

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 027 566**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/04** (2006.01)

**A61K 31/553** (2006.01)

**C07B 63/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.04.2018 PCT/EP2018/060820**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2018 WO18197653**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2018 E 18728514 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2025 EP 3615541**

54 Título: **Polimorfos y formas sólidas de (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenczo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida y procedimientos de producción**

30 Prioridad:  
**28.04.2017 US 201762491812 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.06.2025**

73 Titular/es:  
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.00%)  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:  
**CHAKRAVARTY, PAROMA;  
HAN, CHONG;  
KELLY, SEAN M.;  
NAGAPUDI, KARTHIK y  
SAVAGE, SCOTT**

74 Agente/Representante:  
**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 3 027 566 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Polimorfos y formas sólidas de (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida y procedimientos de producción

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a una forma polimorfa de un compuesto inhibidor de PI3K, GDC-0077, denominado (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida. La invención también se refiere a procedimientos para obtener una forma polimorfa de GDC-0077.

10 **Antecedentes de la invención**

15 Las fosfoinositido-3 cinasas (PI3K) son cinasas lipídicas que fosforilan lípidos en el residuo 3-hidroxilo de un anillo de inositol (Whitman *et al.* (1988) *Nature*, 332:664). Los fosfolípidos 3-fosforilados (PIP3) generados por las PI3-cinasas actúan como segundos mensajeros reclutando cinasas con dominios de unión a lípidos (incluyendo las regiones de homología con pleckstrina (PH)), tales como Akt y cinasa 1 dependiente de fosfoinositida (PDK1). La unión de Akt a los PIP3 de membrana provoca la translocación de Akt a la membrana plasmática, poniendo Akt en contacto con PDK1, que es responsable de activar Akt. La fosfatasa supresora de tumores, PTEN, desfosforila PIP3 y, por lo tanto, actúa como un regulador por disminución de la activación de Akt. Las PI3-cinasas Akt y PDK1 son importantes en la regulación de muchos procesos celulares, incluyendo la regulación del ciclo celular, la proliferación, la supervivencia, la apoptosis y la motilidad, y son componentes significativos de los mecanismos moleculares de enfermedades tales como cáncer, diabetes e inflamación inmunitaria (Vivanco *et al.* (2002) *Nature Rev. Cancer* 2:489; Phillips *et al.* (1998) *Cancer* 83:41).

20 La principal isoforma de PI3-cinasa en el cáncer es la PI3-cinasa de clase I, p110  $\alpha$  (alfa) (documentos US 5824492; US 5846824; US 6274327). Otras isoformas están implicadas en enfermedades cardiovasculares e inmunoinflamatorias (Workman P (2004) *Biochem Soc Trans* 32:393-396; Patel *et al.* (2004) *Proceedings of the American Association of Cancer Research* (Abstract LB-247) 95.º Reunión Anual, 27-31 de marzo, Orlando, Florida, EE. UU.; Ahmadi K y Waterfield MD (2004) *Encyclopedia of Biological Chemistry* (Lennarz W J, Lane M D eds.) Elsevier/Academic Press). La vía PI3-cinasa/Akt/PTEN es una diana atractiva para el desarrollo de fármacos contra el cáncer, ya que cabría esperar que dichos agentes moduladores o inhibidores inhiban la proliferación, reviertan la represión de la apoptosis y superen la resistencia a agentes citotóxicos en células cancerosas (Folkes *et al.* (2008) *J. Med. Chem.* 51:5522-5532; Yaguchi *et al.* (2006) *Jour. of the Nat. Cancer Inst.* 98(8):545-556). La vía de señalización PI3K-PTEN-AKT está desregulada en una amplia variedad de cánceres (Samuels Y, *et al.* (2004) *Science* 304 (5670):554; Carpten J, *et al.* (2007) *Nature*; 448:439-444).

30 GDC-0077, también conocido por la denominación IUPAC: (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida, tiene una potente actividad PI3K (documentos WO 2017/001645, US 2017/0015678, Edgar K. *et al.*, n.º 156, "Preclinical characterization of GDC-0077, a specific PI3K alpha inhibitor in early clinical development" y Staben. S. n.º DDT02-0 "Discovery of GDC-0077, a highly isoform selective inhibitor of PI3Kalpha that promotes selective loss of mutant-p110alpha", Reunión Anual de la American Assoc. for Cancer Res. (AACR), 2 de abril de 2017, Washington DC), y se está estudiando en pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos.

45 Múltiples formas cristalinas con diferentes propiedades de estado sólido de una sustancia farmacéutica pueden presentar diferencias en biodisponibilidad, período de validez y comportamiento durante el procesamiento. La difracción de rayos X en polvo es una potente herramienta para identificar diferentes fases cristalinas por sus patrones de difracción únicos.

50 La industria farmacéutica se enfrenta a menudo al fenómeno de múltiples polimorfos de la misma entidad química cristalina. El polimorfismo se caracteriza a menudo como la capacidad de una sustancia farmacéutica, es decir, un ingrediente farmacéutico activo (API), de existir como dos o más fases cristalinas que tienen diferentes disposiciones y/o conformaciones de las moléculas en las redes cristalinas, lo que da a los cristales diferentes propiedades fisicoquímicas. La capacidad de poder fabricar de forma fiable la forma polimórfica seleccionada es un factor clave en la determinación del éxito del producto farmacéutico.

55 Las agencias reguladoras de todo el mundo exigen un esfuerzo razonable para identificar los polimorfos de la sustancia farmacéutica y comprobar si hay interconversiones polimórficas. Debido al comportamiento a menudo impredecible de los polimorfos y sus respectivas diferencias en las propiedades fisicoquímicas, se debe demostrar la consistencia en la fabricación entre lotes del mismo producto. Una comprensión apropiada del panorama de los polimorfos y de la naturaleza de los polimorfos de un producto farmacéutico contribuirá a la coherencia en la fabricación.

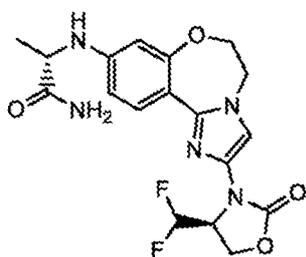
60 La determinación de la estructura cristalina a nivel atómico y las interacciones intermoleculares ofrecen información

importante para establecer la configuración absoluta (enantiómeros), la identificación de fases, el control de calidad y el control y optimización del desarrollo de procedimientos. La difracción de rayos X está ampliamente admitida como una herramienta fiable para el análisis de la estructura cristalina de sólidos farmacéuticos y la identificación de formas cristalinas.

Es preferente la disponibilidad de un único cristal de la sustancia farmacéutica debido a la velocidad y exactitud de la determinación de la estructura. Sin embargo, no siempre es posible obtener un cristal de tamaño adecuado para la recopilación de datos. En esos casos, se puede resolver la estructura cristalina a partir de datos de difracción de rayos X en polvo obtenidos mediante mediciones en condiciones ambientales y/o a temperatura o humedad variables.

### Sumario de la invención

La invención se refiere al polimorfo de forma A, como se define en el presente documento, del inhibidor de PI3K GDC-0077 (número de registro CAS 2060571-02-8, Genentech, Inc.), denominado (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida, que tiene la estructura, fórmula I:



I (GDC-0077)

o estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica del polimorfo de forma A de GDC-0077.

Un aspecto de la invención es el polimorfo de forma A de GDC-0077 o la composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer.

Un aspecto de la invención es un procedimiento para preparar un polimorfo cristalino de forma A de GDC-0077.

Un aspecto de la invención es un polimorfo anhidrato cristalino de (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida, designado polimorfo de forma A, que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido usando un haz incidente de radiación de  $K\alpha$  de Cu (1,541904 Å) generada usando óptica de haz cruzado (40 kV x 44 mA) que tiene un pico característico expresado en grados 2- a aproximadamente 5,7, 11,4, 17,2, 19,0, 19,7 y 24,4.

Un aspecto de la invención es el polimorfo de forma A como se describe en el párrafo previo, caracterizado por el patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la figura 4.

Un aspecto de la invención es el polimorfo de forma A como se describe en los dos párrafos anteriores, caracterizado por el patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en el presente documento:

2-zeta	d(Å)	BG	Altura	% de H
5,734	15,3997	1099	93701	100,0
11,434	7,7324	1215	76458	81,6
17,162	5,1625	1535	25735	27,5
19,000	4,6671	1692	35455	37,8
19,684	4,5064	1692	19728	21,1
20,184	4,3959	1692	13315	14,2
24,390	3,6466	2257	20616	22,0
28,142	3,1683	2003	10879	11,6
34,681	2,5844	2243	18146	19,4

Un aspecto de la invención es el polimorfo anhidrato cristalino de (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida, designado polimorfo de forma A, que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene un pico característico expresado en grados 2- a aproximadamente 5,7. En algunos modos de realización, el polimorfo de forma A presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-zeta a aproximadamente 5,7, 11,4 y

19,0. En algunos modos de realización, el polimorfo de forma A presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-zeta a aproximadamente 5,7, 11,4, 17,2, 19,0, 19,7 y 24,4.

5 Un aspecto de la invención es el polimorfo anhidrato cristalino de (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida, designado polimorfo de forma A, que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido usando un haz incidente de radiación de  $K\alpha$  de Cu que tiene un pico característico expresado en grados 2- a aproximadamente 5,7; o que tiene picos característicos expresados en grados 2-zeta a aproximadamente 5,7, 11,4 y 19,0; o que tiene picos característicos expresados en grados 2-zeta a aproximadamente 5,7, 11,4, 17,2, 19,0, 19,7 y 24,4.

15 Un aspecto de la invención es el polimorfo anhidrato cristalino de (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida, designado polimorfo de forma A, que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido usando un haz incidente de radiación de  $K\alpha$  de Cu (1,541904 Å) generada usando óptica de haz cruzado (40 kV x 44 mA) que tiene un pico característico expresado en grados 2- a aproximadamente 5,7; o que tiene picos característicos expresados en grados 2-zeta a aproximadamente 5,7, 11,4 y 19,0; o que tiene picos característicos expresados en grados 2-zeta a aproximadamente 5,7, 11,4, 17,2, 19,0, 19,7 y 24,4.

20 Un aspecto de la invención es el polimorfo de forma A como se describe en el presente documento, caracterizado por el patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la figura 4.

Un aspecto de la invención es el polimorfo de forma A como se describe en el presente documento, caracterizado por los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo mostrados en la tabla 2.

25 Un aspecto de la invención es el polimorfo de forma A como se describe, en el que una calorimetría diferencial de barrido DSC muestra una endoterma de fusión a aproximadamente 212 a 215 °C.

30 Un aspecto de la invención es el polimorfo de forma A como se describe, en el que una calorimetría diferencial de barrido DSC muestra una endoterma de fusión a aproximadamente 214 °C.

Un aspecto de la invención es el polimorfo de forma A como se describe en el presente documento, caracterizado por los espectros de RMNes (resonancia magnética nuclear de estado sólido) de  $^{13}\text{C}$  sustancialmente como se muestran en la figura 7A.

35 Un aspecto de la invención es el polimorfo de forma A como se describe en el presente documento, caracterizado por los espectros de RMNes (resonancia magnética nuclear de estado sólido) de  $^{19}\text{F}$  sustancialmente como se muestran en la figura 7B.

40 Un aspecto de la solicitud (referencia) es un polimorfo anhidrato cristalino de (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida, designado polimorfo de forma D, que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2- a aproximadamente 7,5, 10,8, 16,8 y 20,4. En algunos modos de realización, el polimorfo de forma D (referencia) presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-zeta a aproximadamente 7,5, 8,6, 10,8, 16,8, 19,2 y 20,4. En algunos modos de realización, el polimorfo de forma D (referencia) como se describe en el presente documento se caracteriza por el patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la figura 15A. En algunos modos de realización, el polimorfo de forma D (referencia) como se describe en el presente documento se caracteriza por los picos de difracción de rayos X en polvo mostrados en la tabla 3.

50 Un aspecto de la solicitud (referencia) es un polimorfo anhidrato cristalino de (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida, designado polimorfo de forma D (referencia), que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido usando un haz incidente de radiación de  $K\alpha$  de Cu que tiene picos característicos expresados en grados 2- a aproximadamente 7,5, 10,8, 16,8 y 20,4; o que tiene picos característicos expresados en grados 2-zeta a aproximadamente 7,5, 8,6, 10,8, 16,8, 19,2 y 20,4.

55 Un aspecto de la solicitud (referencia) es un polimorfo anhidrato cristalino de (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida, designado polimorfo de forma D (referencia), que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo usando un haz incidente de radiación de  $K\alpha$  de Cu (1,541904 Å) generada usando óptica de haz cruzado (40 kV x 44 mA) que tiene picos característicos expresados en grados 2- a aproximadamente 7,5, 10,8, 16,8 y 20,4; o que tiene picos característicos expresados en grados 2-zeta a aproximadamente 7,5, 8,6, 10,8, 16,8, 19,2 y 20,4.

60 Un aspecto de la solicitud (referencia) es un polimorfo trihidrato cristalino de (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida, designado polimorfo

- de forma B (referencia), que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2- a aproximadamente 5,4, 10,5 y 25,2. En algunos modos de realización, el polimorfo de forma B (referencia) presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-zeta a aproximadamente 5,4, 10,5, 19,5, 20,1, 21,6 y 25,2. En algunos modos de realización, el polimorfo de forma B (referencia) como se describe en el presente documento se caracteriza por el patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la figura 12C. En algunos modos de realización, el polimorfo de forma B (referencia) como se describe en el presente documento se caracteriza por los picos de difracción de rayos X en polvo mostrados en la tabla 2A.
- Un aspecto de la solicitud (referencia) es un polimorfo trihidrato cristalino de (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida, designado polimorfo de forma B (referencia), que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo usando un haz incidente de radiación de  $K\alpha$  de Cu que tiene picos característicos expresados en grados 2- a aproximadamente 5,4, 10,5 y 25,2; o que tiene picos característicos expresados en grados 2-zeta a aproximadamente 5,4, 10,5, 19,5, 20,1, 21,6 y 25,2.
- Un aspecto de la solicitud (referencia) es un polimorfo trihidrato cristalino de (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida, designado polimorfo de forma B (referencia), que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo usando un haz incidente de radiación de  $K\alpha$  de Cu (1,541904 Å) generada usando óptica de haz cruzado (40 kV x 44 mA) que tiene picos característicos expresados en grados 2- a aproximadamente 5,4, 10,5 y 25,2; o que tiene picos característicos expresados en grados 2-zeta a aproximadamente 5,4, 10,5, 19,5, 20,1, 21,6 y 25,2.
- Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del polimorfo anhidrato cristalino de forma A como se describe anteriormente y un vehículo, deslizante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- Un aspecto de la solicitud (referencia) es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del polimorfo anhidrato cristalino de forma D (referencia) como se describe anteriormente y un vehículo, deslizante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- Un aspecto de la solicitud (referencia) es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del polimorfo trihidrato cristalino de forma B (referencia) como se describe anteriormente y un vehículo, deslizante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- Un aspecto de la invención es la composición farmacéutica como se describe anteriormente en forma de comprimido.
- Un aspecto de la invención es la composición farmacéutica como se describe anteriormente, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg.
- Un aspecto de la invención es la composición farmacéutica como se describe anteriormente, en el que se muele el polimorfo cristalino, anhidrato o trihidrato.
- Un aspecto de la invención es el procedimiento para preparar un polimorfo cristalino que comprende calentar una suspensión de (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida en etanol o n-propanol y, a continuación, enfriar la mezcla, con lo que se forma un polimorfo cristalino de forma A que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-zeta a aproximadamente 5,7, 11,4, 17,2, 19,0, 19,7 y 24,4. En algunos modos de realización, el procedimiento comprende calentar una suspensión de GDC-0077 en etanol en presencia de menos de un 40 % (o menos de un 20 %, o menos de un 10 %) de agua y, a continuación, enfriar la mezcla, con lo que se forma el polimorfo de forma A. En algunos modos de realización, el procedimiento comprende además sembrar la mezcla con GDC-0077 cristalino (por ejemplo, un solvato cristalino en THF).
- En el presente documento también se divulga, pero no forma parte de la invención, el procedimiento para preparar un polimorfo trihidrato cristalino de (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida que comprende suspender (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida en agua (por ejemplo, agua DI). En algunos modos de realización, el procedimiento comprende suspender un polimorfo de forma A de (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida en agua DI durante 4 días a temperatura ambiente.
- En el presente documento también se describe, pero no forma parte de la invención, un procedimiento para el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un polimorfo cristalino de GDC-0077 detallado en el presente documento (por ejemplo, anhidrato cristalino forma A, anhidrato cristalino forma D (referencia) o trihidrato cristalino forma B (referencia)), o una composición

farmacéutica que comprende un polimorfo cristalino de GDC-0077 detallado en el presente documento (por ejemplo, anhidrato cristalino forma A, anhidrato cristalino forma D (referencia) o trihidrato cristalino forma B (referencia)), y un vehículo, deslizante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunos modos de realización, el cáncer es un cáncer de mama HR-positivo y HER2-negativo que expresa una mutación en PIK3CA.

5 En algunos modos de realización, el procedimiento comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, fulvestrant, palbociclib y/o letrozol).

Un aspecto de la invención es un anhidrato cristalino forma A de GDC-0077 detallado en el presente documento o una composición farmacéutica que comprende un anhidrato cristalino forma A de GDC-0077 detallado en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer. En algún modo de realización, el cáncer es un

10 cáncer de mama HR-positivo y HER2-negativo que expresa una mutación en PIK3CA. En algunos modos de realización, los polimorfos para su uso comprenden además uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, fulvestrant, palbociclib y/o letrozol).

Un aspecto de la solicitud (referencia) es el uso de un polimorfo cristalino de GDC-0077 detallado en el presente documento (por ejemplo, anhidrato cristalino forma A, anhidrato cristalino forma D (referencia) o trihidrato cristalino forma B (referencia)), o una composición farmacéutica que comprende un polimorfo cristalino de GDC-0077

15 detallado en el presente documento (por ejemplo, anhidrato cristalino forma A, anhidrato cristalino forma D (referencia) o trihidrato cristalino forma B (referencia)), en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del cáncer. En algún modo de realización, el cáncer es un cáncer de mama HR-positivo y HER2-negativo que expresa una mutación en PIK3CA. En algunos modos de realización, los usos comprenden además uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, fulvestrant, palbociclib y/o letrozol).

20

#### Breve descripción de los dibujos

25 La fig. 1 muestra el patrón de XRPD del material de partida GDC-0077.

La fig. 2 muestra trazados de DSC y TGA del material de partida GDC-0077. La endoterma de desolvatación/vaporización y la endoterma de recristalización se producen a 64 y 141 °C, respectivamente (inicio), seguidas por la endoterma de fusión a 214 °C. La TGA muestra una pérdida de peso de ~2,5 % p/p antes del

30 acontecimiento de fusión.

La fig. 3 muestra la superposición de los patrones de XRPD de los diferentes resultados positivos de forma sólida, formas 1-VI, obtenidos en el cribado HTS de polimorfos de 96 pocillos para GDC-0077.

35

La fig. 4 muestra la XRPD de la forma I anhidra (forma A) de GDC-0077.

La fig. 5A muestra una imagen SEM a un aumento de 1000X (SEM Phenom de sobremesa (Nanoscience Instruments, Inc., AZ) de la forma I anhidra (forma A) de GDC-0077.

40

La fig. 5B muestra una imagen PLM (microscopio Leica DM 4000B equipado con una cámara CCD de alta resolución y platina motorizada (Clemex Technologies Inc., Longueuil, Quebec, Canadá) a un aumento de 200X) de la forma I anhidra (forma A) de GDC-0077.

45 La fig. 6A muestra el análisis térmico de la forma I anhidra (forma A) de GDC-0077.

La fig. 6B muestra la TGA de las formas IV-VI.

La fig. 6C muestra la DSC de las formas IV-VI. Se observaron múltiples transiciones en los trazados de DSC, atribuibles a la desolvatación, la formación de la forma metaestable y la posterior conversión a la forma A y su fusión, y se han indicado.

50

La fig. 6D muestra el XRPD de la fase de producto obtenida al calentar la forma B (trihidrato) (referencia) a 195 °C, con el patrón de la forma A incluido para comparación. Como se indica, el trihidrato finalmente se convierte en la forma A anhidra a esta temperatura.

55

La fig. 7A muestra los espectros de RMNes (resonancia magnética nuclear de estado sólido) de <sup>13</sup>C de la forma I anhidra (forma A) de GDC-0077.

60 La fig. 7B muestra la RMNes de <sup>19</sup>F de la forma I anhidra (forma A) de GDC-0077.

La fig. 8 muestra el comportamiento de sorción de agua de la forma I anhidra (forma A) de GDC-0077.

La fig. 9 muestra trazados de TGA isotérmica del trihidrato forma B (referencia) de GDC-0077 antes y después del equilibrio a TA a 60 °C.

65

La fig. 10A muestra el comportamiento de sorción de agua del trihidrato forma B (referencia) de GDC-0077 a 25 °C.

La fig. 10B muestra DSC y TGA de la forma III.

5 La fig. 11 muestra la superposición de los patrones de XRPD de las formas sólidas forma A y forma III. Se muestran los patrones de XRPD de la forma III a TA y cuando se calienta a 165 y 195 °C. A temperaturas mayores (>165 °C), la forma III/C se convierte en la forma I/A.

10 La fig. 12A muestra la conversión de anhidrato (forma A) a hidrato (forma B) (referencia) tras la suspensión en agua DI durante 4 días. La conversión arranca dentro de las 12 h como lo indica el pico marcador de hidrato (\*) que aparece en el patrón de XRPD de anhidrato. La conversión de forma se completa en 96 h. Se incluye el patrón de XRPD de la forma B (referencia) como referencia.

15 La fig. 12B muestra datos de experimentos de vinculación de suspensión para el sistema hidrato-anhidrato de GDC-0077 en mezclas etanol-agua a TA (temperatura ambiente). La zona de equilibrio de HR (humedad relativa) para las dos formas se identificó como un 82-86 %, equivalente a un contenido de agua de un 65-83 % p/p.

La fig. 12C muestra la XRPD del trihidrato forma B (referencia) de GDC-0077.

20 La fig. 13A muestra la XRPD del solvato en THF de GDC-0077.

La fig. 13B muestra el análisis térmico del solvato en THF de GDC-0077

25 La fig. 13C muestra la superposición de los patrones de XRPD del solvato en THF (TA), calentado a 175 y 210 °C, y de la forma A. El solvato se desolvata a la forma anhidra intermedia, que finalmente se convierte en la forma A.

La fig. 14 muestra el análisis térmico de la forma D (referencia), una segunda forma anhidra obtenida al desolvatar el solvato en THF (polimorfo de forma A). Se marcan las transiciones de fase frente a las respectivas endotermas.

30 La fig. 15A muestra el XRPD de la forma D anhidra (referencia) de GDC-0077.

La fig. 15B muestra la superposición de los patrones de XRPD de las formas A, D (referencia) y la forma sólida final de GDC-0077 obtenida después de suspender las formas A y D (mezcla 1:1) durante la noche en n-propanol (TA). La forma D (referencia) se convierte en la forma A en la suspensión.

35

La fig. 16A muestra PLM de GDC-0077 molido. La forma A permanece estable tras la molienda.

40 La fig. 16B muestra trazados de DSC y MDSC del lote molido de GDC-0077. La molienda induce desorden, lo que se evidencia por la aparición de una exoterma (marcada en el recuadro a 113 °C), que indicó la recristalización de la fase desordenada y la posterior fusión de la forma A (endoterma a 214 °C). MDSC no revela una Tg cerca de la exoterma.

La fig. 17 muestra el panorama de las formas sólidas de GDC-0077.

#### 45 Descripción detallada de modos de realización de la invención

A menos que se defina de otro modo, los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención y son consecuentes con.

50

#### Definiciones

Se pretende que las palabras "comprender", "que comprende", "incluir", "que incluye" e "incluye", cuando se usan en esta memoria descriptiva y reivindicaciones, especifiquen la presencia de rasgos característicos, números enteros, componentes o etapas establecidos, pero no excluyen la presencia o adición de uno o más rasgos característicos, números enteros, componentes, etapas o grupos de los mismos.

60 Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente", cuando se usa en referencia a las posiciones de los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo, se refiere a la variabilidad inherente de los picos dependiendo, por ejemplo, de la calibración del equipo usado, el procedimiento usado para producir el polimorfo y la antigüedad del material cristalizado, dependiendo de la instrumentación usada. En este caso, la variabilidad de medición del instrumento fue de aproximadamente  $\pm 0,2$  grados 2-zeta ( $\theta$ ). Un experto en la técnica que se beneficie de la presente divulgación comprendería el uso de "aproximadamente" en este contexto. El término "aproximadamente", en referencia a otros parámetros definidos, por ejemplo, contenido de agua,  $C_{\text{máx.}}$ ,  $t_{\text{máx.}}$ , ABC, tasas de disolución intrínsecas, temperatura y tiempo, indica la variabilidad inherente, por ejemplo, al medir el parámetro o al alcanzar el parámetro. Un experto en la técnica que se beneficie de la presente divulgación

65

comprendería la variabilidad de un parámetro como se connota mediante el uso de la palabra aproximadamente.

"Polimorfo", como se usa en el presente documento, se refiere a la aparición de diferentes formas cristalinas de un compuesto que difieren en el empaquetamiento o la conformación/configuración, pero con la misma composición química. Las formas cristalinas tienen diferentes disposiciones y/o conformaciones de la molécula en la red cristalina. Los solvatos son formas cristalinas que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente. Si el disolvente incorporado es agua, el solvato se conoce comúnmente como un hidrato. Los hidratos/solvatos pueden existir como polimorfos para compuestos con el mismo contenido de disolvente, pero diferente empaquetamiento reticular o conformación. Por lo tanto, un único compuesto puede dar lugar a una variedad de formas polimórficas, donde cada forma tiene propiedades físicas diferentes y distintas, tales como perfiles de solubilidad, temperaturas de punto de fusión, higroscopicidad, conformación de partículas, densidad, fluidez, compactabilidad y/o picos de difracción de rayos X. La solubilidad de cada polimorfo puede variar; por tanto, identificar la existencia de polimorfos farmacéuticos es esencial para proporcionar productos farmacéuticos con perfiles de solubilidad predecibles. Es deseable investigar todas las formas en estado sólido de un fármaco, incluyendo todas las formas polimórficas, y determinar la estabilidad, la disolución y las propiedades de flujo de cada forma polimórfica. Las formas polimórficas de un compuesto se pueden distinguir en un laboratorio mediante difracción de rayos X y otros procedimientos tales como la espectrometría infrarroja o Raman o de RMN de estado sólido. Para una revisión general de los polimorfos y las aplicaciones farmacéuticas de los polimorfos, véase G. M. Wall, *Pharm Manuf.* 3:33 (1986); J. K. Haleblan y W. McCrone, *J. Pharm. Sci.*, 58:911 (1969); "Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Second Edition (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)", Harry G. Brittain, Ed. (2011) CRC Press (2009); y J. K. Haleblan, *J. Pharm. Sci.*, 64, 1269 (1975).

El acrónimo "XRPD" significa difracción de rayos X en polvo, una técnica analítica que mide la difracción de rayos X en presencia de un componente sólido. Los materiales que son cristalinos y tienen agrupaciones regulares y repetidas de átomos generan un patrón de polvo distintivo. Los materiales con celdas unitarias similares darán patrones de polvo que son similares en posición, medidos en  $2\theta$  (zeta). Los solvatos que presentan esta propiedad se denominan solvatos isoestructurales o isomorfos. La intensidad de las reflexiones varía de acuerdo con la densidad de electrones que provoca la difracción, así como de acuerdo con la muestra, la preparación de la muestra y los parámetros del instrumento. El análisis de datos de XRPD se basa en la apariencia general del/de los patrón(es) de polvo medido(s) con respecto a la respuesta conocida del sistema de difracción de rayos X usado para recopilar los datos. Para los picos de difracción que pueden estar presentes en el patrón de polvo, se pueden usar sus posiciones, conformaciones, anchuras y distribuciones de intensidad relativa para caracterizar el tipo de orden de estado sólido en la muestra de polvo. Se puede usar la posición, la conformación y la intensidad de cualquier dispersión difusa amplia (halos) sobre el fondo instrumental para caracterizar el nivel y tipo de desorden del estado sólido. La interpretación combinada del orden y el desorden del estado sólido presentes en una muestra de polvo proporciona una medida cualitativa de la macroestructura de la muestra.

El término "prospecto del envase" se usa para referirse a las instrucciones incluidas habitualmente en los envases comerciales de productos terapéuticos que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias en relación con el uso de dichos productos terapéuticos.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales ejemplares incluyen, pero no se limitan a, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que establezca la carga en el compuesto original. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos donde múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por ello, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar por cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico y ácido fosfórico, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal

alcalinotérreo. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar por cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico y ácido fosfórico, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxiaácido tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico tal como ácido *p*-toluensulfónico o ácido etanosulfónico. Los ácidos que, en general, se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles o aceptables a partir de compuestos farmacéuticos básicos se analizan, por ejemplo, por P. Stahl *et al.*, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zúrich: Wiley-VCH; S. Berge *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1 19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201 217; Anderson *et al.*, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.<sup>a</sup> ed., (1995) Mack Publishing Co., Easton Pa.; y en The Orange Book (Administración de Medicamentos y Alimentos, Washington, DC, en su sitio web).

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser química y/o toxicológicamente compatible con los otros ingredientes que comprende una formulación y/o con el mamífero al que se está tratando con la misma.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero no se limitan a, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua.

El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no ser superponibles al compañero imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que son superponibles sobre su compañero imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a los compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y no siendo sus moléculas imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar con procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

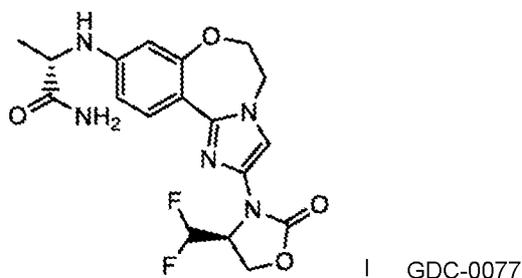
Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen, en general, S. P. Parker, ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisómeras. Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la invención, incluyendo diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de girar el plano de la luz polarizada en el plano. Para describir un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L, o R y S, para indicar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede denominar enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros a menudo se denomina mezcla enantiómera. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o un racemato, que se puede producir cuando no haya existido ninguna estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas carentes de actividad óptica.

El término "tautómero" o "forma tautómera" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles por medio de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por medio de la migración de un protón, tal como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por

reorganización de algunos de los electrones de enlace.

### Polimorfos de GDC-0077

- 5 La presente invención incluye el polimorfo de forma A de GDC-0077 y procedimientos y reactivos para la producción de polimorfos de GDC-0077, que se muestran como fórmula I (número de registro CAS 2060571-02-8):



- 10 y denominado: (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida (documentos WO 2017/001645, US 2017/0015678)). Como se usa en el presente documento, GDC-0077 incluye todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. GDC-0077 es el API (ingrediente farmacéutico activo) en formulaciones que se están desarrollando para el tratamiento clínico del cáncer de mama y otros trastornos.
- 15

### Análisis por difracción de rayos X en polvo

- 20 El análisis de los patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se llevó a cabo con un programa informático analítico disponible comercialmente. La XRPD es útil para identificar diferentes fases cristalinas, polimorfos, hidratos o solvatos por su patrón de difracción único. A lo largo de la abscisa (eje horizontal) se representan los denominados valores 2zeta: la serie de ángulos entre los haces incidente y difractado. La ordenada (eje vertical) registra la intensidad de los rayos X dispersados registrados por el detector. El conjunto de picos actúa como un identificador único de la celda unitaria cristalográfica dentro de una sustancia cristalina. La celda unitaria cristalográfica es el fragmento tridimensional a escala atómica más pequeño que se repite periódicamente en tres dimensiones a lo largo de todo el cristal. Todas las sustancias cristalinas se distinguen por sus celdas unitarias cristalográficas (y, por lo tanto, por las posiciones de los picos). Al comparar las posiciones de los picos medidos con las almacenadas en una base de datos, se puede identificar de forma única la sustancia cristalina. Para las sustancias puras, las posiciones de todos los picos son, en general, una función de tres parámetros: *a, b, c* y tres ángulos: alfa, beta, gamma ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) que definen el paralelepípedo elemental que constituye la celda unitaria cristalográfica.
- 25
- 30

- 35 El patrón de XRPD de GDC-0077 como material de partida, preparado como en el ejemplo 1, se muestra en la figura 1. Como es evidente a partir de los recuentos de referencia incrementados y los picos de difracción mal resueltos, el material de partida es escasamente cristalino. La figura 2 muestra trazados de DSC (calorimetría diferencial de barrido) y TGA (termogravimetría) del material de partida GDC-0077. La endoterma de desolvatación/vaporización y la endoterma de recristalización se producen a 64 y 141 °C, respectivamente (inicio), seguidas por la endoterma de fusión a 214 °C. La TGA muestra una pérdida de peso de ~2,5 % p/p antes del acontecimiento de fusión. Los datos de TGA (figura 2) muestran una pérdida de peso de un ~2,5 % a 150 °C. El termograma de DSC muestra una endoterma de fusión pronunciada con un inicio extrapolado de ~214 °C precedida por una endoterma superficial prominente (posiblemente desolvatación/vaporización) y una exoterma (cristalización/reordenamiento/transformación de fase) en el intervalo 50-175 °C. La endoterma de desolvatación/vaporización y la endoterma de recristalización se producen a 64 y 141 °C, respectivamente (inicio), seguidas por la endoterma de fusión a 214 °C. La TGA muestra una pérdida de peso de ~2,5 % p/p antes del acontecimiento de fusión.
- 40
- 45

- 50 Patrones de XRPD de varios resultados positivos en forma sólida diferentes obtenidos a partir del cribado ultrarrápido de placas completas (96 pocillos), como se detalla en el ejemplo 2. La figura 3 muestra la superposición de los patrones de XRPD de los diferentes resultados positivos en forma sólida, formas I-VI, obtenidos en el cribado de polimorfos HTS de 96 pocillos para GDC-0077. Las dos formas obtenidas con mayor frecuencia fueron las formas I y II, de las cuales la forma II se correspondió con el material de partida (figura 3). Se identificaron varios otros nuevos resultados positivos de polimorfos a partir de la evaporación, precipitación y enfriamiento de placas, en los que se aumentó la escala 10 veces, es decir, 150-200 mg cada una, para una caracterización adicional. La tabla 1 resume las condiciones de aumento de escala para seis formas I-VI diferentes.
- 55

**Tabla 1.** Condiciones de aumento de escala para el cribado ultrarrápido de resultados positivos de polimorfos para GDC-0077

## ES 3 027 566 T3

Forma	Condiciones de cristalización
I	Suspensión en etanol (puro, al 100 %) a 50 °C durante 4 h, enfriada a TA y evaporada usando purga de nitrógeno
II	Suspensión a 50 °C durante 4 h en mezcla agua-DMA (4:1 v/v), seguida de evaporación (TA)
III	Suspensión a 50 °C durante 2 h en mezcla de agua-THF (1:1 v/v), filtración de la solución y enfriamiento de la solución saturada de 50 a 20 °C (enfriamiento controlado), evaporada usando purga de nitrógeno (2-3 h), seguida de evaporación durante la noche (TA)
IV	Suspensión a 50 °C durante 2 h en agua-etanol (3:7, v/v), filtración de la solución saturada en el doble de volumen de etanol (antidisolvente), enfriamiento a TA, evaporada usando purga de nitrógeno (2-3 h), seguida de evaporación durante la noche (TA)
V	Suspensión a 50 °C durante 2 h en una mezcla de agua y acetona (3:7 v/v), filtración de la solución, seguida de evaporación usando purga de nitrógeno (2-3 h) y evaporación durante la noche (TA)
VI	Suspensión a 50 °C durante 2 h en mezcla DCE-MeNO <sub>2</sub> (4:1, v/v), filtración de la solución saturada en el doble de volumen de etanol (antidisolvente), enfriamiento a TA, evaporada usando purga de nitrógeno (2-3 h), seguida de evaporación durante la noche (TA).

### Formas sólidas de GDC-0077

- 5 La figura 4 muestra la XRPD de la forma I anhidra (forma A) de GDC-0077. La tabla 2 muestra el informe de búsqueda de picos de XRPD para la forma I/A de GDC-0077. La figura 5A muestra una microscopía electrónica de barrido (SEM) con un aumento de 1000X de la forma I anhidra (forma A) de GDC-0077. La figura 5A muestra una microscopía de luz polarizada (PLM) con un aumento de 200X de la forma I anhidra (forma A) de GDC-0077. Se encontró que la forma I era sustancialmente cristalina, con pequeños cristales en conformación de varilla de 10 30-40 µm (micrómetros) de longitud. El análisis térmico de la forma I anhidra (forma A) de GDC-0077 muestra una pérdida de peso insignificante por TGA (~0,25 % p/p) y una endoterma de fusión a 214 °C por DSC y, por tanto, se consideró anhidra (figura 6A). La sorción de agua a 25 °C, usando el riguroso protocolo de tasa de cambio de masa (dm/dt), mostró una absorción de humedad insignificante de <0,3 % p/p a lo largo de la escala de tiempo experimental (ejemplo 5). Dado que la forma I se caracterizó razonablemente bien como una forma cristalina 15 anhidra, se la denomina forma A.

**Tabla 2.** Informe de búsqueda de picos de XRPD para la forma I/A de GDC-0077

2-zeta	d(Å)	BG	Altura	% de H
5,734	15,3997	1099	93701	100,0
11,434	7,7324	1215	76458	81,6
17,162	5,1625	1535	25735	27,5
19,000	4,6671	1692	35455	37,8
19,684	4,5064	1692	19728	21,1
20,184	4,3959	1692	13315	14,2
24,390	3,6466	2257	20616	22,0
28,142	3,1683	2003	10879	11,6
34,681	2,5844	2243	18146	19,4

- 20 La tabla 2 muestra un Informe de búsqueda de picos para GDC-0077, picos marcadores de la forma I/A sustancialmente cristalina, con 31 picos, P/N máx. = 152,2), a partir de la XRPD de la figura 4: Lote GMP @Phi = 136,1. PICO: 13 (pts)/Filtro parabólico, Umbral = 2,0, Punto de corte = 5,0 %, BG = 3/1,0, Pico superior = Cúspide.

- 25 Las formas IV-VI parecieron similares por XRPD (figura 3), con diferencias en las intensidades de pico relativas en el intervalo de 5-20 °2θ. Estas tres formas mostraron una pérdida de peso de un ~13% p/p hasta 150 °C por TGA (figura 6B), y múltiples transiciones hasta el punto de fusión a 214 °C por DSC (figura 6C). Se especula que estas transiciones son una pérdida de disolvente (primera endoterma, 88 °C para las formas IV y V), seguida de cristalización de la forma intermedia y su posterior fusión/conversión a la forma A, que funde a 214 °C. La forma VI muestra una tendencia similar de desolvatación, seguida de una exoterma de recristalización a la forma A por 30 DSC. Se observaron múltiples transiciones en los trazados de DSC, atribuibles a la desolvatación, la formación de la forma metaestable y la posterior conversión a la forma A y su fusión. Estas transiciones se describen en la figura 6C. Los datos de RMNc para disolventes residuales determinaron que estas formas eran hidratos con un contenido de agua que oscilaba entre 13,4-13,8 % p/p, lo que se correspondía en gran medida con la pérdida de peso observada por medio de TGA. Se calentaron las tres formas hasta 195 °C en la TGA y se analizaron por XRPD y se confirmó que la fase del producto era la forma A, la forma anhidra estable final (figura 6D). Dado que se descubrió que las tres formas eran estequiométricamente iguales con patrones de XRPD muy similares que 35 variaban solo en la intensidad relativa de los picos de difracción, se consideró que eran la misma forma, es decir, un trihidrato (3 moles de agua/mol de anhidrato), que en adelante se denominará forma B (referencia). La XRPD de la forma B (trihidrato) obtenida tras calentamiento a 195 °C indicó que el trihidrato finalmente se convierte en la

forma A anhidra a esta temperatura.

Se caracterizó adicionalmente el comportamiento de desolvatación de la forma B, así como su capacidad para rehidratarse. Por tanto, el compuesto se mantuvo isotérmicamente en TGA a 60 °C hasta que se descubrió que la pérdida de peso era constante, seguido del equilibrado del sólido desolvatado a TA a las 4 h, después de lo cual se repitió el experimento. La figura 9 muestra la deshidratación isotérmica y el perfil de pérdida de peso del sólido equilibrado. En particular, la figura 9 muestra trazados de TGA isotérmica del trihidrato forma B de GDC-0077 antes y después del equilibrado a TA a 60 °C. Como es evidente a partir de los datos, el hidrato se deshidrata fácilmente, perdiendo casi toda su agua reticular (12 %) a 60 °C y se rehidrata después de 4 horas de equilibrado, lo que indica un fácil paso de agua dentro y fuera de la red. El comportamiento de sorción-desorción de agua del trihidrato forma B (referencia) de GDC-0077 a 25 °C se muestra en la figura 10A. El experimento de sorción dinámica de vapor proporciona información sobre el comportamiento de deshidratación de la forma B (referencia). La deshidratación de la forma B (referencia) comienza rápidamente por debajo de un 40 % de HR (curva de desorción) y se completa cuando la muestra se expone a un 0 % de HR. Aunque existe una histéresis que muestra un desfase en el equilibrio, el producto anhidro se rehidrata más allá de un 40 % de HR con la misma facilidad. A diferencia de la curva de resorción, donde la forma anhidra muestra un claro "salto" que indica una conversión anhidrato-trihidrato más allá de un 40 % de HR, la desorción parece ser escalonada, con una forma deshidratada intermedia evidente entre un 20-50 % de HR. El trihidrato se deshidrata en 2-3 etapas, mientras que la formación del hidrato a partir del anhidrato se produce principalmente en una etapa a >40 % de HR (25 °C).

La XRPD de la forma III fue diferente de las formas IV-VI (figura 3). Los trazados de DSC y TGA de análisis térmico de la forma III en la figura 10B muestran varias transiciones (endoterma de desolvatación/vaporización), similares a la forma B (referencia) en la figura 6C, seguidas por una exoterma de recristalización y fusión de la forma final, que se confirmó que era la forma A por XRPD (figura 11). La figura 11 muestra la superposición de los patrones de XRPD de las formas sólidas forma A y forma III. Se muestran los patrones de XRPD de la forma III a TA y cuando se calienta a 165 y 195 °C. La forma III se convierte en la forma A tras calentamiento a  $\geq 165$  °C (figura 11). Aunque la forma III mostró solo una pérdida de peso de un 3 % p/p por TGA, se descubrió que su contenido de agua era de un 11 % por RMNc. Por otra parte, se descubrió que la forma II era la misma que el material de partida caracterizado en las figuras 1 y 2. Se observó una similitud sustancial tras comparar los patrones de XRPD de la forma II, la forma III y la fase del producto obtenida tras deshidratación isotérmica de la forma B (referencia) a 60 °C, lo que indica que las formas II y III son, simplemente, intermedios parcialmente desolvatados de la forma B (referencia) y que difieren solo en sus grados de desolvatación. La forma es el intermedio parcialmente deshidratado del trihidrato forma B (referencia). La posibilidad de la existencia de una forma de hidrato intermedia también se sugiere a partir del perfil de desorción escalonado de la forma B (referencia) (figura 10A). Para facilitar la nomenclatura, las formas II/III (forma parcialmente deshidratada) se denominan forma C. A mayores temperaturas (>165 °C), la forma III/C se convierte en la forma I/A.

Es evidente a partir de la caracterización del trihidrato (forma B) (referencia) que se desolvata a la forma A tras la exposición a una temperatura mayor y/o a una humedad relativa (HR) baja, como se observa en las figuras 9, 10A y 6D. Se investigó la conversión de la forma A anhidra a la forma B (referencia). Los experimentos de sorción dinámica de vapor (DVS) no representan condiciones termodinámicas, ya que se llevan a cabo en una escala de tiempo más corta donde puede no alcanzarse el equilibrio. Para verificar la formación de hidratos, la forma A se suspendió en agua DI durante 4 días (TA). La conversión de forma (anhidrato a hidrato) se inició a las 12 horas y se completó en 4 días, como se detectó por XRPD con referencia a la forma B (referencia). La conversión de anhidrato (forma A) a hidrato (forma B) (referencia) se midió tras la suspensión en agua DI durante 4 días. La fig. 12A muestra que la conversión arranca dentro de las 12 h, como lo indica un pico marcador de hidrato a aproximadamente 5,5 2zeta (grados) que aparece en el patrón de XRPD del anhidrato. La conversión de forma se completa en 96 h.

La figura 12B resume los resultados de los experimentos de vinculación de suspensión de mezclas de hidrato-anhidrato, donde se representa la actividad del agua frente a la composición del vehículo (% de agua, v/v). La figura 12B muestra datos de experimentos de vinculación de suspensión para el sistema hidrato-anhidrato de GDC-0077 en mezclas etanol-agua a TA (temperatura ambiente). La zona de equilibrio de HR (humedad relativa) para las dos formas se identificó como un 82-86 %, equivalente a un contenido de agua de un 65-83 % p/p. Se descubrió que la forma anhidra (forma A) era estable hasta una actividad del agua ( $a_w$ ) de 0,82, mientras que se descubrió que el hidrato (forma B) (referencia) era la forma estable a una  $a_w > 0,86$ . Por tanto, la  $a_w$  del equilibrio anhidrato-hidrato se encuentra en el intervalo 0,82-0,86.

Los patrones de XRPD de las formas sólidas obtenidas a estas diferentes actividades del agua mostraron que el anhidrato/forma A permanece estable hasta 0,82 de  $a_w$ , mientras que el hidrato/forma B (referencia) es estable a  $a_w \geq 0,86$ .

La figura 12C muestra la XRPD del trihidrato forma B (referencia) de GDC-0077. La tabla 2 muestra el informe de búsqueda de picos de XRPD para la forma B (referencia) de GDC-0077.

Tabla 2A Informe de búsqueda de picos de XRPD para el trihidrato forma B (referencia) de GDC-0077.

2-zeta	d(Å)	BG	Altura	% de H
5,359	16,4771	162	3466	100,0
9,470	9,3316	137	574	16,6
10,470	8,4424	136	1467	42,3
16,958	5,2242	115	813	23,5
19,511	4,5460	100	877	25,3
20,118	4,4102	100	1260	36,4
21,634	4,1045	112	1381	39,8
25,234	3,5265	148	1474	42,5

La figura 13A muestra el patrón de XRPD del solvato en THF de GDC-0077, que se descubrió que contenía un 10 % p/p de THF según el análisis por CL-EM. Se observó una pérdida de peso de un 14 % p/p por TGA. La DSC mostró múltiples transiciones, que se investigaron adicionalmente calentando la muestra a 175 °C y 201 °C antes de la aparición de las endotermas (figura 13B). Una superposición de los patrones de XRPD del solvato en THF y las fases del producto obtenidas tras calentar a 175 y 210 °C muestra que el solvato se desolvata a una forma anhidra intermedia, que finalmente se convierte en la forma A (figura 13C). A 175 °C, y como es evidente a partir de la TGA, el solvato en THF se desolvata completamente para formar una forma anhidra intermedia (forma D (referencia)), que posteriormente funde y recristaliza en la forma A que funde a 215 °C (inicio). Las trazados de DSC y TGA de la forma D anhidra (referencia), una segunda forma anhidra obtenida al desolvatar el solvato en THF (polimorfo de forma A), se muestran en la figura 14. La figura 14 muestra el análisis térmico de la forma D (referencia). Se marcan las transiciones de fase frente a las respectivas endotermas. La pérdida de peso insignificante (<1 % p/p) antes de la fusión confirma que la forma D (referencia) es anhidra. Como se indica por DSC, esta forma anhidra funde a ~188 °C, recristaliza en la forma A, que posteriormente funde a 215 °C. La forma D (referencia) también se obtiene al suspender el GDC-077 bruto de partida, como ingrediente farmacéutico activo (API), en n-propanol:agua (99:1 v/v). Se descubrió que el solvato en THF se desolvataba a la forma D anhidra (referencia). La forma D (referencia) y la forma A están relacionadas monotrópicamente, siendo la forma A la forma termodinámicamente estable a lo largo del intervalo de temperatura estudiado. La figura 15A muestra el XRPD de la forma D anhidra (referencia) de GDC-0077. La tabla 3 muestra los picos de XRPD representativos de la forma D (referencia).

Tabla 3 Informe de búsqueda de picos de XRPD para la forma D (referencia) de GDC-0077

2-zeta	d(Å)	BG	Altura	% de H
7,481	11,8070	107	2400	59,5
8,560	10,3211	92	370	9,2
10,760	8,2155	70	4031	100,0
16,837	5,2615	44	760	18,8
19,198	4,6194	63	401	10,0
20,392	4,3516	55	875	21,7

En base a la "Regla del calor de fusión" del polimorfismo de Burger y Ramberger, dos polimorfos se consideran monotrópicos si el que tiene el punto de fusión mayor tiene asimismo un calor de fusión mayor (Burger y Ramberger, Mikrochimica Acta (1979), 256). En este caso, la forma A que funde a ~213-215 °C tiene un calor de fusión de ~100 J/g (figura 6A), mientras que la forma D (referencia) muestra un inicio de fusión de 190 °C con un calor de fusión de ~82-48 J/g (figura 14) por análisis térmico del solvato en THF de GDC-0077, dependiendo del historial y la pureza de la muestra. Aunque no se pudo determinar con exactitud el  $\Delta H$  (cambio en la entalpía de fusión o calor de fusión) para la forma D (referencia), los valores proporcionan una buena aproximación a la regla, lo que sugiere que las dos formas pueden estar relacionadas monotrópicamente. Para confirmar esto adicionalmente, se llevó a cabo un experimento de vinculación de suspensión a TA en n-propanol, que previamente había proporcionado la forma D (referencia) a partir del API bruto. La figura 15B muestra la superposición de los patrones de XRPD de las formas A, D y la forma sólida final de GDC-0077 obtenida después de suspender las formas A y D (mezcla 1:1) durante la noche en n-propanol (TA). La forma D (referencia) se convierte en la forma A en la suspensión. La figura 15B muestra el patrón de XRPD de la forma sólida aislada de la suspensión después de 12 h de agitación, que se corresponde con el de la forma A. Esto confirma que la forma D se convierte en la forma A. En otras palabras, la forma A es la forma más estable entre TA y 214 °C.

La figura 17 muestra el panorama de formas sólidas para GDC-0077 y proporciona una instantánea exhaustiva de las diferentes formas sólidas identificadas por medio de cribado ultrarrápido y durante la optimización de la cristalización. El panorama de formas, como se muestra en la figura, muestra la transformación de fase entre las diferentes formas y detalla las condiciones experimentales que permiten estas transformaciones como guía para la cristalización y aumento de escala de la forma apropiada. La XRPD (figura 4) y la RMN de estado sólido (figuras 7A y 7B confirmaron la forma A. La figura 7A muestra los espectros de RMNes (resonancia magnética nuclear de estado sólido) de <sup>13</sup>C de la forma I anhidra (forma A) de GDC-0077. La figura 7B muestra la RMNes de <sup>19</sup>F de la forma I anhidra (forma A) de GDC-0077. En la figura 6 se incluyen trazados de DSC y TGA de análisis térmico. En base a una pérdida de peso insignificante y a la ausencia de cualquier acontecimiento de deshidratación antes de la fusión a 212 °C, se confirma que la forma A es anhidra. Los datos de microscopía (SEM y PLM) se muestran en las figuras 5A y 5B, donde las partículas de API de la forma de GDC-0077 parecen ser de tipo placa. La tabla 4 muestra los datos de distribución del tamaño de partícula (PSD) para sonicación durante 5, 15 y 30 segundos. Los datos de sorción de agua de la forma I anhidra (forma A) de GDC-0077 se muestran en la figura 8. El compuesto absorbe una humedad insignificante (0,25 % p/p) hasta un 90 % de HR (25 °C).

**Tabla 4.** Distribución del tamaño de partícula (PSD) para la forma A de GDC-0077 en función del tiempo de sonicación.

Muestra	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)	D[4,3] (µm)
Forma A de GDC-0077	4,76	27,73	208,16	74,60
5 s de sonicación	3,24	14,87	40,92	19,09
15 s de sonicación	2,70	10,93	27,59	13,44

#### Efecto de la reducción de tamaño en la forma A

La molienda de la forma A puede optimizar determinadas propiedades FC. Se molió un lote a escala aumentada de forma A y también se colocó en estudios de estabilidad (40 °C/75 % de HR, 25 °C/60 % de HR, viales abiertos). También se molieron tres lotes más, que se comportaron de forma similar tras la molienda. Se caracterizó un lote representativo molido y se determinó la forma física. Se suspendió este lote en etanol al 100 % para obtener la forma A y se molió usando un molino de chorro durante 3,5 h con una presión de 60 psi. Se descubrió que el rendimiento fue del 91 %. Se determinó que el análisis del tamaño de partícula (PSD) fue D10 = 0,7 µm, D50 = 2,7 µm, D90 = 6,7 µm. Después de la molienda, se estabilizó una porción del lote de API (ingrediente farmacéutico activo, es decir, GDC-0077) a 40 °C/75 % de HR y 25 °C/60 % de HR en viales abiertos. Se recopilaron datos de estado sólido a las 4 y 8 semanas para evaluar el efecto de la temperatura y la humedad sobre la forma física. Se caracterizaron las muestras molidas y estabilizadas mediante XRPD, PLM, DSC, TGA, análisis de sorción de agua y análisis de área de superficie. Se realizaron ejecuciones de DSC en modo modulado usando bandejas no herméticamente selladas, una velocidad de calentamiento de 1 °C/min de 0-175 °C, amplitud de modulación de ±1 °C y un período de 60 segundos.

Para caracterizar los efectos de la molienda por medio de XRPD, el análisis térmico y la sorción de agua mostraron que la forma permanece inalterada durante la molienda, pero los recuentos de referencia parecen haber experimentado un incremento junto con una disminución en la resolución de los picos. La imagen de PLM (figura 16A) muestra que los cristalizados tienen un tamaño uniforme y del orden de aproximadamente 5 µm, lo que corrobora los datos de PSD y demuestra que la forma A de GDC-0077 molida permanece estable tras la molienda. La indicación de generación de desorden es más obvia en el trazado de DSC, donde se observa una pequeña exoterma a 113 °C (recuadro de la figura 16B), seguida por la endoterma de fusión de la forma A a 214 °C (figura 16B). Esta endoterma se puede atribuir al desorden, que lo más probablemente se encuentra en la superficie, como es el caso de los materiales molidos. La MDSC (calorimetría diferencial de barrido modulada) no reveló una temperatura de transición vítrea (Tg), pero la mera ausencia de una Tg no descarta la posibilidad de amorfización superficial, ya que la superficie altamente móvil y desordenada tiende a cristalizar casi instantáneamente a la Tg. La pérdida de peso, antes de la fusión, es mayor para el material molido en comparación con el lote no molido, debido a la generación de desorden medido por termogravimetría (TGA). La molienda genera un marcado incremento (10X) del área de superficie de 0,78 a 6,68 m<sup>2</sup>/g tras la molienda (tabla 5). Se descubrió que esta área de superficie determinada por análisis BET era el doble de la generada simplemente teniendo en cuenta el procedimiento de dinámica de fluidos de diámetro medio de Sauter (D3,2) para definir el tamaño de partícula, que fue de 3,42 m<sup>2</sup>/g. Esto indica que la generación de desorden en la superficie contribuye al marcado incremento del área de superficie. Además, se observa un incremento de un 1 % p/p en la absorción de humedad en el perfil de sorción de agua del lote molido cuando se compara con el material no molido (ganancia de peso de un 0,25 % hasta un 90 % de HR, figura 8), lo que confirma adicionalmente la presencia de desorden tras la molienda.

**Tabla 5** Área de superficie de GDC-0077 molido y no molido.

GDC-0077	Superficie BET (m <sup>2</sup> /g)
No molido	0,78 ± 0,03
Molido a chorro	6,68 ± 0,16

Los patrones de XRPD, DSC y TGA de muestras molidas en los puntos temporales T0, 4 y 8 semanas muestran que la forma física de GDC-0077 permanece inalterada en condiciones de estabilidad de estrés (viales abiertos), como es evidente a partir de la XRPD. La reducción o desaparición del desorden inducido por la molienda tras la exposición a la humedad es evidente por la disminución de  $\Delta H$  (25 °C/60 % de HR) o la ausencia completa de la endoterma de recristalización (40 °C/75 % de HR) en las muestras de estabilidad por DSC. Esto no es inesperado, ya que el recocido o la recristalización de una fase desordenada se puede producir tras la exposición a la humedad, que actúa como plastificante. Por tanto, la forma A de GDC-0077 muestra desorden inducido por la molienda, pero la forma cristalina permanece inalterada tras la reducción de tamaño. Se especula que el desorden está relacionado con la superficie y se reduce/recuece a la forma cristalina tras la exposición a la humedad. La forma física permanece estable en condiciones abiertas hasta 8 semanas a 40 °C/75 % de HR y 25 °C/60 % de HR.

PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO Las referencias a procedimientos de tratamiento en los párrafos posteriores de esta descripción se deben interpretar como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal por tratamiento.

Las formas cristalinas de GDC-0077 detalladas en el presente documento son útiles para tratar a un paciente humano o animal que padece una enfermedad o trastorno que surge de un crecimiento, función o comportamiento celular anómalo asociado con PI3K, tal como cáncer, por lo que se les puede tratar por un procedimiento que comprende la administración al mismo de un polimorfo cristalino de GDC-0077 detallado en el presente documento (por ejemplo, anhidrato cristalino forma A, anhidrato cristalino forma D (referencia) o trihidrato cristalino forma B (referencia)). A un paciente humano o animal que padece cáncer también se le puede tratar por un procedimiento que comprende la administración al mismo de un polimorfo cristalino de GDC-0077 detallado en el presente documento. De este modo, se puede mejorar la afección del paciente.

Los procedimientos de la invención también incluyen tratar un cáncer seleccionado de mama, de ovario, de cuello del útero, de próstata, de testículos, de aparato genitourinario, de esófago, de laringe, glioblastoma, neuroblastoma, de estómago, de piel, queratoacantoma, de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), carcinoma microcítico, adenocarcinoma de pulmón, de huesos, de colon, adenoma, de páncreas, adenocarcinoma, de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y conductos biliares, carcinoma de riñón, pancreático, trastornos mielocíticos, linfoma, de tricoleucocitos, de cavidad bucal, nasofaríngeo, de faringe, de labio, de lengua, de boca, de intestino delgado, de colon-recto, de intestino grueso, de recto, de cerebro y de sistema nervioso central, leucemia hodgkiniana, de bronquios, de tiroides, de hígado y conductillo biliar intrahepático, hepatocelular, gástrico, glioma/glioblastoma, endometrial, melanoma, de riñón y de pelvis renal, de vejiga urinaria, de cuerpo uterino, de cuello uterino, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica, leucemia linfática crónica (LLC), leucemia mielocítica, de cavidad oral y faringe, linfoma no hodgkiniano, melanoma y adenoma de colon vellosos.

En base al análisis de expresión, el análisis inmunohistoquímico y el perfil de la línea celular, las neoplasias malignas de colon, mama, cuello uterino, estómago, pulmón y mieloma múltiple tienen más probabilidades de responder a los moduladores o inhibidores de PI3K.

#### 45 Politerapia

Los polimorfos de GDC-0077 se pueden emplear solos o en combinación con agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento, tal como inflamación o un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). En determinados modos de realización, un polimorfo cristalino de GDC-0077 detallado en el presente documento (por ejemplo, anhidrato cristalino forma A, anhidrato cristalino forma D (referencia) o trihidrato cristalino forma B (referencia) se combina en una formulación de combinación farmacéutica, o pauta posológica como politerapia, con un segundo compuesto terapéutico adicional que tiene propiedades antiinflamatorias o antihiperproliferativas o que es útil para tratar una inflamación, trastorno de respuesta inmunitaria o trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). El agente terapéutico adicional puede ser un inhibidor de CDK4/6, inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de JAK, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, agente quimioterápico, un potenciador de la apoptosis, un factor neurotrópico, un agente para tratar una cardiopatía, un agente para tratar una hepatopatía, un agente antivírico, un agente para tratar trastornos sanguíneos, un agente para tratar la diabetes y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia. El segundo agente terapéutico puede ser un agente antiinflamatorio AINE. El segundo agente terapéutico puede ser un agente quimioterápico. El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o pauta posológica tiene preferentemente actividades complementarias a GDC-0077, de modo que no se ven afectados

de forma adversa entre sí. Dichos compuestos están presentes de manera adecuada en combinación en cantidades que son eficaces para el propósito previsto. En un modo de realización, una composición de la presente invención comprende un polimorfo cristalino de GDC-0077 detallado en el presente documento (por ejemplo, anhídrido cristalino forma A, anhídrido cristalino forma D o trihidrato cristalino forma B) (referencia), en combinación con un agente terapéutico tal como un inhibidor de CDK4/6.

La politerapia se puede administrar como una pauta simultánea o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la coadministración, usando formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, en la que preferentemente existe un período de tiempo durante el que ambos (o todos los) agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

Las dosificaciones adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados anteriores son las usadas actualmente y se pueden reducir debido a la acción combinada (sinergia) del agente recién identificado y otros agentes o tratamientos terapéuticos.

La politerapia puede proporcionar "sinergia" y demostrar ser "sinérgica", es decir, el efecto logrado cuando los ingredientes activos usados conjuntamente es mayor que la suma de los efectos que resultan de usar los compuestos por separado. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos: (1) se coformulan y administran o suministran simultáneamente en una formulación de dosificación unitaria combinada; (2) se suministran por alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por alguna otra pauta. Cuando se suministran en un tratamiento de alternancia, se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran secuencialmente, por ejemplo, por diferentes inyecciones en jeringuillas separadas, pastillas o cápsulas separadas, o infusiones separadas. En general, durante el tratamiento de alternancia, se administra secuencialmente una dosificación eficaz de cada ingrediente activo, es decir, en serie, mientras que, en la politerapia, las dosificaciones eficaces de dos o más ingredientes activos se administran conjuntamente.

En un modo de realización particular de tratamiento, un polimorfo cristalino de GDC-0077 detallado en el presente documento (por ejemplo, anhídrido cristalino forma A, anhídrido cristalino forma D (referencia) o trihidrato cristalino forma B) (referencia), se puede combinar con otros agentes terapéuticos, hormonales o de anticuerpos tales como los descritos en el presente documento, así como combinarse con tratamiento quirúrgico y radioterapia. Las politerapias de acuerdo con la presente invención comprenden, por tanto, la administración de un polimorfo cristalino de GDC-0077 detallado en el presente documento (por ejemplo, anhídrido cristalino forma A, anhídrido cristalino forma D o trihidrato cristalino (referencia)) y el uso de al menos otro procedimiento de tratamiento del cáncer. Las cantidades del polimorfo cristalino de GDC-0077 y del/de los otro(s) agente(s) terapéutico(s) farmacéuticamente activo(s) y los momentos de administración relativos se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

Los agentes terapéuticos adicionales empleados en combinación con un polimorfo cristalino de GDC-0077 detallado en el presente documento (por ejemplo, anhídrido cristalino forma A, anhídrido cristalino forma D (referencia) o trihidrato cristalino forma B (referencia)), incluyen 5-FU, docetaxel, eribulina, gemcitabina, cobimetinib, ipatasertib, paclitaxel, tamoxifeno, fulvestrant, GDC-0810, dexametasona, palbociclib, bevacizumab, pertuzumab, trastuzumab emtansina, trastuzumab y letrozol.

En algunos modos de realización se proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un polimorfo cristalino de GDC-0077 detallado en el presente documento (por ejemplo, anhídrido cristalino forma A, anhídrido cristalino forma D (referencia) o trihidrato cristalino forma B (referencia)). En algunos modos de realización, el cáncer es un cáncer de mama. En algunos modos de realización, el cáncer es un cáncer de mama positivo para receptor hormonal (HR+). En algunos modos de realización, el cáncer es un cáncer de mama positivo para receptor de estrógenos (ER+). En algunos modos de realización, el cáncer es un cáncer de mama HER2-negativo. En algunos modos de realización, el cáncer es un cáncer de mama HR+ metastásico. En algunos modos de realización, el cáncer es un cáncer de mama avanzado HR-positivo y HER2-negativo. En algunos modos de realización, el cáncer es un cáncer de mama HER2-negativo, ER-negativo y negativo para receptor de progesterona (PR). En algunos modos de realización, el sujeto es un ser humano. En algunos modos de realización, el sujeto es una mujer posmenopáusica. En algunos modos de realización, el subtipo de cáncer de mama es basal o luminal. En algunos modos de realización, el cáncer tiene una mutación en PIK3CA. En algunos modos de realización, el cáncer expresa un mutante de PIK3CA seleccionado de E542K, E545K, Q546R, H1047L y H1047R. En algunos modos de realización, el cáncer expresa un mutante de PTEN.

En algunos de estos modos de realización, el procedimiento de tratamiento del cáncer (por ejemplo, cáncer de mama) comprende además administrar al sujeto uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunos modos de realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de un inhibidor de CDK4/6 (por ejemplo, palbociclib, ribociclib y abemaciclib), un degradador selectivo del receptor de estrógeno (SERD) (por ejemplo, fulvestrant) y un inhibidor de la aromatasa (por ejemplo, letrozol). En algunos modos de realización, el agente terapéutico adicional es palbociclib. En algunos modos de realización, el agente terapéutico adicional es

fulvestrant. En algunos modos de realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son palbociclib y letrozol.

Un aspecto de la invención es un anhidrato cristalino forma A de GDC-0077 detallado en el presente documento o una composición farmacéutica que comprende un anhidrato cristalino forma A de GDC-0077 detallado en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer. En algún modo de realización, el cáncer es un cáncer de mama HR-positivo y HER2-negativo que expresa una mutación en PIK3CA. En algunos modos de realización, los polimorfos para su uso comprenden además uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, fulvestrant, palbociclib y/o letrozol).

En el presente documento también se divulga el uso de un polimorfo cristalino de GDC-0077 detallado en el presente documento (por ejemplo, anhidrato cristalino forma A, anhidrato cristalino forma D (referencia) o trihidrato cristalino forma B (referencia)), o una composición farmacéutica que comprende un polimorfo cristalino de GDC-0077 detallado en el presente documento (por ejemplo, anhidrato cristalino forma A, anhidrato cristalino forma D (referencia) o trihidrato cristalino forma B (referencia)), en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del cáncer. En algún modo de realización, el cáncer es un cáncer de mama HR-positivo y HER2-negativo que expresa una mutación en PIK3CA. En algunos modos de realización, los usos comprenden además uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, fulvestrant, palbociclib y/o letrozol).

## Composiciones y formulaciones farmacéuticas

Una forma polimorfa de GDC-0077, fórmula I, se puede formular de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar para su uso en una combinación terapéutica para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de trastornos hiperproliferativos en mamíferos, incluyendo seres humanos. La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende GDC-0077 en asociación con uno o más vehículos, deslizantes, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los vehículos, diluyentes, deslizantes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes y agua.

Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos de disolución y mezclado convencionales. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para posibilitar el cumplimiento por parte del paciente de la pauta prescrita.

La composición (o formulación) farmacéutica para su aplicación se puede envasar en una variedad de modos dependiendo del procedimiento usado para administrar el fármaco. En general, un artículo para su distribución incluye un recipiente que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como frascos (de plástico y vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico y cilindros de metal. El recipiente también puede incluir un ensamblaje a prueba de manipulación para evitar el acceso indiscreto al contenido del envase. Además, el recipiente tiene depositado en el mismo una ficha técnica que describe el contenido del recipiente. La ficha técnica también puede incluir advertencias apropiadas.

Las formulaciones farmacéuticas de una forma polimorfa de GDC-0077 se pueden preparar para diversas vías y tipos de administración con diluyentes, vehículos, excipientes, deslizantes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1995) 18.<sup>a</sup> edición, Mack Publ. Co., Easton, PA), en forma de una formulación liofilizada, polvo molido o una solución acuosa. Se puede llevar a cabo la formulación al mezclar a temperatura ambiente, al pH apropiado y en el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no sean tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero puede oscilar de aproximadamente 3 a aproximadamente 8.

La formulación farmacéutica es preferentemente estéril. En particular, las formulaciones que se van a usar para su administración *in vivo* deben ser estériles. Dicha esterilización se consigue fácilmente por filtración a través de membranas de filtración estériles.

La formulación farmacéutica habitualmente se puede almacenar como una composición sólida, un comprimido, una pastilla, una cápsula, una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se dosificarán y administrarán de una manera, es decir, en cantidades, concentraciones, pautas, ciclos, vehículos y vía de administración, consecuentes con la buena práctica médica. Los factores a tener en consideración en este contexto incluyen el trastorno particular que se trata, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, la pauta de administración y otros factores conocidos por los médicos.

Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones, tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, butilo, etanol o alcohol bencilico; alquilparabenos, tales como metil- o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y *m*-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como seroalbúmina, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos, tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos, tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos, incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes, tales como EDTA; glúcidos, tales como lactosa, sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales, tales como sodio; complejos de metal (por ejemplo, complejos Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos, tales como TWEEN™, incluyendo Tween 80, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG), incluyendo PEG400. Los ingredientes farmacéuticos activos también se pueden atrapar en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se divulgan en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.ª edición, (1995) Mack Publ. Co., Easton, PA. Se pueden encontrar otros ejemplos de formulaciones de fármacos en Liberman, H. A. y Lachman, L., eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, vol. 3, 2.ª ed., New York, NY.

Los comprimidos pueden comprender uno o más vehículos, deslizantes, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de celulosa microcristalina, lactosa, glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio.

Los deslizantes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar de dióxido de silicio, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, estearatos metálicos, aluminosilicato de sodio, benzoato de sodio, carbonato de calcio, silicato de calcio, almidón de maíz, carbonato de magnesio, talco sin amianto, Stear-O-Wet C, almidón, almidón 1500, laurilsulfato de magnesio, óxido de magnesio y combinaciones de los mismos.

Las formulaciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración detalladas en el presente documento. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. En general, las técnicas y formulaciones se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences 18.ª ed. (1995) Mack Publishing Co., Easton, PA. Dichos procedimientos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme y estrechamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y, a continuación, si fuera necesario, conformando el producto.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosas inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser una solución o una suspensión en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada a partir de un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, asimismo, se pueden usar ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

#### **Administración de composiciones farmacéuticas**

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar por cualquier vía apropiada para la afección que se va a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, parenteral (incluyendo técnicas subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, por inhalación, intradérmica, intratecal, epidural y por infusión), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica, tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. La formulación de los fármacos se analiza en Remington's Pharmaceutical Sciences 18.ª ed. (1995) Mack Publishing Co., Easton, PA. Se pueden encontrar otros ejemplos de formulaciones de fármacos en Liberman, HA y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, vol. 3, 2.ª ed., New York, NY. Para el tratamiento inmunosupresor local, los compuestos se pueden administrar por administración intralesional, que incluye la perfusión o la puesta en contacto de otro modo del injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se apreciará que la vía preferente puede variar, por ejemplo, con la afección del receptor. Cuando el compuesto se administra por vía oral, se puede formular como una pastilla, cápsula, comprimido, etc., con un vehículo, deslizante o excipiente farmacéuticamente aceptable. Si el compuesto se administra por vía parenteral, se puede formular con un vehículo o diluyente parenteral farmacéuticamente

aceptable, y en una forma inyectable de dosificación unitaria, como se detalla a continuación.

Una dosis para tratar pacientes humanos puede oscilar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de una forma polimorfa de GDC-0077, tal como aproximadamente 2 mg a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 15 mg o aproximadamente 20 mg del compuesto. Se puede administrar una dosis una vez al día (QD), dos veces por día (BID) o con mayor frecuencia, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas (FC) y farmacodinámicas (FD), incluyendo absorción, distribución, metabolismo y excreción del compuesto particular. Además, los factores de toxicidad pueden influir en la dosificación y pauta posológica de administración. Cuando se administra por vía oral, la píldora, cápsula o tableta se puede ingerir dos veces al día, diariamente o con menor frecuencia, tal como semanalmente o una vez cada dos o tres semanas durante un período de tiempo específico. La pauta se puede repetir durante una serie de ciclos de tratamiento.

### Ejemplos

Ejemplo 1 Aislamiento y características fisicoquímicas de (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida, GDC-0077

El GDC-0077 se preparó de acuerdo con los documentos WO 2017/001645, US 2017/0015678.

Se suspendieron (S)-3-(9-bromo-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-2-il)-4-(difluorometil)oxazolidin-2-ona (600 mg, 1,50 mmol), L-alanina (267 mg, 3,00 mmol), yoduro cuproso (57 mg, 0,30 mmol) y fosfato de potasio tribásico (637 mg, 3,00 mmol) en dimetilsulfóxido (6,0 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 2 horas. Tras dejar enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron dimetilsulfóxido (4,0 ml), cloruro de amonio (480 mg, 9,00 mmol) y trietilamina (3,1 ml, 22,5 mmol). A la suspensión agitada resultante se le añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (5,10 g, 13,5 mmol), en porciones durante 5 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, se filtró a través de Celite®, lavando con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de disolvente: 0-5 % de metanol en diclorometano) y, a continuación, por cromatografía de fluidos supercríticos quiral para proporcionar 294 mg (46 %) de GDC-0077 como un sólido blanquecino. CLEM (ESI):  $R_T$  (min) = 2,89 [M+H]<sup>+</sup> = 408, procedimiento = A; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (s. a., 1H), 7,18 (s, 1H), 7,00 (s. a., 1H), 6,71 (t, *J* = 55,9 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,02-4,89 (m, 1H), 4,63-4,52 (m, 2H), 4,39-4,30 (m, 4H), 3,76 (quinteto, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

La forma A (anhidrato) de GDC-0077 se obtuvo suspendiendo GDC-0077 en etanol a 50 °C durante 4 horas y, a continuación, evaporando el solvente bajo purga de nitrógeno para dar la forma A altamente cristalina. El termograma de DSC mostró una transición endotérmica con un inicio a ~212-214 °C con un calor de fusión asociado de ~107 J/g. La solubilidad en agua de la forma A a temperatura ambiente es de 30,8 µg/ml a un pH de 7,06. La forma trihidrato se obtuvo suspendiendo la forma A en agua DI durante 4 días (TA), centrifugando la suspensión para eliminar el sobrenadante y, a continuación, secando el sólido a TA durante algunas horas.

La granulación en seco de la forma A de GDC-0077 usando un compactador de rodillos fue seguida por una operación de formación de comprimidos. Los ingredientes adicionales en los comprimidos incluyeron celulosa microcristalina (Avicel® PH 102, FMC BioPolymer), lactosa (FastFlo® 316, Foremost Farms USA), glicolato sódico de almidón (EXPLOTAB®, JRS Pharma) y estearato de magnesio (Hyqual®, Macron Fine Chemicals).

### Ejemplo 2 Cribado ultrarrápido (HTS) de polimorfos

Se llevó a cabo un HTS automatizado en placas de 96 pocillos usando el sistema Symyx CM2 (Freeslate Inc., CA) para identificar formas polimórficas potenciales para GDC-0077. Se añadieron aproximadamente 20 mg de API a cada pocillo, a los que se añadieron 800 µl (microlitros) de disolvente (puro o mezcla) y se agitó la suspensión durante 2 horas a 50 °C. Los disolventes incluyeron agua, 1,2-dicloroetano, heptano, ciclohexano, etanol, 1-propanol, acetonitrilo, butilamina, nitrometano, 1,4-dioxano, benceno, perfluoroheptano, acetato de etilo, (trifluorometil)benceno, butan-2-ona (MEK), 1,2-dimetoxietano, 2-metiltetrahydrofurano, tetracloruro de carbono, dimetilacetamida, tetrahydrofurano (THF), acetona, anisol, tolueno y 2-etoxietanol. A partir de esta placa "maestra", se filtró el sobrenadante y se distribuyó en tres placas separadas para evaporación, precipitación mediante la adición de antidisolvente y enfriamiento controlado durante 8-10 h de 50-20 °C. Los detalles sobre los disolventes, así como de los antidisolventes, se describen en la figura 2. En todos los casos, se evaporaron o se sifonaron los disolventes residuales y se examinó el sólido usando microscopía de luz polarizada y difracción de rayos X en polvo. Se compararon los patrones de XRPD de resultados positivos cristalinis, seguido de un aumento de escala de los resultados positivos potencialmente "diferentes" y su caracterización.

Ejemplo 3 Vinculación de suspensión

5 Se prepararon mezclas de agua desionizada (DI) y etanol (alcohol absoluto) de diferentes composiciones que oscilaban de 0-100 % de agua y se midieron sus actividades del agua usando un medidor de actividad del agua. Se definieron experimentos de suspensión a TA en los que se añadieron mezclas 1:1 de formas trihidrato y anhídras de GDC-0077 (40 mg en total) a estas mezclas de disolventes (1,5 ml de líquido) y se agitaron a TA durante 4 días. Después de 4 días, se obtuvieron alícuotas de las muestras y se centrifugaron. Se analizaron los sólidos por XRPD y se analizó el sobrenadante para determinar la actividad del agua. Se suspendió una mezcla 1:1 de las formas A y D en propanol durante la noche a TA. Se centrifugó la suspensión y se analizó la forma sólida por XRPD.

Ejemplo 4 Difractometría de rayos X en polvo (XRPD) ambiente

15 Se recopilaron los patrones de XRPD con un difractómetro Rigaku SmartLab® (Rigaku Corp., Tokio, Japón) usando un haz incidente de radiación de  $K\alpha$  de Cu (1,541904 Å) generada usando óptica de haz cruzado (40 kV x 44 mA). Se empaquetaron las muestras de polvo de GDC-0077 usando el procedimiento de llenado superior sobre soportes de fondo cero y se adquirieron barridos a una velocidad de barrido de 1 o 3,0°/min y un tamaño de etapa de 0,02 o 0,04 °2 $\theta$  (2-zeta) en un intervalo de 2-40 °2 $\theta$  en la configuración de haz paralelo o Bragg-Brentano (geometría de reflexión). Se analizaron los datos usando un programa informático comercial (JADE®, versión 9, Materials Data Inc., Livermore, CA).

Ejemplo 5 Análisis de sorción de agua

25 Se colocaron aproximadamente 5-6 mg de muestra de polvo en la bandeja de muestra de un analizador de sorción de agua automatizado (Q5000SA, TA Instruments, New Castle, DE) a 25 °C y un caudal de nitrógeno de 200 ml/min. Inicialmente se "secó" la muestra a 0 % de HR durante un total de 600 minutos (a 60 °C seguido de 25 °C), después de esto se sometió a un incremento progresivo de la HR de 0-90 %, en incrementos de un 10 % con un tiempo de permanencia de 240 minutos en cada HR, con un intervalo dm/dt de 0,001 % durante 30 minutos. Esto se siguió de una disminución progresiva de la HR en decrementos de un 10 % hasta un 0 % de HR, usando el mismo protocolo. Para las muestras de hidratos, se invirtió el proceso, manteniendo la HR inicial en un 90 %, seguido de una reducción progresiva escalonada hasta un 0 %, seguido de un incremento escalonado similar hasta volver a un 90 %. Esto se hizo para garantizar que el agua de hidratación se retuviera en el arranque del experimento.

Ejemplo 6 Actividad del agua

35 Se usó un Aqualab 4TEV (Decagon Devices, WA) como medidor de actividad del agua en el modo de sensor de capacitancia para adquirir datos a 25 ±0,2 °C para mezclas de disolventes y sobrenadantes de suspensión. Se calibró el instrumento usando estándares proporcionados por el proveedor (soluciones salinas saturadas) en el intervalo de  $a_w$  de 0,25-1. Todos los valores de  $a_w$  se obtienen después de la estabilización de tres lecturas consecutivas.

Ejemplo 7 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

45 Se analizaron aproximadamente 3-8 mg de muestra de polvo usando un DSC Q2000™ (TA Instruments, New Castle, DE) equipado con un accesorio de enfriamiento refrigerado. Se envasaron las muestras en bandejas no herméticas (Tzero™, bandejas de aluminio) y, típicamente, se calentaron de 20-250 °C bajo purga de nitrógeno seco. Se calibró el instrumento usando zafiro (valor de referencia) e indio (temperatura y constante de celda). Se analizaron los datos usando un programa informático comercial (Universal Analysis 2000, versión 4.7A, TA Instruments). Las condiciones experimentales y configuraciones de los bandejas son como sigue:

Ejemplo 8 Termogravimetría (TGA)

55 *Experimentos no isotérmicos:* En un analizador termogravimétrico (Discovery TGA, TA instruments), se calentaron 3-4 mg de muestras de GDC-0077 en una bandeja de aluminio abierta de TA a 350 °C a una tasa de calentamiento de 10 °C/min y TA a 350 °C bajo purga de nitrógeno seco. Se realizó la calibración de temperatura usando Alumel® y níquel. Se usaron pesas estándar de 100 mg y 1 g para la calibración de peso.

60 *Experimentos isotérmicos:* En un analizador termogravimétrico (Q500 TGA, TA instruments), se calentaron 3-4 mg de muestras de GDC-0077 en una bandeja de aluminio abierta de TA a 60 °C a una tasa de calentamiento de 10 °C/min y se mantuvieron isotérmicamente a 60 °C durante la noche. A continuación, se analizaron las muestras por XRPD o bien se dejaron equilibrar a TA durante 4 horas en la bandeja de muestra y, a continuación, se volvieron a procesar isotérmicamente a 60 °C usando los mismos parámetros experimentales mencionados anteriormente.

Ejemplo 9 Microscopia de luz polarizada (PLM)

Las muestras se dispersaron en aceite de silicona y se observaron bajo polarizadores cruzados de un microscopio Leica DM 4000B potenciado con vídeo equipado con una cámara CCD de alta resolución y una platina motorizada (Clemex Technologies Inc., Longueuil, Quebec, Canadá) con un aumento de 200X. Se adquirieron fotomicrografías usando el programa informático Clemex Vision PE (Clemex Technologies Inc., Longueuil, Quebec, Canadá).

#### 5 Ejemplo 10 Microscopía electrónica de barrido (SEM)

Se revistió por pulverización catódica la muestra de polvo en un soporte de SEM y, a continuación, se examinó usando un Phenom SEM de sobremesa (Nanoscience Instruments, Inc., AZ). Se adquirieron las micrografías a diferentes aumentos.

#### 10 Ejemplo 11 Análisis de distribución del tamaño de partícula (PSD)

15 Se realizó el análisis del tamaño de partícula usando un instrumento Malvern Mastersizer 2000 equipado con un accesorio de dispersión húmeda Hydros 2000SM (Malvern Instruments Ltd., Malvern, Reino Unido). Se pesaron ~30 mg de API en un vial y se añadió 1 ml de Span 85 al 0,1 % en heptano. Se sonicó el vial durante 5 segundos, se añadieron aproximadamente 0,3 ml al muestreador a una velocidad de agitación de 1500 rpm y se realizó una PSD con un oscurecimiento de un 10-20 %. A continuación, se sonicó la muestra durante 10 segundos más (un total de 15 segundos), se añadieron aproximadamente 0,3 ml al muestreador, se adquirió una imagen de PLM y se realizó la PSD. A continuación, se sonicó la misma muestra durante otros 15 segundos (un total de 30 segundos), se añadieron aproximadamente 0,3 ml, se tomó una foto de PLM y se realizó la PSD. A partir del estudio de sonicación, se eligió un período de sonicación apropiado. Se usaron las imágenes de PLM y PSD para determinar cuánta sonicación necesitaba la muestra para dispersar los grumos, pero evitar o minimizar la fractura de los cristales. Se pesaron tras muestras más de ~10 mg en viales y se añadió 1 ml de Span 85 al 0,1 % en heptano. Se sonicaron las muestras durante el período de sonicación determinado en el estudio de sonicación. El análisis de PSD final se realizó por triplicado usando el período de sonicación predeterminado. Se aclaró el instrumento dos veces con alcohol isopropílico (IPA) y una vez con heptano antes de llenarlo con Span 85 al 0,1 % en heptano para cada muestra. Después de que se hubiera analizado la última muestra, se aclaró el instrumento una vez con IPA.

#### 20 Ejemplo 12 Análisis de área de superficie

30 Se realizó la medición de área de superficie usando un Micromeritics ASAP 2460 con un accesorio Micromeritics Smart VacPrep (Micromeritics Instrument Corp., GA). Se pesó una muestra de 500 mg-1 g en un tubo ASAP 2460 vacío y se colocó en el Smart VacPrep, se desgasificó durante 24 horas en condiciones ambientales y, a continuación, se expuso a la adsorción de gas kriptón a 25 °C y una presión de mantenimiento de 100 mm Hg. Se realizó una medición de 11 puntos en el intervalo de presión relativa de 0,050-0,300 y se analizaron los datos usando el programa informático MicroActive proporcionado por el proveedor.

#### 35 Ejemplo 13 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de estado sólido (RMNes)

40 Todos los experimentos de RMNes de <sup>13</sup>C (a una velocidad de giro de 8 kHz) se llevaron a cabo usando el instrumento Bruker 500 MHz (Bruker BioSpin GmbH, Karlsruhe, Alemania). Los datos de <sup>13</sup>C se adquirieron usando una secuencia CP/TOSS. Se recopilaron barridos de 1-2 K para promediar la señal. Se usó un tiempo de contacto de 4 ms (milisegundos) y un retardo de reciclo de 5 segundos. Se usó la secuencia Spinal 64 para el desacoplamiento con una longitud de pulso de 5,3 microsegundos. Se empleó una longitud de pulso de 90 grados de <sup>1</sup>H de 2,9 microsegundos. Todos los experimentos de RMNes de <sup>19</sup>F (a velocidad de giro de 14 kHz) se llevaron a cabo usando el instrumento Bruker 500 MHz. Los datos de <sup>19</sup>F se adquirieron usando una secuencia CP. Se recopilaron barridos de 64-256 K para promediar la señal. Se usó un tiempo de contacto de 750 microsegundos y un retardo de reciclo de 7 segundos. Se empleó una longitud de pulso de 90 grados de <sup>1</sup>H de 3,54 microsegundos.

## REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo anhidrato cristalino de (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida, designado polimorfo de forma A, que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido usando un haz incidente de radiación de  $K\alpha$  de Cu (1,541904 Å) generada usando óptica de haz cruzado (40 kV x 44 mA) que tiene un pico característico expresado en grados 2-zeta a aproximadamente 5,7, 11,4, 17,2, 19,0, 19,7 y 24,4.

2. El polimorfo de forma A de la reivindicación 1, caracterizado por el patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la figura 4.

3. El polimorfo de forma A de la reivindicación 1 o 2 caracterizado por los picos de difracción de rayos X en polvo mostrados en el presente documento:

2-zeta	d(Å)	BG	Altura	% de H
5,734	15,3997	1099	93701	100,0
11,434	7,7324	1215	76458	81,6
17,162	5,1625	1535	25735	27,5
19,000	4,6671	1692	35455	37,8
19,684	4,5064	1692	19728	21,1
20,184	4,3959	1692	13315	14,2
24,390	3,6466	2257	20616	22,0
28,142	3,1683	2003	10879	11,6
34,681	2,5844	2243	18146	19,4

4. El polimorfo de forma A de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que una calorimetría diferencial de barrido DSC muestra una endoterma de fusión a 212 a 215 °C.

5. El polimorfo de forma A de la reivindicación 4, en el que la calorimetría diferencial de barrido DSC muestra una endoterma de fusión a aproximadamente 214 °C.

6. El polimorfo de forma A de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por los espectros de RMNes (resonancia magnética nuclear de estado sólido) de  $^{13}\text{C}$  mostrados en la figura 7A.

7. El polimorfo de forma A de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por los espectros de RMNes (resonancia magnética nuclear de estado sólido) de  $^{19}\text{F}$  mostrados en la figura 7B.

8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un polimorfo anhidrato cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo, deslizante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 en forma de un comprimido.

10. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 8 o 9, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz es de 1 a 100 mg.

11. Un procedimiento para preparar un polimorfo cristalino que comprende calentar una suspensión de (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida en etanol o n-propanol y, a continuación, enfriar la mezcla, con lo que se forma un polimorfo cristalino de forma A de acuerdo con la reivindicación 1 que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene un pico característico expresados en grados 2-zeta a aproximadamente 5,7, 11,4, 17,2, 19,0, 19,7 y 24,4.

12. El procedimiento de la reivindicación 11 en el que se usan etanol o n-propanol con agua.

13. El procedimiento de la reivindicación 11 o 12 en el que se usan etanol o n-propanol sin agua.

14. El procedimiento de la reivindicación 11 que comprende calentar una suspensión de (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida en etanol en presencia de menos de un 40 % de agua.

15. El polimorfo cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, para su uso en el tratamiento del cáncer.

5 16. El polimorfo cristalino o la composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 15, en el que el cáncer es un cáncer de mama HR-positivo y HER2-negativo que expresa una mutación en PIK3CA.

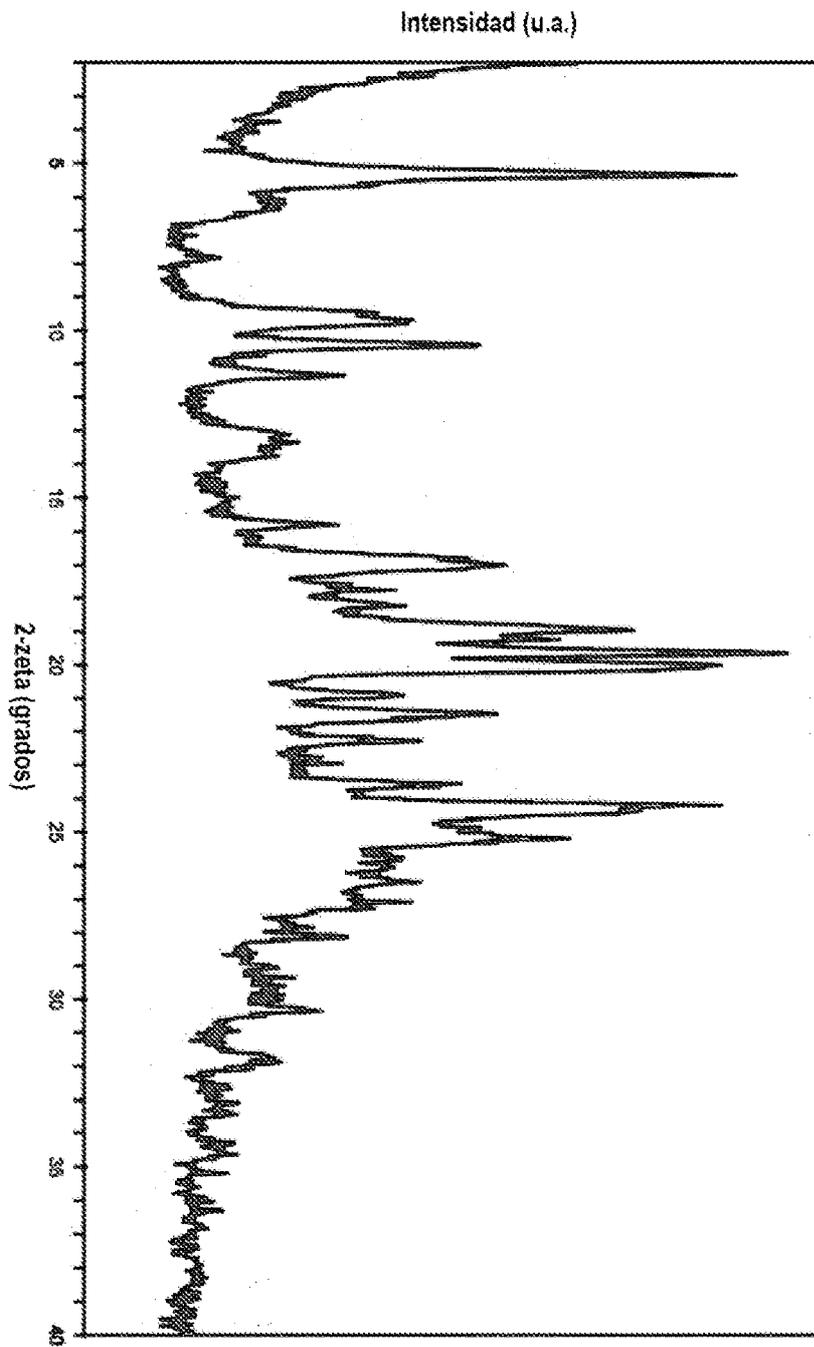


Fig. 1

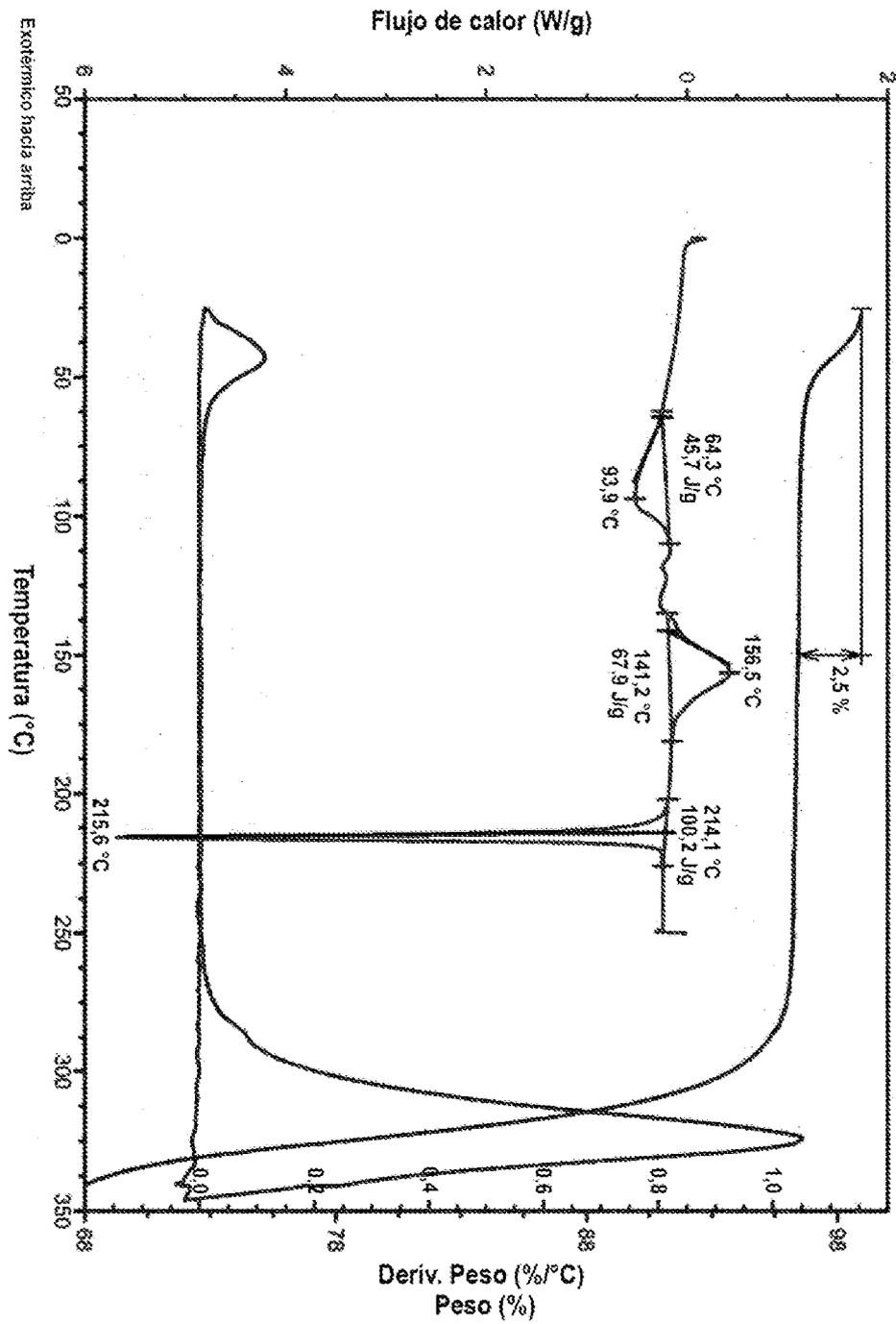


Fig. 2

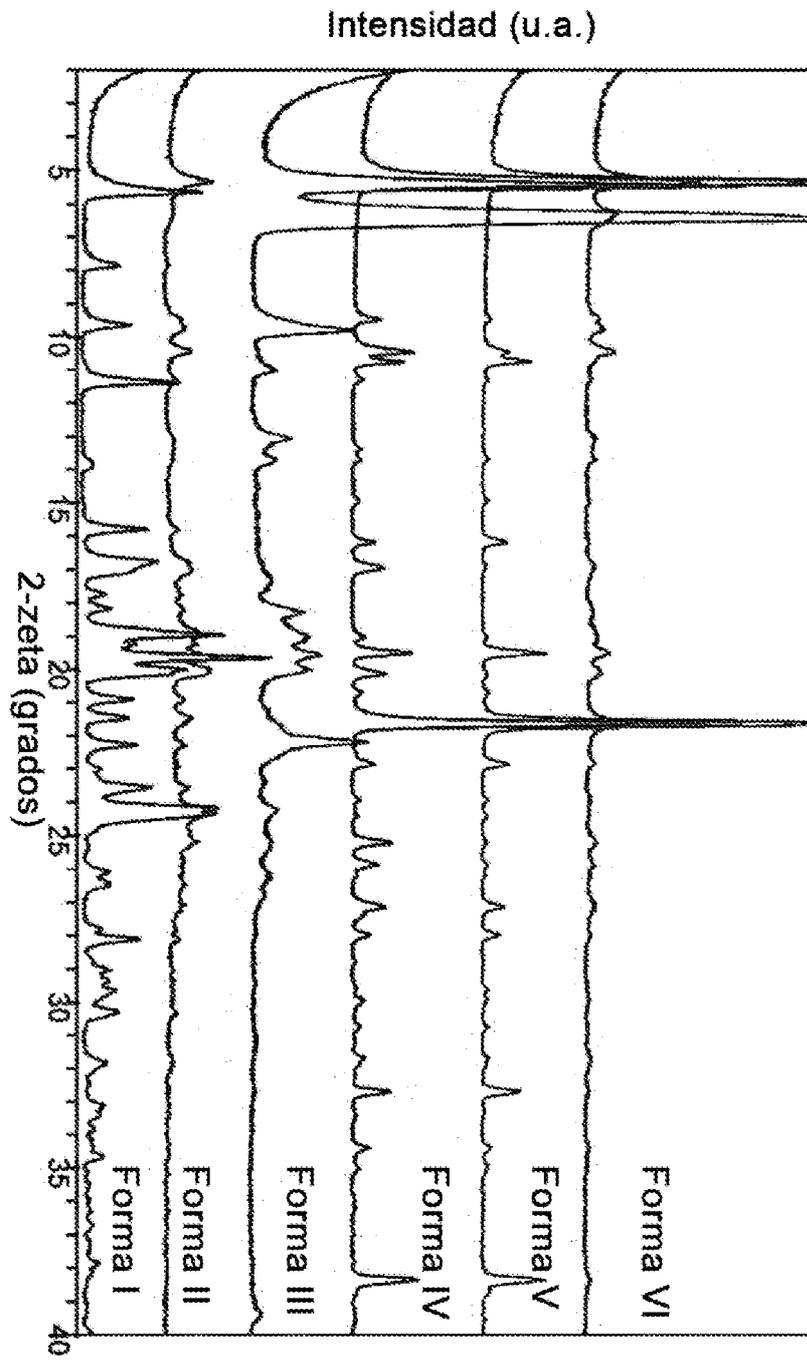


Fig. 3

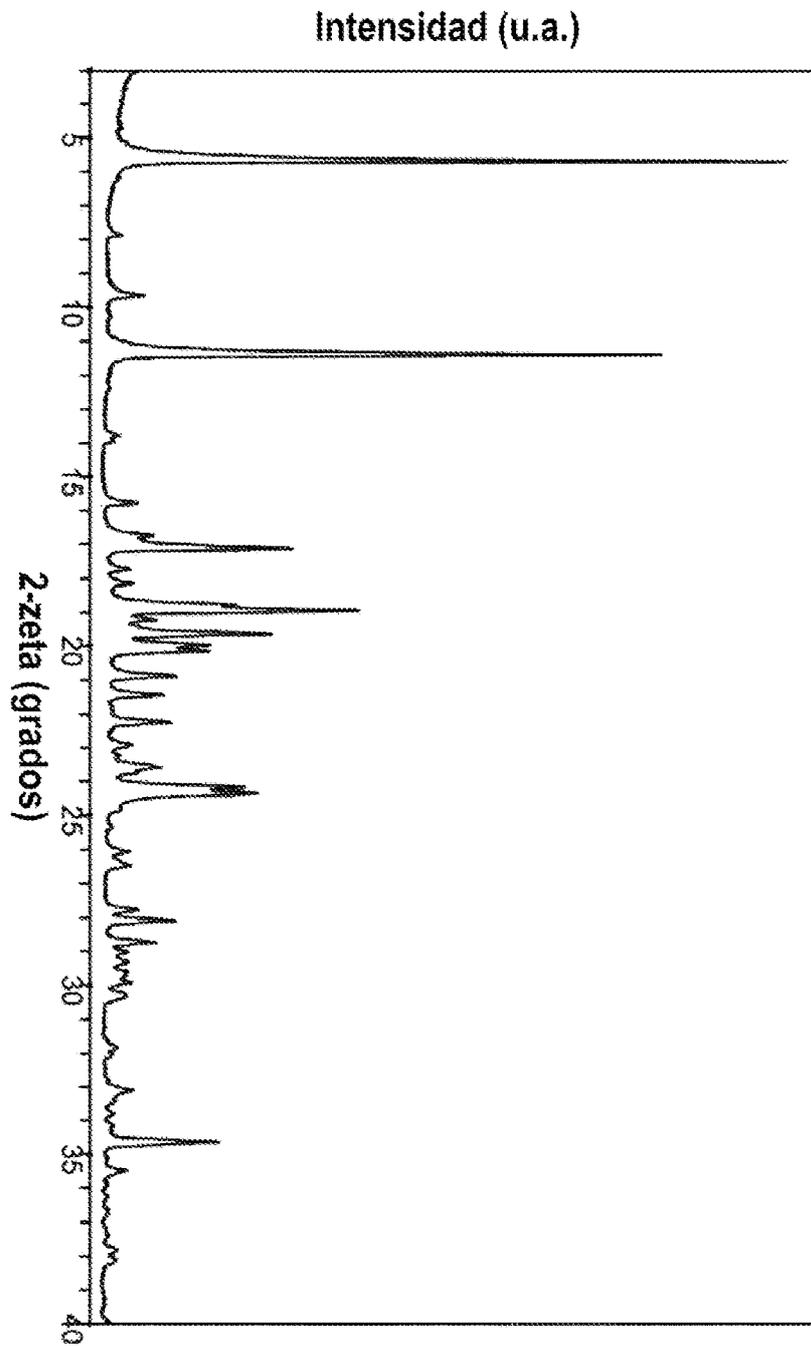
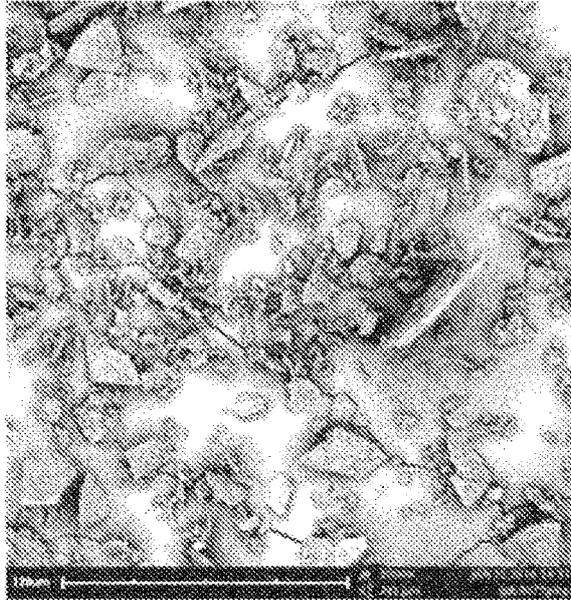
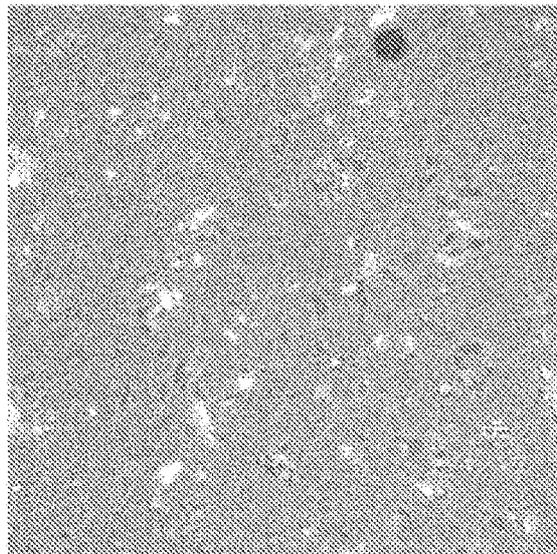


Fig. 4



**Fig. 5A**



**Fig. 5B**

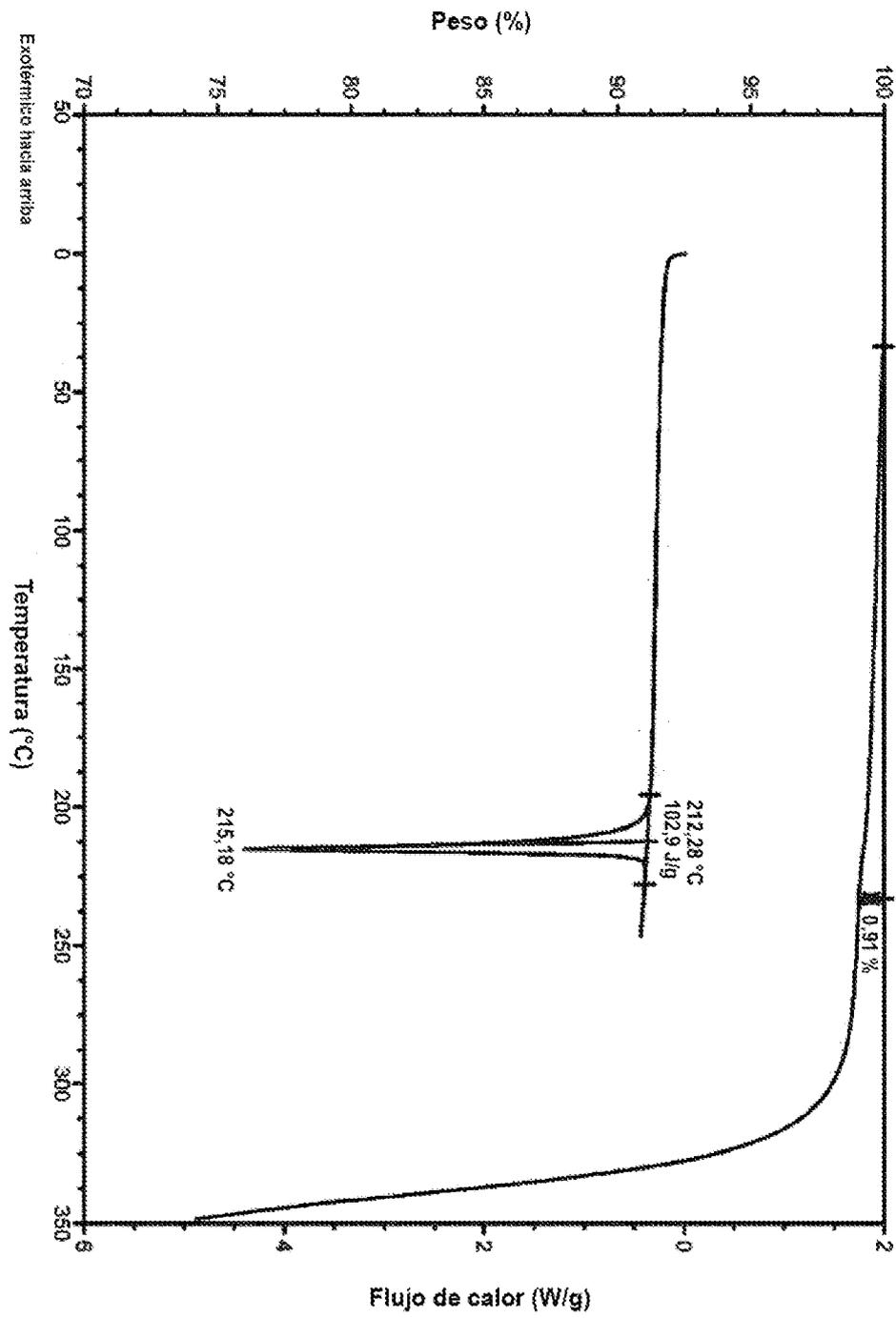


Fig. 6A

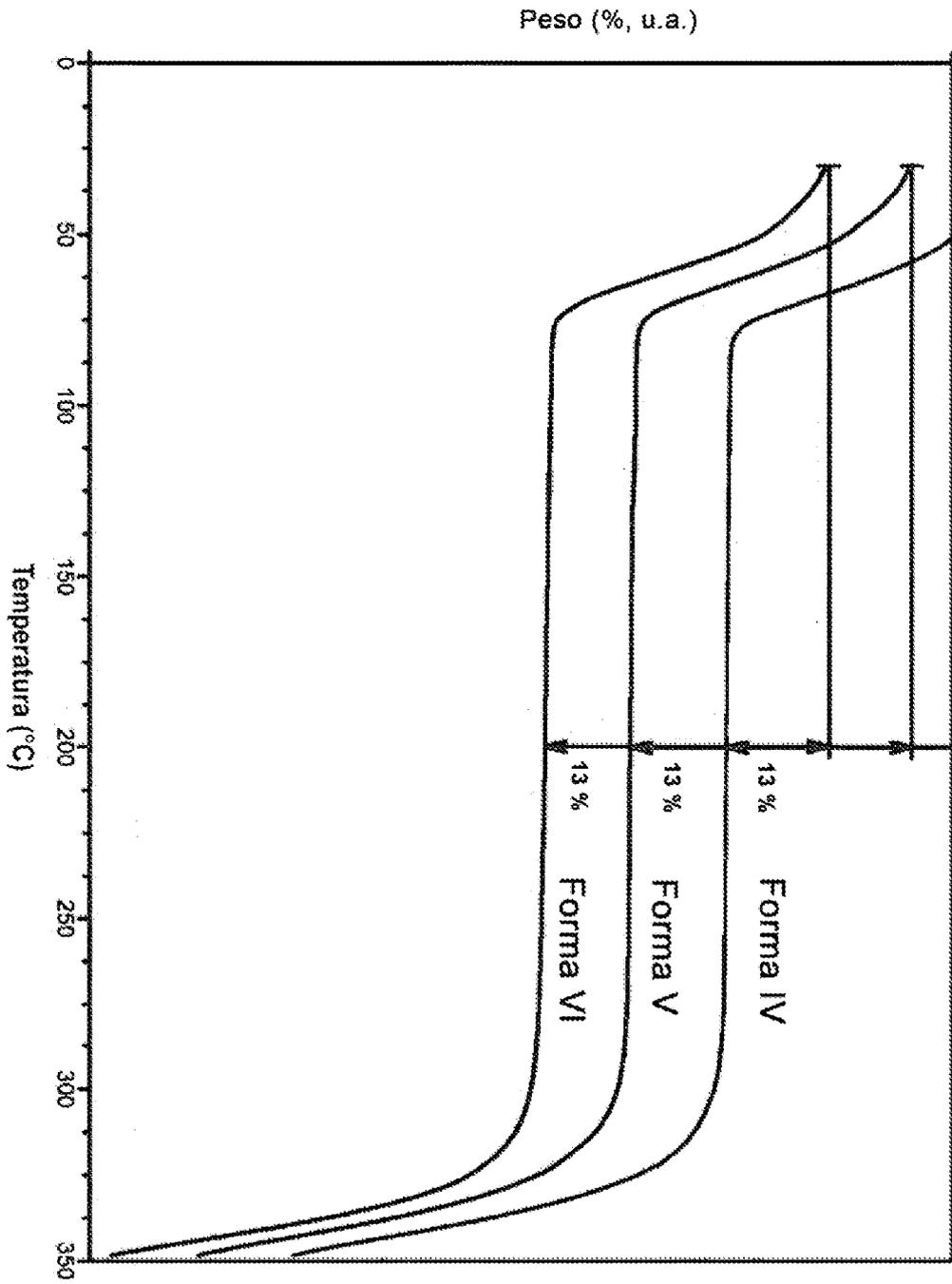


Fig. 6B

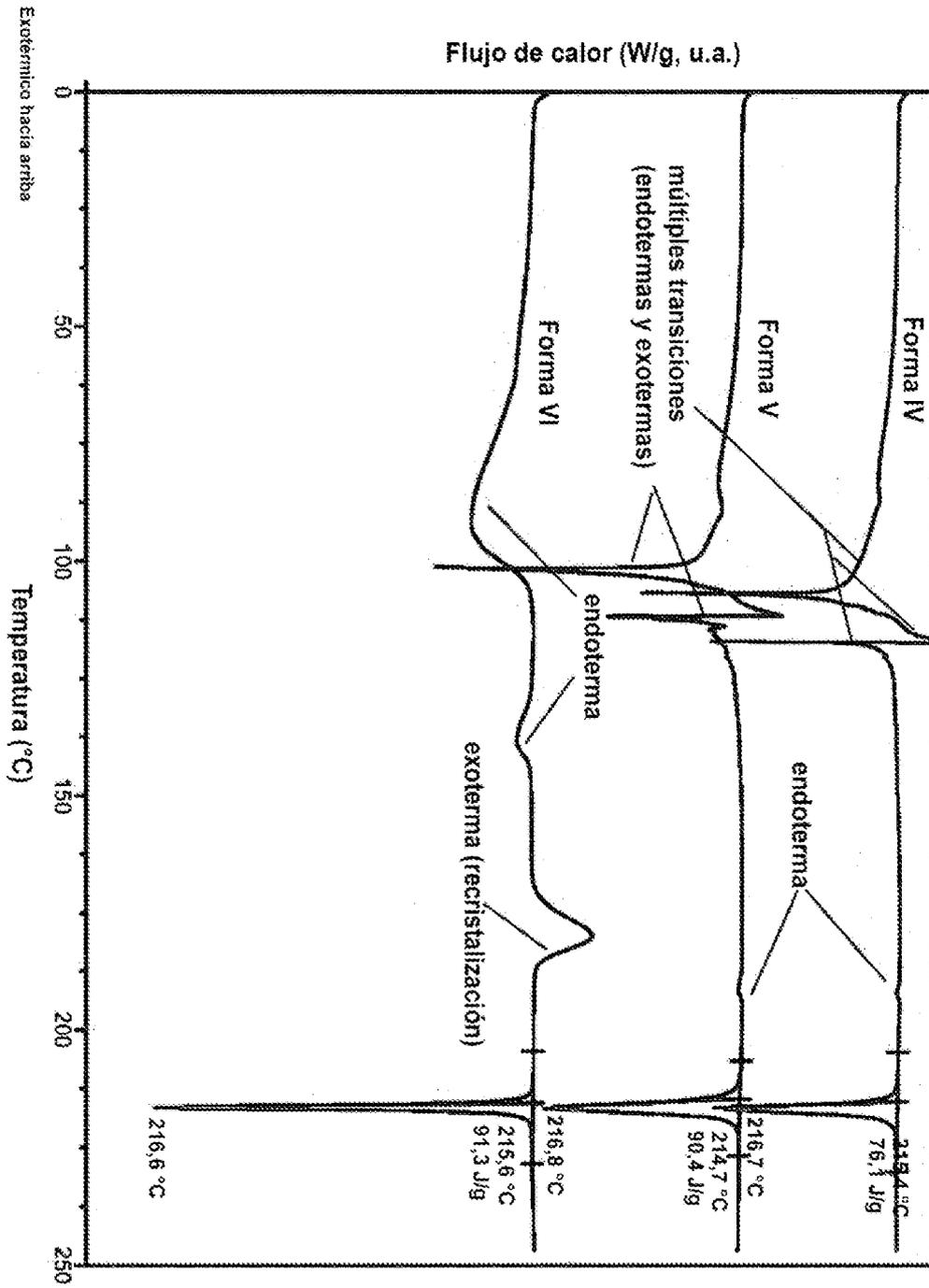


Fig. 6C

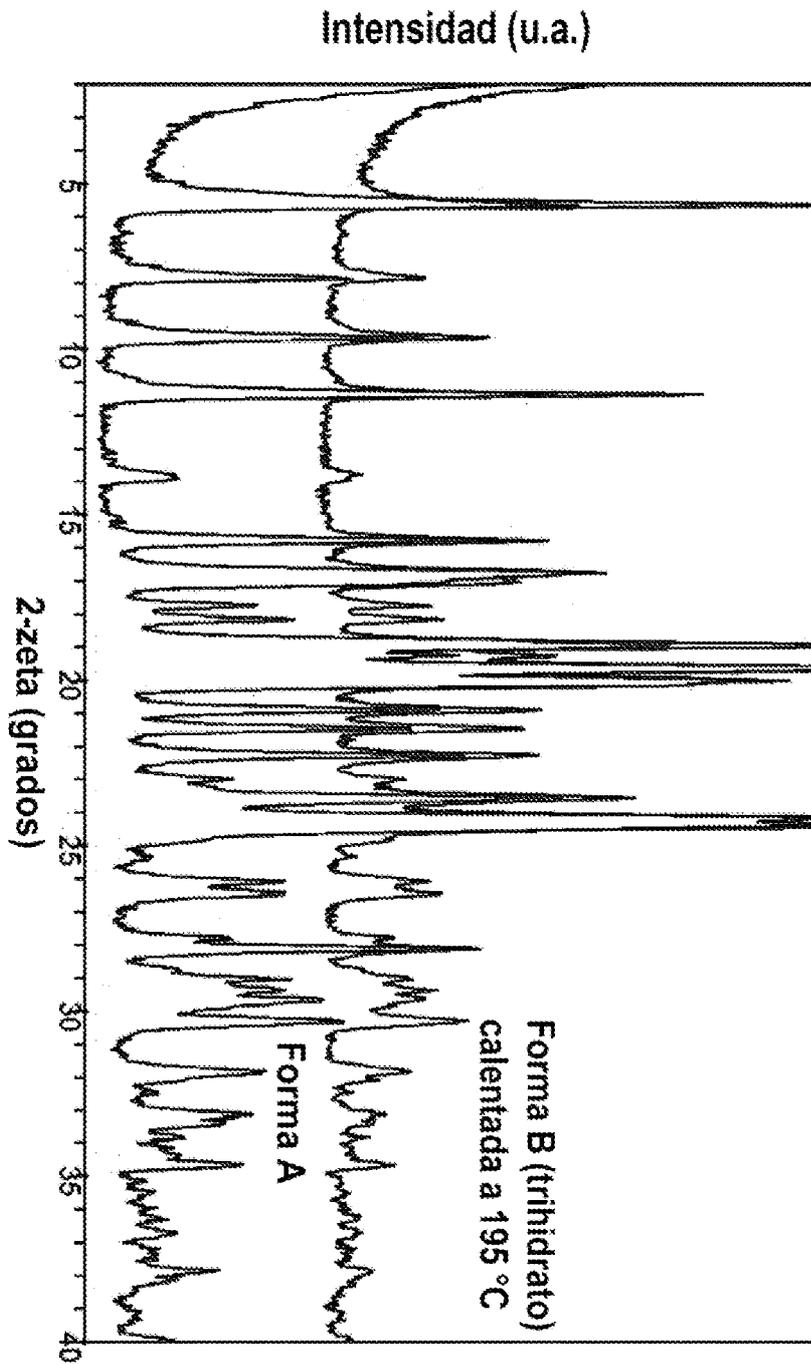


Fig. 6D

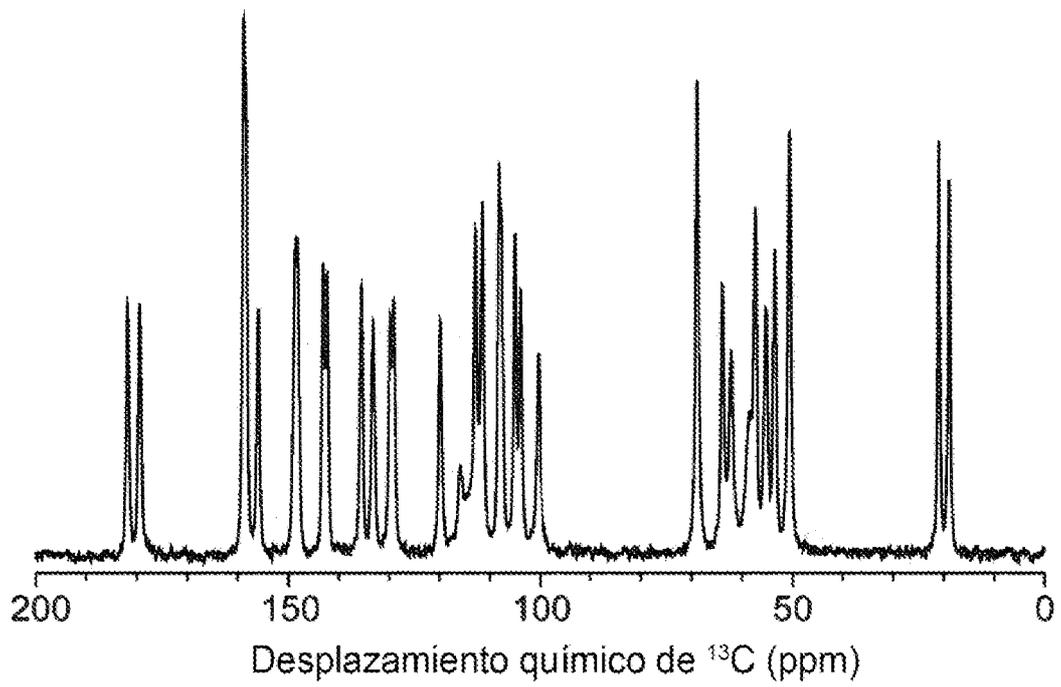


Fig. 7A

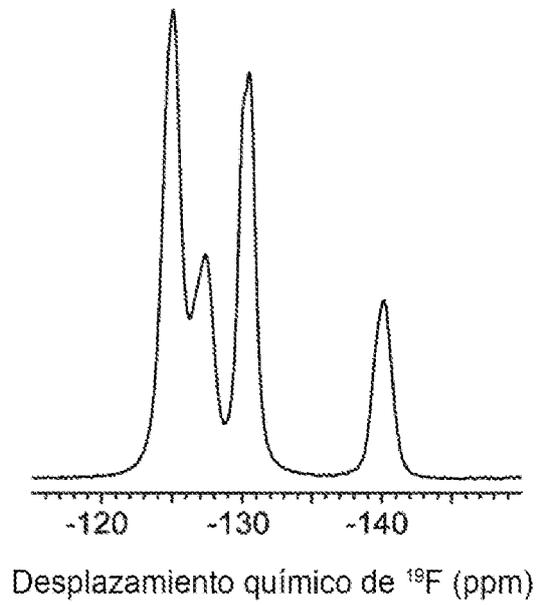


Fig. 7B

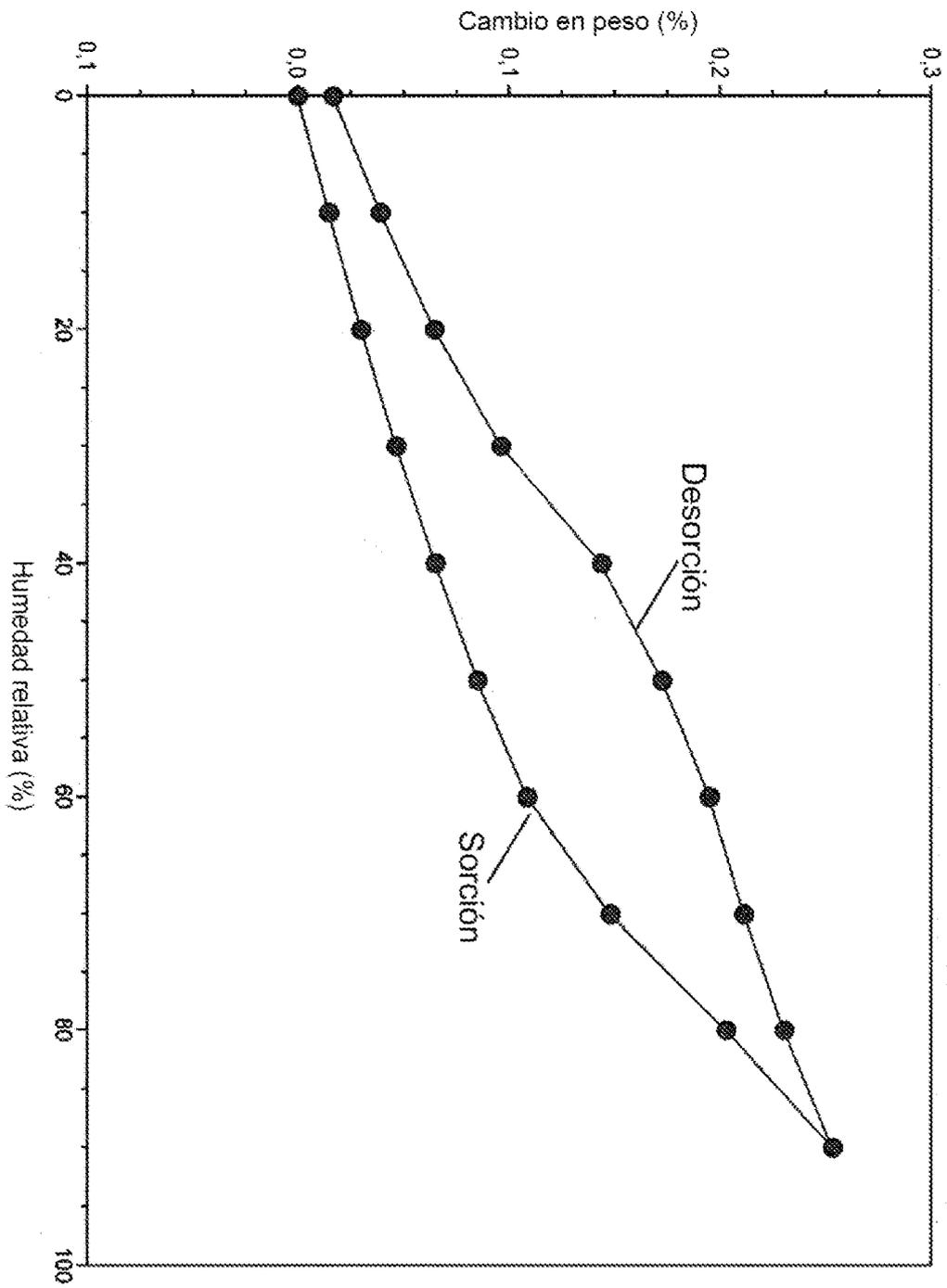


Fig. 8

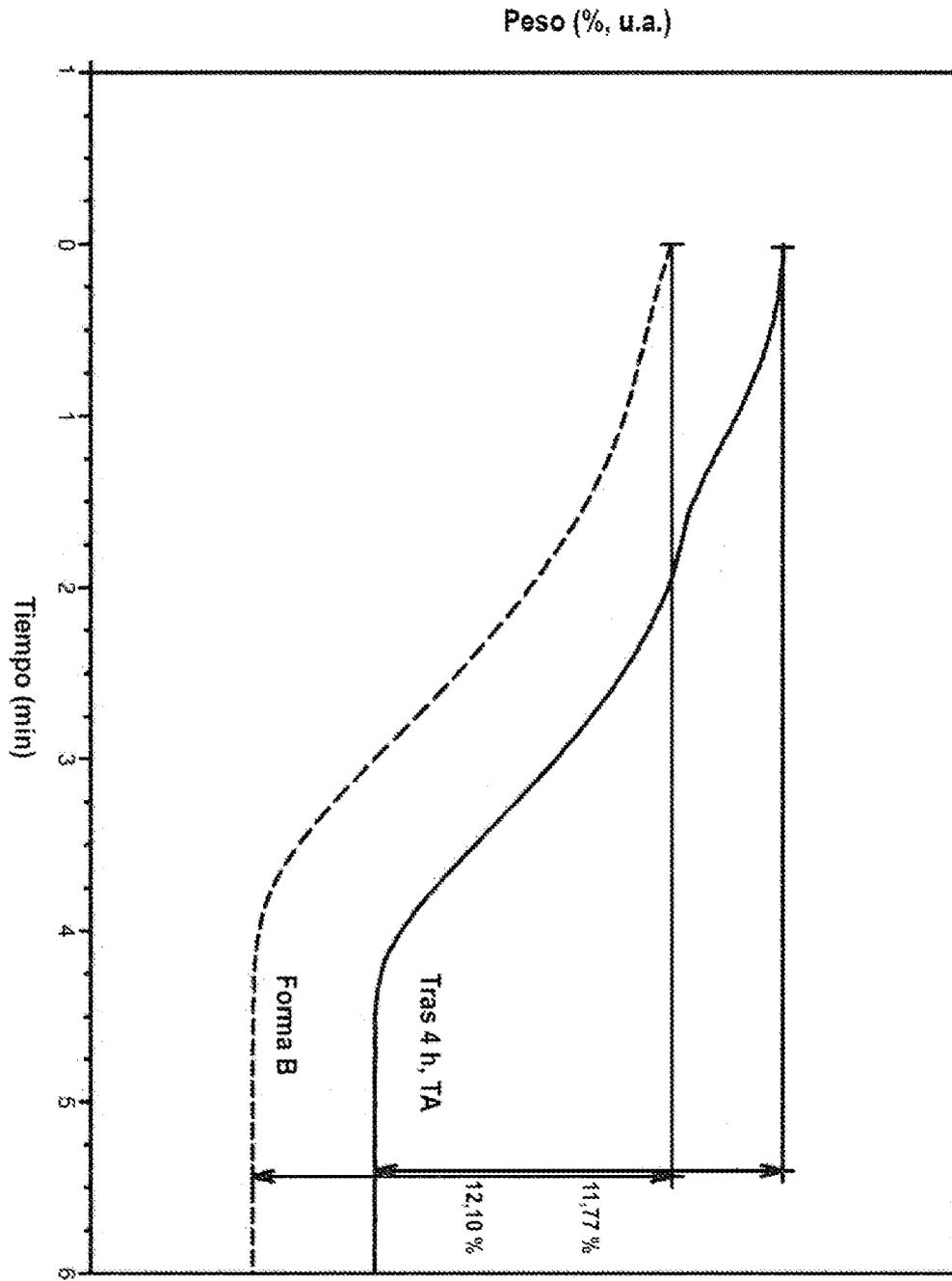


Fig. 9

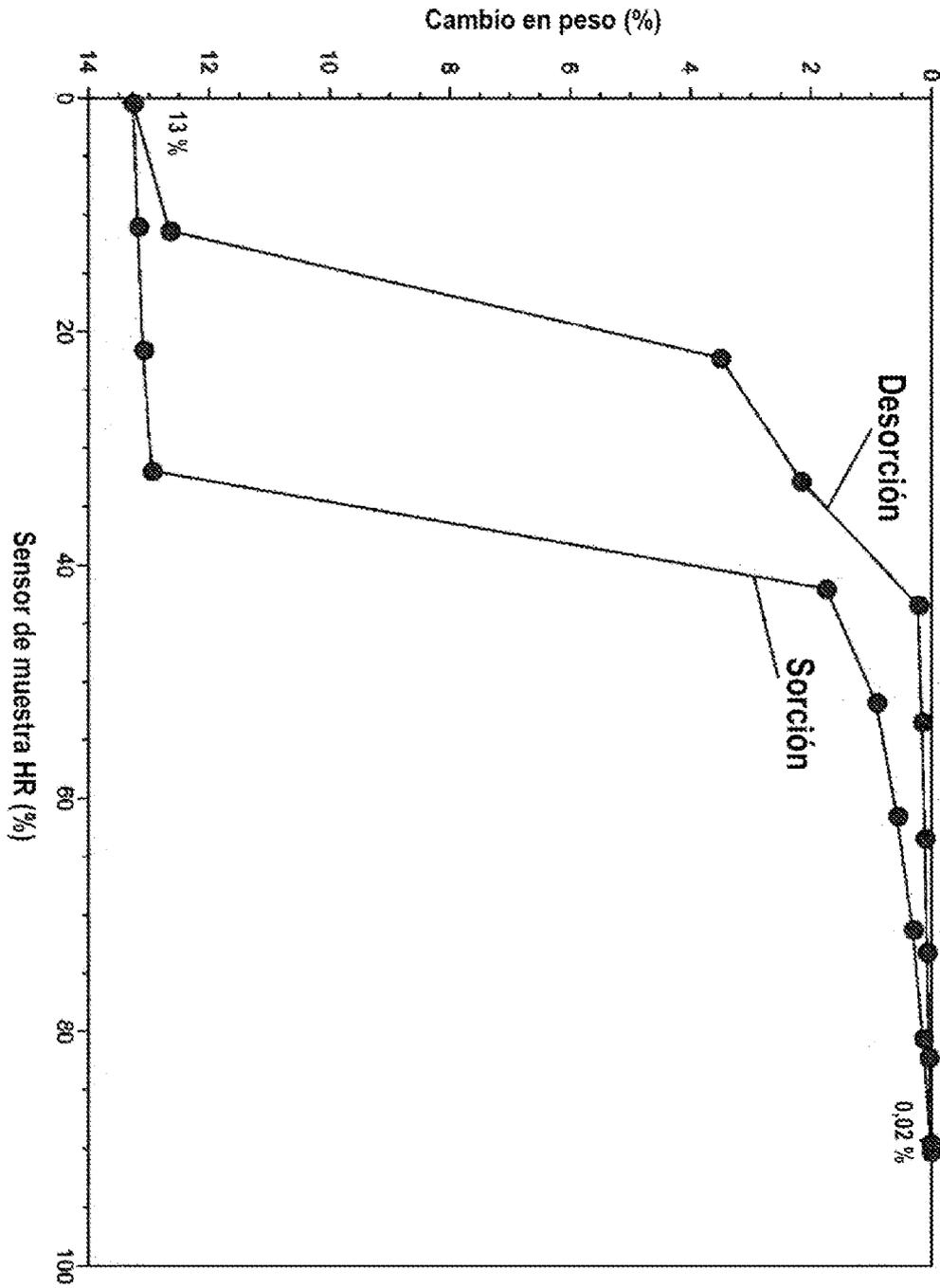


Fig. 10A

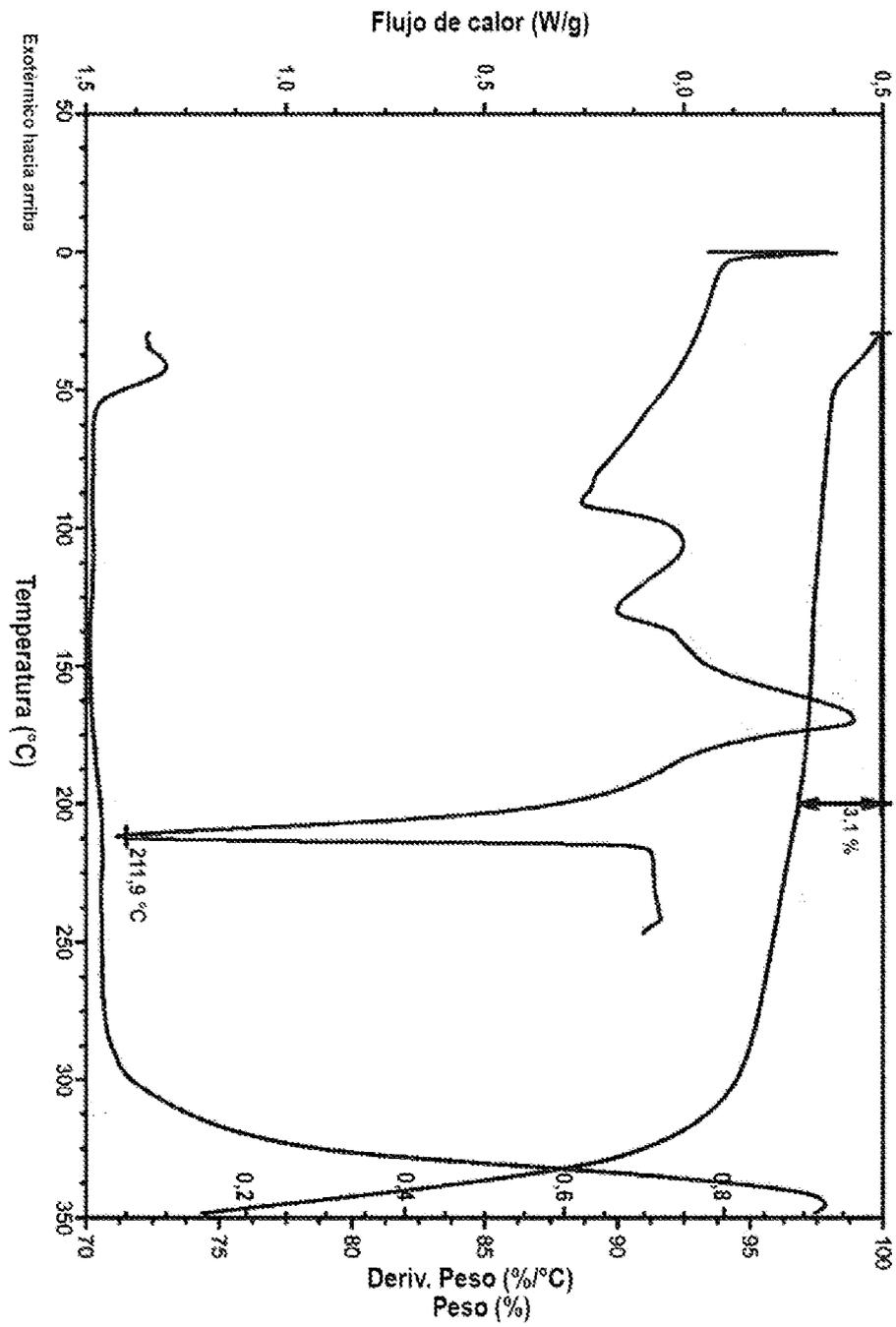


Fig. 10B

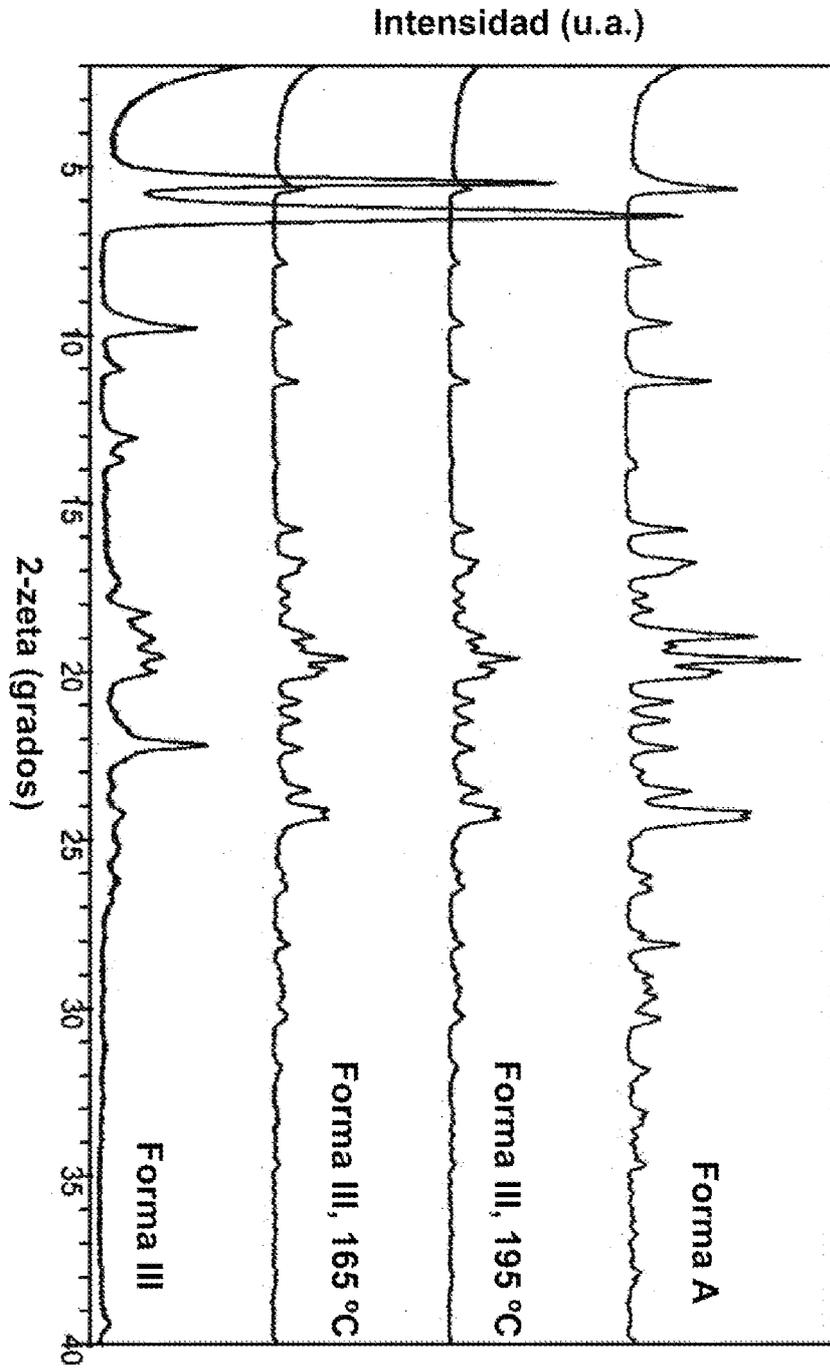


Fig. 11

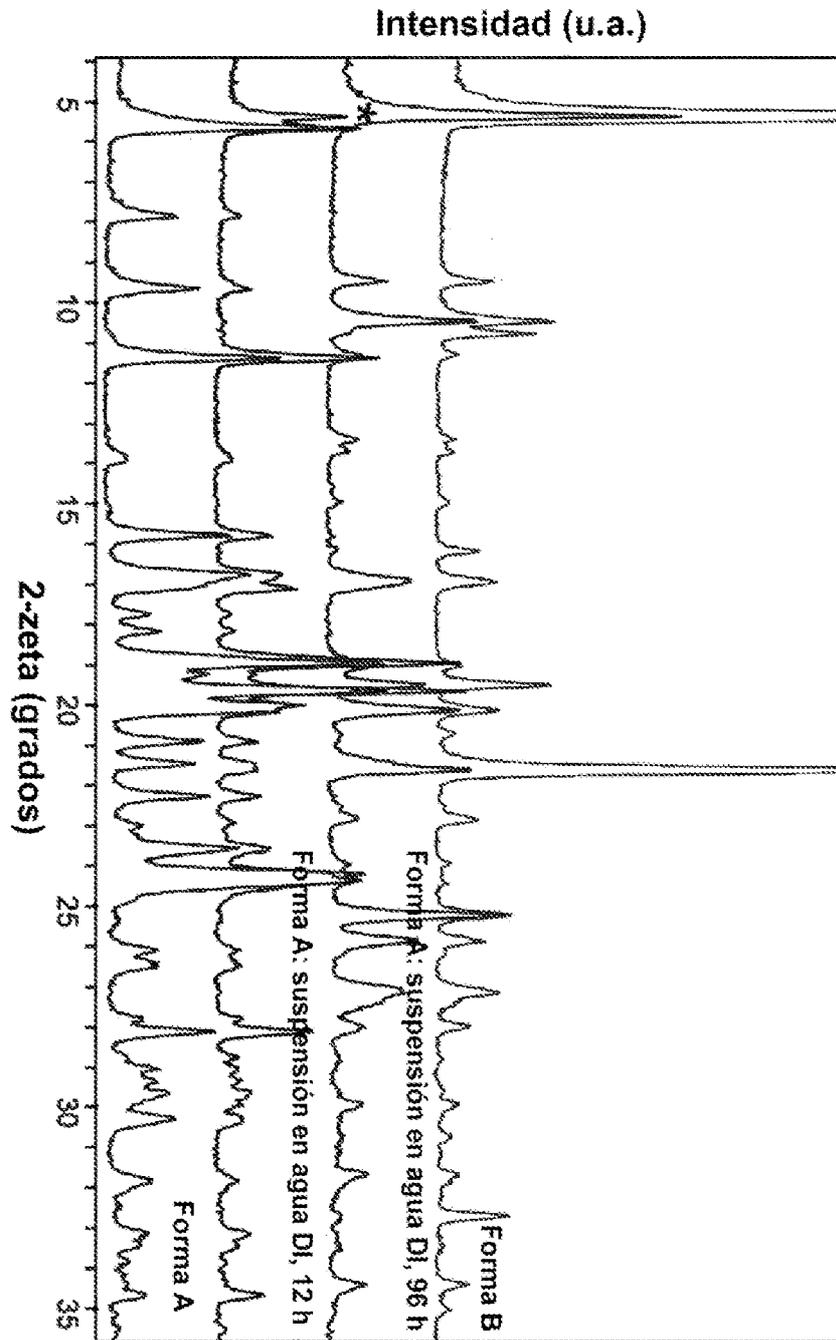


Fig. 12A

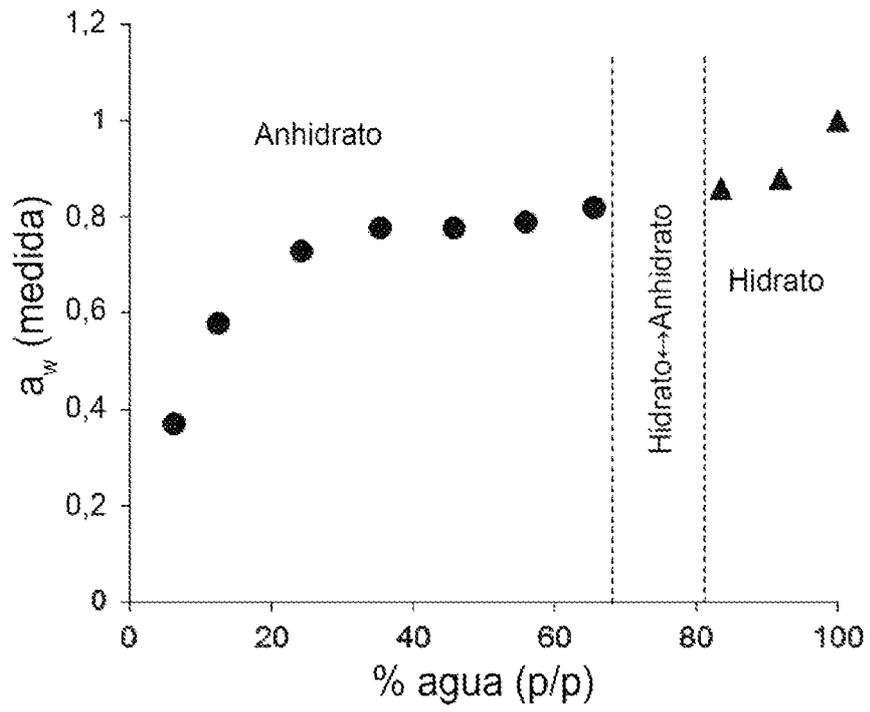


Fig. 12B

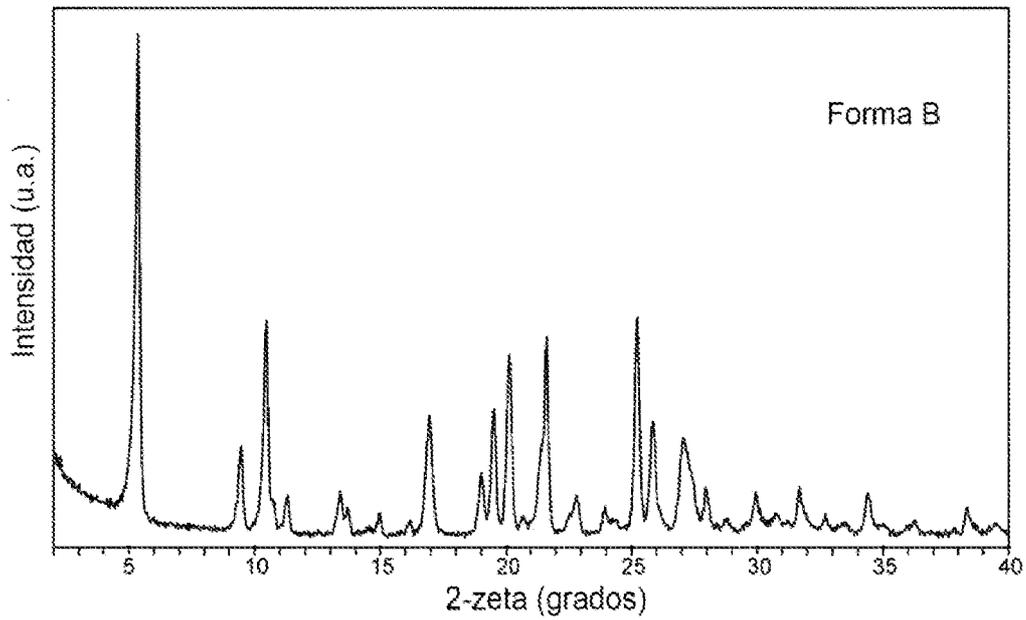


Fig. 12C

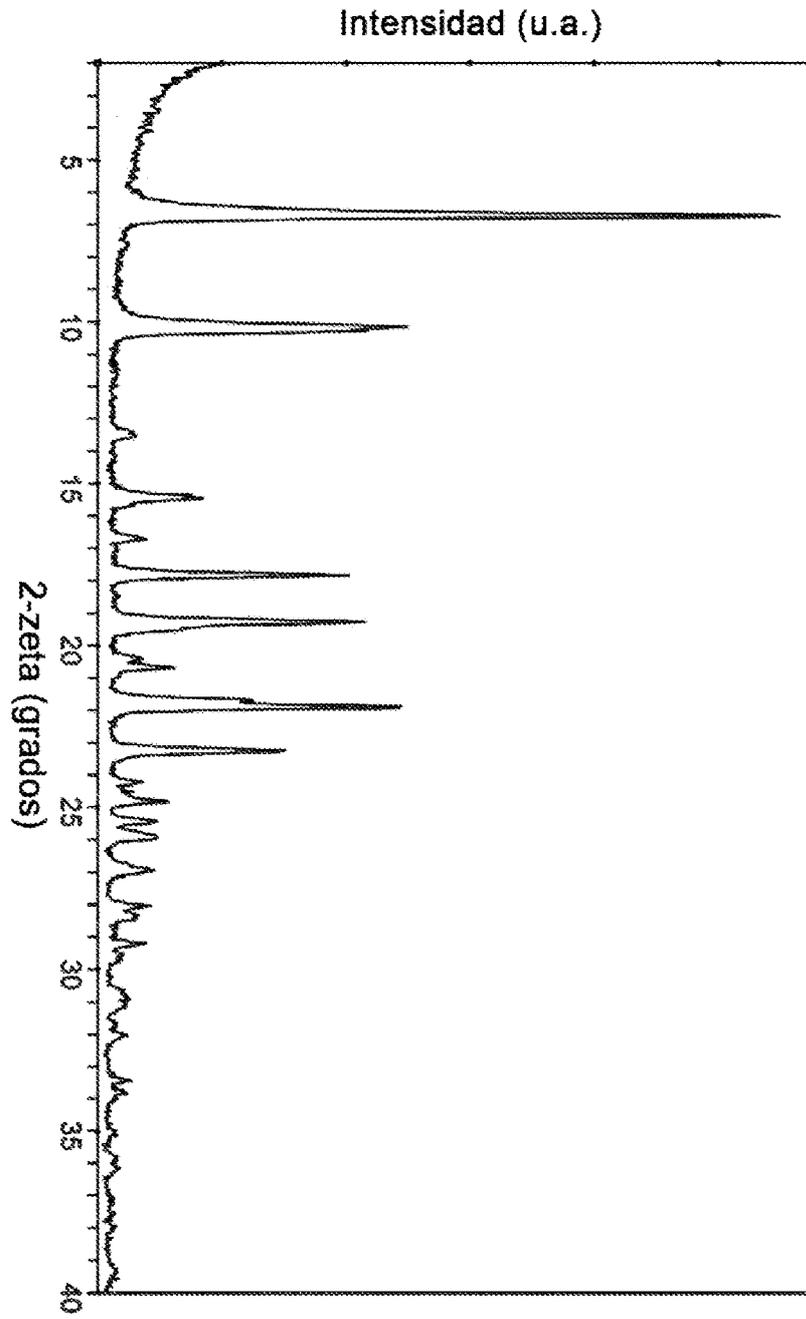


Fig. 13A

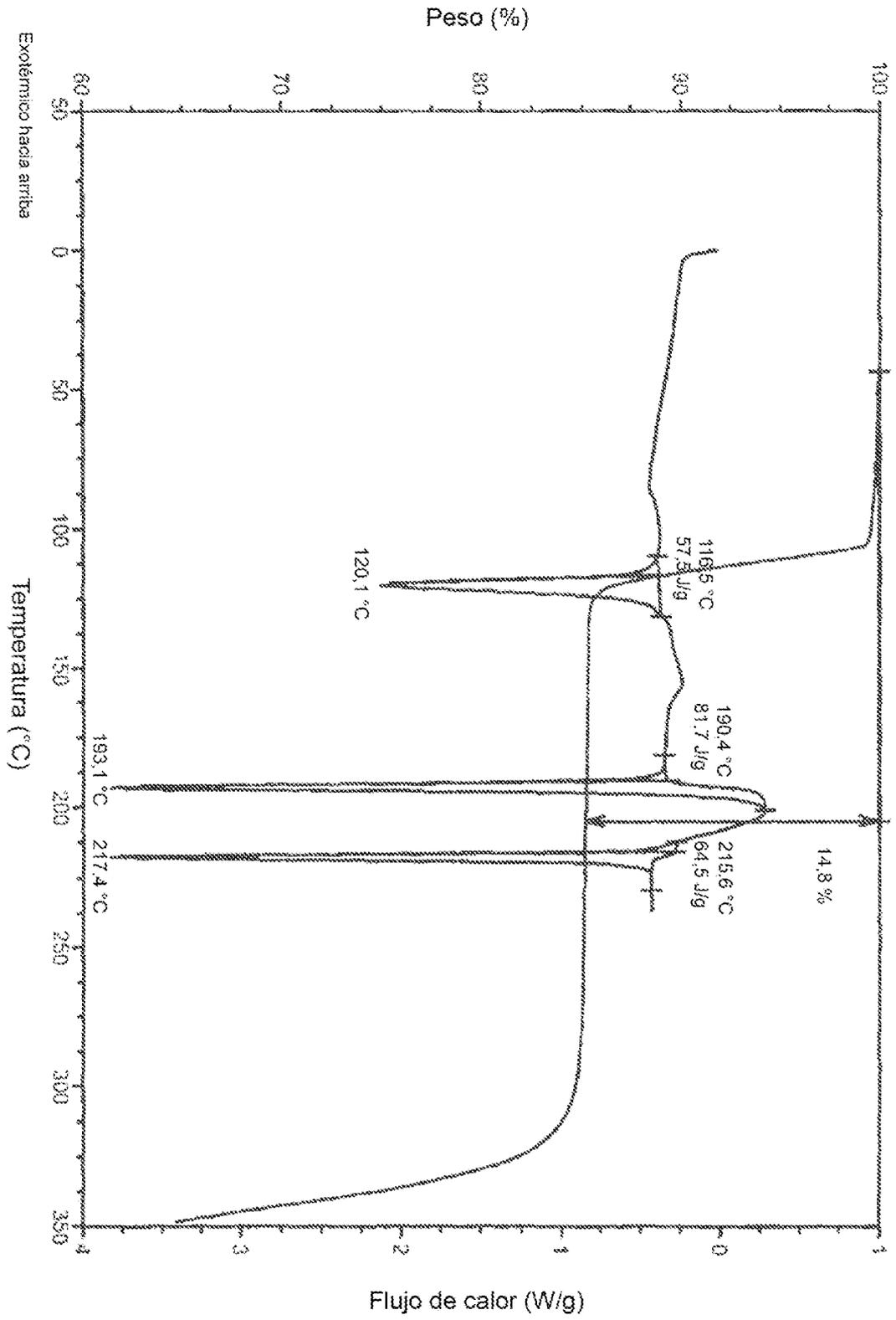


Fig. 13B

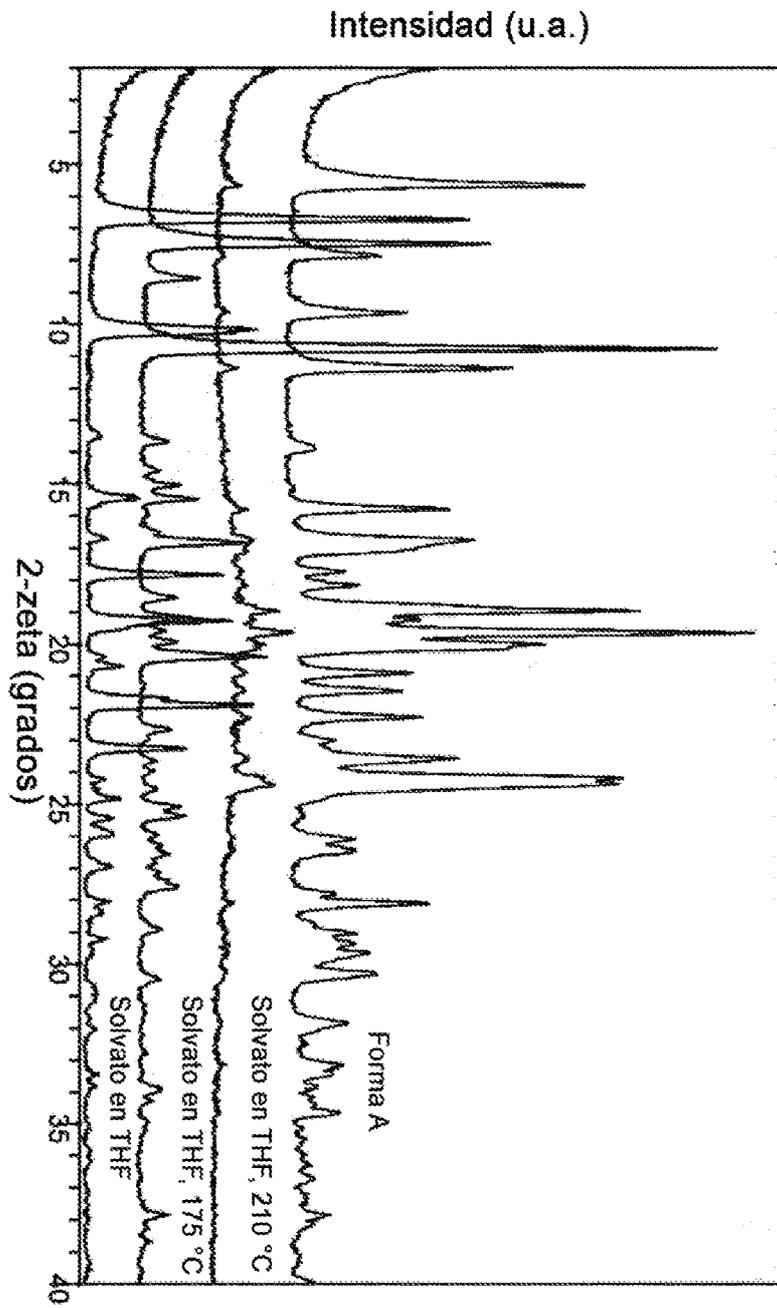


Fig. 13C

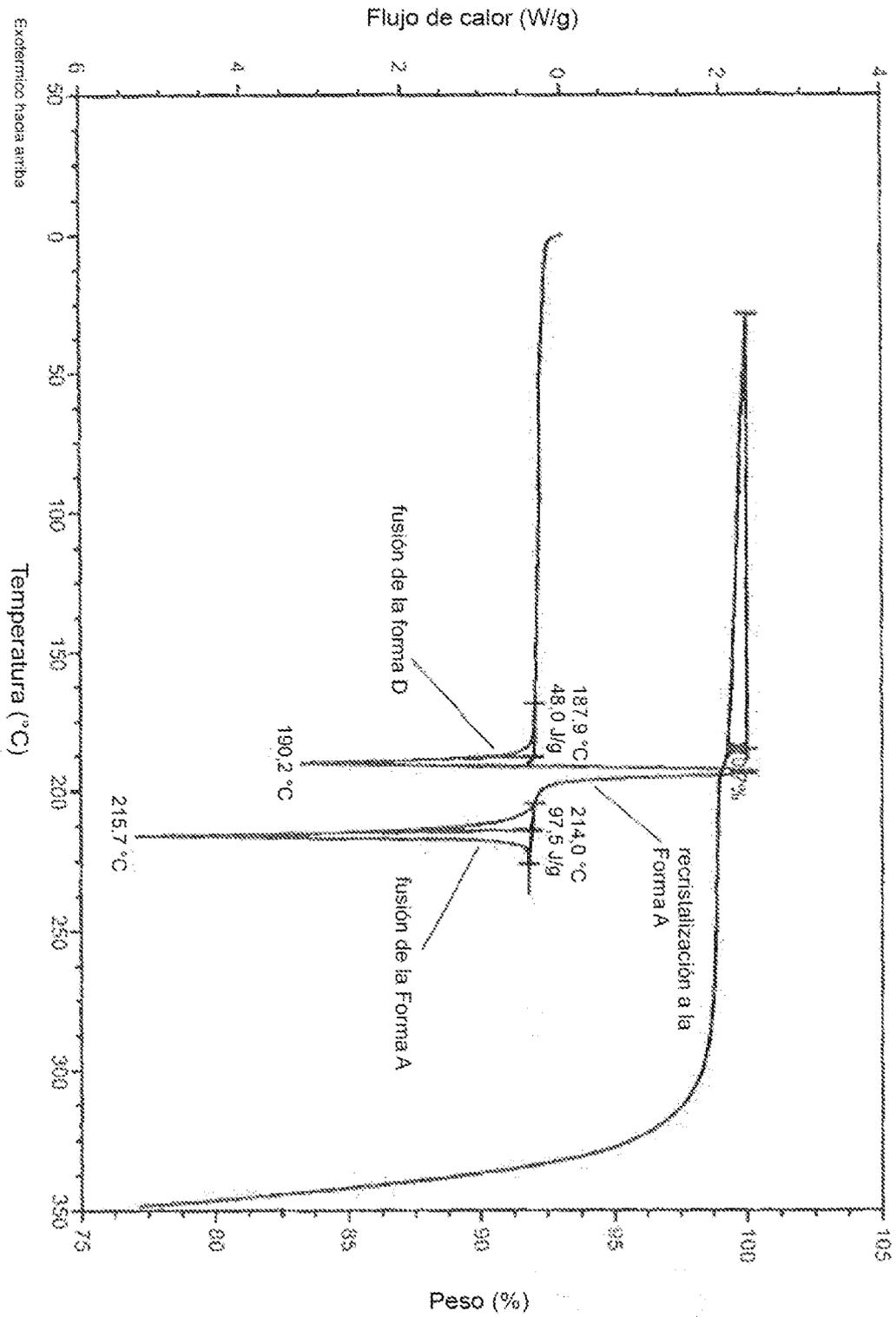


Fig. 14

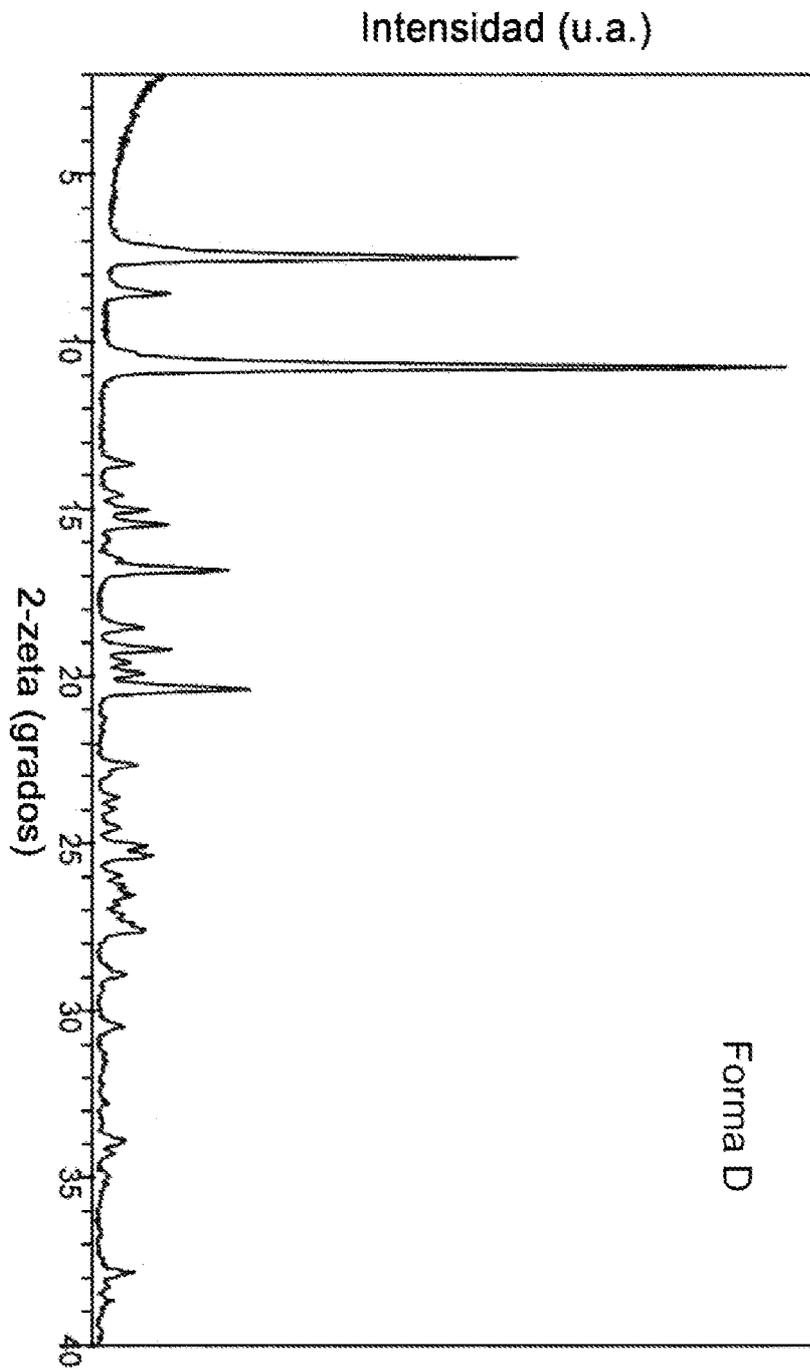


Fig. 15A

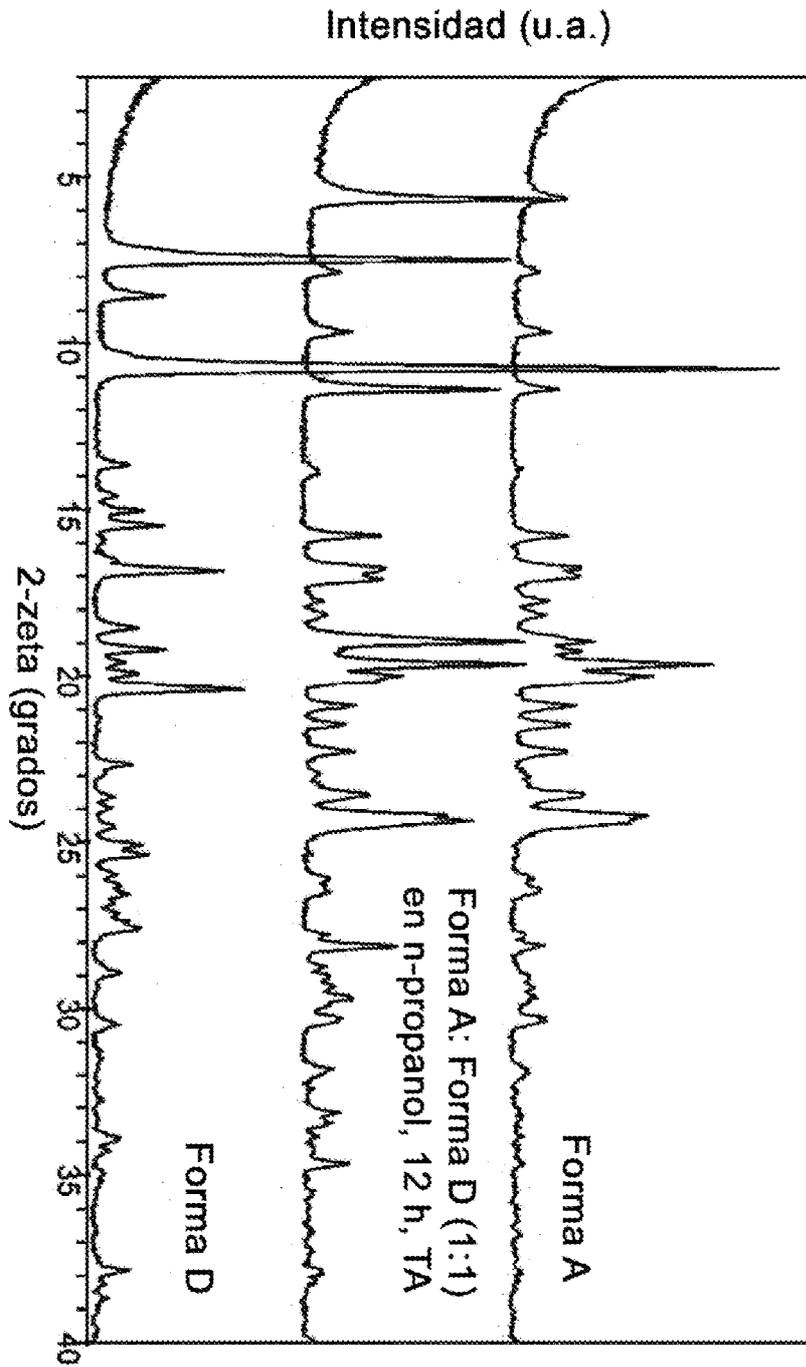
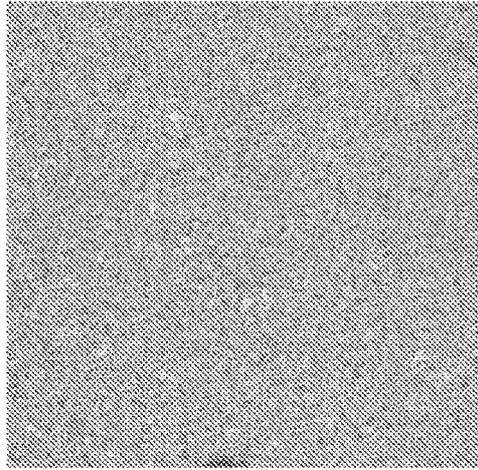


Fig. 15B



**Fig. 16A**

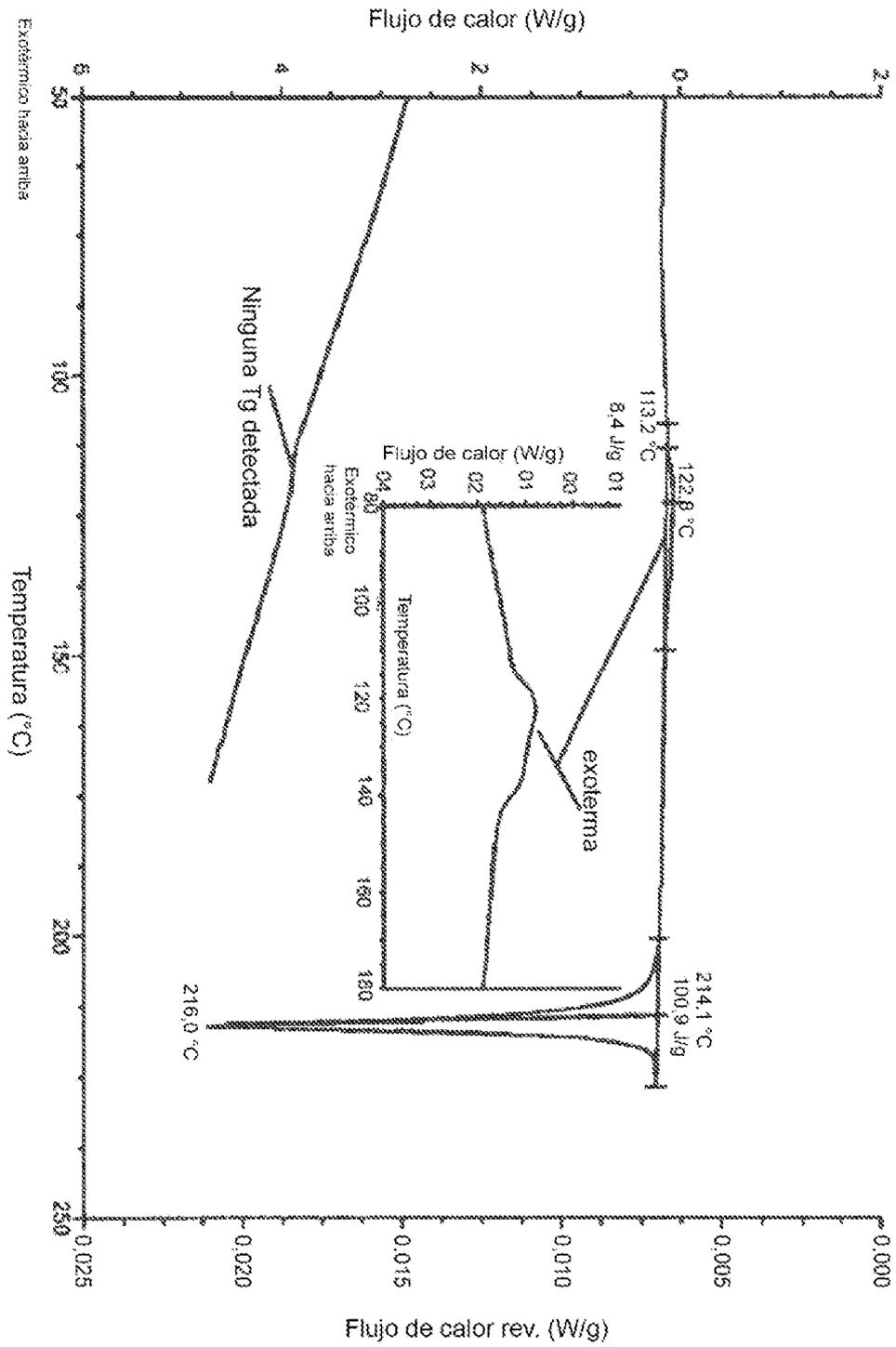


Fig. 16B

