



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115665** (13) **C2**  
(51) МПК (2017.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2015 00086</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>04.06.2013</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>11.12.2017</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/656,888</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>07.06.2012</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>27.04.2015, Бюл.№ 8</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.12.2017, Бюл.№ 23</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2013/044116, 04.06.2013</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Сміт Ніколас Д. (US), Херберт Марк Р. (US), Оуерфеллі Оуатек (US), Ділхас Анна (CH)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>АРАГОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., 12780 El Camino Real, Suite 301, San Diego, CA 92130, United States of America (US), СЛОАН-КЕТТЕРІНГ ІНСТІТЮТ ФОР КЕНСЕР РІСЕРЧ, 1275 York Avenue, New York, NY 10065, United States of America (US)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008/119015 A2, 02.10.2008 WO 2007/126765 A2, 08.11.2007 WO 2011/103202 A2, 25.08.2011 WO 2007/127010 A2, 08.11.2007 US 2007/0004753 A1, 04.01.2007 NICOLA J. GREGG, JOHN WONGVIPAT, JAMES D. JOSEPH, CHRIS TRAN, SAMEDY OUK ET AL, "ARN-509: A novel antiandrogen for prostate cancer treatment", CANCER RESEARCH, (20120120), vol. 72, no. 6, pages 1494-1503, MICHAEL E. JUNG ET AL., "Structure-Activity Relationship for Thiohydantoin Androgen Receptor Antagonists for Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC)", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, (2010), vol. 53, no. 7, pages 2779-2796 HITOSHI YOSHINO ET AL., "Design and synthesis of an androgen receptor pure antagonist (CH5137291) for the treatment of castration-resistant prostate cancer", BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY, (2010), vol. 18, no. 23, pages 8150-8157,</p>
---	--

**(54) КРИСТАЛІЧНІ ФОРМИ МОДУЛЯТОРА АНДРОГЕННОГО РЕЦЕПТОРА**

(57) Реферат:

UA 115665 C2

У цьому винаході описані аморфні і кристалічні форми модулятора андрогенного рецептора 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фторо-N-метилбензаміду. Також описані фармацевтичні композиції, придатні до застосування для ссавців, які містять модулятор андрогенного рецептора, і способи застосування модулятора андрогенного рецептора як окремо, так і в поєднанні з іншими сполуками з метою лікування захворювань або станів, які пов'язують з активністю андрогенного рецептора.

## СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Ця заявка на отримання патенту претендує на перевагу тимчасової заявки на отримання патенту США № 61/656,888 під назвою «КРИСТАЛІЧНІ ФОРМИ МОДУЛЯТОРА АНДРОГЕННОГО РЕЦЕПТОРА», поданої 7 червня 2012 р., яку в повному обсязі включено в цей документ шляхом посилання.

## ПРЕДМЕТ ВІНАХОДУ

У цьому винаході описано кристалічні форми модулятора андрогенного рецептора 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду, фармацевтично прийнятних солей, сольватів та їхніх фармацевтичних композицій, а також способи їхнього використання у лікуванні або профілактиці захворювань та станів, пов'язаних з активністю андрогенного рецептора.

## ПЕРЕДУМОВА ВІНАХОДУ

Андрогенний рецептор («АР») - це ліганд-активований транскрипційний регуляторний білок, який опосередковує індукцію різних видів біологічного впливу шляхом взаємодії з ендогенними андрогенами. До ендогенних андрогенів належать такі стероїди, як тестостерон та дигідротестостерон. Тестостерон трансформується в дигідротестостерон за допомогою ферменту 5-альфа-редуктази у багатьох тканинах.

Взаємодію андрогенів з андрогенними рецепторами було виявлено у великій кількості захворювань та станів, зокрема, андроген-залежних онкологічних захворюваннях, вірилізації у жінок і акне. Сполуки, що зменшують вплив андрогенів у поєднанні з андрогенними рецепторами та/або знижують концентрації андрогенних рецепторів, використовуються у лікуванні захворювань та станів, в яких андрогенні рецептори відіграють важливу роль.

## СУТЬ ВІНАХОДУ

У цьому винаході описано 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід або його фармацевтично прийнятну сіль, в тому числі всі фармацевтично прийнятні сольвати (зокрема гідрати), поліморфи та їхні аморфні фази, а також способи їхнього використання. 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід та його фармацевтично прийнятні солі використовуються у виробництві медичних препаратів для лікування або профілактики захворювань, порушень та станів, пов'язаних з діяльністю андрогенного рецептора.

У цьому винаході описано фармацевтичні композиції, що містять 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід або його фармацевтично прийнятну сіль в якості активного інгредієнта фармацевтичної композиції.

В одному аспекті винаходу описано 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід у кристалічній формі. У деяких варіантах втілення кристалічною формою 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду є Форма А.

У деяких варіантах втілення кристалічною формою 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду є Форма В.

У деяких варіантах втілення кристалічною формою 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду є Форма С.

У деяких варіантах втілення кристалічною формою 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду є Форма D.

У деяких варіантах втілення кристалічною формою 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду є Форма Е.

У деяких варіантах втілення кристалічною формою 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду є Форма F.

У деяких варіантах втілення кристалічною формою 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду є Форма G.

У деяких варіантах втілення кристалічною формою 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду є Форма H.

У деяких варіантах втілення кристалічною формою 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду є Форма I.

У деяких варіантах втілення кристалічною формою 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду є Форма J.

У деяких варіантах втілення цього винаходу описано фармацевтично прийнятну сіль 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід, в якій фармацевтично прийнятною сіллю є сіль приєднання кислоти. У деяких варіантах втілення фармацевтично прийнятна сіль є аморфною. У деяких варіантах втілення

фармацевтично прийнятна сіль є кристалічною.

У деяких варіантах втілення цього винаходу описано фармацевтичну композицію, що містить 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід у кристалічній формі згідно з описом цього винаходу і принаймні один додатковий інгредієнт, обраний з-поміж фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів і наповнювачів. У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція містить Форму А 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду. У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція містить Форму В. У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція містить Форму С. У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція містить Форму D. У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція містить Форму Е. У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція містить Форму F. У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція містить Форму G. У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція містить Форму H. У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція містить Форму I. У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція містить Форму J. У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція має форму, придатну для перорального введення ссавцю. У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція має лікарську дозовану форму для перорального введення. У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція має тверду дозовану лікарську форму для перорального введення. У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція має форму таблетки, пігулки або капсули. У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція має форму капсули. У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція має форму капсули з швидким вивільненням або капсули з ентросолюбильним покриттям. У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція має форму таблетки. У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція має форму таблетки з швидким вивільненням, таблетки з ентросолюбильним покриттям або таблетки з пролонгованою дією. У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція має форму таблетки з гідрофобним покриттям. У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція містить від приблизно 0,5 мг до приблизно 1000 мг 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду у кристалічній формі. У деяких варіантах втілення фармацевтична композиція містить від приблизно 30 мг до приблизно 300 мг 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду у кристалічній формі.

Також представлено виріб, що включає в себе дозовану лікарську форму, утворену множинними структурно відокремленими одиницями у вигляді описаної в цьому винаході фармацевтичної композиції у твердій дозованій лікарській формі, що міститься у пляшці з поліетилену високої щільності (HDPE) з кришечкою з поліетилену високої щільності (HDPE). У деяких варіантах втілення пляшка з поліетилену високої щільності (HDPE) додатково індукційно запаяна алюмінієвою фольгою і містить силікагелевий осушувач.

Також описано спосіб лікування раку простати ссавців, що полягає у введенні ссавцю описаної в цьому винаході фармацевтичної композиції. У деяких варіантах втілення рак простати є гормоно-чутливим або гормоно-резистентним раком простати.

Також пропонується використання 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду або його фармацевтично прийнятної солі для виробництва медичного препарату для лікування або профілактики раку простати людини. У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має кристалічну форму.

Також у цьому винаході описано процеси отримання 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду у кристалічній формі. Описані процеси передбачають приготування 4-[7(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду у кристалічній формі з високим виходом та ступенем чистоти.

Інші об'єкти, властивості та переваги, представлених у цьому винаході способів та композицій, будуть розкриті у подальшому детальному описі. Однак необхідно розуміти, що хоча детальний опис та специфічні приклади вказують на специфічні варіанти втілення винаходу, вони зазначені лише в якості ілюстрації, оскільки на основі детального опису фахівцям цієї галузі будуть очевидні різні зміни і модифікації в межах винаходу.

#### КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

Фіг. 1 ілюструє РПД Форми А.

Фіг. 2 ілюструє РПД Форми В.

Фіг. 3 ілюструє РПД Форми С.

Фіг. 4 ілюструє РПД Форми D.

Фіг. 5 ілюструє РПД Форми E.

Фіг. 6 ілюструє РПД Форми F.

Фіг. 7 ілюструє РПД Форми G.

5 Фіг. 8 ілюструє РПД Форми H.

Фіг. 9 ілюструє РПД Форми I.

Фіг. 10 ілюструє РПД Форми J.

Фіг. 11 ілюструє термограми ТГА і ДСК Форми B.

Фіг. 12 ілюструє термограми ТГА і ДСК Форми C.

10 Фіг. 13 ілюструє термограми ТГА і ДСК Форми D.

Фіг. 14 ілюструє термограми ТГА і ДСК Форми E.

Фіг. 15 ілюструє термограми ТГА і ДСК Форми F.

Фіг. 16 ілюструє термограму ДСК Форми G.

Фіг. 17 ілюструє термограми ТГА і ДСК Форми H.

15 Фіг. 18 ілюструє термограми ТГА і ДСК Форми J.

Фіг. 19 ілюструє термограму ДСК Форми A.

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Андрогенний рецептор (АР) є членом надродини ядерних рецепторів. У цій родині білків відомо лише п'ять стероїдних рецепторів хребетних, до яких належать андрогенний, естрогенний, прогестероновий, глюкокортикоїдний і мінералокортикоїдний рецептори. АР - це розчинний білок, що функціонує в як внутрішньоклітинний транскрипційний фактор. Функція АР регулюється зв'язуванням андрогенів, яке викликає послідовні конформаційні зміни рецептора, що впливає на взаємодії типу рецептор-білок і рецептор-ДНК.

В основному експресія АР проходить у цільових для андрогену тканинах, як-от простата, скелетні м'язи, печінка та центральна нервова система (ЦНС), причому вищі рівні експресії спостерігають у простаті, наднирковій залозі та придатках сім'яників. Активація АР може відбуватися завдяки зв'язуванню ендогенних андрогенів, в тому числі тестостерону та  $5\alpha$  - дигідротестостерону ( $5\alpha$ -ДГТ).

Андрогенний рецептор (АР), розміщений на Хq11-12, - це ядерний рецептор 110 кД, який після активації андрогенами опосередковує транскрипцію генів-мішеней, що модулюють ріст і диференціацію епітеліальних клітин простати. Подібно до інших стероїдних рецепторів, незв'язаний АР в основному міститься у цитоплазмі та пов'язаний з комплексом білків теплового шоку (БТШ) завдяки взаємодії з ліганд-зв'язуючим доменом. Після зв'язування агоніста АР зазнає певних конформаційних змін: білки теплового шоку дисоціюють від АР, і трансформований АР проходить димеризацію, фосфорилування й переміщення у ядро, що опосередковується сигналом ядерної локалізації. Потім переміщений рецептор зв'язується з елементом відповіді андрогена (ЕВА), який характеризується напівсайтовою консенсусною послідовністю з шести нуклеотидів 5'TGTTCT-3', що розділена трьома випадковими нуклеотидами і знаходиться у промоторній або енхансерній області генів-мішеней АР. Міграція інших транскрипційних корегуляторів (в тому числі коактиваторів та корепресорів) і транскрипційний механізм додатково забезпечують трансактивацію АР-регульованої експресії генів. Всі ці процеси викликані конформаційними змінами у ліганд-зв'язуючому домені, що індуковані лігандами.

Сигнальний шлях АР є надзвичайно важливим для розвитку і функціонування чоловічих репродуктивних органів, зокрема простати, оскільки у чоловіків, що мають генетичну схильність до мутації АР із втратою функції, та виведених способами генної інженерії мишей з АР-дефектами не розвивається простатит чи рак простати. Ця залежність клітин простати від сигнального шляху АР продовжується навіть після злоякісного переродження. Зниження рівня андрогену (з використанням гонадотропін-вивільняючих агоністів) все ще залишається основним напрямком у лікуванні раку простати. Однак зазвичай зниження рівня андрогену є ефективним лише протягом обмеженого проміжку часу, після чого рак простати знову отримує здатність до росту незважаючи на низькі рівні циркулюючих андрогенів. Варіанти лікування раку простати, резистентного до кастрації (CRPC), обмежені. Було виявлено, що доцетаксел і абіратерон ацетат (інгібітор CYP17) є агентами, що підвищують виживаність. Варто відмітити, що, незважаючи на те, що невелика частка CRPC уникає вимоги до сигнального шляху АР, переважна більшість CRPC, хоча часто і має назву «андроген-залежний рак простати» або «гормонорезистентний рак простати», зберігає свою генеалогічну залежність від сигнального шляху АР.

Рак простати є другою за розповсюдженням причиною летальності чоловіків від раку в США: це захворювання виявляють приблизно в одного з шести американців протягом їхнього життя.

Лікування, спрямоване на видалення пухлини, не є успішним для 30% чоловіків, у яких розвивається повторне захворювання, що зазвичай спочатку проявляється у вигляді підвищення рівня простат-специфічного антигену (ПСА) у плазмі з подальшим розповсюдженням у віддалені місця. Оскільки проліферація та виживання клітин раку простати залежать від андрогенного рецептора (АР), хворі отримують лікування агентами, що блокують вироблення тестостерону (наприклад, гонадотропінривільняючими агоністами), окремо або у поєднанні з анти-андрогенами (наприклад, бікалутамідом), які протидіють впливу будь-якого залишкового тестостерону. Цей підхід є ефективним, що підтверджується падінням рівня ПСА та регресією видимої пухлини (у випадку її наявності); однак далі відбувається повторний ріст у вигляді раку простати, резистентного до кастрації (CRPC), від якого з часом помирає більшість пацієнтів. Нещодавні дослідження молекулярної основи CRPC показали, що CRPC продовжує залежати від сигнального шляху АР і що ключовим механізмом набутої резистентності є підвищений рівень білка АР (Nat. Med, 2004, 10, 33-39). Агенти, що спрямовані на АР і показують свою активність щодо гормон-чутливого та резистентного до кастрації раку простати, є багатообіцяльними засобами лікування цієї летальної хвороби.

Антиандрогени корисні у лікуванні раку простати на ранніх етапах. Однак часто рак простати переходить у гормонорезистентний стан, коли захворювання прогресує за наявності тривалої абляції андрогена або терапії з використанням антиандрогенів. Також було описано випадки синдрому відміни антиандрогенів після тривалого лікування ними.

У медицині часто спостерігають синдром відміни антиандрогенів і визначають його, говорячи про регресію пухлини або полегшення симптомів після припинення терапії з використанням антиандрогенів. Принаймні частковим поясненням цього явища можуть бути мутації АР, що призводять до змішування рецепторів, а також здатність цих антиандрогенів до агоністичної активності. Наприклад, гідроксифлутамід і бікалутамід діють в якості агоністів АР у мутаціях АР T877A і W741L/W741C відповідно.

На основі клітин раку простати, які вважалися «резистентними до кастрації» через надмірну експресію АР, було показано, що певні антиандрогенні сполуки, зокрема, бікалутамід, не мають антагоністичної активності та натомість виявляють помірну агоністичну активність (Science, 8 травня 2009 р.; 324(5928): 787-790). Ця агоністична активність допомагає пояснити результати клінічних спостережень, які називають синдромом відміни антиандрогенів, коли приблизно у 30% чоловіків з прогресуванням при застосуванні АР-антагоністів знижується рівень ПСА у сироватці після припинення терапії (J Clin Oncol, 1993. 11(8): стор. 1566-72).

Оскільки АР відіграє основну роль у розвитку та прогресуванні раку простати корисним для лікування цього виду раку є 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід.

До захворювань та станів, пов'язаних з АР, належать, серед іншого, доброякісна гіперплазія простати, гірсутизм, акне, аденоми та новоутворення простати, клітини доброякісних або злоякісних пухлин, що містять андрогенний рецептор, надмірне оволосіння, себорея, ендометріоз, синдром полікістозу яєчників, андрогенна алопеція, гіпогонадізм, остеопороз, супресія сперматогенезу, лібідо, кахексія, анорексія, поповнення андрогенів через пов'язане з віком зниження рівня тестостерону, рак простати, рак молочної залози, ендометріальний рак, рак матки, гарячі припливи, синдром Кеннеді, атрофія і слабкість м'язів, атрофія шкіри, втрата кісткової маси, анемія, артеріосклероз, серцево-судинні захворювання, стомлюваність, втрата хорошого самопочуття, діабет 2 типу і внутрішньочеревне накопичення жирової тканини.

4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід - це модулятор андрогенного рецептора, який інгібує і ядерне переміщення АР, і зв'язування АР з елементами відповіді андрогена в ДНК. Важливим фактом, є те, що, на відміну від антиандрогену бікалутаміду першого покоління, він не має агоністичної активності у клітинах раку простати, які надмірно експресують андрогенні рецептори. Він є належним засобом монотерапії або комплексного лікування для всього діапазону стадій захворювання на рак простати.

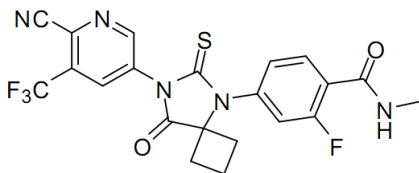
У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід використовують для лікування раку простати ссавців, якщо ссавець раніше не проходив курс хіміотерапії.

У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід використовують для лікування раку простати ссавців, при цьому лікування ссавця від раку простати передбачає використання принаймні одного антиракового агента. В одному варіанті втілення рак простати є гормонорезистентним. В одному варіанті втілення рак простати є резистентним до бікалутаміду.

4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-

фторо-N-метилбензамід та його фармацевтично прийнятні солі

Термін «4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід» стосується сполуки з наступною структурою:



Можливий широкий діапазон фармацевтично прийнятних солей 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду, до якого належать солі приєднання кислот, утворені в результаті реакції нейтральної основи 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду і неорганічної кислоти або органічної кислоти. До таких сольових форм 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду належать, серед іншого: сіль соляної кислоти, сіль бромоводневої кислоти, сіль сірчаної кислоти, сіль фосфорної кислоти, сіль метафосфорної кислоти, сіль оцтової кислоти, сіль пропіонової кислоти, сіль капроєвої кислоти, сіль циклопентапропіонової кислоти, сіль гліколевої кислоти, сіль піровиноградної кислоти, сіль молочної кислоти, сіль маленової кислоти, сіль бурштинової кислоти, сіль яблучної кислоти, сіль малеїнової кислоти, сіль фумарової кислоти, сіль трифтороцтової кислоти, сіль винної кислоти, сіль лимонної кислоти, сіль бензойної кислоти, сіль 3-(4-гідроксибензоїл)бензойної кислоти, сіль коричної кислоти, сіль мигдальної кислоти, сіль метансульфонової кислоти, сіль етансульфонової кислоти, сіль 1,2-етансульфонової кислоти, сіль 2-гідроксипетансульфонової кислоти, сіль бензолсульфонової кислоти, сіль толуолсульфонової кислоти, сіль 2-нафталінсульфонокислоти, сіль 4-метилбіцикло-[2.2.2]окт-2-ене-1-карбонової кислоти, сіль глюкгоптонової кислоти, сіль 3-фенілпропіонової кислоти, сіль триметилоцтової кислоти, сіль третинної капронової кислоти, сіль лаурил-сірчаної кислоти, сіль глюконової кислоти, сіль глутамінової кислоти, сіль оксинафтоїної кислоти, сіль салицилової кислоти, сіль стеаринової кислоти, сіль муконової кислоти, сіль масляної кислоти, сіль фенілоцтової кислоти, сіль фенілмасляної кислоти, сіль вальпроєвої кислоти тощо.

У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід застосовують у будь-яких описаних у цьому винаході фармацевтичних композиціях або способах.

У деяких варіантах втілення фармацевтично прийнятна сіль 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду застосовують у будь-яких описаних у цьому винаході фармацевтичних композиціях або способах.

Термін «фармацевтично прийнятна сіль» стосовно 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду відноситься до солі 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду, який не спричиняє істотного подразнення для ссавця, якому її вводять, та істотного анулювання біологічної активності і властивостей сполуки.

Необхідно розуміти, що посилання на фармацевтично прийнятну сіль включає в себе і форми розчинних доповнень (сольватів). Сольвати містять стехіометричні або нестехіометричні кількості розчинника і утворюються разом з утворенням продукту або виділенням за допомогою таких фармацевтично прийнятних розчинників, як вода, етанол, метил-трет-етиловий ефір, ізопропанол, ацетонітріл, гептан тощо. В одному аспекті втілення сольвати утворюють за використання, серед іншого, розчинника (-ів) класу 3. Категорії розчинників визначені, наприклад, Міжнародною конференцією з гармонізації технічних вимог до реєстрації фармацевтичних продуктів, призначених для використання людьми (ICH), Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3) (листопад 2005 р.). Коли розчинником є вода, утворюються гідрати, а коли розчинником є алкоголь, утворюються алкоголяти. В одному варіанті втілення сольвати 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду або його солі можна готувати або утворювати протягом процесів, описаних у цьому винаході. В інших варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід або його солі наявні у нерозчинній формі.

В інших варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід або його фармацевтично прийнятну сіль

готують у різних формах, зокрема, серед іншого, в аморфній фазі, розмелених формах та наноаерозольних формах.

4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід у аморфній формі

У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має аморфну форму. У деяких варіантах втілення аморфна фаза 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду має схему РПД, яка демонструє відсутність кристалічності.

Форма А

У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має кристалічну форму. У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має Форму А. Форму А 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду описують такою, що має:

(а) схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД), що по суті подібна показаній на Фіг. 1; (b) схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) з характерними піками при  $4,8 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $7,1 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $14,2 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $16,3 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $20,1 \pm 0,1^\circ$  2-тета; (с) параметри елементарної ланки, по суті подібні наступним при  $-173^\circ\text{C}$ :

Кристалічна система	Орторомбічна				
Просторова група	P2(1)2(1)2	a	16,3429(3) Å	$\alpha$	$90^\circ$
		b	37,7298(7) Å	$\beta$	$90^\circ$
		c	7,23410(10) Å	$\gamma$	$90^\circ$
V	4460,65(13) Å <sup>3</sup>				
Z	8				
Dc	1,446 г·см <sup>-1</sup>				

(d) по суті подібну схему рентгенодифракційного аналізу (РПД) після зберігання при  $40^\circ\text{C}$  і 75% відносної вологості (RH) протягом принаймні тижня;

(e) термограму ДСК з ендотермічністю, для якої температура початку розпаду становить приблизно  $108-120^\circ\text{C}$ , а пік досягається приблизно при  $133-135^\circ\text{C}$ ;

(f) термограму ДСК, по суті подібну вказаній на Фіг. 19;

(g) спостережувану розчинність у воді приблизно при 0,01 мг/мл; або

(h) їхні комбінації.

У деяких варіантах втілення Форма А описана як така, що має принаймні дві, принаймні три, принаймні чотири, принаймні п'ять, принаймні шість або всі сім властивостей, обраних з-поміж (a)-(g). У деяких варіантах втілення Форма А описана як така, що має властивості (a), (b), (c), (d), (e), (f) і (g). У деяких варіантах втілення Форма А описана як така, що має властивість (a), (b), (c), (d), (g) або їхні комбінації. У деяких варіантах втілення Форма А описана як така, що має принаймні дві, принаймні три, принаймні чотири або всі п'ять властивостей, обраних з-поміж (a), (b), (c), (d) і (g). У деяких варіантах втілення Форма А описана як така, що має властивості (a), (b), (c), (d) і (g).

У деяких варіантах втілення Форма А описана як така, що має схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД), по суті подібну вказаній на Фіг. 1. У деяких варіантах втілення Форму А описують як таку, що має схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) з характерними піками при  $4,8 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $7,1 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $14,2 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $16,3 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $20,1 \pm 0,1^\circ$  2-тета. У деяких варіантах втілення Форму А описують як таку, що має по суті подібну схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) після зберігання при  $40^\circ\text{C}$  і 75% відносної вологості (RH) принаймні протягом тижня.

У деяких варіантах втілення Форму А описують як таку, що має параметри елементарної ланки, по суті подібні наступним при  $-173^\circ\text{C}$ :



Кристалічна система	Орторомбічна				
Просторова група	P2(1)2(1)2	a	16,3429(3) Å	$\alpha$	90°
		b	37,7298(7) Å	$\beta$	90°
		c	7,23410(10) Å	$\gamma$	90°
V	4460,65(13) Å <sup>3</sup>				
Z	8				
Dc	1,446 г·см <sup>-1</sup>				

У деяких варіантах втілення Форму А описують як таку, що має термограму ДСК з ендотермічністю, для якої температура початку розпаду становить приблизно 108-120 °С, а пік досягається приблизно при 133-135 °С;

У деяких варіантах втілення Форму А описують як таку, що має термограму ДСК, по суті подібну вказаній на Фіг. 19.

У деяких варіантах втілення Форму А описують як таку, що має спостережувану розчинність у воді приблизно при 0,01 мг/мл

У деяких варіантах втілення Форму А отримують з етанолу, тетрагідрофурану (ТГФ), дихлорметану, ацетону, метанолу, ніторметану, води, суміші ТГФ і води або суміші диоксану і води. У деяких варіантах втілення Форму А отримують з етанолу. У деяких варіантах втілення Форма А є сольватованою. У деяких варіантах втілення Форма А є сольватом етанолу. У деяких варіантах втілення Форма А є несольватованою. У деяких варіантах втілення Форма А є гідратом. У деяких варіантах втілення Форма А є сольватованим гідратом.

Форма В

У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має кристалічну форму. У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має Форму В. Форма В є несольватованою. Форму В 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду описують такою, що має:

(а) схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД), що по суті подібна показаній на Фіг. 2;  
 (b) схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) з характерними піками при 12,1±0,1° 2-тета, 16,0±0,1° 2-тета, 16,7±0,1° 2-тета, 20,1±0,1° 2-тета, 20,3±0,1° 2-тета; (c) параметри елементарної ланки, по суті подібні наступним при -173 °С:

Кристалічна система	Моноклінна				
Просторова група	P2 <sub>1</sub> /c	a	17,7796(4) Å	$\alpha$	90°
		b	12,9832(3) Å	$\beta$	100,897(2)°
		c	18,4740(4) Å	$\gamma$	90°
V	4187,57(16) Å <sup>3</sup>				
Z	8				
Dc	1,515 г·см <sup>-1</sup>				

(d) термограму ДСК, по суті подібну вказаній на Фіг. 11;  
 (e) термограму термогравіметричного аналізу (ТГА), по суті подібну вказаній на Фіг. 11;  
 (f) термограму ДСК з ендотермічністю, для якої температура початку розпаду становить приблизно 194 °С;

(g) по суті подібну схему рентгенодифракційного аналізу (РПД) після зберігання при 40 °С і 75% відносної вологості (RH) протягом принаймні тижня;

(h) по суті подібну схему рентгенодифракційного аналізу (РПД) після зберігання при 25 °С і 92% відносної вологості (RH) протягом 12 днів;

(i) спостережувану розчинність у воді приблизно при 0,004 мг/мл;

або

(j) їхні комбінації.

У деяких варіантах втілення Форму В описують як таку, що має принаймні дві, принаймні три, принаймні чотири, принаймні п'ять, принаймні шість, принаймні сім, принаймні вісім або всі дев'ять властивостей, обраних з-поміж (a)-(i).

У деяких варіантах втілення Форма В описана як така, що має схему рентгенівської

порошкової дифракції (РПД), по суті подібну вказаній на Фіг. 2. У деяких варіантах втілення Форму В описують як таку, що має схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) з характерними піками при  $12,1 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $16,0 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $16,7 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $20,1 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $20,3 \pm 0,1^\circ$  2-тета. У деяких варіантах втілення Форму В описують як таку, що має по суті подібну

схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) після зберігання при  $40^\circ\text{C}$  і 75% відносної вологості (RH) принаймні протягом тижня. У деяких варіантах втілення Форму В описують як таку, що має по суті подібну схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) після зберігання при  $25^\circ\text{C}$  і 92% відносної вологості (RH) принаймні 12 днів.

У деяких варіантах втілення Форму В описують як таку, що має параметри елементарної ланки, по суті подібні наступним при  $-173^\circ\text{C}$ :

Кристалічна система	Моноклінна				
Просторова група	$P2_1/c$	a	$17,7796(4) \text{ \AA}$	$\alpha$	$90^\circ$
		b	$12,9832(3) \text{ \AA}$	$\beta$	$100,897(2)^\circ$
		c	$18,4740(4) \text{ \AA}$	$\gamma$	$90^\circ$
V	$4187,57(16) \text{ \AA}^3$				
Z	8				
Dc	$1,515 \text{ г·см}^{-1}$				

У деяких варіантах втілення Форму В описують як таку, що має термограму ДСК, по суті подібну вказаній на Фіг. 11. У деяких варіантах втілення Форму В описують як таку, що має термограму термогравіметричного аналізу (ТГА), по суті подібну вказаній на Фіг. 11. У деяких варіантах втілення Форму В описують як таку, що має термограму ДСК з ендотермічністю, для якої температура початку розпаду становить приблизно  $194^\circ\text{C}$ .

У деяких варіантах втілення Форму В описують як таку, що має спостережувану розчинність у воді приблизно при  $0,004 \text{ мг/мл}$ .

У деяких варіантах втілення Форму В отримують з води, етилацетату, третбутилметилового ефіру (ТБМЕ), толуолу, ізопропилацетату або метилетилкетону (МЕК).

#### Форма С

У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має кристалічну форму. У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має Форму С. Форму С 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду описують такою, що має:

(а) схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД), що по суті подібна показаній на Фіг. 3;

(b) схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) з характерними піками при  $4,3 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $6,9 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $9,1 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $10,6 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $13,8 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $26,4 \pm 0,1^\circ$  2-тета;

(с) термограму ДСК, по суті подібну вказаній на Фіг. 12;

(d) термограму термогравіметричного аналізу (ТГА), по суті подібну вказаній на Фіг. 12;

(е) термограму ДСК з першою ендотермічністю, за якої температура початку розпаду становить приблизно  $118^\circ\text{C}$ , і другою ендотермічністю, за якої температура початку розпаду становить приблизно  $193^\circ\text{C}$ ;

(f) по суті подібну схему рентгенодифракційного аналізу (РПД) після зберігання при  $40^\circ\text{C}$  і 75% відносної вологості (RH) протягом принаймні тижня; або

(g) їхні комбінації.

У деяких варіантах втілення Форму С описують як таку, що має принаймні дві, принаймні три, принаймні чотири, принаймні п'ять або всі шість властивостей, обраних з-поміж (а)-(f).

У деяких варіантах втілення Форма С описана як така, що має схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД), по суті подібну вказаній на Фіг. 3. У деяких варіантах втілення Форму С описують як таку, що має схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) з характерними піками при  $4,3 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $6,9 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $9,1 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $10,6 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $13,8 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $26,4 \pm 0,1^\circ$  2-тета. У деяких варіантах втілення Форму С описують як таку, що має по суті подібну схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) після зберігання при  $40^\circ\text{C}$  і 75% відносної вологості (RH) принаймні протягом тижня.

У деяких варіантах втілення Форму С описують як таку, що має термограму ДСК, по суті подібну вказаній на Фіг. 12. У деяких варіантах втілення Форму С описують як таку, що має термограму термогравіметричного аналізу (ТГА), по суті подібну вказаній на Фіг. 12. У деяких варіантах втілення Форму С описують як таку, що має термограму ДСК з першою ендотермічністю, за якої температура початку розпаду становить приблизно  $118^\circ\text{C}$ , і другою

ендотермічністю, за якої температура початку розпаду становить приблизно 193 °С.

У деяких варіантах втілення Форму С отримують з ізопропанолу (ІПА), анізолу або суміші ІПА і води. У деяких варіантах втілення Форма С є сольватованою. У деяких варіантах втілення Формою С є сольват ізопропанолу.

#### 5 Форма D

У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має кристалічну форму. У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має Форму D. Форму D 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду описують такою, що має:

(а) схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД), що по суті подібна показаній на Фіг. 4;

(b) схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) з характерними піками при  $6,3 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $13,9 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $16,4 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $17,0 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $23,7 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $24,8 \pm 0,1^\circ$  2-тета;

(c) термограму ДСК, по суті подібну вказаній на Фіг. 13;

(d) термограму термогравіметричного аналізу (ТГА), по суті подібну вказаній на Фіг. 13;

(e) термограму ДСК з першою ендотермічністю, за якої температура початку розпаду становить приблизно 122 °С, і другою ендотермічністю, за якої температура початку розпаду становить приблизно 192 °С;

(f) по суті подібну схему рентгенодифракційного аналізу (РПД) після зберігання при 40 °С і 75% відносної вологості (RH) протягом принаймні тижня; або

(g) їхні комбінації.

У деяких варіантах втілення Форму D описують як таку, що має принаймні дві, принаймні три, принаймні чотири, принаймні п'ять або всі шість властивостей, обраних з-поміж (a)-(f).

У деяких варіантах втілення Форма D описана як така, що має схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД), по суті подібну вказаній на Фіг. 4. У деяких варіантах втілення Форму D описують як таку, що має схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) з характерними піками при  $6,3 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $13,9 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $16,4 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $17,0 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $23,7 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $24,8 \pm 0,1^\circ$  2-тета. У деяких варіантах втілення Форму D описують як таку, що має по суті подібну схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) після зберігання при 40 °С і 75% відносної вологості (RH) принаймні протягом тижня.

У деяких варіантах втілення Форму D описують як таку, що має термограму ДСК, по суті подібну вказаній на Фіг. 13. У деяких варіантах втілення Форму D описують як таку, що має термограму термогравіметричного аналізу (ТГА), по суті подібну вказаній на Фіг. 13. У деяких варіантах втілення Форму D описують як таку, що має термограму ДСК з ендотермічністю, для якої температура початку розпаду становить приблизно 122 °С. У деяких варіантах втілення Форму D описують як таку, що має термограму ДСК з першою ендотермічністю, за якої температура початку розпаду становить приблизно 122 °С, і другою ендотермічністю, за якої температура початку розпаду становить приблизно 192 °С.

У деяких варіантах втілення Форму D отримують з трет-бутилметилового ефіру (ТБМЕ). У деяких варіантах втілення Форма D є сольватованою. У деяких варіантах втілення Формою D є сольват трет-бутилметилового ефіру (ТБМЕ).

#### Форма E

У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має кристалічну форму. У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має Форму E. Форму E 4-[7(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду описують такою, що має:

(а) схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД), що по суті подібна показаній на Фіг. 5;

(b) схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) з характерними піками при  $7,2 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $11,8 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $16,1 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $20,5 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $23,0 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $25,2 \pm 0,1^\circ$  2-тета; (c) параметри елементарної ланки, по суті подібні наступним при -173 °С:

Кристалічна система	Орторомбічна				
Просторова група	$P_{na}2_1$	a	8,43080(10) Å	$\alpha$	90°
		b	17,1685(3) Å	$\beta$	90°
		c	17,4276(3) Å	$\gamma$	90°
V	2522,54(7) Å <sup>3</sup>				
Z	4				
Dc	1,463 г·см <sup>-1</sup>				

(d) термограму ДСК, по суті подібну вказаній на Фіг. 14;

(e) термограму термогравіметричного аналізу (ТГА), по суті подібну вказаній на Фіг. 14;

5 (f) термограму ДСК з ендотермічністю, для якої температура початку розпаду становить приблизно 116 °С;

або

(g) їхні комбінації.

У деяких варіантах втілення Форму Е описують як таку, що має принаймні дві, принаймні три, принаймні чотири, принаймні п'ять або всі шість властивостей, обраних з-поміж (a)-(f).

10 У деяких варіантах втілення Форма Е описана як така, що має схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД), по суті подібну вказаній на Фіг. 5. У деяких варіантах втілення Форму Е описують як таку, що має схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) з характерними піками при  $7,2 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $11,8 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $16,1 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $20,5 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $23,0 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $25,2 \pm 0,1^\circ$  2-тета.

15 У деяких варіантах втілення Форму Е описують як таку, що має параметри елементарної ланки, по суті подібні наступним при -173 °С:

Кристалічна система	Орторомбічна				
Просторова група	$P_{na}2_1$	a	8,43080(10) Å	$\alpha$	90°
		b	17,1685(3) Å	$\beta$	90°
		c	17,4276(3) Å	$\gamma$	90°
V	2522,54(7) Å <sup>3</sup>				
Z	4				
Dc	1,463 г·см <sup>-1</sup>				

20 У деяких варіантах втілення Форму Е описують як таку, що має термограму ДСК, по суті подібну вказаній на Фіг. 14. У деяких варіантах втілення Форму Е описують як таку, що має термограму термогравіметричного аналізу (ТГА), по суті подібну вказаній на Фіг. 14. У деяких варіантах втілення Форму Е описують як таку, що має термограму ДСК з ендотермічністю, для якої температура початку розпаду становить приблизно 116 °С.

25 У деяких варіантах втілення Форму Е отримують з диметилсульфоксиду. У деяких варіантах втілення Форма Е є сольватованою. У деяких варіантах втілення Формою Е є сольват диметилсульфоксиду.

Форма F

30 У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має кристалічну форму. У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має Форму F. Форму F 4-[7(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду описують такою, що має:

(a) схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД), що по суті подібна показаній на Фіг. 6;

35 (b) схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) з характерними піками при  $4,6 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $6,1 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $14,3 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $21,6 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $22,4 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $23,3 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $25,5 \pm 0,1^\circ$  2-тета;

(c) термограму ДСК, по суті подібну вказаній на Фіг. 15;

(d) термограму термогравіметричного аналізу (ТГА), по суті подібну вказаній на Фіг. 15;

40 (e) термограму ДСК з ендотермічністю, для якої температура початку розпаду становить приблизно 113 °С;

або

(f) їхні комбінації.

У деяких варіантах втілення Форму F описують як таку, що має принаймні дві, принаймні три, принаймні чотири або всі п'ять властивостей, обраних з-поміж (a)-(e).

45 У деяких варіантах втілення Форма F описана як така, що має схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД), по суті подібну вказаній на Фіг. 6. У деяких варіантах втілення Форму F описують як таку, що має схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) з характерними піками при  $4,6 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $6,1 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $14,3 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $21,6 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $22,4 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $23,3 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $25,5 \pm 0,1^\circ$  2-тета.

50 У деяких варіантах втілення Форму F описують як таку, що має термограму ДСК, по суті подібну вказаній на Фіг. 15. У деяких варіантах втілення Форму F описують як таку, що має термограму термогравіметричного аналізу (ТГА), по суті подібну вказаній на Фіг. 15. У деяких варіантах втілення Форму F описують як таку, що має термограму ДСК з ендотермічністю, для

якої температура початку розпаду становить приблизно 113 °С.

У деяких варіантах втілення Форму F отримують з суміші ацетону/води.

Форма G

У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має кристалічну форму. У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має Форму G. Форму G 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду описують такою, що має:

(а) схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД), що по суті подібна показаній на Фіг. 7;

(б) схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) з характерними піками при  $7,0 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $10,3 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $14,1 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $15,2 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $23,6 \pm 0,1^\circ$  2-тета; (с) параметри елементарної ланки, по суті подібні наступним при  $-173^\circ\text{C}$ :

Кристалічна система	Моноклінна				
Просторова група	Cc	a	18,613(2) Å	$\alpha$	90°
		b	16,9728(14) Å	$\beta$	91,328°
		c	7,8214(7) Å	$\gamma$	90°
V	2470,2(4) Å <sup>3</sup>				
Z	4				
Dc	1,488 г·см <sup>-1</sup>				

(d) термограму ДСК, по суті подібну вказаній на Фіг. 16;

(е) термограму ДСК з першою ендотермічністю, за якої температура початку розпаду становить приблизно 101 °С, і другою ендотермічністю, за якої температура початку розпаду становить приблизно 190 °С;

(f) по суті подібну схему рентгенодифракційного аналізу (РПД) після зберігання при 40 °С і 75% відносної вологості (RH) протягом принаймні тижня; або

(g) їхні комбінації.

У деяких варіантах втілення Форму G описують як таку, що має принаймні дві, принаймні три, принаймні чотири, принаймні п'ять або всі шість властивостей, обраних з-поміж (а)-(f).

У деяких варіантах втілення Форма G описана як така, що має схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД), по суті подібну вказаній на Фіг. 7. У деяких варіантах втілення Форму G описують як таку, що має схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) з характерними піками при  $7,0 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $10,3 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $14,1 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $15,2 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $23,6 \pm 0,1^\circ$  2-тета.

У деяких варіантах втілення Форму G описують як таку, що має параметри елементарної ланки, по суті подібні наступним при  $-173^\circ\text{C}$ :

Кристалічна система	Моноклінна				
Просторова група	Cc	a	18,613(2) Å	$\alpha$	90°
		b	16,9728(14) Å	$\beta$	91,328°
		c	7,8214(7) Å	$\gamma$	90°
V	2470,2(4) Å <sup>3</sup>				
Z	4				
Dc	1,488 г·см <sup>-1</sup>				

У деяких варіантах втілення Форму G описують як таку, що має термограму ДСК, по суті подібну вказаній на Фіг. 16. У деяких варіантах втілення Форму G описують як таку, що має термограму ДСК з ендотермічністю, для якої температура початку розпаду становить приблизно 101 °С. У деяких варіантах втілення Форму G описують як таку, що має термограму ДСК з першою ендотермічністю, за якої температура початку розпаду становить приблизно 101 °С, і другою ендотермічністю, за якої температура початку розпаду становить приблизно 190 °С.

У деяких варіантах втілення Форму G описують як таку, що має по суті подібну схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) після зберігання при 40 °С і 75% відносної вологості (RH) принаймні протягом тижня.

У деяких варіантах втілення Форму G отримують з 2-метоксиетанолу. У деяких варіантах втілення Форма G є сольватованою. У деяких варіантах втілення Формою G є сольват 2-метоксиетанолу.

## Форма Н

У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має кристалічну форму. У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має Форму Н. Форма Н є несольватованою. Форму Н 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду описують такою, що має:

(а) схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД), що по суті подібна показаній на Фіг. 8;

(b) схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) з характерними піками при  $8,0 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $14,7 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $15,9 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $18,2 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $25,7 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $26,7 \pm 0,1^\circ$  2-тета;

(с) термограму ДСК, по суті подібну вказаній на Фіг. 17;

(d) термограму термогравіметричного аналізу (ТГА), по суті подібну вказаній на Фіг. 17;

(е) термограму ДСК з першою ендотермічністю, за якої температура початку розпаду становить приблизно  $173^\circ\text{C}$ , і другою ендотермічністю, за якої температура початку розпаду становить приблизно  $193^\circ\text{C}$ ;

(f) по суті подібну схему рентгенодифракційного аналізу (РПД) після зберігання при  $40^\circ\text{C}$  і 75% відносної вологості (RH) протягом принаймні тижня; або

(g) їхні комбінації.

У деяких варіантах втілення Форму Н описують як таку, що має принаймні дві, принаймні три, принаймні чотири, принаймні п'ять або всі шість властивостей, обраних з-поміж (а)-(f).

У деяких варіантах втілення Форма Н описана як така, що має схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД), по суті подібну вказаній на Фіг. 8. У деяких варіантах втілення Форму Н описують як таку, що має схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) з характерними піками при  $8,0 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $14,7 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $15,9 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $18,2 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $25,7 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $26,7 \pm 0,1^\circ$  2-тета. У деяких варіантах втілення Форму Н описують як таку, що має по суті подібну схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) після зберігання при  $40^\circ\text{C}$  і 75% відносної вологості (RH) принаймні протягом тижня.

У деяких варіантах втілення Форму Н описують як таку, що має термограму ДСК, по суті подібну вказаній на Фіг. 17. У деяких варіантах втілення Форму Н описують як таку, що має термограму термогравіметричного аналізу (ТГА), по суті подібну вказаній на Фіг. 17. У деяких варіантах втілення Форму Н описують як таку, що має термограму ДСК з першою ендотермічністю, за якої температура початку розпаду становить приблизно  $173^\circ\text{C}$ , і другою ендотермічністю, за якої температура початку розпаду становить приблизно  $193^\circ\text{C}$ .

У деяких варіантах втілення Форму Н отримують з етилацетату.

## Форма І

У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має кристалічну форму. У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має Форму І. Форму І 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду описують такою, що має:

(а) схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД), що по суті подібна показаній на Фіг. 9;

(b) схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) з характерними піками при  $7,7 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $10,4 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $11,6 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $17,0 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $20,0 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $20,6 \pm 0,1^\circ$  2-тета;

або

(с) їхні комбінації.

У деяких варіантах втілення Форму І описують як таку, що має принаймні властивість (а) і властивість (b).

У деяких варіантах втілення Форма І описана як така, що має схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД), по суті подібну вказаній на Фіг. 9. У деяких варіантах втілення Форму І описують як таку, що має схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) з характерними піками при  $7,7 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $10,4 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $11,6 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $17,0 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $20,0 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $20,6 \pm 0,1^\circ$  2-тета.

У деяких варіантах втілення Форму І отримують з диметилсульфоксиду.

## Форма J

У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має кристалічну форму. У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід має Форму J. Форму J 4-[7(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду описують такою, що має:

(а) схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД), що по суті подібна показаній на Фіг. 10;

(b) схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) з характерними піками при  $8,6 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $19,3 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $20,8 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $24,3 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $27,6 \pm 0,1^\circ$  2-тета;

(c) термограму ДСК, по суті подібну вказаній на Фіг. 18;

(d) термограму термогравіметричного аналізу (ТГА), по суті подібну вказаній на Фіг. 18;

5 (e) термограму ДСК з першою ендотермічністю, за якої температура початку розпаду становить приблизно  $104^\circ\text{C}$ , і другою ендотермічністю, за якої температура початку розпаду становить приблизно  $193^\circ\text{C}$ ;

або

(f) їхні комбінації.

10 У деяких варіантах втілення Форму J описують як таку, що має принаймні дві, принаймні три, принаймні чотири або всі п'ять властивостей, обраних з-поміж (a)-(e).

У деяких варіантах втілення Форма J описана як така, що має схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД), по суті подібну вказаній на Фіг. 10. У деяких варіантах втілення Форму J описують як таку, що має схему рентгенівської порошкової дифракції (РПД) з характерними піками при  $8,6 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $19,3 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $20,8 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $24,3 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $27,6 \pm 0,1^\circ$  2-тета.

У деяких варіантах втілення Форму J описують як таку, що має термограму ДСК, по суті подібну вказаній на Фіг. 18. У деяких варіантах втілення Форму J описують як таку, що має термограму термогравіметричного аналізу (ТГА), по суті подібну вказаній на Фіг. 18. У деяких варіантах втілення Форму J описують як таку, що має термограму ДСК з ендотермічністю, для якої температура початку розпаду становить приблизно  $104^\circ\text{C}$ . У деяких варіантах втілення Форму J описують як таку, що має термограму ДСК з першою ендотермічністю, за якої температура початку розпаду становить приблизно  $104^\circ\text{C}$ , і другою ендотермічністю, за якої температура початку розпаду становить приблизно  $193^\circ\text{C}$ .

25 У деяких варіантах втілення Форму J отримують з суміші ацетону і води. У деяких варіантах втілення Форма J є сольватованою. У деяких варіантах втілення Формою J є сольват ацетону.

Приготування кристалічної форми

У деяких варіантах втілення кристалічну форму 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду готують згідно з описом, наведеним у Прикладах. Важливо відмітити, що представлені у цьому винаході розчинники, температури та інші умови реакції можуть варіюватися.

Відповідні розчинники

Приготування лікарських засобів, які вводять ссавцям, зокрема, людям, повинно відповідати наступним нормативним рекомендаціям. Такі рекомендації, що регулюються державою, називають Належною практикою організації виробництва (GMP). Вимоги GMP визначають прийнятні рівні забруднення активних лікарських засобів, наприклад, об'єм залишкового розчинника у кінцевому продукті. Переважними розчинниками є розчинники, які є відповідними для використання у приміщеннях з GMP та відповідають вимогам техніки безпеки на виробництві. Категорії розчинників визначені, наприклад, Міжнародною конференцією з гармонізації технічних вимог до реєстрації фармацевтичних продуктів, призначених для використання людьми (ICH), Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3) (листопад 2005 р.).

Розчинники поділяються на три класи. Розчинники класу 1 є токсичними; їх треба уникати. Розчинники класу 2 є розчинниками, використання яких має бути обмеженим під час виробництва лікарського засобу. Розчинники класу 3 мають низький токсичний потенціал і становлять менший ризик для здоров'я людини. Дані щодо розчинників класу 3 вказують на те, що вони є менш токсичними протягом вивчення безпосереднього ефекту препарату або короткострокового дослідження і мають негативні результати під час досліджень генотоксичності.

50 До розчинників класу 1, яких потрібно уникати, належать: бензол; чотирихлорний вуглець; 1,2-дихлороетан; 1,1-дихлороетан; і 1,1,1-трихлоретан.

Приклади розчинників класу 2: ацетонітріл, хлоробензол, хлороформ, циклогексан, 1,2-дихлороетан, дихлорометан, 1,2-диметоксиетан, N,N-диметилацетамід, N,N-диметилформамід, 1,4-диоксан, 2-етоксиетанол, етиленгліколь, формамід, гексан, метанол, 2-метоксиетанол, метилбутилкетон, метилциклогексан, N-метилпірролідін, нітрометан, піридин, сульфолан, тетралін, толуол, 1,1,2-трихлоретан і ксилен.

60 До розчинників класу 3, що мають низьку токсичність, належать: оцтова кислота, ацетон, анізол, 1-бутанол, 2-бутанол, бутилацетат, трет-бутилметиловий ефір (ТБМЕ), кумол, диметилсульфоксид, етанол, етилацетат, етиловий ефір, етилформіат, мурашина кислота, гептан, ізобутилацетат, ізопропилацетат, метилацетат, 3-метил-1-бутанол, метилетилкетон,

метилізобутилкетон, 2-метил-1-пропанол, пентан, 1-пентанол, 1-пропанол, 2-пропанол, пропилацетат і тетрагідрофуран.

У деяких варіантах втілення композиції, що містять 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід, мають залишковий об'єм органічного розчинника(-ів). У деяких варіантах втілення композиції, що містять 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід, мають об'єм органічного розчинника(-ів), який можна виявити. У деяких варіантах втілення композиції, що містять 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід, мають залишковий об'єм розчинника класу 3. У деяких варіантах втілення органічним розчинником є розчинник класу 3. У деяких варіантах втілення розчинник класу 3 вибирають з групи, до якої входять оцтова кислота, ацетон, анізол, 1-бутанол, 2-бутанол, бутилацетат, трет-бутилметиловий ефір, кумен, диметилсульфоксид, етанол, етилацетат, етиловий ефір, етилформіат, мурашина кислота, гептан, ізобутилацетат, ізопропилацетат, метилацетат, 3-метил-1-бутанол, метилетилкетон, метилізобутилкетон, 2-метил-1-пропанол, пентан, 1-пентанол, 1-пропанол, 2-пропанол, пропилацетат і тетрагідрофуран. У деяких варіантах втілення розчинником класу 3 є етанол.

Описані у цьому винаході способи та композиції передбачають використання кристалічної форми 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду. Крім того, кристалічні форми 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду, описані у цьому винаході, можуть існувати як у нерозчинній, так і в розчинній формі з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол тощо.

#### Визначення

У контексті цього винаходу термін «фармацевтично прийнятний наповнювач» означає такий матеріал, як носій, розріджувач, стабілізатор, агент для диспергування, агент для суспендування, агент для загущування тощо, який дозволяє переробляти активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) у форму, відповідну для введення ссавцю. В одному аспекті винаходу ссавцем є людина. Фармацевтично прийнятними наповнювачами є матеріали, що по суті не перешкоджають бажаній біологічній активності або бажаним властивостям сполуки (тобто АФІ) та є відносно нетоксичними, тобто матеріал вводять особі, не спричиняючи небажаного біологічного впливу або шкідливої взаємодії з жодним компонентом композиції, в якій він міститься.

Термін «активний фармацевтичний інгредієнт», або АФІ, стосується сполуки, що має бажану біологічну активність або бажані властивості. У деяких варіантах втілення АФІ є 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід. У деяких варіантах втілення АФІ є 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід у кристалічній формі. У деяких варіантах втілення чистота АФІ становить понад 90%, понад 95%, понад 96%, понад 97%, понад 98%, понад 98% або понад 99%.

Термін «фармацевтична композиція» стосується суміші 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду або його фармацевтично прийнятної солі та/або сольовату з іншими хімічними компонентами, такими як носії, стабілізатори, розріджувачі, агенти для диспергування, агенти для суспендування, агенти для загущування, наповнювачі тощо.

Фармацевтична композиція полегшує введення сполуки ссавцю.

У контексті цього винаходу введення комбінації агентів передбачає введення агентів, описаних у монотерапії з використанням однієї композиції або у комбінованій терапії, коли один або декілька агентів вводять окремо від принаймні одного іншого агента.

Термін «об'єм, який можна виявити» означає об'єм, який можна виміряти з використанням стандартних аналітичних способів (наприклад, іонообмінна хроматографія, мас-спектрометрія, ЯМР, ВЕРХ, газова хроматографія, елементарний аналіз, ІК-спектроскопія, атомно-емісійна спектроскопія з індуктивно зв'язаною плазмою, USP<231>Спосіб II тощо) (ICH guidances, Q2A Text on Validation of Analytical Procedures (березень 1995 р.) і Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology (листопад 1996 р.)).

У контексті цього винаходу термін «прийнятний», вжитий щодо складу, композиції або інгредієнту, означає «такий, що не має тривалого негативного впливу на загальний стан здоров'я суб'єкта, який отримує лікування».

У контексті цього винаходу термін «ефективний об'єм» або «терапевтично ефективний об'єм» стосується достатнього об'єму агента, який вводять, що має певною мірою полегшити один або декілька симптомів захворювання або стану, лікування якого проводиться.



Результатом може бути зменшення та/або полегшення ознак, симптомів або причин захворювання або будь-яка інша бажана зміна біологічної системи. Наприклад, «ефективним об'ємом» для терапевтичного застосування є об'єм композиції, що містить описану у цьому винаході сполуку, необхідну для забезпечення клінічно значимого полегшення симптомів захворювання. Термін «терапевтично ефективний об'єм» включає в себе, зокрема, профілактично ефективний об'єм. Ефективний об'єм обирають, зважаючи на певного пацієнта та рівень захворювання. Зрозуміло, що «ефективний об'єм» або «терапевтично ефективний об'єм» відрізняється для різних суб'єктів, що викликано різницею у метаболізмі препарату, віці, вазі, загальному стані пацієнта, стані, що підлягає лікуванню та його тяжкості, а також судженні лікаря, який призначає препарат. В одному варіанті втілення належний «ефективний» об'єм для кожного окремого випадку визначають з використанням таких технологій, як дослідження зі збільшенням дози.

У контексті цього винаходу термін «підвищити» або «підвищення» означає збільшення або продовження дієвості чи тривалості бажаного впливу. Таким чином, щодо підвищення впливу терапевтичних агентів, термін «підвищення» стосується здатності збільшувати або продовжувати дієвість чи тривалість впливу інших терапевтичних агентів на систему. У контексті цього винаходу термін «що підвищує ефективний об'єм» стосується об'єму, достатнього для підвищення ефекту іншого терапевтичного агента у бажаній системі.

Терміни «набір» та «виріб» використовуються як синоніми.

У контексті цього винаходу термін «модюлювати» означає прямо або опосередковано взаємодіяти з мішенню таким чином, щоб змінити її активність, в тому числі (лише в якості прикладу) підвищити, інгібувати, обмежити або подовжити активність мішені.

У контексті цього винаходу термін «модулятор» стосується молекули, яка прямо або опосередковано взаємодіє з мішенню. До взаємодій належать, серед іншого, взаємодія агоніста, часткового агоніста, зворотного агоніста, антагоніста, агента для деградації, модулятора спрямованої міграції AP, інгібітора зв'язування ДНК AP. У деяких варіантах втілення модулятором є антагоніст. У деяких варіантах втілення модулятором є зворотний агоніст, антагоніст, агент для деградації, модулятор спрямованої міграції AP та/або інгібітор зв'язування ДНК.

У контексті цього винаходу термін «антагоніст» стосується низькомолекулярного агента, який зв'язується з ядерним гормональним рецептором та наступним кроком знижує індуковану агоністом транскрипційну активність ядерного гормонального рецептора.

У контексті цього винаходу термін «агоніст» стосується низькомолекулярного агента, який зв'язується з ядерним гормональним рецептором та наступним кроком підвищує транскрипційну активність ядерного гормонального рецептора за відсутності відомого агоніста.

У контексті цього винаходу термін «зворотний агоніст» стосується низькомолекулярного агента, який зв'язується з ядерним гормональним рецептором та наступним кроком знижує основний рівень транскрипційної активності ядерного гормонального рецептора, присутнього за відсутності відомого агоніста.

У контексті цього винаходу термін «агент для деградації» стосується низькомолекулярного агента, який зв'язується з ядерним гормональним рецептором та наступним кроком знижує стабільний рівень білку вказаного рецептора.

У контексті цього винаходу термін «модулятор спрямованої міграції AP» subsequently низькомолекулярного агента, який зв'язується з ядерним гормональним рецептором та наступним кроком змінює звичне внутрішньоклітинне положення рецептора, заподіюючи таким чином шкоду його функції та сигнальному шляху.

У контексті цього винаходу термін «інгібітор зв'язування ДНК» стосується низькомолекулярного агента, який зв'язується з ядерним гормональним рецептором та наступним кроком перешкоджає зв'язуванню ДНК рецептора, заподіюючи таким чином шкоду його функції і сигнальному шляху.

Термін «вибірковий» стосовно андрогенних рецепторів означає, що сполука переважно зв'язується з андрогенними рецепторами (на відміну від інших ядерних рецепторів). У деяких варіантах втілення вибірковий модулятор андрогенного рецептора переважно зв'язується з андрогенними рецепторами і показує незначну афінність (або її відсутність) з іншими ядерними рецепторами.

У контексті цього винаходу термін «рак» стосується аномального росту клітин, які переважно проліферують неконтрольованим способом та, у деяких випадках, метастазують (поширюються).

Термін «суб'єкт» або «пацієнт» стосується ссавців. В одному аспекті винаходу ссавцем є людина. В іншому аспекті винаходу ссавцем є примат, що не є людиною, наприклад, шимпанзе

та інші види приматів і мавп. В одному аспекті винаходу ссавцем є така домашня тварина, як велика рогата худоба, кінь, вівця, коза або свиня. В одному аспекті винаходу ссавцем є така домашня тварина, як кріль, собака або кіт. В одному аспекті винаходу ссавцем є лабораторна тварина, зокрема такі гризуни, як щури, миші, морські свинки тощо.

У контексті цього винаходу терміни «лікувати», «що лікує» та «лікування» включають в себе полегшення, послаблення або усунення принаймні одного симптому захворювання або стану, попередження додаткових симптомів, інгібування захворювання або стану, наприклад, припинення розвитку захворювання або стану, полегшення захворювання або стану, викликання регресії захворювання або стану, полегшення стану, спричиненого захворюванням або станом, або припинення симптомів захворювання або стану профілактичним та/або терапевтичним шляхом.

Фармацевтичні композиції/склади

Фармацевтичні композиції створені традиційним шляхом з використанням одного або декількох фізіологічно прийнятних носіїв, в тому числі наповнювачів та допоміжних засобів, що сприяють переробці активних сполук у препарати, які застосовуються фармацевтичним шляхом. До відповідних технологій, носіїв і наповнювачів належать вказані, наприклад, у Remington: The Science and Practice of Pharmacy, дев'ятнадцяте вид. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. і під ред. Lachman, L., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; і Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, сімнадцяте вид. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999), в повному обсязі включені у цей документ шляхом посилання.

У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід у кристалічній формі створюють для перорального введення ссавцю. У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід у кристалічній формі створюють у лікарській дозованій формі для перорального введення. У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід у кристалічній формі створюють у твердій лікарській дозованій формі для перорального введення. У деяких варіантах втілення 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід у кристалічній формі створюють у вигляді таблетки, порошку, пігулки, капсули тощо для перорального прийому ссавцем.

Описані фармацевтичні композиції забезпечують терапевтично ефективний об'єм 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду, що уможлиблює, наприклад, прийом один раз на день, двічі на день, тричі на день тощо. В одному аспекті винаходу фармацевтичні композиції забезпечують ефективний об'єм 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду, що уможлиблює дозування для прийому один раз на день.

Об'єми дози

У деяких варіантах втілення об'єм 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду у фармацевтичних композиціях становить приблизно від 0,3 мг до 1,5 г на дозу, від 0,3 мг до 1 г на дозу, приблизно 1 мг до 1 г на дозу.

В одному варіанті втілення об'єм 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду у фармацевтичних композиціях становить приблизно 1 мг на дозу, приблизно 5 мг на дозу, приблизно 10 мг на дозу, приблизно 15 мг на дозу, приблизно 30 мг на дозу, приблизно 45 мг на дозу, приблизно 60 мг на дозу, приблизно 100 мг на дозу, приблизно 150 мг на дозу, приблизно 200 мг на дозу, приблизно 300 мг на дозу, приблизно 400 мг на дозу, приблизно 500 мг на дозу, приблизно 600 мг на дозу або приблизно 1000 мг на дозу. У деяких варіантах втілення об'єм 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду у фармацевтичних композиціях становить приблизно 30 мг на дозу. У деяких інших варіантах втілення об'єм 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду у фармацевтичних композиціях становить приблизно 60 мг на дозу.

Загалом дози, застосовні для лікування дорослих людей, зазвичай входять у діапазон 0,01-5000 мг на день. В одному аспекті винаходу дози, застосовні для лікування дорослих людей, становлять від 1 мг до 1000 мг на день. У деяких варіантах втілення дози, застосовні для лікування дорослих людей, становлять приблизно 240 мг на день. В одному варіанті втілення бажана доза зручно представлена у вигляді разової дози або поділених доз, що вводяться

одночасно (або протягом короткого періоду часу) або через відповідні проміжки часу, наприклад, два, три, чотири або більше частин дози на день.

В одному варіанті втілення щоденні дози, прийнятні для 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду, становлять приблизно від 0,01 до 20 мг/кг на кілограм ваги тіла. В інших варіантах втілення щоденні доза або об'єм активної речовини у дозованій формі є нижчими або вищими за вказані у цьому винаході діапазони.

Способи дозування і режими лікування

В одному варіанті втілення описані у цьому винаході фармацевтичні композиції, що містять 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід, вводять з метою профілактичного та/або терапевтичного лікування. При застосуванні з метою терапії композиції вводять пацієнту, який вже страждає від захворювання або стану, в об'ємі, достатньому для вилікування або принаймні часткового припинення хоча б одного симптому захворювання чи стану. У певних варіантах втілення об'єми, ефективні для такого застосування, залежать від тяжкості і перебігу захворювання або стану, попередньої терапії, стану здоров'я пацієнта, ваги, реакції на препарати та/або судження основного лікаря.

У випадку профілактичного застосування описані у цьому винаході, композиції, що містять 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід, вводять пацієнту, який є вразливим до певного захворювання, порушення чи стану або ризикує їх набуті. Такий об'єм визначають як «профілактично ефективний об'єм або дозу». За такого застосування точні об'єми також залежать від стану здоров'я пацієнта, його ваги тощо. У випадку застосування до пацієнта ефективні об'єми для такого використання залежать від тяжкості та перебігу захворювання, порушення чи стану, попередньої терапії, стану здоров'я пацієнта і реакції на препарати, а також судження основного лікаря.

У певних варіантах втілення застосування описаних у цьому винаході сполуки, композицій або терапій означає постійне застосування. У певних варіантах втілення постійне застосування передбачає застосування протягом тривалого періоду часу, наприклад, протягом всього життя пацієнта з метою усунення або іншого контролю чи обмеження симптомів захворювання або стану пацієнта. У деяких варіантах втілення постійним застосуванням вважається щоденне застосування.

У деяких варіантах втілення застосування описаних у цьому винаході сполуки, композицій чи терапії здійснюється постійно. В інших варіантах втілення доза препарату, який підлягає застосуванню, тимчасово зменшується або тимчасово припиняється протягом певного проміжку часу (так званий «відпочинок від ліків»). Тривалість відпочинку від ліків може бути різною: від 2 днів до 1 року, зокрема (лише в якості прикладу) 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 15, 20, 28, 35, 50, 70, 100, 120, 150, 180, 200, 250, 280, 300, 320, 350 або 365 днів. Зменшення дози протягом відпочинку від ліків становить від 10% до 100%, зокрема (лише в якості прикладу) 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% або 100%.

Щойно відмічається покращення стану пацієнта, за необхідності вводять дозу для підтримки стану. Нарешті, у певних варіантах втілення дозу або частоту застосування (або і те, і інше) знижують залежно від симптомів, до рівня, на якому утримується покращений рівень захворювання, порушення або стану. Однак у певних варіантах втілення пацієнт потребує інтермітуючої терапії протягом тривалого періоду часу після повторної появи симптомів.

Об'єм конкретного агента, що відповідає такому об'єму, відрізняється в залежності від таких факторів, як певна сполука, захворювання, стан і його тяжкість, ідентичність (наприклад, вага, стать) суб'єкта або хазяїна, який потребує лікування, однак, тим не менше, його можна визначити враховуючи певні обставини окремого випадку, в тому числі, наприклад, специфічний агент, що підлягає введенню, шлях введення, стан, що підлягає лікуванню, а також суб'єкта або хазяїна, якого лікують.

Комбіноване лікування

У певних випадках доречним є застосування 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду у поєднанні з іншим терапевтичним засобом.

В одному варіанті втілення описані у цьому винаході композиції і способи також використовують у поєднанні з іншими терапевтичними реагентами, які обирають за їхню певну корисність для стану, що підлягає лікуванню. Загалом, описані у цьому винаході композиції та (у варіантах втілення із застосуванням комбінованого лікування) інші агенти не потребують введення з одним лікарським препаратом; через різні фізико-хімічні характеристики їх вводять різними шляхами. В одному варіанті втілення первинне застосування проводять у відповідності до визначеного протоколу, потім, залежно від спостережуваного ефекту, додатково змінюють

дозу, шляхи і час застосування.

У різних варіантах втілення сполуки застосовують паралельно (наприклад, одночасно, в більшій мірі одночасно чи в межах одного протоколу лікування) або послідовно залежно від природи захворювання, стану пацієнта і фактичного вибору сполук, що використовуються. У деяких варіантах втілення визначення порядку і кількості повторів застосування кожного терапевтичного засобу протягом протоколу лікування ґрунтується на оцінці захворювання, що підлягає лікуванню, і стану пацієнта.

Для комбінованого лікування, описаного у цьому винаході, дози сполук, що вводяться сумісно, є різними, залежно від типу застосованого додаткового лікарського засобу, специфічного застосованого лікарського засобу, захворювання або стану, що підлягає лікуванню тощо.

Окремі сполуки таких поєднань вводять послідовно або одночасно, у вигляді окремих або поєднаних фармацевтичних композицій. В одному варіанті втілення окремі сполуки вводять одночасно у поєднаній фармацевтичній композиції. Фахівці цієї галузі визначають належні дози відомих терапевтичних засобів.

Комбінації, описані у цьому винаході, представлені для зручного використання у формі фармацевтичних композицій разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем (-ами) або носієм (-ями).

#### Набори/виріби

У цьому винаході також описано набори/виріби для використання у терапевтичних способах з метою описаного застосування. Такі набори складаються з носія, упаковки або контейнера, який може мати додаткові відділи для однієї або декількох доз фармацевтичної композиції 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду для використання у описаний в цьому винаході спосіб. Набори, що пропонуються у цьому винаході, включають у себе пакувальні матеріали. До пакувальних матеріалів, які застосовують для пакування фармацевтичних продуктів, належать, серед іншого, описані у патенті США № 5,323,907. До прикладів фармацевтичних пакувальних матеріалів належать, серед іншого, контурна коміркова упаковка, пляшки, пакети, контейнери, пляшечки і будь-який інший пакувальний матеріал, придатний для обраної композиції і призначеного шляху введення і лікування. Широкий діапазон сполук і композицій, що пропонуються у цьому винаході, розглядається як різноманітність видів лікування будь-якого захворювання, порушення або стану, які можуть бути покращені за використання АР-антагоніста.

Наприклад, контейнер (-и) містить (-ять) 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід або його фармацевтично прийнятну сіль, опціонально у композиції або у поєднанні з іншим розкритим у цьому винаході агентом. Такі набори додатково містять ідентифікаційний опис чи етикетку або інструкції щодо застосування у способи, описані в цьому винаході.

Зазвичай набір має етикетки, на яких зазначено вміст та/або інструкції щодо застосування, а також вкладиші з інструкціями щодо застосування. Зазвичай також пропонується набір інструкцій.

В одному варіанті втілення етикетка розміщена на контейнері або прикладається до нього. В одному варіанті втілення етикетка розміщена на контейнері, причому літери, цифри чи інші символи, які складають етикетку, приєднані, влиті або вигравіювані на самому контейнері; етикетка докладається до контейнера, коли він постачається з коробкою або іншим носієм, в яких також є контейнер, наприклад, у вигляді листка-вкладиша. В одному варіанті втілення етикетку використовують для того, щоб вказати, що вміст призначений для специфічного терапевтичного застосування. Також етикетка містить інструкції із застосування вмісту, зокрема у способах, описаних у цьому винаході.

У певних варіантах втілення фармацевтичні композиції представлені в упаковці або дозаторі, який містить одну або декілька стандартних лікарських форм із сполукою, що пропонується у цьому винаході. Наприклад, упаковка містить металеву або пластикову фольгу, таку як контурна коміркова упаковка. В одному варіанті втілення до упаковки або диспенсера додаються інструкції щодо введення. В одному варіанті втілення до упаковки або диспенсера також додається повідомлення щодо контейнера у формі, якої вимагає державний орган, що регулює виробництво, використання або продаж фармацевтичних засобів; таке повідомлення повинно містити схвалення державним органом форми лікарського препарату для застосування у лікуванні людей або тварин. Наприклад, таким повідомленням є етикетка, схвалена Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими препаратами США для ліків, що відпускаються лише за рецептом лікаря, або схвалений листок-вкладиш для продукту. В одному варіанті втілення також готують композиції зі сполукою, яка пропонується у цьому

винаході, розроблену у сумісному фармацевтичному носії, поміщають їх у належний контейнер та позначають як такі, якими можна лікувати вказаний стан.

#### ПРИКЛАДИ

Описаному вище відповідають наступні інгредієнти, композиції, процеси і процедури застосування розкритих у цьому винаході способів. Перелічені далі процедури докладно описують ілюстративний необмежувальний варіант втілення композицій, які містять 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід або його фармацевтично прийнятну сіль та/або його сольват, а також їхні фармакокінетичні профілі і фармакодинамічний вплив. Лише в якості прикладу 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід можна отримати згідно з описом у заявці на патент США 12/294,881, заявці на патент США 12/450,423 або як описано у цьому винаході.

Приклад 1. Приготування кристалічної форми 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду

#### Форма А

2 об'єми етанолу додали до аморфного 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду (180 мг). Через 6 днів матеріал профільтрували. Зразок на годину помістили у термостат при 35 °C і тиску близько 4,0 кПа (40 мбар). Виділений матеріал визначили як сольват етанолу за допомогою аналізу ТГА, ДСК, ГСП і <sup>1</sup>H ЯМР. В умовах форсингу (60 °C при < 2,7 кПа (20 мм рт.ст.) протягом 8 днів) Форма А втратила етанол, при цьому схема РГД матеріалу не змінилася.

В якості альтернативи ТГФ (1 об'єм), ДХМ (1 об'єм), ацетон (1 об'єм), етанол (1 об'єм), метанол (1 об'єм), нітрометан (1 об'єм), воду (1 об'єм + обробка ультразвуком), суміш ТГФ та води (1 об'єм) або суміш діоксану та води (1 об'єм) додали приблизно до 65 мг аморфного 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду. Додали мінімальний об'єм розчинника лише для зволоження матеріалу (візуально це означало пом'якшення аморфного твердого тіла, яке називають колапсом). Зразки залишили у флаконах з закрученими кришками при кімнатній температурі на 3 дні. Кришки на зразках, де не було осаду, послабили, щоб уможливити повільне випаровування розчинника. За один день ці зразки помістили у камеру для відстоювання, температуру якої змінювали з кімнатної на 50 °C кожні 4 години. Твердий матеріал виділили. Єдине РДА-дослідження кристалічної форми А (отриманої з метанолу) підтвердило, що Форма А є неупорядкованою, сольватованою, гідратованою кристалічною формою і тому представляє групу ізоструктурних сольватів.

#### Форма В

10 об'ємів води додали до кристалічного 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду (Форма А; 500 мг). Отриману суміш помішували протягом 18 год при 55 °C. Тверду речовину охолодили до кімнатної температури. Зразок профільтрували і промили з використанням 5 об'ємів води. Тверду речовину висушили в термостаті при 40 °C і тиску приблизно 5,5 кПа (55 мбар) протягом 24 годин.

В якості альтернативи 5 об'ємів етилацетату додали до аморфного 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду (250 мг), отриманий розчин помістили у камеру для дозрівання (температуру змінювали з кімнатної на 50 °C кожні 4 год.) протягом 5 днів. Тверда речовина не утворилась; тоді додавали аморфний 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід поки не з'явився певний осад. Розчин залишили при кімнатній температурі для повільного випаровування. Через 6 днів тверду речовину профільтрували і висушили в термостаті при 35 °C і приблизно 4,0 кПа (40 мбар) протягом години.

В іншому варіанті втілення приблизно 10 мг кристалічного 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду (Форма А) помістили у флакон для ВЕРХ. Розчин приготували шляхом поступового додавання до матеріалу ТБМЕ (400 мкл) або толуолу (800 мкл). Після кожного наступного додавання 200 мкл флакон струшували при 50 °C для кращого розчинення. Після отримання прозорого розчину флакон залишили при кімнатній температурі, а прокладку прокололи голкою для повільного випаровування розчинника. Через 2 тижні отримали кубоподібні кристали з толуолу і передали їх для рентгенодифракційного аналізу монокристалів (SCXRD) (див. Приклад 4). Кристалічну структуру сольвенували і виявили, що формою є несольватована кристалічна форма (Форма В).

Ще в одному варіанті втілення толуол (2 об'єми), ізопропилацетат (2 об'єми) або МЕК (1 об'єм) додавали приблизно до 65 мг аморфного 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду. Додали мінімальний об'єм розчинника лише для зволоження матеріалу (візуально це означало пом'якшення аморфного

твердого тіла, яке називають колапсом).

Зразки залишили у флаконах з закритими кришками при кімнатній температурі на 3 дні. Кришки на зразках, де не було осаду, послабили, щоб уможливити повільне випаровування розчинника. За один день ці зразки помістили у камеру для відстоювання, температуру якої змінювали з кімнатної на 50 °С кожні 4 години. Твердий матеріал виділили.

Форма С

4 об'єми ізопропанолу додали до аморфного 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду (160 мг). Через 6 днів матеріал профільтрували. Зразок на годину помістили у термостат при 35 °С і тиску близько 4,0 кПа (40 мбар).

В якості альтернативи анізол (2 об'єми), ІПА (1 об'єм) або суміш ІПА-води (1 об'єм) додавали приблизно до 65 мг аморфного 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду. Додали мінімальний об'єм розчинника лише для зволоження матеріалу (візуально це означало пом'якшення аморфного твердого тіла, яке називають колапсом).

Зразки залишили у флаконах з закритими кришками при кімнатній температурі на 3 дні. Кришки на зразках, де не було осаду, послабили, щоб уможливити повільне випаровування розчинника. За один день ці зразки помістили у камеру для відстоювання, температуру якої змінювали з кімнатної на 50 °С кожні 4 години. Твердий матеріал виділили.

Форма D

5 об'ємів МТБЕ додали до аморфного 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду (200 мг), і отриману суміш помістили у камеру для дозрівання (температуру змінювали з кімнатної на 50 °С кожні 4 год.) протягом 5 днів. Отриману тверду речовину профільтрували і висушили у термостаті при 35 °С і тиску приблизно 4,0 кПа (40 мбар) протягом години.

В якості альтернативи МТБЕ (2 об'єми) додавали приблизно до 65 мг аморфного 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду. Додали мінімальний об'єм розчинника лише для зволоження матеріалу (візуально це означало пом'якшення аморфного твердого тіла, яке називають колапсом). Зразок залишили у флаконі з закритими кришками при кімнатній температурі на 3 дні. Якщо зразок не демонстрував осадоутворення, кришку послаблювали для повільного випаровування розчинника. За один день цей зразок помістили у камеру для відстоювання, температуру якої змінювали з кімнатної на 50 °С кожні 4 години. Твердий матеріал виділили.

Форма E

ДМСО (1 об'єм) додали приблизно до 65 мг аморфного 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду. Додали мінімальний об'єм розчинника лише для зволоження матеріалу (візуально це означало пом'якшення аморфного твердого тіла, яке називають колапсом). Зразок залишили у флаконі з закритими кришками при кімнатній температурі на 3 дні. Якщо зразок не демонстрував осадоутворення, кришку послаблювали для повільного випаровування розчинника. За один день ці зразки помістили у камеру для відстоювання, температуру якої змінювали з кімнатної на 50 °С кожні 4 години. Твердий матеріал виділили.

Форма F

Суміш ацетону/води (1 об'єм) додали приблизно до 65 мг аморфного 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду. Додали мінімальний об'єм розчинника лише для зволоження матеріалу (візуально це означало пом'якшення аморфного твердого тіла, яке називають колапсом). Зразок залишили у флаконі з закритими кришками при кімнатній температурі на 3 дні. Якщо зразок не демонстрував осадоутворення, кришку послаблювали для повільного випаровування розчинника. За один день ці зразки помістили у камеру для відстоювання, температуру якої змінювали з кімнатної на 50 °С кожні 4 години. Твердий матеріал виділили.

При кімнатній температурі за місяць Форма F перетворилась на Форму А.

Форма G

4 об'єми 2-метоксиетанолу додали до аморфного 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду (160 мг). Через 6 днів матеріал профільтрували. Тверду речовину помістили у термостат при 35 °С і тиску приблизно

4,0 кПа (40 мбар) на годину.

В якості альтернативи додавали 2-метоксietанол (1 об'єм) приблизно до 65 мг аморфного 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду. Додали мінімальний об'єм розчинника лише для зволоження матеріалу (візуально це означало пом'якшення аморфного твердого тіла, яке називають колапсом). Зразок залишили у флаконі з закрученими кришками при кімнатній температурі на 3 дні. Якщо зразок не демонстрував осадоутворення, кришку послаблювали для повільного випаровування розчинника. За один день ці зразки помістили у камеру для відстоювання, температуру якої змінювали з кімнатної на 50 °С кожні 4 години. Твердий матеріал виділили.

Форма Н

Етилацетат (2 об'єми) додали приблизно до 65 мг аморфного 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду. Додали мінімальний об'єм розчинника лише для зволоження матеріалу (візуально це означало пом'якшення аморфного твердого тіла, яке називають колапсом). Зразок залишили у флаконі з закрученими кришками при кімнатній температурі на 3 дні. Якщо зразок не демонстрував осадоутворення, кришку послаблювали для повільного випаровування розчинника. За один день ці зразки помістили у камеру для відстоювання, температуру якої змінювали з кімнатної на 50 °С кожні 4 години. Твердий матеріал виділили.

Форма І

2 об'єми ДМСО додали до аморфного 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду (150 мг). За 6 днів отримали два шматки матеріалу - жовтого та білого кольору. Матеріал жовтого кольору був Формою Е, а матеріал білого кольору продемонстрував нову схему РПД.

Матеріал білого кольору було визначено як Форма І.

Форма J

1,9 об'єми ацетону і 0,1 об'єми води додали до аморфного 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду (200 мг). Кришку залишили привідкритою, і за 6 днів виявилось, що матеріал повністю сухий. Отриманий матеріал було позначено як Форма J. Приклад 2. Приготування 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду в аморфній формі

10 об'ємів дихлорометану додали до кристалічного 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду з наступною обробкою ультразвуком при 48 °С для отримання прозорого розчину. Отриманий розчин випаровували з обертанням протягом години, що призвело до повної аморфізації матеріалу (що було підтверджено РПД-аналізом).

Приклад 3. Рентгенівська порошкова дифракція (РПД)

Схеми рентгенівської порошкової дифракції було отримано на дифрактометрі

Bruker AXS C2 GADDS або Bruker AXS D8 Advance.

Bruker AXS C2 GADDS

Схеми рентгенівської порошкової дифракції було отримано на дифрактометрі

Bruker AXS C2 GADDS з використанням К-серії характеристичного випромінювання міді (40 кВ, 40 мА), автоматизованої площадки для позицій XYZ, лазерного відеомікроскопу для авторозташування зразка і 2-вимірної детектора площі HiStar. Рентгенооптика складається з одного багат шарового дзеркала Гюбеля, з'єднаного з точковим колімером на 0,3 мм. Розходження пучка, тобто ефективний розмір рентгенівського променя на зразку, становило приблизно 4 мм. Застосували режим постійного сканування  $\theta$ - $\theta$  з відстанню між зразком і детектором 20 см, що уможливило ефективний діапазон  $2\theta$  в 3,2-29,7°. Зазвичай зразок піддають впливу рентгенівського променя на 120 сек. Для збору даних використали програмне забезпечення GADDS для WNT 4.1.16, дані проаналізували і представили за допомогою Diffraction Plus EVA v 9.0.0.2 або v 13.0.0.2.

Зразки, оброблені при кімнатній температурі, приготували як пласкі зразки з використанням порошку, отриманого без розтирання. Приблизно 1-2 мг зразка легко притиснули до предметного скла для отримання пласкої поверхні.

Зразки, оброблені не при кімнатній температурі, помістили на кремнієву пластину з теплопровідною сполукою. Потім зразок нагріли до відповідної температури при приблизно 10 °С·хв<sup>-1</sup> і далі підтримували при однаковій температурі протягом приблизно 1 хв до збору даних.

Bruker AXS D8 Advance

Схеми рентгенівської порошкової дифракції отримали на дифрактометрі Bruker D8 з використанням К-серії характеристичного випромінювання міді (40 кВ, 40 мА), гоніометра  $\theta$ - $2\theta$  і

розходження V4 і приймальних щілин, монохроматора Ge і детектора Lynxeye. Робочі характеристики інструменту перевірили з використанням сертифікованого корундового стандарту (NIST 1976). Для збору даних використали програмне забезпечення Diffrac Plus XRD Commander v2.5.0, дані проаналізували і представили з використанням Diffrac Plus EVA v 11.0.0.2 або v 13.0.0.2. Зразки були оброблені при кімнатній температурі як пласкі екземпляри з використанням порошку. Приблизно 20 мг зразка обережно помістили у заглиблення, прорізане у відполірованій кремнієвій підкладці з нульовим фоном (510). Під час аналізу зразок обертали у його площині. Детальне представлення збору даних:

- Кутовий діапазон: 2 до 42° 2θ
- Розмір кроку: 0,05° 2θ
- Час збору даних: 0,5 сек на крок<sup>-1</sup>

Форма А

Схема рентгенівської порошкової дифракції Форми А представлена на Фіг. 1. До характерних піків належать 4,8±0,1° 2-тета, 7,1±0,1° 2-тета, 14,2±0,1° 2-тета, 16,3±0,1° 2-тета, 20,1±0,1° 2-тета.

Форма В

Схема рентгенівської порошкової дифракції Форми В представлена на Фіг. 2. До характерних піків належать 12,1±0,1° 2-тета, 16,0±0,1° 2-тета, 16,7±0,1° 2-тета, 20,1±0,1° 2-тета, 20,3±0,1° 2-тета.

Форма С

Схема рентгенівської порошкової дифракції Форми А представлена на С Фіг. 3. До характерних піків належать 4,3±0,1° 2-тета, 6,9±0,1° 2-тета, 9,1±0,1° 2-тета, 10,6±0,1° 2-тета, 13,8±0,1° 2-тета, 26,4±0,1° 2-тета.

Форма D

Схема рентгенівської порошкової дифракції Форми А представлена на D Фіг. 4. До характерних піків належать 6,3±0,1° 2-тета, 13,9±0,1° 2-тета, 16,4±0,1° 2-тета, 17,0±0,1° 2-тета, 23,7±0,1° 2-тета, 24,8±0,1° 2-тета.

Форма Е

Схема рентгенівської порошкової дифракції Форми А представлена на Е Фіг. 5. До характерних піків належать 7,2±0,1° 2-тета, 11,8±0,1° 2-тета, 16,1±0,1° 2-тета, 20,5±0,1° 2-тета, 23,0±0,1° 2-тета, 25,2±0,1° 2-тета. Змінювана температура РПД показала перетворення Форми Е у Форму А і далі у Форму В.

Форма F

Схема рентгенівської порошкової дифракції Форми F представлена на Фіг. 6. До характерних піків належать 4,6±0,1° 2-тета, 6,1±0,1° 2-тета, 14,3±0,1° 2-тета, 21,6±0,1° 2-тета, 22,4±0,1° 2-тета, 23,3±0,1° 2-тета, 25,5±0,1° 2-тета.

Форма G

Схема рентгенівської порошкової дифракції Форми G представлена на Фіг. 7. До характерних піків належать 7,0±0,1° 2-тета, 10,3±0,1° 2-тета, 14,1±0,1° 2-тета, 15,2±0,1° 2-тета, 23,6±0,1° 2-тета.

Форма H

Схема рентгенівської порошкової дифракції Форми H представлена на Фіг. 8. До характерних піків належать 8,0±0,1° 2-тета, 14,7±0,1° 2-тета, 15,9±0,1° 2-тета, 18,2±0,1° 2-тета, 25,7±0,1° 2-тета, 26,7±0,1° 2-тета.

Форма I

Схема рентгенівської порошкової дифракції Форми I представлена на Фіг. 9. До характерних піків належать 7,7±0,1° 2-тета, 10,4±0,1° 2-тета, 11,6±0,1° 2-тета, 17,0±0,1° 2-тета, 20,0±0,1° 2-тета, 20,6±0,1° 2-тета.

Форма J

Схема рентгенівської порошкової дифракції Форми J представлена на Фіг. 10. До характерних піків належать 8,6±0,1° 2-тета, 19,3±0,1° 2-тета, 20,8±0,1° 2-тета, 24,3±0,1° 2-тета, 27,6±0,1° 2-тета.

Приклад 4. Рентгенівська дифракція монокристалів (SCXRD)

Дані рентгенівської порошкової дифракції монокристалів було зібрано на дифрактометрі Atlas CCD Oxford Diffraction Supernova Dual Source з нульовим характеристичним випромінюванням міді, обладнаному охолоджувачем Oxford Cryosystems Cryostream/Cobra. Дані було зібрано з використанням випромінювання

CuKα/МоKα. Зазвичай структури визначали з використанням програм SHELXS або SHELXD і обробляли у програмі SHELXL в рамках пакету Bruker AXS SHELXTL. Якщо не було визначено інше, атоми водню, приєднані до вуглецю, поміщали геометрично і обробляли з використанням



параметру відстеження ізотопного заміщення. Атоми водню, приєднані до гетероатома, помістили у синтез різниць Фур'є і залишили для вільної обробки з використанням параметру ізотопного заміщення.

Форма А

- 5 Форма А характеризується параметрами елементарної ланки, що приблизно дорівнюють наступним при температурі близько -173 °С:

Таблиця 1

## Монокристална структура Форми А

Молекулярна формула	$C_{21}H_{15}F_4N_5O_2S_1$				
Молекулярна маса	485,5				
Кристалічна система	Орторомбічна				
Просторова група	P2(1)2(1)2	a	16,3429(3) Å	$\alpha$	90°
		b	37,7298(7) Å	$\beta$	90°
		c	7,23410(10) Å	$\gamma$	90°
V	4460,65(13) Å <sup>3</sup>				
Z	8				
Dc	1,446 г·см <sup>-3</sup>				
мк	0,207 мм <sup>-1</sup>				
Джерело, $\lambda$	Mo-K(альфа), 0,71073 Å				
F(000)	2016				
T	100(2)K				
Кристал	Шматок без кольору, 0,25×0,2×0,1 мм				
Дані усічені до	0,80 Å				
$\theta_{max}$	26,37°				
Повнота	99,4%				
Відображення	67442				
Унікальні відображення	9056				
Rint	0,0425				

- Структуру розчину отримали з використанням прямих способів, методики найменших квадратів у повноматричному наближенні на  $F^2$  зі зважуванням  $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0,1070P)^2 + (6,5000P)$ , де  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ , параметрів переміщення анізотропів, емпіричної поправки на поглинання з використанням сферичних гармонік, виконаних за масштабним алгоритмом SCALE3 ABSPACK. Кінцеве  $wR^2 = \{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2} = 0,1814$  для всіх даних, традиційне  $R_1 = 0,0652$  щодо F значень 7570 відображень з  $F_o > 4\sigma(F_o)$ ,  $S = 1,005$  для всіх даних і 642 параметрів. Кінцеве  $\Delta/\sigma$  (макс) 0,004,  $\Delta/\sigma$  (середнє), 0,000. Кінцева різницева карта від +1,158 до -0,443 е Å<sup>-3</sup>.

Змодельована РПД, отримана з даних монокристала для Форми А, повністю відповідала експериментальній РПД.

- РДА-аналіз монокристалів підтвердив, що Форма А є неупорядкованою, сольватованою, гідратованою кристалічною формою. Оскільки Форму А отримали з різних розчинників, можна зробити висновок, що Форма А представляє групу ізоструктурних сольватів.

Форма В

Форма В характеризується параметрами елементарної ланки, що приблизно дорівнюють наступним при температурі близько -173 °С:

25

Таблиця 2

## Монокристална структура Форми В

Молекулярна формула	$C_{21}H_{15}F_4N_5O_2S$				
Молекулярна маса	477,44				
Кристалічна система	Моноклінна				
Просторова група	P2 <sub>1</sub> /c	a	17,7796(4) Å	$\alpha$	90°
		b	12,9832(3) Å	$\beta$	100,897(2)°
		c	18,4740(4) Å	$\gamma$	90°
V	4187,57(16) Å <sup>3</sup>				
Z	8				
Dc	1,515 г·см <sup>-1</sup>				
mk	0,22 мм <sup>-1</sup>				
Джерело, $\lambda$	Mo-K(альфа), 0,71073 Å				
F(000)	1952				
T	100(2)K				
Кристал	призма без кольору, 0,23×0,20×0,05 мм, 0,3×0,3×0,2 мм				
Дані усічені до	0,80 Å				
$\theta_{max}$	26,37°				
Повнота	99,6%				
Відображення	27616				
Унікальні відображення	8527				
R <sub>int</sub>	0,0458				

Структуру розчину отримали з використанням прямих способів, методики найменших квадратів у повноматричному наближенні на  $F^2$  зі зважуванням  $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0,0425P)^2 + (0,0000P)$ , де  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ , параметрів переміщення анізотропів, емпіричної поправки на поглинання з використанням сферичних гармонік, виконаних за масштабним алгоритмом SCALE3 ABSPACK. Кінцеве  $wR^2 = \{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2} = 0,0941$  для всіх даних, традиційне  $R_1 = 0,0404$  щодо F значень 5767 відображень з  $F_o > 4\sigma(F_o)$ ,  $S = 1,005$  для всіх даних і 613 параметрів. Кінцеве  $\Delta/\sigma$  (макс) 0,001,  $\Delta/\sigma$  (середнє), 0,000. Кінцева різницева карта від +0,76 до -0,603 е Å<sup>-3</sup>.

Змодельована РПД, отримана з даних монокристала для Форми В, повністю відповідала експериментальній РПД.

РДА аналіз монокристалу підтвердив, що Форма В є несольватованою.

Форма Е

Форма Е характеризується параметрами елементарної ланки, що приблизно дорівнюють наступним при температурі близько -173 °С:

Таблиця 3

## Монокристална структура Форми Е

Молекулярна формула	$C_{23}H_{21}F_4N_5O_3S_2$				
Молекулярна маса	555,57				
Кристалічна система	Орторомбічна				
Просторова група	P <sub>na</sub> 2 <sub>1</sub>	a	8,43080(10) Å	$\alpha$	90°
		b	17,1685(3) Å	$\beta$	90°
		c	17,4276(3) Å	$\gamma$	90°
V	2522,54(7) Å <sup>3</sup>				
Z	4				
Dc	1,463 г·см <sup>-1</sup>				
mk	2,504 мм <sup>-1</sup>				
Джерело, $\lambda$	Cu K $\alpha$ , 1,54178 Å				

Таблиця 3

## Монокристална структура Форми Е

Молекулярна формула	$C_{23}H_{21}F_4N_5O_3S_2$
F(000)	1144
T	100(2)K
Кристал	призма без кольору, 0,23×0,20×0,05 мм, 0,3×0,2×0,07 мм
Дані усічені до	0,80 Å
$\theta_{max}$	74,48°
Повнота	99,6%
Відображення	11318
Унікальні відображення	4424
R <sub>int</sub>	0,019

Структуру розчину отримали з використанням прямих способів, методики найменших квадратів у повноматричному наближенні на  $F^2$  зі зважуванням  $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0,1120P)^2 + (1,1000P)$ , де  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ , параметрів переміщення анізотропів, емпіричної поправки на поглинання з використанням сферичних гармонік, виконаних за масштабним алгоритмом SCALE3 ABSPACK. Кінцеве  $wR^2 = \{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2} = 0,1442$  для всіх даних, традиційне  $R_1 = 0,0492$  щодо F значень 4257 відображень з  $F_o > 4\sigma(F_o)$ ,  $S = 1,01$  для всіх даних і 342 параметрів. Кінцеве  $\Delta/\sigma$  (макс) 0,000,  $\Delta/\sigma$  (середнє), 0,000. Кінцева різницева карта від +1,923 до -0,527 е Å<sup>-3</sup>.

Змодельована РПД, отримана з даних монокристала для Форми Е, повністю відповідала експериментальній РПД.

РДА-дослідження монокристалів (SCXRD) Форми Е підтвердили, що це був 1:1 ДМСО-сольват.

Форма G

Форма G характеризується параметрами елементарної ланки, що приблизно дорівнюють наступним при температурі близько -173 °C:

Таблиця 4

## Монокристална структура Форми G

Молекулярна формула	$C_{24}H_{23}F_4N_5O_4S$				
Молекулярна маса	553,53				
Кристалічна система	Моноклінна				
Просторова група	Cc	a	18,613(2) Å	$\alpha$	90°
		b	16,9728(14) Å	$\beta$	91,328(8)°
		c	7,8214(7) Å	$\gamma$	90°
V	2470,2(4) Å <sup>3</sup>				
Z	4				
D <sub>c</sub>	1,488 г·см <sup>-3</sup>				
мк	0,203 мм <sup>-1</sup>				
Джерело, $\lambda$	Mo-K(альфа), 0,71073 Å				
F(000)	1144				
T	100(2)K				
Кристал	призма без кольору, 0,23×0,20×0,05 мм, 0,5×0,1×0,1 мм				
Дані усічені до	0,80 Å				
$\theta_{max}$	26,37°				
Повнота	99,6%				
Відображення	11648				
Унікальні відображення	4309				
R <sub>int</sub>	0,0565				

Структуру розчину отримали з використанням прямих способів, методики найменших квадратів у повноматричному наближенні на  $F^2$  зі зважуванням  $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0,0790P)^2 + (0,0000P)$ , де  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ , параметрів переміщення анізотропів, емпіричної поправки на поглинання з використанням сферичних гармонік, виконаних за масштабним алгоритмом SCALE3 ABSPACK. Кінцеве  $wR^2 = \{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\sum[w(F_o^2)^2]\}^{1/2} = 0,114$  для всіх даних, традиційне  $R_1 = 0,0442$  щодо  $F$  значень 3799 відображень з  $F_o > 4\sigma(F_o)$ ,  $S = 1,005$  для всіх даних і 353 параметрів. Кінцеве  $\Delta/\sigma$  (макс) 0,000,  $\Delta/\sigma$  (середнє), 0,000. Кінцева різницева карта від +0,502 до -0,401 е  $\text{\AA}^{-3}$ .

Змодельована РПД, отримана з даних монокристала для Форми G, повністю відповідала експериментальній РПД.

РДА-дослідження монокристалів (SCXRD) Форми G підтвердили, що це був 1:1 сольват 2-метоксиетанолу.

Приклад 5. Диференційна сканувальна калориметрія (ДСК) і термогравіметричний аналіз (ТГА)

Дані ДСК були зібрані за допомогою TA Instruments Q2000 або Mettler DSC 823e.

У деяких випадках дані ДСК отримували на TA Instruments Q2000, обладнаному автоматичним пробозабірником на 50 місць. Калібрування щодо теплової потужності проводили з використанням синього корунду, а калібрування щодо енергії і температури проводили з використанням апробованого індію. Зазвичай нагрівали 0,5-3 мг кожного зразка в алюмінієвому тиглі з точковим отвором при  $10^\circ\text{C}\cdot\text{хв}^{-1}$  від  $25^\circ\text{C}$  до  $350^\circ\text{C}$ . Над зразком підтримували продувку сухим азотом при  $50\text{ мл}\cdot\text{хв}^{-1}$ . ДСК з модульованою температурою проводили з використанням базової швидкості нагрівання  $2^\circ\text{C}\cdot\text{хв}^{-1}$  і параметрами модуляції температури  $\pm 0,2^\circ\text{C}\cdot\text{хв}^{-1}$  і 40 сек. Контрольним програмним забезпеченням для інструменту слугувало Advantage for Q Series v2.8.0.392 і Thermal Advantage v4.8.3, дані проаналізували з використанням Universal Analysis v4.3A.

В інших випадках дані ДСК отримали на Mettler DSC 823e, обладнаному автоматичним пробозабірником на 34 місця. Інструмент прокалібрували в частині енергії і температури з використанням апробованого індію. Зазвичай нагрівали 0,5-3 мг кожного зразка в алюмінієвому тиглі з точковим отвором при  $10^\circ\text{C}\cdot\text{хв}^{-1}$  від  $25^\circ\text{C}$  до  $350^\circ\text{C}$ . Над зразком підтримували продувку азотом при  $50\text{ мл}\cdot\text{хв}^{-1}$ . Програмним забезпеченням для контролю над інструментом і аналізу даних слугувала програма STARe v9.20.

Дані ТГА отримали на TA Instruments Q500 або Mettler TGA/SDTA 851e.

У деяких випадках дані ТГА отримували на TA Instruments Q500 TGA, обладнаних автоматичним пробозабірником на 16 місць. Інструмент було відкалібровано в частині температури з використанням апробованого алюмелю. Зазвичай 5-30 мг кожного зразка розташовували у попередньо зваженому платиновому тиглі і алюмінієвому тиглі ДСК та нагрівали при  $10^\circ\text{C}\cdot\text{хв}^{-1}$  від кімнатної температури до  $350^\circ\text{C}$ . Над зразком підтримували продувку азотом при  $60\text{ мл}\cdot\text{хв}^{-1}$ . Програмним забезпеченням для керування інструментом слугувало Advantage for Q Series v2.8.0.392 і Thermal Advantage v4.8.3.

В інших випадках дані ТГА отримували на Mettler TGA/SDTA 851e, обладнаному автоматичним пробозабірником на 34 місця. Інструмент було відкалібровано в частині температури з використанням апробованого індію. Зазвичай 5-30 мг кожного зразка розташовували на попередньо зваженому алюмінієвому тиглі і нагрівали при  $10^\circ\text{C}\cdot\text{хв}^{-1}$  від кімнатної температури до  $350^\circ\text{C}$ . Над зразком підтримували продувку азотом при  $50\text{ мл}\cdot\text{хв}^{-1}$ . Програмним забезпеченням для контролю над інструментом і аналізу даних слугувала програма STARe v9.20.

Форма А

РДА-аналіз монокристалів підтвердив, що Форма А є неупорядкованою, сольватованою, гідратованою кристалічною формою. Зразок сольвату етанолу демонстрував ендотермічність з температурою початку розпаду приблизно при  $108\text{-}120^\circ\text{C}$  і піком приблизно при  $133\text{-}135^\circ\text{C}$ . Типова термограма ДСК представлена на Фіг. 19. У деяких варіантах втілення експерименти з варіабельною температурою РПД продемонстрували, що Форма А стає аморфною при температурі приблизно вище  $120^\circ\text{C}$  з наступною рекристалізацією у Форму В приблизно при  $175^\circ\text{C}$ , яка зрештою плавиться приблизно при  $194^\circ\text{C}$ .

Форма В

Зразок Форми В проаналізували з використанням ТГА і ДСК; термограми представлені на Фіг. 11. ТГА не продемонстрував втрати ваги вище температури розпаду, а ДСК показала ендотермічність різкого плавлення з температурою початку розпаду приблизно при  $194^\circ\text{C}$ .

Форма С

Зразок Форми С (з ізопропанолу) проаналізували з використанням ТГА і ДСК; термограми представлені на Фіг. 12. Спостерігалась ендотермічність з температурою початку розпаду приблизно 118 °С. Також спостерігалась незначна ендотермічність з температурою початку розпаду приблизно 193 °С. Втрата ваги, яку спостерігали в ТГА-експерименті, відповідала температурному діапазону, в якому Форма втратила кристалічність за РПД з варіабельною температурою, що дозволяє припустити, що Форма С була несольватованою. 0,45 еквіваленту ізопропанолу спостерігали під час  $^1\text{H}$  ЯМР; 0,49 еквіваленту ізопропанолу розраховували з втрати ваги під час ТГА. Форма С, отримана з ізопропанолу, - це сольват ізопропанолу.

Форма D

Зразок Форми D аналізували з використанням ТГА і ДСК; термограми вказані на Фіг. 13. Спостерігалась ендотермічність з температурою початку розпаду приблизно 122 °С. Також спостерігали другу, меншу ендотермічність з температурою початку розпаду приблизно 192 °С.

Втрата ваги, яку спостерігали у ТГА-експерименті, відповідала температурному діапазону, у якому Форма втратила кристалічність за РПД з варіабельною температурою, що дозволяє припустити, що Форма D була не сольватованою. 0,26 еквіваленту МТБЕ спостерігали при  $^1\text{H}$  ЯМР; і 0,26 еквіваленту МТБЕ розраховували з втрати ваги у ТГА.

Форма D, отримана з МТБЕ, є сольватом МТБЕ.

Форма E

Зразок Форми E аналізували з використанням ТГА і ДСК; термограми вказані на Фіг. 14. Спостерігали основну ендотермічність з температурою початку розпаду приблизно 116 °С. Також спостерігали відносно невелику ендотермічність з температурою початку розпаду приблизно 140 °С. У випадку нагрівання при 10 °С/хв у тиглі для ДСК спостерігали ендотермічність при 140 °С. РПД з варіабельною температурою продемонструвала перетворення Форми E на Форму A і далі на Форму B.

Форма F

Зразок Форми F аналізували з використанням ТГА і ДСК; термограми вказані на Фіг. 15. Спостерігали основну ендотермічність з температурою початку розпаду приблизно 113 °С. Також спостерігали відносно невелику ендотермічність з температурою початку розпаду приблизно 193 °С.

Форма G

Зразок Форми G проаналізували за допомогою ДСК; термограму представлено на Фіг. 16. Спостерігали основну ендотермічність з температурою початку розпаду приблизно 101 °С. Також спостерігали відносно невелику ендотермічність з температурою початку розпаду приблизно 190 °С.

Форма H

Зразок Форми H аналізували з використанням ТГА і ДСК; термограми вказані на Фіг. 17. Термограма ТГА не продемонструвала втрати ваги при температурі, нижчій за температуру розкладання. Термограма ДСК продемонструвала ендотермічність різкого плавлення з температурою початку розпаду 173 °С, і відносно невелику ендотермічність з температурою початку розпаду 193 °С. Такі спостереження і  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (тобто жодного значного об'єму спостережуваного розчинника) дають підстави для висновку, що Форма H є несольватованою.

Форма J

Зразок Форми J аналізували з використанням ТГА і ДСК; термограми вказані на Фіг. 18. Спостерігали ендотермічність з температурою початку розпаду приблизно 104 °С. Також спостерігали ендотермічність з температурою початку розпаду приблизно 193 °С. Втрата ваги, яку спостерігали в ТГА-експерименті, відповідала температурному діапазону, в якому Форма J втрачала кристалічність за РПД з варіабельною температурою, що дозволяє припустити, що Форма J була несольватованою. Спостерігали 0,45 еквіваленту ацетону при  $^1\text{H}$  ЯМР; 0,46 еквіваленту ацетону розраховували з втрати ваги у ТГА. Формою J, отриманою з суміші ацетон-вода, є сольват ацетону.

Приклад 6. Гравіметрична сорбція випарів (ГСВ)

Ізотерми сорбції отримали з використанням аналізатора сорбції вологи SMS DVS Intrinsic з програмним забезпеченням SMS Analysis Suite. Температуру зразка підтримували на рівні 25 °С за допомогою контрольного пристрою аналізатора. Вологість контролювали шляхом змішування потоків сухого та вологого азоту; загальна швидкість потоку складала 200 мл·хв<sup>-1</sup>. Відносну вологість вимірювали на каліброваному зонді Rotronic (динамічний діапазон 1,0-100% відносної вологості), розміщеному біля зразка. Зміну ваги (ослаблення маси) зразка як функцію % відносної вологості відстежували за мікробалансом (точність  $\pm 0,005$  мг).

Зазвичай 5-20 мг зразка поміщали у зважену корзинку-сито з неіржавкої сталі при кімнатній температурі. Зразок поміщали та виймали при 40% відносної вологості і 25 °С (типові кімнатні

умови). Ізотерму сорбції вологи отримували згідно з описом нижче (2 сканування складають 1 повний цикл). Стандартну ізотерму отримали при 25 °C та інтервалах 10% відносної вологості у діапазоні відносної вологості 0,5-90%.

Таблиця 5

## Параметри способу для експериментів на SMS DVS Intrinsic

Параметри	Значення
Адсорбція - сканування 1	40-90
Десорбція/адсорбція - сканування 2	90-0, 0-40
Проміжки (% відносної вологості)	10
Кількість сканувань	4
Швидкість потоку (мл·хв <sup>-1</sup> )	200
Температура (°C)	25
Стабільність (°C·хв <sup>-1</sup> )	0,2
Час сорбції (год.)	6-годинна перерва

5

Зразок вийняли після завершення ізотерми і повторно проаналізували з використанням РПД.

Форма А

Сольвати Форми А були стабільними при 40 °C і 75% RH протягом принаймні тижня.

10

Форма В

Ізотерми GVS Форми В при 25 °C продемонстрували, що вбирання води Формою В при 90% RH становило менше 0,2%; отже Форма В не була гігроскопічною. Жодних змін схеми РПД матеріалу після аналізу GVS не спостерігали, що дозволяє припустити, що Форма В була стабільною в умовах GVS.

15

Не спостерігали жодної різниці між схемами РПД Форми В до і після зберігання при 25 °C і 92% RH протягом 12 днів, що дозволяє припустити, що Форма В була стабільною в цих умовах.

Форма В була стабільною при 40 °C і 75% відносної вологості принаймні протягом тижня.

Форма С

Форма С була стабільною при 40 °C і 75% відносної вологості принаймні протягом тижня.

20

Форма D

Форма D була стабільною при 40 °C і 75% відносної вологості принаймні протягом тижня.

Форма Е

В умовах GVS Форма Е переходила у Форму А.

25

Зразок Форми Е поклали на предметне скло, потім помістили його у коробку і тримали при 92% відносної вологості/25 °C. Після тижня перебування у цих умовах Форма Е перейшла у Форму А і невеликий об'єм Форми В.

Форма Е перейшла у Форму А при 40 °C і 75% відносної вологості за тиждень.

Форма F

Форма F перейшла у Форму А при 40 °C і 75% відносної вологості за тиждень.

30

Форма G

Форма G була стабільною при 40 °C і 75% відносної вологості принаймні протягом тижня.

Форма H

Форма H була стабільною при 40 °C і 75% відносної вологості принаймні протягом тижня.

Форма I

35

Зразок Форми I поклали на предметне скло, потім помістили його у коробку і тримали при 92% відносної вологості/25 °C. Після тижня перебування у цих умовах Форма I перейшла у Форму В.

Форма J

40

Зразок Форми J поклали на предметне скло, потім помістили його у коробку і тримали при 92% відносної вологості/25 °C. Після тижня перебування у цих умовах Форма J перейшла у Форму В.

Приклад 7. Визначення води за методом Карла Фішера (КФ)

Вміст води у кожному зразку вимірювали з використанням кулометра Mettler Toledo DL39, реагенту Hydranal Coulomat AG і продувки аргоном. Зважені тверді зразки внесли у посудину на платиновому тиглі для ТГА, який закрили пробкою Suba Seal, щоб запобігти потраплянню води. На титрування витратили приблизно 10 мг зразка і провели повторне визначення.

45

У деяких варіантах втілення вміст води для Форми А спостерігали на рівні 2,5% (мас. %).

У деяких варіантах втілення вміст води для Форми С спостерігали на рівні 0,4% (мас. %).  
 У деяких варіантах втілення вміст води для Форми D спостерігали на рівні 0,3% (мас. %).  
 У деяких варіантах втілення вміст води для Форми J спостерігали на рівні 0,3% (мас. %).

Приклад 8. Визначення розчинності у воді термодинамічним шляхом

- 5 Розчинність у воді визначали шляхом суспендування достатньої сполуки у воді для отримання максимальної остаточної концентрації в  $\geq 20$  мг·мл<sup>-1</sup> батьківської сполуки довільної форми. Суспензію урівноважували при 25 °С протягом 24 год, потім вимірювали рН. Потім суспензію фільтрували через фільтр з скловолокна С у 96-лунковий планшет, якщо не було вказано іншого. Далі фільтрат розріджували за фактором 101. Кількісний аналіз здійснювали за
- 10 ВЕРХ з посиланням на стандартний розчин приблизно 0,1 мг·мл<sup>-1</sup> у ДМСО. Вводили різні об'єми стандартного, розрідженого і нерозрідженого зразків. Розчинність вимірювали з використанням площі піків, визначеної шляхом інтеграції піку, визначеного при часі утримання, однаковому і для основного піку при стандартному введенні.

Таблиця 6

Параметри способу ВЕРХ для вимірювання розчинності

Тип способу:	Зворотна фаза з градієнтною елюцією		
Колонка:	Phenomenex Luna, C18 (2) 5 мкм 50×4,6 мм		
Температура колонки (°С):	25		
Стандартні введення (мкл):	1, 2, 3, 5, 7, 10		
Тестові введення (мкл):	1, 2, 3, 10, 20, 50		
Виявлення:			
Довжина хвилі, ширина смуги (нм):	260, 80		
Швидкість потоку (мл·хв <sup>-1</sup> ):	2		
Фаза А:	0,1% ТФА у воді		
Фаза В:	0,085% ТФА у ацетонітрилі		
Графік:	Час (хв)	% фази А	% фази В
	0,0	95	5
	1,0	80	20
	2,3	5	95
	3,3	5	95
	3,5	95	5
	4,4	95	5

15

Аналіз здійснювали на серійній системі Agilent HP1100, обладнаній діодно-матричним детектором, з використанням програмного забезпечення ChemStation vB.02.01-SR1.

Таблиця 7

Результати розчинності

Форма	Розчинність у воді (мг/мл)
А	0,01
В	0,004

20

Приклад 9. Визначення хімічної чистоти

Аналіз чистоти здійснювали за ВЕРХ на серійній системі Agilent HP1100, обладнаній діодно-матричним детектором, з використанням програмного забезпечення ChemStation vB.02.01-SR1.

Таблиця 8

Параметри способу ВЕРХ для визначення хімічної чистоти

Приготування зразка:	0,5 мг/мл у суміші ацетонітрил-вода 1:1 (якщо не визначено інше)		
Колонка:	Supelco Ascentis Express C18, 100×4,6 мм, 2,7 мкм		
Температура колонки (°C):	25		
Введення (мкл):	5 (якщо не визначено інше)		
Виявлення: Довжина хвилі, ширина смуги (нм):	255, 90		
Швидкість потоку (мл·хв <sup>-1</sup> ):	2,0		
Фаза А:	0,1% ТФА у воді		
Фаза В:	0,085% ТФА у ацетонітрилі		
Графік:	Час (хв)	% фази А	% фази В
	0	95	5
	6	5	95
	6,2	95	5
	8	95	5

5 Було виявлено, що чистота зразків 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду становить більше 95%. У деяких варіантах втілення чистота зразків 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду становила більше 95%, більше 96%, більше 97%, більше 98% або більше 99%.

10 Приклад 10. Фармацевтична композиція Склад капсули  
В одному варіанті втілення склад капсули кристалічного 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду для застосування людьми готували з використанням наступних інгредієнтів:

Таблиця 9

Компоненти складу капсули

Компонент	Функція	Кількість на Капсула, розмір 4	Кількість на Капсула, розмір 1
кристалічний 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензамід	Активний	від 5 до 100 мг	від 50 до 500 мг
Гіпромелоза, USP	Оболонка капсули	1 капсула	1 капсула

15 Спосіб приготування кристалічної форми 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду у вигляді капсули полягає у наступному: Необхідно зважити необхідний об'єм 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-іл]-2-фторо-N-метилбензаміду у кристалічній формі, помістити у капсулу належного розміру і закрити капсулу.

20 У деяких варіантах втілення капсули зберігають при 25 °C не довше 48 годин.  
Описані в цьому винаході приклади і варіанти втілення є ілюстративними; в цей винахід слід включати різні модифікації або зміни, запропоновані фахівцям цієї галузі. Фахівцям цієї галузі буде зрозуміло, що специфічні компоненти, перераховані у наведених вище прикладах, можна замінити іншими функціонально еквівалентними компонентами, наприклад, розріджувачами, зв'язувальними речовинами, ковзними речовинами, наповнювачами тощо.

25



## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кристалічна форма В 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензаміду, яка **відрізняється** тим, що має щонайменше

одне з:

(а) схему порошкової рентгенівської дифракції (XRPD), по суті аналогічну представлений на Фіг. 2;

(b) схему порошкової рентгенівської дифракції (XRPD) з характеристичними піками при  $12,1 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $16,0 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $16,7 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $20,1 \pm 0,1^\circ$  2-тета, і  $20,3 \pm 0,1^\circ$  2-тета; або

(c) параметри елементарної комірки, які по суті дорівнюють наступним при  $-173^\circ\text{C}$ :

Кристалічна система	Моноклінна				
Просторова група	P2 <sub>1</sub> /c	a	17,7796(4) Å	$\alpha$	90°
		b	12,9832(3) Å	$\beta$	100,897(2)°
		c	18,4740(4) Å	$\gamma$	90°
V	4187,57(16) Å <sup>3</sup>				
Z	8				
Dc	1,515 г·см <sup>-1</sup>				

2. Кристалічна форма В за п. 1, причому кристалічна форма має схему порошкової рентгенівської дифракції (XRPD), по суті аналогічну представлений на Фіг. 2.

3. Кристалічна форма В за п. 1, причому кристалічна форма має схему порошкової рентгенівської дифракції (XRPD) з характеристичними піками при  $12,1 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $16,0 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $16,7 \pm 0,1^\circ$  2-тета,  $20,1 \pm 0,1^\circ$  2-тета, і  $20,3 \pm 0,1^\circ$  2-тета.

4. Кристалічна форма В за п. 1, причому кристалічна форма має параметри елементарної комірки, які по суті дорівнюють наступним при  $-173^\circ\text{C}$ :

Кристалічна система	Моноклінна				
Просторова група	P2 <sub>1</sub> /c	a	17,7796(4) Å	$\alpha$	90°
		b	12,9832(3) Å	$\beta$	100,897(2)°
		c	18,4740(4) Å	$\gamma$	90°
V	4187,57(16) Å <sup>3</sup>				
Z	8				
Dc	1,515 г·см <sup>-1</sup>				

5. Кристалічна форма В за п. 1, причому кристалічна форма має термограму ДСК, яка по суті аналогічна представлений на Фіг. 11.

6. Кристалічна форма В за п. 1, причому кристалічна форма має термограму термогравіметричного аналізу (ТГА), яка по суті аналогічна представлений на Фіг. 11.

7. Кристалічна форма В за п. 1, причому кристалічна форма має термограму ДСК з ендотермою, що має температуру початку приблизно  $194^\circ\text{C}$ .

8. Кристалічна форма В за п. 1, причому кристалічна форма має по суті таку ж схему порошкової рентгенівської дифракції (XRPD), як (а) або (b) після зберігання при  $40^\circ\text{C}$  і 75 % відносної вологості щонайменше протягом тижня.

9. Кристалічна форма В за п. 1, причому кристалічна форма має по суті таку ж схему порошкової рентгенівської дифракції (XRPD), як (а) або (b) після зберігання при  $25^\circ\text{C}$  і 92 % відносної вологості щонайменше протягом 12 діб.

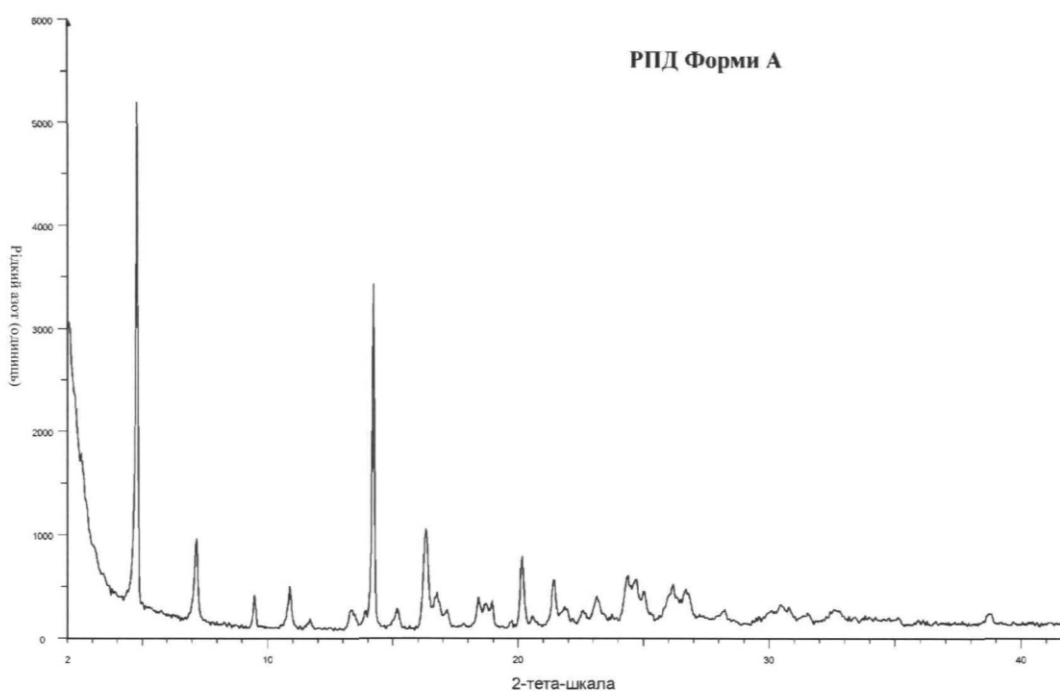
10. Кристалічна форма В за п. 1, причому кристалічна форма має властивості (а), (b) і (c).

11. Кристалічна форма В за будь-яким з пп. 1-10, причому кристалічну форму одержували з води, етилацетату, трет-бутилметилового ефіру (TBME), толуолу, ізопропілацетату або метилетилкетону (MEK).

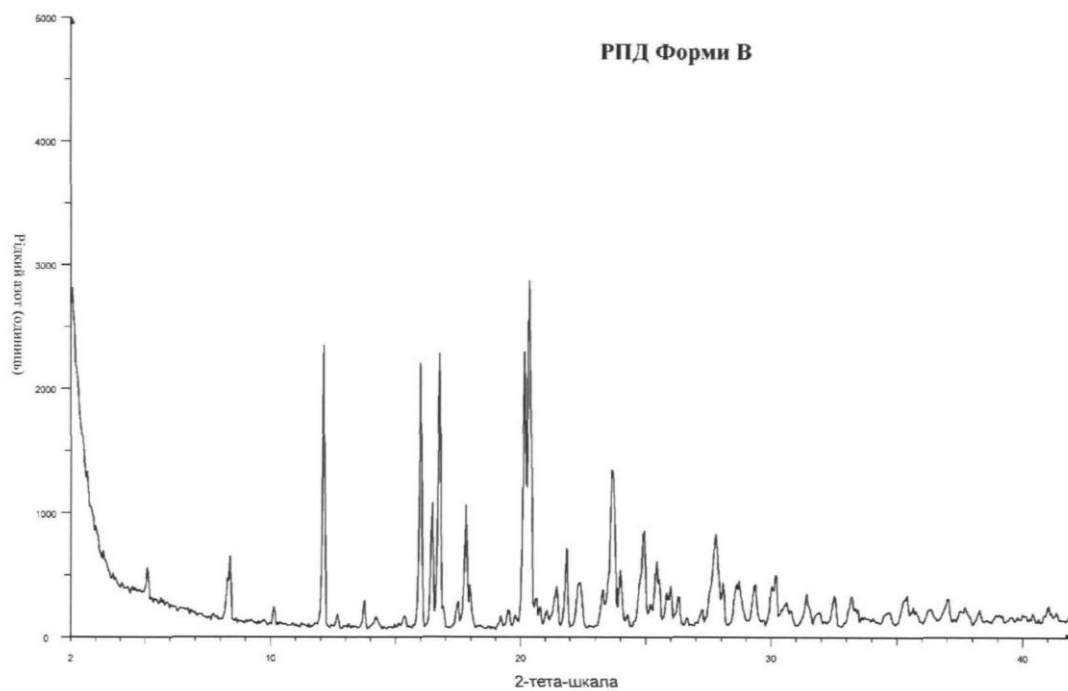
12. Кристалічна форма В за будь-яким з пп. 1-10, причому кристалічна форма є несольватованою.

13. Фармацевтична композиція, яка містить 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід і щонайменше один додатковий компонент, що вибраний з фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів і наповнювачів, в якій 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамід являє собою кристалічну форму В за будь-яким з пп. 1-12.

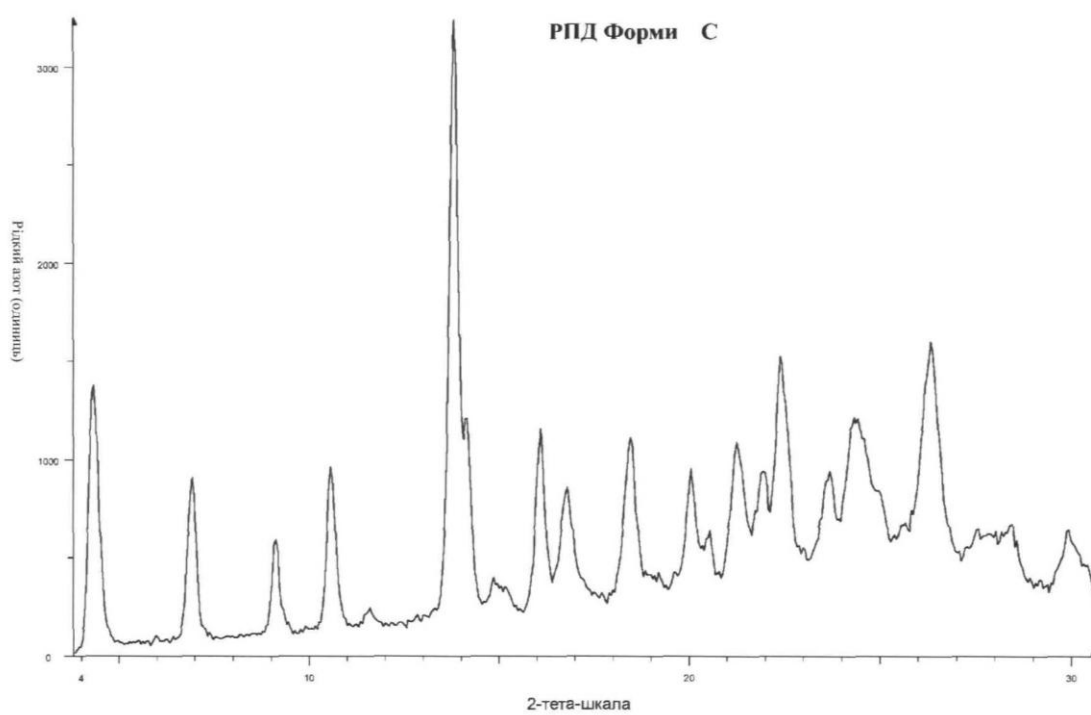
14. Фармацевтична композиція за п. 13, причому фармацевтична композиція являє собою форму, придатну для перорального введення ссавцю.
15. Фармацевтична композиція за п. 14, причому фармацевтична композиція являє собою тверду пероральну дозовану форму.
- 5 16. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 13-15, причому фармацевтична композиція містить від приблизно 0,5 мг до приблизно 1000 мг кристалічної форми В 4-[7-(6-ціано-5-трифторметилпіридин-3-іл)-8-оксо-6-тіоксо-5,7-діазаспіро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензаміду.
- 10 17. Застосування фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 13-16 при лікуванні раку простати у ссавця.
18. Застосування за п. 17, причому рак простати є гормончутливим раком простати або гормонрезистентним раком простати.



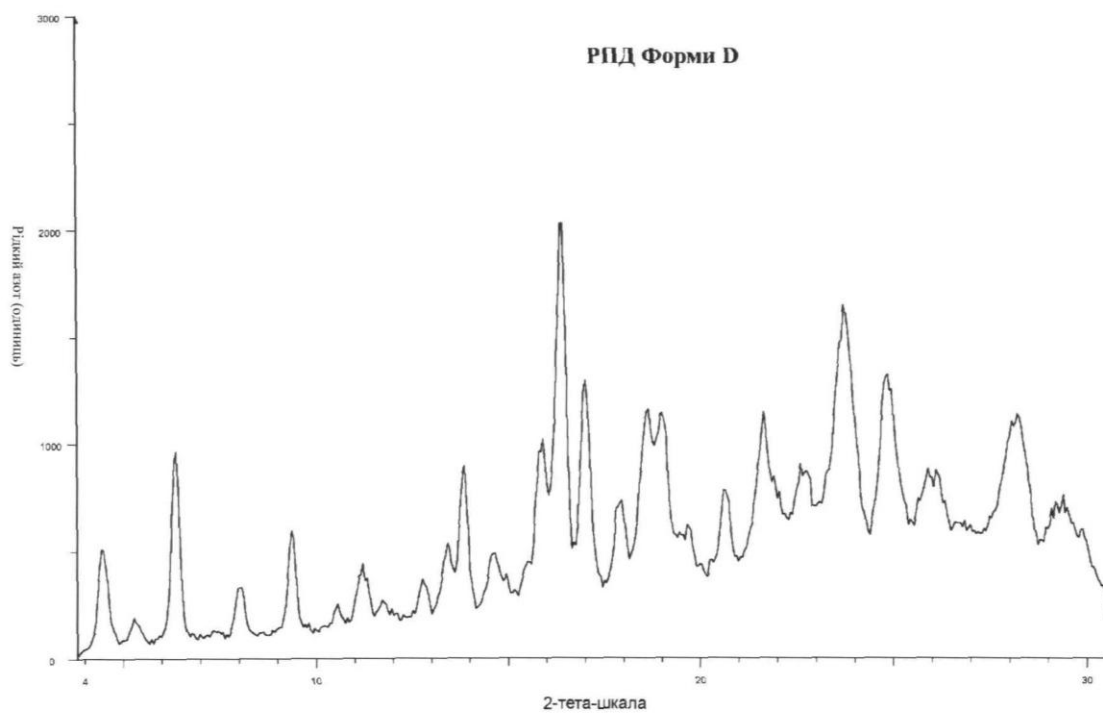
Фіг. 1



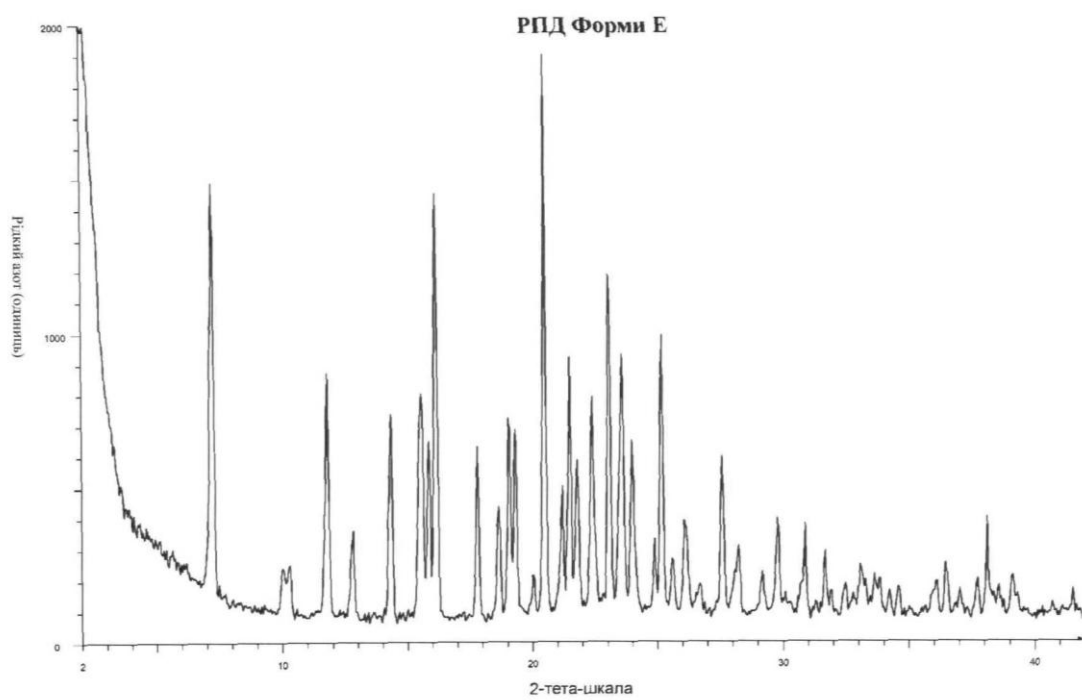
**Фіг. 2**



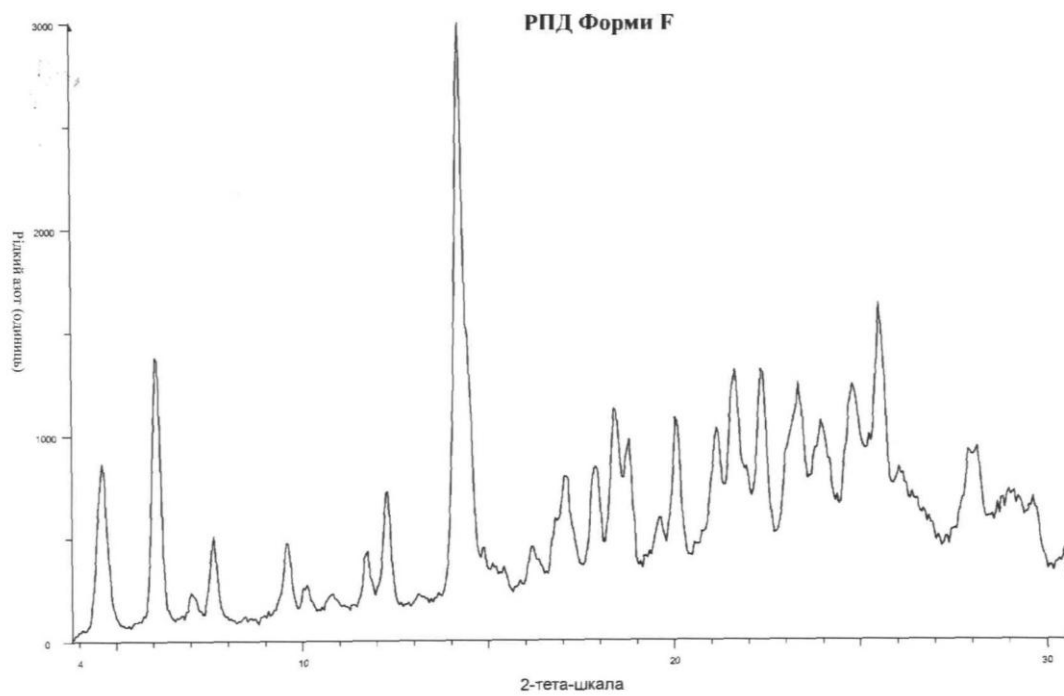
**Фіг. 3**



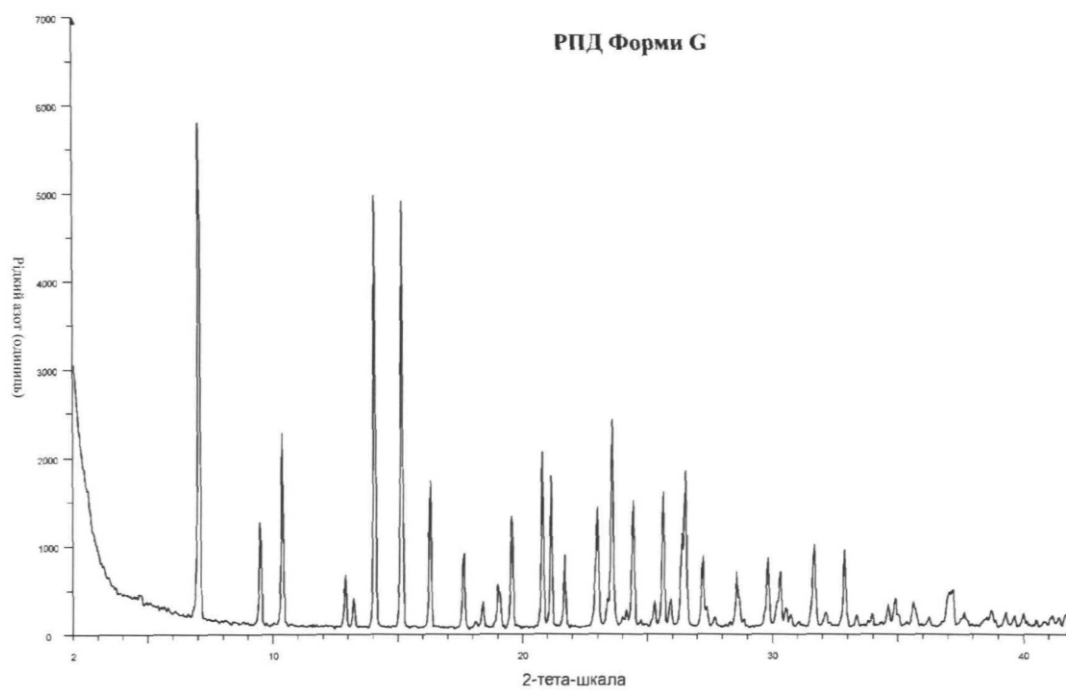
**Фіг. 4**



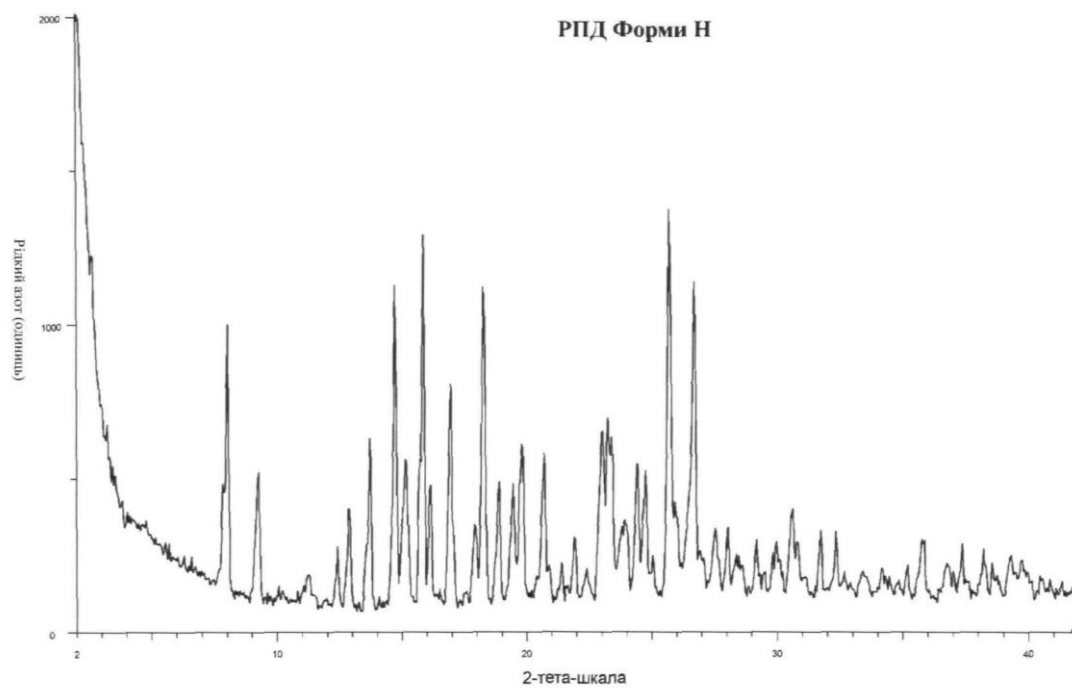
**Фіг. 5**



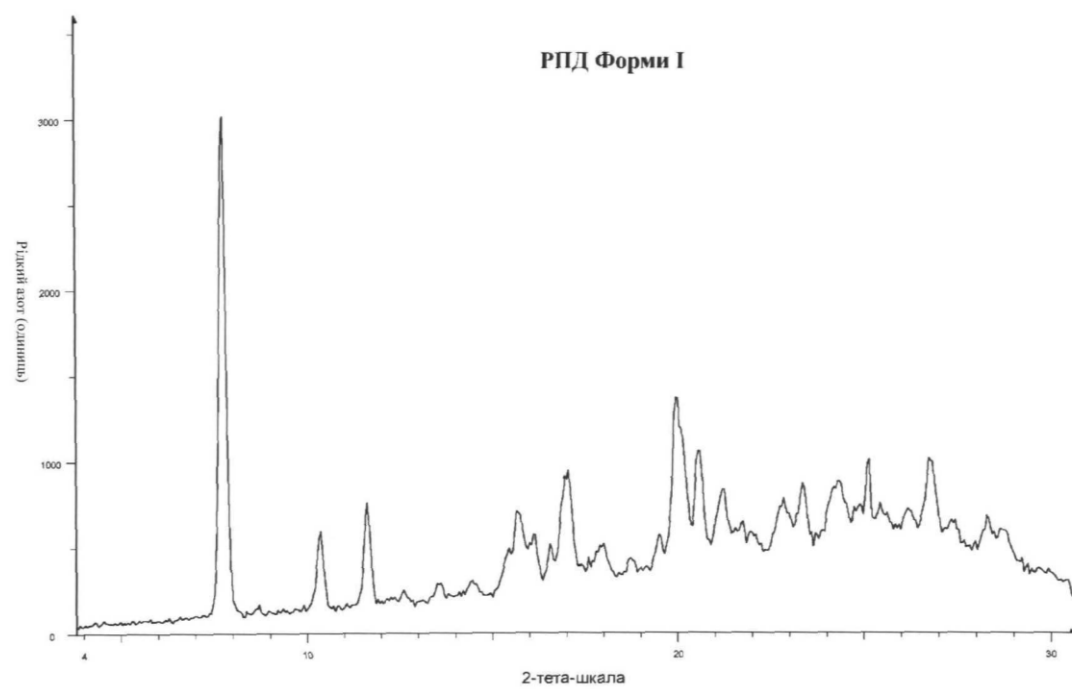
**Фіг. 6**



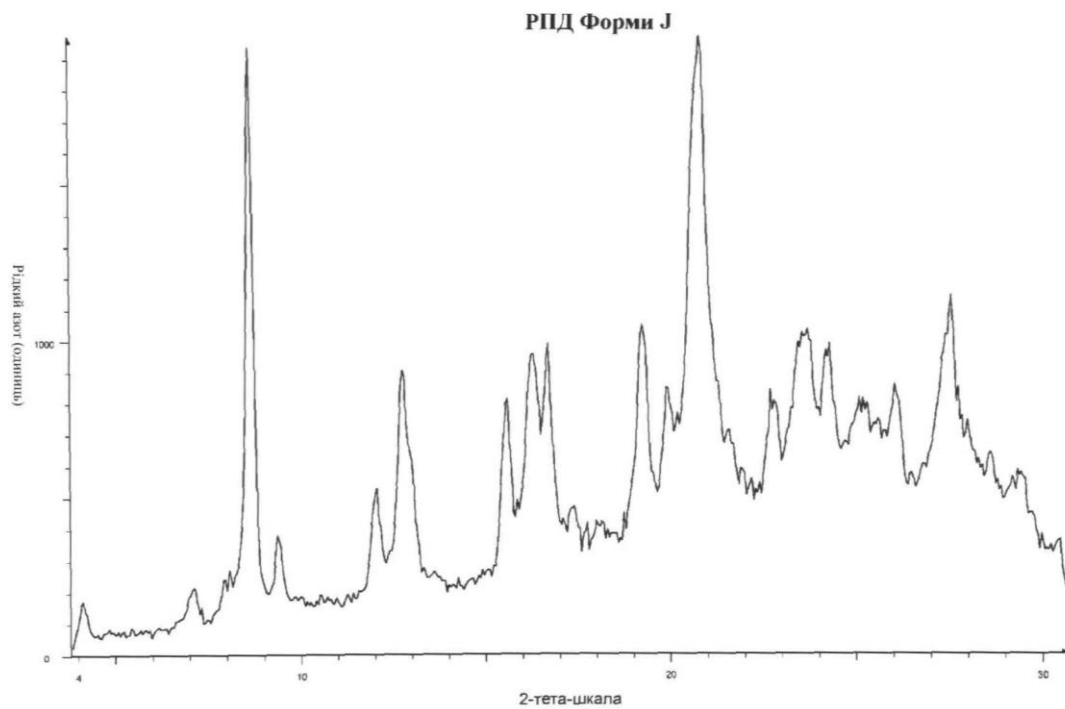
**Фіг. 7**



**Фіг. 8**

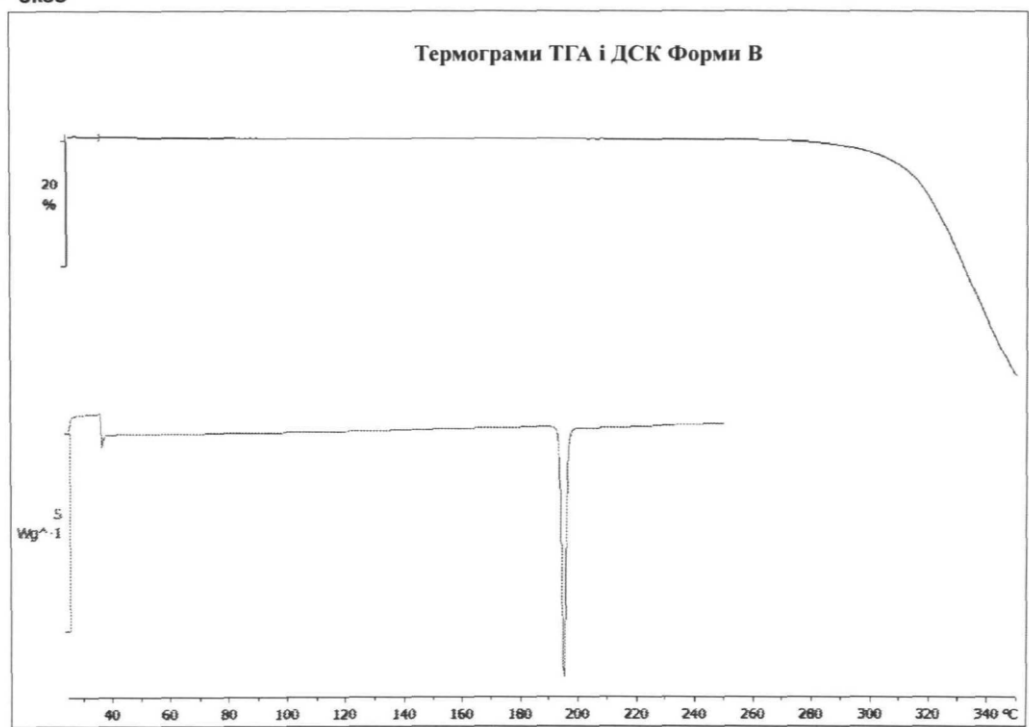


**Фіг. 9**



Фіг. 10

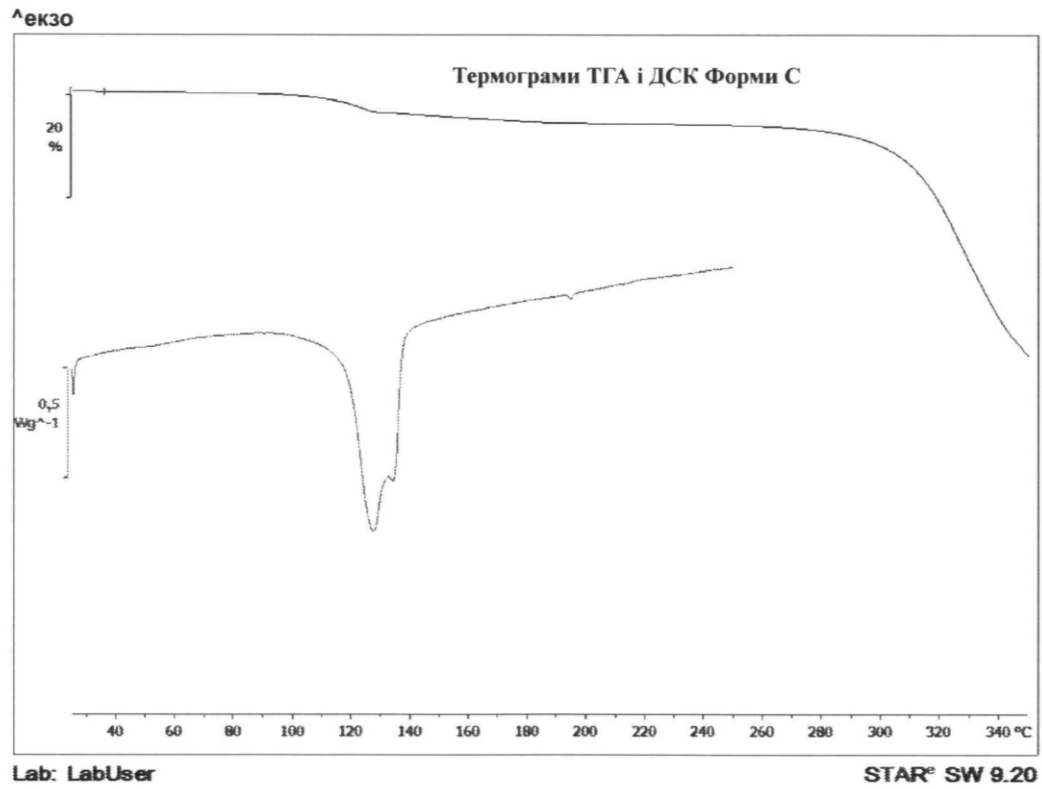
Лекзо



Lab: LabUser

STAR® SW 9.20

Фіг. 11



Фиг. 12



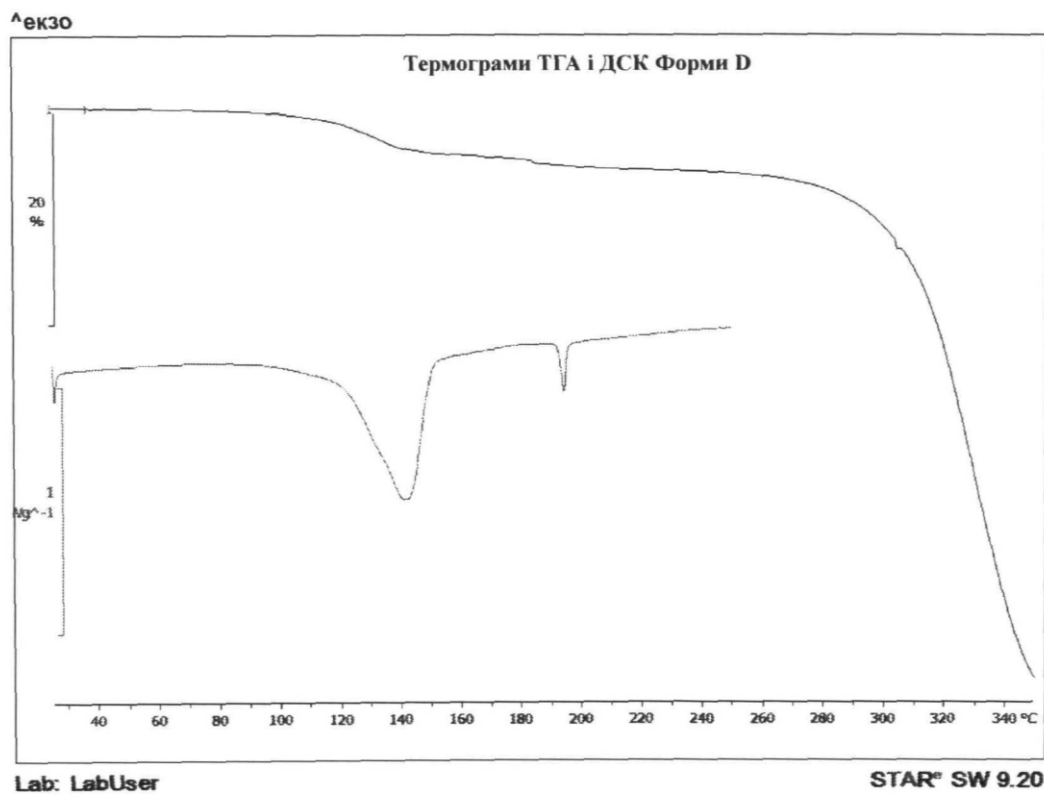


Fig. 13

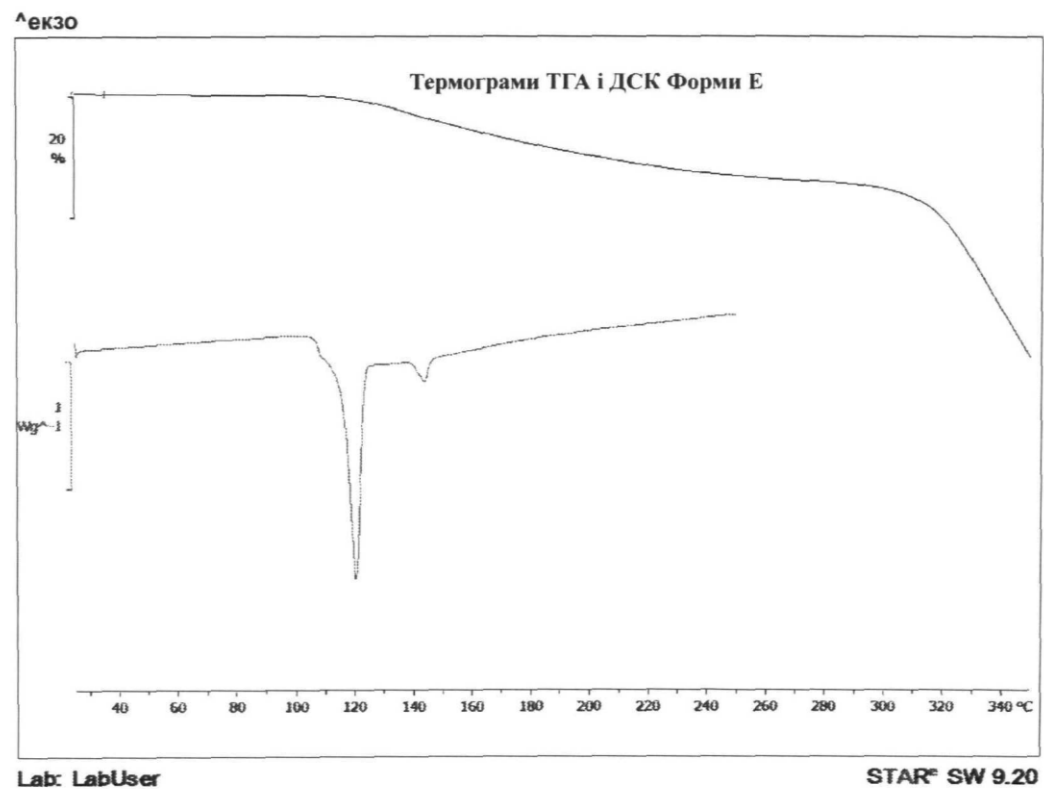
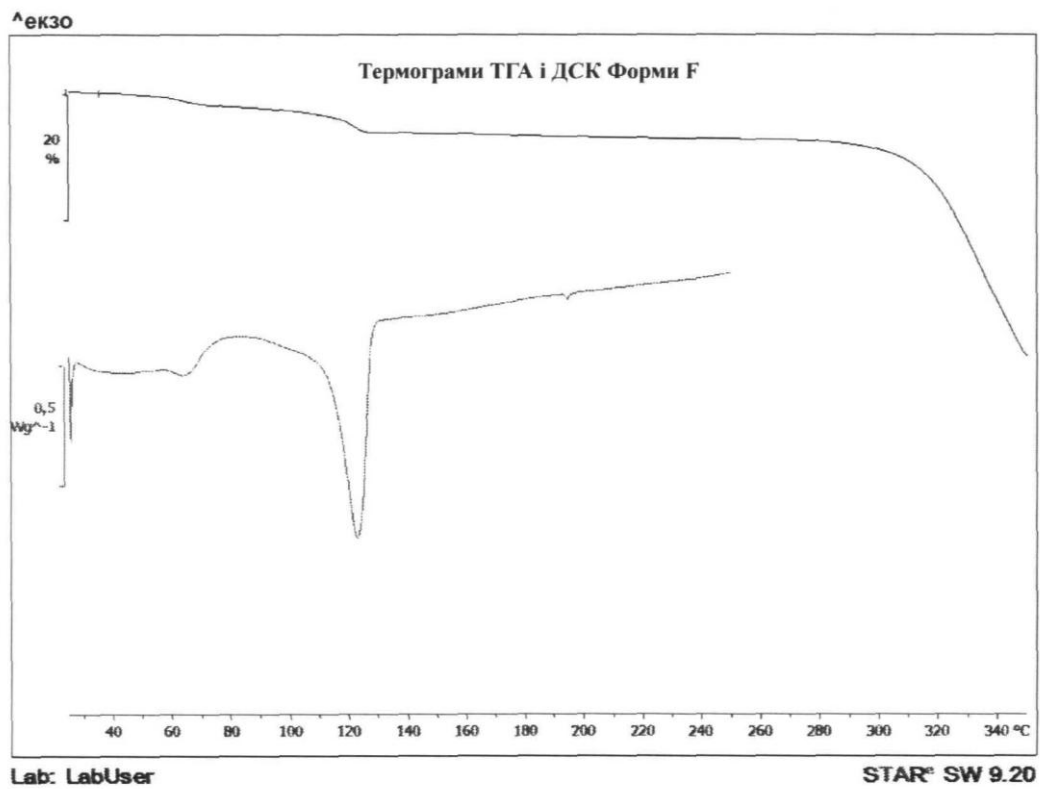
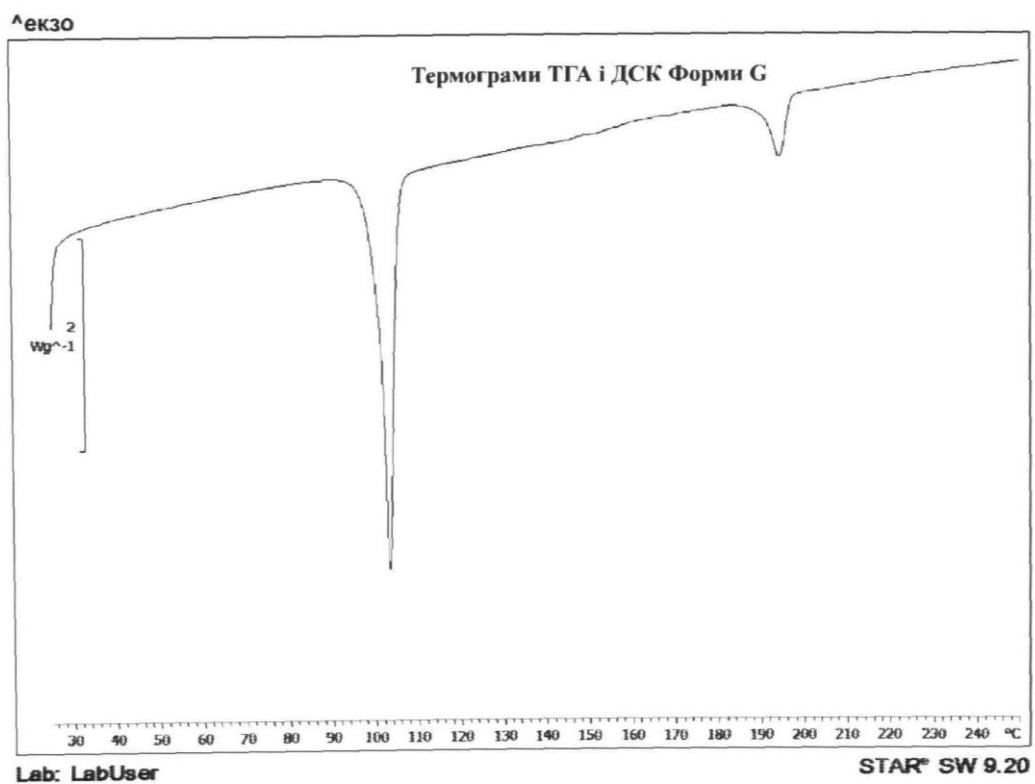


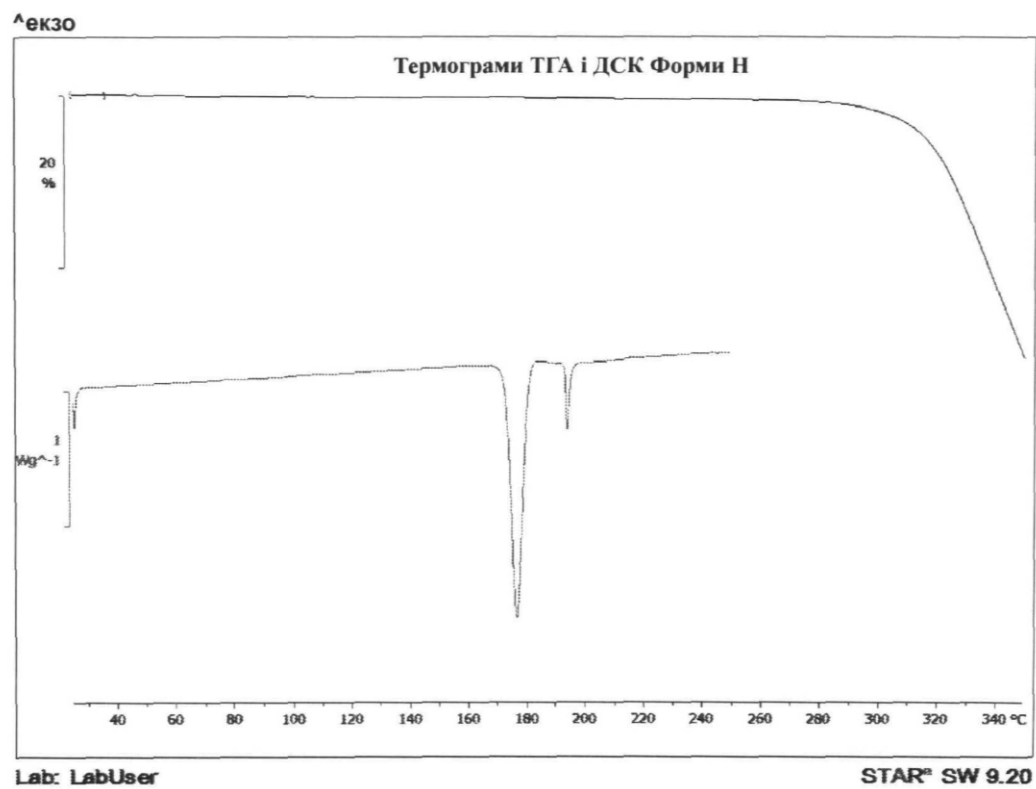
Fig. 14



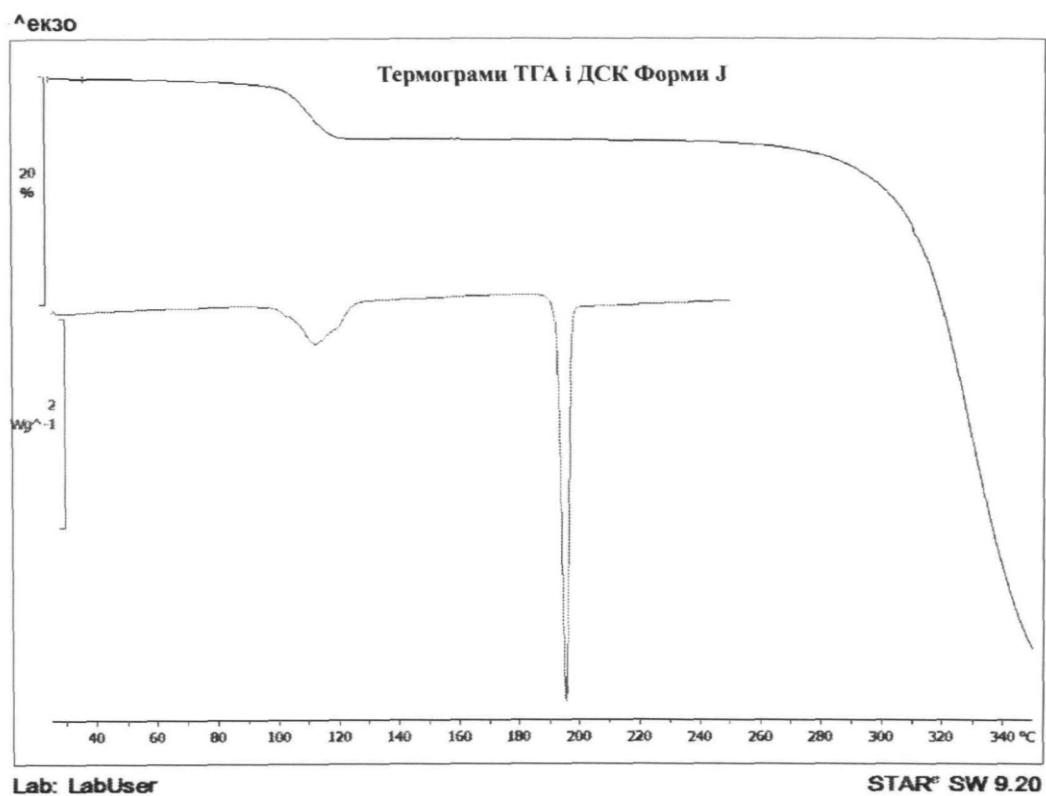
Фиг. 15



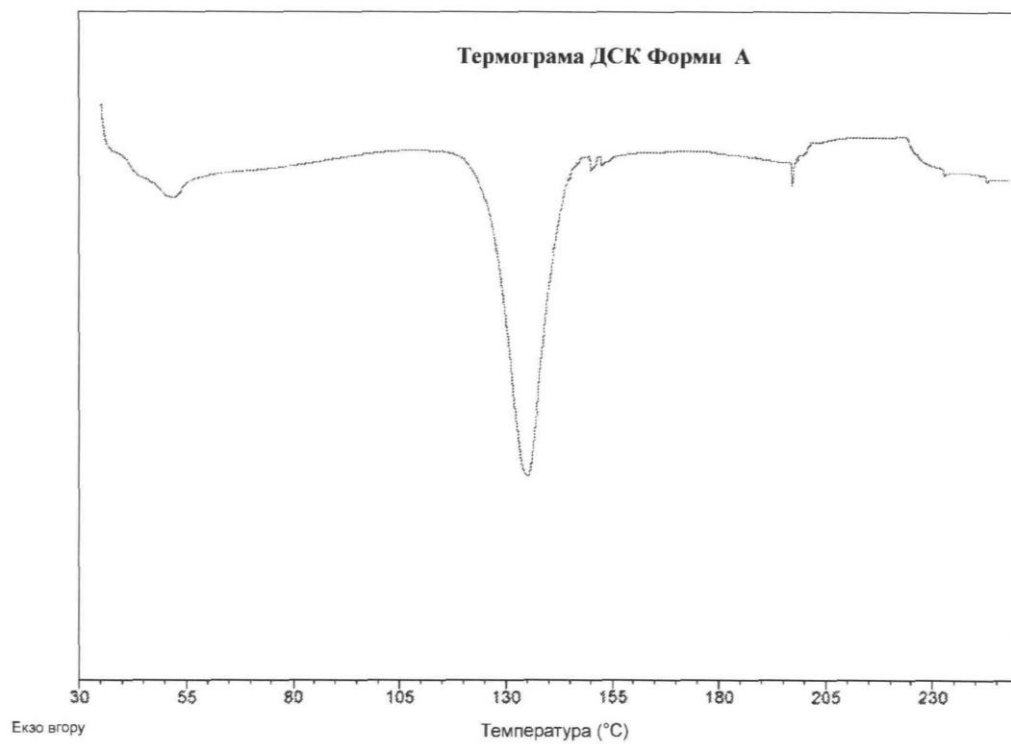
Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18



**Fig. 19**

---

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601