

REIVINDICACIONES

Se reivindica:

1. 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.

2. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde 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 es la Forma 1 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 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 análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar a la establecida en la **Figura 3**; o
- (f) combinaciones de estos.

3. La forma cristalina de la reivindicación 2, en donde la forma cristalina tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar al establecido en la **Figura 1**.

4. La forma cristalina de la reivindicación 2, en donde la forma tiene un patrón de XRPD con al menos cinco 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.

5. La forma cristalina de la reivindicación 2, en donde la forma cristalina tiene un termograma de DSC sustancialmente similar al establecido en la **Figura 2**.

6. La forma cristalina de la reivindicación 2, en donde la forma cristalina tiene un termograma de DSC con una endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 136 °C o un pico a aproximadamente 149 °C.

7. La forma cristalina de la reivindicación 2, en donde la forma cristalina tiene una curva de TGA sustancialmente similar a la establecida en la **Figura 3**.

8. La forma cristalina de la reivindicación 2, en donde la forma cristalina se caracteriza por tener propiedades (a), (b), (c), (d), y (e).

9. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde 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 es la Forma 3 que tiene 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° 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 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.

10. La forma cristalina de la reivindicación 9, en donde la forma cristalina tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar al establecido en la **Figura 5**.

11. La forma cristalina de la reivindicación 9, en donde la forma cristalina tiene un patrón de XRPD con al menos cinco 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.

12. La forma cristalina de la reivindicación 9, en donde la forma cristalina tiene un patrón DSC sustancialmente similar al establecido en la **Figura 6A**.

13. La forma cristalina de la reivindicación 9, en donde la forma cristalina tiene un termograma de DSC con una

endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 117 °C y/o un pico a aproximadamente 135 °C.

14. La forma cristalina de la reivindicación 9, en donde la forma cristalina tiene una curva de TGA sustancialmente similar a la establecida en la **Figura 6B**.

15. La forma cristalina de la reivindicación 9, en donde la forma cristalina se caracteriza por tener propiedades (a), (b), (c), (d), y (e).

16. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en donde la forma cristalina se obtiene a partir del etanol.

17. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde 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 es la Forma 4 que tiene 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 endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 127 °C y/o un pico a aproximadamente 138 °C; o
- (e) combinaciones de estos.

18. La forma cristalina de la reivindicación 17, en donde la forma cristalina tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar al establecido en la **Figura 7**.

19. La forma cristalina de la reivindicación 17, en donde la forma tiene un patrón de XRPD con al menos cinco 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.

20. La forma cristalina de la reivindicación 17, en donde la forma cristalina tiene un termograma de DSC sustancialmente similar al establecido en la **Figura 8**.

21. La forma cristalina de la reivindicación 17, en donde la forma cristalina tiene un termograma de DSC con una

endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 127 °C y/o un pico a aproximadamente 138 °C.

22. La forma cristalina de la reivindicación 17, en donde la forma cristalina se caracteriza por tener propiedades (a), (b), (c), y (d).

23. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, en donde la forma cristalina se obtiene a partir de etanol, propanol, o alcohol isopropílico, o una mezcla de estos.

24. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde 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 es la Forma 5 que tiene 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 con una endotermia 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.

25. La forma cristalina de la reivindicación 24, en donde la forma cristalina tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar al establecido en la **Figura 9**.

26. La forma cristalina de la reivindicación 24, en donde la forma tiene un patrón de XRPD con al menos cinco 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.

27. La forma cristalina de la reivindicación 24, en donde la forma cristalina tiene un termograma de DSC sustancialmente similar al establecido en la **Figura 10**.

28. La forma cristalina de la reivindicación 24, en donde la forma cristalina tiene un termograma de DSC con una endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 122 °C y/o un pico a aproximadamente 132 °C.

29. La forma cristalina de la reivindicación 24, en donde la forma cristalina tiene una curva de DVS sustancialmente similar a la establecida en la **Figura 11**.

30. La forma cristalina de la reivindicación 24, en donde la forma cristalina se caracteriza por tener propiedades (a), (b), (c), (d), y (e).

31. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 30, en donde la forma cristalina se obtiene a partir del etanol.

32. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 9 a 30, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

33. La composición farmacéutica de la reivindicación 32, en donde la composición farmacéutica comprende:

(a) una Forma cristalina 2 que tiene 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

(b) una Forma cristalina 3 que tiene 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° 2-Theta, 19,0° 2-Theta, y 21,9° 2-Theta;

o

(c) una Forma cristalina 4 que tiene 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;

o

(d) una Forma cristalina 5 que tiene 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;

o

(e) una combinación de estos.

34. Un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto que comprende administrar al sujeto la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o la composición farmacéutica de la reivindicación 32 o la reivindicación 33, en donde la enfermedad o afección comprende una leucemia, leucemia mieloide 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.

35. Un método para inhibir 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 poner en contacto la menina con la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o la composición farmacéutica de la reivindicación 32 o la reivindicación 33.