

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 997 972**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4433 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.07.2020** **PCT/US2020/043178**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2021** **WO21016414**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2020** **E 20754482 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2024** **EP 4003532**

54 Título: **Formas cristalinas de 7-cloro-2-(4-(3-metoxiazetidín-1-il)ciclohexil)-2,4-dimetil-n-((6-metil-4-(metiltio)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida**

30 Prioridad:

24.07.2019 US 201962878012 P

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

18.02.2025

73 Titular/es:

CONSTELLATION PHARMACEUTICALS, INC.
(100.00%)
470 Atlantic Avenue, Suite 1401
Boston, MA 02210, US

72 Inventor/es:

BANDA, ALAMELU y
GEHLING, VICTOR, S.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 997 972 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

Formas cristalinas de 7-cloro-2-(4-(3-metoxiazetidín-1-il)ciclohexil)-2,4-dimetil-N-((6-metil-4-(metiltio)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida

Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud Provisional de EE. UU. Nº 62/878,012, presentada el 24 de julio de 2019.

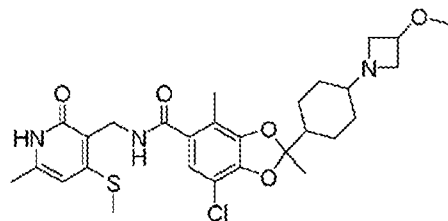
ANTECEDENTES

La cromatina eucariótica está compuesta de complejos macromoleculares denominados nucleosomas. Un nucleosoma tiene 147 pares de bases de ADN envueltos alrededor de un octámero de proteína que tiene dos subunidades de cada una de las proteínas histonas H2A, H2B, H3 y H4. Las proteínas histonas están sujetas a modificaciones postraduccionales que a su vez afectan a la estructura de la cromatina y la expresión génica. Un tipo de modificación postraduccional que se encuentra en las histonas es la metilación de los residuos de lisina y arginina. La metilación de histonas juega un papel fundamental en la regulación de la expresión génica en eucariotas. La metilación afecta a la estructura de la cromatina y se ha relacionado tanto con la activación como con la represión de la transcripción (Zhang y Reinberg, *Genes Dev.* 15:2343-2360, 2001). Las enzimas que catalizan la unión y eliminación de grupos metilo de las histonas están implicadas en el silenciamiento de genes, el desarrollo embrionario, la proliferación celular y otros procesos.

Una clase de histona metilasas está caracterizada por la presencia de un Supresor de Variegación Potenciador del dominio Zeste Trithorax (SET) que comprende alrededor de 130 aminoácidos. Potenciador de Zeste Homólogo 2 (EZH2) es un ejemplo de un dominio SET humano que contiene metilasa. EZH2 se asocia con EED (desarrollo embrionario del ectodermo) y SUZ12 (supresor de zeste 12 homólogo) para formar un complejo conocido como PRC2 (Complejo Represivo de Grupo Polycomb 2) que tiene la capacidad de trimetilizar H3 en la lisina 27 (Cao y Zhang, *Mol. Cell* 15:57-67, 2004). Los complejos PRC2 también pueden incluir subunidades RBAP46 y RBAP48. Otro ejemplo es la metilasa relacionada EZH1.

Las actividades oncogénicas de EZH2 se han mostrado en una serie de estudios. En experimentos de línea celular, la sobreexpresión de EZH2 induce la invasión celular, cultivada en agar suave, y la motilidad, mientras que la atenuación de EZH2 inhibe la proliferación celular y la invasión celular (Kleer et al., 2003, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 100:11606-11611; Varambally et al., (2002), "The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer," *Nature* 419, 624-629). Se ha demostrado que EZH2 reprime la expresión de varios supresores de tumores, incluidos E-cadherina, DAB2IP y RUNX3, entre otros. En modelos de xenoinjerto, la reducción de EZH2 inhibe el crecimiento del tumor y la metástasis. Recientemente, se ha demostrado que la modulación descendente de EZH2 en modelos murinos bloquea la metástasis de cáncer de próstata (Min et al., "An oncogene-tumor suppressor cascade drives metastatic prostate cancer by coordinately activating Ras and nuclear factor- κ B," *Nat Med.* 2010 Mar; 16(3):286-94). La sobreexpresión de EZH2 está asociada con la agresividad de ciertos cánceres como el cáncer de mama (Kleer et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 100:11606-11611, 2003). Estudios recientes también sugieren que el gen de fusión oncogénica específico del cáncer de próstata TMPRSS2-ERG induce programas epigenéticos represivos a través de la activación directa de EZH2 (Yu et al., "An Integrated Network of Androgen Receptor, Polycomb, and TMPRSS2-ERG Gene Fusions in Prostate Cancer Progression," *Cancer Cell.* 2010 May 18;17(5):443-454).

Compuesto 1, 7-cloro-2-(4-(3-metoxiazetidín-1-il)ciclohexil)-2,4-dimetil-N-((6-metil-4-(metiltio)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida es una pequeña molécula inhibidora de EZH2 que muestra gran potencial terapéutico para el tratamiento de una variedad de condiciones asociadas con una enzima modificadora de metilo, por ejemplo en el tratamiento de trastornos proliferativos como el cáncer. El Compuesto 1 se ejemplifica en la Solicitud Provisional de EE. UU. Nº 62/659,408, y en el documento WO2019/204490 y tiene la estructura



El desarrollo de formas alternativas del Compuesto 1 representa un área atractiva para avanzar en el tratamiento de enfermedades o trastornos que responden a la inhibición de EZH2. Los inhibidores de EZH2 se describen, por ejemplo, en el documento EP3121175.

SUMARIO

En el presente documento se proporciona la Forma cristalina 1 según la reivindicación 1 del Compuesto 1.

En el presente documento se proporcionan también composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma cristalina 1 del Compuesto 1.

Además se proporciona la Forma cristalina 1 del Compuesto 1 para uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos que responden a la inhibición de EZH2, por ejemplo cáncer.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

FIG. 1 representa un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) para la Forma cristalina 1 del Compuesto 1.

FIG. 2 representa un ejemplo de termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la Forma 1 del Compuesto 1.

FIG. 3 representa un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) para la Forma cristalina 2 del Compuesto 1.

FIG. 4 representa el termograma de análisis termogravimétrico combinado (TGA) y el termograma de calorimetría de cribado diferencial (DSC) para la Forma 2 del Compuesto 1.

FIG. 5 representa un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) para la Forma cristalina 3 del Compuesto 1.

FIG. 6 representa el termograma de análisis termogravimétrico combinado (TGA) y el termograma de calorimetría de cribado diferencial (DSC) para la Forma 3 del Compuesto 1.

FIG. 7 representa un patrón de difracción de rayos X (XRPD) para la Forma amorfa del Compuesto 1 preparado a partir de los procedimientos establecidos en el Ejemplo 17 de la Solicitud Provisional de EE. UU. Nº 62/659,408.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

Tal como se utiliza en el presente documento, "cristalino" se refiere a una forma sólida de un compuesto en el que existe un orden atómico de largo alcance en las posiciones de los átomos. La naturaleza cristalina de un sólido se puede confirmar, por ejemplo, mediante el examen del patrón de difracción de polvo de rayos X.

A menos que se especifique lo contrario, las formas cristalinas (Forma 1, Forma 2 y Forma 3) del Compuesto 1 son formas cristalinas únicas en cada caso. Una "única forma cristalina" significa que el compuesto mencionado, es decir, el Compuesto 1, está presente como un único cristal o una pluralidad de cristales en los que cada cristal tiene la misma forma cristalina (por ejemplo, Forma 1, 2 o 3). El porcentaje en peso de una forma cristalina particular se determina por el peso del cristal particular dividido por la suma del peso del cristal particular más el peso de las otras formas cristalinas presentes más el peso de la forma amorfa multiplicado por 100 %.

"Forma 1", "Forma cristalina 1" o "única Forma cristalina 1" se utilizan indistintamente. "Forma 2", "Forma cristalina 2" o "única Forma cristalina 2" se utilizan indistintamente. "Forma 3", "Forma cristalina 3" o "única Forma cristalina 3" se utilizan indistintamente.

Pureza química se refiere a la medida en la que la forma divulgada está exenta de materiales con diferentes estructuras químicas. Pureza química del compuesto en las formas cristalinas divulgadas significa el peso del compuesto dividido por la suma del peso del compuesto más los materiales/impurezas con diferentes estructuras químicas multiplicado por 100 %, es decir, porcentaje en peso.

El término "amorfo" se refiere a un sólido que está presente en un estado o forma no cristalina. Los sólidos amorfos son disposiciones desordenadas de moléculas y, por lo tanto, no poseen un retículo cristalino distinguible o una célula unitaria y, por consiguiente, no tienen un ordenamiento definible de largo alcance. El ordenamiento de sólidos en estado sólido se puede determinar mediante técnicas estándar conocidas en la técnica, por ejemplo mediante difracción de polvo de rayos X (XRPD) o calorimetría diferencial de barrido (DSC).

El término "anhídrido" y "anhidrato" se utilizan indistintamente y significan que la forma cristalina a la que se hace referencia no tiene sustancialmente agua en el retículo cristalino, por ejemplo, tiene menos de 1 % en peso determinado mediante análisis de Karl Fisher.

Los valores de 2-theta de los patrones de difracción de polvo de rayos X para las formas cristalinas descritas en el presente documento pueden variar ligeramente de un instrumento a otro y también dependiendo de variaciones en la preparación de muestras y la variación de lote a lote debida a factores como variación de temperatura, desplazamiento de muestra y presencia o ausencia de un patrón interno. Por lo tanto, a menos que se defina lo contrario, los patrones/asignaciones de XRPD indicados en el presente documento no se deben interpretar como absolutos y pueden variar $\pm 0,2$ grados. En la técnica es bien sabido que esta variabilidad tendrá en cuenta los anteriores factores sin impedir la identificación inequívoca de una forma cristalina. A menos que se especifique lo contrario, los valores de 2-theta proporcionados en el presente documento se obtuvieron utilizando radiación Cu K α 1.

Los valores de temperatura, por ejemplo para picos de DSC en el presente documento pueden variar ligeramente de un instrumento a otro y también dependiendo de variaciones en la preparación de muestra, variación de lote a lote y factores ambientales. Por lo tanto, a menos que se defina lo contrario, los valores de temperatura indicados en el presente documento no se deben interpretar como absolutos y pueden variar ± 5 grados o ± 2 grados.

"Sustancialmente el mismo patrón de XRPD" o "un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente similar a" una figura definida significa que, con fines comparativos, al menos 90 % de los picos mostrados están presentes. Además se debe entender que, con fines comparativos, se permite cierta variabilidad en intensidades máximas de las mostradas, como $\pm 0,2$ grados.

La cantidad de una forma cristalina respecto a otra forma cristalina en una muestra se puede evaluar mediante preparación de una serie de mezclas de las dos formas cristalinas con relaciones ponderales conocidas y obtención de un espectro de XRPD para cada una. Por ejemplo, las cantidades relativas de la Forma cristalina **1** y la Forma **2** en una muestra se puede evaluar mediante selección de uno o más picos característicos de la Forma cristalina **1** y la Forma **2** representadas en la **FIG. 1** y la **FIG. 3**, respectivamente, y correlación de sus intensidades relativas en la muestra de XRPD respecto a sus intensidades relativas en la mezcla de XRPD.

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" se pueden utilizar indistintamente y significan un mamífero que necesita tratamiento, por ejemplo animales de compañía (por ejemplo perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo ratas, ratones, conejillos de indias y similares). Normalmente, el sujeto es un ser humano que necesita tratamiento.

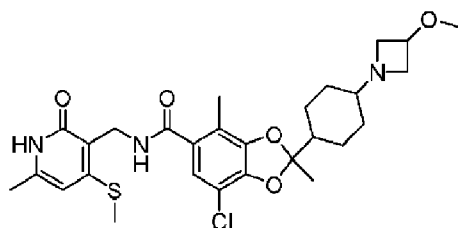
El término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no afecte negativamente a la actividad farmacológica del compuesto con el que está formulado, y que también sea seguro para el uso humano. Portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar en las composiciones de esta divulgación incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, estearato de magnesio, lecitina, proteínas séricas, como albúmina sérica humana, sustancias tampón como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales o ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, fosfato dicálcico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, vinilacetato de polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa (por ejemplo celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa), almidón, monohidrato de lactosa, manitol, laurilsulfato sódico y croscarmelosa sódica, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, polimetacrilatos, ceras, polímeros en bloques de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Los términos "tratamiento," "tratar" y "tratante" se refieren a revertir, aliviar, reducir la probabilidad de desarrollar o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas de los mismos, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento se puede administrar después de haber desarrollado uno o más síntomas, es decir, tratamiento terapéutico. En otras realizaciones, el tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes del inicio de síntomas (por ejemplo a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad), es decir, tratamiento profiláctico. El tratamiento también se puede continuar después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recurrencia.

El término "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" incluye una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que provocará una respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo una dosis de entre 0,001 - 100 mg/kg de peso corporal/día de Compuesto **1**.

Formas ejemplares

El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. En un primer aspecto, en el presente documento se proporciona una Forma cristalina **1** de un compuesto con la siguiente fórmula estructural:



En un segundo aspecto (que se incluye en el primer aspecto), la Forma cristalina **1** está caracterizada por al menos tres picos de difracción de polvo de rayos X en ángulos 2θ seleccionados a partir de $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ y $22,5^\circ$. Alternativamente, como parte de un segundo aspecto, la Forma cristalina **1** está caracterizada por al menos cuatro picos de difracción de polvo de rayos X a ángulos 2θ seleccionados a partir de $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ y $22,5^\circ$. En otra alternativa, como parte de un segundo aspecto, la Forma cristalina **1** está caracterizada por al menos cinco picos de difracción de polvo de rayos X a ángulos 2θ seleccionados a partir de $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ y $22,5^\circ$. En otra alternativa, como parte de un segundo aspecto, la Forma cristalina **1** está caracterizada por al menos seis picos de difracción de polvo de rayos X a ángulos 2θ seleccionados a partir de $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ y $22,5^\circ$. En otra alternativa, como parte de un segundo aspecto, la Forma cristalina **1** está caracterizada por picos de difracción de polvo de rayos X a ángulos 2θ seleccionados a partir de $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ y $22,5^\circ$. En otra alternativa, como parte de un segundo aspecto, la Forma cristalina **1** está caracterizada por picos de difracción de polvo de rayos X a ángulos 2θ seleccionados a partir de $10,0^\circ$, $10,2^\circ$, $12,3^\circ$, $12,7^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $15,3^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $21,3^\circ$, $22,2^\circ$, $22,5^\circ$ y $23,8^\circ$. En otra alternativa, como parte de un segundo aspecto, la Forma cristalina **1** está caracterizada por picos de difracción de polvo de rayos X a ángulos 2θ seleccionados a partir de $10,0^\circ$, $10,2^\circ$, $11,0^\circ$, $11,4^\circ$, $11,8^\circ$, $12,3^\circ$, $12,7^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $15,3^\circ$, $16,1^\circ$, $17,4^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $21,3^\circ$, $22,2^\circ$, $22,5^\circ$ y $23,8^\circ$. En otra alternativa, como parte de un segundo aspecto, la Forma cristalina **1** está caracterizada por picos de difracción de polvo de rayos X a ángulos 2θ seleccionados a partir de $14,9^\circ$, $20,2^\circ$ y $20,8^\circ$. En otra alternativa, como parte de un segundo aspecto, la Forma cristalina **1** está caracterizada por picos de difracción de polvo de rayos X a ángulos 2θ seleccionados a partir de $10,0^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$ y $20,8^\circ$. En otra alternativa, como parte de un segundo aspecto, la Forma cristalina **1** está caracterizada por picos de difracción de polvo de rayos X a ángulos 2θ seleccionados a partir de $10,0^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$ y $22,2^\circ$. En otra alternativa, como parte de un segundo aspecto, la Forma cristalina **1** está caracterizada por picos de difracción de polvo de rayos X a ángulos 2θ seleccionados a partir de $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$ y $22,2^\circ$. En otra alternativa, como parte de un segundo aspecto, la Forma cristalina **1** está caracterizada por una XRPD (difracción de polvo de rayos X) sustancialmente similar a la **FIG. 1**.

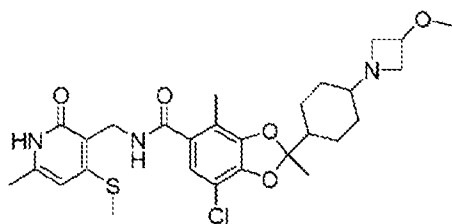
En un tercer aspecto, la Forma cristalina **1** está caracterizada por una Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) con una marcada endotermia a $179,5^\circ\text{C}$ (temperatura de inicio) o análisis Termogravimétrico (TGA) de una pérdida de peso de $1,0\%$ entre 36 y 179°C , o ambos, en donde la Forma cristalina **1** también puede comprender picos de XRPD a ángulos 2θ seleccionados a partir de cualquiera de los descritos en el segundo aspecto. En otros aspectos, la Forma cristalina **1** está caracterizada por una Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) sustancialmente similar a la **FIG. 2**, en donde la Forma cristalina **1** puede comprender picos de XRPD a ángulos 2θ seleccionados a partir de cualquiera de los descritos en el segundo aspecto.

En un cuarto aspecto, la Forma cristalina **1** is anhidro, en donde la Forma cristalina **1** puede comprender además picos de XRPD a ángulos 2θ seleccionados a partir de cualquiera de los descritos en el segundo aspecto, y/o los valores de TGA o DSC o figuras indicados en el tercer aspecto.

En un quinto aspecto, la Forma cristalina **1** como se describe en el presente documento (por ejemplo como en el primer, segundo, tercer o cuarto aspecto) is al menos 60% una única forma cristalina, al menos 70% una única forma cristalina, al menos 80% una única forma cristalina, al menos 90% una única forma cristalina, al menos 95% una única forma cristalina o al menos 99% una única forma cristalina en peso.

En un sexto aspecto, la Forma cristalina **1** como se describe en el presente documento (por ejemplo como en el primer, segundo, tercer, cuarto o quinto aspecto) tiene una pureza química de al menos 60% , al menos 70% , al menos 80% , al menos 90% , al menos 95% o al menos 99% en peso. Los siguientes séptimo a decimosexto y decimoséptimo aspectos en relación con las Formas **2** y **3** no son parte de la invención.

En el presente documento, en un segundo aspecto se divulga también la Forma cristalina **2** de un compuesto con la fórmula estructural:



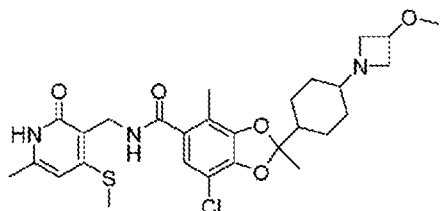
En un octavo aspecto, la Forma cristalina **2** está caracterizada por una XRPD (difracción de polvo de rayos X) sustancialmente similar a la **FIG. 3**.

En un noveno aspecto, la Forma cristalina **2** está caracterizada por un análisis Termogravimétrico (TGA) de una pérdida de peso de 3,48 % entre 46 and 114 °C, así como una pérdida de peso de 0,97 % entre 114 and 156 °C, o Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) con dos endotermias a 34,2 °C y 122,6 °C (temperaturas de inicio) o ambas, en donde la Forma cristalina **2** puede comprender además picos de XRPD a ángulos 2 θ sustancialmente similares a la **FIG. 3**. Alternativamente, como parte de un noveno aspecto, la Forma cristalina **2** está caracterizada por un análisis Termogravimétrico (TGA) o Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) sustancialmente similar a la **FIG. 4**, en donde la Forma cristalina **2** puede comprender además picos de XRPD a ángulos 2 θ sustancialmente similares a la **FIG. 3**.

En un décimo aspecto, la Forma cristalina **2** como se describe en el presente documento (por ejemplo como en el séptimo, octavo o noveno aspecto) es al menos 60% una única forma cristalina, al menos 70% una única forma cristalina, al menos 80% una única forma cristalina, al menos 90% una única forma cristalina, al menos 95% una única forma cristalina o al menos 99% una única forma cristalina en peso.

En un decimoprimer aspecto, la Forma cristalina **2** como se describe en el presente documento (por ejemplo como en el séptimo, octavo, noveno o décimo aspecto) tiene una pureza química de al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95% o al menos 99% en peso.

En el presente documento, en un decimosegundo aspecto también se divulga la Forma cristalina **3** de un compuesto con la fórmula estructural:



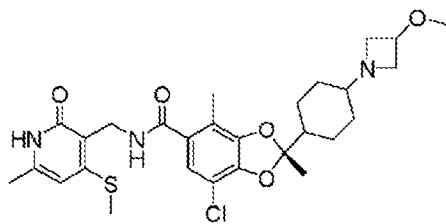
En un decimoterter aspecto, la Forma cristalina **3** está caracterizada por una XRPD (difracción de polvo de rayos X) sustancialmente similar a la **FIG. 5**.

En un decimocuarto aspecto, la Forma cristalina **3** está caracterizada por un análisis Termogravimétrico (TGA) de una pérdida de peso de 5,93 % entre 43 and 143 °C o Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) con dos endotermias a 34,5 °C y 107,0 °C (temperaturas de inicio) y una exotermia a 249,0 °C (temperatura de inicio) o ambas, en donde la Forma cristalina **3** puede comprender además picos de XRPD a ángulos 2 θ sustancialmente similares a la **FIG. 5**. Alternativamente, como parte de un decimocuarto aspecto, la Forma cristalina **3** está caracterizada por un análisis Termogravimétrico (TGA) o Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) sustancialmente similar a la **FIG. 6**, en donde la Forma cristalina **3** puede comprender además picos de XRPD a ángulos 2 θ sustancialmente similares a la **FIG. 5**.

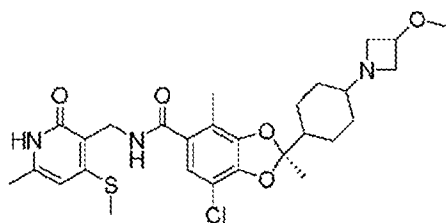
En un decimoquinto aspecto, la Forma cristalina **3** como se describe en el presente documento (por ejemplo como en el decimosegundo, decimoterter o decimocuarto aspecto) es al menos 60% una única forma cristalina, al menos 70% una única forma cristalina, al menos 80% una única forma cristalina, al menos 90% una única forma cristalina, al menos 95% una única forma cristalina o al menos 99% una única forma cristalina en peso.

En un decimosexto aspecto, la Forma cristalina **3** como se describe en el presente documento (por ejemplo como en el decimosegundo, decimoterter, decimocuarto o decimoquinto aspecto) tiene una pureza química de al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95% o al menos 99% en peso.

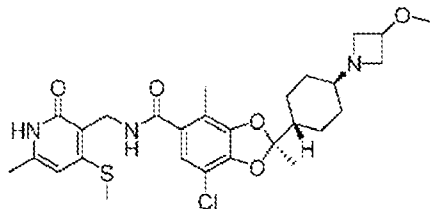
En un decimoséptimo aspecto, la Forma cristalina **1** como se describe en el presente documento (por ejemplo como en el primer, segundo, tercer, cuarto o quinto aspecto), la Forma cristalina **2** como se describe en el presente documento (por ejemplo como en el séptimo, octavo, noveno, décimo o decimoprimer aspecto), o la Forma cristalina **3** (por ejemplo como en el decimosegundo, decimoterter, decimocuarto, decimoquinto o decimosexto aspecto) se representa por la siguiente fórmula estructural:



5 Alternativamente, como parte de un decimoséptimo aspecto, la Forma cristalina **1** como se describe en el presente documento (por ejemplo como en el primer, segundo, tercer, cuarto o quinto aspecto), la Forma cristalina **2** como se describe en el presente documento (por ejemplo como en el séptimo, octavo, noveno, décimo o decimoprimer aspecto), o la Forma cristalina **3** (por ejemplo como en el decimosegundo, decimotercer, decimocuarto, decimoquinto o decimosexto aspecto) se representa por la siguiente fórmula estructural:



10 Alternativamente, como parte de un decimoséptimo aspecto, la Forma cristalina **1** como se describe en el presente documento (por ejemplo como en el primer, segundo, tercer, cuarto o quinto aspecto), la Forma cristalina **2** como se describe en el presente documento (por ejemplo como en el séptimo, octavo, noveno, décimo o decimoprimer aspecto), o la Forma cristalina **3** (por ejemplo como en el decimosegundo, decimotercer, decimocuarto, decimoquinto o decimosexto aspecto) se representa por la siguiente fórmula estructural:



20 con el nombre químico (2R)-7-cloro-2-(trans-4-(3-metoxiazetidín-1-il)ciclohexil)-2,4-dimetil-N-((6-metil-4-(metiltio)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida.

Usos, formulación y administración

25 Las formas cristalinas descritas en el presente documento y composiciones de las mismas son útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos que responden a la inhibición de EZH2. Tales enfermedades y trastornos incluyen aquellos asociados con la proliferación celular. En algunas realizaciones, las formas cristalinas y composiciones de las mismas descritas en el presente documento son útiles en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados con la mala regulación del ciclo celular o la reparación de ADN. En algunas realizaciones, las formas cristalinas y composiciones de las mismas descritas en el presente documento son útiles en el tratamiento de

30 cáncer. Los tipos ejemplares de cáncer incluyen, por ejemplo, cáncer suprarrenal, carcinoma de células acínicas, neuroma acústico, melanoma lentiginoso acral, acrospiroma, leucemia eosinofílica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia promielocítica aguda, adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico, adenoma, tumor adenomatogénico, carcinoma adenoescamoso, neoplasia de tejido adiposo, carcinoma adrenocortical, leucemia/linfoma de células T adultas, leucemia de células NK agresivo, linfoma relacionado con el SIDA, rhabdomioma alveolar, sarcoma alveolar de partes blandas, fibroma ameloblástico, linfoma anaplásico de células grandes, cáncer anaplásico de tiroides, linfoma angioinmunoblástico de células T, angiomiolipoma, angiosarcoma, astrocitoma, tumor rabdoide teratoide atípico, leucemia linfocítica crónica de células B, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma de células B, carcinoma de células basales, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, blastoma, cáncer de huesos, tumor de Brenner, tumor Brown, linfoma de Burkitt, cáncer de mama, cáncer cerebral, carcinoma, carcinoma in situ, carcinosarcoma, tumor de cartílago, cementoma, sarcoma mielóide, condroma, cordoma, coriocarcinoma, papiloma de plexo coroideo, sarcoma de células

40 claras de riñón, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, enfermedad de Degos, tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas, linfoma difuso de células B grandes, tumor neuroepitelial disembrionopático, disgerminoma, carcinoma embrionario, neoplasia de glándula endocrina, tumor

45

de seno endodérmico, linfoma de células T asociado a enteropatía, cáncer de esófago, feto in fetu, fibroma, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer folicular de tiroides, ganglioneuroma, cáncer gastrointestinal, tumor de células germinales, coriocarcinoma gestacional, fibroblastoma de células gigantes, tumor de células gigantes de hueso, tumor glial, glioblastoma multiforme, glioma, gliomatosis cerebri, clucagonoma, gonadoblastoma, tumor de células de granulosa, ginandroblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, leucemia de células pilosas, hemangioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, hemangiopericitoma, neoplasia hematológica maligna, hepatoblastoma, linfoma hepatoesplénico de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, carcinoma lobulillar invasivo, cáncer intestinal, cáncer de riñón, cáncer de laringe, lentigo maligno, carcinoma letal de la línea media, leucemia, tumor de células de Leydig, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfangioma, linfangiosarcoma, linfoepitelioma, linfoma, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielogénica aguda, leucemia linfocítica crónica, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma MALT, histiocitoma fibroso maligno, tumor maligno de la vaina de nervios periféricos, tumor tritón maligno, linfoma de células del manto, linfoma de células B de la zona marginal, leucemia de mastocitos, tumor de células germinales mediastínicas, carcinoma medular de mama, cáncer medular de tiroides, meduloblastoma, melanoma, meningioma, cáncer de células de Merkel, mesotelioma, carcinoma urotelial metastático, tumor mülleriano mixto, tumor mucinoso, mieloma múltiple, neoplasia de tejido muscular, micosis fungoide, liposarcoma mixoide, mixoma, mixosarcoma, carcinoma nasofaríngeo, neurinoma, neuroblastoma, neurofibroma, neuroma, melanoma nodular, cáncer ocular, oligoastrocitoma, oligodendroglioma, oncotitoma, meningioma de la vaina del nervio óptico, tumor del nervio óptico, cáncer oral, osteosarcoma, cáncer de ovario, tumor de Pancoast, cáncer papilar de tiroides, paraganglioma, pinealoblastoma, pineocitoma, pituitoma, adenoma hipofisario, tumor hipofisario, plasmocitoma, poliembrioma, linfoma linfoblástico T precursor, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma de derrame primario, cáncer primario de peritoneo, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de faringe, pseudomixoma peritoneal, carcinoma de células renales, carcinoma modular renal, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, transformación de Richter, cáncer de recto, sarcoma, schwannomatosis, seminoma, tumor de células de Sertoli, tumor del estroma gonadal del cordón sexual, carcinoma de células en anillo de sello, cáncer de piel, tumores pequeños de células redondas azules, carcinoma de células pequeñas, sarcoma de tejidos blandos, somatostatina, verruga de hollín, tumor espinal, linfoma esplénico de zona marginal, carcinoma de células escamosas, sarcoma sinovial, enfermedad de Sezary, cáncer de intestino delgado, carcinoma escamoso, cáncer de estómago, linfomas de células T, cáncer testicular, tecomoma, cáncer de tiroides, carcinoma de células transicionales, cáncer de garganta, cáncer de uraco, cáncer urogenital, carcinoma urotelial, melanoma uveal, cáncer uterino, carcinoma verrugoso, glioma de vías visuales, cáncer de vulva, cáncer de vagina, macroglobulinemia de Waldenström, tumor de Warthin y tumor de Wilms.

En un aspecto, el cáncer tratado por las formas cristalinas y composiciones de las mismas descritas en el presente documento se selecciona a partir de cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, carcinoma de células renales, cáncer de glioblastoma multiforme, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer bronquial, linfoma, cáncer de hígado, mieloma múltiple, linfoma, cáncer de ovario, NSCL, cánceres de páncreas, tumor rabdoide maligno, sarcoma sinovial y glioma.

Otro aspecto de la presente divulgación es el uso de una o más de las formas cristalinas descritas en el presente documento en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad del presente documento. Otro objeto de la presente divulgación es una o más de las formas cristalinas o composiciones descritas en el presente documento para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad del presente documento.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una o más de las formas cristalinas divulgadas; y un portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones descritas en esta memoria se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante aerosol para inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se utiliza en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraarticulares, intrasinoviales, intraesternales, intratecales, intrahepáticas, intralesionales e intracraneales.

La cantidad de forma cristalina proporcionada que puede combinarse con materiales portadores para producir una composición en una sola forma farmacéutica variará según el paciente a tratar y el modo particular de administración. Las composiciones proporcionadas se pueden formular de modo que se pueda administrar una dosis entre 0,001 - 100 mg/kg de peso corporal/día de inhibidor a un paciente que reciba estas composiciones.

También debe entenderse que una dosis específica y un régimen de tratamiento para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, juicio del médico tratante y gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de una forma cristalina proporcionada en la composición dependerá también del compuesto particular en la composición.

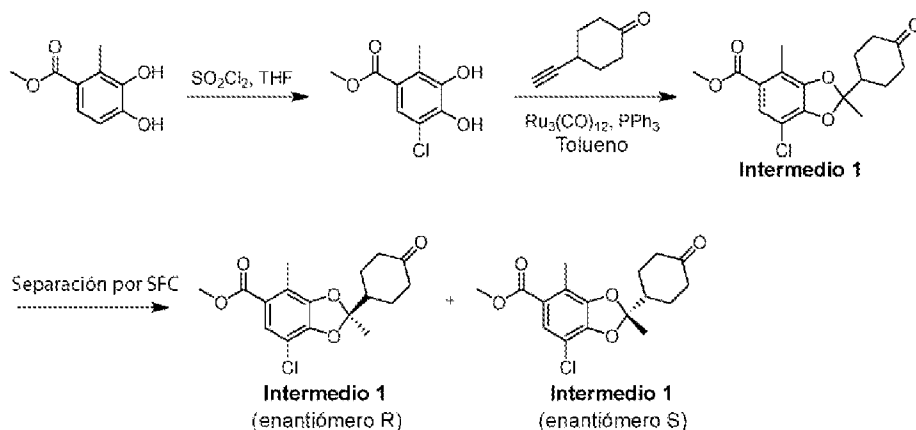
EJEMPLIFICACIÓN

Como se representa en los ejemplos a continuación, se prepararon formas cristalinas según los siguientes procedimientos generales.

Preparación de Compuesto Amorfo 1

La forma amorfa del Compuesto 1 se preparó como un único enantiómero, un único isómero geométrico, utilizando el siguiente procedimiento a continuación. El patrón de XRPD del producto amorfo de este procedimiento se muestra en la FIG. 7.

Intermedio 1: 7-cloro-2,4-dimetil-2-(4-oxociclohexil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo



Etapas 1: Síntesis de 5-cloro-3,4-dihidroxi-2-metilbenzoato de metilo

A una solución de 3,4-dihidroxi-2-metilbenzoato de metilo (5,11 g, 27,9 mmol) en tetrahidrofurano (199 mL) a -20 °C se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (2,45 mL, 30,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 3 h y luego se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL). El producto deseado se extrajo con acetato de etilo (25 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución flash (gel de sílice, gradiente del 0 % al 60 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (4,117 g, 68 % de rendimiento) en forma de un sólido beige. LCMS [M+H]⁺ m/z: calculado 217,0; hallado 217,1 (patrón de isótopo de Cl).

Etapas 2: Síntesis de 7-cloro-2,4-dimetil-2-(4-oxociclohexil)-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo

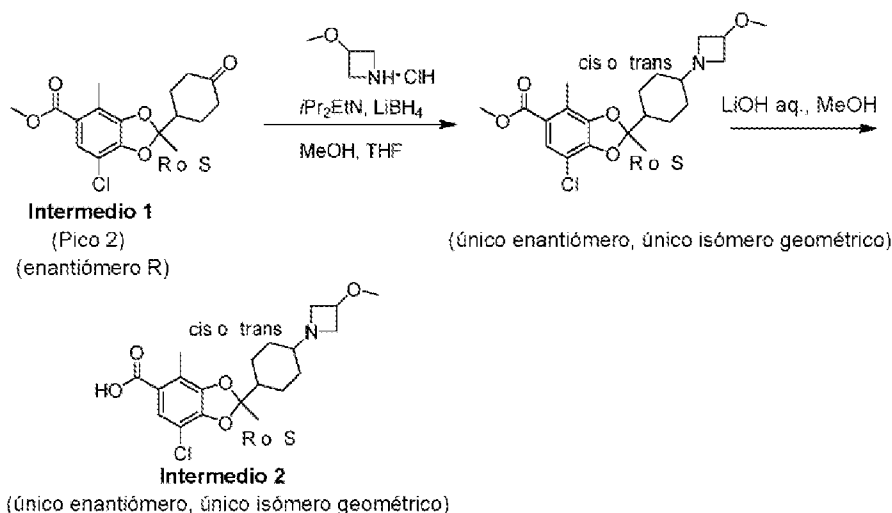
Se degasificó una mezcla de 5-cloro-3,4-dihidroxi-2-metilbenzoato de metilo (1,2 g, 5,53 mmol), dodecacarbonil de trirrutenio (176 mg, 276 μmol) y trifenilfosfina (145 mg, 553 μmol) bajo vacío y se purgó con nitrógeno (3 ciclos). Se añadió tolueno (8,1 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min. Luego se añadió gota a gota una solución de 4-etinilciclohexan-1-ona (1,34 g, 11,0 mmol) en tolueno (17 mL) y la reacción se agitó durante 23 h a reflujo. Finalmente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución flash (gel de sílice, gradiente de 0 a 60 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (1,327 g, 70 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LCMS [M+Na]⁺ m/z: calculado 361,1; hallado 361,1 (patrón de isótopo de Cl).

Etapas 3: Separación de (R)-7-cloro-2,4-dimetil-2-(4-oxociclohexil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo y (S)-7-cloro-2,4-dimetil-2-(4-oxociclohexil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo

La mezcla racémica de 7-cloro-2,4-dimetil-2-(4-oxociclohexil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo (4,4 g, 13 mmol) se resolvió mediante SFC preparativa [Columna: ChiralPak AY de Daicel chemical industries (250 mm x 50 mm D.I., 10 μm). Fase móvil A: CO₂ / Fase móvil B: NH₄OH al 0,1 % en metanol. Isocrático (85 % fase móvil A y 15 % fase móvil B). Caudal: 80 mL/min. Temperatura de la columna: 40°C]. Compuesto Intermedio 1 (Pico 1) (enantiómero/distómero no deseado): Tiempo de retención = 6,2 min. Recuperación = 1,4 g, 4,05 mmol, 31 % de rendimiento, 90 % de ee, 98 % de pureza (sólido amarillo). ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.48 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 6H), 2.19 (tdd, *J* = 2.8, 5.6, 13.1 Hz, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 5H). Intermedio 1 (Pico 2) (enantiómero/eutómero deseado): Tiempo de retención = 7,0 min. Recuperación = 1,1 g, 3,08 mmol, 23,75 % de rendimiento, 99 % de ee, 95 % de pureza (sólido amarillo). ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.49 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 6H), 2.20 (tdd, *J* = 2.8, 5.6, 13.1 Hz, 2H), 1.72 - 1.59 (m, 5H). Método analítico SFC: [Columna: ChiralPak AY-3 (150 x 4,6 mm D.I., 3 μm). Fase móvil A: CO₂ / Fase móvil B: Et₂NH al 0,05 % en iPrOH. Gradiente: del 5 al 40 % de la fase móvil B (a lo largo de 5,5 min). Caudal: 2,5 mL/min. Temperatura de

la columna: 40 °C]. Compuesto Intermedio 1 (Pico 1- enantiómero/distómero no deseado): Tiempo de retención = 2,853 min. Compuesto Intermedio 1 (Pico 2- enantiómero/eutómero deseado): Tiempo de retención = 2,979 min.

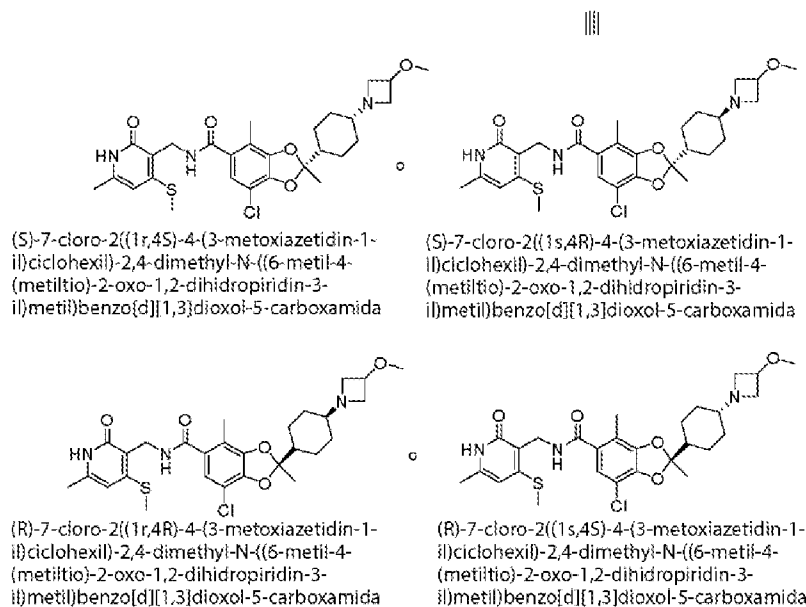
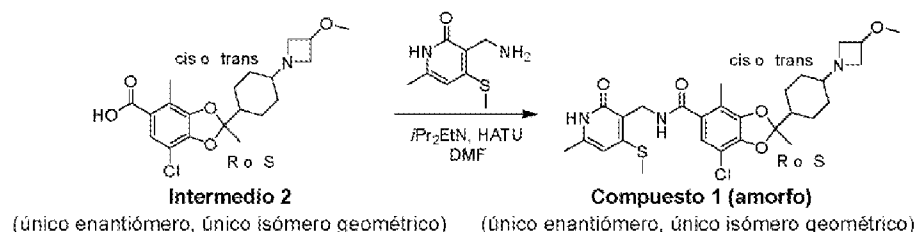
Compuesto Intermedio 2: Ácido 7-cloro-2-(4-(3-metoxiazetidín-1-il)ciclohexil)-2,4-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxílico



Etapas 1: Síntesis de metil 7-cloro-2-(4-(3-metoxiazetidín-1-il)ciclohexil)-2,4-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato Se agitó una solución de sal de hidrócloruro de 3-metoxiazetidina (8 g, 64,75 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (12 mL, 68,9 mmol) en metanol (30 mL) a temperatura ambiente durante 30 min antes de añadir una solución de otra solución de 7-cloro-2,4-dimetil-2-(4-oxociclohexil)-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 1 - Pico 2) (4,1 g, 12,10 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se enfrió a -70 °C. Se añadió borohidruro de litio (500 mg, 22,96 mmol) y la reacción se agitó a -70 °C durante 30 min [o hasta que se observó el consumo completo del material de partida mediante CCF, acetato de etilo/metanol 5:1]. A continuación, se combinaron dos lotes de la reacción y se inactivaron con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (120 mL) a 0 °C y el producto deseado se extrajo con diclorometano (200 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución flash (gel de sílice, gradiente de 0 a 14 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (8,05 g, 67 % de rendimiento, 83 % de pureza) en forma de un aceite amarillo. Se purificó una muestra (50 mg) adicionalmente mediante cromatografía de capa fina preparativa (gel de sílice, acetato de etilo metanol 15:1). LCMS [M+H]⁺ m/z: calculado 410.2; found 410.1. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.39 (s, 1H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.97 (br dd, *J* = 6.4, 8.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 5H), 1.54 (s, 3H), 1.22 - 1.12 (m, 2H), 0.98 - 0.86 (m, 2H).

Etapas 2: Síntesis de ácido 7-cloro-2-(4-(3-metoxiazetidín-1-il)ciclohexil)-2,4-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxílico

A una solución de 7-cloro-2-(4-(3-metoxiazetidín-1-il)ciclohexil)-2,4-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo (4 g, 9,75 mmol) en metanol (48 mL) se añadió una solución de hidróxido de litio hidrato (4,03 g, 96,06 mmol) en agua (12 mL). La reacción se agitó a 70 °C durante 2 h y luego se combinaron dos lotes y se concentraron a presión reducida. Se añadió agua (50 mL) y el pH se ajustó a 6 con una solución acuosa saturada de ácido cítrico a 0 °C. El producto deseado se extrajo con una mezcla 3:1 de diclorometano e isopropanol (300 mL × 5). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título (6,1 g, bruto) en forma de un sólido blanquecino, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS [M+H]⁺ m/z: calculado 396.2; found 396.1. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.07 (s, 1H), 4.05 - 4.10 (m, 2H), 3.76 - 3.88 (m, 1H), 3.67 (br dd, *J* = 10, 3.6 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.71 - 2.81 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.91 - 1.99 (m, 4H), 1.75 - 1.85 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.18 - 1.28 (m, 2H), 1.06 - 1.14 (m, 2H).



A una solución de ácido 7-cloro-2-(4-(3-metoxiazetidin-1-il)ciclohexil)-2,4-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxílico (Compuesto intermedio 2 - único enantiómero e isómero geométrico) (5 g, 12,63 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (5,7 g, 14,99 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (11 mL, 63,15 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min antes de añadir la sal hidrocloreto de 3-(aminometil)-6-metil-4-(metiltio)piridin-2(1H)-ona (Compuesto intermedio 1) (4,2 g, 19,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h adicionales y luego se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa [Columna: Phenomenex Gemini C18 (250 mm x 50 mm, 10 µm). Fase móvil A: agua (0,04 % de hidróxido de amonio v/v y bicarbonato de amonio 10 mM / Fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente (75 a 44 % de fase móvil A / 25 a 56 % de fase móvil B, a lo largo de 23 min). Temperatura de la columna: 30 °C] para dar el compuesto del título (4,4 g, 60 % de rendimiento, 96 % de pureza como un sólido blanco. LCMS [M+H]⁺ m/z: calculado 562,2; hallado 562,2. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 6.91 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.01 (quin, *J* = 6 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 8.8, 6.4 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.92 - 3.02 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.01 - 2.11 (m, 1H), 1.79 - 2.00 (m, 5H), 1.62 (s, 3H), 1.19 - 1.34 (m, 2H), 0.91 - 1.08 (m, 2H). El patrón de XRPD del producto amorfo de este procedimiento se muestra en la FIG. 7.

Lista de Abreviaturas

Acrónimo	Significado
% p/p	Porcentaje en peso
¹ H-NMR	Resonancia magnética Nuclear de protón
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DSC	Calorimetría Diferencial de Barrido
DVS	Sorción de Vapor Dinámica
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
GVS	Sorción de Vapor Gravimétrica

Acrónimo	Significado
H ₂ O	agua
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
HCl	Ácido clorhídrico
IC	Cromatografía Iónica
IPA	propan-2-ol
KF	Karl Fischer
MAS	Giro de Ángulo Mágico
MDSC	Calorimetría de Barrido Diferencial Modulada
MEK	metiletilcetona
MeOH	metanol
N/A	No Aplicable
PLM	Microscopía de Luz Polarizada
RH	Humedad Relativa
RT	Temperatura Ambiente
SCXRD	Difracción de Rayos X de Único Cristal
SEM	Microscopio Electrónico de Barrido
TFA	ácido trifluoroacético
Tg	Transición vítrea
TGA	Análisis Termogravimétrico
THF	tetrahidrofurano
UV	UltraVioleta
VT-XRPD	Difracción de Polvo de Rayos X de Temperatura Variable
XRPD	Difracción de Polvo de Rayos X

1. Instrumento y Detalles de Metodología

Difracción de Polvo de Rayos X (XRPD):

Se recogieron difractogramas XRPD en un Bruker AXS C2 GADDS, Bruker AXS D8 Advance o PANalytical Empyrean como se detalla a continuación.

Bruker AXS C2 GADDS

Se realizó XRPD utilizando el difractómetro Bruker AXS C2 GADDS utilizando radiación Cu K α (40 kV, 40 mA), una platina XYZ automatizada, un microscopio de vídeo láser para el posicionamiento automático y un detector de área 2-dimensional Vântec-500. La óptica de rayos X consistía en un único espejo multicapa Göbel acoplado a un colimador estenopeico de 0,3 mm. La divergencia del haz, es decir, el tamaño efectivo del haz de rayos X en la muestra, era de aproximadamente 4 mm. Se empleó un modo de escaneo continuo θ - θ con una distancia muestra-detector de 20 cm que proporciona un rango 2θ efectivo de 1,5°-32,5°. Normalmente, la muestra se expuso al haz de rayos X durante 120 segundos. El software utilizado para la recogida y el análisis de datos era GADDS para Win7/XP y Diffraction Plus EVA, respectivamente. Se prepararon muestras ejecutadas en condiciones ambientales como especímenes de placa plana utilizando polvo tal como se recibió sin molturación. Se prepararon muestras y se analizaron en un portaobjetos de vidrio o en una frita de vidrio. Se presionaron las muestras ligeramente sobre un portaobjetos de vidrio para obtener una superficie plana para el análisis. Se utilizó un bloque de filtro de frita de vidrio para aislar y analizar sólidos de las suspensiones mediante adición de una pequeña cantidad de suspensión directamente a la frita de vidrio antes de la filtración bajo un ligero vacío. Para experimentos de temperatura variable (VT) se montaron muestras en una platina caliente Anton Paar DHS 900 bajo condiciones ambientales. Después se calentó la muestra a la temperatura apropiada a 10 °C/min y posteriormente se mantuvo en condiciones isotérmicas durante 1 minuto antes de iniciar la recogida de datos. Se prepararon muestras y se analizaron en una oblea de silicio montada en la platina caliente utilizando un compuesto conductor de calor.

Bruker AXS D8 Advance

Se realizó XRPD utilizando el difractómetro Bruker D8 utilizando radiación Cu K α (40 kV, 40 mA) y un goniómetro θ -2 θ equipado con un monocromador de Ge. El haz incidente pasa a través de una rendija de divergencia de 2,0 mm seguida de una rendija antidispersión de 0,2 mm y un filo de cuchilla. El haz difractado pasa a través de una rendija receptora de 8,0 mm con rendijas de 2,5° Soller seguidas del detector Lynxeye. El software utilizado para la recogida y el análisis de datos era Diffrac Plus XRD Commander y Diffrac Plus EVA, respectivamente. Se analizaron muestras en condiciones ambientales como especímenes de placa plana utilizando polvo tal como se recibió. Se preparó la muestra en una oblea de silicio pulida de fondo cero (510) mediante presión suave sobre la superficie plana o empaquetada en una cavidad cortada. Se rotó la muestra en su propio plano.

PANalytical Empyrean

Se realizó XRPD utilizando el difractómetro PANalytical Empyrean utilizando radiación Cu K α (45 kV, 40 mA) en geometría de transmisión. Se utilizaron en el haz incidente una rendija de 0,5°, una máscara de 4 mm y rendijas Seller de 0,04 rad con un espejo de enfoque. Un detector PIXcel3D, colocado en el haz difractado, estaba equipado con una rendija receptora y rendijas Seller de 0,04 rad. El software utilizado para la recogida de datos era X'Pert Data Collector utilizando X'Pert Operator Interface. Se analizaron y se presentaron los datos utilizando Diffrac Plus EVA o HighScore Plus. Se prepararon y se analizaron muestras en una placa de 96 pocillos de metal o Millipore en modo de transmisión. Se utilizó una película transparente de rayos X entre las láminas de metal en la placa de pocillos metálica y se utilizaron polvos (aproximadamente 1-2 mg) tal como se utilizaron. Se utilizó la placa Millipore para aislar y analizar sólidos de las suspensiones mediante la adición de una pequeña cantidad de suspensión directamente a la placa antes de la filtración bajo un ligero vacío.

Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC):

Se recogieron datos de DSC en un TA Instruments Q2000 equipado con un automuestreador de 50 posiciones. Normalmente, se calentaron 0,5-3 mg de cada muestra en una bandeja de aluminio perforada a 10 °C/min desde 25 °C hasta 300 °C. Se mantuvo sobre la muestra una purga de nitrógeno seco a 50 ml/min. Se llevó a cabo DSC de temperatura modulada utilizando una tasa de calentamiento subyacente de 2 °C/min y una modulación de parámetros de temperatura de $\pm 0,318$ °C (amplitud) cada 60 segundos (período). El software de control de instrumentos era Advantage para Q Series y Thermal Advantage y se analizaron los datos utilizando Universal Analysis o TRIOS.

También se recogieron datos de DSC en un Discovery DSC de TA Instruments equipado con un automuestreador de 50 posiciones. Normalmente, se calentaron 0,5-3 mg de cada muestra en una bandeja de aluminio perforada a 10 °C/min desde 25 °C hasta 300 °C. Se mantuvo sobre la muestra una purga de nitrógeno seco a 50 ml/min. El software de control de instrumento era TRIOS y se analizaron los datos utilizando TRIOS o Universal Analysis.

Análisis Termogravimétrico (TGA)

Se recogieron datos de TGA en un Q500 TGA de TA Instruments, equipado con un automuestreador de 16 posiciones. Normalmente, se cargaron 5-10 mg de cada muestra en una bandeja de DSC de aluminio previamente tarada y se calentaron a 10 °C/min de temperatura ambiente a 300 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 60 ml/min sobre la muestra. El software de control de instrumentos era Advantage para Q Series y Thermal Advantage y se analizaron los datos utilizando Universal Analysis o TRIOS.

También se recogieron datos de TGA en un Discovery TGA de TA Instruments, equipado con un automuestreador de 25 posiciones. Normalmente, se cargaron 5-10 mg de cada muestra en una bandeja de DSC de aluminio previamente tarada y se calentaron a 10 °C/min de temperatura ambiente a 300 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 25 ml/min sobre la muestra. El software de control de instrumento era TRIOS y se analizaron los datos utilizando TRIOS o Universal Analysis.

2. Métodos de Cristalización Generales

Los métodos de cribado para la cristalización se describen a continuación.

Maduración / Desarrollo de Suspensiones

En Cámara de Maduración: Se colocaron suspensiones para maduración en una incubadora agitadora de plataforma (Heidolph Titramax / Incubator 1000, Figura 2) y se sometieron a una serie de ciclos de calor-enfriamiento desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 50 °C. Esto se consiguió mediante encendido y apagado de la calefacción cada 4 horas. Se mantuvo la agitación en todo momento.

En Polar Bear: se agitaron las suspensiones (500 rpm) en un Polar Bear (Cambridge Reactor Design) durante periodos de tiempo variables a 50 °C. Después se enfriaron las muestras a 25 °C a 0,1 °C/min y se agitaron durante otras cuatro horas. Después de este tiempo se calentaron de nuevo las muestras a 50 °C a 0,1 °C/min. Después se repitió el ciclo.

Cristalización por Enfriamiento

Se enfriaron las soluciones a 5 °C a 0,1 °C/min en un Polar Bear y se agitaron a esta temperatura durante periodos de tiempo variables. Se filtraron todos los sólidos y se secaron bajo succión durante 10 min e inicialmente se analizaron mediante XRPD. Se enfriaron las soluciones adicionalmente a -20 °C durante 16 h y entonces se trataron los nuevos sólidos como previamente. Se evaporaron todas las soluciones restantes (véase Método 3 a continuación).

Evaporación Controlada

Se evaporaron las soluciones colocadas en viales en condiciones ambientales mediante eliminación de las tapas de los viales o mediante inserción de una aguja en el tapón septum de los viales. Se dejó evaporar las muestras lentamente hasta sequedad o hasta que apareciera un sólido en condiciones ambientales.

Precipitación / Cristalización mediante Adición de Antidisolventes

Se trataron las soluciones con antidisolvente gota a gota a 50 °C hasta que se enturbiaron. Después se enfriaron las muestras a 5 °C a 0,1 °C/min y se mantuvieron en condiciones isotérmicas. En caso necesario, se añadió un antidisolvente adicional a las suspensiones. Se filtraron los sólidos y se secaron bajo succión durante 10 min y se analizaron los residuos inicialmente mediante XRPD.

3. Métodos de Cribado

Las muestras de forma amorfa del Compuesto 1 con diferentes purezas, una con 95,2 % de pureza (30 mg) y otro día con 97,6 % de pureza (20 mg), se suspendieron o se disolvieron en 10-30 vol de un disolvente dado a RT. Después de 5 min de equilibrado a RT, se calentaron todas las muestras (disoluciones y suspensiones) a 50 °C durante 10 minutos y se trataron las muestras resultantes como sigue: se maduraron suspensiones entre 60 y 5 °C durante 72 h (4 h a cada temperatura). Se enfriaron las disoluciones de 50 a 5 °C a 0,1 °C/min y se mantuvieron a 5 °C durante 72 h. Si no se obtuvo sólido se dejaron evaporar las disoluciones a RT. Se analizaron todos los sólidos recuperados mediante XRPD y posteriormente mediante las técnicas apropiadas. Véanse las **Tablas 1-3** para procedimientos de cribado y resultados analíticos.

En base a los análisis de XRPD, el cribado polimorfo utilizando la forma amorfa del Compuesto 1 con 95,2 % de pureza produjo tres formas cristalinas, indicadas en el presente documento como Forma 1, Forma 2, y Forma 3 (**Tablas 1 y 2**). La Forma 1 era la forma más abundante, que se obtuvo a partir de múltiples sistemas de disolvente. La Forma 3 se observó solo una vez a partir del disolvente 2-butanol. El cribado polimorfo utilizando la forma amorfa del Compuesto 1 con 97,6 % de pureza produjo la Forma 1 y la Forma 2, pero no la Forma 3 (**Tabla 3**). La Forma 1 era más abundante que la Forma 2. Las caracterizaciones de las Formas 1-3 se presentan a continuación.

Tabla 1. Cribado de polimorfos utilizando la forma amorfa del Compuesto 1 con 95,2 % de pureza (30 mg)

Disolvente	10 vol	20 vol	30 vol	Observación a 50 °C	Tratamiento	Evaporación a RT	XRPD
n-Heptano	x	x	x	Suspensión	Maduración 60/5 °C	N/P	Forma 1
Acetona	✓	-		Solución	Enfriamiento a 5 °C	N/P	Forma 1
2-Propanol	✓	-		Solución	Enfriamiento a 5 °C	Vidrio/Goma	N/P
Etanol	✓	-		Solución	Enfriamiento a 5 °C	Vidrio/Goma	N/P
Acetato de Etilo	x	-		Suspensión	Maduración 60/5 °C	N/P	Forma 2
Acetato de Isopropilo	x	✓ x		Suspensión	Maduración 60/5 °C	N/P	Forma 1
terc-Butilmetiléter	x	✓ x		Suspensión	Maduración 60/5 °C	N/P	Forma 1
Metilisobutilcetona	x	x		Suspensión	Maduración 60/5 °C	N/P	Forma 1
Dimetilsulfóxido	✓	-		Solución	Enfriamiento a 5 °C	Sólido	Amorfo
Anisol	✓	-		Solución	Enfriamiento a 5 °C	Vidrio/Goma	N/P
Metanol	✓	-		Solución	Enfriamiento a 5 °C	Sólido	Amorfo

ES 2 997 972 T3

Disolvente	10 vol	20 vol	30 vol	Observación a 50 °C	Tratamiento	Evaporación a RT	XRPD
Tolueno	x	✓ x	✓ x	Suspensión	Maduración 60/5 °C	N/P	Forma 2
Clave: ✓ = solución clara; ✓x = turbia; x = suspensión; N/P = no realizado							

Tabla 2. Cribado de polimorfos utilizando la forma amorfa del Compuesto 1 con 95,2 % de pureza (30 mg)

Disolvente	10 vol	20 vol	30 vol	Observación a 50 °C	Tratamiento	Observación tras el tratamiento (72 h)	Evaporación a RT	XRPD
Tetrahidrofurano	✓	-	-	Solución	Enfriamiento a 5 °C	Solución	Vidrio/Goma	N/P
Diclorometano	✓	-	-	Solución	Enfriamiento a 5 °C	Solución	Vidrio/Goma	N/P
Acetonitrilo	✓	-	-	Suspensión	Maduración 60/5 °C	Suspensión	N/P	Forma 1
10 % de Agua / EtOH	✓	-	-	Solución	Enfriamiento a 5 °C	Solución	Vidrio/Goma	N/P
10 % de Agua / IPA	✓	-	-	Solución	Enfriamiento a 5 °C	Solución	Vidrio/Goma	N/P
10 % de Agua / THF	✓	-	-	Solución	Enfriamiento a 5 °C	Solución	Vidrio/Goma	N/P
MEK	x	✓	-	Solución	Enfriamiento a 5 °C	Suspensión	N/P	Forma 2
Agua	x	x	x	Suspensión de goma	Maduración 60/5 °C	Suspensión	N/P	Forma 1
2-Butanol	✓	-	-	Solución	Enfriamiento a 5 °C	Suspensión	N/P	Forma 3
Acetato de isobutilo	x	x	✓ x	Suspensión diluida	Maduración 60/5 °C	Suspensión	N/P	Forma 1
Ciclohexano	x	x	x	Suspensión	Maduración 60/5 °C	Suspensión	N/P	Forma 1 + dos picos adicionales
1,4-Dioxano	✓	-	-	Solución	Enfriamiento a 5 °C	Solución	Sólido	Amorfo

Clave: ✓ = solución clara, x = turbia, x = suspensión, N/P = no realizado

Tabla 3. Cribado de polimorfos utilizando la forma amorfa del Compuesto 1 con 97,6 % de pureza (20 mg)

Disolvente	10 vol	20 vol	30 vol	Observación a 50 °C	Tratamiento	Observación tras el tratamiento (72 h)	Evaporación a RT	XRPD
n-Heptano	x	x	x	Suspensión	Maduración 60/5 °C	Suspensión	N/P	Forma 1
Acetona	x	✓ x	✓	Suspensión	Maduración 60/5 °C	Suspensión	N/P	Forma 1
2-Propanol	✓	-	-	Solución	Enfriamiento a 5 °C	Solución	Vidrio / goma	N/P
Etanol	✓	-	-	Solución	Enfriamiento a 5 °C	Solución	Vidrio / goma	N/P
Acetato de Etilo	x	x	x	Suspensión	Maduración 60/5 °C	Suspensión	N/P	Forma 1
Acetato de Isopropilo	x	x	x	Suspensión	Maduración 60/5 °C	Suspensión	N/P	Forma 1
terc-Butilmetiléter	x	x	x	Suspensión	Maduración 60/5 °C	Suspensión	N/P	Forma 1
MEK	✓	-	-	Solución	Enfriamiento a 5 °C	Suspensión	N/P	Forma 1
Tolueno	✓	-	-	Solución	Enfriamiento a 5 °C	Solución	Sólido	Similar a la Forma 2
Tetrahidrofurano	✓	-	-	Solución	Enfriamiento a 5 °C	Solución	Sólido	Similar a la Forma 2
Acetonitrilo	x	x	x	Suspensión	Maduración 60/5 °C	Suspensión	N/P	Forma 1
10 % de Agua / IPA	-	-	-	Solución	Enfriamiento a 5 °C	Solución	Vidrio / goma	N/P

Clave: ✓ = solución clara; ✓x = turbia; x = suspensión; N/P = no realizado

4. Selección de Nuevas Formas Cristalinas

Se seleccionaron las Formas 1 y 2 para análisis adicional, ya que XRPD para la Forma 3 reveló una fase pobremente cristalina. Para la Forma 1, la muestra obtenida a partir de acetona tenía la pureza más elevada (97,4 %) y contenía solo disolvente en trazas. Los experimentos de aumento a escala en la Forma 1 se realizaron como se describe a continuación. Para la Forma 2, la muestra obtenida a partir de MEK tenía una pureza más elevada (97,2 %) y contenía solo una pequeña cantidad de MEK residual. Los experimentos de aumento a escala en la Forma 1 se realizaron como se describe a continuación.

Aumento a escala de la Forma cristalina 1 y la Forma 2

Se llevaron a cabo experimentos de aumento a escala para la Forma 1 en acetona y la Forma 2 en MEK según el siguiente procedimiento. La forma amorfa del Compuesto 1 preparada siguiendo los métodos de U.S. 62/659,408 (1 g) se pesó en dos viales de escintilación de 20 ml y se disolvieron en 20 volúmenes (20 ml) de acetona o 20 volúmenes (20 ml) de MEK a 50 °C con agitación. Entonces se enfriaron las soluciones a 5 °C a 0,1 °C/min y se mantuvieron a esta temperatura durante 20 horas. Ambas muestras formaron suspensiones blancas que se filtraron y secaron en embudo Büchner bajo vacío. Se airearon los sólidos al aire durante una hora antes de la caracterización de ambos patrones utilizando una amplia variedad de técnicas (resumidas en las Tablas 4 y 5 y la FIG. 1-4). También se calcularon los rendimientos a partir de sólidos recuperados.

Para el aumento a escala de la Forma 1, se confirmó que la muestra de sólido era la Forma cristalina 1 mediante XRPD (Tabla 4 y FIG. 1). Se determinó que la pureza era 96,6 % mediante HPLC. La muestra coincidía con la forma amorfa del Compuesto 1 del material de referencia mediante ¹H NMR con una pequeña cantidad de acetona residual (0,04 eq) que permanecía en la muestra. El análisis térmico mostró una pequeña pérdida de peso de 1,0 % p/p (que equivale a 0,32 eq de agua), coherente con los datos de KF. El análisis de DSC mostró una marcada endoterma a 179,5 °C (inicio) (FIG. 2). El análisis de GVS halló que el material era ligeramente higroscópico, con una absorción de

1,7 % p/p de agua entre 0 y 90 % RH. La muestra seguía siendo la Forma 1 después de análisis de GVS o almacenada durante 5 días a condiciones de RH elevada. La morfología de la Forma 1 mediante PLM y SEM era aglomerados de partículas cristalinas pequeñas. Estos aglomerados pueden variar en tamaño y forma (entre 20 y 650 μm) y las partículas cristalinas son pequeñas e irregulares (hasta 20 μm). En general, se determinó que la Forma 1 era anhidra. Véase también la **Tabla 5** para resúmenes de propiedades de la Forma 1.

Para el aumento a escala de la Forma 2, se confirmó que la muestra sólida era la Forma cristalina 2 mediante XRPD (**FIG. 3**). Sin embargo, las caracterizaciones adicionales sugirieron que la Forma 2 era una forma cristalina menos estable que la Forma 1. Por ejemplo, a diferencia de la Forma 1 que conservaba su forma cristalina original, el análisis de XRPD mostró que la Forma 2 se volvía amorfa después de análisis de GVS o almacenada durante 5 días en condiciones de RH elevada. A diferencia de la Forma 1 que exhibía una marcada endotermia (**FIG. 2**), la Forma 2 exhibía dos eventos endotérmicos en el análisis de DSC (**FIG. 4**). La Forma 2 también exhibía una pérdida de peso general más elevada que la Forma 1 en el análisis de TGA. La Forma 1 se observó más frecuentemente que la Forma 2 tanto durante el cribado polimorfo como en experimentos en suspensión competitivos, lo que apoya adicionalmente que la Forma 1 era más estable que la Forma 2.

Tabla 7. XRPD de la Forma cristalina 1

Ángulo 2-Theta °	% de Intensidad
10.0	61.1
10.2	37.5
11.0	21.9
11.4	23.9
11.8	20.4
12.3	24.7
12.7	27.6
13.3	52.8
14.9	85.3
15.3	24.8
16.1	22.5
17.4	18.5
20.2	100.0
20.8	63.9
21.3	43.1
22.2	52.9
22.5	49.2
23.8	28.4

Tabla 8. Caracterización de la Forma cristalina 1

Análisis	Aumento a escala de la Producción de la Forma 1
XRPD	Forma Cristalina 1 (base libre)
¹ H-NMR	Coherente con material de referencia. 0,04 eq de acetona residual
HPLC	96,6 %
TGA	Pérdida de peso de 1,0 % entre 36 y 179 °C (equivalente a 0,32 eq de agua)
DSC	Endotermia a 179,5 °C (inicio, 61 J/g).
KF	1,0 % p/p (0,32 eq de agua).
GVS	Absorción de ~1,7 % p/p de agua entre 0 y 90 % de RH. No histéresis. XRPD tras GVS mostró que el material seguía siendo el Patrón 1.
Rendimiento	54,1 % (algo de material pasó a través del filtro. El rendimiento real debería ser
Análisis	Aumento a escala de la Producción de la Forma 1

Análisis	Aumento a escala de la Producción de la Forma 1
	significativamente más elevado).
Estabilidad estática 40 °C / 75 % de RH (5 días)	XRPD: Ligera reducción de la cristalinidad, permaneció patrón 1 HPLC: 96,5 %.
Estabilidad estática 25 °C / 97 % de RH (5 días)	XRPD: Ligera reducción de la cristalinidad, permaneció patrón 1 HPLC: 96,8 %.
PLM	Aglomerados de pequeñas partículas cristalinas. Los aglomerados varían en gran medida en tamaño y forma entre 20 μ y 650 μ en longitud. Las partículas cristalinas hasta 20 μ en longitud de forma irregular.
SEM	Aglomerados de diversos tamaños compuestos de pequeñas partículas cristalinas de forma irregular.

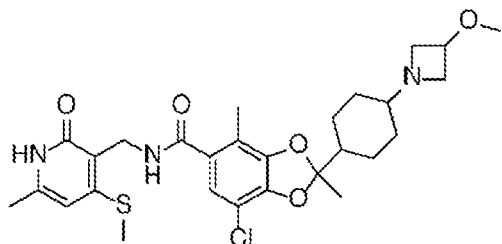
Aunque hemos descrito una serie de realizaciones de esto, es evidente que nuestros ejemplos básicos se pueden alterar para proporcionar otras realizaciones que utilicen los compuestos y métodos de esta divulgación. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta divulgación se debe definir por las reivindicación adjuntas en lugar de por las realizaciones específicas que se han representado a modo de ejemplo.

5

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento son según el significado comúnmente entendido para un experto habitual en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Una Forma cristalina **1** de un compuesto que tiene la fórmula estructural:



en donde la forma cristalina está **caracterizada por** al menos tres picos de difracción de polvo de rayos X a ángulos 2Θ utilizando radiación Cu K α 1 seleccionados a partir de 10,0°, 13,3°, 14,9°, 20,2°, 20,8°, 22,2° y 22,5°.

2. La Forma cristalina **1** de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina está **caracterizada por** al menos cuatro picos de difracción de polvo de rayos X a ángulos 2Θ utilizando radiación Cu K α 1 seleccionados a partir de 10,0°, 13,3°, 14,9°, 20,2°, 20,8°, 22,2° y 22,5°.

3. La Forma cristalina **1** de la reivindicación 1 o 2, en donde la forma cristalina está **caracterizada por** al menos cinco picos de difracción de polvo de rayos X a ángulos 2Θ utilizando radiación Cu K α 1 seleccionados a partir de 10,0°, 13,3°, 14,9°, 20,2°, 20,8°, 22,2° y 22,5°.

4. La Forma cristalina **1** de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la forma cristalina está **caracterizada por** al menos seis picos de difracción de polvo de rayos X a ángulos 2Θ utilizando radiación Cu K α 1 seleccionados a partir de 10,0°, 13,3°, 14,9°, 20,2°, 20,8°, 22,2° y 22,5°.

5. La Forma cristalina **1** de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la forma cristalina está **caracterizada por** picos de difracción de polvo de rayos X a ángulos 2Θ utilizando radiación Cu K α 1 seleccionados a partir de 10,0°, 13,3°, 14,9°, 20,2°, 20,8°, 22,2° y 22,5°.

6. La Forma cristalina **1** de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la forma cristalina está **caracterizada por** picos de difracción de polvo de rayos X a ángulos 2Θ utilizando radiación Cu K α 1 seleccionados a partir de 10,0°, 10,2°, 12,3°, 12,7°, 13,3°, 14,9°, 15,3°, 20,2°, 20,8°, 21,3°, 22,2°, 22,5° y 23,8°.

7. La Forma cristalina **1** de cualquiera de las reivindicaciones 1 to 6, en donde la forma cristalina está **caracterizada por** picos de difracción de polvo de rayos X a ángulos 2Θ utilizando radiación Cu K α 1 seleccionados a partir de 10,0°, 10,2°, 11,0°, 11,4°, 11,8°, 12,3°, 12,7°, 13,3°, 14,9°, 15,3°, 16,1°, 17,4°, 20,2°, 20,8°, 21,3°, 22,2°, 22,5° y 23,8°.

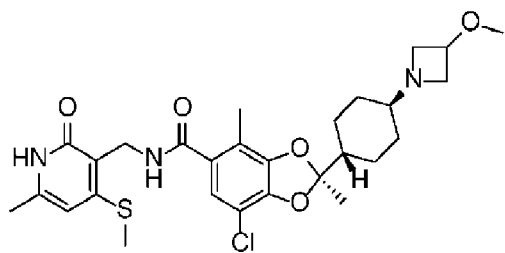
8. La Forma cristalina **1** de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina está **caracterizada por** picos de difracción de Polvo de Rayos X a ángulos 2Θ utilizando radiación Cu K α 1 seleccionados a partir de 14,9°, 20,2° y 20,8°, o seleccionados a partir de 10,0°, 14,9°, 20,2° y 20,8°, o seleccionados a partir de 10,0°, 14,9°, 20,2°, 20,8° y 22,2°, o seleccionados a partir de 10,0°, 13,3°, 14,9°, 20,2°, 20,8° y 22,2°.

9. La Forma cristalina **1** de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la forma cristalina es anhidrida.

10. La Forma cristalina **1** de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la Forma cristalina **1** es al menos 90 % una única forma cristalina en peso o al menos 95 % en peso una única forma cristalina en peso.

11. La Forma cristalina **1** de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el compuesto tiene una pureza química de al menos 90 % en peso, al menos 95 % en peso o al menos 99 % en peso.

12. La Forma cristalina **1** de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el compuesto tiene la fórmula estructural:



13. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 14. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o la composición farmacéutica de la reivindicación 13 para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la proliferación celular.

10 15. La forma cristalina para uso de la composición farmacéutica para uso de la reivindicación 14, en donde la enfermedad es cáncer.

FIG. 1

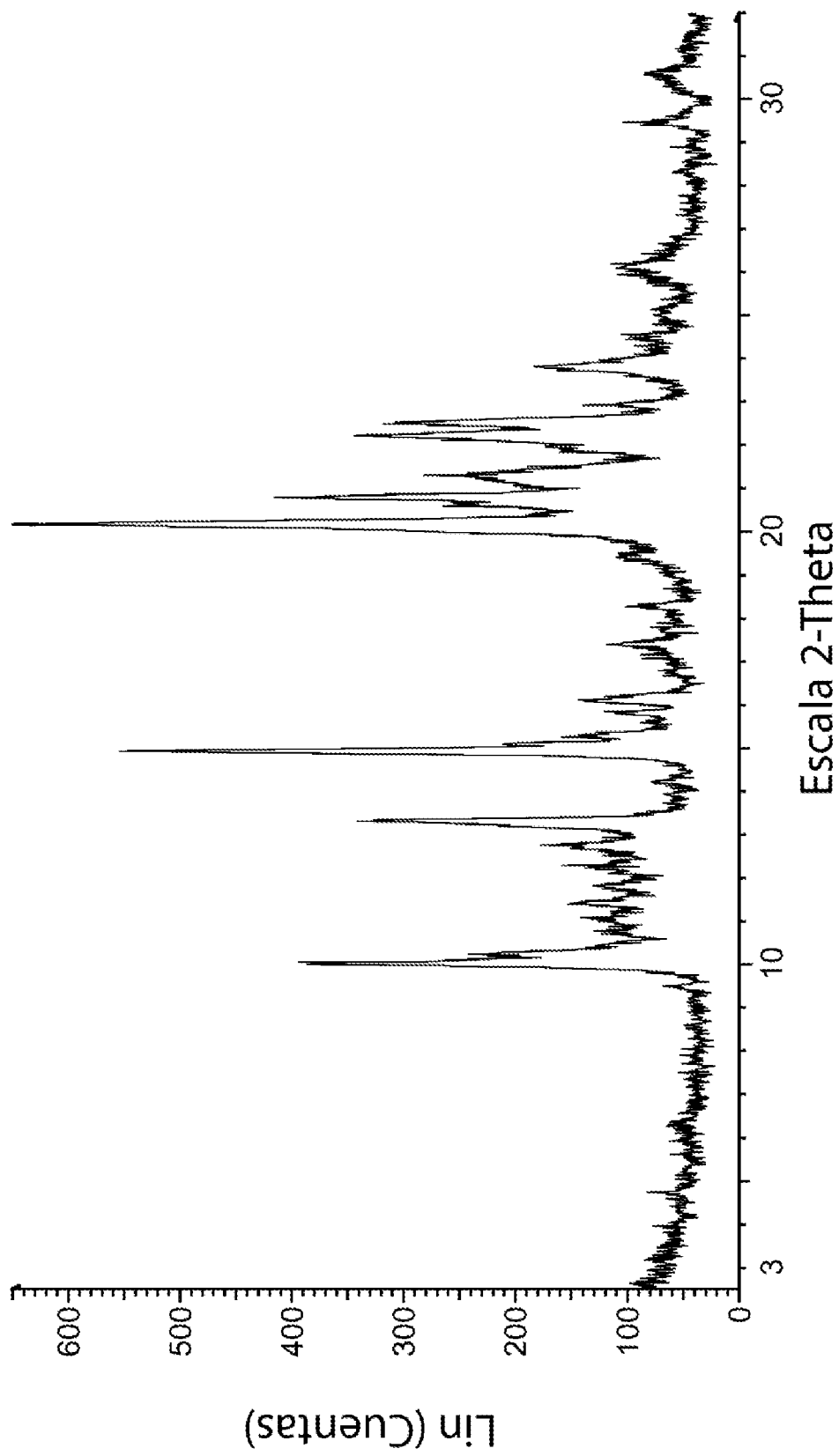


FIG. 2

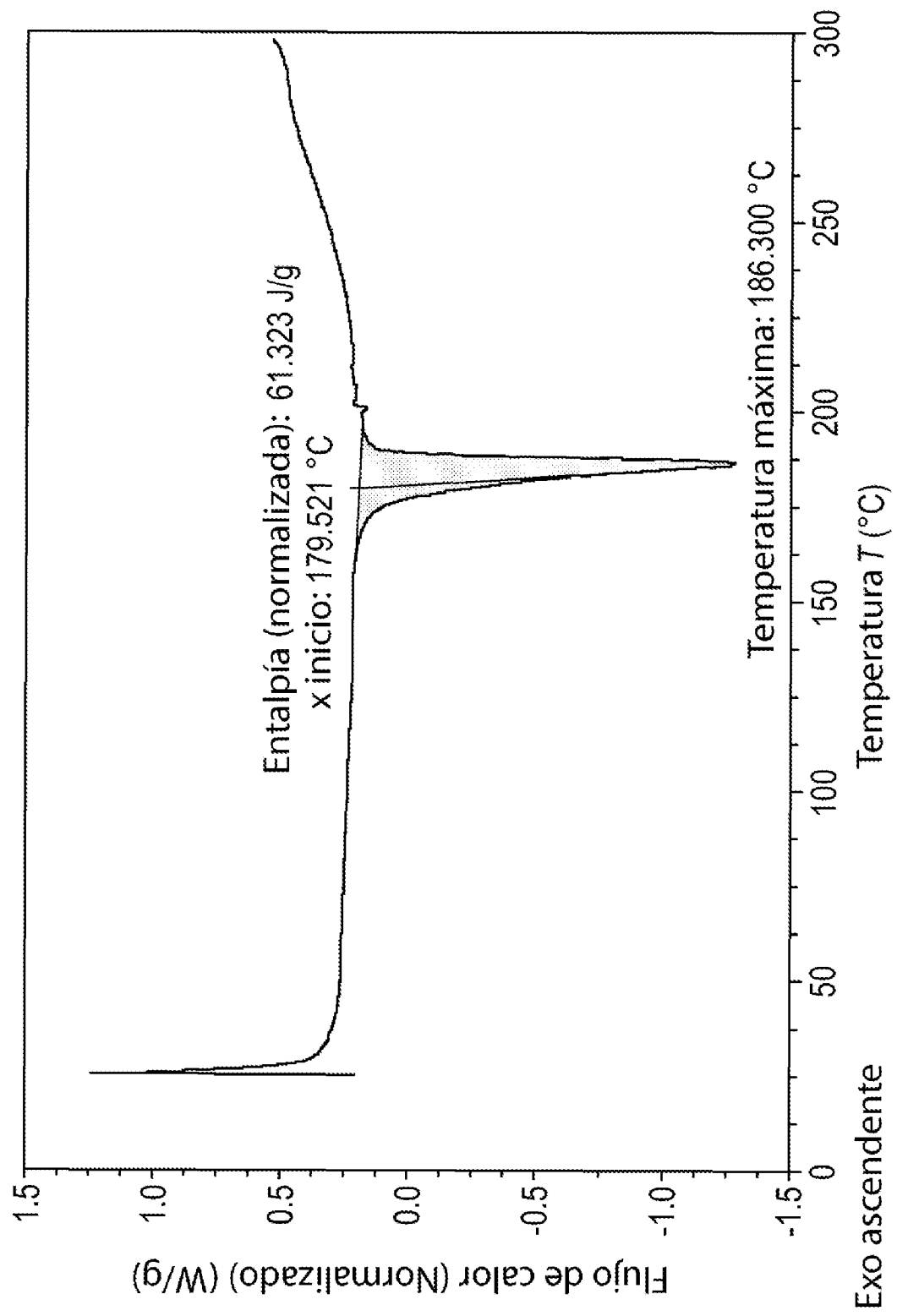


FIG. 3

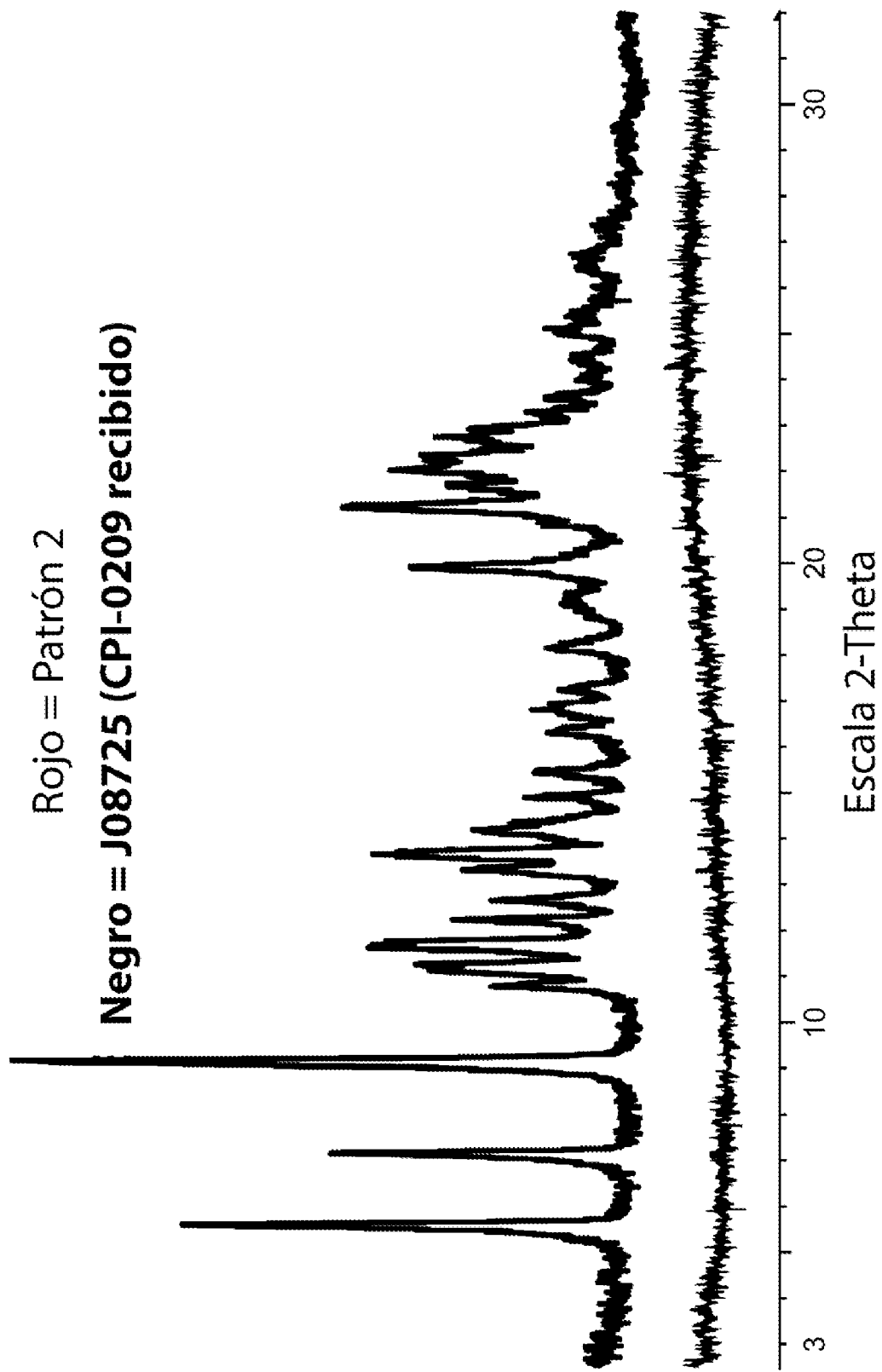


FIG. 4

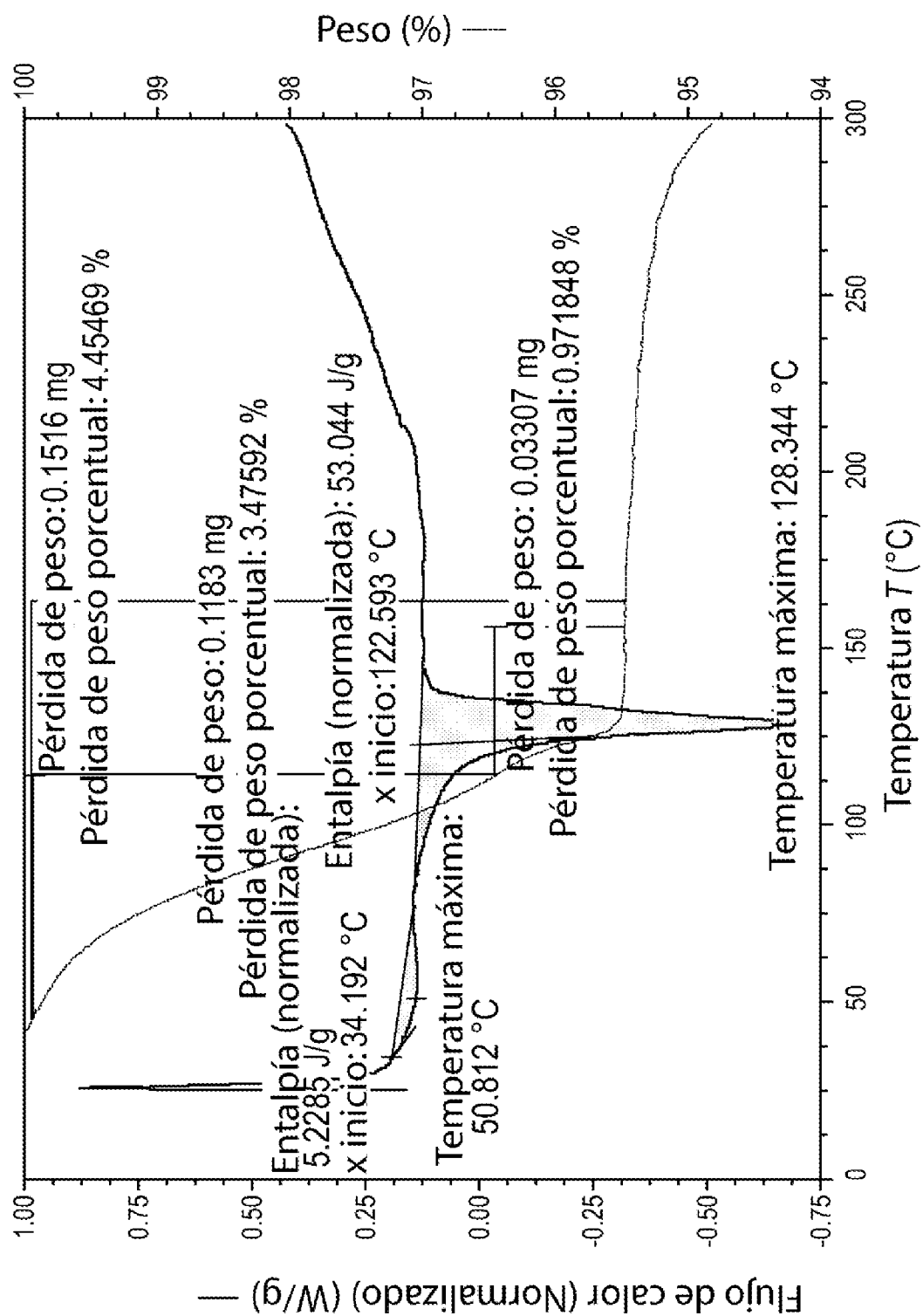


FIG. 5

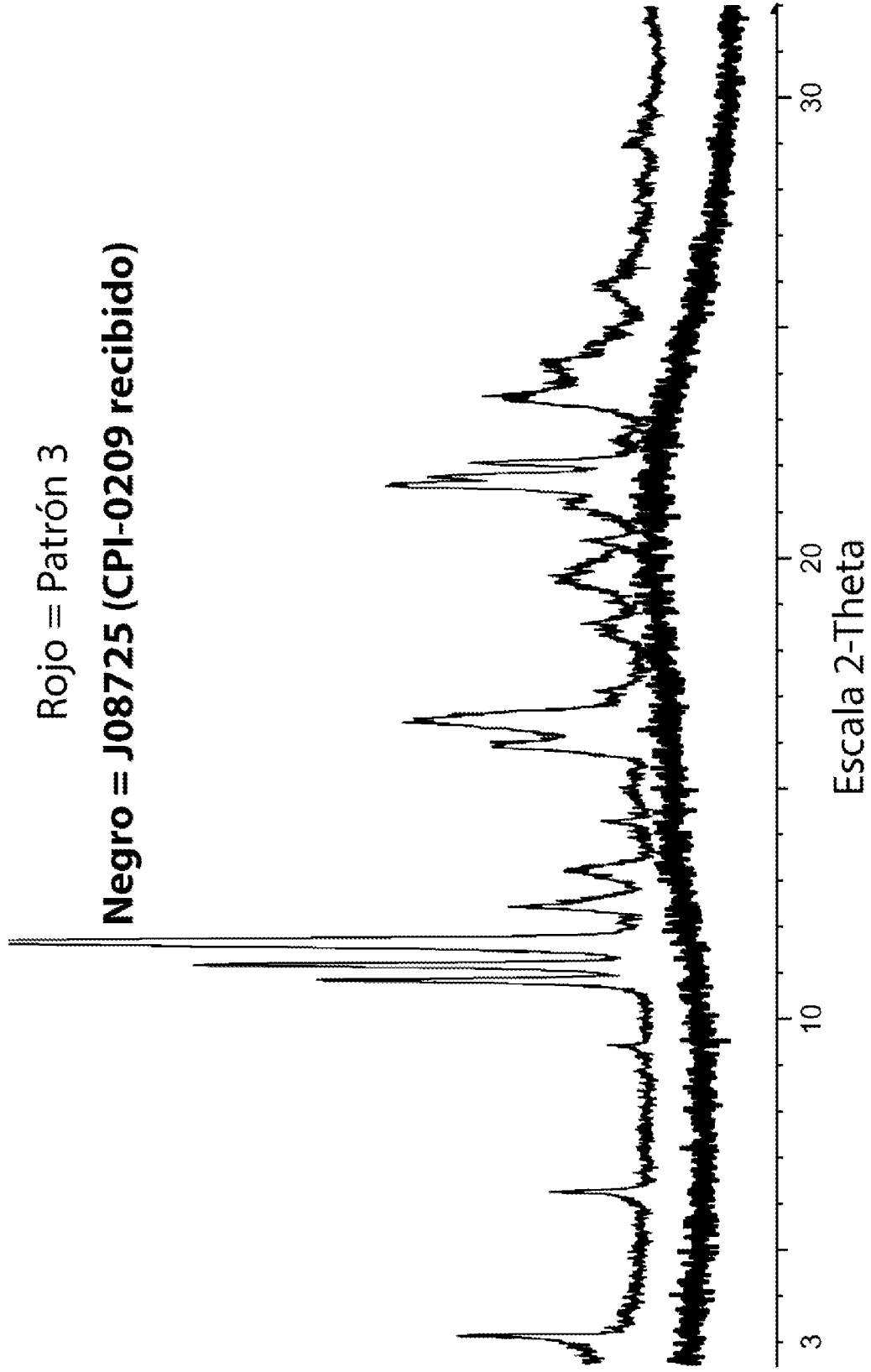


FIG. 6

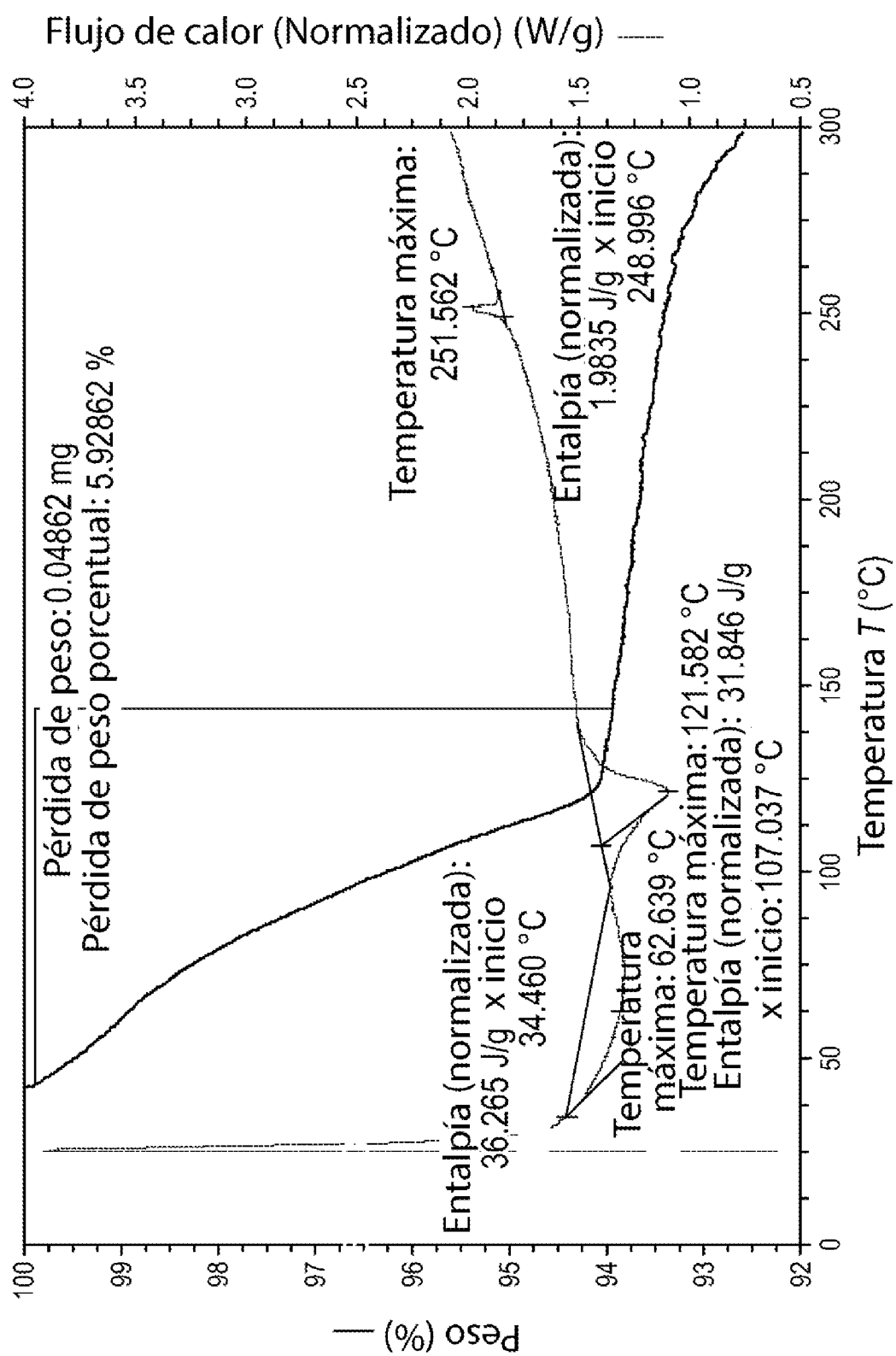


FIG. 7

