

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202392386** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.10.26**

(51) Int. Cl. **C07D 405/14** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2022.02.28**

---

(54) **ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ 4Н-ПИРАН-4-ОНА В КАЧЕСТВЕ СТРУКТУРИРОВАННОГО  
ИНГИБИТОРА СУР11А1**

---

(31) **20215215**

(32) **2021.03.01**

(33) **FI**

(86) **PCT/FI2022/050129**

(87) **WO 2022/184977 2022.09.09**

(71) Заявитель:  
**ОРИОН КОРПОРЕЙШН (FI)**

(72) Изобретатель:

**Карьялайнен Оскари, Мякеля Микко  
(FI), Поп Михаэла (NL), Шевченко  
Анна (DK), Тьяйнен Эйджа (FI)**

(74) Представитель:

**Гизатуллина Е.М., Христофоров  
А.А., Угрюмов В.М., Тихонина О.В.,  
Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю.,  
Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В.  
(RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к новым твердым формам, в частности к кристаллическим формам, 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I). Соединение (I) представляет собой селективный ингибитор фермента СУР11А1 и является пригодным для использования в лечении гормонально регулируемых онкологических заболеваний, таких как рак предстательной железы и рак молочной железы.

**A1**

**202392386**

**202392386**

**A1**

# **ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ 4Н-ПИРАН-4-ОНА В КАЧЕСТВЕ СТРУКТУРИРОВАННОГО ИНГИБИТОРА СУР11А1**

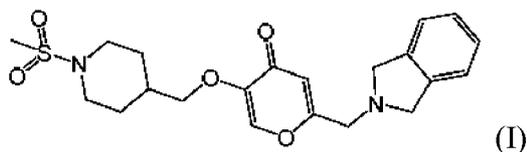
## **ОПИСАНИЕ**

### **Область техники, к которой относится настоящее изобретение**

Настоящее изобретение относится к новым твердым формам 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I) и к их получению. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие новые формы.

### **Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

Соединение 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он формулы (I) и его производные были раскрыты в международной патентной заявке WO 2018/115591. Соединение формулы (I) представляет собой селективный ингибитор фермента СУР11А1 и оказывается пригодным для использования в лечении гормонально регулируемых онкологических заболеваний, таких как рак предстательной железы и рак молочной железы.



Как правило, для изготовления фармацевтической композиции должна быть найдена форма активного ингредиента, которая имеет сбалансированные желательные свойства, такие как скорость растворения, биодоступность, сыпучесть, технологичность, фильтруемость, гигроскопичность, прессуемость и/или устойчивость при хранении. Например, оказывается желательным, чтобы форма активного ингредиента, которая имеет требуемую растворимость и биодоступность, также имела достаточную устойчивость, таким образом, чтобы она не подвергалась превращению в течение изготовления или хранения фармацевтической композиции с образованием иной формы, которая имеет иные свойства.

Таким образом, оказываются желательными одна или несколько форм соединения (I), имеющие свойства и устойчивость, которые обеспечивают крупномасштабное

производство товарного фармацевтического продукта, подходящего для лечения заболеваний, таких как рак.

### **Краткое раскрытие настоящего изобретения**

Было обнаружено, что соединение (I) может быть получено в одной или нескольких твердых формах, которые имеют необходимые свойства, в том числе устойчивость и технологичность, которые обеспечивают их использование в крупномасштабном производстве фармацевтических продуктов, таких как таблетки или капсулы.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложен 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (I) в кристаллической форме.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложен 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (I) в кристаллической форме 1.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложен 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (I) в кристаллической форме 2. Согласно следующему аспекту вышеупомянутая кристаллическая форма 2 присутствует в форме дигидрата.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложен 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (I) в кристаллической форме 3.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложен 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (I) в кристаллической форме 4.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложен 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (I) в кристаллической форме 5. Согласно следующему аспекту вышеупомянутая кристаллическая форма 5 присутствует в форме переменного гидрата.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложен 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (I) в аморфной форме.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложены практически чистые кристаллические формы 1-5 соединения (I), причем по меньшей мере 90%,

предпочтительно по меньшей мере 95%, предпочтительнее по меньшей мере 98% массы соединения (I) присутствует в вышеупомянутой кристаллической форме.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения заболеваний, где оказывается желательным ингибирование СУР11А1, в частности, способ лечения гормонально регулируемых онкологических заболеваний, таких как рак предстательной железы и рак молочной железы, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества любой из перечисленных выше твердых форм соединения (I).

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие любые из перечисленных выше твердых формы соединения (I) вместе с одним или несколькими вспомогательными веществами.

### **Краткое описание фигур**

На фиг. 1 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 1 соединения (I).

На фиг. 2 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 2 соединения (I).

На фиг. 3 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 3 соединения (I).

На фиг. 4 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 4 соединения (I).

На фиг. 5 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 5 (содержание воды 0,3-0,6) соединения (I).

На фиг. 6 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 5 (содержание воды 0,3) соединения (I).

На фиг. 7 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 5 (содержание воды 0,6) соединения (I).

На фиг. 8 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма аморфной формы соединения (I).

На фиг. 9 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 1 соединения (I).

На фиг. 10 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 2 соединения (I).

На фиг. 11 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 3 соединения (I).

На фиг. 12 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 4 соединения (I).

На фиг. 13 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 5 (содержание воды 0,3-0,6) соединения (I).

На фиг. 14 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 5 (содержание воды 0,3) соединения (I).

На фиг. 15 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы 5 (содержание воды 0,6) соединения (I).

На фиг. 16 представляет полученное с помощью сканирующего электронного микроскопа изображение (100-кратное увеличение, шкала 200 мкм) кристаллической формы 3 соединения (I).

На фиг. 17 представляет полученное с помощью сканирующего электронного микроскопа изображение (100-кратное увеличение, шкала 200 мкм) кристаллической формы 5 (содержание воды 0,3-0,6) соединения (I).

### **Подробное раскрытие настоящего изобретения**

Согласно настоящему изобретению предложен 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-он (I) в кристаллической форме.

Кристаллические формы 1-5 соединения (I) были охарактеризованы в результате исследований методом рентгеновской порошковой дифрактометрии.

Соответственно, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соединения (I), имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями  $2\theta$ , которые составляют приблизительно 4,5, 8,8, 9,0, 15,9, 17,6 и 20,5.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 2 соединения (I), имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями  $2\theta$ , которые составляют приблизительно 4,6, 7,2, 9,1, 14,8, 16,6 и 17,3.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 3 соединения (I), имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями  $2\theta$ , которые составляют приблизительно 9,2, 12,7, 14,8, 16,3, 17,0 и 21,3.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 4 соединения (I), имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями  $2\theta$ , которые составляют приблизительно 6,3, 15,7, 16,5, 19,6, 20,8 и 21,5.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 5 соединения (I), имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями  $2\theta$ , которые составляют приблизительно 9,4, 10,0, 10,5, 11,6, 13,5, 15,2, 16,5 и 20,0.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 1 соединения (I), имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями  $2\theta$ , которые составляют приблизительно 4,5, 8,8, 9,0, 15,9, 17,6, 19,6, 19,7, 20,5 и 21,3. Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 1 дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 1.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 2 соединения (I), имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями  $2\theta$ , которые составляют приблизительно 4,6, 7,2, 9,1, 10,7, 11,1, 12,1, 13,7, 14,8, 16,6, 17,0, 17,3, 17,8, 18,3, 21,7 и 22,3. Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 2 дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 2. Согласно следующему аспекту вышеупомянутая кристаллическая форма 2 присутствует в форме дигидрата.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 3 соединения (I), имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями  $2\theta$ , которые составляют приблизительно 5,0, 8,2, 9,2, 10,1, 10,8, 12,7, 14,8, 15,6, 16,3, 17,0, 17,2, 18,5, 18,9, 19,3, 20,2, 21,3 и 21,7. Согласно дополнительному аспекту кристаллическая форма 3 дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 3.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 4 соединения (I), имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями  $2\theta$ , которые составляют приблизительно 6,3, 15,7, 16,5, 17,1, 17,8, 18,2, 18,7, 19,1, 19,6, 20,8, 21,3, 21,5, 22,2, 22,9 и 27,7. Согласно дополнительному аспекту кристаллическая

форма 4 дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на фиг. 4.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложена кристаллическая форма 5 соединения (I), имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями  $2\theta$ , которые составляют приблизительно 9,4, 10,0, 10,5, 11,6, 13,5, 14,6, 15,2, 16,5, 16,9, 18,1, 18,8, 20,0, 22,3 и 23,3. Согласно следующему аспекту вышеупомянутая кристаллическая форма 5 присутствует в форме переменного гидрата.

Термин «переменный гидрат», который используется в настоящем документе, означает кристаллическую форму, в которой может содержаться различное число молекул воды без нарушения кристаллической решетки. Таким образом, такая кристаллическая форма может содержать стехиометрическое или нестехиометрическое количество молекул воды в составе своей кристаллической структуры. Как правило, кристаллическая форма 5 соединения (I) может содержать вплоть до приблизительно одной молекулы воды на одну молекулу соединения (I). В частности, кристаллическая форма 5 соединения (I) содержит от приблизительно 0,3 до приблизительно 0,6 молекулы воды на одну молекулу соединения (I).

Рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 5, в которой содержание воды составляет приблизительно 0,3-0,6, приблизительно 0,3 и приблизительно 0,6 молекулы вода на одну молекулу соединения (I), проиллюстрирована на фиг. 5, 6 и 7, соответственно. Соответственно, согласно одному аспекту, кристаллическая форма 5 дополнительно охарактеризована рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая проиллюстрирована на любой из фиг. 5, 6 и 7. Небольшие изменения в положениях пиков при сопоставлении фиг. 5, 6 и 7 обусловлены переменным, нестехиометрическим содержанием воды, внедренной в кристаллическую структуру кристаллической формы 5 переменного гидрата.

Приведенные выше положения пиков на рентгеновской порошковой дифрактограмме представляют собой значения, полученные в результате измерения с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ ). Как известно специалисту, на рентгеновской порошковой дифрактограмме положения пиков, которые упоминаются в настоящем документе, могут подвергаться вариациям, составляющим  $\pm 0,2^\circ$  для угла  $2\theta$  в зависимости от разнообразных факторов, таких как используемая температура и аппаратура для работы с образцами.

Аморфная форма соединения (I) может быть соответствующим образом получена, например, в результате измельчения соединения (I) в подходящем сосуде с последующим

нагреванием до тех пор, пока не происходит плавление. Затем расплав может быть быстро охлажден с использованием, например, жидкого азота, в результате чего получается стеклообразный аморфный материал.

Кристаллическая форма 1 соединения (I) может быть соответствующим образом получена, например, в результате растворения соединения (I) в дихлорметане, а затем осуществляли добавление антирастворитель, такой как диэтиловый эфир и выделение кристаллического продукта. В частности, кристаллическая форма 1 может быть получена в результате растворения соединения (I) в дихлорметане и добавления диэтилового эфира в условиях перемешивания, после чего осуществляется выдерживание смеси, предпочтительно при пониженной температуре, такой как 0-10°C, например, приблизительно 5°C. Соотношение диэтилового эфира и дихлорметана может составлять, например, от приблизительно 3:1 до приблизительно 5:1, например, приблизительно 4:1 по объему. Выдерживание, как правило, продолжается в течение нескольких часов, например, в течение по меньшей мере 3 часов, например, приблизительно 24 часов. Кристаллическая форма 1 может быть выделена, например, в результате фильтрования и высушена при пониженном давлении.

Кристаллическая форма 2 соединения (I) может быть соответствующим образом получена, например, в результате растворения соединения (I) в смеси воды и вспомогательного растворителя, такого как 2-пропанол, ацетон, этанол, ацетонитрил или тетрагидрофуран, после чего осуществляется охлаждение раствора, например, до 0-10°C. Охлажденную смесь предпочтительно выдерживают, как правило, в течение нескольких часов, например, в течение по меньшей мере 3 часов, например, приблизительно 24 часов, при пониженной температуре, составляющей, например, 0-10°C. Подходящее соотношение воды и вспомогательного растворителя составляет, как правило, от приблизительно 1:2 до приблизительно 2:1, например, приблизительно 1:1 по объему. Кристаллическая форма 2 может быть выделена, например, в результате фильтрования, или растворитель может быть подвергнут испарению, например, при комнатной температуре, с получением кристаллической формы 2, которая кристаллизуется, как правило, образуя игольчатые кристаллы.

В качестве альтернативы, кристаллическая форма 2 может быть получена в результате лиофилизации. Соединение (I) может быть первоначально растворено в подходящем растворителе, таком как смесь воды и вспомогательного растворителя, такого как этанол, метанол или 2-пропанол. Подходящее соотношение воды и вспомогательного растворителя составляет, как правило, от приблизительно 1:2 до приблизительно 2:1, например, приблизительно 1:1 по объему. Раствор после этого замораживается, например,

при температуре, составляющей от приблизительно  $-20^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $-40^{\circ}\text{C}$ , после чего осуществляется удаление растворителя при пониженном давлении и указанной температуре замораживания. После этого может быть выделена полученная кристаллическая форма 2.

В качестве альтернативы, кристаллическая форма 2 может быть получена в результате быстрого испарения. Например, концентрированный раствор соединения (I) в воде (например,  $0,795$  мг/мл) испаряется при пониженном давлении и повышенной температуре, которые составляют, например,  $100-200$  мбар и  $50-70^{\circ}\text{C}$ , соответственно. После этого может быть выделена полученная кристаллическая форма 2.

Кристаллическая форма 3 соединения (I) может быть соответствующим образом получена, например, в результате растворения соединения (I) в этаноле при нагревании, например, до  $60-80^{\circ}\text{C}$ . После этого раствор выдерживают для охлаждения до комнатной температуры в течение  $2-10$  часов, например, в течение  $3$  часов. Кристаллическая форма 3 может быть выделена, например, в результате фильтрования и высушена в вакууме при повышенной температуре, составляющей, например,  $40-60^{\circ}\text{C}$ . Кристаллическая форма 3 кристаллизуется, образуя, как правило, игольчатые кристаллы.

В качестве альтернативы, кристаллическая форма 3 может быть получена в результате смешивания соединения (I) с этилацетатом, после чего осуществляется нагревание, например, до  $60-80^{\circ}\text{C}$ . Затем добавляют ацетонитрил до тех пор, пока не получается прозрачный раствор. Полученный в результате раствор выдерживают для охлаждения до комнатной температуры в течение  $2-10$  часов, например, в течение  $3$  часов. Кристаллическая форма 3 может быть выделена, например, в результате фильтрования и высушена в вакууме при повышенной температуре, составляющей, например,  $40-60^{\circ}\text{C}$ .

Кристаллическая форма 4 соединения (I) может быть соответствующим образом получена, например, в результате растворения соединения (I) в смеси этанола и воды, после чего осуществляется испарение растворителя. Подходящее соотношение этанола и воды составляет от приблизительно  $90:10$  до приблизительно  $98:2$ , например, приблизительно  $96:4$ . Соответствующая концентрация соединения (I) в растворителе составляет приблизительно  $5-10$  мг/мл, например, приблизительно  $7,5$  мг/мл. Испарение растворителя может быть осуществлено, например, в результате кипения при атмосферном давлении. После этого может быть выделена полученная кристаллическая форма 4.

Кристаллическая форма 5 соединения (I) может быть соответствующим образом получена, например, в результате растворения соединения (I) в ацетоне, ацетонитриле, этилацетате, дихлорметане (DCM), метилэтилкетоне (МЕК) или нитрометане при

нагревании, например, до температуры, составляющей приблизительно 50-70°C, что обеспечивает полное растворение. После этого раствор охлаждают в течение нескольких часов, например, в течение 2 часов, а затем выдерживают при пониженной температуре, составляющей, например, 0-10°C, в течение по меньшей мере 3 часов, например, в течение приблизительно 24 часов. После выдерживания испарение растворителя осуществляют, например, при комнатной температуре, после чего осуществляют полное удаление растворителя в вакууме при повышенной температуре, составляющей, например, приблизительно 40°C. После этого может быть выделена кристаллическая форма 5, содержащий приблизительно 0,6 молекулы воды на одну молекулу соединения (I). Кристаллическая форма 5 кристаллизуется, образуя, как правило, призматические объемные кристаллы, имеющие хорошую технологичность и фильтруемость.

В качестве альтернативы, кристаллическая форма 5 может быть получена в результате растворения соединения (I) в метаноле, ацетонитриле, этилацетате или тетрагидрофуране, после чего осуществляется добавление антирастворителя, такого как диэтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, гексан или гептан. Подходящее соотношение растворителя и антирастворителя составляет от приблизительно 1:3 до приблизительно 1:5, например, приблизительно 1:4 по объему. После этого смесь соответствующим образом выдерживают при пониженной температуре, составляющей, например, 0-10°C, в том числе приблизительно 5°C, в течение нескольких часов, например, в течение по меньшей мере 3 часов, например, в течение приблизительно 24 часов. Твердый материал может быть выделен, например, в результате фильтрования и высушен с получением кристаллической формы 5, содержащей приблизительно 0,6 молекулы воды на одну молекулу соединения (I).

В качестве альтернативы, кристаллическая форма 5 может быть получена методом диффузии пара антирастворителя в результате первоначального растворения соединения (I) в подходящем растворителе, представляющем собой, например, метанол, дихлорметан (DCM), ацетон, ацетонитрил или нитрометан, при повышенной температуре, составляющей, например, приблизительно 40-60°C, что обеспечивает полное растворение. После этого раствор переносят в открытом контейнере в сосуд, содержащий подходящий антирастворитель, такой как пентан или диэтиловый эфир. Открытый контейнер хранится в закрытом сосуде при комнатной температуре или при пониженной температуре, составляющей, например, 0-10°C, в течение достаточного периода для осуществления кристаллизации, например, в течение двух недель. Полученный в результате твердый материал может быть выделен, например, посредством фильтрования и высушен с

получением кристаллической формы 5, содержащей приблизительно 0,3 молекулы воды на одну молекулу соединения (I).

В качестве альтернативы, кристаллическая форма 5 может быть получена методом диффузии пара антирастворителя в результате помещения аморфного соединения (I) в открытом контейнере в сосуд, содержащий подходящий растворитель, такой как метанол, этилацетат или ацетон. Открытый контейнер хранится в закрытом сосуде при комнатной температуре или при пониженной температуре, составляющей, например, 0-10°C, в течение достаточного периода для осуществления кристаллизации, например, в течение одной недели. Полученный в результате твердый материал может быть выделен, например, посредством фильтрования и высушен с получением кристаллической формы 5, содержащей приблизительно 0,6 молекулы воды на одну молекулу соединения (I).

Наконец, кристаллическая форма 5 может быть получена в результате реакции 5-гидрокси-2-(изоиндол-2-илметил)-4Н-пиран-4-она с (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонатом в расплавленном сульфолане в присутствии карбоната цезия при нагревании, например, при температуре 75°C, до завершения реакции. После этого смесь охлаждают, например, до температуры, составляющей приблизительно 55°C, а затем добавляют ацетон и после этого воду. Полученную в результате смесь затем охлаждают, например, до температуры, составляющей приблизительно 0-10°C, в течение нескольких часов, например, в течение 3 часов, а затем осуществляют перемешивание. Твердый материал может быть выделен, например, в результате фильтрования, после чего его промывают и высушивают в вакууме при температуре, составляющей приблизительно 40°C, с получением кристаллической формы 5, содержащей от 0,3 до 0,6 молекулы воды на одну молекулу соединения (I).

Указанные выше твердые формы соединения (I) могут быть использованы для изготовления фармацевтических дозированных форм, таких как таблетки, капсулы, порошки или суспензии, вместе с вспомогательными веществами, которые известны в технике.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими неограничительными примерами.

#### Аналитические методы

Измерения методом рентгеновской порошковой дифрактометрии были осуществлены на рентгеновском порошковом дифрактометре D8 Advance от компании Bruker при комнатной температуре с использованием наполненной медью рентгеновской трубки (40 кВ × 40 мА) в качестве источника рентгеновского излучения, CuK $\alpha$  ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ ) с фиксированной щелью расходимости 6 мм, никелевым фильтром 0,0125 мм и

первичной щелью Соллера 2,5° и одномерного детектора LynxEye с вторичной щелью Соллера 2,5°. Сбор данных осуществляли с шагом 0,02° со скоростью сканирования 0,3°/с в диапазоне 2θ от 3 до 33°.

Измерения методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) были осуществлены на приборе ДСК 823е от компании Mettler Toledo в потоке азота (80 мл/мин) при постоянной скорости нагревания 10°С/мин в перфорированных алюминиевых контейнерах.

Данные рентгеновской дифрактометрии для монокристаллов были получены на двухволновом дифрактометре SuperNova от компании Rigaku Oxford Diffraction с использованием монохроматизированного зеркалом излучения CuKα ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ ) или MoKα ( $\lambda = 0,7107 \text{ \AA}$ ). Наблюдение за получением рентгеновских данных и их исправление в зависимости от эффектов лоренцевского фактора формы линий, поляризации и поглощения были осуществлены с использованием программы CrysAlisPro. Программа Olex2 была использована для решения и уточнения кристаллической структуры, программа SHELXS97 была использована для решения структуры, и программа SHELXL была использована для полноматричного уточнения методом наименьших квадратов по  $F^2$ .

Определение воды было осуществлено с помощью кулонометрического титратора (TitroLine® 7500 KF trace от компании SI Analytics) методом Карла Фишера (KF) в типичном рабочем диапазоне содержания воды от 1 части на миллион до 5%.

### **Пример 1. Получение аморфного соединения (I)**

Приблизительно 200 мг формы 5 соединения (I) умеренно измельчали в керамическом тигле (с помощью стеклянной мешалки), а затем осуществляли нагревание при температуре 135-137°С в течение 5 минут в условиях перемешивания с помощью стеклянной мешалки до наблюдаемого плавления. Тигель с расплавом затем быстро охлаждали в жидком азоте в течение 2 минут, полученный в результате стеклообразный материал измельчали и анализировали методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Согласно этой процедуре была получена аморфная форма соединения (I).

### **Пример 2. Получение кристаллической формы 1 соединения (I) посредством добавления антирастворителя**

10 мг аморфного соединения (I) помещали в 380 мкл дихлорметана (DCM) при комнатной температуре. Смесь перемешивали со скоростью 600-1000 об/мин при комнатной температуре в течение 10-20 секунд до полного растворения. После этого 1,5 мл диэтилового эфира добавляли четырьмя порциями при комнатной температуре в

условиях непрерывного перемешивания с помощью магнитной мешалки со скоростью 600-1000 об/мин. Продолжительность перемешивания между добавляемыми порциями составляла 15 минут. Сосуды выдерживали при температуре 5°C в течение 24 часов, а затем осуществляли отделение осажденного твердого вещества посредством декантации. Полученное твердое вещество высушивали на воздухе при комнатной температуре и анализировали методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Согласно этой процедуре была получена кристаллическая форма 1 соединения (I) в порошкообразной форме. Рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 1 проиллюстрирована на фиг. 1, а основные пики перечислены в таблице 1. Анализ методом ДСК показал, что температура (начала) плавления составляет приблизительно 134°C (фиг. 9).

Таблица 1. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне  $2\theta$  до  $33^\circ$ ) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 1 соли п-толуолсульфоновой кислоты. Значение  $2\theta$  [ $^\circ$ ] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение  $d$  [ $\text{\AA}$ ] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

| $2\theta$ [ $^\circ$ ] | $d$ [ $\text{\AA}$ ] | $I/I_0$ [%] |
|------------------------|----------------------|-------------|
| 4,46                   | 19,79                | 45          |
| 8,83                   | 10,01                | 100         |
| 8,96                   | 9,87                 | 31          |
| 15,93                  | 5,56                 | 72          |
| 17,60                  | 5,04                 | 72          |
| 19,57                  | 4,53                 | 19          |
| 19,72                  | 4,50                 | 23          |
| 20,54                  | 4,32                 | 68          |
| 21,33                  | 4,16                 | 33          |
| 22,11                  | 4,02                 | 44          |
| 22,38                  | 3,97                 | 21          |
| 24,82                  | 3,58                 | 14          |
| 28,06                  | 3,18                 | 11          |
| 28,24                  | 3,16                 | 11          |

**Пример 3а. Получение кристаллической формы 2 соединения (I) в результате охлаждения и испарительной кристаллизации**

Образцы, содержащие приблизительно 30 мг кристаллической формы 3 соединения (I), взвешивали и помещали в стеклянные сосуды объемом 4 мл. Разнообразные растворители, представленные в таблице 2, добавляли порциями при комнатной температуре, и полученные в результате растворы/суспензии нагревали при температуре 60°C в течение 10 минут до получения прозрачных растворов. Все растворы выдерживали при температуре 60°C в течение следующих 20 минут, а затем осуществляли охлаждение при температуре 7°C в течение 2 часов и дополнительное выдерживание при температуре 5°C в течение 24 часов. После процедуры охлаждения испарение растворителя осуществляли при комнатной температуре в открытых сосудах. Полученные в результате твердые вещества анализировали методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Для каждого исследуемого растворителя была получена кристаллическая форма 2 соединения (I) в виде бесцветных игольчатых кристаллов. Рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 2 проиллюстрирована на фиг. 2, и основные пики перечислены в таблице 3. Анализ методом ДСК представляет температуры (начала) плавления, которые составляют приблизительно 68°C, 81°C, 134°C и 145°C (фиг. 10).

Таблица 2.

| Растворитель (об.%)          | Концентрация (мг/мл) |
|------------------------------|----------------------|
| Изопропанол/вода (50:50)     | 14,8                 |
| Ацетон/вода (50:50)          | 9,0                  |
| Этанол/вода (50:50)          | 7,3                  |
| Ацетонитрил/вода (50:50)     | 24,6                 |
| Тетрагидрофуран/вода (50:50) | 25,8                 |

Таблица 3. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2 $\theta$  до 33°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 2. Значение 2 $\theta$  [°] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение d [Å] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

| 2 $\theta$ [°] | d [Å] | I/I <sub>0</sub> [%] |
|----------------|-------|----------------------|
| 4,55           | 19,40 | 100                  |
| 7,17           | 12,33 | 23                   |
| 9,10           | 9,71  | 16                   |
| 10,69          | 8,27  | 7                    |
| 11,09          | 7,97  | 10                   |
| 12,05          | 7,34  | 12                   |
| 13,50          | 6,55  | 2                    |

|       |      |    |
|-------|------|----|
| 13,67 | 6,47 | 8  |
| 14,77 | 5,99 | 40 |
| 16,61 | 5,33 | 27 |
| 17,04 | 5,20 | 16 |
| 17,28 | 5,13 | 57 |
| 17,80 | 4,98 | 16 |
| 18,28 | 4,85 | 12 |
| 18,85 | 4,70 | 8  |
| 19,07 | 4,65 | 11 |
| 20,08 | 4,42 | 3  |
| 20,83 | 4,26 | 9  |
| 21,68 | 4,10 | 16 |
| 22,28 | 3,99 | 25 |
| 22,76 | 3,90 | 11 |
| 22,90 | 3,88 | 10 |

**Пример 3в. Получение кристаллической формы 2 соединения (I) в результате лиофилизации**

Образцы, содержащие 14-17 мг кристаллической формы 3 соединения (I), растворяли в 10-15 мл разнообразных растворителей, представленных в таблице 4. Растворы замораживали, и после этого осуществляли удаление растворителя при температуре -33°C и давлении 0,2 мбар в течение 24 часов. Полученные твердые вещества были проанализированы методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Для каждого исследуемого растворителя была получена кристаллическая форма 2 соединения (I) в виде бесцветных игольчатых кристаллов.

Таблица 4.

| Растворитель (об.%)  | Концентрация (мг/мл) |
|----------------------|----------------------|
| Этанол/вода (50:50)  | 1,5                  |
| Метанол/вода (50:50) | 1,5                  |
| Изопропанол /вода    | 1,6                  |

**Пример 3с. Получение кристаллической формы 2 соединения (I) в результате быстрого испарения**

Концентрированный раствор получали в результате растворения 15 мг кристаллической формы 3 соединения (I) в воде для достижения концентрации, составляющей 0,8 мг/мл. Растворитель испаряли при давлении 150 мбар и температуре

58°C в течение 24 часов. Полученное в результате твердое вещество анализировали методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Согласно этой процедуре была получена кристаллическая форма 2 соединения (I).

**Пример 3д. Данные рентгеновской дифрактометрии для монокристалла кристаллической формы 2**

Параметры элементарной ячейки кристаллической формы 2 соединения (I) были определены на основании данных рентгеновской дифрактометрии для монокристалла и кратко представлены ниже,  $T = 293(2)$  К, длина волны излучения  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,5418$  Å), размеры кристалла  $0,06 \times 0,06 \times 0,3$  мм<sup>3</sup>, структурная формула  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$ :

Кристаллографическая система: орторомбическая

Пространственная группа:  $Pbca$

Размеры элементарной ячейки:  $a = 15,9994(9)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $b = 7,2349(5)$  Å,  $\beta = 90^\circ$ ,  $c = 38,8286(18)$  Å,  $\gamma = 90^\circ$

Объем:  $V = 4494,6(4)$  Å<sup>3</sup>

Z: 8

Критерий согласия: 1,038

R-фактор: 0,0697

Морфология: игольчатая

**Пример 4а. Получение кристаллической формы 3 соединения (I)**

В сосуд в атмосфере азота помещали 5 г соединения (I), а затем добавляли этанол (100 мл). Смесь нагревали до 75°C. Полученный в результате прозрачный раствор выдерживали для охлаждения до комнатной температуры в течение приблизительно 3 часов. Продукт выделяли посредством фильтрования, промывали охлажденным этанолом и высушивали в вакууме при температуре 50°C с получением бесцветных игольчатых кристаллов (4,3 г). Продукт анализировали методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Согласно этой процедуре была получена кристаллическая форма 3 соединения (I). Рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 3 проиллюстрирована на фиг. 3, и основные пики перечислены в таблице 5. Анализ методом ДСК показал, что температура (начала) плавления составляет приблизительно 148°C (фиг. 11). Полученное с помощью сканирующего электронного микроскопа изображение (100-кратное увеличение, шкала 200 мкм) кристаллической формы 3 проиллюстрирована на фиг. 16.

Таблица 5. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне  $2\theta$  до  $33^\circ$ ) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 3. Значение  $2\theta$  [°]

представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение  $d$  [Å] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

| $2\theta$ [°] | $d$ [Å] | $I/I_0$ [%] |
|---------------|---------|-------------|
| 5,04          | 17,54   | 4           |
| 8,15          | 10,84   | 4           |
| 9,19          | 9,61    | 24          |
| 10,07         | 8,78    | 10          |
| 10,82         | 8,17    | 13          |
| 12,72         | 6,95    | 10          |
| 14,80         | 5,98    | 19          |
| 15,64         | 5,66    | 6           |
| 16,28         | 5,44    | 85          |
| 17,02         | 5,21    | 11          |
| 17,21         | 5,15    | 100         |
| 18,50         | 4,79    | 22          |
| 18,90         | 4,69    | 9           |
| 19,34         | 4,59    | 22          |
| 19,99         | 4,44    | 4           |
| 20,22         | 4,39    | 14          |
| 21,27         | 4,17    | 33          |
| 21,70         | 4,09    | 10          |
| 22,65         | 3,92    | 9           |
| 23,19         | 3,83    | 9           |
| 23,40         | 3,80    | 5           |
| 24,13         | 3,68    | 8           |
| 25,39         | 3,50    | 10          |
| 25,92         | 3,43    | 6           |
| 26,57         | 3,35    | 12          |

**Пример 4в. Альтернативный способ получения кристаллической формы 3 соединения (I)**

В сосуд в атмосфере азота помещали 5 г соединения (I), а затем добавляли этилацетат (50 мл). Смесь нагревали до 75°C. Ацетонитрил добавляли до тех пор, пока не был получен прозрачный раствор (10 мл). Полученный в результате прозрачный раствор выдерживали для охлаждения до комнатной температуры в течение приблизительно 3

часов. Продукт выделяли посредством фильтрования, промывали охлажденным этанолом и высушивали в вакууме при температуре 50°C с получением бесцветных игольчатых кристаллов (3,9 г). Продукт анализировали методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Согласно этой процедуре была получена кристаллическая форма 3 соединения (I).

**Пример 4с. Данные рентгеновской дифрактометрии для монокристалла кристаллической формы 3**

Параметры элементарной ячейки кристаллической формы 3 соединения (I) были определены на основании данных рентгеновской дифрактометрии для монокристалла и кратко представлены ниже,  $T = 293(2)$  К, длина волны излучения  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,5418$  Å), структурная формула  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ :

Кристаллографическая система: моноклинная

Пространственная группа:  $P2_1/c$

Размеры элементарной ячейки:  $a = 5,2064(3)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $b = 11,4528(7)$  Å,  $\beta = 90^\circ$ ,  $c = 35,0457(19)$  Å,  $\gamma = 90^\circ$

Объем:  $V = 2089,7(2)$  Å<sup>3</sup>

Z: 4

Критерий согласия: 2,781

R-фактор: 0,1955

Морфология: игольчатая

**Пример 5. Получение кристаллической формы 4 соединения (I) в результате быстрого испарения**

Концентрированный раствор был получен в результате растворения 20 мг кристаллической формы 3 соединения (I) в смеси этанола и воды в соотношении 96:4 по объему для достижения концентрации 7,5 мг/мл. Растворитель испарялся в процессе кипения при температуре 80°C и атмосферном давлении. Полученное в результате твердое вещество анализировали методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Согласно этой процедуре была получена кристаллическая форма 4 соединения (I) в порошкообразной форме. Рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 4 проиллюстрирована на фиг. 4, и основные пики перечислены в таблице 6. Анализ методом ДСК показал, что температура (начала) плавления составляет приблизительно 144°C (фиг. 12).

Таблица 6. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне  $2\theta$  до  $33^\circ$ ) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 4. Значение  $2\theta$  [°]

представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение  $d$  [Å] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

| 2 $\theta$ [°] | $d$ [Å] | I/I <sub>0</sub> [%] |
|----------------|---------|----------------------|
| 6,31           | 13,99   | 35                   |
| 12,71          | 6,96    | 7                    |
| 13,72          | 6,45    | 7                    |
| 15,68          | 5,65    | 89                   |
| 16,46          | 5,38    | 56                   |
| 17,11          | 5,18    | 16                   |
| 17,82          | 4,97    | 36                   |
| 18,18          | 4,88    | 18                   |
| 18,47          | 4,80    | 11                   |
| 18,69          | 4,74    | 31                   |
| 19,12          | 4,64    | 12                   |
| 19,58          | 4,53    | 58                   |
| 19,92          | 4,45    | 12                   |
| 20,81          | 4,27    | 51                   |
| 21,32          | 4,17    | 12                   |
| 21,49          | 4,13    | 100                  |
| 22,24          | 3,99    | 39                   |
| 22,93          | 3,88    | 16                   |
| 25,36          | 3,51    | 11                   |
| 25,96          | 3,43    | 8                    |
| 27,22          | 3,27    | 12                   |
| 27,36          | 3,26    | 8                    |
| 27,66          | 3,22    | 10                   |
| 28,01          | 3,18    | 6                    |
| 29,49          | 3,03    | 4                    |

**Пример 6а. Получение кристаллической формы 5 (содержание воды 0,3-0,6) соединения (I)**

В сосуд в атмосфере азота помещали расплавленный сульфолан (250 мл), а затем добавляли 5-гидрокси-2-(изоиндол-2-илметил)-4Н-пирин-4-он (50 г), (1-метилсульфонил)-пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (64,1 г) и карбонат цезия (80 г). Смесь нагревали до температуры, составляющей приблизительно 75°C, и выдерживали в течение 4 часов.

Смесь охлаждали до 55°C, после чего добавляли ацетон (125 мл), а затем добавляли воду (250 мл), выдерживая при этом температуру, превышающую 50°C. Смесь перемешивали в течение 15 минут. Полученную в результате смесь охлаждали до 5°C в течение 3 часов и перемешивали в течение 2 часов перед фильтрованием. Продукт промывали водой (50 мл) и изопропанолом (50 мл), а затем осуществляли высушивание в вакууме при температуре 40°C с получением 66,9 г продукта, представляющего собой призматические объемные кристаллы, имеющие хорошую технологичность и фильтруемость. Полученное в результате твердое вещество анализировали методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Согласно этой процедуре была получена кристаллическая форма 5 соединения (I). Анализ по методу Карла Фишер с использованием кулонометрического титратора продемонстрировал, что содержание воды составляло от приблизительно 0,3 до приблизительно 0,6 молекулы воды на одну молекулу соединения (I) в кристаллической решетке. Рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 5 (содержание воды 0,3-0,6) проиллюстрирована на фиг. 5, и основные пики перечислены в таблице 7. Анализ методом ДСК продемонстрировал, что температура (начала) плавления составляла приблизительно 136°C (фиг. 13). Полученное с помощью сканирующего электронного микроскопа изображение (100-кратное увеличение, шкала 200 мкм) кристаллической формы 5 (содержание воды 0,3-0,6) проиллюстрировано на фиг. 16.

Таблица 7. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2 $\theta$  до 33°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 5 (содержание воды 0,3-0,6). Значение 2 $\theta$  [°] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение d [Å] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

| 2 $\theta$ [°] | d [Å] | I/I <sub>0</sub> [%] |
|----------------|-------|----------------------|
| 9,44           | 9,36  | 28                   |
| 10,04          | 8,81  | 6                    |
| 10,54          | 8,38  | 7                    |
| 11,64          | 7,60  | 19                   |
| 13,48          | 6,56  | 48                   |
| 14,76          | 6,00  | 100                  |
| 15,15          | 5,84  | 16                   |
| 16,10          | 5,50  | 14                   |
| 16,53          | 5,36  | 24                   |
| 16,90          | 5,24  | 27                   |

|       |      |    |
|-------|------|----|
| 17,20 | 5,15 | 10 |
| 18,22 | 4,87 | 18 |
| 18,78 | 4,72 | 39 |
| 19,17 | 4,63 | 3  |
| 19,99 | 4,44 | 40 |
| 20,76 | 4,28 | 4  |
| 21,09 | 4,21 | 14 |
| 21,35 | 4,16 | 11 |
| 21,72 | 4,09 | 16 |
| 22,37 | 3,97 | 66 |
| 23,22 | 3,83 | 10 |
| 23,42 | 3,80 | 17 |
| 24,43 | 3,64 | 4  |
| 24,83 | 3,58 | 11 |
| 25,16 | 3,54 | 3  |
| 26,08 | 3,41 | 10 |
| 26,56 | 3,35 | 2  |
| 27,32 | 3,26 | 7  |
| 29,11 | 3,07 | 11 |
| 29,68 | 3,01 | 6  |

**Пример 6в. Получение кристаллической формы 5 (содержание воды 0,3) соединения (I) посредством диффузии пара антирастворителя**

20 мг соединения (I) помещали в 400-3000 мкл разнообразных растворителей, перечисленных в таблице 8. Смесь перемешивали со скоростью 600-1000 об/мин при комнатной температуре в течение 10-15 секунд и нагревали при температуре 50°C в течение не более 10 минут в случае необходимости для обеспечения полного растворения. Сосуды объемом 4 мл, содержащие концентрированный прозрачный раствор, устанавливали в сосуды объемом 20 мл, содержащие 2-10 мл антирастворителя, который представлен в таблице 3. После этого сосуды объемом 20 мл закрывали и выдерживали при 5°C или при комнатной температуре в течение 2 недель. Затем сосуды объемом 20 мл открывали, сосуды объемом 4 мл извлекали, и содержащиеся в них полученные твердые вещества декантировали, высушивали на воздухе при комнатной температуре и анализировали методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. При использовании каждого исследованного сочетания растворителя и антирастворителя была получена

кристаллическая форма 5, представляющая собой призматические объемные кристаллы, которые проявляли хорошую технологичность и фильтруемость. Анализ по методу Карла Фишера продемонстрировал, что содержание воды составляло приблизительно 0,3 молекулы воды на одну молекулу соединения (I) в кристаллической решетке. Рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 5 (содержание воды 0,3) проиллюстрирована на фиг. 6, и основные пики перечислены в таблице 9. Анализ методом ДСК показал, что температура (начала) плавления составляла приблизительно 139°C (фиг. 14).

Таблица 8.

| Растворитель | Концентрация (мг/мл) | Максимальная температура | Температура диффузии пара | Антирастворитель |
|--------------|----------------------|--------------------------|---------------------------|------------------|
| Метанол      | 20                   | 50°C                     | 5°C                       | Пентан           |
| Метанол      | 20                   | 50°C                     | 5°C                       | Диэтиловый эфир  |
| Дихлорметан  | 51,3                 | Комнатная температура    | 5°C                       | Пентан           |
| Дихлорметан  | 51,5                 | Комнатная температура    | 5°C                       | Диэтиловый эфир  |
| Ацетон       | 6,8                  | Комнатная температура    | 5°C                       | Пентан           |
| Ацетон       | 6,7                  | Комнатная температура    | 5°C                       | Диэтиловый эфир  |
| Ацетонитрил  | 10,3                 | Комнатная температура    | Комнатная температура     | Диэтиловый эфир  |
| Нитрометан   | 20,3                 | Комнатная температура    | Комнатная температура     | Пентан           |

Таблица 9. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне  $2\theta$  до  $33^\circ$ ) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 5 (содержание воды 0,3). Значение  $2\theta$  [ $^\circ$ ] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение  $d$  [ $\text{\AA}$ ] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

| $2\theta$ [ $^\circ$ ] | $d$ [ $\text{\AA}$ ] | $I/I_0$ [%] |
|------------------------|----------------------|-------------|
| 9,37                   | 9,43                 | 11          |
| 9,97                   | 8,86                 | 8           |
| 10,50                  | 8,42                 | 12          |

|       |      |     |
|-------|------|-----|
| 11,61 | 7,61 | 41  |
| 13,51 | 6,55 | 50  |
| 14,64 | 6,05 | 73  |
| 15,15 | 5,85 | 25  |
| 15,42 | 5,74 | 5   |
| 16,13 | 5,49 | 21  |
| 16,51 | 5,37 | 48  |
| 16,86 | 5,25 | 32  |
| 17,19 | 5,15 | 17  |
| 18,12 | 4,89 | 38  |
| 18,78 | 4,72 | 14  |
| 19,21 | 4,62 | 6   |
| 19,97 | 4,44 | 100 |
| 20,79 | 4,27 | 4   |
| 21,06 | 4,21 | 23  |
| 21,41 | 4,15 | 22  |
| 21,65 | 4,10 | 24  |
| 21,88 | 4,06 | 4   |
| 22,10 | 4,02 | 12  |
| 22,26 | 3,99 | 62  |
| 23,32 | 3,81 | 45  |
| 24,51 | 3,63 | 6   |
| 24,91 | 3,57 | 13  |
| 25,92 | 3,43 | 21  |
| 26,05 | 3,42 | 8   |
| 26,22 | 3,40 | 4   |
| 26,51 | 3,36 | 4   |
| 27,31 | 3,26 | 16  |
| 27,82 | 3,20 | 14  |
| 28,09 | 3,17 | 8   |
| 29,11 | 3,07 | 15  |
| 29,45 | 3,03 | 5   |
| 29,77 | 3,00 | 5   |

**Пример 6с. Данные рентгеновской дифрактометрии для монокристалла кристаллической формы 5 (содержание воды 0,3)**

Параметры элементарной ячейки кристаллической формы 5 соединения (I) были определены на основании данных рентгеновской дифрактометрии для монокристалла и кратко представлены ниже,  $T = 293(2)$  К, длина волны излучения  $\text{MoK}\alpha$  ( $\lambda = 0,7107$  Å), структурная формула  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ , 0,29(O):

Кристаллографическая система: моноклинная

Пространственная группа:  $P2_1/n$

Размеры элементарной ячейки:  $a = 12,2311(3)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $b = 13,0812(4)$  Å,  $\beta = 96,475(3)^\circ$ ,  $c = 13,2178(4)$  Å,  $\gamma = 90^\circ$

Объем:  $V = 2101,32(10)$  Å<sup>3</sup>

Z: 4

Критерий согласия: 1,052

R-фактор: 0,0462

Морфология: призматическая

**Пример 6d. Получение кристаллической формы 5 (содержание воды 0,6) соединения (I) в результате добавления антирастворителя**

Образцы, содержащие 10 мг аморфного соединения (I), помещали в разнообразные растворители, перечисленные в таблице 10, при комнатной температуре. Смеси перемешивали со скоростью 600-1000 об/мин при комнатной температуре в течение 10-20 секунд до полного растворения. После этого разнообразные антирастворители, перечисленные в таблице 4, добавляли четырьмя порциями при комнатной температуре в условия непрерывного перемешивания с помощью магнитной мешалки со скоростью 600-1000 об/мин. Продолжительность перемешивания между добавляемыми порциями составляла 15 минут. Сосуды выдерживали при температуре 5°C в течение 24 часов, а затем осуществляли отделение осажденного твердого вещества посредством декантации. В экспериментах без осаждения растворители испарялись при комнатной температуре в открытых сосудах или высушивали при пониженном давлении (200 мбар) и температуре 40°C. Для каждого исследованного сочетания растворителя и антирастворителя была получена кристаллическая форма, представляющая собой призматические объемные кристаллы, которые проявляли хорошую технологичность и фильтруемость. Анализ по методу Карла Фишера продемонстрировал, что содержание воды составляло приблизительно 0,6 молекулы воды на одну молекулу соединения (I) в кристаллической решетке. Рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллической формы 5 (содержание воды 0,6) проиллюстрирована на фиг. 7, и основные пики перечислены в

таблице 11. Анализ методом ДСК показал, что температура (начала) плавления составляла приблизительно 133°C (Фиг. 15).

Таблица 10.

| Растворитель (S) | Концентрация (мг/мл) | Антирастворитель (AS)     | Конечное объемное соотношение S:AS |
|------------------|----------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Метанол          | 5,7                  | Диэтиловый эфир           | 1:4                                |
| Ацетонитрил      | 26,25                | Метил-трет-бутиловый эфир | 1:4*                               |
| Этилацетат       | 5,0                  | Гексан                    | 1:4                                |
| Тetraгидрофуран  | 10,0                 | Гептан                    | 1:4                                |

\*Отсутствие первоначального осаждения

Таблица 11. Рентгеновская порошковая дифрактограмма: отражения (в диапазоне 2 $\theta$  до 33°) и интенсивности (нормированные) кристаллической формы 5 (содержание воды 0,6). Значение 2 $\theta$  [°] представляет собой дифракционный угол в градусах, и значение d [Å] представляет собой соответствующее расстояние в ангстремах между плоскостями кристаллической решетки.

| 2 $\theta$ [°] | d [Å] | I/I <sub>0</sub> [%] |
|----------------|-------|----------------------|
| 9,42           | 9,38  | 12                   |
| 9,97           | 8,87  | 11                   |
| 10,48          | 8,43  | 12                   |
| 11,58          | 7,64  | 60                   |
| 13,58          | 6,52  | 62                   |
| 14,49          | 6,11  | 55                   |
| 15,20          | 5,82  | 32                   |
| 15,43          | 5,74  | 7                    |
| 16,01          | 5,53  | 6                    |
| 16,18          | 5,47  | 21                   |
| 16,52          | 5,36  | 78                   |
| 16,76          | 5,29  | 35                   |
| 17,19          | 5,15  | 21                   |
| 18,00          | 4,92  | 42                   |
| 18,76          | 4,73  | 17                   |
| 19,23          | 4,61  | 6                    |
| 20,05          | 4,42  | 100                  |
| 20,93          | 4,24  | 14                   |

|       |      |    |
|-------|------|----|
| 21,07 | 4,21 | 20 |
| 21,55 | 4,12 | 39 |
| 21,68 | 4,10 | 16 |
| 22,11 | 4,02 | 58 |
| 22,42 | 3,96 | 5  |
| 23,18 | 3,83 | 61 |
| 24,59 | 3,62 | 12 |
| 24,98 | 3,56 | 18 |
| 25,21 | 3,53 | 6  |
| 25,36 | 3,51 | 7  |
| 25,74 | 3,46 | 21 |
| 26,06 | 3,42 | 7  |
| 26,25 | 3,39 | 6  |
| 26,43 | 3,37 | 5  |
| 27,27 | 3,27 | 10 |
| 27,84 | 3,20 | 10 |
| 28,05 | 3,18 | 8  |
| 29,09 | 3,07 | 19 |
| 29,36 | 3,04 | 9  |
| 29,83 | 2,99 | 6  |

**Пример 6е. Получение кристаллической формы 5 (содержание воды 0,6) соединения (I) в результате охлаждения и испарительной кристаллизации**

Образцы, содержащие 10 мг аморфного соединения (I), помещали в разнообразные растворители, которые перечислены в таблице 12, при комнатной температуре. Смеси перемешивали со скоростью 600-1000 об/мин при комнатной температуре, а затем осуществляли нагревание при температуре 60°C в течение 30 минут, чтобы обеспечить полное растворение. После этого растворы охлаждали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем осуществляли выдерживание при температуре 5°C в течение 24 часов. После периода выдерживания испарение растворителя осуществляли при комнатной температуре в открытых сосудах в течение 6-7 часов, а затем осуществляли полное удаление растворителя при пониженном давлении (200 мбар) и температуре 40°C в течение 24 часов. Для каждого исследованного растворителя была получена кристаллическая форма 5 (содержание воды 0,6) соединения (I).

Таблица 12.

| Растворитель         | Концентрация (мг/мл) |
|----------------------|----------------------|
| Ацетон               | 16,8                 |
| Ацетонитрил          | 49,5                 |
| Этилацетат           | 3,3                  |
| Дихлорметан (DCM)    | 50,0                 |
| Метилэтилкетон (МЕК) | 10,3                 |
| Нитрометан           | 51,5                 |

**Пример 6f. Получение кристаллической формы 5 (содержание воды 0,6) соединения (I) в результате диффузии пара**

Образцы, содержащие 10 мг аморфного соединения (I), помещали в сосуды объемом 4 мл, которые затем устанавливали в открытом виде в сосуды объемом 20 мл, содержащий 2 мл растворителя. Исследованные растворители представляли собой метанол, этилацетат и ацетон. После этого сосуды объемом 20 мл закрывали и выдерживали при 5°C в течение 1 недели. Затем сосуды объемом 20 мл открывали, сосуды объемом 4 мл извлекали, и содержащиеся в них полученные твердые вещества декантировали, высушивали на воздухе при комнатной температуре и анализировали методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. Для каждого исследованного растворителя была получена кристаллическая форма 5 (содержание воды 0,6) соединения (I).

**Пример 7. Суспензионный эксперимент с кристаллической формой 5 (содержание воды 0,3-0,6) соединения (I)**

Образцы, содержащие 20 мг кристаллической формы 5 (содержание воды 0,3-0,6) соединения (I), помещали в 300 мкл разнообразных растворителей, которые перечислены в таблице 13, при комнатной температуре или при 40°C в условиях перемешивания с помощью магнитной мешалки со скоростью 600-1000 об/мин. Полученные в результате суспензии выдерживали в течение 1 недели при соответствующих температурах. После периода выдерживания образцы выделяли, высушивали на воздухе при комнатной температуре и анализировали методом рентгеновской порошковой дифрактометрии. После выдерживания образцы представляли собой кристаллическую форму 5 (содержание воды 0,3) соединения (I). Таким образом, форма 5 проявляла устойчивость в условиях пониженной активности воды.

Таблица 13.

| Растворитель (об.%) | Концентрация (мг/мл) | Температура           |
|---------------------|----------------------|-----------------------|
| Метанол/вода (95:5) | 67,7                 | Комнатная температура |

|                              |      |                       |
|------------------------------|------|-----------------------|
| Этанол/вода (93:7)           | 66,3 | Комнатная температура |
| Этанол/вода (80:20)          | 66,7 | Комнатная температура |
| Тetraгидрофуран/вода (50:50) | 67,7 | Комнатная температура |
| Ацетонитрил/вода (50:50)     | 67,0 | Комнатная температура |
| Ацетон/вода (50:50)          | 67,3 | Комнатная температура |
| Этилацетат                   | 68,3 | Комнатная температура |
| Тetraгидрофуран (THF)        | 6,3  | 40°C                  |

**Пример 8. Превращение кристаллической формы 4 в кристаллическую форму**

**3**

Кристаллическую форму 4 соединения (I) выдерживали при комнатной температуре в закрытом контейнере. Через две недели твердый материал повторно анализировали методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что он содержал смесь кристаллической формы 4 и кристаллической формы 3, что свидетельствовало о превращении формы 4 в форму 3.

**Пример 9. Превращение кристаллической формы 3 в кристаллическую форму**

**2**

25-30 мг кристаллической формы 3 соединения (I) измельчали с добавлением 80 мкл воды с использованием шаровой мельницы Retsch. Добавление воды осуществляли двумя порциями, причем полное время измельчения составляло 1,5 часа, и частота составляла 30 Гц. После истечения времени измельчения отбирали твердые образцы, которые анализировали методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и было обнаружено, что они содержали кристаллическую форму 2, что свидетельствовало о превращении формы 3 в форму 2.

**ФОРМУЛА ИЗОБРАТЕНИЯ**

1. Соединение, которое представляет собой кристаллическую форму 1 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I), имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями  $2\theta$  ( $\pm 0,2$ ), которые составляют 4,5, 8,8, 9,0, 15,9, 17,6 и 20,5.

2. Соединение по п. 1, у которого кристаллическая форма 1 имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями  $2\theta$  ( $\pm 0,2$ ), которые составляют 4,5, 8,8, 9,0, 15,9, 17,6, 19,6, 19,7, 20,5 и 21,3.

3. Соединение, которое представляет собой кристаллическую форму 2 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I), имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями  $2\theta$  ( $\pm 0,2$ ), которые составляют 4,6, 7,2, 9,1, 14,8, 16,6 и 17,3.

4. Соединение по п. 3, у которого кристаллическая форма 2 имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями  $2\theta$  ( $\pm 0,2$ ), которые составляют 4,6, 7,2, 9,1, 10,7, 11,1, 12,1, 13,7, 14,8, 16,6, 17,0, 17,3, 17,8, 18,3, 21,7 и 22,3.

5. Соединение по п. 3 или 4, у которого кристаллическая форма 2 имеет следующие параметры элементарной ячейки при  $T = 293(2)$  К:

Кристаллографическая система: орторомбическая

Пространственная группа:  $Pbca$

Размеры элементарной ячейки:  $a = 15,9994(9)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $b = 7,2349(5)$  Å,  $\beta = 90^\circ$ ,  $c = 38,8286(18)$  Å,  $\gamma = 90^\circ$

Объем:  $V = 4494,6(4)$  Å<sup>3</sup>

Z: 8

6. Соединение, которое представляет собой кристаллическую форму 3 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I), имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями  $2\theta$  ( $\pm 0,2$ ), которые составляют 9,2, 12,7, 14,8, 16,3, 17,0 и 21,3.

7. Соединение по п. 6, у которого кристаллическая форма 3 имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах

значениями 2 5,0, 8,2, 9,2, 10,1, 10,8, 12,7, 14,8, 15,6, 16,3, 17,0, 17,2, 18,5, 18,9, 19,3, 20,2, 21,3 и 21,7.

8. Соединение по п. 6 или 7, у которого кристаллическая форма 3 имеет следующие параметры элементарной ячейки при  $T = 293(2)$  К:

Кристаллографическая система: моноклинная

Пространственная группа:  $P2_1/c$

Размеры элементарной ячейки:  $a = 5,2064(3)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $b = 11,4528(7)$  Å,  $\beta = 90^\circ$ ,  $c = 35,0457(19)$  Å,  $\gamma = 90^\circ$

Объем:  $V = 2089,7(2)$  Å<sup>3</sup>

Z: 4

9. Соединение, которое представляет собой кристаллическую форму 4 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I), имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями  $2\theta (\pm 0,2)$ , которые составляют 6,3, 15,7, 16,5, 19,6, 20,8 и 21,5.

10. Соединение по п. 9, у которого кристаллическая форма 4 имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями  $2\theta (\pm 0,2)$ , которые составляют 6,3, 15,7, 16,5, 17,1, 17,8, 18,2, 18,7, 19,1, 19,6, 20,8, 21,3, 21,5, 22,2, 22,9 и 27,7.

11. Соединение, которое представляет собой кристаллическую форму 5 2-(изоиндолин-2-илметил)-5-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метокси)-4Н-пиран-4-она (I), имеющую рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями  $2\theta (\pm 0,2)$ , которые составляют 9,4, 10,0, 10,5, 11,6, 13,5, 15,2, 16,5 и 20,0.

12. Соединение по п. 11, у которого кристаллическая форма 5 имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, выраженными в градусах значениями  $2\theta (\pm 0,2)$ , которые составляют 9,4, 10,0, 10,5, 11,6, 13,5, 14,6, 15,2, 16,5, 16,9, 18,1, 18,8, 20,0, 22,3 и 23,3.

13. Соединение по п. 11 или 12, у которого кристаллическая форма 5 имеет следующие параметры элементарной ячейки при  $T = 293(2)$  К:

Кристаллографическая система: моноклинная

Пространственная группа:  $P2_1/n$

Размеры элементарной ячейки:  $a = 12,2311(3)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $b = 13,0812(4)$  Å,  $\beta = 96,475(3)^\circ$ ,  $c = 13,2178(4)$  Å,  $\gamma = 90^\circ$

Объем:  $V = 2101,32(10)$  Å<sup>3</sup>

Z: 4

14. Способ получения соединения по п. 1 или 2, включающий растворение соединения (I) в дихлорметане, введение смеси в контакт с диэтиловым эфиром и выделение кристаллического продукта.

15. Способ получения соединения по п. 3, 4 или 5, включающий растворение соединения (I) в смеси воды и 2-пропанола, ацетоне, этаноле, ацетонитриле или тетрагидрофуране, охлаждение смеси и выделение кристаллического продукта.

16. Способ получения соединения по п. 6, 7 или 8, включающий растворение соединения (I) в этаноле или в смеси этилацетата и ацетонитрила, охлаждение смеси и выделение кристаллического продукта.

17. Способ получения соединения по п. 9 или 10, включающий растворение соединения (I) в смеси этанола и воды, испарение растворителя и выделение кристаллического продукта.

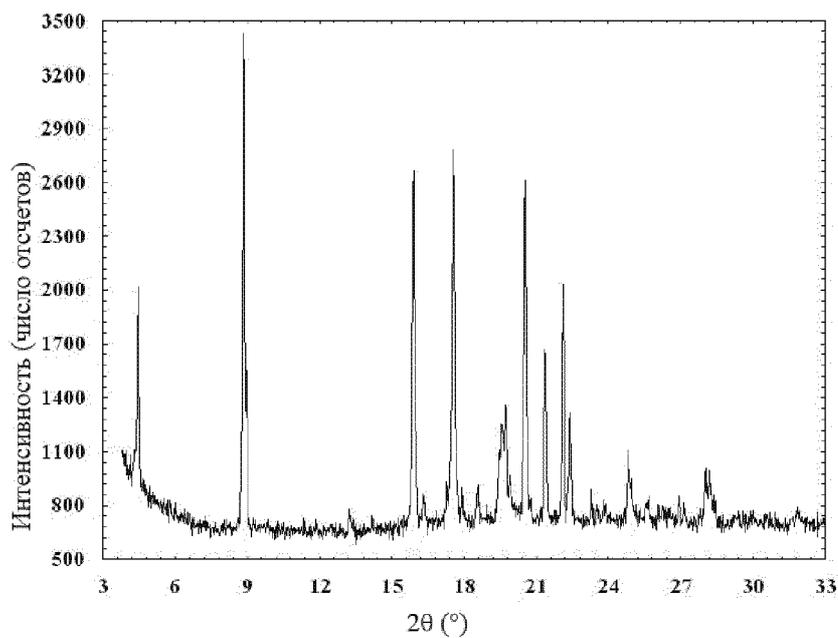
18. Способ получения соединения по п. 11, 12 или 13, включающий реакцию 5-гидрокси-2-(изоиндол-2-илметил)-4Н-пиран-4-она с (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонатом в расплавленном сульфолане в присутствии карбоната цезия при нагревании, добавление ацетона, а затем воды, охлаждение смеси и выделение кристаллического продукта.

19. Способ получения соединения по п. 11, 12 или 13, включающий растворение соединения (I) в ацетоне, ацетонитриле, этилацетате, дихлорметане (DCM), метилэтилкетоне (МЕК) или нитрометане, охлаждение смеси, испарение растворителя и выделение кристаллического продукта.

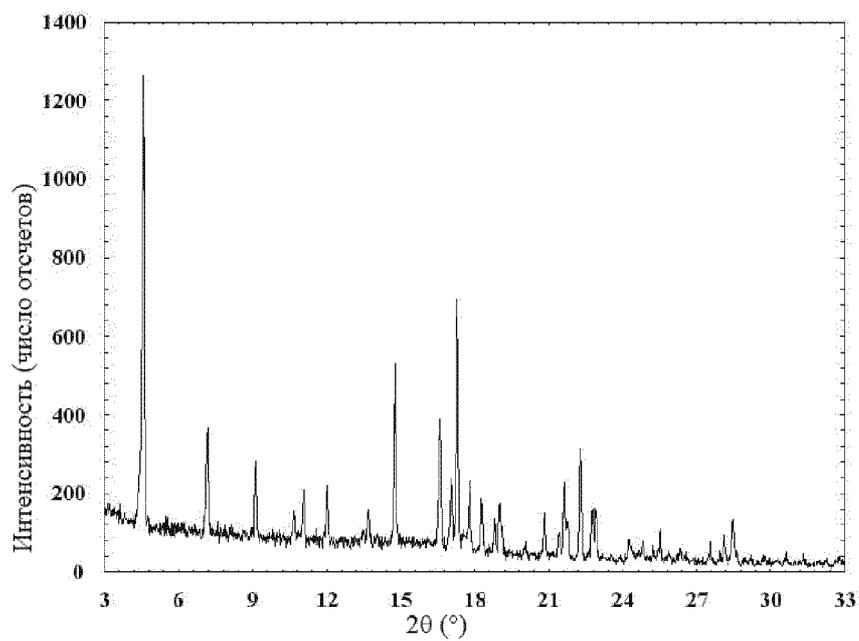
20. Способ получения соединения по п. 11, 12 или 13, включающий растворение соединения (I) в метаноле, ацетонитриле, этилацетате или тетрагидрофуране, введение смеси в контакт с диэтиловым эфиром, метил-трет-бутиловым эфиром, гексаном или гептаном и выделение кристаллического продукта.

21. Фармацевтическая дозированная форма, содержащая соединение по любому из пп. 1-13.

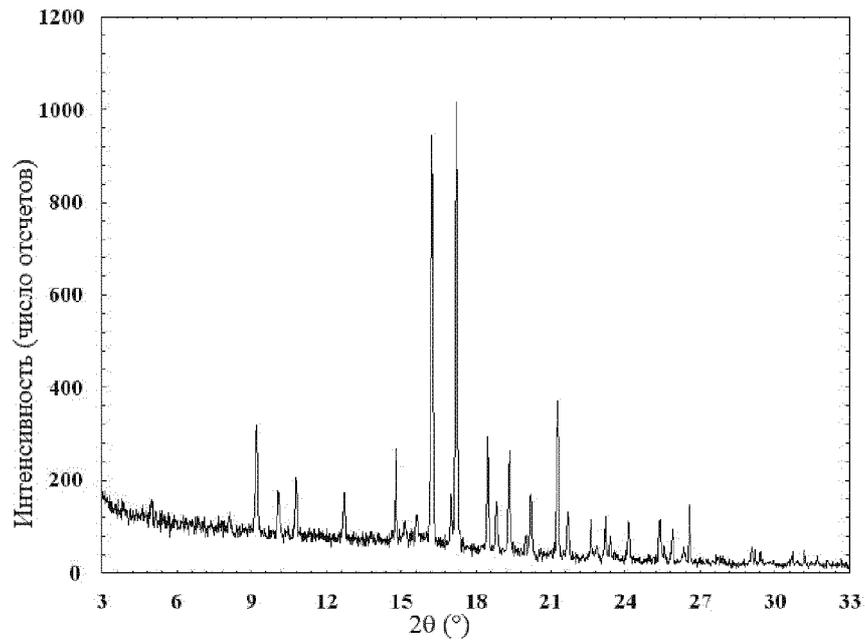
22. Соединение по любому из пп. 1-13 для использования в лечении гормонально регулируемых онкологических заболеваний, таких как рак предстательной железы и рак молочной железы.



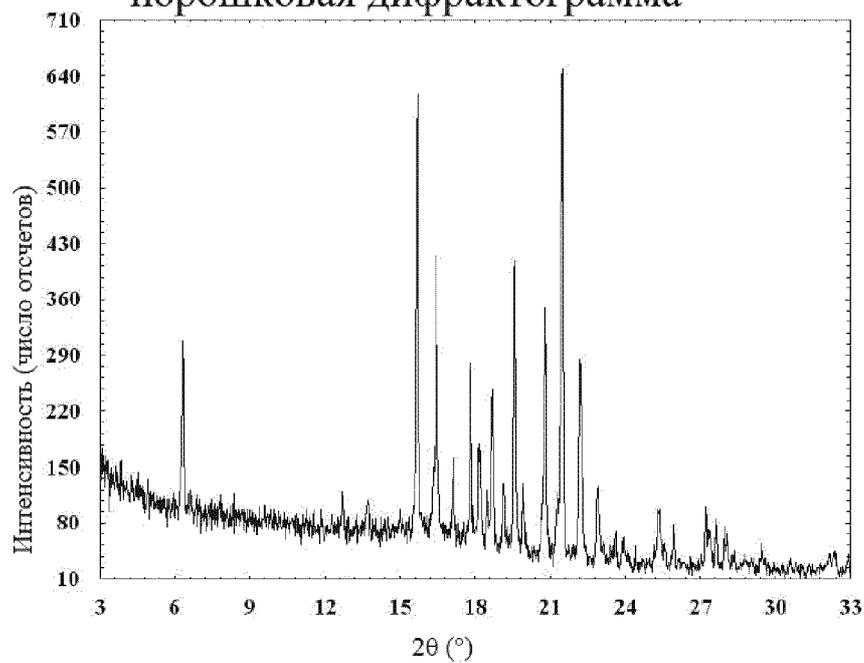
Фиг. 1. Форма 1: рентгеновская порошковая дифрактограмма



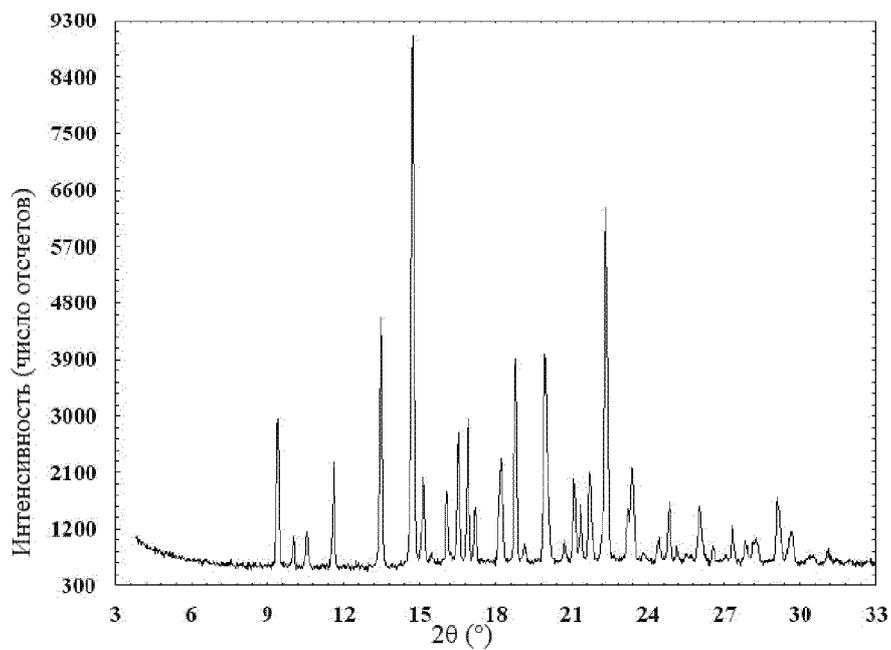
Фиг. 2. Форма 2: рентгеновская порошковая дифрактограмма



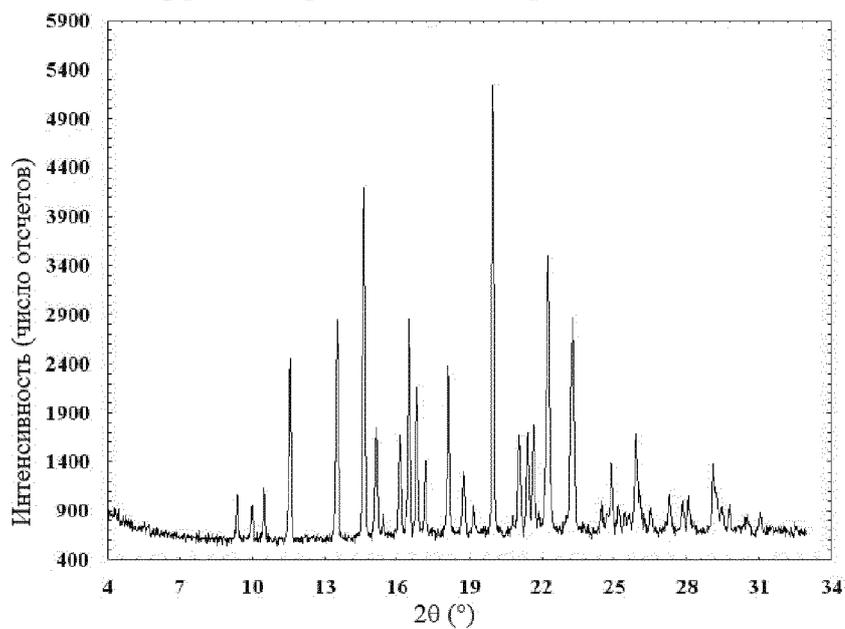
Фиг. 3. Форма 3: рентгеновская порошковая дифрактограмма



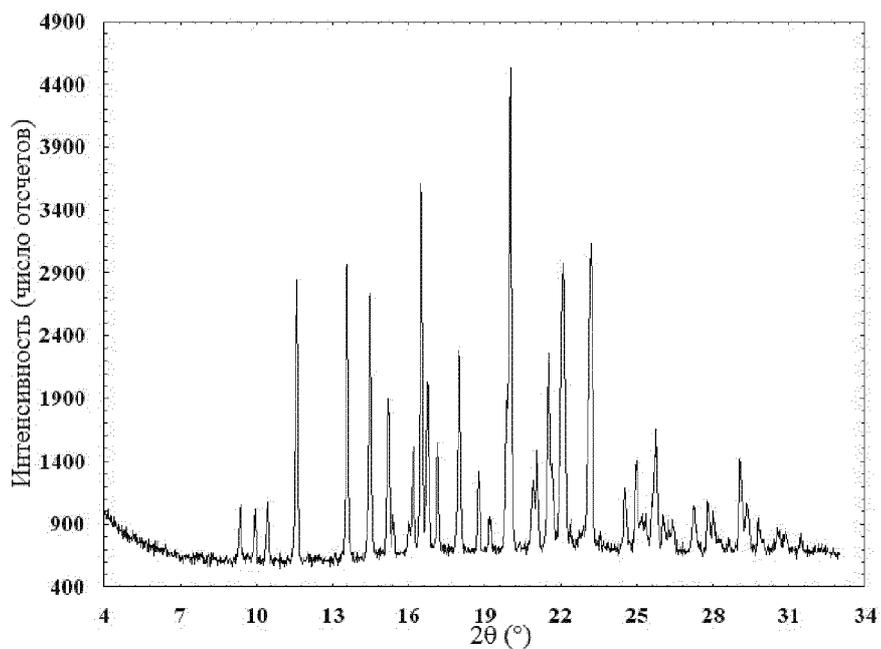
Фиг. 4. Форма 4: рентгеновская порошковая дифрактограмма



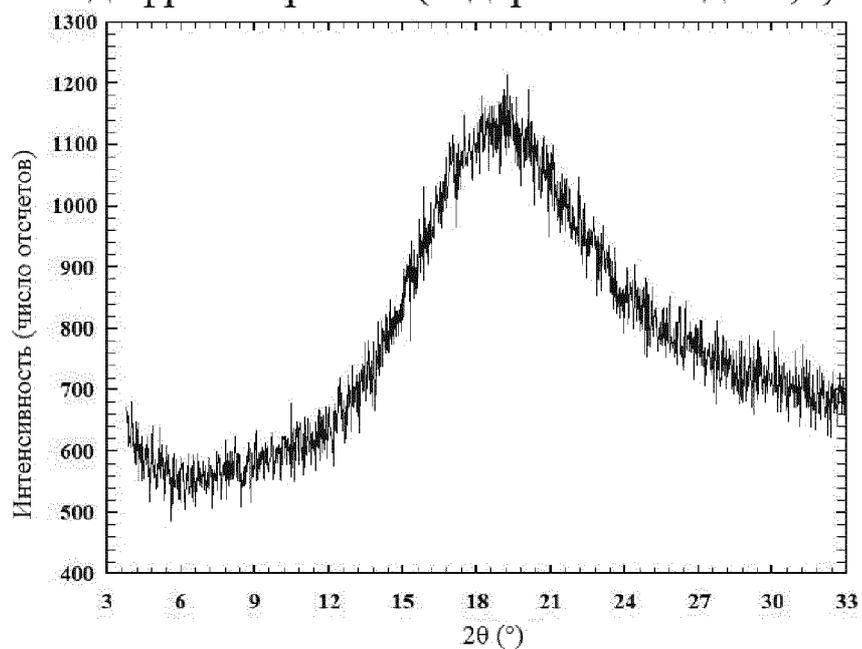
Фиг. 5. Форма 5: рентгеновская порошковая дифрактограмма (содержание воды 0,3-0,6)



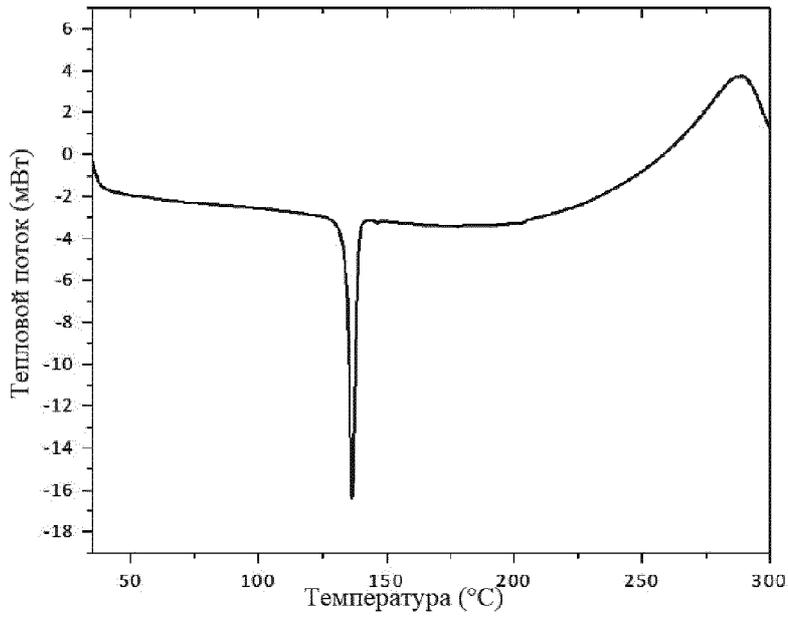
Фиг. 6. Форма 5: рентгеновская порошковая дифрактограмма (содержание воды 0,3)



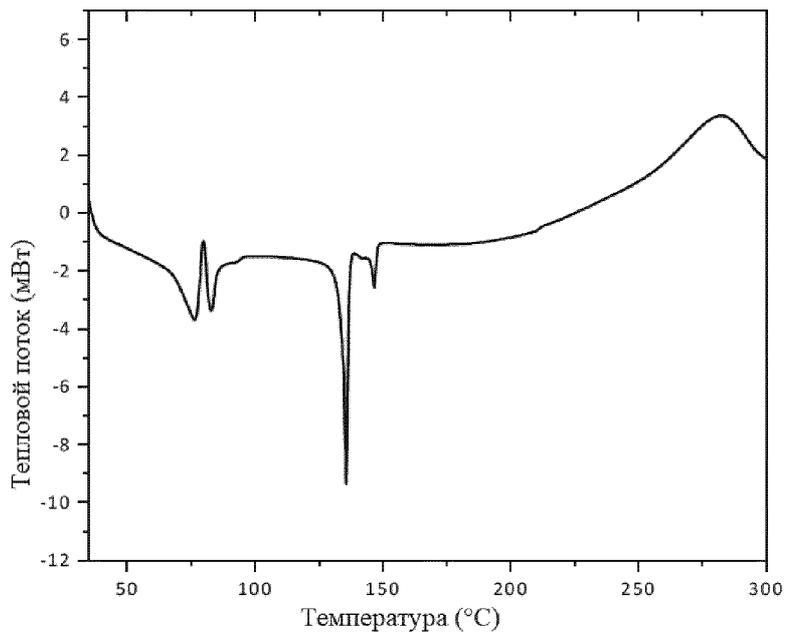
Фиг. 7. Форма 5: рентгеновская порошковая дифрактограмма (содержание воды 0,6)



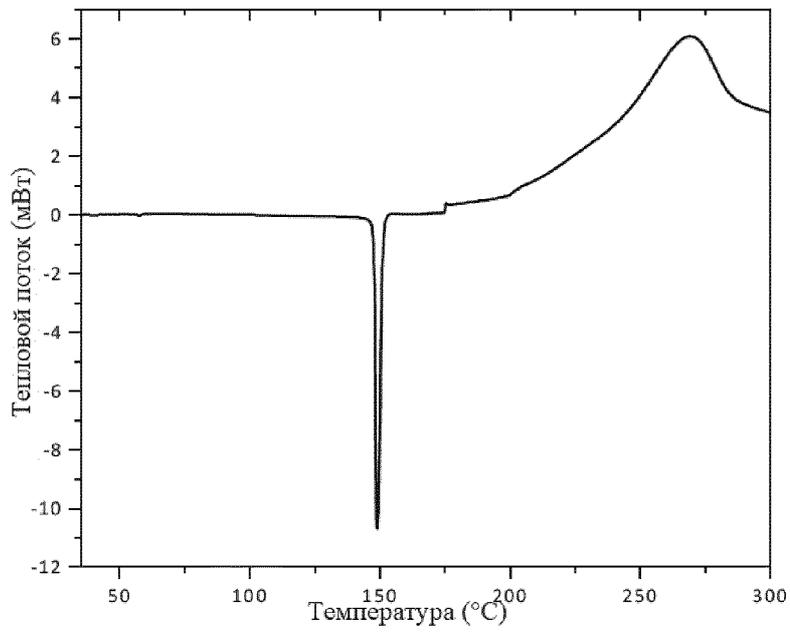
Фиг. 8. Аморфная форма: рентгеновская порошковая дифрактограмма



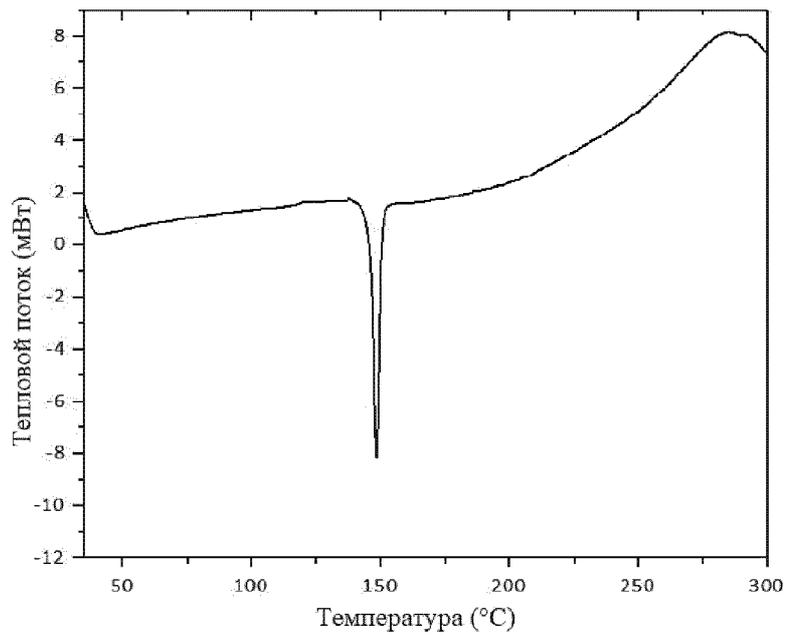
Фиг. 9. Форма 1: термограмма ДСК



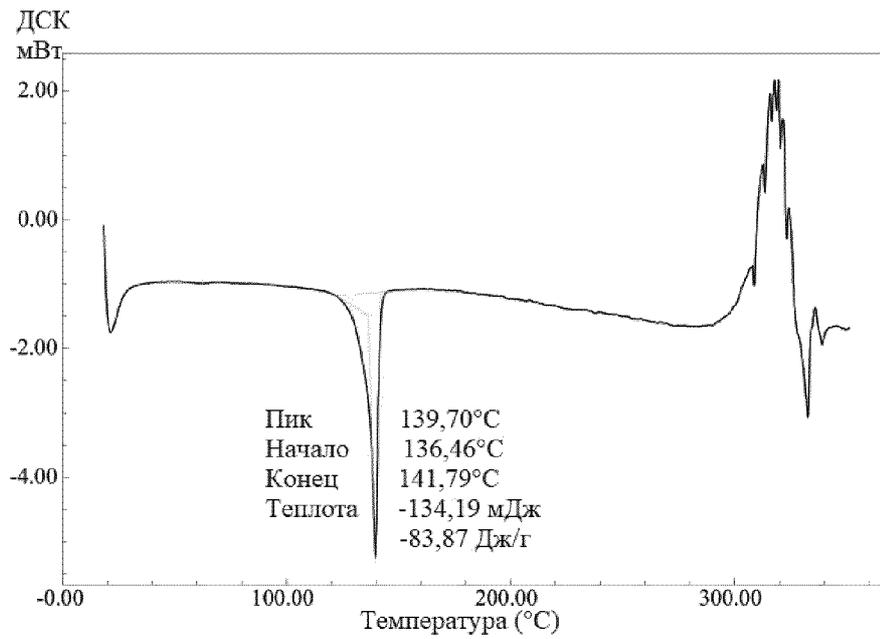
Фиг. 10. Форма 2: термограмма ДСК



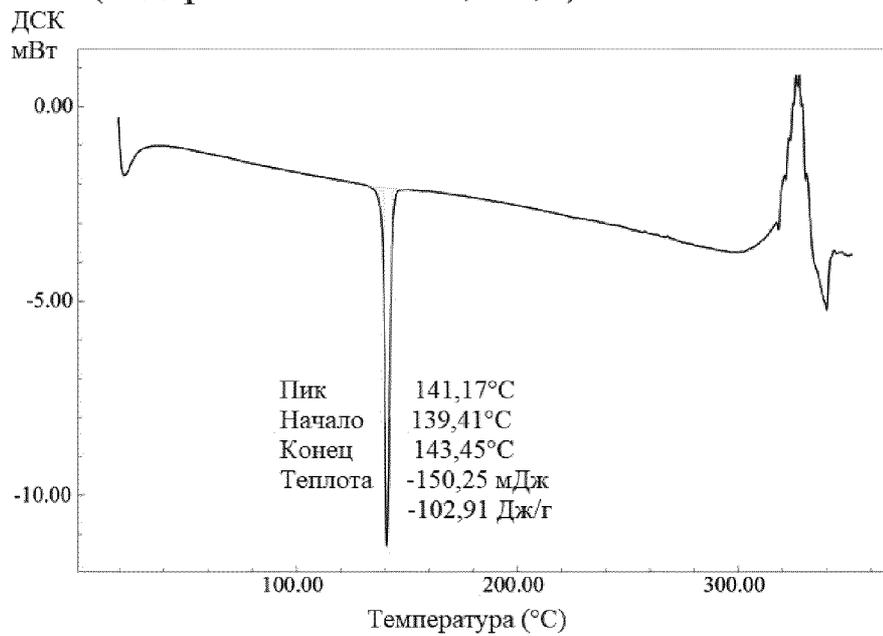
Фиг. 11. Форма 3: термограмма ДСК



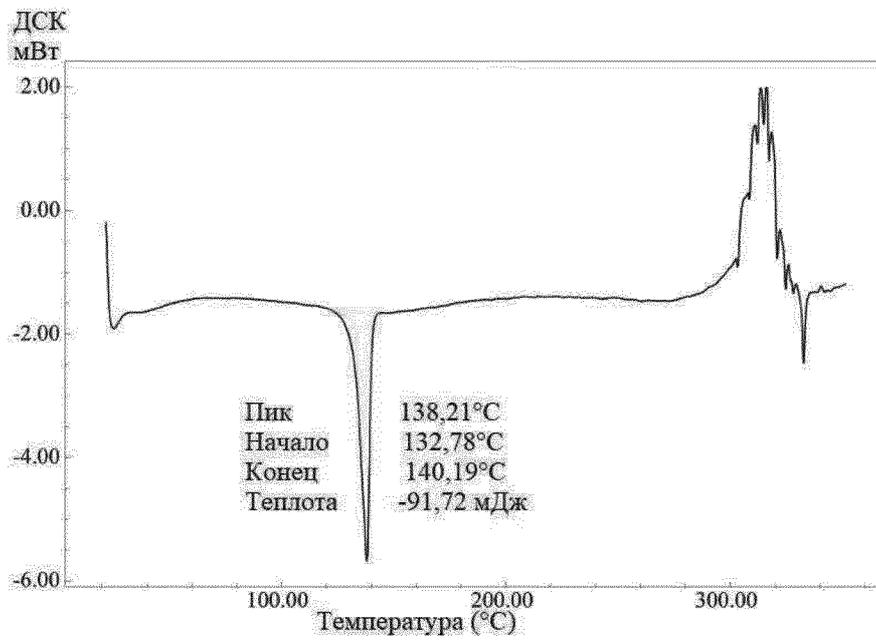
Фиг. 12. Форма 4: термограмма ДСК



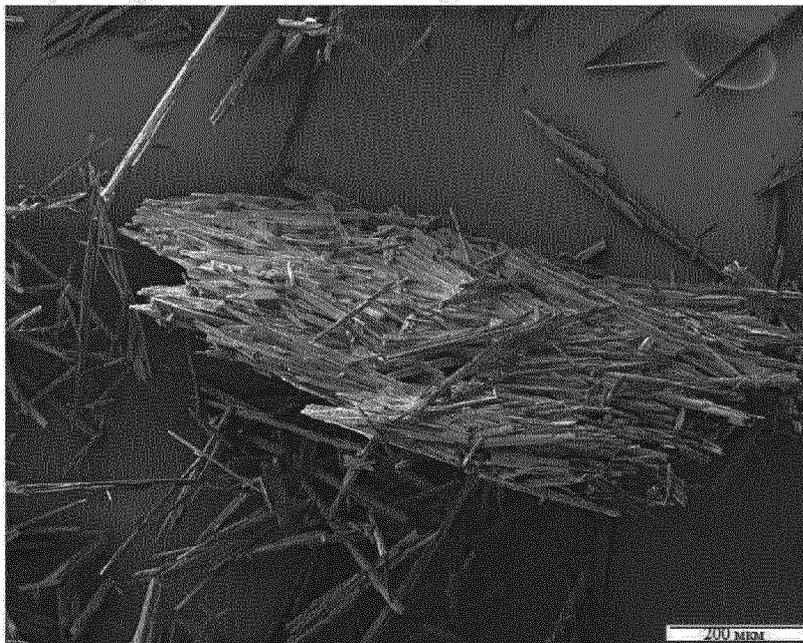
Фиг. 13. Форма 5: термограмма ДСК  
(содержание воды 0,3-0,6)



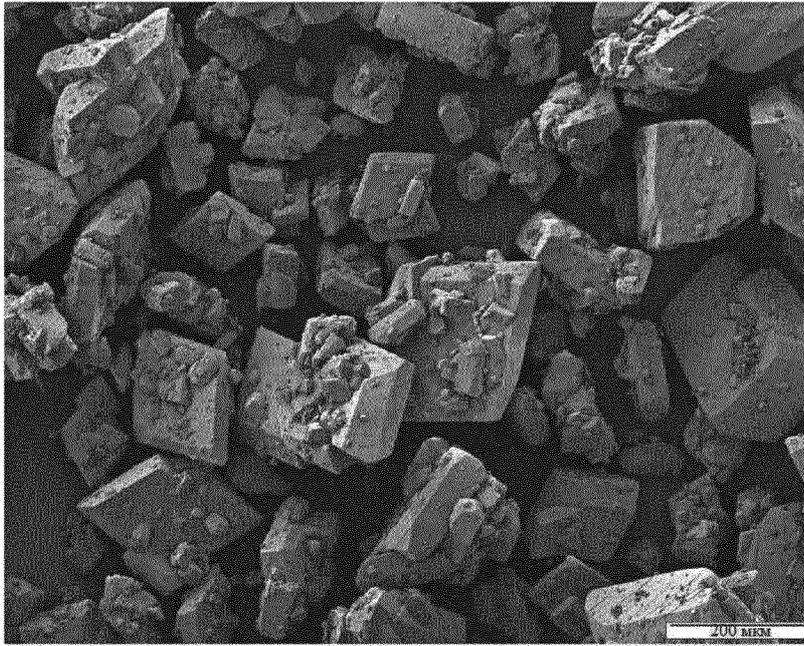
Фиг. 14. Форма 5: термограмма ДСК  
(содержание воды 0,3)



Фиг. 15. Форма 5: термограмма ДСК  
(содержание воды 0,6)



Фиг. 16. Форма 3: полученное методом СЭМ  
изображение



Фиг. 17. Форма 5: полученное методом СЭМ изображение (содержание воды 0,3-0,6)