

TRADUZIONE DEL BREVETTO EUROPEO N. 4003532 DAL TITOLO:
"FORME CRISTALLINE DI 7-CLORO-2-(4-(3-METOSSIAZETIDIN-1-IL)CICLOESIL)-2,4-DIMETIL-N-((6-METIL-4-(METILTIO)-2-OSSO-1,2-DIIDROPIRIDIN-3-IL)METIL)BENZO[D][1,3]DIOSSOL-5-CARBOSSAMMIDE"

*** **

DESCRIZIONE

DOMANDE CORRELATE

Questa domanda rivendica la priorità della domanda provvisoria U.S. n. 62/878,012, depositata il 24 luglio 2019.

STATO DELL'ARTE

La cromatina eucariotica è composta da complessi macromolecolari denominati nucleosomi. Un nucleosoma ha 147 coppie di basi di DNA avvolte attorno a un ottamero proteico avente due subunità di ciascuna delle proteine istoniche H2A, H2B, H3 e H4. Le proteine istoniche sono soggette a modificazioni post-traduzionali che, a loro volta, influenzano la struttura della cromatina e l'espressione genica. Un tipo di modificazione post-traduzionale trovata sugli istoni è la metilazione dei residui di lisina e arginina. La metilazione degli istoni svolge un ruolo fondamentale nella regolazione dell'espressione genica negli eucarioti. La metilazione influenza la struttura della cromatina ed è stata correlata sia all'attivazione sia alla repressione della trascrizione (Zhang e Reinberg, Genes Dev. 15:2343-2360, 2001). Gli enzimi che catalizzano l'attacco e la rimozione di gruppi metile dagli istoni sono implicati nel

silenziamento genico, nello sviluppo embrionale, nella proliferazione cellulare e in altri processi.

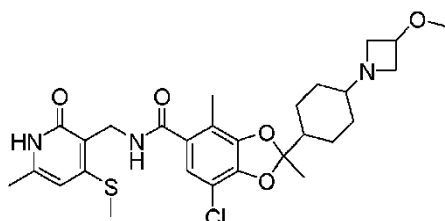
Una classe di metilasi istoniche è caratterizzata dalla presenza di un dominio soppressore della variegazione, potenziatore di Zeste, Trithorax (Suppressor of variegation, Enhancer of Zeste, Trithorax, SET), comprendente circa 130 amminoacidi. Il potenziatore dell'omologo di Zeste 2 (EZH2) è un esempio di una metilasi contenente un dominio SET umano. EZH2 si associa con EED (Embryonic Ectoderm Development, sviluppo dell'ectoderma embrionale) e SUZ12 (suppressor of zeste 12 homolog, soppressore dell'omologo di zeste 12) per formare un complesso noto come PRC2 (Polycomb Group Repressive Complex 2, complesso repressivo del gruppo Polycomb 2) avente la capacità di trimetilare l'istone H3 in corrispondenza della lisina 27 (Cao e Zhang, Mol. Cell 15:57-67, 2004). I complessi PRC2 possono anche includere le subunità RBAP46 e RBAP48. Un altro esempio è la metilasi correlata EZH1.

Le attività oncogeniche di EZH2 sono state mostrate da una serie di studi. Negli esperimenti su linee cellulari, la sovraespressione di EZH2 induce l'invasione cellulare, la crescita in agar soffice e la motilità, mentre l'inattivazione di EZH2 inibisce la proliferazione cellulare e l'invasione cellulare (Kleer et al., 2003, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 100:11606-11611; Varambally et al. (2002), "The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer," Nature 419, 624-629). È stato mostrato che EZH2 reprime l'espressione di vari soppressori tumorali,

inclusi, tra gli altri, E-caderina, DAB2IP e RUNX3. In modelli di xenotrapianto, l'inattivazione di EZH2 inibisce la crescita tumorale e la metastasi. Recentemente, è stato mostrato che la modulazione negativa di EZH2 nei modelli murini blocca la metastasi del cancro della prostata (Min et al., "An oncogene-tumor suppressor cascade drives metastatic prostate cancer by coordinately activating Ras and nuclear factor-kappaB," Nat Med., marzo 2010; 16(3):286-94). La sovraespressione di EZH2 è associata all'aggressività di determinati cancri, come il cancro mammario (Kleer et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 100:11606-11611, 2003). Studi recenti suggeriscono anche che il gene di fusione oncogenica specifico per il cancro della prostata TMPRSS2-ERG induce programmi epigenetici repressivi tramite l'attivazione diretta di EZH2 (Yu et al., "An Integrated Network of Androgen Receptor, Polycomb, and TMPRSS2-ERG Gene Fusions in Prostate Cancer Progression," Cancer Cell. 18 maggio 2010; 17(5):443-454).

Il composto **1**, 7-cloro-2-(4-(3-metossiazetidina-1-il)cicloesil)-2,4-dimetil-N-((6-metil-4-(metiltio)-2-ossido-1,2-diidropiridin-3-il)metil)benzo[d][1,3]diossol-5-carbossammide, è un inibitore a piccole molecole di EZH2 che mostra un grande potenziale terapeutico per trattare una varietà di condizioni associate a un enzima di modificazione metilica, per esempio, nel trattare disturbi proliferativi come il cancro. Il composto **1** è esemplificato nella domanda provvisoria U.S. n. 62/659,408 e in WO2019/204490 e ha la struttura

B



Lo sviluppo di forme alternative del composto **1** rappresenta un'area interessante per promuovere il trattamento di malattie o disturbi sensibili all'inibizione di EZH2. Inibitori di EZH2 sono descritti per esempio in EP3121175.

SOMMARIO

Nella presente è fornita la forma cristallina **1**, secondo la rivendicazione **1**, del composto **1**.

Nella presente sono anche fornite composizioni farmaceutiche comprendenti la forma cristallina **1** del composto **1**.

È inoltre fornita la forma cristallina **1** del composto **1** per l'uso nel trattamento di malattie o disturbi sensibili all'inibizione di EZH2, per esempio, il cancro.

BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

1 raffigura un pattern di diffrazione dei raggi X di polveri (XRPD) per la forma cristallina **1** del composto **1**.

2 raffigura un termogramma di calorimetria a scansione differenziale (DSC) esemplificativo per la forma **1** del composto **1**.

3 raffigura un pattern di diffrazione dei raggi X di polveri (XRPD) per la forma cristallina **2** del composto **1**.

4 raffigura il termogramma di analisi termogravimetrica (TGA) e il termogramma di calorimetria a scansione differenziale (DSC) combinati per la forma **2** del composto **1**.

5 raffigura un pattern di diffrazione dei raggi X di polveri (XRPD) per la forma cristallina **3** del composto **1**.

6 raffigura il termogramma di analisi termogravimetrica (TGA) e il termogramma di calorimetria a scansione differenziale (DSC) combinati per la forma **3** del composto **1**.

7 raffigura un pattern di diffrazione dei raggi X di polveri (XRPD) per la forma amorfa del composto **1** come preparata a partire dalle procedure esposte nell'esempio 17 della domanda provvisoria U.S. n. 62/659,408.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

Definizioni

Come usato nella presente, "cristallino" si riferisce a una forma solida di un composto in cui esiste un ordine atomico a lungo raggio nelle posizioni degli atomi. La natura cristallina di un solido può essere confermata, per esempio, mediante l'esame del pattern di diffrazione dei raggi X di polveri.

Se non diversamente specificato, le forme cristalline (forma **1**, forma **2** e forma **3**) del composto **1** sono ciascuna singole forme cristalline. Una "singola forma cristallina" indica che il composto citato, vale a dire, il composto **1**, è presente come un singolo cristallo o come una pluralità di cristalli, in cui ciascun cristallo ha la stessa forma

cristallina (per esempio, la forma **1**, **2** o **3**). La percentuale in peso di una particolare forma cristallina è determinata dal peso della particolare forma cristallina diviso la somma del peso del particolare cristallo, più il peso delle altre forme cristalline presenti più il peso della forma amorfa presente moltiplicato per il 100%.

"Forma **1**", "forma cristallina **1**" o "singola forma cristallina **1**" sono usati in modo interscambiabile. "Forma **2**", "forma cristallina **2**" o "singola forma cristallina **2**" sono usati in modo interscambiabile. "Forma **3**", "forma cristallina **3**" o "singola forma cristallina **3**" sono usati in modo interscambiabile.

La purezza chimica si riferisce alla misura in cui la forma divulgata è priva di materiali aventi strutture chimiche differenti. La purezza chimica del composto nelle forme cristalline divulgate indica il peso del composto diviso la somma del peso del composto più materiali/impurità aventi strutture chimiche differenti moltiplicato per il 100%, vale a dire, la percentuale in peso.

Il termine "amorfo" si riferisce a un solido che è presente in uno stato o forma non cristallino/a. I solidi amorfi sono disposizioni disordinate di molecole e pertanto non possiedono alcun reticolo cristallino o cella unitaria distinguibile e di conseguenza non hanno un ordinamento a lungo raggio definibile. L'ordinamento allo stato solido dei solidi può essere determinato mediante tecniche standard note nell'arte, per esempio, mediante diffrazione dei raggi X di polveri (XRPD) o calorimetria a scansione differenziale (DSC).

I termini "anidro" e "anidrato" sono usati in modo interscambiabile e indicano che la forma cristallina a cui si fa riferimento non ha sostanzialmente acqua nel reticolo cristallino, per esempio, meno dell'1% in peso come determinato mediante analisi di Karl Fisher.

I valori 2-theta dei pattern di diffrazione dei raggi X di polveri per le forme cristalline descritte nella presente possono variare leggermente da uno strumento all'altro e anche a seconda delle variazioni nella preparazione del campione e della variazione da lotto a lotto dovuta a fattori come la variazione di temperatura, lo spostamento del campione e la presenza o l'assenza di uno standard interno. Pertanto, se non diversamente definiti, i pattern XRPD/le assegnazioni citati nella presente non devono essere interpretati come assoluti e possono variare $\pm 0,2$ gradi. È ben noto nell'arte che questa variabilità terrà conto dei fattori di cui sopra senza ostacolare l'identificazione inequivocabile di una forma cristallina. Se non diversamente specificato, i valori 2-theta forniti nella presente sono stati ottenuti usando la radiazione Cu-K α 1.

I valori di temperatura, per esempio, per i picchi DSC nella presente, possono variare leggermente da uno strumento all'altro e anche a seconda delle variazioni nella preparazione del campione, della variazione da lotto a lotto e di fattori ambientali. Pertanto, se non diversamente definiti, i valori di temperatura citati nella presente non devono essere interpretati come assoluti e possono variare ± 5 gradi o ± 2 gradi.

"Sostanzialmente lo stesso pattern XRPD" o "un pattern di diffrazione dei raggi X di polveri sostanzialmente simile a" una cifra definita indica che, a scopo di confronto, è presente almeno il 90% dei picchi mostrati. È da intendersi inoltre che, a scopo di confronto, è consentita una certa variabilità nelle intensità di picco rispetto a quelle mostrate, come $\pm 0,2$ gradi.

La quantità di una forma cristallina rispetto a un'altra forma cristallina in un campione può essere valutata preparando una serie di miscele delle due forme cristalline con rapporti in peso noti e ottenendo uno spettro XRPD per ciascuna. Per esempio, le quantità relative della forma cristallina **1** e della forma **2** in un campione possono essere valutate selezionando uno o più picchi caratteristici della forma cristallina **1** e della forma **2** raffigurati, rispettivamente, nella **figura 1** e nella **figura 3**, e correlando le loro intensità relative nel campione XRPD alle loro intensità relative negli XRPD della miscela.

Come usati nella presente, i termini "soggetto" e "paziente" possono essere usati in modo interscambiabile, e indicano un mammifero che necessita di trattamento, per esempio, animali da compagnia (per esempio, cani, gatti e simili), animali da allevamento (per esempio, vacche, maiali, cavalli, pecore, capre e simili) e animali da laboratorio (per esempio, ratti, topi, porcellini d'India e simili). Tipicamente, il soggetto è un essere umano che necessita di trattamento.

Il termine "veicolante farmaceuticamente accettabile" si riferisce a un veicolante, adiuvante o veicolo atossico che non influenza

negativamente l'attività farmacologica del composto con cui è formulato, e che è anche sicuro per l'uso umano. Veicolanti, adiuvanti o veicoli farmaceuticamente accettabili che possono essere usati nelle composizioni di questa divulgazione includono, in via non limitativa, scambiatori ionici, allumina, stearato di alluminio, stearato di magnesio, lecitina, proteine sieriche, come albumina sierica umana, sostanze tampone come fosfati, glicina, acido sorbico, sorbato di potassio, miscele di gliceridi parziali di acidi grassi vegetali saturi, acqua, sali o elettroliti, come protamina solfato, idrogenofosfato di disodio, fosfato dicalcico, idrogenofosfato di potassio, cloruro di sodio, sali di zinco, silice colloidale, trisilicato di magnesio, polivinil pirrolidone, polivinilpirrolidone-vinil acetato, sostanze a base di cellulosa (per esempio, cellulosa microcristallina, idrossipropil metilcellulosa, idrossipropil metilcellulosa acetato succinato, idrossipropil metilcellulosa ftalato), amido, lattosio monoidrato, mannitolo, sodio lauril solfato e croscarmellosa sodica, polietilen glicole, carbossimetilcellulosa sodica, poliacrilati, polimetacrilato, cere, polimeri a blocchi di polietilene-poliossipropilene, polietilen glicole e lanolina.

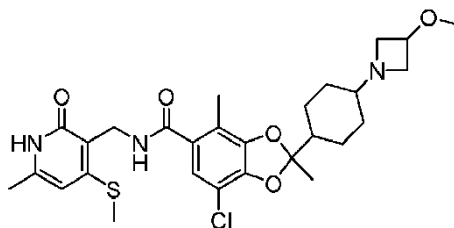
I termini "trattamento," "trattare" e "trattante" si riferiscono all'induzione della reversione, all'alleviamento, alla riduzione della probabilità di sviluppo o all'inibizione del progresso di una malattia o di un disturbo, o di uno o più relativi sintomi, come descritto nella presente. In alcune forme di realizzazione, il trattamento può essere somministrato dopo lo sviluppo di uno o più sintomi, vale a dire, un trattamento

terapeutico. In altre forme di realizzazione, il trattamento può essere somministrato in assenza di sintomi. Per esempio, il trattamento può essere somministrato a un individuo predisposto prima dell'insorgenza dei sintomi (per esempio, in considerazione di pregressi dei sintomi e/o in considerazione di fattori genetici o di altri fattori di suscettibilità), vale a dire un trattamento profilattico. Il trattamento può anche essere continuato dopo la risoluzione dei sintomi, per esempio per prevenirne o ritardarne la recidiva.

Il termine "quantità efficace" o "quantità terapeuticamente efficace" include una quantità di un composto descritto nella presente che elicerà una risposta biologica o medica di un soggetto, per esempio, un dosaggio di 0,001-100 mg/kg di peso corporeo/die di composto **1**.

Forme esemplificative

La portata dell'invenzione è definita dalle rivendicazioni. In un primo aspetto, nella presente è fornita una forma cristallina **1** di un composto avente la formula strutturale:



In un secondo aspetto (che è incluso nel primo aspetto), la forma cristallina **1** è caratterizzata da almeno tre picchi di diffrazione dei raggi X di polveri ad angoli 2θ selezionati tra $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ e $22,5^\circ$. In alternativa, come parte di un secondo aspetto, la forma cristallina **1** è caratterizzata da almeno quattro picchi di diffrazione dei

raggi X di polveri ad angoli 2θ selezionati tra $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ e $22,5^\circ$. In un'altra alternativa, come parte di un secondo aspetto, la forma cristallina **1** è caratterizzata da almeno cinque picchi di diffrazione dei raggi X di polveri ad angoli 2θ selezionati tra $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ e $22,5^\circ$. In un'altra alternativa, come parte di un secondo aspetto, la forma cristallina **1** è caratterizzata da almeno sei picchi di diffrazione dei raggi X di polveri ad angoli 2θ selezionati tra $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ e $22,5^\circ$. In un'altra alternativa, come parte di un secondo aspetto, la forma cristallina **1** è caratterizzata da picchi di diffrazione dei raggi X di polveri ad angoli 2θ selezionati tra $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ e $22,5^\circ$. In un'altra alternativa, come parte di un secondo aspetto, la forma cristallina **1** è caratterizzata da picchi di diffrazione dei raggi X di polveri ad angoli 2θ selezionati tra $10,0^\circ$, $10,2^\circ$, $12,3^\circ$, $12,7^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $15,3^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $21,3^\circ$, $22,2^\circ$, $22,5^\circ$ e $23,8^\circ$. In un'altra alternativa, come parte di un secondo aspetto, la forma cristallina **1** è caratterizzata da picchi di diffrazione dei raggi X di polveri ad angoli 2θ selezionati tra $10,0^\circ$, $10,2^\circ$, $11,0^\circ$, $11,4^\circ$, $11,8^\circ$, $12,3^\circ$, $12,7^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $15,3^\circ$, $16,1^\circ$, $17,4^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $21,3^\circ$, $22,2^\circ$, $22,5^\circ$ e $23,8^\circ$. In un'altra alternativa, come parte di un secondo aspetto, la forma cristallina **1** è caratterizzata da picchi di diffrazione dei raggi X di polveri ad angoli 2θ selezionati tra $14,9^\circ$, $20,2^\circ$ e $20,8^\circ$. In un'altra alternativa, come parte di un secondo aspetto, la forma cristallina **1** è caratterizzata da picchi di diffrazione dei raggi X di polveri ad angoli 2θ selezionati tra $10,0^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$ e $20,8^\circ$. In un'altra alternativa, come parte di un

secondo aspetto, la forma cristallina **1** è caratterizzata da picchi di diffrazione dei raggi X di polveri ad angoli 2θ selezionati tra $10,0^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$ e $22,2^\circ$. In un'altra alternativa, come parte di un secondo aspetto, la forma cristallina **1** è caratterizzata da picchi di diffrazione dei raggi X di polveri ad angoli 2θ selezionati tra $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$ e $22,2^\circ$. In un'altra alternativa, come parte di un secondo aspetto, la forma cristallina **1** è caratterizzata da una XRPD (diffrazione dei raggi X di polveri) sostanzialmente simile alla **figura 1**.

In un terzo aspetto, la forma cristallina **1** è caratterizzata da una calorimetria a scansione differenziale (DSC) con un'endoterma netta a $179,5^\circ\text{C}$ (temperatura di inizio), o da un'analisi termogravimetrica (TGA) di una perdita di peso dell'1,0% tra 36 e 179°C , o da entrambe, in cui la forma cristallina **1** può anche comprendere picchi XRPD ad angoli 2θ selezionati tra qualsiasi di quelli descritti nel secondo aspetto. In altri aspetti, la forma cristallina **1** è caratterizzata da una calorimetria a scansione differenziale (DSC) sostanzialmente simile alla **figura 2**, in cui la forma cristallina **1** può anche comprendere picchi XRPD ad angoli 2θ selezionati tra qualsiasi di quelli descritti nel secondo aspetto.

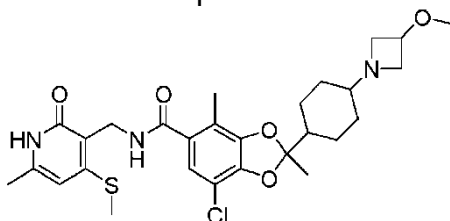
In un quarto aspetto, la forma cristallina **1** è anidra, in cui la forma cristallina **1** può anche comprendere picchi XRPD ad angoli 2θ selezionati tra qualsiasi di quelli descritti nel secondo aspetto, e/o i valori o le cifre TGA o DSC citati nel terzo aspetto.

In un quinto aspetto, la forma cristallina **1** come descritta nella presente (per esempio, come nel primo, secondo, terzo o quarto aspetto)

è almeno al 60% una singola forma cristallina, almeno al 70% una singola forma cristallina, almeno all'80% una singola forma cristallina, almeno al 90% una singola forma cristallina, almeno al 95% una singola forma cristallina o almeno al 99% una singola forma cristallina in peso.

In un sesto aspetto, la forma cristallina **1** come descritta nella presente (per esempio, come nel primo, secondo, terzo, quarto o quinto aspetto) ha una purezza chimica di almeno il 60%, almeno il 70%, almeno l'80%, almeno il 90%, almeno il 95% o almeno il 99% in peso. I seguenti aspetti, dal settimo al sedicesimo e diciassettesimo, in relazione alle forme **2** e **3** non fanno parte dell'invenzione.

In un settimo aspetto, nella presente è anche divulgata la forma cristallina **2** di un composto avente la formula strutturale:



In un ottavo aspetto, la forma cristallina **2** è caratterizzata da una XRPD (diffrazione dei raggi X di polveri) sostanzialmente simile alla **figura 3**.

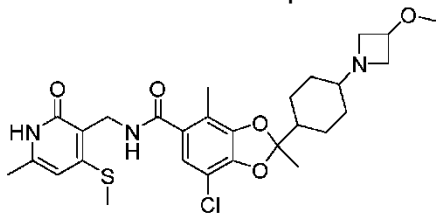
In un nono aspetto, la forma cristallina **2** è caratterizzata da un'analisi termogravimetrica (TGA) di una perdita di peso del 3,48% tra 46 e 114 °C, nonché da una perdita di peso dello 0,97% tra 114 e 156 °C, o da una calorimetria a scansione differenziale (DSC) con due endoterme a 34,2 °C e 122,6 °C (temperature di inizio), o da entrambe, in cui la forma cristallina **2** può anche comprendere picchi XRPD ad

angoli 2θ sostanzialmente simili alla **figura 3**. In alternativa, come parte di un nono aspetto, la forma cristallina **2** è caratterizzata da un'analisi termogravimetrica (TGA) o da una calorimetria a scansione differenziale (DSC) sostanzialmente simili alla **figura 4**, in cui la forma cristallina **2** può anche comprendere picchi XRPD ad angoli 2θ sostanzialmente simili alla **figura 3**.

In un decimo aspetto, la forma cristallina **2** come descritta nella presente (per esempio, come nel settimo, ottavo o nono aspetto) è almeno al 60% una singola forma cristallina, almeno al 70% una singola forma cristallina, almeno all'80% una singola forma cristallina, almeno al 90% una singola forma cristallina, almeno al 95% una singola forma cristallina o almeno al 99% una singola forma cristallina in peso.

In un undicesimo aspetto, la forma cristallina **2** come descritta nella presente (per esempio, come nel settimo, ottavo, nono o decimo aspetto) ha una purezza chimica di almeno il 60%, almeno il 70%, almeno l'80%, almeno il 90%, almeno il 95% o almeno il 99% in peso.

In un dodicesimo aspetto, nella presente è anche divulgata la forma cristallina **3** di un composto avente la formula strutturale:



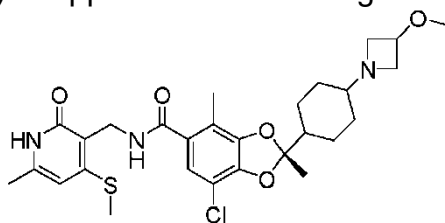
In un tredicesimo aspetto, la forma cristallina **3** è caratterizzata da una XRPD (diffrazione dei raggi X di polveri) sostanzialmente simile alla **figura 5**.

In un quattordicesimo aspetto, la forma cristallina **3** è caratterizzata da un'analisi termogravimetrica (TGA) di una perdita di peso del 5,93% tra 43 e 143 °C, o da una calorimetria a scansione differenziale (DSC) con due endoterme a 34,5 °C e 107,0 °C (temperature di inizio) e un'esoterma a 249,0 °C (temperatura di inizio), o da entrambe, in cui la forma cristallina **3** può anche comprendere picchi XRPD ad angoli 2θ sostanzialmente simili alla **figura 5**. In alternativa, come parte di un quattordicesimo aspetto, la forma cristallina **3** è caratterizzata da un'analisi termogravimetrica (TGA) o da una calorimetria a scansione differenziale (DSC) sostanzialmente simili alla **figura 6**, in cui la forma cristallina **3** può anche comprendere picchi XRPD ad angoli 2θ sostanzialmente simili alla **figura 5**.

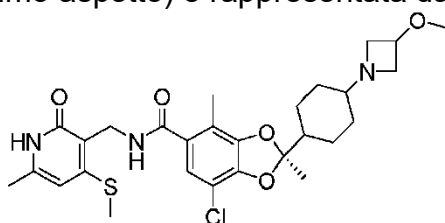
In un quindicesimo aspetto, la forma cristallina **3** come descritta nella presente (per esempio, come nel dodicesimo, tredicesimo o quattordicesimo aspetto) è almeno al 60% una singola forma cristallina, almeno al 70% una singola forma cristallina, almeno all'80% una singola forma cristallina, almeno al 90% una singola forma cristallina, almeno al 95% una singola forma cristallina o almeno al 99% una singola forma cristallina in peso.

In un sedicesimo aspetto, la forma cristallina **3** come descritta nella presente (per esempio, come nel dodicesimo, tredicesimo, quattordicesimo o quindicesimo aspetto) ha una purezza chimica di almeno il 60%, almeno il 70%, almeno l'80%, almeno il 90%, almeno il 95% o almeno il 99% in peso.

In un diciassettesimo aspetto, la forma cristallina **1** come descritta nella presente (per esempio, come nel primo, secondo, terzo, quarto o quinto aspetto), la forma cristallina **2** come descritta nella presente (per esempio, come nel settimo, ottavo, nono, decimo o undicesimo aspetto) o la forma cristallina **3** (per esempio, come nel dodicesimo, tredicesimo, quattordicesimo, quindicesimo o sedicesimo aspetto) è rappresentata dalla seguente formula strutturale:



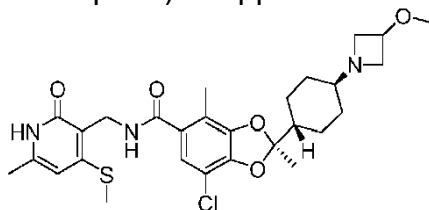
In alternativa, come parte di un diciassettesimo aspetto, la forma cristallina **1** come descritta nella presente (per esempio, come nel primo, secondo, terzo, quarto o quinto aspetto), la forma cristallina **2** come descritta nella presente (per esempio, come nel settimo, ottavo, nono, decimo o undicesimo aspetto) o la forma cristallina **3** (per esempio, come nel dodicesimo, tredicesimo, quattordicesimo, quindicesimo o sedicesimo aspetto) è rappresentata dalla seguente formula strutturale:



In alternativa, come parte di un diciassettesimo aspetto, la forma cristallina **1** come descritta nella presente (per esempio, come nel primo, secondo, terzo, quarto o quinto aspetto), la forma cristallina **2** come

B

descritta nella presente (per esempio, come nel settimo, ottavo, nono, decimo o undicesimo aspetto) o la forma cristallina **3** (per esempio, come nel dodicesimo, tredicesimo, quattordicesimo, quindicesimo o sedicesimo aspetto) è rappresentata dalla seguente formula strutturale:



avente il nome chimico (2R)-7-cloro-2-(trans-4-(3-metossiazetidino-1-il)cicloesil)-2,4-dimetil-N-((6-metil-4-(metiltio)-2-ossotetra-1,2-diidropiridin-3-il)metil)benzo[d][1,3]diossol-5-carbossammide.

Usi, formulazione e somministrazione

Le forme cristalline descritte nella presente e relative composizioni sono utili per trattare malattie o disturbi sensibili all'inibizione di EZH2. Tali malattie e disturbi includono quelli associati alla proliferazione cellulare. In alcune forme di realizzazione, le forme cristalline e relative composizioni descritte nella presente sono utili nel trattare malattie e/o disturbi associati alla cattiva regolazione del ciclo cellulare o alla riparazione del DNA. In alcune forme di realizzazione, le forme cristalline e relative composizioni descritte nella presente sono utili nel trattare il cancro. Tipi esemplificativi di cancro includono, per esempio, cancro surrenale, carcinoma a cellule aciniche, neuroma acustico, melanoma acrale lentiginoso, acrospiroma, leucemia eosinofila acuta, leucemia eritroide acuta, leucemia linfoblastica acuta, leucemia megacarioblastica acuta, leucemia monocitica acuta, leucemia

promielocitica acuta, adenocarcinoma, carcinoma adenoido-cistico, adenoma, tumore odontogeno adenomatoide, carcinoma adenosquamoso, neoplasia dei tessuti adiposi, carcinoma adrenocorticale, leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto, leucemia aggressiva a cellule NK, linfoma correlato ad AIDS, rhabdomyosarcoma alveolare, sarcoma alveolare delle parti molli, fibroma ameloblastico, linfoma anaplastico a grandi cellule, cancro anaplastico della tiroide, linfoma angioimmunoblastico a cellule T, angiomiolipoma, angiosarcoma, astrocitoma, tumore teratoide-rabdoide atipico, leucemia linfocitica cronica a cellule B, leucemia prolinfocitica a cellule B, linfoma a cellule B, carcinoma basocellulare, cancro delle vie biliari, cancro della vescica, blastoma, cancro osseo, tumore di Brenner, tumore di Brown, linfoma di Burkitt, cancro mammario, cancro cerebrale, carcinoma in situ, carcinosarcoma, tumore della cartilagine, cementoma, sarcoma mieloide, condroma, cordoma, coriocarcinoma, papilloma del plesso coroideo, sarcoma a cellule chiare del rene, craniofaringioma, linfoma cutaneo a cellule T, cancro della cervice, cancro coloretale, malattia di Degos, tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde, linfoma diffuso a grandi cellule B, tumore neuroepiteliale disembrionoplastico, disgerminoma, carcinoma embrionale, neoplasia delle ghiandole endocrine, tumore del seno endodermico, linfoma a cellule T associato a enteropatia, cancro esofageo, fetus in fetu, fibroma, fibrosarcoma, linfoma follicolare, cancro follicolare della tiroide, ganglioneuroma, cancro gastrointestinale, tumore a cellule germinali, coriocarcinoma

gestazionale, fibroblastoma a cellule giganti, tumore dell'osso a cellule giganti, tumore gliale, glioblastoma multiforme, glioma, gliomatosis cerebri, glucagonoma, gonadoblastoma, tumore a cellule della granulosa, ginandroblastoma, cancro della cistifellea, cancro gastrico, leucemia a cellule capellute, emangioblastoma, cancro della testa e del collo, emangiopericitoma, neoplasia ematologica, epatoblastoma, linfoma epatosplenico a cellule T, linfoma di Hodgkin, linfoma non-Hodgkin, carcinoma lobulare invasivo, cancro intestinale, cancro renale, cancro laringeo, lentigo maligna, carcinoma letale della linea mediana, leucemia, tumore a cellule di Leydig, liposarcoma, cancro del polmone, linfangioma, linfangiosarcoma, linfoepitelioma, linfoma, leucemia linfocitica acuta, leucemia mieloide acuta, leucemia linfocitica cronica, liposarcoma, cancro del fegato, cancro del polmone a piccole cellule, cancro del polmone non a piccole cellule, linfoma MALT, istiocitoma fibroso maligno, tumore maligno della guaina dei nervi periferici, tumore maligno del tritone, linfoma a cellule mantellari, linfoma a cellule B della zona marginale, leucemia mastocitaria, tumore del mediastino a cellule germinali, carcinoma midollare della mammella, cancro midollare della tiroide, medulloblastoma, melanoma, meningioma, cancro a cellule di Merkel, mesotelioma, carcinoma uroteliale metastatico, tumore mulleriano misto, tumore mucinoso, mieloma multiplo, neoplasia del tessuto muscolare, micosi fungoide, liposarcoma mixoide, mixoma, mixosarcoma, carcinoma nasofaringeo, neurinoma, neuroblastoma, neurofibroma, neuroma, melanoma nodulare, cancro oculare,

oligoastrocitoma, oligodendroglioma, oncocitoma, meningioma della guaina del nervo ottico, tumore del nervo ottico, cancro orale, osteosarcoma, cancro ovarico, tumore di Pancoast, cancro tiroideo papillare, paraganglioma, pinealoblastoma, pineocitoma, pituitoma, adenoma ipofisario, tumore ipofisario, plasmacitoma, poliembrioma, linfoma linfoblastico T precursore, linfoma primario del sistema nervoso centrale, linfoma primario effusivo, cancro peritoneale primario, cancro della prostata, cancro pancreatico, cancro faringeo, pseudomyxoma peritonei, carcinoma a cellule renali, carcinoma midollare renale, retinoblastoma, rhabdomioma, rhabdomyosarcoma, trasformazione di Richter, cancro rettale, sarcoma, schwannomatosi, seminoma, tumore a cellule di Sertoli, tumore dello stroma gonadico e dei cordoni sessuali, carcinoma a cellule ad anello con castone, cancro cutaneo, tumori a piccole cellule rotonde blu, carcinoma a piccole cellule, sarcoma dei tessuti molli, somatostatina, verruca da fuliggine, tumore spinale, linfoma splenico della zona marginale, carcinoma a cellule squamose, sarcoma sinoviale, malattia di Sezary, cancro dell'intestino tenue, carcinoma squamoso, cancro dello stomaco, linfoma a cellule T, cancro testicolare, tecoma, cancro della tiroide, carcinoma a cellule transizionali, cancro della gola, cancro uracale, cancro urogenitale, carcinoma uroteliale, melanoma uveale, cancro uterino, carcinoma verrucoso, glioma delle vie ottiche, cancro vulvare, cancro vaginale, macroglobulinemia di Waldenstrom, tumore di Warthin e tumore di Wilms.

In un aspetto, il cancro trattato mediante le forme cristalline e relative composizioni descritte nella presente è selezionato tra cancro mammario, cancro della prostata, cancro del colon, carcinoma a cellule renali, cancro da glioblastoma multiforme, cancro della vescica, melanoma, cancro bronchiale, linfoma, cancro del fegato, mieloma multiplo, linfoma, cancro ovarico, NSCL, cancri pancreatici, tumore rabdoide maligno, sarcoma sinoviale e glioma.

Un altro aspetto della presente divulgazione è l'uso di una o più delle forme cristalline come descritte nella presente nella fabbricazione di un medicinale per l'uso nel trattamento di un disturbo o di una malattia nella presente. Un altro oggetto della presente divulgazione sono una o più delle forme cristalline o delle composizioni descritte nella presente per l'uso nel trattamento di un disturbo o di una malattia nella presente.

Sono anche fornite composizioni farmaceutiche comprendenti una o più delle forme cristalline divulgate; e un veicolante farmaceuticamente accettabile.

Le composizioni descritte nella presente possono essere somministrate per via orale, parenterale, mediante spray inalatorio, per via topica, rettale, nasale, buccale, vaginale o tramite un serbatoio impiantato. Il termine "parenterale", come usato nella presente, include tecniche di iniezione o infusione sottocutanea, endovenosa, intramuscolare, intrarticolare, intrasinoviale, intrasternale, intratecale, intraepatica, intralesionale e intracranica.

La quantità di forma cristallina fornita che può essere combinata con materiali veicolanti per produrre una composizione in una singola forma di dosaggio varierà a seconda del paziente da trattare e della particolare modalità di somministrazione. Le composizioni fornite possono essere formulate in modo tale che possa essere somministrato un dosaggio di 0,001-100 mg/kg di peso corporeo/die dell'inibitore a un paziente che riceve queste composizioni.

È inoltre da intendersi che uno specifico regime di dosaggio e di trattamento per qualsiasi particolare paziente dipenderà da una varietà di fattori, inclusi l'età, il peso corporeo, la salute generale, il sesso, la dieta, il tempo di somministrazione, la velocità di escrezione, la combinazione farmacologica, la valutazione del medico curante e la gravità della particolare malattia che viene trattata. La quantità di una forma cristallina fornita nella composizione dipenderà anche dal particolare composto nella composizione.

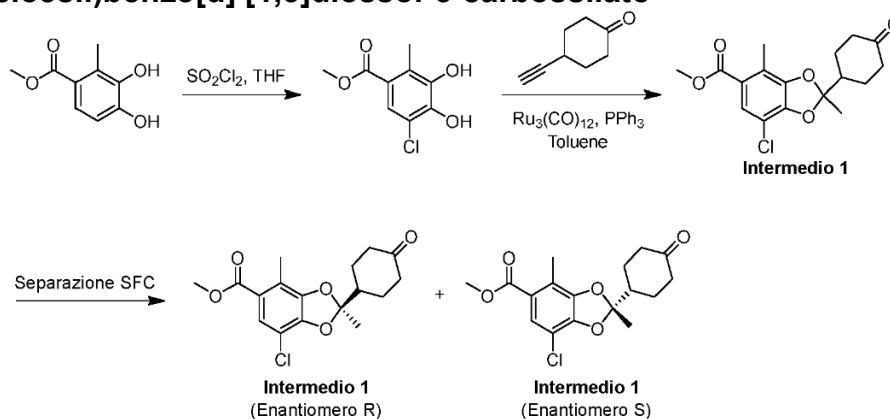
ESEMPLIFICAZIONE

Come raffigurate negli esempi di seguito, le forme cristalline sono state preparate secondo le seguenti procedure generali.

Preparazione del composto 1 amorfo

La forma amorfa del composto **1** è stata preparata come un singolo enantiomero, singolo isomero geometrico, usando la seguente procedura di seguito. Il pattern XRPD del prodotto amorfo risultante da questa procedura è mostrato nella **figura 7**.

Intermedio 1: metil 7-cloro-2,4-dimetil-2-(4-ossocicloesil)benzo[d][1,3]diossol-5-carbossilato



Passaggio 1: Sintesi di metil 5-cloro-3,4-diidrossi-2-metilbenzoato

A una soluzione di metil 3,4-diidrossi-2-metilbenzoato (5,11 g, 27,9 mmol) in tetraidrofurano (199 ml) a -20 °C è stato aggiunto goccia a goccia solforil cloruro (2,45 ml, 30,6 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a -20 °C per 3 ore e successivamente estinta con una soluzione acquosa satura di cloruro di ammonio (50 ml). Il prodotto desiderato è stato estratto con etil acetato (25 ml × 3). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (25 ml), essiccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati a secchezza a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash (gel di silice, gradiente dallo 0% al 60% di etil acetato in eptano) a dare il composto del titolo (4,117 g, resa 68%) come un solido beige. LCMS [M+H]⁺ m/z: calcolato 217,0; trovato 217,1 (pattern dell'isotopo di Cl).

Passaggio 2: Sintesi di metil 7-cloro-2,4-dimetil-2-(4-ossocicloesil)-2H-1,3-benzodiossol-5-carbossilato

B

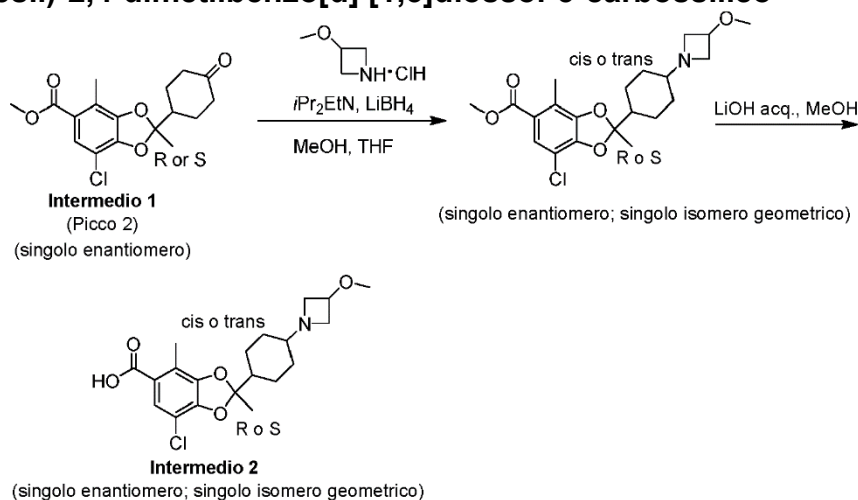
Una miscela di metil 5-cloro-3,4-diidrossi-2-metilbenzoato (1,2 g, 5,53 mmol), trirutenio dodecacarbonile (176 mg, 276 μ mol) e trifenilfosfina (145 mg, 553 μ mol) è stata degassata sotto vuoto e spurgata con azoto (3 cicli). È stato aggiunto toluene (8,1 ml) e la miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per 30 min. Successivamente, è stata aggiunta goccia a goccia una soluzione di 4-etinilcicloesano-1-one (1,34 g, 11,0 mmol) in toluene (17 ml) e la reazione è stata agitata per 23 ore a riflusso. Infine, la miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e concentrata a secchezza sotto pressione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash (gel di silice, gradiente dallo 0 al 60% di etil acetato in eptano) a dare il composto del titolo (1,327 g, resa 70%) come un olio giallo. LCMS $[M+Na]^+$ m/z: calcolato 361,1; trovato 361,1 (pattern dell'isotopo di Cl).

Passaggio 3: Separazione di metil (R)-7-cloro-2,4-dimetil-2-(4-ossocicloesil)benzo[d][1,3]diossol-5-carbossilato e metil (S)-7-cloro-2,4-dimetil-2-(4-ossocicloesil)benzo[d][1,3]diossol-5-carbossilato

La miscela racemica di metil-7-cloro-2,4-dimetil-2-(4-ossocicloesil)benzo[d][1,3]diossol-5-carbossilato (4,4 g, 13 mmol) è stata risolta mediante SFC preparativa [Colonna: ChiralPak AY di Daicel Chemical Industries (I.D. 250 mm \times 50 mm, 10 μ m). Fase mobile A: CO₂ / Fase mobile B: NH₄OH 0,1% in metanolo. Isocratico (l'85% di fase mobile A e il 15% di fase mobile B). Portata: 80 ml/min. Temperatura di colonna: 40 °C]. Intermedio 1 (picco 1) (enantiomero/distomero

indesiderato): Tempo di ritenzione = 6,2 min. Recupero = 1,4 g, 4,05 mmol, resa 31%, ee 90%, purezza 98% (solido giallo). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.48 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 6H), 2.19 (tdd, $J = 2.8, 5.6, 13.1$ Hz, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 5H). Intermedio 1 (picco 2) (enantiomero/eutomero desiderato): Tempo di ritenzione = 7,0 min. Recupero = 1,1 g, 3,08 mmol, resa 23,75%, ee 99%, purezza 95% (solido giallo). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.49 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 6H), 2.20 (tdd, $J = 2.8, 5.6, 13.1$ Hz, 2H), 1.72 - 1.59 (m, 5H). Metodo analitico con SFC: [Colonna: ChiralPak AY-3 (I.D. 150 \times 4,6 mm, 3 μm). Fase mobile A: CO_2 / Fase mobile B: Et_2NH 0,05% in *i*PrOH. Gradiente: dal 5 al 40% di fase mobile B (oltre 5,5 min). Portata: 2,5 ml/min. Temperatura di colonna: 40 $^\circ\text{C}$]. Intermedio 1 (picco 1 - enantiomero/distomero indesiderato): Tempo di ritenzione = 2,853 min. Intermedio 1 (picco 2 - enantiomero/eutomero desiderato): Tempo di ritenzione = 2,979 min.

Intermedio 2: acido 7-cloro-2-(4-(3-metossiazetidina-1-il)cicloesil)-2,4-dimetilbenzo[d][1,3]diossol-5-carbossilico



B

Passaggio 1: Sintesi di metil 7-cloro-2-(4-(3-metossiazetidina-1-il)cicloesil)-2,4-dimetilbenzo[d][1,3]diossol-5-carbossilato Una soluzione di sale cloridrato di 3-metossiazetidina (8 g, 64,75 mmol) e N,N-diisopropiletilammina (12 ml, 68,9 mmol) in metanolo (30 ml) è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min prima dell'aggiunta di una soluzione di un'altra soluzione di metil 7-cloro-2,4-dimetil-2-(4-ossocicloesil)-1,3-benzodiossol-5-carbossilato (intermedio 1 - picco 2) (4,1 g, 12,10 mmol) in tetraidrofurano (30 ml). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora e successivamente raffreddata a -70 °C. È stato aggiunto boroidruo di litio (500 mg, 22,96 mmol) e la reazione è stata agitata a -70 °C per 30 min [o finché non si osservava un completo consumo del materiale di partenza mediante TLC, etil acetato/metanolo 5:1]. Successivamente, due lotti della reazione sono stati combinati ed estinti con una soluzione acquosa satura di cloruro di ammonio (120 ml) a 0 °C e il prodotto desiderato è stato estratto con diclorometano (200 ml × 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati a secchezza a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash (gel di silice, gradiente dallo 0 al 14% di metanolo in diclorometano) a dare il composto del titolo (8,05 g, resa 67%, purezza 83%) come un olio giallo chiaro. Un campione (50 mg) è stato purificato ulteriormente mediante cromatografia su strato sottile preparativa (gel di silice, etil acetato/metanolo 15:1). LCMS [M+H]⁺ m/z: calcolato 410,2; trovato 410,1. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.39 (s, 1H), 3.95 - 3.91 (m,

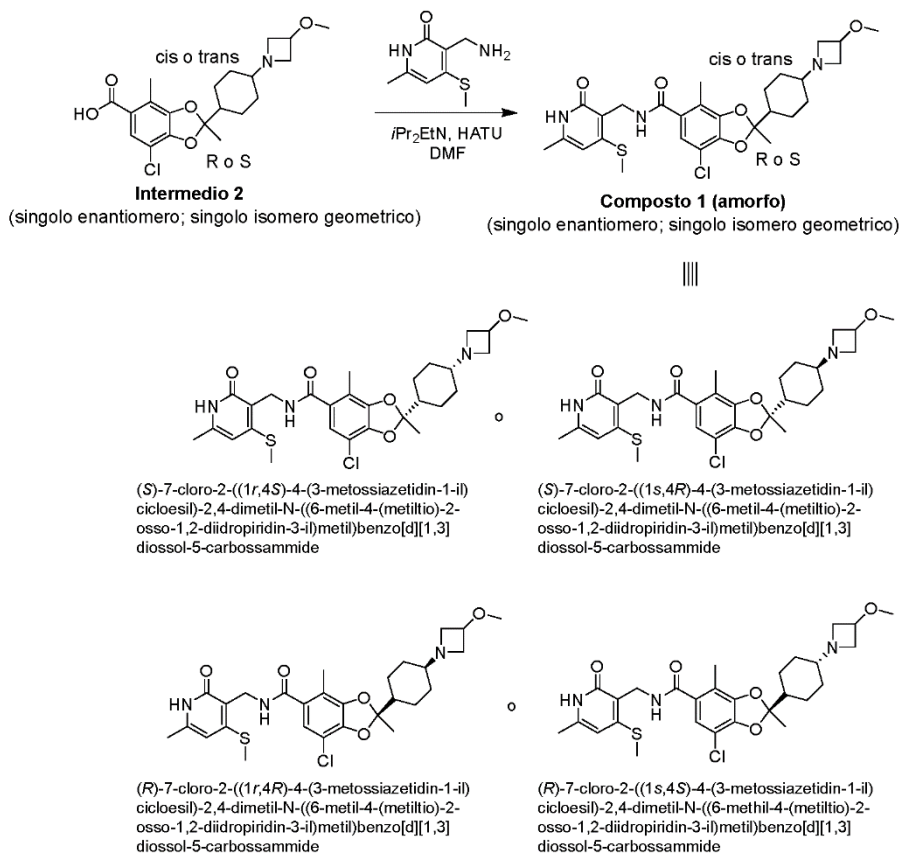
B

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).

Passaggio 2: Sintesi dell'acido 7-cloro-2-(4-(3-metossiazetidina-1-il)cicloesil)-2,4-dimetilbenzo[d][1,3]diossol-5-carbossilico

A una soluzione di metil 7-cloro-2-(4-(3-metossiazetidina-1-il)cicloesil)-2,4-dimetilbenzo[d][1,3]diossol-5-carbossilato (4 g, 9,75 mmol) in metanolo (48 ml) è stata aggiunta una soluzione di idrossido di litio idrato (4,03 g, 96,06 mmol) in acqua (12 ml). La reazione è stata agitata a 70 °C per 2 ore, successivamente due lotti sono stati combinati e concentrati a pressione ridotta. È stata aggiunta acqua (50 ml) e il pH è stato regolato a 6 con una soluzione acquosa satura di acido citrico a 0 °C. Il prodotto desiderato è stato estratto con una miscela 3:1 di diclorometano e isopropanolo (300 ml × 5). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati a secchezza a pressione ridotta a dare il composto del titolo (6,1 g, grezzo) come un solido biancastro, il quale è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. LCMS $[M+H]^+$ m/z: calcolato 396,2; trovato 396,1. 1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.07 (s, 1H), 4.05 - 4.10 (m, 2H), 3.76 - 3.88 (m, 1H), 3.67 (br dd, $J = 10$, 3.6 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.71 - 2.81 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.91 - 1.99 (m, 4H), 1.75 - 1.85 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.18 - 1.28 (m, 2H), 1.06 - 1.14 (m, 2H).

Composto 1 amorfo



A una soluzione di acido 7-cloro-2-(4-(3-metossiazetidina-1-il)cicloesil)-2,4-dimetilbenzo[d][1,3]diossol-5-carbossilico (intermedio 2 - singolo enantiomero e isomero geometrico) (5 g, 12,63 mmol) in N,N-dimetilformammide (50 ml) sono stati aggiunti O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio esafluorofosfato (5,7 g, 14,99 mmol) e N,N-diisopropiletilammina (11 ml, 63,15 mmol). La miscela è stata agitata a 20 °C per 30 min prima di aggiungere sale cloridrato di 3-(amminometil)-6-metil-4-(metiltio)piridin-2(1H)-one (intermedio 1) (4,2 g, 19,03 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per altre 1,5 ore e successivamente filtrata. Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa [Colonna: Phenomenex Gemini C18 (250 mm × 50

mm, 10 μ m). Fase mobile A: acqua (idrossido di ammoniaca 0,04% v/v e bicarbonato di ammonio 10 mM) / Fase mobile B: acetonitrile. Gradiente (dal 75 al 44% di fase mobile A / dal 25 al 56% di fase mobile B, per 23 min). Temperatura di colonna: 30 °C] a dare il composto del titolo (4,4 g, resa 60%, purezza 96%) come un solido bianco. LCMS [M+H]⁺ m/z: calcolato 562,2; trovato 562,2. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 6.91 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.01 (quin, *J* = 6 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 8.8, 6.4 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.92 - 3.02 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.01 - 2.11 (m, 1H), 1.79 - 2.00 (m, 5H), 1.62 (s, 3H), 1.19 - 1.34 (m, 2H), 0.91 - 1.08 (m, 2H). Il pattern XRPD del prodotto amorfo risultante da questa procedura è mostrato nella **figura 7**.

Elenco delle abbreviazioni

Acronimo	Significato
% p/p	Percentuale in peso
¹ H-NMR	Risonanza magnetica nucleare protonica
DMF	Dimetil formammide
DMSO	Dimetilsolfossido
DSC	Calorimetria a scansione differenziale
DVS	Assorbimento dinamico del vapore
EtOAc	Etil acetato
EtOH	Etanolo
GVS	Assorbimento gravimetrico del vapore

B

Acronimo	Significato
H ₂ O	Acqua
HPLC	Cromatografia liquida ad alte prestazioni
HCl	Acido cloridrico
IC	Cromatografia ionica
IPA	Propan-2-olo
KF	Karl Fischer
MAS	Rotazione ad angolo magico
MDSC	Calorimetria a scansione differenziale modulata
MEK	Metil etil chetone
MeOH	Metanolo
N/A	Non applicabile
PLM	Microscopia a luce polarizzata
UR	Umidità relativa
TA	Temperatura ambiente
SCXRD	Diffrazione dei raggi X su singolo cristallo
SEM	Microscopio elettronico a scansione
TFA	Acido trifluoroacetico
Tg	Transizione vetrosa
TGA	Analisi termogravimetrica

Acronimo	Significato
THF	Tetraidrofurano
UV	Ultravioletto
VT-XRPD	Diffrazione dei raggi X di polveri a temperatura variabile
XRPD	Diffrazione dei raggi X di polveri

1. Dettagli degli strumenti e della metodologia

Diffrazione dei raggi X di polveri (XRPD):

I diffrattogrammi XRPD sono stati raccolti su un Bruker AXS C2 GADDS, Bruker AXS D8 Advance o PANalytical Empyrean come esposto in dettaglio di seguito.

Bruker AXS C2 GADDS

La XRPD usando il diffrattometro Bruker AXS C2 GADDS è stata effettuata usando la radiazione Cu-K α (40 kV, 40 mA), un supporto XYZ automatizzato, un videomicroscopio laser per l'autoposizionamento del campione e un rivelatore di area 2-dimensionale Vântec-500. L'ottica a raggi X era costituita da un singolo specchio multistrato Göbel accoppiato a un collimatore a foro stenopeico di 0,3 mm. La divergenza di fascio, vale a dire l'effettiva dimensione del fascio di raggi X sul campione, era approssimativamente di 4 mm. È stata impiegata una modalità di scansione continua θ - θ con una distanza campione-rivelatore di 20 cm che fornisce un intervallo 2θ effettivo di 1,5°-32,5°. Tipicamente, il campione veniva esposto al fascio di raggi X per 120 secondi. Il software

usati per la raccolta e l'analisi dei dati erano, rispettivamente, GADDS per Win7/XP e Diffrac *Plus* EVA. I campioni, esaminati in condizioni ambientali, sono stati preparati come provini a piastra piatta usando la polvere come ricevuta senza macinazione. I campioni sono stati preparati e analizzati su un vetrino di vetro o una fritta di vetro. I campioni sono stati leggermente premuti su un vetrino di vetro per ottenere una superficie piatta per l'analisi. Per isolare e analizzare i solidi risultanti dalle sospensioni è stato usato un blocco filtrante in fritta di vetro aggiungendo una piccola quantità di sospensione direttamente alla fritta di vetro prima della filtrazione sotto un leggero vuoto. Per gli esperimenti a temperatura variabile (VT), i campioni sono stati montati su un supporto caldo Anton Paar DHS 900 in condizioni ambientali. Il campione è stato quindi riscaldato alla temperatura appropriata a 10 °C/min e successivamente mantenuto in condizioni isoterme per 1 minuto prima che venisse avviata la raccolta dei dati. I campioni sono stati preparati e analizzati su un wafer di silicio montato sul supporto usando un composto termococonduttivo.

Bruker AXS D8 Advance

La XRPD usando il diffrattometro Bruker D8 è stata effettuata usando la radiazione Cu-K α (40 kV, 40 mA) e un goniometro θ -2 θ dotato di un monocromatore Ge. Il fascio incidente passa attraverso una fenditura di divergenza di 2,0 mm seguita da una fenditura antidispersione di 0,2 mm e da un bordo a coltello. Il fascio diffratto passa attraverso una fenditura di ricezione di 8,0 mm con fenditure di Soller di

2,5° seguite dal rivelatore Lynxeye. I software usati per la raccolta e l'analisi dei dati erano, rispettivamente, Diffrac Plus XRD Commander e Diffrac Plus EVA. I campioni sono stati esaminati in condizioni ambientali come provini a piastra piatta usando la polvere come ricevuta. Il campione è stato preparato su un wafer di silicio lucidato con fondo zero (510) premendo delicatamente sulla superficie piatta o impaccato in una cavità tagliata. Il campione è stato ruotato sul proprio piano.

PANalytical Empyrean

La XRPD usando il diffrattometro PANalytical Empyrean è stata effettuata usando la radiazione Cu-K α (45 kV, 40 mA) in geometria di trasmissione. Sul fascio incidente sono state usate una fenditura di 0,5°, una maschera di 4 mm e fenditure di Soller di 0,04 rad con uno specchio di focalizzazione. Un rivelatore PIXcel3D, posto sul fascio diffratto, era dotato di una fenditura di ricezione e di fenditure di Soller di 0,04 rad. Il software usato per la raccolta dei dati era X'Pert Data Collector che usa X'Pert Operator Interface. I dati sono stati analizzati e presentati usando Diffrac *Plus* EVA o HighScore Plus. I campioni sono stati preparati e analizzati in una piastra a 96 pozzetti in metallo o Millipore in modalità di trasmissione. Tra i fogli metallici, sulla piastra a pozzetti in metallo, è stata usata una pellicola trasparente ai raggi X e le polveri (approssimativamente 1-2 mg) sono state usate come ricevute. Per isolare e analizzare i solidi risultanti dalle sospensioni è stata usata la piastra Millipore aggiungendo una piccola quantità di sospensione direttamente alla piastra prima della filtrazione sotto un leggero vuoto.

Calorimetria a scansione differenziale (DSC):

I dati DSC sono stati raccolti su un Q2000 di TA Instruments dotato di un autocampionatore a 50 posizioni. Tipicamente, 0,5-3 mg di ciascun campione, in una vaschetta di alluminio forata, sono stati riscaldati a 10 °C/min da 25 °C a 300 °C. Sul campione è stato mantenuto uno spurgo di azoto secco a 50 ml/min. È stata eseguita una DSC a temperatura modulata usando una velocità di riscaldamento sottostante di 2 °C/min e parametri di modulazione di temperatura di $\pm 0,318$ °C (ampiezza) ogni 60 secondi (periodo). I software di controllo strumentale erano Advantage for Q Series e Thermal Advantage e i dati sono stati analizzati usando Universal Analysis o TRIOS.

I dati DSC sono stati anche raccolti su un Discovery DSC di TA Instruments dotato di un autocampionatore a 50 posizioni. Tipicamente, 0,5-3 mg di ciascun campione, in una vaschetta di alluminio forata, sono stati riscaldati a 10 °C/min da 25 °C a 300 °C. Sul campione è stato mantenuto uno spurgo di azoto secco a 50 ml/min. Il software di controllo strumentale era TRIOS e i dati sono stati analizzati usando TRIOS o Universal Analysis.

Analisi termogravimetrica (TGA)

I dati TGA sono stati raccolti su un Q500 TGA di TA Instruments, dotato di un autocampionatore a 16 posizioni. Tipicamente, 5-10 mg di ciascun campione sono stati caricati su una vaschetta per DSC in alluminio pretarata e riscaldati a 10 °C/min da temperatura ambiente a 300 °C. Sul campione è stato mantenuto uno spurgo di azoto a 60 ml/min.

I software di controllo strumentale erano Advantage for Q Series e Thermal Advantage e i dati sono stati analizzati usando Universal Analysis o TRIOS.

I dati TGA sono stati anche raccolti su un Discovery TGA di TA Instruments, dotato di un autocampionatore a 25 posizioni. Tipicamente, 5-10 mg di ciascun campione sono stati caricati su una vaschetta per DSC in alluminio pretrata e riscaldati a 10 °C/min da temperatura ambiente a 300 °C. Sul campione è stato mantenuto uno spurgo di azoto a 25 ml/min. Il software di controllo strumentale era TRIOS e i dati sono stati analizzati usando TRIOS o Universal Analysis.

2. Metodi di cristallizzazione generali

I metodi di screening per la cristallizzazione sono delineati nei metodi descritti di seguito.

Maturazione/invecchiamento dell'impasto liquido

In camera di maturazione: le sospensioni per la maturazione sono state poste in un incubatore con agitatore a piattaforma (Heidolph Titramax/Incubator 1000, figura 2) e sottoposte a una serie di cicli di riscaldamento-raffreddamento da temperatura ambiente ad approssimativamente 50 °C. Ciò è stato ottenuto accendendo o spegnendo il riscaldamento ogni 4 ore. L'agitazione è stata mantenuta per tutto il tempo.

Nel Polar Bear: le sospensioni sono state agitate (500 rpm) in un Polar Bear (Cambridge Reactor Design) per durate di tempo variabili a 50 °C. I campioni sono stati successivamente raffreddati a 25 °C a 0,1

°C/min e agitati per altre quattro ore. Dopo questo tempo, i campioni sono stati nuovamente riscaldati a 50 °C a 0,1 °C/min. Il ciclo è stato successivamente ripetuto.

Cristallizzazione mediante raffreddamento

Le soluzioni sono state raffreddate a 5 °C a 0,1 °C/min in un Polar Bear e agitate a questa temperatura per durate di tempo variabili. Tutti i solidi sono stati filtrati ed essiccati sotto aspirazione per 10 min e inizialmente analizzati mediante XRPD. Le soluzioni sono state ulteriormente raffreddate a -20 °C per 16 ore ed eventuali nuovi solidi sono stati successivamente trattati come prima. Eventuali soluzioni rimanenti sono state fatte evaporare (vedere il metodo 3 di seguito).

Evaporazione controllata

Le soluzioni poste in fiale sono state fatte evaporare in condizioni ambiente rimuovendo i coperchi delle fiale oppure inserendo un ago nel tappo a setto delle fiale. I campioni sono stati lasciati evaporare lentamente a secchezza oppure finché non appariva un solido in condizioni ambiente.

Precipitazione/cristallizzazione mediante aggiunta di antisolvente

Le soluzioni sono state trattate con antisolvente goccia a goccia a 50 °C finché non diventavano torbide. I campioni sono stati successivamente raffreddati a 5 °C a 0,1 °C/min e mantenuti in condizioni isoterme. Laddove richiesto, alle sospensioni è stato aggiunto ulteriore

antisolvente. I solidi sono stati filtrati ed essiccati sotto aspirazione per 10 min e i residui sono stati inizialmente analizzati mediante XRPD.

3. Metodi di screening

Le forme amorfe dei campioni di composto **1** con purezze differenti, uno con una purezza del 95,2% (30 mg) e un altro con una purezza del 97,6% (20 mg), sono state sospese o disciolte ciascuna in 10-30 vol di un dato solvente a TA. Dopo un'equilibratura di 5 min a TA, tutti i campioni (soluzioni e sospensioni) sono stati riscaldati a 50 °C per 10 minuti e i campioni risultanti sono stati trattati come segue: le sospensioni sono state fatte maturare tra 60 e 5 °C per 72 ore (4 ore a ciascuna temperatura). Le soluzioni sono state raffreddate da 50 a 5 °C a 0,1 °C/min e mantenute a 5 °C per 72 ore. Se non veniva ottenuto alcun solido, le soluzioni venivano lasciate evaporare a TA. Tutti i solidi recuperati sono stati analizzati mediante XRPD e successivamente mediante le tecniche appropriate. Vedere le **Tablelle 1-3** per le procedure di screening e i risultati analitici.

In base all'analisi XRPD, lo screening polimorfico usando la forma amorfa del composto **1** con una purezza del 95,2% ha fornito tre forme cristalline, indicate nella presente come forma **1**, forma **2** e forma **3 (Tablelle 1 e 2)**. La forma **1** era la forma più abbondante, che è stata ottenuta da molteplici sistemi solvente. La forma **3** è stata osservata soltanto una volta dal solvente 2-butanolo. Lo screening polimorfico usando la forma amorfa del composto **1** con una purezza del 97,6% ha fornito la forma **1** e la forma **2**, ma non la forma **3 (Tabella 3)**. La forma 1

era più abbondante rispetto alla forma **2**. Le caratterizzazioni delle forme **1-3** sono presentate di seguito.

Tabella 1. Screening polimorfico usando la forma amorfa del composto **1** con una purezza del 95,2% (30 mg)

Solvente	10 vo 	20 vo 	30 vo 	Osservazio ne a 50 °C	Trattamento	Evaporazio ne a TA	XRPD
n-Eptano	x	x	x	Sospension e	Maturazione 60/5 °C	N/P	Form a 1
Acetone	✓	-		Soluzione	Raffreddame nto a 5 °C	N/P	Form a 1
2- Propanol o	✓	-		Soluzione	Raffreddame nto a 5 °C	Vetro/gomm a	N/P
Etanolo	✓	-		Soluzione	Raffreddame nto a 5 °C	Vetro/gomm a	N/P
Etil acetato	x	-		Sospension e	Maturazione 60/5 °C	N/P	Form a 2
Isopropil acetato	x	✓ x		Sospension e	Maturazione 60/5 °C	N/P	Form a 1

Solvente	10 vo l	20 vo l	30 vo l	Osservazio ne a 50 °C	Trattamento	Evaporazio ne a TA	XRPD
Terz- butilmetil etere	x	✓ x		Sospension e	Maturazione 60/5 °C	N/P	Form a 1
Metilisobu til chetone	x	x		Sospension e	Maturazione 60/5 °C	N/P	Form a 1
Dimetil solfossido	✓	-		Soluzione	Raffreddame nto a 5 °C	Solido	Amorf o
Anisolo	✓	-		Soluzione	Raffreddame nto a 5 °C	Vetro/gomm a	N/P
Metanolo	✓	-		Soluzione	Raffreddame nto a 5 °C	Solido	Amorf o
Toluene	x	✓ x	✓ x	Sospension e	Maturazione 60/5 °C	N/P	Form a 2
Legenda: ✓ = Soluzione trasparente; ✓x = torbida; x = sospensione; N/P = non effettuata							

Tabella 2. Screening polimorfico usando la forma amorfa del composto **1** con una purezza del 95,2% (30 mg)

B

Solvente	1 0 v ol	2 0 v ol	3 0 v ol	Osserva zione a 50 °C	Trattame nto	Osserva zione post- trattame nto (72 ore)	Evapora zione a TA	XRPD
Tetraidrof urano	✓	-	-	Soluzion e	Raffredda mento a 5 °C	Soluzion e	Vetro/go mma	N/P
Diclorom etano	✓	-	-	Soluzion e	Raffredda mento a 5 °C	Soluzion e	Vetro/go mma	N/P
Acetonitril e	✓	-	-	Sospensi one	Maturazio ne 60/5 °C	Sospensi one	N/P	Form a 1
Acqua 10% / EtOH	✓	-	-	Soluzion e	Raffredda mento a 5 °C	Soluzion e	Vetro/go mma	N/P
Acqua 10% / IPA	✓	-	-	Soluzion e	Raffredda mento a 5 °C	Soluzion e	Vetro/go mma	N/P
Acqua 10% / THF	✓	-	-	Soluzion e	Raffredda mento a 5 °C	Soluzion e	Vetro/go mma	N/P

B

Solvente	1 0 v ol	2 0 v ol	3 0 v ol	Osserva zione a 50 °C	Trattame nto	Osserva zione post- trattame nto (72 ore)	Evapora zione a TA	XRPD
MEK	x	✓	-	Soluzion e	Raffredda mento a 5 °C	Sospensi one	N/P	Form a 2
Acqua	x	x	x	Sospensi one gommos a	Maturazio ne 60/5 °C	Sospensi one	N/P	Form a 1
2- Butanolo	✓	-	-	Soluzion e	Raffredda mento a 5 °C	Sospensi one	N/P	Form a 3
Isobutil acetato	x	x	✓ x	Sospensi one rada	Maturazio ne 60/5 °C	Sospensi one	N/P	Form a 1
Cicloesan o	x	x	x	Sospensi one	Maturazio ne 60/5 °C	Sospensi one	N/P	Form a 1 + due picchi

Solvente	1	2	3	Osserva zione a 50 °C	Trattame nto	Osserva zione post- trattame nto (72 ore)	Evapora zione a TA	XRPD
	0 v ol	0 v ol	0 v ol					aggiu ntivi
1,4- Diossano	✓	-	-	Soluzion e	Raffredda mento a 5 °C	Soluzion e	Solido	Amorf o
Legenda: ✓ = Soluzione trasparente; ✓x = torbida; x = sospensione; N/P = non effettuata								

Tabella 3. Screening polimorfico usando la forma amorfa del composto **1** con una purezza del 97,6% (20 mg)

B

Solvente	1	2	3	Osservazione a 50 °C	Trattamento	Osservazione post-trattamento (72 ore)	Evaporazione a TA	XR PD
n-Eptano	x	x	x	Sospensione	Maturazione 60/5 °C	Sospensione	N/P	Forma 1
Acetone	x	✓ x	✓	Sospensione	Maturazione 60/5 °C	Sospensione	N/P	Forma 1
2-Propanolo	✓	-	-	Soluzione	Raffreddamento a 5 °C	Soluzione	Vetro/gomma	N/P
Etanolo	✓	-	-	Soluzione	Raffreddamento a 5 °C	Soluzione	Vetro/gomma	N/P
Etil acetato	x	x	x	Sospensione	Maturazione 60/5 °C	Sospensione	N/P	Forma 1

Solvente	1	2	3	Osservazione a 50 °C	Trattamento	Osservazione post-trattamento (72 ore)	Evaporazione a TA	XR PD
Isopropil acetato	x	x	x	Sospensione	Maturazione 60/5 °C	Sospensione	N/P	Forma 1
Terz-butilmetil etere	x	x	x	Sospensione	Maturazione 60/5 °C	Sospensione	N/P	Forma 1
MEK	✓	-	-	Soluzione	Raffreddamento a 5 °C	Sospensione	N/P	Forma 1
Toluene	✓	-	-	Soluzione	Raffreddamento a 5 °C	Soluzione	Solido	Simile alla forma 2

Solvente	1	2	3	Osservazione a 50 °C	Trattamento	Osservazione post-trattamento (72 ore)	Evaporazione a TA	XR PD
Tetraidrofurano	✓	-	-	Soluzione	Raffreddamento a 5 °C	Soluzione	Solido	Simile alla forma 2
Acetonitrile	x	x	x	Sospensione	Maturazione 60/5 °C	Sospensione	N/P	Forma 1
Acqua 10% / IPA	-	-	-	Soluzione	Raffreddamento a 5 °C	Soluzione	Vetro/gomma	N/P
Legenda: ✓ = Soluzione trasparente; ✓x = torbida; x = sospensione; N/P = non effettuata								

4. Selezione di nuove forme cristalline

Le forme 1 e 2 sono state selezionate per un'ulteriore analisi poiché la XRPD per la forma 3 rivelava una fase scarsamente cristallina. Per la forma **1**, il campione ottenuto dall'acetone aveva la purezza più elevata (97,4%) e conteneva soltanto tracce di solvente. Gli esperimenti di aumento di scala sulla forma **1** sono stati effettuati conformemente, come descritto di seguito. Per la forma **2**, il campione ottenuto da MEK aveva una purezza superiore (97,2%) e conteneva soltanto una piccola quantità di MEK residuo. Gli esperimenti di aumento di scala sulla forma **1** sono stati effettuati conformemente, come descritto di seguito.

Aumento di scala della forma cristallina 1 e della forma 2

Gli esperimenti di aumento di scala per la forma **1** in acetone e la forma **2** in MEK sono stati condotti ciascuno secondo la seguente procedura. La forma amorfa del composto **1** preparata seguendo i metodi in U.S. 62/659,408 (1 g) è stata pesata in due fiale da 20 ml sottoposte a scintillazione e disciolta in 20 volumi (20 ml) di acetone o 20 volumi (20 ml) di MEK a 50 °C con agitazione. Le soluzioni sono state successivamente raffreddate a 5 °C a 0,1 °C/min e mantenute a questa temperatura per 20 ore. Entrambi i campioni formavano sospensioni bianche che sono state filtrate ed essiccate in un imbuto sotto vuoto Buchner. I solidi sono stati lasciati essiccare all'aria per un'ora prima della caratterizzazione di entrambi i pattern usando un'ampia varietà di tecniche (riassunte nelle **Tabelle 4 e 5** e nelle **figure 1-4**). Dai solidi recuperati sono state anche calcolate le rese.

Per l'aumento di scala della forma **1**, è stato confermato mediante XRPD che il campione solido era la forma cristallina (**Tabella 4** e **figura 1**). La purezza è stata determinata al 96,6% mediante HPLC. Il campione corrispondeva alla forma amorfa del materiale di riferimento di composto **1** mediante ^1H NMR con una piccola quantità di acetone residuo (0,04 eq) rimasto nel campione. L'analisi termica mostrava una piccola perdita di peso dell'1,0% p/p (che è equivalente a 0,32 eq di acqua), coerente con i dati KF. L'analisi DSC mostrava un'endoterma netta a 179,5 °C (inizio) (**figura 2**). L'analisi GVS ha trovato che il materiale era leggermente igroscopico, con un assorbimento dell'1,7% p/p di acqua tra lo 0 e il 90% di UR. Il campione rimaneva la forma **1** dopo l'analisi GVS o la conservazione per 5 giorni in condizioni a UR elevata. La morfologia della forma **1** mediante PLM e SEM era rappresentata da agglomerati di piccole particelle cristalline. Questi agglomerati possono variare in dimensione e forma (tra 20 e 650 μm), e le particelle cristalline sono piccole e irregolari (fino a 20 μm). Nel complesso, è stato determinato che la forma **1** è anidra. Vedere anche la **Tabella 5** per i riassunti delle proprietà della forma **1**.

Per l'aumento di scala della forma **2**, è stato confermato mediante XRPD che il campione solido era la forma cristallina **2** (**figura 3**). Tuttavia, ulteriori caratterizzazioni suggerivano che la forma **2** era una forma cristallina meno stabile rispetto alla forma **1**. Per esempio, a differenza della forma **1** che manteneva la sua forma cristallina originale, l'analisi XRPD mostrava che la forma **2** diventava amorfa dopo l'analisi

GVS o la conservazione per 5 giorni in condizioni a UR elevata. A differenza della forma **1** che presentava un'endoterma netta (**figura 2**), la forma **2** presentava due eventi endotermici nell'analisi DSC (**figura 4**). La forma **2** presentava anche una perdita di peso complessiva superiore rispetto alla forma **1** nell'analisi TGA. La forma **1** è stata osservata più frequentemente rispetto alla forma **2** sia durante lo screening polimorfico sia negli esperimenti in impasto liquido competitivi, supportando ulteriormente il fatto che la forma **1** era più stabile rispetto alla forma **2**.

Tabella 7. XRPD della forma cristallina 1

Angolo 2-Theta °	Intensità %
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

12

Angolo 2-Theta °	Intensità %
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

Tabella 8. Caratterizzazione della forma cristallina 1

Analisi	Produzione con aumento di scala della forma 1
XRPD	Forma cristallina 1 (base libera)
¹ H-NMR	Coerente con il materiale di riferimento. 0,04 eq di acetone residuo
HPLC	96,6%
TGA	Perdita di peso dell'1,0% tra 36 e 179 °C (equivale a 0,32 eq di acqua)
DSC	Endoterma a 179,5 °C (inizio, 61 J/g).
KF	1,0% p/p (0,32 eq di acqua).
GVS	Assorbimento di ~1,7% p/p di acqua tra lo 0 e il 90% di UR. Nessuna isteresi. La XRPD post-GVS mostrava che il materiale rimaneva il pattern 1.

Analisi	Produzione con aumento di scala della forma 1
Resa	54,1% (parte del materiale passava attraverso il filtro). La resa effettiva dovrebbe essere
Analisi	Produzione con aumento di scala della forma 1
	significativamente superiore).
Stabilità statica 40 °C/75% di UR (5 giorni)	XRPD: Leggera riduzione nella cristallinità, rimaneva il pattern 1 HPLC: 96,5%.
Stabilità statica 25 °C/97% di UR (5 giorni)	XRPD: Leggera riduzione nella cristallinità, rimaneva il pattern 1 HPLC: 96,8%.
PLM	Agglomerati di piccole particelle cristalline. Gli agglomerati variano notevolmente in dimensione e forma tra 20 µ e 650 µ di lunghezza. Particelle cristalline fino a 20 µ di lunghezza di forma irregolare.
SEM	Agglomerati di varie dimensioni costituiti da piccole particelle cristalline di forma irregolare.

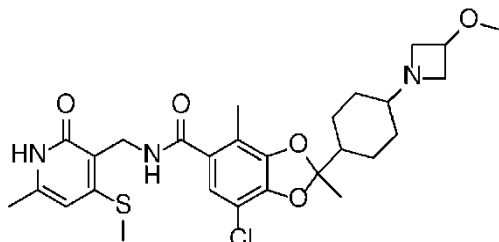
Sebbene abbiamo descritto una serie di forme di realizzazione di questo, è evidente che i nostri esempi di base possono essere alterati per fornire altre forme di realizzazione che utilizzano i composti e i metodi di questa divulgazione. Pertanto, sarà riconosciuto che la portata di

questa divulgazione deve essere definita dalle rivendicazioni allegate anziché dalle specifiche forme di realizzazione che sono state rappresentate a titolo esemplificativo.

Se non diversamente definiti, tutti i termini tecnici e scientifici usati nella presente hanno il significato comunemente noto a un tecnico del ramo di ordinaria competenza.

RIVENDICAZIONI

1. Forma cristallina **1** di un composto avente la formula strutturale:



in cui la forma cristallina è **caratterizzata da** almeno tre picchi di diffrazione dei raggi X di polveri ad angoli 2θ usando la radiazione Cu-K α 1 selezionati tra $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ e $22,5^\circ$.

2. Forma cristallina **1** della rivendicazione 1, in cui la forma cristallina è **caratterizzata da** almeno quattro picchi di diffrazione dei raggi X di polveri ad angoli 2θ usando la radiazione Cu-K α 1 selezionati tra $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ e $22,5^\circ$.

3. Forma cristallina **1** della rivendicazione 1 o 2, in cui la forma cristallina è **caratterizzata da** almeno cinque picchi di diffrazione dei raggi X di polveri ad angoli 2θ usando la radiazione Cu-K α 1 selezionati tra $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ e $22,5^\circ$.

4. Forma cristallina **1** di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui la forma cristallina è **caratterizzata da** almeno sei picchi di diffrazione dei raggi X di polveri ad angoli 2θ usando la radiazione Cu-K α 1 selezionati tra $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ e $22,5^\circ$.

5. Forma cristallina **1** di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui la forma cristallina è **caratterizzata da** picchi di diffrazione dei

raggi X di polveri ad angoli 2θ usando la radiazione Cu-K α 1 selezionati tra $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,2^\circ$ e $22,5^\circ$.

6. Forma cristallina **1** di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui la forma cristallina è **caratterizzata da** picchi di diffrazione dei raggi X di polveri ad angoli 2θ usando la radiazione Cu-K α 1 selezionati tra $10,0^\circ$, $10,2^\circ$, $12,3^\circ$, $12,7^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $15,3^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $21,3^\circ$, $22,2^\circ$, $22,5^\circ$ e $23,8^\circ$.

7. Forma cristallina **1** di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui la forma cristallina è **caratterizzata da** picchi di diffrazione dei raggi X di polveri ad angoli 2θ usando la radiazione Cu-K α 1 selezionati tra $10,0^\circ$, $10,2^\circ$, $11,0^\circ$, $11,4^\circ$, $11,8^\circ$, $12,3^\circ$, $12,7^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $15,3^\circ$, $16,1^\circ$, $17,4^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$, $21,3^\circ$, $22,2^\circ$, $22,5^\circ$ e $23,8^\circ$.

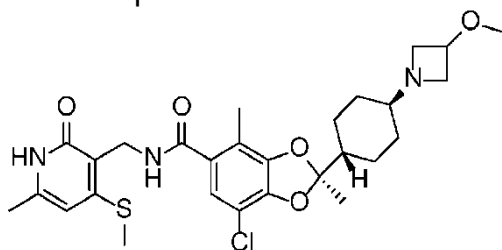
8. Forma cristallina **1** della rivendicazione 1, in cui la forma cristallina è **caratterizzata da** picchi di diffrazione dei raggi X di polveri ad angoli 2θ usando la radiazione Cu-K α 1 selezionati tra $14,9^\circ$, $20,2^\circ$ e $20,8^\circ$, o selezionati tra $10,0^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$ e $20,8^\circ$, o selezionati tra $10,0^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$ e $22,2^\circ$, o selezionati tra $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,8^\circ$ e $22,2^\circ$.

9. Forma cristallina **1** di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, in cui la forma cristallina è anidra.

10. Forma cristallina **1** di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, in cui la forma cristallina **1** è almeno al 90% una singola forma cristallina in peso o almeno al 95% una singola forma cristallina in peso.

11. Forma cristallina **1** di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10, in cui il composto ha una purezza chimica di almeno il 90% in peso, almeno il 95% in peso o almeno il 99% in peso.

12. Forma cristallina **1** di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11, in cui il composto ha la formula strutturale:



13. Composizione farmaceutica comprendente la forma cristallina di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, e un veicolante o diluente farmaceuticamente accettabile.

14. Forma cristallina di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, o composizione farmaceutica della rivendicazione 13, per l'uso nel trattare una malattia o un disturbo associati a proliferazione cellulare.

15. Forma cristallina per l'uso, o composizione farmaceutica per l'uso, della rivendicazione 14, in cui la malattia è il cancro.

Si attesta la perfetta conformità della traduzione precedente.

LEGENDA DELLE TAVOLE DEI DISEGNI

TAVOLA 1/7

Figura 1

“Lin (Counts)” = “Conte (lin)”

“2-Theta - Scale” = “Scala 2-Theta”

TAVOLA 2/7

Figura 2

“Heat Flow (Normalized)” = “Flusso di calore (normalizzato)”

“Enthalpy (normalized)” = “Entalpia (normalizzata)”

“Onset x” = “Inizio x”

“Peak temperature” = “Temperatura di picco”

“Exo Up” = “Eso su”

“Temperature T” = “Temperatura T”

TAVOLA 3/7

Figura 3

“Red = Pattern 2” = “Rosso = Pattern 2”

“Blask = J08725 (received CPI-0209)” = “Blask = J08725 (ricevuto CPI-0209)”

“2-Theta - Scale” = “Scala 2-Theta”

TAVOLA 4/7

Figura 4

“Heat Flow (Normalized)” = “Flusso di calore (normalizzato)”

“Weight” = “Peso”

“Enthalpy (normalized)” = “Entalpia (normalizzata)”

“Onset x” = “Inizio x”

“Peak temperature” = “Temperatura di picco”

“Weight Loss” = “Perdita di peso”

“Weight Percent Loss” = “Perdita di peso percentuale”

“Temperature T” = “Temperatura T”

TAVOLA 5/7

Figura 5

“Red = Pattern 3” = “Rosso = Pattern 3”

“Blask = J08725 (received CPI-0209)” = “Blask = J08725 (ricevuto CPI-0209)”

“2-Theta - Scale” = “Scala 2-Theta”

TAVOLA 6/7

Figura 6

“Weight” = “Peso”

“Heat Flow (Normalized)” = “Flusso di calore (normalizzato)”

“Enthalpy (normalized)” = “Entalpia (normalizzata)”

“Onset x” = “Inizio x”

“Peak temperature” = “Temperatura di picco”

“Weight Loss” = “Perdita di peso”

“Weight Percent Loss” = “Perdita di peso percentuale”

“Temperature T” = “Temperatura T”

TAVOLA 7/7

Figura 7

“2-Theta - Scale” = “Scala 2-Theta”

B

FIG. 1

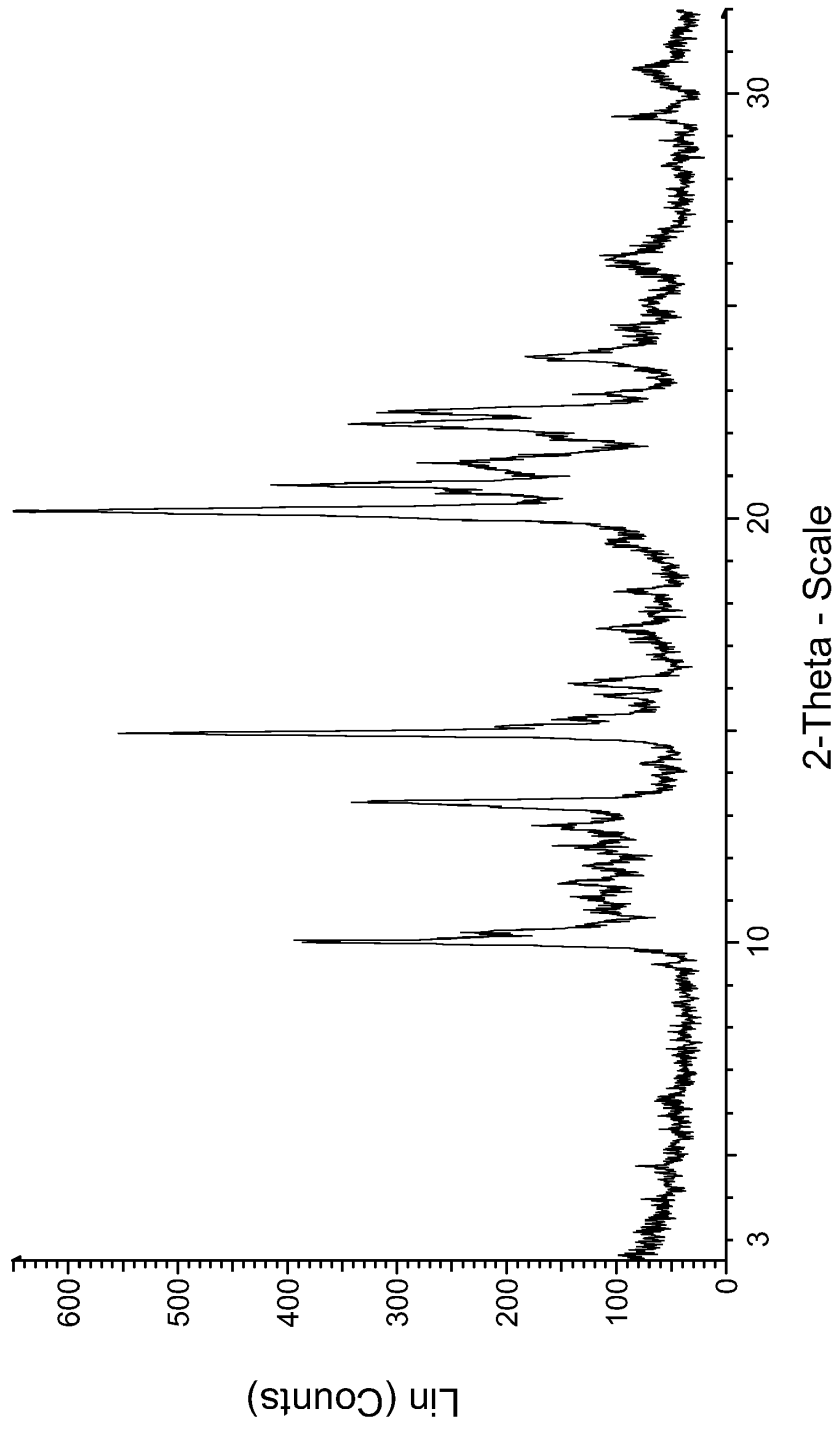
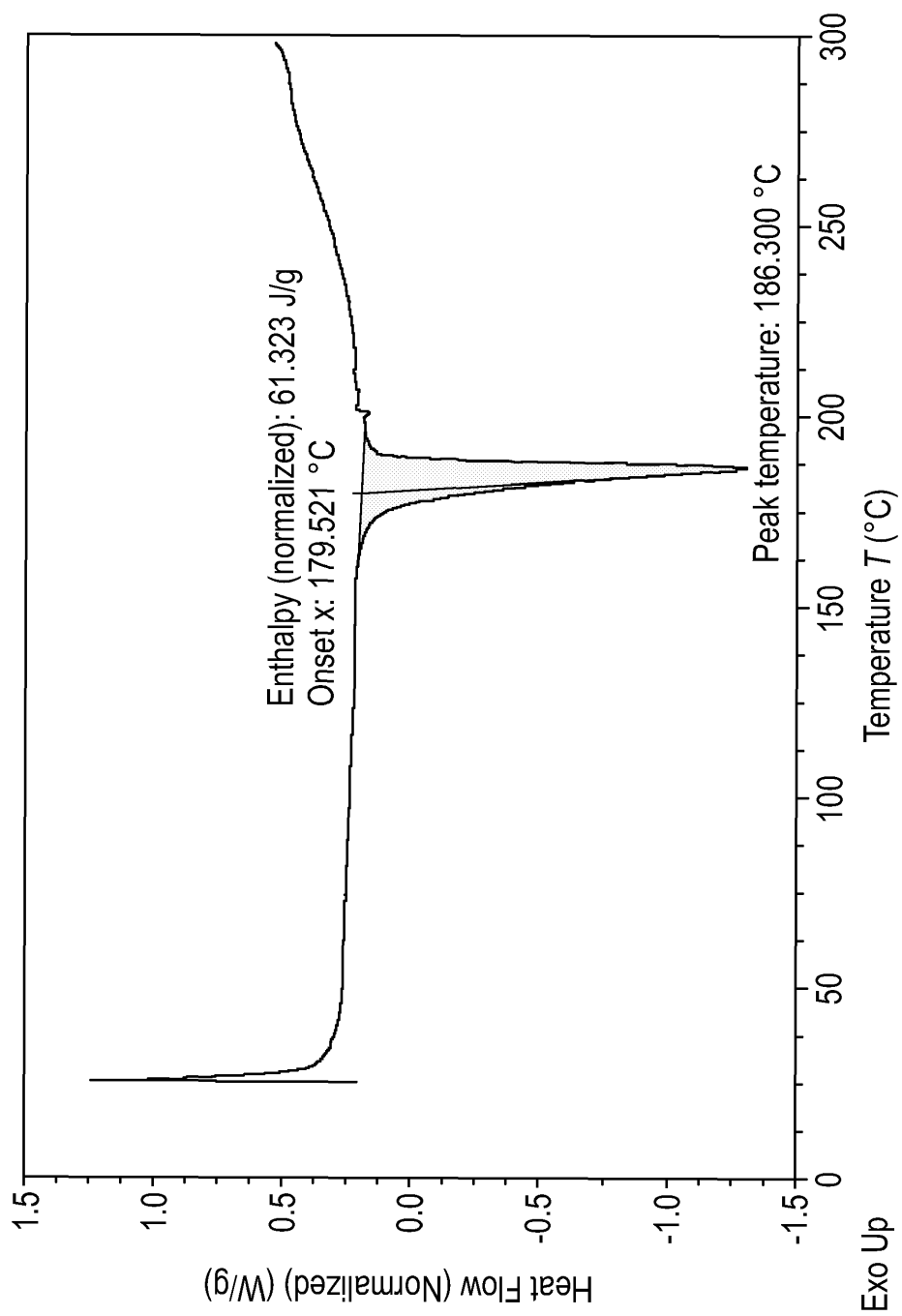
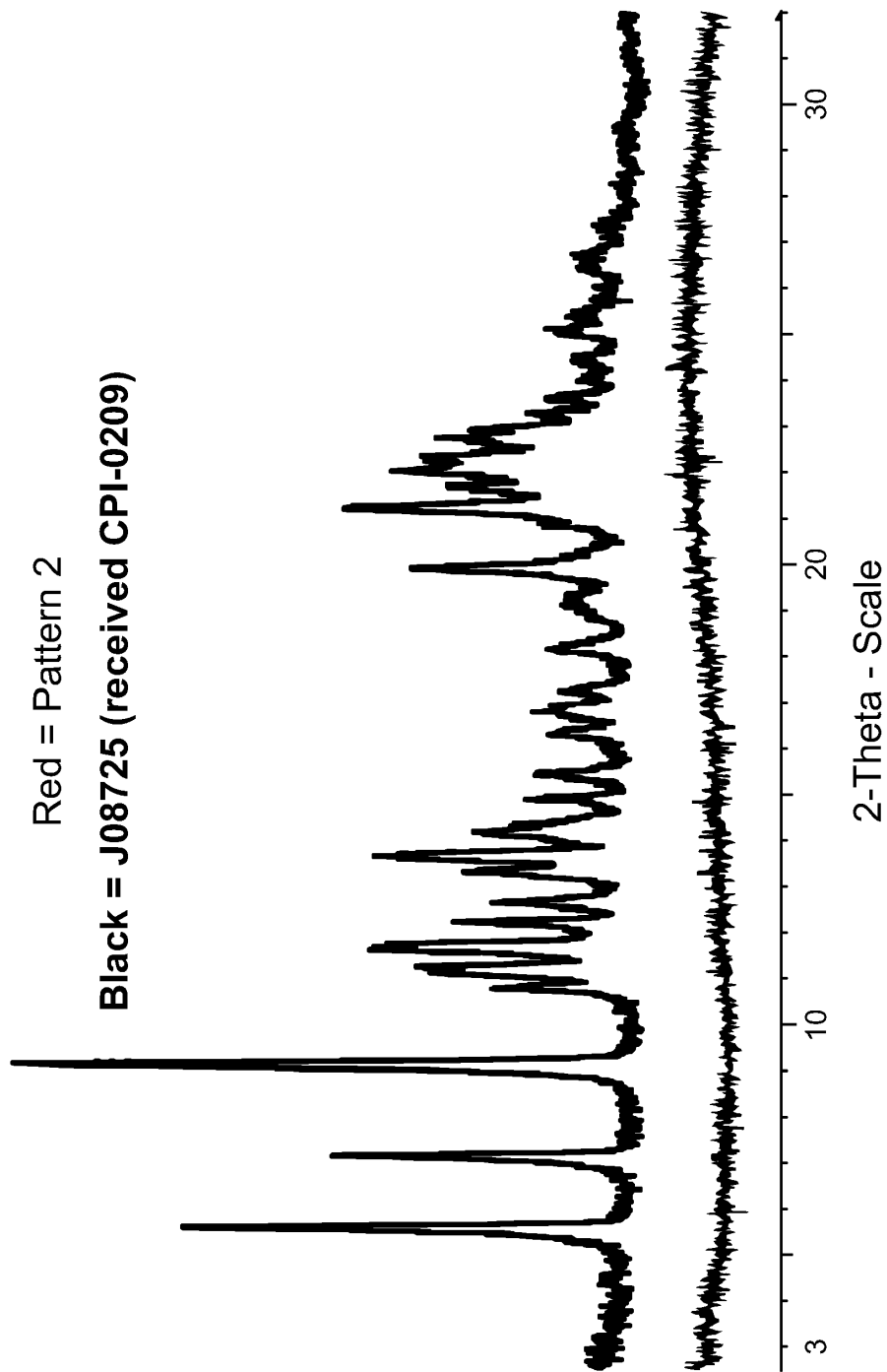


FIG. 2



B

FIG. 3



f

B

FIG. 4

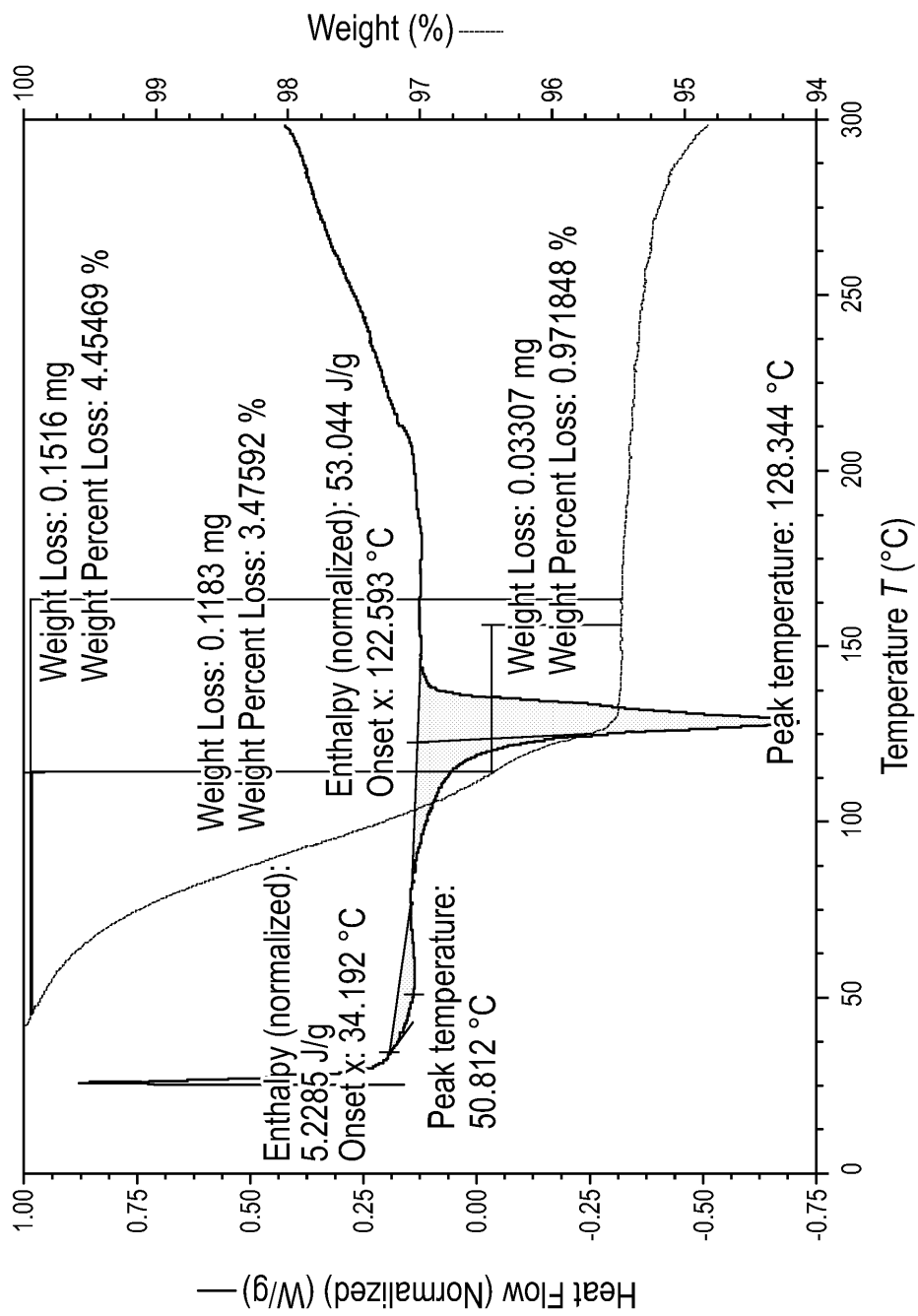
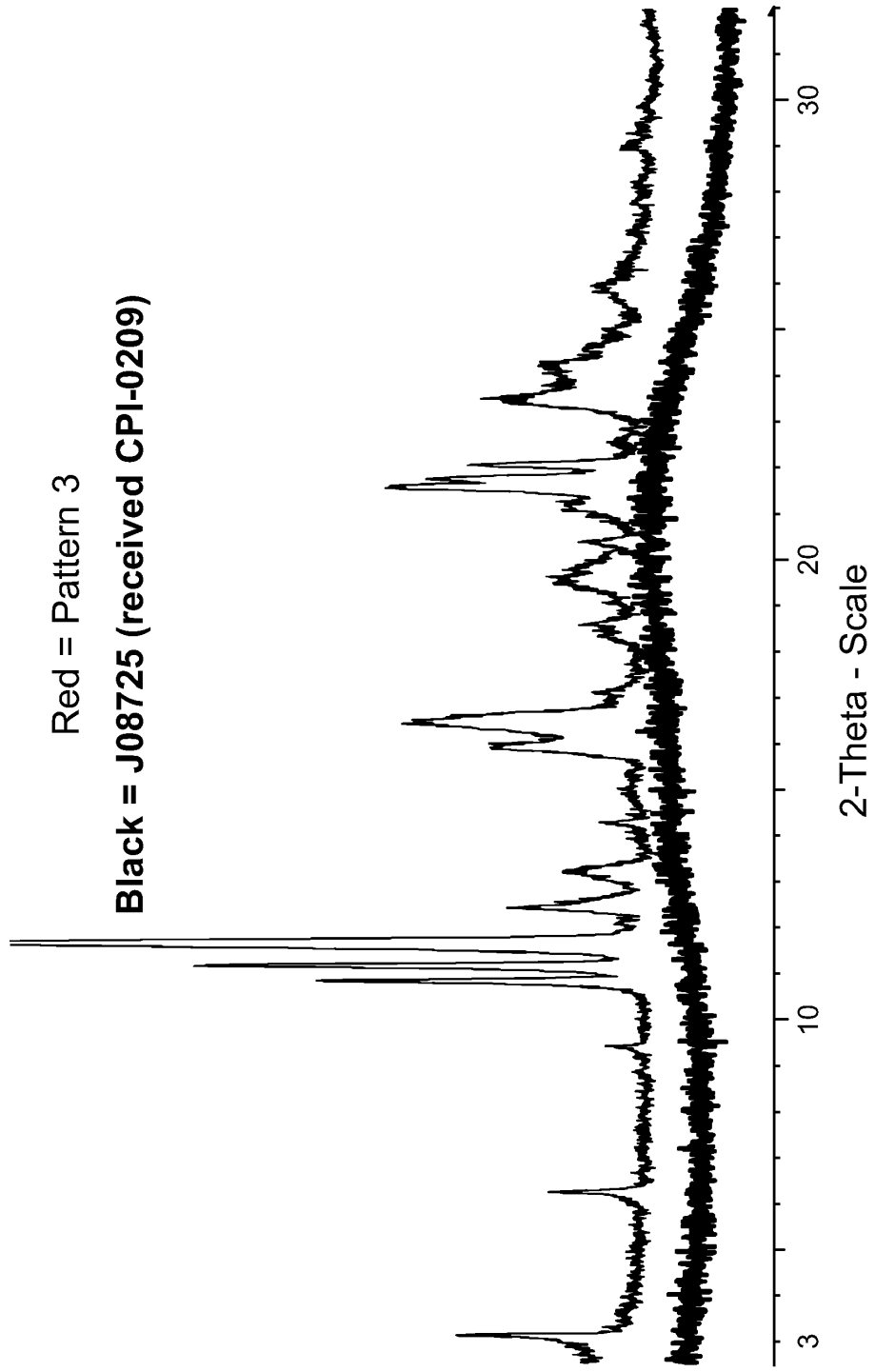


FIG. 5



B

FIG. 6

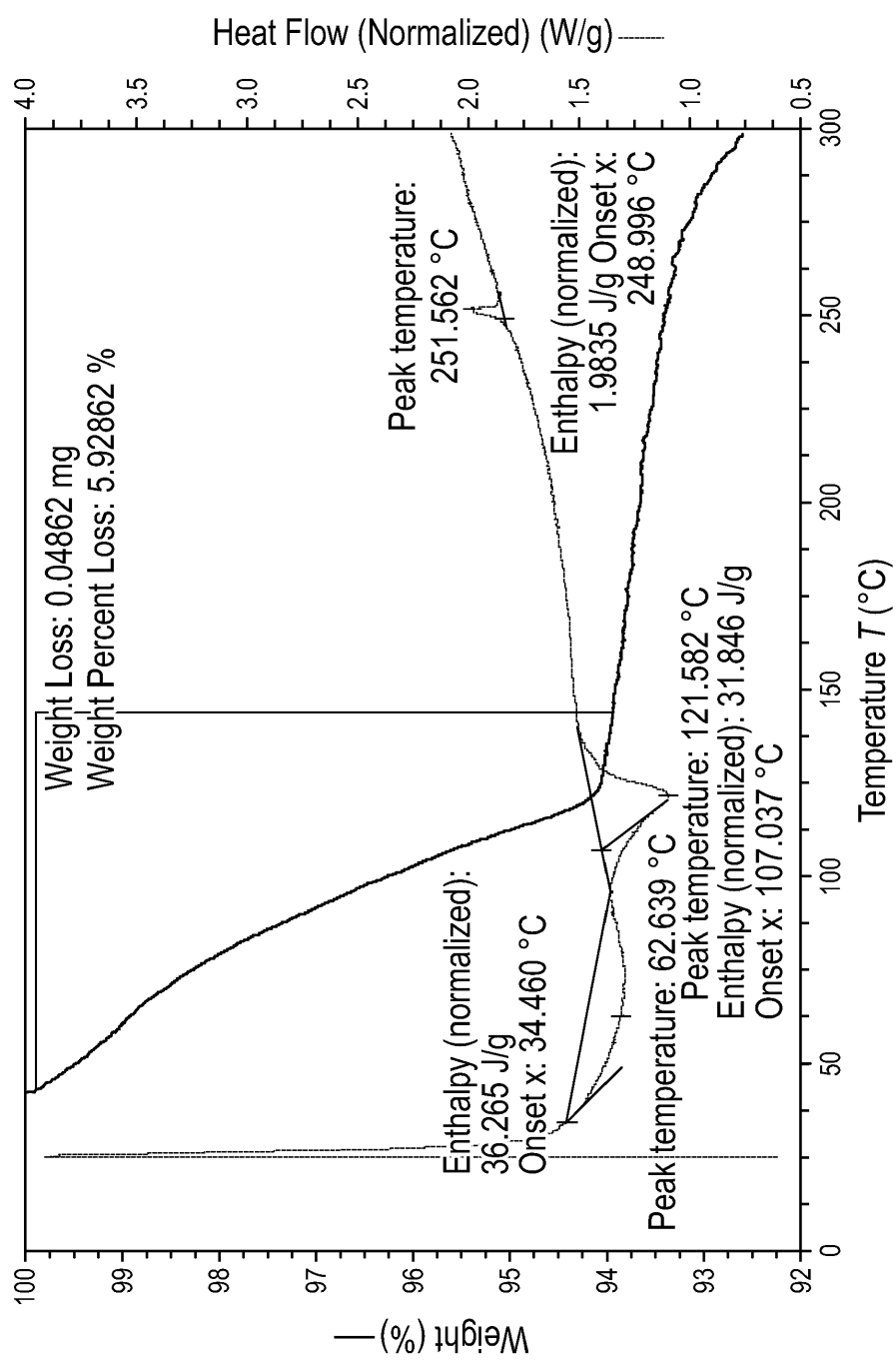
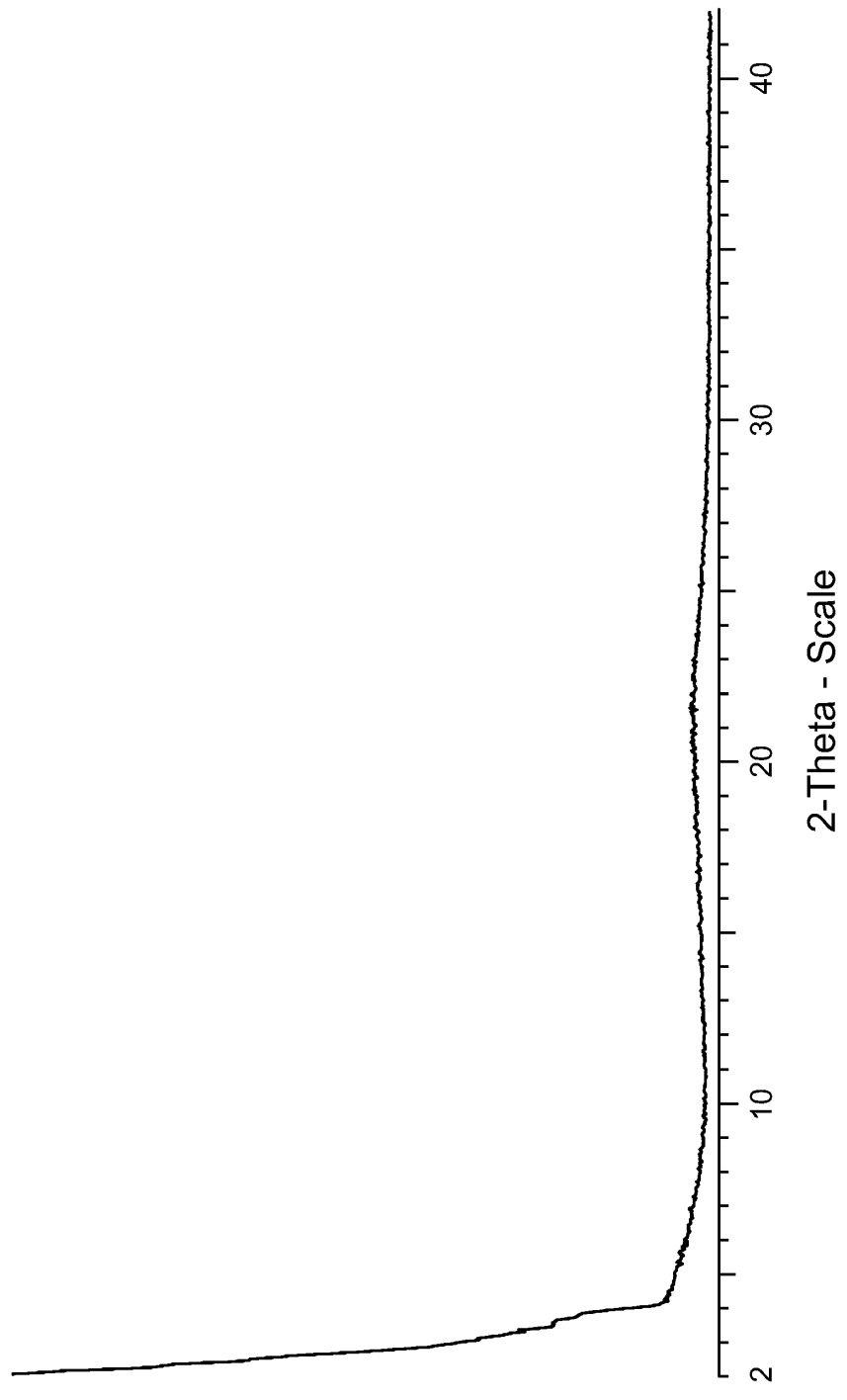


FIG. 7



B