

**FORMAS CRISTALINAS DE 3-(5-(2-HIDROXI-2-METILPROPOXI)-6-METILPIRAZIN-2-IL)-
1H-INDOL-7-CARBONITRILO**

SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 63/299,678 presentada el 14 de enero de 2022, cuyo contenido completo se incorpora en su totalidad mediante referencia.

ANTECEDENTES

- 10 El cáncer de próstata es la segunda causa principal de muerte relacionada con el cáncer masculino en los países occidentales (Damber, J. E. y Aus, G. *Lancet* (2008) 371:1710-1721). Numerosos estudios han demostrado que el receptor de andrógenos (AR) es central, no solo para el desarrollo del cáncer de próstata, sino también para la evolución de la enfermedad hasta un estado de resistencia a la castración (Taplin, M. E. et ál. *J. Clin. Oncol.* (2003) 21:2673-8; y Tilley, W. D. et ál. *Cancer Res.* (1994) 54:4096-4102). Por lo tanto, la inhibición eficaz del AR humano sigue siendo uno de los enfoques terapéuticos más eficaces para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado y metastásico.

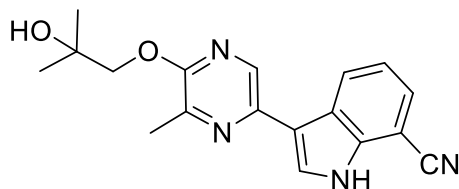
- 20 La atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA, por su sigla en inglés), o enfermedad de Kennedy, es un trastorno neuromuscular de herencia recesiva ligado al cromosoma X. Los síntomas principales son debilidad y atrofia de los músculos bulbares y de las extremidades debido a la degeneración motora inferior en el tronco del encéfalo y la médula espinal junto con la afectación muscular primaria. Al inicio, los pacientes suelen manifestar debilidad en las extremidades, calambres, temblores y fasciculaciones de contracción, especialmente notorias en la cara y la lengua. La disartria también es común con hipernasalidad, laringoespasma y
- 25 disfunciones de la deglución que frecuentemente resultan en neumonía por aspiración a medida que avanza la enfermedad. Más de la mitad de los pacientes mueren a causa de enfermedades infecciosas respiratorias. La enfermedad es causada por expansiones CAG en el exón 1 del receptor de andrógenos (AR), y se requieren andrógenos para su aparición. En la actualidad, no existe tratamiento para la enfermedad de Kennedy.

30

COMPENDIO

En el presente documento se proporcionan formas cristalinas útiles para el tratamiento de enfermedades tales como la enfermedad de Kennedy en un sujeto que lo necesite. En un

aspecto particular, en el presente documento se proporcionan formas cristalinas de base libre de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo con la fórmula:



En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para tratar la enfermedad de Kennedy en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una forma cristalina de base libre de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1** muestra el difractograma de XRPD de la Forma C cristalina del anhidrato de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

La **Figura 2** muestra el termograma de DSC de la Forma C cristalina del anhidrato de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

La **Figura 3** muestra el termograma de TGA de la Forma C del anhidrato de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

La **Figura 4** muestra el espectro de ^1H NMR de la Forma C del anhidrato de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

La **Figura 5** es un diagrama esquemático de la relación de interconversión de polimorfos de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

La **Figura 6** muestra el difractograma de XRPD de la Forma O de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

La **Figura 7** muestra el difractograma de XRPD de la Forma A del anhidrato de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

La **Figura 8** muestra el difractograma de XRPD de la Forma B del hidrato de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

La **Figura 9** muestra el difractograma de XRPD de la Forma D del solvato de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

La **Figura 10** muestra el difractograma de XRPD de la Forma E del solvato de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

La **Figura 11** muestra el difractograma de XRPD de la Forma F del hidrato de 3-(5-(2-

hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

La **Figura 12** muestra el difractograma de XRPD de la Forma G de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

La **Figura 13** muestra el difractograma de XRPD de la Forma H del anhidrato de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

La **Figura 14** muestra el difractograma de XRPD de la Forma I del solvato de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

La **Figura 15** muestra el difractograma de XRPD de la Forma J del anhidrato de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

La **Figura 16** muestra el difractograma de XRPD de la Forma K del anhidrato de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

La **Figura 17** muestra el difractograma de XRPD de la Forma L del anhidrato de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

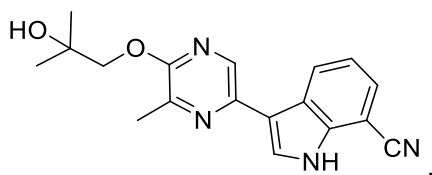
La **Figura 18** muestra el difractograma de XRPD de la Forma M del anhidrato de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

La **Figura 19** muestra el difractograma de XRPD de la Forma N del anhidrato de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

El estado sólido de un compuesto puede ser importante cuando el compuesto se utiliza con fines farmacéuticos. Las propiedades físicas de un compuesto pueden cambiar de una forma sólida a otra, lo que puede afectar la idoneidad de la forma para uso farmacéutico. Por ejemplo, un compuesto sólido cristalino particular puede superar la desventaja de otras formas sólidas del compuesto tales como, por ejemplo, inestabilidad y/o pureza reducida.

En el presente documento se proporcionan formas cristalinas sólidas de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo:



Este compuesto es útil para el tratamiento de una variedad de indicaciones, incluida la enfermedad de Kennedy, en un sujeto.

En particular, en el presente documento se proporcionan formas cristalinas de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo o un solvato o hidrato de

este.

El compuesto 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo se describe en la solicitud PCT n.º PCT/US2021/042355 y la solicitud de patente estadounidense n.º 17/380,736, cuyo contenido completo se incorpora al presente documento mediante referencia.

Las formas cristalinas proporcionadas en el presente documento se pueden caracterizar mediante difracción de rayos X en polvo (XRPD, por su sigla en inglés), calorimetría diferencial de barrido (DSC, por su sigla en inglés) y análisis termogravimétrico (TGA, por su sigla en inglés).

Definiciones

A continuación, se darán las definiciones de diversos términos utilizados para describir las formas cristalinas proporcionadas en el presente documento. Estas definiciones se aplican a los términos que se utilizan a lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que haya limitaciones en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento en términos generales tienen el mismo significado que los que comúnmente entienden las personas expertas en la técnica a la que pertenece el compuesto y sus formas cristalinas. Generalmente, la nomenclatura utilizada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio en cultivo celular, genética molecular, química orgánica y química de péptidos son muy bien conocidos y se emplean comúnmente en la técnica.

Tal como se usan en el presente documento, los artículos “un” y “una” se usan para hacer referencia a uno o más de uno (es decir, al menos a uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento. Asimismo, el uso de la expresión “que incluye/n”, así como también otras formas, tales como “incluir”, “incluye/n” e “incluido/a”, no es taxativo.

Como se utiliza en el presente documento, el término “EC₅₀” se refiere a la concentración de un compuesto que se requiere para lograr un efecto que sea el 50 % del efecto máximo observado de un compuesto.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” significa un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptable,

tal como un relleno líquido o sólido, estabilizador, agente dispersante, agente de suspensión, diluyente, excipiente, agente espesante, disolvente o material encapsulante, involucrados en llevar o transportar un compuesto útil en la presente descripción al paciente o dentro de este, de forma tal que pueda realizar su función prevista. Normalmente, esas construcciones se

5 llevan o transportan desde un órgano, o una parte del cuerpo, a otro órgano, u otra parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser «aceptable» en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación, incluido el compuesto proporcionado en el presente documento, y no ser perjudicial para el paciente.

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente

10 aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de

15 oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de amortiguación, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; agentes tensioactivos; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de amortiguación de fosfato; y otras sustancias

20 compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Tal como se usa en el presente documento, «vehículo farmacéuticamente aceptable» también incluye todos y cada uno de los recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos y agentes de retraso de la absorción, y similares, que son compatibles con la actividad del compuesto proporcionado en el presente documento, y son fisiológicamente aceptables para

25 el paciente. También se pueden incorporar compuestos activos complementarios a las composiciones. Otros ingredientes adicionales que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas usados en la práctica de la presente descripción son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), que se incorpora al presente documento mediante

30 referencia.

Tal como se utilizan en el presente documento, las frases “dosis con eficacia terapéutica” y “cantidad con eficacia terapéutica” se refieren a una cantidad de un compuesto que previene la aparición, alivia los síntomas, detiene la progresión de una enfermedad o da

como resultado otro resultado biológico deseado tal como, por ejemplo, la mejora de los signos clínicos.

El término “tratar”, “tratado/a”, “que trata/n” o “tratamiento” incluye la disminución o el alivio de al menos un síntoma asociado a, o provocado por, el estado, el trastorno o la enfermedad en tratamiento. En determinadas modalidades, el tratamiento comprende poner en contacto con el receptor opioide una cantidad eficaz del compuesto proporcionado en el presente documento para afecciones relacionadas con los receptores de andrógenos.

Tal como se usa en el presente documento, el término “prevenir” o “prevención” significa la ausencia de desarrollo de un trastorno o una enfermedad si estos no habían tenido lugar previamente, o ningún desarrollo de trastorno o enfermedad adicional si ya había habido desarrollo de trastorno o enfermedad. También se considera la capacidad de uno para prevenir parte o la totalidad de los síntomas asociados al trastorno o a la enfermedad.

Tal como se usa en el presente documento, el término «paciente», «individuo» o «sujeto» hace referencia a un mamífero humano o no humano. Los mamíferos no humanos incluyen, por ejemplo, ganado y mascotas, tales como mamíferos ovinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y murinos. Preferiblemente, el paciente, sujeto o individuo es un ser humano.

El término “administrar” o “administración” y similares se refiere a proporcionar un agente terapéutico, tal como una forma cristalina descrita en el presente documento, al sujeto que necesita tratamiento. En una modalidad, el sujeto es un mamífero. En otra modalidad, el sujeto es un ser humano.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “alrededor de” será entendida por las personas expertas en la técnica y variará en cierta medida según el contexto en el que se use. Tal como se usa en el presente documento, cuando se hace referencia a un valor medible tal como una cantidad, una duración y similares, se pretende que la expresión “alrededor de” abarque variaciones de $\pm 10\%$, lo cual incluye $\pm 5\%$, $\pm 1\%$ y $\pm 0,1\%$ con respecto al valor especificado, ya que esas variaciones son adecuadas para realizar los métodos descritos.

Los disolventes se pueden clasificar en términos generales en polares (hidrófilos) y no polares (lipófilos). La polaridad se puede medir como la constante dieléctrica o el momento dipolar de un compuesto.

Los disolventes no polares incluyen alcanos tales como pentano, hexano, heptano y ciclohexano. Otros ejemplos de disolventes no polares incluyen benceno, tolueno, cloroformo y éter dietílico y éter de petróleo.

Los ejemplos de disolventes polares incluyen piridina, acetato de isopropilo, diclorometano (DCM), acetona, dimetilformamida (DMF), alcohol t-butilico, dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo, isopropanol, alcohol bencílico, ácido acético, etanol, metanol y agua.

Un disolvente aprótico es un disolvente orgánico que no contiene un enlace O-H o N-H; o no intercambia protones con una sustancia disuelta en él. Los ejemplos de disolventes apróticos incluyen dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de isopropilo, dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM), acetonitrilo, acetona, metiletilcetona (MEK), metil t-butil éter (MBTE), 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetato de etilo, tetrahidrofurano (THF), heptano, metilciclohexano y tolueno. Otros ejemplos no taxativos incluyen N-metilpirrolidona, piridina, piperidina, éter dimetílico y metildodecilsulfóxido.

Los disolventes próticos son aquellos disolventes que contienen un enlace O-H o N-H. Los disolventes próticos típicos que pueden usarse en el presente documento incluyen diversos tipos de glicoles, por ejemplo, éter metílico de tripropilenglicol, dipropilenglicol y propilenglicol. Los ejemplos de otros disolventes próticos incluyen agua, amoníaco, ácido acético, ácido fórmico y alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, propanol y butanol.

Caracterización de formas cristalinas

En determinadas modalidades, las formas cristalinas descritas en el presente documento son identificables sobre la base de picos característicos en un análisis de difracción de rayos X en polvo. La difracción de rayos X en polvo (XRPD) es una técnica científica que utiliza difracción de rayos X, neutrones o electrones en polvo, microcristalinos u otros materiales sólidos para la caracterización estructural de materiales sólidos. En los ejemplos que figuran más adelante se puede encontrar una descripción de los métodos utilizados para obtener ciertos difractogramas de XRPD en relación con las formas cristalinas proporcionadas en el presente documento. En una modalidad, los datos de difracción de rayos X en polvo proporcionados en el presente documento se obtienen mediante un método que utiliza radiación Cu K α .

En un aspecto, en el presente documento se proporciona una forma cristalina de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

En una modalidad, la forma cristalina es anhidra.

En otra modalidad, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm$ 0,2 grados) de 23,8, 20,7 y 11,7.

En aun otra modalidad, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD

que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7, 11,7 y 24,6.

En incluso otra modalidad, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7,

5 11,7, 24,6 y 15,8.

En otra modalidad, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7, 11,7, 24,6, 15,8, 11,5, 12,2, 12,5, 16,3, 22,5, 22,9 y 30,0.

En una modalidad, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que

10 tiene picos seleccionados de la Tabla 1 (Forma C).

Tabla 1

Ángulo	Valor d	Intensidad rel.
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 %

En otra modalidad, la forma cristalina tiene el difractograma XRPD considerablemente como se representa en la Figura 1.

En otra modalidad, la forma cristalina tiene un termograma de DSC caracterizado por una endotermia con una temperatura de inicio de alrededor de 179 °C. En aun otra modalidad, la forma cristalina tiene un termograma de DSC caracterizado por una endotermia con una temperatura de inicio de 179,3 °C.

Métodos de tratamiento

En el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento de una enfermedad que comprende administrar una forma cristalina de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo, o una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto la forma cristalina, o una composición farmacéutica que comprenda la forma cristalina y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, el trastorno neurodegenerativo es atrofia muscular bulboespinal (SBMA, por su sigla en inglés).

En una modalidad de los métodos, la forma cristalina es anhidra.

En otra modalidad del método, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7 y 11,7.

En aun otra modalidad del método, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7, 11,7 y 24,6.

En incluso otra modalidad del método, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7, 11,7, 24,6 y 15,8.

En otra modalidad, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7, 11,7, 24,6, 15,8, 11,5, 12,2, 12,5, 16,3, 22,5, 22,9 y 30,0.

En otra modalidad del método, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos seleccionados de la Tabla 1.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método de modulación de la actividad del receptor de andrógenos (AR) en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto la forma cristalina, o una composición farmacéutica que comprenda la forma cristalina y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, el receptor de andrógenos (AR) se somete a modulación alostérica. En otra modalidad, la modulación de la actividad del receptor de andrógenos (AR) trata la atrofia muscular bulboespinal (SBMA) en el sujeto.

En otra modalidad, la forma cristalina se une selectivamente al dominio de la función de unión 3 (BF3) del receptor de andrógenos.

En otra modalidad del método de la actividad de AR modulada, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7 y 11,7.

En aun otra modalidad del método, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7, 11,7 y 24,6.

En otra modalidad del método, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma

de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7, 11,7, 24,6 y 15,8.

En incluso otra modalidad del método, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos seleccionados de la Tabla 1.

5 En aun otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para tratar la atrofia muscular bulboespinal (SBMA) en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una forma cristalina de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

10 En incluso otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para tratar la atrofia muscular bulboespinal (SBMA) en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad de los métodos, la forma cristalina es anhidra.

15 En un aspecto, en el presente documento se proporciona un método para tratar la atrofia muscular bulboespinal (SBMA) en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una forma cristalina de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo, donde la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7 y 11,7.

20 En una modalidad de los métodos, la forma cristalina es anhidra.

En una modalidad del método, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7, 11,7 y 24,6.

25 En otra modalidad del método, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7, 11,7, 24,6 y 15,8.

En incluso otra modalidad del método, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos seleccionados de la Tabla 1.

30 En aun otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto la forma cristalina, o una composición farmacéutica que comprenda la forma cristalina y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad de los métodos, la forma cristalina es anhidra.

En otra modalidad del método de tratamiento del cáncer, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7 y 11,7.

5 En aun otra modalidad del método, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7, 11,7 y 24,6.

En otra modalidad del método, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7, 11,7, 24,6 y 15,8.

10 En incluso otra modalidad, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos seleccionados de la Tabla 1.

En una modalidad, el cáncer se selecciona de entre cánceres hematológicos, sarcomas, cánceres pulmonares, cánceres gastrointestinales, cánceres del tracto genitourinario, cánceres de hígado, cánceres óseos, cánceres del sistema nervioso, cánceres
15 ginecológicos y cánceres de piel.

En otra modalidad, el cáncer de pulmón se selecciona de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer de pulmón microcítico, carcinoma broncogénico, carcinoma broncogénico de células escamosas, carcinoma broncogénico microcítico no diferenciado, carcinoma broncogénico de células grandes no diferenciado, adenocarcinoma, carcinoma
20 broncogénico, carcinoma alveolar, carcinoma bronquiolar, adenoma bronquial, hamartoma condromatoso, mesotelioma, carcinoma pavicular y no pavicular, adenoma bronquial, y blastoma pleuropulmonar.

En aun otra modalidad, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC). En incluso otra modalidad, el cáncer de pulmón es adenocarcinoma.

25 En una modalidad, el cáncer gastrointestinal se selecciona de carcinoma de células escamosas de esófago, adenocarcinoma de esófago, leiomioma de esófago, linfoma de esófago, carcinoma estomacal, linfoma estomacal, leiomioma estomacal, carcinoma de páncreas exocrino, adenocarcinoma de los conductos de páncreas, insulinooma de páncreas, glucagonoma de páncreas, gastrinooma de páncreas, tumores carcinoides de páncreas, vipoma
30 de páncreas, adenocarcinoma de intestino delgado, linfoma de intestino delgado, tumores carcinoides de intestino delgado, sarcoma de Kaposi, leiomioma de intestino delgado, hemangioma de intestino delgado, lipoma de intestino delgado, neurofibroma de intestino delgado, fibroma de intestino delgado, adenocarcinoma de intestino grueso, adenoma tubular

de intestino grueso, adenoma vellosa de intestino grueso, hamartoma de intestino grueso, leiomioma de intestino grueso, cáncer colorrectal, cáncer de vesícula biliar, y cáncer anal.

En una modalidad, el cáncer gastrointestinal es cáncer colorrectal.

5 En otra modalidad, el cáncer es un carcinoma. En aun otra modalidad, el carcinoma se selecciona de carcinoma de páncreas, carcinoma colorrectal, carcinoma pulmonar, carcinoma de vejiga, carcinoma gástrico, carcinoma de esófago, carcinoma de mamas, carcinoma de cabeza y cuello, carcinoma de la piel del cuello uterino y carcinoma de tiroides.

10 En incluso otra modalidad, e cáncer es una neoplasia maligna hematopoyética. En una modalidad, la neoplasia maligna hematopoyética se selecciona de mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda y neoplasias mieloproliferativas.

En otra modalidad, el cáncer es una neoplasia. En aun otra modalidad, la neoplasia es glioblastoma o sarcomas.

15 En una modalidad, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cánceres hematológicos, sarcomas, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres del tracto genitourinario, cánceres de hígado, cánceres óseos, cánceres del sistema nervioso, cánceres ginecológicos y cánceres de piel.

En una modalidad, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de páncreas, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de mamas, cáncer de páncreas, carcinoma y adenocarcinoma.

20 En otra modalidad, el cáncer es cáncer de páncreas. En aun otra modalidad, el cáncer es un tumor sólido.

En una modalidad de los métodos descritos en el presente documento, el sujeto es un ser humano.

25 Procesos para preparar la Forma C

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un proceso para preparar una forma cristalina de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo que comprende:

30 a) combinar 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo con un primer disolvente para formar una mezcla;

b) añadir a la mezcla semillas de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo cristalino;

c) agitar la mezcla;

d) recolectar sólidos de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo;

e) lavar los sólidos con un segundo disolvente; y

5 f) recolectar y secar la forma cristalina de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

En una modalidad, el primer disolvente es un disolvente polar y el segundo disolvente es un disolvente no polar.

En otra modalidad, el primer disolvente es un disolvente no polar y el segundo disolvente es un disolvente no polar.

10 En aun otra modalidad, el primer disolvente es un disolvente aprótico y el segundo disolvente es un disolvente aprótico.

En incluso otra modalidad, el primer disolvente es un disolvente prótico y el segundo disolvente es un disolvente aprótico.

15 En una modalidad, el primer disolvente se selecciona dentro del grupo que consiste en acetona, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, metil etil cetona, isopropanol, metil isobutil cetona, etanol y acetato de isopropilo, o una combinación de estos.

En otra modalidad, el segundo disolvente se selecciona dentro del grupo que consiste en heptano, metilciclohexano y tolueno, o una combinación de estos.

20 En aun otra modalidad, el primer disolvente es 2-metiltetrahidrofurano y el segundo disolvente es heptano.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un proceso para preparar una forma cristalina de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo que comprende:

25 a) combinar 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo con un disolvente polar y aprótico para formar una mezcla;

b) añadir a la mezcla semillas de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo cristalino;

c) agitar la mezcla;

30 d) recolectar sólidos de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo;

e) reequilibrar los sólidos en el disolvente polar y aprótico bajo un ciclo de temperatura entre alrededor de 5 °C y alrededor de 50 °C; y

f) recolectar y secar la forma cristalina de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-

2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

En una modalidad, el disolvente polar y aprótico en la etapa a) es acetona. En otra modalidad, el disolvente polar y aprótico en la etapa e) es acetona.

En una modalidad de los procesos anteriores, el material de partida es amorfo.

5 En otra modalidad, las semillas de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo cristalino en la etapa b) se caracterizan por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados-2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7 y 11,7.

En aun otra modalidad, las semillas de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo cristalino en la etapa b) se caracterizan por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados-2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7, 11,7 y 24,6.

En incluso otra modalidad, las semillas de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo cristalino en la etapa b) se caracterizan por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados-2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7, 11,7, 24,6 y 15,8.

En otra modalidad, las semillas de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo cristalino en la etapa b) se caracterizan por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados-2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7, 11,7, 24,6, 15,8, 11,5, 12,2, 12,5, 16,3, 22,5, 22,9 y 30,0.

20 En una modalidad, las semillas de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo cristalino en la etapa b) se caracterizan por un difractograma de XRPD que tiene picos seleccionados de la Tabla 1 (Forma C).

En otra modalidad, la mezcla en la etapa c) se agita a temperatura ambiente. En aun otra modalidad, la mezcla en la etapa c) se agita a 25 °C. En aun otra modalidad, la mezcla en la etapa c) se agita durante 10 días.

En otra modalidad, el ciclo de temperatura de la etapa e) es un ciclo de entre 5 °C y 50 °C. En una modalidad, el ciclo de temperatura de la etapa e) se realiza durante tres ciclos.

En otra modalidad, la forma cristalina de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo en la etapa f) se seca a alrededor de 50 °C al vacío.

30 En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un proceso para preparar la forma cristalina descrita en el presente documento que comprende disolver 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo para un primer disolvente, añadir un segundo disolvente para formar una suspensión y filtrar la suspensión para aislar la forma

cristalina de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.

En una modalidad, el primer disolvente se selecciona dentro del grupo que consiste en acetona, acetato de etilo, metil tert-butil éter (MTBE) y 2-metiltetrahidrofurano (MeTHF), o una combinación de estos. En otra modalidad, el primer disolvente es acetato de etilo. En aun otra modalidad, el primer disolvente es acetona. En incluso otra modalidad, el primer disolvente es 2-metiltetrahidrofurano (MeTHF). En una modalidad, el segundo disolvente es heptano. En una modalidad, el segundo disolvente es metil tert-butil éter (MTBE).

En otra modalidad, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7 y 11,7.

En aun otra modalidad, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7, 11,7 y 24,6.

En incluso otra modalidad, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7, 11,7, 24,6 y 15,8.

En otra modalidad, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7, 11,7, 24,6, 15,8, 11,5, 12,2, 12,5, 16,3, 22,5, 22,9 y 30,0.

En una modalidad, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos seleccionados de la Tabla 1 (Forma C).

Composiciones farmacéuticas

En un aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina proporcionada en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende una forma cristalina que está considerablemente libre de otras formas cristalinas.

En otra modalidad, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7 y 11,7.

En aun otra modalidad, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7, 11,7 y 24,6.

En otra modalidad, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD

que tiene picos expresados en grados 2-theta con ángulos ($\pm 0,2$ grados) de 23,8, 20,7, 11,7, 24,6 y 15,8.

En incluso otra modalidad, la forma cristalina se caracteriza por un difractograma de XRPD que tiene picos seleccionados de la Tabla 1.

- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para administración oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o parenteral para el tratamiento terapéutico o profiláctico de la enfermedad de Kennedy.

Las preparaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden preparar de acuerdo con procedimientos estándar y se administran en dosis que se seleccionan para reducir, prevenir o eliminar enfermedades. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA y "The Pharmaceutical Basis of Therapeutics" de Goodman and Gilman, Pergamon Press, Nueva York, NY, cuyo contenido se incorpora al presente documento mediante referencia, para una descripción general de los métodos para administrar diversos agentes para terapia humana.

- 10 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden comprender una forma cristalina descrita en el presente documento en asociación con uno o más vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables y no tóxicos.

Para la administración oral o parenteral, la forma cristalina descrita en el presente documento puede mezclarse con vehículos y excipientes farmacéuticos convencionales y usarse en forma de comprimidos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Las composiciones que comprenden una forma cristalina descrita en el presente documento pueden contener de alrededor de 0,1 % a alrededor de 99 % en peso del compuesto activo, tal como de alrededor de 10 % a alrededor de 30 %.

- 20 Para uso oral, son útiles formulaciones sólidas tales como comprimidos y cápsulas. También se pueden idear preparaciones de liberación sostenida o con recubrimiento entérico. Para aplicaciones pediátricas y geriátricas, una modalidad proporciona suspensiones, jarabes y comprimidos masticables. Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas están en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una suspensión o un líquido.

- 30 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar en forma de una unidad de dosificación que contenga una cantidad con eficacia terapéutica del ingrediente activo. Los ejemplos de esas unidades de dosificación son comprimidos y cápsulas. Para fines terapéuticos, los comprimidos y las cápsulas pueden contener, además del ingrediente activo,

vehículos convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, desintegrantes o agentes humectantes aceptables. Las preparaciones líquidas orales generalmente se encuentran en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos.

- 5 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden colocar en un vehículo farmacéuticamente aceptable y se administran a un sujeto receptor (por ejemplo, un ser humano) de acuerdo con métodos conocidos de administración de fármacos. En general, los métodos para administrar las composiciones farmacéuticas *in vivo* utilizan protocolos reconocidos en la técnica para administrar el agente, siendo la única modificación
- 10 considerable del procedimiento la sustitución de una forma cristalina de la presente descripción para los fármacos en los protocolos reconocidos en la técnica.

Administración / Dosificación / Formulaciones

- En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una composición
- 15 farmacéutica que comprende una forma cristalina proporcionada en el presente documento, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento pueden variar para obtener una cantidad de ingrediente activo eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un
- 20 paciente, una composición y un modo de administración particular, sin que sea tóxica para el paciente.

- En particular, el nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular empleado, el momento de la administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros
- 25 fármacos, compuestos o materiales utilizados en combinación con el compuesto, la edad, el sexo, el peso, el estado, la salud general y los antecedentes médicos previos del paciente en tratamiento, y factores similares muy conocidos en las técnicas médicas.

- Un doctor en medicina, por ejemplo, un médico o veterinario, con experiencia en la técnica puede determinar y recetar fácilmente la cantidad eficaz de la composición
- 30 farmacéutica necesaria. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar la administración de la composición farmacéutica para dosificar la forma cristalina descrita en niveles más bajos que los necesarios para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta lograr el efecto deseado.

En modalidades particulares, es especialmente ventajoso formular la forma cristalina en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación.

La “forma de dosificación unitaria”, tal como se usa en el presente documento, hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los pacientes a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada del compuesto descrito calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Las formas de dosificación unitaria de la forma cristalina descrita en el presente documento están dictadas por, y dependen directamente de, (a) las características particulares del compuesto descrito y el efecto terapéutico particular que se desea lograr, y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de composición/formulación de ese compuesto descrito para el tratamiento de la enfermedad de Kennedy (SBMA) en un paciente.

En una modalidad, la forma cristalina proporcionada en el presente documento se formula usando uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad con eficacia terapéutica de la forma cristalina descrita y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la dosis de un compuesto divulgado es de alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg. En algunas modalidades, una dosis del compuesto divulgado usado en las composiciones descritas en el presente documento es de menos de alrededor de 1000 mg, o menos de alrededor de 800 mg, o menos de alrededor de 600 mg, o menos de alrededor de 500 mg, o menos de alrededor de 300 mg, o menos de alrededor de 200 mg, o menos de alrededor de 100 mg, o menos de alrededor de 50 mg, o menos de alrededor de 20 mg, o menos de alrededor de 10 mg. Por ejemplo, una dosis es de alrededor de 10 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg, 140 mg, 160 mg, 180 mg, 200 mg, 220 mg, 240, 260 mg, 280 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg o alrededor de 600 mg.

Las vías de administración de cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento incluyen la oral, nasal, rectal, intravaginal, parenteral, bucal, sublingual o tópica. El compuesto para el uso proporcionado en el presente documento puede formularse para la administración mediante cualquier vía adecuada, tal como para administración oral o parenteral, por ejemplo, transdérmica, transmucosa (p. ej., sublingual, lingual, (trans)bucal, (trans)uretral, vaginal (p. ej., trans y perivaginal), (intra)nasal y (trans)rectal), intravesical, intrapulmonar, intraduodenal, intragástrica, intratecal, subcutánea, intramuscular,

intradérmica, intraarterial, intravenosa, intrabronqueal, por inhalación y tópica. En una modalidad, la vía de administración preferida es la oral.

Las composiciones y formas de dosificación adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, cápsulas de gel, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, jarabes, gránulos, perlas, parches transdérmicos, geles, polvos, gránulos, magmas, pastillas, cremas, pastas, emplastos, lociones, discos, supositorios, aerosoles líquidos para administración nasal u oral, polvo seco o formulaciones en aerosol para inhalación, composiciones y formulaciones para administración intravesical, y similares. Debe entenderse que las formulaciones y composiciones que serían útiles en la presente descripción no se limitan a las formulaciones y composiciones particulares que se describen en el presente documento.

Para aplicación oral, son particularmente adecuados los comprimidos, las grageas, los líquidos, las gotas, los supositorios o las cápsulas, los comprimidos oblongos y las cápsulas de gel. Las composiciones destinadas al uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica y esas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados dentro del grupo que consiste en excipientes farmacéuticos inertes y no tóxicos adecuados para la fabricación de comprimidos. Esos excipientes incluyen, por ejemplo, un diluyente inerte tal como lactosa; agentes de granulación y desintegración tales como almidón de maíz; agentes aglutinantes tales como almidón; y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos por técnicas conocidas para la elegancia o para retrasar la liberación de los ingredientes activos. Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente inerte.

Para la administración parenteral, el compuesto descrito puede formularse para inyección o infusión, por ejemplo, inyección o infusión intravenosa, intramuscular o subcutánea, o para administración en una dosis en bolo o infusión continua. Se pueden usar suspensiones, soluciones o emulsiones en un vehículo oleoso o acuoso, que contienen opcionalmente otros agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización o dispersión.

Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar únicamente mediante el uso de experimentación de rutina, numerosos equivalentes a los procedimientos específicos, las modalidades, las reivindicaciones y los ejemplos que se describen en la presente. Se consideró que dichos equivalentes estaban dentro del alcance de esta

descripción y cubiertos por las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, debe entenderse que las modificaciones en las condiciones de reacción, que incluyen, de modo no taxativo, los tiempos de reacción, el tamaño/volumen de la reacción, y reactivos experimentales, tales como solventes, catalizadores, presiones, condiciones atmosféricas, por ejemplo, atmósfera de nitrógeno, y agentes reductores/oxidantes, con alternativas reconocidas en la técnica y mediante el uso de no más que experimentación de rutina, están dentro del alcance de la presente solicitud.

Debe entenderse que siempre que se proporcionen valores e intervalos en la presente, se pretende que todos los valores e intervalos abarcados por estos valores e intervalos estén comprendidos dentro del alcance de la presente descripción. Además, la presente solicitud también contempla todos los valores que caen dentro de estos intervalos, así como los límites superior o inferior de un intervalo de valores.

Los ejemplos que siguen ilustrarán además aspectos de la presente descripción. Sin embargo, no son de ninguna manera una limitación de las indicaciones de la presente descripción tal como se establece.

EJEMPLOS

La descripción se ilustrará de manera adicional mediante los ejemplos que siguen, que no deben interpretarse como una limitación adicional. La práctica de la presente descripción empleará, a menos que se indique de otra manera, procedimientos convencionales de síntesis orgánica, biología celular, cultivo celular y biología molecular, que son conocidos en la técnica.

Síntesis de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo

Etapas 1: A una mezcla desgasificada de 5-yodo-3-metil-2-[2-metil-2-(oxan-2-iloxi)propoxi]pirazina (150 mg, 0,38 mmol) y 7-ciano-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol-1-carboxilato de tert-butilo (140 mg, 0,38 mmol) en dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se le agregó carbonato de potasio (105 mg, 0,76 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (27 mg, 0,04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante el uso de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 0-35 % en éter de petróleo para producir 3-[6-metil-5-[2-metil-2-(oxan-2-iloxi)propoxi]pirazin-2-

il]-1H-indol-7-carbonitrilo (67 mg, 43 %) como un sólido blanco. MS m/z 407,1 [M+1]⁺.

Etapa 2: A una solución de 3-[6-metil-5-[2-metil-2-(oxan-2-iloxi)propoxi]pirazin-2-il]-1H-indol-7-carbonitrilo (62 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (2,1 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (0,7 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase inversa con acetonitrilo al 10–80 % en agua (bicarbonato de amonio a 10 mmol/L) para producir 3-[5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il]-1H-indol-7-carbonitrilo (21,3 mg, 43 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,35 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,69 – 7,67 (m, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,70 (br, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,24 (s, 6H); MS (ESI) calc. para C₁₈H₁₈N₄O₂ [M+1]⁺, 323,1; se encontró, 323,0.

Ensayo biológico

Se trataron células LNCaP con expresión de ARR2PB-FireflyLuc y CMV-RenillaLuc con las concentraciones indicadas del compuesto de prueba, enzalutamida (control negativo) o DHT (control positivo) +/- DHT a 0,5 nM durante 48 h a 37 °C. Se leyeron las señales fluorescentes con el sistema ImageXpress Micro Confocal. Se calculó la actividad restante (modo antagonista) como %Actividad restante = 100X [(Lectura_{Muestra} - LC_{prom}) / (HC_{prom} - LC_{prom})], donde HC son las células tratadas con DHT 0,5 nM solo y LC son las células tratadas con enzalutamida 10 uM + DHT 0,5 nM. Se calculó la activación (modo agonista) como %activación = 100X [(Lectura_{Muestra} - LC_{prom}) / (HC_{prom} - LC_{prom})] donde HC son las células tratadas con DHT a 1 uM y LC son las células tratadas con DMSO. Las curvas de dosis-respuesta y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante análisis de regresión no lineal en XLfit. Se encontró que el 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo tenía un valor de IC₅₀ de 50 nM.

Métodos analíticos para estudios de polimorfos

A menos que se indique lo contrario, la difracción de rayos X en polvo (XRPD) se realizó en un difractómetro Bruker D8 Advance en modo de reflexión utilizando radiación Cu Kα colimada a 40 kV, 40 mA. Los escaneos se realizaron de 2 a 40 grados 2-theta con un tamaño de paso de 0,02 grados y un tiempo de escaneo de 0,3 segundos por paso.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizó en un TA Discovery 2500 con una bandeja Tzero y una tapa hermética Tzero con un orificio de 0,7 mm de diámetro. El

análisis de DSC se realizó aumentando 10 °C/min o 20 °C/min de 30 a 250 °C o de 0 a 250 °C.

El análisis termogravimétrico (TGA) se realizó en Discovery 5500 o Q5000 con una temperatura inicial en condiciones ambientales (por debajo de 35 °C) y una temperatura final de 300 °C (o cancelar el siguiente segmento si el peso < 80 % (p/p)) con un calor de 10 °C/min.

5 El análisis de resonancia magnética nuclear (NMR, por su sigla en inglés) se realizó en un Bruker Avance-AV 400M con una frecuencia de 400 MHz durante ocho escaneos.

La sorción dinámica de vapor (DVS, por su sigla en inglés) se realizó en un Intrinsic, Advantage o Adventure con una temperatura de horno de 25 °C utilizando agua como disolvente. La masa de la muestra fue de alrededor de 5-10 mg utilizando el siguiente método:

10 Ciclo: 40-0-95-0-40 % HR

Paso de etapa: 10 %

Equilibrio: 0,002 dm/dt (%/min)

Duración de estabilidad dm/dt mínima: 60 min

Tiempo máximo de etapa dm/dt: 360 min.

15

Análisis de polimorfos

La forma libre de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo muestra comportamientos polimórficos complicados. En total, se identificaron 15 formas como polimorfos o pseudopolimorfos de la forma libre, incluidos siete anhidratos, 20 las Formas A, C, H, J, K, L y O; cuatro hidratos, las Formas B, F, M y N; y tres solvatos, las Formas D, E e I. Además, también se obtuvo una forma metaestable, la Forma G, y una forma amorfa.

La Forma A es un anhidrato. Se obtuvo de muchos sistemas de disolventes mediante experimentos de equilibrio, enfriamiento lento, enfriamiento rápido, evaporación, difusión de vapor y adición de antidisolvente. La Forma A es de cristalinidad alta. La DSC muestra un pico 25 de punto de fusión a la T_{inicio} de 170,2 °C y luego sigue otro pico endotérmico a la T_{inicio} de 178,9 °C. El TGA muestra una pérdida de peso de alrededor del 0,2 % a alrededor de 160 °C. La $^1\text{H-NMR}$ no muestra ningún disolvente residual detectable. La Forma A se convierte en la Forma C tanto a 25 °C como a 50 °C, lo que sugiere que la Forma A tiene menos estabilidad 30 termodinámica que la Forma C. El difractograma de XRPD de la Forma A se muestra en la Figura 7.

La Forma B es un hidrato. Solo se obtuvo del sistema de metanol mediante ciclo de temperatura, enfriamiento lento, evaporación lenta y evaporación rápida. La Forma B es de

cristalinidad alta. La DSC muestra un pico de deshidratación a la T_{inicio} a 16,7 °C con una entalpía de alrededor de 22 J/g y un pequeño pico exotérmico a la T_{inicio} de 130,5 °C. Luego, 2 picos endotérmicos no resueltos a la T_{inicio} de 170,2 °C y la T_{inicio} de 173,1 °C, respectivamente. Luego, muestra dos pequeños picos endotérmicos no resueltos a la T_{inicio} de 177,8 °C y la T_{inicio} de 179,0 °C, respectivamente. El TGA muestra una pérdida de peso de alrededor del 2,1 % a alrededor de 150 °C. La KF muestra que contiene alrededor de 3,8 % de agua en peso, equivalente a 0,7 moléculas de agua. La $^1\text{H-NMR}$ no muestra ningún disolvente residual detectable. La Forma B muestra un comportamiento de deshidratación-hidratación reversible. Se convierte en la Forma K después de la deshidratación y la Forma K vuelve a la Forma B después de la exposición a 25 °C con una HR del 40-70 % durante 6 días. La Forma B es un hidrato metaestable y se convierte en el anhidrato de la Forma C en todo el rango de actividad de agua ($0 \leq a.w. \leq 1$). El difractograma de XRPD de la Forma B se muestra en la Figura 8.

La Forma C es un anhidrato. Se obtuvo de algunos de los sistemas de disolventes mediante equilibrio, enfriamiento lento, enfriamiento rápido, evaporación lenta y difusión de vapor. La Forma C es de cristalinidad alta. La DSC muestra un pico de fusión a la T_{inicio} de 179,3 °C con una entalpía de alrededor de 114 J/g (Figura 2). El TGA muestra una pérdida de peso de alrededor del 0,8 % a alrededor de 150 °C (Figura 3). La $^1\text{H-NMR}$ no muestra ningún disolvente residual detectable (Figura 4). La Forma C es el polimorfo más estable en comparación con las otras formas polimorfas descritas en el presente documento. Los experimentos de equilibrio competitivo muestran que la Forma C es un anhidrato termodinámicamente estable tanto a 25 °C como a 50 °C. El estudio de la actividad del agua muestra que la Forma C es estable en todo el rango de actividad de agua ($0 \leq a.w. \leq 1$). El difractograma de XRPD de la Forma C se muestra en la Figura 1.

La Forma D es un solvato de 1, 4-dioxano. Se obtuvo solamente del sistema de 1,4-dioxano mediante experimentos con equilibrio, enfriamiento lento, enfriamiento rápido, evaporación lenta, evaporación rápida y difusión de vapor. La Forma D es de cristalinidad alta. La DSC muestra dos picos de desolvatación a la T_{inicio} de 88,0 °C con una entalpía de alrededor de 27 J/g y la T_{inicio} de 138,6 °C con una entalpía de alrededor de 41 J/g, lo que sugiere que las moléculas de 1,4-dioxano tienen dos tipos de formatos de interacción intermolecular con la molécula de API en la estructura cristalina de la Forma D. Luego se funde a la T_{inicio} de 179,1 °C con una entalpía de alrededor de 111 J/g. El TGA muestra una pérdida de peso de alrededor del 9,1 % a alrededor de 130 °C y una pérdida de peso de alrededor del 2,8 % desde alrededor

de 130 °C a 160 °C. La $^1\text{H-NMR}$ muestra 0,5 equiv. (13,6 %) de residuo de 1, 4-dioxano en peso. La Forma D se convierte en la Forma C después de la desolvatación. El difractograma de XRPD de la Forma D se muestra en la Figura 9.

La Forma E es un solvato de EtOH/agua. Se obtuvo del sistema de etanol mediante experimentos de evaporación rápida. La Forma E es de cristalinidad alta. La DSC muestra un pico de desolvatación/deshidratación a la T_{inicio} a 80,4 °C con una entalpía de alrededor de 8 J/g y picos de fusión no resueltos a la T_{inicio} de 165,2 °C y 170,2 °C, respectivamente. A este pico de fusión no resuelto le sigue un pico de recristalización a la T_{inicio} de 173,1 °C. Después de la recristalización, muestra un punto de fusión a la T_{inicio} de 177,9 °C que está cerca de la fusión de la Forma C. El TGA muestra una pérdida de peso de alrededor del 2,1 % a alrededor de 120 °C. La $^1\text{H-NMR}$ muestra 1,4 % de EtOH en peso. La KF muestra que contiene alrededor de 0,6 % de agua en peso. La Forma E se convierte en una mezcla física de la Forma F y la Forma G después de calentarla hasta 100 °C mediante TGA y enfriarla hasta temperatura ambiente. El difractograma de XRPD de la Forma E se muestra en la Figura 10.

La Forma F es un hidrato. Se obtuvo del sistema de THF o MEK mediante experimentos de evaporación rápida. La Forma F es de cristalinidad alta. La DSC muestra 2 picos de fusión no resueltos a la T_{inicio} de 163,2 °C y 169,7 °C combinados con un pico de recristalización a la T_{inicio} de 171,7 °C. Después de la recristalización, muestra un punto de fusión a la T_{inicio} de 177,9 °C que está cerca de la fusión de la Forma C. El TGA muestra una pérdida de peso de alrededor del 0,5 % a alrededor de 140 °C y una pérdida de peso de alrededor del 0,7 % desde alrededor de 140 °C a 180 °C. La $^1\text{H-NMR}$ muestra 0,5 % de residuo de THF en peso. La KF muestra que contiene alrededor de 1,7 % de agua en peso. La Forma F es un hidrato metaestable y se convierte en la Forma C en todo el rango de actividad de agua ($0 \leq a.w. \leq 1$). El difractograma de XRPD de la Forma F se muestra en la Figura 11.

La Forma G es una forma metaestable. Se obtuvo del sistema de DMSO/agua mediante experimentos de adición de antisolvente. La Forma G es de cristalinidad alta. Se convierte en el anhidrato de la Forma H después del equilibrio en un sistema de DMSO/agua a 25 °C durante 6 días. El difractograma de XRPD de la Forma G se muestra en la Figura 12.

La Forma H es un anhidrato. Se obtuvo a partir de acetona o acetona/agua (v:v=20:80) mediante experimentos de enfriamiento lento. La Forma H es de cristalinidad alta. La DSC muestra picos de fusión no resueltos a la T_{inicio} de 169,3 °C y 173,2 °C, respectivamente. Después de eso, muestra un pequeño pico endotérmico a la T_{inicio} de 179,2 °C. El TGA muestra una pérdida de peso de alrededor del 1,2 % a alrededor de 150 °C. La $^1\text{H-NMR}$ no muestra

ningún disolvente residual detectable. La Forma H es un anhidrato metaestable. Se convierte en la Forma C tanto a 25 °C como a 50 °C, lo que sugiere que la Forma H tiene menos estabilidad termodinámica que la Forma C. El difractograma de XRPD de la Forma H se muestra en la Figura 13.

5 La Forma I es un solvato de THF. Se obtuvo del sistema de THF/heptano mediante experimentos de adición de antidisolvente. La Forma I es de cristalinidad alta. La DSC muestra un pico de desolvatación a la T_{inicio} de 92,8 °C con una entalpía de alrededor de 73 J/g. Luego se derrite a la T_{inicio} de 178,5 °C con una entalpía de alrededor de 114 J/g. El TGA muestra una pérdida de peso de alrededor del 10,0 % a alrededor de 130 °C. La $^1\text{H-NMR}$ muestra 0,5 equiv. (10,1 %) de residuo de THF en peso. La Forma I se convierte en una mezcla física de la Forma C, la Forma N y un pico desconocido después de calentarla hasta 140 °C mediante TGA y enfriarla hasta temperatura ambiente. El difractograma de XRPD de la Forma I se muestra en la Figura 14.

15 La Forma J es un anhidrato. Se obtuvo mediante DSC de calentamiento-enfriamiento. La Forma J es de cristalinidad alta. La DSC muestra un pequeño evento exotérmico con un inicio de 94,0 °C, un pico de punto de fusión a la T_{inicio} de 172,1 °C y luego sigue otro pico endotérmico a la T_{inicio} de 177,4 °C. El TGA muestra una pérdida de peso de alrededor del 0,6 % a alrededor de 150 °C. La $^1\text{H-NMR}$ no muestra ningún disolvente residual detectable. La Forma J es un anhidrato metaestable y se convierte en la Forma C tanto a 25 °C como a 50 °C, lo que sugiere que la Forma J tiene menos estabilidad termodinámica que la Forma C. El difractograma de XRPD de la Forma J se muestra en la Figura 15.

25 La Forma K es un anhidrato. Se obtuvo del sistema de metanol a partir de experimentos de equilibrio, enfriamiento rápido y deshidratación de la Forma B. La Forma K es de cristalinidad alta. La DSC muestra dos picos de fusión no resueltos a la T_{inicio} de 168,7 °C y 171,9 °C combinados con un pico de recristalización a la T_{inicio} de 173,4 °C. Después de la recristalización, muestra dos picos de fusión no resueltos a la T_{inicio} de 177,3 °C y 178,8 °C, respectivamente. La Forma K es inestable y se convierte en el hidrato de la Forma B después de la exposición a 25 °C/92 % de HR durante 6 días. El difractograma de XRPD de la Forma K se muestra en la Figura 16.

30 La Forma L es un anhidrato. Se obtuvo después de calentar la Forma B hasta 160 °C y enfriarla hasta temperatura ambiente. La Forma L es de cristalinidad alta. Según los resultados del termograma de DSC y VT-XRPD, la Forma K se convierte en la Forma L después de la fusión y recristalización. La Forma L se derrite a la T_{inicio} de 173,5 °C con una

entalpía de alrededor de 86 J/g. La Forma L es un anhidrato metaestable y se convierte en la Forma C tanto a 25 °C como a 50 °C, lo que sugiere que la Forma L tiene menos estabilidad termodinámica que la Forma C. El difractograma de XRPD de la Forma L se muestra en la Figura 17.

5 La Forma M es una forma cristalina intermedia. Se obtuvo del sistema de metanol mediante equilibrio. La Forma M es de cristalinidad alta. Se convierte en la Forma B después del equilibrio en MeOH a 25 °C durante 1 día más. Por lo tanto, no se encuentran disponibles datos completos de caracterización de la Forma M. El difractograma de XRPD de la Forma M se muestra en la Figura 18.

10 La Forma N es un hidrato. Se obtuvo exponiendo la forma amorfa a 25 °C/92 % de HR en un recipiente abierto durante 3 días. La Forma N es de cristalinidad alta. La DSC muestra un pico de deshidratación a la T_{inicio} de 47,1 °C, un pico exotérmico a la T_{inicio} de 81,1 °C y un pico endotérmico a la T_{inicio} de 128,5 °C con una entalpía de alrededor de 11 J/g. Luego se derrite a la T_{inicio} de 171,6 °C con una entalpía de alrededor de 76 J/g. Se muestran dos
15 pequeños picos endotérmicos con una T_{inicio} de 177,3 °C y 178,8 °C después de la fusión. La KF muestra que contiene alrededor de 8,7 % de agua en peso, equivalente a 1,5 moléculas de agua. La Forma N es un hidrato metaestable y se convierte en la Forma C en todo el rango de actividad de agua ($0 \leq a.w. \leq 1$). El difractograma de XRPD de la Forma N se muestra en la Figura 19.

20 La Forma O es un anhidrato. Se obtuvo a partir de ciclos de temperatura, evaporación lenta y evaporación rápida en algunos sistemas de disolventes. La Forma O es de cristalinidad alta. La DSC muestra picos de fusión no resueltos a la T_{inicio} de 170,1 °C y 178,5 °C, respectivamente. El TGA muestra una pérdida de peso de alrededor del 0,7 % a alrededor de 180 °C. La ¹H-NMR no muestra ningún disolvente residual detectable. La XRPD de la Forma
25 O se muestra en la Figura 6.

Se preparó una forma amorfa mediante TGA con calentamiento-enfriamiento utilizando la forma libre. La forma amorfa se cristalizó en la Forma N después de la exposición a alta humedad.

La Tabla 2 describe las condiciones de detección de los polimorfos descritos
30 anteriormente.

Tabla 2 Resumen de las condiciones de cribado de polimorfos

Polimorfos	Experimentos de cribado
Forma A, anhidrato	A partir de la mayoría de los sistemas de disolventes mediante experimentos de equilibrio, enfriamiento lento, enfriamiento rápido, evaporación lenta, evaporación rápida, difusión de vapor y adición de antidisolvente
Forma B, hidrato	A partir del sistema de metanol mediante ciclo de temperatura, enfriamiento lento, evaporación lenta y evaporación rápida
Forma C, anhidrato	A partir de la mayoría de los sistemas de disolventes mediante equilibrio, enfriamiento lento, enfriamiento rápido, evaporación lenta y difusión de vapor.
Forma D, solvato	A partir del sistema de 1,4-dioxano mediante experimentos con equilibrio, enfriamiento lento, enfriamiento rápido, evaporación lenta, evaporación rápida y difusión de vapor.
Forma E, solvato	A partir del sistema de etanol mediante experimentos de evaporación rápida
Forma F, hidrato	A partir del sistema de THF o MEK mediante experimentos de evaporación rápida
Forma G	A partir del sistema de DMSO/agua mediante experimentos de antidisolventes
Forma H, anhidrato	A partir de acetona o acetona/agua (v:v=20:80) mediante experimentos de enfriamiento lento
Forma I, solvato	A partir del sistema de THF/heptano mediante experimentos de antidisolventes durante 6 días
Forma J, anhidrato	Mediante DSC con calentamiento-enfriamiento
Forma K, anhidrato	A partir del sistema de metanol con experimentos de enfriamiento rápido, equilibrio y Forma B después de la deshidratación
Forma L, anhidrato	Después de calentar la Forma B hasta 160 °C y enfriarla hasta temperatura ambiente
Forma M	A partir del sistema de metanol mediante equilibrio
Forma N, hidrato	Exposición de la forma amorfa a 25 °C/92 % de HR en un recipiente abierto durante 3 días

Forma O	A partir del sistema de agua por ciclo de temperatura, sistema de IPAc mediante evaporación lenta, sistema de ACN mediante evaporación rápida
Forma amorfa	Preparada mediante TGA con calentamiento-enfriamiento mediante el uso de la forma libre de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo

Preparación de la Forma C

La Forma C se preparó usando el siguiente procedimiento:

- Se pesaron 200 mg de forma libre en un vial de vidrio de 4 mL. Se añadieron 200 µL
- 5 de acetona al vial con agitación a 25 °C. Se añadieron 3 mg de semillas de la Forma C a la solución. Después de agitar a 25 °C durante 10 días, los sólidos se recogieron mediante filtración con succión y luego se secaron a 25 °C al vacío durante alrededor de 4 horas. Los sólidos secos se volvieron a equilibrar en 100 µL de acetona bajo un ciclo de temperatura entre 5 C y 50 °C a una velocidad de calentamiento/enfriamiento de 0,1 °C/min. Después de 3 ciclos,
- 10 los sólidos se recolectaron mediante filtración con succión a 5 °C y luego se secaron a 50 °C al vacío durante alrededor de 2 horas. Se obtuvieron 136 mg de la Forma C en forma de un sólido blanquecino con un rendimiento del 67 %.

Preparación alternativa de la Forma C

- 15 **Purificación:** Se purificó un total de 11,5 kg de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo a partir de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo (17,0 kg) en un lote mediante el uso de 2-MeTHF/n-heptano. El producto deseado se aisló como un sólido blanco con 100 % de pureza mediante HPLC. La purificación se preparó mediante el uso del siguiente procedimiento:
- 20 1. Cargar 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo (1X (0,95-1,05X)) en un primer reactor.
2. Cargar 2-MeTHF (3,3-3,9 volúmenes) en el reactor.
3. Ajustar el reactor a 45-55 °C.
4. Agitar la solución en el reactor durante 0,5-2 h a 45-55 °C para obtener una solución
- 25 transparente.
5. Decolorar la capa orgánica mediante filtración a través de un filtro de carbón vegetal a 45-55 °C durante 5-15 h.

8. Tomar muestra para análisis.
9. Transferir el licor a un segundo reactor a través de un filtro de cartucho.
10. Enjuagar el primer reactor y el filtro de carbón vegetal con 2-MeTHF (1,5-3,0 volúmenes) dos veces.
- 5 11. Transferir el licor de enjuague al segundo reactor a través de un filtro de cartucho.
12. Ajustar el segundo reactor a 55-65 °C.
13. Concentrar el segundo reactor hasta 2-4 volúmenes por debajo de 65 °C al vacío.
14. Cargar 2-MeTHF (1,0-5,0 volúmenes) en el segundo reactor a través de una esfera de espray.
- 10 15. Ajustar el segundo reactor a 55-65 °C.
16. Cargar n-heptano (1,5-2,8 volúmenes) en el segundo reactor a 55-65 °C durante 1-5 h.
17. Cargar colocadas (0,001-0,10 volúmenes) en el segundo reactor a 55-65 °C.
18. Agitar el segundo reactor durante 1-4 h a 55-65 °C.
22. Tomar muestra para análisis.
- 15 23. Cargar n-heptano (4,1-9,0 volúmenes) en el segundo reactor a 55-65 °C durante 7-12 h.
24. Agitar el segundo reactor durante 1-5 h a 55-65 °C.
25. Ajustar el segundo reactor a 20-30 °C durante 7-12 h.
26. Agitar el segundo reactor durante 5-15 h a 20-30 °C.
- 20 27. Tomar muestra para análisis.
28. Filtrar y lavar la torta con solución de 2-MeTHF/n-heptano (1,5-2,9 volúmenes) dos veces.
29. Tomar muestra de aguas madre para su análisis.
30. Tomar muestra de torta húmeda para su análisis.
- 25 31. Secar la torta húmeda a 40-50 °C durante 15-35 h.
32. Tomar muestra para análisis.
33. Tamizar y envasar.
34. Obtener 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-indol-7-carbonitrilo.
35. Tomar muestra para análisis.

30

Interrelación de polimorfos

La relación de interconversión de polimorfos identificados se describe en la Figura 5.

La estabilidad relativa del anhidrato de las Formas A, C, H y J se investigó con

experimentos de equilibrio competitivo. La Forma C se obtuvo en todos los disolventes seleccionados tanto a 25 °C como a 50 °C excepto en MeOH, donde se obtuvo la Forma B. La forma cristalina intermedia, la Forma M, se obtuvo a partir de metanol como una torta húmeda y se convirtió de manera adicional en la Forma B una vez expuesta al aire. La presencia de la

5 Forma M intermedia afecta los experimentos de equilibrio competitivo y no puede reflejar las relaciones termodinámicas reales entre los anhidratos en metanol. En otros sistemas de disolventes seleccionados, la Forma C es la forma más estable.

La estabilidad relativa de los anhidratos de las Formas C, K y L se investigó con experimentos de equilibrio competitivo. La Forma C se obtuvo en IPAc tanto a 25 °C como a

10 50 °C.

La Forma C es, por lo tanto, el anhidrato termodinámicamente estable tanto a 25 °C como a 50 °C.

La estabilidad relativa del anhidrato de la Forma C, el hidrato de la Forma B y el hidrato de la Forma F se investigó mediante experimentos competitivos de actividad de agua. La

15 estabilidad relativa del anhidrato de la Forma C y el hidrato de la Forma N también se investigó mediante experimentos de actividad de agua en una mezcla de disolvente acetona/agua (a.w. = 0,95). Los resultados muestran que la Forma C es la forma termodinámicamente estable en todo el rango de actividad del agua ($0 \leq a.w. \leq 1$). Por lo tanto, el anhidrato de la Forma C es el polimorfo óptimo de la forma libre de 3-(5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metilpirazin-2-il)-1H-

20 indol-7-carbonitrilo.

Equilibrio competitivo

Para determinar la estabilidad relativa de los anhidratos, se realizaron experimentos de equilibrio competitivos en diferentes sistemas de disolventes.

25 Se añadieron alrededor de 2 mg de cada anhidrato a 0,3-0,4 mL de soluciones saturadas de disolventes seleccionados. Las suspensiones obtenidas se agitaron a 25 °C durante 3-10 días, respectivamente. Las partes sólidas (tortas húmedas) se aislaron mediante filtración por centrifugación y se investigaron mediante XRPD. Los resultados se mostrarán en la Tabla 3.

Tabla 3 Experimentos de equilibrio competitivos

Muestras: Forma A + Forma C + Forma J + Forma H				
Cant. de	disolventes	XRPD		Comentarios
		25 °C durante 4 días	50 °C durante 4 días	
1	IPAc	Forma C	Forma C	//
2	2-MeTHF/heptano (v:v=1:1)	Forma C	Forma C	//
3	MEK	Forma C	Forma C	//
4	MeOH	Forma M	Mezcla física de la Forma B y la Forma M	Material de partida de las Formas A, C, J y H en metanol durante 4 días: XRPD: Forma M Material de partida en metanol durante 5 días: XRPD: Forma B DSC: Deshidratación desde 30 °C 173,5 °C, 78 J/g Pico de fusión no resuelto: 178,2 °C; 179,3 °C
5	Acetonitrilo	Forma C	Forma C	
Muestras: Forma A + Forma C + Forma J + Forma H				
Cant. de	disolventes	XRPD		Comentarios
		25 °C durante 10 días	50 °C durante 10 días	
4	MeOH	Forma B	Forma K	25 °C: DSC: Deshidratación a partir de

				30 °C; Inicio no resuelto: 170,2 °C, 173,2 °C; Recristalización: 175,2 °C; Inicio de fusión no resuelto: 178,1 °C, 179,2 °C 50 °C: DSC: Inicio: 172,9 °C, 75 J/g; Inicio no resuelto: 177,7 C, 179,0 °C
--	--	--	--	---

Muestras: Forma C + Forma K + Forma L				
Cant. de	disolventes	XRPD		Comentarios
		25 °C durante 3 días	50 °C durante 3 días	
6	IPAc	Forma C + picos de la Forma A	Forma C	//
		25 °C durante 6 días	//	//
7	IPAc	Forma C	//	//

// = Sin comentarios.

Características fisicoquímicas

5 Las características fisicoquímicas de la Forma C se resumirán en la Tabla 4.

Tabla 4 Características fisicoquímicas

Polimorfo	Forma C	
Parámetros	Método	Resultados
Pureza	HPLC	99,2 %

Polimorfo	Forma C	
Parámetros	Método	Resultados
Difracción de rayos X	3-40° (2 theta)	Cristalinidad alta – se muestra en la Figura 1
Inicio de fusión y entalpía	DSC, 10 °C/min	Inicio: 179,3 °C, 114 J/g – como se muestra en la Figura 2
Termogravimetría	TGA, 10 °C/min	0,8@150 °C como se ve en la Figura 3
Estequiometría	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6)	No hay disolvente residual detectable como se ve en la Figura 4

Estabilidad aparente

La estabilidad aparente de la Forma C se evaluó a 25 °C/92 % de HR en un recipiente abierto, a 40 °C/75 % de HR en un recipiente abierto y a 60 °C en un recipiente hermético durante 1 semana. La Forma C es física y químicamente estable después de estresarse en estas condiciones, como se mostrará en la Tabla 5.

Tabla 5 Estabilidad aparente

N.º de id. de exp.	Pureza inicial	99,2 %	
		Pureza	Color
BS1	Estado sólido, 25 °C/92 % de HR, envase abierto, 1 semana		
	A granel (HPLC)	99,2 %	Sin cambio de color
	A granel (XRPD)	Forma C	
BS2	Estado sólido, 40 °C/75 % de HR, envase abierto, 1 semana		
	A granel (HPLC)	99,1 %	Sin cambio de color
	A granel (XRPD)	Forma C	
BS3	Estado sólido, 60 °C, envase hermético, 1 semana		
	A granel (HPLC)	99,2 %	Sin cambio de color
	A granel (XRPD)	Forma C	

La estabilidad de la Forma C se investigó más a fondo en las siguientes condiciones con los resultados resumidos en las Tablas 5A-5F.

5 **Tabla 5A**

Condición/Estado de colocación: 25 °C ± 2 °C / 60 % de HR ± 5 % de HR, normal					
		Inicial	01 mes	03 mes	06 mes
Apariencia	Apariencia	Polvo blanquecino	Polvo blanquecino	Polvo blanquecino	Polvo blanquecino
Pureza (%área), HPLC	Pureza (%área), HPLC	99,2	99,3	99,2	99,3
Impurezas (%área), HPLC	SM1 (%área)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	SM2 (%área)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	RRT 1,07 (%área)	0,77	0,71	0,77	0,73

Tabla 5B

Condición/Estado de colocación: 25 °C ± 2 °C / 60 % de HR ± 5 % de HR,					
		Inicial	01 mes	03 mes	06 mes
Impurezas (%área), HPLC	A (%área)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	B (%área)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	C (%área)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	D (%área)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	Impureza no identificada	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
XRPD	XRPD	Coherente con la Forma C	N/A	N/A	N/A
Contenido de agua (%p)	Contenido de agua (%p)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Tabla 5C

Condición/Estado de colocación: 25 °C ± 2 °C / 60 % de HR ± 5 % de HR, normal			
		09 mes	12 mes
Apariencia	Apariencia	Polvo blanquecino	Polvo blanquecino
Pureza (%área), HPLC	Pureza (%área), HPLC	99,3	99,3
Impurezas (%área), HPLC	SM1 (%área)	<0,05	<0,05
	SM2 (%área)	<0,05	<0,05
	RRT 1,07 (%área)	0,72	0,74
	A (%área)	<0,05	<0,05
	B (%área)	<0,05	<0,05

Tabla 5D

Condición/Estado de colocación: 25 °C ± 2 °C / 60 % de HR ± 5 % de HR, normal			
		09 mes	12 mes
Impurezas (%área), HPLC	C (%área)	<0,05	<0,05
	D (%área)	<0,05	<0,05
	Impureza no identificada	<0,05	<0,05
XRPD	XRPD	N/A	Coherente con la Forma C
Contenido de agua (%p)	Contenido de agua (%p)	<0,05	<0,05
Ensayo (%p), HPLC	Ensayo (%p), HPLC	99,4	99,4

5 Tabla 5E

Condición/estado de colocación: 40 °C ± 2 °C / 75 % de HR ± 5 % de HR, normal					
		Inicial	01 mes	03 mes	06 mes
Apariencia	Apariencia	Polvo blanquecino	Polvo blanquecino	Polvo blanquecino	Polvo blanquecino

Pureza (%área), HPLC	Pureza (%área), HPLC	99,2	99,3	99,2	99,3
Impurezas (%área), HPLC	SM1 (%área)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	SM2 (%área)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	RRT 1,07 (%área)	0,77	0,70	0,77	0,73
	A (%área)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	B (%área)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Tabla 5F

Condición/estado de colocación: 40 °C ± 2 °C / 75 % de HR ± 5 % de HR, normal					
		Inicial	01 mes	03 mes	06 mes
Impurezas (%área), HPLC	C (%área)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	D (%área)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	Impureza no identificada	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
XRPD	XRPD	Coherente con la Forma C	N/A	N/A	Coherente con la Forma C
Contenido de agua (%p)	Contenido de agua (%p)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Ensayo (%p), HPLC	Ensayo (%p), HPLC	99,4	99,7	98,7	99,1

Como se puede ver más arriba, la Forma C es estable en condiciones donde se alteran la temperatura y la humedad relativa.

Solubilidad

El anhidrato de la Forma C (equivalente a 8 mg de forma libre) se pesó en un vial de vidrio de 20 mL. Se añadieron 4 mL de medio de solubilidad. Las suspensiones obtenidas se agitaron a 37 °C a 400 rpm. Algunas de las suspensiones se retiraron a las 2 horas y 24 horas,

respectivamente. Luego se centrifugaron a 37 °C a 14 000 rpm durante 5 min. Los sobrenadantes se analizaron mediante HPLC y medidor de pH para determinar la solubilidad y el pH, respectivamente. Los sólidos residuales (tortas húmedas) se caracterizaron mediante XRPD para determinar la forma física.

5 **Tabla 6 Solubilidad**

Método	Solubilidad a 37 °C, concentración objetivo: 2 mg/mL (en forma libre), equilibrio durante 24 horas, LOQ: 0,35 µg/mL			
N.º de id. de exp.	Medio de solubilidad	2 h	24 h	
		Solubilidad (µg/mL)	Solubilidad (µg/mL) (pH)	XRPD de sólidos residuales
ES1	Solución de HCl, pH 1,0 (0,1 N)	17,01	14,58 (1,0)	Forma C
ES2	Agente de amortiguación citrato de pH 3,0 (50 mM)	5,97	4,08 (3,1)	Forma C
ES3	Agente de amortiguación de acetato de pH 5,0 (50 mM)	5,44	3,85 (5,1)	Forma C
ES4	Agente de amortiguación de fosfato de pH 7,0 (50 mM)	5,43	11,57 (7,3)	Forma C

Los resultados de los estudios de solubilidad adicionales se mostrarán en la Tabla 7.

Tabla 7

disolventes	50 °C		25 °C	
	Solubilidad (mg/mL de disolvente)	XRPD	Solubilidad (mg/mL de disolvente)	XRPD
Agua	~0	Forma C	~1	Forma C
Etanol	64		27	
Acetona	122		66	
THF	>200	n/a	247	
EA	58	Forma C	32	

Heptano	~3		~2	
2-MeTHF	154		117	
Tolueno	5		5	
MEK	110		63	
IPA	29		14	
n-PrOH	48		21	
MCH	~3		~3	
MIBK	28		21	

Estos datos indican que la Forma C tiene una solubilidad alta en acetona, THF, 2-MeTHF y MEK, mientras que tiene poca solubilidad en agua, n-heptano y MCH. Como puede haber una posible Forma A/H (anhidrato) o Forma I (solvato de THF) en agua o sistema de THF según el informe de cribado de polimorfos, se evitó el uso de agua y THF en el siguiente estudio.

Para lograr un alto rendimiento para el proceso de cristalización, se midió la solubilidad adicional en acetona, 2-MeTHF y MEK en combinación de antidisolvente n-hep y MCH a 25 °C, como se mostrará en la Tabla 8.

Tabla 8: Solubilidad de disolventes en mezcla

Sistemas de disolventes (v/v)	25 (°C)	
	Solubilidad (mg/mL)	XRPD
Acetona/MCH=1/1	30	Forma C
Acetona/MCH=1/2	15	
MEK/MCH=1/1	20	
MEK/MCH=1/2	9	
2-MeTHF/MCH=1/1	18	
2-MeTHF/MCH=1/2	6	
2-MeTHF/MCH=1/3	~4	
Acetona/n-hep=1/1	18	
Acetona/n-hep=1/2	10	

Acetona/n-hep=1/3	5	
MEK/n-hep=1/1	16	
MEK/n-hep=1/2	6	
MEK/n-hep=1/3	~3	
2-ME-THF/n-hep=1/1	13	
2-ME-THF/n-hep=1/2	~4	
2-ME-THF/n-hep=1/3	~2	

Estos datos indican que la solubilidad disminuyó a medida que se agregó más antidisolvente a los disolventes MEK, 2-MeTHF y acetona.

Se realizaron estudios de solubilidad adicionales en 2-MeTHF en combinación de antidisolvente n-hep a 50 °C, como se mostrará en la Tabla 9.

Tabla 9: Solubilidad de disolventes en mezcla

Sistemas de disolventes (v/v)	50 (°C)	
	Solubilidad (mg/mL)	XRPD
2-ME-THF /n-hep=4/0,5	122	Forma C
2-ME-THF /n-hep=4/1	90	
2-ME-THF /n-hep=4/2	49	
2-ME-THF/n-hep=4/4	21	
2-ME-THF/n-hep=4/8	10	
2-ME-THF/n-hep=4/12	5	

La estabilidad química del estado de solución se llevó a cabo en sistemas de disolventes de acetona, MEK y 2-MeTHF a 50 °C y 55 °C. Los resultados se resumirán en la Tabla 10. Los datos indican que el compuesto era estable después de 48 h de mantenimiento tanto en sistemas de acetona como de 2-MeTHF. La pureza del compuesto se degradó del 99,43 % al 98,27 % después de 48 h de mantenimiento a 55 °C en un sistema de disolvente MEK.

Tabla 10: Estudio de estabilidad química del estado de la solución a 50 °C y 55 °C

Sistema de disolvente	Concentración (mg/mL de disolvente)	T/°C	Pureza (% a)			
			0 h	6 h	24 h	48 h
Acetona	~10 mg/ml	50	99,54 %	99,50 %	99,51 %	99,69 %
MEK		55	99,43 %	99,23 %	98,54 %	98,27 %
2-MeTHF		55	99,35 %	99,55 %	99,62 %	99,62 %

Se seleccionó 2-MeTHF/n-hep como sistema de disolvente potencial para la cristalización. La estabilidad química del estado de solución se llevó a cabo en sistemas de disolventes de 2-MeTHF a mayor temperatura (60 °C y 70 °C). Los datos indican que el compuesto era estable después de 48 h de mantenimiento en 2-MeTHF a 60 °C y 70 °C. La estabilidad química del estado de solución se llevó a cabo en un sistema de disolvente 2-MeTHF/n-hep=1v/1v a 70 °C y los datos indican que el compuesto era estable después de 48 h de mantenimiento en el sistema a 70 °C.

Tabla 11: Estudio de estabilidad química del estado de la solución a 60 °C y 70 °C

Sistema de disolvente	Concentración (mg/ml de disolvente)	T/°C	Pureza (% a)		
			0 h	24 h	48 h
2-MeTHF	~10 mg/ml	60	99,54 %	99,69 %	99,56 %
		70	99,53 %	99,70 %	99,44 %
2-MeTHF/n-hep=1v/1v		70	98,45 %	98,44 %	98,44 %

Cristalización con antidisolvente

De acuerdo con los datos de solubilidad y estabilidad química, los sistemas de experimentos de cristalización con antidisolvente se llevaron a cabo en sistemas de acetona/n-hep y 2-MeTHF/n-hep como se mostrará a continuación.

Cristalización preliminar de antidisolvente en 2-MeTHF/n-hep:

1. Disolver en 8v 2-MeTHF a 50 °C.
2. Ajustar hasta 25 °C en 0,5 h
3. Sembrar (10 mg)
4. Agitar durante 1 h a 25 °C.

5. Cargar 24v n-hep en 4 h a 25 °C
 6. Tomar muestra para el análisis de XRPD-1 y PLM-1.
 7. Agitar durante 15 h a 25 °C.
 8. Tomar muestra para el análisis de XRPD-2, PLM-2 y ensayo-1.
 - 5 9. Agitar durante 8 h a 25 °C.
 10. Filtrar y lavar la torta con 2v 2-MeTHF/n-hep=1v/3v.
 11. Secar la torta húmeda al vacío a 50 °C.
 12. Obtener material
- 10 Después de agregar n-hep, la XRPD mostró la Forma C incluso después de mantenerlo a 25 °C (alrededor de 6 % de pérdida de licor madre (ML, por su sigla en inglés)). El producto seco mostró una pureza del 99,41 % con 2-MeTHF residual del 0,46 % y n-hep residual al 0,07 %.
- 15 Cristalización preliminar con antidisolvente en acetona/n-hep:
 1. Disolver en 9v acetona a 50 °C.
 2. Ajustar hasta 45 °C.
 3. Sembrar (10 mg)
 4. Agitar durante 0,5 h a 45 °C (suspensión fina)
 - 20 5. Ajustar hasta 42 °C.
 6. Agitar durante 1 h a 42 °C (suspensión con más sólidos)
 7. Ajustar hasta 25 °C en alrededor de 3,5 h.
 8. Tomar muestra para el análisis de XRPD-1 y PLM-1.
 9. Cargar 27v n-hep en 4,5 h a 25 °C
 - 25 10. Agitar durante 12 h a 25 °C.
 11. Tomar muestra para el análisis de XRPD-2, PLM-2 y ensayo-1.
 12. Agitar durante 6 h a 25 °C.
 13. Ajustar hasta 5 °C en 4 h.
 14. Agitar durante 14 h a 5 °C.
 - 30 15. Tomar muestra para el análisis de XRPD-3, PLM-3 y ensayo-2.
 16. Filtrar y lavar la torta con 2v acetona/n-hep=1v/3v.
 17. Secar la torta húmeda al vacío a 50 °C.
 18. Obtener material.

Antes de agregar n-hep, la XRPD indicó la Forma C. Después de agregar n-hep, la XRPD reflejó la Forma C incluso después de mantenerla a 25 °C (aproximadamente un 17 % de pérdida de ML). Antes de la filtración, la pérdida de ML fue de alrededor del 12 %. El producto seco tuvo una pureza del 99,61 % con acetona residual al 0,03 % y n-hep residual al 0,04 %.

Optimización de procesos en 2-MeTHF/n-heptano

De acuerdo con los resultados de la cristalización con antidisolvente preliminar en 2-MeTHF/n-hep y acetona/n-hep, se decidió que el sistema 2-MeTHF/n-hep sería el sistema de cristalización líder. Se realizaron dos experimentos de prueba de uso para lograr 11 g de producto cristalizado. Los resultados pueden verse en la Tabla 12.

Tabla 12

Temp.	Resultados					
	Después de agregar antisolvente	Antes de la filtración	producto seco			
	XRPD	XRPD	XRPD	Pureza	Disolvente residual	Rendimiento
25 °C	Forma C	Forma C	Forma C	99,46 %	2- MeTHF:0,28 % n-hep: 0,06 %	Pérdida de ML: ~5 % (Ensayo: 0,21 %)
50 °C 2- MeTHE/n- hep =4v/1v	Forma C	Forma C	Forma C	99,49 %	2- MeTHF:0,07 % n-hep: 0,05 %	Pérdida de ML: ~4 % (Ensayo: 0,17 %)

Con los resultados del experimento anterior, se llevó a cabo el experimento de aumento de escala de 11 g utilizando los siguientes procedimientos.

1. Disolver en 8 v 2-MeTHF a 50 °C.

2. Cargar 1,5v n-hep en 1 h a 50 °C
3. Sembrar (110 mg)
4. Agitar durante 1,5 h a 50 °C.
5. Cargar 22,2v n-hep en 7 h a 50 °C
- 5 6. Tomar muestra para XRPD-1.
7. Agitar durante 15 h a 50 °C.
8. Tomar muestra para XRPD-2.
9. Agitar durante 20 h a 50 °C.
10. Tomar muestra para XRPD-3.
- 10 11. Cargar 0,3v n-hep en 1 h a 50 °C
12. Agitar durante 1 h a 50 °C.
13. Ajustar hasta 25 °C en 5 h
14. Agitar durante 17 h a 25 °C.
15. Tomar muestra para el análisis de XRPD-4, pureza y ensayo-1.
- 15 16. Filtrar y lavar la torta con 2v 2-MeTHF/n-hep=1v/3v.
17. Secar la torta húmeda al vacío a 50 °C.
18. Obtener material

Después de agregar n-hep, la XRPD muestra la Forma C con un pico adicional.

- 20 Después de mantenerse a 50 °C durante 15 h y 35 h, la XRPD mostró nuevamente la Forma C con un pico extra (pérdida de ML de alrededor del 4 %). Debido a que se observó un pico adicional en XRPD, el proceso se optimizó de manera adicional mediante el siguiente procedimiento.

- 25 1. Disolver en 8v 2-MeTHF a 50 °C.
2. Cargar 2v n-hep en 1~3 h a 50 °C
3. Sembrar (150 mg)
4. Agitar durante 1~18 h a 50 °C (suspensión fina)
5. Cargar 2v n-hep en 2~3 h a 50 °C.
- 30 6. Tomar muestra para el análisis de XRPD.
7. Agitar durante 2~4 h a 50 °C.
8. Tomar muestra para el análisis de XRPD.
9. Cargar 20v n-hep en 6~8 h a 50 °C.

10. Agitar durante 2 h a 50 °C.
 11. Ajustar hasta 25 °C en 5 h
 12. Agitar durante 2 h a 25 °C.
 13. Tomar muestra para el análisis de XRPD.
 - 5 14. Agitar a 25 °C durante 6~15 h
 15. Filtrar y lavar la torta con 2v 2-MeTHF/n-hep=1v/3v.
 16. Secar la torta húmeda al vacío a 50 °C.
 17. Obtener el material
- 10 Este procedimiento se realizó dos veces y la XRPD mostró la Forma C en ambas ocasiones. La pureza se midió en 99,24 % y 97,86 %.

Higroscopicidad

- 15 La higroscopicidad de la Forma C se evaluó mediante una prueba de sorción dinámica de vapor (DVS) a 25 °C. La Forma C no es higroscópica por debajo del 90 % de humedad relativa (HR). La Forma C absorbe alrededor de 0,2 % de agua con una HR del 95 % a 25 °C. Después de la prueba de DVS, la muestra obtenida todavía tenía la Forma C.

Evaluación de la Forma C

- 20 La Forma C es el polimorfo óptimo identificado. Su estabilidad, solubilidad, higroscopicidad y viabilidad del proceso de formulación se evaluaron como se describió anteriormente.

- 25 Diversas modificaciones de la descripción, además de las descritas en el presente documento, resultarán evidentes para las personas expertas en la técnica a partir de la descripción anterior. Se pretende que esas modificaciones también estén incluidas en el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada una de las referencias, incluidas, de modo no taxativo, todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones que se citan en la presente solicitud, se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia.