



REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 4003532 (13) T2

(51) Int. Cl.:A61P 35/00 (2006.01.01)
C07D 405/14 (2006.01.01)
A61K 31/4433 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2022 0601 (22) Data de depozit: 2020.07.23 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 20754482.6, 2020.07.23 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:4003532, 2022.06.01 (31) Numărul cererii prioritare: 201962878012 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2019.07.24 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 01/2025, 2025.01.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 36/2024, 2024.09.04 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2022, 2022.06.30
(71) Solicitant: CONSTELLATION PHARMACEUTICALS INC., US (72) Inventatori: BANDA Alamelu, US; GEHLING Victor S., US (73) Titular: CONSTELLATION PHARMACEUTICALS INC., US (74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela	

(54) Forme cristaline de 7-clor-2-(4-(3-metoxiazetidin-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-carboxamidă

(57) Rezumat:

Prezenta dezvăluire se referă la o formă cristalină 1 a 7-clor-2-(4-(3-metoxiazetidin-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-carboxamidă, care este utilă ca modulatori ai activității enzimelor modificatoare de metil histonă. Prezenta dezvăluire furnizează, de asemenea, compoziții acceptabile farmaceutic cuprinzând forma cristalină și metode de utilizare a respectivelor compoziții în tratamentul diferitelor tulburări.

Revendicări: 15
Figuri: 7

MD/EP 4003532 T2 2025.01.31

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)****CERERI ÎNRUDITE**

5 Această cerere revendică prioritatea cererii provizorii U.S. Nr. 62/878.012, depusă în 24 iulie 2019.

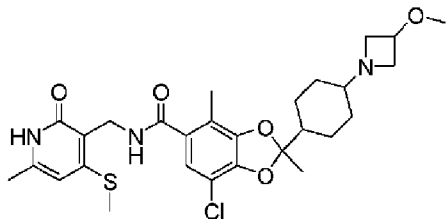
STADIUL TEHNICII

Cromatina eucariotă este compusă din complexe macromoleculare denumite nucleozomi. Un nucleozom are 147 de perechi de baze de ADN înfășurate în jurul unui octamer proteic care are două subunități din fiecare dintre proteina histonă H2A, H2B, H3 și H4. Proteinele histonice sunt supuse unor modificări post-traducere care, la rândul lor, afectează structura cromatinei și expresia genelor. Un tip de modificare post-traducere găsită pe histone este metilarea reziduurilor de lizină și arginină. Metilarea histonelor joacă un rol critic în reglarea expresiei genelor la eucariote. Metilarea afectează structura cromatinei și a fost legată, atât de activarea, cât și de reprimarea transcripției (Zhang și Reinberg, Genes Dev. 15:2343-2360, 2001). Enzimele care catalizează atașarea și îndepărtarea grupărilor metil din histone sunt implicate în liniștirea genelor, dezvoltarea embrionară, proliferarea celulară și alte procese.

O clasă de histon metilaze este caracterizată prin prezența unui domeniu Supresor de variație, Amplificator de Zeste Trithorax (SET), care cuprinde aproximativ 130 de aminoacizi. Amplificatorul de Omolog Zeste 2 (EZH2) este un exemplu de domeniu SET uman care conține metilază. EZH2 se asociază cu EED (Dezvoltarea ectodermului embrionar) și SUZ12 (supresor al omologului zeste 12) pentru a forma un complex cunoscut cu denumirea de PRC2 (Complex 2 represiv de grup Polycomb) care are capacitatea de a trimetila histona H3 la lizina 27 (Cao și Zhang, Mol. Cell 15:57-67, 2004). Complexele PRC2 pot include, de asemenea, subunități RBAP46 și RBAP48. Un alt exemplu este metilaza înrudită EZH1.

Activitățile oncogene ale EZH2 au fost demonstrate printr-o serie de studii. În experimentele pe linie celulară, supraexprimarea EZH2 induce invazia celulară, creșterea în agar moale și motilitatea, în timp ce inactivarea EZH2 inhibă proliferarea și invazia celulară (Kleer și colab., 2003, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 100:11606-11611; Varambally și colab., (2002), "The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer", Nature 419, 624-629). A fost arătat că EZH2 reprimă expresia mai multor supresori tumorali, incluzând, printre altele, E-cadherin, DAB2IP și RUNX3. În modele de xenogrefă, inactivarea EZH2 inhibă creșterea tumorii și metastaza. Recent, a fost arătat că modularea prin scădere a EZH2 în modele murine blochează metastaza cancerului de prostată (Min și colab., "An oncogene-tumor suppressor cascade drives metastatic prostate cancer by coordinately activating Ras and nuclear factor-kappaB", Nat Med. Martie 2010; 16(3):286-94). Supraexprimarea EZH2 este asociată cu agresivitatea anumitor tipuri de cancer, cum ar fi cancer de sân (Kleer și colab., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 100:11606-11611, 2003). Studii recente sugerează, de asemenea, că gena de fuziune oncogenă specifică cancerului de prostată, TMPRSS2-ERG, induce programe epigenetice represive prin activare directă a EZH2 (Yu et al., "An Integrated Network of Androgen Receptor, Polycomb, and TMPRSS2-ERG Gene Fusions in Prostate Cancer Progression," Cancer Cell. 18 mai 2010;17(5):443-454).

Compusul **1**, 7-clor-2-(4-(3-metoxiazetidin-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-carboxamidă, este un inhibitor cu moleculă mică al EZH2 care prezintă un mare potențial terapeutic pentru tratarea unei varietăți de afecțiuni asociate cu o enzimă de modificare a metilului, de ex., în tratarea tulburărilor proliferative, cum ar fi cancer. Compusul **1** este exemplificat în cererea provizorie U.S. Nr. 62/659.408, și în WO2019/204490 și are structura



45 Dezvoltarea formelor alternative ale Compusului **1** reprezintă o zonă atractivă pentru continuarea tratamentului bolilor sau tulburărilor care răspund la inhibarea EZH2. Inhibitorii de EZH2 sunt descriși, de exemplu, în EP3121175.

REZUMAT

Aici este furnizată forma 1 cristalină, conform revendicării **1**, a compusului **1**.

50 De asemenea, aici sunt furnizate compoziții farmaceutice care cuprind forma 1 cristalină a compusului **1**.

În plus, este furnizată forma 1 cristalină a compusului **1** pentru utilizare în tratamentul bolilor sau tulburărilor care răspund la inhibarea EZH2, de exemplu, cancerul.

SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR

FIG. 1 ilustrează un model de difracție de raze X în pulbere (XRPD) pentru forma **1** cristalină a Compusului **1**.

FIG. 2 ilustrează o termogramă de calorimetrie de scanare diferențială (DSC) exemplificatoare pentru Forma **1** a Compusului **1**.

FIG. 3 ilustrează un model de difracție de raze X în pulbere (XRPD) pentru forma **2** cristalină a Compusului **1**.

FIG. 4 ilustrează termograma de analiză termogravimetrică (TGA) și termograma de calorimetrie de scanare diferențială (DSC) combinate pentru Forma **2** a Compusului **1**.

FIG. 5 ilustrează un model de difracție de raze X în pulbere (XRPD) pentru forma **3** cristalină a Compusului **1**.

FIG. 6 ilustrează termograma de analiză termogravimetrică (TGA) și termograma de calorimetrie de scanare diferențială (DSC) combinate pentru Forma **3** a Compusului **1**.

FIG. 7 ilustrează un model de difracție de raze X în pulbere (XRPD) pentru forma amorfă a compusului **1** așa cum este preparat din procedurile stabilite în Exemplul 17 din cererea provizorie U.S. Nr. 62/659.408.

DESCRIERE DETALIATĂ**Definiții**

Așa cum este utilizat aici, "cristalin" se referă la o formă solidă a unui compus în care există o ordine atomică a pozițiilor atomilor pe o distanță mare. Natura cristalină a unui solid poate fi confirmată, de exemplu, prin examinarea modelului de difracție de raze X în pulbere.

Cu excepția cazului în care se specifică altfel, formele cristaline (Forma **1**, Forma **2**, și Forma **3**) ale Compusului **1** sunt fiecare forme monocristaline. O "formă monocristalină" înseamnă că compusul menționat, adică compusul **1**, este prezent sub forma unui singur cristal sau a unei multitudini de cristale, în care fiecare cristal are aceeași formă de cristal (de ex., Formă **1**, **2** sau **3**). Procentul în greutate al unei forme de cristal particulare este determinat de greutatea formei de cristal particulare împărțită la suma dintre greutatea cristalului particular, plus greutatea celorlalte forme de cristal prezente, plus greutatea formei amorfă prezente, înmulțit cu 100%.

"Formă **1**", "Formă **1** cristalină", sau "Formă monocristalină **1**" sunt folosite interschimbabil. "Formă **2**", "Formă **2** cristalină", sau "Formă monocristalină **2**" sunt folosite interschimbabil. "Formă **3**", "Formă **3** cristalină", sau "Formă monocristalină **3**" sunt folosite interschimbabil.

Puritatea chimică se referă la măsura în care forma dezvoltată este lipsită de materiale cu structuri chimice diferite. Puritatea chimică a compusului în formele cristaline dezvoltate înseamnă greutatea compusului împărțită la suma dintre greutatea compusului plus greutatea materialelor/impurităților cu structuri chimice diferite, înmulțit cu 100%, adică procente în greutate.

Termenul "amorf" se referă la un solid care este prezent într-o stare sau formă necristalină. Solidele amorfă sunt dispuneri dezordonate de molecule și, prin urmare, nu posedă rețea cristalină distinctă sau unitate de celulă și, în consecință, nu au o ordonare care să poată fi definită pe distanță mare. Ordonarea solidelor în stare solidă poate fi determinată prin tehnici standard cunoscute în domeniu, de exemplu, prin difracție de raze X în pulbere (XRPD) sau prin calorimetrie de scanare diferențială (DSC).

Termenul "anhidru" and "anhidrat" sunt folosiți interschimbabil și înseamnă că forma cristalină la care se face referire, în mod substanțial, nu are apă în rețeaua cristalină, de ex., are mai puțin decât 1% în greutate, așa cum a fost determinat prin analiză Karl Fisher

Valorile 2-teta ale modelelor de difracție de raze X în pulbere pentru formele cristaline descrise aici pot varia ușor de la un instrument la altul și, de asemenea, în funcție de variațiile de la prepararea probei și de variația de la lot la lot din cauza unor factori, cum ar fi variația temperaturii, deplasarea probei, precum și prezența sau absența unui standard intern. Prin urmare, cu excepția cazului în care este definit altfel, modelele/repartizările XRPD menționate aici nu trebuie interpretate ca absolute și pot varia cu $\pm 0,2$ grade. Este bine cunoscut în domeniu că această variabilitate va explica factorii de mai sus fără a împiedica identificarea fără echivoc a unei forme de cristal. Cu excepția cazului în care se specifică altfel, valorile 2-teta furnizate aici au fost obținute utilizând radiația Cu K α 1.

Valorile temperaturii, de exemplu, pentru vârfurile DSC de aici pot varia ușor de la un instrument la altul și, de asemenea, în funcție de variațiile în prepararea probei, de variația de la lot la lot, și de factori de mediu înconjurător. Prin urmare, cu excepția cazului în care este definit altfel, valorile temperaturii menționate aici nu trebuie interpretate ca absolute și pot varia cu ± 5 grade sau cu ± 2 grade.

"În mod substanțial același model XRPD" sau "un model de difracție de raze X în pulbere în mod substanțial similar cu" o cifră definită înseamnă că, în scopuri de comparație, sunt prezente cel puțin 90%

din vârfurile arătate. Mai mult, trebuie înțeles că, în scopuri de comparație, este permisă o anumită variabilitate a intensităților de vârf față de cele arătate, cum ar fi $\pm 0,2$ grade.

Cantitatea de o formă cristalină în raport cu o altă formă cristalină dintr-o probă poate fi evaluată prin prepararea unei serii de amestecuri ale celor două forme cristaline cu rapoarte de greutate cunoscute și obținerea unui spectru XRPD pentru fiecare. De exemplu, cantitățile relative de Formă 1 și Formă 2 cristaline dintr-o probă pot fi evaluate prin selectarea unuia sau mai multor vârful caracteristice ale Formei cristaline 1 și ale Formei 2 ilustrate în FIG. 1 și, respectiv, FIG. 3, și prin corelarea intensităților lor relative din XRPD al probei cu intensitățile lor relative din XRPD-urile amestecului.

Așa cum sunt utilizați aici, termenii "subiect" și "pacient" pot fi utilizați interschimbabil și înseamnă un mamifer care are nevoie de tratament, de ex., animale de companie (*de ex.*, câini, pisici, și altele asemenea), animale de fermă (*de ex.*, vaci, porci, cai, oi, capre, și altele asemenea) și animale de laborator (*de ex.*, șobolani, șoareci, cobai, și altele asemenea). De obicei, subiectul este un om care are nevoie de tratament.

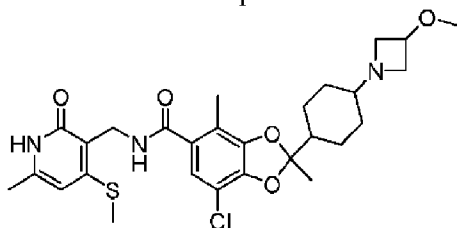
Termenul "purtător acceptabil farmaceutic" se referă la un purtător, adjuvant sau vehicul netoxic care nu afectează negativ activitatea farmacologică a compusului cu care este formulat, și care este, de asemenea, sigur pentru uz uman. Purtătorii, adjuvanții sau vehiculele acceptabile farmaceutic care pot fi utilizate în compozițiile din această dezvăluire includ, dar nu se limitează la, schimbătoare de ioni, alumină, stearat de aluminiu, stearat de magneziu, lecitină, proteine serice, cum ar fi albumină serică umană, substanțe tampon, cum ar fi fosfați, glicină, acid sorbic, sorbat de potasiu, amestecuri parțiale de gliceride de acizi grași vegetali saturați, apă, săruri sau electroliți, cum ar fi sulfat de protamină, fosfat acid disodic, fosfat dicalcic, fosfat acid de potasiu, clorură de sodiu, săruri de zinc, dioxid de siliciu coloidal, trisilicat de magneziu, polivinil pirolidonă, polivinilpirolidonă-acetat de vinil, substanțe pe bază de celuloză (de ex., celuloză microcristalină, hidroxipropil metilceluloză, succinat acetat de hidroxipropil metilceluloză, ftalat de hidroxipropil metilceluloză), amidon, lactoză monohidrat, manitol, laurilsulfat de sodiu, și crosscarmeloză de sodiu, polietilenglicol, carboximetilceluloză de sodiu, poliacriilați, polimetacrilat, ceruri, polimeri bloc polietilenă-polioxipropilenă, polietilenglicol, și grăsime de lână.

Termenii "tratament", "tratează" și "tratare" se referă la inversarea, atenuarea, reducerea probabilității de a dezvolta, sau inhibarea progresului unei boli sau tulburări sau a unuia sau mai multor simptome ale acesteia, așa cum este descris aici. În unele variante de realizare, tratamentul poate fi administrat după ce s-au dezvoltat unu sau mai multe simptome, adică tratament terapeutic. În alte variante de realizare, tratamentul poate fi administrat în absența simptomelor. De exemplu, tratamentul poate fi administrat unui individ susceptibil înainte de apariția simptomelor (de ex., în lumina istoricului de simptome și/sau în lumina factorilor genetici sau a altor factori de susceptibilitate), adică tratament profilactic. Tratamentul poate fi continuat, de asemenea, după ce simptomele au fost eliminate, de exemplu, pentru a preveni sau a întârzia reapariția acestora.

Termenul "cantitate eficientă" sau "cantitate eficientă terapeutic" include o cantitate de un compus descris aici care va determina un răspuns biologic sau medical al unui subiect, de exemplu, o doză între 0,001 - 100 mg/kg de greutate corporală/zi de Compus 1.

Forme exemplificatoare

Sfera de întindere a invenției este definită prin revendicări. Într-un prim aspect, aici este furnizată o formă cristalină 1 a unui compus care are formula structurală:



Într-un al doilea aspect (care este inclus în primul aspect), Forma 1 cristalină este caracterizată prin cel puțin trei vârful de difracție de raze X în pulbere la unghiuri 2 θ selectate dintre 10,0°, 13,3°, 14,9°, 20,2°, 20,8°, 22,2° și 22,5°. Ca alternativă, ca parte a unui al doilea aspect, forma 1 cristalină este caracterizată prin cel puțin patru vârful de difracție de raze X în pulbere la unghiuri 2 θ selectate dintre 10,0°, 13,3°, 14,9°, 20,2°, 20,8°, 22,2° și 22,5°. Într-o altă alternativă, ca parte a unui al doilea aspect, Forma 1 cristalină este caracterizată prin cel puțin cinci vârful de difracție de raze X în pulbere la unghiuri 2 θ selectate dintre 10,0°, 13,3°, 14,9°, 20,2°, 20,8°, 22,2° și 22,5°. Într-o altă alternativă, ca parte a unui al doilea aspect, Forma 1 cristalină este caracterizată prin cel puțin șase vârful de difracție de raze X în pulbere la unghiuri 2 θ selectate dintre 10,0°, 13,3°, 14,9°, 20,2°, 20,8°, 22,2° și 22,5°. Într-o altă alternativă, ca parte a unui al doilea aspect, Forma 1 cristalină este caracterizată prin vârful de difracție de raze X în pulbere la unghiuri 2 θ selectate dintre 10,0°, 13,3°, 14,9°, 20,2°, 20,8°, 22,2° și 22,5°. Într-o altă alternativă,

ca parte a unui al doilea aspect, Forma 1 cristalină este caracterizată prin vârfuri de difracție de raze X în pulbere la unghiuri 2θ selectate dintre $10,0^\circ$, $10,2^\circ$, $12,3^\circ$, $12,7^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $15,3^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $21,3^\circ$, $22,2^\circ$, $22,5^\circ$ și $23,8^\circ$. Într-o altă alternativă, ca parte a unui al doilea aspect, Forma 1 cristalină este caracterizată prin vârfuri de difracție de raze X în pulbere la unghiuri 2θ selectate dintre $10,0^\circ$, $10,2^\circ$, $11,0^\circ$, $11,4^\circ$, $11,8^\circ$, $12,3^\circ$, $12,7^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $15,3^\circ$, $16,1^\circ$, $17,4^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $21,3^\circ$, $22,2^\circ$, $22,5^\circ$, și $23,8^\circ$. Într-o altă alternativă, ca parte a unui al doilea aspect, Forma 1 cristalină este caracterizată prin vârfuri de difracție de raze X în pulbere la unghiuri 2θ selectate dintre $14,9^\circ$, $20,2^\circ$ și $20,8^\circ$. Într-o altă alternativă, ca parte a unui al doilea aspect, Forma 1 cristalină este caracterizată prin vârfuri de difracție de raze X în pulbere la unghiuri 2θ selectate dintre $10,0^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$ și $20,8^\circ$. Într-o altă alternativă, ca parte a unui al doilea aspect, Forma 1 cristalină este caracterizată prin vârfuri de difracție de raze X în pulbere la unghiuri 2θ selectate dintre $10,0^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$ și $22,2^\circ$. Într-o altă alternativă, ca parte a unui al doilea aspect, Forma 1 cristalină este caracterizată prin vârfuri de difracție de raze X în pulbere la unghiuri 2θ selectate dintre $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$ și $22,2^\circ$. Într-o altă alternativă, ca parte a unui al doilea aspect, Forma 1 cristalină este caracterizată printr-o XRPD (difracție de raze X în pulbere) substanțial similară cu cea din **FIG. 1**.

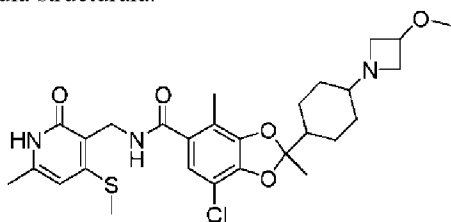
Într-un al treilea aspect, Forma 1 cristalină este caracterizată printr-o calorimetrie de scanare diferențială (DSC) cu o endotermă ascuțită la $179,5^\circ\text{C}$ (temperatura de debut), sau printr-o analiză termogravimetrică (TGA) a unei pierderi de greutate de $1,0\%$ între 36°C și 179°C , sau prin ambele, în care forma 1 cristalină poate cuprinde, de asemenea, vârfuri XRPD la unghiuri 2θ selectate dintre oricare dintre cele descrise în cel de-al doilea aspect. În alte aspecte, forma 1 cristalină este caracterizată printr-o calorimetrie de scanare diferențială (DSC) substanțial similară cu cea din **FIG. 2**, în care forma 1 cristalină poate cuprinde, de asemenea, vârfuri XRPD la unghiuri 2θ selectate dintre oricare dintre cele descrise în cel de-al doilea aspect.

Într-un al patrulea aspect, Forma 1 cristalină este anhidră, în care forma 1 cristalină poate cuprinde, de asemenea, vârfuri XRPD la unghiuri 2θ selectate dintre oricare dintre cele descrise în cel de-al doilea aspect, și/sau valori sau figuri TGA sau DSC menționate în cel de-al treilea aspect.

Într-un al cincilea aspect, Forma 1 cristalină, așa cum este descris aici (de ex., ca în primul, al doilea, al treilea sau al patrulea aspect), este cel puțin 60% o formă monocristalină, cel puțin 70% o formă monocristalină, cel puțin 80% o formă monocristalină, cel puțin 90% o formă monocristalină, cel puțin 95% o formă monocristalină sau cel puțin 99% o formă monocristalină, în greutate.

Într-un al șaselea aspect, Forma 1 cristalină, așa cum este descris aici (de ex., ca în primul, al doilea, al treilea, al patrulea sau al cincilea aspect), are o puritate chimică de cel puțin 60% , cel puțin 70% , cel puțin 80% , cel puțin 90% , cel puțin 95% , sau cel puțin 99% în greutate. Următoarele aspecte, al șaptelea până la al șaisprezecelea și al șaptesprezecelea în legătură cu Formele 2 și 3, nu fac parte din invenție.

De asemenea, aici este dezvăluită, într-un al șaptelea aspect, forma 2 cristalină a unui compus care are formula structurală:



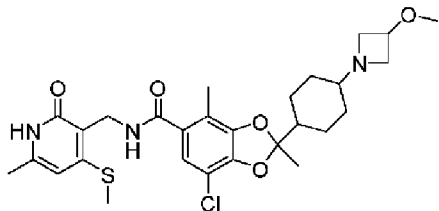
Într-un al optulea aspect, Forma 2 cristalină este caracterizată printr-o XRPD (difracție de raze X în pulbere) substanțial similară cu cea din **FIG. 3**.

Într-un al nouălea aspect, Forma 2 cristalină este caracterizată printr-o analiză termogravimetrică (TGA) printr-o pierdere în greutate de $3,48\%$ între 46°C și 114°C , precum și printr-o pierdere în greutate de $0,97\%$ între 114°C și 156°C , sau prin calorimetrie de scanare diferențială (DSC) cu două endoterme la $34,2^\circ\text{C}$ și $122,6^\circ\text{C}$ (temperaturi de debut), sau prin ambele, în care Forma 2 cristalină poate cuprinde, de asemenea, vârfuri XRPD la unghiuri 2θ substanțial similare cu cele din **FIG. 3**. Ca alternativă, ca parte a unui al nouălea aspect, Forma 2 cristalină este caracterizată printr-o analiză termogravimetrică (TGA) sau prin calorimetrie de scanare diferențială (DSC) substanțial similară cu **FIG. 4**, în care forma 2 cristalină poate cuprinde, de asemenea, vârfuri XRPD la unghiuri 2θ substanțial similare cu cele din **FIG. 3**.

Într-un al zecelea aspect, Forma 2 cristalină, așa cum este descris aici (de ex., ca în al șaptelea, al optulea sau al nouălea aspect), este cel puțin 60% o formă monocristalină, cel puțin 70% o formă monocristalină, cel puțin 80% o formă monocristalină, cel puțin 90% o formă monocristalină, cel puțin 95% o formă monocristalină, sau cel puțin 99% o formă monocristalină, în greutate.

Într-un al unsprezecelea aspect, Forma 2 cristalină, așa cum este descris aici (de ex., ca în al șaptelea, al optulea, al nouălea sau al zecelea aspect), are o puritate chimică de cel puțin 60%, cel puțin 70%, cel puțin 80%, cel puțin 90%, cel puțin 95% sau cel puțin 99% în greutate.

De asemenea, aici este dezvăluită, într-un al doisprezecelea aspect, forma 3 cristalină a unui compus care are formula structurală:



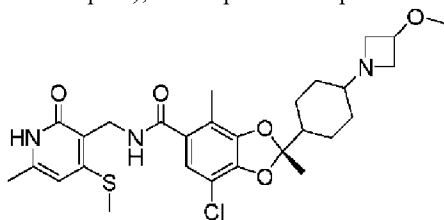
Într-un al treisprezecelea aspect, Forma 3 cristalină este caracterizată printr-o XRPD (difracție de raze X în pulbere) substanțial similară cu cea din FIG. 5.

Într-un al patrusprezecelea aspect, Forma 3 cristalină este caracterizată printr-o analiză termogravimetrică (TGA) printr-o pierdere în greutate de 5,93% între 43 și 143 °C, sau prin calorimetrie de scanare diferențială (DSC) cu două endoterme la 34,5 °C și 107,0 °C (temperaturi de debut) și o exotermă la 249,0 °C (temperatura de debut), sau prin ambele, în care forma 3 cristalină poate cuprinde, de asemenea, vârfuri XRPD la unghiuri 2θ substanțial similare cu cele din FIG. 5. Ca alternativă, ca parte a celui de-al paisprezecelea aspect, Forma 3 cristalină este caracterizată printr-o analiză termogravimetrică (TGA) sau prin calorimetrie de scanare diferențială (DSC) substanțial similare cu cele din FIG. 6, în care forma 3 cristalină poate cuprinde, de asemenea, vârfuri XRPD la unghiuri 2θ substanțial similare cu cele din FIG. 5.

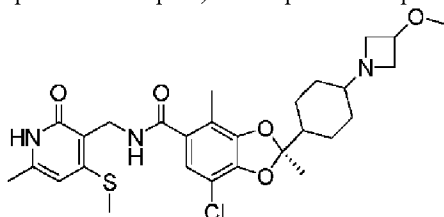
Într-un al cincisprezecelea aspect, Forma 3 cristalină, așa cum este descris aici (de ex., ca în al doisprezecelea al treisprezecelea sau al patrusprezecelea aspect), este cel puțin 60% o formă cristalină, cel puțin 70% o formă monocristalină, cel puțin 80% o formă monocristalină, cel puțin 90% o formă monocristalină formă cristalină, cel puțin 95% o formă monocristalină, sau cel puțin 99% o formă monocristalină, în greutate.

Într-un al șaisprezecelea aspect, Forma 3 cristalină, așa cum este descris aici (de ex., ca în al doisprezecelea, al treisprezecelea, al paisprezecelea sau al cincisprezecelea aspect), are o puritate chimică de cel puțin 60%, cel puțin 70%, cel puțin 80%, cel puțin 90%, cel puțin 95% sau cel puțin 99% în greutate.

Într-un al șaptesprezecelea aspect, Forma 1 cristalină, așa cum este descris aici (de ex., ca în primul, al doilea, al treilea, al patrulea sau al cincilea aspect), forma 2 cristalină, așa cum este descris aici (de ex., ca în al șaptelea, al optulea, al nouălea, al zecelea sau al unsprezecelea aspect), sau forma 3 cristalină (de ex., ca în al doisprezecelea, al treisprezecelea, al paisprezecelea, al cincisprezecelea sau al șaisprezecelea aspect), este reprezentată prin următoarea formulă structurală:

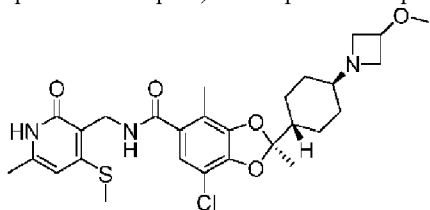


Ca alternativă, ca parte a unui al șaptesprezecelea aspect, Forma 1 cristalină, așa cum este descris aici (de ex., ca în primul, al doilea, al treilea, al patrulea sau al cincilea aspect), forma 2 cristalină, așa cum este descris aici (de ex., ca în al șaptelea, al optulea, al nouălea, al zecelea sau al unsprezecelea aspect), sau forma 3 cristalină (de ex., ca în al doisprezecelea, al treisprezecelea, al paisprezecelea, al cincisprezecelea sau al șaisprezecelea aspect) este reprezentată prin următoarea formulă structurală:



Ca alternativă, ca parte a unui al șaptesprezecelea aspect, Forma 1 cristalină, așa cum este descris aici (de ex., ca în primul, al doilea, al treilea, al patrulea sau al cincilea aspect), forma 2 cristalină, așa cum este descris aici (de ex., ca în al șaptelea, al optulea, al nouălea, al zecelea sau al unsprezecelea aspect), sau

forma **3** cristalină (de ex., ca în al doisprezecelea, al treisprezecelea, al paisprezecelea, al cincisprezecelea sau al șaisprezecelea aspect) este reprezentată prin următoarea formulă structurală:



care are denumirea chimică (2R)-7-clor-2-(trans-4-(3-metoxiazetidin-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-carboxamidă.

Utilizări, formulare și administrare

Formele cristaline descrise aici și compozițiile acestora sunt utile pentru tratarea bolilor sau tulburărilor care răspund la inhibarea EZH2. Astfel de boli și tulburări le includ pe cele asociate cu proliferarea celulară. În unele variante de realizare, formele cristaline și compozițiile acestora descrise aici sunt utile în tratarea bolilor și/sau a tulburărilor asociate cu reglarea greșită a ciclului celular sau repararea ADN-ului. În unele variante de realizare, formele cristaline și compozițiile acestora descrise aici sunt utile în tratarea cancerului. Tipuri exemplificatoare de cancer includ, de ex., cancer suprarenal, carcinom cu celule acinoase, neurom acustic, melanom lentiginos acral, acrospirom, leucemie acută eozinofilică, leucemie acută eritroidă, leucemie limfoblastică acută, leucemie megacarioblastică acută, leucemie monocitară acută, leucemie promielocitară acută, adenocarcinom, carcinom adenoid chistic, adenom, tumoră odontogenă adenomatoasă, carcinom adenoscuamos, neoplasm de țesut adipos, carcinom corticosuprarenal, leucemie/limfom cu celule T la adulți, leucemie agresivă cu celule NK, limfom asociat cu SIDA, rhabdomyosarcom alveolar, sarcom alveolar al părților moi, limfom ameloblastic, limfom anaplastic cu celule mari, cancer tiroidian anaplastic, limfom angioimunoblastic cu celule T, angiomiolipom, angiosarcom, astrocitom, tumoră rabdoidă teratoidă atipică, leucemie limfocitară cronică cu celule B, leucemie prolimfocitară cronică cu celule B, leucemie cu celule B, carcinom cu celule bazale, cancer de tract biliar, cancer de vezică urinară, blastom, cancer osos, tumoră Brenner, tumoră Brown, limfom Burkitt, cancer de sân, cancer cerebral, carcinom, carcinom in situ, carcinosarcom, tumoră de cartilaj, cementom, sarcom mieloid, condrom, cordon, coriocarcinom, papilom al plexului coroid, sarcom cu celule clare al rinichiului, craniofaringiom, limfom cutanat cu celule T, cancer de col uterin, cancer colorectal, boala Degos, tumoră desmoplazică cu celule rotunde mici, limfom difuz cu celule B mari, tumoră neuroepitelială disembruiplastică, disgerminom, carcinom embrionar, neoplasm al glandelor endocrine, tumoră sinusală endodermică, limfom cu celule T asociat cu enteropatie, cancer esofagian, făt în făt, fibrom, fibrosarcom, limfom folicular, cancer tiroidian folicular, ganglioneurom, cancer gastrointestinal, tumoră cu celule germinale, coriocarcinom gestațional, fibroblastom cu celule gigant, tumoră osoasă cu celule gigant, tumoră glială, glioblastom multiform, gliom, gliomatoză cerebrală, glucagonom, gonadoblastom, tumoră cu celule granulose, ginandroblastom, cancer de vezică biliară, cancer gastric, leucemie cu celule păroase, hemangioblastom, cancer de cap și gât, hemangiopericitom, afecțiune malignă hematologică, hepatoblastom, limfom hepatosplenic cu celule T, limfom Hodgkin, limfom non-Hodgkin, carcinom lobular invaziv, cancer intestinal, cancer de rinichi, cancer laringian, lentigo malign, carcinom letal de linie mediană, leucemie, tumoră cu celule Leydig, liposarcom, cancer pulmonar, limfangiom, limfangiosarcom, limfoepiteliom, limfom, leucemie limfocitară acută, leucemie mielogenă acută, leucemie limfocitară cronică, cancer hepatic, cancer pulmonar cu celule mici, cancer pulmonar fără celule mici, limfom MALT, histiocitom fibros malign, tumoră malignă a tecii nervilor periferici, tumoră triton malignă, limfom cu celule de manta, limfom cu celule B de zonă marginală, leucemie mastocitară, tumoră cu celule germinale mediastinale, carcinom medular al sânului, cancer medular tiroidian, meduloblastom, melanom, meningiom, cancer cu celule Merkel, mezoteliom, carcinom urotelial metastatic, tumoră mixtă Mulleriană, tumoră mucinoasă, mielom multiplu, neoplasm al țesutului muscular, micoze fungoide, liposarcom mixoid, mixom, mixosarcom, carcinom nazofaringian, neurinom, neuroblastom, neurofibrom, neurom, melanom nodular, cancer ocular, oligoastrocitom, oligodendrogliom, oncocitom, menangiomi al tecii nervului optic, tumoră de nerv optic, cancer oral, osteosarcom, cancer ovarian, tumoră Pancoast, cancer tiroidian papilar, paragangliom, pinealoblastom, pineocitom, pituitic, adenom hipofizar, tumoră hipofizară, plasmocitom, poliembriom, limfom limfoblastic cu precursor de celule T, limfom primar al sistemului nervos central, limfom primar de efuziune, cancer primar perfuzional, cancer de prostată, cancer pancreatic, cancer faringian, pseudomixom de peritoneu, carcinom cu celule renale, carcinom medular renal, retinoblastom, rhabdomyom, rhabdomyosarcom, transformare Richter, cancer rectal, sarcom, Schwannomatoză, seminom, tumoră cu celule Sertoli, carcinom cu celule de cordon sexual stromal, carcinom cu celule inelare de tip sigiliu, cancer de piele, tumori cu celule rotunde mici albastre, carcinom cu celule mici, sarcom de țesut

moale, somatostatinom, cancer de scrot, tumoră spinală, limfom splenic de zonă marginală, carcinom cu celule scuamoase, sarcom sinovial, boala Sezary, cancer de intestin subțire, carcinom scuamos, cancer de stomac, limfom cu celule T, cancer testicular, tecom, cancer tiroidian, carcinom cu celule de tranziție, cancer de gât, urachal cancer, cancer urogenital, carcinom urotelial, melanom uveal, cancer uterin, carcinom verrucos, gliom al căii vizuale, cancer vulvar, cancer vaginal, macroglobulinemie Waldenstrom, tumoră Warthin și tumoră Wilms.

Într-un aspect, cancerul tratat cu formele cristaline și compozițiile acestora descrise aici este selectat dintre cancer de sân, cancer de prostată, cancer de colon, carcinom cu celule renale, cancer multiform de glioblastom, cancer de vezică urinară, melanom, cancer bronșic, limfom, cancer hepatic, mielom multiplu, limfom, cancer ovarian, NSCL, cancere pancreatice, tumoră malignă rabdoidă, sarcom sinovial și gliom.

Un alt aspect al prezentei dezvoltării este utilizarea uneia sau a mai multor forme cristaline descrise aici pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratamentul unei tulburări sau boli de aici. Un alt obiect al prezentei dezvoltării este una sau mai multe dintre formele cristaline sau compozițiile descrise aici pentru utilizare pentru tratamentul unei tulburări sau boli de aici.

De asemenea, sunt furnizate compoziții farmaceutice care cuprind una sau mai multe dintre formele cristaline dezvoltate; și un purtător acceptabil farmaceutic.

Compozițiile descrise aici pot fi administrate oral, parenteral, prin pulverizare prin inhalare, topic, rectal, nazal, bucal, vaginal sau printr-un rezervor implantat. Termenul "parenteral", așa cum este utilizat aici, include tehnici de injectare sau perfuzie subcutanată, intravenoasă, intramusculară, intraarticulară, intrasinovială, intrasternală, intratecală, intrahepatică, intralezională și intracraniană.

Cantitatea de formă cristalină furnizată care poate fi combinată cu materiale purtător pentru a produce o compoziție într-o formă de dozare unică va varia în funcție de pacientul care urmează să fie tratat și de modul particular de administrare. Compozițiile furnizate pot fi formulate astfel încât o doză între 0,001 - 100 mg/kg de greutate corporală/zi de inhibitor să poată fi administrată la un pacient care primește aceste compoziții.

De asemenea, trebuie să se înțeleagă că o doză și un regim de tratament specifice pentru un anumit pacient vor depinde de o varietate de factori, incluzând vârsta, greutatea corporală, starea generală de sănătate, sexul, alimentația, timpul de administrare, viteza de excreție, combinația de medicamente, judecata medicului curant și severitatea bolii particulare care este tratată. Cantitatea de o formă cristalină furnizată în compoziție va depinde, de asemenea, de compusul particular din compoziție.

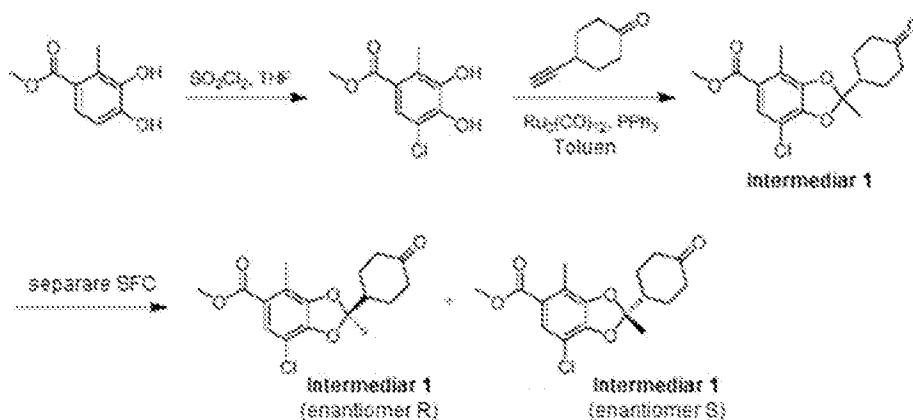
EXEMPLIFICARE

Așa cum este ilustrat în exemplele de mai jos, formele cristaline au fost preparate conform următoarelor proceduri generale.

Prepararea compusului 1 amorf

Forma amorfă a Compusului 1 a fost preparată sub forma unui singur enantiomer, un singur izomer geometric, utilizând următoarea procedură de mai jos. Modelul XRPD al produsului amorf din această procedură este arătat în FIG. 7.

Intermediarul 1: 7-clor-2,4-dimetil-2-(4-oxociclohexil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilat de metil



Etapă 1: Sinteza 5-clor-3,4-dihidroxi-2-metilbenzoatului de metil

La o soluție de 3,4-dihidroxi-2-metilbenzoat de metil (5,11 g, 27,9 mmoli) în tetrahidrofuran (199 mL) la -20°C a fost adăugată prin picurare clorură de sulfură (2,45 mL, 30,6 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la -20°C timp de 3 ore apoi a fost stins cu o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (50 mL). Produsul dorit a fost extras cu acetat de etil (25 mL x 3). Straturile organice combinate au fost spălate

cu saramură (25 ml), au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate până la uscare la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (silicagel, gradient 0% până la 60% acetat de etil în heptan) pentru a se obține compusul din titlu (4,117 g, randament 68%) sub forma unui solid bej. LCMS $[M+H]^+$ m/z: calculat 217,0; găsit 217,1 (model de izotop Cl).

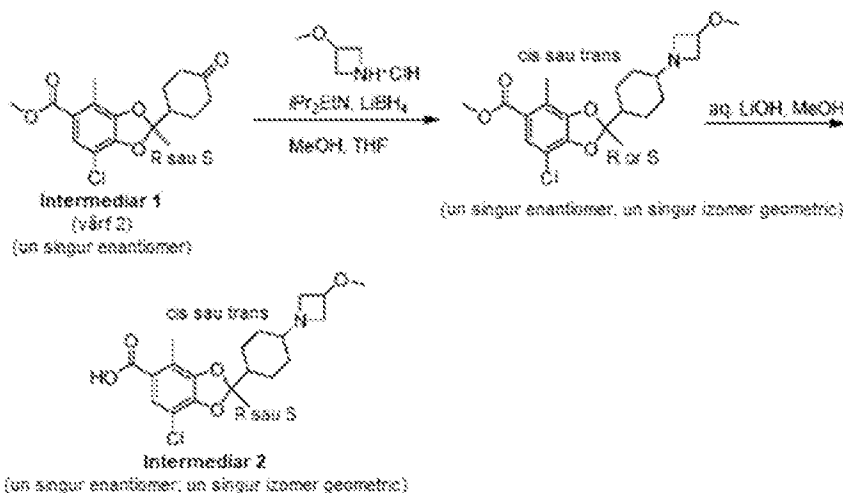
Etapă 2: Sinteza 7-clor-2,4-dimetil-2-(4-oxociclohexil)-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxilatului de metil

Un amestec de 5-clor-3,4-dihidroxi-2-metilbenzoat de metil (1,2 g, 5,53 mmoli), dodecacarbonil de triruteniu (176 mg, 276 μ moli) și trifenilfosfină (145 mg, 553 μ moli) a fost degazat și purjat sub vid cu azot (3 cicluri). A fost adăugat toluen (8,1 mL) și amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 30 de minute. O soluție de 4-etinilciclohexan-1-onă (1,34 g, 11,0 mmoli) în toluen (17 mL) a fost apoi adăugată prin picurare, și reacția a fost agitată timp de 23 ore la reflux. În final, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și a fost concentrat până la uscare la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (silicagel, gradient de la 0 la 60% acetat de etil în heptan) pentru a se obține compusul din titlu (1,327 g, randament 70%) sub forma unui ulei galben. LCMS $[M+Na]^+$ m/z: calculat 361,1; găsit 361,1 (model izotopic Cl).

Etapă 3: Separarea (R)-7-clor-2,4-dimetil-2-(4-oxociclohexil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilatului de metil și a (S)-7-clor-2,4-dimetil-2-(4-oxociclohexil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilatului de metil

Amestecul racemic de 7-clor-2,4-dimetil-2-(4-oxociclohexil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilat de metil (4,4 g, 13 mmoli) a fost dizolvat prin SFC preparativă [Coloană: ChiralPak AY de la industria chimică (250mm×50mm I.D., 10 μ m). Fază mobilă A: CO₂/Fază mobilă B: 0,1% NH₄OH în metanol. Izocratic (85% Fază mobilă A și 15% Fază mobilă B). Debit: 80 mL/min. Temperatura coloanei: 40°C]. Intermediar 1 (Vârful 1) (enantiomer/distomer nedorit): Timp de retenție = 6,2 min. Recuperare = 1,4 g, 4,05 mmoli, randament 31%, ee 90%, puritate 98% (solid galben). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*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). Intermediar 1 (Vârful 2) (enantiomer/eutomer dorit): Timp de retenție = 7,0 min. Recuperare = 1,1 g, 3,08 mmoli, randament 23,75%, 99% ee, 95% puritate (solid galben). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*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). Metoda analitică SFC: [Coloană: ChiralPak AY-3 (150×4.6mm I.D., 3 μ m). Fază mobilă A: CO₂/Fază mobilă B: 0,05% Et₂NH în iPrOH. Gradient: de la 5 până la 40% din faza mobilă B (peste 5,5 min). Debit: 2,5 mL/min. Temperatura coloanei: 40°C]. Intermediar 1 (Vârful 1 - enantiomer/distomer nedorit): Timp de retenție = 2,853 min. Intermediar 1 (Vârful 2 - enantiomer/eutomer dorit): Timp de retenție = 2,979 min.

Intermediarul 2: acid 7-clor-2-(4-(3-metoxiazetidină-1-il)ciclohexil)-2,4-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilic



Etapă 1: Sinteza 7-clor-2-(4-(3-metoxiazetidină-1-il)ciclohexil)-2,4-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilatului de metil

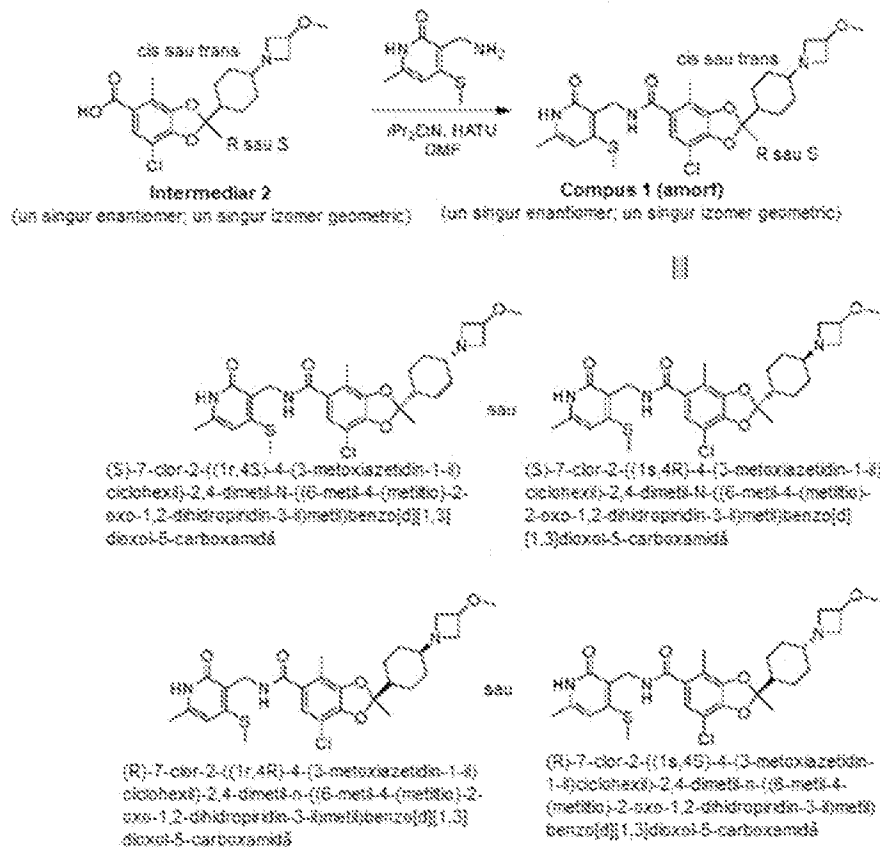
O soluție de sare clorhidrat de 3-metoxiazetidină (8 g, 64,75 mmoli) și N,N-diizopropiletilamină (12 ml, 68,9 mmoli) în metanol (30 ml) a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 de minute înainte să fie adăugată o altă soluție de 7-clor-2,4-dimetil-2-(4-oxociclohexil)-1,3-benzodioxol-5-carboxilat de metil (Intermediar 1 - Vârful 2) (4,1 g, 12,10 mmoli) în tetrahidrofuran (30 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră apoi a fost răcit la -70 °C. A fost adăugată borohidruură de litiu (500 mg, 22,96 mmoli) și reacția a fost agitată la -70

°C timp de 30 de minute [sau până când a fost observat prin TLC consumul complet al materiei prime, acetat de etil/metanol 5:1]. Apoi, două loturi de reacție au fost combinate și stinse cu o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (120 ml) la 0 °C și produsul dorit a fost extras cu diclormetan (200 ml x 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate până la uscare la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (silicagel, gradient 0 până la 14% metanol în diclormetan) pentru a se obține compusul din titlu (8,05 g, randament 67%, puritate 83%) sub forma unui ulei galben deschis. O probă (50 mg) a fost purificată suplimentar prin cromatografie preparativă în strat subțire (silicagel, acetat de etil metanol 15:1). LCMS [M+H]⁺ m/z: calculat. 410,2; găsit 410,1. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*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).

Etapă 2: Sinteza acidului 7-clor-2-(4-(3-metoxiazetidină-1-il)ciclohexil)-2,4-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilic

La o soluție de 7-clor-2-(4-(3-metoxiazetidină-1-il)ciclohexil)-2,4-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilat de metil (4 g, 9,75 mmoli) în metanol (48 mL) a fost adăugată o soluție de hidroxid de litiu hidrat (4,03 g, 96,06 mmoli) în apă (12 ml). Reacția a fost agitată la 70 °C timp de 2 ore, apoi două loturi au fost combinate și concentrate la presiune redusă. A fost adăugată apă (50 mL) și pH-ul a fost ajustat la 6 cu o soluție apoasă saturată de acid citric la 0°C. Produsul dorit a fost extras cu un amestec 3:1 de diclormetan și izopropanol (300 ml x 5). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, au fost filtrate și concentrate până la uscare la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu (6,1 g, brut) sub forma unui solid alb murdar, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS [M+H]⁺ m/z: calculat. 396,2; găsit 396,1. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*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).

Compus 1 amorf



La o soluție de acid 7-clor-2-(4-(3-metoxiazetidină-1-il)ciclohexil)-2,4-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilic (Intermediar 2 - un singur enantiomer și izomer geometric) (5 g, 12,63 mmoli) în N,N-dimetilformamidă (50 ml) au fost adăugate hexafluorofosfat de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniu (5,7 g, 14,99 mmoli) și N,N-diizopropiletilamină (11 mL, 63,15 mmoli). Amestecul a fost agitat la 20 °C timp de 30 de minute înainte de a fi adăugată sare clorhidrat de 3-(aminometil)-6-metil-4-(metiltio)piridin-2(1H)-onă (Intermediar 1) (4,2 g, 19,03 mmoli). Amestecul de

reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de încă 1,5 ore, apoi a fost filtrat. Filtratul a fost purificat prin HPLC preparativă [Coloană: Phenomenex Gemini C18 (250mm×50mm, 10μm). Fază mobilă A: apă (hidroxid de amoniac 0,04% v/v și bicarbonat de amoniu 10 mM)/Fază mobilă B: acetonitril. Gradient (75 până la 44% faza mobilă A/25 până la 56% faza mobilă B, peste 23 min). Temperatura coloanei: 30 °C] pentru a se obține compusul din titlu (4,4 g, randament 60%, puritate 96% sub forma unui solid alb. LCMS [M+H]⁺ m/z: calculat.562,2; găsit 562,2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*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). Modelul XRPD al produsului amorf din această procedură este arătat în **FIG. 7**.

Lista de abrevieri

Acronim	Semnificație
% g/g	Procent de greutate
¹ H-NMR	Rezonanța magnetică nucleară de proton
DMF	dimetil formamidă
DMSO	dimetilsulfoxid
DSC	Calorimetrie de scanare diferențială
DVS	Absorbție dinamică a vaporilor
EtOAc	Acetat de etil
EtOH	etanol
GVS	Absorbție gravimetrică a vaporilor
H ₂ O	apă
HPLC	Cromatografie de lichid de înaltă performanță
HCl	Acid clorhidric
IC	Cromatografie ionică
IPA	propan-2-ol
KF	Karl Fischer
MAS	Unghi magic de rotire
MDSC	Calorimetrie de scanare diferențială modulată
MEK	metil etil cetonă
MeOH	metanol
N/A	Nu se aplică
PLM	Microscopie cu lumină polarizată
RH	Umiditate relativă
RT	Temperatura camerei
SCXRD	Difracția de raze X în monocristal
SEM	Microscop electronic cu scanare
TFA	acid trifluoroacetic
Tg	Tranziție vitroasă
TGA	Analiză termogravimetrică
THF	tetrahidrofuran
UV	Ultraviolet
VT-XRPD	Difracție de raze X în pulbere cu temperatură variabilă
XRPD	Difracția de raze X în pulbere

1. Detalii privind instrumentul și metodologia**Difractia de raze X în pulbere (XRPD):**

Difragtogrammele XRPD au fost colectate pe un Bruker AXS C2 GADDS, Bruker AXS D8 Advance sau PANalytical Empyrean, așa cum este detaliat mai jos.

Bruker AXS C2 GADDS

XRPD utilizând difractometrul Bruker AXS C2 GADDS a fost efectuată utilizând radiație Cu K α (40 kV, 40 mA), o etapă XYZ automată, un microscop video laser pentru poziționarea automatului de probe și un detector în 2 dimensiuni de suprafață Văntec-500. Aparatul optic de raze X a constatat dintr-o singură oglindă multistrat Göbel cuplată cu un colimator cu orificiu mic de 0,3 mm. Divergența fasciculului, adică dimensiunea efectivă a fasciculului de raze X pe probă, a fost de aproximativ 4 mm. A fost utilizat un mod de scanare continuă θ - θ cu o distanță probă - detector de 20 cm, ceea ce oferă un interval efectiv 2θ de 1,5°-32,5°. De obicei, proba a fost expusă la fascicul de raze X timp de 120 de secunde. Software-ul folosit pentru colectarea și analiza datelor a fost GADDS pentru Win7/XP și, respectiv, DiffraC Plus EVA. Probele prelucrate în condițiile mediului ambiant au fost preparate sub formă de eșantioane de plăci plate utilizând pulbere, așa cum a fost primită, fără măcinare. Probele au fost preparate și analizate, fie pe o lamă de sticlă, fie pe frită de sticlă. Probele au fost ușor presate pe o lamă de sticlă pentru a obține o suprafață plană pentru analiză. Un bloc de filtru cu frită de sticlă a fost folosit pentru a izola și analiza solidele din suspensii prin adăugarea unei cantități mici de suspensie direct la frita de sticlă înainte de filtrare sub un vid ușor. Pentru experimente la temperatură variabilă (VT) probele au fost montate în stadiu fierbinte pe Anton Paar DHS 900 în condițiile mediului ambiant. Proba a fost apoi încălzită la temperatura adecvată cu 10 °C/min și ulterior a fost menținută izotermic timp de 1 minut înainte de a iniția colectarea datelor. Probele au fost preparate și analizate pe o placă de siliciu montată în stadiu fierbinte utilizând un compus conducător de căldură.

Bruker AXS D8 Advance

XRPD utilizând difractometrul Bruker D8 a fost efectuată utilizând radiație Cu K α (40 kV, 40 mA) și un goniometru θ - 2θ echipat cu un monocromator Ge. Fasciculul incident trece printr-o fantă de divergență de 2,0 mm urmată de o fantă anti-împrăștiere de 0,2 mm și muchie cuțit. Fasciculul difractat trece printr-o fantă de recepție de 8,0 mm cu fante Soller de 2,5° urmate de detectorul Lynxeye. Software-ul utilizat pentru colectarea și analiza datelor a fost DiffraC Plus XRD Commander și, respectiv, DiffraC Plus EVA. Probele au fost prelucrate în condițiile mediului ambiant sub formă de eșantioane de plăci plate utilizând pulbere așa cum a fost primită. Proba a fost preparată pe o plachetă de siliciu lustruită, cu fond zero (510), prin apăsare ușoară pe suprafața plană sau ambalată într-o cavitate tăiată. Proba a fost rotită în propriul său plan.

PANalytical Empyrean

XRPD utilizând difractometrul PANalytical Empyrean a fost efectuată utilizând radiație Cu K α (45 kV, 40 mA) în geometria transmisiei. Pe fasciculul incident au fost utilizate o fantă de 0,5°, mască de 4 mm și fante Soller de 0,04 rad cu o oglindă de focalizare. Un detector PIXcel3D, plasat pe fasciculul difractat, a fost echipat cu o fantă de recepție și fante Soller de 0,04 rad. Software-ul utilizat pentru colectarea datelor a fost colectorul de date X'Pert utilizând interfața pentru operator X'Pert. Datele au fost analizate și prezentate utilizând DiffraC Plus EVA sau HighScore Plus. Probele au fost preparate și analizate, fie într-o placă de godeu de metal sau Millipore 96 în modul de transmisie. A fost utilizat un film transparent pentru raze X între foile de metal de pe placa de metal cu godeuri și au fost folosite pulberi (aproximativ 1-2 mg) așa cum au fost primite. Placa Millipore a fost utilizată pentru a izola și analiza solidele din suspensii prin adăugarea unei cantități mici de suspensie direct pe placă înainte de filtrare sub un vid ușor.

Calorimetrie de scanare diferențială (DSC):

Datele DSC au fost colectate pe un TA Instruments Q2000 echipat cu un automat de probe cu 50 de poziții. De obicei, 0,5-3 mg din fiecare probă, într-o tavă de aluminiu cu orificii, au fost încălzite cu 10 °C/min de la 25 °C până la 300 °C. Peste probă a fost menținută o purjare de azot uscat la 50 ml/min. Temperatura modulată DSC a fost efectuată utilizând o viteză de încălzire de bază de 2 °C/min și parametrii de modulare a temperaturii de $\pm 0,318$ °C (amplitudine) la fiecare 60 de secunde (perioada). Software-ul de control al instrumentelor a fost Advantage pentru Q Series și Thermal Advantage, și datele au fost analizate utilizând Universal Analysis sau TRIOS.

Datele DSC au fost, de asemenea, colectate pe un TA Instruments Discovery DSC echipat cu un automat de probe cu 50 de poziții. De obicei, 0,5-3 mg din fiecare probă, într-o tavă de aluminiu cu orificii, au fost încălzite cu 10 °C/min de la 25 °C până la 300 °C. Peste probă a fost menținută o purjare de azot uscat la 50 ml/min. Software-ul de control al instrumentului a fost TRIOS, și datele au fost analizate utilizând TRIOS sau Universal Analysis.

Analiza termogravimetrică (TGA)

Datele TGA au fost colectate pe un TA Instruments Q500 TGA, echipat cu un automat de probe cu 16 poziții. De obicei, 5-10 mg din fiecare probă au fost încărcate pe o tavă DSC din aluminiu tarată în prealabil și au fost încălzite cu 10 °C/min de la temperatura ambiantă până la 300 °C. Peste probă a fost menținută o purjare de azot la 60 ml/min. Software-ul de control al instrumentelor a fost Advantage pentru Q Series și Thermal Advantage, și datele au fost analizate utilizând Universal Analysis sau TRIOS.

Datele TGA au fost, de asemenea, colectate pe un TA Instruments Discovery TGA, echipat cu un automat de probe cu 25 de poziții. De obicei, 5-10 mg din fiecare probă au fost încărcate pe o tavă DSC din aluminiu tarată în prealabil și au fost încălzite cu 10 °C/min de la temperatura ambiantă până la 300 °C. Peste probă a fost menținută o purjare de azot la 25 ml/min. Software-ul de control al instrumentului a fost TRIOS, și datele au fost analizate utilizând TRIOS sau Universal Analysis.

2. Metode generale de cristalizare

Metode de screening pentru cristalizare sunt evidențiate în metodele descrise mai jos.

Maturarea/îmbătrânirea suspensiei

În camera de maturare: Suspensiile pentru maturare au fost plasate într-un incubator cu agitator cu platformă (Heidolph Titramax/Incubator 1000, Figura 2) și au fost supuse unei serii de cicluri de încălzire-răcire de la mediul ambiant până la aproximativ 50 °C. Acest lucru a fost realizat prin pornirea sau oprirea încălzirii la fiecare 4 ore. Agitarea a fost menținută tot timpul.

În Bloc Polar: Suspensiile au fost agitate (500 rpm) într-un bloc polar (Cambridge Reactor Design) diverse perioade de timp la 50 °C. Probele au fost apoi răcite la 25 °C cu 0,1 °C/min și au fost agitate timp de încă patru ore. După acest timp, probele au fost încălzite din nou la 50 °C cu 0,1 °C/min. Ciclul a fost apoi repetat.

Cristalizare de răcire

Soluțiile au fost răcite la 5 °C cu 0,1 °C/min într-un bloc polar și au fost agitate la această temperatură diverse perioade de timp. Toate solidele au fost filtrate și uscate sub aspirație timp de 10 minute și au fost analizate inițial prin XRPD. Soluțiile au fost răcite suplimentar la -20 °C timp de 16 ore și orice solide noi au fost apoi tratate ca anterior. Toate soluțiile rămase au fost evaporate (vezi Metoda 3 de mai jos).

Evaporare controlată

Soluțiile plasate în flacoane au fost evaporate în condițiile mediului ambiant prin îndepărtarea capacelor flacoanelor sau prin introducerea unui ac în capacul septului flacoanelor. Probele au fost lăsate să se evapore lent până la uscare sau până când a apărut un solid în condițiile ambiante.

Precipitare/Cristalizare prin adăugare de anti-solvent

Soluțiile au fost tratate cu anti-solvent prin picurare la 50 °C până când au devenit tulburi. Probele au fost apoi răcite la 5 °C cu 0,1 °C/min și au fost menținute izotermic. Acolo unde a fost necesar, a fost adăugat anti-solvent suplimentar la suspensii. Solidele au fost filtrate și uscate sub aspirație timp de 10 min și reziduurile au fost analizate inițial prin XRPD.

3. Metode de screening

Forma amorfă a probelor de Compus **1** cu purități diferite, una cu puritate 95,2% (30 mg) și alta cu puritate 97,6% (20 mg), au fost fiecare suspendate sau dizolvate în 10-30 vol. de un solvent dat, la RT. După 5 minute de echilibrare la temperatura camerei, toate probele (soluții și suspensii) au fost încălzite la 50 °C timp de 10 minute și probele rezultate au fost tratate după cum urmează: suspensiile au fost maturate între 60 și 5 °C timp de 72 de ore (4 ore la fiecare temperatură). Soluțiile au fost răcite de la 50 până la 5 °C cu 0,1 °C/min și au fost menținute la 5 °C timp de 72 de ore. Cu excepția cazului în care a fost obținut un solid, soluțiile au fost lăsate să se evapore la RT. Toate solidele recuperate au fost analizate prin XRPD și ulterior prin tehnici adecvate. Vezi **Tabelele 1-3** pentru procedurile de screening și rezultatele analitice.

Pe baza analizei XRPD, screeningul de polimorf utilizând forma amorfă a compusului **1** cu puritate de 95,2% a dat trei forme cristaline, denumite aici Forma **1**, Forma **2**, și Formă **3** (**Tabelele 1 și 2**). Forma **1** a fost cea mai abundentă formă, care a fost obținută din mai multe sisteme de solvenți. Forma **3** a fost observată o singură dată din solventul 2-butanol. Screeningul de polimorf utilizând forma amorfă a compusului **1** cu o puritate de 97,6% a dat Forma **1** și Forma **2**, dar nu Forma **3** (**Tabelul 3**). Forma **1** a fost mai abundentă decât Forma **2**. Caracterizările Formelor **1-3** sunt prezentate mai jos.

Tabelul 1. Screening de polimorf utilizând forma amorfă a compusului **1** cu puritate de 95,2% (30

mg)

Solvent	10 vol	20 vol	30 vol	Observare la 50 °C	Tratament	Evaporare la RT	XRPD
n-Heptan	x	x	x	Suspensie	Maturare 60/5 °C	N/P	Forma 1
Acetonă	✓	-		Soluție	Răcire la 5 °C	N/P	Forma 1
2-Propanol	✓	-		Soluție	Răcire la 5 °C	Sticlă/Gumă	N/P
Etanol	✓	-		Soluție	Răcire la 5 °C	Sticlă/Gumă	N/P
Acetat de etil	x	-		Suspensie	Maturare 60/5 °C	N/P	Forma 2
Acetat de izopropil	x	✓ x		Suspensie	Maturare 60/5 °C	N/P	Forma 1
terț-Butilmetil Eter	x	✓ x		Suspensie	Maturare 60/5 °C	N/P	Forma 1
Metilzobutil cetonă	x	x		Suspensie	Maturare 60/5 °C	N/P	Forma 1
Dimetil sulfoxid	✓	-		Soluție	Răcire la 5 °C	Solid	Amorf
Anisol	✓	-		Soluție	Răcire la 5 °C	Sticlă/Gumă	N/P
Metanol	✓	-		Soluție	Răcire la 5 °C	Solid	Amorf
Toluen	x	✓ x	✓ x	Suspensie	Maturare 60/5 °C	N/P	Forma 2
Cheie: ✓= soluție limpede; ✓x = tulbure; x = suspensie; N/P = neefectuat							

Tabelul 2. Screening de polimorf utilizând forma amorfă a compusului 1 cu puritate de 95,2% (30 mg)

Solvent	10 vol	20 vol	30 vol	Observare la 50 °C	Tratament	Observare după tratament (72 ore)	Evaporare la RT	XRPD
Tetrahidrofuran	✓	-	-	Soluție	Răcire la 5 °C	Soluție	Sticlă/Gumă	N/P
Diclorometan	✓	-	-	Soluție	Răcire la 5 °C	Soluție	Sticlă/Gumă	N/P
Acetonitril	✓	-	-	Suspensie	Maturare 60/5 °C	Suspensie	N/P	Forma 1
10% apă/EtOH	✓	-	-	Soluție	Răcire la 5 °C	Soluție	Sticlă/Gumă	N/P
10% apă/IPA	✓	-	-	Soluție	Răcire la 5 °C	Soluție	Sticlă/Gumă	N/P
10% apă/THF	✓	-	-	Soluție	Răcire la 5 °C	Soluție	Sticlă/Gumă	N/P
MEK	x	✓	-	Soluție	Răcire la 5 °C	Suspensie	N/P	Forma 2
apă	x	x	x	Suspensie gumoasă	Maturare 60/5 °C	Suspensie	N/P	Forma 1
2-Butanol	✓	-	-	Soluție	Răcire la 5 °C	Suspensie	N/P	Forma 3
Acetat de izobutil	x	x	✓ x	Suspensie subțire	Maturare 60/5 °C	Suspensie	N/P	Forma 1

Solvent	10 vol	20 vol	30 vol	Observare la 50 °C	Tratament	Observare după tratament (72 ore)	Evaporare la RT	XRPD
Ciclohexan	x	x	x	Suspensie	Maturare 60/5 °C	Suspensie	N/P	Forma 1 + două vârfuri suplimentare
1,4-Dioxan	✓	-	-	Soluție	Răcire la 5 °C	Soluție	Solid	Amorf
Cheie: ✓= soluție limpede; ✓x = turbure; x = suspensie; N/P = neefectuat								

Tabelul 3. Screening de polimorf utilizând forma amorfă a compusului **1** cu puritate de 97,6% (20 mg)

Solvent	10 vol	20 vol	30 vol	Observare la 50 °C	Tratament	Observare după tratament (72 ore)	Evaporare la RT	XRPD
n-Heptan	x	x	x	Suspensie	Maturare 60/5 °C	Suspensie	N/P	Forma 1
Acetonă	x	✓ x	✓	Suspensie	Maturare 60/5 °C	Suspensie	N/P	Forma 1
2-Propanol	✓	-	-	Soluție	Răcire la 5 °C	Soluție	sticlă/ gumă	N/P
Etanol	✓	-	-	Soluție	Răcire la 5 °C	Soluție	sticlă/ gumă	N/P
Acetat de etil	x	x	x	Suspensie	Maturare 60/5 °C	Suspensie	N/P	Forma 1
Acetat de izopropil	x	x	x	Suspensie	Maturare 60/5 °C	Suspensie	N/P	Forma 1
terț-Butilmetil Eter	x	x	x	Suspensie	Maturare 60/5 °C	Suspensie	N/P	Forma 1
MEK	✓	-	-	Soluție	Răcire la 5 °C	Suspensie	N/P	Forma 1
Toluen	✓	-	-	Soluție	Răcire la 5 °C	Soluție	Solid	Similar cu Forma 2
Tetrahidrofuran	✓	-	-	Soluție	Răcire la 5 °C	Soluție	Solid	Similar cu Forma 2
Acetonitril	x	x	x	Suspensie	Maturare 60/5 °C	Suspensie	N/P	Forma 1
10% apă/IPA	-	-	-	Soluție	Răcire la 5 °C	Soluție	sticlă/ gumă	N/P
Cheie: ✓= soluție limpede; ✓x = turbure; x = suspensie; N/P = neefectuat								

5

4. Selectarea noilor forme cristaline

Formele 1 și 2 au fost selectate pentru analiză ulterioară deoarece XRPD pentru Forma 3 a relevat o fază slab cristalină. Pentru Forma 1, proba obținută din acetonă a avut cea mai mare puritate (97,4 %) și a conținut doar cantități infime de solvent. Experimente la scară mărită pentru Forma 1 au fost efectuate în consecință, așa cum este descris mai jos. Pentru Forma 2, proba obținută din MEK a avut o puritate mai mare (97,2 %) și a conținut doar o cantitate mică de MEK rezidual. Experimente la scară mărită pentru Forma 1 au fost efectuate în consecință, așa cum este descris mai jos.

10

Scară mărită pentru forma 1 și forma 2 cristaline

Experimente la scară mărită pentru Forma 1 în acetonă și Forma 2 în MEK au fost efectuate fiecare conform următoarei proceduri. Forma amorfă a compusului 1 preparat urmând metodele din U.S. 62/659.408 (1 g) a fost cântărită în două flacoane scintilate de 20 ml și a fost dizolvată, fie în 20 volume (20 ml) de acetonă, fie în 20 volume (20 ml) de MEK la 50 °C, cu agitare. Soluțiile au fost apoi răcite la 5 °C cu 0,1 °C/min și au fost menținute la această temperatură timp de 20 de ore. Ambele probe au format suspensii albe care au fost filtrate și uscate în pânză Buchner sub vid. Solidele au fost lăsate să se usuce la aer timp de o oră înainte de caracterizarea ambelor modele utilizând o mare varietate de tehnici (prezentate pe scurt în **Tabelele 4 și 5** și în **FIG. 1-4**). Randamentele au fost de asemenea calculate din solidele recuperate.

Pentru Forma 1 la scară mărită, proba solidă a fost confirmată prin XRPD că este forma 1 cristalină (**Tabelul 4 și FIG. 1**). Purity a fost determinată prin HPLC că este de 96,6 %. Proba s-a potrivit, prin ¹H RMN, cu forma amorfă a materialului de referință, compusul 1, cu o cantitate mică de acetonă reziduală (0,04 echiv.) rămasă în probă. Analiza termică a arătat o mică pierdere în greutate de 1,0 % g/g (care echivalează cu 0,32 echiv. apă), în concordanță cu datele KF. Analiza DSC a arătat o endotermă ascuțită la 179,5 °C (debut) (**FIG. 2**). Analiza GVS a constatat că materialul este ușor higroscopic, cu o absorbție de 1,7 % g/g apă între 0 și 90 % RH. Proba a rămas Forma 1 după analiza GVS sau după depozitare timp de 5 zile în condiții de RH crescută. Morfologia forme 1, prin PLM și SEM, a fost aglomerate de particule cristaline mici. Aceste aglomerate pot varia ca dimensiune și formă (între 20 și 650 μm), și particulele cristaline sunt mici și neregulate (până la 20 μm). În general, a fost determinat că Forma 1 este anhidră. Vezi, de asemenea, **Tabelul 5** pentru Forma 1 pentru proprietăți prezentate pe scurt.

Pentru Forma 2 la scară mărită, proba solidă a fost confirmată prin XRPD că este forma 2 cristalină (**FIG. 3**). Cu toate acestea, alte caracterizări au sugerat că Forma 2 a fost o formă cristalină mai puțin stabilă decât Forma 1. De exemplu, spre deosebire de Forma 1, care și-a păstrat forma cristalină inițială, analiza XRPD a arătat că Forma 2 a devenit amorfă după analiza GVS sau după depozitare timp de 5 zile în condiții de RH crescută. Spre deosebire de Forma 1 care prezintă o endotermă ascuțită (**FIG. 2**), Forma 2 a prezentat două evenimente endoterme în analiza DSC (**FIG. 4**). Forma 2 a prezentat, de asemenea, în analiza TGA o pierdere totală în greutate mai mare decât Forma 1. Forma 1 a fost observată mai frecvent decât Forma 2, atât în timpul screening-ului de polimorf, cât și în experimentele competitive cu suspensie, fiind susținut în continuare faptul că Forma 1 era mai stabilă decât Forma 2.

Tabelul 7. XRPD pentru forma 1 cristalină

Unghiul 2-Teta °	Intensitate %
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

Tabelul 8. Caracterizarea Formei 1 cristaline

Analiză	Producerea la scară mărită a formei 1
XRPD	Forma 1 cristalină (bază liberă)
¹ H-NMR	În concordanță cu materialul de referință. 0,04 echivalenți de acetonă reziduală
HPLC	96,6 %
TGA	Pierdere de greutate de 1,0 % între 36 și 179 °C (echivalează cu 0,32 echivalent de apă)
DSC	Endotermă la 179,5 °C (debut, 61 J/g).
KF	1,0 % g/g (0,32 echiv de apă).
GVS	Absorbție de ~1,7 % g/g apă între 0 și 90 % RH. Fără histerezis. XRPD după GVS a arătat că materialul a rămas modelul 1.
randament	54,1 % (unele materiale au trecut prin filtru. Randamentul real ar putea fi
Analiză	Producerea la scară mărită a formei 1
	semnificativ mai mare).
Stabilitate statică 40 °C/75 % RH (5 zile)	XRPD: Ușoară reducere a cristalinității, a rămas modelul 1 HPLC: 96,5 %.
Stabilitate statică 25 °C/97 % RH (5 zile)	XRPD: Ușoară reducere a cristalinității, a rămas modelul 1 HPLC: 96,8 %.
PLM	Aglomerate de particule cristaline mici. Aglomeratele variază foarte mult ca dimensiune și formă între 20 μ și 650 μ în lungime. Particule cristaline de până la 20 μ în lungime cu formă neregulată.
SEM	Aglomerate de diferite dimensiuni compuse din particule cristaline mici, cu formă neregulată.

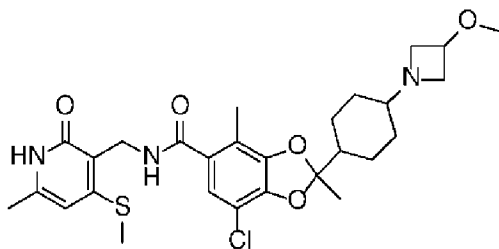
- Deși a fost descris un număr de variante de realizare ale acestuia, este evident că exemplele noastre de bază pot fi modificate pentru a furniza alte variante de realizare care utilizează compuși și metodele din această dezvăluire. Prin urmare, se va aprecia că sfera de întindere a acestei dezvăluiri trebuie să fie definită prin revendicările anexate, mai degrabă decât prin variantele de realizare specifice care au fost reprezentate cu titlu de exemplu.
- Cu excepția cazului în care este definit altfel, tuturor termenilor tehnici și științifici utilizați aici li se acordă semnificația cunoscută în mod obișnuit de către o persoană cu calificare obișnuită în domeniu.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- EP-A1- 3 121 175
- WO-A1-2019/204490

(57) Revendicări:

1. O formă 1 cristalină a unui compus care are formula structurală:



în care forma cristalină este **caracterizată prin** cel puțin trei vârfuri de difracție de raze X în pulbere la unghiuri 2Θ utilizând radiația Cu K α 1 selectate dintre 10,0°, 13,3°, 14,9°, 20,2°, 20,8°, 22,2° și 22,5°.

2. Forma **1** cristalină din revendicarea 1, în care forma cristalină este **caracterizată prin** cel puțin patru vârfuri de difracție de raze X în pulbere la unghiuri 2Θ utilizând radiația Cu K α 1 selectate dintre 10,0°, 13,3°, 14,9°, 20,2°, 20,8°, 22,2° și 22,5°.

3. Forma **1** cristalină din revendicarea 1 sau 2, în care forma cristalină este **caracterizată prin** cel puțin cinci vârfuri de difracție de raze X în pulbere la unghiuri 2Θ utilizând radiația Cu K α 1 selectate dintre 10,0°, 13,3°, 14,9°, 20,2°, 20,8°, 22,2° și 22,5°.

4. Forma **1** cristalină din oricare dintre revendicările 1 până la 3, în care forma cristalină este **caracterizată prin** cel puțin șase vârfuri de difracție de raze X în pulbere la unghiuri 2Θ utilizând radiația Cu K α 1 selectate dintre 10,0°, 13,3°, 14,9°, 20,2°, 20,8°, 22,2° și 22,5°.

5. Forma **1** cristalină din oricare dintre revendicările 1 până la 4, în care forma cristalină este **caracterizată prin** vârfuri de difracție de raze X în pulbere la unghiuri 2Θ utilizând radiația Cu K α 1 selectate dintre 10,0°, 13,3°, 14,9°, 20,2°, 20,8°, 22,2° și 22,5°.

6. Forma **1** cristalină din oricare dintre revendicările 1 până la 5, în care forma cristalină este **caracterizată prin** vârfuri de difracție de raze X în pulbere la unghiuri 2Θ utilizând radiația Cu K α 1 selectate dintre 10,0°, 10,2°, 12,3°, 12,7°, 13,3°, 14,9°, 15,3°, 20,2°, 20,8°, 21,3°, 22,2°, 22,5°, și 23,8°.

7. Forma **1** cristalină din oricare dintre revendicările 1 până la 6, în care forma cristalină este **caracterizată prin** vârfuri de difracție de raze X în pulberele la unghiuri 2Θ utilizând radiația Cu K α 1 selectate dintre 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°, și 23,8°.

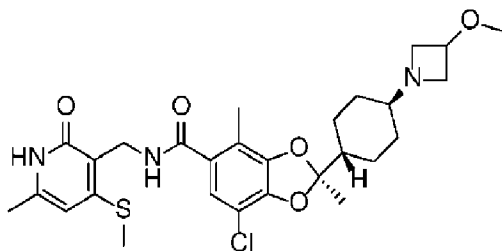
8. Forma **1** cristalină din revendicarea 1, în care forma cristalină este **caracterizată prin** vârfuri de difracție de raze X în pulbere la unghiuri 2Θ utilizând radiația Cu K α 1 selectate dintre 14,9°, 20,2° și 20,8°, sau selectate dintre 10,0°, 14,9°, 20,2° și 20,8°, sau selectate dintre 10,0°, 14,9°, 20,2°, 20,8° și 22,2°, sau selectate dintre 10,0°, 13,3°, 14,9°, 20,2°, 20,8° și 22,2°.

9. Forma **1** cristalină din oricare dintre revendicările 1 până la 8, în care forma cristalină este anhidră.

10. Forma **1** cristalină din oricare dintre revendicările 1 până la 9, în care Forma 1 cristalină este cel puțin 90% o formă monocristalină, în greutate, sau cel puțin 95% o formă monocristalină, în greutate.

11. Forma **1** cristalină din oricare dintre revendicările 1 până la 10, în care compusul are o puritate chimică de cel puțin 90% în greutate, cel puțin 95% în greutate sau cel puțin 99% în greutate.

12. Forma 1 cristalină din oricare dintre revendicările 1 până la 11, în care compusul are formula structurală:



13. O compoziție farmaceutică care cuprinde forma cristalină din oricare dintre revendicările 1 până la 12, și un purtător sau diluant acceptabil farmaceutic.

14. Forma cristalină din oricare dintre revendicările 1 până la 12, sau compoziția farmaceutică din revendicarea 13, pentru utilizare în tratarea unei boli sau tulburări asociate cu proliferarea celulară.

15. Forma cristalină pentru utilizare sau compoziția farmaceutică pentru utilizare din revendicarea 14, în care boala este cancer.

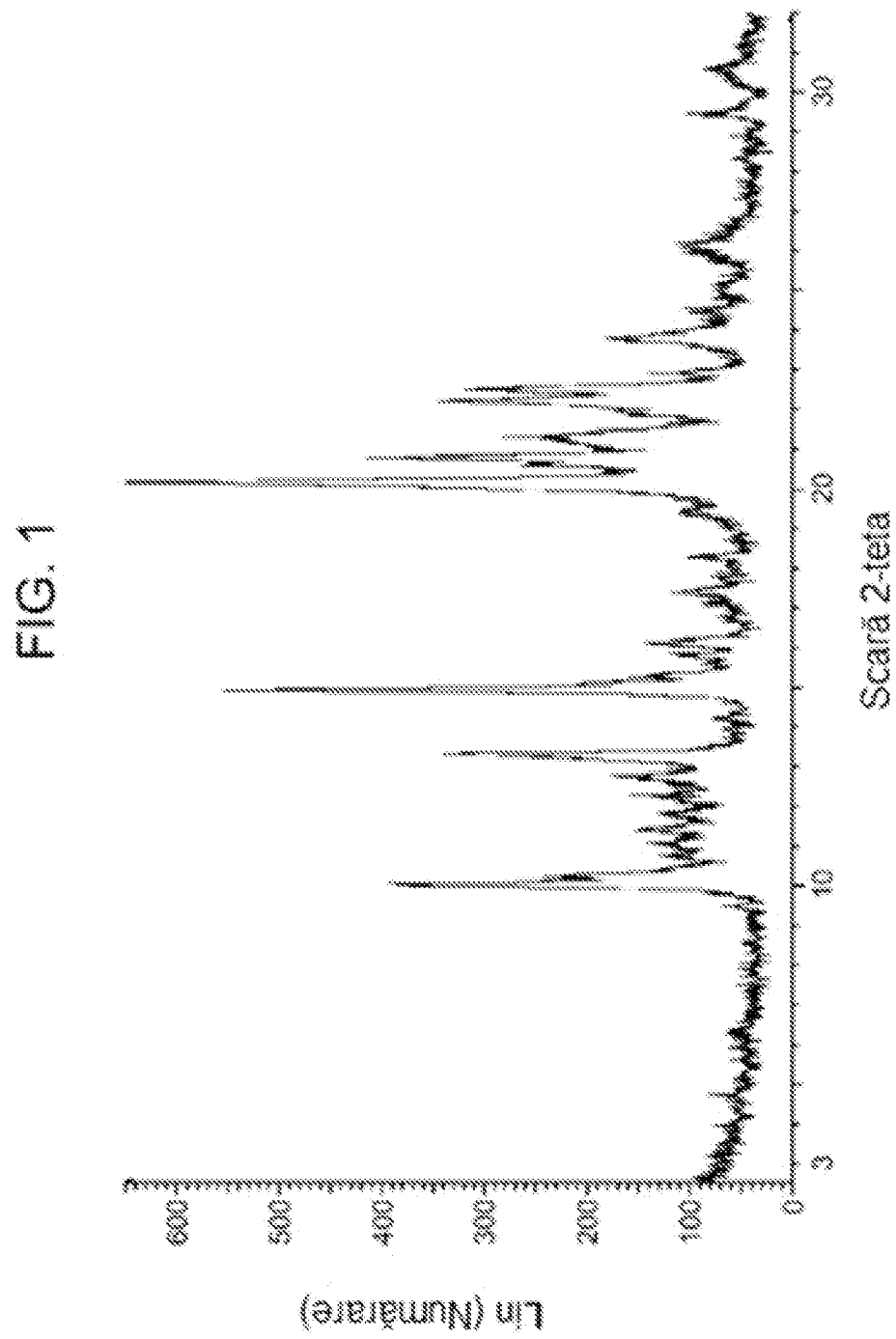
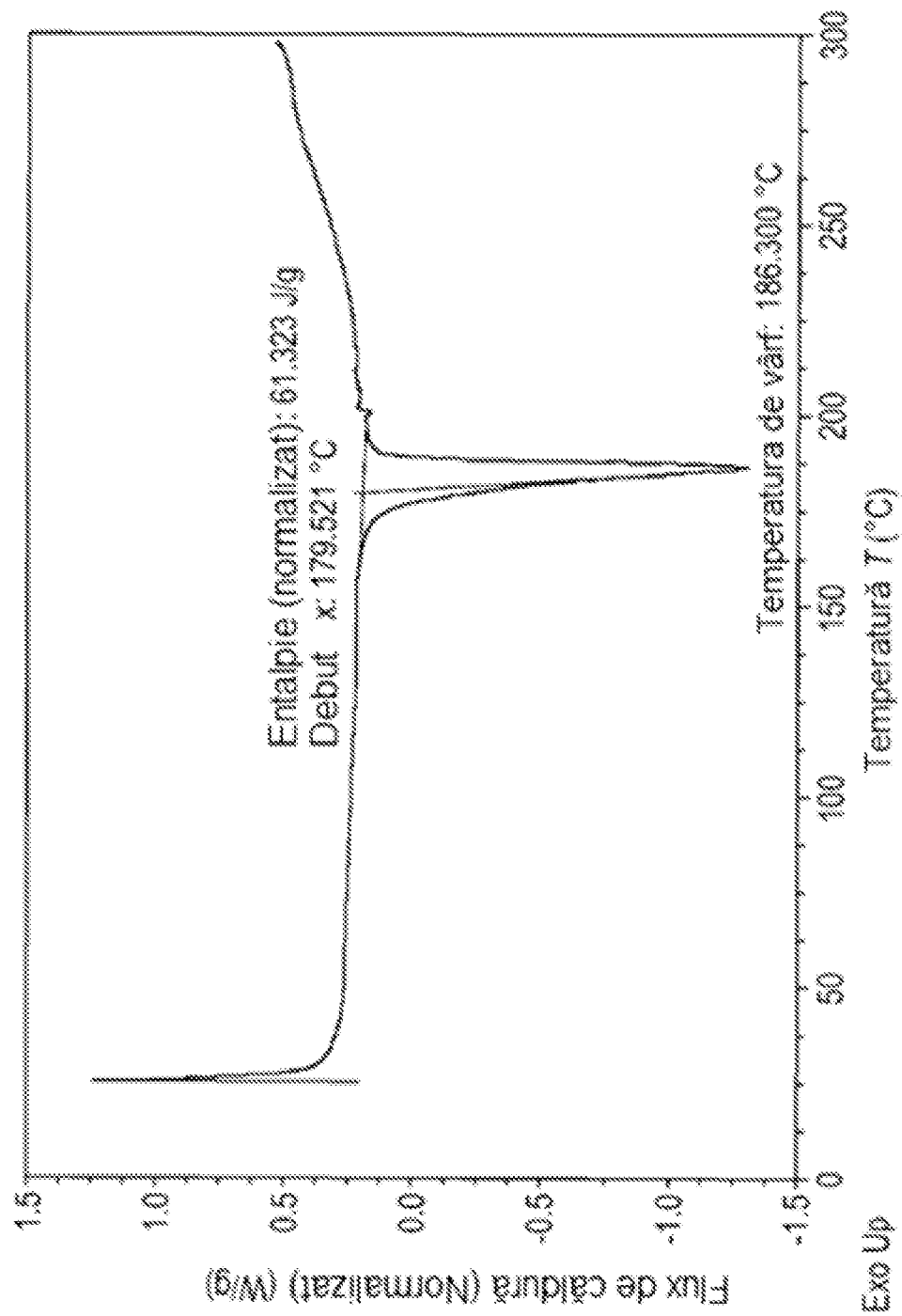


FIG. 2



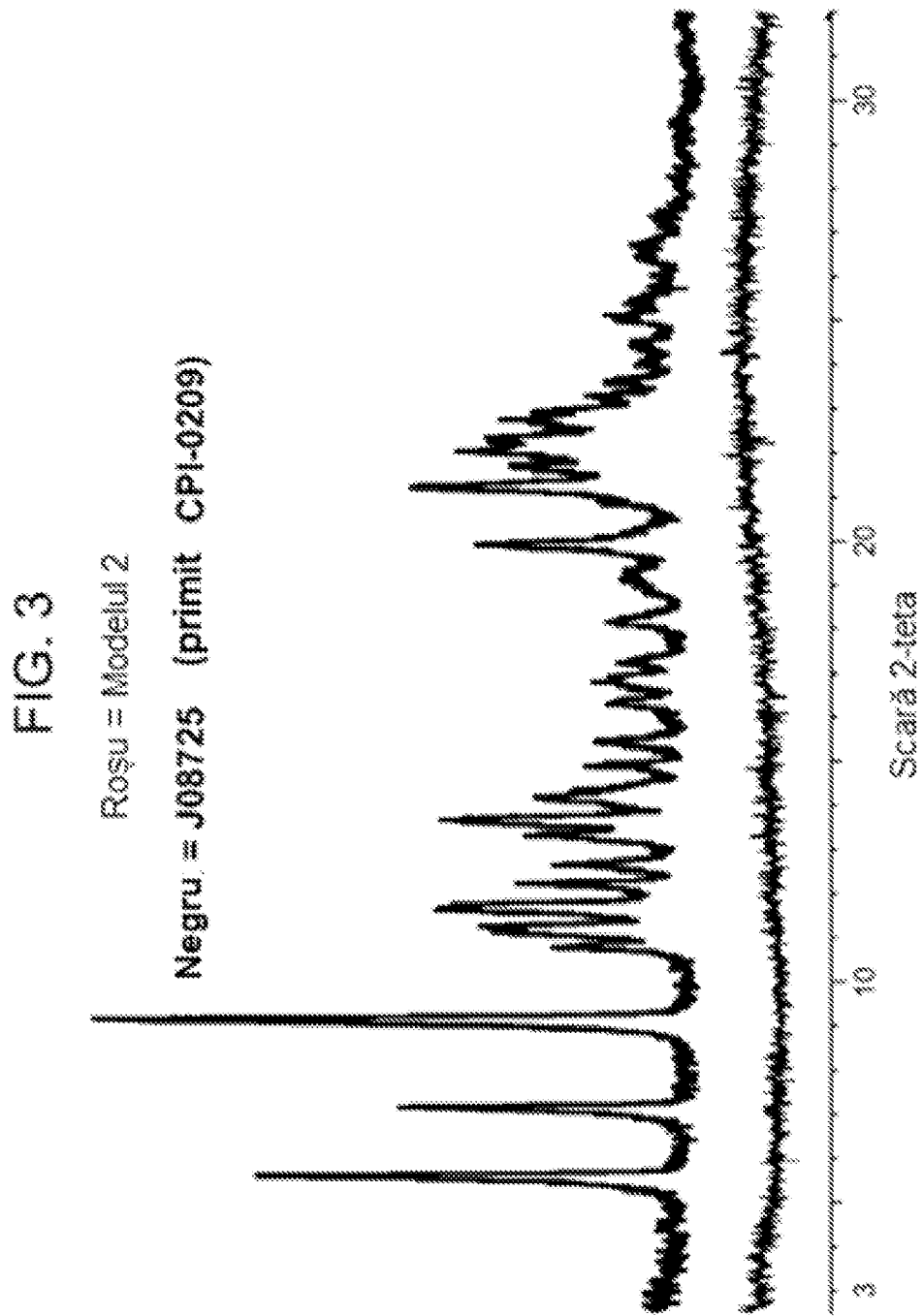
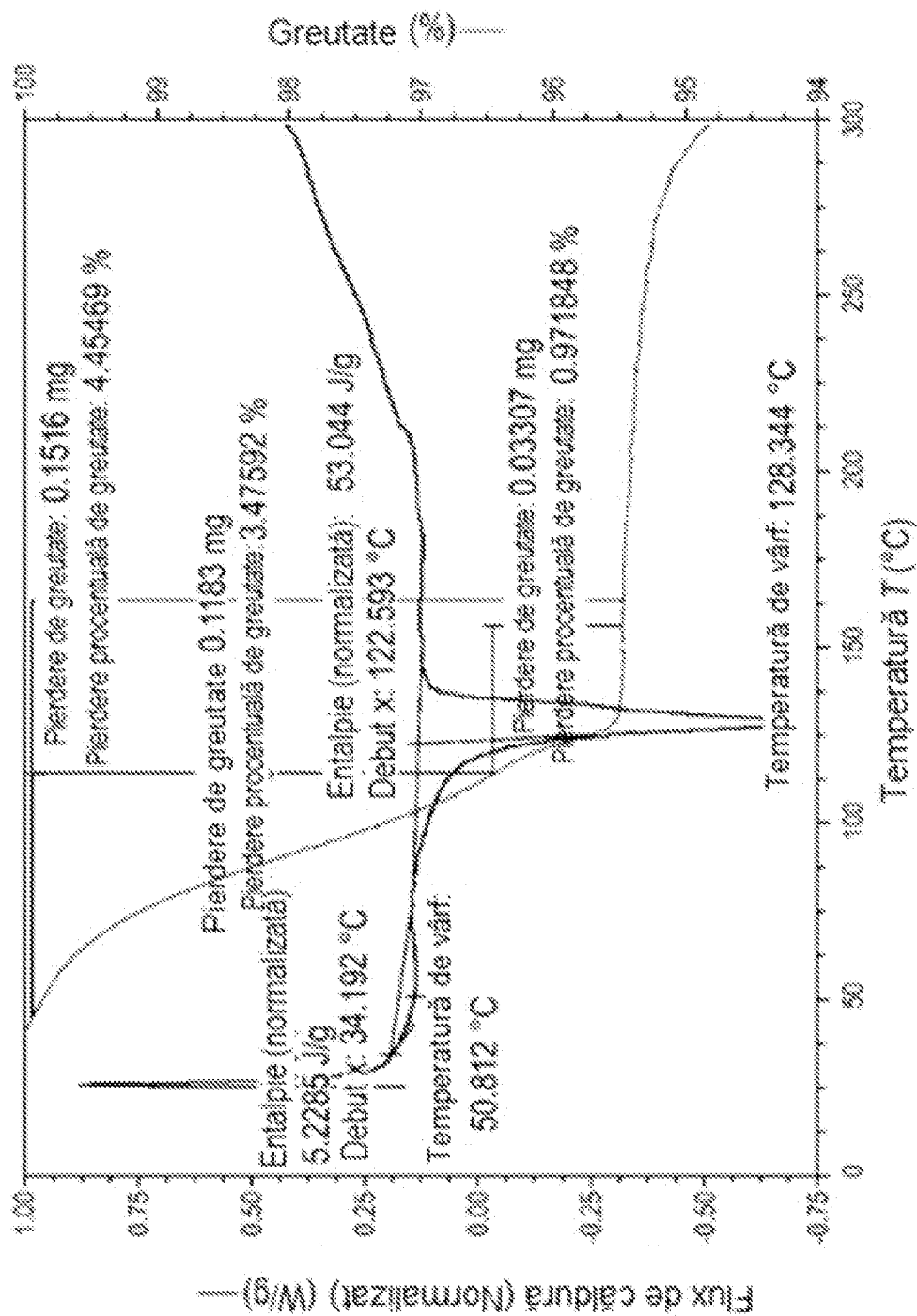


FIG. 4



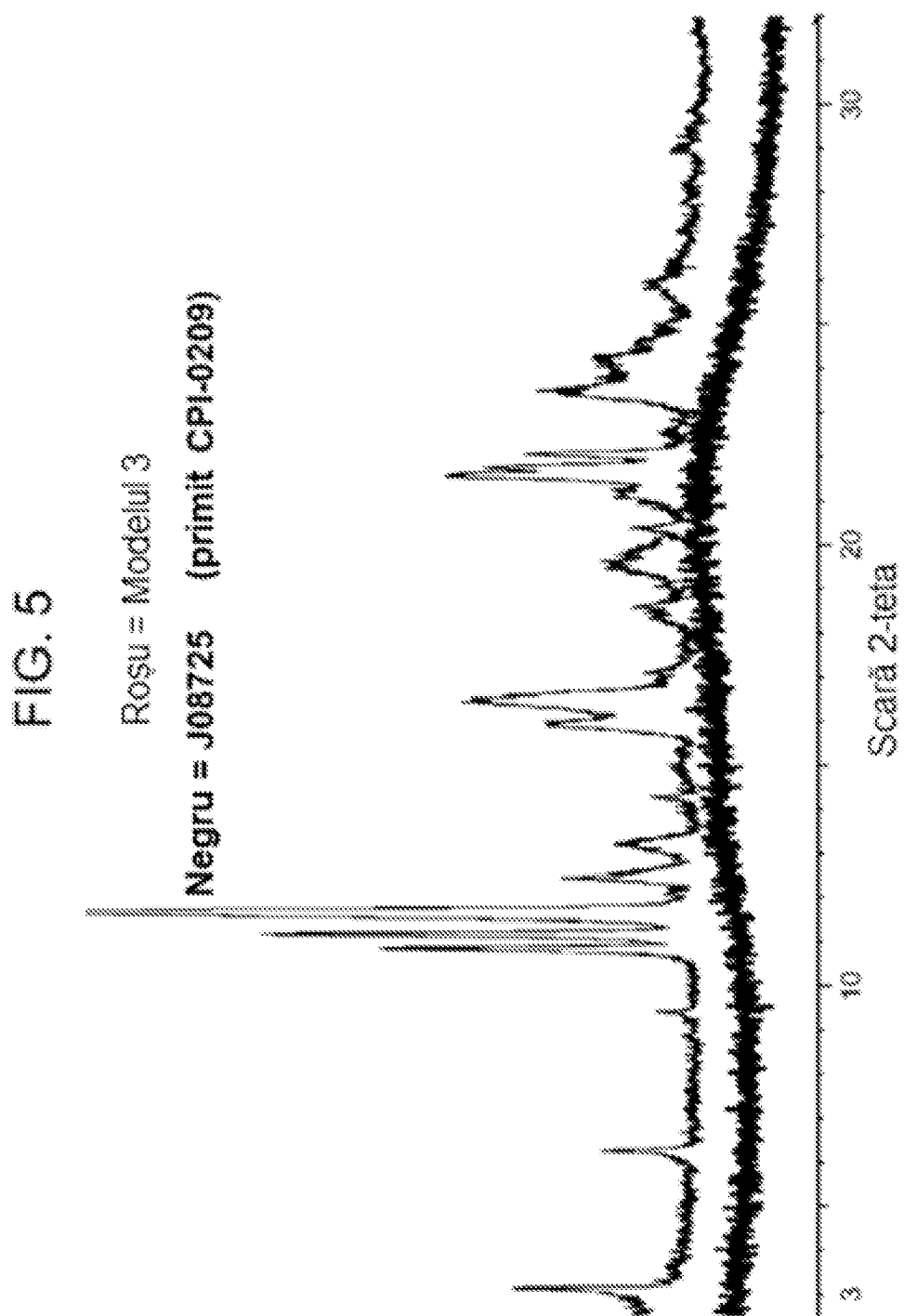


FIG. 6

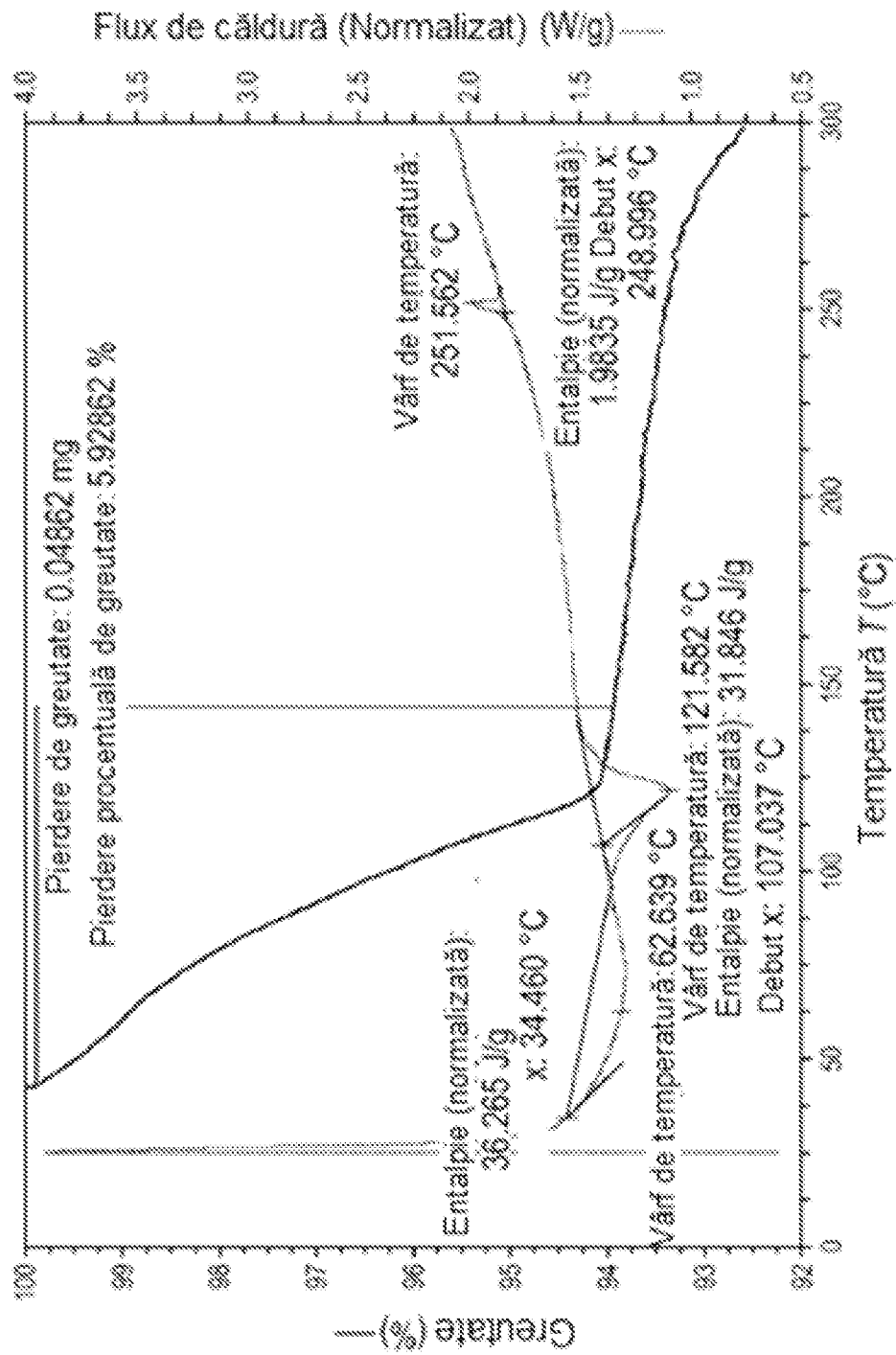


FIG. 7

