 (mutación sin parar)	Glioblastoma multiforme

[A]A menos que se indique de cualquier otra manera, las mutaciones de la Tabla 1 se encuentran en la base de datos cBioPortal derivada de Cerami et al. *The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data.* Cancer Discovery. Mayo 2 de 2012; 401; y Gao et al. *Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal.* Sci. Signal. 6, pl1 (2013).

† Velho S, Oliveira C, Ferreira A, Ferreira AC, Suriano G, Schwartz S Jr, Duval A, Carneiro F, Machado JC, Hamelin R, Seruca R. The prevalence of PIK3CA mutations in gastric and colon cancer. Eur J Cancer. 2005 Jul;41(11):1649-54. doi: 10.1016/j.ejca.2005.04.022. PMID: 15994075.

Tabla 2. Sustituciones/inserciones/eliminaciones de aminoácidos de la proteína PI3Kα adicionales[A]

Posición de aminoácido	**Mutaciones ilustrativas no limitantes**	**Cáncer(es) asociado(s) a PI3Kα ilustrativa no limitante**
1043	M1043I, M1043L,	Carcinoma lobular invasivo de mama Adenocarcinoma tubular de estómago

	M1043T, M1043V	Carcinoma endometrioide uterino Adenocarcinoma mucinoso del colon y recto Cáncer papilar de tiroides Carcinoma de células escamosas de esófago Adenocarcinoma de colon Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma urotelial de vejiga Adenocarcinoma de páncreas Oligodendroglioma Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino Glioblastoma multiforme Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
1044	N1044I, N1044K, N1044Y	Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma ductal invasivo de mama
1045	D1045A, D1045V	Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma de células escamosas de pulmón
1047	H1047L, H1047Q, H1047R, H1047Y	Carcinoma de células escamosas de esófago Carcinoma endometrioide uterino Carcinoma hepatocelular Melanoma cutáneo Adenocarcinoma mucinoso del colon y recto Carcinoma urotelial de vejiga Carcinoma de células escamosas de cuello uterino Colangiocarcinoma intrahepático Carcinoma de endometrio mixto uterino Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma renal de células claras Carcinoma seroso uterino/carcinoma seroso papilar uterino Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello Carcinoma de células escamosas de pulmón Carcinoma lobular invasivo de mama Carcinoma invasivo de mama (NOS) Astrocitoma Adenocarcinoma de colon Leiomiosarcoma

		Carcinosarcoma uterino/tumor mülleriano mixto maligno uterino Oligodendroglioma Cáncer de ovario seroso Adenocarcinoma mucinoso de estómago Adenocarcinoma rectal Adenocarcinoma de estómago tipo intestinal Adenocarcinoma de estómago tipo difuso Adenocarcinoma de próstata Adenocarcinoma de pulmón Adenocarcinoma de estómago Adenocarcinoma tubular de estómago Carcinoma adrenocortical Sarcoma pleomórfico indiferenciado/histiocitoma fibroso maligno/sarcoma de células fusiformes de alto grado Glioblastoma multiforme Oligoastrocitoma
1048	H1048R	Adenocarcinoma de colon Carcinoma renal de células claras
1049	G1049R	Adenocarcinoma de estómago tipo intestinal Carcinoma urotelial de vejiga Carcinoma renal de células claras Carcinoma ductal invasivo de mama Carcinoma lobular invasivo de mama Carcinoma endometrioide uterino Adenocarcinoma de colon
1052	T1052K	Carcinoma hepatocelular Adenocarcinoma de colon
1055	M1055I	Carcinoma de endometrio mixto uterino
1058	I1058M	Carcinosarcoma uterino/tumor mülleriano mixto maligno uterino
1065	H1065L	Carcinoma lobular invasivo de mama
1066	A1066V	Carcinoma de endometrio mixto uterino
1068	N1068Y, N1068fs*5 (inserción de	Mesotelioma pleural, tipo epiteloide Liposarcoma desdiferenciado Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello

	desplazamiento de trama)	

[A]A menos que se indique de cualquier otra manera, las mutaciones de la Tabla 2 se encuentran en la base de datos cBioPortal derivada de Cerami et al. *The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data.* Cancer Discovery. Mayo 2 de 2012; 401; y Gao et al. *Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal.* Sci. Signal. 6, pl1 (2013).

† Velho S, Oliveira C, Ferreira A, Ferreira AC, Suriano G, Schwartz S Jr, Duval A, Carneiro F, Machado JC, Hamelin R, Seruca R. The prevalence of PIK3CA mutations in gastric and colon cancer. Eur J Cancer. 2005 Jul;41(11):1649-54. doi: 10.1016/j.ejca.2005.04.022. PMID: 15994075.

En algunas modalidades, la desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, incluye una variación de empalme en un mARN de PI3Kα que da como resultado una proteína expresada que es una variante de PI3Kα alternativamente empalmada que tiene al menos un residuo eliminado (en comparación con la proteína PI3Kα tipo silvestre) que da como resultado una actividad constitutiva de un dominio de proteína PI3Kα.

En algunas modalidades, la desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, incluye al menos una mutación puntual en un gen *PIK3CA* que da como resultado la producción de una proteína PI3Kα que tiene una o más sustituciones o inserciones o eliminaciones de aminoácidos en un gen *PIK3CA* que da como resultado la producción de una proteína PI3Kα que tiene uno o más aminoácidos insertados o eliminados, en comparación con la proteína PI3Kα silvestre. En algunos casos, la proteína PI3Kα mutante resultante tiene mayor actividad, en comparación con una proteína PI3Kα tipo silvestre o una proteína PI3Kα que no incluye la misma mutación. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente inhiben selectivamente la proteína PI3Kα mutante resultante en

relación con una proteína PI3Kα tipo silvestre o una proteína PI3Kα que no incluye la misma mutación.

Secuencia ilustrativa de isoforma alfa de la fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 3-quinasa humana (entrada UniProtKB P42336) (sec. con núm. de ident.: 1)

MPPRPSSGEL WGIHLMPPRI LVECLLPNGM IVTLECLREA TLITIKHELF KEARKYPLHQ LLQDESSYIF VSVTQEAERE EFFDETRRLC DLRLFQPFLK VIEPVGNREE KILNREIGFA IGMPVCEFDM VKDPEVQDFR RNILNVCKEA VDLRDLNSPH SRAMYVYPPN VESSPELPKH IYNKLDKGQI IVVIWVIVSP NNDKQKYTLK INHDCVPEQV IAEAIRKKTR SMLLSSEQLK LCVLEYQGKY ILKVCGCDEY FLEKYPLSQY KYIRSCIMLG RMPNLMLMAK ESLYSQLPMD CFTMPSYSRR ISTATPYMNG ETSTKSLWVI NSALRIKILC ATYVNVNIRD IDKIYVRTGI YHGGEPLCDN VNTQRVPCSN PRWNEWLNYD IYIPDLPRAA RLCLSICSVK GRKGAKEEHC PLAWGNINLF DYTDTLVSGK MALNLWPVPH GLEDLLNPIG VTGSNPNKET PCLELEFDWF SSVVKFPDMS VIEEHANWSV SREAGFSYSH AGLSNRLARD NELRENDKEQ LKAISTRDPL SEITEQEKDF LWSHRHYCVT IPEILPKLLL SVKWNSRDEV AQMYCLVKDW PPIKPEQAME LLDCNYPDPM VRGFAVRCLE KYLTDDKLSQ YLIQLVQVLK YEQYLDNLLV RFLLKKALTN QRIGHFFFWH LKSEMHNKTV SQRFGLLLES YCRACGMYLK HLNRQVEAME KLINLTDILK QEKKDETQKV QMKFLVEQMR RPDFMDALQG FLSPLNPAHQ LGNLRLEECR IMSSAKRPLW LNWENPDIMS ELLFQNNEII FKNGDDLRQD MLTLQIIRIM ENIWQNQGLD LRMLPYGCLS IGDCVGLIEV VRNSHTIMQI QCKGGLKGAL QFNSHTLHQW LKDKNKGEIY DAAIDLFTRS CAGYCVATFI LGIGDRHNSN IMVKDDGQLF HIDFGHFLDH KKKKFGYKRE

RVPFVLTQDF LIVISKGAQE CTKTREFERF QEMCYKAYLA IRQHANLFIN LFSMMLGSGM PELQSFDDIA YIRKTLALDK TEQEALEYFM KQMNDAHHGG WTTKMDWIFH TIKQHALN

En algunas modalidades, la 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o farmacéuticamente aceptable de esta, es útil para tratar un cáncer que se ha identificado como que tiene una o más mutaciones de PI3Kα. En consecuencia, se proporcionan en la presente métodos para tratar a un sujeto diagnosticado con (o identificado como que tiene) un cáncer que incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de 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.

También se proporcionan en la presente métodos para tratar a un sujeto identificado o diagnosticado con un cáncer asociado a PI3Kα que incluyen administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de 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, o una composición farmacéutica de esta. En algunas modalidades, el sujeto se ha identificado o diagnosticado como que tiene un cáncer asociado a PI3Kα a través del uso de una prueba o ensayo aprobado por una agencia reguladora, p. ej., aprobado por la FDA, para identificar la desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto o al realizar cualquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en la presente. En algunas modalidades, la prueba o

ensayo se proporciona como un kit. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a PI3Kα.

En algunas modalidades, las formas cristalinas 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 solvato de esta que se describe en la presente, son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica (BBB, por sus siglas en inglés) e inhibir la PI3Kα mutante en el cerebro y/u otras estructuras del sistema nervioso central (SNC) después de la administración a un sujeto. En algunas modalidades, las formas cristalinas 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 solvato de esta que se describe en la presente, son capaces de cruzar la BBB en una cantidad terapéuticamente efectiva después de la administración a un sujeto.

Los términos ‘‘agencia reguladora’’ se refiere a la agencia de un país para la aprobación del uso médico de agentes farmacéuticos con el país. Por ejemplo, un ejemplo no limitante de una agencia reguladora es la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos.

También se proporcionan métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, el método comprende: (a) detectar un cáncer asociado a PI3Kα en el sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de 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, o una composición farmacéutica de esta. Algunas modalidades de estos métodos incluyen, además, administrar al sujeto otro agente anticancerígeno (p. ej., una inmunoterapia). En algunas modalidades, el

sujeto se trató anteriormente con otro tratamiento anticancerígeno, p. ej., al menos la resección parcial del tumor o radioterapia. En algunas modalidades, se determina que el sujeto tiene un cáncer asociado a PI3Kα a través del uso de una prueba o ensayo aprobado por una agencia reguladora, p. ej., aprobado por la FDA, para identificar la desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto o al realizar cualquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en la presente. En algunas modalidades, la prueba o ensayo se proporciona como un kit. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a PI3Kα.

También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que incluyen realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, y administrar (p. ej., administrar de manera específica o selectiva) una cantidad terapéuticamente efectiva de 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, o una composición farmacéutica de esta, al sujeto que se determina que tiene una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. Algunas modalidades de estos métodos incluyen, además, administrar al sujeto otro agente anticancerígeno (p. ej., una inmunoterapia). En algunas modalidades de estos métodos, el sujeto se trató anteriormente con otro tratamiento anticancerígeno, p. ej., al menos la resección parcial de un tumor o radioterapia. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto que se sospecha que tiene un cáncer asociado a PI3Kα, un paciente que presenta uno o más

síntomas de un cáncer asociado a PI3Kα, o un sujeto que tiene un riesgo elevado de desarrollar un cáncer asociado a PI3Kα. En algunas modalidades, el ensayo utiliza secuenciación de próxima generación, pirosecuenciación, inmunohistoquímica o análisis FISH por separado. En algunas modalidades, el ensayo es un ensayo aprobado por una agencia reguladora, p. ej., un kit aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el ensayo es una biopsia líquida. En la presente se describen ensayos no limitantes adicionales que pueden usarse en estos métodos. Los ensayos adicionales también se conocen en la técnica.

También se proporciona 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, o una composición farmacéutica de esta, para usar en el tratamiento de un cáncer asociado a PI3Kα en un sujeto identificado o diagnosticado con un cáncer asociado a PI3Kα mediante una etapa de realización de un ensayo (p. ej., un ensayo *in vitro*) en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, donde la presencia de una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, identifica que el sujeto tiene un cáncer asociado a PI3Kα. También se proporciona el uso de 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, para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer asociado a PI3Kα en un sujeto identificado o diagnosticado con un cáncer asociado a PI3Kα a través de una etapa de realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene

una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, donde la presencia de desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, identifica que el sujeto tiene un cáncer asociado a PI3Kα. Algunas modalidades descritas en la presente incluyen además el registro en el historial clínico del sujeto (p. ej., un medio legible por computadora) de que se determina que el sujeto tiene una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, a través de la realización del ensayo, se le debe administrar 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, o una composición farmacéutica de esta. En algunas modalidades, el ensayo utiliza secuenciación de próxima generación, pirosecuenciación, inmunohistoquímica o análisis FISH por separado. En algunas modalidades, el ensayo es un ensayo aprobado por una agencia reguladora, p. ej., un kit aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el ensayo es una biopsia líquida.

También se proporciona 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, para usar en el tratamiento de un cáncer en un sujeto que lo necesita, o un sujeto identificado o diagnosticado con un cáncer asociado a PI3Kα. También se proporciona el uso de 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, para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer en un sujeto identificado o diagnosticado con un cáncer asociado a PI3Kα. En algunas modalidades, se identifica o

diagnostica que un sujeto tiene un cáncer asociado a PI3Kα a través del uso de un kit aprobado por una agencia reguladora, p. ej., aprobado por la FDA, para identificar la desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto. Como se proporciona en la presente, un cáncer asociado a PI3Kα incluye los descritos en la presente y los conocidos en la técnica.

En algunas modalidades, el sujeto se ha identificado o diagnosticado como que tiene un cáncer con una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. En algunas modalidades, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. En algunas modalidades, el sujeto puede ser un sujeto con un(os) tumor(es) que es (son) positivo(s) para una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. En algunas modalidades, el sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores tienen una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. En algunas modalidades, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado a PI3Kα. En algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para tratar un cáncer asociado a PI3Kα en un sujeto que necesite tal tratamiento, el método comprende a) detectar una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos en una muestra del sujeto; y b) administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de 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 algunas

modalidades, la desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos incluye una o más mutaciones puntuales/inserciones/eliminaciones de la proteína PI3Kα. En la Tabla 1 y la Tabla 2 se describen ejemplos no limitantes de mutaciones puntuales/inserciones/eliminaciones de la proteína PI3Kα. En algunas modalidades, la mutación puntual/inserción/eliminación de la proteína PI3Kα es H1047X, donde X es cualquier aminoácido. En algunas modalidades, las mutaciones puntuales/inserciones/eliminaciones de la proteína PI3Kα se seleccionan del grupo que consiste en E542A, E542G, E542K, E542Q, E542V, E545A, E545D, E545G, E545K, E545Q, M1043I, M1043L, M1043T, M1043V, H1047L, H1047Q, H1047R, H1047Y y G1049R. En algunas modalidades, el cáncer con una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos se determina usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, p. ej., aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el tumor con una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos se determina usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, p. ej., aprobado por la FDA.

En algunas modalidades, el sujeto tiene una historia clínica que indica que el sujeto tiene un tumor que tiene una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos. También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que incluyen administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de 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, a un sujeto que tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene

una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos.

En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente incluyen realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o nivel de cualquiera de estos. En algunas de tales modalidades, el método también incluye administrar a un sujeto que se ha determinado que tiene una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad, o nivel de cualquiera de los mismos una cantidad terapéuticamente efectiva de 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 algunas modalidades, el método incluye determinar que un sujeto tiene una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o nivel de cualquiera de estos a través de un ensayo realizado en una muestra obtenida del sujeto. En tales modalidades, el método también incluye administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de 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 algunas modalidades, la desregulación en un gen *PIK3CA,* una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos es una o más mutaciones puntuales en el gen *PIK3CA* (p. ej., cualquiera de la una o más de las mutaciones puntuales de PI3Kα descritas en la presente). La una o más mutaciones puntuales en un gen *PIK3CA* pueden dar como resultado, p. ej., en la traslación de una proteína PI3Kα que tiene una o más de las siguientes sustituciones, eliminaciones e inserciones de aminoácidos: E542A, E542G, E542K, E542Q, E542V, E545A, E545D,

E545G, E545K, E545Q, M1043I, M1043L, M1043T, M1043V, H1047L, H1047Q, H1047R, H1047Y y G1049R. La una o más mutaciones puntuales en un gen *PIK3CA* pueden dar como resultado, p. ej., en la traslación de una proteína PI3Kα que tiene una o más de los siguientes aminoácidos: 542, 545, 1043 y 1047 y 1049. En algunas modalidades, la desregulación en un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos es una o más sustituciones de aminoácidos de PI3K (p. ej., cualquiera de la sustitución de aminoácidos de PI3Kα descritas en la presente). Algunas modalidades de estos métodos incluyen además, administrar al sujeto otro agente anticancerígeno (p. ej., una inmunoterapia).

En algunas modalidades, un ensayo usado para determinar si el sujeto tiene una desregulación de un gen *PIK3CA*, o una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos, usando una muestra de un sujeto puede incluir, por ejemplo, secuenciación de próxima generación, inmunohistoquímica, microscopía de fluorescencia, análisis FISH por separado, transferencia Southern, transferencia Western, análisis FACS, transferencia Northern y amplificación basada en PCR (p. ej., RT-PCR y RT-PCR cuantitativa en tiempo real). Como se conoce en la técnica, típicamente, los ensayos se realizan, p. ej., con al menos una sonda de ácido nucleico etiquetada o al menos un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno etiquetado. Los ensayos pueden utilizar otros métodos de detección conocidos en la técnica para detectar la desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o niveles de cualquiera de estos (ver, p. ej., las referencias citadas en la presente). En algunas modalidades, la muestra es una muestra biológica o una muestra de biopsia (p. ej., una muestra de biopsia embebida en parafina) del sujeto. En algunas modalidades,

el sujeto es un sujeto que se sospecha que tiene un cáncer asociado a PI3Kα, un sujeto que tiene uno o más síntomas de un cáncer asociado a PI3Kα, y/o un sujeto que tiene un riesgo aumentado de desarrollar un cáncer asociado a PI3Kα).

En algunas modalidades, la desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos puede identificarse usando una biopsia líquida (denominada de manera variable una biopsia de fluidos o biopsia en fase fluida). *Ver, p. ej.,* Karachialiou et al., *Ann. Transl. Med.*, 3(3):36, 2016. Pueden usarse métodos de biopsia líquida para detectar la carga tumoral total y/o la desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos. Pueden realizarse biopsias líquidas en muestras biológicas obtenidas con relativa facilidad de un sujeto (p. ej., a través de una simple extracción de sangre) y son generalmente menos invasivas que los métodos tradicionales usados para detectar la carga tumoral y/o la desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos. En algunas modalidades, pueden usarse biopsias líquidas para detectar la presencia de desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una etapa más temprana que los métodos tradicionales. En algunas modalidades, la muestra biológica para usarse en una biopsia líquida puede incluir sangre, plasma, orina, líquido cefalorraquídeo, saliva, esputo, lavado broncoalveolar, bilis, líquido linfático, líquido quístico, heces, ascitis, y combinaciones de estos. En algunas modalidades, puede usarse una biopsia líquida para detectar células tumorales circulantes (CTC). En algunas modalidades, puede usarse una biopsia líquida para detectar ADN libre de células. En algunas modalidades, el ADN libre de células detectado mediante el uso de

una biopsia líquida es ADN tumoral circulante (ctADN) que se deriva de células tumorales. Puede usarse el análisis de ctADN (p. ej., usando técnicas de detección sensible, tales como, sin limitarse a, secuenciación de próxima generación (NGS), PCR tradicional, PCR digital, o análisis de micromatrices) para identificar la desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos.

En algunas modalidades, la 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 solvato de esta, se administra a un sujeto como monoterapia en una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg por día, por ejemplo, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, o aproximadamente 200 mg.

En algunas modalidades, la 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 solvato de esta, se administra a un sujeto como monoterapia a una dosis de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg por día, por ejemplo, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 120 mg,

aproximadamente 140 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 180 mg, o aproximadamente 200 mg.

En algunas modalidades, la 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 solvato de esta, se administra a un sujeto como monoterapia a una dosis de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 160 mg por día, por ejemplo, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 140 mg, o aproximadamente 160 mg.

En algunas modalidades, la 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 solvato de esta, se administra a un sujeto como monoterapia a una dosis de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 160 mg por día, por ejemplo, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 140 mg, o aproximadamente 160 mg.

En algunas modalidades, la 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 solvato de esta, se administra a un sujeto una vez al día. En algunas modalidades, la 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 solvato de esta, se administra a un sujeto por vía oral.

También se proporcionan métodos para tratar un cáncer asociado a PI3Kα en un sujeto que los necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad

terapéuticamente efectiva de la Forma 1 cristalina del Compuesto A, o una composición farmacéutica que la comprende.

También se proporcionan métodos para tratar el cáncer de mama en un sujeto que los necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma 1 cristalina del Compuesto A, o una composición farmacéutica que la comprende.

También se proporcionan métodos para tratar el cáncer ginecológico en un sujeto que los necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma 1 cristalina del Compuesto A, o una composición farmacéutica que la comprende.

También se proporcionan métodos para tratar el cáncer endometrial en un sujeto que los necesita, el método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma 1 cristalina del Compuesto A, o una composición farmacéutica que la comprende.

Otros métodos

También se proporciona un método para inhibir la actividad de PI3Kα en una célula, que comprende contactar la célula con 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 algunas modalidades, el contacto es in vitro. En algunas modalidades, el contacto es *in vivo*. En algunas modalidades, el contacto es *in vivo*, en donde el método comprende administrar una cantidad efectiva de 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, a un sujeto que tiene una célula con actividad PI3Kα aberrante. En algunas modalidades, la célula es una célula cancerosa. En algunas formas de realización, la célula cancerosa es cualquier cáncer como se describe en la presente. En algunas modalidades, la célula cancerosa es una célula de un cáncer asociado a PI3Kα. Como se usa en la presente, el término ‘‘poner en contacto’’ se refiere a la unión de las porciones indicadas en un sistema *in vitro* o en un sistema *in vivo*. Por ejemplo, ‘‘poner en contacto’’ una proteína PI3Kα con un compuesto proporcionado en la presente incluye la administración de un compuesto proporcionado en la presente a un sujeto, tal como un ser humano, que tiene una proteína PI3Kα, así como, por ejemplo, introducir un compuesto proporcionado en la presente en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la proteína PI3Kα.

También se proporciona en la presente un método para inhibir la proliferación celular, in vitro o in vivo, el método comprende poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de 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, o una composición farmacéutica de esta como se define en la presente.

Además, se proporciona en la presente un método para aumentar la muerte celular, *in vitro* o *in vivo*, el método comprende poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de 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, o una composición farmacéutica de esta como se define en la presente. También se proporciona en la presente un método para aumentar la muerte celular tumoral en un

sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de 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 una cantidad efectiva para aumentar la muerte celular tumoral.

Cuando se emplea como producto farmacéutico, la 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de estas, puede administrarse en forma de composiciones farmacéuticas como se describe en la presente.

Combinaciones

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto 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 solvato de esta, y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una terapia de combinación que comprende 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 solvato de esta, y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente.

Los otros componentes de tal tratamiento o terapia conjunta, además de las composiciones proporcionadas en la presente, pueden ser, por ejemplo, cirugía,

radioterapia y agentes quimioterapéuticos, tales como otros inhibidores de quinasas, inhibidores de la transducción de señales y/o anticuerpos monoclonales. La cirugía puede ser cirugía abierta o cirugía mínimamente invasiva, e incluye la resección parcial y total de un tumor sólido. Por lo tanto, la 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de estas, también pueden ser útiles como adyuvante en el tratamiento del cáncer, es decir, pueden usarse en combinación con una o más terapias o agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, un agente quimioterapéutico que actúe mediante el mismo mecanismo de acción o mediante uno diferente. En algunas modalidades, puede usarse 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, previo a la administración de un agente terapéutico adicional o una terapia adicional. Por ejemplo, a un sujeto que lo necesita se le puede administrar una o más dosis de 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, durante un período de tiempo y después someterse a una resección al menos parcial del tumor. En algunas modalidades, el tratamiento con una o más dosis de 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, reduce el tamaño del tumor (p. ej., la carga tumoral) previo a la resección al menos parcial del tumor. En algunas modalidades, a un sujeto que lo necesita se le puede administrar una o más dosis de 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, durante un período de tiempo y bajo una o más rondas de

radioterapia. En algunas modalidades, el tratamiento con una o más dosis de 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, reduce el tamaño del tumor (p. ej., la carga tumoral) previo a la una o más rondas de radioterapia.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende:

(a) realizar pruebas o haber realizado pruebas a un sujeto para determinar que el sujeto tiene un cáncer asociado a PI3Kα, y

(b) administrar al sujeto 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 solvato de esta, y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende:

(a) determinar que el sujeto tiene un cáncer asociado a PI3Kα; y

(b) administrar al sujeto 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 solvato de esta, y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende:

(a) determinar que el sujeto tiene un cáncer asociado a PI3Kα; y

(b) administrar al sujeto una terapia combinada que comprende 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 solvato de esta, y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar el cáncer en un sujeto previamente determinado que tiene un cáncer asociado a PI3Kα, que comprende administrar al sujeto 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 solvato de esta, y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar el cáncer en un sujeto previamente determinado que tiene un cáncer asociado a PI3Kα, que comprende administrar al sujeto una terapia combinada que comprende 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 solvato de esta, y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto

(a) 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 solvato de esta, y

(b) uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en: un modulador selectivo del receptor de

estrógeno (SERM) / degradador selectivo del receptor de estrógeno (SERD), un quimioterapéutico citotóxico, un inhibidor de CDK2, un inhibidor de ciclina E, un inhibidor de CDK4, un inhibidor de CDK6, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de HER2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de punto de control inmunológico, un inhibidor de MEK, un inhibidor de RAS, y un inhibidor de RAF, un inhibidor de PIM (p. ej., PIM1 y PIM3), o una combinación de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, se administra 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 solvato de esta, se administra con un agente terapéutico adicional. En algunas modalidades, 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 solvato de esta, se administra con dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una terapia de combinación que comprende:

(a) 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 solvato de esta, y

(b) uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en: un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM, por sus siglas en inglés)/degradador selectivo del receptor de estrógeno (SERD, por sus siglas en inglés), un quimioterapéutico citotóxico, un inhibidor de CDK2, un inhibidor de ciclina E, un inhibidor de CDK4, un inhibidor de CDK6, un

inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de HER2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de punto de control inmunológico, un inhibidor de MEK, un inhibidor de RAS, y un inhibidor de RAF, un inhibidor de PIM (p. ej., PIM1 y PIM3), o una combinación de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, se administra 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 solvato de esta, se administra con un agente terapéutico adicional. En algunas modalidades, 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 solvato de esta, se administra con dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende:

(a) realizar pruebas o haber realizado pruebas a un sujeto para determinar que el sujeto tiene un cáncer asociado a PI3Kα, y

(b) administrar al sujeto 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 solvato de esta, y un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM)/degradador selectivo del receptor de estrógeno (SERD), un quimioterapéutico citotóxico, un inhibidor de CDK2, un inhibidor de ciclina E, un inhibidor de CDK4, un inhibidor de CDK6, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de HER2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de punto de control inmunitario, un inhibidor de MEK, un inhibidor de RAS, un inhibidor de RAF, un inhibidor de PIM (p. ej., PIM1 y PIM3), o una combinación de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, 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 solvato de esta, se administra con un agente terapéutico adicional. En algunas modalidades, 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 solvato de esta, se administra con dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende:

(a) determinar que el sujeto tiene un cáncer asociado a PI3Kα; y

(b) administrar al sujeto 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 solvato de esta, y un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM)/degradador selectivo del receptor de estrógeno (SERD), un quimioterapéutico citotóxico, un inhibidor de CDK2, un inhibidor de ciclina E, un inhibidor de CDK4, un inhibidor de CDK6, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de HER2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de punto de control inmunitario, un inhibidor de MEK, un inhibidor de RAS, un inhibidor de RAF, un inhibidor de PIM (p. ej., PIM1 y PIM3), o una combinación de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, se administra 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 solvato de esta, se administra con un agente terapéutico adicional. En algunas modalidades, 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 solvato de esta, se administra con dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende:

(a) determinar que el sujeto tiene un cáncer asociado a PI3Kα; y

(b) administrar al sujeto una terapia de combinación que comprende 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 solvato de esta, y un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM)/degradador selectivo del receptor de estrógeno (SERD), un quimioterapéutico citotóxico, un inhibidor de CDK2, un inhibidor de ciclina E, un inhibidor de CDK4, un inhibidor de CDK6, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de HER2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de punto de control inmunitario, un MEK inhibidor, un inhibidor de RAS, un inhibidor de RAF, un inhibidor de PIM (p. ej., PIM1 y PIM3), o una combinación de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, se administra 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 solvato de esta, se administra con un agente terapéutico adicional. En algunas modalidades, 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 solvato de esta, se administra con dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar el cáncer en un sujeto previamente determinado que tiene un cáncer asociado a PI3Kα, que comprende administrar al sujeto

(a) 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 solvato de esta, y

(b) uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en: un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM, por sus siglas en inglés)/degradador selectivo del receptor de estrógeno (SERD, por sus siglas en inglés), un quimioterapéutico citotóxico, un inhibidor de CDK2, un inhibidor de ciclina E, un inhibidor de CDK4, un inhibidor de CDK6, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de HER2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de punto de control inmunológico, un inhibidor de MEK, un inhibidor de RAS, y un inhibidor de RAF, un inhibidor de PIM (p. ej., PIM1 y PIM3), o una combinación de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, se administra 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 solvato de esta, se administra con un agente terapéutico adicional. En algunas modalidades, 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 solvato de esta, se administra con dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar el cáncer en un sujeto previamente determinado que tiene un cáncer asociado a PI3Kα, que comprende

administrar al sujeto una terapia de combinación que comprende 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 solvato de esta, y un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM)/degradador selectivo del receptor de estrógeno (SERD), un quimioterapéutico citotóxico, un inhibidor de CDK2, un inhibidor de ciclina E, un inhibidor de CDK4, un inhibidor de CDK6, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de HER2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de punto de control inmunitario, un MEK inhibidor, un inhibidor de RAS, un inhibidor de RAF, un inhibidor de PIM (p. ej., PIM1 y PIM3), o una combinación de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, se administra 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 solvato de esta, se administra con un agente terapéutico adicional. En algunas modalidades, 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 solvato de esta, se administra con dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente.

En algunas modalidades, un sujeto tiene un cáncer (p. ej., un tumor localmente avanzado o metastásico) que es refractario o intolerante a la terapia estándar (p. ej., la administración de un agente quimioterapéutico, tal como un inhibidor de múltiples quinasas, inmunoterapia o radiación (p. ej., yodo radiactivo)). En algunas modalidades, un sujeto tiene un cáncer (p. ej., un tumor localmente avanzado o metastásico) que es refractario o intolerante a la terapia anterior (p. ej., la administración de un agente quimioterapéutico, tal como un inhibidor de múltiples quinasas, inmunoterapia o radiación

(p. ej., yodo radiactivo)). En algunas modalidades, un sujeto tiene un cáncer (p. ej., un tumor localmente avanzado o metastásico) que no tiene terapia estándar. En algunas modalidades, un sujeto es virgen a un inhibidor de PI3Kα. Por ejemplo, el sujeto es virgen al tratamiento con un inhibidor selectivo de PI3Kα. En algunas modalidades, un sujeto no es virgen a un inhibidor de PI3Kα. En algunas modalidades, un sujeto es virgen a un inhibidor de quinasa. En algunas modalidades, un sujeto no es virgen a un inhibidor de quinasa. En algunas modalidades, un sujeto se ha sometido a una terapia previa, por ejemplo, tratamiento con uno cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales descritos en la presente, o una combinación de estos. En algunas modalidades, un sujeto se ha sometido a una terapia previa con un inhibidor de multiquinasa (MKI, por sus siglas en inglés) u otro inhibidor de PI3Kα, tal como buparlisib (BKM120), alpelisib (BYL719), RLY-2608, WX-037, idelalisib, duvelisib, copanlisib, umbralisib, (ALIQOPATM, BAY80-6946), dactolisib (NVP-BEZ235, BEZ-235), taselisib (GDC-0032, RG7604), sonolisib (PX-866), fimepinostat (CUDC-907), bimiralisib (PQR309), ZSTK474, SF1126, AZD8835, inavolisib (GDC-0077), ASN003, pictilisib (GDC-0941), pilaralisib (XL147, SAR245408), gedatolisib (PF-05212384, PKI-587), serabelisib (TAK-117, MLN1117, INK 1117), BGT-226 (NVP-BGT226), PF-04691502, apitolisib (GDC-0980), omipalisib (GSK2126458, GSK458), voxtalisib (XL756, SAR245409), AMG 511, CH5132799, GSK1059615, paxalisib (GDC-0084, RG7666), VS-5584 (SB2343), PKI-402, wortmannin, LY294002, PI-103, rigosertib (sal sódica ON-01910), voxtalisib (XL-765), LY2023414, SAR260301, KIN-193 (AZD-6428), acalisib (GS-9820), AMG319, o GSK2636771.

En algunas modalidades, al sujeto se le administró previamente uno o más inhibidores de PI3Kα. En algunas modalidades, al sujeto se le administró previamente alpelisib (BYL719), RLY-2608, o ambos alpelisib (BYL719) y RLY-2608.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos descritos en la presente, se administra una forma cristalina de 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 combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre una o más terapias adicionales o agentes terapéuticos (p. ej., quimioterapéuticos). En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva del (los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) es la cantidad terapéuticamente efectiva del (los) agente(s) cuando se administra como una monoterapia. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva del (los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) es la cantidad administrada en combinación con una forma cristalina de 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, como se describe en la presente.

En algunas modalidades, el sujeto también recibe instrucciones para mantener una dieta y/o régimen de ejercicio particulares para controlar los niveles de azúcar en sangre.

En consecuencia, también se proporciona en la presente un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una combinación farmacéutica para tratar el cáncer que comprende (a) una forma cristalina de 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, (b) un agente terapéutico adicional, y (c) opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento del cáncer, en donde las cantidades de la forma cristalina 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea y el agente terapéutico adicional son juntas efectivas para tratar el cáncer.

En algunas modalidades, el (los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) incluye(n) cualquiera de las terapias o agentes terapéuticos enumerados anteriormente que son tratamientos de referencia en cánceres en donde el cáncer tiene una desregulación de un gen *PIK3CA*, una proteína PI3Kα, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos.

Estos agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse con una o más dosis de una forma cristalina de 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, o una composición farmacéutica de esta, como parte de la misma o de formas de dosificación separadas, mediante la misma o diferentes vías de administración, y/o en los mismos o diferentes programas de administración de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar conocida por un experto en la técnica.

También se proporciona en la presente (i) una combinación farmacéutica para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende (a) una forma cristalina de 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, (b) al menos un agente terapéutico adicional (p. ej., cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales

ilustrativos descritos en la presente o conocidos en la técnica), y (c) opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable para usar en simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento del cáncer, en donde las cantidades de una forma cristalina de 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, y del agente terapéutico adicional son juntas efectivas en el tratamiento del cáncer; (ii) una composición farmacéutica que comprende tal combinación; (iii) el uso de tal combinación para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; y (iv) un recipiente o producto comercial que comprenda tal combinación como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial; y a un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer asociado a PI3Kα.

El término "combinación farmacéutica", como se usa en la presente, se refiere a una terapia farmacéutica que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo, e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que una forma cristalina de 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, y al menos un agente terapéutico adicional (p. ej., un agente quimioterapéutico), se administran a un sujeto simultáneamente en forma de una única composición o dosificación. El término "combinación no fija" significa que una forma cristalina de 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, y al menos un agente terapéutico adicional (p. ej., un

agente quimioterapéutico) se formulan como composiciones o dosificaciones separadas de tal manera que puedan administrarse a un sujeto que las necesita de manera simultánea, concurrente o secuencial con límites de tiempo intermedios variables, en donde tal administración proporciona niveles efectivos de los dos o más compuestos en el cuerpo del sujeto. Esto también se aplica a las terapias en cóctel, p. ej., la administración de tres o más ingredientes activos.

En consecuencia, también se proporciona en la presente un método para tratar un cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una combinación farmacéutica para tratar el cáncer que comprende (a) una forma cristalina de 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, y (b) un agente terapéutico adicional, en donde una forma cristalina de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea y el agente terapéutico adicional se administran de manera simultánea, por separado o secuencial, en donde las cantidades de la forma cristalina de la 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, y el agente terapéutico adicional son juntos efectivas para tratar el cáncer. En algunas modalidades, la forma cristalina de 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, y el agente terapéutico adicional se administran simultáneamente como dosificaciones separadas. En algunas modalidades, la forma cristalina de 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, y el agente terapéutico

adicional se administran como dosis separadas secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente efectivas en conjunto, p. ej., en dosificaciones diarias o intermitentes. En algunas modalidades, la forma cristalina de 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, y el agente terapéutico adicional se administran simultáneamente como una dosificación combinada.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos adicionales incluyen: otros agentes terapéuticos dirigidos a PI3Kα (es decir, otros inhibidores de PI3Kα), inhibidores de EGFR, inhibidores de VEGFR/inhibidores de VEGF, inhibidores de HER2, agentes terapéuticos dirigidos a la vía MEK (que incluye agentes terapéuticos dirigidos a la vía RAS, que incluyen moduladores/inhibidores de mTOR, como se describe en la presente), inhibidores de SHP2, inhibidores de ULK, un quimioterapéutico citotóxico, inhibidores CDK2, inhibidor de ciclina E, inhibidores de CDK4, inhibidores de CDK6, inhibidores de CDK4/6, inhibidores de NTRK/ROS, inhibidores de ALK, inhibidores de RET, inhibidores de MET, inhibidores de PARP, inhibidores de PIM (p. ej., PIM1 y PIM3), otros inhibidores de quinasa (p. ej., agentes terapéuticos dirigidos al receptor de tirosina quinasa (p. ej., inhibidores de Trk o inhibidores de multiquinasas)), inhibidores de KAT6A, inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la aromatasa, moduladores o degradadores selectivos del receptor de estrógeno (SERM/SERD, que incluyen inhibidores de ERα o degradadores de ERα), alcaloides de la vinca, inhibidores de la vía de transducción de señales, antimetabolitos, antiandrógenos (p. ej., antagonistas del receptor de andrógenos (AR, por sus siglas en inglés), degradadores de AR, moduladores de AR), agentes alquilantes, inhibidores de puntos de control, moduladores de la vía de la

apoptosis (p. ej., obataclax), quimioterapéuticos citotóxicos (también llamados quimioterapéuticos antineoplásicos), terapias dirigidas a la angiogénesis (p. ej., inhibidores de la angiogénesis), agentes dirigidos al sistema inmunitario (que incluyen la inmunoterapia), radioterapia, glucocorticoides, agentes antidiarreicos (tales como loperamida y difenoxilato-atropina), antihistamínicos y ácido retinoico.

Como se usa en la presente, un inhibidor de PIM es cualquier inhibidor de una quinasa del sitio de ***I***ntegración de ***P***rovirus para el virus de la leucemia de ***M***oloney (también denominado sitio de **I**nserción **P**roviral en la proteína quinasa del virus de la leucemia **M**urina), p. ej., PIM1, PIM2 y PIM3, y cualquier isoforma de estos (p. ej., PIM-1L (masa molecular de 44 kDa) y PIM-1S (masa molecular de 33 kDa)). Las quinasas de PIM regulan la proliferación celular, supervivencia, metabolismo, tráfico celular y señalización y se sobreexpresan en una serie de cánceres humanos. Los ejemplos no limitativos de inhibidores de PIM1 incluyen A47, abemaciclib (Verzenio; NCT03905889), AZD1208 (NCT01588548), AZD1897, ETH-155008, ETP-390101, ETP-45299, ETP-47551, INCB053914 (Uzansertib), JP11646, K00135, K00486, LGB321, LGH447 (PIM447), PIM447, SEL24/MEN1703 (SEL24-B489), SGI-1776 y TP-3654 (*Ver*, Belon and Nicot (2023) *Mol. Cancer* 22(1): 18; Mahata S., et al;. (2022) *Med. Oncol.* 39(5): 74; Asasti V., et al. (2019) *Eur J Med Chem.* 172:95-108; Le X., et al. (2016) *Cancer Discov.* 6(10): 1134-47; Keeton EK, et al. (2014) *Blood* 123: 905-13; Garcia P., et al. (2013) *ASH* 122:1666; Grundler R, et al. (2009) *J Exp Med.*206(9):1957-70; Pogacic V., et al., (2007) *Cancer Res.* 67(14):6916–6924).

Los inhibidores de SHP2 ilustrativos incluyen JAB-3312, SHP099, clorhidrato SHP099, SHP504, RMC-3943, AS1949490, SHP394, SHP389 y RMC-4630.

En algunas modalidades, el inhibidor de SHP2 es RMC-4630.

Los inhibidores de ULK ilustrativos incluyen ULK-101, SBP-7455, SBI-0206965, ULK1-IN-2, MRT68921, clorhidrato MRT68921, MRT67307, clorhidrato MRT67307, XST-14 y GW406108X (CW108X).

Los inhibidores de NTRK/ROS ilustrativos incluyen entrectinib (NMS-E628, RXDX-101, ROZLYTREK®), taletrectinib (DS-6051b, AB-106) o repotrectinib (TPX-0005),

Los inhibidores de ALK ilustrativos incluyen crizotinib (XALKORI®, PF-02341066), ceritinib (ZYKADIA®, LDK-378), alectinib (ALECENSA®, CH5424802, RO5424802, AF802), brigatinib (ALUNBRIG®, AP-26113), lorlatinib (LORBRENA®, PF-06463922), entrectinib (NMS-E628, RXDX-101, ROZLYTREK®), ASP3026, TSR-011, PF-06463922, ensartinib (X-396) o CEP-37440.

Los inhibidores de RET ilustrativos incluyen selpercatinib (RETEVMO®, LOXO-292), zeteletinib (BOS-172738, DS-5010), GSK3179106, clorhidrato de amuvatinib (clorhidrato MP470, clorhidrato HPK 56), TPX-0046 o pralsetinib (GAVRETO®, BLU-667).

Los inhibidores MET ilustrativos incluyen capmatinib (TABRECTA®, INC280; INCB28060), tepotinib (TEPMETKO®), tivantinib (ARQ197), savolitinib (ORPATHYS®, Volitinib, HMPL-504, AZD-6094), foretinib (XL880, GSK1363089, GSK089, EXEL-2880), pamufetinib (TAS-115), c-Met-IN-2, PHA-665752, SU11274, SYN1143 o clorhidrato de amuvatinib (clorhidrato MP470, clorhidrato HPK 56).

Los ejemplos de TRK o inhibidores de quinasas multidireccionales incluyen altiratinib (DCC-2701), CH7057288, larotrectinib (VITRAKVI®), entrectinib, ANA-12,

repotrectinib (TPX-0005), sitravatinib (MGCD516, MG-516), lestaurtinib (CEP-701, KT-5555), tirfostina AG 879 (AG 879) y selitrectinib (LOXO-195).

Los inhibidores de tirosina quinasa ilustrativos incluyen axitinib (INLYTA®), dasatinib (SPRYCEL®), erlotinib (TARCEVA®), imatinib (GLIVEC), nilotinib (TASIGNA®), pazopanib (VOTRIENT®), sunitinib (SUTENT®) y vemurafenib.

Los alcaloides de la vinca ilustrativos incluyen vinorelbina, vinblastina, vincristina, vindesina y vinflunina.

Los antimetabolitos ilustrativos incluyen metotrexato, 5-fluorouracilo (5-FU), 6-mercaptopurina (6-MP), capecitabina (XELODA®), floxuridina, citarabina (ARA-C®), fludarabina, gemcitabina (GEMZAR®), hidroxcarbamida, pemetrexed (ALIMTA®), fototrextabato, decitabina, vidaza, DFP-11207 y RX-3117, TAS-114.

Los agentes alquilantes ilustrativos incluyen ciclofosfamida, lomustina, carmustina, estreptozocina, bendamustina, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalán, clorambucil, melfalán, busulfán, dacarbazina, temozolomida, altretamina, tiotepa, carboplatino, cisplatino, lurbinectedin, trabectedin, carmustina, oxaliplatino, y oxaliplatino.

Los inhibidores de puntos de control ilustrativos incluyen nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, atezolizumab, durvalumab, avelumab, ipilimumab, LAG525 (IMP701), REGN3767 (R3767), BI 754.091, tebotelimab (MGD013), eftilagimod alfa (IMP321), FS118, MBG453, Sym023, TSR-022, MGC018, FPA150, EOS100850, AB928, CPI-006, monalizumab, COM701, CM24, NEO-201, defactinib, PF-04136309, MSC-1, Hu5F9-G4 (5F9), ALX148, TTI-662, RRx-001, lacnotuzumab (MCS110), LY3022855, SNDX-6352, emactuzumab (RG7155), pexidartinib (PLX3397), CAN04, canakinumab

(ACZ885), BMS-986253, pepinemab (VX15/2503), trebananib, FP-1305, enapotamab vedotin (EnaV) y bavituximab.

Los moduladores ilustrativos de la vía de apoptosis incluyen obataclax, oblimersen, ABT-737, navitoclax (ABT-263), venetoclax (ABT-199), Z-VAD-FMK, emricasan, Q-VD-Oph, Z-VAD(OH)-FMK, belnacasan (caspasa-1), Z-DEVD-FMK (caspasa-3), Q-VD-OphZ-IETD-FMK (caspasa-8), PAC-1 (procaspasa-3), nutlina-3, nutilina-3a, idasanutlin, HDM201, APR-246, CBL0137, pifitrina-α, pifitrina-μ, Z-VAD-FMK, Emricasan, Q-VD-Oph, Z-VAD(OH)-FMK, pomalidomida, lenalidomida, YM155, Venetoclax (Bcl-2), S63845 (MCL-1) y A-1331852 (BCL-XL).

Los quimioterapéuticos citotóxicos ilustrativos incluyen 5-fluorouracilo, gemcitibina, metotrexato, NB1011, ciclofosfamida, dacarbazina, melfalán, tracectedina, temozolomida, doxorrubicina, daunorrubicina, mitoxantrona, vinblastina, paclitaxel, docetaxel, irinotecán, etoposido y agentes de platino tales como carboplatino, cisplatino, y oxaliplatino.

Los inhibidores ilustrativos de topoisomerasa incluyen etopósido, irinotecán, camptotecina (CPT), topotecán (TPT), irinotecán, belotecán, indenoisoquinolina, fenantridinas, e indolocarbazoles. Los ejemplos adicionales de inhibidores de topoisomerasa incluyen aminocamptotecina, CT-2106, mesilato de crisnatol, DE-310, elinafida, lucantona, MLN576 y mitindomida.

Las terapias dirigidas a la angiogénesis ilustrativas incluyen bevacizumab, itraconazol, carboxiamidotriazol, TNP-470, CM101, IFN-α, IL-12, factor plaquetario-4, suramina, SU5416

trombospondina, angiostatina, endostatina, 2-metoxiestradiol, tecogalán, tetratiomolibdato, talidomida, trombospondina, prolactina, linomida, ramucirumab, tasquinimod, ranibizumab, sorafenib, sunitinib, pazopanib, everolimus, lenalidomida (p. ej., REVLIMID®), y pomalidomida (p. ej., POMALYST® o Imnovid®), marimistat, 2-metoxiestradiol (PANZEM), SU5415, SU6668, pemaxanib, sunitinib, vandetanib, vitaxina, YM598, ZD6126 y aflibercept.

En algunas modalidades, la terapia dirigida a la angiogénesis es lenalidomida.

En algunas modalidades, la terapia dirigida a la angiogénesis es pomalidomida.

En algunas modalidades, el inhibidor de EGFR es osimertinib (AZD9291, merelectinib, TAGRISSO®), erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), cetuximab (ERBITUX®), necitumumab (PORTRAZZA®, IMC-11F8), neratinib (HKI-272, NERLYNX®), panitumumab (ABX-EGF, VECTIBIX®), vandetanib (CAPRELSA®), rociletinib (CO-1686), olmutinib (OLITA®, HM61713, BI-1482694), naquotinib (ASP8273), nazartinib (EGF816, NVS-816), maverlertinib (PF-06747775), icotinib (BPI-2009H), afatinib (BIBW 2992, GILOTRIF®), dacomitinib (PF-00299804, PF-804, PF-299, PF-299804), avitinib (AC0010), AC0010MA, EAI045, matuzumab (EMD-7200), nimotuzumab (h-R3, BIOMAb EGFR®), zalutumab, MDX447, depatuxizumab (mAb humanizado 806, ABT-806), depatuxizumab mafodotin (ABT-414), ABT-806, mAb 806, canertinib (CI-1033), shikonina, derivados de shikonina (p. ej., desoxishikonina, isobutilshikonina, acetilshikonina, β,β-dimetilacrilshikonina y acetilalcanino), poziotinib (NOV120101, HM781-36B), AV-412, ibrutinib, WZ4002, brigatinib (AP26113, ALUNBRIG®), pelitinib (EKB-569), tarloxotinib (TH-4000, PR610), BPI-15086, Hemay022, ZN-e4, tesevatinib (KD019, XL647), lazertinib (YH25448), epitinib (HMPL-

813), olafertinib (CK-101, RX518), MM-151, zorifertinib (AZD3759), vandetanib (ZD6474), PF-06459988, varlintinib (ASLAN001, ARRY-334543), mobocertinib (AP32788, TAK-788), pimurutamab (HLX07), befotertinib (D-0316), AEE788 (NVP-AEE788), aumolertinib (anteriormente almonertinib, HS-10296), avitinib, lapatinib (GW572016), pirotinib (SHR1258), SCT200, CPGJ602, Sym004 (combinación de futuximab y modotuximab), EMD 55900 (MAb-425), modotuximab (TAB-H49), futuximab (992 DS), zalutumumab, RO5083945, laprituximab emtansina (IMGN289), amivantamab (RYBREVANT™, JNJ-61186372), LY3164530, Pan-HER (Sym013), AMG 595, tuxobertinib (BDTX-189), avatinib, disruptina, CL-387785 (EKI-785, WAY-EKI 785), células T autólogas armadas con EGFRBi y terapia CAR-T con EGFR. En algunas modalidades, el agente terapéutico dirigido a EGFR se selecciona de gefitinib, erlotinib, afatinib, lapatinib, neratinib, osimertinib (AZD-9291, p. ej., TAGRISSO®), CL-387785 (EKI-785, WAY-EKI 785), rociletinib (CO-1686), WZ4002, OMP-305B83, trastuzumab (p. ej., TRAZIMERA™, HERCEPTIN®), RG-7597 y amivantanab.

En algunas modalidades, el inhibidor del EGFR es lazertinib. En algunas modalidades, el inhibidor del EGFR es amivantanab. En algunas modalidades, el inhibidor del EGFR es trastuzumab.

Los inhibidores ilustrativos de HER2 incluyen trastuzumab (p. ej., TRAZIMERA™, HERCEPTIN®), pertuzumab (p. ej., PERJETA®), trastuzumab emtansina (T-DM1 o ado-trastuzumab emtansina, p. ej., KADCYLA®), fam-trastuzumab deruxtecan (ENHERTU®), lapatinib, KU004, neratinib (p. ej., NERLYNX®), sacituzumab govitecan-hziy (TRODELVY®) dacomitinib (p. ej., VIZIMPRO®), afatinib (GILOTRIF®), tucatinib (irbinitinib, ONT-380, ARRY-380, p. ej., TUKYSA™), erlotinib (p. ej., TARCEVA®),

pirotinib, poziotinib, CP-724714, CUDC-101, sapitinib (AZD8931), tanespimicina (17-AAG), IPI-504, dacomitinib (PF299804, PF299), pelitinib, margetuximab, AEE-788 (NVP-AEE788), enfortumab vedotin (PADCEV®) y datopotamab deruxtecan.

En algunas modalidades, el inhibidor de HER2 es fam-trastuzumab deruxtecan. En algunas modalidades, el inhibidor de HER2 es sacituzumab govitecan-hziy. En algunas modalidades, el inhibidor de HER2 es datopotamab deruxtecan.

Los inhibidores ilustrativos de VEGFR/inhibidores de VEGF incluyen pazopanib, sunitinib, lenvatinib, cabozantinib, sorafenib, regorafenib, ponatinib, lenvatinib axitinib, ziv-aflibercept, vandetanib, tivozanib, vatalanib, AZD-2932, aflibercept, vanucizumab, BI836880, proteína antiangiogénica doble (DAAP, por sus siglas en inglés) y ramucirumab.

Un ‘‘agente terapéutico dirigido a la vía MEK’’ como se usa en la presente incluye cualquier compuesto que exhiba actividad de inactivación de cualquier proteína en una vía MEK, que incluye cualquier proteína en la vía RAS y la vía RAF (p. ej., inhibición de quinasas, inhibición alostérica, inhibición de la dimerización e inducción de la degradación). Un ‘‘agente terapéutico dirigido a la vía RAS’’ como se usa en la presente incluye cualquier compuesto que exhiba actividad de inactivación de cualquier proteína en una vía RAS (p. ej., inhibición de quinasas, inhibición alostérica, inhibición de la dimerización e inducción de la degradación). Los ejemplos no limitantes de una proteína en una vía RAS incluyen una cualquiera de las proteínas en la vía RAS-RAF-MAPK o la vía PI3K/AKT tal como RAS (p. ej., KRAS, HRAS y NRAS), RAF (ARAF, BRAF, CRAF), MEK, ERK, PI3K, AKT y mTOR. En algunas modalidades, un modulador de la vía RAS puede ser selectivo para una proteína en una vía RAS, p. ej., el modulador de la vía RAS

puede ser selectivo para RAS (también denominado un modulador RAS). En algunas modalidades, un modulador RAS es un inhibidor covalente. En algunas modalidades, un agente terapéutico dirigido a la vía RAS es un "modulador de la vía KRAS". Un modulador de la vía KRAS incluye cualquier compuesto que exhiba actividad de inactivación de cualquier proteína en una vía KRAS (p. ej., inhibición de quinasa, inhibición alostérica, inhibición de dimerización e inducción de degradación). Los ejemplos no limitantes de una proteína en una vía KRAS incluyen una cualquiera de las proteínas en la vía KRAS-RAF-MAPK o la vía PI3K/AKT tal como KRAS, RAF, BRAF, MEK, ERK, PI3K (es decir, otros inhibidores de PI3K, como se describe en la presente), AKT y mTOR. En algunas modalidades, un modulador de la vía KRAS puede ser selectivo para una proteína en una vía RAS, p. ej., el modulador de la vía KRAS puede ser selectivo para KRAS (también denominado un modulador KRAS). En algunas modalidades, un modulador KRAS es un inhibidor covalente.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos dirigidos a RAS incluyen sotorasib (AMG 510, Lumakras®), adagrasib (MRTX849), tipifarnib (R115777, zarnestra), cismetinilo, UCM-1336, deltarasina, NHTD, RM007, RM008, gefitinib, apatinib, oncrasina-1, vismodegib (GDC-0449), N-(1-acriloilazetidin-3-il)-2-(5-bromo-3-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil)-1H-indol-1-il)acetamida, 2-((4-((1-(2-(2,4-diclorofenoxi)acetil)piperidin-4-il)amino)-4-oxobutil)disulfaneil)-N,N-dimetiletan-1-aminio, ARS-1620, ARS-853, bemcentinib (BGB324), ABT-737, selumetinib (AZD6244), dactolisib (NVP-BEZ235), PPIN-1, PPIN-2, inhibidor de pan-RAS 3144 (RAS-IN-3144), deltarasina, SML-8-73-1, SML-10-70-1, 1-(2-hidroxietil)-4-(2-metil-3,5-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperazin-1-io, (2R,4aR)-3-acriloil-11-cloro-9-fluoro-10-(6-fluoro-2-

hidroxiciclohexa-2,4-dien-1-il)-2,6-dimetil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino[1',2':4,5]pirazino[2,3-c]quinolin-5(6H)-ona, NHTD, PD98059, wortmanina, talniflumato, gefitinib, CPD-0857, KY1022, KYA1797K (ab229170), 0375-0604 (DUN09716), 7773, NSC-658497, JNJ-74699157, PKF115-584 (calfostina C), Kobe0065, Kobe2602, salirasib, 3,3'-(etilazanodiil)bis(N-fenilpropanamida), ML264, GDC-6036, LY3499446 y D-1553.

Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos dirigidos a KRAS (p. ej., inhibidores de KRAS) incluyen BI 1701963, sotorasib (AMG 510), ARS-3248 (JNJ-74699157), ARS1620, AZD4785 (ION651987), SML-8-73-1, SML-10-70-1, VSA9, AA12, adagrasib (MRTX-849), LY3499446, ARS853 y siG12D LODER.

Los ejemplos no limitativos de agente terapéutico dirigido a HRAS (p. ej., inhibidores de HRAS) incluyen tipifarnib (ZARNESTRA®). Los ejemplos no limitantes adicionales de agentes terapéuticos dirigidos a RAS incluyen inhibidores de BRAF, inhibidores de MEK, inhibidores de ERK, inhibidores de PI3K, inhibidores de AKT e inhibidores de mTOR. En algunas modalidades, el

En algunas modalidades, el inhibidor de MEK es trametinib (MEKINIST®, GSK1120212), cobimetinib (COTELLIC®), binimetinib (MEKTOVI®, MEK162), selumetinib (AZD6244), mirdametinib (PD0325901), pimasertib (MSC1936369B), SHR7390, TAK-733, RO5126766 (CH5126766), CS3006, WX-554, PD98059, CI1040 (PD184352), hipotemicina o una combinación de estas.

En algunas modalidades, el inhibidor de ERK es amerliorex (FRI-20, ON-01060), VTX-11e, 25-OH-D3-3-BE (B3CD, bromoacetoxicalcidiol), FR-180204, AEZ-131 (AEZS-131), AEZS-136, AZ-13767370, BL-EI-001, temuterkib (LY-3214996), rineterkib (LTT-

462), KO-947, MK-8353 (SCH900353), SCH772984, ulixertinib (BVD-523), CC-90003, ravoxertinib (GDC-0994, RG-7482), ASN007, 5Z-7-oxozeaenol (FR148083, L783279, LL-Z 1640-2), 5-yodotubercidina (NSC 113939), ONC201 (TIC10), o una combinación de estas.

En algunas modalidades, el antiandrógeno es leuprolida (LUPRON®, ELIGARD®), goserelina (ZOLDEX®), triptorelina (TRELSTAR®), mesilato de leuprolida (CAMCEVI®), flutamida (EULEXIN®), bicalutamida (CASODEX®), nilutamida (NILANDRON®), degarelix (FIRMAGON®), relugolix (ORGOVYX®), enzalutamida (MDV3100, XTANDI®), abiraterona (ZYTIGA®), flutamida (EULEXIN®), inhibidor de AR EPI-506, apalutamida (ERLEADA®) y darolutamida (NUBEQA®).

En algunas modalidades, el otro inhibidor de PI3K es otro inhibidor de PI3Kα. En algunas modalidades, el otro inhibidor de PI3K es un inhibidor de pan-PI3K. En algunas modalidades, el otro inhibidor de PI3K se selecciona de buparlisib (BKM120), alpelisib (BYL719, PIQRAY®), RLY-2608, idelalisib, duvelisib, umbralisib, WX-037, copanlisib (ALIQOPA®, BAY80-6946), dactolisib (NVP-BEZ235, BEZ-235), taselisib (GDC-0032, RG7604), sonolisib (PX-866), fimepinostato (CUDC-907), bimiralisib (PQR309), ZSTK474, SF1126, AZD8835, inavolisib (GDC-0077), ASN003, pictilisib (GDC-0941), pilaralisib (XL147, SAR245408), gedatolisib (PF-05212384, PKI-587), serabelisib (TAK-117, MLN1117, INK 1117), BGT-226 (NVP-BGT226), PF-04691502, apitolisib (GDC-0980), omipalisib (GSK2126458, GSK458), voxtalisib (XL756, SAR245409), AMG 511, CH5132799, GSK1059615, paxalisib (GDC-0084, RG7666), VS-5584 (SB2343), PKI-402, wortmannina, LY294002, PI-103, rigosertib (sal sódica ON-01910), voxtalisib (XL-

765), LY2023414, SAR260301, KIN-193 (AZD-6428), acalisib (GS-9820), AMG319, GSK2636771 o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el inhibidor de AKT se selecciona de miltefosina (IMPADIVO®), wortmannina, NL-71-101, H-89, GSK690693, CCT128930, capivasertib (AZD5363), ipatasertib (GDC-0068, RG7440), A-674563, A-443654, AT7867, AT13148, uprosertib (GSK2141795), afuresertib (GSK2110183), DC120, 2-[4-(2-aminoprop-2-il)fenil]-3-fenilquinoxalina, MK-2206, edelfosina, miltefosina, perifosina (KRX-0401), erucilfosfolina, erufosina, SR13668, OSU-A9, PH-316, PHT-427 (CS-0223), PIT-1, DM-PIT-1, triciribina (monohidrato de fosfato de triciribina), API-1, N-(4-(5-(3-acetamidofenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)bencil)-3-fluorobenzamida, miransertib (ARQ092), BAY 1125976, ácido 3-oxo-tirucallico, lactoquinomicina, boc-Phe-vinilcetona, perifosina (D-21266), TCN, TCN-P, ONC201 (TIC10) y TAS117.

En algunas modalidades, el inhibidor de AKT es capivasertib.

En algunas modalidades, el inhibidor de mTOR es un análogo de rapamicina. Los ejemplos de análogos de ramapicina incluyen sapanisertib (MLN0128), vistusertib (AZD-2014), onatasertib (CC-223), CC-115, everolimus (RAD001), temsirolimus (CCI-779), ridaforolimus (AP-23573), sirolimus (rapamicina), ridaforolimus (MK-8669), everolimus (RAD001, p. ej., AFINITOR® o ZORTRESS®), umirolumus, zotarolimus y RMC-5552. En algunas modalidades, el inhibidor de mTOR es un inhibidor de mTOR quinasa competitivo con ATP, que compite con ATP en el sitio catalítico de mTOR. Los ejemplos de inhibidores de mTOR quinasa competitivos con ATP pueden incluir torina-1, torina-2 y vestusertib. Los tipos de inhibidores de mTOR quinasa competitivos con ATP pueden incluir inhibidores duales mTOR/PI3J e inhibidores duales mTORC1/mTORC2 (también

llamados TORCdI). Los ejemplos de inhibidores duales de mTOR/PI3K incluyen dactolisib, voxtalisib, BGT226, SF1126, PKI-587, NVPBE235. Los ejemplos de inhibidores duales de mTORC1/mTORC2 incluyen sapanisertib (nombre en código INK128), AZD8055 y AZD2014.

Los ejemplos no limitantes de inhibidores de farnesil transferasa incluyen lonafarnib, tipifarnib, BMS-214662, L778123, L744832 y FTI-277.

En algunas modalidades, un agente quimioterapéutico incluye una antraciclina, agentes alquilantes, un taxano, un agente a base de platino, mitomicina, gemcitabina, pemetrexed, eribulina (HALAVEN™), o combinaciones de estos.

Los ejemplos no limitantes de un taxano incluyen paclitaxel, docetaxel, abraxano y taxotere.

En algunas modalidades, la antraciclina se selecciona de daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, idarrubicina.

En algunas modalidades, el agente a base de platino se selecciona de carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, nedplatino, tetranitrato de triplatino, fenantriplatino, picoplatino, satraplatino y lobaplatino. Cualquiera de los agentes a base de platino se pueden conjugar con un nanoportador, tal como un nanocluster de oro, una nanopartícula de oro, o una nanopartícula de óxido de hierro superparamagnética. Ver, por ejemplo, Zhang et al. 2022. Theranostics. 12(5):2115-2132.

Los ejemplos no limitativos de inhibidores de PARP incluyen olaparib (LYNPARZA®), talazoparib, rucaparib, niraparib, veliparib, BGB-290 (pamiparib), CEP-9883, CEP 9722, E7016 (GPI 21016), iniparib, senaparib (IMP4297), venadaparib-idience (NOV1401, IDX-1197), stenoparib (2X-121), ABT-767, atamparib (RBN-2397),

talazoparib (BMN 673), olaparib (KU-0059436, AZD2281, p. ej., LYNPARZA™), iniparib (BSI-201, SAR240550), rucaparib (A G-014699, PF-01367338), INO-1001 y amelparib (JPI-289).

Los ejemplos no limitantes de inhibidores de aromatasa incluyen aminoglutetimida, testolactona, anastrozol, letrozol, exemestano, vorozol, formestano y fadrozol.

Los ejemplos no limitativos de moduladores o degradadores selectivos del receptor de estrógeno (SERM/SERD) incluyen clomifeno, ciclofenil, anordrina, broparestrol, nafoxidina, ormeloxifeno, raloxifeno, toremifeno, lasofoxifeno, bazedoxifeno, ospemifeno, afimoxifeno, enclomifeno, serofeno, arzoxifeno, tamoxifeno, etacstilo (GW-5638, DPC974), fulvestrant (FASLODEX®), brillanestrant, elacestrant (ORSERDU™), giredestrant, amcenestrant (SAR439859), camizestrant (AZD9833), rintodestrant, imlunestrant, LSZ102, LY3484356, ZN-c5, taragarestrant (D-0502), AZD9496, clotrimazol, fenticonazol, SHR9549 y palazestrant (OP-1250).

En algunas modalidades, el SERM/SERD es palazestrant. En algunas modalidades, el SERM/SERD es elacestrant. En algunas modalidades, el SERM/SERD es camizestrant.

Los ejemplos no limitativos de glucocorticoides incluyen dexametasona, beclometasona, betametasona, budesonida, cortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona.

En algunas modalidades, el glucocorticoide es dexametasona.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es ácido retinoico.

Los ejemplos no limitativos de agentes epigenéticos incluyen inhibidores de EZH2 (p. ej., tazemetostat, tal como TAZVERIK®, 3-deazaneplanocina A (DZNep o C-c3Ado), EPZ005687, EI1, GSK126 y UNC1999) e inhibidores de HDAC (p. ej., vorinostat (SAHA) y panobinostat (LBH589)). Los ejemplos no limitativos de inhibidores de HDAC incluyen ácidos hidroxámicos (o hidroxamatos), tales como tricostatina A, vorinostat (SAHA), belinostat (PXD101), LAQ824 y panobinostat (LBH589); tetrapéptidos cíclicos, tales como trapoxina B, y depsipéptidos; benzamidas, tales como entinostat (MS-275), tacedinalina (CI994) y mocetinostat (MGCD0103); cetonas electrofílicas; y compuestos de ácido alifático tales como fenilbutirato y ácido valproico.

En algunas modalidades, el agente epigenético es un inhibidor de EZH2. En algunas modalidades, el agente epigenético es tazemetostat. En algunas modalidades, el inhibidor de EZH2 es tazemetostat.

En algunas modalidades, el agente epigenético es un inhibidor de HDAC. En algunas modalidades, el agente epigenético es vorinostat. En algunas modalidades, el agente epigenético es panobinostat. En algunas modalidades, el inhibidor de HDAC es vorinostat. En algunas modalidades, el inhibidor de HDAC es panobinostat.

Los ejemplos no limitativos de inhibidores de KAT6A incluyen WM-8014, PF-07248144, CTx-648 (PF-9363) y CTX-0124143. En algunas modalidades, el inhibidor de KAT6A es WM-8014. En algunas modalidades, el inhibidor de KAT6A es PF-07248144. En algunas modalidades, el inhibidor de KAT6A es CTx-648. En algunas modalidades, el inhibidor de KAT6A es CTX-0124143.

Los ejemplos no limitantes de inmunoterapia incluyen terapias de punto de control inmunitarios, atezolizumab (TECENTRIQ®), paclitaxel unido a albúmina. Los ejemplos

no limitantes de terapias de punto de control inmunitarios incluyen inhibidores que se dirigen a CTLA-4, PD-1, PD-L1, BTLA, LAG-3, A2AR, TIM-3, B7-H3, VISTA, IDO, y combinaciones de estos. En algunas modalidades, el inhibidor de la CTLA-4 es ipilimumab (YERVOY®). En algunas modalidades, el inhibidor de PD-1 se selecciona de nivolumab (OPDIVO®), pembrolizumab (KEYTRUDA®), cemiplimab (LIBTAYO®), atezolizumab (TECENTRIQ®), durvalumab (IMFINZI®), avelumab (BAVENCIO®), dostarlimab (JEMPERLI®), retifanlimab (ZYNYZ®), vopratelimab (JTX-4014), spartalizumab (PDR001), camrelizumab (SHR1210), sintilimab (IBI308), tislelizumab (BGB-A317), toripalimab (JS 001), INCMGA00012 (MGA012), AMP-224, AMP-514 (MEDI0680) o Acrixolimab (YBL-006). En algunas modalidades, el inhibidor de PD-1 se selecciona de pembrolizumab (KEYTRUDA®), nivolumab (OPDIVO®), cemiplimab (LIBTAYO®), o combinaciones de estos. En algunas modalidades, el inhibidor de PD-L1 se selecciona de atezolizumab (TECENTRIQ®), avelumab (BAVENCIO®), durvalumab (IMFINZI®), o combinaciones de estos. En algunas modalidades, el inhibidor de LAG-3 es leramilimab (IMP701, LAG525). En algunas modalidades, el inhibidor de A2AR es ciforadenant (CPI-444). En algunas modalidades, el inhibidor de TIM-3 es sabatolimab (MBG453). En algunas modalidades, el inhibidor de B7-H3 es enoblituzumab. En algunas modalidades, el inhibidor de VISTA es onvatilimab (JNJ-61610588). En algunas modalidades, el inhibidor de IDO es indoximod. Ver, por ejemplo, la Tabla 1 de Marin-Acevedo, et al., *J Hematol Oncol*. 11: 39 (2018), que se incorpora en la presente en su totalidad.

En algunas modalidades, el inhibidor de CDK2 se selecciona de INX-315, BLU-222, INCB123667, AZD8421 y Tagtociclib (PF-07104091).

En algunas modalidades, el inhibidor de CDK4 es PF-07220060.

En algunas modalidades, el quimioterapéutico citotóxico se selecciona de abraxano, actinomicina, alitretinoína, ácido retinoico all-trans, altretamina, azacitidina, azatioprina, belotecán, bendamustina, bexaroteno, bleomicina, bortezomib, busulfán, cabazitaxel, camptotecina, carboplatino, carboquona, carmustina, capecitabina, cisplatino, clorambucilo, clormetina, clorozotocina, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, daunorrubicina, decitabina, docetaxel, doxifluridina, doxorrubicina, epirrubicina, epotilona, erlotinib, etopósido, exatecán, fludarabina, fluorouracilo, fotemustina, gefitinib, gemcitabina, gimatecán, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, irinotecán, ixabepilona, larotaxel, lomustina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, mitobronitol, mitomicina C, mitoxantrona, nelarabina, nimustina, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, taflupósido, taxotere, temozolomida, tesetaxel, tenipósido, tiotepa, topotecán, tretinoína, alrubicina, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vismodegib y vorinostat.

En algunas modalidades, el inhibidor de CDK4/6 se selecciona de palbociclib (IBRANCE®, TQB3616, PD-0332991), ribociclib (KISQALI®), abemaciclib (VERZENIO®), voruciclib (P1446A-05), trilaciclib, dalpiciclib (SHR6390), roniciclib (BAY1000394), dinaciclib, flavopiridol (alvociib, L868275, HMR-1275), roscovitina (R-roscovitina, CYC202, seliciclib), riviciclib (P276-00, P276), AT7519, TG02 (SB1317), RGB-286638, dinaciclib (SCH 727965), PHA-793887, ZK-304709, xitocidina, SNS032 (BMS-387032), R547 (R_0 4584820), RGB286147, prvalanol A (NG60), meriolina 3, JNJ7706621, indirubina, AZD-5438, 10Z-himenialdisina, AGO24322, PF-06873600 y KIN-8741.

En algunas modalidades, el inhibidor de CDK4/6 es KIN-8741. En algunas modalidades, el inhibidor de CDK4/6 es palbociclib. En algunas modalidades, el inhibidor de CDK4/6 es ribociclib. En algunas modalidades, el inhibidor del CDK4/6 es trilaciclib. En algunas modalidades, el inhibidor del CDK4/6 es dalpiciclib. En algunas modalidades, el inhibidor del CDK4/6 es voruciclib. En algunas modalidades, el inhibidor del CDK4/6 es roniciclib. En algunas modalidades, el inhibidor del CDK4/6 es dinaciclib.

En algunas modalidades, la terapia adicional o agente terapéutico se selecciona de fulvestrant, capecitabina, trastuzumab, ado-trastuzumab emtansina, pertuzumab, paclitaxel, nab-paclitaxel, enzalutamida, olaparib, doxorrubicina liposomal pegilada (PLD, por sus siglas en inglés), trametinib, palbociclib (IBRANCE®), buparlisib, sotrastaurina (AEB071), everolimus, exemestano, cisplatino, letrozol, ganitumab (AMG 479), LSZ102, ribociclib (LEE011), cetuximab, luminespib (NVP-AUY922, AUY922), infigratinib (BGJ398), binimetinib (MEK162, ARRY-162, ARRY-438162), LJM716, PIM447 (LGH447, LGB321), imatinib, gemcitabina, encorafenib (LGX818) y amcenestrant.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es everolimus. En algunas modalidades, también pueden administrarse agentes terapéuticos adicionales para tratar posibles efectos secundarios para terapias anticancerígenas particulares y/o como terapia paliativa, por ejemplo, opioides y corticosteroides. En algunas modalidades, la terapia adicional o el agente terapéutico descrito en la presente se selecciona del grupo que consiste en un agonista de receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), un inhibidor de la proteína transportadora de sodio-glucosa 2 (SGLT-2), un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), metformina, y combinaciones de estos.

Los ejemplos no limitativos de agonistas del receptor GLP-1 incluyen liraglutida (NN2211, p. ej., VICTOZA®), dulaglutida (LY2189265, p. ej., TRULICITY®), exenatida (p. ej., BYETTA®, BYDUREON®, Exendina-4), taspoglutida, lixisenatida (p. ej., LYXUMIA®), albiglutida (p. ej., LYXUMIA®), albiglutida, p. ej. TANZEUM®), semaglutida (p. ej., OZEMPIC®, RYBELSUS®), ZP2929, NNC0113-0987 (QBR110395), BPI-3016 y TT401.

Los ejemplos no limitativos de inhibidores de SGLT-2 incluyen bexagliflozina, canagliflozina (p. ej., INVOKANA®), dapagliflozina (p. ej., FARXIGA®), empagliflozina (p. ej., JARDIANCE®), ertugliflozina (p. ej., STEGLATRO™), ipragliflozina (p. ej., SUGLAT®), luseogliflozina (p. ej., LUSEFI®), remogliflozina, serfliflozina, licofliglozina, sotagliflozina (p. ej., ZYNQUISTA™) y tofogliflozina.

Los ejemplos no limitativos de inhibidores de DPP-4 incluyen, sitagliptina (p. ej., JANUVIA®), vildagliptina, saxagliptina (p. ej., ONGLYZA®), linagliptina (p. ej., TRADJENDA®), gemigliptina, anagliptina, teneligliptina, alogliptina, trelagliptina (p. ej., NESINA®), omarigliptina, evogliptina y dutogliptina.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es metformina. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente comprenden además administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de metformina al sujeto.

En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y un agente terapéutico adicional, por ejemplo, un inhibidor de la aromatasa, un inhibidor de CDK2, un inhibidor de la ciclina E, un inhibidor de CDK4, un inhibidor de CDK6, un inhibidor de

CDK4/6, un SERM/SERD, radioterapia, un anticuerpo anti-HER2 o un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC, por sus siglas en inglés) de este, una inmunoterapia, un inhibidor de puntos de control (p. ej., un anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1, un anticuerpo anti-CLTA4), inhibidores de VEGFR/inhibidores de VEGF, inhibidores de KAT6A (también llamados inhibidores de MOZ o inhibidores de MYST3), inhibidores de PI3Kα, agentes terapéuticos dirigidos a la vía MEK (que incluyen los agentes terapéuticos dirigidos a la vía RAS, que incluyen inhibidores de mTOR, como se describe en la presente), inhibidores de SHP2, inhibidores de ULK, inhibidores de NTRK/ROS, inhibidores de ALK, inhibidores de RET, inhibidores de MET, inhibidores de PARP, inhibidores de PIM (p. ej., PIM1 y PIM3), otros inhibidores de quinasas (p. ej., inhibidores de Trk o inhibidores de multiquinasas), inhibidores de la farnesil transferasa, alcaloides de la vinca, antimetabolitos, antiandrógenos, agentes alquilantes, inhibidores de puntos de control, moduladores de la vía de la apoptosis; quimioterapéuticos citotóxicos, terapias dirigidas a la angiogénesis, agentes inmunodirigidos que incluyen inmunoterapia, o un anticuerpo anti-EGFR.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo o ADC como se describe en la presente. En algunas modalidades, el anticuerpo es daratumumab (p. ej., DARZALEX®).

En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y un agente terapéutico adicional, por ejemplo, un inhibidor de HER2, un SERM/SERD, un citotóxico quimioterapéutico, un inhibidor de CDK2, un inhibidor de la ciclina E, un inhibidor de

CDK4, un inhibidor de CDK6, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MEK, un inhibidor de puntos de control (p. ej., un anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1, un anticuerpo anti-CLTA4), un inhibidor de multiquinasa y un inhibidor de PI3K.

En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y un agente terapéutico adicional, por ejemplo, trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansina, fam-trastuzumab deruxtecan, lapatinib, neratinib, dacomitinib, afatinib, tucatinib, erlotinib, pirotinib, tanespimicina, dacomitinib, pelitinib, margetuximab, clomifeno, ciclofenil, broparestrol, ormeloxifeno, raloxifeno, toremifeno, lasofoxifeno, bazedoxifeno, ospemifeno, enclomifeno, serofén, tamoxifeno, fulvestrant, elacestrant, camizestrant, rintodestrant, clotrimazol, fenticonazol, nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, atezolizumab, durvalumab, avelumab, ipilimumab, palbociclib, ribociclib, abemaciclib, trilaciclib, dalpiciclib, trametinib, cobimetinib, binimetinib, selumetinib, mirdametinib, pimasertib, alpelisib, RLY-2608, idelalisib, duvelisib, copanlisib, umbralisib, ribociclib, triaciclib, dalpiciclib, voruciclib y roniciclib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es fulvestrant.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es lapatinib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es abemaciclib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es trametinib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es binimetinib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es alpelisib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es RLY-2608.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es palbociclib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es ribociclib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es trilaciclib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es dalpiciclib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es voruciclib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es roniciclib.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es dinaciclib.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y clomifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y ciclofenil.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y anordrina.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y broparestrol.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y nafoxidina.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y ormeloxifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y raloxifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y toremifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y lasofoxifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y bazedoxifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y ospemifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y afimoxifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y enclomifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y serofeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y arzoxifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y tamoxifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y etacstil.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y fulvestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y brilanestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y elacestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y giredestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y amcenestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y camizestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y rintodestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib e imlunestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y LSZ102.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y LY3484356.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y ZN-c5.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y taragarestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y AZD9496.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y clotrimazol.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y fenticonazol.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y SHR9549.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y palazestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y clomifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y ciclofenil.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y anordrina.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y broparestrol.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y nafoxidina.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y ormeloxifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y raloxifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y toremifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y lasofoxifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y bazedoxifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y ospemifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y afimoxifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y enclomifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y serofeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y arzoxifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y tamoxifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y etacstil.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y fulvestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y brilanestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y elacestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y giredestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y amcenestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y camizestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y rintodestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib e imlunestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y LSZ102.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y LY3484356.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y ZN-c5.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y taragarestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y AZD9496.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y clotrimazol.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y fenticonazol.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y SHR9549.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son ribociclib y palazestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y clomifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y ciclofenil.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y anordrina.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y broparestrol.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y nafoxidina.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y ormeloxifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y raloxifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y toremifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y lasofoxifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y bazedoxifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y ospemifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y afimoxifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y enclomifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y serofeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y arzoxifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y tamoxifeno.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y etacstil.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y fulvestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y brilanestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y elacestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y giredestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y amcenestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y camizestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y rintodestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib e imlunestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y LSZ102.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y LY3484356.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y ZN-c5.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y taragarestrant.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y AZD9496.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y clotrimazol.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y fenticonazol.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y SHR9549.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son abemaciclib y palazestrant.

En algunas modalidades, el método comprende administrar una forma cristalina de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente, por ejemplo, un inhibidor de HER2, un SERM/SERD, un quimioterapéutico citotóxico, un inhibidor de CDK2, un inhibidor de ciclina E, un inhibidor de CDK4, un inhibidor de CDK6, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de MEK, un inhibidor de puntos de control (p. ej., un anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1, un anticuerpo anti-CLTA4), un inhibidor de multiquinasa y un inhibidor de PI3K.

En algunas modalidades, el método comprende administrar una forma cristalina de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-

trifluoroetil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente, por ejemplo, trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansina, fam-trastuzumab deruxtecan, lapatinib, neratinib, dacomitinib, afatinib, tucatinib, erlotinib, pirotinib, tanespimicina, dacomitinib, pelitinib, margetuximab, clomifeno, ciclofenil, broparestrol, ormeloxifeno, raloxifeno, toremifeno, lasofoxifeno, bazedoxifeno, ospemifeno, enclomifeno, serofeno, tamoxifeno, fulvestrant, elacestrant, camizestrant, rintodestrant, clotrimazol, fenticonazol, nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, atezolizumab, durvalumab, avelumab, ipilimumab, palbociclib, ribociclib, abemaciclib, trilaciclib, dalpiciclib, trametinib, cobimetinib, binimetinib, selumetinib, mirdametinib, pimasertib, alpelisib, RLY-2608, idelalisib, duvelisib, copanlisib, umbralisib, ribociclib, triaciclib, dalpiciclib, voruciclib y roniciclib.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son fulvestrant y lapatinib.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son fulvestrant y abemaciclib.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son fulvestrant y trametinib.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son fulvestrant y binimetinib.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son fulvestrant y alpelisib.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son fulvestrant y RLY-2608.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son fulvestrant y palbociclib.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son fulvestrant y dalpiciclib.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son fulvestrant y voruciclib.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son fulvestrant y roniciclib.

En algunas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales son fulvestrant y dinaciclib.

En algunas modalidades, el método comprende administrar una forma cristalina de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y un inhibidor o degradador de ERα.

En algunas modalidades, el método comprende administrar una forma cristalina de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y un quimioterapéutico citotóxico.

En algunas modalidades, el método comprende administrar una forma cristalina de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y un inhibidor de CDK2.

En algunas modalidades, el método comprende administrar una forma cristalina de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-

trifluoroetil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y un inhibidor de ciclina E.

En algunas modalidades, el método comprende administrar una forma cristalina de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y un inhibidor de CDK4.

En algunas modalidades, el método comprende administrar una forma cristalina de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y un inhibidor de CDK6.

En algunas modalidades, el método comprende administrar una forma cristalina de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y un inhibidor de CDK4/6.

En algunas modalidades, el método comprende administrar una forma cristalina de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y un inhibidor de HER2.

En algunas modalidades, el método comprende administrar una forma cristalina de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y alpelisib.

En algunas modalidades, el método comprende administrar una forma cristalina de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y fulvestrant.

En algunas modalidades, el método comprende administrar una forma cristalina de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y lapatinib.

En algunas modalidades, el método comprende administrar una forma cristalina de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y abemaciclib.

En algunas modalidades, el método comprende administrar una forma cristalina de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y un inhibidor de MEK.

En algunas modalidades, el método comprende administrar una forma cristalina de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y trametinib.

En algunas modalidades, el método comprende administrar una forma cristalina de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y binimetinib.

En algunas modalidades, el método comprende administrar una forma cristalina de 1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y palbociclib.

Dosificación de combinaciones

En algunas modalidades, la 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 solvato de esta, se administra a un sujeto como una terapia combinada (tal

como una combinación doble o triple) con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en donde la dosis de la 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 solvato de esta, es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg por día, por ejemplo, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, o aproximadamente 200 mg.

En algunas modalidades, la 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 solvato de esta, se administra a un sujeto como una terapia de combinación (tal como una combinación doble o triple) con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en donde la dosis de la 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 solvato de esta, es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 160 mg por día, por ejemplo, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 140 mg, o aproximadamente 160 mg.

En algunas modalidades, la 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 solvato de esta, se administra a un sujeto como una terapia de combinación (tal como una combinación doble o triple) con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en donde la dosis de la 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 solvato de esta, es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg por día, por ejemplo, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 180 mg, o aproximadamente 200 mg.

En algunas modalidades, la 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 solvato de esta, se administra a un sujeto como una terapia de combinación (tal como una combinación doble o triple) con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en donde la dosis de la 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 solvato de esta, es de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 160 mg por día, por ejemplo, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 140 mg, o aproximadamente 160 mg.

En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y fulvestrant. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y fulvestrant, en donde el fulvestrant se administra a una dosis en un rango de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y fulvestrant, en donde el fulvestrant se administra a una dosis de aproximadamente 250 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y fulvestrant, en donde el fulvestrant se administra a una dosis de aproximadamente 500 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y fulvestrant, en donde el fulvestrant se administra como dos inyecciones de 5 ml los días 1, 15, 29 y una vez al mes después de eso, donde cada inyección de 5 ml incluye 250 mg de fulvestrant.

En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y lapatinib. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y lapatinib, en donde el

lapatinib se administra a una dosis en un rango de aproximadamente 1250 mg a aproximadamente 1500 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y lapatinib, en donde el lapatinib se administra a una dosis de aproximadamente 1250 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y lapatinib, en donde el lapatinib se administra a una dosis de aproximadamente 1500 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y lapatinib, en donde el lapatinib se administra como 5 comprimidos una vez al día, donde cada comprimido incluye 250 mg de lapatinib. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y lapatinib, en donde el lapatinib se administra como 6 comprimidos una vez al día, donde cada comprimido incluye 250 mg de lapatinib.

En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y abemaciclib. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y abemaciclib, en donde el abemaciclib se administra a una dosis en un rango de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 400 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y abemaciclib, en donde el abemaciclib se administra a una dosis de aproximadamente 150 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y abemaciclib, en donde el abemaciclib se administra a una dosis de aproximadamente 200 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y abemaciclib, en donde el abemaciclib se administra a una dosis de aproximadamente 300 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y abemaciclib, en donde el abemaciclib se administra a una dosis de aproximadamente 400 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y abemaciclib, en donde el abemaciclib se administra como comprimidos de 50 mg, 100 mg, 150 mg, o 200 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar

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 solvato de esta, y abemaciclib, en donde 150 mg de abemaciclib se administran en comprimidos dos veces al día. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y abemaciclib, en donde 200 mg de abemaciclib se administran en comprimidos dos veces al día.

En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y un inhibidor de MEK.

En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y trametinib. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y trametinib, en donde el trametinib se administra a una dosis en un rango de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y trametinib, en donde el trametinib se administra a una dosis de aproximadamente 1 mg,

cuando el sujeto es un paciente pediátrico con un peso corporal de aproximadamente 26 kg a aproximadamente 37 kg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y trametinib, en donde el trametinib se administra a una dosis de aproximadamente 1,5 mg, cuando el sujeto es un paciente pediátrico con un peso corporal de aproximadamente 38 kg a aproximadamente 50 kg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y trametinib, en donde el trametinib se administra a una dosis de aproximadamente 2 mg, cuando el sujeto es un paciente pediátrico con un peso corporal de aproximadamente 51 kg o mayor. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y trametinib, en donde el trametinib se administra a una dosis de aproximadamente 2 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y trametinib, en donde el trametinib se administra como comprimidos de 0,5 mg o 2 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y trametinib, en donde se administran

2 mg de trametinib una vez al día. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y trametinib, en donde se administran 1,5 mg de trametinib una vez al día. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y trametinib, en donde se administra 1 mg de trametinib una vez al día.

En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y binimetinib. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y binimetinib, en donde el binimetinib se administra a una dosis en un rango de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 90 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y binimetinib, en donde el binimetinib se administra a una dosis de aproximadamente 30 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y binimetinib, en donde el binimetinib se administra a una dosis de

aproximadamente 45 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y binimetinib, en donde el binimetinib se administra a una dosis de aproximadamente 60 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y binimetinib, en donde el binimetinib se administra a una dosis de aproximadamente 90 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y binimetinib, en donde el binimetinib se administra como comprimidos de 15 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y binimetinib, en donde 45 mg de binimetinib se administran como tres comprimidos de 15 mg dos veces al día. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y binimetinib, en donde 30 mg de binimetinib se administran como dos comprimidos de 15 mg dos veces al día.

En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y

palbociclib. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y palbociclib, en donde el palbociclib se administra a una dosis en un rango de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y palbociclib, en donde el palbociclib se administra a una dosis de aproximadamente 75 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y palbociclib, en donde el palbociclib se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y palbociclib, en donde el palbociclib se administra a una dosis de aproximadamente 125 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y palbociclib, en donde el palbociclib se administra como comprimidos de 75 mg, 100 mg, o 125 mg. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y

palbociclib, en donde 75 mg de palbociclib se administran una vez al día. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y palbociclib, en donde 100 mg de palbociclib se administran una vez al día. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y palbociclib, en donde 125 mg de palbociclib se administran una vez al día. En algunas modalidades, el método comprende administrar 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 solvato de esta, y palbociclib, en donde 125 mg de palbociclib se administran una vez al día como un comprimido de 125 mg.

EJEMPLOS

Preparación de compuestos

Las formas cristalinas descritas en la presente se pueden preparar de diversas maneras usando materiales de partida disponibles comercialmente, compuestos conocidos en la literatura, o a partir de intermedios fácilmente preparados, empleando métodos y procedimientos sintéticos estándar conocidos por los expertos en la técnica, o a la luz de las enseñanzas en la presente. La síntesis de los compuestos descritos en la presente puede lograrse al seguir generalmente los esquemas proporcionados en la presente, con modificación para sustituyentes específicos deseados. Los métodos para preparar las formas cristalinas descritas en la presente se pueden encontrar, p. ej., en la

solicitud publicada PCT núm. WO 2022/265993, presentada el 13 de junio de 2022; la solicitud provisional núm. de serie 63/532.695, presentada el 15 de agosto de 2023; cuyos contenidos se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

Métodos

Microscopía de luz polarizada (PLM):

Se determinó la presencia de cristalinidad (birrefringencia) usando un microscopio Olympus BX50, equipado con lentes de polarización cruzada y una cámara Motic. Las imágenes se capturaron usando Motic Images Plus 3.0. Todas las imágenes se registraron usando el objetivo 20x, a menos que se indique de cualquier otra manera. La imagen PLM del Compuesto A antes de cualquier prueba de cristalización (Forma 1*) se muestra en la Figura 1, y la Figura 9 muestra la imagen PLM Compuesto A, Forma 1 después del equilibrado.

Difracción de rayos X en polvo (XRPD):

El análisis XRPD se realizó en un PANalytical X'pert pro con detector PIXcel (128 canales), escaneando las muestras entre 3° y 35° 2θ. El material se molió suavemente para liberar cualquier aglomerado y se cargó en una placa de múltiples pocillos con una película de polímero Mylar para sostener la muestra. La placa de múltiples pocillos se colocó entonces en el difractómetro y se analizó usando radiación Cu K (α1 λ = 1,54060 Å; α2 = 1,54443 Å; β = 1,39225 Å; relación α1 : α2 = 0,5) funcionando en modo de transmisión (tamaño de la etapa 0,0130° 2θ, tiempo de la etapa 18,87 s) usando configuraciones de generador de 40 kV/40 mA. El análisis XRPD que usó el método de

lote básico más largo se llevó a cabo en un PANalytical X'pert pro con detector PIXcel (128 canales), escaneando las muestras entre 3° y 35° 2θ. El material se molió suavemente para liberar cualquier aglomerado y se cargó en una placa de múltiples pocillos con una película de polímero Mylar para sostener la muestra. La placa de múltiples pocillos se colocó entonces en el difractómetro y se analizó usando radiación Cu K (α1 λ = 1,54060 Å; α2 = 1,54443 Å; β = 1,39225 Å; relación α1: α2 = 0,5) funcionando en modo de transmisión (tamaño de la etapa 0,0130° 2θ, tiempo de la etapa 68,595 s) usando configuraciones de generador de 40 kV/40 mA. Se visualizaron los datos y se generaron imágenes utilizando la aplicación de escritorio HighScore Plus 4.7 (PANalytical, 2017). Las Tablas 14-18 enumeran los picos de las formas polimórficas del Compuesto A identificadas en la presente. El difractograma XRPD del Compuesto A inicial previo a cualquier prueba de cristalización se muestra en la Figura 2, que se asignó a la Forma 1*. La Figura 4 y las Figuras 5-8 muestran los difractogramas de XRPD de exploración larga de las formas polimórficas del Compuesto A identificadas en la presente.

Análisis termogravimétrico/calorimetría diferencial de barrido (TGA/DSC):

Se añadió material (3-10 mg de mg) a una bandeja de aluminio abierta previamente tarada y se cargó en un instrumento que realiza la DSC simultánea y automáticamente, modelo Discovery SDT 650 de TA Instruments, y se mantuvo a temperatura ambiente. Después, la muestra se calentó a una velocidad de 10 °C/min desde 30-400 °C, tiempo durante el cual se registró el cambio en el peso de la muestra

junto con la respuesta del flujo de calor (DSC). Se usó nitrógeno como gas de purga de muestra, a una velocidad de flujo de 200 cm^3/min.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC):

El material (1-5 mg) se pesó en una bandeja de DSC de aluminio y se selló de manera no hermética con una tapa de aluminio. Después, la bandeja de muestra se cargó en un calorímetro diferencial de barrido, modelo Discovery DSC 2500 de TA Instruments, equipado con un enfriador RC90. La muestra y la referencia se calentaron a 210 °C a una velocidad de escaneo de 10 °C/min y se monitoreó la respuesta de flujo de calor resultante. La muestra se enfrió a -80 °C y después se recalentó de nuevo a 210 °C todo a 10 °C/min. Se usó nitrógeno como el gas de purga, a una velocidad de flujo de 50 cm^3/min.

Titulación coulométrica de Karl Fischer (KF):

El material (10-20 mg) se pesó con precisión en un vial. Después, el sólido se introdujo manualmente en la celda de titulación de un titulador compacto Mettler Toledo C30. El vial se pesó de vuelta después de la adición del sólido y el peso del sólido añadido entró en el instrumento. La titulación se inició una vez que la muestra se había disuelto completamente en la celda. El contenido de agua se calculó automáticamente por el instrumento como porcentaje.

Espectroscopia infrarroja (IR):

La espectroscopia infrarroja se realizó en un espectrómetro Bruker ALPHA P. Se colocó suficiente material sobre el centro de la placa del espectrómetro y se obtuvieron los espectros usando los siguientes parámetros:

Resolución: 4 cm^{-1}

Tiempo de escaneo en segundo plano: 16 escaneos

Tiempo de escaneo de la muestra: 16 escaneados

Recopilación de datos: 4000 a 400 cm^{-1}

Espectro de resultados: Transmitancia.

La Figura 10 muestra el espectro IR para el Compuesto A

Resonancia magnética nuclear (NMR):

Los experimentos de NMR se realizaron en un espectrómetro Bruker AVIIIHD equipado con una criosonda DCH que funciona a 500,12 MHz para protones. Los experimentos se realizaron en DMSO deuterado, y cada muestra se preparó a una concentración de aproximadamente 10 mM. La Figura 11 y la Figura 12 muestran los espectros de ^{1}H y ^{19}F NMR para la Forma 1 del Compuesto A, respectivamente.

Sorción dinámica de vapor (DVS):

El material (10-20 mg) se colocó en una bandeja de equilibrio de sorción de vapor de malla y se cargó en una balanza de sorción de vapor dinámica intrínseca DVS de Surface Measurement Systems. La muestra se sometió a un perfil de rampa de 40-90 % de humedad relativa (HR, por sus siglas en inglés) en incrementos de 10 %, manteniendo la muestra en cada etapa hasta que se logró un peso estable (dm/dt 0,004 %, duración

mínima de la etapa de 30 minutos, duración máxima de la etapa de 500 minutos) a 25 °C. Después de completar el ciclo de sorción, la muestra se desecó mediante el uso del mismo procedimiento a 0 % de HR y después un segundo ciclo de sorción nuevamente a 40 % de HR. Se realizaron dos ciclos. Se graficó el cambio de peso durante los ciclos de sorción/desorción, lo que permitió determinar la naturaleza higroscópica de la muestra. El análisis de XRPD se realizó en cualquier sólido retenido.

Cromatografía líquida de alto rendimiento con detección ultravioleta (HPLC-UV):

Instrumento: Dionex Ultimate 3000

Columna: Waters Bridge C18 150 mm x 4,6 mm, 3,5 µm

Temperatura de la columna: 35 °C

Temperatura del muestreador automático: Ambiente

Longitud de onda UV: 220 nm

Volumen de inyección: 2 µl

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Fase móvil A: 0,02 % de TFA en agua desionizada

Fase móvil B: 0,02 % de TFA en acetonitrilo

Programa de gradiente:

Tiempo	Solvente A/%	Solvente B/%
0,0	80	20
1,0	80	20
15	5	95
17	5	95
17,1	80	20
25	80	20

Ejemplo 1. Caracterización inicial del Compuesto A.

Las formas cristalinas del Compuesto A descritas en la presente se caracterizaron inicialmente usando una variedad de técnicas. En la presente se describen resultados ilustrativos.

Análisis de PLM: Como se muestra en la Figura 1, el Compuesto A antes de la cristalización apareció como pequeñas partículas birrefringentes con una morfología similar a una aguja.

XRPD: El difractograma (Figura 2) mostró diferencias (en círculo) con un lote previo del Compuesto A; esta nueva forma se asignó como Forma 1*.

TG/DSC: El termograma (Figura 3) indicó múltiples eventos de pérdida de peso previos a la degradación, con una pérdida de peso de 2,5 % entre 72 °C y 114 °C (teóricamente equivalente a 0,5 moles de agua), una pérdida de peso de 2,2 % entre 147 °C y 185 °C (teóricamente equivalente a 0,5 moles de agua) y una pérdida de peso de 12,2 % entre 185 °C y 252 °C. Se produjo un evento endotérmico en el pico de inicio a 86 °C (pico a 102 °C) asociado con la primera pérdida de peso, seguido de eventos endotérmicos superpuestos, el primero con el inicio a 154 °C (pico a 158 °C) y el segundo con el inicio a 172 °C (pico a 176 °C), asociados con la segunda pérdida de peso. Se observó un evento endotérmico asociado a la degradación con un inicio de 294 °C (pico 301 °C).

Pureza de HPLC: Se determinó que el lote usado en todos los estudios que se muestran en la presente tenía una pureza inicial del 96,71 % de área a una longitud de onda de 220 nM.

Ejemplo 2. Preparación y evaluación de la desproporción de la sal de metilato del Compuesto A

Procedimiento A. Preparación de la sal de mesilato

Se disolvió aproximadamente 1 g del Compuesto A en 13,33 ml de acetato de etilo a 40 °C (concentración: 75 mg/ml). Se añadió una solución de ácido metanosulfónico en acetato de etilo (2,87 ml de 1 M, 1,05 equivalentes) y después la solución se sometió a un ciclo de temperatura de entre 40 °C y 5 °C con una rampa de temperatura de 0,1 °C/min con una pausa de 1 hora entre cada etapa. Después de aproximadamente 16 h de ciclos de temperatura, se tomó una submuestra de 700 µl (a 25 °C) de la suspensión resultante, se aisló mediante centrifugación y se analizó por XRPD. Los sólidos restantes se aislaron mediante filtración Buchner a 5 °C.

Resultados:

El análisis de XRPD indicó que la sal de mesilato del Compuesto A era cristalina (Figura 13). El análisis TG/DSC indicó un evento endotérmico con una temperatura de inicio de 200 °C y una temperatura pico de 207 °C (Figura 14) y los espectros de 1H-NMR indicaron 1 equivalente de ácido metanosulfónico.

Procedimiento B. Evaluación de la desproporción

Se evaluó la estabilidad de la sal de mesilato del Compuesto A en tres sistemas reguladores diferentes. Para cada experimento de evaluación, se suspendieron 250 mg de sal de mesilato del Compuesto A en 6,25 ml de medio regulador con un pH de 1,2 (HCl/KCl), 4,5 (regulador acetato) y 6,8 (regulador fosfato). Cada solución de prueba se agitó a 37 °C durante 24 horas y se tomaron muestras de 700 µl de las suspensiones

resultantes en puntos temporales de 1, 2, 4, 6 y 24 horas. Los sólidos se aislaron vía centrifugación y se analizaron mediante XRPD. En cada punto temporal se midió el pH de las muestras a granel y se ajustó para mantener el pH objetivo.

Resultados:

El análisis de XRPD indicó que la sal mesilato se desproporcionaba en 1 hora en los tres medios reguladores evaluados (Figura 15). La cristalinidad de los sólidos recuperados del regulador de pH 4,5 y 6,8 fue significativamente menor que la del regulador de pH 1,2. Estos resultados indican que la sal de mesilato del Compuesto A tiene el potencial de disociarse rápidamente de nuevo a la especie parental.

Ejemplo 3. Preparación del Compuesto A en forma amorfa

Procedimiento:

Se preparó una solución madre de base libre del Compuesto A en 1,4-dioxano con una concentración de 40 mg/ml. Esta solución madre se distribuyó en alícuotas en viales de 2 ml (500 µl por vial, correspondientes a aproximadamente 20 mg de Compuesto A por vial) y se ultracongelaron a -40 °C. Las muestras ultracongeladas se liofilizaron al vacío durante 3 días, después se secaron al vacío a 40 °C durante aproximadamente 20 h.

Resultados:

El XRPD del Compuesto A liofilizado (Figura 16) indicó la ausencia de cristalinidad. El espectro de ^{1}H NMR indicó la presencia de 0,02 equivalentes moles de 1,4-dioxano en el sólido amorfo.

Ejemplo 4. Cribado de solubilidad en disolventes para la forma amorfa del Compuesto A

Se evaluó la solubilidad en disolventes de la forma amorfa del Compuesto A con el fin de ayudar al diseño de la experimentación para una criba polimorfa.

Procedimiento:

Se añadió el solvente apropiado (ver Tabla 3) a las muestras liofilizadas de aproximadamente 20 mg del Compuesto A en alícuotas de 20 µl (1 volumen) a temperatura ambiente hasta que se produjo la disolución o se añadieron 2 ml de solvente. El tamaño de la alícuota se incrementó a 100 µl (5 volúmenes) después de que se añadieron 10 volúmenes sin que se observara disolución. Se observó que se formaban gomas en los experimentos de anisol y tBME, la adición de solvente se interrumpió después de 1 ml. Los experimentos se calentaron a 40 °C entre adiciones de solvente para evaluar la solubilidad a temperaturas elevadas. Después de la disolución, el solvente en los experimentos de etanol:agua 95:5 % v/v, MIBK y THF se evaporó rápidamente a 40 °C. Se realizó análisis XRPD sobre los sólidos resultantes. Se añadió antisolvente a los experimentos que fueron soluciones claras para generar lodos. A continuación, todas las suspensiones se sometieron a un ciclo de temperatura durante aproximadamente 3 días entre 40 °C y 5 °C con una rampa de temperatura de 0,1 °C/min y pausas de 1 hora entre las etapas. Después del ciclo de temperatura, los sólidos se aislaron mediante centrifugación y se analizaron mediante XRPD (forma húmeda). El análisis de XRPD se repitió después de aproximadamente 19 horas de secado al vacío a temperatura ambiente (forma seca).

Tabla 3. Sistemas disolventes y resultados de XRPD para el cribado de solubilidad en disolventes

Sistema solvente[y]	Volumen (µL)	Solubilidad	Antisolvente/ Método[z]	Forma (húmeda)	Forma (seca)
1-Butanol	100	≥200[x]	heptano	1	1
1-Propanol	60	≥333[x]	agua	1 (PC)	1 (PC)
2-propanol: agua 80:20	200	≥100[x]	agua	1	1
2-propanol: agua 50:50	920	≥21[x]	de suspensión	1	1
2-metilpropan-1-ol	100	≥200	Ninguna	NS	NS
Acetona:agua 80:20	80	≥250[x]	agua	1	1
Acetona:agua 50:50	1320	≥15[x]	agua	1	1
Anisol	1000	<20	Ninguno (goma)	NS	NS
Acetato de butilo	200	≥100[x]	Ninguna	NS	NS
Diclorometano	2000	<10	de suspensión	3 (PC)	AS
Sulfóxido de dimetilo	60	≥333[x]	agua	1 (PC)	AS
Etanol:agua 95:5	60	≥333[x]	Evaporación	1	1
Etanol:agua 75:25	400	≥50[x]	agua	1	1
Etanol:agua 50:50	2000	<10	de suspensión	1	1
Heptano	2000	<10	de suspensión	1	1
Acetato de isopropilo	120	≥166[x]	Ninguna	NS	NS
Metanol:agua 50:50	2000	<10	de suspensión	1	1
Metilisobutil cetona	100	≥200[x]	Evaporación	3 (PC)	3 (PC)
Éter t-butilmetilo	1000	<20	Ninguno (goma)	NS	NS
Tetrahidrofurano	60	≥333[x]	Evaporación	3 (PC)	3 (PC)
iPrOAc:heptano 22:78	2000	<10	de suspensión	3 (PC)	3 (PC)
Iproac: Heptano:Agua 21:78:1	2000	<10	de suspensión	1*	1*
Iproac: Heptano:acetonitrilo 21:78:1	2000	<10	de suspensión	1*	1*
Iproac: Heptano:Acetonitrilo:Agua 20:78:1:1	2000	<10	de suspensión	1*	1*

[x] disuelto a 40 °C; [y]los valores numéricos se refieren al % en volumen; [z]método para obtener sólidos; PC = poco cristalino; NS = no se obtuvieron sólidos; AS = sólido amorfo

Resultados:

Como se muestra en la Tabla 3, se observó alta solubilidad (≥200 mg/ml) en 1-butanol, 1-propanol, 2-metilpropan-1-ol, acetona:agua 80:20 % v/v, sulfóxido de dimetilo (DMSO, por sus siglas en inglés), etanol:agua 95:5 % v/v, metilisobutilcetona (MIBK, por sus siglas en inglés) y tetrahidrofurano (THF, por sus siglas en inglés). Se observó solubilidad moderada (100-200 mg/ml) en 2-propanol:agua 80:20 % v/v, acetato de butilo y acetato de isopropilo. Se observó baja solubilidad (10-50 mg/ml) en 2-propanol:agua 50:50 % v/v, acetona:agua 50:50 % v/v y etanol:agua 75:25 % v/v (≥ 50 mg/ml). Se observó una solubilidad muy baja (<10 mg/ml) en diclorometano, etanol:agua 50:50 % v/v, heptano, metanol:agua 50:50 % v/v y el proceso mezclas de acetato de isopropilo:heptano relevantes.

Se recuperaron sólidos de 19 de los 24 experimentos (después de la adición de antisolvente y el posterior ciclo de temperatura); el análisis de XRPD mostró que la mayoría de las muestras eran consistentes con la Forma 1. La Forma 1 se recuperó del proceso de mezclas de acetato de isopropilo:heptano relevantes. La Forma 3 se recuperó de diclorometano, metil isobutil cetona, tetrahidrofurano y acetato de isopropilo:heptano 22:78 % v/v. Después del secado, los sólidos recuperados del diclorometano se volvieron amorfos.

Ejemplo 5. Criba polimorfa primaria del Compuesto A

Para identificar posibles formas polimórficas adicionales del Compuesto A y las condiciones bajo las cuales pueden generarse, se realizó una criba polimorfa. Se

exploraron técnicas de cristalización que incluyen evaporación, ciclos de temperatura, adición de antisolvente, enfriamiento lento y molienda por gota de solvente.

Procedimiento A. Evaporación:

Se añadió el solvente apropiado (ver Tabla 4) a muestras de 20 mg de Compuesto A amorfo en alícuotas de 20 µl a temperatura ambiente hasta que se observó disolución o se añadieron 500 µl. Donde se añadieron 500 µl, no se observó disolución completa. Los experimentos se evaporaron a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 4 días, los sólidos resultantes se analizaron mediante XRPD, se secaron durante aproximadamente 18 h al vacío a 40 °C y después se volvieron a analizar mediante XRPD.

Tabla 4. Sistemas disolventes y resultados de XRPD para exploración primaria de polimorfos, Procedimiento A

Sistema disolvente[x]	Volumen (µl)	Forma (húmeda)	Forma (seca)
1-Butanol	160	1*	1*
1-propanol: agua 50:50	500	1	1
2-propanol: agua 80:20	200	1	1
2-metil-1-propanol:heptano 70:30	200	1	1
Acetona:agua 70:30	100	1	1
Acetonitrilo:agua 95:5	200	1*	1*
Acetato de butilo	200	3 (PC)	3 (PC)
Diclorometano	500	3 (PC)	3 (PC)
Sulfóxido de dimetilo:agua 80:20	120	NS	NS
Etanol	100	1	1
Etanol:agua 80:20	200	1	1
Acetato de etilo	300	3 (PC)	3 (PC)

Acetato de isopropilo	180	3 (PC)	3 (PC)
Acetato de isopropilo:heptano 70:30	400	3 (PC)	3 (PC)
Acetato de isopropilo:heptano:acetonitrilo:agua 68:30:1:1	400	3 (PC)	3 (PC)
Metanol:agua 80:20	200	1	1
Metilisobutil cetona	200	3 (PC)	3 (PC)
Tetrahidrofurano	100	3 (PC)	3 (PC)

[x]Los valores numéricos se refieren al % en volumen; NS = no se obtuvieron sólidos; PC = poco cristalino

Resultados:

Como se muestra en la Tabla 2, el análisis XRPD de los diecisiete sólidos recuperados indicó que siete fueron consistentes con la Forma 1, dos fueron consistentes con la Forma 1*, y ocho fueron consistentes con la Forma 3. Mientras que 1-butanol y acetonitrilo: agua 95:5 dieron la Forma 1*, las mezclas de propanol/agua dieron la Forma 1 (Figura 17). Se observó que la Forma 3 se formaba en sistemas de disolventes orgánicos acetato de isopropilo:heptano 70:30, metil isopropil cetona y tetrahidrofurano, mientras que metanol:agua 80:20 daba la Forma 1 (Figura 18). No se observaron cambios significativos por XRPD después del secado. No se observó evaporación completa en el experimento DMSO:Agua 80:20 % v/v.

Procedimiento B. Ciclos de temperatura:

El solvente apropiado (ver Tabla 5) se añadió a muestras de 20 mg del Compuesto A amorfo en alícuotas de 20 µl a 40 °C para formar suspensiones. Los experimentos se sometieron a un ciclo de temperatura entre 40 °C y 5 °C con una rampa de 0,1 °C/min y pausas de 1 hora entre las etapas. Después de aproximadamente 4 días de ciclo de temperatura, los experimentos se enfriaron de 40 °C a 5 °C durante 2 h. Los sólidos

resultantes se analizaron mediante XRPD, se secaron durante aproximadamente 18 h al vacío a 40 °C y después se volvieron a analizar mediante XRPD.

Tabla 5. Sistemas disolventes y resultados de XRPD para exploración primaria de polimorfos, Procedimiento B

Sistema disolvente[x]	Volumen (µl)	Forma (húmeda)	Forma (seca)
1-Butanol	60	1	1
1-propanol: agua 50:50	60	1	1
2-propanol: agua 80:20	60	1	1
2-metil-1-propanol:heptano 70:30	100	1	1
Acetona:agua 70:30	60	1	1
Acetonitrilo:agua 95:5	80	1*	1*
Acetato de butilo	60	3 (PC)	3 (PC)
Diclorometano	1000	3 (PC)	3 (PC)
Sulfóxido de dimetilo:agua 80:20	40	NS	NS
Etanol	40	NS	NS
Etanol:agua 80:20	60	3 (PC)	3 (PC)
Acetato de etilo	60	AS	AS
Acetato de isopropilo	60	1	1
Acetato de isopropilo:heptano 70:30	100	1* & 3 (PC)	3 (PC)
acetato de isopropilo:heptano: acetonitrilo:agua 68:30:1:1	100	1*	1*
Metanol:agua 80:20	100	1	1
Metilisobutil cetona	100	1*	1*
Tetrahidrofurano	40	NS	NS

[x]Los valores numéricos se refieren al % en volumen; NS = no se obtuvieron sólidos; PC = poco cristalino; AS = sólido amorfo

Resultados:

Como se muestra en la Tabla 5, el análisis XRPD de los quince sólidos recuperados indicó que siete fueron consistentes con la Forma 1, tres fueron consistentes con la Forma 1*, y tres fueron consistentes con la Forma 3. Los sólidos amorfos se recuperaron a partir de acetato de etilo. Se recuperó una mezcla de Forma 1* y Forma 3 a partir del acetato de isopropilo:heptano 70:30 % v/v. Después de secar al vacío a 40 °C durante aproximadamente 18 h, los sólidos recuperados del acetato de isopropilo:70:30 % v/v se volvieron consistentes con la Forma 3. No se observaron otros cambios significativos después del secado.

Procedimiento C. Adición de antisolvente:

Se añadió el solvente apropiado (ver Tabla 6) a muestras de 20 mg de Compuesto A amorfo en alícuotas de 20 µl a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) hasta que se observó disolución o se añadieron 500 µl. Se añadió antisolvente a las soluciones hasta que se observó precipitación o algún otro cambio (p. ej., engomado o aceitado). Las suspensiones resultantes se aislaron mediante centrifugación (donde el volumen lo permitió) y los sólidos se analizaron por XRPD, se secaron durante aproximadamente 18 h al vacío a 40 °C, después se volvieron a analizar por XRPD.

No se observó disolución completa en el experimento de 1-propanol:agua 50:50 % v/v después de la adición de 500 µl a 20 °C.

Tabla 6. Sistemas de disolventes y resultados de XRPD para exploración primaria de polimorfos, Procedimiento C

Sistema disolvente[x]	Antisolvente	Volumen añadido (µL)		Forma (húmeda)	Forma (seca)
		Solvente	Antisolvente		
1-Butanol	Heptano	200	1500	3 (PC)	1
1-propanol: agua 50:50	Agua	500	0	1	1 (PC)
2-propanol: agua 80:20	Agua	300	300	1	1
2-metil-1-propanol:heptano 70:30	Heptano	200	300	1 (PC)	1
Acetona:agua 70:30	Agua	200	0[y]	1*	1*
Acetonitrilo:agua 95:5	Agua	100	0[y]	1*	1*
Acetato de butilo	Heptano	200	100	AS	1*
Sulfóxido de dimetilo:agua 80:20	Agua	300	200	1 (PC)	1
Etanol	Agua	100	100	1 (PC)	1
Etanol:agua 80:20	Agua	100	0[y]	1	1
Acetato de etilo	Heptano	200	300	3 (PC)	3 (PC)
Acetato de isopropilo	Heptano	200	300	3 (PC)	AS
Acetato de isopropilo:heptano 70:30	Heptano	400	240	3 (PC)	3 (PC)
Acetato de isopropilo:heptano:acetonitrilo: agua 68:30:1:1	Heptano	400	260	3 (PC)	1
Metanol:agua 80:20	Agua	200	0[y]	1	1
Metilisobutil cetona	Heptano	100	100	AS	1
Tetrahidrofurano	Agua	100	200	1	1

[x]Los valores numéricos se refieren al % en volumen; [y]precipitación observada antes de la adición de antisolvente; PC = poco cristalino; AS = sólido amorfo

Resultados:

Como se muestra en la Tabla 6, el análisis XRPD de los trece sólidos recuperados previo al enfriamiento a 5 °C indicó que siete fueron consistentes con la Forma 1, dos fueron consistentes con la Forma 1*, y cuatro fueron consistentes con la Forma 3. Los experimentos que produjeron aceite o goma se enfriaron de 25 °C a 5 °C a 0,1 °C/min y

se mantuvieron a 5 °C durante aproximadamente 19 h. En todos los experimentos se observó la conversión a suspensiones; estos se aislaron mediante centrifugación y se analizaron por XRPD. Los sólidos aislados del experimento con 1-butanol fueron consistentes con la Forma 3, los sólidos del experimento con 2-metil-1-propanol:heptano 70:30 fueron consistentes con la Forma 1.

Procedimiento D. Enfriamiento lento:

Se añadió el solvente apropiado (ver Tabla 7) a muestras de 20 mg del Compuesto A amorfo en alícuotas de 20 µl a 40 °C hasta que se observó disolución o se añadieron 1000 µl. Los experimentos se enfriaron de 40 °C a 5 °C a 0,05 °C/min. Después de aproximadamente 60 h a 5 °C, las suspensas resultantes se aislaron mediante centrifugación y los sólidos se analizaron por XRPD, se secaron durante aproximadamente 18 h al vacío a 40 °C, después se volvieron a analizar por XRPD. Las muestras que eran soluciones claras a 5 °C se almacenaron a -20 °C para c.a. 4 días. Cuando fue necesario, se añadió antisolvente en alícuotas de 100 µl a los experimentos retirados del almacenamiento a -20 °C hasta que se observó precipitación, engomado o aceitado.

Tabla 7. Sistemas disolventes y resultados XRPD para exploración primaria de polimorfos, Procedimiento D

Sistema disolvente[x]	Vol. del sistema solvente (µL)	Antisolvente	Vol. de antisolvente (µL)	Forma (húmeda)	Forma (seca)
1-Butanol	100	Heptano	300	1*	1*
1-propanol: agua 50:50	1000	Ninguna	N/D	1	1
2-propanol: agua 80:20	300	Agua	100	1	1

2-metil-1-propanol:heptano 70:30	200	Ninguna	N/D	1* (PC)	1* (PC)
Acetona:agua 70:30	200	Ninguna	N/D	1	1
Acetonitrilo:agua 95:5	100	Ninguna	N/D	1*	1*
Acetato de butilo	200	Heptano	300	Goma	Goma
Sulfóxido de dimetilo:agua 80:20	300	Agua	200	1 (PC)	AS
Etanol	80	Agua	200	1 (PC)	1
Etanol:agua 80:20	500	Ninguna	N/D	1	1
Acetato de etilo	200	Heptano	500	3 (PC)	1* (PC)
Acetato de isopropilo	180	Heptano	300	Goma	Goma
Acetato de isopropilo:heptano 70:30	400	Ninguna	N/D	AS	AS
Acetato de isopropilo:heptano:acetonitrilo: agua 68:30:1:1	400	Ninguna	N/D	1*	1*
Metanol:agua 80:20	500	Ninguna	N/D	1	1
Metilisobutil cetona	200	Heptano	300	Goma	Goma
Tetrahidrofurano	100	Agua	200	Goma	Goma

[x]Los valores numéricos se refieren al % en volumen; N/A= no aplicable; PC = poco cristalino; AS = sólido amorfo

Resultados:

Como se muestra en la Tabla 7, el análisis XRPD de los nueve sólidos recuperados previo al almacenamiento a -20 °C y la adición de antisolvente indicó que cuatro fueron consistentes con la Forma 1, tres fueron consistentes con la Forma 1*, y uno fue consistente con la Forma 3. Una condición dio una goma y otra un sólido amorfo. El almacenamiento a -20 °C y posterior adición de antisolvente permitió la recuperación de sólidos a partir de 2-propanol:agua, DMSO:agua, etanol y acetato de etilo. La muestra sólida recuperada del acetato de etilo fue la Forma 3; las otras muestras fueron consistentes con la Forma 1. Después de secar al vacío a 40 °C durante

aproximadamente 18 h, los sólidos recuperados del experimento de diclorometano se secaron a la Forma 1. Los sólidos DMSO:agua 80:20 % v/v se volvieron amorfos. Los sólidos de acetato de etilo se convirtieron en la Forma 1*.

Procedimiento E. Molienda por gota de solvente:

Se añadieron 20 µl del solvente apropiado (ver Tabla 8) a muestras de 20 mg del Compuesto A amorfo en tubos de molienda de 2 ml, junto con dos esferas de acero inoxidable. Los experimentos se molieron con los siguientes parámetros: 5000 RPM, 10 ciclos de 90 segundos con pausas de 10 segundos entre ciclos. La molienda se realizó cuatro veces, y los sólidos resultantes se analizaron por XRPD, se secaron durante aproximadamente 18 h al vacío a 40 °C y después se volvieron a analizar por XRPD.

Tabla 8. Sistemas disolventes y resultados XRPD para exploración primaria de polimorfos, Procedimiento E

Sistema disolvente[x]	XRPD (húmeda)	XRPD (seca)
1-Butanol	NS	NS
1-propanol:agua 50:50	Forma 1	Forma 1
2-propanol:agua 80:20	Forma 1	Forma 1
2-metil-1-propanol:heptano 70:30	NS	NS
Acetona:agua 70:30	Forma 1	Forma 1
Acetonitrilo:agua 95:5	AS	Forma 1*(PC)
Acetato de butilo	NS	NS
Diclorometano	Forma 1(PC)	Forma 1
Sulfóxido de dimetilo:agua 80:20	NS	NS
Etanol	NS	NS
Etanol:agua 80:20	Forma 1(PC)	Forma 1(PC)
Acetato de etilo	NS	NS
Acetato de isopropilo	NS	NS

Acetato de isopropilo:heptano 70:30	NS	NS
Acetato de isopropilo:heptano:acetonitrilo:agua 68:30:1:1	Forma 3(PC)[z]	Forma 1*/ 3(PC)
Metanol:agua 80:20	Forma 1	Forma 1
Metilisobutil cetona	NS	NS
Tetrahidrofurano	Forma 3(PC)	Forma 1

[x]Los valores numéricos se refieren al % en volumen; PC = poco cristalino; NS = no sólido; AS = sólido amorfo;

z = picos adicionales detectados

Resultados:

Como se muestra en la Tabla 8, los sólidos se recuperaron de 9 de los 18 experimentos de molienda por gota de solvente. El análisis XRPD indicó: 6 formas fueron consistentes con la Forma 1, 2 fueron consistentes con la Forma 3 y 1 fue predominantemente amorfa. Después de secar al vacío a 40 °C durante aproximadamente 18 h, los sólidos recuperados del experimento con diclorometano se volvieron más cristalinos y el acetato de isopropilo:heptano:acetonitrilo:agua 68:30:1:1 % v/v/v/v se convirtió en una mezcla de la Forma 1* y la Forma 3.

Ejemplo 6. Evaluación de la solubilidad del Compuesto A Forma 1*

Si bien se llevaron a cabo experimentos de solubilidad en la forma amorfa del Compuesto A (ver **Ejemplo 4**), también fue necesario evaluar la solubilidad de la forma inicial del Compuesto A (asignada como Forma 1*).

Procedimiento:

El Compuesto A recibido (Forma 1*) se pesó (aproximadamente 20 mg por vial) en viales de 2 ml, después se añadió solvente (ver Tabla 9) en alícuotas de 20 µl a 50 °C hasta que se observó disolución.

Tabla 9. Resultados de la evaluación de la solubilidad de la Forma 1* del Compuesto A

Solvente	Volumen añadido (□L)	Solubilidad (mg/ml) a 50 °C
1-Propanol	200	100-111
2-propanol	160	125-143
Acetona	200	100-111
Etanol	200	100-111
Metanol	200	100-111

Resultados:

Como se muestra en la Tabla 9, la solubilidad del Compuesto A Forma 1* varió de 100 a 111 mg/ml en 1-propanol, acetona, etanol y metanol, y de 125 a 143 mg/ml en 2-propanol.

Ejemplo 7. Estabilidad química del Compuesto A en disolventes de ensayo

Se evaluó la estabilidad química de la solución en MeOH y EtOH con el punto de disolución potencial desde el punto de vista del diseño del proceso. La pureza se evaluó por HPLC con monitoreo a 252 nM.

Tabla 10. Estabilidad química del compuesto A

Tiempo de retención/min	MeOH (25 °C, 200 mg/ml)			EtOH (50 °C, 250 mg/ml)			EtOH (25 °C, 83,3 mg/ml)		
	0 h	6 h	24 h	0 h	5 h	24 h	0 h	6 h	24 h
0,86	0,04 %	0,04 %	0,04 %	0,03 %	0,04 %	0,04 %	0,03 %	0,04 %	0,04 %
0,89	-	-	0,02 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %	-	-	-
1,00	**95,14 %**	**95,21 %**	**95,16 %**	**95,37 %**	**95,16 %**	**94,77 %**	**95,29 %**	**95,37 %**	**95,34 %**
1,08	0,61 %	0,61 %	0,61 %	0,61 %	0,64 %	0,69 %	0,61 %	0,59 %	0,59 %
1,13	0,08 %	0,08 %	0,08 %	0,07 %	0,08 %	0,08 %	0,07 %	0,07 %	0,07 %
1,59	0,04 %	-	0,04 %	0,04 %	0,05 %	0,05 %	0,04 %	0,04 %	0,04 %
1,63	4,04 %	4,02 %	4,02 %	3,80 %	3,97 %	4,30 %	3,91 %	3,85 %	3,87 %
1,68	0,05 %	0,05 %	0,05 %	0,04 %	0,05 %	0,05 %	0,05 %	0,04 %	0,04 %

Resultados:

Como se muestra en la Tabla 10, se observó cierta degradación en EtOH a 50 °C, particularmente después de 24 h. La estabilidad química a 25 °C se mantuvo alta en ambos disolventes.

Ejemplo 8. Cristalización en metanol acuoso y etanol

Se realizaron dos experimentos preliminares de cristalización en MeOH/H_2O y EtOH/H_2O.

Procedimiento A. Cristalización:

El compuesto A (5 g) se disolvió en 25 ml (5 V) de MeOH) a 25 °C y 40 ml (8 V) de EtOH a 50 °C, respectivamente. Después se cargó una pequeña cantidad de agua en el sistema para crear una solución sobresaturada. Se ajustó la temperatura a 20-25 °C y se añadió 2 % de semilla (Forma 1), seguido de envejecimiento y adición de antisolvente para terminar la cristalización.

Tabla 11. Experimentos preliminares de cristalización en MeOH/H_2O y EtOH/H_2O

Disolución		Siembra				Adición de antisolvente		Forma	Pureza %	H_2O %	MeOH %
Solvente	T/°C	Solvente	T/°C	Carga/ %	Tiempo/ h	H_2O Vol	Tiempo h				
MeOH 5v	25	MeOH, H_2O 5v/0,07v	25	2	1	1,18v	8	1	95,8	2,2	0,16
EtOH 8v	50	EtOH/H_2O 8v/0,04v	20	2	1	3,96v	6	1	97,5	2,2	0,22

Resultados:

Como se muestra en la Tabla 11, ambos experimentos del Procedimiento A anteriores generaron la Forma 1 (ver Figuras 19 y 20), y la cantidad de solventes residuales cumplió con los lineamientos ICH. Se observó que el ensayo de licor madre también fue alto para el experimento que generó un producto de alta pureza.

Procedimiento B: Evaluación de pureza de la Forma 1:

Para verificar si existía una relación entre la pureza de la Forma 1 y la pérdida de licor madre, se llevó a cabo un grupo de experimentos de suspensión en la misma composición de solvente con diferentes volúmenes. Se evaluó la pureza de los sólidos residuales y se calculó la pérdida de licor madre.

Tabla 12. Estudio de purga de impurezas en sistema MeOH/H_2O

Entrada	Solvente	Volumen/v	T/°C	Resultados	
				Pureza	Pérdida en sobrenadante
Compuesto A pureza: 95,5 %	MeOH/agua 4/1	5	25	95,8 %	9,4 %
		6,25		95,9 %	11,3 %

		10		96,0 %	17,5 %
		15		96,7 %	26,0 %
		20		98,9 %	34,9 %
		30		99,2 %	54,9 %
		40		99,3 %	65,8 %
		50		99,3 %	83,9 %

Resultados:

Con base en los resultados mostrados en la Tabla 12 mostrada anteriormente, 6,25 volúmenes de mezcla solvente 4:1 MeOH/H_2O no dieron como resultado la eliminación de impurezas.

Procedimiento C. Estabilidad de la forma 1 al secarse:

Se llevó a cabo la estabilidad de secado de la Forma 1 obtenida de la cristalización en MeOH/agua para determinar si se podía reducir el metanol residual.

Tabla 13. Estabilidad de secado de la Forma 1

Entrada	T/°C	Tiempo/h			
		18	24	42	66
Forma 1 (húmeda)	40	pureza: 95,8 % MeOH:0,18 %	pureza: 95,8 % MeOH: 0,17 %	Pureza:95,9 % MeOH: 0,17 %	pureza: 95,9 % MeOH: 0,16 % H_2O:2,2 %

Resultados:

Como se muestra en la Tabla 13, el metanol residual no cambió significativamente al prolongar el tiempo de secado, lo que sugiere que el solvente se incorpora a la red cristalina. El contenido de agua tampoco cambió con el secado, lo que demuestra que el hemihidrato es estable.

Ejemplo 9. Optimización del proceso de cristalización

Los experimentos de cristalización diseñados alrededor de los resultados preliminares del estudio de cristalización (**Ejemplo 8**) todos arrojaron la Forma 1. Los protocolos se enumeran en la presente, y las condiciones y resultados analíticos se muestran en la Tabla 14.

Procedimiento A. Cristalización en MeOH/agua: El compuesto A se disolvió en MeOH 10 V y después se añadieron 0,5 V H_2O, seguido de la adición de semillas y 1 h de envejecimiento. Después de eso, se dosificada 4,5 V H_2O a lo largo de 8 h. El Experimento A dio como resultado la Forma 1 con un rendimiento de 94,9 %. El metanol residual en el producto seco fue de 0,14 % y el contenido de agua por titulación Karl Fischer fue de 2,2 %.

Procedimiento B. Efecto de la reducción del tamaño de partícula de semilla: La semilla de la Forma 1 se molió con un mortero y maja, y se añadió en la etapa 5 (ver Procedimiento B y Tabla 14 a continuación). Los datos analíticos del Procedimiento B fueron comparables a los obtenidos del Procedimiento A, pero el metanol residual en el producto seco se redujo significativamente (831 ppm).

Procedimiento C. Efecto de la reducción de la carga de semillas: Similar al Procedimiento A, excepto que se añade un 0,5 % de semilla molida al reactor en la Etapa 5. El metanol residual fue un poco mayor para el producto seco (Forma 1) obtenido con el Procedimiento C con relación a los demás procedimientos.

Procedimiento D. Efecto sobre el fenómeno de cristalización y calidad del producto sin siembra: Los resultados para el Experimento D indicaron que la cristalización se produjo tras la adición de agua con buena calidad de producto para la Forma 1.

Procedimiento A:

1. Se cargó el Compuesto A (5,05 g) en el reactor.
2. Se cargó 10v MeOH (50 ml) en el reactor.
3. Se agitó el contenido del reactor durante 1 h a 20 °C.
4. Se cargó 0,5v (2,5 ml de H_2O) en el reactor.
5. Se cargó 2 % de semilla en el reactor.
6. Se agitó el contenido del reactor durante 1 h a 20 °C.
7. Se cargó 4,5v H_2O (22,5 ml) en el reactor gota a gota durante 8 h.
8. Se agitó el contenido del reactor durante 12 h a 20 °C.
9. Se tomó un sólido húmedo para comprobar la XRPD.
10. Se tomó el líquido madre para comprobarlo por HPLC.
11. Se filtró el contenido del reactor.
12. Se enjuagó la torta húmeda con 2v MeOH/H_2O 2/1 (10 ml).
13. Se secó la torta húmeda a 40 °C durante 22 h.
14. Se obtuvo la forma cristalina del Compuesto A.

Procedimiento B:

1. Se cargó el Compuesto A (5,05 g) en el reactor.
2. Se cargó 10v MeOH (50 ml) en el reactor.
3. Se agitó el contenido del reactor durante 0,5 h a 20 °C.
4. Se cargó 0,5v (2,5 ml de H_2O) en el reactor.

5. Se cargó 2 % de semilla molida en el reactor.
6. Se agitó el contenido del reactor durante 1 h a 20 °C.
7. Se cargó 4,5v H_2O (22,5 ml) en el reactor gota a gota durante 8 h.
8. Se agitó el contenido del reactor durante 12 h a 20 °C.
9. Se filtró el contenido del reactor.
10. Se enjuagó la torta húmeda con 2v MeOH/H_2O 2/1 (10 ml).
11. Se secó la torta húmeda a 40 °C durante 20 h.
12. Se obtuvo la forma cristalina del Compuesto A.

Procedimiento C:

1. Se cargó el Compuesto A (5,05 g) en el reactor.
2. Se cargó 10v MeOH (50 ml) en el reactor.
3. Se agitó el contenido del reactor durante 0,5 h a 20 °C.
4. Se cargó 0,5v (2,5 ml de H_2O) en el reactor.
5. Se cargó 0,5 % de semilla molida en el reactor.
6. Se agitó el contenido del reactor durante 1 h a 20 °C.
7. Se cargó 4,5v H_2O (22,5 ml) en el reactor gota a gota durante 8 h.
8. Se agitó el contenido del reactor durante 13 h a 20 °C.
9. Se filtró el contenido del reactor.
10. Se enjuagó la torta húmeda con 2v MeOH/H_2O 2/1 (10 ml).
11. Se secó la torta húmeda a 40 °C durante 20 h.
12. Se obtuvo cristalino del Compuesto A.

Procedimiento D:

1. Se cargó el Compuesto A (5,05 g) en el reactor.

2. Se cargó 10v MeOH (50 ml) en el reactor.
3. Se agitó el contenido del reactor durante 0,5 h a 20 °C.
4. Se cargó 0,5v (2,5 ml de H_2O) en el reactor.
5. Se agitó el contenido del reactor durante 4 h a 20 °C.
6. Se cargó 4,5v H_2O (22,5 ml) en el reactor gota a gota durante 8 h.
7. Se agitó el contenido del reactor durante 9 h a 20 °C.
8. Se filtró el contenido del reactor.
9. Se enjuagó la torta húmeda con 2v MeOH/H_2O 2/1 (10 ml).
10. Se secó la torta húmeda a 40 °C durante 22 h.
11. Se obtuvo cristalino del Compuesto A.

Tabla 14. Optimización de la cristalización en MeOH/H_2O

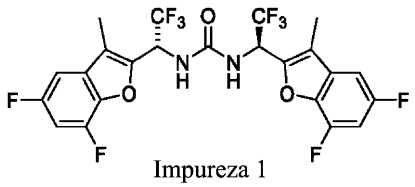
Protocolo*	Disolución		Siembra				Adición de antidisolvente		Resultados
	Solvente	T/°C	Solvente	T/°C	% de carga	Tiempo	Solvente	Tiempo	
A	MeOH 10v	20	MeOH/H_2O 10v/0,5v	20	2	1 h	H_2O 4,5v	8 h	pureza: 95,4 % Pérdida de ML: 5 % KF: 2,2 % MeOH: 0,14 %
B	MeOH 10v	20	MeOH, H_2O 10v/0,5v	20	2**	1 h	H_2O 4,5v	8 h	pureza: 95,5 % Pérdida de ML: 5,3 % KF: 2,3 % MeOH: 831 ppm
C	MeOH 10v	20	MeOH, H_2O 10v/0,5v	20	0,5 %	1 h	H_2O 4,5v	8 h	pureza: 95,3 % Pérdida de ML: 5,4 % KF:2,2 % MeOH: 0,2 %
D	MeOH 10v	20	MeOH, H_2O 10v/0,5v	20	N/D	4 h	H_2O 4,5v	8 h	pureza: 95,5 %

									Pérdida de ML: 5,3 % KF: 2,3 % MeOH: 0,17 %

*cada protocolo usó 5 g de Compuesto A (95,5 % de pureza; **semillas molidas; ML=licor madre; KF = Karl Fischer (% p/p de contenido de agua); N/A= no aplicable

Resultados:

Como se muestra en la Tabla 14, los protocolos A, B, C y D todos produjeron el Compuesto A de la Forma 1 con alta pureza sin evidencia de la presencia de una impureza conocida (Impureza 1, 1,3-bis((R)-1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea, que se muestra a continuación) que surge durante la síntesis del Compuesto A como lo demuestra el análisis XRPD (ver Figuras 19-24).



Impureza 1

Ejemplo 10. Protocolos de fabricación para el Compuesto A de la Forma 1.

Procedimiento A:

El producto intermedio se disolvió en metanol (6,3 eq. en peso) a 20-30 °C antes de filtrarse a través de un filtro de 0,2 micrones seguido de un enjuague del reactor (1,6 eq. en peso). El lote se enfrió a 15–25 °C antes de añadir agua purificada (0,5 eq. en peso) mediante un filtro de 0,2 micrones seguido de la adición de semilla del Compuesto A de la Forma 1 (0,01 eq. en peso). La mezcla se agitó a 15-25 °C durante aproximadamente 3 horas antes de que se añadiera agua purificada (4,5 eq. en peso)

mediante un filtro de 0,2 micrones durante un período de aproximadamente 8 horas. El lote se agitó a 15-25 °C durante aproximadamente 16 horas para completar la cristalización. El lote se filtró y se lavó con una solución premezclada de metanol (1,1 eq. en peso) y agua purificada (0,7 eq. en peso) mediante un filtro de 0,2 micrones. El producto se secó a 35-45 °C al vacío con barrido de nitrógeno durante al menos 24 horas hasta que el peso fue constante y el IPC indicó un contenido de agua de 2,0–2,6 % en peso. El Compuesto A de la Forma 1 (XRPD mostrado en la Figura 4) se descarga en bolsas de revestimiento dobles de LDPE en un tambor de HDPE.

Procedimiento B:

El producto intermedio (13,11 kg) se disolvió en MeOH (74,2 kg) seguido de filtración de pulido usando un filtro de cartucho en línea en el que se usaron otros 18,6 kg de MeOH como enjuague. A esta solución de MeOH se añadieron 4,41 kg de agua y después 115,9 g de semillas del Compuesto A hemihidrato de la Forma 1. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 3 horas y se añadió lentamente agua (53,32 kg) durante 8 horas para maximizar el rendimiento. Después de agitar a 20 °C durante la noche (17 horas), el sólido se filtró en el filtro-secador y la torta de filtración se lavó con una mezcla premezclada de 20,4 kg de MeOH:agua (2:1). La torta húmeda se secó al vacío con un flujo controlado de nitrógeno y agitación intermitente a una temperatura de camisa de 40 °C durante 45 horas para obtener 10,87 kg de Compuesto A, Forma 1 hemihidrato con una pureza UPLC de 99,9 % (área de pico), ensayo de 100,4 % (p/p) y pureza quiral HPLC de 100,0 (área de pico o ee).

Procedimiento C:

El producto intermedio (2,5 g) se disolvió en 20 ml (8 vol.) de 2-propanol a 50 °C en un reactor de temperatura controlada de 100 ml. Una vez disuelta, la mezcla se enfrió a 40 °C a 1 °C/min. A 40 °C, se añadieron 80 ml (32 vol.) de agua a la mezcla a 5 ml/h (2 vol. por hora). Una vez completada la adición de antisolvente, la mezcla se enfrió a 5 °C a 0,2 °C/min. La mezcla se sometió a un ciclo de temperatura entre 5 °C y 40 °C con una rampa de temperatura de 0,1 °C/min y se mantuvo durante 1 hora entre las etapas durante 1 ciclo antes de volver a 5 °C. Después de aproximadamente 11 h a 5 °C, el experimento se aisló vía filtración Buchner y se analizó mediante XRPD. Los sólidos aislados se secaron al vacío a 40 °C durante aproximadamente 18 h, después al vacío a temperatura ambiente durante 65 h más. Nota: el sobresecado del producto da lugar a la Forma 4, que vuelve a la Forma 1 al almacenarse en condiciones ambientales (ver el **Ejemplo 12**).

Ejemplo 11. Experimentos competitivos de lodos

Para determinar el cristalino termodinámicamente más favorecido del Compuesto A, se llevaron a cabo experimentos competitivos de suspensión entre la Forma 1 y la Forma 1* suspendiendo mezclas 1:1 de ambas formas a 50 °C y 5 °C durante 4 días y nuevamente después de 10 días.

Tabla 15. Resultados de experimentos de purines competitivos

Sistema solvente	Temp/°C	Resultados de XRPD	
		4 d	10 d
2-propanol	50	1	N/D

2-propanol:agua 98:2		1	N/D
2-propanol:agua 90:10		1	N/D
2-propanol:agua 80:20		1	N/D
2-propanol:agua 50:50		1	N/D
2-propanol:agua 20:80		Rastrear 1*	1
Agua		1	N/D
2-Propanol	20	1/1*	1 (PC)
2-propanol:agua 98:2		1/1*	1 (PC)
2-propanol:agua 90:10		1/1*	IS
2-propanol:agua 80:20		1	N/D
2-propanol:agua 50:50		1	N/D
2-propanol:agua 20:80		1/1*	Rastrear 1*
Agua		PC	Rastrear 1*

*Los valores numéricos son% por volumen; PC = poco cristalino; IS = sólidos insuficientes; N/A= no aplicable

Resultados:

Como se muestra en la Tabla 15, los sólidos recuperados del experimento de 2-propanol:agua 20:80 % v/v a 50 °C fueron en su mayoría consistentes con la Forma 1 pero tenían trazas de la Forma 1*. Los otros experimentos a 50 °C fueron todos consistentes con la Forma 1. Los sólidos recuperados de los experimentos de 2-propanol, 2-propanol:agua 98:2 % v/v, 2-propanol:agua 90:10 % v/v y 2-propanol:agua 20:80 % v/v a 20 °C fueron mezclas de la Forma 1 y la Forma 1*. Los sólidos recuperados de los experimentos de 2-propanol:agua 80:20 % v/v y 2-propanol:agua 50:50 % v/v a 20 °C fueron totalmente consistentes con la Forma 1. Los sólidos recuperados del experimento con agua a 20 °C fueron pobremente cristalinos.

Las muestras en las que se observaron picos de la Forma 1* se volvieron a suspender durante 6 días más y después se volvieron a analizar por XRPD el día 10. Los

resultados de este análisis indicaron que los sólidos recuperados del experimento de 2-propanol:agua 20:80 % v/v a 50 °C se convirtieron completamente a la Forma 1 (Figura 25). Los sólidos recuperados de los experimentos de 2-propanol y 2-propanol agua 98:2 % v/v a 20 °C fueron poco cristalinos, pero por lo demás fueron consistentes con la conversión a la Forma 1. Los sólidos recuperados de los experimentos de 2-propanol:agua 20:80 % v/v y agua a 20 °C fueron predominantemente consistentes con la Forma con trazas de la Forma 1* (Figura 26). No se recuperaron suficientes sólidos del experimento de 2-propanol:agua 90:10 % v/v a 20 °C para un análisis posterior. Los resultados anteriores demuestran que la Forma 1 es más estable que la Forma 1

Ejemplo 12. Estudios de caracterización y estabilidad de la Forma 1

Durante el curso de los estudios de cristalización, se descubrió que el secado extensivo de sólidos de la Forma 1 al vacío resultó en la conversión a una forma polimórfica adicional, asignada como la Forma 4 (Figura 8), con una cristalinidad disminuida tras un mayor secado. Posteriormente se descubrió que la Forma 4 vuelve a la Forma 1 al exponerse a condiciones atmosféricas ambientales.

Para investigar más a fondo esta interconversión, se llevaron a cabo tres experimentos:

Experimento A: Una muestra de 100 mg de los sólidos secos aislados de la Forma 1 se almacenaron en condiciones ambientales en un vial sellado durante 18 h.

Experimento B: Una muestra de 100 mg de los sólidos secos aislados de la Forma 1 se almacenaron en condiciones de 25 °C/60 % de RH en un vial abierto durante 18 h.

Experimento C: Los sólidos secos a granel de la Forma 1 se almacenaron en condiciones ambientales en un vial abierto durante 18 h.

Los sólidos de tres experimentos anteriores se analizaron después por XRPD, TG/DSC, DSC, DVS, PLM, FT-IR y KF.

Resultados:

Los resultados de XRPD (Figura 27) indicaron que los sólidos en los Experimentos A, B y C volvieron a la Forma 1 (con cristalinidad mejorada) en todas las condiciones de almacenamiento evaluadas (que incluyen los sólidos a granel). El termograma de TG/DSC de sólidos de la Forma 1 (Figura 28) mostró una pérdida de 2,3 % de aproximadamente 80-100 °C. El análisis DSC indicó tres eventos endotérmicos durante el primer ciclo de calentamiento (Figura 29), el primero con una temperatura de inicio de 105 °C y un pico de 129 °C, el segundo tuvo una temperatura de inicio de 158 °C y un pico de 162 °C, y el tercero tuvo una temperatura de inicio de 174 °C y un pico de 177 °C. Se observó un evento exotérmico durante el ciclo de enfriamiento (Figura 30) con una temperatura de inicio de 151 °C y una temperatura pico de 147 °C. Durante el segundo ciclo de calentamiento (Figura 31), se observó una transición vítrea con un punto medio de 61 °C. También se observó un evento endotérmico, con una temperatura de inicio de 182 °C y un pico de 196 °C. El análisis de microscopía de luz polarizada (PLM) de los sólidos a granel indicó que las partículas eran birrefringentes con morfología de aguja/varilla consistente con la Forma 1 (Figura 9). El análisis de sorción dinámica de vapor (DVS) indicó que los sólidos de la Forma 1 reequilibrados eran ligeramente higroscópicos, se observó un aumento de masa de 0,23 % a 80 % de HR (Figura 32). También se observó una histéresis máxima de 0,04 %. No se observaron cambios de

forma post-DVS por XRPD. Se llevó a cabo un análisis FT-IR para proporcionar datos basales para el Forma 1 (Figura 10). La titulación de Karl Fischer indicó un contenido de agua de 2,2 %, consistente con la pérdida de masa de 2,3 % observada a 90 °C en el análisis TG/DSC, indicando Forma 1 hemihidrato.

Ejemplo 13. Evaluación de molienda de esferas

El análisis XRPD del material molido de la Forma 1 indicó una disminución en la cristalinidad después de 90 segundos de molienda pero ningún cambio en la forma. Una molienda adicional durante >90 segundos tuvo poco efecto sobre la forma y la cristalinidad (Figura 33).

Ejemplo 14. Análisis TGA/DSC de la Forma 3.

El material de la Forma 3 aislado del experimento de evaporación de exploración primaria de polimorfos de acetato de isopropilo:heptano:acetonitrilo:agua 68:30:1:1 % (**Ejemplo 5**, Procedimiento A) también se examinó por TGA/DSC. Los resultados (Figura 34) indicaron una pérdida de peso gradual de 2,4 % desde el principio hasta aproximadamente 155 °C, seguida de una pérdida de peso más pronunciada de 4,5 % entre 155 °C-195 °C. Se observaron dos eventos endotérmicos en los picos de inicio 162 °C (pico a 173 °C) y 274 °C (a 283 °C). Basado en estos resultados, la Forma 3 parece ser una forma anhidra potencial, pero se observó que tenía una cristalinidad relativamente pobre por XRPD (Figura 7).

Forma 1

La Forma 1 aparece como agujas/varillas finas birrefringentes (ver Figura 9 para imágenes PLM) con un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD, ver Figura 4) caracterizado por picos a 6,4 ± 0,2 grados 2θ, 15,8 ± 0,2 grados 2θ, 18,3 ± 0,2 grados 2θ, 20,8 ± 0,2 grados 2θ y 22,3 ± 0,2 grados 2θ. Ver la Tabla 16 para obtener una lista de picos de XRPD. El termograma de TG/DSC (Figura 28) se caracteriza por una pérdida de peso de 2,3 % entre 80-100 °C. El primer termograma de ciclo de calor DSC (Figura 29) se caracteriza por tres eventos endotérmicos, el primero con una temperatura de inicio de aproximadamente 105 °C y un pico de aproximadamente 129 °C, el segundo tuvo una temperatura de inicio de aproximadamente 158 °C y un pico de aproximadamente 162 °C y el tercero tuvo una temperatura de inicio de aproximadamente 174 °C y un pico de aproximadamente 177 °C. El primer termograma DSC de enfriamiento, mostrado en la Figura 30, se caracteriza por un único evento exotérmico con una temperatura de inicio de 151 °C y una temperatura pico de 147 °C. El análisis de sorción dinámica de vapor (DVS) muestra la Forma 1 como ligeramente higroscópica, con un aumento de masa de 0,23 % a 80 % de RH (Figura 32), con una histéresis máxima de 0,04 %. La titulación de Karl Fischer muestra que la Forma 1 tiene un contenido de agua de 2,2 %, consistente con la pérdida de masa de 2,3 % observada a 90 °C en el análisis TG/DSC, lo que indica además que se trata de una Forma 1 hemihidrato. La Forma 1 se obtiene mediante la cristalización del Compuesto A a partir de MeOH/agua o EtOH/agua como se describe en el Ejemplo 8 y MeOH/agua como se describe en el Ejemplo 9.

Tabla 16. Lista de picos XRPD del Compuesto A, Forma 1 hemihidrato

Núm. pico	Pos. [°2θ]	Rel. Int. [%]
1	6,382	100
2	12,754	0,9
3	14,570	15,8
4	14,830	5,4
5	15,837	88,5
6	17,322	1,1
7	18,289	22,5
8	19,323	20,0
9	19,848	11,9
10	20,525	7,8
11	20,842	22,3
12	21,257	5,1
13	21,511	12,8
14	21,780	7,1
15	22,327	22,5
16	22,786	14,3
17	23,138	2,8
18	24,026	17,4
19	25,077	6,7
20	25,343	12,9
21	25,833	5,5
22	26,130	2,7
23	26,863	16,8
24	27,230	4,7
25	27,609	11,0
26	27,952	13,2
27	28,271	15,4
28	28,659	4,3
29	29,201	15,3

30	29,606	6,4
31	30,333	3,4
32	30,729	2,1
33	31,269	15,5
34	31,873	4,8
35	32,330	2,0
36	32,808	1,2
37	33,374	4,5
38	33,806	1,5
39	34,173	2,2
40	34,667	1,0
41	35,377	2,4
42	36,011	1,2
43	37,363	1,0
44	38,040	2,7
45	38,403	1,1
46	39,107	1,3
47	39,568	0,9

Las propiedades adicionales de la Forma 1 se muestran en la Tabla 17 a continuación:

Tabla 17. Propiedades generales del Compuesto A, Forma 1 hemihidrato.

Propiedad	**Descripción**
Estado físico	Sólido cristalino
Actividad óptica	Enantiómero único, configuración (*R*)
Rango de fusión	Inicio a 178,6 °C; pico agudo a 180,5 °C (endotermia a 123 °C y 166 °C (deshidratación y posible cambio de forma))
Higroscopicidad	No higroscópico

Propiedad	**Descripción**
Solubilidad orgánica (mg/ml)	4:1 acetonitrilo-agua >1 Metanol 200 Etanol 90 Isopropanol 70 Acetona 130 MTBE 9 Heptano <10 Diclorometano <10 Dimetil acetamida >500
Solubilidad acuosa (µg/ml)	0,1N HCl (pH 2) 29 25 mM NaOAc (pH 4) 7 PBS/FaSSIF en blanco (pH 6,5) 5 Agua 8
pKa	2,6
Registro P	3,5
Registro $D_{7,4}$	3,6
Permeabilidad, Papp (A-B), Caco-2	13 (10^{-6} cm/s)

Forma 1*

La Forma 1* aparece como agujas finas birrefringentes (ver Figura 1 para imágenes PLM) con un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD, ver Figura 2) caracterizado por picos a 6,3 ± 0,2 grados 2θ, 15,8 ± 0,2 grados 2θ, 20,8 ± 0,2 grados 2θ, 20,8 ± 0,2 grados 2θ; si bien el patrón XRPD es similar a la Forma 1, la Forma 1* parece carecer del pico pronunciado en 18,3 ± 0,2 grados 2θ presente en la Forma 1, así como otros picos presentes en la Forma 1 como se indica en la Figura 2, p. ej., en 22,8 ± 0,2 grados 2θ y 25,3 ± 0,2 grados 2θ. Ver la Tabla 18 para obtener una lista de picos de XRPD. El termograma de termogravimetría/calorimetría diferencial de barrido (TG/DSC) de la Forma 1* (Figura 3) se caracteriza por múltiples eventos de pérdida de

peso previos a la degradación, con una pérdida de peso de 2,5 % entre 72 °C y 114 °C (teóricamente equivalente a 0,5 moles de agua), 2,2 % de pérdida de peso entre 147 °C y 185 °C (teóricamente equivalente a 0,5 moles de agua) y una pérdida de peso de 12,2 % entre 185 °C y 252 °C; el termograma de TG/DSC muestra un evento endotérmico en el pico de inicio a 86 °C (pico a 102 °C) asociado a la primera pérdida de peso, seguido de eventos endotérmicos superpuestos, el primero con inicio a 154 °C (pico a 158 °C) y el segundo con inicio a 172 °C (pico a 176 °C), asociados con la segunda pérdida de peso. Se observó un evento endotérmico asociado a la degradación con un inicio de 294 °C (pico 301 °C). La Forma 1 se obtiene mediante cristalización del Compuesto A a partir de acetona/agua (70:30), acetonitrilo/agua (95:5) como se describe en el Ejemplo 5.

Tabla 18. Lista de picos XRPD de la Forma 1* del Compuesto A

Núm. pico	Pos. [°2θ]	Rel. Int. [%]
1	3,1615	6,26
2	6,2909	100
3	9,0544	0,04
4	14,429	12,41
5	14,4887	12,31
6	14,7308	4,96
7	15,7745	39,57
8	15,9267	29,21
9	17,0463	4,53
10	17,4792	3,79
11	18,2071	2,92
12	18,944	8,48
13	19,3126	21,63

14	19,7774	27,24
15	20,324	9,36
16	20,8264	38,52
17	21,5588	12,75
18	22,1463	18,54
19	22,8411	3,74
20	23,5712	6,66
21	23,9696	18,78
22	24,5263	5,67
23	25,0616	3,53
24	26,0886	11,18
25	26,4312	12,98
26	26,7912	9,02
27	27,5589	18,96
28	27,9409	20,38
29	28,6091	9,83
30	29,1798	14,61
31	29,6466	5,9
32	31,1945	9,09
33	31,4998	8,17
34	33,4176	2,18
35	34,4498	0,76

Forma 2

La Forma 2 tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD, ver FIG 6) caracterizado por picos a 6,2 ± 0,2 grados 2θ, 15,2 ± 0,2 grados 2θ, 20,9 ± 0,2 grados 2θ, y 21,9 ± 0,2 grados 2θ. Ver la Tabla 19 para obtener una lista de picos de XRPD.

Tabla 19. Lista de picos de XRPD del Compuesto A de la Forma 2

Núm. pico	Pos. [°2θ]	Rel. Int. [%]
1	6,227	100
2	9,3397	3,55
3	12,4542	0,84
4	13,9444	6,0
5	14,261	10,65
6	14,6778	29,37
7	15,2248	69,14
8	15,2597	66,84
9	15,6062	11,48
10	16,7543	4,68
11	17,6937	22,18
12	18,6702	42,23
13	18,7251	45,89
14	19,4439	26,79
15	19,9397	27,38
16	20,5801	29,01
17	20,9061	64,12
18	20,9922	58,27
19	21,0903	37,62
20	21,5049	23,07
21	21,902	59,68
22	21,9567	58,55
23	22,5669	10,39
24	23,3	5,36
25	23,9946	38,81
26	25,0141	12,31
27	26,046	22,06
28	26,9273	40,28
29	27,3673	35,24

30	27,6569	16,67
31	28,0214	30,61
32	28,2929	18,68
33	29,0846	8,1
34	29,4458	7,33
35	30,4876	17,78
36	30,7942	15,99
37	31,447	10,44
38	31,675	9,89
39	33,1576	4,93
40	33,9676	2,22
41	34,289	5,89

Forma 3

La Forma cristalina 3 es pobremente cristalina, (ver XRPD en la Figura 7), con un patrón de difracción de polvo de rayos X caracterizado por un pico mayor a 4,0 ± 0,2 grados 2θ, y varios picos relativamente más pequeños a 4,9 ± 0,2 grados 2θ, 9,1 ± 0,2 grados 2θ, y 21,4 ± 0,2 grados 2θ. Ver la Tabla 20 para obtener una lista de picos de XRPD. El termograma de TG/DSC (Figura 34) se caracteriza por una pérdida de peso gradual de 2,4 % desde el inicio hasta aproximadamente 155 °C, seguido de una pérdida de peso más pronunciada de 4,5 % entre 155 °C-195 °C. El termograma de DSC o Forma 3 (Figura 34) se caracteriza por dos eventos endotérmicos, uno con un inicio de aproximadamente 162 °C y pico de aproximadamente 173 °C, y otro con un pico de inicio de aproximadamente 274 °C a aproximadamente 283 °C. La Forma 3 se obtiene mediante la cristalización del Compuesto A a partir de acetato de butilo, acetato de etilo, metilisobutilcetona o tetrahidrofurano como se describe en el Ejemplo 5.

Tabla 20. Lista de picos XRPD del Compuesto A de la Forma 3

Núm. pico	Pos. [°2θ]	Rel. Int. [%]
1	3,9589	100
2	4,9415	18,58
3	6,2186	6,5
4	6,8758	9,76
5	7,5069	5,01
6	9,059	12,73
7	9,891	8,92
8	14,3074	8,54
9	15,6833	9,5
10	16,8419	9,42
11	19,2236	11,45
12	21,431	12,99
13	23,8848	7,86
14	25,8435	13,39
15	31,7004	2,17

Forma 4

La Forma 4 tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD, ver Figura 8) caracterizado por picos a 6,3 ± 0,2 grados 2θ, 15,5 ± 0,2 grados 2θ y 20,9 ± 0,2 grados 2θ. Ver la Tabla 21 para obtener una lista de picos de XRPD. La Forma 4 se obtiene mediante el sobresecado de la Forma 1 y volverá rápidamente a la Forma 1 cuando se le deje equilibrarse en condiciones ambientales, como se muestra en el Ejemplo 12.

Tabla 21. Lista de picos XRPD de la Forma 4 del Compuesto A

Núm. pico	Pos. [°2θ]	Rel. Int. [%]
1	3,1301	16,83

2	6,2768	100
3	14,3853	7,91
4	14,9231	23,27
5	15,4959	41,17
6	15,7553	25,39
7	16,1805	3,96
8	17,9319	11,32
9	18,0915	10,92
10	18,9868	12,05
11	19,3022	19,11
12	19,8694	19,31
13	20,4702	21,43
14	20,9398	48,42
15	21,5143	30,23
16	22,1319	15,33
17	22,5071	10,38
18	22,6327	10,14
19	23,0762	2,47
20	24,0728	34,73
21	25,0112	14,44
22	25,8407	8,1
23	26,8649	20,4
24	27,2831	15,41
25	27,6715	28,72
26	28,1271	18,15
27	28,4021	17,23
28	29,0527	13,42
29	29,564	7,14
30	30,2499	4,93
31	30,8465	12,95
32	33,4255	3,56

33	34,442	2,57

Compuesto A de sal de mesilato

La forma cristalina de la sal de mesilato del Compuesto A tiene un termograma de TG/DSC (Figura 14) caracterizado por un evento endotérmico con una temperatura de inicio de 200 °C y una temperatura pico de 207 °C. La sal de mesilato cristalino tiene una difracción de polvo de rayos X (XRPD) que aparece sustancialmente como el difractograma mostrado en la Figura 13. La sal de mesilato cristalina se disocia rápidamente de nuevo a la base libre de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea en reguladores de pH 1,2, pH 4,5 y 6,8, como se muestra en el Ejemplo 2 y la Figura 15. La sal de mesilato de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea se obtiene tratando el Compuesto A con 1,05 equivalentes molares de solución de metano-ácido sulfónico seguido de cristalización en acetato de etilo, como se describe en el Ejemplo 2.

Ejemplo 15. Formulación de (R)-1-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-(5,7-difluoro-3-metilbenzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)urea

Los comprimidos que incluyen la Forma 1 como ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés) se fabricaron usando los excipientes mostrados en la Tabla 22. Se acepta el recubrimiento de película Opadry II en CoA y la memoria descriptiva del proveedor. La Tabla 23, la Tabla 24 y la Tabla 25 incluyen memorias descriptivas del recubrimiento de película. La Tabla 26 se muestra la cantidad de cada componente en comprimidos de 5 mg y 20 mg.

Tabla 22. Excipientes, fabricantes y grado compendial para comprimidos.

Excipiente	**(Fabricante)**	**Grado compendial**
Celulosa microcristalina	Avicel PH101 (Dupont)	NF [1], Ph. Eur.[2], JP[3]
Manitol	Parteck M100 (Millipore)	Far. Eur, BP[4], ChP[5], JP, USP[6]
Croscarmelosa sódica	Ac-Di-Sol SD 711 (Dupont)	NF, Ph. Eur., JP
Dióxido de silicio coloidal, 200 m^2/g	Emprove Essential coloidal altamente disperso (Millipore)	Far. Eur., NF, JP
Estearilfumarato de sodio	PRUV (JRS Pharma)	Far. Eur., NF, JPE[7]

[1]Formulario nacional. [2]Farmacopea europea. [3]Farmacopea japonesa. [4]Farmacopea británica. [5]Farmacopea china. [6]Farmacopea de los Estados Unidos. [7]Excipientes farmacéuticos japoneses.

Tabla 23. Recubrimiento de película, fabricante y estándar de calidad para comprimidos.

Excipiente	**Nombre comercial (Fabricante)**	**Criterios de aceptación**
Recubrimiento de película, blanco (P/N: 85F18422)	Opadry II (Colorcon)	CoA, memoria descriptiva
Recubrimiento de película, Amarillo (P/N: 85F120220)	Opadry II (Colorcon)	CoA, memoria descriptiva

Tabla 24. Recubrimiento de película Opadry II, Blanco (85F18422) Memoria descriptiva (Colorcon).

Prueba	**Criterios de aceptación**
Diferencia de color DE, CIE	0-1,5 o coincidencia visual
Diferencia de color, visual	Coincide
Contenido de ceniza (%)	35,80–43,80
Apariencia	Polvo blanco
Dispersión	Aprobó
Control de motas	Aprobó
Exploración IR	Coincide

Tabla 25. Recubrimiento de película Opadry II, Amarillo (85F120220) Memoria descriptiva (Colorcon).

Prueba	Método	Criterios de aceptación
Diferencia de color DE, CIE	GLO-QC-TM-0576/D28	0-3,0 o coincidencia visual
Diferencia de color, visual	GLO-QC-TM-0576	Coincide
Contenido de ceniza (%)	GLO-QC-TM-0699	35,31–43,31
Apariencia del producto	GLO-QC-TM-0733	Se ajusta a la descripción del material
Dispersión	GLO-QC-TM-0729	Aprobó
Control de motas	GLO-QC-TM-0730	Aprobó
Exploración IR	GLO-QC-TM-0744	Coincide

Tabla 26. Composición de comprimidos de 5 mg y 20 mg.

Componente	Función	Grado	Cantidad Teórica (%)	Comprimido de 5 mg	Comprimido de 20 mg
Intragranular					
Forma 1	API	Memoria descriptiva	5,0	5,0	20,0
Celulosa microcristalina	Agente de relleno dúctil	NF, Ph. Eur., JP	44,6	44,6	178,5
Manitol	Agente de relleno quebradizo	Far. Eur., USP	44,9	44,9	179,5
Croscarmelosa de sodio	Desintegrante	NF. Far. Eur.	2,0	2,0	8,0
Dióxido de silicio coloidal 200 m^2/g	Ayuda de flujo	NF	0,75	0,75	3,0
Estearilfumarato de sodio	Lubricante	Far. Eur., NF, JPE	0,75	0,75	3,0
			98,0	98,0	392,0
Extragranular					
Croscarmelosa de sodio	Desintegrante	NF, Ph. Eur.	1,0	1,0	4,0
Dióxido de silicio coloidal 200 m^2/g	Ayuda de flujo	NF	0,50	0,50	2,0
Estearilfumarato de sodio	Lubricante	Far. Eur., NF, JPE	0,50	0,50	2,0
Núcleo total			100,0	100,0	400,0
Recubrimiento					

Opadry II	Recubrimiento cosmético		3,0	3,0	12,0
Comprimido recubierto total (mg)			N/D	103,0	412,0

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 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 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 ± 0,2 grados 2θ.

4. La forma cristalina de la reivindicación 3, en donde el patrón de XRPD tiene un pico a 15,8 ± 0,2 grados 2θ.

5. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 3-4, en donde el patrón de XRPD tiene un pico a 6,4 ± 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 ± 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 ± 0,2 grados 2θ.

8. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 3-7, en donde el patrón de XRPD tiene un pico a 19,3 ± 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 ± 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 ± 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 ± 0,2 grados 2θ.

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

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 (± 0,2 grados 2θ) a 6,4, 15,8, y 18,3.

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 (± 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. 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) 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.

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:

(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;

(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.

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;

(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;

(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;

(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 ± 0,2 grados 2θ.

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

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 (± 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.

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 (± 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.

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 (± 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.

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 PI3Kα, 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 PI3Kα en un sujeto, el método comprende administrar a un sujeto identificado o diagnosticado con un cáncer asociado a PI3Kα 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 PI3Kα 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.

RESUMEN

En la presente se describen formas cristalinas de inhibidores de isoforma alfa (PI3Kα) de fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 3-quinasa (PI3K), y formulaciones y usos de las mismas.

FIG. 1

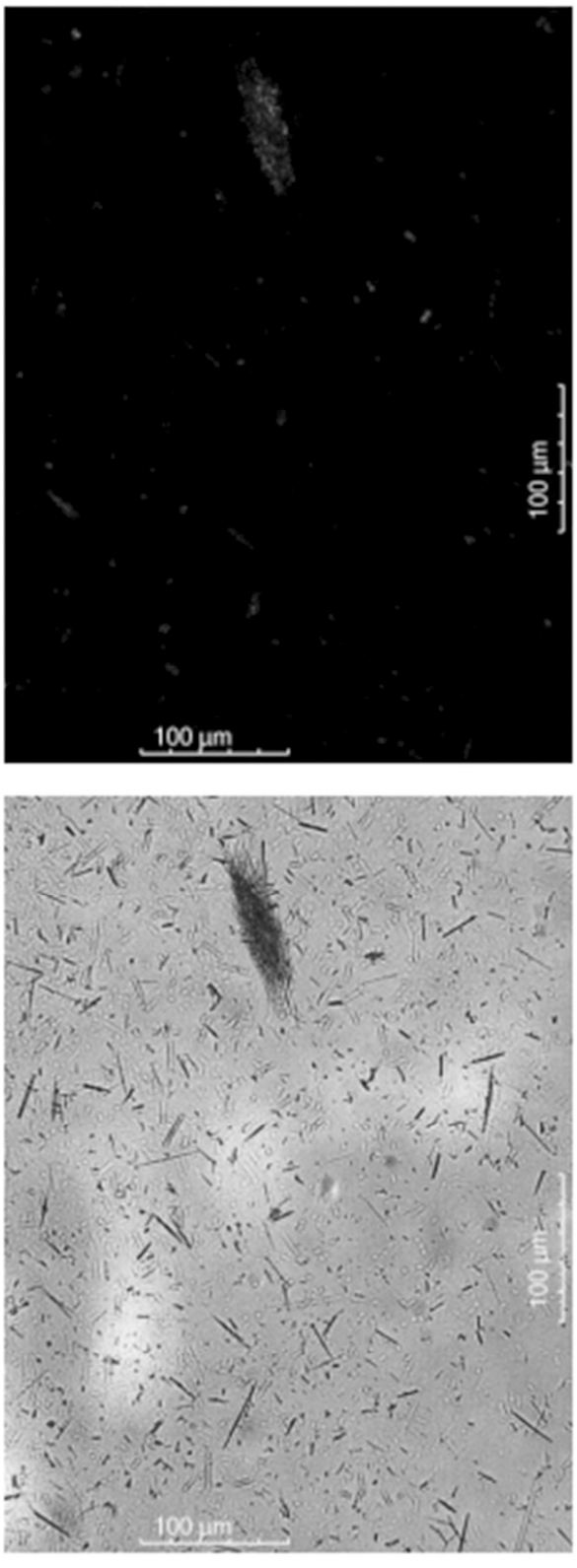


FIG. 2

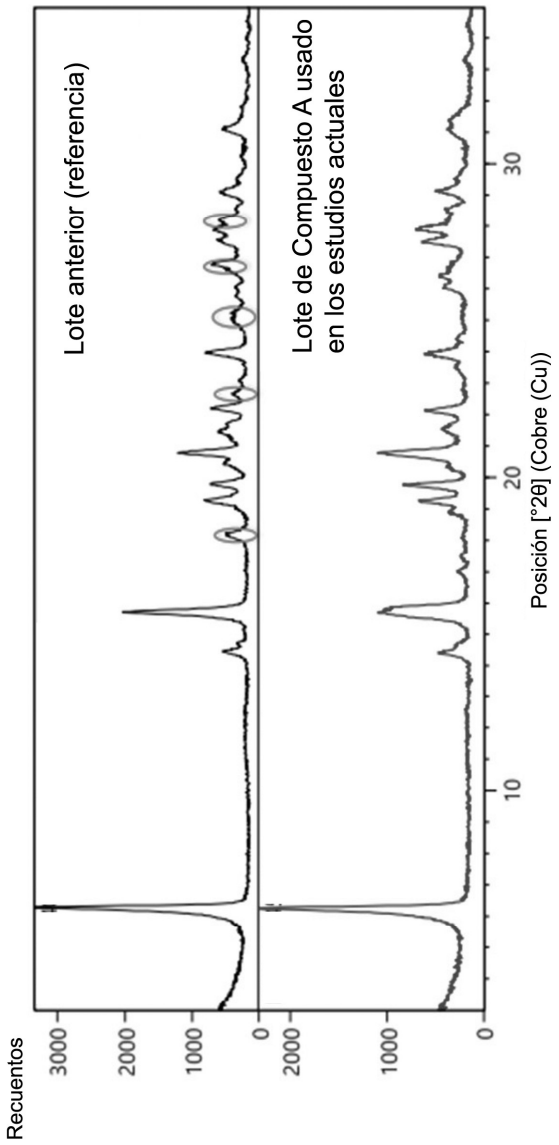

Lote anterior (referencia)
Lote de Compuesto A usado en los estudios actuales
Recuentos
3000
2000
1000
0
2000
1000
0
10
20
30
Posición [°2θ] (Cobre (Cu))

FIG. 3

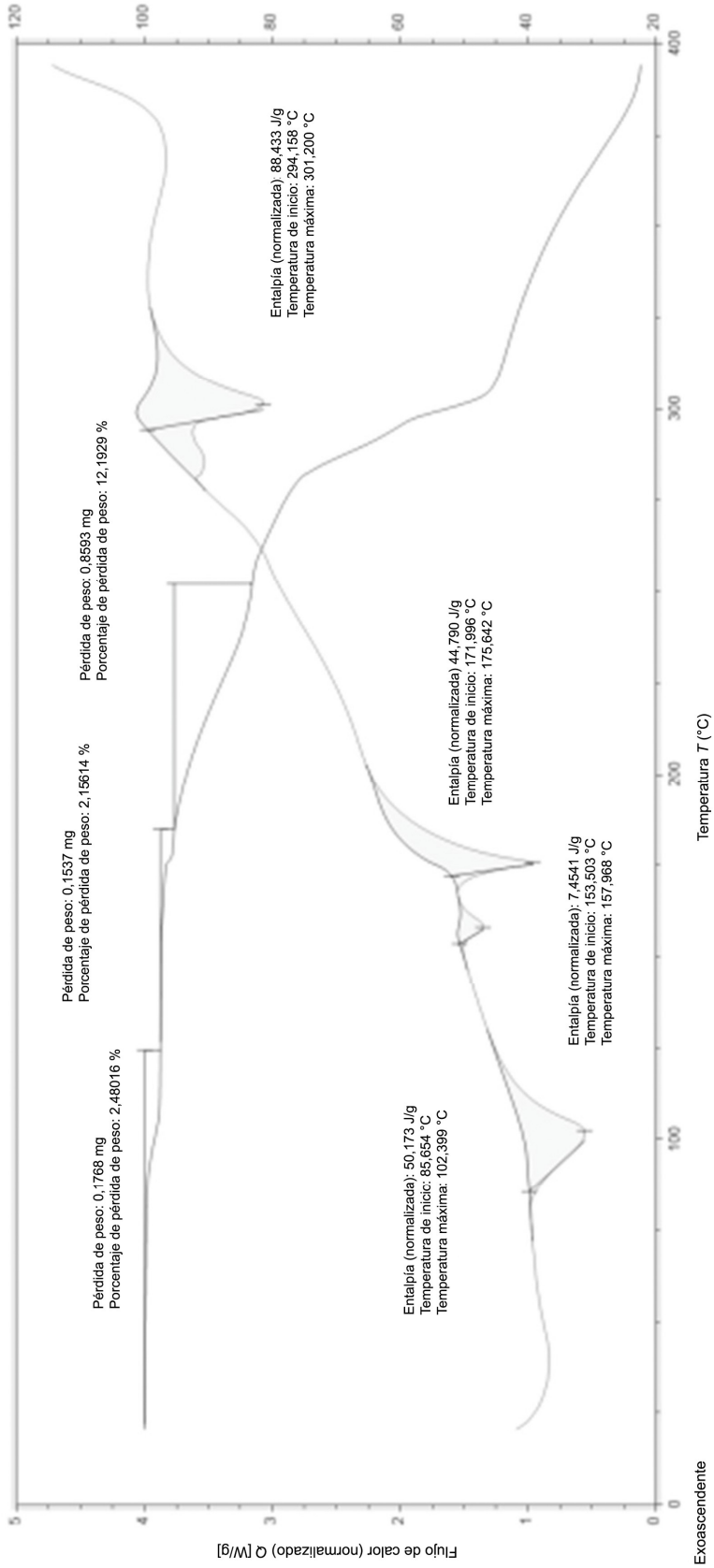

Pérdida de peso: 0,1768 mg
Porcentaje de pérdida de peso: 2,48016 %
Pérdida de peso: 0,1537 mg
Porcentaje de pérdida de peso: 2,15614 %
Pérdida de peso: 0,8593 mg
Porcentaje de pérdida de peso: 12,1929 %
Entalpía (normalizada): 50,173 J/g
Temperatura de inicio: 85,654 °C
Temperatura máxima: 102,399 °C
Entalpía (normalizada): 7,4541 J/g
Temperatura de inicio: 153,503 °C
Temperatura máxima: 157,968 °C
Entalpía (normalizada) 44,790 J/g
Temperatura de inicio: 171,996 °C
Temperatura máxima: 175,642 °C
Entalpía (normalizada) 88,433 J/g
Temperatura de inicio: 294,158 °C
Temperatura máxima: 301,200 °C
Flujo de calor (normalizado) Q [W/g]
Exoascendente
Temperatura T (°C)

FIG. 4

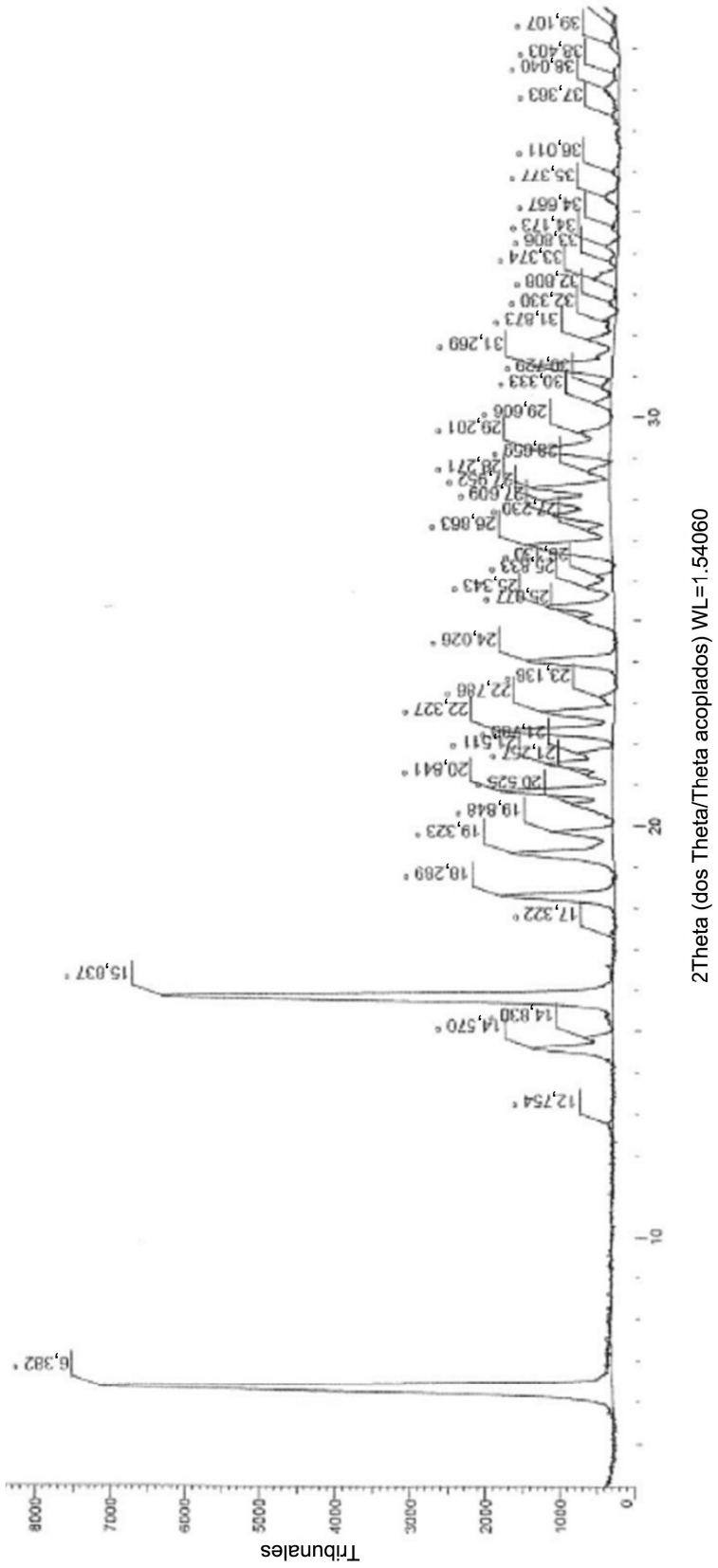

Tribunales
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
10
20
30
6,382
12,754
14,830
14,570
15,037
17,322
10,269
19,323
19,848
20,525
20,841
21,767
21,511
22,327
22,786
23,138
24,026
25,343
25,833
26,863
27,230
27,609
27,952
28,271
28,650
29,201
29,606
30,333
30,429
31,269
31,873
32,330
32,008
33,374
33,806
34,173
34,667
35,377
36,011
37,363
38,040
38,403
39,107
2Theta (dos Theta/Theta acoplados) WL=1.54060

FIG. 5

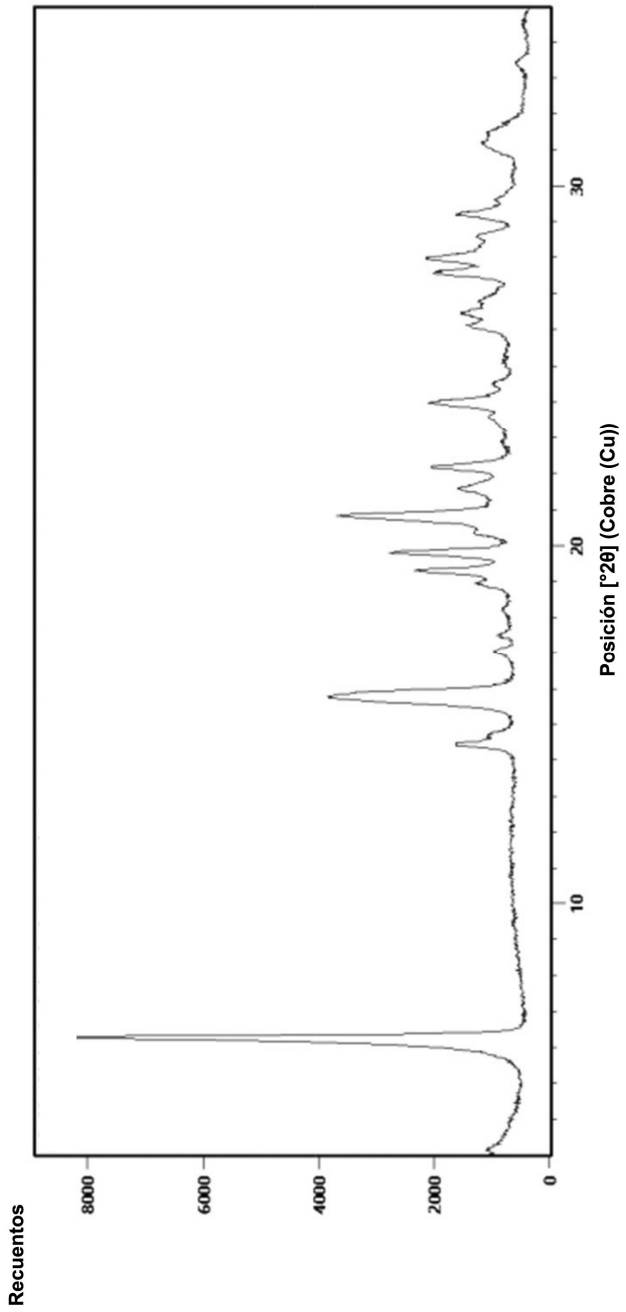


FIG. 6

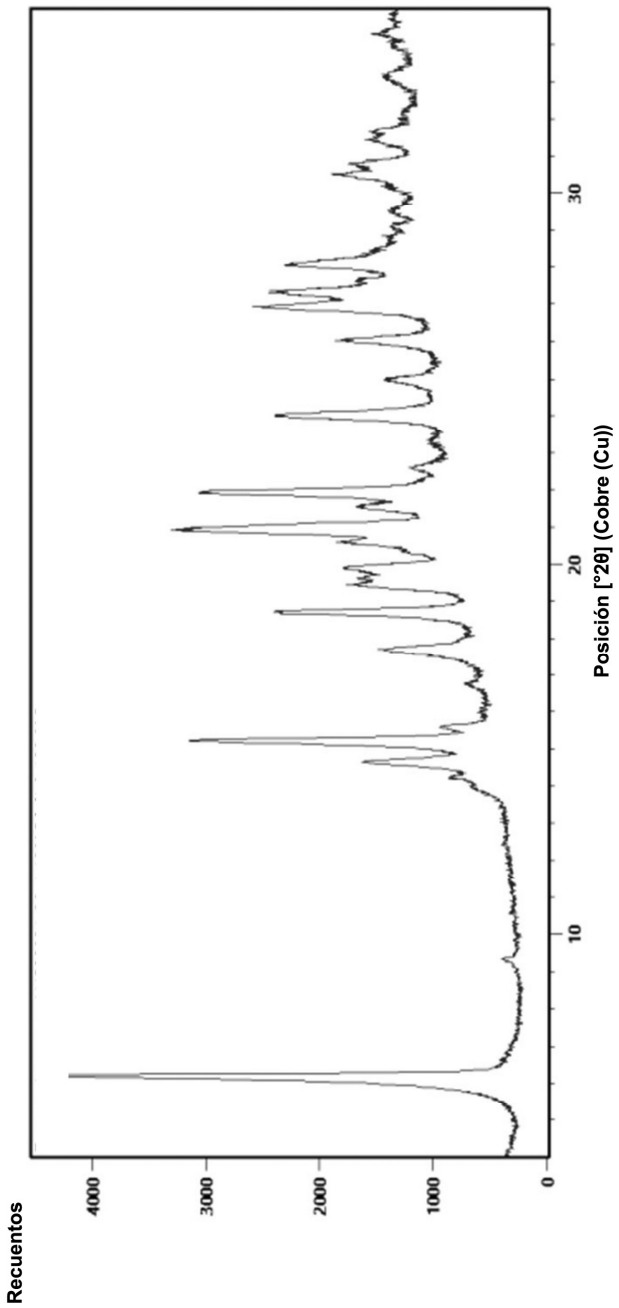


FIG. 7

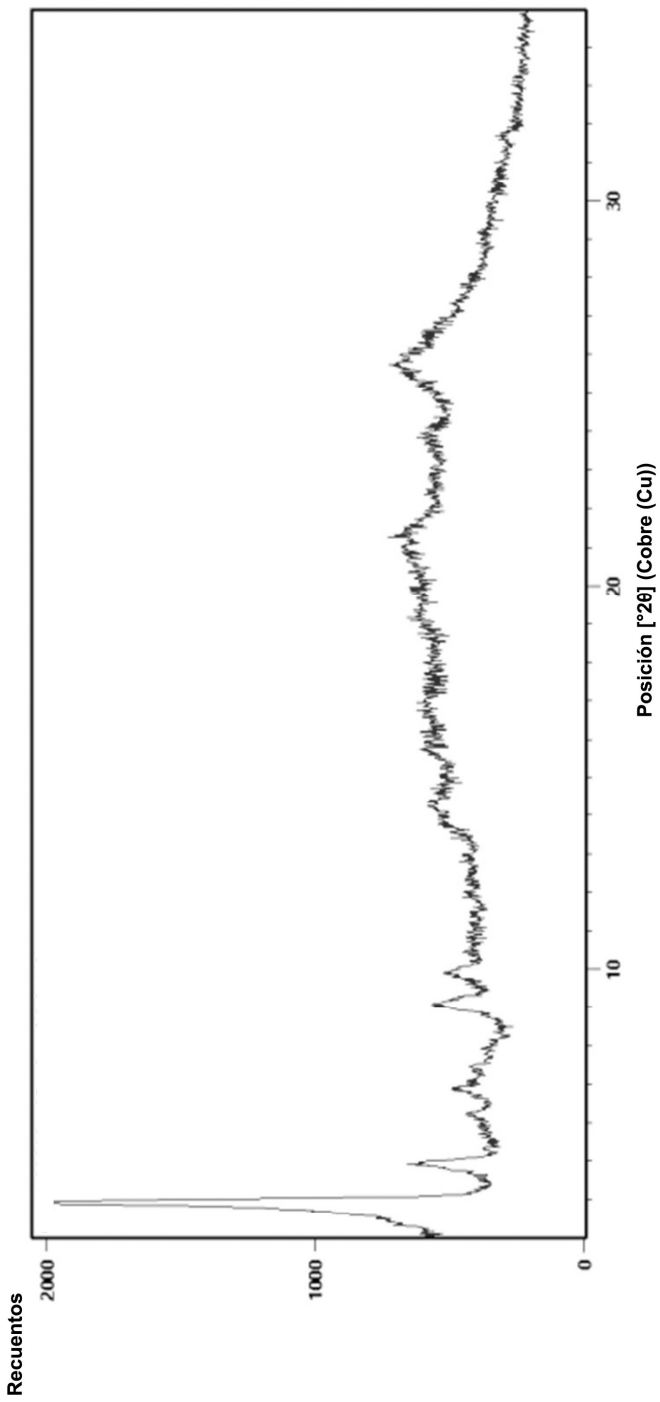
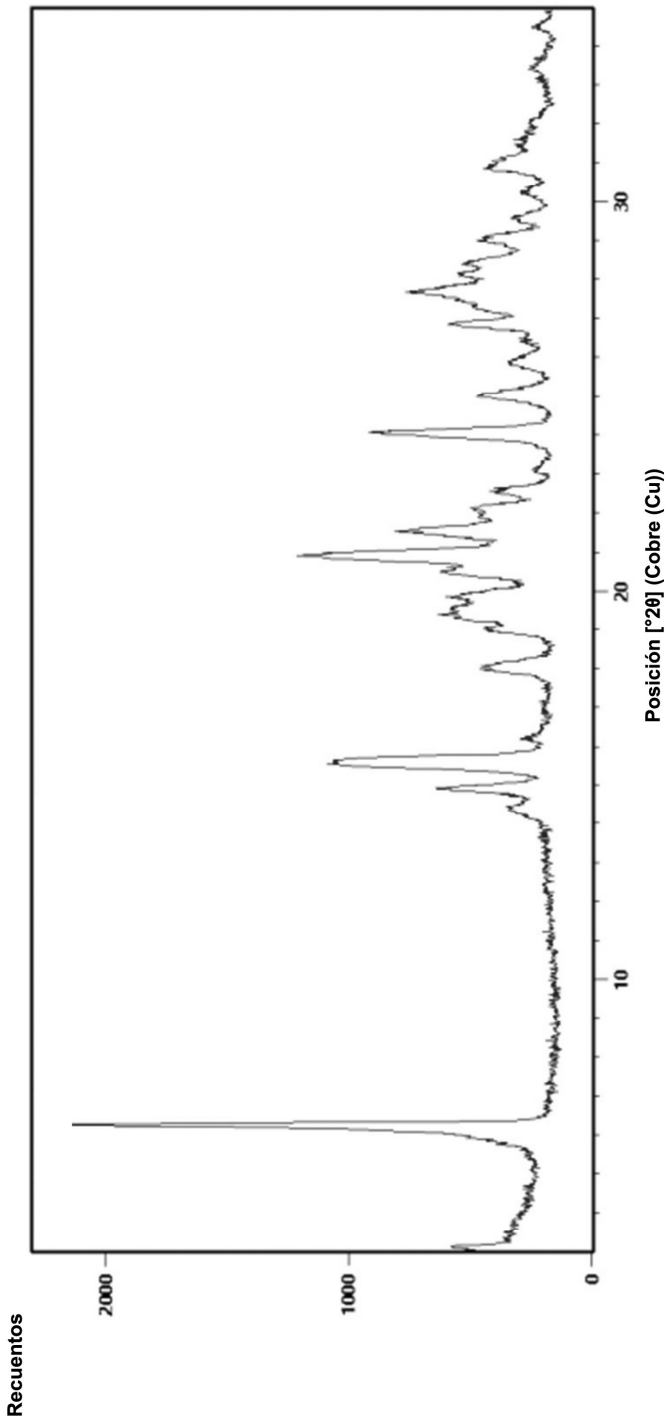


FIG. 8



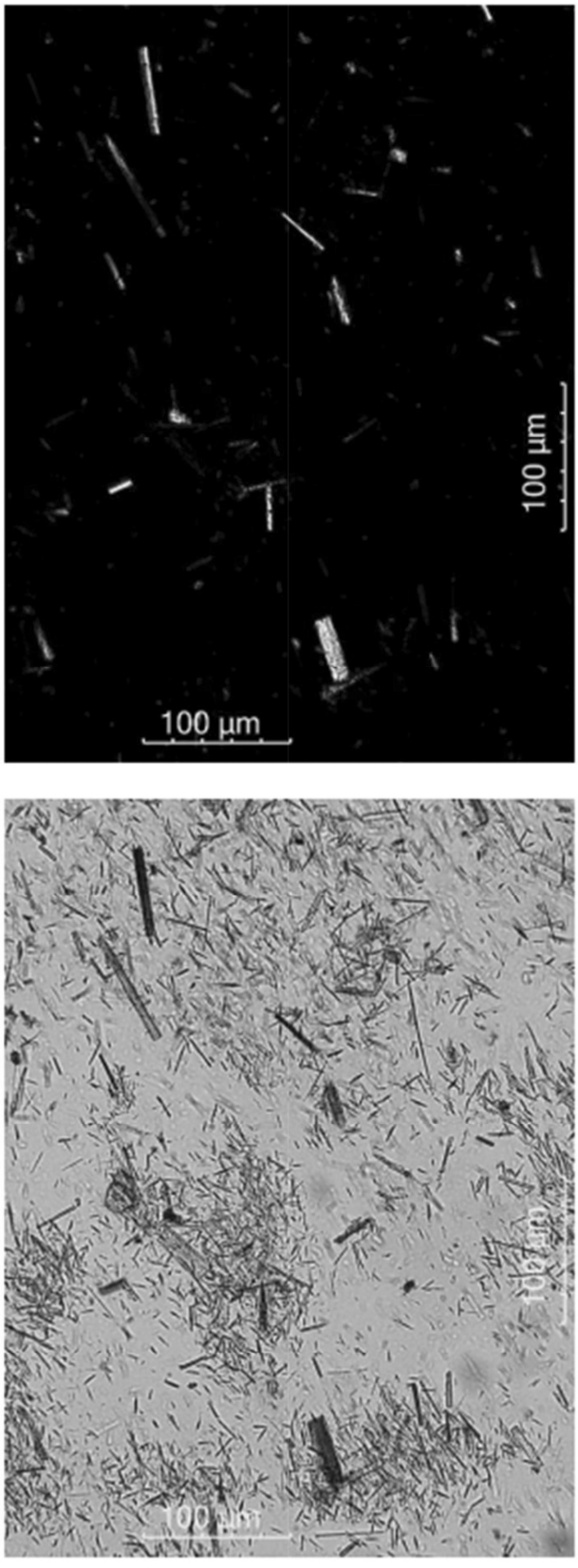


FIG. 9

FIG. 10

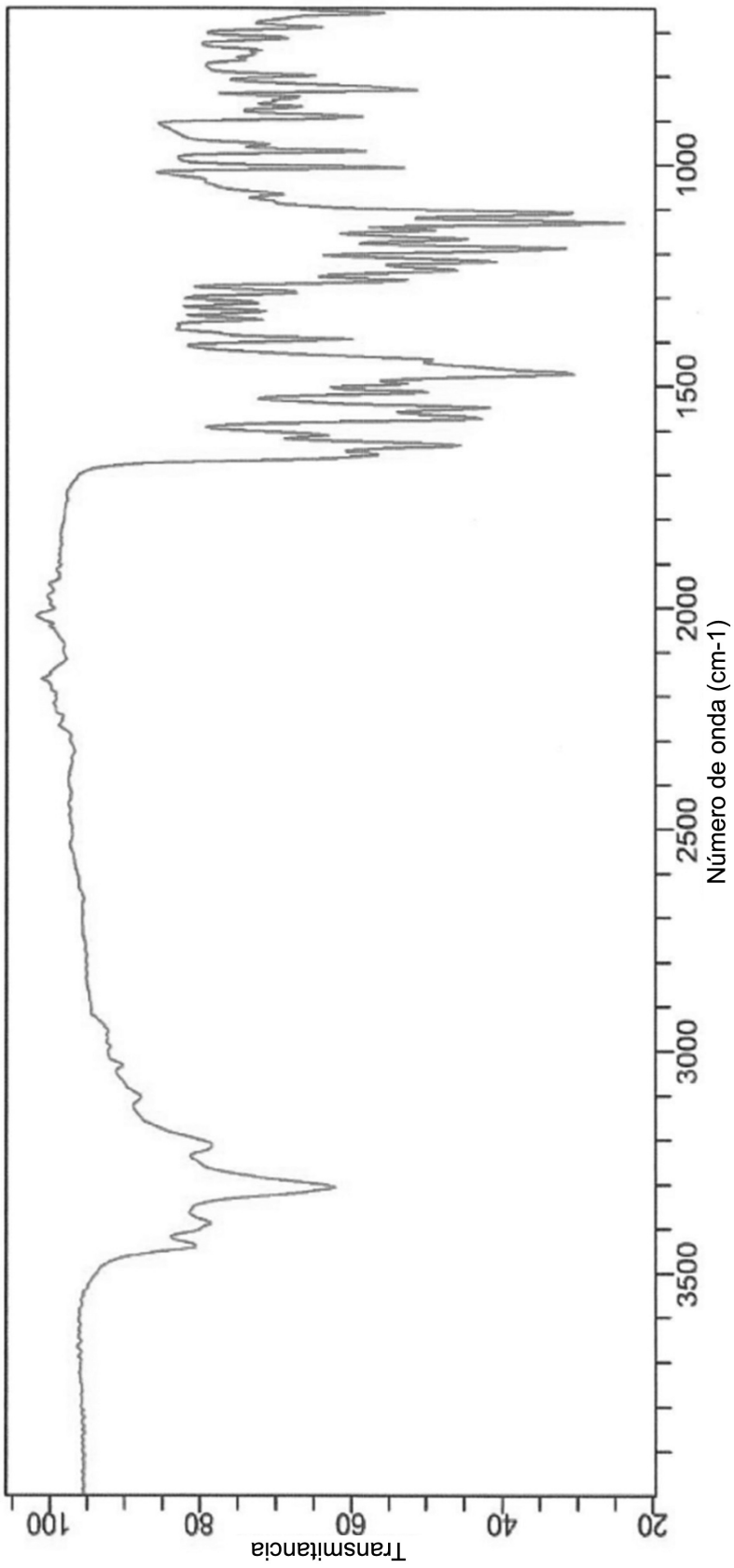

Transmitância
100
80
60
40
20
3500
3000
2500
2000
1500
1000
Número de onda (cm-1)

FIG. 11

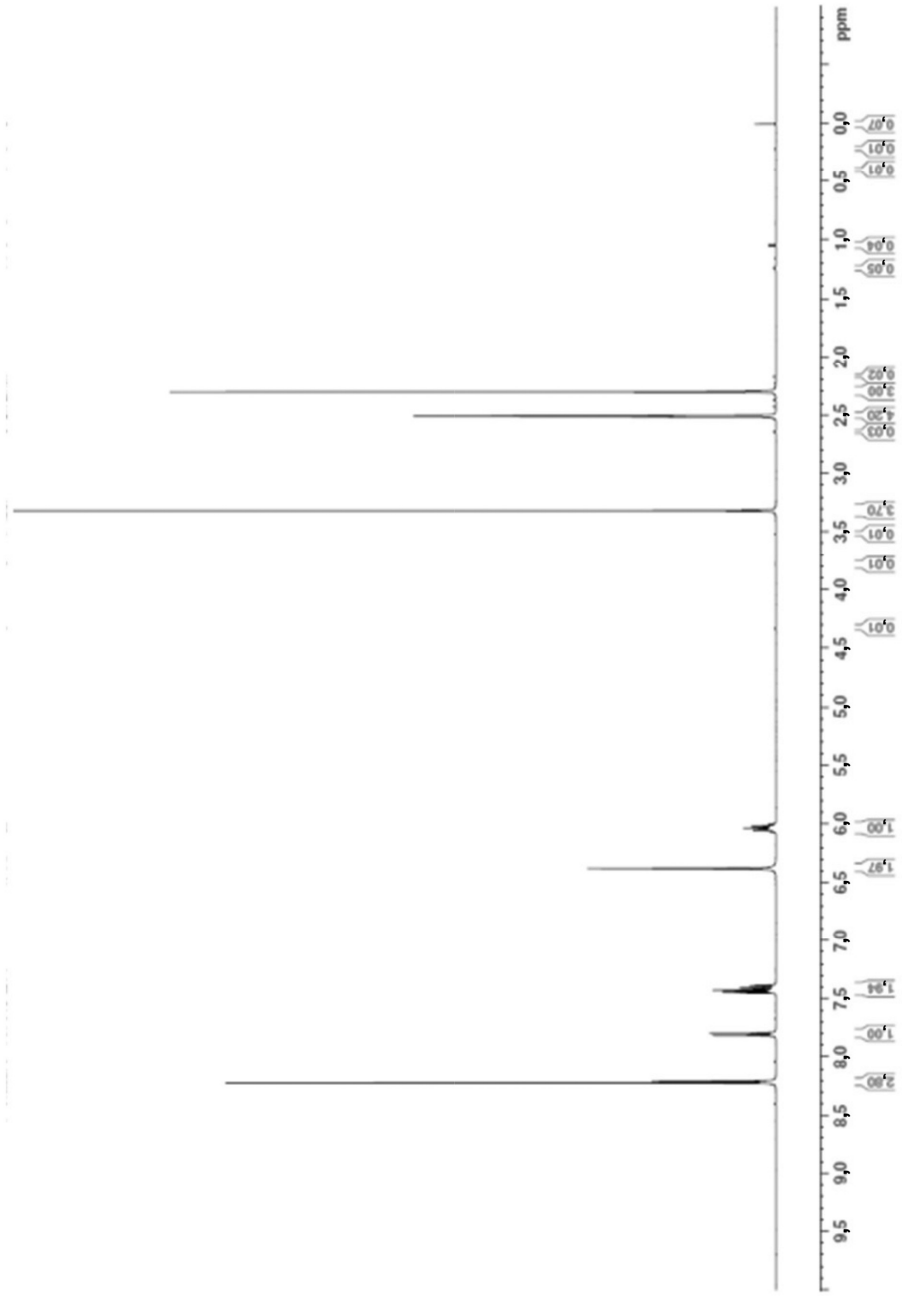

ppm
0,0
0,5
1,0
1,5
2,0
2,5
3,0
3,5
4,0
4,5
5,0
5,5
6,0
6,5
7,0
7,5
8,0
8,5
9,0
9,5
0,01
0,01
0,01
0,05
0,04
0,03
0,03
0,03
3,70
0,01
0,01
0,01
1,00
1,07
1,04
1,00
2,00

FIG. 12

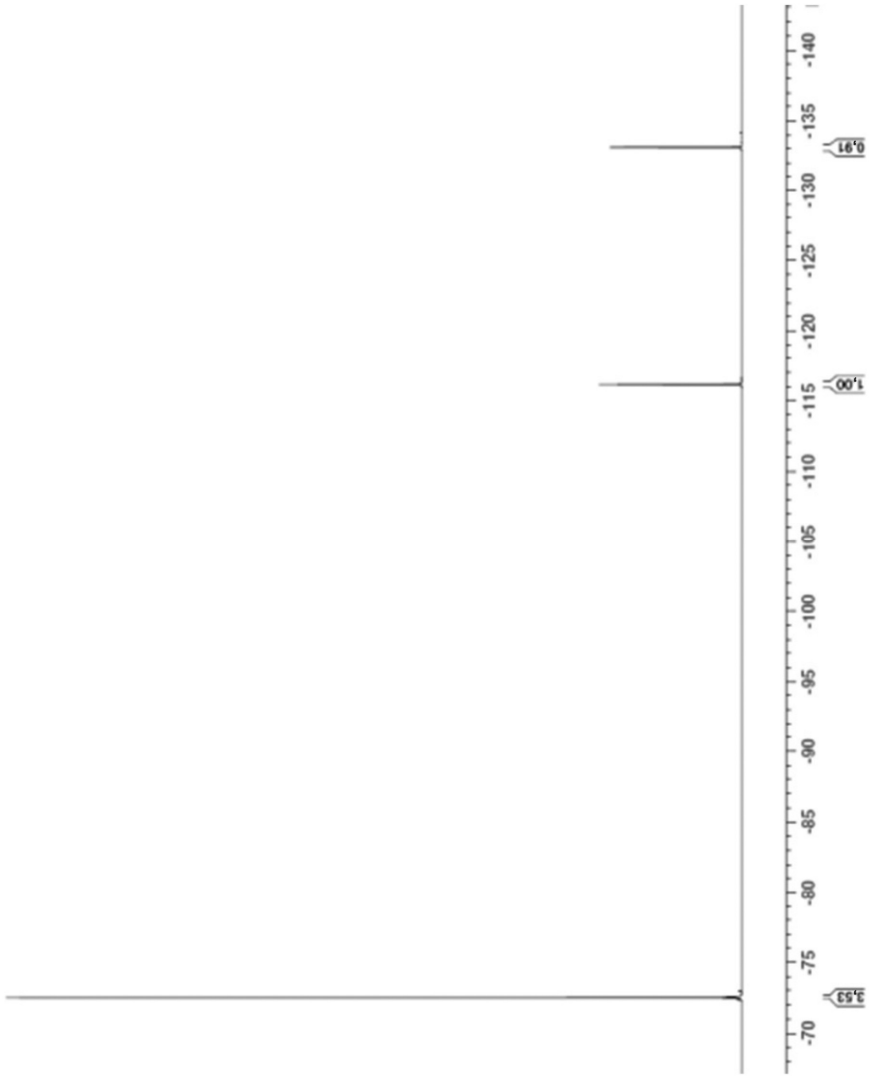


FIG. 13

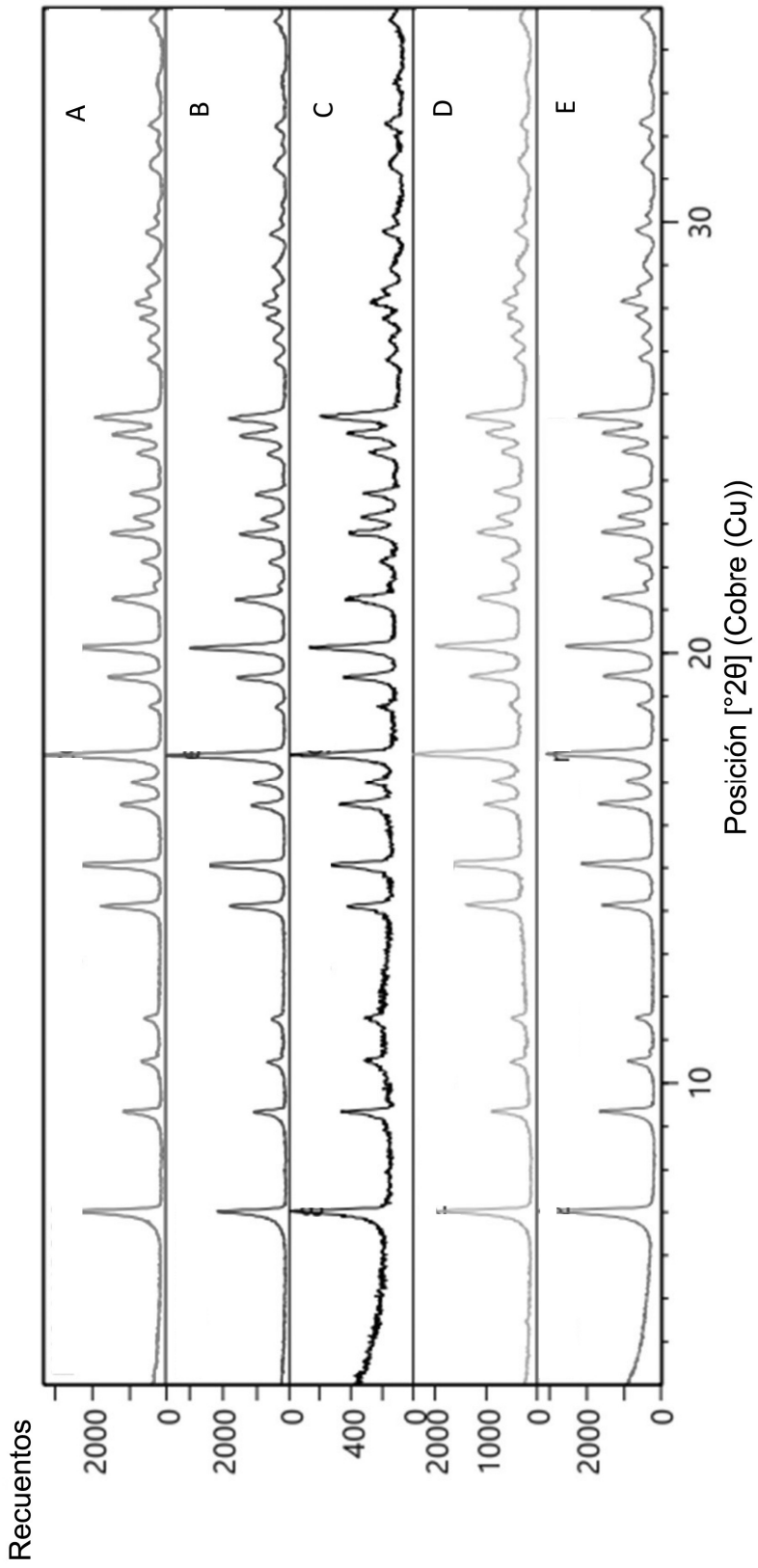

Recuentos
2000
0
2000
0
400
0
2000
1000
0
2000
0
A
B
C
D
E
10
20
30
Posición [°2θ] (Cobre (Cu))

FIG. 14

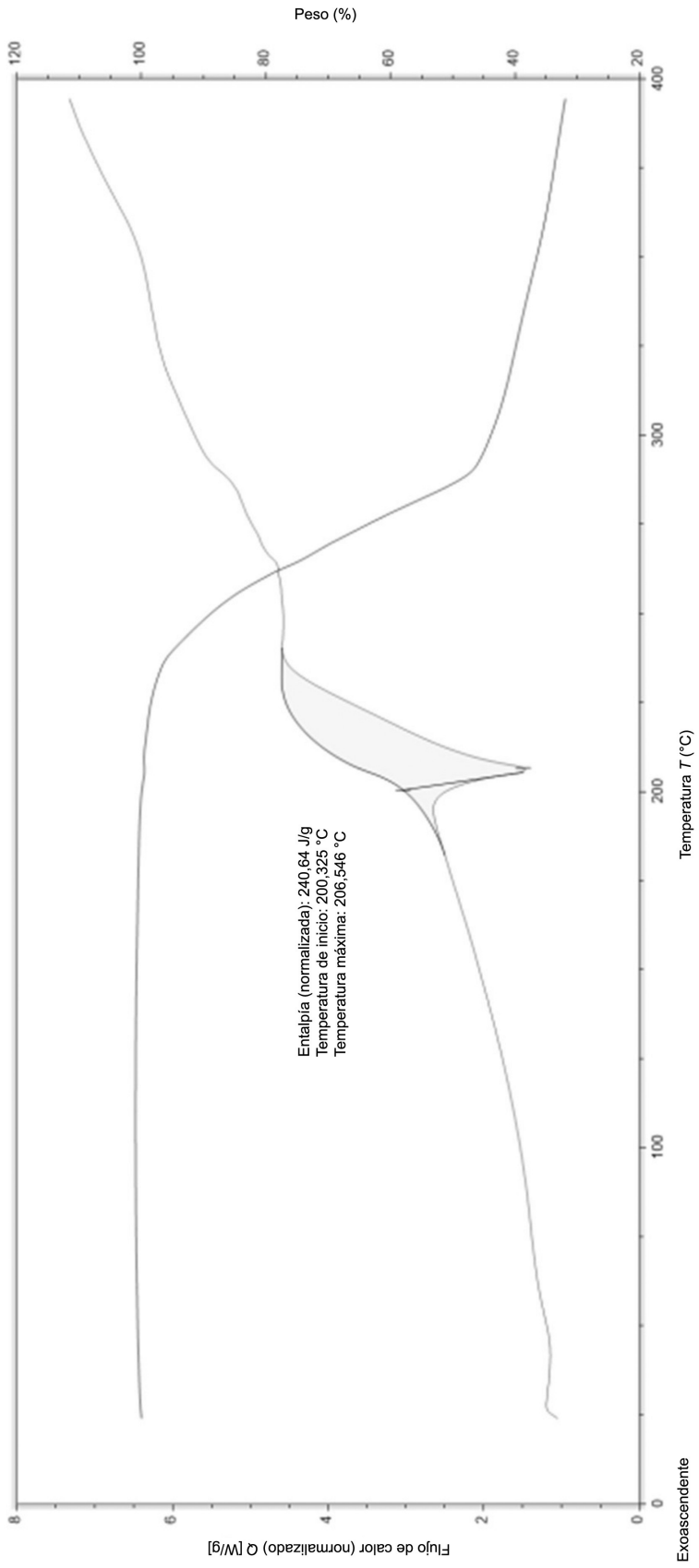

Peso (%)
120
100
80
60
40
20
400
300
200
100
0
Temperatura T (°C)
Exoascendente
Flujo de calor (normalizado) Q [W/g]
8
6
4
2
0
Entalpía (normalizada): 240,64 J/g
Temperatura de inicio: 200,325 °C
Temperatura máxima: 206,546 °C

FIG. 15

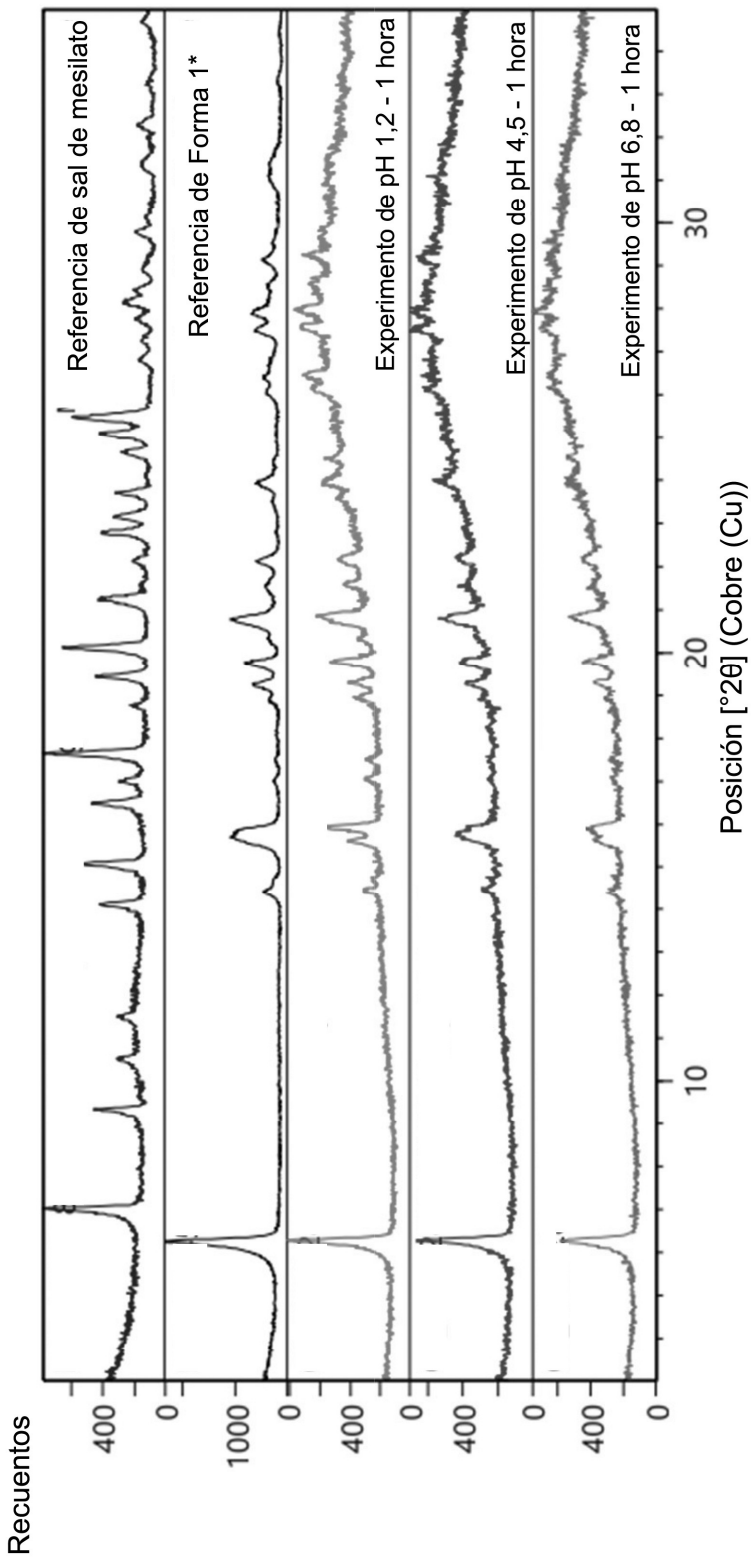

Recuentos
400
0
1000
0
400
0
400
0
400
0
Referencia de sal de mesilato
Referencia de Forma 1*
Experimento de pH 1,2 - 1 hora
Experimento de pH 4,5 - 1 hora
Experimento de pH 6,8 - 1 hora
10
20
30
Posición [°2θ] (Cobre (Cu))

FIG. 16

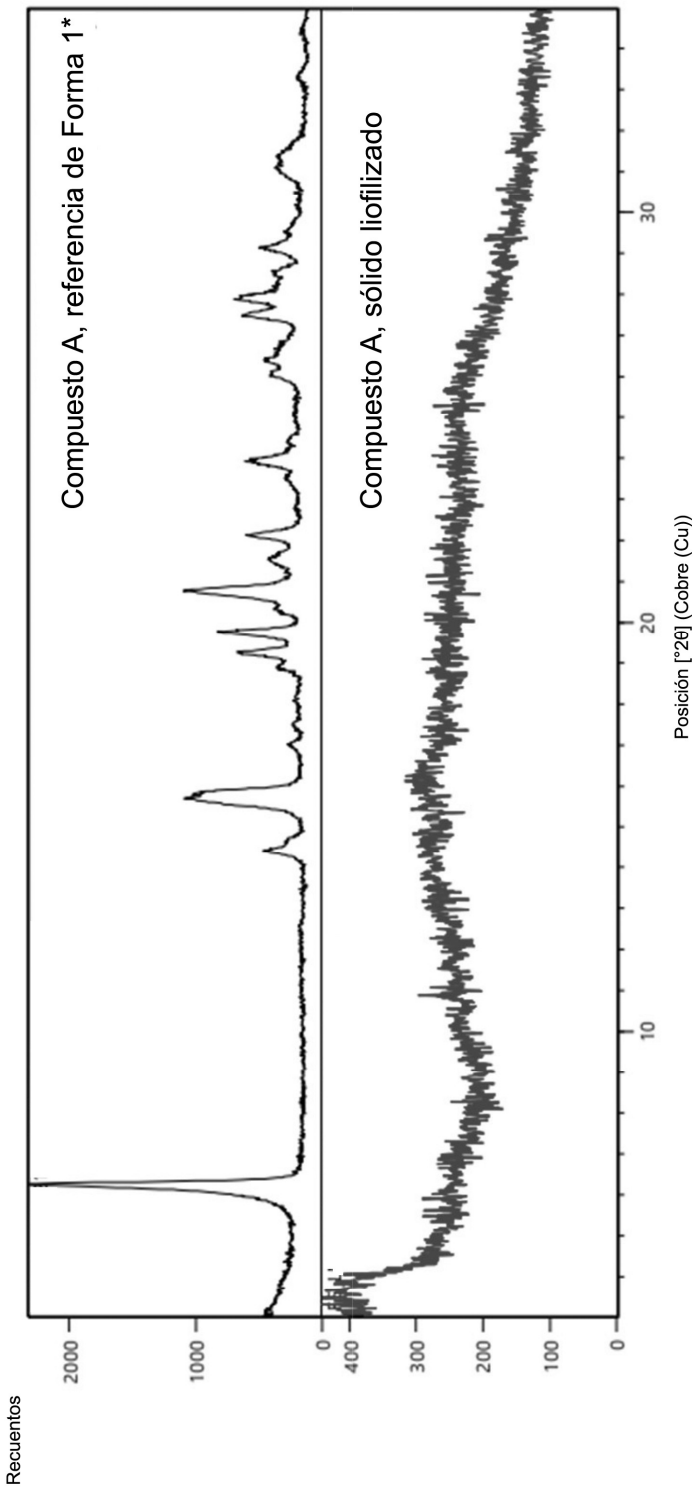

Compuesto A, referencia de Forma 1*
Compuesto A, sólido liofilizado
Recuentos
2000
1000
0
400
300
200
100
0
10
20
30
Posición [°2θ] (Cobre (Cu))

FIG. 17

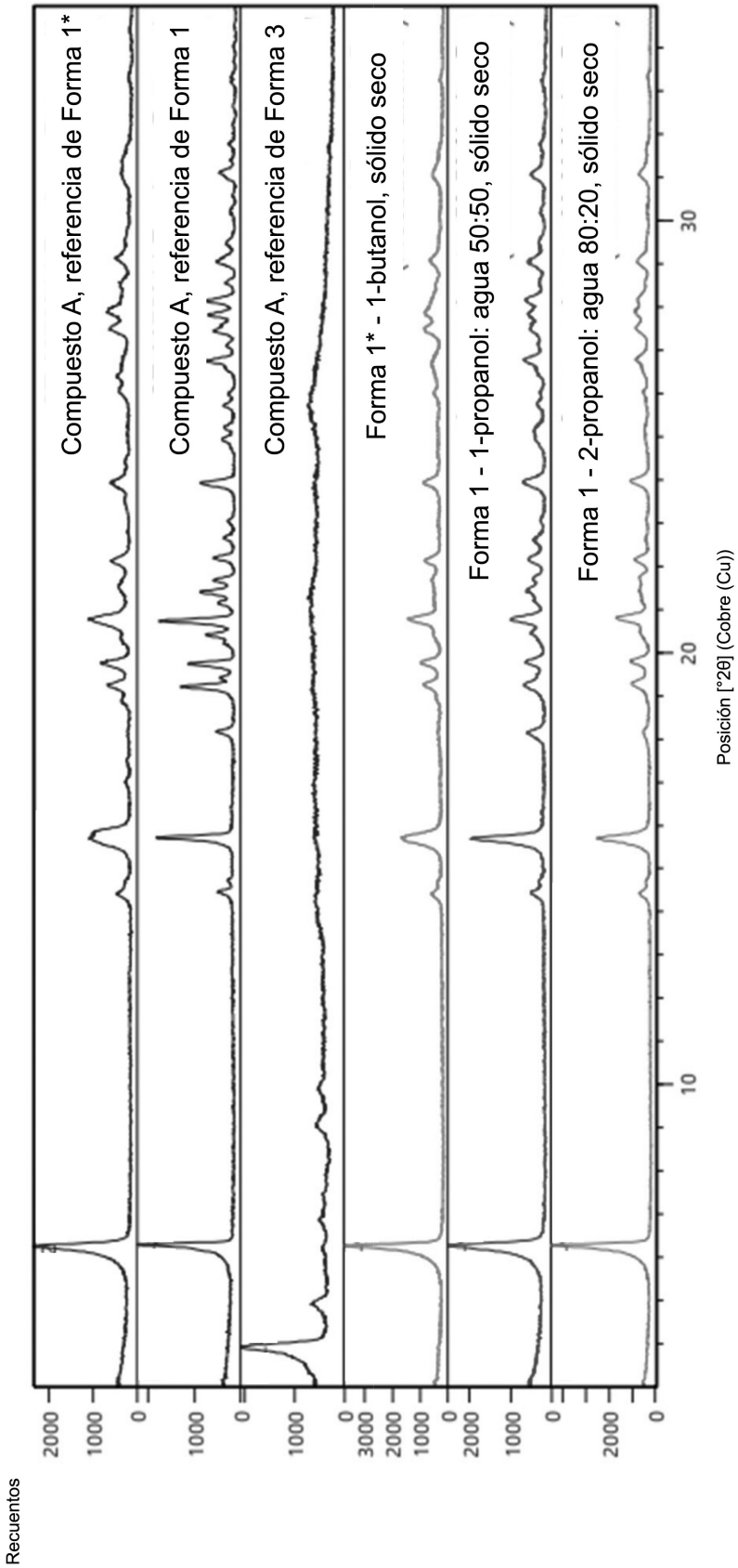

Compuesto A, referencia de Forma 1*
Compuesto A, referencia de Forma 1
Compuesto A, referencia de Forma 3
Forma 1* - 1-butanol, sólido seco
Forma 1 - 1-propanol: agua 50:50, sólido seco
Forma 1 - 2-propanol: agua 80:20, sólido seco
Recuentos
Posición [°2θ] (Cobre (Cu))
10
20
30

FIG. 18

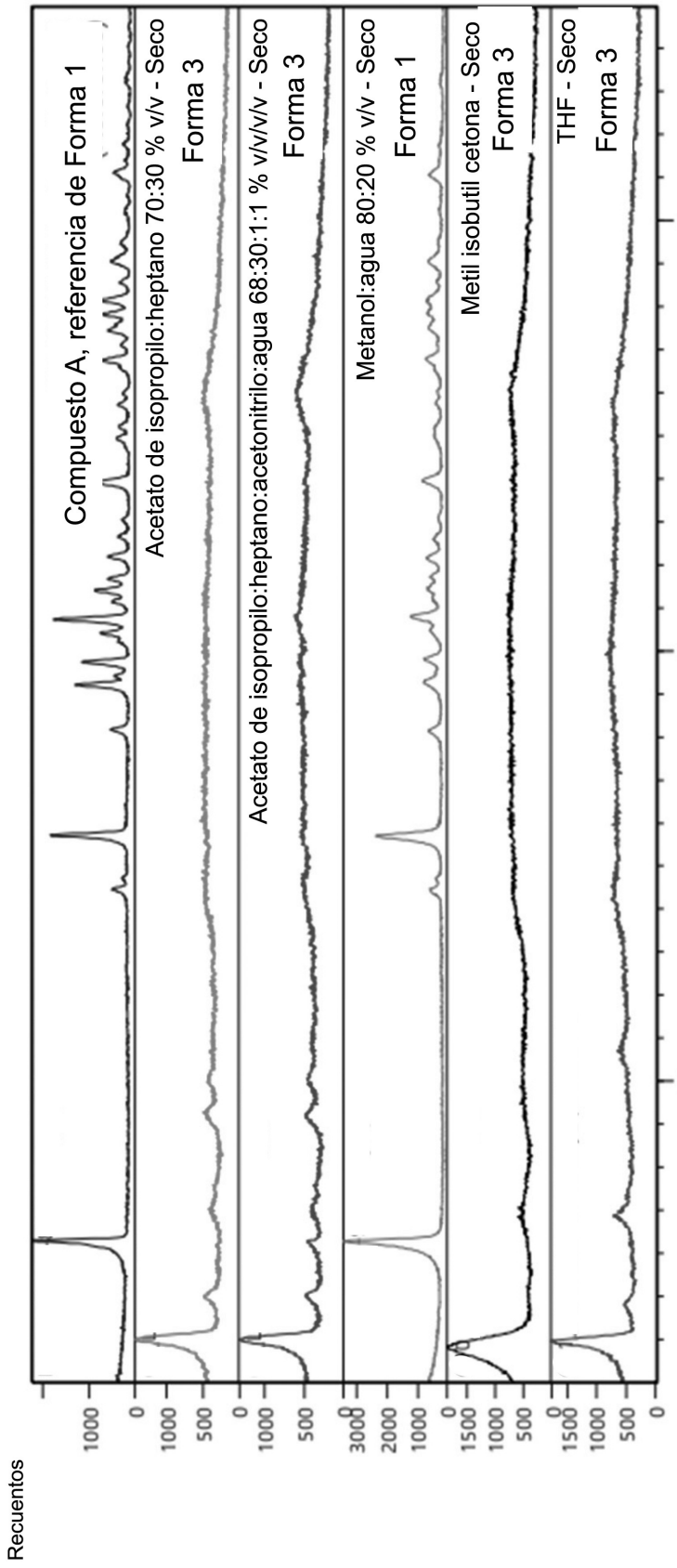

Compuesto A, referencia de Forma 1
Acetato de isopropilo:heptano 70:30 % v/v - Seco
Forma 3
Acetato de isopropilo:heptano:acetonitrilo:agua 68:30:1:1 % v/v/v/v - Seco
Forma 3
Metanol:agua 80:20 % v/v - Seco
Forma 1
Metil isobutil cetona - Seco
Forma 3
THF - Seco
Forma 3
Recuentos
Posición [°2θ] (Cobre (Cu))

FIG. 19

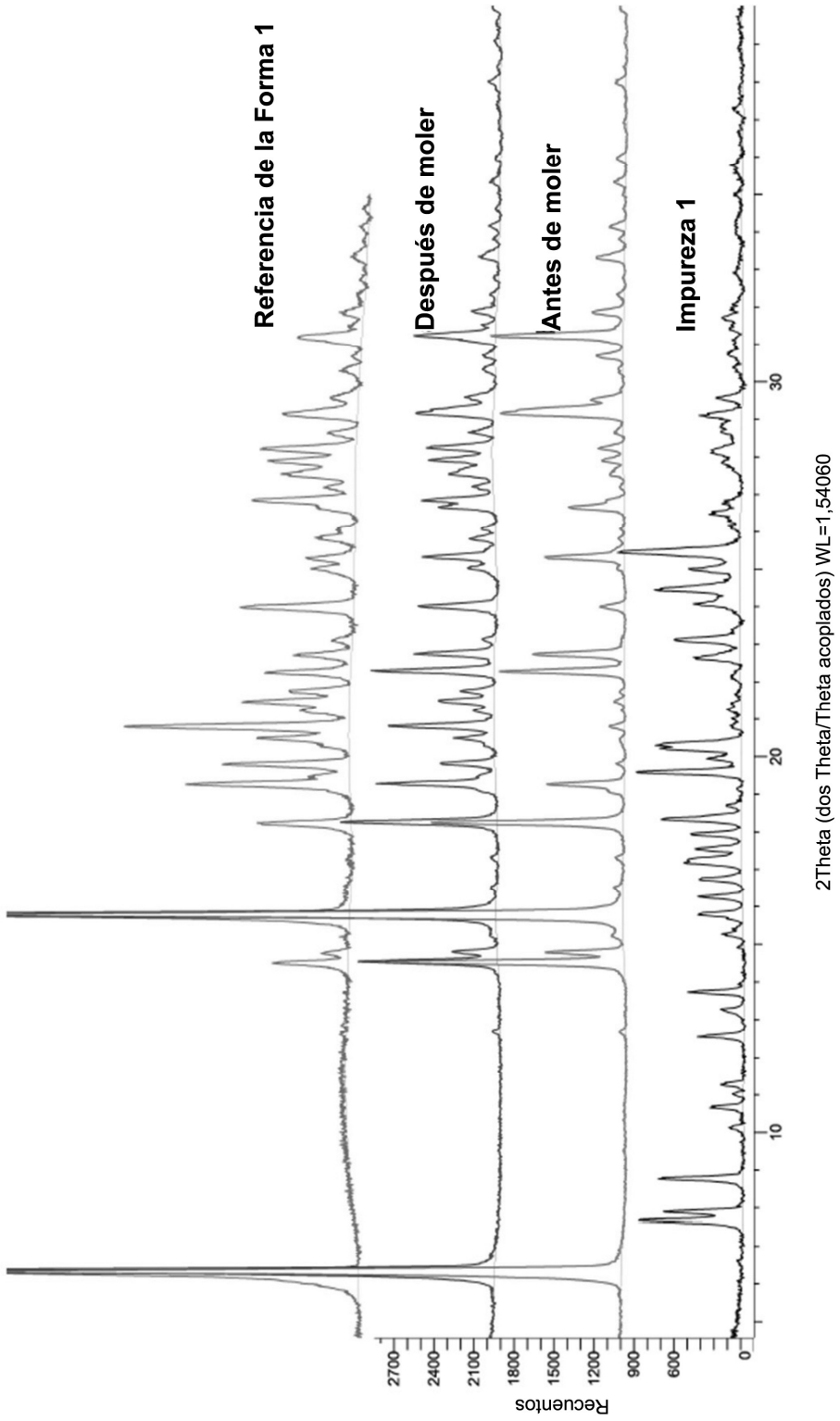

Referencia de la Forma 1
Después de moler
Antes de moler
Impureza 1
Recuentos
2700
2400
2100
1800
1500
1200
900
600
0
10
20
30
2Theta (dos Theta/Theta acoplados) WL=1,54060

FIG. 20

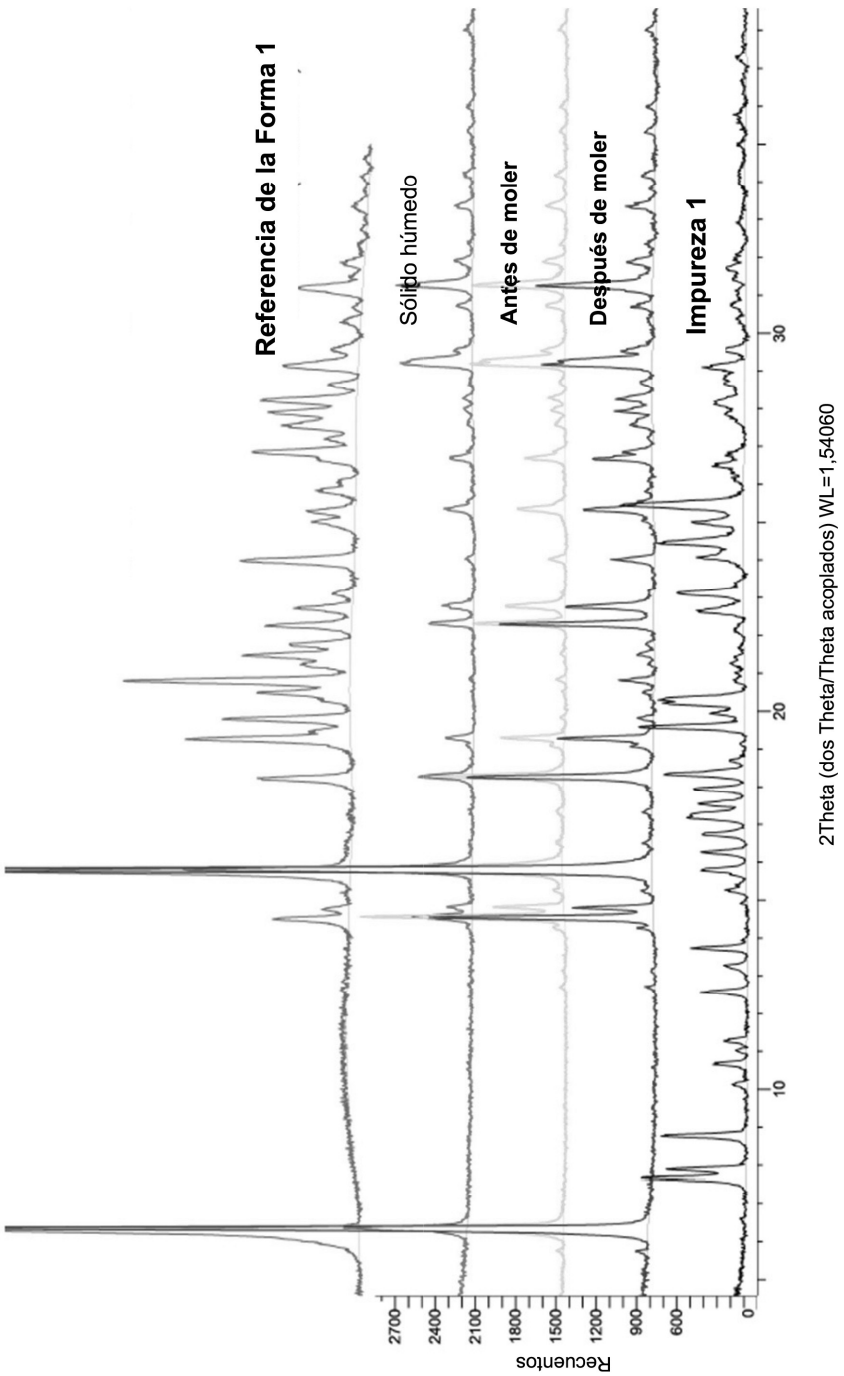

Referencia de la Forma 1
Sólido húmedo
Antes de moler
Después de moler
Impureza 1
Recuentos
2700
2400
2100
1800
1500
1200
900
600
0
10
20
30
2Theta (dos Theta/Theta acoplados) WL=1,54060

FIG. 21

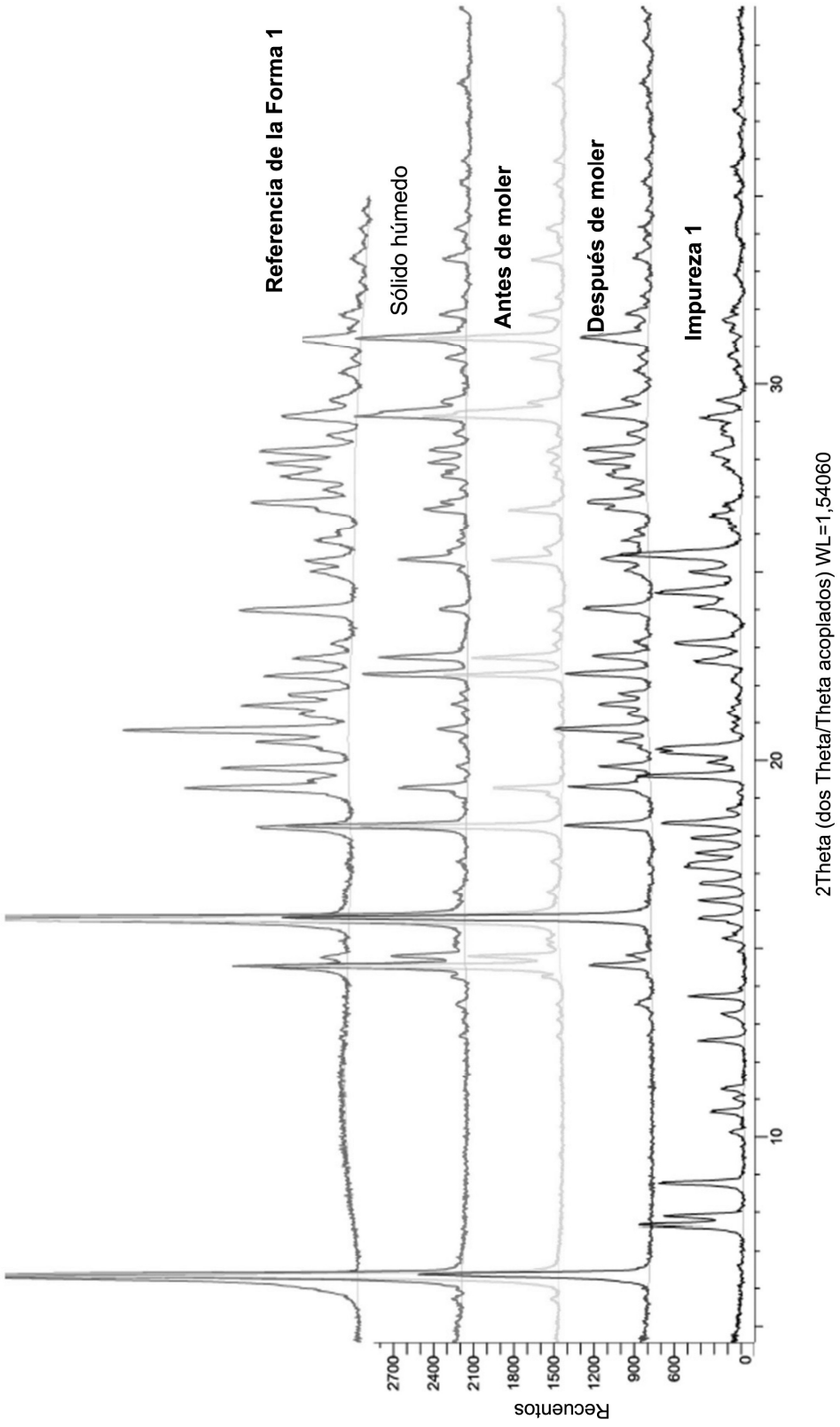

Referencia de la Forma 1
Sólido húmedo
Antes de moler
Después de moler
Impureza 1
Recuentos
2700
2400
2100
1800
1500
1200
900
600
0
10
20
30
2Theta (dos Theta/Theta acoplados) WL=1,54060

FIG. 22

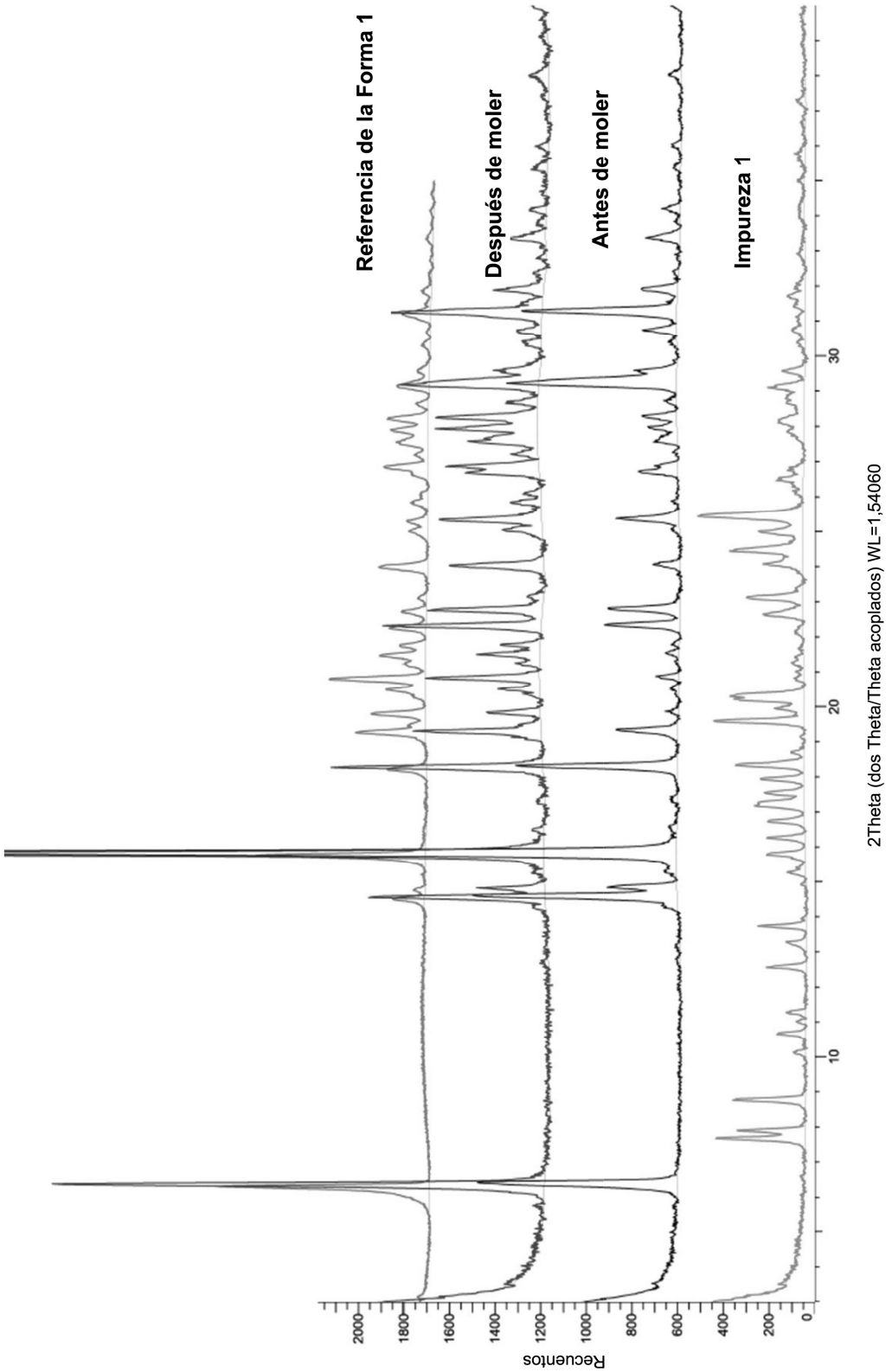

Referencia de la Forma 1
Después de moler
Antes de moler
Impureza 1
Recuentos
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
10
20
30
2Theta (dos Theta/Theta acoplados) WL=1,54060

FIG. 23

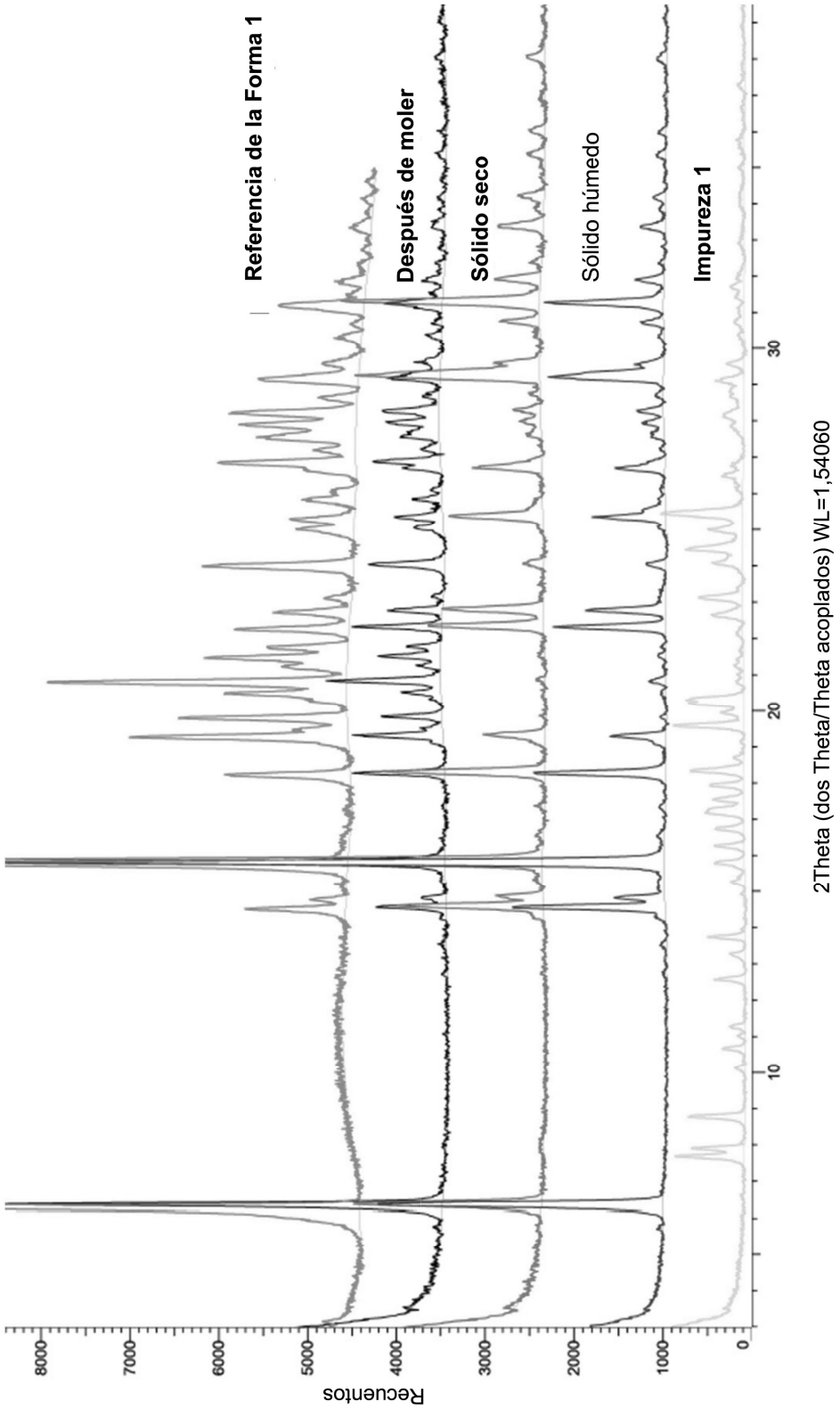

Referencia de la Forma 1
Después de moler
Sólido seco
Sólido húmedo
Impureza 1
Recuentos
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
10
20
30
2Theta (dos Theta/Theta acoplados) WL=1,54060

FIG. 24

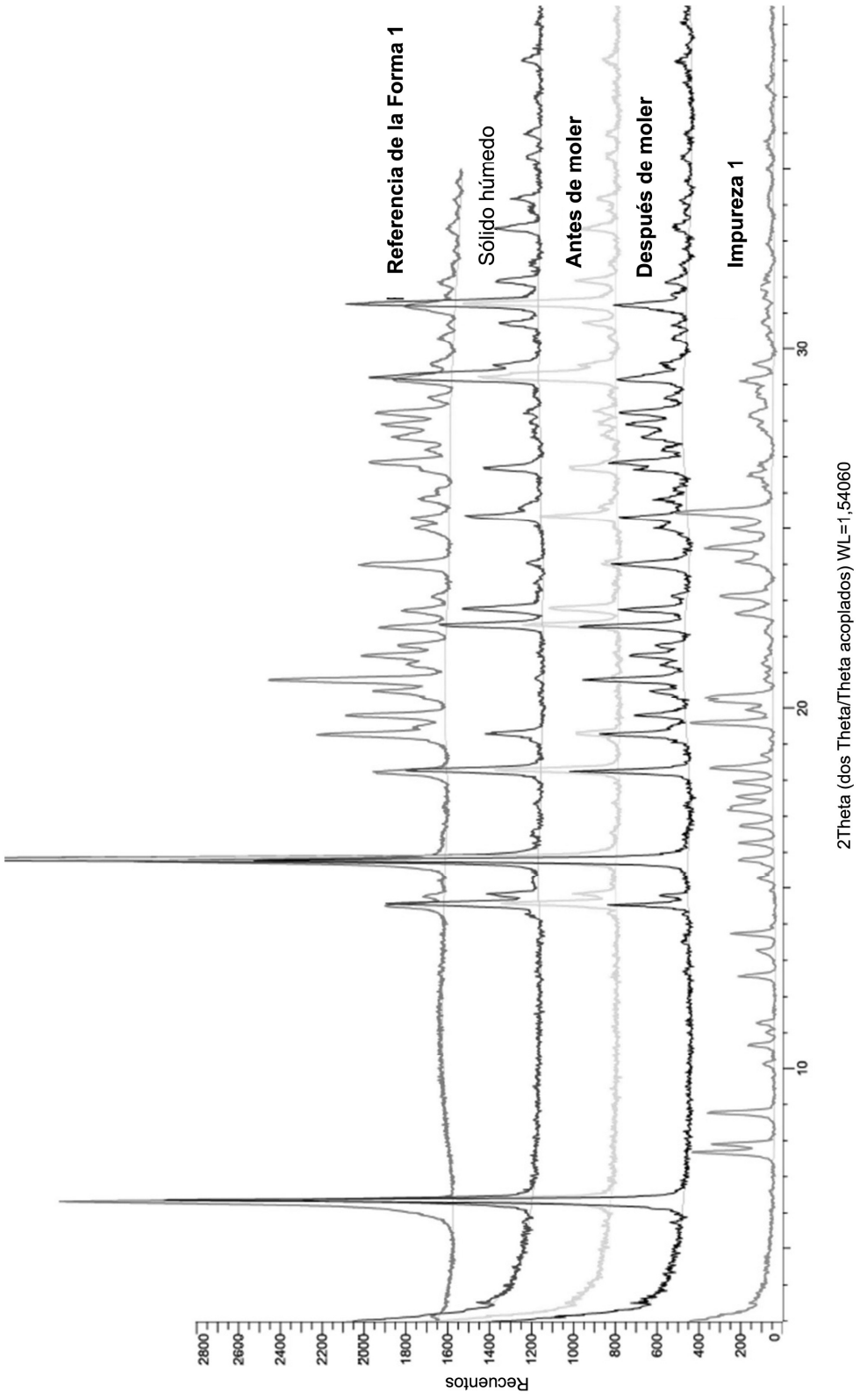

Referencia de la Forma 1
Sólido húmedo
Antes de moler
Después de moler
Impureza 1
Recuentos
2Theta (dos Theta/Theta acoplados) WL=1,54060

FIG. 25

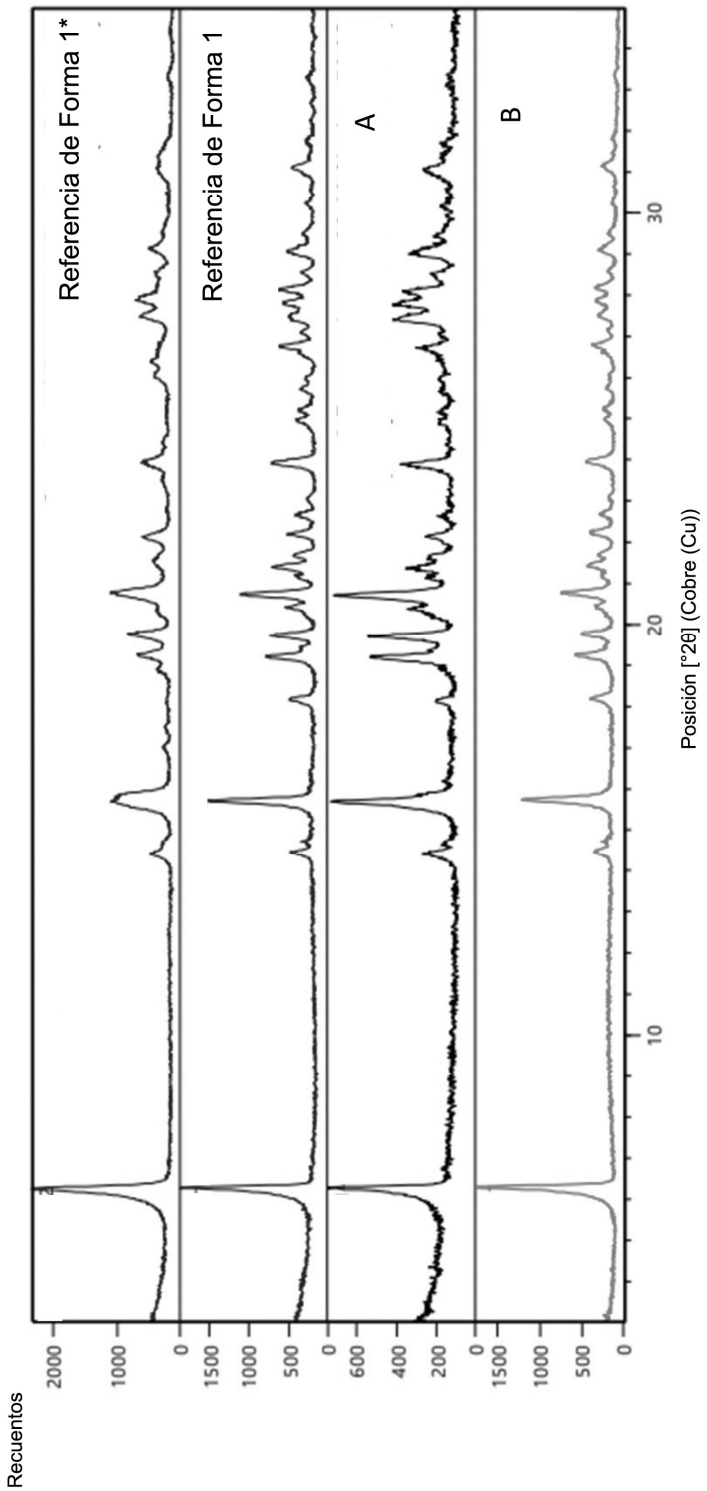

Referencia de Forma 1*
Referencia de Forma 1
A
B
Recuentos
Posición [°2θ] (Cobre (Cu))

FIG. 26

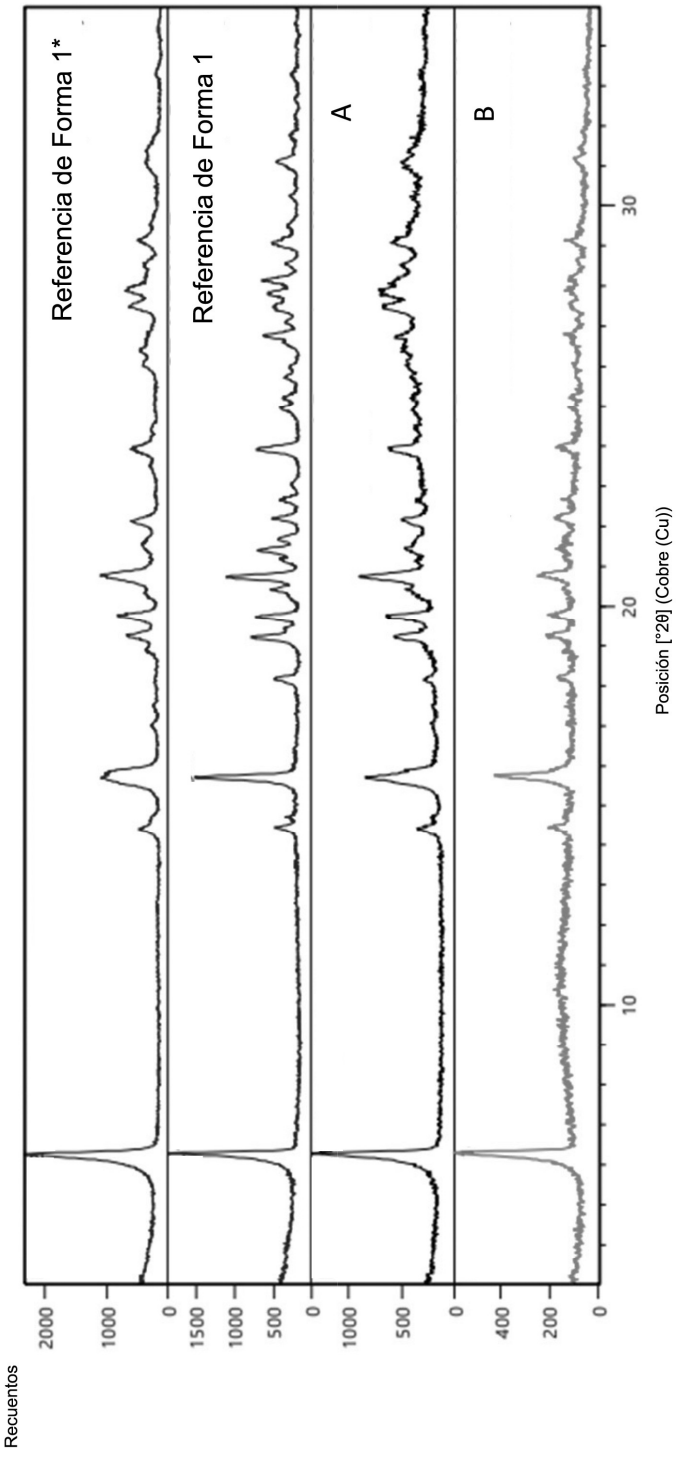

Referencia de Forma 1*
Referencia de Forma 1
A
B
Recuentos
Posición [°2θ] (Cobre (Cu))
2000
1000
0
1500
1000
500
0
1000
500
0
400
200
0
10
20
30

FIG. 27

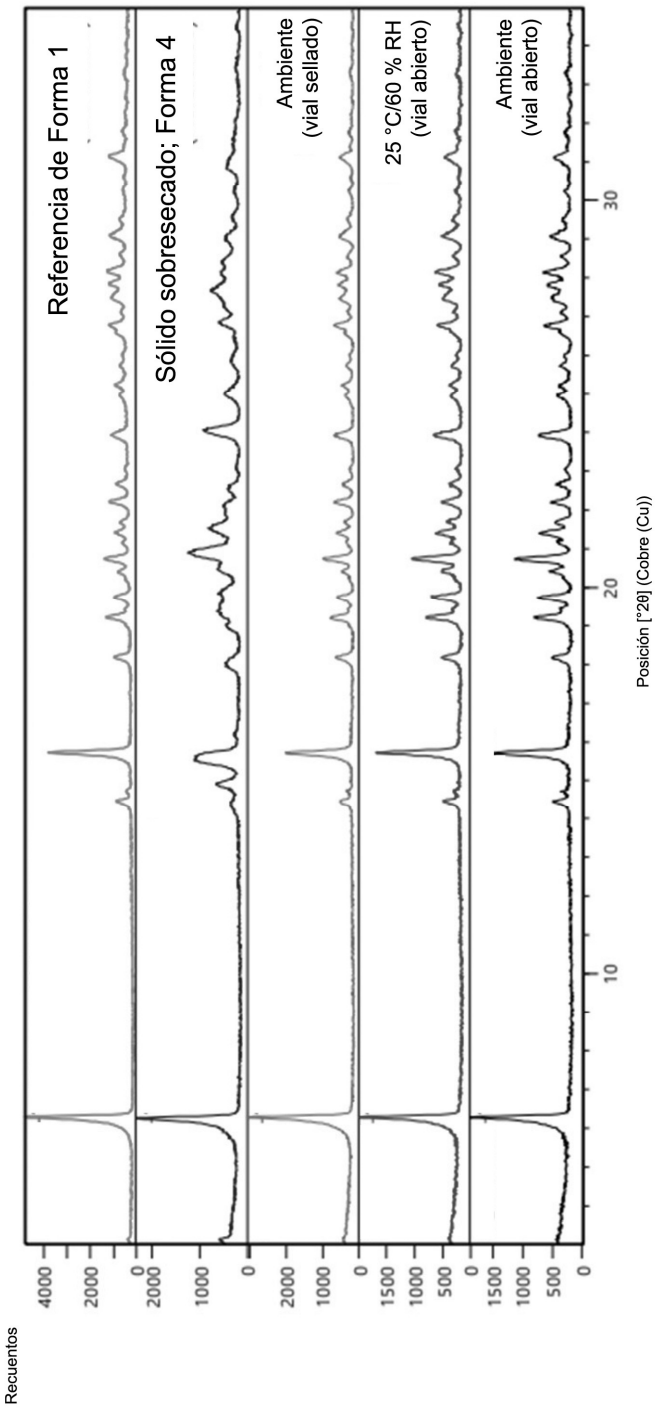

Referencia de Forma 1
Sólido sobresecado; Forma 4
Ambiente
(vial sellado)
25 °C/60 % RH
(vial abierto)
Ambiente
(vial abierto)
Recuentos
Posición [°2θ] (Cobre (Cu))

FIG. 28

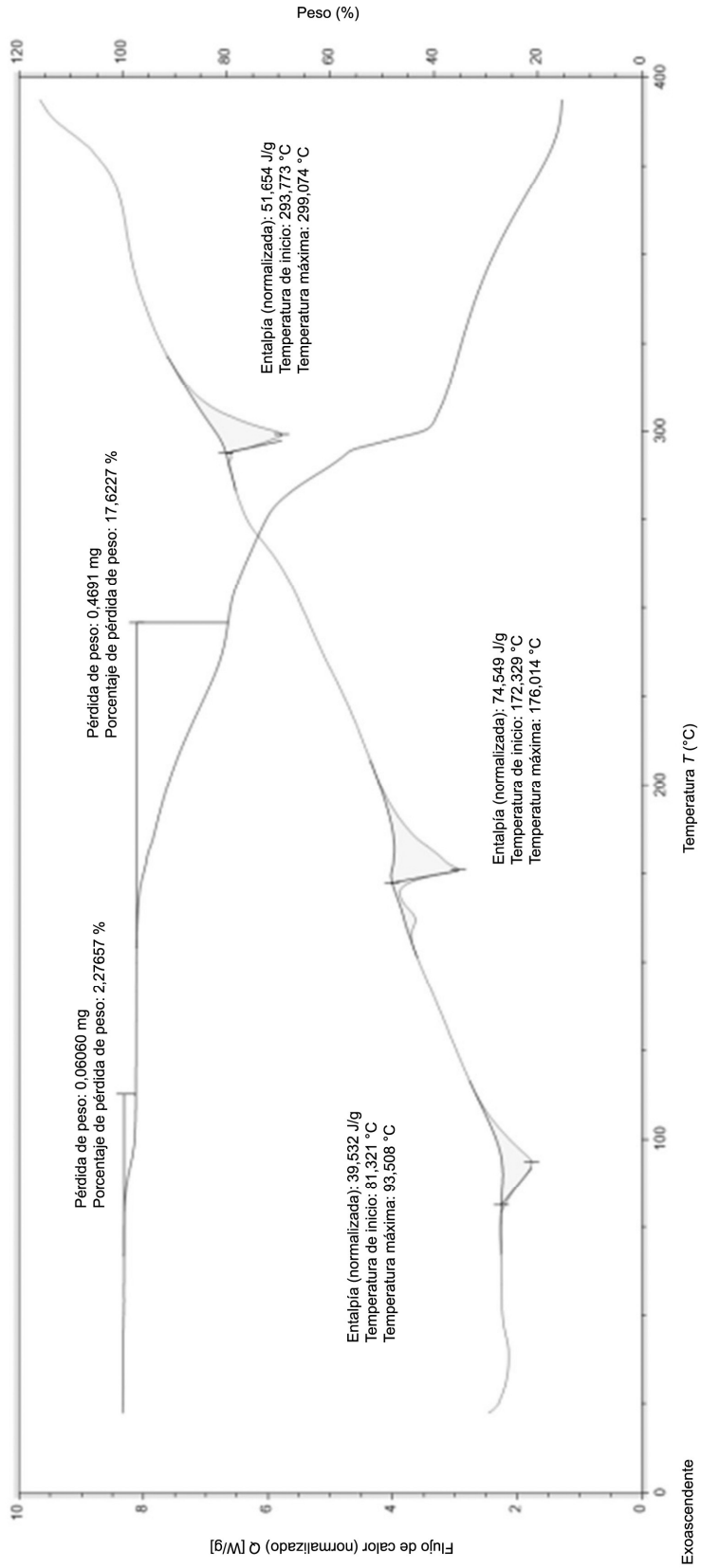

Peso (%)
120
100
80
60
40
20
0
400
300
200
100
0
Temperatura T (°C)
Exoascendente
Flujo de calor (normalizado) Q [W/g]
10
8
6
4
2
0
Pérdida de peso: 0,06060 mg
Porcentaje de pérdida de peso: 2,27657 %
Pérdida de peso: 0,4691 mg
Porcentaje de pérdida de peso: 17,6227 %
Entalpía (normalizada): 39,532 J/g
Temperatura de inicio: 81,321 °C
Temperatura máxima: 93,508 °C
Entalpía (normalizada): 74,549 J/g
Temperatura de inicio: 172,329 °C
Temperatura máxima: 176,014 °C
Entalpía (normalizada): 51,654 J/g
Temperatura de inicio: 293,773 °C
Temperatura máxima: 299,074 °C

FIG. 29

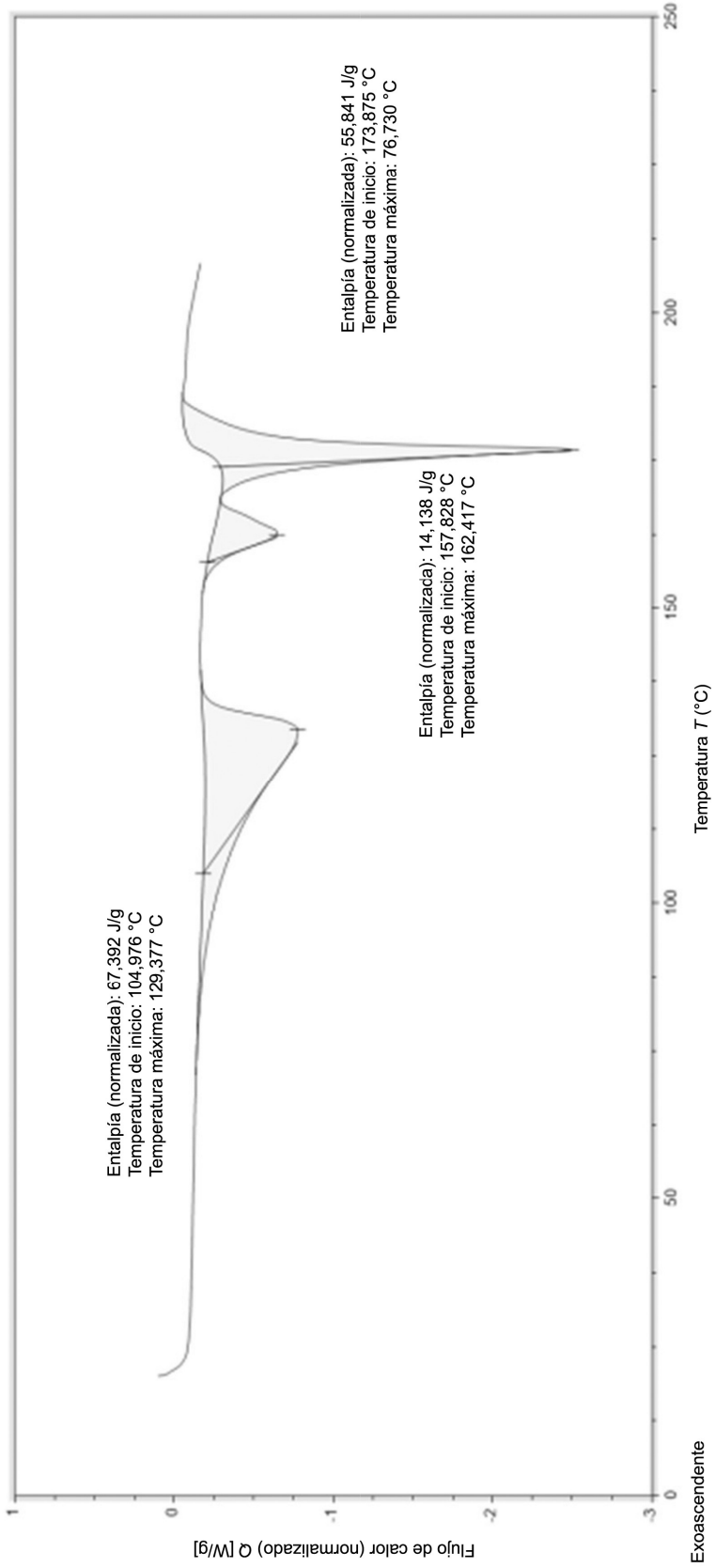

Entalpía (normalizada): 67,392 J/g
Temperatura de inicio: 104,976 °C
Temperatura máxima: 129,377 °C
Entalpía (normalizada): 55,841 J/g
Temperatura de inicio: 173,875 °C
Temperatura máxima: 76,730 °C
Entalpía (normalizada): 14,138 J/g
Temperatura de inicio: 157,828 °C
Temperatura máxima: 162,417 °C
Flujo de calor (normalizado) Q [W/g]
Exoascendente
Temperatura T (°C)
1
0
-1
-2
-3
0
50
100
150
200
250

FIG. 30

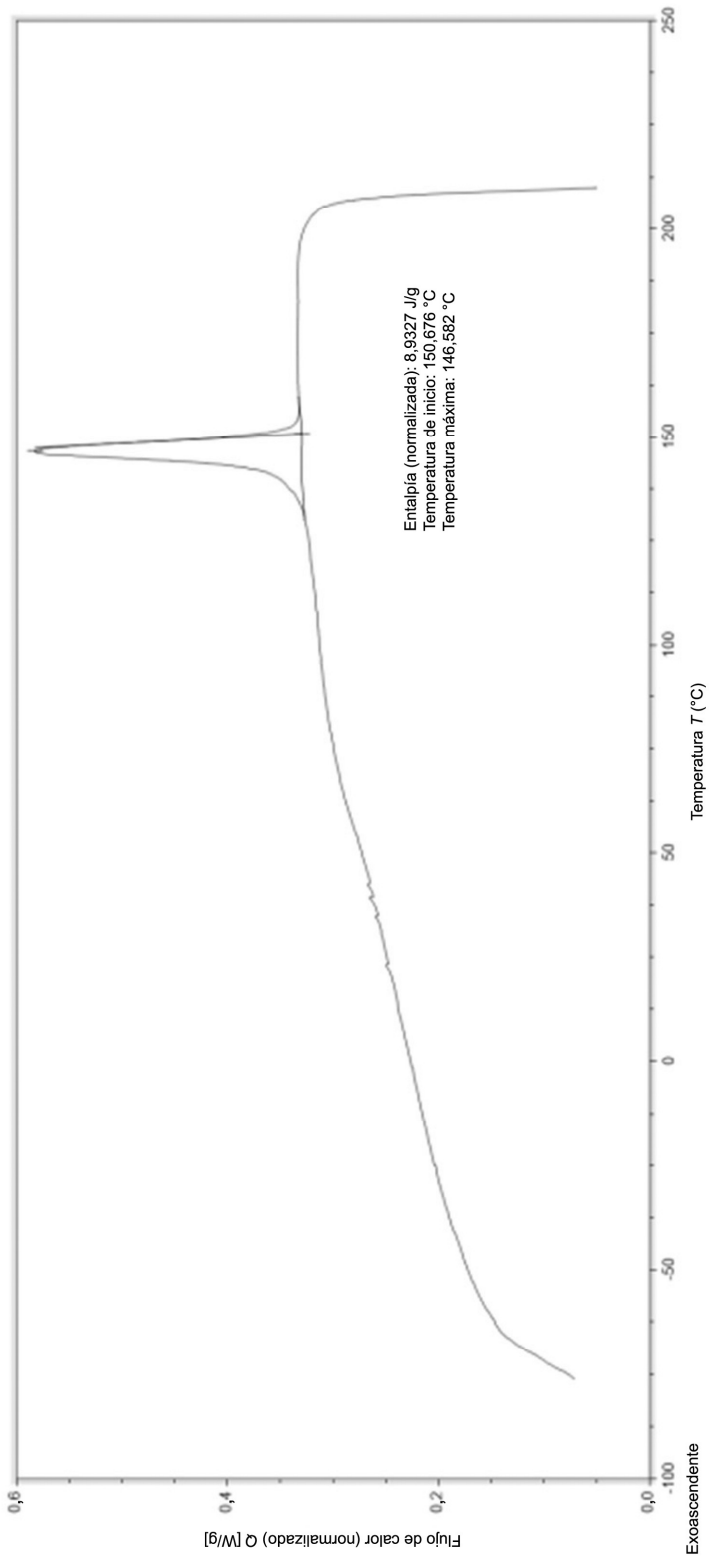

Entalpía (normalizada): 8,9327 J/g
Temperatura de inicio: 150,676 °C
Temperatura máxima: 146,582 °C
Flujo de calor (normalizado) Q [W/g]
Exoascendente
Temperatura T (°C)
0,6
0,4
0,2
0,0
-100
-50
0
50
100
150
200
250

FIG. 31

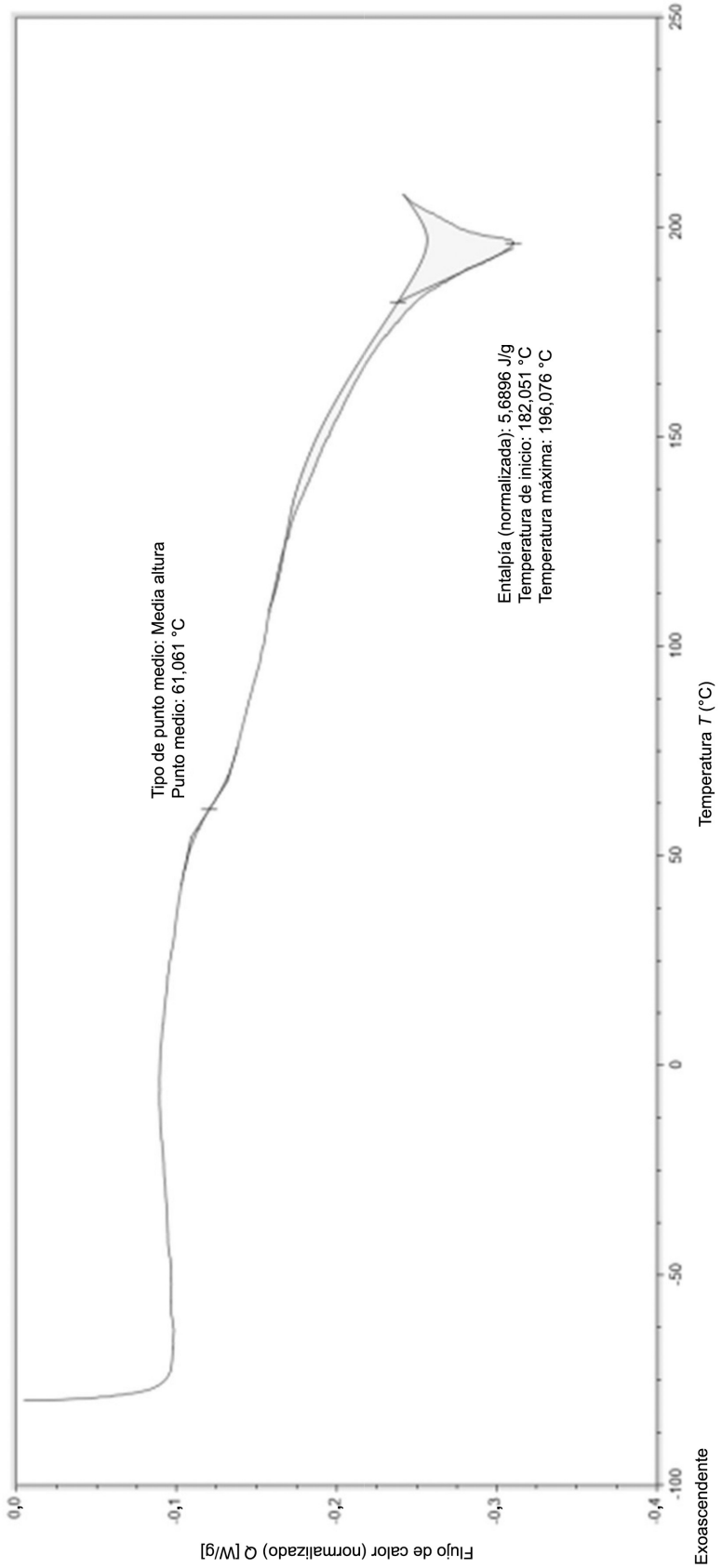
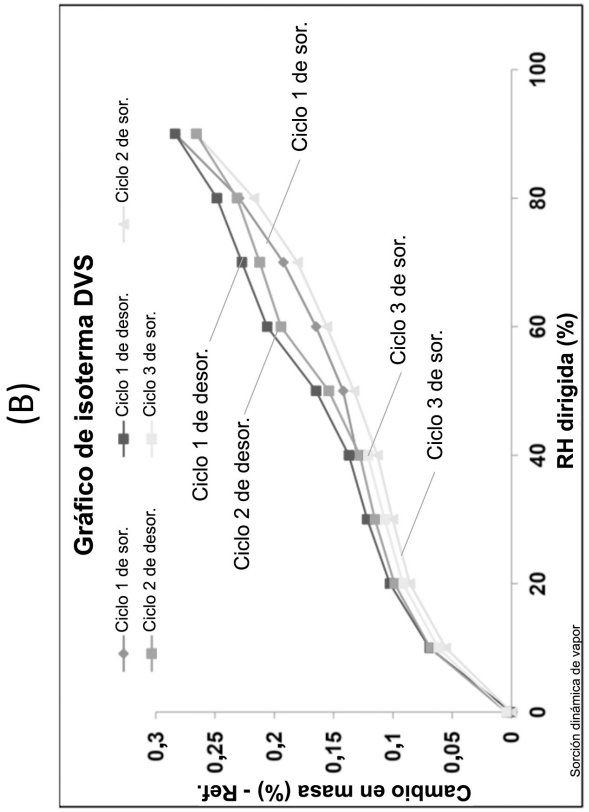

Tipo de punto medio: Media altura
Punto medio: 61,061 °C
Entalpía (normalizada): 5,6896 J/g
Temperatura de inicio: 182,051 °C
Temperatura máxima: 196,076 °C
Flujo de calor (normalizado) Q [W/g]
Exoascendente
Temperatura T (°C)
0,0
-0,1
-0,2
-0,3
-0,4
-100
-50
0
50
100
150
200
250

FIG. 32


(B)
Gráfico de isoterma DVS
Ciclo 1 de sor.
Ciclo 1 de desor.
Ciclo 2 de sor.
Ciclo 2 de desor.
Ciclo 3 de sor.
Ciclo 1 de desor.
Ciclo 2 de desor.
Ciclo 1 de sor.
Ciclo 3 de sor.
Ciclo 3 de sor.
Cambio en masa (%) - Ref.
0,3
0,25
0,2
0,15
0,1
0,05
0
0
20
40
60
80
100
RH dirigida (%)
Sorción dinámica de vapor

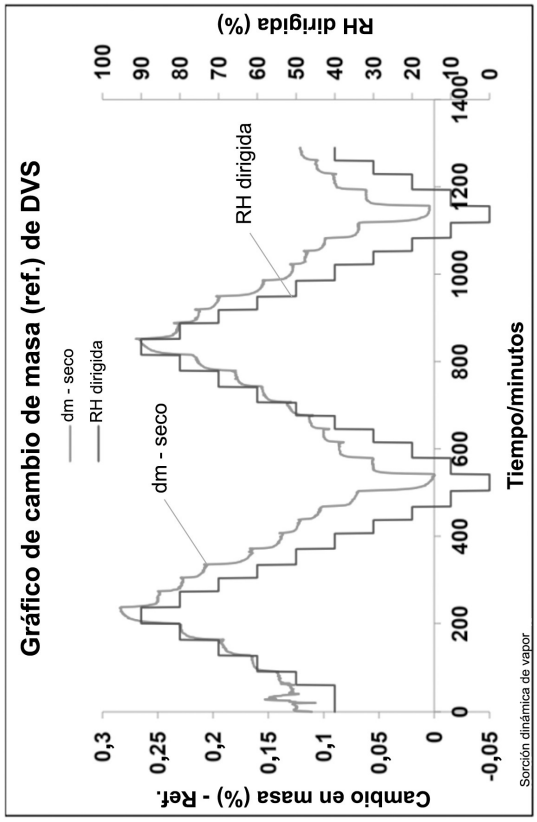

(A)
Gráfico de cambio de masa (ref.) de DVS
dm - seco
RH dirigida
dm - seco
RH dirigida
Cambio en masa (%) - Ref.
0,3
0,25
0,2
0,15
0,1
0,05
0
-0,05
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
Tiempo/minutos
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
RH dirigida (%)
Sorción dinámica de vapor

FIG. 33

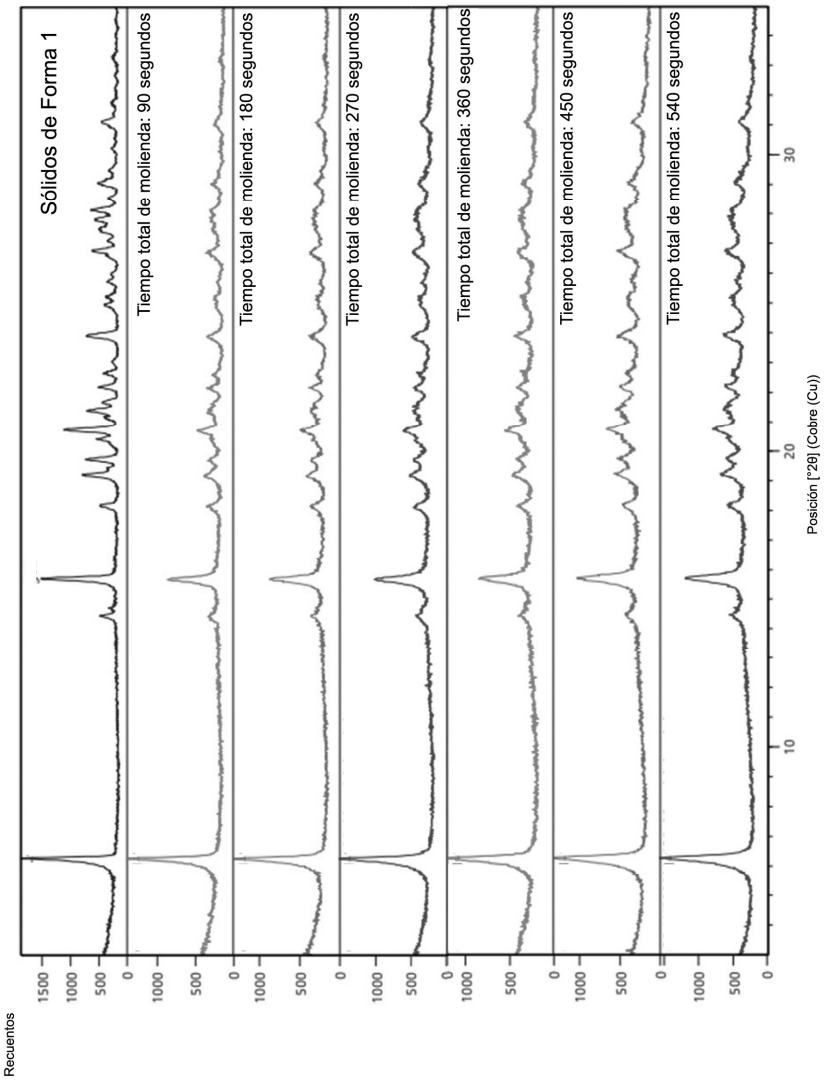
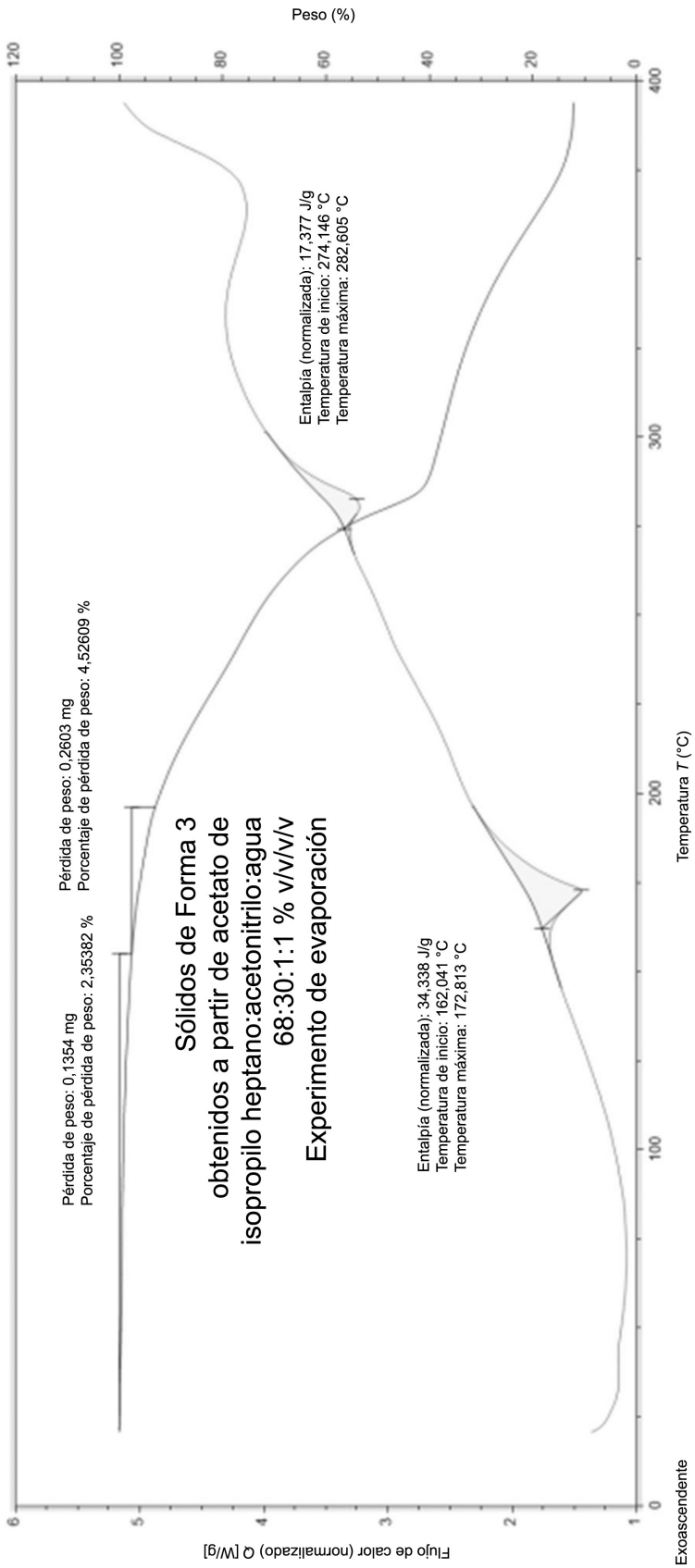

Sólidos de Forma 1
Tiempo total de molienda: 90 segundos
Tiempo total de molienda: 180 segundos
Tiempo total de molienda: 270 segundos
Tiempo total de molienda: 360 segundos
Tiempo total de molienda: 450 segundos
Tiempo total de molienda: 540 segundos
Recuentos
Posición [°2θ] (Cobre (Cu))

FIG. 34


Peso (%)
Sólidos de Forma 3
obtenidos a partir de acetato de
isopropilo heptano:acetonitrilo:agua
68:30:1:1 % v/v/v/v
Experimento de evaporación
Pérdida de peso: 0,1354 mg
Porcentaje de pérdida de peso: 2,35382 %
Pérdida de peso: 0,2603 mg
Porcentaje de pérdida de peso: 4,52609 %
Entalpía (normalizada): 17,377 J/g
Temperatura de inicio: 274,146 °C
Temperatura máxima: 282,605 °C
Entalpía (normalizada): 34,338 J/g
Temperatura de inicio: 162,041 °C
Temperatura máxima: 172,813 °C
Flujo de calor (normalizado) Q [W/g]
Exoascendente
Temperatura T (°C)