

FORMAS CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DE MENINA

REFERENCIA CRUZADA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los EE. UU. con número de serie 63/514.089 presentada el 17 de julio de 2023, y la solicitud provisional de los EE. UU. con número de serie 63/655.384 presentada el 3 de junio de 2024, cada una de las cuales se incorpora como referencia en la presente en su totalidad.

ANTECEDENTES

La proteína de la leucemia de linaje mixto (MLL, por sus siglas en inglés) es una histona metiltransferasa crítica para la regulación epigenética de la transcripción génica. Muchas leucemias agudas, incluida leucemia mieloblástica aguda (AML, por sus siglas en inglés), leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés) y leucemia de linaje mixto (MLL, por sus siglas en inglés), se caracterizan por la presencia de proteínas de fusión de MLL quiméricas que dan lugar a translocaciones cromosómicas del gen *MLL* ubicado en el cromosoma 11, banda q23 (11q23). Las proteínas de fusión de MLL quiméricas retienen aproximadamente 1400 aminoácidos del N-

terminal de MLL pero se fusionan con una de aproximadamente 80 proteínas asociadas (p. ej., AF4, AF9, ENL, AF10, ELL, AF6, AF1p, GAS7). Las proteínas de fusión de MLL carecen de la actividad histona metiltransferasa original del C-terminal de MLL y obtienen la capacidad de regular la transcripción de numerosos oncogenes, incluidos *HOX* y *MEIS1*, lo que da lugar a una mayor proliferación celular y una disminución de la diferenciación celular, lo que finalmente conduce a la leucemogénesis.

La proteína menina, que se codifica con el gen de Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN, por sus siglas en inglés), es una proteína nuclear expresada ubicuamente que participa en interacciones con proteínas de procesamiento y reparación del ADN, proteínas modificadoras de la cromatina y numerosos factores de transcripción (Agarwal *et al.*, *Horm. Metab. Res.* 2005, 37(6), 369-374). La asociación de la menina con el N-terminal de las proteínas de fusión de MLL es necesaria para la actividad oncogénica observada de las proteínas de fusión de MLL. Se ha demostrado que esta asociación regula al alza constitutivamente la expresión de los oncogenes *HOX* y *MEIS1* y perjudica la proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas que conducen al desarrollo de leucemia. Como se ha demostrado que la menina funciona como un cofactor oncogénico general en leucemias relacionadas con MLL, la

interacción entre las proteínas de fusión de menina y MLL y MLL representa un objetivo quimioterapéutico potencial.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un aspecto, se describe en la presente una forma cristalina de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo (Compuesto 1) o solvato de este.

En una modalidad de la forma cristalina de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo, la forma cristalina de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo (Compuesto 1) o solvato de este es la Forma 1, que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

- (a) un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD, por sus siglas en inglés) sustancialmente similar al establecido en la **Figura 1**;

- (b) un patrón de XRPD con al menos tres picos característicos seleccionados de 4,1° 2-Theta, 5,4° 2-Theta, 6,6° 2-Theta, 8,2° 2-Theta, 9,5° 2-Theta, 12,3° 2-Theta, 13,1° 2-Theta, 13,9° 2-Theta, 15,9° 2-Theta, 16,4° 2-Theta, 17,0° 2-Theta, 17,5° 2-Theta, 19,7° 2-Theta, y 22,6° 2-Theta;
- (c) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) sustancialmente similar al establecido en la **Figura 2**;
- (d) un termograma de DSC con una endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 136 °C y/o un pico a aproximadamente 149 °C;
- (e) una curva de análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés) sustancialmente similar a la establecida en la **Figura 3**; o
- (f) combinaciones de estos.

En otra modalidad de la forma cristalina de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo, la forma cristalina de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-

il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo (Compuesto 1) o solvato de este es la Forma 2, que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

- (a) un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente similar al establecido en la **Figura 4**;
- (b) un patrón de XRPD con al menos tres picos característicos seleccionados de 3,8° 2-Theta, 5,6° 2-Theta, 6,4° 2-Theta, 7,1° 2-Theta, 8,8° 2-Theta, 9,9° 2-Theta, 11,9° 2-Theta, y 14,8° 2-Theta; o
- (c) una combinación de estos.

En otra modalidad de la forma cristalina de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo, la forma cristalina de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo (Compuesto 1) o solvato de este es la Forma 3, que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

- (a) un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente similar al establecido en la **Figura 5**;
- (b) un patrón de XRPD con al menos tres picos característicos seleccionados de 7,9° 2-Theta, 9,5° 2-Theta, 11,0° 2-Theta, 15,7° 2-Theta, 16,5° 2-Theta, 18,0° 2-Theta, 19,0° 2-Theta, y 21,9° 2-Theta;
- (c) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente similar al establecido en la **Figura 6A**;
- (d) un termograma de DSC con una endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 117 °C y/o un pico a aproximadamente 135 °C;
- (e) una curva de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar a la establecida en la **Figura 6B**; o
- (f) combinaciones de estos.

En otra modalidad de la forma cristalina de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo, la forma cristalina de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-

il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo (Compuesto 1) o solvato de este es la Forma 4, que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

- (a) un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente similar al establecido en la **Figura 7**;
- (b) un patrón de XRPD con al menos tres picos característicos seleccionados de 8,1° 2-Theta, 9,4° 2-Theta, 10,8° 2-Theta, 13,5° 2-Theta, 15,7° 2-Theta, 16,3° 2-Theta, 17,5° 2-Theta, 18,3° 2-Theta, 18,7° 2-Theta, 20,1° 2-Theta, 21,6° 2-Theta, 21,8° 2-Theta, 25,2° 2-Theta, y 25,7° 2-Theta;
- (c) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente similar al establecido en la **Figura 8**;
- (d) un termograma de DSC con una primera endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 127 °C y/o un pico a aproximadamente 138 °C, y opcionalmente una segunda endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 45 °C y/o un pico a aproximadamente 75 °C; o
- (e) combinaciones de estos.

En otra modalidad de la forma cristalina de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo, la forma cristalina de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo (Compuesto 1) o solvato de este es la Forma 5, que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

- (a) un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente similar al establecido en la **Figura 9**;
- (b) un patrón de XRPD con al menos tres picos característicos seleccionados de 7,9° 2-Theta, 8,5° 2-Theta, 9,6° 2-Theta, 11,1° 2-Theta, 15,8° 2-Theta, 16,9° 2-Theta, 18,4° 2-Theta, 19,1° 2-Theta, 22,1° 2-Theta, 25,5° 2-Theta, y 27,4° 2-Theta;
- (c) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente similar al establecido en la **Figura 10**;

- (d) un termograma de DSC con una endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 122 °C y/o un pico a aproximadamente 132 °C; o
- (e) una curva dinámica de sorción de vapor (DVS, por sus siglas en inglés) sustancialmente similar a la establecida en la **Figura 11**; o
- (f) combinaciones de estos.

En otro aspecto, se describe en la presente una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indole-2-carbonitrilo o solvato de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, se describe en la presente un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo o solvato de este descrito en la presente, en donde la enfermedad o afección comprende leucemia, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia

linfoblástica aguda (ALL), neoplasia hematológica, síndrome mielodisplásico, neoplasia mielodisplástica/mieloproliferativa, cáncer de tumor sólido, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de hígado, tumor cerebral, o diabetes.

En algunas modalidades es un método que inhibe una interacción de menina con uno o más de MLL1, MLL2, una proteína de fusión de MLL y una duplicación parcial en tándem de MLL, que comprende el contacto de menina con una cantidad efectiva de una forma cristalina de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo o solvato de este descrito en la presente.

INCORPORACIÓN COMO REFERENCIA

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan en la presente como referencia en su totalidad en la medida en que sean aplicables y relevantes y en la medida que si cada publicación, patente o solicitud de patente individual estuviera indicada específica e individualmente para incorporarse como referencia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Ilustra un patrón de XRPD de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo cristalino (Compuesto 1) o solvato de este, Forma 1.

Figura 2. Ilustra un termograma de DSC de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo cristalino (Compuesto 1) o solvato de este, Forma 1.

Figura 3. Ilustra una curva de TGA de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo cristalino (Compuesto 1) o solvato de este, Forma 1.

Figura 4. Ilustra un patrón de XRPD de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-

(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo cristalino (Compuesto 1) o solvato de este, Forma 2.

Figura 5. Ilustra un patrón de XRPD de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo cristalino (Compuesto 1) o solvato de este, Forma 3.

Figura 6A - 6B. Ilustra un termograma de DSC (**Figura 6A**) y una curva de TGA (**Figura 6B**; curva marcada con asterisco) de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo cristalino (Compuesto 1) o solvato de este, Forma 3.

Figura 7. Ilustra un patrón de XRPD de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo cristalino (Compuesto 1) o solvato de este, Forma 4.

Figura 8. Ilustra un termograma de DSC de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-

indol-2-carbonitrilo cristalino (Compuesto 1) o solvato de este, Forma 4.

Figura 9. Ilustra un patrón de XRPD de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo cristalino (Compuesto 1) o solvato de este, Forma 5.

Figura 10. Ilustra un termograma de DSC de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo cristalino (Compuesto 1) o solvato de este, Forma 5.

Figura 11. Ilustra una curva de DVS de (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo cristalino (Compuesto 1) o solvato de este, Forma 5.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Algunos términos

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece la materia reivindicada. Debe entenderse que la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada son solamente ilustrativas y explicativas y no son restrictivas de ninguna materia reivindicada. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que específicamente se indique de cualquier otra manera. Cabe señalar que, tal como se usa en la memoria descriptiva, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera. En esta solicitud, el uso de “o” significa “y/o” a menos que se indique de cualquier otra manera. Además, el uso del término “que incluye” así como de otras formas, como “incluir”, “incluye” e “incluido”, no es limitante. El término “que comprende” (y términos relacionados tales como “comprende” o “comprenden” o “que tiene” o “que incluye”) no pretende excluir que en otras ciertas modalidades, por ejemplo, una modalidad de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o lo similar, descrito en la

presente, pueda “consistir en” o “consistir esencialmente en” las características descritas. El término “aproximadamente” cuando se refiere a un número o un rango numérico significa que el número o rango numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico), y por lo tanto el número o rango numérico puede variar entre 1 % y 15 % del número o rango numérico indicado.

Los encabezados de sección usados en la presente son solo para fines organizativos y no deben interpretarse como limitantes del tema descrito. Todos los documentos, o porciones de documentos, citados en la solicitud, incluidas, entre otras, patentes, solicitudes de patentes, artículos, libros, manuales y tratados se incorporan expresamente como referencia en su totalidad.

El término “aceptable” o “farmacéuticamente aceptable” con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en la presente, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se está tratando o no abroga la actividad biológica o propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico.

Como se usa en la presente, la “mejora” de los síntomas de una enfermedad, trastorno, o afección particular mediante la administración de un compuesto o composición

farmacéutica particular se refiere a cualquier disminución de la gravedad, retraso en el inicio, desaceleración de la progresión, o acortamiento de la duración, ya sea permanente o temporal, duradero o transitorio que pueda atribuirse o asociarse con la administración del compuesto o composición.

Los términos “coadministración” o lo similar, como se usan en la presente, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por la misma o diferente vía de administración o en el mismo o diferente tiempo.

Los términos “cantidad efectiva” o “cantidad terapéuticamente efectiva”, como se usan en la presente, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se está administrando que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado puede ser reducción y/o alivio de los signos, síntomas, o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una “cantidad efectiva” para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que incluye un compuesto como se describe en la presente requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad sin efectos secundarios adversos indebidos. Una “cantidad

efectiva” apropiada en cualquier caso individual puede determinarse usando técnicas, tales como un estudio de escalamiento de dosis. El término “cantidad terapéuticamente efectiva” incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente efectiva. Una “cantidad efectiva” de un compuesto descrito en la presente es una cantidad efectiva para lograr un efecto farmacológico deseado o una mejora terapéutica sin efectos secundarios adversos indebidos. Se entiende que “una cantidad de efecto” o “una cantidad terapéuticamente efectiva” puede variar de un sujeto a otro, debido a la variación en el metabolismo del Compuesto 1, edad, peso, estado general del sujeto, la afección que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, y el juicio del médico que prescribe. A manera de ejemplo solamente, las cantidades terapéuticamente efectivas pueden determinarse mediante un ensayo clínico de escalamiento de dosis.

Los términos “mejorar” o “potenciar” significan aumentar o prolongar, ya sea en potencia o duración, un efecto deseado. A manera de ejemplo, “potenciar” el efecto de los agentes terapéuticos se refiere a la capacidad de aumentar o prolongar, ya sea en potencia o duración, el efecto de los agentes terapéuticos sobre durante el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección. Una

“cantidad efectiva de potenciación”, como se usa en la presente, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de un agente terapéutico en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección. Cuando se usa en un paciente, las cantidades efectivas para este uso dependerán de la gravedad y curso de la enfermedad, trastorno, o afección, terapia previa, estado de salud del paciente y respuesta a los medicamentos, y el juicio del médico tratante.

El término “cantidad profilácticamente efectiva”, como se usa en la presente, se refiere a esa cantidad de una composición aplicada a un paciente que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de una enfermedad, afección o trastorno que se está tratando. En tales aplicaciones profilácticas, tales cantidades pueden depender del estado de salud del paciente, peso y lo similar. A manera de ejemplo, pueden determinarse tales cantidades profilácticamente efectivas mediante un ensayo clínico de escalamiento de dosis.

El término “sujeto” tal como se usa en la presente, se refiere a un animal que es objeto de tratamiento, observación o experimento. A manera de ejemplo solamente, un sujeto puede ser, pero no se limita a, un mamífero que incluye, pero no se limita a, un ser humano.

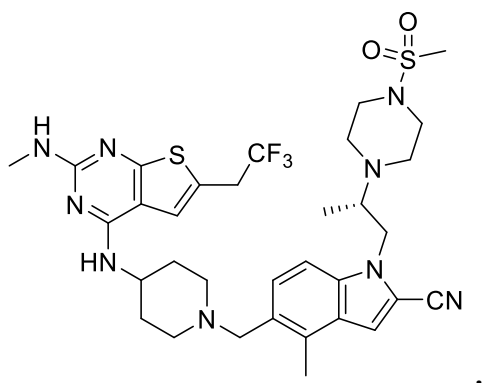
Como se usa en la presente, el término “actividad diana” se refiere a una actividad biológica capaz de ser modulada por un modulador selectivo. Ciertas actividades diana ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, afinidad de unión, transducción de señales, actividad enzimática, crecimiento tumoral, inflamación o procesos relacionados con la inflamación, y la disminución de uno o más síntomas asociados con una enfermedad o afección.

Los términos “tratar”, “que trata” o “tratamiento”, como se usan en la presente, incluyen aliviar, reducir o mejorar los síntomas de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, *p. ej.*, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, causar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección causada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección. Los términos “tratar”, “que trata” o “tratamiento” incluyen, pero no se limitan a, tratamientos profilácticos y/o terapéuticos.

Compuesto 1

En una modalidad es (S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-

il) amino)piperidin-1-il)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indol-2-carbonitrilo (Compuesto 1) o solvato de este. “Compuesto 1” o “(S)-4-metil-5-((4-((2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il) amino)piperidin-1-yl)metil)-1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propil)-1H-indole-2-carbonitrilo” se refiere al compuesto de base libre con la siguiente estructura:



El Compuesto 1 es un inhibidor de la menina e inhibe la interacción menina-MLL.

En algunas modalidades, se describen en la presente formas cristalinas del Compuesto 1 o solvatos de este. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y se forman durante el proceso de formación del producto o aislamiento con disolventes farmacéuticamente aceptable tales como agua, etanol (EtOH),

metanol (MEtOH), éter metílico de terc-butilo (MTBE), éter diisopropílico, acetato de etilo (EtOAc), acetato de isopropilo, alcohol isopropílico (IPA), metil isobutil cetona (MIBK), metil etil cetona (MEK), acetona, nitrometano, tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM,), dioxano, heptanos, tolueno, anisol, acetonitrilo (ACN), y lo similar. En algunas modalidades, los solvatos se forman usando, pero no se limitan a, disolvente(s) de Clase 3. En algunas modalidades, los solvatos se forman usando, pero no se limitan a, disolvente(s) de Clase 2. Las categorías de disolventes se definen en, por ejemplo, la International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents Q3C(R6)", (October 2016). Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, o se forman alcoholatos cuando el disolvente es un alcohol, tal como EtOH o IPA.

En otras modalidades, el Compuesto 1 o solvato de este se prepara en diversas formas, que incluye pero no se limitan a, una fase amorfa y formas cristalinas.

Aunque no pretenden ligarse a ninguna teoría particular, ciertas formas sólidas se caracterizan por propiedades físicas, p. ej., estabilidad, solubilidad y velocidad de disolución, apropiadas para formas de dosificación farmacéuticas y terapéuticas. Además, aunque no

desean estar limitadas por ninguna teoría en particular, ciertas formas sólidas se caracterizan por propiedades físicas (p. ej., densidad, compresibilidad, dureza, morfología, escisión, pegajosidad, solubilidad, captación de agua, propiedades eléctricas, comportamiento térmico, reactividad en estado sólido, estabilidad física y estabilidad química) que afectan a procesos particulares (p. ej., rendimiento, filtración, lavado, secado, molienda, mezcla, pastillado, fluidez, disolución, formulación y liofilización) que producen ciertas formas sólidas adecuado para la fabricación de una forma de dosificación sólida. Tales propiedades pueden determinarse usando técnicas químicas analíticas particulares, incluidas técnicas analíticas de estado sólido (p. ej., difracción de rayos X, microscopía, espectroscopia y análisis térmico), como se describe en la presente.

Formas cristalinas

La identificación y selección de una forma sólida de un compuesto farmacéutico son complejas, dado que un cambio en la forma sólida puede afectar a una variedad de propiedades físicas y químicas, lo que puede proporcionar beneficios o inconvenientes en el procesamiento (p. ej., capacidad de flujo, densidad aparente), formulación, estabilidad,

biodisponibilidad, almacenamiento y manejo (p. ej., envío), entre otras características farmacéuticas importantes. Los sólidos farmacéuticos útiles incluyen sólidos cristalinos y sólidos amorfos, dependiendo del producto y su modo de administración. Los sólidos amorfos se caracterizan por la falta de orden estructural de largo alcance, mientras que los sólidos cristalinos se caracterizan por la periodicidad estructural. La clase deseada de sólido farmacéutico depende de la aplicación específica; los sólidos amorfos a veces se seleccionan sobre la base de, p. ej., un perfil de disolución mejorado, mientras que los sólidos cristalinos pueden ser deseables para propiedades tales como, p. ej., estabilidad física o química.

Ya sean cristalinas o amorfas, las formas sólidas de un compuesto farmacéutico incluyen sólidos de un solo componente o de múltiples componentes. Los sólidos de un único componente consisten esencialmente en el compuesto farmacéutico o ingrediente activo en ausencia de otros compuestos. La variedad entre materiales cristalinos de un único componente puede surgir potencialmente del fenómeno del polimorfismo, en donde existen múltiples disposiciones tridimensionales para un compuesto farmacéutico particular.

Cabe destacar que no es posible predecir *a priori* si incluso existen formas cristalinas de un compuesto, y

mucho menos las propiedades fisicoquímicas y biológicas de uno o más de tales materiales, o cómo prepararlos con éxito (ver, p. ej., Braga y Grepioni, *Chem. Commun.* 2005, 29, 3635-3645 (“con respecto a la ingeniería de cristales, si las instrucciones no son muy precisas y/o si otros factores externos afectan el proceso, el resultado puede ser impredecible”); Jones et al., *MRS Bull.* 2006, 31, 875-879 (“En la actualidad no es generalmente posible predecir computacionalmente la cantidad de polimorfos observables incluso de las moléculas más simples”); Price, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2004, 56(3), 301-319; y Bernstein, *ACA Transactions* 2004, 39, 14-23 (“aún queda mucho por aprender y hacer antes de que uno pueda afirmar con algún grado de confianza la capacidad de predecir una estructura cristalina, mucho menos formas polimórficas”)).

La variedad de posibles formas sólidas crea diversidad potencial en propiedades físicas y químicas para un compuesto farmacéutico dado. El descubrimiento y selección de formas sólidas son de gran importancia en el desarrollo de un producto farmacéutico efectivo, estable y comercializable.

Compuesto cristalino 1, Forma 1

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 o solvato de este es la Forma 1, caracterizada por tener al menos una de las siguientes propiedades:

- (a) un patrón de XRPD sustancialmente similar al establecido en la **Figura 1**;
- (b) un patrón de XRPD con al menos tres picos característicos seleccionados de 4,1° 2-Theta, 5,4° 2-Theta, 6,6° 2-Theta, 8,2° 2-Theta, 9,5° 2-Theta, 12,3° 2-Theta, 13,1° 2-Theta, 13,9° 2-Theta, 15,9° 2-Theta, 16,4° 2-Theta, 17,0° 2-Theta, 17,5° 2-Theta, 19,7° 2-Theta, y 22,6° 2-Theta;
- (c) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente similar al establecido en la **Figura 2**;
- (d) un termograma de DSC con una endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 136 °C y/o un pico a aproximadamente 149 °C;
- (e) una curva de TGA sustancialmente similar a la establecida en la **Figura 3**; o
- (f) combinaciones de estos.

En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, se caracteriza por tener al menos dos de las

propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, se caracteriza por tener al menos tres de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, se caracteriza por tener al menos cuatro de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, se caracteriza por tener propiedades (a) a (e).

En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar al establecido en la **Figura 1**. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, tiene un patrón de XRPD con al menos cuatro picos característicos seleccionados de $4,1^{\circ}$ 2-Theta, $5,4^{\circ}$ 2-Theta, $6,6^{\circ}$ 2-Theta, $8,2^{\circ}$ 2-Theta, $9,5^{\circ}$ 2-Theta, $12,3^{\circ}$ 2-Theta, $13,1^{\circ}$ 2-Theta, $13,9^{\circ}$ 2-Theta, $15,9^{\circ}$ 2-Theta, $16,4^{\circ}$ 2-Theta, $17,0^{\circ}$ 2-Theta, $17,5^{\circ}$ 2-Theta, $19,7^{\circ}$ 2-Theta, y $22,6^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, tiene un patrón de XRPD con al menos cinco picos característicos seleccionados de $4,1^{\circ}$ 2-Theta, $5,4^{\circ}$ 2-Theta, $6,6^{\circ}$ 2-Theta, $8,2^{\circ}$ 2-Theta, $9,5^{\circ}$ 2-Theta, $12,3^{\circ}$ 2-Theta, $13,1^{\circ}$ 2-Theta, $13,9^{\circ}$ 2-Theta, $15,9^{\circ}$ 2-Theta, $16,4^{\circ}$ 2-Theta, $17,0^{\circ}$ 2-Theta, $17,5^{\circ}$ 2-Theta, $19,7^{\circ}$ 2-Theta, y $22,6^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, tiene un patrón de XRPD con al menos seis picos característicos

seleccionados de $4,1^{\circ}$ 2-Theta, $5,4^{\circ}$ 2-Theta, $6,6^{\circ}$ 2-Theta, $8,2^{\circ}$ 2-Theta, $9,5^{\circ}$ 2-Theta, $12,3^{\circ}$ 2-Theta, $13,1^{\circ}$ 2-Theta, $13,9^{\circ}$ 2-Theta, $15,9^{\circ}$ 2-Theta, $16,4^{\circ}$ 2-Theta, $17,0^{\circ}$ 2-Theta, $17,5^{\circ}$ 2-Theta, $19,7^{\circ}$ 2-Theta, y $22,6^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, tiene un patrón de XRPD con al menos siete picos característicos seleccionados de $4,1^{\circ}$ 2-Theta, $5,4^{\circ}$ 2-Theta, $6,6^{\circ}$ 2-Theta, $8,2^{\circ}$ 2-Theta, $9,5^{\circ}$ 2-Theta, $12,3^{\circ}$ 2-Theta, $13,1^{\circ}$ 2-Theta, $13,9^{\circ}$ 2-Theta, $15,9^{\circ}$ 2-Theta, $16,4^{\circ}$ 2-Theta, $17,0^{\circ}$ 2-Theta, $17,5^{\circ}$ 2-Theta, $19,7^{\circ}$ 2-Theta, y $22,6^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, tiene un patrón de XRPD con al menos ocho, o al menos nueve, o al menos 10, o al menos 11, o al menos 12, picos característicos seleccionados de $4,1^{\circ}$ 2-Theta, $5,4^{\circ}$ 2-Theta, $6,6^{\circ}$ 2-Theta, $8,2^{\circ}$ 2-Theta, $9,5^{\circ}$ 2-Theta, $12,3^{\circ}$ 2-Theta, $13,1^{\circ}$ 2-Theta, $13,9^{\circ}$ 2-Theta, $15,9^{\circ}$ 2-Theta, $16,4^{\circ}$ 2-Theta, $17,0^{\circ}$ 2-Theta, $17,5^{\circ}$ 2-Theta, $19,7^{\circ}$ 2-Theta, y $22,6^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, tiene un patrón de XRPD con picos característicos a $5,4^{\circ}$ 2-Theta, $6,6^{\circ}$ 2-Theta, $8,2^{\circ}$ 2-Theta, $9,5^{\circ}$ 2-Theta, $15,9^{\circ}$ 2-Theta, $16,4^{\circ}$ 2-Theta, $17,5^{\circ}$ 2-Theta, y $22,6^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, tiene un patrón de XRPD con picos característicos a $4,1^{\circ}$ 2-Theta, $5,4^{\circ}$ 2-Theta, $6,6^{\circ}$ 2-Theta, $8,2^{\circ}$ 2-Theta, $9,5^{\circ}$ 2-Theta, $12,3^{\circ}$ 2-Theta, $13,1^{\circ}$ 2-

Theta, 13,9° 2-Theta, 15,9° 2-Theta, 16,4° 2-Theta, 17,0° 2-Theta, 17,5° 2-Theta, 19,7° 2-Theta, y 22,6° 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, tiene un termograma de DSC sustancialmente similar al establecido en la **Figura 2**. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, tiene un termograma de DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 136 °C. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, tiene un termograma de DSC con una endoterma que tiene un pico a aproximadamente 149 °C. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, tiene una curva TGA sustancialmente similar a la establecida en la **Figura 3**. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, tiene una curva de TGA que exhibe una pérdida de peso de aproximadamente 0,60 % en el rango de aproximadamente 29 °C a aproximadamente 150 °C. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, es un anhidrato. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, se obtiene a partir de una mezcla de MEK y n-heptano. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, se obtiene a partir de tolueno. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, se obtiene a partir de MTBE.

Compuesto cristalino 1, Forma 2

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 o solvato de este es la Forma 2, caracterizada por tener al menos una de las siguientes propiedades:

- (a) un patrón de XRPD sustancialmente similar al establecido en la **Figura 4**;
- (b) un patrón de XRPD con al menos tres picos característicos seleccionados de $3,8^{\circ}$ 2-Theta, $5,6^{\circ}$ 2-Theta, $6,4^{\circ}$ 2-Theta, $7,1^{\circ}$ 2-Theta, $8,8^{\circ}$ 2-Theta, $9,9^{\circ}$ 2-Theta, $11,9^{\circ}$ 2-Theta, y $14,8^{\circ}$ 2-Theta; o
- (c) una combinación de estos.

En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 2, se caracteriza por tener ambas propiedades (a) y (b).

En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 2, tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar al establecido en la **Figura 4**. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 2, tiene un patrón de XRPD con al menos cuatro picos característicos seleccionados de $3,8^{\circ}$ 2-Theta, $5,6^{\circ}$ 2-Theta, $6,4^{\circ}$ 2-Theta, $7,1^{\circ}$ 2-Theta, $8,8^{\circ}$ 2-Theta, $9,9^{\circ}$ 2-Theta, $11,9^{\circ}$ 2-Theta, y $14,8^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 2, tiene un patrón de XRPD con al menos cinco picos

característicos seleccionados de $3,8^{\circ}$ 2-Theta, $5,6^{\circ}$ 2-Theta, $6,4^{\circ}$ 2-Theta, $7,1^{\circ}$ 2-Theta, $8,8^{\circ}$ 2-Theta, $9,9^{\circ}$ 2-Theta, $11,9^{\circ}$ 2-Theta, y $14,8^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 2, tiene un patrón de XRPD con al menos seis, o al menos siete, picos característicos seleccionados de $3,8^{\circ}$ 2-Theta, $5,6^{\circ}$ 2-Theta, $6,4^{\circ}$ 2-Theta, $7,1^{\circ}$ 2-Theta, $8,8^{\circ}$ 2-Theta, $9,9^{\circ}$ 2-Theta, $11,9^{\circ}$ 2-Theta, y $14,8^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 2, tiene un patrón de XRPD con picos a $5,6^{\circ}$ 2-Theta, $6,4^{\circ}$ 2-Theta, $7,1^{\circ}$ 2-Theta, $8,8^{\circ}$ 2-Theta, $11,9^{\circ}$ 2-Theta, y $14,8^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 2, tiene un patrón de XRPD con picos a $3,8^{\circ}$ 2-Theta, $5,6^{\circ}$ 2-Theta, $6,4^{\circ}$ 2-Theta, $7,1^{\circ}$ 2-Theta, $8,8^{\circ}$ 2-Theta, $9,9^{\circ}$ 2-Theta, $11,9^{\circ}$ 2-Theta, y $14,8^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 2, se obtiene a partir de ACN. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 2, es un solvato de acetonitrilo.

Compuesto cristalino 1, Forma 3

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 o solvato de este es la Forma 3, caracterizada por tener al menos una de las siguientes propiedades:

- (a) un patrón de XRPD sustancialmente similar al establecido en la **Figura 5**;
- (b) un patrón de XRPD con al menos tres picos característicos seleccionados de $7,9^{\circ}$ 2-Theta, $9,5^{\circ}$ 2-Theta, $11,0^{\circ}$ 2-Theta, $15,7^{\circ}$ 2-Theta, $16,5^{\circ}$ 2-Theta, $18,0^{\circ}$ 2-Theta, $19,0^{\circ}$ 2-Theta, y $21,9^{\circ}$ 2-Theta;
- (c) un termograma de DSC sustancialmente similar al establecido en la **Figura 6A**;
- (d) un termograma de DSC con una endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 117°C y/o un pico a aproximadamente 135°C ;
- (e) una curva de TGA sustancialmente similar a la establecida en la **Figura 6B**; o
- (f) combinaciones de estos.

En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 3, se caracteriza por tener al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 3, se caracteriza por tener al menos tres de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 3, se caracteriza por tener al menos cuatro de las propiedades seleccionadas de (a) a (e).

En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 3, se caracteriza por tener propiedades (a) a (e).

En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 3, tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar al establecido en la **Figura 5**. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 3, tiene un patrón de XRPD con al menos cuatro picos característicos seleccionados de $7,9^{\circ}$ 2-Theta, $9,5^{\circ}$ 2-Theta, $11,0^{\circ}$ 2-Theta, $15,7^{\circ}$ 2-Theta, $16,5^{\circ}$ 2-Theta, $18,0^{\circ}$ 2-Theta, $19,0^{\circ}$ 2-Theta, y $21,9^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 3, tiene un patrón de XRPD con al menos cinco picos característicos seleccionados de $7,9^{\circ}$ 2-Theta, $9,5^{\circ}$ 2-Theta, $11,0^{\circ}$ 2-Theta, $15,7^{\circ}$ 2-Theta, $16,5^{\circ}$ 2-Theta, $18,0^{\circ}$ 2-Theta, $19,0^{\circ}$ 2-Theta, y $21,9^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 3, tiene un patrón de XRPD con al menos seis picos característicos seleccionados de $7,9^{\circ}$ 2-Theta, $9,5^{\circ}$ 2-Theta, $11,0^{\circ}$ 2-Theta, $15,7^{\circ}$ 2-Theta, $16,5^{\circ}$ 2-Theta, $18,0^{\circ}$ 2-Theta, $19,0^{\circ}$ 2-Theta, y $21,9^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 3, tiene un patrón de XRPD con al menos siete picos característicos seleccionados de $7,9^{\circ}$ 2-Theta, $9,5^{\circ}$ 2-Theta, $11,0^{\circ}$ 2-Theta, $15,7^{\circ}$ 2-Theta, $16,5^{\circ}$ 2-Theta, $18,0^{\circ}$ 2-Theta, $19,0^{\circ}$ 2-Theta, y $21,9^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 3, tiene un patrón de XRPD con picos característicos a $7,9^{\circ}$ 2-Theta,

9,5° 2-Theta, 11,0° 2-Theta, 15,7° 2-Theta, 16,5° 2-Theta, 18,0° 2-Theta, 19,0° 2-Theta, y 21,9° 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 3, tiene un termograma de DSC sustancialmente similar al establecido en la **Figura 6A**. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 3, tiene un termograma de DSC con una endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 117 °C. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 3, tiene un termograma de DSC con una endotermia que tiene un pico a aproximadamente 135 °C. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 3, tiene una curva TGA sustancialmente similar a la establecida en la **Figura 6B**. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 3, tiene una curva TGA que exhibe una pérdida de peso de aproximadamente 1,33 % en el rango de aproximadamente 29 °C a aproximadamente 150 °C. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 3, se obtiene a partir de EtOH. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 3, es un solvato de EtOH.

Compuesto cristalino 1, Forma 4

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 o solvato de este es la Forma 4, caracterizada por tener al menos una de las siguientes propiedades:

- (a) un patrón de XRPD sustancialmente similar al establecido en la **Figura 7**;
- (b) un patrón de XRPD con al menos tres picos característicos seleccionados de 8,1° 2-Theta, 9,4° 2-Theta, 10,8° 2-Theta, 13,5° 2-Theta, 15,7° 2-Theta, 16,3° 2-Theta, 17,5° 2-Theta, 18,3° 2-Theta, 18,7° 2-Theta, 20,1° 2-Theta, 21,6° 2-Theta, 21,8° 2-Theta, 25,2° 2-Theta, y 25,7° 2-Theta;
- (c) un termograma de DSC sustancialmente similar al establecido en la **Figura 8**;
- (d) un termograma de DSC con una segunda endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 128 °C y/o un pico a aproximadamente 138 °C, y opcionalmente una segunda endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 45 °C y/o un pico a aproximadamente 75 °C; o
- (e) combinaciones de estos.

En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 4, se caracteriza por tener al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (d). En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 4, se caracteriza por tener al menos tres de las propiedades seleccionadas de (a) a (d). En

algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 4, se caracteriza por tener propiedades (a) a (d).

En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 4, tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar al establecido en la **Figura 7**. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 4, tiene un patrón de XRPD con al menos cuatro picos característicos seleccionados de $8,1^{\circ}$ 2-Theta, $9,4^{\circ}$ 2-Theta, $10,8^{\circ}$ 2-Theta, $13,5^{\circ}$ 2-Theta, $15,7^{\circ}$ 2-Theta, $16,3^{\circ}$ 2-Theta, $17,5^{\circ}$ 2-Theta, $18,3^{\circ}$ 2-Theta, $18,7^{\circ}$ 2-Theta, $20,1^{\circ}$ 2-Theta, $21,6^{\circ}$ 2-Theta, $21,8^{\circ}$ 2-Theta, $25,2^{\circ}$ 2-Theta, y $25,7^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 4, tiene un patrón de XRPD con al menos cinco picos característicos seleccionados de $8,1^{\circ}$ 2-Theta, $9,4^{\circ}$ 2-Theta, $10,8^{\circ}$ 2-Theta, $13,5^{\circ}$ 2-Theta, $15,7^{\circ}$ 2-Theta, $16,3^{\circ}$ 2-Theta, $17,5^{\circ}$ 2-Theta, $18,3^{\circ}$ 2-Theta, $18,7^{\circ}$ 2-Theta, $20,1^{\circ}$ 2-Theta, $21,6^{\circ}$ 2-Theta, $21,8^{\circ}$ 2-Theta, $25,2^{\circ}$ 2-Theta, y $25,7^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 4, tiene un patrón de XRPD con al menos seis picos característicos seleccionados de $8,1^{\circ}$ 2-Theta, $9,4^{\circ}$ 2-Theta, $10,8^{\circ}$ 2-Theta, $13,5^{\circ}$ 2-Theta, $15,7^{\circ}$ 2-Theta, $16,3^{\circ}$ 2-Theta, $17,5^{\circ}$ 2-Theta, $18,3^{\circ}$ 2-Theta, $18,7^{\circ}$ 2-Theta, $20,1^{\circ}$ 2-Theta, $21,6^{\circ}$ 2-Theta, $21,8^{\circ}$ 2-Theta, $25,2^{\circ}$ 2-Theta, y $25,7^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 4, tiene un patrón de XRPD con al menos siete picos

característicos seleccionados de $8,1^{\circ}$ 2-Theta, $9,4^{\circ}$ 2-Theta, $10,8^{\circ}$ 2-Theta, $13,5^{\circ}$ 2-Theta, $15,7^{\circ}$ 2-Theta, $16,3^{\circ}$ 2-Theta, $17,5^{\circ}$ 2-Theta, $18,3^{\circ}$ 2-Theta, $18,7^{\circ}$ 2-Theta, $20,1^{\circ}$ 2-Theta, $21,6^{\circ}$ 2-Theta, $21,8^{\circ}$ 2-Theta, $25,2^{\circ}$ 2-Theta, y $25,7^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 4, tiene un patrón de XRPD con al menos ocho, o al menos nueve, o al menos 10, o al menos 11, o al menos 12, o al menos 13 picos característicos seleccionados de $8,1^{\circ}$ 2-Theta, $9,4^{\circ}$ 2-Theta, $10,8^{\circ}$ 2-Theta, $13,5^{\circ}$ 2-Theta, $15,7^{\circ}$ 2-Theta, $16,3^{\circ}$ 2-Theta, $17,5^{\circ}$ 2-Theta, $18,3^{\circ}$ 2-Theta, $18,7^{\circ}$ 2-Theta, $20,1^{\circ}$ 2-Theta, $21,6^{\circ}$ 2-Theta, $21,8^{\circ}$ 2-Theta, $25,2^{\circ}$ 2-Theta, y $25,7^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 4, tiene un patrón de XRPD con picos característicos a $10,8^{\circ}$ 2-Theta, $15,7^{\circ}$ 2-Theta, $16,3^{\circ}$ 2-Theta, $17,5^{\circ}$ 2-Theta, $18,3^{\circ}$ 2-Theta, $18,7^{\circ}$ 2-Theta, $21,6^{\circ}$ 2-Theta, y $21,8^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 4, tiene un patrón de XRPD con picos característicos a $8,1^{\circ}$ 2-Theta, $9,4^{\circ}$ 2-Theta, $10,8^{\circ}$ 2-Theta, $13,5^{\circ}$ 2-Theta, $15,7^{\circ}$ 2-Theta, $16,3^{\circ}$ 2-Theta, $17,5^{\circ}$ 2-Theta, $18,3^{\circ}$ 2-Theta, $18,7^{\circ}$ 2-Theta, $20,1^{\circ}$ 2-Theta, $21,6^{\circ}$ 2-Theta, $21,8^{\circ}$ 2-Theta, $25,2^{\circ}$ 2-Theta, y $25,7^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 4, tiene un termograma de DSC sustancialmente similar al establecido en la **Figura 8**. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 4, tiene un termograma de DSC

con una primera endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 127 °C y/o un pico a aproximadamente 138 °C y, opcionalmente una segunda endotermia a aproximadamente 45 °C y/o un pico a aproximadamente 75 °C. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 4, se obtiene a partir de EtOH, propanol, o IPA, o una mezcla de estos. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 4, se obtiene a partir de EtOH. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 4, se obtiene a partir de propanol. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 4, se obtiene a partir de IPA. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 4, se obtiene a partir de una mezcla de dos o más de EtOH, propanol, e IPA. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 4, es un hidrato.

Compuesto cristalino 1, Forma 5

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 es la Forma 5, caracterizada por tener al menos una de las siguientes propiedades:

- (a) un patrón de XRPD sustancialmente similar al establecido en la **Figura 9**;
- (b) un patrón de XRPD con al menos tres picos característicos seleccionados de 7,9° 2-Theta, 8,5° 2-Theta, 9,6° 2-Theta, 11,1° 2-Theta,

15,8° 2-Theta, 16,9° 2-Theta, 18,4° 2-Theta,
19,1° 2-Theta, 22,1° 2-Theta, 25,5° 2-Theta, y
27,4° 2-Theta;

- (c) un termograma de DSC sustancialmente similar al establecido en la **Figura 10**;
- (d) un termograma de DSC que tiene un inicio a aproximadamente 122 °C y/o un pico a aproximadamente 132 °C;
- (e) una curva de DVS sustancialmente similar a la establecida en la **Figura 11**; o
- (f) combinaciones de estos.

En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 5, se caracteriza por tener al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 5, se caracteriza por tener al menos tres de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 5, se caracteriza por tener al menos cuatro de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 5, se caracteriza por tener propiedades (a) a (e).

En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 5, tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar al establecido en la **Figura 9**. En algunas modalidades, el

Compuesto cristalino 1, Forma 5, tiene un patrón de XRPD con al menos cuatro picos característicos seleccionados de $7,9^{\circ}$ 2-Theta, $8,5^{\circ}$ 2-Theta, $9,6^{\circ}$ 2-Theta, $11,1^{\circ}$ 2-Theta, $15,8^{\circ}$ 2-Theta, $16,9^{\circ}$ 2-Theta, $18,4^{\circ}$ 2-Theta, $19,1^{\circ}$ 2-Theta, $22,1^{\circ}$ 2-Theta, $25,5^{\circ}$ 2-Theta, y $27,4^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 5, tiene un patrón de XRPD con al menos cinco picos característicos seleccionados de $7,9^{\circ}$ 2-Theta, $8,5^{\circ}$ 2-Theta, $9,6^{\circ}$ 2-Theta, $11,1^{\circ}$ 2-Theta, $15,8^{\circ}$ 2-Theta, $16,9^{\circ}$ 2-Theta, $18,4^{\circ}$ 2-Theta, $19,1^{\circ}$ 2-Theta, $22,1^{\circ}$ 2-Theta, $25,5^{\circ}$ 2-Theta, y $27,4^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 5, tiene un patrón de XRPD con al menos seis picos característicos seleccionados de $7,9^{\circ}$ 2-Theta, $8,5^{\circ}$ 2-Theta, $9,6^{\circ}$ 2-Theta, $11,1^{\circ}$ 2-Theta, $15,8^{\circ}$ 2-Theta, $16,9^{\circ}$ 2-Theta, $18,4^{\circ}$ 2-Theta, $19,1^{\circ}$ 2-Theta, $22,1^{\circ}$ 2-Theta, $25,5^{\circ}$ 2-Theta, y $27,4^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 5, tiene un patrón de XRPD con al menos siete picos característicos seleccionados de $7,9^{\circ}$ 2-Theta, $8,5^{\circ}$ 2-Theta, $9,6^{\circ}$ 2-Theta, $11,1^{\circ}$ 2-Theta, $15,8^{\circ}$ 2-Theta, $16,9^{\circ}$ 2-Theta, $18,4^{\circ}$ 2-Theta, $19,1^{\circ}$ 2-Theta, $22,1^{\circ}$ 2-Theta, $25,5^{\circ}$ 2-Theta, y $27,4^{\circ}$ 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 5, tiene un patrón de XRPD con al menos ocho, o al menos nueve, o al menos 10 picos característicos seleccionados de $7,9^{\circ}$ 2-Theta, $8,5^{\circ}$ 2-Theta, $9,6^{\circ}$ 2-Theta, $11,1^{\circ}$ 2-Theta, $15,8^{\circ}$ 2-Theta, $16,9^{\circ}$ 2-Theta,

18,4° 2-Theta, 19,1° 2-Theta, 22,1° 2-Theta, 25,5° 2-Theta, y 27,4° 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 5, tiene un patrón de XRPD con picos característicos a 8,5° 2-Theta, 9,6° 2-Theta, 15,8° 2-Theta, 16,9° 2-Theta, 18,4° 2-Theta, 19,2° 2-Theta, 22,2° 2-Theta, y 25,5° 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 5, tiene un patrón de XRPD con picos característicos a 7,9° 2-Theta, 8,5° 2-Theta, 9,6° 2-Theta, 11,1° 2-Theta, 15,8° 2-Theta, 16,9° 2-Theta, 18,4° 2-Theta, 19,1° 2-Theta, 22,1° 2-Theta, 25,5° 2-Theta, y 27,4° 2-Theta. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 5, tiene un termograma de DSC sustancialmente similar al establecido en la **Figura 10**. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 5, tiene un termograma de DSC con una endotermya que tiene un inicio a aproximadamente 122 °C. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 5, tiene un termograma de DSC con una endotermya que tiene un pico a aproximadamente 132 °C. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 5, tiene una curva de DVS sustancialmente similar a la establecida en la **Figura 11**. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 5, se obtiene a partir de EtOH, opcionalmente seguido de secado. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 5, es un anhidrato. En algunas modalidades, el Compuesto cristalino 1, Forma 5, tiene un contenido residual de EtOH de

menos que 0,1 %, o de aproximadamente 0,05 %, y un contenido de agua residual medido por análisis de KF de aproximadamente 0,5 %.

Preparación del Compuesto cristalino 1

En algunas modalidades, las formas cristalinas del Compuesto 1 o solvato de este se preparan como se describe en los Ejemplos. Se observa que los disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción presentadas en la presente pueden variar.

En otra modalidad, el Compuesto cristalino 1, Forma 1, es sustancialmente puro. En ciertas modalidades, el Compuesto cristalino 1 sustancialmente puro, Forma 1, está sustancialmente libre de otras formas sólidas, p. ej., sólido amorfo. En ciertas modalidades, la pureza del Compuesto cristalino 1 sustancialmente puro, Forma 1, no es menos que aproximadamente 95 %, no menos que aproximadamente 96 %, no menos que aproximadamente 97 %, no menos que aproximadamente 98 %, no menos que aproximadamente 98,5 %, no menos que aproximadamente 99 %, no menos que aproximadamente 99,5 %, o no menos que aproximadamente 99,8 %.

En otra modalidad, el Compuesto cristalino 1, Forma 2, es sustancialmente puro. En ciertas modalidades, el Compuesto cristalino 1 sustancialmente puro, Forma 2, está

sustancialmente libre de otras formas sólidas, p. ej., sólido amorfo. En ciertas modalidades, la pureza del Compuesto cristalino 1 sustancialmente puro, Forma 2, no es menos que aproximadamente 95 %, no menos que aproximadamente 96 %, no menos que aproximadamente 97 %, no menos que aproximadamente 98 %, no menos que aproximadamente 98,5 %, no menos que aproximadamente 99 %, no menos que aproximadamente 99,5 %, o no menos que aproximadamente 99,8 %.

En otra modalidad, el Compuesto cristalino 1, Forma 3, es sustancialmente puro. En ciertas modalidades, el Compuesto cristalino 1 sustancialmente puro, Forma 3, está sustancialmente libre de otras formas sólidas, p. ej., sólido amorfo. En ciertas modalidades, la pureza del Compuesto cristalino 1 sustancialmente puro, Forma 3, no es menos que aproximadamente 95 %, no menos que aproximadamente 96 %, no menos que aproximadamente 97 %, no menos que aproximadamente 98 %, no menos que aproximadamente 98,5 %, no menos que aproximadamente 99 %, no menos que aproximadamente 99,5 %, o no menos que aproximadamente 99,8 %.

En otra modalidad, el Compuesto cristalino 1, Forma 4, es sustancialmente puro. En ciertas modalidades, el Compuesto cristalino 1 sustancialmente puro, Forma 4, está sustancialmente libre de otras formas sólidas, p. ej., sólido amorfo. En ciertas modalidades, la pureza del Compuesto

cristalino 1 sustancialmente puro, Forma 4, no es menos que aproximadamente 95 %, no menos que aproximadamente 96 %, no menos que aproximadamente 97 %, no menos que aproximadamente 98 %, no menos que aproximadamente 98,5 %, no menos que aproximadamente 99 %, no menos que aproximadamente 99,5 %, o no menos que aproximadamente 99,8 %.

En otra modalidad, el Compuesto cristalino 1, Forma 5, es sustancialmente puro. En ciertas modalidades, el Compuesto cristalino 1 sustancialmente puro, Forma 5, está sustancialmente libre de otras formas sólidas, p. ej., sólido amorfo. En ciertas modalidades, la pureza del Compuesto cristalino 1 sustancialmente puro, Forma 5, no es menos que aproximadamente 95 %, no menos que aproximadamente 96 %, no menos que aproximadamente 97 %, no menos que aproximadamente 98 %, no menos que aproximadamente 98,5 %, no menos que aproximadamente 99 %, no menos que aproximadamente 99,5 %, o no menos que aproximadamente 99,8 %.

Disolventes adecuados

Los agentes terapéuticos que son administrables a los mamíferos, tales como los humanos, deben prepararse siguiendo pautas regulatorias. Tales directrices reguladas por el gobierno se denominan Buenas prácticas de manufactura (GMP, por sus siglas en inglés). Las directrices GMP describen los

niveles aceptables de contaminación de los agentes terapéuticos activos, tales como, por ejemplo, la cantidad de disolvente residual en el producto final. En algunas modalidades, los disolventes descritos en la presente son aquellos que son adecuados para su usar en instalaciones GMP y consistentes con las preocupaciones de seguridad industrial. Las categorías de disolventes se definen en, por ejemplo, la International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), “Impurities: Guidelines for Residual Solvents Q3C(R6)”, (October 2016).

Los disolventes se clasifican en tres clases. Los disolventes de Clase 1 son tóxicos y deben evitarse. Los disolventes de Clase 2 son disolventes que deben ser limitados en su uso durante la fabricación del agente terapéutico. Los disolventes de Clase 3 son disolventes con bajo potencial tóxico y de menor riesgo para la salud humana. Los datos para disolventes de Clase 3 indican que son menos tóxicos en estudios agudos o de corto plazo y negativos en estudios de genotoxicidad.

Los disolventes de clase 1, que deben evitarse, incluyen: benceno; tetracloruro de carbono; 1,2-dicloroetano; 1,1-dicloroetano; y 1,1,1-tricloroetano.

Ejemplos de disolventes de Clase 2 son: ACN, clorobenceno, cloroformo, cumeno, ciclohexano, 1,2-dicloroetano, DCM, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilacetamida (DMA), N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, 2-etoxietanol, etilenglicol, formamida, hexano, MEtOH, 2-metoxietanol, metilbutil cetona, metilciclohexano, MIBK, N-metilpirrolidona, nitrometano, piridina, sulfolano, THF, tetralina, tolueno, 1,1,2-tricloroetano y xileno.

Los disolventes de Clase 3, que poseen baja toxicidad, incluyen: ácido acético, acetona, anisol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butilo, MTBE, dimetilsulfóxido (DMSO), EtOH, EtOAc, dietil éter, formiato de etilo, ácido fórmico, heptano, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, 3-metil-1-butanol, MEK, 2-metil-1-propanol, pentano, 1-pentanol, 1-propanol, IPA, acetato de propilo, y trietilamina.

Los disolventes residuales en ingredientes farmacéuticos activos (API, por sus siglas en inglés) se originan a partir de la fabricación de los API. En algunos casos, los disolventes no se eliminan completamente mediante técnicas prácticas de fabricación. La selección apropiada del disolvente para la síntesis de los API puede mejorar el rendimiento, o determinar características tales como la forma

cristalina, pureza, y solubilidad. Por lo tanto, el disolvente es un parámetro crítico en el proceso sintético.

En algunas modalidades, las composiciones que comprenden una forma cristalina del Compuesto 1 o solvato de este comprenden un disolvente(s) orgánico(s). En algunas modalidades, las composiciones que comprenden una forma cristalina del Compuesto 1 o solvato de este comprenden una cantidad residual de un disolvente(s) orgánico(s). En algunas modalidades, las composiciones que comprenden una forma cristalina del Compuesto 1 o solvato de este comprenden una cantidad residual de un disolvente de Clase 3. En algunas modalidades, el disolvente orgánico es un disolvente de Clase 3, por ejemplo un disolvente de Clase 3 enumerado anteriormente. En algunas modalidades, el disolvente de Clase 3 se selecciona del grupo que consiste en acetona, EtOAc, acetato de isopropilo, MTBE, heptano, IPA, y EtOH. En algunas modalidades, el disolvente orgánico es un disolvente de Clase 2, por ejemplo, un disolvente de Clase 2 enumerado anteriormente. En algunas modalidades, el disolvente de Clase 2 polar es ACN, THF, o tolueno. En algunas modalidades, el disolvente de Clase 2 es ACN. En algunas modalidades, el disolvente orgánico es 2-butanona o 2-metiltetrahydrofurano (2-MeTHF).

Composiciones/Formulaciones farmacéuticas

En algunas modalidades es una composición farmacéutica que comprende el Compuesto cristalino 1, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades es una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1, la Forma 2, la Forma 3, la Forma 4 o la Forma 5, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto cristalino 1, o el Compuesto 1, la Forma 2, la Forma 3, la Forma 4 o la Forma 5, pueden formularse de una manera convencional. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir, por ejemplo, diluyentes, agentes de relleno, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes, lubricantes, portadores, estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, surfactantes y agentes espesantes, así como cubiertas de cápsulas o revestimientos de tabletas.

Métodos

En algunas modalidades, es un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto, en donde la enfermedad o afección comprende una leucemia, leucemia mielógena aguda, leucemia linfoblástica aguda, neoplasia hematológica, síndrome mielodisplásico, neoplasia mielodisplástica/mieloproliferativa, cáncer de tumor sólido, cáncer de próstata, cáncer de mama,

cáncer de hígado, tumor cerebral o diabetes, que comprende administrar al sujeto una forma cristalina del Compuesto 1 o solvato de este descrito en la presente, o una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 o solvato de este, o que comprende una forma cristalina del Compuesto 1 o solvato de este, tal como una cantidad terapéuticamente efectiva de tal compuesto o composición farmacéutica como se describe en la presente. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto 1 es el Compuesto 1, Forma 1, o Compuesto 1, Forma 2, o Compuesto 1, Forma 3, o Compuesto 1, Forma 4, o Compuesto 1, Forma 5. Al practicar los métodos de tratamiento o uso proporcionados en la presente, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1 o solvato de este, por ejemplo en una composición farmacéutica, a un mamífero que tiene una enfermedad, trastorno o afección a tratar. En algunas modalidades, el mamífero es un humano. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. En algunas modalidades es un método para tratar una leucemia, opcionalmente en donde la leucemia es AML o ALL, que comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina del Compuesto 1 o disolvente de este descrito en la presente. En algunas

modalidades, la AML es AML dependiente de menina, AML reordenada por KMT2A o AML mutante NPM1. En algunas modalidades, la ALL es ALL reorganizada por KTM2A.

Ejemplos

I. Caracterización de polimorfos

Ejemplo 1: Difracción de polvo de rayos X (XRPD)

Se realizaron estudios de difracción de polvo de rayos X usando un Bruker D8 Advance con los siguientes parámetros del instrumento: Longitud de onda de rayos X: Cu: K-Alfa ($\lambda = 1,54179$); Ajuste del tubo de rayos X: Voltaje: 40 kV; Alcance actual de escaneo de 40 mA: 4° (2θ) a 40° (2θ); Velocidad de rotación de la muestra: 15 rpm; Tasa de escaneo: 10 grados por minuto.

El análisis de XRPD de la Forma 1 del Compuesto 1 (**Figura 1**) mostró que la Forma 1 era cristalina con picos característicos a $4,1^\circ$ 2-Theta, $5,4^\circ$ 2-Theta, $6,6^\circ$ 2-Theta, $8,2^\circ$ 2-Theta, $9,5^\circ$ 2-Theta, $12,3^\circ$ 2-Theta, $13,1^\circ$ 2-Theta, $13,9^\circ$ 2-Theta, $15,9^\circ$ 2-Theta, $16,4^\circ$ 2-Theta, $17,0^\circ$ 2-Theta, $17,5^\circ$ 2-Theta, $19,7^\circ$ 2-Theta, y $22,6^\circ$ 2-Theta.

El análisis de XRPD de la Forma 2 del Compuesto 1 (**Figura 4**) mostró que la Forma 2 era cristalina con picos

característicos a $3,8^{\circ}$ 2-Theta, $5,6^{\circ}$ 2-Theta, $6,4^{\circ}$ 2-Theta, $7,1^{\circ}$ 2-Theta, $8,8^{\circ}$ 2-Theta, $9,9^{\circ}$ 2-Theta, $11,9^{\circ}$ 2-Theta, y $14,8^{\circ}$ 2-Theta.

El análisis de XRPD de la Forma 3 del Compuesto 1 (**Figura 5**) mostró que la Forma 3 era cristalina con picos característicos a $7,9^{\circ}$ 2-Theta, $9,5^{\circ}$ 2-Theta, $11,0^{\circ}$ 2-Theta, $15,7^{\circ}$ 2-Theta, $16,5^{\circ}$ 2-Theta, $18,0^{\circ}$ 2-Theta, $19,0^{\circ}$ 2-Theta, y $21,9^{\circ}$ 2-Theta.

El análisis de XRPD de la Forma 4 del Compuesto 1 (**Figura 7**) mostró que la Forma 4 era cristalina con picos característicos a $8,1^{\circ}$ 2-Theta, $9,4^{\circ}$ 2-Theta, $10,8^{\circ}$ 2-Theta, $13,5^{\circ}$ 2-Theta, $15,7^{\circ}$ 2-Theta, $16,3^{\circ}$ 2-Theta, $17,5^{\circ}$ 2-Theta, $18,3^{\circ}$ 2-Theta, $18,7^{\circ}$ 2-Theta, $20,1^{\circ}$ 2-Theta, $21,6^{\circ}$ 2-Theta, $21,8^{\circ}$ 2-Theta, $25,2^{\circ}$ 2-Theta, y $25,7^{\circ}$ 2-Theta.

El análisis de XRPD de la Forma 5 del Compuesto 1 (**Figura 9**) mostró que la Forma 5 era cristalina con picos característicos a $7,9^{\circ}$ 2-Theta, $8,5^{\circ}$ 2-Theta, $9,6^{\circ}$ 2-Theta, $11,1^{\circ}$ 2-Theta, $15,8^{\circ}$ 2-Theta, $16,9^{\circ}$ 2-Theta, $18,4^{\circ}$ 2-Theta, $19,1^{\circ}$ 2-Theta, $22,1^{\circ}$ 2-Theta, $25,5^{\circ}$ 2-Theta, y $27,4^{\circ}$ 2-Theta.

Ejemplo 2: Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Los estudios de DSC se realizaron usando un TA Discovery Q2000 o DSC250. Se pesó la muestra en bandeja de aluminio rizado y se registró la cantidad exacta. La muestra

se calentó desde temperatura ambiente o 30 °C a 250 °C o 300 °C a una tasa de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno.

El análisis de DSC de la Forma 1 del Compuesto 1 (**Figura 2**) mostró una endotermia con inicio a aproximadamente 136 °C. El análisis de DSC de la Forma 1 del Compuesto 1 (**Figura 2**) mostró una endotermia con un pico a aproximadamente 149 °C.

El análisis de DSC de la Forma 3 del Compuesto 1 (**Figura 6A**) mostró una endotermia con inicio a aproximadamente 117 °C y/o un pico a aproximadamente 135 °C.

El análisis de DSC de la Forma 4 del Compuesto 1 (**Figura 8**) mostró una endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 45 °C y un pico a aproximadamente 75 °C, y una endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 127 °C y un pico a aproximadamente 138 °C.

El análisis de DSC de la Forma 5 del Compuesto 1 (**Figura 10**) mostró una endotermia de fusión con inicio a aproximadamente 122 °C y un pico a aproximadamente 132 °C.

Ejemplo 3: Análisis termogravimétrico/Sorción dinámica de vapor

El análisis termogravimétrico de sólido se realizó usando TA Q5000IR. La muestra se colocó en una bandeja abierta de platino y la cantidad se pesó automáticamente. La

muestra se calentó de 30 °C a 300 °C a una tasa de calentamiento de 10 °C/min.

El TGA de la Forma 1 del Compuesto 1 (**Figura 3**) mostró aproximadamente 0,6 % de pérdida de peso en el rango de aproximadamente 29 °C a aproximadamente 150 °C.

El TGA de la Forma 3 del Compuesto 1 (**Figura 6B**) mostró aproximadamente 1,33 % de pérdida de peso en el rango de aproximadamente 29 °C a aproximadamente 150 °C.

Se realizó la prueba dinámica de sorción de vapor a 25 °C, con 10-15 mg de muestra, bajo N₂ a una velocidad de flujo de 200 ml/min, y secado a 0 % de humedad relativa durante 120 min.

Se obtuvo DVS de la Forma 5 del Compuesto 1 (**Figura 11**). El Compuesto 1, Forma 5, contenía menos que 0,1 %, o aproximadamente 0,05 %, EtOH residual, y el análisis de KF mostró un contenido de agua residual de aproximadamente 0,5 %.

II. Cribado polimorfo

Ejemplo 4: Difusión de vapor sólido

Se realizaron experimentos de difusión de vapor sólido usando 14 disolventes diferentes. Se pesaron aproximadamente 10 mg del Compuesto 1 amorfo (base libre) en

un vial de 4 ml, que se colocó en un vial de 40 ml con 3 ml de disolvente volátil. El vial de 40 ml se selló con una tapa y se mantuvo en condiciones ambientales de laboratorio durante 1 día para permitir que el vapor del disolvente interactuara con la muestra. Para soluciones claras, se permitió una evaporación lenta en condiciones ambientales de laboratorio para inducir la cristalización. Los sólidos obtenidos se ensayaron mediante XRPD. Los resultados se resumen en la Tabla 1. El Compuesto 1, Forma 1, y el Compuesto 1, Forma 2, se generaron vía difusión de vapor sólido en tolueno y ACN, respectivamente.

Tabla 1.

Disolvente	Forma sólida
Agua	Amorfo
DCM	Amorfo
EtOH	Cuasiamorfo
MeOH	Amorfo
ACN	Forma 2
THF	Amorfo
Tolueno	Forma 1
Acetona	Amorfo
DMA	Gel
EtOAc	Cuasiamorfo
1,4-Dioxano	Aceite
IPA	Amorfo
DMSO	Amorfo
MTBE	Amorfo

Ejemplo 5: Suspensión a 25 °C

Se realizaron experimentos de conversión de suspensión a 25 °C en diferentes sistemas de disolventes. Se pesaron aproximadamente 10-20 mg del Compuesto 1 amorfo en 0,5 ml de disolvente en un vial de vidrio de 2 ml y después se agitó en vórtex durante aproximadamente 2 min para mezclar bien. Después de agitar a 25 °C durante dos días, se obtuvieron soluciones claras para todos los disolventes excepto MeOH/H₂O (3:1, v/v), IPA, MTBE, y tolueno. Los 12 sistemas disolventes con soluciones claras se almacenaron en refrigerador de 4 °C para inducir la cristalización. No se observaron precipitados. La evaporación lenta dio sólidos bajo condiciones ambientales de laboratorio y los sólidos se probaron mediante XRPD. Los resultados se resumen en la Tabla 2. El Compuesto 1, Forma 1, se generó como se muestra a continuación. El experimento de EtOH proporcionó una forma cristalina, la Forma 3, como indica XRPD, con una DSC con una endotermia amplia en el rango de aproximadamente 95 °C a 150 °C, con un inicio de aproximadamente 117 °C y un pico a aproximadamente 135 °C, y un TGA que muestra una pérdida de peso de aproximadamente 1,3 % en el rango de aproximadamente 29 °C a 150 °C (DSC y TGA no mostrados). El Compuesto 1, Forma 3, se caracterizó como un solvato de EtOH. La Forma 3 se calentó a 90 °C y después se secó al vacío, se obtuvo la Forma 5. La Forma 5 se caracterizó

como un anhidrato. La cristalización en solución del Compuesto 1 a partir de EtOH y el secado del sólido resultante también se produjo la Forma 5 después del secado.

Tabla 2.

Disolvente	Peso (mg)	Forma sólida
MeOH/H ₂ O (3:1)	10	Amorfo
EtOH	10	Forma 3
IPA	10	Gel
1-Butanol	10	Gel
ACN	10	Cuasiamorfo
Acetona/heptano (1:1)	10	Amorfo
MEK	20	Gel
MIBK	20	Gel
EtOAc	20	Gel
Acetato de isopropilo	20	Gel
MTBE	10	Forma 1
THF	20	Gel
2-MeTHF	20	Gel
Tolueno	10	Forma 1
DCM	10	Amorfo
1,4-Dioxano	10	Gel

Ejemplo 6: Evaporación lenta

Las muestras amorfas del Compuesto 1 (10 mg cada una) se pesaron en viales de vidrio limpio, y se añadieron disolventes seleccionados para disolver las muestras. Si una muestra no se disolvía completamente, el sólido se retiraba mediante filtración y el filtrado se recogía en otro vial. Cada

vial se cubrió con Parafilm con algunos agujeros. El disolvente se dejó evaporar a temperatura ambiente. Cualquier precipitado sólido de las suspensiones resultantes se recogió y se analizó mediante XRPD. Los resultados se resumen en la Tabla 3 y muestran que no se obtuvo material cristalino.

Tabla 3.

Disolvente	Forma sólida
MeOH	Amorfo
EtOH	Amorfo
ACN	Amorfo
Acetona	Amorfo
MEK	Amorfo
MIBK	Amorfo
EtOAc	Amorfo
Acetato de isopropilo	Amorfo
THF	Amorfo
2-MeTHF	Amorfo
DCM	Amorfo
1,4-Dioxano	Gel

Ejemplo 7: Difusión de vapor de solución

Se realizaron experimentos de difusión de vapor de solución con 14 condiciones de disolvente bajo condiciones ambientales de laboratorio. Se disolvieron aproximadamente 10 mg del Compuesto 1 amorfo en 0,5 ml de un disolvente (Tabla 4) para obtener una solución clara en un vial de 4 ml. Cada vial se colocó entonces en un vial de vidrio de 40 ml con 4 ml

de un antidisolvente volátil (Tabla 4). El vial de 40 ml se selló con una tapa y se mantuvo en condiciones ambientales para permitir el tiempo suficiente para que el vapor orgánico interactuara con la solución. Para soluciones claras, se permitió que la evaporación lenta induzca cristalización en condiciones ambientales de laboratorio. Se aisló cualquier precipitado para el análisis de XRPD. Como se resume en la Tabla 4, no se formaron sólidos cristalinos.

Tabla 4.

Disolvente	Antidisolvente	Forma sólida
MeOH	1-Butanol	Gel
MeOH	Agua	Amorfo
EtOH	IPA	Gel
EtOH	Tolueno	Gel
Acetona	Agua	Cuasiamorfo
Acetona	Heptano	Amorfo
ACN	MTBE	Aceite
ACN	Agua	Amorfo
DCM	IPA	Amorfo
DCM	Heptano	Amorfo
EtOAc	MTBE	Gel
EtOAc	Tolueno	Gel
DMSO	1-Butanol	N/A
DMSO	Agua	Amorfo

Ejemplo 8: Preparación del Compuesto 1, Forma 4

Se expuso una muestra del Compuesto 1, Forma 3, a 35 °C a 40 °C y 65 a 75 % de humedad relativa para

proporcionar el Compuesto 1, Forma 4 (1,2 % de agua mediante análisis de Karl Fischer).

Ejemplo 9: Preparación del Compuesto 1, Forma 5

Una solución del Compuesto 1 (base libre) en 11,5 V de EtOH se calentó a 55 °C, después se enfrió a 30 °C, se sembró con 1 % en peso de Forma 3, se agitó a 30 °C durante 15 h, se enfrió a -5 °C durante 7 h, se agitó a -5 °C durante 19 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con 2V de EtOH y se secó a 50 °C al vacío para producir el Compuesto 1, Forma 5 (0,05 % de EtOH residual, 0,5 % de agua mediante análisis de Karl Fischer).

Ejemplo 10: Compuesto 1, Forma 1 y Compuesto 1, Forma 5,

Estudio de interconversión

Se prepararon soluciones saturadas del Compuesto 1, Forma 1, en EtOH, MTBE, y acetato de isopropilo a 50 °C. Se pesaron aproximadamente 6 mg de Compuesto 1, Forma 1, y Compuesto 1, Forma 5, en cada solución saturada, y las suspensiones resultantes se suspendieron durante 2 días a la temperatura correspondiente. Se muestrearon los sólidos resultantes para el análisis de XRPD. Como se muestra en la Tabla 5, el Compuesto 1, Forma 1, es una forma cristalina termodinámicamente estable.

Tabla 5.

Muestra	Volumen de antidisolvente (μl)	Temp	XRPD después de 1 día
Compuesto 1, Forma 1, y Compuesto 1, Forma 5	EtOH	25 °C	Forma 1 y Forma 3
		50 °C	Amorfo
Compuesto 1, Forma 1, y Compuesto 1, Forma 5	MTBE	25 °C	Forma 1
		50 °C	Forma 1
Compuesto 1, Forma 1, y Compuesto 1, Forma 5	iPrOAc	25 °C	Forma 1
		50 °C	Forma 1

Ejemplo 11: Compuesto 1, Formas 1, 4 y 5, Estudios de interconversión

El tratamiento de mezclas 1:1 de la Forma 1 y la Forma 4 en IPA, IPA/agua, MTBE, o CPME a 5 o 50 °C hasta 20 h, o acetona/agua a 25 °C durante hasta 24 h, produjo predominante o completamente la Forma 1, y en agua, a 5 o 50 °C durante hasta 20 h, produjo una mezcla de las Formas 1 y 4.

El tratamiento de mezclas 1:1 de la Forma 1 y Forma 5 en IPAC, IPA, n-PrOH, o tolueno, a 25 °C, hasta 24 h, produjo la Forma 1.

El tratamiento de mezclas 1:1:1 de las Formas 1, 4 y 5 en mezclas de agua e IPA a 25 °C durante hasta 24 h produjo la Forma 1.

Tratamiento de la Forma 5 a 40 °C, 75 % de humedad relativa durante 6 días proporcionado principalmente Forma 4.

Tratamiento de la Forma 4 a 50 °C bajo vacío y atmósfera inerte durante 5 días proporcionado principalmente Forma 4.

II. Datos biológicos

Ejemplo 12: Ensayo de polarización de fluorescencia

Se realizaron experimentos de competencia de polarización de fluorescencia (FP, por sus siglas en inglés) para determinar la efectividad con la que el Compuesto 1 inhibe la interacción menina-MLL, reportada como un valor de IC₅₀. Un péptido marcado con fluoresceína que contiene el motivo de unión a menina de alta afinidad encontrado en MLL se produjo de acuerdo con Yokoyama et al. (Cell, 2005, 123(2): 207-218). La unión del péptido marcado (1,7 kDa) a la menina mucho más grande (~67 kDa) se acompaña de un cambio significativo en el tiempo de correlación rotacional del fluoróforo, dando lugar a un aumento sustancial en la polarización de fluorescencia y anisotropía de fluorescencia (excitación a 500 nm, emisión a 525 nm). Se midió la efectividad con la que el Compuesto 1 inhibe la interacción menina-MLL en un experimento de

competencia FP, en donde una disminución en la anisotropía de fluorescencia se correlaciona con la inhibición de la interacción y se usó como lectura para la determinación de IC_{50} : Compuesto 1, IC_{50} (concentración inhibitoria semimáxima) < 50 nM.