

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491693 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.09.16

(22) Дата подачи заявки  
2023.01.13

(51) Int. Cl. C07D 403/04 (2006.01)  
A61P 21/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ 3-(5-(2-ГИДРОКСИ-2-МЕТИЛПРОПОКСИ)-6-МЕТИЛПИРАЗИН-2-ИЛ)-1Н-ИНДОЛ-7-КАРБОНИТРИЛА

(31) 63/299,678

(32) 2022.01.14

(33) US

(86) PCT/US2023/060619

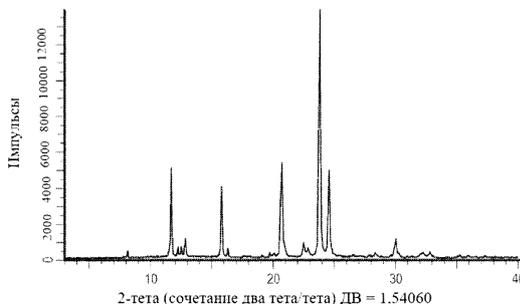
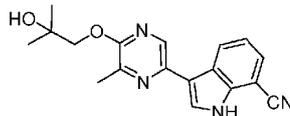
(87) WO 2023/137420 2023.07.20

(71) Заявитель:  
НИДО БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Тур Бакари-Барри, Ронн Магнус (US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предложены кристаллические формы модулятора андрогеновых рецепторов и способы получения и применения этих форм.



A1

202491693

202491693

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581678EA/042

### КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ 3-(5-(2-ГИДРОКСИ-2-МЕТИЛПРОПОКСИ)-6-МЕТИЛПИРАЗИН-2-ИЛ)-1Н-ИНДОЛ-7-КАРБОНИТРИЛА

#### РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 63/299678, поданной 14 января 2022 г., полное содержание которой включено посредством ссылки.

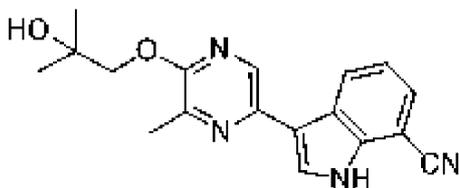
#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Рак предстательной железы является второй основной причиной связанной с раком летальности среди мужского населения в Западных странах (Damber, J. E. and Aus, G. *Lancet* (2008) 371:1710-1721). Многочисленные исследования показали, что андрогеновый рецептор (AR, от англ. «androgen receptor») является критически важным не только для развития рака предстательной железы, но также для прогрессирования заболевания до кастрационно-резистентного состояния (Taplin, M. E. *et al.* *J. Clin. Oncol.* (2003) 21:2673-8; и Tilley, W. D. *et al.* *Cancer Res.* (1994) 54:4096-4102). Таким образом, эффективное ингибирование AR человека остается одним из наиболее эффективных терапевтических подходов к лечению распространенного, метастатического рака предстательной железы.

Спинальная и бульбарная мышечная атрофия (СБМА) или болезнь Кеннеди представляет собой х-сцепленное рецессивно наследуемое нервно-мышечное расстройство. Основными его симптомами являются слабость и атрофия бульбарных мышц и мышц конечностей вследствие дегенерации нижних двигательных нейронов ствола головного мозга и спинного мозга наряду с первичным поражением мышц. В начале заболевания у пациентов часто проявляются слабость конечностей, судороги, тремор и фасцикуляции, особенно заметные на лице и языке. Также часто встречается дизартрия с гиперназальностью, ларингоспазмом и нарушениями глотания, которые по мере прогрессирования заболевания часто приводят к аспирационной пневмонии. Более половины пациентов погибают от респираторных инфекционных заболеваний. Причиной этого заболевания является экспансия CAG в экзоне 1 андрогенового рецептора (AR), при этом для его возникновения необходим андроген. В настоящее время не существует лечения болезни Кеннеди.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе предложены кристаллические формы, применимые для лечения заболеваний, таких как болезнь Кеннеди, у нуждающегося в этом субъекта. В конкретном аспекте в данном документе предложены кристаллические формы свободного основания 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпирозин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила, имеющего формулу:



В другом аспекте в данном документе предложен способ лечения болезни Кеннеди у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту кристаллической формы свободного основания 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

**На Фиг. 1** показана ПРД дифрактограмма кристаллической ангидратной формы С 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила.

**На Фиг. 2** показана ДСК термограмма кристаллической ангидратной формы С 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила.

**На Фиг. 3** показана ТГА термограмма ангидратной формы С 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила.

**На Фиг. 4** показан <sup>1</sup>Н ЯМР-спектр ангидратной формы С 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила.

**На Фиг. 5** приведена схематическая диаграмма взаимного превращения полиморфов 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила.

**На Фиг. 6** показана ПРД дифрактограмма формы О 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила.

**На Фиг. 7** показана ПРД дифрактограмма ангидратной формы А 3-(5-(2-гидрокси-

2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила.

**На Фиг. 8** показана ПРД дифрактограмма гидратной формы В 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила.

**На Фиг. 9** показана ПРД дифрактограмма сольватной формы D 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила.

**На Фиг. 10** показана ПРД дифрактограмма сольватной формы Е 3-(5-(2-гидрокси-

2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила.

**На Фиг. 11** показана ПРД дифрактограмма гидратной формы F 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила.

**На Фиг. 12** показана ПРД дифрактограмма формы G 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила.

**На Фиг. 13** показана ПРД дифрактограмма ангидратной формы H 3-(5-(2-гидрокси-2-

метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила.

**На Фиг. 14** показана ПРД дифрактограмма сольватной формы I 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила.

**На Фиг. 15** показана ПРД дифрактограмма ангидратной формы J 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила.

**На Фиг. 16** показана ПРД дифрактограмма ангидратной формы K 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила.

**На Фиг. 17** показана ПРД дифрактограмма ангидратной формы L 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила.

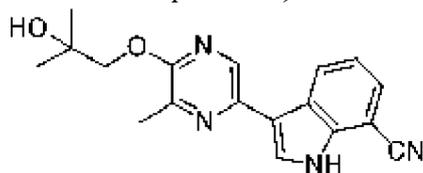
**На Фиг. 18** показана ПРД дифрактограмма формы M 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила.

**На Фиг. 19** показана ПРД дифрактограмма формы N гидрата 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила.

#### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

Твердое состояние соединения может быть важным, когда соединение применяют в фармацевтических целях. Физические свойства соединения могут меняться от одной твердой формы к другой, что может влиять на пригодность этой формы для фармацевтического применения. Например, конкретное кристаллическое твердое соединение может компенсировать недостатки других твердых форм этого соединения, такие как, например, нестабильность и/или сниженная чистота.

В данном документе предложены твердые кристаллические формы 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила:



Это соединение применимо для лечения ряда показаний, включая болезнь Кеннеди, у субъекта.

В частности, в данном документе предложены кристаллические формы 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила или его сольвата или гидрата.

Соединение 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил описано в заявке РСТ № РСТ/US2021/042355 и заявке на патент США № 17/380736, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

Предложенные в данном документе кристаллические формы можно характеризовать с помощью порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического

анализа (ТГА).

#### Определения

Ниже перечислены определения различных терминов, используемых для описания кристаллических форм, предложенных в данном документе. Эти определения применимы к терминам в том виде, в котором они используются в тексте описания и формуле изобретения, если не существует иного ограничения в конкретных случаях, либо по отдельности, либо как часть большей группы.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, в общем случае имеют значение, обычно понимаемое специалистом в области техники, к которой относятся соединение и его кристаллические формы. В общем случае номенклатура, используемая в данном документе, и лабораторные процедуры в области клеточного культивирования, молекулярной генетики, органической химии и химии пептидов хорошо известны и широко применимы в данной области техники.

В контексте данного документа формы единственного числа относятся к одному или более чем одному (т. е. по меньшей мере к одному) грамматическому объекту. В качестве примера «элемент» означает один элемент или более одного элемента. Кроме того, использование термина «включая», а также других форм, таких как «включать», «включает» и «включено», не является ограничивающим.

В контексте данного документа термин «ЕС<sub>50</sub>» относится к концентрации соединения, необходимой для достижения эффекта, который соответствует 50% максимального наблюдаемого эффекта соединения.

В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к фармацевтически приемлемым материалу, композиции или носителю, таким как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергирующий агент, суспендирующий агент, разбавитель, эксципиент, загуститель, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующим в переносе или транспорте соединения, применимого в рамках настоящего изобретения, в организме пациента или в организм пациента так, чтобы оно могло выполнять свою предполагаемую функцию. Обычно такие конструкции переносятся или транспортируются из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами состава, включая предложенное в данном документе соединение, и не вредным для пациента.

Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и воск для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит

и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-активные вещества; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

В контексте данного документа «фармацевтически приемлемый носитель» также включает любые и все покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, агенты, замедляющие всасывание, и т. п., которые совместимы с активностью предложенного в данном документе соединения и являются физиологически приемлемыми для пациента. В композиции также могут быть включены дополнительные активные соединения. Другие дополнительные ингредиенты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции, применимые для практической реализации настоящего изобретения, являются известными в данной области техники и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), которая включена в данный документ посредством ссылки.

В контексте данного документа выражения «терапевтически эффективная доза» и «терапевтически эффективное количество» относятся к количеству соединения, которое предотвращает начало, облегчает симптомы, останавливает прогрессирование заболевания или приводит к другому необходимому биологическому результату, такому как, например, улучшенные клинические показатели.

Термин «лечить», «подвергать лечению», «лечащий» или «лечение» включает уменьшение или облегчение по меньшей мере одного симптома, связанного или вызванного состоянием, расстройством или заболеванием, подлежащим лечению. В определенных вариантах осуществления лечение включает приведение в контакт с опиоидным рецептором эффективного количества предложенного в данном документе соединения в случае состояний, связанных с андрогеновыми рецепторами.

В контексте данного документа термин «предотвращать» или «предотвращение» означает отсутствие развития расстройства или заболевания, если это еще не произошло, или отсутствие дальнейшего развития расстройства или заболевания, если развитие расстройства или заболевания уже произошло. Также учитывается способность предотвращать некоторые или все симптомы, связанные с расстройством или заболеванием.

В контексте данного документа термин «пациент», «индивид» или «субъект» относится к человеку или отличному от человека млекопитающему. Отличные от человека млекопитающие включают, например, домашний скот и домашних животных, таких как овцы, быки, свиньи, собаки, кошки и мыши. В одном варианте осуществления пациент, субъект или индивид представляет собой человека.

Термин «введение» и подобные термины относятся к предоставлению терапевтического агента, такого как описанная в данном документе кристаллическая форма, нуждающемуся в лечении субъекту. В одном варианте осуществления субъект

представляет собой млекопитающее. В другом варианте осуществления субъект представляет собой человека.

В контексте данного документа термин «около» будет понятен специалистам в данной области техники и будет варьироваться в некоторой степени в зависимости от контекста, в котором он используется. В контексте данного документа термин «около», используемый в отношении измеримого значения, такого как количество, временная продолжительность и т. п., охватывает вариации до  $\pm 10\%$ , включая  $\pm 5\%$ ,  $\pm 1\%$  и  $\pm 0,1\%$  от указанного значения, если такие отклонения подходят для выполнения описанных способов.

Растворители можно в целом классифицировать как полярные (гидрофильные) и неполярные (липофильные). Полярность можно измерить как диэлектрическую постоянную или дипольный момент соединения.

Неполярные растворители включают алканы, такие как пентан, гексан, гептан и циклогексан. Дополнительные примеры неполярных растворителей включают бензол, толуол, хлороформ, диэтиловый эфир и петролейный эфир.

Примеры полярных растворителей включают пиридин, изопропилацетат, дихлорметан (ДХМ), ацетон, диметилформамид (ДМФ), трет-бутиловый спирт, диметилсульфоксид (ДМСО), ацетонитрил, изопропанол, бензиловый спирт, уксусную кислоту, этанол, метанол и воду.

Апротонный растворитель представляет собой органический растворитель, который не содержит связь О-Н или N-H или не обменивается протонами с растворенным в нем веществом. Примеры апротонных растворителей включают диметилсульфоксид (ДМСО), изопропилацетат, диметилформамид (ДМФ), дихлорметан (ДХМ), ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон (МЭК), метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), 2-метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан, этилацетат, тетрагидрофуран (ТГФ), гептан, метилциклогексан и толуол. Дополнительные неограничивающие примеры включают N-метилпирролидон, пиридин, пиперидин, диметиловый эфир и метил додецилсульфоксид.

Протонные растворители представляют собой растворители, которые содержат связь О-Н или N-H. Типичные протонные растворители, которые можно использовать в рамках данного документа, включают различные типы гликолей, например, трипропиленгликоля метиловый эфир, дипропиленгликоль и пропиленгликоль. Примеры других протонных растворителей включают воду, аммиак, уксусную кислоту, муравьиную кислоту и спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, пропанол и бутанол.

#### Определение характеристик кристаллических форм

В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе кристаллические формы можно идентифицировать на основании характерных пиков в анализе методом порошковой рентгеновской дифракции. Порошковая рентгеновская дифракция (ПРД) представляет собой научную методику с использованием дифракции рентгеновского излучения, нейтронов или электронов на порошке, микрокристаллах или других твердых материалах для определения структурных характеристик твердых

материалов. Описание методов, используемых для получения конкретных ПРД дифрактограмм в связи с предложенными в данном документе кристаллическими формами, можно найти в примерах ниже. В одном варианте осуществления приведенные в данном документе данные порошковой рентгеновской дифракции получены методом, в котором используют излучение  $\text{Cu K}\alpha$ .

В одном аспекте в данном документе предложена кристаллическая форма 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпирозин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила.

В одном варианте осуществления кристаллическая форма является безводной.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7 и 11,7.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7 и 24,6.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7, 24,6 и 15,8.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7, 24,6, 15,8, 11,5, 12,2, 12,5, 16,3, 22,5, 22,9 и 30,0.

В одном варианте осуществления кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выбранные из таблицы 1 (форма С).

**Таблица 1**

<b>Угол</b>	<b>d-значение</b>	<b>Отн. Интенсивность</b>
8,142 °	10,84978 Å	2,2%
10,018 °	8,82193 Å	0,3%
11,495 °	7,69214 Å	2,1%
11,694 °	7,56146 Å	30,4%
12,237 °	7,22731 Å	3,0%
12,502 °	7,07472 Å	3,0%
12,843 °	6,88737 Å	6,2%
14,191 °	6,23609 Å	0,5%
15,819 °	5,59789 Å	24,6%
16,303 °	5,43251 Å	3,0%
17,623 °	5,02854 Å	0,6%
19,122 °	4,63774 Å	0,7%
19,747 °	4,49214 Å	1,3%

20,099 °	4,41425 Å	1,4%
20,714 °	4,28467 Å	33,3%
22,505 °	3,94764 Å	5,0%
22,876 °	3,88442 Å	2,8%
23,822 °	3,73227 Å	100,0%
24,584 °	3,61828 Å	31,8%
25,024 °	3,55557 Å	0,5%
25,444 °	3,49787 Å	0,6%
26,556 °	3,35384 Å	0,8%
27,134 °	3,28366 Å	0,3%
27,889 °	3,19655 Å	0,6%
28,337 °	3,14701 Å	1,7%
29,725 °	3,00312 Å	0,6%
30,029 °	2,94776 Å	7,1%
30,989 °	2,88345 Å	0,3%
32,066 °	2,78902 Å	0,9%
32,273 °	2,77163 Å	1,6%
32,842 °	2,72489 Å	1,5%
34,830 °	2,57378 Å	0,3%
35,240 °	2,54472 Å	0,9%
35,956 °	2,49572 Å	0,6%
37,378 °	2,40394 Å	0,4%

В другом варианте осуществления кристаллическая форма имеет ПРД дифрактограмму, по существу такую, как изображена на Фиг. 1.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма имеет ДСК термограмму, характеризуемую эндотермой с температурой начала около 179 °С. В другом варианте осуществления кристаллическая форма имеет ДСК термограмму, характеризуемую эндотермой с температурой начала 179,3 °С.

#### Способы лечения

В данном документе предложены способы лечения заболевания, включающие введение кристаллической формы 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпипразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила или фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном аспекте в данном документе предложен способ лечения нейродегенеративного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту кристаллической формы или фармацевтической композиции,

содержащей кристаллическую форму и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном варианте осуществления нейродегенеративное расстройство представляет собой спинобульбарную мышечную атрофию (СБМА).

В одном варианте осуществления способов кристаллическая форма является безводной.

В другом варианте осуществления способа кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7 и 11,7.

В другом варианте осуществления способа кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7 и 24,6.

В другом варианте осуществления способа кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7, 24,6 и 15,8.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7, 24,6, 15,8, 11,5, 12,2, 12,5, 16,3, 22,5, 22,9 и 30,0.

В другом варианте осуществления способа кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выбранные из таблицы 1.

В другом аспекте в данном документе предложен способ модуляции активности андрогенового рецептора (AR) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту кристаллической формы или фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном варианте осуществления андрогеновый рецептор (AR) подвергается аллостерической модуляции. В другом варианте осуществления модуляция активности андрогенового рецептора (AR) обеспечивает лечение спинобульбарной мышечной атрофии (СБМА) у субъекта.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма селективно связывается с доменом связывающей функции-3 (BF3) андрогенового рецептора.

В другом варианте осуществления способа модуляции активности AR кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7 и 11,7.

В другом варианте осуществления способа кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7 и 24,6.

В другом варианте осуществления способа кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7, 24,6 и 15,8.

В другом варианте осуществления способа кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выбранные из таблицы 1.

В другом аспекте в данном документе предложен способ лечения спинобульбарной мышечной атрофии (СБМА) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту кристаллической формы 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила.

В другом аспекте в данном документе предложен способ лечения спинобульбарной мышечной атрофии (СБМА) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном варианте осуществления способов кристаллическая форма является безводной.

В одно аспекте в данном документе предложен способ лечения спинобульбарной мышечной атрофии (СБМА) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту кристаллической формы 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила, при этом кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7 и 11,7.

В одном варианте осуществления способов кристаллическая форма является безводной.

В одном варианте осуществления способа кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7 и 24,6.

В другом варианте осуществления способа кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7, 24,6 и 15,8.

В другом варианте осуществления способа кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выбранные из таблицы 1.

В другом аспекте в данном документе предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту кристаллической формы или фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном варианте осуществления способов кристаллическая форма является безводной.

В другом варианте осуществления способа лечения рака кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7 и 11,7.

В другом варианте осуществления способа кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7 и 24,6.

В другом варианте осуществления способа кристаллическая форма

характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7, 24,6 и 15,8.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выбранные из таблицы 1.

В одном варианте осуществления рак выбран из гемобластозов, сарком, рака легких, рака желудочно-кишечного тракта, рака мочеполовой системы, рака печени, рака костей, рака нервной системы, гинекологических рака и рака кожи.

В другом варианте осуществления рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), мелкоклеточного рака легкого, бронхогенной карциномы, плоскоклеточной бронхогенной карциномы, недифференцированной мелкоклеточной бронхогенной карциномы, недифференцированной крупноклеточной бронхогенной карциномы, аденокарциномы, бронхогенной карциномы, альвеолярной карциномы, бронхиолярной карциномы, бронхиальной аденомы, хондроматозной гамартомы, мезотелиомы, павицеллюлярной и непавицеллюлярной карциномы, бронхиальной аденомы и плевропульмональной бластомы.

В другом варианте осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). В другом варианте осуществления рак легкого представляет собой аденокарциному.

В одном варианте осуществления желудочно-кишечного тракта выбран из плоскоклеточной карциномы пищевода, аденокарциномы пищевода, лейомиосаркомы пищевода, лимфомы пищевода, карциномы желудка, лимфомы желудка, лейомиосаркомы желудка, экзокринной карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы протоков поджелудочной железы, инсулиномы поджелудочной железы, глюкагономы поджелудочной железы, гастриномы поджелудочной железы, карциноидных опухолей поджелудочной железы, випомы поджелудочной железы, аденокарциномы тонкого кишечника, лимфомы тонкого кишечника, карциноидных опухолей тонкого кишечника, саркомы Капоши, лейомиомы тонкого кишечника, гемангиомы тонкого кишечника, липомы тонкого кишечника, нейрофибромы тонкого кишечника, фибромы тонкого кишечника, аденокарциномы толстого кишечника, тубулярной аденомы толстого кишечника, ворсинчатой аденомы толстого кишечника, гамартомы толстого кишечника, лейомиомы толстого кишечника, колоректального рака, рака желчного пузыря и рака анального канала.

В одном варианте осуществления желудочно-кишечного тракта представляет собой колоректальный рак.

В другом варианте осуществления рак представляет собой карциному. В другом варианте осуществления карцинома выбрана из карциномы поджелудочной железы, колоректальной карциномы, карциномы легкого, карциномы мочевого пузыря, карциномы желудка, карциномы пищевода, карциномы молочной железы, карциномы головы и шеи, карциномы шейки матки, карциномы кожи и карциномы щитовидной железы.

В другом варианте осуществления рак представляет собой гемобластоз. В одном

варианте осуществления гемобластоз выбран из множественной миеломы, острого миелогенного лейкоза и миелопролиферативных новообразований.

В другом варианте осуществления рак представляет собой новообразование. В другом варианте осуществления новообразование представляет собой глиобластому или саркомы.

В одном варианте осуществления рак выбран из группы, состоящей из гемобластозов, сарком, раковых заболеваний легких, раковых заболеваний желудочно-кишечного тракта, раковых заболеваний мочеполовой системы, раковых заболеваний печени, раковых заболеваний костей, раковых заболеваний нервной системы, гинекологических раковых заболеваний и раковых заболеваний кожи.

В другом варианте осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, рака шейки матки, рака толстой кишки, рака яичника, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, карциномы и аденокарциномы.

В другом варианте осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В другом варианте осуществления рак представляет собой солидную опухоль.

В одном варианте осуществления описанных в данном документе способов субъект представляет собой человека.

#### Способы получения формы С

В одном аспекте в данном документе предложен способ получения кристаллической формы 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила, включающий:

- a) объединение 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила с первым растворителем с образованием смеси;
- b) добавление в смесь затравки для кристаллов 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила;
- c) перемешивание смеси;
- d) сбор твердого вещества 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила;
- e) промывку твердого вещества вторым растворителем; и
- f) сбор и сушку кристаллической формы 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила.

В одном варианте осуществления первый растворитель представляет собой полярный растворитель, а второй растворитель представляет собой неполярный растворитель.

В другом варианте осуществления первый растворитель представляет собой неполярный растворитель и второй растворитель представляет собой неполярный растворитель.

В другом варианте осуществления первый растворитель представляет собой апротонный растворитель и второй растворитель представляет собой апротонный растворитель.

В другом варианте осуществления первый растворитель представляет собой протонный растворитель, а второй растворитель представляет собой апротонный растворитель.

В одном варианте осуществления первый растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, 2-метилтетрагидрофурана, тетрагидрофурана, этилацетата, метилэтилкетона, изопропанола, метилизобутилкетона, этанола, изопропилацетата, или их комбинации.

В другом варианте осуществления второй растворитель выбран из группы, состоящей из гептана, метилциклогексана и толуола, или их комбинации.

В другом варианте осуществления первый растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран, а второй растворитель представляет собой гептан.

В другом аспекте в данном документе предложен способ получения кристаллической формы 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила, включающий:

- a) объединение 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила с полярным апротонным растворителем с образованием смеси;
- b) добавление в смесь затравки для кристаллов 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила;
- c) перемешивание смеси;
- d) сбор твердого вещества 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила;
- e) повторное уравнивание твердых веществ в полярном апротонном растворителе при температурном цикле от около 5 °С до около 50 °С; и
- f) сбор и сушку кристаллической формы 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила.

В одном варианте осуществления полярный апротонный растворитель на этапе a) представляет собой ацетон. В другом варианте осуществления полярный апротонный растворитель на этапе e) представляет собой ацетон.

В одном варианте осуществления вышеуказанных способов исходный материал является аморфным.

В другом варианте осуществления затравка для кристаллов 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила на этапе b) характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7 и 11,7.

В другом варианте осуществления затравка для кристаллов 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила на этапе b) характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7 и 24,6.

В другом варианте осуществления затравка для кристаллов 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила на этапе b)

характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7, 24,6 и 15,8.

В другом варианте осуществления затравка для кристаллов 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила на этапе b) характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7, 24,6, 15,8, 11,5, 12,2, 12,5, 16,3, 22,5, 22,9 и 30,0.

В одном варианте осуществления затравка для кристаллов 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила на этапе b) характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выбранные из таблицы 1 (форма С).

В другом варианте осуществления смесь на этапе с) перемешивают при комнатной температуре. В другом варианте осуществления смесь на этапе с) перемешивают при 25 °С. В другом варианте осуществления смесь на этапе с) перемешивают в течение 10 дней.

В другом варианте осуществления температурный цикл этапа e) представляет собой цикл от 5 °С до 50 °С. В одном варианте осуществления температурный цикл этапа e) проводят в три цикла.

В другом варианте осуществления кристаллическую форму 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила на этапе f) сушат при около 50 °С в вакууме.

В другом аспекте в данном документе предложен способ получения кристаллической формы, описанной в данном документе, включающий растворение 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила в первом растворителе, добавление второго растворителя с образованием суспензии и фильтрацию суспензии с выделением кристаллической формы 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила.

В одном варианте осуществления изобретения первый растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, этилацетата, метил трет-бутилового эфира (МТБЭ) и 2-метилтетрагидрофурана (MeТГФ), или их комбинации. В другом варианте осуществления первый растворитель представляет собой этилацетат. В другом варианте осуществления первый растворитель представляет собой ацетон. В другом варианте осуществления первый растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран (MeТГФ). В одном варианте осуществления второй растворитель представляет собой гептан. В одном варианте осуществления второй растворитель представляет собой метил трет-бутиловый эфир (МТБЭ).

В другом варианте осуществления кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7 и 11,7.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7 и 24,6.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7, 24,6 и 15,8.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7, 24,6, 15,8, 11,5, 12,2, 12,5, 16,3, 22,5, 22,9 и 30,0.

В одном варианте осуществления кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выбранные из таблицы 1 (форма С).

#### Фармацевтические композиции

В одном аспекте в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая предложенную в данном документе кристаллическую форму и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму, которая практически не содержит других кристаллических форм.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7 и 11,7.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7 и 24,6.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7, 24,6 и 15,8.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выбранные из таблицы 1.

Фармацевтические композиции могут быть составлены для перорального, внутривенного, внутримышечного, подкожного или парентерального введения с целью терапевтического или профилактического лечения болезни Кеннеди.

Фармацевтические препараты, описанные в данном документе, можно получать в соответствии со стандартными процедурами и вводить в дозировках, выбранных так, чтобы для уменьшить интенсивность, предотвратить или устранить заболевание. Смотрите, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA и Goodman and Gilman's «The Pharmaceutical Basis of Therapeutics», Pergamon Press, New York, NY, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки в отношении общего описания способов введения различных агентов для терапии человека.

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут содержать кристаллическую форму, описанную в данном документе, в ассоциации с одним или более нетоксичными фармацевтически приемлемыми носителями, и/или разбавителями, и/или

адьювантами, и/или эксципиентами.

Для перорального или парентерального введения описанную в данном документе кристаллическую форму можно смешивать с традиционными фармацевтическими носителями и эксципиентами и применять в форме таблеток, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и т. п. Композиции, содержащие описанную в данном документе кристаллическую форму, могут содержать от около 0,1% до около 99% по массе активного соединения, например, от около 10% до около 30%.

Для перорального применения подходят твердые составы, такие как таблетки и капсулы. Также можно получать препараты с длительным высвобождением или с энтеральным покрытием. Для применения в педиатрии и гериатрии в одном варианте осуществления предложены суспензии, сиропы и жевательные таблетки. Для перорального применения фармацевтические композиции имеют форму, например, таблетки, капсулы, суспензии или жидкости.

Фармацевтические композиции можно получать в виде дозированной единицы, содержащей терапевтически эффективное количество активного ингредиента. Примерами таких дозированных единиц являются таблетки и капсулы. В терапевтических целях таблетки и капсулы могут содержать, помимо активного ингредиента, традиционные носители, такие как связующие агенты, наполнители, смазывающие агенты, разрыхлители или приемлемые смачивающие агенты. Жидкие пероральные препараты в общем случае имеют форму водных или масляных растворов, суспензий, эмульсий, сиропов или эликсиров.

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, можно помещать в фармацевтически приемлемый носитель и доставлять субъекту-реципиенту (например, человеку) в соответствии с известными методами доставки лекарственных средств. В общем случае в способах доставки фармацевтических композиций *in vivo* используют признанные в данной области техники протоколы доставки агентов, при этом единственной существенной процедурной модификацией является замена кристаллической формой по настоящему изобретению лекарственных препаратов в признанных в данной области техники протоколах.

#### Введение/дозировка/составы

В другом аспекте в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая предложенную в данном документе кристаллическую форму вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Фактические уровни дозировок активных ингредиентов в фармацевтических композициях, обсуждаемых в данном документе, можно варьировать, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное для достижения необходимого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения без токсического воздействия на пациента.

В частности, выбранный уровень дозировки будет зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного используемого соединения, время введения, скорость

выведения соединения, продолжительность лечения, другие лекарственные препараты, соединения или материалы, используемые в комбинации с кристаллической формой, возраст, пол, массу тела, состояние, общее состояние здоровья и предшествующую историю болезни пациента, проходящего лечение, а также подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Врач, например, лечащий врач или ветеринар, имеющий обычные навыки в данной области, может легко определить и прописать необходимое эффективное количество фармацевтической композиции. Например, лечащий врач или ветеринар может начать введение фармацевтической композиции так, чтобы вводить описанную кристаллическую форму на более низких уровнях, чем это требуется для достижения необходимого терапевтического эффекта, и постепенно повышать дозировку до достижения необходимого эффекта.

В конкретных вариантах осуществления особенно преимущественным является составление кристаллической формы в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозировки.

В контексте данного документа «единичная лекарственная форма» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных дозировок для пациентов, подлежащих лечению; каждая единица содержит предопределенное количество описанного соединения, рассчитанное для оказания необходимого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Единичные лекарственные формы описанной в данном документе кристаллической формы, обусловлены и напрямую зависят от (а) уникальных характеристик описанного соединения и конкретного терапевтического эффекта, который необходимо достигнуть, и (b) ограничений, присущих области техники приготовления/составления такого раскрыто соединения для лечения болезни Кеннеди (СБМА) у пациента.

В одном варианте осуществления предложенную в данном документе кристаллическую форму составляют, используя один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов или носителей. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции содержат терапевтически эффективное количество описанной кристаллической формы и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления доза описанного соединения составляет от около 1 мг до около 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления доза описанного соединения, используемого в описанных в данном документе композициях, составляет менее чем около 1000 мг, или менее чем около 800 мг, или менее чем около 600 мг, или менее чем около 500 мг, или менее чем около 300 мг, или менее чем около 200 мг, или менее чем около 100 мг, или менее чем около 50 мг, или менее чем около 20 мг, или менее чем около 10 мг. Например, доза составляет около 10 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, 140 мг, 160 мг, 180 мг, 200 мг, 220 мг, 240, 260 мг, 280 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг или около 600 мг.

Пути введения любой из описанных в данном документе композиций включают

пероральный, назальный, ректальный, интравагинальный, парентеральный, буккальный, подъязычный или местный. Предложенное в данном документе соединение для применения может быть составлено для введения любым подходящим путем, таким как пероральный или парентеральный, например, трансдермальный, трансмукозальный (например, подъязычный, лингвальный, (транс)буккальный, (транс)уретральный, вагинальный (например, транс- и перивагинальный), (интра)назальный и (транс)ректальный), интравезикальный, внутрилегочный, интрадуоденальный, внутрижелудочный, интратекальный, подкожный, внутримышечный, внутрикожный, внутриартериальный, внутривенный, внутрибронхиальный, ингаляционный и местный пути введения. В одном варианте осуществления предпочтительным путем введения является пероральный.

Подходящие композиции и лекарственные формы включают, например, таблетки, капсулы, капсуловидные таблетки, пилюли, желатиновые капсулы, пастилки, дисперсии, суспензии, растворы, сиропы, гранулы, сферы, трансдермальные пластыри, гели, порошки, пеллеты, взвеси, леденцы, кремы, пасты, пластыри, лосьоны, диски, суппозитории, жидкие спреи для назального или перорального введения, сухие порошкообразные или аэрозольные составы для ингаляции, композиции и составы для интравезикального введения и т. п. Следует понимать, что составы и композиции, которые могут быть пригодными для применения в рамках настоящего изобретения, не ограничиваются конкретными составами и композициями, описанными в данном документе.

Для перорального применения в особенности подходящими являются таблетки, драже, жидкости, капли, суппозитории или капсулы, капсуловидные таблетки и желатиновые капсулы. Композиции, предназначенные для перорального применения, можно получать любым способом, известным в данной области техники, при этом такие композиции могут содержать один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из инертных, нетоксичных фармацевтических эксципиентов, подходящих для производства таблеток. Такие эксципиенты включают, например, инертный разбавитель, такой как лактоза; гранулирующие и разрыхляющие агенты, такие как кукурузный крахмал; связующие агенты, такие как крахмал; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Таблетки могут быть непокрытыми, или же на них можно наносить покрытие известными методами для привлекательного внешнего вида или для замедления высвобождения активных ингредиентов. Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным разбавителем.

В случае парентерального введения описанное соединение можно составлять для инъекции или инфузии, например, внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции или инфузии, или для введения в виде болюсной дозы или непрерывной инфузии. Можно использовать суспензии, растворы или эмульсии в масляном или водном носителе, необязательно содержащие другие составные агенты, такие как

суспенсирующие, стабилизирующие или диспергирующие агенты.

Специалистам в данной области техники станут очевидны или же они могут определить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных процедур, вариантов осуществления, пунктов формулы изобретения и примеров, описанных в данном документе. Такие эквиваленты считаются находящимися в пределах объема настоящего изобретения и описываются следующей формулой изобретения. Например, следует понимать, что изменения условий реакции, включая без ограничения время реакции, размер/объем реакции и экспериментальные реагенты, такие как растворители, катализаторы, давление, атмосферные условия, например, атмосфера азота, и восстановительные/окислительные средства, с признанными в уровне техники альтернативами и с использованием не более чем обычного эксперимента, находятся в пределах объема настоящей заявки.

Следует понимать, что везде, где в настоящем документе представлены значения и диапазоны, все значения и диапазоны, охватываемые данными значениями и диапазонами, должны быть включены в объем настоящего раскрытия. Более того, настоящей заявкой также рассматриваются все значения, попадающие в данные диапазоны, а также верхние или нижние пределы диапазона значений.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют аспекты настоящего изобретения. Однако они никоим образом не являются ограничением изложенных принципов настоящего изобретения.

### **ПРИМЕРЫ**

Изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует рассматривать как дополнительное ограничение. При практической реализации настоящего изобретения будут использовать, если не указано иное, традиционные методы органического синтеза, клеточной биологии, клеточного культивирования и молекулярной биологии, которые находятся в пределах компетенции специалистов в данной области техники.

*Синтез 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпирозин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила*

Этап 1: В дегазированную смесь 5-йод-3-метил-2-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиразина (150 мг, 0,38 ммоль) и трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (140 мг, 0,38 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли карбонат калия (105 мг, 0,76 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (27 мг, 0,04 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 100 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-35% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-[6-метил-5-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пирозин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (67 мг, 43%)

в виде белого твердого вещества. МС  $m/z$  407,1  $[M+1]^+$ .

Этап 2: В раствор 3-[6-метил-5-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиразин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (62 мг, 0,15 ммоль) в дихлорметане (2,1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,7 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10~80% ацетонитрила в воде (10 ммоль/л бикарбоната аммония) с получением 3-[5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (21,3 мг, 43%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,35 (с, 1H), 8,73 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,19 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,69-7,67 (м, 1H), 7,28 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,70 (шир, 1H), 4,10 (с, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,24 (с, 6H); МС (ИЭР) расщ. для  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$   $[M+1]^+$ , 323,1; получено, 323,0.

#### *Биологический анализ*

Клетки LNCaP, экспрессирующие ARR2PB-FireflyLuc и CMV-RenillaLuc, обрабатывали указанными концентрациями исследуемого соединения, энзалутамида (отрицательный контроль) или ДНТ (положительный контроль) +/- 0,5 нМ ДНТ в течение 48 ч при 37 °С. Флуоресцентные сигналы регистрировали с помощью микроконфокальной системы ImageXpress. Остаточную активность (режим антагониста) рассчитывали как % остаточной активности =  $100 \times [(\text{данные счит. образца} - \text{LC}_{\text{ср.}}) / (\text{НС}_{\text{ср.}} - \text{LC}_{\text{ср.}})]$ , где НС представляет клетки, обработанные только 0,5 нМ ДНТ, а LC представляет клетки, обработанные 10 мкМ энзалутамида+0,5 нМ ДНТ. Активацию (режим агониста) рассчитывали как % активации =  $100 \times [(\text{данные счит. образца} - \text{LC}_{\text{ср.}}) / (\text{НС}_{\text{ср.}} - \text{LC}_{\text{ср.}})]$ , где НС представляет клетки, обработанные 1 мкМ ДНТ, а LC представляет клетки, обработанные ДМСО. Кривые доза - ответ и значения  $\text{IC}_{50}$  рассчитывали, используя нелинейный регрессионный анализ в XLfit. Было обнаружено, что 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил имеет значение  $\text{IC}_{50}$ , составляющее 50 нМ.

#### *Аналитические способы для исследований полиморфов*

Если не указано иное, порошковую рентгеновскую дифракцию (ПРД) проводили на дифрактометре Bruker D8 Advance в режиме отражения, используя коллимированное излучение Cu K $\alpha$  с рабочими характеристиками 40 кВ, 40 мА. Сканирование проводили в диапазоне 2-40 градусов 2-тета с размером шага 0,02 градуса и временем сканирования 0,3 с на шаг.

Дифференциальную сканирующую калориметрию проводили на TA Discovery 2500 с тиглем Tzero и герметичной крышкой Tzero с отверстием диаметром 0,7 мм. ДСК анализ проводили путем пошагового повышения на 10 °С/мин или 20 °С/мин от 30 до 250 °С или от 0 до 250 °С.

Термический гравиметрический анализ (ТГА) проводили на Discovery 5500 или Q5000 с начальной температурой на уровне окружающей среды (ниже 35 °С) и конечной температурой 300 °С (или отменой следующего сегмента, если масса < 80% (масс./масс.))

с нагреванием 10 °С/мин.

Анализ методом ядерного магнитного резонанса (ФМР) проводили на Bruker Avance-AV 400M при частоте 400 МГц и восемью сканированиями.

Динамическую сорбцию паров (ДСП) проводили на Intrinsic, Advantage или Adventure с температурой печи 25 °С, используя воду в качестве растворителя. Масса образца составляла около 5-10 кг с использованием следующего способа:

Цикл: 40-0-95-0-40% ОВ

Шаг стадии: 10%

Равновесие: 0,002 дм/дт (%/мин)

Минимальная длительность стабильности дм/дт: 60 мин

Максимальное время стадии дм/дт: 360 мин.

#### *Анализ полиморфов*

Свободная форма 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила демонстрирует сложное полиморфное поведение. В общей сложности 15 форм были идентифицированы как полиморфы или псевдополиморфы свободной формы, включая семь ангидратов, формы А, С, Н, J, К, L и О; четыре гидрата, формы В, F, М и N; и три сольвата, формы D, E и I. Кроме того, были получены метастабильная форма, форма G, и аморфная форма.

Форма А представляет собой ангидрат. Ее получали из многих систем растворителей путем уравнивания, медленного охлаждения, быстрого охлаждения, испарения, диффузии паров и экспериментов с добавлением антирастворителя. Форма А имеет высокую степень кристалличности. ДСК демонстрирует пик точки плавления при  $T_{\text{начала}}$  170,2 °С, а затем следует другой эндотермический пик с  $T_{\text{начала}}$  178,9 °С. ТГА демонстрирует потерю массы около 0,2% при около 160 °С. <sup>1</sup>Н-ЯМР не демонстрирует наличие выявляемого остаточного растворителя. Форма А превращается в форму С как при 25 °С, так и при 50 °С, что позволяет предположить, что форма А термодинамически менее стабильна, чем форма С. ПРД дифрактограмма формы А показана на Фиг. 7.

Форма В представляет собой гидрат. Она была получена только из метанольной системы с помощью температурного цикла, медленного охлаждения, медленного испарения и быстрого испарения. Форма В имеет высокую степень кристалличности. ДСК демонстрирует пик дегидратации при  $T_{\text{начала}}$  при 16,7 °С с энтальпией около 22 Дж/г и небольшой экзотермический пик при  $T_{\text{начала}}$  130,5 °С. Затем следуют 2 неразрешенных эндотермических пика при  $T_{\text{начала}}$  170,2 °С и  $T_{\text{начала}}$  173,1 °С, соответственно. После этого она демонстрирует два небольших неразрешенных эндотермических пика при  $T_{\text{начала}}$  177,8 °С и  $T_{\text{начала}}$  179,0 °С, соответственно. ТГА демонстрирует потерю массы около 2,1% при около 150 °С. КФ показывает, что она содержит около 3,8% воды по массе, что эквивалентно 0,7 молекулы воды. <sup>1</sup>Н-ЯМР не демонстрирует наличие выявляемого остаточного растворителя. Форма В демонстрирует обратимое поведение дегидратации-гидратации. Она превращается в форму К после дегидратации, а форма К превращается обратно в форму В после воздействия температуры 25 °С при 40-70% ОВ в течение 6

дней. Форма В представляет собой метастабильный гидрат и превращается в ангидратную форму С во всем диапазоне водной активности ( $0 \leq a. \text{ в.} \leq 1$ ). ПРД дифрактограмма формы В показана на Фиг. 8.

Форма С представляет собой ангидрат. Ее получали из некоторых систем растворителей путем уравнивания, медленного охлаждения, быстрого охлаждения, медленного испарения и диффузии паров. Форма С имеет высокую степень кристалличности. ДСК демонстрирует пик плавления при  $T_{\text{начала}} 179,3$  °С с энтальпией около 114 Дж/г (Фиг. 2). ТГА демонстрирует потерю массы около 0,8% при около 150 °С (Фиг. 3).  $^1\text{H}$ -ЯМР не демонстрирует наличие выявляемого остаточного растворителя (Фиг. 4). Форма С представляет собой наиболее стабильный полиморф по сравнению с другими полиморфными формами, описанными в данном документе. Эксперименты по конкурентному уравниванию показывают, что форма С представляет собой термодинамически стабильный ангидрат как при 25 °С, так и при 50 °С. Исследования водной активности показывают, что форма С является стабильной во всем диапазоне водной активности ( $0 \leq a. \text{ в.} \leq 1$ ). ПРД дифрактограмма формы С показана на Фиг. 1.

Форма D представляет собой сольват 1,4-диоксана. Ее получали только из 1,4-диоксановой системы с помощью экспериментов по уравниванию, медленному охлаждению, быстрому охлаждению, медленному испарению, быстрому испарению и диффузии паров. Форма D имеет высокую степень кристалличности. ДСК демонстрирует два пика десольватации при  $T_{\text{начала}} 88,0$  °С с энтальпией около 27 Дж/г и при  $T_{\text{начала}} 138,6$  °С с энтальпией около 41 Дж/г, что позволяет предположить, что молекулы 1,4-диоксана имеют два типа форматов межмолекулярного взаимодействия с молекулой АФИ в кристаллической структуре формы D. Затем происходит ее плавление с  $T_{\text{начала}} 179,1$  °С с энтальпией около 111 Дж/г. ТГА демонстрирует около 9,1% потери массы при около 130 °С и около 2,8% потери массы от около 130 °С до 160 °С.  $^1\text{H}$ -ЯМР демонстрирует 0,5 экв. (13,6%) остатка 1,4-диоксана по массе. Форма D превращается в форму С после десольватации. ПРД дифрактограмма формы D показана на Фиг. 9.

Форма E представляет собой сольват EtOH/вода. Ее получали из этанольной системы с помощью экспериментов по быстрому испарению. Форма E имеет высокую степень кристалличности. ДСК демонстрирует пик десольватации/дегидратации при  $T_{\text{начала}}$  при 80,4 °С с энтальпией около 8 Дж/г и неразрешенные пики плавления при  $T_{\text{начала}}$  165,2 °С и 170,2 °С, соответственно. За этим неразрешенным пиком плавления следует пик рекристаллизации при  $T_{\text{начала}} 173,1$  °С. После рекристаллизации она демонстрирует точку плавления при  $T_{\text{начала}} 177,9$  °С, что близко к плавлению формы С. ТГА демонстрирует около 2,1% потери массы при около 120 °С.  $^1\text{H}$ -ЯМР демонстрирует 1,4% EtOH по массе. КФ демонстрирует, что она содержит около 0,6% воды по массе. Форма E превращается в физическую смесь формы F и формы G после нагревания до 100 °С по ТГА и охлаждения до комнатной температуры. ПРД дифрактограмма формы E показана на Фиг. 10.

Форма F представляет собой гидрат. Ее получали из системы ТГФ или МЭК с

помощью экспериментов по быстрому испарению. Форма F имеет высокую степень кристалличности. ДСК демонстрирует 2 неразрешенных пика плавления при  $T_{\text{начала}}$  163,2 °C и 169,7 °C в сочетании с пиком рекристаллизации при  $T_{\text{начала}}$  171,7 °C. После рекристаллизации она демонстрирует точку плавления при  $T_{\text{начала}}$  177,9 °C, что близко к плавлению формы С. ТГА демонстрирует около 0,5% потери массы при около 140 °C и около 0,7% потери массы от около 140 °C до 180 °C.  $^1\text{H}$ -ЯМР демонстрирует 0,5% остатка ТГФ по массе. КФ демонстрирует, что она содержит около 1,7% воды по массе. Форма F представляет собой метастабильный гидрат и превращается в форму С во всем диапазоне водной активности ( $0 \leq a. \text{в.} \leq 1$ ). ПРД дифрактограмма формы F показана на Фиг. 11.

Форма G представляет собой метастабильную форму. Ее получали из системы ДМСО/вода с помощью экспериментов по добавлению антирастворителя. Форма G имеет высокую степень кристалличности. Она превращается в ангидратную форму Н после уравнивания в системе ДМСО/вода при 25 °C в течение 6 дней. ПРД дифрактограмма формы G показана на Фиг. 12.

Форма Н представляет собой ангидрат. Ее получали из ацетона или смеси ацетон/вода (об.:об.=20:80) с помощью экспериментов по медленному испарению. Форма Н имеет высокую степень кристалличности. ДСК демонстрирует неразрешенные эндотермические пики при  $T_{\text{начала}}$  169,3 °C и 173,2 °C, соответственно. После этого демонстрирует небольшой эндотермический пик при  $T_{\text{начала}}$  179,2 °C. ТГА демонстрирует потерю массы около 1,2% при около 150 °C.  $^1\text{H}$ -ЯМР не демонстрирует наличие выявляемого остаточного растворителя. Форма Н представляет собой метастабильный ангидрат. Она превращается в форму С как при 25 °C, так и при 50 °C, что позволяет предположить, что форма Н термодинамически менее стабильна, чем форма С. ПРД дифрактограмма формы Н показана на Фиг. 13.

Форма I представляет собой сольват ТГФ. Ее получали из системы ТГФ/гептан с помощью экспериментов по добавлению антирастворителя. Форма I имеет высокую степень кристалличности. ДСК демонстрирует пик десольватации при  $T_{\text{начала}}$  92,8 °C с энтальпией около 73 Дж/г. Затем происходит ее плавление при  $T_{\text{начала}}$  178,5 °C с энтальпией около 114 Дж/г. ТГА демонстрирует потерю массы около 10,0% при около 130 °C.  $^1\text{H}$ -ЯМР демонстрирует 0,5 экв. (10,1%) остатка ТГФ по массе. Форма I превращается в физическую смесь формы С, формы N и неизвестного пика после нагревания до 140 °C по ТГА и охлаждения до комнатной температуры. ПРД дифрактограмма формы I показана на Фиг. 14.

Форма J представляет собой ангидрат. Ее получали с помощью ДСК с нагреванием и охлаждением. Форма J имеет высокую степень кристалличности. ДСК демонстрирует небольшое экзотермическое событие с началом при 94,0 °C, пиком точки плавления при  $T_{\text{начала}}$  172,1 °C, за которым следует другой эндотермический при  $T_{\text{начала}}$  177,4 °C. ТГА демонстрирует около 0,6% потери массы при около 150 °C.  $^1\text{H}$ -ЯМР не демонстрирует наличие выявляемого остаточного растворителя. Форма J представляет собой метастабильный ангидрат и превращается в форму С как при 25 °C, так и при 50 °C, что

позволяет предположить, что форма J термодинамически менее стабильна, чем форма С. ПРД дифрактограмма формы J показана на Фиг. 15.

Форма К представляет собой ангидрат. Ее получали из метанольной системы из экспериментов по уравниванию, быстрому охлаждению и дегидратации формы В. Форма К имеет высокую степень кристалличности. ДСК демонстрирует два неразрешенных пика плавления при  $T_{\text{начала}}$  168,7 °С и 171,9 °С в сочетании с пиком рекристаллизации при  $T_{\text{начала}}$  173,4 °С. После рекристаллизации она демонстрирует два неразрешенных пика плавления при  $T_{\text{начала}}$  177,3 °С и 178,8 °С, соответственно. Форма К является нестабильной и превращается в гидратную форму В после воздействия условий 25 °С/92% ОВ в течение 6 дней. ПРД дифрактограмма формы К показана на Фиг. 16.

Форма L представляет собой ангидрат. Ее получали после нагревания формы В до 160 °С и охлаждения до комнатной температуры. Форма L имеет высокую степень кристалличности. На основании ДСК термограммы и результатов ВТ-ПРД форма К превращается в форму L после плавления и рекристаллизации. Плавление формы L происходит при  $T_{\text{начала}}$  173,5 °С с энтальпией около 86 Дж/г. Форма L представляет собой метастабильный ангидрат и превращается в форму С как при 25 °С, так и при 50 °С, что позволяет предположить, что форма L термодинамически менее стабильна, чем форма С. ПРД дифрактограмма формы L показана на Фиг. 17.

Форма М представляет собой промежуточную кристаллическую форму. Ее получали из метанольной системы путем уравнивания. Форма М имеет высокую степень кристалличности. Она превращается в форму В после уравнивания в MeOH при 25 °С еще в течение 1 дня. Следовательно, полные данные по характеристикам формы М недоступны. ПРД дифрактограмма формы М показана на Фиг. 18.

Форма N представляет собой гидрат. Ее получали при воздействии на аморфную форму условий 25 °С/92% ОВ в открытом контейнере в течение 3 дней. Форма N имеет высокую степень кристалличности. ДСК демонстрирует пик дегидратации при  $T_{\text{начала}}$  47,1 °С, экзотермический пик при  $T_{\text{начала}}$  81,1 °С и эндотермический пик при  $T_{\text{начала}}$  128,5 °С с энтальпией около 11 Дж/г. Затем происходит ее плавление при  $T_{\text{начала}}$  171,6 °С с энтальпией около 76 Дж/г. Два небольших эндотермических пика с  $T_{\text{начала}}$  177,3 °С и 178,8 °С присутствуют после плавления. КФ показывает, что она содержит около 8,7% воды по массе, что эквивалентно 1,5 молекулы воды. Форма N представляет собой метастабильный гидрат и превращается в форму С во всем диапазоне водной активности ( $0 \leq a. \text{ в.} \leq 1$ ). ПРД дифрактограмма формы N показана на Фиг. 19.

Форма О представляет собой ангидрат. Ее получали посредством температурного цикла, медленного испарения и быстрого испарения в некоторых системах растворителей. Форма О имеет высокую степень кристалличности. ДСК демонстрирует неразрешенные пики плавления при  $T_{\text{начала}}$  170,1 °С и 178,5 °С, соответственно. ТГА демонстрирует потерю массы около 0,7% при около 180 °С. 1Н-ЯМР не демонстрирует наличие выявляемого остаточного растворителя. ПРД формы О показана на Фиг. 6.

Аморфную форму получали с помощью ТГА с нагреванием и охлаждением,

используя свободную форму. Аморфная форма кристаллизовалась в форму N после воздействия высокой влажности.

В таблице 2 приведены условия скрининга полиморфов, обсуждаемых выше.

Таблица 2 Сводные данные по условиям скрининга полиморфов

<b>Полиморфы</b>	<b>Скрининговые эксперименты</b>
<b>Форма А, ангидрат</b>	Из большинства систем растворителей путем уравнивания, медленного охлаждения, быстрого охлаждения, медленного испарения, быстрого испарения, диффузии паров и экспериментов с добавлением антирастворителя.
<b>Форма В, гидрат</b>	Из метанольной системы с помощью температурного цикла, медленного охлаждения, медленного испарения и быстрого испарения
<b>Форма С, ангидрат</b>	Из большинства систем растворителей путем уравнивания, медленного охлаждения, быстрого охлаждения, медленного испарения и диффузии паров.
<b>Форма D, сольват</b>	Из 1,4-диоксановой системы с помощью экспериментов по уравниванию, медленному охлаждению, быстрому охлаждению, медленному испарению, быстрому испарению и диффузии паров.
<b>Форма Е, сольват</b>	Из этанольной системы с помощью экспериментов по быстрому испарению
<b>Форма F, гидрат</b>	Из системы ТГФ или МЭК с помощью экспериментов по быстрому испарению
<b>Форма G</b>	Из системы ДМСО/вода с помощью экспериментов с антирастворителем
<b>Форма H, ангидрат</b>	Из ацетона или смеси ацетон/вода (об.:об.=20:80) с помощью экспериментов по медленному испарению
<b>Форма I, сольват</b>	Из системы ТГФ/гептан с помощью экспериментов с антирастворителем в течение 6 дней
<b>Форма J, ангидрат</b>	С помощью ДСК с нагреванием и охлаждением
<b>Форма K, ангидрат</b>	Из метанольной системы с помощью экспериментов по уравниванию, быстрому охлаждению и из формы В после дегидратации
<b>Форма L,</b>	После нагревания формы В до 160 °С и охлаждения до комнатной

<b>ангидрат</b>	температуры
<b>Форма М</b>	Из метанольной системы путем уравнивания
<b>Форма N, гидрат</b>	Воздействие на аморфную форму условий 25 °С/92% ОВ в открытом контейнере в течение 3 дней
<b>Форма О</b>	Из водной системы с помощью температурного цикла, системы ИПАц путем медленного испарения, системы АЦН путем быстрого испарения
<b>Аморфная форма</b>	Получена с помощью ДСК с нагреванием и охлаждением с использованием свободной формы 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила

### *Получение формы С*

Форму С получали, используя следующую процедуру:

200 мг свободной формы взвешивали в 4 мл стеклянный флакон. Во флакон добавляли 200 мкл ацетона при перемешивании при 25 °С. В раствор добавляли около 3 мг затравки для формы С. После перемешивания при 25 °С в течение 10 дней твердые вещества собирали путем фильтрации с отсасыванием, а затем сушили при 25 °С в вакууме в течение около 4 часов. Сухие твердые вещества повторно уравнивали в 100 мкл ацетона с температурным циклом от 5 °С до 50 °С при скорости нагревания/охлаждения 0,1 °С/мин. После 3 циклов твердые вещества собирали путем фильтрации с отсасыванием при 5 °С, а затем сушили при 50 °С в вакууме в течение около 2 часов. 136 мг формы С получали в виде грязно-белого твердого вещества с выходом 67%.

### *Альтернативный вариант получения формы С*

**Очистка:** В целом очищали 11,5 кг 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила из неочищенного 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (17,0 кг) в одной партии, используя 2-МеТГФ/н-гептан. Необходимый продукт выделяли в виде белого твердого вещества с чистотой 100% по ВЭЖХ. Очистку проводили, используя следующую процедуру:

1. Загрузка 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (1X (0,95-1,05X)) в первый реактор.
2. Загрузка 2-МеТГФ (3,3-3,9 объемов) в реактор.
3. Доведение реактора до 45-55 °С.
4. Перемешивание раствора в реакторе в течение 0,5-2 ч при 45-55 °С с получением прозрачного раствора.
5. Обесцвечивание органического слоя путем фильтрации через угольный фильтр при 45-55 °С в течение 5-15 ч.
8. Отбор образца для анализа.

9. Перенос жидкости во второй реактор через картриджный фильтр.
10. Промывка первого реактора и угольного фильтра 2-МеТГФ (1,5-3,0 объемов) дважды.
11. Перенос промывочной жидкости во второй реактор через картриджный фильтр.
12. Доведение второго реактора до 55-65 °С.
13. Концентрирование содержимого второго ерактора до 2-4 объемов ниже 65 °С в вакууме.
14. Загрузка 2-МеТГФ (1,0-5,0 объемов) во второй реактор через спрейбол.
15. Доведение второго реактора до 55-65 °С.
16. Загрузка н-гептана (1,5-2,8 объемов) во второй реактор при 55-65 °С в течение 1-5 ч.
17. Загрузка затравки (0,001-0,10 объемов) во второй реактор при 55-65 °С.
18. Перемешивание второго реактора в течение 1-4 ч при 55-65 °С.
22. Отбор образца для анализа.
23. Загрузка н-гептана (4,1-9,0 объемов) во второй реактор при 55-65 °С в течение 7-12 ч.
24. Перемешивание второго реактора в течение 1-5 ч при 55-65 °С.
25. Доведение второго реактора до 20-30 °С в течение 7-12 ч.
26. Перемешивание второго реактора в течение 5-15 ч при 20-30 °С.
27. Отбор образца для анализа.
28. Фильтрация и промывка осадка раствором 2-МеТГФ/н-гептана (1,5-2,9 объемов) два раза.
29. Отбор образца маточной жидкости для анализа.
30. Отбор образца влажного осадка для анализа.
31. Сушка влажного осадка при 40-50 °С в течение 15-35 ч.
32. Отбор образца для анализа.
33. Просеивание и упаковка.
34. Получение 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила.
35. Отбор образца для анализа.

#### *Взаимосвязь полиморфов*

Взаимное превращение идентифицированных полиморфов представлено на Фиг. 5.

Относительную стабильность ангидратных форм А, С, Н и J исследовали в экспериментах по конкурентному уравниванию. Форму С получали во всех выбранных растворителях как при 25 °С, так и при 50 °С, за исключением МеОН, в котором была получена форма В. Промежуточную кристаллическую форму, форму М, получали из метанола в виде влажного осадка, после чего она легко превращалась в форму В при воздействии воздуха. Присутствие промежуточной формы М влияет на результаты экспериментов по конкурентному уравниванию и не может отражать реальные термодинамические взаимоотношения между ангидратами в метаноле. В других

выбранных системах растворителей наиболее стабильной формой является форма С.

Относительную стабильность ангидратов форм С, К и L исследовали в экспериментах по конкурентному уравниванию. Форму С получали в ИПАц как при 25 °С, так и при 50 °С.

Следовательно, форма С представляет собой термодинамически стабильный ангидрат как при 25 °С, так и при 50 °С.

Относительную стабильность ангидратной формы С, гидратной формы В и гидратной формы F исследовали в конкурентных экспериментах по водной активности. Относительную стабильность ангидратной формы С и гидратной формы N также исследовали в экспериментах по водной активности в смеси растворителей ацетон/вода (а. в.=0,95). Результаты показывают, что форма С является термодинамически стабильной формой во всем диапазоне водной активности ( $0 \leq \text{а. в.} \leq 1$ ). Таким образом, ангидратная форма С является оптимальным полиморфом свободной формы 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпирозин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила.

#### *Конкурентное уравнивание*

Чтобы определить относительную стабильность ангидратов, проводили эксперименты по конкурентному уравниванию в разных системах растворителей.

Около 2 мг каждого ангидрата добавляли в 0,3-0,4 мл насыщенных растворов выбранных растворителей. Полученные суспензии перемешивали при 25 °С в течение 3-10 дней, соответственно. Твердые частицы (влажный осадок) выделяли путем центрифугирования и исследовали методом ПРД. Результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3 Эксперименты по конкурентному уравниванию

<b>Образцы: форма А+форма С+форма J+форма Н</b>				
<b>№</b>	<b>Растворители</b>	<b>ПРД</b>		<b>Комментарии</b>
		<b>25 °С в течение 4 дней</b>	<b>50 °С в течение 4 дней</b>	
1	ИПАц	Форма С	Форма С	//
2	2-МеТГФ/гептан (об.:об.=1:1)	Форма С	Форма С	//
3	МЭК	Форма С	Форма С	//

4	MeOH	Форма М	Физическая смесь формы В и формы М	Исходные материалы форм А, С, J и Н в метаноле в течение 4 дней: ПРД: форма М Исходные материалы в метаноле в течение 5 дней: ПРД: форма В ДСК: Дегидратация с 30 °С 173,5 °С, 78 Дж/г Неразрешенный пик плавления: 178,2 °С; 179,3 °С
5	Ацетонитрил	Форма С	Форма С	
<b>Образцы: форма А+форма С+форма J+форма Н</b>				
<b>№</b>	<b>Растворители</b>	<b>ПРД</b>		<b>Комментарии</b>
		<b>25 °С в течение 10 дней</b>	<b>50 °С в течение 10 дней</b>	
4	MeOH	Форма В	Форма К	25 °С: ДСК: Дегидратация с 30 °С; Неразрешенное начало: 170,2 °С, 173,2 °С; Рекристаллизация: 175,2 °С; Неразрешенное начало плавления: 178,1 °С, 179,2 °С 50 °С: ДСК: начало: 172,9 °С, 75 Дж/г; Неразрешенное начало: 177,7 °С, 179,0 °С
<b>Образцы: форма С+форма К+форма L</b>				
<b>№</b>	<b>Растворители</b>	<b>ПРД</b>		<b>Комментарии</b>

		<b>25 °С в течение 3 дней</b>	<b>50 °С в течение 3 дней</b>	
6	ИПАц	Форма С+пики формы А	Форма С	//
		<b>25 °С в течение 6 дней</b>	//	//
7	ИПАц	<b>Форма С</b>	//	//

//=Без комментариев.

*Физикохимические характеристики*

Физикохимические характеристики формы С обобщены в таблице 4.

Таблица 4 Физикохимические характеристики

<b>Полиморф</b>	<b>Форма С</b>	
<b>Параметры</b>	<b>Способ</b>	<b>Результаты</b>
Чистота	ВЭЖХ	99,2%
Рентгеновская дифракция	3-40 ° (2 тета)	Высокая кристалличность - показано на Фиг. 1
Начало плавления и энтальпия	ДСК, 10 °С/мин	Начало: 179,3 °С, 114 Дж/г - показано на Фиг. 2
Термогравиметрия	ТГА, 10 °С/мин	0,8 при 150 °С, как видно на Фиг. 3
Стехиометрия	<sup>1</sup> Н-ЯМР (ДМСО-d6)	Выявляемый остаточный растворитель отсутствует, как видно на Фиг. 4

*Стабильность нерасфасованного продукта*

Стабильность нерасфасованного продукта формы С оценивали при 25 °С/92% ОВ в открытом контейнере, при 40 °С/75% ОВ в открытом контейнере и при 60 °С в плотно закрытом контейнере в течение 1 недели. Форма С является физически и химически стабильной после стресса в этих условиях, как показано в таблице 5.

Таблица 5 Стабильность нерасфасованного продукта

<b>Эксп. ID</b>	<b>Исходная чистота</b>	99,2%	
		<b>Чистота</b>	<b>Цвет</b>
BS1	<b>Твердое состояние, 25 °С/92% ОВ, открытый контейнер, 1 неделя</b>		
	<b>Нерасфасованный продукт (ВЭЖХ)</b>	99,2%	Отсутствие изменения цвета
	<b>Нерасфасованный продукт (ПРД)</b>	Форма С	
BS2	<b>Твердое состояние, 40 °С/75% ОВ, открытый контейнер, 1 неделя</b>		
	<b>Нерасфасованный продукт (ВЭЖХ)</b>	99,1%	Отсутствие изменения цвета

Эксп. ID	Исходная чистота	99,2%	
		Чистота	Цвет
	Нерасфасованный продукт (ПРД)	Форма С	
BS3	Твердое состояние, 60 °С, плотно закрытый контейнер, 1 неделя		
	Нерасфасованный продукт (ВЭЖХ)	99,2%	Отсутствие изменения цвета
	Нерасфасованный продукт (ПРД)	Форма С	

Стабильность формы С дополнительно исследовали в следующих условиях, а результаты обобщены в таблицах 5А-5F.

Таблица 5А

Условия/Состояние при размещении: 25 °С ± 2° С/60% ОВ ± 5% ОВ, норма					
		Исходное состояние	01 месяц	03 месяц	06 месяц
Внешний вид	Внешний вид	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок
Чистота площади), ВЭЖХ	Чистота площади), ВЭЖХ Отчет	99,2	99,3	99,2	99,3
Примеси площади), ВЭЖХ	SM1 (% площади)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	SM2 (% площади)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	RRT 1,07 (% площади)	0,77	0,71	0,77	0,73

Таблица 5В

Условия/Состояние при размещении: 25 °С ± 2° С/60% ОВ ± 5% ОВ, норма					
		Исходное состояние	01 месяц	03 месяц	06 месяц
Примеси площади), ВЭЖХ	А (% площади)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	В (% площади)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	С (% площади)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	Д (% площади)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	Неидентифицированная примесь	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
ПРД	ПРД	Соответствует форме С	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Содержание воды (масс.)	Содержание воды (% масс.)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Таблица 5С

Условия/Состояние при размещении: 25 °С ± 2° С/60% ОВ ± 5% ОВ, норма		
	09 месяц	12 месяц

Внешний вид	Внешний вид	Беловатый порошок	Беловатый порошок
Чистота (% площади), ВЭЖХ	Чистота (% площади), ВЭЖХ	99,3	99,3
Примеси (% площади), ВЭЖХ	SM1 (% площади)	< 0,05	< 0,05
	SM2 (% площади)	< 0,05	< 0,05
	RRT 1,07 (% площади)	0,72	0,74
	A (% площади)	< 0,05	< 0,05
	B (% площади)	< 0,05	< 0,05

Таблица 5D

Условия/Состояние при размещении: 25 °С ± 2° С/60% ОВ ± 5% ОВ, норма			
		09 месяц	12 месяц
Примеси (% площади), ВЭЖХ	C (% площади)	< 0,05	< 0,05
	D (% площади)	< 0,05	< 0,05
	Неидентифицированная примесь	< 0,05	< 0,05
ПРД	ПРД	Н/Д	Соответствует форме С
Содержание воды (% масс.)	Содержание воды (% масс.)	< 0,05	< 0,05
Анализ (% масс.), ВЭЖХ	Анализ (% масс.), ВЭЖХ	99,4	99,4

Таблица 5E

Условия/Состояние при размещении: 40 °С ± 2° С/75% ОВ ± 5% ОВ, норма					
		Исходное состояние	01 месяц	03 месяц	06 месяц
Внешний вид	Внешний вид	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок	Беловатый порошок
Чистота (% площади), ВЭЖХ	Чистота (% площади), ВЭЖХ	99,2	99,3	99,2	99,3
Примеси (% площади), ВЭЖХ	SM1 (% площади)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	SM2 (% площади)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	RRT 1,07 (% площади)	0,77	0,70	0,77	0,73
	A (% площади)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	B (% площади)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Таблица 5F

Условия/Состояние при размещении: 40 °С ± 2° С/75% ОВ ± 5% ОВ, норма					
		Исходное состояние	01 месяц	03 месяц	06 месяц
Примеси (% площади),	C (% площади)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
	D (% площади)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

ВЭЖХ	Неидентифицированная примесь	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
ПРД	ПРД	Соответствует форме С	Н/Д	Н/Д	Соответствует форме С
Содержание воды (% масс.)	Содержание воды (% масс.)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Анализ (% масс.), ВЭЖХ	Анализ (% масс.), ВЭЖХ	99,4	99,7	98,7	99,1

Как можно видеть выше, форма С является стабильной в условиях, когда изменяются температура и относительная влажность.

#### *Растворимость*

Ангидратную форму С (эквивалент 8 мг свободной формы) взвешивали в 20 мл стеклянном флаконе. Добавили 4 мл среды для растворения. Полученные суспензии перемешивали при 37 °С при 400 об/мин. Некоторые из суспензий отбирали через 2 часа и 24 часа, соответственно. Затем их центрифугировали при 37 °С при 14000 об/мин в течение 5 мин. Супернатанты анализировали посредством ВЭЖХ и рН-метра в отношении растворимости и рН, соответственно. Остаточные твердые вещества (влажный осадок) характеризовали с помощью ПРД, чтобы определить физическую форму.

Таблица 6 Растворимость

Способ	Растворимость при 37 °С, целевая концентрация 2 мг/мл (в свободной форме), уравнивание в течение 24 часов, ПКО: 0,35 мкг/мл			
	Эксп. ID	Среда для растворения	2 ч.	24 ч
Растворимость (мкг/мл)			Растворимость (мкг/мл) (рН)	ПРД остаточных твердых веществ
ES1	Раствор HCl с рН 1,0 (0,1 н.)	17,01	14,58 (1,0)	Форма С
ES2	Цитратный буфер с рН 3,0 (50 мМ)	5,97	4,08 (3,1)	Форма С
ES3	Ацетатный буфер с рН 5,0 (50 мМ)	5,44	3,85 (5,1)	Форма С
ES4	Фосфатный буфер с рН 7,0 (50 мМ)	5,43	11,57 (7,3)	Форма С

Результаты дополнительных исследований растворимости приведены в таблице 7.

Таблица 7

Растворители	50 °С		25 °С	
	Растворимость (мг/мл растворителя)	ПРД	Растворимость (мг/мл растворителя)	ПРД
Вода	~ 0	Форма С	~ 1	Форма С
Этанол	64		27	
Ацетон	122		66	
ТГФ	> 200	н/д	247	
ЭА	58	Форма С	32	
Гептан	~ 3		~ 2	
2-МеТГФ	154		117	
Толуол	5		5	
МЭК	110		63	
ИПС	29		14	
n-PrOH	48		21	
МЦГ	~ 3		~ 3	
МІВК	28	21		

Эти данные указывают на то, что форма С обладает высокой растворимостью в ацетоне, ТГФ, 2-МеТГФ и МЭК, но плохую растворимость в воде, n-гептане и МЦГ. Поскольку в соответствии с отчетом о скрининге полиморфов в водной или ТГФ-системе может существовать потенциальная форма А/Н (ангидрат) или форма I (сольват ТГФ), в последующем исследовании избежали использовать воду и ТГФ.

Для достижения высокого выхода для процесса кристаллизации измеряли дополнительную растворимость в ацетоне, 2-МеТГФ и МЭК в сочетании с антирастворителями n-гептаном и МЦГ при 25 °С, как показано в Таблице 8.

**Таблица 8:** Растворимость в смеси растворителей

Системы растворителей (об./об.)	25 (°C)	
	Растворимость (мг/мл)	ПРД
Ацетон/МЦГ = 1/1	30	Форма С
Ацетон/МЦГ = 1/2	15	
МЭК/МЦГ = 1/1	20	
МЭК/МЦГ = 1/2	9	
2-МеТГФ/МЦГ = 1/1	18	
2-МеТГФ/МЦГ = 1/2	6	
2-МеТГФ/МЦГ = 1/3	~ 4	
Ацетон/н-гептан = 1/1	18	
Ацетон/н-гептан = 1/2	10	
Ацетон/н-гептан = 1/3	5	
МЭК/н-гептан = 1/1	16	Форма С
МЭК/н-гептан = 1/2	6	
МЭК/н-гептан = 1/3	~ 3	
2-МЕ-ТГФ/н-гептан = 1/1	13	
2-МЕ-ТГФ/н-гептан = 1/2	~ 4	
2-МЕ-ТГФ/н-гептан = 1/3	~ 2	

Эти данные указывают на то, что растворимость снижалась по мере добавления антирастворителя в растворители МЭК, 2-МеТГФ и ацетон.

Дополнительные исследования растворимости проводили в 2-МеТГФ в сочетании с антирастворителем н-гептаном при 50 °C, как показано в таблице 9.

**Таблица 9:** Растворимость в смеси растворителей

Системы растворителей (об./об.)	50 (°C)	
	Растворимость (мг/мл)	ПРД
2-МЕ-ТГФ/н-гептан=4/0,5	122	Форма С
2-МЕ-ТГФ/н-гептан=4/1	90	
2-МЕ-ТГФ/н-гептан=4/2	49	
2-МЕ-ТГФ/н-гептан=4/4	21	
2-МЕ-ТГФ/н-гептан=4/8	10	
2-МЕ-ТГФ/н-гептан=4/12	5	

Химическую стабильность в растворенном состоянии определяли в системах растворителей ацетона, МЭК и 2-МеТГФ при 50 °С и 55 °С. Результаты обобщены в таблице 10. Эти данные указывают на то, что соединение было стабильным после 48 ч выдерживания в системах как ацетона, так и 2-МеТГФ. Чистота соединения снизилась с 99,43% до 98,27% после 48 ч выдерживания при 55 °С в системе растворителей МЭК.

**Таблица 10:** Исследование химической стабильности в растворенном состоянии при 50 °С и 55 °С

Система растворителей	Концентрация (мг/мл растворителя)	Т/°С	Чистота (а %)			
			0 ч	6 ч	24 ч	48 ч
Ацетон	~ 10 мг/мл	50	99,54%	99,50%	99,51%	99,69%
МЭК		55	99,43%	99,23%	98,54%	98,27%
2-МеТГФ		55	99,35%	99,55%	99,62%	99,62%

В качестве потенциальной системы растворителей для кристаллизации был выбран 2-МеТГФ/н-гептан. Химическую стабильность в растворенном состоянии проводили в системах растворителей 2-МеТГФ при более высоких температурах (60 °С и 70 °С). Эти данные указывают на то, что соединение было стабильным после 48 ч выдерживания в 2-МеТГФ при 60 °С и 70 °С. Исследование химической стабильности в растворенном состоянии проводили в системе растворителей 2-МеТГФ/н-гептан=1 об./1 об. при 70 °С, а данные указывают на то, что соединение было стабильным после 48 ч выдерживания в системе при 70 °С.

**Таблица 11:** Исследование химической стабильности в растворенном состоянии при 60 °С и 70 °С

Система растворителей	Концентрация (мг/мл растворителя)	Т/°С	Чистота (а %)		
			0 ч	24 ч	48 ч
2-МеТГФ	~ 10 мг/мл	60	99,54%	99,69%	99,56%
		70	99,53%	99,70%	99,44%
2-МеТГФ/н-гептан=1 об./1 об.		70	98,45%	98,44%	98,44%

#### *Кристаллизация из антирастворителя*

В соответствии с данными по растворимости и химической стабильности, эксперименты по кристаллизации из антирастворителя проводили в системах ацетон/н-гептан и 2-МеТГФ/н-гептан, как показано ниже.

Предварительная кристаллизация из антирастворителя в системе 2-МеТГФ/н-гептан:

1. Растворение в 8 об. 2-МеТГФ при 50 °С.
2. Доведение до 25 °С за 0,5 ч
3. Посев (10 мг)

4. Перемешивание в течение 1 ч при 25 °С
5. Добавление 24 об. н-гептана за 4 ч при 25 °С
6. Отбор образца для анализа ПРД-1 и МПС-1.
7. Перемешивание в течение 15 ч при 25 °С
8. Отбор образца для анализа ПРД-2, МПС-2 и анализа-1.
9. Перемешивание в течение 8 ч при 25 °С
10. Фильтрация и промывка осадка 2 об. 2-МеТГФ/н-гептана=1 об./3 об.
11. Сушка влажного осадка в вакууме при 50 °С
12. Получение материала

После добавления н-гептана ПРД показывала форму С даже после выдержки при 25 °С (потеря около 6% маточной жидкости (МЖ)). Высушенный продукт демонстрировал 99,41% чистоты с 0,46% остаточного 2-МеТГФ и 0,07% остаточного н-гептана.

Предварительная кристаллизация из антирастворителя в системе ацетон/н-гептан:

1. Растворение в 9 об. ацетона при 50 °С.
2. Доведение до 45 °С.
3. Посев (10 мг)
4. Перемешивание в течение 0,5 ч при 45 °С (жидкая суспензия)
5. Доведение до 42 °С.
6. Перемешивание в течение 1 ч при 42 °С (суспензия с большим количеством твердых веществ)
7. Доведение до 25 °С за около 3,5 ч.
8. Отбор образца для анализа ПРД-1 и МПС-1.
9. Добавление 27 об. н-гептана за 4,5 ч при 25 °С
10. Перемешивание в течение 12 ч при 25 °С
11. Отбор образца для анализа ПРД-2, МПС-2 и анализа-1.
12. Перемешивание в течение 6 ч при 25 °С
13. Доведение до 5 °С за 4 ч.
14. Перемешивание в течение 14 ч при 5 °С
15. Отбор образца для анализа ПРД-3, МПС-3 и анализа-2.
16. Фильтрация и промывка осадка 2 об. ацетона/н-гептана=1 об./3 об.
17. Сушка влажного осадка в вакууме при 50 °С
18. Получение материала.

Перед добавлением н-гептана ПРД показала форму С. После добавления н-гептана ПРД отображала форму С даже после выдержки при 25 °С (потеря около 17% МЖ). Перед фильтрацией потеря МЖ составляла около 12%. Высушенный продукт имел 99,61% чистоты с 0,03% остаточного ацетона и 0,04% остаточного н-гептана.

#### *Оптимизация процесса в 2-МеТГФ/н-гептане*

В соответствии с результатами предварительной кристаллизации из антирастворителя в 2-МеТГФ/н-гептане и ацетоне/н-гептане система 2-МеТГФ/н-гептан

была определена как основная система для кристаллизации. Провели два тестовых эксперимента, получив 11 г кристаллизованного продукта. Результаты можно видеть в таблице 12.

**Таблица 12**

Темп.	Результаты					
	После добавления антирастворителя	Перед фильтрацией	сухой продукт			Выход
	ПРД	ПРД	ПРД	Чистота	Остаточный растворитель	
25 °С	Форма С	Форма С	Форма С	99,46%	2-МеТГФ: 0,28% н-гептан: 0,06%	Потеря МЖ: ~ 5% (Анализ: 0,21%)
50 °С 2-МеТГФ/н- гептан = 4 об./1 об.	Форма С	Форма С	Форма С	99,49%	2-МеТГФ: 0,07% н-гептан: 0,05%	Потеря МЖ: ~ 4% (Анализ: 0,17%)

С учетом результатов вышеприведенного эксперимента провели эксперимент с увеличением масштаба до 11 г, используя следующие процедуры.

1. Растворение в 8 об. 2-МеТГФ при 50 °С.
2. Добавление 1,5 об. н-гептана за 1 ч при 50 °С
3. Посев (110 мг)
4. Перемешивание в течение 1,5 ч при 50 °С
5. Добавление 22,2 об. н-гептана за 7 ч при 50 °С
6. Отбор образца для ПРД-1.
7. Перемешивание в течение 15 ч при 50 °С
8. Отбор образца для ПРД-2.
9. Перемешивание в течение 20 ч при 50 °С
10. Отбор образца для ПРД-3.
11. Добавление 0,3 об. н-гептана за 1 ч при 50 °С
12. Перемешивание в течение 1 ч при 50 °С
13. Доведение до 25 °С за 5 ч
14. Перемешивание в течение 17 ч при 25 °С
15. Отбор образца для анализа ПРД-4, анализа чистоты и анализа-1.
16. Фильтрация и промывка осадка 2 об. 2-МеТГФ/н-гептана=1 об./3 об.
17. Сушка влажного осадка в вакууме при 50 °С

### 18. Получение материала

После добавления н-гептана ПРД показывает форму С с дополнительным пиком. После выдержки при 50 °С в течение 15 ч и 35 ч ПРД снова показала форму С с дополнительным пиком (потеря МЖ около 4%). Поскольку на ПРД наблюдался дополнительный пик, процесс дополнительно оптимизировали, используя нижеприведенную процедуру.

1. Растворение в 8 об. 2-МеТГФ при 50 °С.
2. Добавление 2 об. н-гептана за 1 ~ 3 ч при 50 °С
3. Посев (150 мг)
4. Перемешивание в течение 1 ~ 18 ч при 50 °С (жидкая суспензия)
5. Добавление 2 об. н-гептана за 2 ~ 3 ч при 50 °С.
6. Отбор образца для анализа ПРД.
7. Перемешивание в течение 2 ~ 4 ч при 50 °С
8. Отбор образца для анализа ПРД.
9. Добавление 20 об. н-гептана за 6 ~ 8 ч при 50 °С.
10. Перемешивание в течение 2 ч при 50 °С.
11. Доведение до 25 °С за 5 ч
12. Перемешивание в течение 2 ч при 25 °С
13. Отбор образца для анализа ПРД.
14. перемешивание при 25 °С в течение 6 ~ 15 ч
15. Фильтрация и промывка осадка 2 об. 2-МеТГФ/н-гептана=1 об./3 об.
16. Сушка влажного осадка в вакууме при 50 °С
17. Получение материала

Эту процедуру проводили дважды, и оба раза ПРД показывала форму С. Измеренная чистота составляла 99,24% и 97,86%.

#### *Гигроскопичность*

Гигроскопичность формы С оценивали с помощью теста динамической сорбции паров (ДСП) при 25 °С. Форма С является негигроскопичной ниже 90% относительной влажности (ОВ). Форма С поглощает около 0,2% воды при 95% ОВ при 25 °С. После теста ДСП полученный образец все еще находился в форме С.

#### *Оценка формы С*

Форма С является оптимальным идентифицированным полиморфом. Ее стабильность, растворимость, гигроскопичность и реализуемость процесса составления оценивали, как описано выше.

Различные модификации изобретения, помимо описанных в данном документе, станут очевидными для специалистов в данной области техники из приведенного выше описания. Предполагается, что такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая, без ограничения, все патенты, заявки на патенты и публикации, процитированные в настоящей заявке, в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Кристаллическая форма 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпирозин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила.
2. Кристаллическая форма по п. 1, причем кристаллическая форма является безводной.
3. Кристаллическая форма по п. 1 или п. 2, причем кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7 и 11,7.
4. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-3, причем кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7 и 24,6.
5. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-4, причем кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7, 24,6 и 15,8.
6. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-5, причем кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7, 24,6 и 15,8.
7. Кристаллическая форма по п. 1, причем кристаллическая форма имеет ПРД дифрактограмму, по существу такую, как изображена на Фиг. 1.
8. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-7, имеющая ДСК термограмму, характеризующуюся эндотермой с температурой начала около 179 °С.
9. Кристаллическая форма по любому из пп. 1-8, имеющая ДСК термограмму, характеризующуюся эндотермой с температурой начала 179,3 °С.
10. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп. 1-9 и фармацевтически приемлемый носитель.
11. Способ лечения нейродегенеративного нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-9 или фармацевтической композиции по п. 10.
12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что нейродегенеративное нарушение представляет собой х-сцепленное рецессивное нарушение.
13. Способ по п. 11 или п. 12, отличающийся тем, что нейродегенеративное нарушение представляет собой спинобульбарную мышечную атрофию (СБМА).
14. Способ модуляции активности андрогеновых рецепторов (AR) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по пп. 1-9 или фармацевтической композиции по п. 10.
15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что андрогеновый рецептор (AR) подвергается аллостерической модуляции.
16. Способ по п. 14 или п. 15, отличающийся тем, что модуляция активности андрогеновых рецепторов (AR) обеспечивает лечение спинобульбарной мышечной атрофии (СБМА) у субъекта.

17. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-9 или фармацевтической композиции по п. 10.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что рак представляет собой рак предстательной железы.

19. Способ получения кристаллической формы по любому из пп. 1-9, включающий:

а) объединение 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиперазин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила с полярным апротонным растворителем с образованием смеси;

б) добавление в смесь затравки для кристаллов 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиперазин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила;

с) перемешивание смеси;

д) сбор твердого вещества 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиперазин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила;

е) повторное уравнивание твердых веществ в полярном апротонном растворителе при температурном цикле от около 5 °С до около 50 °С; и

ф) сбор и сушку кристаллической формы 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиперазин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила.

20. Способ получения кристаллической формы по любому из пп. 1-9, включающий растворение 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиперазин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила в первом растворителе, добавление второго растворителя с образованием суспензии и фильтрацию суспензии с выделением кристаллической формы 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиперазин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что первый растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, этилацетата, метил трет-бутилового эфира (МТБЭ) и 2-метилтетрагидрофурана (МТГФ), или их комбинации.

22. Способ по п. 20 или п. 21, отличающийся тем, что первый растворитель представляет собой ацетон.

23. Способ по п. 20 или п. 21, отличающийся тем, что первый растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран (МТГФ).

24. Способ по п. 20 или п. 21, отличающийся тем, что первый растворитель представляет собой этилацетат.

25. Способ по любому из пп. 20-24, отличающийся тем, что второй растворитель представляет собой гептан.

26. Способ получения кристаллической формы 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиперазин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила, включающий:

а) объединение 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиперазин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила с первым растворителем с образованием смеси;

б) добавление в смесь затравки для кристаллов 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиперазин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила;

с) перемешивание смеси;

d) сбор твердого вещества 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

e) промывку твердого вещества вторым растворителем; и

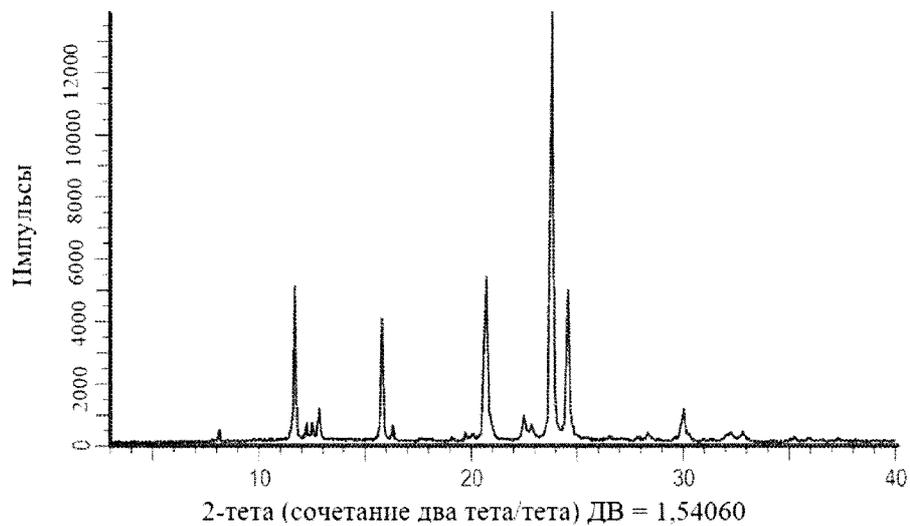
f) сбор и сушку кристаллической формы 3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7 и 11,7.

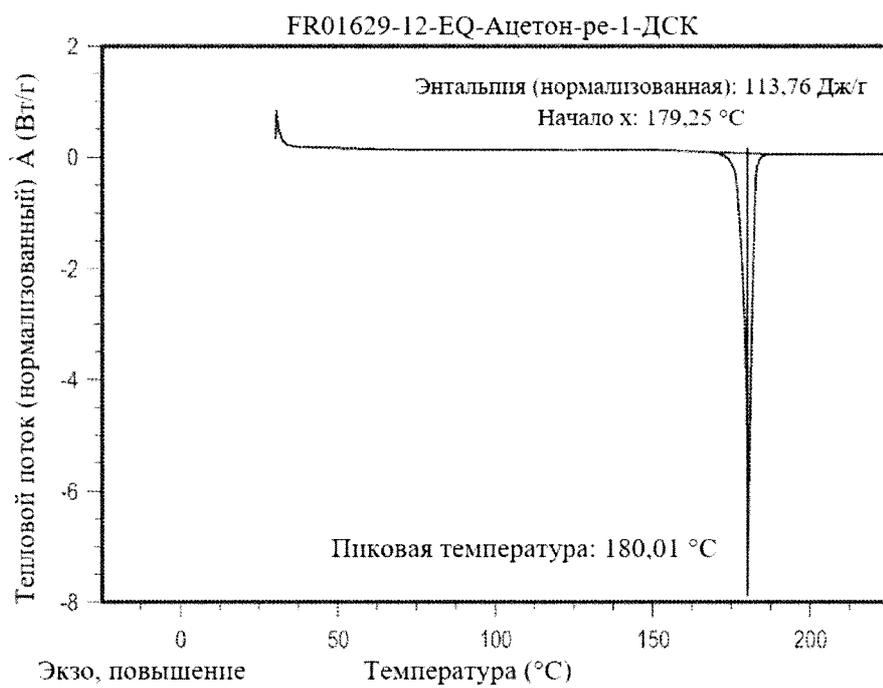
28. Способ по п. 26 или п. 27, отличающийся тем, что кристаллическая форма характеризуется ПРД дифрактограммой, имеющей пики, выраженные в градусах 2-тета, при углах ( $\pm 0,2$  градуса) 23,8, 20,7, 11,7, 24,6 и 15,8.

По доверенности

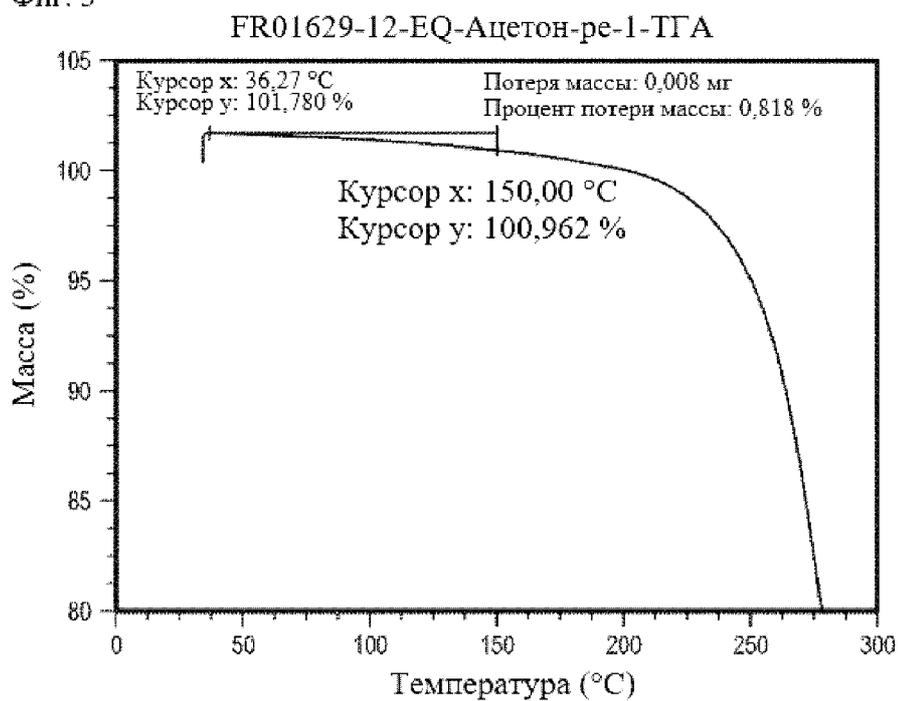
Фиг. 1



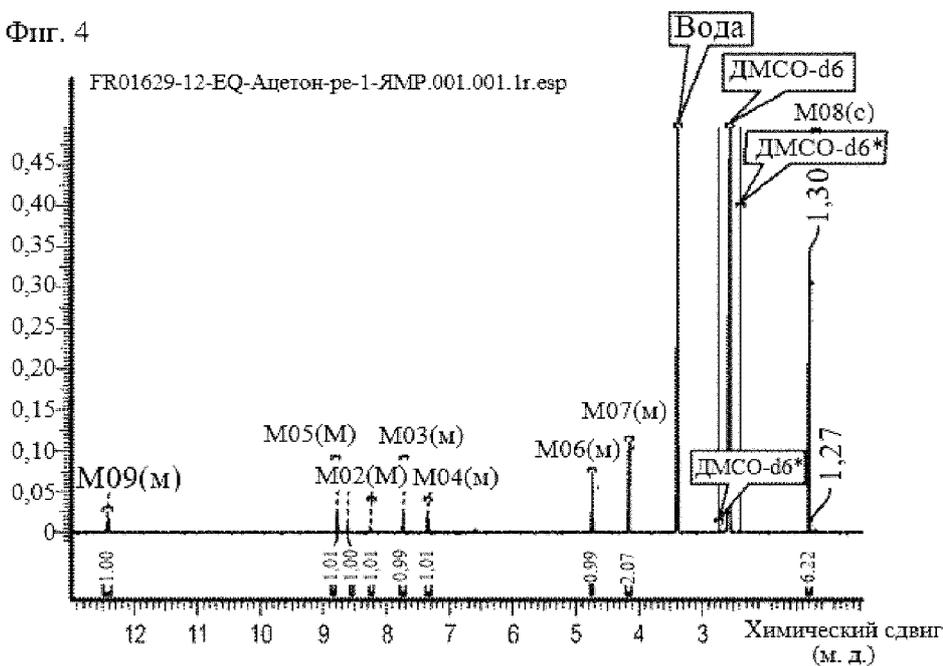
Фиг. 2



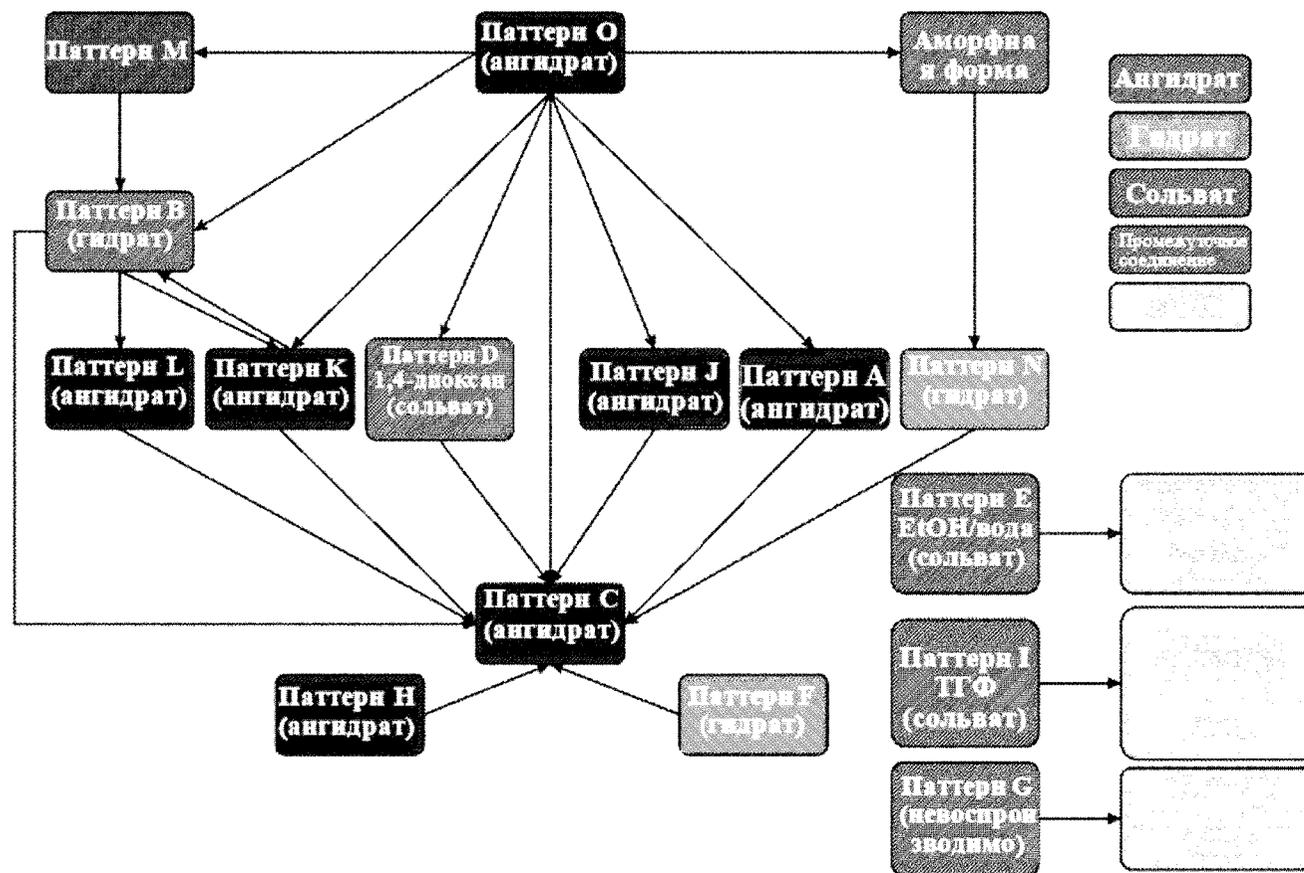
Фиг. 3



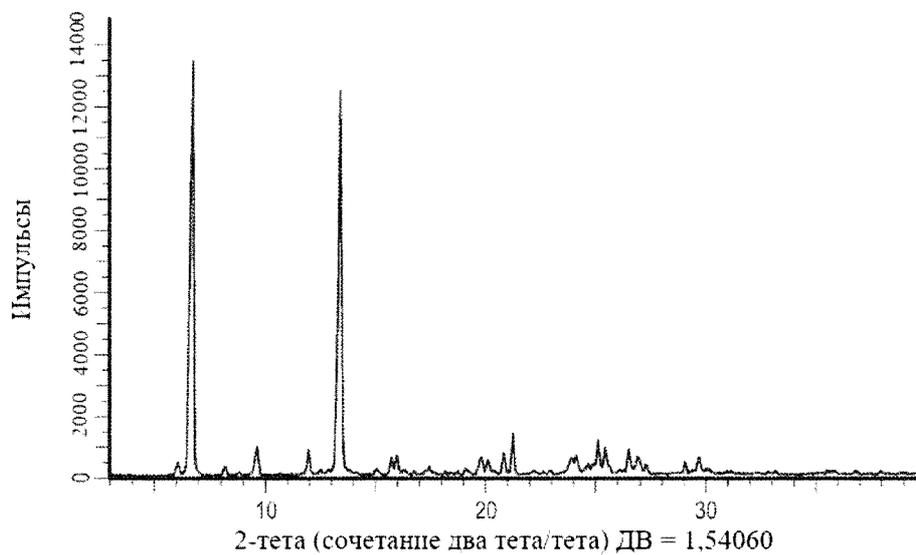
Фиг. 4



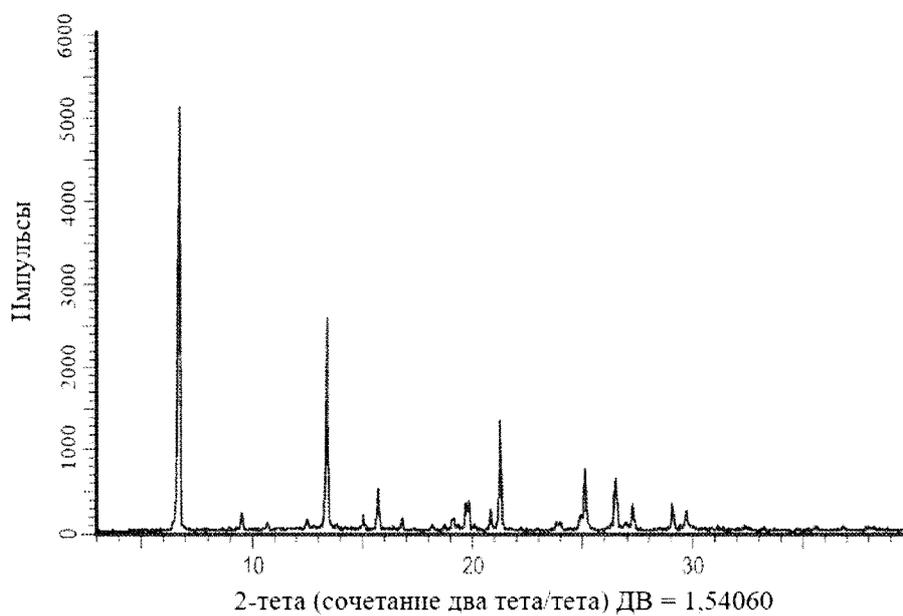
Фиг. 5



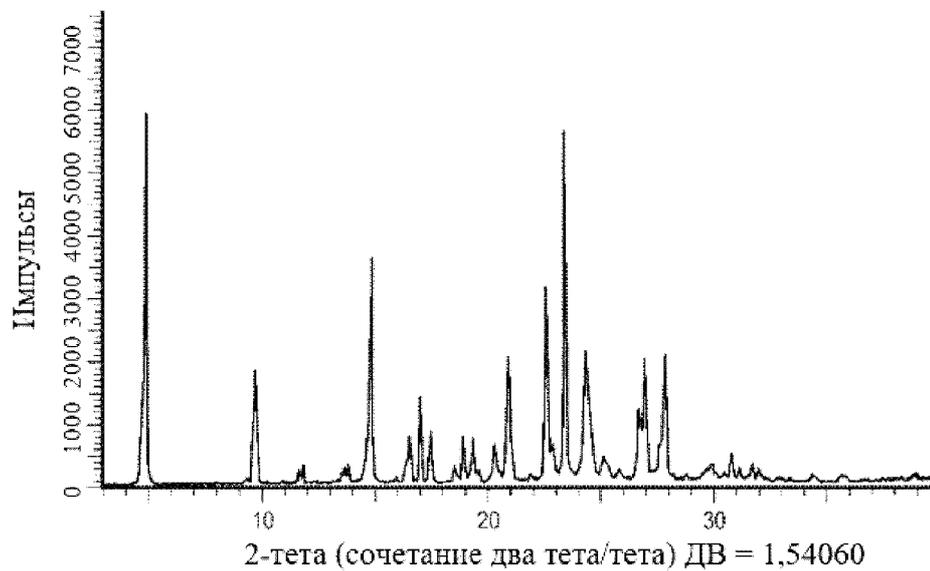
Фиг. 6



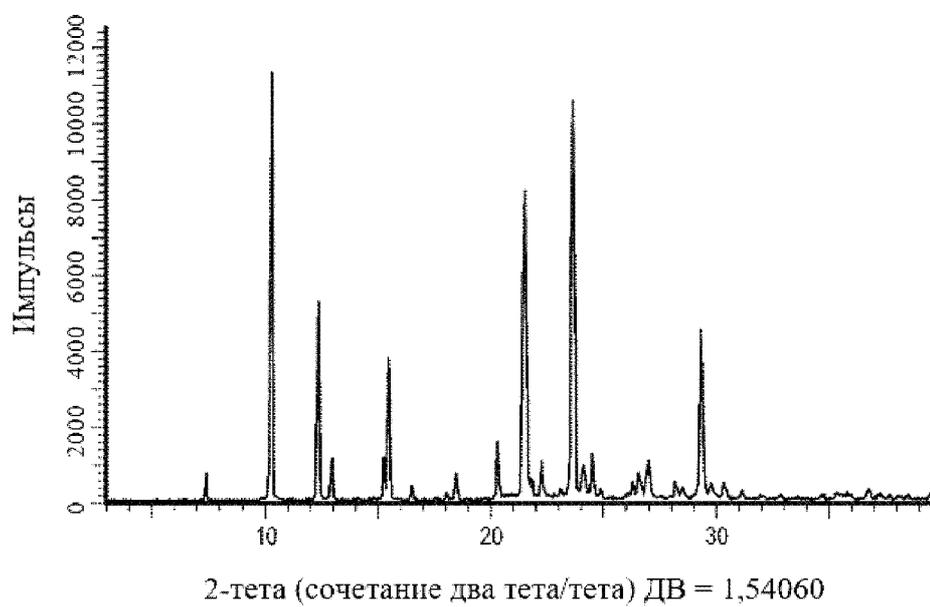
Фиг. 7



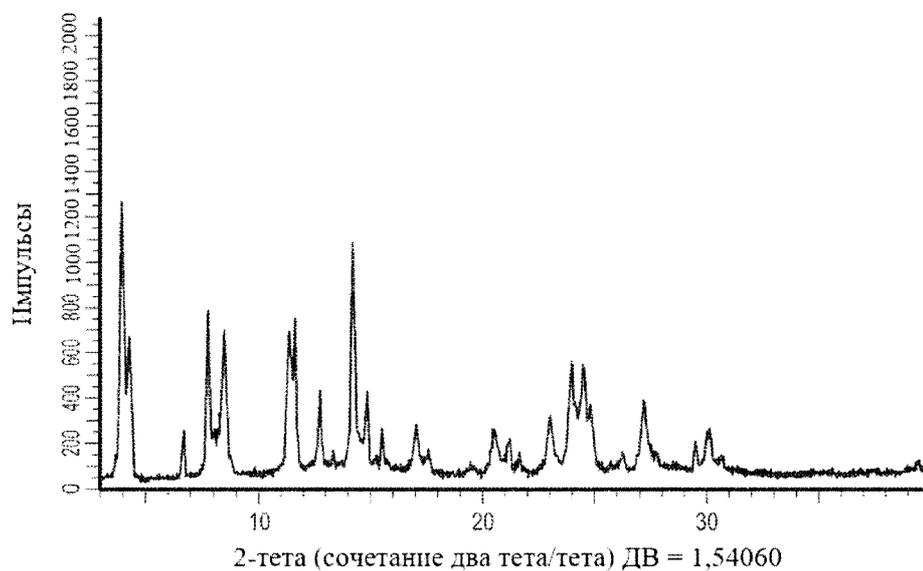
Фиг. 8



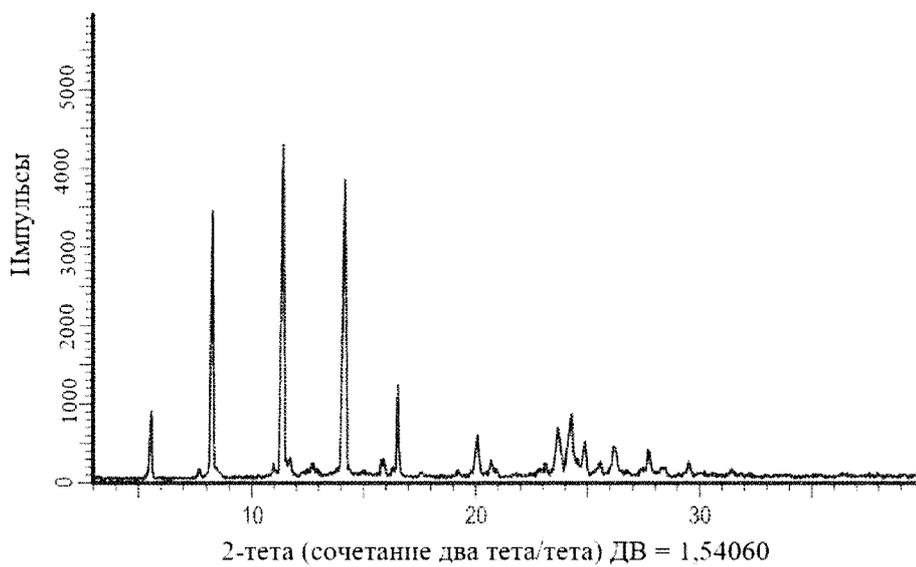
Фиг. 9



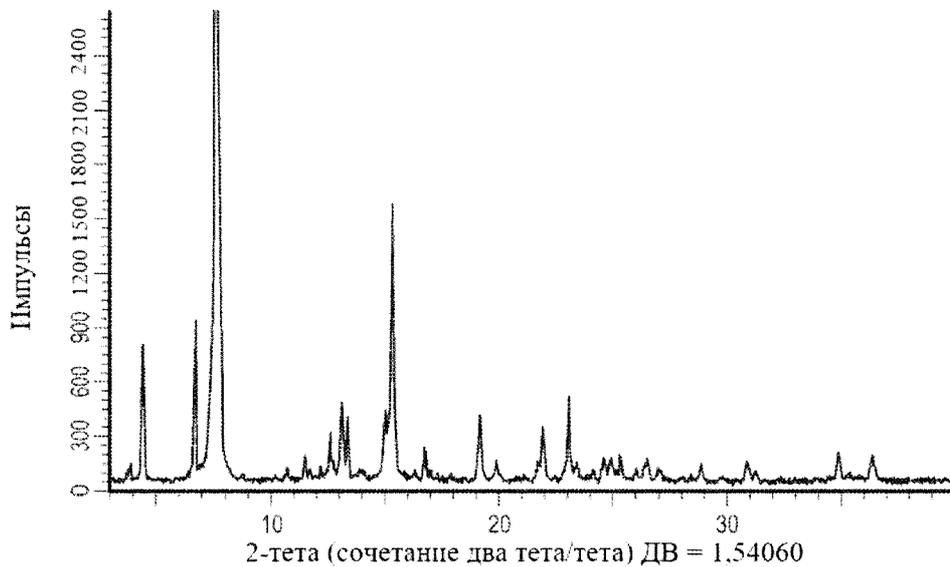
Фиг. 10



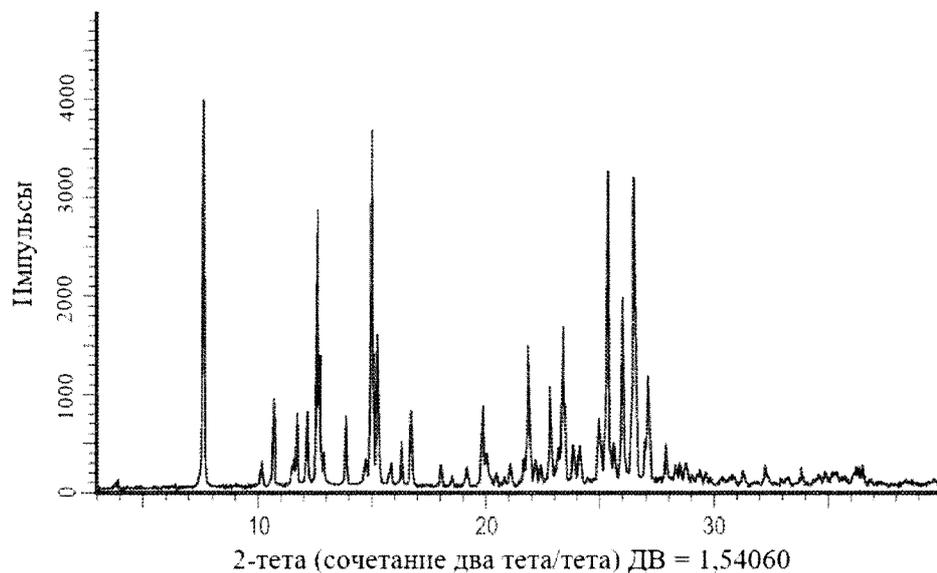
Фиг. 11



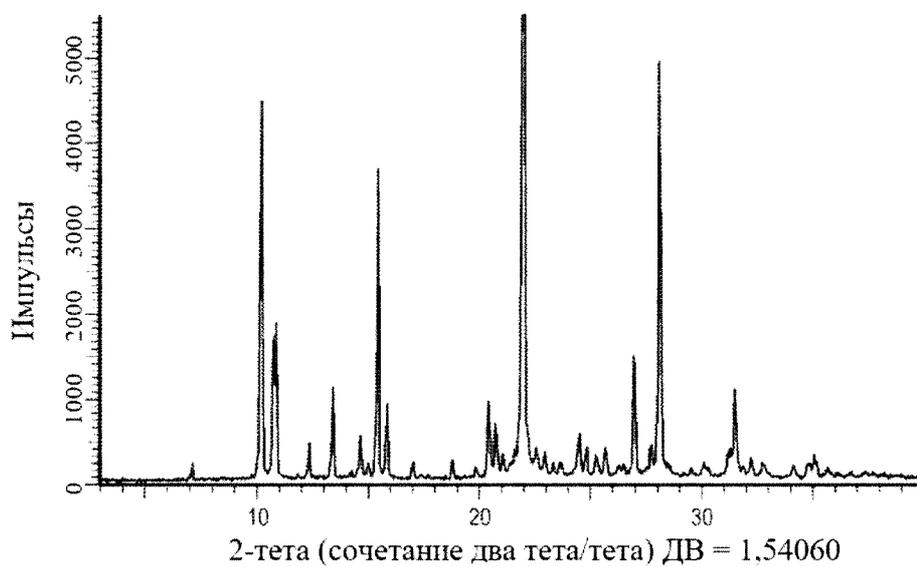
Фиг. 12



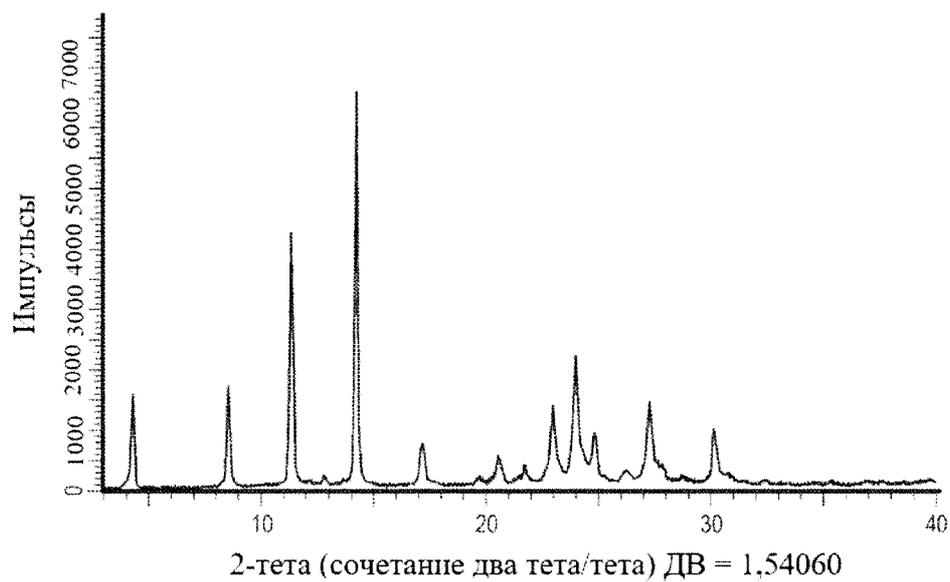
Фиг. 13



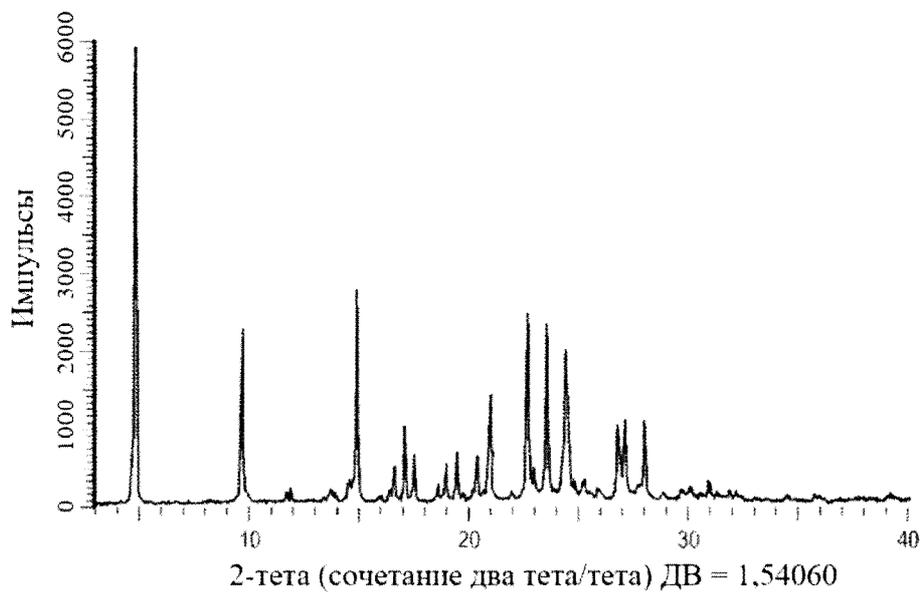
Фиг. 14



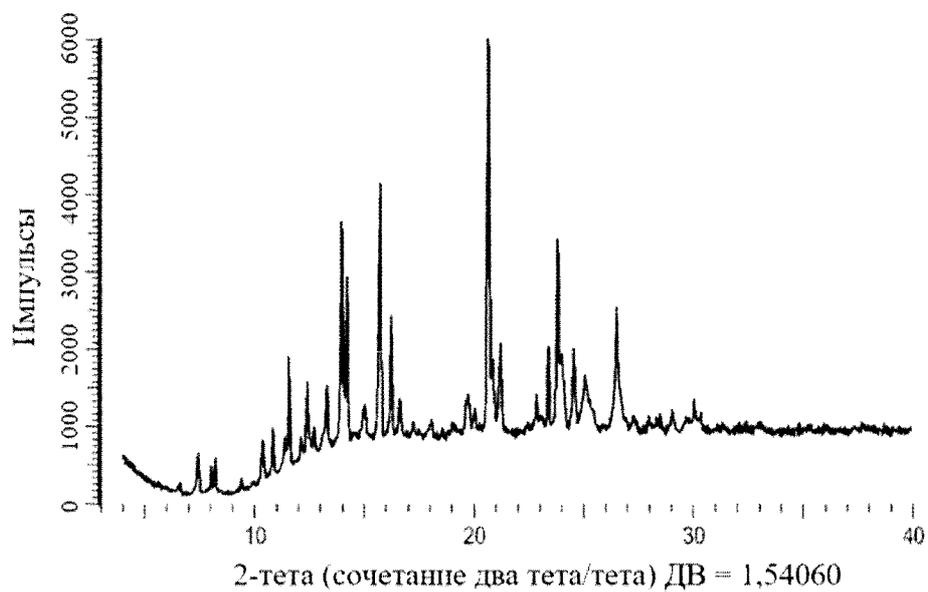
Фиг. 15



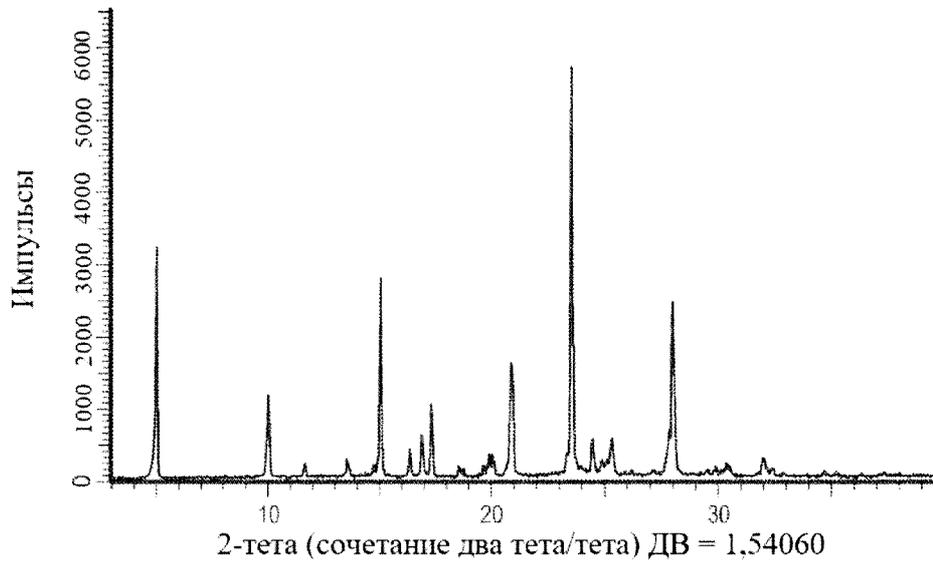
Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18



Фиг. 19

