

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201791592** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2018.01.31**

(22) Дата подачи заявки  
**2013.06.04**

(51) Int. Cl. **C07D 401/04** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 31/4184** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ МОДУЛЯТОРА АНДРОГЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

(31) **61/656,888**

(32) **2012.06.07**

(33) **US**

(62) **201492272; 2013.06.04**

(71) Заявитель:

**АРАГОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
ИНК.; СЛОАН-КЕТТЕРИНГ  
ИНСТИТУТ ФОР КЭНСЕР  
РИСЕРЧ (US)**

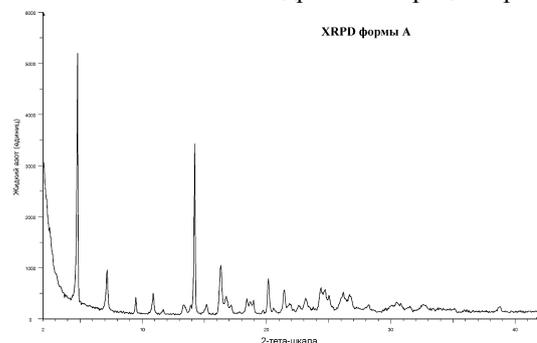
(72) Изобретатель:

**Смит Николас Д., Херберт Марк Р.,  
Оуерфелли Оуатек (US), Дилхас Анна  
(СН)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

(57) В настоящем документе описаны аморфные и кристаллические формы модулятора андрогенных рецепторов 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида. Также описаны фармацевтические композиции, подходящие для введения млекопитающему, которые включают в себя модулятор андрогенных рецепторов, и способы использования модулятора андрогенных рецепторов отдельно и в комбинации с другими соединениями для лечения заболеваний или состояний, которые связаны с активностью андрогенных рецепторов.



**A1**

**201791592**

**201791592**

**A1**

**КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ МОДУЛЯТОРА АНДРОГЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

## СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает преимущество по предварительной заявке на патент США № 61/656888, озаглавленной «КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ МОДУЛЯТОРА АНДРОГЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ», поданной 7 июня 2012 г., которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

## ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе описаны кристаллические формы модулятора андрогенных рецепторов 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида, его фармацевтически приемлемые соли, сольваты, а также их фармацевтические композиции и способы их применения при лечении или профилактике заболеваний или состояний, связанных с активностью андрогенных рецепторов.

## ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Андрогенный рецептор (AR) представляет собой активируемый лигандом транскрипционный регуляторный белок, который опосредует индукцию ряда биологических эффектов за счет взаимодействия с эндогенными андрогенами. Эндогенные андрогены включают в себя стероиды, такие как тестостерон и дигидротестостерон. Тестостерон во многих тканях преобразуется в дигидротестостерон по воздействию фермента 5-альфа-редуктазы.

Взаимодействие андрогенов с андрогенными рецепторами присутствует при ряде заболеваний или состояний, таких как андроген-зависимые формы рака, вирилизация у женщин, угревая сыпь и т.п. Соединения, которые уменьшают эффекты взаимодействия андрогенов с андрогенными рецепторами и/или снижают концентрации андрогенных рецепторов, применяют при лечении заболеваний или состояний, в которых андрогенные рецепторы играют определенную роль.

## ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе описан 4-[7-(6-циано-5-

трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-  
диазаспиро [3.4] окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или его  
фармацевтически приемлемая соль, включая все фармацевтически  
приемлемые сольваты (включая гидраты), его полиморфы и аморфные  
фазы, а также способы их применения. 4-[7-(6-циано-5-  
трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-  
диазаспиро [3.4] окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид, а также его  
фармацевтически приемлемые соли применяют в производстве  
лекарственных средств для лечения или профилактики заболеваний,  
расстройств или состояний, связанных с активностью андрогенных  
рецепторов.

В настоящем документе описаны фармацевтические композиции,  
содержащие 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-  
тиоксо-5,7-диазаспиро [3.4] окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или  
его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного  
компонента в фармацевтической композиции.

В одном аспекте в настоящем документе описан  
кристаллический 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-  
оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро [3.4] окт-5-ил]-2-фтор-N-  
метилбензамид. В некоторых вариантах осуществления  
кристаллический 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-  
оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро [3.4] окт-5-ил]-2-фтор-N-  
метилбензамид представляет собой форму А. В некоторых вариантах  
осуществления кристаллический 4-[7-(6-циано-5-  
трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-  
диазаспиро [3.4] окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид представляет  
собой форму В. В некоторых вариантах осуществления  
кристаллический 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-  
оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро [3.4] окт-5-ил]-2-фтор-N-  
метилбензамид представляет собой форму С. В некоторых вариантах  
осуществления кристаллический 4-[7-(6-циано-5-  
трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-  
диазаспиро [3.4] окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид представляет  
собой форму D. В некоторых вариантах осуществления  
кристаллический 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-  
оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро [3.4] окт-5-ил]-2-фтор-N-

метилбензамид представляет собой форму Е. В некоторых вариантах осуществления кристаллический 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид представляет собой форму F. В некоторых вариантах осуществления кристаллический 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид представляет собой форму G. В некоторых вариантах осуществления кристаллический 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид представляет собой форму H. В некоторых вариантах осуществления кристаллический 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид представляет собой форму I. В некоторых вариантах осуществления кристаллический 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид представляет собой форму J.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описана фармацевтически приемлемая соль 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида, причем такая фармацевтически приемлемая соль представляет собой кислотно-аддитивную соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль является аморфной. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль является кристаллической.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида, которая описана в настоящем документе, и по меньшей мере один дополнительный компонент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает в

себя форму А 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает в себя форму В. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает в себя форму С. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает в себя форму D. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает в себя форму Е. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает в себя форму F. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает в себя форму G. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает в себя форму H. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает в себя форму I. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает в себя форму J. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в форме, подходящей для перорального введения млекопитающему. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в пероральной дозированной форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в твердой пероральной дозированной форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в форме таблетки, пилюли или капсулы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в форме капсулы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в форме капсулы с немедленным высвобождением или капсулы, имеющей кишечнорастворимое покрытие. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в форме таблетки. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в форме таблетки с немедленным высвобождением, таблетки, имеющей кишечнорастворимое покрытие, или таблетки с замедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представлена в форме таблетки с влагостойким покрытием. В некоторых вариантах осуществления

фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 1000 мг кристаллического 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 30 мг до приблизительно 300 мг кристаллического 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида.

Также предложено готовое изделие, содержащее множество микрокапсулированных твердых пероральных дозированных форм фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, во флаконе из полиэтилена высокой плотности (HDPE) с колпачком из полиэтилена высокой плотности (HDPE). В некоторых вариантах осуществления флакон из полиэтилена высокой плотности (HDPE) дополнительно герметично запечатан алюминиевой фольгой и содержит силикагелевый осушитель.

Также описан способ лечения рака простаты у млекопитающего, содержащий введение млекопитающему фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления рак простаты представляет собой гормон-чувствительный рак простаты или гормон-резистентный рак простаты.

Также предложено применение 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения или профилактики рака простаты у человека. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид является кристаллическим.

В настоящем документе также описаны способы получения кристаллического 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида. Описанные способы позволяют получать кристаллический 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-

оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид с хорошим выходом и высокой чистотой.

Другие объекты, особенности и преимущества способов и композиций, описанных в настоящем документе, будут очевидны из следующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя они и относятся к конкретным вариантам осуществления, приводятся исключительно в качестве примера, поскольку различные изменения и модификации в рамках сущности и объема настоящего изобретения будут очевидны специалистам в области из данного подробного описания.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

- На Фиг. 1 приводится XRPD формы А.
- На Фиг. 2 приводится XRPD формы В.
- На Фиг. 3 приводится XRPD формы С.
- На Фиг. 4 приводится XRPD формы D.
- На Фиг. 5 приводится XRPD формы E.
- На Фиг. 6 приводится XRPD формы F.
- На Фиг. 7 приводится XRPD формы G.
- На Фиг. 8 приводится XRPD формы H.
- На Фиг. 9 приводится XRPD формы I.
- На Фиг. 10 приводится XRPD формы J.
- На Фиг. 11 представлены термограммы ТГА и ДСК формы В.
- На Фиг. 12 представлены термограммы ТГА и ДСК формы С.
- На Фиг. 13 представлены термограммы ТГА и ДСК формы D.
- На Фиг. 14 представлены термограммы ТГА и ДСК формы E.
- На Фиг. 15 представлены термограммы ТГА и ДСК формы F.
- На Фиг. 16 представлена термограмма ДСК формы G.
- На Фиг. 17 представлены термограммы ТГА и ДСК формы H.
- На Фиг. 18 представлены термограммы ТГА и ДСК формы J.
- На Фиг. 19 представлена термограмма ДСК формы А.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Андрогенный рецептор (AR) является представителем суперсемейства ядерных рецепторов. В данном семействе белков известны только пять стероидных рецепторов позвоночных, которые включают в себя андрогенный рецептор, эстрогенный рецептор, рецептор прогестерона, глюкокортикоидный рецептор и

минералокортикоидный рецептор. AR представляет собой растворимый белок, который функционирует как внутриклеточный транскрипционный фактор. Функция AR регулируется связыванием андрогенов, которое инициирует последовательность конформационных изменений рецептора, которые влияют на взаимодействия рецептор-белок и взаимодействия рецептор-ДНК.

AR в основном экспрессируется в андрогенных целевых тканях, таких как простата, скелетные мышцы, печень и центральная нервная система (ЦНС), с наиболее высокими уровнями экспрессии, наблюдаемыми в простате, надпочечниках и эпидидимисе. AR может активироваться связыванием эндогенных андрогенов, включая тестостерон и 5 $\alpha$ -дигидротестостерон (5 $\alpha$ -DHT).

Андрогенный рецептор (AR), размещенный в Xq11-12, представляет собой ядерный рецептор с массой 110 кДа, который при активации андрогенами опосредует транскрипцию целевых генов, модулирующих рост и дифференцировку эпителиальных клеток простаты. Аналогично другим стероидным рецепторам свободный AR в основном размещен в цитоплазме и связывается с комплексом белков теплового шока (HSP) за счет взаимодействий с лиганд-связывающим доменом. При связывании агониста AR претерпевает последовательность конформационных изменений: белки теплового шока отделяются от AR, и трансформированный AR проходит стадии димеризации, фосфорилирования и транслокации в ядро, которая опосредована сигналом внутриядерной локализации. Транслоцированный рецептор затем связывается с элементом андрогенного ответа (ARE), который отличается обобщающей типичной последовательностью полусайта из шести нуклеотидов 5'-TGTTCT-3', разделенной тремя случайными нуклеотидами, и размещен в промоторной или энхансерной областях генов-мишеней AR. Рекрутинг других корегуляторов транскрипции (включая коактиваторы и корепрессоры) и механизм транскрипции дополнительно обеспечивают трансактивацию AR-регулируемой экспрессии генов. Все данные способы инициируются лиганд-индуцированными конформационными изменениями в лиганд-

связывающем домене.

Сигнал AR имеет большое значение для формирования и сохранения мужских репродуктивных органов, включая простату, поскольку у генетических самцов с потерей функции из-за мутаций AR и генно-инженерных мышей с дефектами AR не развивается простата или рак простаты. Данная зависимость клеток простаты от сигнала AR сохраняется даже после неопластической трансформации. Деpletion андрогенов (с использованием агонистов GnRH) по-прежнему остается главным направлением лечения рака простаты. Однако depletion андрогенов обычно эффективна в течение ограниченного периода времени, и рак простаты вновь обретает способность к развитию, несмотря на низкие уровни андрогенов в системе кровообращения. Варианты лечения кастрационно-резистентного рака простаты (CRPC) ограничены, и было показано, что доцетаксел и абиратерон ацетат (ингибитор CYP17) относятся к агентам, которые пролонгируют выживаемость. Интересно, что хотя незначительное меньшинство CRPC действительно обходится без обязательного сигнала AR, подавляющее большинство CRPC, пусть и часто называемых «андроген-независимым раком простаты» или «гормон-резистентным раком простаты», сохраняет зависимость своей линии дифференцировки от сигнала AR.

Рак простаты является второй наиболее распространенной причиной смертности мужчин от рака в США, и приблизительно одному из шести американцев в течение их жизни будет поставлен такой диагноз. Лечение, направленное на уничтожение опухоли, не является успешным у 30% мужчин, у которых развивается рецидив заболевания, обычно вначале проявляющегося в форме роста уровня в плазме простатоспецифического антигена (PSA) с последующим распространением на удаленные сайты. Поскольку пролиферация и выживаемость клеток рака простаты зависят от андрогенного рецептора (AR), данные мужчины получают лечение агентами, блокирующими продукцию тестостерона (например, агонисты GnRH), отдельно или в комбинации с антиандрогенами (например, бикалутамидом), которые противодействуют эффекту любого остаточного тестостерона. Подход оказывается эффективным, о чем

свидетельствует падение PSA и регрессия видимой опухоли (если присутствует); однако за этим следует рецидив в форме «кастрационно-резистентного» рака простаты (CRPC), в результате которого погибает большинство пациентов. Недавно проведенные исследования молекулярных основ CRPC продемонстрировали, что CRPC по-прежнему зависит от сигнала AR и что основным механизмом приобретенной резистентности является повышенный уровень белка AR (Nat. Med, 2004 г., 10, 33-39). Агенты, мишенью которых является AR, с активностью против гормон-чувствительного и кастрационно-резистентного рака простаты имеют большой потенциал как средства лечения данного смертельного заболевания.

Антиандрогены подходят для лечения рака простаты на его ранних стадиях. Однако рак простаты часто развивается в гормон-резистентную форму, при которой заболевание прогрессирует при наличии постоянного разрушения андрогенов или антиандрогенной терапии. Также известны случаи синдрома отмены антиандрогенов после продолжительного лечения антиандрогенами. Синдром отмены антиандрогенов часто наблюдается в клинических условиях и определяется по регрессии опухоли или облегчению симптомов после прекращения антиандрогенной терапии. Такое явление по меньшей мере частично может быть связано с мутациями AR, которые приводят к неселективности рецепторов и способности данных антиандрогенов показывать активность агонистов. Например, гидроксифлутамид и бикалутамид функционируют в качестве агонистов AR в мутантах AR T877A и W741L/W741C соответственно.

В случае рака клеток простаты, которые трансформируются в «кастрационно-резистентные» посредством экспрессии AR, было продемонстрировано, что определенные антиандрогенные соединения, такие как бикалутамид, не обладают антагонистической активностью, но вместо этого демонстрируют умеренную агонистическую активность (Science, 8 мая, 2009 г.; 324(5928): 787-790). Данная агонистическая активность помогает объяснить клиническое наблюдение, которое называется антиандрогенным синдромом отмены, где у приблизительно 30%

мужчин с успешным применением антагонистов AR отмечается снижение сывороточного PSA после прекращения терапии (J Clin Oncol, 1993 г. 11(8): стр. 1566-72).

Учитывая центральную роль AR в формировании и развитии рака простаты, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид подходит для применения в лечении рака простаты.

Связанные с AR заболевания или состояния включают в себя, без ограничений, доброкачественную гиперплазию простаты, гирсутизм, угревую сыпь, аденомы и неоплазмы простаты, доброкачественные или злокачественные опухолевые клетки, содержащие андрогенные рецепторы, сверхволосатость, себорею, эндометриоз, синдром поликистоза яичников, андрогенную алопецию, гипогонадизм, остеопороз, подавление сперматогенеза, либидо, кахексию, анорексию, андрогенные добавки в связи с возрастным снижением уровней тестостерона, рак простаты, рак молочной железы, рак эндометрия, рак матки, приливы, мышечную атрофию и слабость из-за болезни Кеннеди, атрофию кожи, потерю костной массы, анемию, атеросклероз, сердечнососудистые заболевания, упадок сил, ухудшение самочувствия, диабет 2 типа и накопление абдоминального жира.

4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид является модулятором андрогенных рецепторов, который ингибирует как ядерную транслокацию AR, так и связывание AR с андрогенными ответными элементами в ДНК. Следует отметить, что в противоположность антиандрогенному бикалутамиду первого поколения он не показывает агонистической активности в клетках рака простаты, в которых происходит сверхэкспрессия андрогенных рецепторов. Он хорошо подходит для проведения моно- или комбинированной терапии через весь спектр форм заболевания раком простаты.

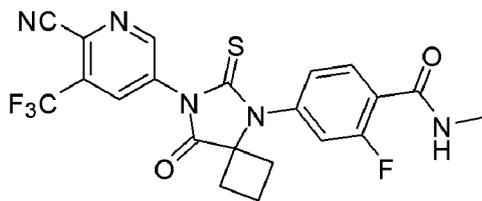
В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид применяется для лечения рака простаты у млекопитающего, причем у млекопитающего

ранее не проводили курс химиотерапии.

В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид применяется для лечения рака простаты у млекопитающего, причем млекопитающее получает лечение рака простаты в виде по меньшей мере одного противоракового агента. В одном варианте осуществления рак простаты представляет собой гормон-резистентный рак простаты. В одном варианте осуществления рак простаты представляет собой бикалутамид-резистентный рак простаты.

4-[7-(6-Циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид и его фармацевтически приемлемые соли

«4-[7-(6-Циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид» представляет собой композицию со следующей структурой:



Существует ряд фармацевтически приемлемых солей 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида, которые включают в себя кислотно-аддитивные соли, которые образуются при взаимодействии 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в форме свободного основания с неорганической кислотой или органической кислотой. Такие солевые формы 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида включают в себя, без ограничений: соль соляной кислоты, соль бромистоводородной кислоты, соль серной кислоты, соль фосфорной кислоты, соль метафосфорной кислоты, соль уксусной кислоты, соль пропионовой кислоты, соль капроновой кислоты, соль циклопентанпропионовой кислоты, соль гликолевой кислоты, соль

пировиноградной кислоты, соль молочной кислоты, соль малоновой кислоты, соль янтарной кислоты, соль яблочной кислоты, соль малеиновой кислоты, соль фумаровой кислоты, соль трифторуксусной кислоты, соль винной кислоты, соль лимонной кислоты, соль бензойной кислоты, соль 3-(4-гидроксibenзоил)бензойной кислоты, соль коричной кислоты, соль миндальной кислоты, соль метансульфоновой кислоты, соль этансульфоновой кислоты, соль 1,2-этандисульфоновой кислоты, соль 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, соль бензолсульфоновой кислоты, соль толуолсульфоновой кислоты, соль 2-нафталинсульфоновой кислоты, соль 4-метилбицикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновой кислоты, соль глюкопептоновой кислоты, соль 3-фенилпропионовой кислоты, соль триметилуксусной кислоты, соль трет-бутилуксусной кислоты, соль лаурилсерной кислоты, соль глюконовой кислоты, соль глутаминовой кислоты, соль гидроксинафтойной кислоты, соль салициловой кислоты, соль стеариновой кислоты, соль муконовой кислоты, соль масляной кислоты, соль фенилуксусной кислоты, соль фенилмасляной кислоты, соль вальпроевой кислоты и т.п.

В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид применяют в любых из фармацевтических композиций или способов, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида применяют в любых из фармацевтических композиций или способов, описанных в настоящем документе.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» в отношении 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида относится к соли 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида, которая не оказывает существенного неблагоприятного воздействия на млекопитающее, которому она вводится, существенно не снижает

биологическую активность и не ухудшает свойства композиции.

Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает в себя формы присоединения растворителя (сольваты). Сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и образуются способами образования продукта или выделения с использованием фармацевтически приемлемых растворителей, таких как вода, этанол, метилтретбутиловый эфир, изопропанол, ацетонитрил, гептан и т.п. В одном аспекте сольваты образуются с использованием, без ограничений, растворителя(ей) класса 3. Категории растворителей приводятся, например, в International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (ноябрь, 2005 г.). Гидраты образуются, если в качестве растворителя используется вода, или алкоголяты образуются, если в качестве растворителя используется спирт. В одном варианте осуществления сольваты 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида или его соли легко образуются или получают способами, описанными в настоящем документе. В других вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или его соли существуют в несольватированной форме.

В другом варианте осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или его фармацевтически приемлемую соль готовят в различных формах, включая, без ограничений, аморфную фазу, размолотые формы и нанодисперсные формы.

Аморфный 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид

В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид является аморфным. В некоторых вариантах осуществления структура XRPD

аморфной фазы 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида демонстрирует отсутствие кристалличности.

#### Форма А

В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид является кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид представляет собой форму А. Форма А 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида отличается тем, что имеет:

(а) структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу аналогичную представленной на Фиг. 1;

(b) структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характеристическими пиками 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) параметры элементарной ячейки, по существу равные следующим при  $-173^\circ\text{C}$ :

Кристаллическая система	Орторомбическая				
Пространственная группа	$P2(1)2(1)2$	<i>a</i>	$16,3429(3) \text{ \AA}$	$\alpha$	$90^\circ$
		<i>b</i>	$37,7298(7) \text{ \AA}$	$\beta$	$90^\circ$
		<i>c</i>	$7,23410(10) \text{ \AA}$	$\gamma$	$90^\circ$
<i>V</i>	$4460,65(13) \text{ \AA}^3$				
<i>Z</i>	8				
<i>Dc</i>	$1,446 \text{ г} \cdot \text{см}^{-1}$				

(d) по существу такую же структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) после хранения при  $40^\circ\text{C}$  и 75% относительной влажности по меньшей мере в течение недели;

(e) термограмму ДСК с эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно  $108\text{--}120^\circ\text{C}$  и пик приблизительно при  $133\text{--}135^\circ\text{C}$ ;

(f) термограмму ДСК, по существу аналогичную представленной на Фиг. 19;

(g) наблюдаемую растворимость в воде приблизительно 0,01 мг/мл;

или

(h) и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления форма А отличается тем, что имеет по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть или все семь свойств, выбранных из пунктов с (a) по (g). В некоторых вариантах осуществления форма А отличается тем, что имеет свойства (a), (b), (c), (d), (e), (f) и (g). В некоторых вариантах осуществления форма А отличается тем, что имеет свойства (a), (b), (c), (d), (g) или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления форма А отличается тем, что имеет по меньшей мере три, по меньшей мере четыре или всех пять свойств, выбранных из пунктов (a), (b), (c), (d) и (g). В некоторых вариантах осуществления форма А отличается тем, что имеет свойства (a), (b), (c), (d) и (g).

В некоторых вариантах осуществления форма А отличается тем, что имеет структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу аналогичную представленной на Фиг. 1. В некоторых вариантах осуществления форма А отличается тем, что имеет структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характеристическими пиками 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. В некоторых вариантах осуществления форма А отличается тем, что имеет по существу такую же структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) после хранения при  $40^\circ\text{C}$  и 75% относительной влажности по меньшей мере в течение недели.

В некоторых вариантах осуществления форма А отличается тем, что имеет параметры элементарной ячейки, которые по существу равны следующим при  $-173^\circ\text{C}$ :

Кристаллическая система	Орторомбическая				
Пространственная группа	$P2(1)2(1)2$	<i>a</i>	16,3429(3) Å	$\alpha$	90°
		<i>b</i>	37,7298(7) Å	$\beta$	90°
		<i>c</i>	7,23410(10) Å	$\gamma$	90°
<i>V</i>	4460,65(13) Å <sup>3</sup>				
<i>Z</i>	8				
<i>D<sub>c</sub></i>	1,446 г·см <sup>-1</sup>				

В некоторых вариантах осуществления форма А отличается тем, что имеет термограмму ДСК с эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно 108-120°C и пик приблизительно при 133-135°C;

В некоторых вариантах осуществления форма А отличается тем, что имеет термограмму ДСК, по существу аналогичной представленной на Фиг. 19.

В некоторых вариантах осуществления форма А отличается тем, что имеет наблюдаемую растворимость в воде приблизительно 0,01 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления форму А получают из этанола, тетрагидрофурана (ТНФ), дихлорметана, ацетона, метанола, нитрометана, воды, смеси ТНФ-вода или смеси диоксан-вода. В некоторых вариантах осуществления форму А получают из этанола. В некоторых вариантах осуществления форма А представляет собой сольват. В некоторых вариантах осуществления форма А представляет собой сольват этанола. В некоторых вариантах осуществления форма А не представляет собой сольват. В некоторых вариантах осуществления форма А представляет собой гидрат. В некоторых вариантах осуществления форма А представляет собой сольватированный гидрат.

#### Форма В

В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид является кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-

циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-  
 диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид представляет  
 собой форму В. Форма В не представляет собой сольват. Форма В  
 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-  
 диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида отличается  
 тем, что имеет:

(a) структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD),  
 по существу аналогичную представленной на Фиг. 2;

(b) структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с  
 характеристическими пиками 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;

(c) параметры элементарной ячейки, по существу равные  
 следующим при  $-173^\circ\text{C}$ :

Кристаллическая система	Моноклинная				
Пространственная группа	$P2_1/c$	$a$	$17,7796(4) \text{ \AA}$	$\alpha$	$90^\circ$
		$b$	$12,9832(3) \text{ \AA}$	$\beta$	$100,897(2)^\circ$
		$c$	$18,4740(4) \text{ \AA}$	$\gamma$	$90^\circ$
$V$	$4187,57(16) \text{ \AA}^3$				
$Z$	8				
$D_c$	$1,515 \text{ г} \cdot \text{см}^{-3}$				

(d) термограмму ДСК, по существу аналогичную  
 представленной на Фиг. 11;

(e) термограмму термогравиметрического анализа (ТГА), по  
 существу аналогичную представленной на Фиг. 11;

(f) термограмму ДСК с эндотермой, имеющей температуру  
 начала приблизительно  $194^\circ\text{C}$ ;

(g) по существу такую же структуру порошковой  
 рентгеновской дифракции (XRPD) после хранения при  $40^\circ\text{C}$  и 75%  
 относительной влажности по меньшей мере в течение недели;

(h) по существу такую же структуру порошковой  
 рентгеновской дифракции (XRPD) после хранения при  $25^\circ\text{C}$  и 92%  
 относительной влажности по меньшей мере в течение 12 суток;

(i) наблюдаемую растворимость в воде приблизительно 0,004

мг/мл;

или

(j) их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления форма В отличается тем, что имеет по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь свойств, по меньшей мере восемь или все девять свойств, выбранных из пунктов с (a) по (i).

В некоторых вариантах осуществления форма В отличается тем, что имеет структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу аналогичную представленной на Фиг. 2. В некоторых вариантах осуществления форма В отличается тем, что имеет структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характеристическими пиками 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. В некоторых вариантах осуществления форма В отличается тем, что имеет по существу такую же структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) после хранения при  $40^\circ\text{C}$  и 75% относительной влажности по меньшей мере в течение недели. В некоторых вариантах осуществления форма В отличается тем, что имеет по существу такую же структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) после хранения при  $25^\circ\text{C}$  и относительной влажности 92% в течение 12 суток.

В некоторых вариантах осуществления форма В отличается тем, что имеет параметры элементарной ячейки, которые по существу равны следующим при  $-173^\circ\text{C}$ :

Кристаллическая система	Моноклинная				
Пространственная группа	$P2_1/c$	$a$	$17,7796(4) \text{ \AA}$	$\alpha$	$90^\circ$
		$b$	$12,9832(3) \text{ \AA}$	$\beta$	$100,897(2)^\circ$
		$c$	$18,4740(4) \text{ \AA}$	$\gamma$	$90^\circ$
$V$	$4187,57(16) \text{ \AA}^3$				
$Z$	8				
$D_c$	$1,515 \text{ г} \cdot \text{см}^{-1}$				

В некоторых вариантах осуществления форма В отличается тем, что имеет термограмму ДСК, по существу аналогичную представленной на Фиг. 11. В некоторых вариантах осуществления форма В отличается тем, что имеет термограмму термогравиметрического анализа (ТГА), по существу аналогичную представленной на Фиг. 11. В некоторых вариантах осуществления форма В отличается тем, что имеет термограмму ДСК с эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно  $194^{\circ}\text{C}$ .

В некоторых вариантах осуществления форма В отличается тем, что имеет наблюдаемую растворимость в воде приблизительно  $0,004$  мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления форму В получают из воды, этилацетата, трет-бутилметилового эфира (ТВМЕ), толуола, изопропилацетата или метилэтилкетона (МЕК).

#### Форма С

В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид является кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид представляет собой форму С. Форма С 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида отличается тем, что имеет:

(a) структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу аналогичную представленной на Фиг. 3;

(b) структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характеристическими пиками 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;

(c) термограмму ДСК, по существу аналогичную представленной на Фиг. 12;

(d) термограмму термогравиметрического анализа (ТГА), по существу аналогичную представленной на Фиг. 12;

(e) термограмму ДСК с первой эндотермой, имеющей

температуру начала приблизительно  $118^{\circ}\text{C}$ , и второй эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно  $193^{\circ}\text{C}$ ;

(f) по существу такую же структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) после хранения при  $40^{\circ}\text{C}$  и 75% относительной влажности по меньшей мере в течение недели;

или

(g) их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления форма С отличается тем, что имеет по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или все шесть свойств, выбранных из пунктов с (a) по (f).

В некоторых вариантах осуществления форма С отличается тем, что имеет структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу аналогичную представленной на Фиг. 3. В некоторых вариантах осуществления форма С отличается тем, что имеет структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характеристическими пиками 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. В некоторых вариантах осуществления форма С отличается тем, что имеет по существу такую же структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) после хранения при  $40^{\circ}\text{C}$  и 75% относительной влажности по меньшей мере в течение недели.

В некоторых вариантах осуществления форма С отличается тем, что имеет термограмму ДСК, по существу аналогичную представленной на Фиг. 12. В некоторых вариантах осуществления форма С отличается тем, что имеет термограмму термогравиметрического анализа (ТГА), по существу аналогичную представленной на Фиг. 12. В некоторых вариантах осуществления форма С отличается тем, что имеет термограмму ДСК с первой эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно  $118^{\circ}\text{C}$ , и второй эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно  $193^{\circ}\text{C}$ .

В некоторых вариантах осуществления форму С получают из изопропанола (IPA), анизола или смеси IPA-вода. В некоторых вариантах осуществления форма С представляет собой сольват. В

некоторых вариантах осуществления форма С представляет собой сольват изопропанола.

#### Форма D

В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид является кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид представляет собой форму D. Форма D 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида отличается тем, что имеет:

(a) структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу аналогичную представленной на Фиг. 4;

(b) структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характеристическими пиками 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) термограмму ДСК, по существу аналогичную представленной на Фиг. 13;

(d) термограмму термогравиметрического анализа (ТГА), по существу аналогичную представленной на Фиг. 13;

(e) термограмму ДСК с первой эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно  $122^\circ\text{C}$ , и второй эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно  $192^\circ\text{C}$ ;

(f) по существу такую же структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) после хранения при  $40^\circ\text{C}$  и 75% относительной влажности по меньшей мере в течение недели;

или

(g) их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления форма D отличается тем, что имеет по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или все шесть свойств, выбранных из пунктов с (a) по (f).

В некоторых вариантах осуществления форма D отличается

тем, что имеет структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу аналогичную представленной на Фиг. 4. В некоторых вариантах осуществления форма D отличается тем, что имеет структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характеристическими пиками 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. В некоторых вариантах осуществления форма D отличается тем, что имеет по существу такую же структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) после хранения при  $40^\circ\text{C}$  и 75% относительной влажности по меньшей мере в течение недели.

В некоторых вариантах осуществления форма D отличается тем, что имеет термограмму ДСК, по существу аналогичную представленной на Фиг. 13. В некоторых вариантах осуществления форма D отличается тем, что имеет термограмму термогравиметрического анализа (ТГА), по существу аналогичную представленной на Фиг. 13. В некоторых вариантах осуществления форма D отличается тем, что имеет термограмму ДСК с эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно  $122^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления форма D отличается тем, что имеет термограмму ДСК с первой эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно  $122^\circ\text{C}$ , и второй эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно  $192^\circ\text{C}$ .

В некоторых вариантах осуществления форму D получают из трет-бутилметилового эфира (ТВМЕ). В некоторых вариантах осуществления форма D представляет собой сольват. В некоторых вариантах осуществления форма D представляет собой сольват трет-бутилметилового эфира (ТВМЕ).

#### Форма E

В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид является кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид представляет

собой форму Е. Форма Е 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида отличается тем, что имеет:

(a) структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу аналогичную представленной на Фиг. 5;

(b) структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характеристическими пиками 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) параметры элементарной ячейки, по существу равные следующим при  $-173^\circ\text{C}$ :

Кристаллическая система	Орторомбическая				
Пространственная группа	$P_{na}2_1$	a	$8,43080(10) \text{ \AA}$	$\alpha$	$90^\circ$
		b	$17,1685(3) \text{ \AA}$	$\beta$	$90^\circ$
		c	$17,4276(3) \text{ \AA}$	$\gamma$	$90^\circ$
V	$2522,54(7) \text{ \AA}^3$				
Z	4				
Dc	$1,463 \text{ г} \cdot \text{см}^{-3}$				

(d) термограмму ДСК, по существу аналогичную представленной на Фиг. 14;

(e) термограмму термогравиметрического анализа (ТГА), по существу аналогичную представленной на Фиг. 14;

(f) термограмму ДСК с эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно  $116^\circ\text{C}$ ;

или

(g) их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления форма Е отличается тем, что имеет по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или все шесть свойств, выбранных из пунктов с (a) по (f).

В некоторых вариантах осуществления форма Е отличается тем, что имеет структуру порошковой рентгеновской дифракции

(XRPD), по существу аналогичную представленной на Фиг. 5. В некоторых вариантах осуществления форма Е отличается тем, что имеет структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характеристическими пиками 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.

В некоторых вариантах осуществления форма Е отличается тем, что имеет параметры элементарной ячейки, которые по существу равны следующим при  $-173^\circ\text{C}$ :

Кристаллическая система	Орторомбическая				
Пространственная группа	$P_{na}2_1$	A	$8,43080(10) \text{ \AA}$	$\alpha$	$90^\circ$
		b	$17,1685(3) \text{ \AA}$	$\beta$	$90^\circ$
		c	$17,4276(3) \text{ \AA}$	$\gamma$	$90^\circ$
V	$2522,54(7) \text{ \AA}^3$				
Z	4				
Dc	$1,463 \text{ г} \cdot \text{см}^{-3}$				

В некоторых вариантах осуществления форма Е отличается тем, что имеет термограмму ДСК, по существу аналогичную представленной на Фиг. 14. В некоторых вариантах осуществления форма Е отличается тем, что имеет термограмму термогравиметрического анализа (ТГА), по существу аналогичную представленной на Фиг. 14. В некоторых вариантах осуществления форма Е отличается тем, что имеет термограмму ДСК с эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно  $116^\circ\text{C}$ .

В некоторых вариантах осуществления форму Е получают из диметилсульфоксида. В некоторых вариантах осуществления форма Е представляет собой сольват. В некоторых вариантах осуществления форма Е представляет собой сольват диметилсульфоксида.

#### Форма F

В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид является кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-

циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-  
диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид представляет  
собой форму F. Форма F 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-  
ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-  
метилбензамида отличается тем, что имеет:

(a) структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD),  
по существу аналогичную представленной на Фиг. 6;

(b) структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с  
характеристическими пиками 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) термограмму ДСК, по существу аналогичную  
представленной на Фиг. 15;

(d) термограмму термогравиметрического анализа (ТГА), по  
существу аналогичную представленной на Фиг. 15;

(e) термограмму ДСК с эндотермой, имеющей температуру  
начала приблизительно  $113^\circ\text{C}$ ;

или

(f) их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления форма F отличается  
тем, что имеет по меньшей мере три, по меньшей мере четыре или  
все пять свойств, выбранных из пунктов с (a) по (e).

В некоторых вариантах осуществления форма F отличается  
тем, что имеет структуру порошковой рентгеновской дифракции  
(XRPD), по существу аналогичную представленной на Фиг. 6. В  
некоторых вариантах осуществления форма F отличается тем, что  
имеет структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с  
характеристическими пиками 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.

В некоторых вариантах осуществления форма F отличается  
тем, что имеет термограмму ДСК, по существу аналогичную  
представленной на Фиг. 15. В некоторых вариантах осуществления  
форма F отличается тем, что имеет термограмму  
термогравиметрического анализа (ТГА), по существу аналогичную

представленной на Фиг. 15. В некоторых вариантах осуществления форма F отличается тем, что имеет термограмму ДСК с эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно 113°C.

В некоторых вариантах осуществления форму F получают из смеси ацетон/вода.

#### Форма G

В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид является кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид представляет собой форму G. Форма G 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида отличается тем, что имеет:

(a) структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу аналогичную представленной на Фиг. 7;

(b) структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характеристическими пиками 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;

(c) параметры элементарной ячейки, по существу равные следующим при -173°C:

Кристаллическая система	Моноклинная				
Пространственная группа	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				
Dc	1,488 г·см <sup>-1</sup>				

(d) термограмму ДСК, по существу аналогичную представленной на Фиг. 16;

(e) термограмму ДСК с первой эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно 101°C, и второй эндотермой,

имеющей температуру начала приблизительно 190°C;

(f) по существу такую же структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) после хранения при 40°C и 75% относительной влажности по меньшей мере в течение недели;

или

(g) их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления форма G отличается тем, что имеет по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или все шесть свойств, выбранных из пунктов с (a) по (f).

В некоторых вариантах осуществления форма G отличается тем, что имеет структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу аналогичную представленной на Фиг. 7. В некоторых вариантах осуществления форма G отличается тем, что имеет структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характеристическими пиками 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.

В некоторых вариантах осуществления форма G отличается тем, что имеет параметры элементарной ячейки, которые по существу равны следующим при -173°C:

Кристаллическая система	Моноклинная				
Пространственная группа	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				
Dc	1,488 г·см <sup>-1</sup>				

В некоторых вариантах осуществления форма G отличается тем, что имеет термограмму ДСК, по существу аналогичную представленной на Фиг. 16. В некоторых вариантах осуществления форма G отличается тем, что имеет термограмму ДСК с эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно 101°C. В некоторых вариантах осуществления форма G отличается тем, что имеет

термограмму ДСК с первой эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно  $101^{\circ}\text{C}$ , и второй эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно  $190^{\circ}\text{C}$ .

В некоторых вариантах осуществления форма G отличается тем, что имеет по существу такую же структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) после хранения при  $40^{\circ}\text{C}$  и 75% относительной влажности по меньшей мере в течение недели.

В некоторых вариантах осуществления форму G получают из 2-метоксиэтанола. В некоторых вариантах осуществления форма G представляет собой сольват. В некоторых вариантах осуществления форма G представляет собой сольват 2-метоксиэтанола.

#### Форма Н

В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид является кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид представляет собой форму Н. Форма Н не представляет собой сольват. Форма Н 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида отличается тем, что имеет:

(a) структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу аналогичную представленной на Фиг. 8;

(b) структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характеристическими пиками 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;

(c) термограмму ДСК, по существу аналогичную представленной на Фиг. 17;

(d) термограмму термогравиметрического анализа (ТГА), по существу аналогичную представленной на Фиг. 17;

(e) термограмму ДСК с первой эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно  $173^{\circ}\text{C}$ , и второй эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно  $193^{\circ}\text{C}$ ;

(f) по существу такую же структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) после хранения при 40°C и 75% относительной влажности по меньшей мере в течение недели;

или

(g) их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления форма Н отличается тем, что имеет по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или все шесть свойств, выбранных из пунктов с (a) по (f).

В некоторых вариантах осуществления форма Н отличается тем, что имеет структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу аналогичную представленной на Фиг. 8. В некоторых вариантах осуществления форма Н отличается тем, что имеет структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характеристическими пиками 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. В некоторых вариантах осуществления форма Н отличается тем, что имеет по существу такую же структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) после хранения при 40°C и 75% относительной влажности по меньшей мере в течение недели.

В некоторых вариантах осуществления форма Н отличается тем, что имеет термограмму ДСК, по существу аналогичную представленной на Фиг. 17. В некоторых вариантах осуществления форма Н отличается тем, что имеет термограмму термогравиметрического анализа (ТГА), по существу аналогичную представленной на Фиг. 17. В некоторых вариантах осуществления форма Н отличается тем, что имеет термограмму ДСК с первой эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно 173°C, и второй эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно 193°C.

В некоторых вариантах осуществления форму Н получают из этилацетата.

#### Форма I

В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-

трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-  
 диазаспиро [3.4] окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид является  
 кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-  
 циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-  
 диазаспиро [3.4] окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид представляет  
 собой форму I. Форма I 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-  
 ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро [3.4] окт-5-ил]-2-фтор-N-  
 метилбензамида отличается тем, что имеет:

(a) структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD),  
 по существу аналогичную представленной на Фиг. 9;

(b) структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с  
 характеристическими пиками 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;

или

(c) их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления форма I отличается  
 тем, что имеет по меньшей мере свойство (a) и свойство (b).

В некоторых вариантах осуществления форма I отличается  
 тем, что имеет структуру порошковой рентгеновской дифракции  
 (XRPD), по существу аналогичную представленной на Фиг. 9. В  
 некоторых вариантах осуществления форма I отличается тем, что  
 имеет структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с  
 характеристическими пиками 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.

В некоторых вариантах осуществления форму I получают из  
 диметилсульфоксида.

#### Форма J

В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-циано-5-  
 трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-  
 диазаспиро [3.4] окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид является  
 кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления 4-[7-(6-  
 циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-  
 диазаспиро [3.4] окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид представляет

собой форму J. Форма J 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида отличается тем, что имеет:

(a) структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу аналогичную представленной на Фиг. 10;

(b) структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характеристическими пиками 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) термограмму ДСК, по существу аналогичную представленной на Фиг. 18;

(d) термограмму термогравиметрического анализа (ТГА), по существу аналогичную представленной на Фиг. 18;

(e) термограмму ДСК с первой эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно  $104^\circ\text{C}$ , и второй эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно  $193^\circ\text{C}$ ;

или

(f) их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления форма J отличается тем, что имеет по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре или все пять свойств, выбранных из пунктов с (a) по (e).

В некоторых вариантах осуществления форма J отличается тем, что имеет структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу аналогичную представленной на Фиг. 10. В некоторых вариантах осуществления форма J отличается тем, что имеет структуру порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характеристическими пиками 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.

В некоторых вариантах осуществления форма J отличается тем, что имеет термограмму ДСК, по существу аналогичную представленной на Фиг. 18. В некоторых вариантах осуществления форма J отличается тем, что имеет термограмму термогравиметрического анализа (ТГА), по существу аналогичную представленной на Фиг. 18. В некоторых вариантах осуществления форма J отличается тем, что имеет термограмму ДСК с эндотермой,

имеющей температуру начала приблизительно 104°C. В некоторых вариантах осуществления форма J отличается тем, что имеет термограмму ДСК с первой эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно 104°C, и второй эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно 193°C.

В некоторых вариантах осуществления форму J получают из смеси ацетона и воды. В некоторых вариантах осуществления форма J представляет собой сольват. В некоторых вариантах осуществления форма J представляет собой сольват ацетона.

#### Приготовление кристаллических форм

В некоторых примерах осуществления кристаллические формы 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида получают, как описано в примерах. Следует отметить, что растворители, значения температуры и другие условия проведения реакций, представленные в настоящем документе, могут меняться.

#### Подходящие растворители

Терапевтические агенты, которые можно вводить млекопитающим, таким как люди, необходимо готовить с соблюдением следующих нормативных требований. Такие регулируемые государством нормативные требования называют правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP). Требования GMP определяют допустимые уровни примесей в активных терапевтических агентах, например, количество остаточного растворителя в конечном продукте. Предпочтительными растворителями являются те, которые подходят для применения на объектах GMP и отвечают требованиям правил техники безопасности на производстве. Категории растворителей приводятся, например, в International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (ноябрь, 2005).

Растворители подразделяются на три класса. Растворители 1 класса токсичны, и их следует избегать. Растворители 2 класса представляют собой растворители, применение которых при

производстве терапевтического агента следует ограничить. Растворители 3 класса обладают низким потенциалом токсичности и создают меньше рисков для здоровья людей. Данные по растворителям 3 класса указывают на то, что они менее токсичны в острых или краткосрочных исследованиях и дают отрицательный результат в исследованиях генотоксичности.

Растворители 1 класса, которых следует избегать, включают в себя: бензол; тетрахлорметан; 1,2-дихлорэтан; 1,1-дихлорэтен; и 1,1,1-трихлорэтан.

Примеры растворителей 2 класса включают в себя: ацетонитрил, хлорбензол, хлороформ, циклогексан, 1,2-дихлорэтен, дихлорметан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилацетамид, N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, 2-этоксиэтанол, этиленгликоль, формамид, гексан, метанол, 2-метоксиэтанол, метилбутилкетон, метилциклогексан, N-метилпирролидин, нитрометан, пиридин, сульфолан, тетралин, толуол, 1,1,2-трихлорэтен и ксилол.

Растворители 3 класса с низкой токсичностью включают в себя: уксусную кислоту, ацетон, анизол, 1-бутанол, 2-бутанол, бутилацетат, трет-бутилметилловый эфир (МТВЕ), кумол, диметилсульфоксид, этанол, этилацетат, этиловый эфир, этилформиат, муравьиную кислоту, гептан, изобутилацетат, изопропилацетат, метилацетат, 3-метил-1-бутанол, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, 2-метил-1-пропанол, пентан, 1-пентанол, 1-пропанол, 2-пропанол, пропилацетат и тетрагидрофуран.

В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид, включают в себя остаточное количество органического(их) растворителя(ей). В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид, включают в себя обнаруживаемое количество органического(их) растворителя(ей). В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-

ил) -8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро [3.4] окт-5-ил] -2-фтор-N-метилбензамид, включают в себя остаточное количество растворителя 3 класса. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой растворитель 3 класса. В некоторых вариантах осуществления растворитель 3 класса выбирают из группы, состоящей из уксусной кислоты, ацетона, анизола, 1-бутанола, 2-бутанола, бутилацетата, трет-бутилметилового эфира, кумола, диметилсульфоксида, этанола, этилацетата, этилового эфира, этилформиата, муравьиной кислоты, гептана, изобутилацетата, изопропилацетата, метилацетата, 3-метил-1-бутанола, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, 2-метил-1-пропанола, пентана, 1-пентанола, 1-пропанола, 2-пропанола, пропилацетата и тетрагидрофурана. В некоторых вариантах осуществления растворитель 3 класса представляет собой этанол.

Способы и композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя применение кристаллических форм 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил) -8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро [3.4] окт-5-ил] -2-фтор-N-метилбензамида. Кроме того, кристаллические формы 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил) -8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро [3.4] окт-5-ил] -2-фтор-N-метилбензамида, описанные в настоящем документе, могут существовать в несольватированной, а также сольватированной форме в фармацевтически приемлемых растворителях, таких как, например, вода, этанол и т.п.

#### Определения

При применении в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к таким материалам, как носитель, разбавитель, стабилизатор, диспергирующий агент, суспендирующий агент, загуститель и т.п., которые позволяют переработку фармацевтического компонента (API) в форму, подходящую для введения млекопитающему. В одном аспекте млекопитающим является человек. Фармацевтически приемлемыми эксципиентами называют вещества, которые не оказывают существенного снижающего воздействия на желательную биологическую активность или желательные свойства композиции

(т.е. АРІ) и сравнительно нетоксичны, т.е. материал вводится пациенту, не вызывая нежелательных биологических эффектов или без взаимодействия, приводящего к разрушению любого из компонентов, входящих в состав композиции.

«Активный фармацевтический компонент» или АРІ относится к композиции, которая обладает желательной биологической активностью или желательными свойствами. В некоторых вариантах осуществления АРІ представляет собой 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид. В некоторых вариантах осуществления АРІ представляет собой кристаллический 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид. В некоторых вариантах осуществления АРІ имеет чистоту более 90%, более 95%, более 96%, более 97%, более 98%, более 98% или более 99%.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, загустители, эксципиенты и т.п. Фармацевтическая композиция способствует введению соединения млекопитающему.

Введение комбинации агентов, которое применяется в настоящем документе, включает в себя введение описанных агентов в одной композиции или в форме комбинированной терапии, при которой один или более агентов вводятся отдельно по меньшей мере от одного другого агента.

«Обнаруживаемое количество» относится к количеству, которое можно измерить с использованием стандартных аналитических способов (например, ионная хроматография, масс-спектрометрия, ЯМР, ВЭЖХ, газовая хроматография, элементный анализ, ИК-спектроскопия, атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно связанной плазмой, USP<231>способ II и т.п.) (ICH guidances, Q2A Text on Validation of Analytical Procedures (март, 1995 г.) и Q2B Validation of Analytical Procedures:

Methodology (ноябрь, 1996 г.)).

При применении в настоящем документе термин «приемлемый» в отношении состава, композиции или компонента означает отсутствие стабильного неблагоприятного воздействия на общее состояние здоровья получающего лечение субъекта.

При применении в настоящем документе термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к достаточному количеству вводимого агента, которое будет обеспечивать некоторое ослабление одного или более симптомов заболевания или состояния, в отношении которых проводится лечение. Результатом может быть уменьшение и/или ослабление признаков, симптомов или причин заболевания, или же любое другое желательное изменение в биологической системе. Например, «эффективным количеством» для терапевтических применений является такое количество соединения, содержащего композицию, как описано в настоящем документе, которое необходимо для достижения существенного ослабления симптомов заболевания. Например, термин «терапевтически эффективное количество» включает в себя профилактически эффективное количество. Эффективное количество будет выбираться на основании конкретного пациента и степени тяжести заболевания. Следует понимать, что «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» меняется в зависимости от субъекта из-за различий в метаболизме лекарственного средства, возраста, массы тела, общего состояния здоровья субъекта, состояния, в отношении которого проводится лечение, степени тяжести состояния, в отношении которого проводится лечение, и субъективной оценки назначающего врача. В одном варианте осуществления соответствующее «эффективное» количество в каждом отдельном случае определяется с использованием таких методик, как исследование с увеличением дозы.

При применении в настоящем документе термины «усиливать» или «усиление» означают увеличение или пролонгацию активности или продолжительности желательного эффекта. Таким образом, в отношении усиления эффекта терапевтических агентов термин «усиление» относится к способности увеличивать или

пролонгировать либо активность, либо продолжительность эффекта воздействия других терапевтических агентов на систему. При применении в настоящем документе термин «усиливающее эффективное количество» относится к количеству, достаточному для усиления эффекта воздействия другого терапевтического агента в желательной системе.

Термины «набор» и «готовое изделие» используются как синонимы.

При применении в настоящем документе термин «модулировать» означает взаимодействие с мишенью, как прямое, так и опосредованное, чтобы изменить активность мишени, включая, только в качестве примера, повышение активности мишени, ингибирование активности мишени, ограничение активности мишени или прохождение активности мишени.

При применении в настоящем документе термин «модулятор» относится к молекуле, которая вступает либо в прямое, либо в опосредованное взаимодействие с мишенью. Взаимодействия включают в себя, без ограничений, взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, разлагающей молекулы, модулятора миграции AR, ингибитора связывания AR с ДНК. В некоторых вариантах осуществления модулятор является антагонистом. В некоторых вариантах осуществления модулятор является обратным агонистом, разлагающей молекулой, модулятором миграции AR и/или ингибитором связывания ДНК.

При применении в настоящем документе термин «антагонист» относится к агенту в форме малой молекулы, который связывается с ядерным гормональным рецептором и затем снижает индуцированную агонистом транскрипционную активность ядерного гормонального рецептора.

При применении в настоящем документе термин «агонист» относится к агенту в форме малой молекулы, который связывается с ядерным гормональным рецептором и затем увеличивает транскрипционную активность ядерного гормонального рецептора в отсутствие известного агониста.

При применении в настоящем документе термин «обратный

агонист» относится к агенту в форме малой молекулы, который связывается с ядерным гормональным рецептором и затем снижает базальный уровень транскрипционной активности ядерного гормонального рецептора, который наблюдается в отсутствие известного агониста.

При применении в настоящем документе термин «разлагающая молекула» относится к агенту в форме малой молекулы, который связывается с ядерным гормональным рецептором и затем снижает уровни устойчивого состояния белка указанного рецептора.

При применении в настоящем документе термин «модулятор миграции AR» относится к агенту в форме малой молекулы, который связывается с ядерным гормональным рецептором и затем изменяет нормальное субклеточное местоположение рецептора, таким образом, воздействуя на его функцию и передачу сигнала.

При применении в настоящем документе термин «ингибитор связывания ДНК» относится к агенту в форме малой молекулы, который связывается с ядерным гормональным рецептором и затем препятствует связыванию ДНК с рецептором, таким образом, воздействуя на его функцию и передачу сигнала.

Термин «селективный» в отношении андрогенных рецепторов означает, что композиция предпочтительным образом связывается с андрогенными рецепторами по отношению к другим ядерным рецепторам. В некоторых вариантах осуществления селективный модулятор андрогенных рецепторов предпочтительно связывается с андрогенными рецепторами и проявляет незначительную или нулевую аффинность по отношению к другим ядерным рецепторам.

При применении в настоящем документе термин «рак» относится к аномальному росту клеток, которые склонны к неконтролируемой пролиферации, а в некоторых случаях – к метастазированию (распространению).

Термин «субъект» или «пациент» относится к млекопитающим. В одном аспекте млекопитающим является человек. В другом аспекте под млекопитающим подразумевается не являющийся человеком примат, такой как шимпанзе и другие виды человекообразных или иных обезьян. В одном аспекте млекопитающее представляет собой сельскохозяйственное животное,

такое как крупный рогатый скот, лошадь, овца, коза или свинья. В одном аспекте млекопитающее представляет собой домашнее животное, такое как кролик, собака или кошка. В другом аспекте млекопитающее представляет собой лабораторное животное, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки и т.п.

При применении в настоящем документе термины «лечить», «назначать лечение» или «лечение» включают в себя ослабление, смягчение или облегчение по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, профилактику дополнительных симптомов, подавление заболевания или состояния, например, прекращение развития заболевания или состояния, облегчение течения заболевания или состояния, регрессию заболевания или состояния, облегчение общего самочувствия, вызванного заболеванием или состоянием, или же устранение симптомов заболевания или состояния в рамках профилактики и/или терапии.

#### Фармацевтические композиции/составы

Фармацевтические композиции составляют стандартным способом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, причем они содержат эксципиенты и вспомогательные вещества, которые способствуют превращению активных соединений в препараты, которые применяются в фармацевтике. Подходящие методики, носители и эксципиенты включают в себя те, что описаны, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19-е изд. (Easton, Pa: Mack Publishing Company, 1995 г.); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975 г.; Liberman, H.A. и под ред. Lachman, L., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 г.; и *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7-е изд. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999 г.), которые полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

В некоторых вариантах осуществления кристаллический 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид составлен для перорального введения млекопитающему. В некоторых вариантах осуществления кристаллический 4-[7-(6-циано-5-

трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-  
диазаспиро [3.4] окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид составлен в  
пероральной дозированной форме. В некоторых вариантах  
осуществления кристаллический 4-[7-(6-циано-5-  
трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-  
диазаспиро [3.4] окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид составлен в  
твердой пероральной дозированной форме. В некоторых вариантах  
осуществления кристаллический 4-[7-(6-циано-5-  
трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-  
диазаспиро [3.4] окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид составлен в  
форме таблетки, порошка, пилюли, капсулы и т.п. для  
перорального приема млекопитающим.

Рассматриваемые фармацевтические композиции обеспечивают  
терапевтически эффективное количество 4-[7-(6-циано-5-  
трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-  
диазаспиро [3.4] окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида, что позволяет  
вводить препарат, например, один раз в сутки, два раза в сутки,  
три раза в сутки и т.п. В одном аспекте фармацевтические  
композиции обеспечивают эффективное количество 4-[7-(6-циано-5-  
трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-  
диазаспиро [3.4] окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида, что позволяет  
вводить дозу один раз в сутки.

#### Количества дозы

В некоторых вариантах осуществления количество 4-[7-(6-  
циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-  
диазаспиро [3.4] окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в  
фармацевтических композициях составляет от приблизительно 0,3  
мг до приблизительно 1,5 г на дозу, от приблизительно 0,3 мг до  
приблизительно 1 г на дозу, от приблизительно 1 мг до  
приблизительно 1 г на дозу.

В одном варианте осуществления количество 4-[7-(6-циано-5-  
трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-  
диазаспиро [3.4] окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в  
фармацевтических композициях составляет приблизительно 1 мг на  
дозу, приблизительно 5 мг на дозу, приблизительно 10 мг на  
дозу, приблизительно 15 мг на дозу, приблизительно 30 мг на

дозу, приблизительно 45 мг на дозу, приблизительно 60 мг на дозу, приблизительно 100 мг на дозу, приблизительно 150 мг на дозу, приблизительно 200 мг на дозу, приблизительно 300 мг на дозу, приблизительно 400 мг на дозу, приблизительно 500 мг на дозу, приблизительно 600 мг на дозу или приблизительно 1000 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления количество 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в фармацевтических композициях составляет приблизительно 30 мг на дозу. В некоторых других вариантах осуществления количество 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в фармацевтических композициях составляет приблизительно 60 мг на дозу.

В целом дозы, применяемые для лечения взрослого человека, как правило, находятся в диапазоне 0,01-5 000 мг в сутки. В одном аспекте дозы, применяемые для лечения взрослого человека, составляют от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления дозы, применяемые для лечения взрослого человека, составляют приблизительно 240 мг в сутки. В одном варианте осуществления желательную дозу удобно применять в виде одной дозы или разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или через соответствующие промежутки времени, например, в виде двух, трех, четырех или более частых доз в сутки.

В одном варианте осуществления ежедневные дозы, подходящие для 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида, составляют от приблизительно 0,01 до приблизительно 20 мг/кг на массу тела. В других вариантах осуществления ежедневные дозы или количество активного вещества в дозированной форме расположены ниже или выше указанных в настоящем документе диапазонов.

#### Способы дозировки и схемы лечения

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, включающие в себя 4-[7-(6-циано-5-

трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид, описанный в настоящем документе, вводятся для профилактического и/или терапевтического лечения. В терапевтических сферах применения композиции вводятся пациенту, который уже страдает от заболевания или состояния, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного устранения по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления количества, эффективные для данного применения, зависят от степени тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, массы тела и ответной реакции на лекарственные средства и/или субъективной оценки лечащего врача.

В профилактических сферах применения композиции, содержащие 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид, описанный в настоящем документе, вводятся пациенту, подверженному или иным образом связанному с риском конкретного заболевания, расстройства или состояния. Такое количество определяется как «профилактически эффективное количество или доза». При таком применении точные количества также зависят от состояния здоровья пациента, массы тела и т.п. При введении пациенту эффективные количества для данного применения будут зависеть от степени тяжести и течения заболевания, расстройства или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента и ответной реакции на лекарственные средства, а также субъективной оценки лечащего врача.

В некоторых вариантах осуществления введение композиций, соединений или лекарственных средств, описанных в настоящем документе, включает в себя постоянное введение. В некоторых вариантах осуществления постоянное введение включает в себя введение в течение продолжительного периода времени, включая, например, в течение жизни пациента, чтобы облегчить или иным образом контролировать или ограничивать симптомы заболевания или состояния пациента. В некоторых вариантах осуществления постоянное введение включает в себя ежедневное введение.

В некоторых вариантах осуществления введение композиций, соединений или лекарственных средств, описанных в настоящем документе, проводится непрерывно. В альтернативных вариантах осуществления доза вводимого лекарственного средства временно снижается или временно приостанавливается на определенный период времени (т.е. «отдых от лекарственного средства»). Продолжительность отдыха от лекарственного средства меняется от 2 суток до 1 года, включая, только в качестве примера, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 10 суток, 12 суток, 15 суток, 20 суток, 28 суток, 35 суток, 50 суток, 70 суток, 100 суток, 120 суток, 150 суток, 180 суток, 200 суток, 250 суток, 280 суток, 300 суток, 320 суток, 350 суток и 365 суток. Снижение дозы в течение отдыха от лекарственного средства составляет от 10% до 100%, включая, только в качестве примера, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%.

После улучшения состояния здоровья пациента при необходимости вводится поддерживающая доза. Затем в конкретных вариантах осуществления доза или периодичность введения, или оба элемента, снижаются в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется более благоприятное течение заболевания, расстройства или состояния. Однако в некоторых вариантах осуществления в случае рецидива симптомов пациенту требуется периодическое лечение на долгосрочной основе.

Количество заданного агента, который соответствует такому количеству, меняется в зависимости от таких факторов, как конкретная композиция, статуса заболевания и его степени тяжести, характеристик (например, масса тела, пол) требующего лечения субъекта или субъекта, но, тем не менее, может определяться в соответствии с конкретными обстоятельствами, связанными с данным случаем, включая, например, конкретный вводимый агент, способ введения, состояние, в отношении которого проводится лечение, и пациента или субъекта, который получает лечение.

#### Комбинированные способы лечения

В некоторых случаях целесообразно вводить 4-[7-(6-циано-5-

трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид в комбинации с другим терапевтическим агентом.

В одном варианте осуществления композиции и способы, описанные в настоящем документе, также применяются вместе с другими терапевтическими реагентами, которые выбирают на основе их конкретной практической полезности при том состоянии, в отношении которого проводится лечение. В целом композиции, описанные в настоящем документе, и другие агенты, в тех вариантах осуществления, где используется комбинационная терапия, необязательно должны вводиться в одной и той же фармацевтической композиции и по причине различных физических и химических характеристик вводятся различными способами. В одном варианте осуществления исходное введение осуществляется в соответствии с установленными протоколами, а затем, исходя из наблюдаемых эффектов, проводится дополнительная модификация дозы, способов введения и времени введения.

В различных вариантах осуществления соединения вводят совместно (например, одновременно, по существу одновременно или в рамках одного и того же протокола лечения) или последовательно в зависимости от природы заболевания, состояния пациента и конкретного выбора применяемых соединений. В некоторых вариантах осуществления определение очередности введения и число повторений введения каждого терапевтического агента во время применения протокола лечения опираются на оценку заболевания, в отношении которого проводится лечение, и состояние пациента.

В случае комбинационной терапии, описанной в настоящем документе, дозы одновременно вводимых соединений могут меняться в зависимости от второго применяемого лекарственного средства, от конкретного применяемого лекарственного средства, от заболевания или состояния, в отношении которого проводится лечение, и т.п.

Отдельные соединения таких комбинаций вводят либо последовательно, либо одновременно в отдельных или комбинированных фармацевтических составах. В одном варианте

осуществления отдельные соединения будут вводить одновременно в комбинированном фармацевтическом составе. Соответствующие дозы известных терапевтических агентов будут оцениваться специалистами в данной области.

Указанные в настоящем документе комбинации удобно применять в форме фармацевтических композиций вместе с фармацевтически приемлемым(ыми) разбавителем(ями) или носителем(ями).

#### Наборы/готовые изделия

В настоящем документе также описаны наборы/готовые изделия для применения в терапевтических способах, описанных в настоящем документе. Такие наборы включают в себя носитель, упаковку, или контейнер, которые необязательно разделены для приема одной или более доз фармацевтической композиции, содержащей 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида для применения в способе, описанном в настоящем документе. Представленные в настоящем документе наборы содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы для применения при упаковке фармацевтической продукции включают в себя, без ограничений, описанные, например, в патенте США № 5323907. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают в себя, без ограничений, блистерные упаковки, флаконы, пробирки, пакеты, контейнеры и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного состава и предполагаемого способа введения и лечения. В настоящем изобретении предположен широкий набор составов соединений и композиций, представленных в настоящем документе, а также различные варианты лечения любого заболевания, расстройства или состояния, которые могут излечиваться при лечении антагонистом AR.

Например, контейнер(ы) включает(ют) в себя 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно в композиции или в комбинации с другим агентом, как описано в настоящем документе. Такие наборы необязательно включают в себя

идентифицирующее описание или этикетку, или инструкции относительно их применения в способах, описанных в настоящем документе.

Как правило, набор включает в себя этикетки с перечислением содержимого и/или инструкциями по употреблению и листовки-вкладыши с инструкциями по применению. Как правило, также прилагается набор инструкций.

В одном варианте осуществления этикетка находится на контейнере или прилагается к нему. В одном варианте осуществления этикетка наносится на контейнер, при этом буквы, цифры или другие символы, образующие этикетку, закрепляются, формуются или вытравливаются на самом контейнере; этикетка прилагается к контейнеру, если она расположена в углублении или носителе, в которых также находится контейнер, например, в качестве листовки-вставки. В одном варианте осуществления этикетку применяют, для указания, содержимого, которое необходимо применить для конкретного терапевтического приложения. Этикетка также содержит указания по применению содержимого, например, в способах, представленных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции поставляются в блоке или диспенсере, который содержит одну или более единичную дозированную форму, содержащую композицию, описанную в настоящем документе. Блок, например, состоит из металлизированной или полимерной пленки, как например, блистерный блок. В одном варианте осуществления к блоку или диспенсеру прилагаются инструкции по введению. В одном варианте осуществления к блоку или диспенсеру также прилагается уведомление, касающееся контейнера, в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов, причем уведомление отражает разрешение ведомства на применение данной формы лекарственного средства для медицинского или ветеринарного введения. Такое уведомление, например, представляет собой маркировку, утвержденную Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных

средств США для рецептурных лекарственных средств или вставка о разрешении использования продукта. В одном варианте осуществления также составляют соединения, содержащие композиции, описанные в настоящем документе, в совместимом фармацевтическом носителе, которые затем помещают в соответствующий контейнер и маркируются как для лечения указанного состояния.

#### ПРИМЕРЫ

Следующие компоненты, составы, способы и процедуры практического применения способов, описанных в настоящем документе, соответствуют представленному выше описанию. В представленных ниже процедурах в подробностях изложены не имеющие ограничительного характера варианты осуществления составов, которые включают в себя 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, а также их фармакокинетические профили и фармакодинамические эффекты. Только в качестве примера, 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид необязательно получают в соответствии с описанием в заявке на патент США 12/294881, заявке на патент США 12/450423 или в соответствии с описанием, представленным в настоящем документе.

Пример 1. Приготовление кристаллической формы 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида

#### Форма А

2 объема этанола добавляли к аморфному 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду (180 мг). Через 6 суток материал фильтровали. Образец помещали в печь при 35°C и давлении приблизительно 4,0 кПа (40 мбар) и выдерживали один час. В соответствии с результатами анализа ТГА, ДСК, GVS и <sup>1</sup>H ЯМР было подтверждено, что выделенный материал представляет

собой сольват этанола. В жестких условиях (60°C при <2,7 кПа (20 мм рт. ст.) в течение 8 суток) форма А теряла этанол, но структура XRPD материала оставалась неизменной.

В альтернативном варианте осуществления THF (1 объем), DCM (1 объем), ацетон (1 объем), этанол (1 объем), метанол (1 объем), нитрометан (1 объем), вода (1 объем+обработка ультразвуком), смесь THF-вода (1 объем) или смесь диоксан-вода (1 объем) добавляли приблизительно к 65 мг аморфного 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида. Минимальное количество растворителя добавляли только для увлажнения материала (визуально это означало размягчение аморфного твердого вещества, называемое просадкой). Образцы выдерживали во флаконах с завинчивающимися крышками в условиях окружающей среды в течение 3 суток. Крышки на образцах без осаждения приоткрывали, чтобы позволить медленное выпаривание растворителя. Через сутки данные образцы помещали в камеру для созревания, в которой каждые 4 часа происходило переключение между комнатной температурой и 50°C. Выделили твердый материал. Исследования монокристаллов с помощью XRD формы А (полученной из метанола) подтвердили, что форма А представляет собой неупорядоченную, сольватированную, гидратированную кристаллическую форму и, следовательно, представляет группу изоструктурных сольватов.

#### Форма В

10 объемов воды добавляли к кристаллическому 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду (форма А; 500 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 18 часов при 55°C. Твердое вещество охлаждали до комнатной температуры. Образец фильтровали и промывали 5 объемами воды. Твердое вещество сушили в печи при 40°C и давлении приблизительно 5,5 кПа (55 мбар) в течение 24 часов.

В альтернативном варианте осуществления 5 объемов этилацетата добавляли к аморфному 4-[7-(6-циано-5-

трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду (250 мг) и полученный раствор помещали в камеру созревания (с переключением между комнатной температурой и 50°C каждые 4 часа) на 5 суток. Твердое вещество не отделяли и добавляли порциями аморфный 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид, до тех пор, пока не появлялся осадок. Раствор оставляли при комнатной температуре, чтобы позволить медленное выпаривание раствора. Через 6 суток твердое вещество отделяли и сушили в печи при 35°C и давлении приблизительно 4,0 кПа (40 мбар) в течение часа.

В другом варианте осуществления приблизительно 10 мг кристаллического 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид (форма А) переносили во флакон для ВЭЖХ. Раствор готовили постепенным добавлением к материалу ТВМЕ (400 мкл) или толуола (800 мкл). После каждого последовательного добавления 200 мкл флакон встряхивали при 50°C, чтобы ускорить растворение. После получения прозрачного раствора флакон оставляли при комнатной температуре с проколотой иглой мембраной, чтобы позволить медленное выпаривание растворителя. Через 2 недели из толуола получали кубические кристаллы, которые анализировали с помощью рентгеновской дифракции монокристаллов (SCXRD) (см. пример 4). Установили кристаллическую структуру и выяснили, что форма представляла собой несольватированную кристаллическую форму (форма В).

В другом варианте осуществления толуол (2 объема), изопропилацетат (2 объема) или МЕК (1 объем) добавляли приблизительно к 65 мг аморфного 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензида. Минимальное количество растворителя добавляли только для увлажнения материала (визуально это означало размягчение аморфного твердого вещества, называемое просадкой). Образцы выдерживали

во флаконах с завинчивающимися крышками в условиях окружающей среды в течение 3 суток. Крышки на образцах без осаждения приоткрывали, чтобы позволить медленное выпаривание растворителя. Через сутки данные образцы помещали в камеру для созревания, в которой каждые 4 часа происходило переключение между комнатной температурой и 50°C. Выделили твердый материал.

#### Форма С

4 объема изопропанола добавляли к аморфному 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду (160 мг). Через 6 суток материал фильтровали. Образец помещали в печь при 35°C и давлении приблизительно 4,0 кПа (40 мбар) и выдерживали один час.

В альтернативном варианте осуществления анизол (2 объема), IPA (1 объем) или смесь IPA-вода (1 объем) добавляли приблизительно к 65 мг аморфного 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида. Минимальное количество растворителя добавляли только для увлажнения материала (визуально это означало размягчение аморфного твердого вещества, называемое просадкой). Образцы выдерживали во флаконах с завинчивающимися крышками в условиях окружающей среды в течение 3 суток. Крышки на образцах без осаждения приоткрывали, чтобы позволить медленное выпаривание растворителя. Через сутки данные образцы помещали в камеру для созревания, в которой каждые 4 часа происходило переключение между комнатной температурой и 50°C. Выделили твердый материал.

#### Форма D

5 объемов МТВЕ добавляли к аморфному 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду (200 мг) и полученную смесь помещали в камеру для созревания (с переключением между комнатной температурой и 50°C каждые 4 часа) на 5 суток. Полученное твердое вещество фильтровали и сушили в печи при 35°C и давлении приблизительно 4,0 кПа (40

мбар) в течение часа.

В альтернативном варианте осуществления МТВЕ (2 объема) добавляли приблизительно к 65 мг аморфного 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида. Минимальное количество растворителя добавляли только для увлажнения материала (визуально это означало размягчение аморфного твердого вещества, называемое просадкой). Образец выдерживали во флаконе с завинчивающейся крышкой в условиях окружающей среды в течение 3 суток. При отсутствии осаждения в образце крышку приоткрывали, чтобы позволить медленное выпаривание растворителя. Через сутки данный образец помещали в камеру для созревания, в которой каждые 4 часа происходило переключение между комнатной температурой и 50°C. Выделили твердый материал.

#### Форма Е

DMSO (1 объем) добавляли приблизительно к 65 мг аморфного 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида. Минимальное количество растворителя добавляли только для увлажнения материала (визуально это означало размягчение аморфного твердого вещества, называемое просадкой). Образец выдерживали во флаконе с завинчивающейся крышкой в условиях окружающей среды в течение 3 суток. При отсутствии осаждения в образце крышку приоткрывали, чтобы позволить медленное выпаривание растворителя. Через сутки данный образец помещали в камеру для созревания, в которой каждые 4 часа происходило переключение между комнатной температурой и 50°C. Выделили твердый материал.

#### Форма F

Смесь ацетон/вода (1 объем) добавляли приблизительно к 65 мг аморфного 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида. Минимальное количество растворителя добавляли только для увлажнения материала (визуально это означало размягчение аморфного твердого вещества, называемое просадкой). Образец выдерживали во флаконе с завинчивающейся крышкой в условиях

окружающей среды в течение 3 суток. При отсутствии осаждения в образце крышку приоткрывали, чтобы позволить медленное выпаривание растворителя. Через сутки данный образец помещали в камеру для созревания, в которой каждые 4 часа происходило переключение между комнатной температурой и 50°C. Выделили твердый материал.

В условиях окружающей среды форма F переходила в форму A в течение месяца.

#### Форма G

4 объема 2-метоксиэтанола добавляли к аморфному 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду (160 мг). Через 6 суток материал фильтровали. Твердое вещество помещали в печь при 35°C и давлении приблизительно 4,0 кПа (40 мбар) и выдерживали один час.

В альтернативном варианте осуществления 2-метоксиэтанол (1 объем) добавляли приблизительно к 65 мг аморфного 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида. Минимальное количество растворителя добавляли только для увлажнения материала (визуально это означало размягчение аморфного твердого вещества, называемое просадкой). Образец выдерживали во флаконе с завинчивающейся крышкой в условиях окружающей среды в течение 3 суток. При отсутствии осаждения в образце крышку приоткрывали, чтобы позволить медленное выпаривание растворителя. Через сутки данный образец помещали в камеру для созревания, в которой каждые 4 часа происходило переключение между комнатной температурой и 50°C. Выделили твердый материал.

#### Форма H

Этилацетат (2 объема) добавляли приблизительно к 65 мг аморфного 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида. Минимальное количество растворителя добавляли только для увлажнения материала (визуально это означало размягчение аморфного твердого вещества, называемое просадкой). Образец

выдерживали во флаконе с завинчивающейся крышкой в условиях окружающей среды в течение 3 суток. При отсутствии осаждения в образце крышку приоткрывали, чтобы позволить медленное выпаривание растворителя. Через сутки данные образцы помещали в камеру для созревания, в которой каждые 4 часа происходило переключение между комнатной температурой и 50°C. Выделили твердый материал.

#### Форма I

2 объема DMSO добавляли к аморфному 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду (150 мг). Через 6 суток получали две массы материала - одна желтого цвета и другая белого цвета. Материал желтого цвета представлял собой форму E, а белый материал показывал новую структуру XRPD. Материал белого цвета обозначили как форму I.

#### Форма J

1,9 объема ацетона и 0,1 объема воды добавляли к аморфному 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду (200 мг). Крышку приоткрывали, и через 6 суток материал был полностью сухим. Полученный материал обозначили как форму J.

Пример 2. Приготовление аморфной формы 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида

10 объемов дихлорметана добавляли к кристаллическому 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамиду с последующей обработкой ультразвуком при 48°C до получения прозрачного раствора. Полученный раствор выпаривали на роторном испарителе в течение часа, что обеспечивало полную аморфизацию материала (что подтвердилось результатами XRPD анализа).

#### Пример 3. Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD)

Структуры порошковой рентгеновской дифрактометрии собирали на дифрактометре Bruker AXS C2 GADDS или Bruker AXS D8 Advance.

Bruker AXS C2 GADDS

Структуры порошковой рентгеновской дифрактометрии собирали на дифрактометре Bruker AXS C2 GADDS с излучением Cu Ka (40 кВ, 40 мА), автоматизированным столиком XYZ, лазерным видеомикроскопом для автоматической установки образца и двумерным плоским детектором HiStar. Рентгеновская оптика состоит из одного многослойного зеркала Гебеля с точечным коллиматором 0,3 мм. Дивергенция луча, т.е. эффективный размер рентгеновского луча на образце, составляла приблизительно 4 мм. Режим непрерывного сканирования  $\theta$ - $\theta$  использовали для анализа образца - расстояние до детектора составляло 20 см, что соответствует эффективному диапазону  $2\theta$  3,2-29,7°. Как правило, образец подвергали воздействию рентгеновского излучения в течение 120 секунд. Для регистрации данных применяли программу GADDS для WNT 4.1.16, данные анализировали и представляли с помощью программы Diffrac Plus EVA версии 9.0.0.2 или версии 13.0.0.2.

Образцы, которые анализировали в условиях окружающей среды, готовили на плоских пластинках, принимая полученный порошок без размалывания. Приблизительно 1-2 мг образца распределяли по предметному стеклу, слегка раздавливая, чтобы получить плоскую поверхность.

Образцы, анализировавшиеся в условиях, отличных от условий окружающей среды, помещали на кремниевую пластину со слоем теплопроводной композиции. Затем образец нагревали до соответствующей температуры со скоростью приблизительно  $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{мин}^{-1}$  и затем выдерживали в изотермических условиях приблизительно 1 минуту до начала регистрации данных.

#### Bruker AXS D8 Advance

Структуры порошковой рентгеновской дифрактометрии собирали на дифрактометре Bruker D8 с использованием излучения Cu Ka (40 кВ, 40 мА), гониометра  $\theta$ - $2\theta$  и при дивергенции V4 и с приемным щелевым коллиматором, с монохроматором Ge и детектором Lynxeye. Характеристики инструмента проверяли с помощью сертифицированного корундового стандарта (NIST 1976). Для регистрации данных применяли программу Diffrac Plus XRD

Commander версии 2.5.0, данные анализировали и представляли с помощью программы *Diffraс Plus* EVA версии 11.0.0.2 или версии 13.0.0.2. Образцы анализировали в условиях окружающей среды на плоских пластинках, для чего использовали порошок. Приблизительно 20 мг образца осторожно помещали в углубление, вырезанное в полированной кремниевой пластине с нулевым фоном (510). В ходе анализа образец поворачивали в его собственной плоскости. Ниже представлена подробная информация о параметрах сбора данных:

- угловой диапазон:  $2-42^{\circ}2\theta$ ;
- размер шага:  $0,05^{\circ}2\theta$ ;
- время регистрации:  $0,5 \text{ с} \cdot \text{шаг}^{-1}$ .

#### Форма А

Структура порошковой рентгеновской дифракции формы А представлена на Фиг. 1. Характеристические пики включают в себя  $4,8 \pm 0,1^{\circ}$  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.

#### Форма В

Структура порошковой рентгеновской дифракции формы В представлена на Фиг. 2. Характеристические пики включают в себя  $12,1 \pm 0,1^{\circ}$  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.

#### Форма С

Структура порошковой рентгеновской дифракции формы С представлена на Фиг. 3. Характеристические пики включают в себя  $4,3 \pm 0,1^{\circ}$  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.

#### Форма D

Структура порошковой рентгеновской дифракции формы D представлена на Фиг. 4. Характеристические пики включают в себя  $6,3 \pm 0,1^{\circ}$  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.

#### Форма Е

Структура порошковой рентгеновской дифракции формы Е

представлена на Фиг. 5. Характеристические пики включают в себя  $7,2\pm 0,1^\circ$  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. В XRPD с переменной температурой регистрировался переход из формы E в форму A, а затем в форму B.

#### Форма F

Структура порошковой рентгеновской дифракции формы F представлена на Фиг. 6. Характеристические пики включают в себя  $4,6\pm 0,1^\circ$  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.

#### Форма G

Структура порошковой рентгеновской дифракции формы G представлена на Фиг. 7. Характеристические пики включают в себя  $7,0\pm 0,1^\circ$  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.

#### Форма H

Структура порошковой рентгеновской дифракции формы H представлена на Фиг. 8. Характеристические пики включают в себя  $8,0\pm 0,1^\circ$  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.

#### Форма I

Структура порошковой рентгеновской дифракции формы I представлена на Фиг. 9. Характеристические пики включают в себя  $7,7\pm 0,1^\circ$  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.

#### Форма J

Структура порошковой рентгеновской дифракции формы J представлена на Фиг. 10. Характеристические пики включают в себя  $8,6\pm 0,1^\circ$  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.

#### Пример 4. Рентгеновская дифракция монокристалла (SCXRD)

Данные рентгеновской дифракции монокристалла собирали на дифрактометре Oxford Diffraction Supernova Dual Source, Cu at Zero, Atlas CCD с устройством охлаждения Oxford Cryosystems

Cryostream/Cobra. Данные собирали с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha/\text{MoK}\alpha$ . Структуры, как правило, восстанавливали с помощью программ SHELXS или SHELXD и подгоняли с помощью программы SHELXL из пакета программного обеспечения Bruker AXS SHELXTL. Если не указано иное, атомы водорода, связанные с атомами углерода, помещали, исходя из геометрических соображений, и проводили подгонку с переменным параметром изотропного смещения. Атомы водорода, связанные с гетероатомом, размещали по результатам минимизации разницы Фурье-синтеза и подгонку проводили со свободно плавающим параметром изотропного смещения.

#### Форма А

Параметры элементарной ячейки для формы А приблизительно равны следующим при температуре приблизительно  $-173^\circ\text{C}$ :

Таблица 1

Структура монокристалла формы А

Молекулярная формула	$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_1$				
Молекулярная масса	485,5				
Кристаллическая система	Орторомбическая				
Пространственная группа	$P2(1)2(1)2$	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>				
мк	0,207 мм <sup>-1</sup>				
Источник, $\lambda$	Mo-K(alpha), 0,71073 Å				
$F(000)$	2016				
T	100(2) K				
Кристалл	Бесцветный блок, 0,25×0,2×0,1 мм				
Данные обрезали до	0,80 Å				
$\theta_{\text{макс}}$	26,37°				
Завершенность	99,4%				
Рефлексы	67442				

Уникальные рефлексy	9 056
$R_{int}$	0,0425

Решение для структуры получали прямыми способами, обработкой по методу наименьших квадратов в полноматричном приближении по  $F^2$  с взвешиванием  $w^{-1} = \sigma^2 (F_o^2) + (0,1070P)^2 + (6,5000P)$ , где  $P = (F_o^2 + 2F_c^2) / 3$ , параметрами анизотропного смещения, эмпирической коррекцией поглощения с использованием сферических гармоник, реализованных в алгоритме масштабирования SCALE3 ABSPACK. Конечный  $wR^2 = \{ \Sigma [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [w(F_o^2)^2]^{1/2} \} = 0,1814$  для всех данных, стандартный  $R_1 = 0,0652$  по значениям  $F$  для 7570 рефлексов с  $F_o > 4\sigma(F_o)$ ,  $S = 1,005$  для всех данных и 642 параметров. Конечный  $\Delta/\sigma$  (макс) 0,004,  $\Delta/\sigma$  (ср), 0,000. Конечная разностная карта между +1,158 и -0,443 е  $\text{\AA}^{-3}$ .

Расчетная XRPD, полученная из данных монокристалла формы А, совпадала с экспериментальной XRPD.

Анализ XRD монокристалла подтвердил, что форма А представляет собой неупорядоченную, сольватированную, гидратированную кристаллическую форму. Поскольку форма А получена из различных растворителей, можно сделать вывод о том, что форма А представляет группу изоструктурных сольватов.

Форма В

Параметры элементарной ячейки для формы В приблизительно равны следующим при температуре приблизительно  $-173^\circ\text{C}$ :

Таблица 2

Структура монокристалла формы В

Молекулярная формула	$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$				
Молекулярная масса	477,44				
Кристаллическая система	Моноклинная				
Пространственная группа	$P2_1/c$	$a$	17,7796(4) $\text{\AA}$	$\alpha$	$90^\circ$
		$b$	12,9832(3) $\text{\AA}$	$\beta$	100,897(2) $^\circ$

	<i>c</i>	18,4740(4) Å	$\gamma$	90°
V		4187,57(16) Å <sup>3</sup>		
Z		8		
<i>D<sub>c</sub></i>		1,515 г·см <sup>-1</sup>		
МК		0,22 мм <sup>-1</sup>		
Источник, $\lambda$		Mo-K(alpha), 0,71073 Å		
<i>F</i> (000)		1952		
<i>T</i>		100(2) К		
Кристалл		бесцветная призма, 0,23×0,20×0,05 мм, 0,3×0,3×0,2 мм		
Данные обрезали до		0,80 Å		
$\theta_{\text{макс}}$		26,37°		
Завершенность		99,6%		
Рефлексы		27616		
Уникальные рефлексы		8527		
<i>R<sub>int</sub></i>		0,0458		

Решение для структуры получали прямыми способами, обработкой по методу наименьших квадратов в полноматричном приближении по  $F^2$  с взвешиванием  $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0,0425P)^2 + (0,0000P)$ , где  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ , параметрами анизотропного смещения, эмпирической коррекцией поглощения с использованием сферических гармоник, реализованных в алгоритме масштабирования SCALE3 ABSPACK. Конечный  $wR^2 = \{ \Sigma [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [w(F_o^2)^2]^{1/2} \} = 0,0941$  для всех данных, стандартный  $R_1 = 0,0404$  по значениям  $F$  для 5767 рефлексов с  $F_o > 4\sigma(F_o)$ ,  $S = 1,005$  для всех данных и 613 параметров. Конечный  $\Delta/\sigma$  (макс) 0,001,  $\Delta/\sigma$  (ср), 0,000. Конечная разностная карта между +0,76 и -0,603 е Å<sup>-3</sup>.

Расчетная XRPD, полученная из данных монокристалла формы В, совпадала с экспериментальной XRPD.

Анализ XRD монокристалла подтвердил, что форма В является несольватированной.

Форма E

Параметры элементарной ячейки для формы E приблизительно равны следующим при температуре приблизительно  $-173^{\circ}\text{C}$ :

Таблица 3

Структура монокристалла формы E

Молекулярная формула	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$				
Молекулярная масса	555,57				
Кристаллическая система	Орторомбическая				
Пространственная группа	$Pna2_1$	$a$	8,43080(10) Å	$\alpha$	$90^{\circ}$
		$b$	17,1685(3) Å	$\beta$	$90^{\circ}$
		$c$	17,4276(3) Å	$\gamma$	$90^{\circ}$
$V$	2522,54(7) Å <sup>3</sup>				
$Z$	4				
$D_c$	1,463 г·см <sup>-1</sup>				
мк	2,504 мм <sup>-1</sup>				
Источник, $\lambda$	Cu $K\alpha$ , 1,54178Å				
$F(000)$	1144				
$T$	100(2) K				
Кристалл	бесцветная призма, 0,23×0,20×0,05 мм, 0,3×0,2×0,07 мм				
Данные обрезали до	0,80 Å				
$\theta_{\text{макс}}$	74,48°				
Завершенность	99,6%				
Рефлексы	11318				
Уникальные рефлексы	4424				
$R_{\text{int}}$	0,019				

Решение для структуры получали прямыми способами, обработкой по методу наименьших квадратов в полноматричном приближении по  $F^2$  с взвешиванием  $w$

$\sigma^2 = \sigma^2(F_o^2) + (0,1120P)^2 + (1,1000P)$ , где  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ , параметрами анизотропного смещения, эмпирической коррекцией поглощения с использованием сферических гармоник, реализованных в алгоритме масштабирования SCALE3 ABSPACK. Конечный  $wR^2 = \{\Sigma [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma [w(F_o^2)^2]^{1/2}\} = 0,1442$  для всех данных, стандартный  $R_1 = 0,0492$  по значениям  $F$  для 4257 рефлексов с  $F_o > 4\sigma(F_o)$ ,  $S = 1,01$  для всех данных и 342 параметров. Конечный  $\Delta/\sigma$  (макс) 0,000,  $\Delta/\sigma$  (ср), 0,000. Конечная разностная карта между +1,923 и -0,527 е  $\text{\AA}^{-3}$ .

Расчетная XRPD, полученная из данных монокристалла формы E, совпадала с экспериментальной XRPD.

Исследования XRD (SCXRD) монокристалла формы E подтвердили, что она представляла собой 1:1 сольват DMSO.

Форма G

Параметры элементарной ячейки для формы G приблизительно равны следующим при температуре приблизительно  $-173^\circ\text{C}$ :

Таблица 4

Структура монокристалла формы G

Молекулярная формула	$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$				
Молекулярная масса	553,53				
Кристаллическая система	Моноклинная				
Пространственная группа	Cc	a	18,613(2) $\text{\AA}$	$\alpha$	$90^\circ$
		b	16,9728(14) $\text{\AA}$	$\beta$	91,328(8) $^\circ$
		c	7,8214(7) $\text{\AA}$	$\gamma$	$90^\circ$
V	2470,2(4) $\text{\AA}^3$				
Z	4				
Dc	1,488 $\text{г} \cdot \text{см}^{-3}$				
мк	0,203 $\text{мм}^{-1}$				
Источник, $\lambda$	Mo-K(alpha), 0,71073 $\text{\AA}$				

$F(000)$	1144
$T$	100(2) K
Кристалл	бесцветная призма, 0,23×0,20×0,05 мм, 0,5×0,1×0,1 мм
Данные обрезали до	0,80 Å
$\theta_{\text{макс}}$	26,37°
Завершенность	99,6%
Рефлексы	11648
Уникальные рефлексы	4309
$R_{\text{int}}$	0,0565

Решение для структуры получали прямыми способами, обработкой по методу наименьших квадратов в полноматричном приближении по  $F^2$  с взвешиванием  $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0,0790P)^2 + (0,0000P)$ , где  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ , параметрами анизотропного смещения, эмпирической коррекцией поглощения с использованием сферических гармоник, реализованных в алгоритме масштабирования SCALE3 ABSPACK. Конечный  $wR^2 = \{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma[w(F_o^2)^2]^{1/2}\} = 0,114$  для всех данных, стандартный  $R_1 = 0,0442$  по значениям  $F$  для 3799 рефлексов с  $F_o > 4\sigma(F_o)$ ,  $S = 1,005$  для всех данных и 353 параметров. Конечный  $\Delta/\sigma$  (макс) 0,000,  $\Delta/\sigma$  (ср), 0,000. Конечная разностная карта между +0,502 и -0,401 е Å<sup>-3</sup>.

Расчетная XRPD, полученная из данных монокристалла формы G, совпадала с экспериментальной XRPD.

Исследования XRD (SCXRD) монокристалла формы G подтвердили, что она представляла собой 1:1 сольват 2-метоксиэтанола.

Пример 5. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) и термогравиметрический анализ (ТГА)

Данные ДСК собирали с помощью TA Instruments Q2000 или Mettler DSC 823e.

В некоторых случаях данные ДСК собирали с помощью TA Instruments Q2000, снабженного 50-позиционной системой

автоматической подачи образцов. Калибровку по теплоемкости проводили с использованием сапфира, а для калибровки по энергии и температуре применяли сертифицированный индий. Как правило, 0,5–3 мг каждого образца на алюминиевом поддоне с отверстием нагревали со скоростью  $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{мин}^{-1}$  от  $25^{\circ}\text{C}$  до  $350^{\circ}\text{C}$ . Над образцом поддерживали ток сухого азота со скоростью  $50\text{ мл}\cdot\text{мин}^{-1}$ . ДСК с модуляцией по температуре проводили с использованием исходной скорости нагрева  $2^{\circ}\text{C}\cdot\text{мин}^{-1}$  и параметров модуляции температуры  $\pm 0,2^{\circ}\text{C}\cdot\text{мин}^{-1}$  и 40 секунд. Для управления инструментом использовали программное обеспечение Advantage для Q Series версии 2.8.0.392 и Thermal Advantage версии 4.8.3, и данные анализировали с помощью Universal Analysis версии 4.3A.

В других случаях данные DSC собирали с использованием Mettler DSC 823e с 34-позиционной системой автоматической подачи образцов. Калибровку инструмента по энергии и температуре проводили по сертифицированному индию. Как правило, 0,5–3 мг каждого образца на алюминиевом поддоне с отверстием нагревали со скоростью  $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{мин}^{-1}$  от  $25^{\circ}\text{C}$  до  $350^{\circ}\text{C}$ . Над образцом поддерживали ток сухого азота со скоростью  $50\text{ мл}\cdot\text{мин}^{-1}$ . Для управления инструментом и анализа данных использовали программу STARe версии 9.20.

Данные ТГА собирали с помощью TA Instruments Q500 или Mettler TGA/SDTA 851e.

В некоторых случаях данные ТГА собирали с помощью TA Instruments Q500 TGA, снабженного 16-позиционной системой автоматической подачи образцов. Калибровку инструмента по температуре проводили с помощью сертифицированного сплава алюмель. Как правило, 5–30 мг каждого образца помещали в предварительно тарированный платиновый тигель и на алюминиевый поддон для ДСК, после чего нагревали при  $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{мин}^{-1}$  от комнатной температуры до  $350^{\circ}\text{C}$ . Над образцом поддерживали ток сухого азота со скоростью  $60\text{ мл}\cdot\text{мин}^{-1}$ . Для управления инструментом использовали программу Advantage для Q Series версии 2.8.0.392 и Thermal Advantage версии 4.8.3.

В других случаях данные ТГА собирали с использованием

Mettler TGA/SDTA 851e с 34-позиционной системой автоматической подачи образцов. Калибровку инструмента по температуре проводили с использованием сертифицированного индия. Как правило, 5–30 мг каждого образца помещали в предварительно взвешенный алюминиевый тигель и нагревали при  $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{мин}^{-1}$  от комнатной температуры до  $350^{\circ}\text{C}$ . Над образцом поддерживали ток сухого азота со скоростью  $50\text{ мл}\cdot\text{мин}^{-1}$ . Для управления инструментом и анализа данных использовали программу STARE версии 9.20.

#### Форма А

Анализ XRD монокристалла подтвердил, что форма А представляет собой неупорядоченную, сольватированную, гидратированную кристаллическую форму. Образец сольвата этанола демонстрировал эндотерму, имеющую температуру начала приблизительно  $108\text{--}120^{\circ}\text{C}$  и пик приблизительно при  $133\text{--}135^{\circ}\text{C}$ . Характерная термограмма ДСК представлена на Фиг. 19. В некоторых вариантах осуществления в экспериментах XRPD с переменной температурой было показано, что форма А становится аморфной при температуре выше приблизительно  $120^{\circ}\text{C}$  с последующей рекристаллизацией в форму В приблизительно при  $175^{\circ}\text{C}$ , которая затем расплавляется приблизительно при  $194^{\circ}\text{C}$ .

#### Форма В

Образец формы В анализировали с помощью ТГА и ДСК, и термограммы представлены на Фиг. 11. Результаты ТГА не показывали потерю массы выше температуры разложения, и результаты ДСК показывали резкую эндотерму плавления с температурой начала при приблизительно  $194^{\circ}\text{C}$ .

#### Форма С

Образец формы С (из изопропанола) анализировали с помощью ТГА и ДСК, и термограммы представлены на Фиг. 12. Наблюдали эндотерму с температурой начала приблизительно при  $118^{\circ}\text{C}$ . Также наблюдали незначительную эндотерму с температурой начала приблизительно при  $193^{\circ}\text{C}$ . Потеря массы, наблюдаемая в эксперименте ТГА, соответствовала температурному диапазону, в котором форма утрачивала кристалличность в соответствии с

данными XRPD с переменной температурой, что свидетельствует о том, что форма С была несольватированной. В соответствии с данными  $^1\text{H}$  ЯМР наблюдали 0,45 эквивалента изопропанола, а по потере массы в ТГА наблюдали 0,49 эквивалентов изопропанола. Полученная из изопропанола форма С представляет собой сольват изопропанола.

#### Форма D

Образец формы D анализировали ТГА и ДСК, и термограммы представлены на Фиг. 13. Наблюдали эндотерму с температурой начала приблизительно при  $122^\circ\text{C}$ . Также наблюдали меньшую по величине вторую эндотерму с температурой начала приблизительно  $192^\circ\text{C}$ .

Потеря массы, наблюдаемая в эксперименте ТГА, соответствовала температурному диапазону, в котором форма утрачивала кристалличность в соответствии с данными XRPD с переменной температурой, что свидетельствует о том, что форма D была несольватированной. В соответствии с  $^1\text{H}$  ЯМР наблюдали 0,26 эквивалента МТВЕ, а по потере массы в ТГА получали 0,26 эквивалента МТВЕ. Полученная из МТВЕ форма D представляла собой сольват МТВЕ.

#### Форма E

Образец формы E анализировали с помощью ТГА и ДСК, и термограммы представлены на Фиг. 14. Наблюдали основную эндотерму, имеющую температуру начала приблизительно  $116^\circ\text{C}$ . Также наблюдали сравнительно небольшую эндотерму, имеющую температуру начала приблизительно  $140^\circ\text{C}$ . При нагревании со скоростью  $10^\circ\text{C}/\text{мин}$  на поддоне ДСК наблюдали эндотерму при  $140^\circ\text{C}$ . В XRPD с переменной температурой регистрировался переход из формы E в форму А, а затем в форму В.

#### Форма F

Образец формы F анализировали с помощью ТГА и ДСК, и термограммы представлены на Фиг. 15. Наблюдали основную эндотерму, имеющую температуру начала приблизительно  $113^\circ\text{C}$ . Также наблюдали сравнительно небольшую эндотерму, имеющую температуру начала приблизительно  $193^\circ\text{C}$ .

#### Форма G

Образец формы G анализировали ТГА и ДСК, и термограммы представлены на Фиг. 16. Наблюдали основную эндотерму, имеющую температуру начала приблизительно при 101°C. Также наблюдали сравнительно небольшую эндотерму, имеющую температуру начала приблизительно 190°C.

#### Форма H

Образец формы H анализировали с помощью ТГА и ДСК, и термограммы представлены на Фиг. 17. В термограмме ТГА не отмечали потерю массы до температуры разложения. Термограмма ДСК демонстрировала резкую эндотерму плавления с температурой начала 173°C, а также относительно незначительную эндотерму с температурой начала 193°C. На основании данных наблюдений и спектра  $^1\text{H}$  ЯМР (т.е. существенные количества растворителя не наблюдали) можно сделать вывод о том, что форма H является несольватированной.

#### Форма J

Образец формы J анализировали с помощью ТГА и ДСК, и термограммы представлены на Фиг. 18. Наблюдали эндотерму, имеющую температуру начала приблизительно 104°C. Также наблюдали эндотерму, имеющую температуру начала приблизительно 193°C. Потеря массы, наблюдаемая в эксперименте ТГА, соответствовала температурному диапазону, в котором форма утрачивала кристалличность в соответствии с данными XRPD с переменной температурой, что свидетельствует о том, что форма J была несольватированной. В соответствии с данными  $^1\text{H}$  ЯМР регистрировали 0,45 эквивалента ацетона, а по потере массы в ТГА получали 0,46 эквивалента ацетона. Форма J, получаемая из смеси ацетон/вода, представляет собой сольват ацетона.

#### Пример 6. Гравиметрическая сорбция пара (GVS)

Изотермы сорбции получали с помощью анализатора поглощения влаги SMS DVS Intrinsic, управляемым программным контрольным обеспечением SMS Analysis Suite. Система управления инструмента обеспечивала контроль температуры образца на уровне 25°C. Влажностью управляли смешиванием потоков сухого и увлажненного

азота при полной скорости потока  $200 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1}$ . Относительную влажность измеряли калиброванным зондом Rotronic (динамический диапазон 10–100% относительной влажности), размещенным поблизости от образца. Изменение массы (релаксация массы) образца в зависимости от % относительной влажности постоянно отслеживалась по микровесам (точность  $\pm 0,005 \text{ мг}$ ).

Как правило, 5–20 мг образца помещали в тарированную сетчатую кювету из нержавеющей стали в условиях окружающей среды. Образец загружали и выгружали при 40% относительной влажности и  $25^\circ\text{C}$  (стандартные комнатные условия). Изотерму поглощения влаги регистрировали с использованием представленных ниже параметров (2 сканирования соответствуют 1 полному циклу). Стандартную изотерму регистрировали при  $25^\circ\text{C}$  с интервалами 10% относительной влажности в диапазоне 0,5–90% относительной влажности.

Таблица 5

Параметры способа для экспериментов с использованием SMS DVS  
Intrinsic

Параметры	Значения
Адсорбция, 1 сканирование	40–90
Десорбция/адсорбция, 2 сканирование	90–0, 0–40
Интервалы (% относительной влажности)	10
Число сканирований	4
Скорость потока ( $\text{мл} \cdot \text{мин}^{-1}$ )	200
Температура ( $^\circ\text{C}$ )	25
Стабильность ( $^\circ\text{C} \cdot \text{мин}^{-1}$ )	0,2
Время сорбции (часы)	6-часовой перерыв

После завершения образец извлекали и повторно анализировали XRPD.

Форма А

Сольваты формы А стабильны при  $40^\circ\text{C}$  и 75% относительной влажности по меньшей мере в течение недели.

#### Форма В

Изотермы GVS формы В при 25°C показали, что поглощение воды формой В при 90% относительной влажности составило менее 0,2%; следовательно, форма В не была гигроскопичной. Никаких изменений в структуре XRPD материала после анализа GVS не наблюдали, что свидетельствует о том, что форма В была стабильной в условиях GVS.

Никаких различий в структурах XRPD формы В до и после хранения при 25°C и 92% относительной влажности в течение 12 суток не наблюдали, что свидетельствует о том, что форма В в данных условиях была стабильной.

Форма В была стабильной при 40°C и 75% относительной влажности по меньшей мере в течение недели.

#### Форма С

Форма С была стабильной при 40°C и 75% относительной влажности по меньшей мере в течение недели.

#### Форма D

Форма D была стабильной при 40°C и 75% относительной влажности по меньшей мере в течение недели.

#### Форма Е

В условиях GVS форма Е переходила в форму А.

Образец формы Е выкладывали на предметное стекло и затем помещали в бокс, где поддерживали при 25°C и 92% относительной влажности. В данных условиях форма Е через неделю переводилась в форму А и небольшое количество формы В.

Форма Е переходила в форму А при 40°C и 75% относительной влажности в течение недели.

#### Форма F

Форма F переходила в форму А при 40°C и 75% относительной влажности в течение недели.

#### Форма G

Форма G была стабильной при 40°C и 75% относительной влажности по меньшей мере в течение недели.

#### Форма H

Форма Н была стабильной при 40°C и 75% относительной влажности по меньшей мере в течение недели.

Форма I

Образец формы I выкладывали на предметное стекло и затем помещали в бокс, где поддерживали при 25°C и 92% относительной влажности. При этих условиях форма I переходила в форму В в течение недели.

Форма J

Образец формы J выкладывали на предметное стекло и затем помещали в бокс, где поддерживали при 25°C и 92% относительной влажности. При этих условиях форма J переходила в форму В в течение недели.

#### Пример 7. Определение воды титрованием по Карлу Фишеру (KF)

Содержание воды в каждом образце измеряли на Mettler Toledo DL39 Coulometer с использованием реагента Hydranal Coulomat AG с продуванием аргоном. Навески твердых образцов вносили в сосуд на платиновом поддоне ТГА, который был закрыт мембраной SubaSeal, чтобы препятствовать попаданию воды. На каждое титрование расходовали приблизительно 10 мг образца, и определение воды проводили дважды.

В некоторых вариантах осуществления содержание воды в форме А составляло 2,5% (масс./масс.).

В некоторых вариантах осуществления содержание воды в форме С составляло 0,4% (масс./масс.).

В некоторых вариантах осуществления содержание воды в форме D составляло 0,3% (масс./масс.).

В некоторых вариантах осуществления содержание воды в форме J составляло 0,3% (масс./масс.).

#### Пример 8. Термодинамическая растворимость в воде

Растворимость в воде определяли посредством суспендирования достаточного количества композиции в воде, чтобы получить максимальную конечную концентрацию  $\geq 20$  мг·мл<sup>-1</sup> исходной свободной формы композиции. Суспензию уравнивали при 25°C в течение 24 часов, затем измеряли рН. Если не указано

иное, затем суспензию фильтровали через фильтр из стекловолокна С в 96-луночный планшет. Фильтрат разбавляли 101 раз. Для количественного определения использовали ВЭЖХ по отношению к стандартному раствору с концентрацией приблизительно  $0,1 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$  в DMSO. Вводили различные объемы стандарта, разбавленные и неразбавленные растворы образца. Растворимость рассчитывали по площадям пиков, определенным интегрированием пика при таком же времени удерживания, что и основной пик введенного стандарта.

Таблица 6

Параметры способа ВЭЖХ для измерений растворимости

Вид способа:	Обращенная фаза с градиентным элюированием		
Колонка:	Phenomenex Luna, C18 (2) 5 мкм 50×4,6 мм		
Температура колонки (°C):	25		
Стандартные инъекции (мкл):	1, 2, 3, 5, 7, 10		
Тестовые инъекции (мкл):	1, 2, 3, 10, 20, 50		
Детектирование: Длина волны, полоса поглощения (нм):	260,80		
Скорость потока ( $\text{мл} \cdot \text{мин}^{-1}$ ):	2		
Фаза А:	0,1% ТФА в воде		
Фаза В:	0,085% ТФА в ацетонитриле		
Временной график:	Время (мин)	%, Фаза А	%, Фаза 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

Анализ проводили с помощью хроматографической системы Agilent HP1100 series с детектором на основе диодной линейки с использованием программы ChemStation версии В.02.01-SR1.

## Результаты растворимости

Форма	Растворимость в воде (мг/мл)
А	0,01
В	0,004

Пример 9. Определение химической чистоты

Анализ чистоты проводили с помощью системы ВЭЖХ Agilent HP1100 series с детектором на основе диодной линейки с использованием программы ChemStation версии В.02.01-SR1.

Таблица 8

## Параметры способа ВЭЖХ для определения химической чистоты

Приготовление образца:	0,5 мг/мл в смеси ацетонитрил : вода 1:1 (если не указано иное)		
Колонка:	Supelco Ascentis Express C18, 100×4,6 мм, 2,7 мкм		
Температура колонки (°C):	25		
Инжекция (мкл):	5 (если не указано иное)		
Детектирование: Длина волны, полоса поглощения (нм):	255,90		
Скорость потока (мл·мин <sup>-1</sup> ):	2,0		
Фаза А:	0,1% ТФА в воде		
Фаза В:	0,085% ТФА в ацетонитриле		
Временной график:	Время (мин)	%, Фаза А	%, Фаза В
	0	95	5
	6	5	95
	6,2	95	5
	8	95	5

Было установлено, что чистота образцов 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида составляла более 95%. В некоторых вариантах осуществления было

установлено, что чистота 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида составляла более 95%, более 96%, более 97%, более 98% или более 99%.

Пример 10. Фармацевтическая композиция

Состав капсулы

В одном варианте осуществления составы капсулы с кристаллическим 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамидом для введения человеку готовили из следующих компонентов.

Таблица 9

Компоненты состава капсулы

Компонент	Функция	Количество на капсулу 4 размера	Количество на капсулу 1 размера
Кристаллический 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид	Активность	от 5 до 100 мг	от 50 до 500 мг
Гипромеллоза, USP	Оболочка капсулы	1 капсула	1 капсула

Способ получения кристаллического 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида в капсуле выглядит следующим образом. Взвешивают требуемое количество кристаллического 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида, добавляют в капсулу соответствующего размера и закрывают капсулу.

В некоторых вариантах осуществления капсулы хранят при 25°C в течение 48 часов.

Примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем

документе, носят иллюстративный характер, и различные модификации или изменения, предлагаемые специалистам в данной области, должны быть включены в объем настоящего описания. Как будет очевидно специалистам в данной области, конкретные компоненты, перечисленные выше в примерах, могут заменяться другими функционально эквивалентными компонентами, например, разбавителями, связывающими веществами, смазывающими веществами, наполнителями и т.п.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Кристаллическая форма А 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида или ее гидрат, сольват или сольватированный гидрат, которая характеризуется:

(а) структурой порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) с характеристическими пиками 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;

(b) параметрами элементарной ячейки, по существу равными следующим при  $-173^\circ\text{C}$ :

Кристаллическая система	Орторомбическая				
Пространственная группа	<i>P2(1)2(1)2</i>	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				
<i>D<sub>c</sub></i>	1,446 г·см <sup>-1</sup>				

2. Кристаллическая форма А по п. 1, которая характеризуется структурой порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу аналогичную представленной на Фиг. 1.

3. Кристаллическая форма А по п. 1, которая имеет параметры элементарной ячейки, по существу равными следующим при  $-173^\circ\text{C}$ :

Кристаллическая система	Орторомбическая				
Пространственная группа	<i>P2(1)2(1)2</i>	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				
<i>D<sub>c</sub></i>	1,446 г·см <sup>-1</sup>				

4. Кристаллическая форма А по п. 1, которая

характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с эндотермой, имеющей температуру начала приблизительно 108–120°C и пик при приблизительно 133–135°C.

5. Кристаллическая форма А по п. 1, которая характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), которая по существу аналогична представленной на Фиг. 19.

6. Кристаллическая форма А по п. 1, которая характеризуется свойствами (а) и (b).

7. Кристаллическая форма А по п.1, которая получена из этанола, тетрагидрофурана (ТНФ), дихлорметана, ацетона, метанола, нитрометана, воды, смеси ТНФ-вода или смеси диоксан-вода.

8. Кристаллическая форма А по п.1, которая получена из этанола.

9. Кристаллическая форма А по п.1, которая представляет собой сольват.

10. Кристаллическая форма А по п.9, которая представляет собой сольват этанола.

11. Кристаллическая форма А по п.1, которая представляет собой гидрат.

12. Кристаллическая форма А по п.1, которая представляет собой сольватированный гидрат.

13. Фармацевтическая композиция для лечения заболеваний или состояний, связанных с активностью андрогенных рецепторов, содержащая 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый эксципиент, где 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид в композиции представляет собой кристаллическую форму А по любому из п.п.1-12.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, где композиция выполнена в форме для перорального введения млекопитающему.

15. Фармацевтическая композиция по п. 14, где композиция

выполнена в твердой дозированной пероральной форме.

16. Фармацевтическая композиция по п.13, которая содержит от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 1000 мг кристаллической формы А 4-[7-(6-циано-5-трифторметилпиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]окт-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамида.

17. Фармацевтическая композиция по п.13, где заболевание или состояние, связанное с активностью андрогенных рецепторов, представляет собой рак простаты.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, где рак простаты представляет собой гормон-чувствительный рак простаты или гормон-резистентный рак простаты.

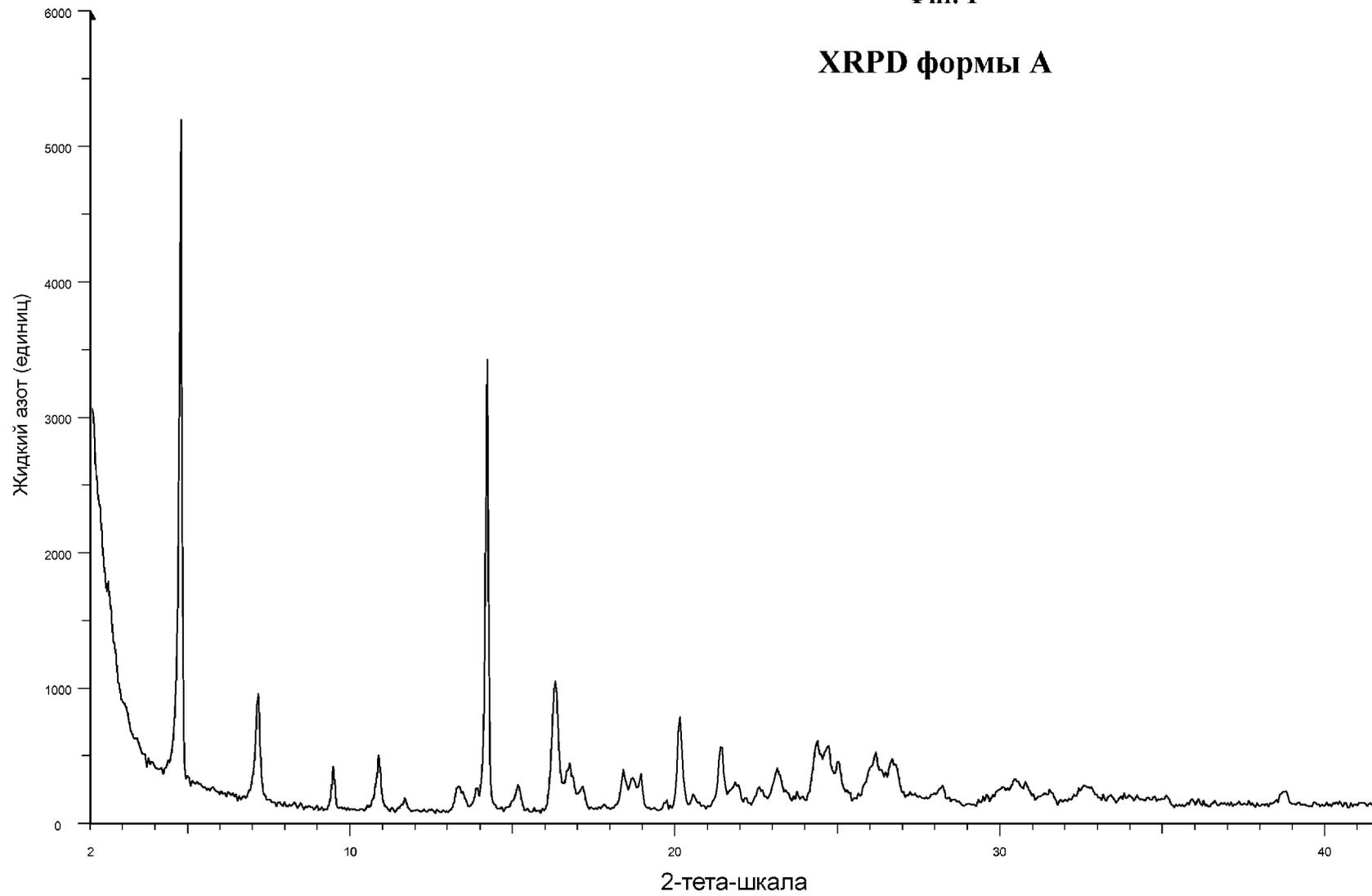
19. Фармацевтическая композиция по п.13, где фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой фармацевтически приемлемый носитель или фармацевтически приемлемый разбавитель.

20. Применение фармацевтической композиции по п.13 в производстве лекарственного средства для лечения рака простаты у млекопитающего.

21. Применение по п. 20, где рак простаты представляет собой гормон-чувствительный рак простаты или гормон-резистентный рак простаты.

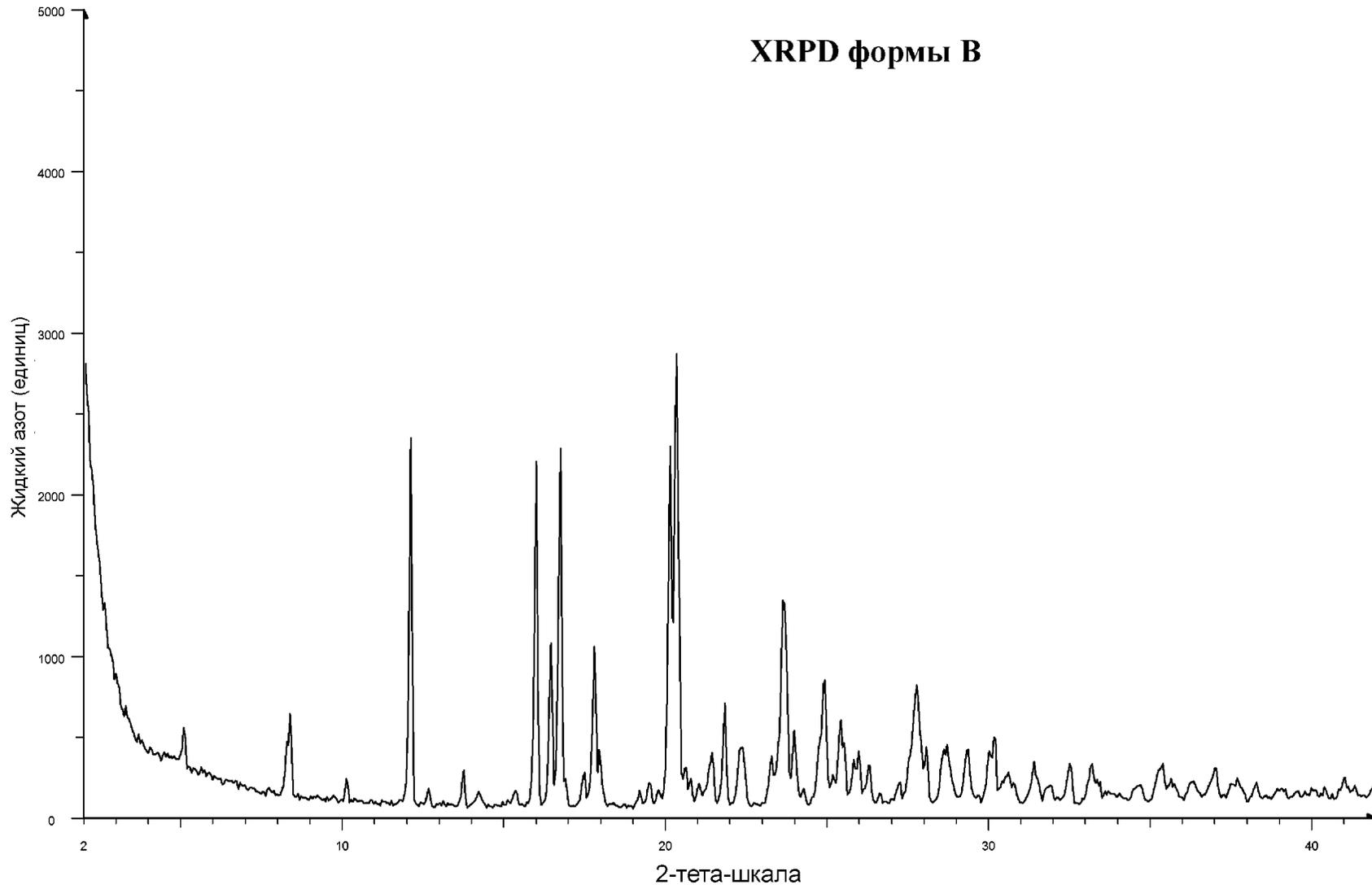
По доверенности

**Фиг. 1**  
**XRPD форми А**



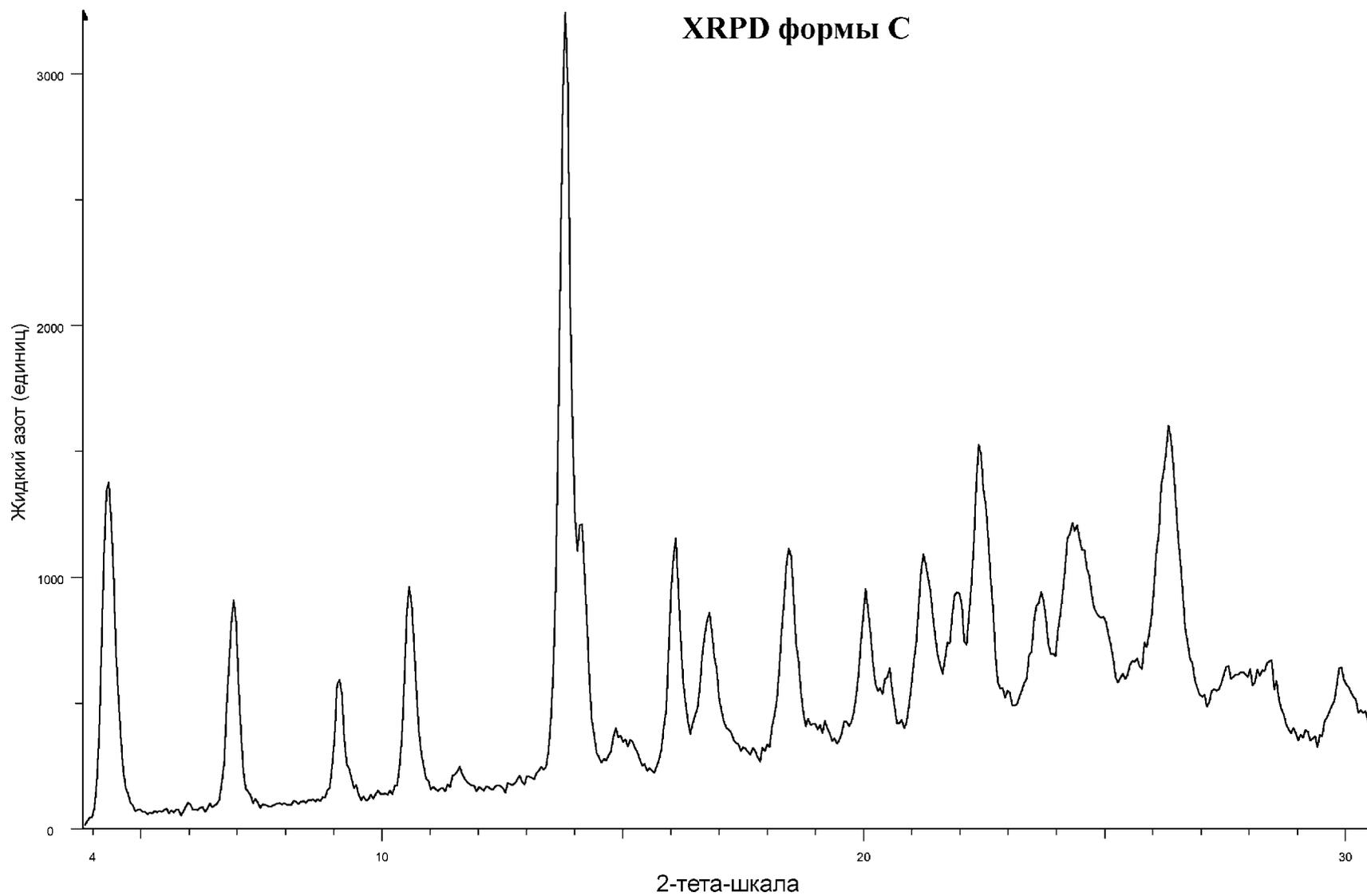
Фиг. 2

ХРРД форми В



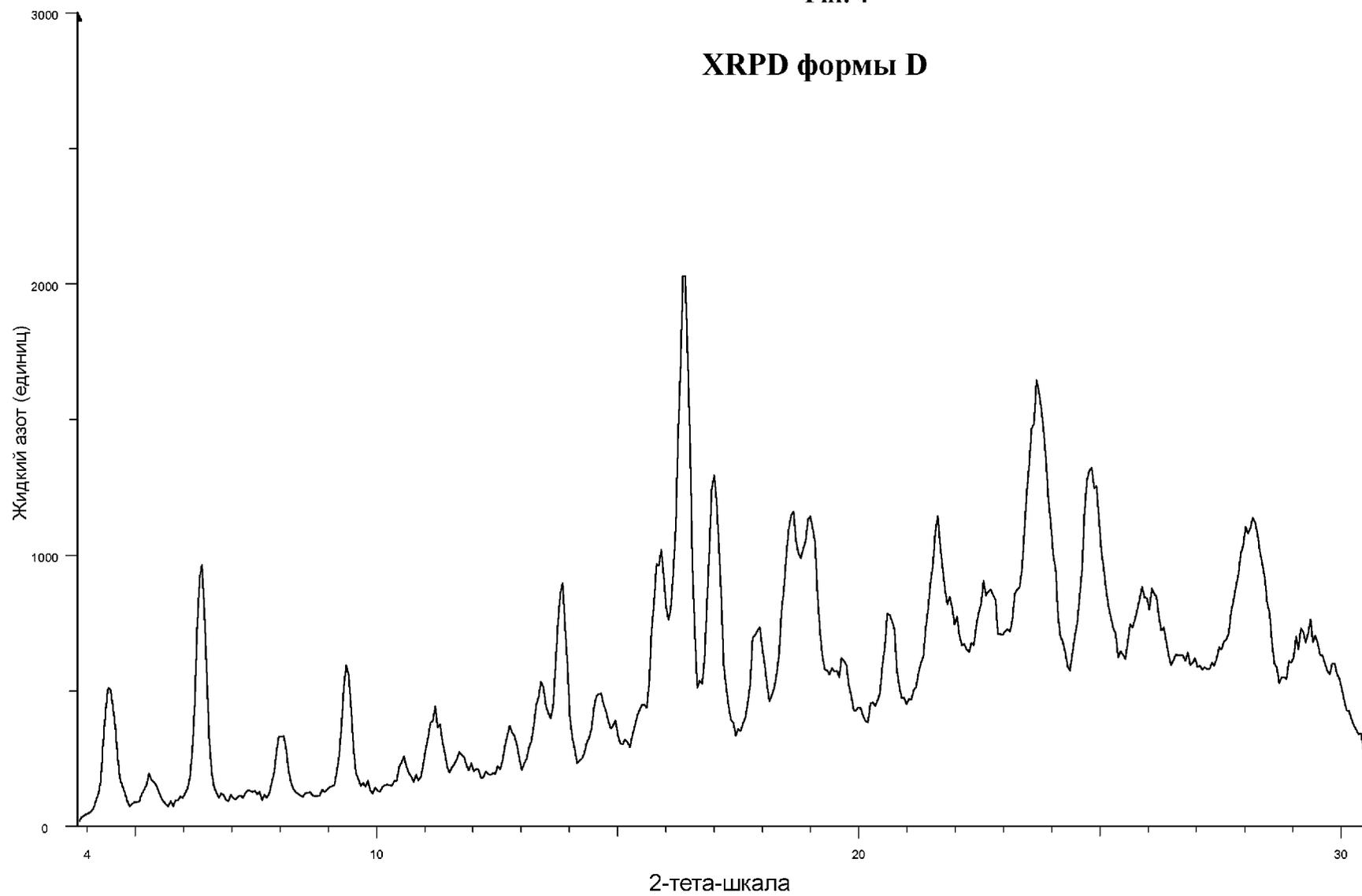
Фиг. 3

ХРРД формы С



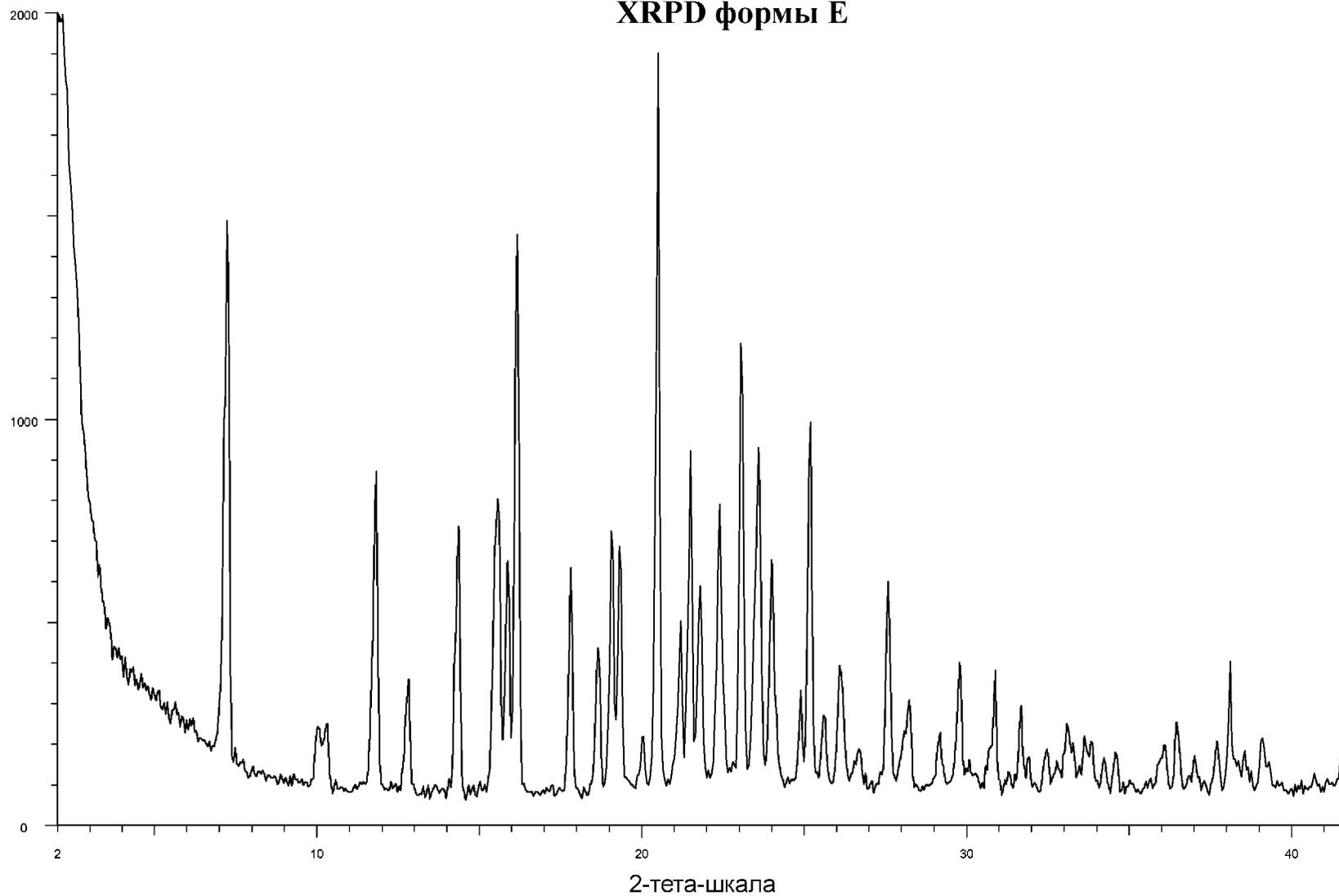
Фиг. 4

ХРРД формы D



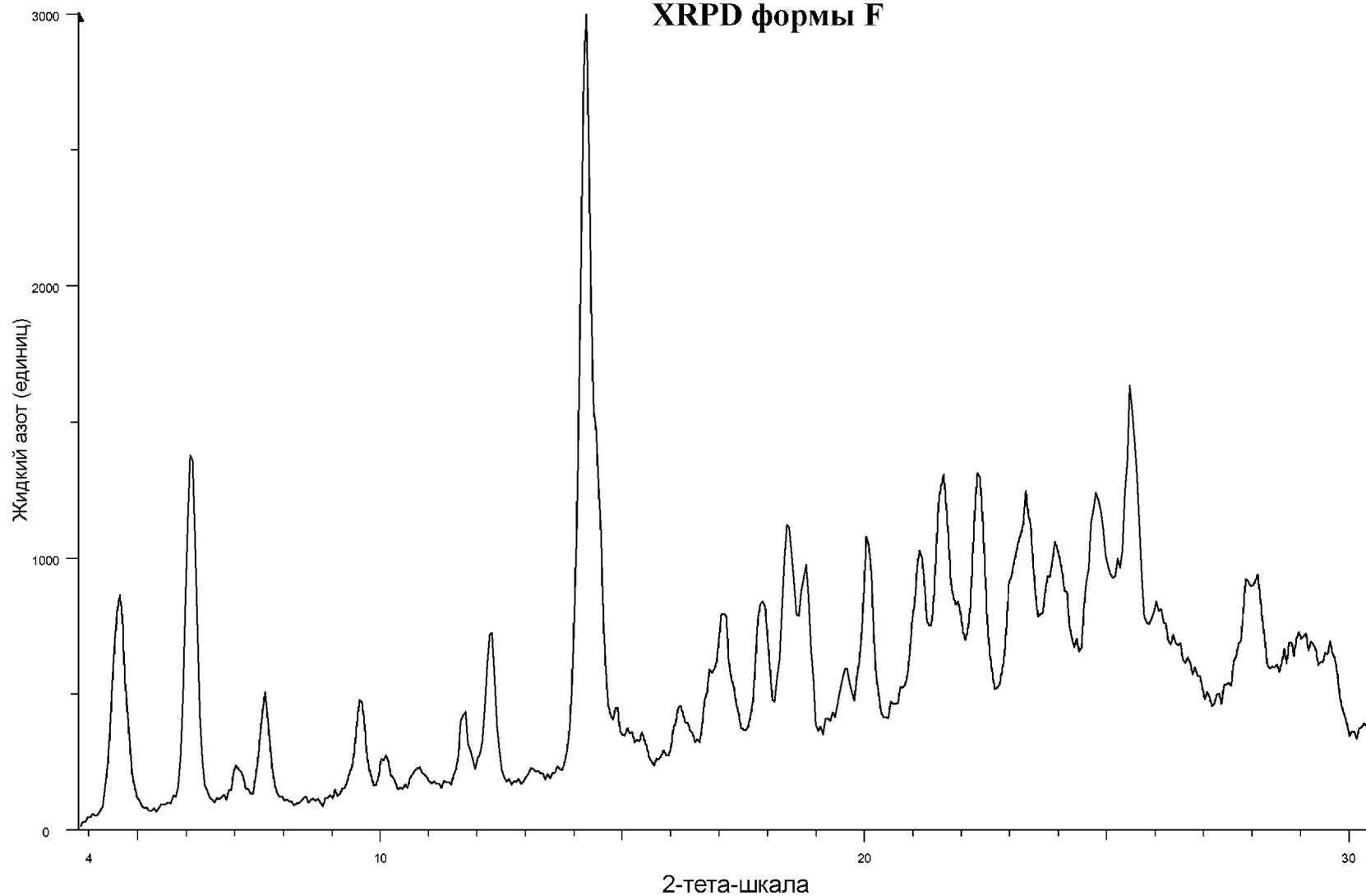
Фиг. 5

ХРРД формы Е



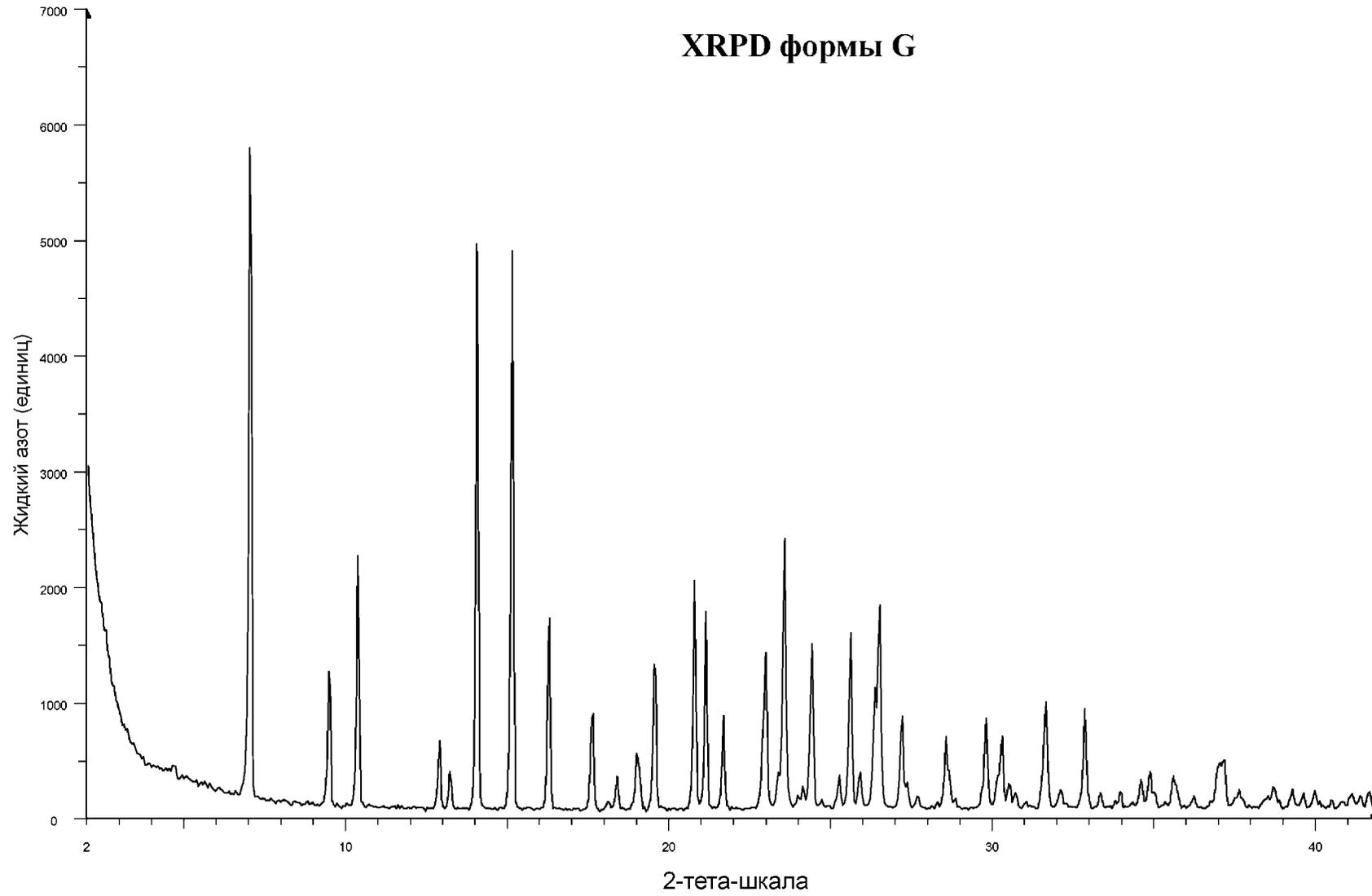
Фиг. 6

ХРРД форми F



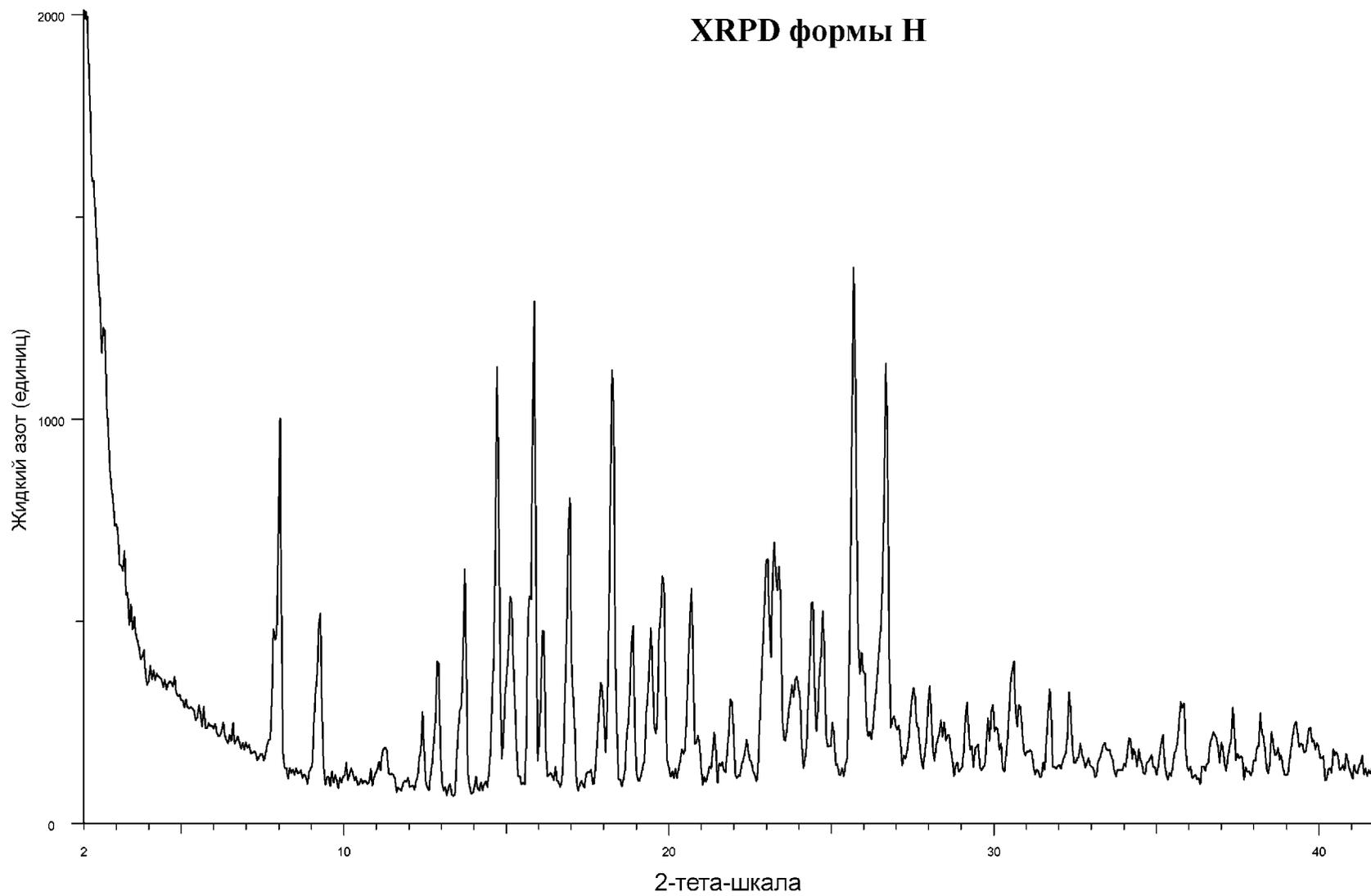
Фиг. 7

ХРРД формы G



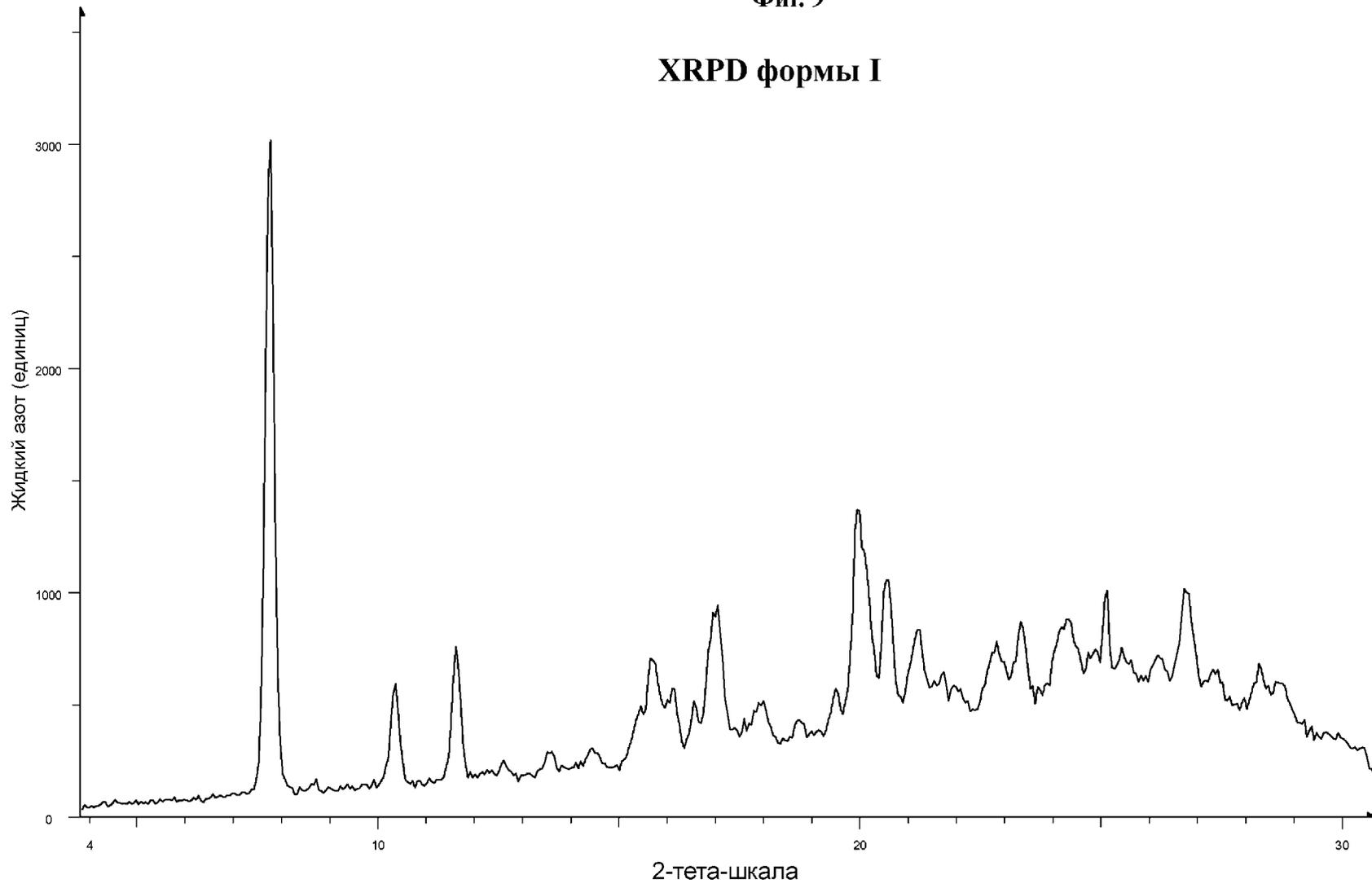
Фиг. 8

ХРРД форми Н



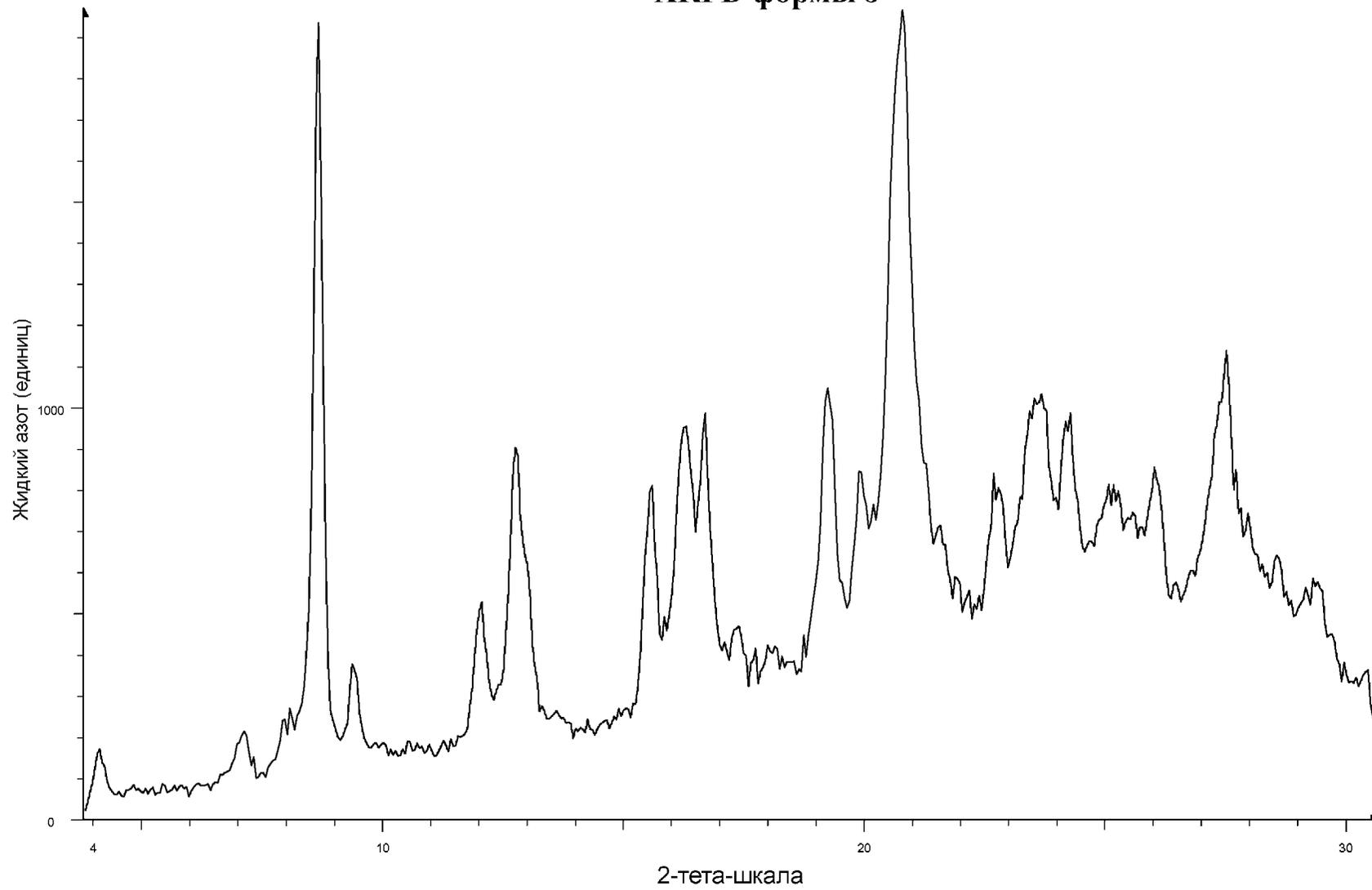
Фиг. 9

ХRPD форми I



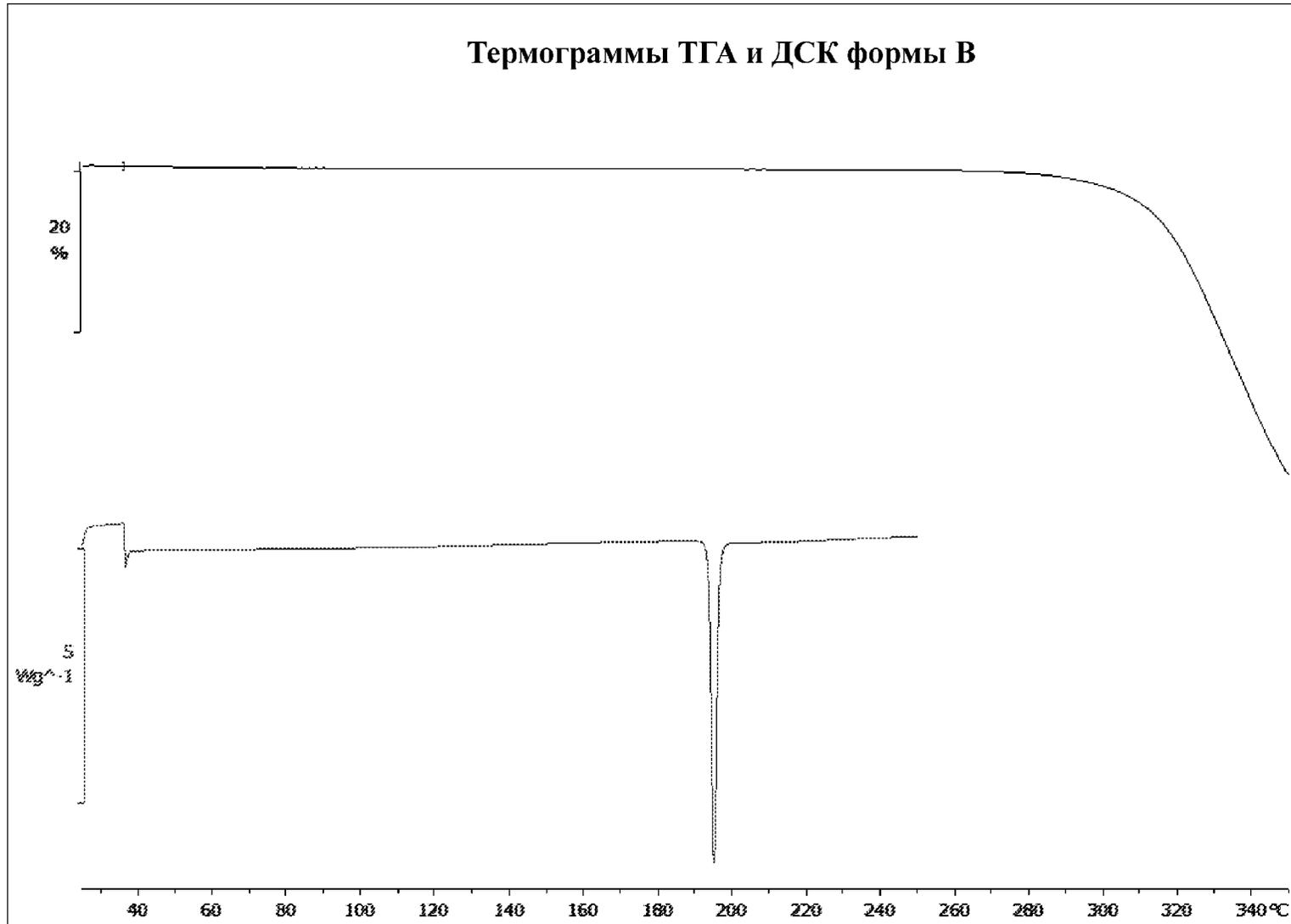
Фиг. 10

ХРРД форми J



Фиг. 11

^ЭКЗО

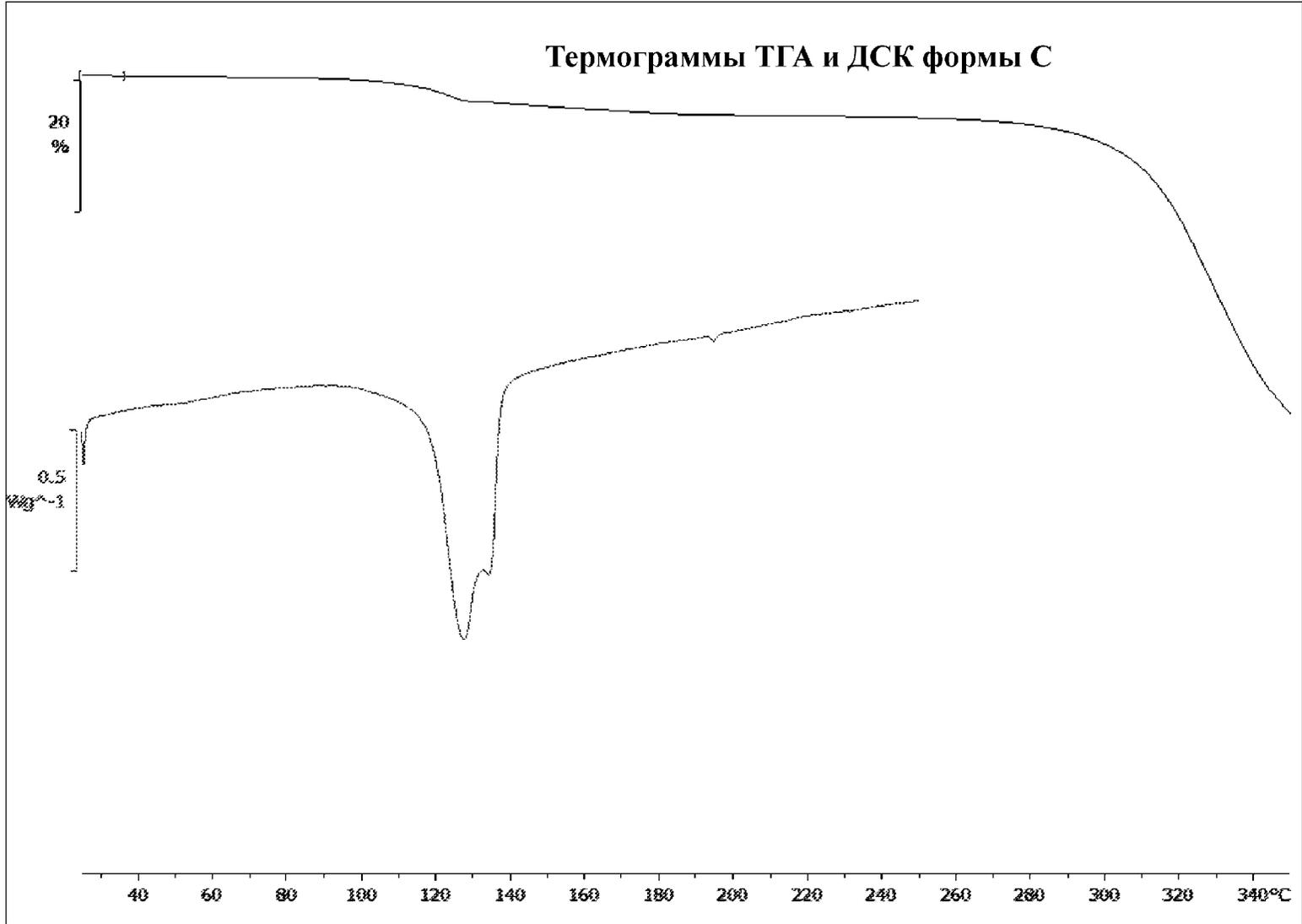


Lab: LabUser

STAR<sup>®</sup> SW 9.20

Фиг. 12

^ЭКЗО

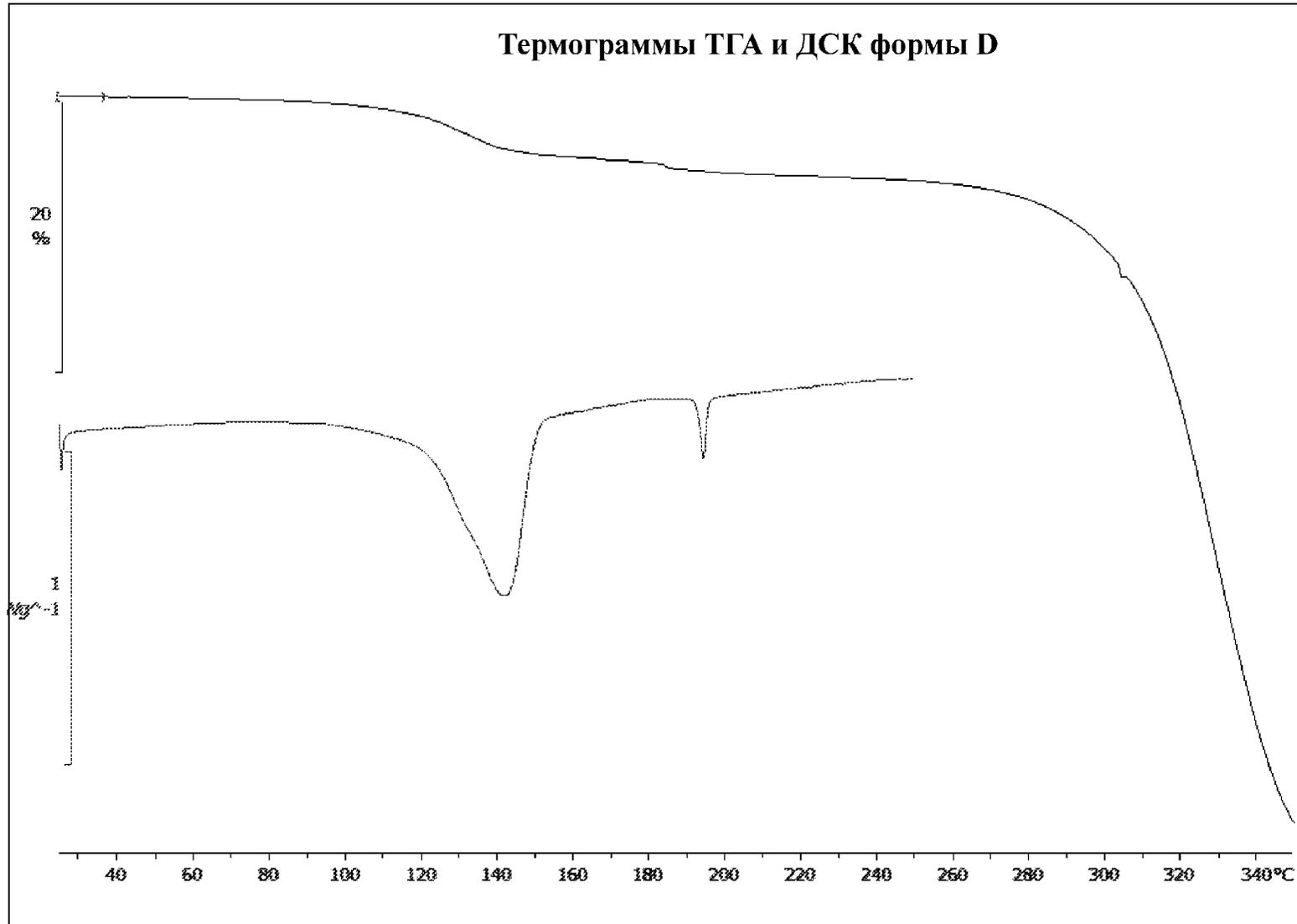


Lab: LabUser

STAR<sup>®</sup> SW 9.20

Фиг. 13

^ЭК30

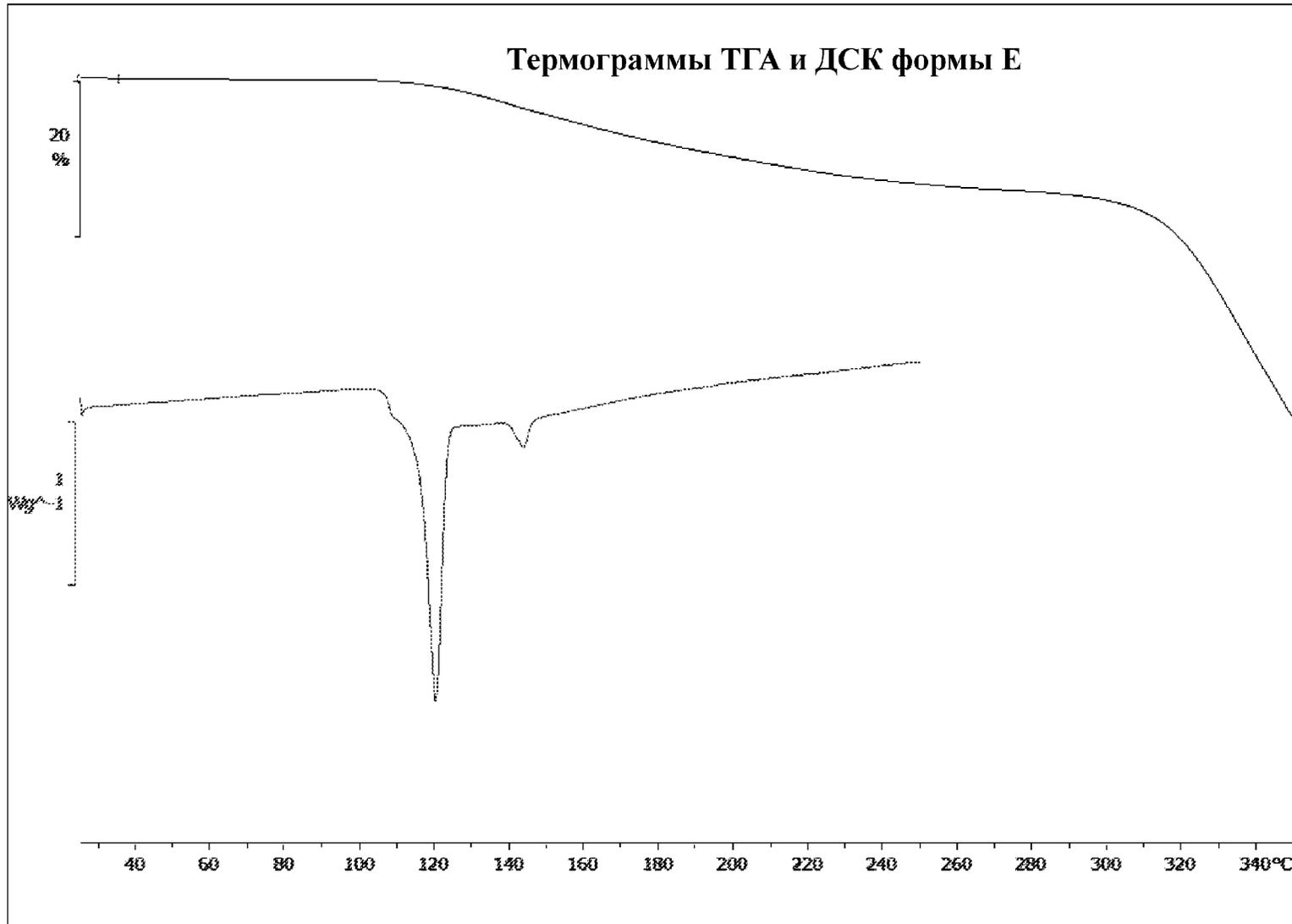


Lab: LabUser

STAR® SW 9.20

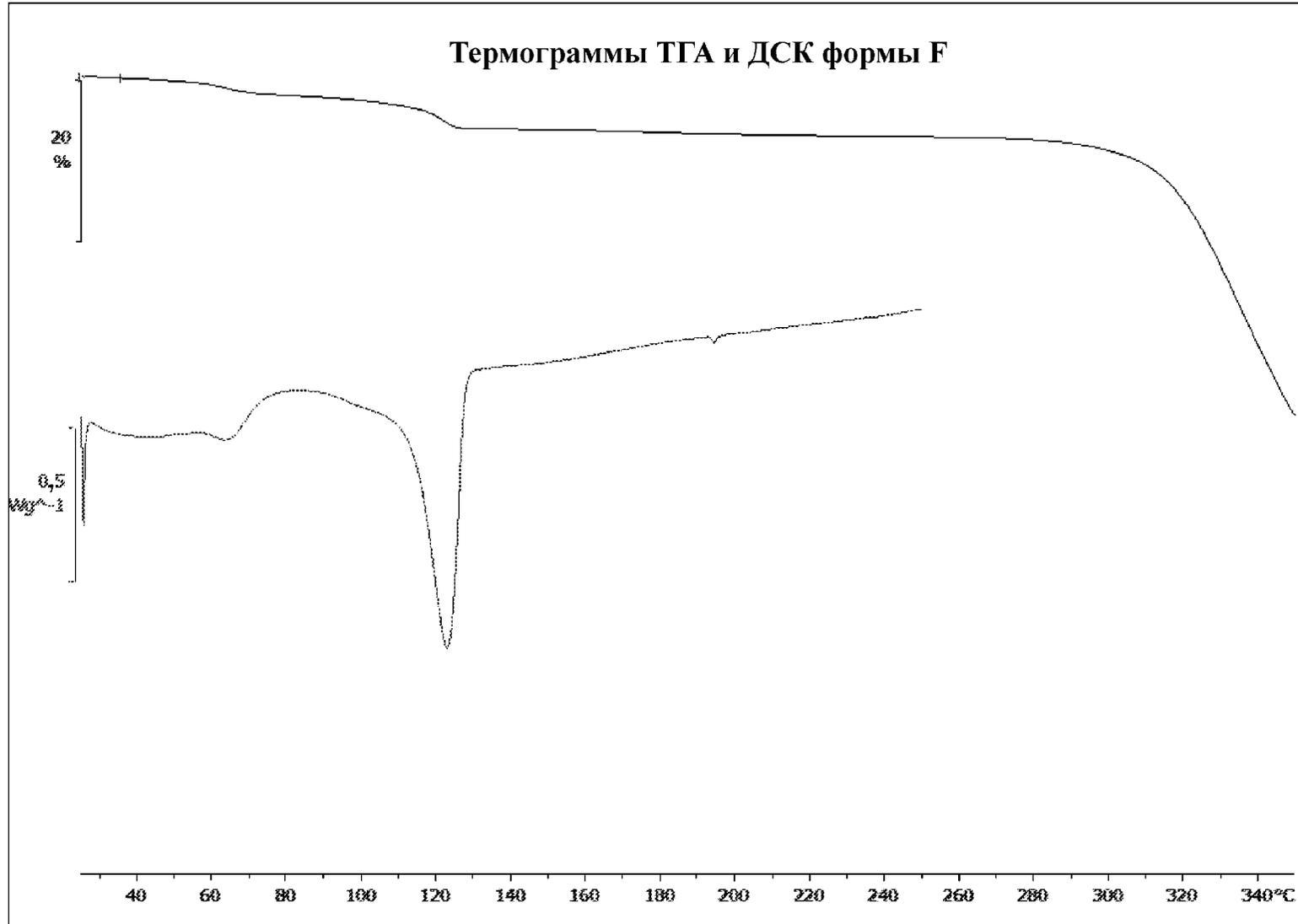
Фиг. 14

^ЭКЗО



Фиг. 15

^ЭКЗО

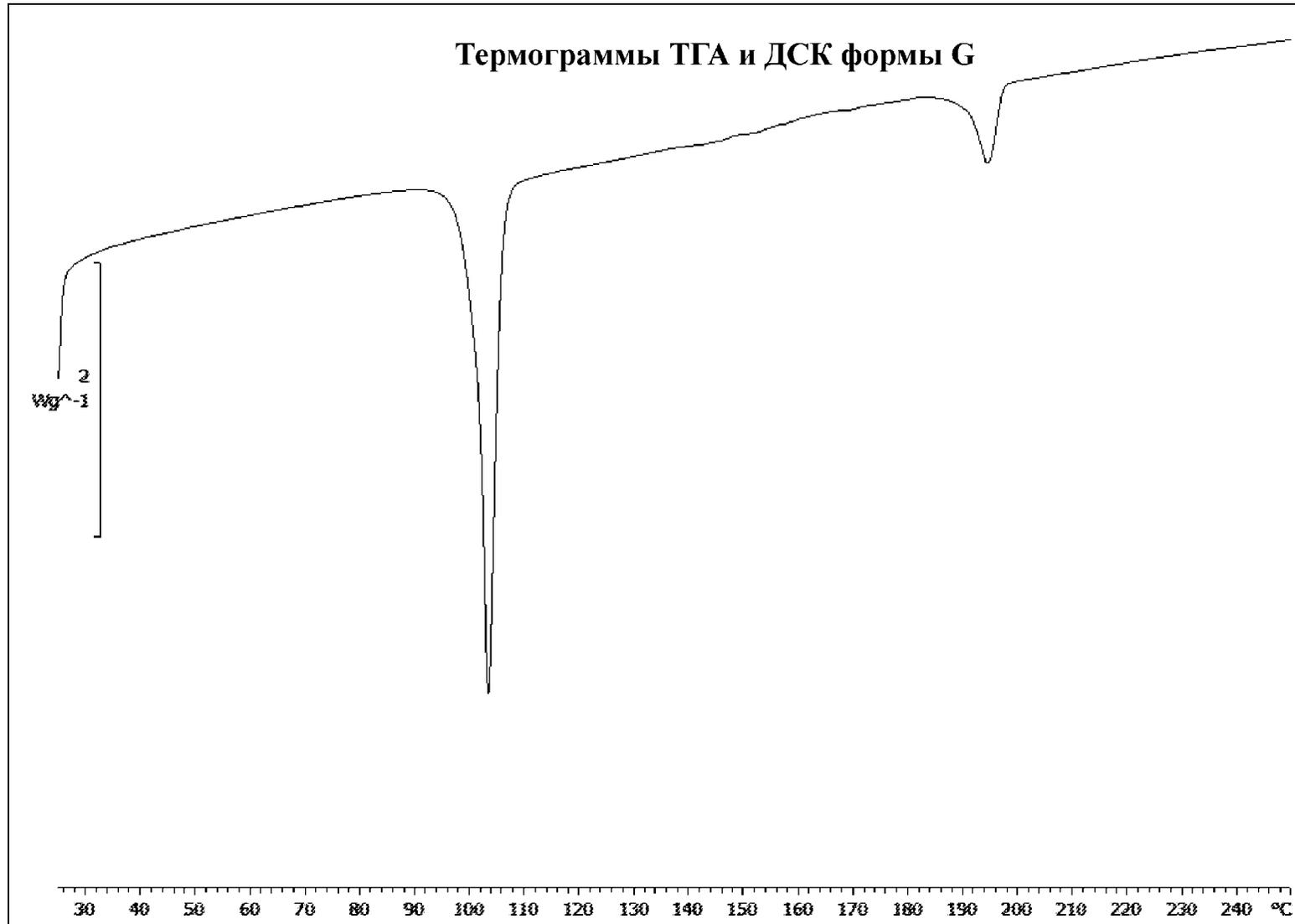


Lab: LabUser

STAR® SW 9.20

Фиг. 16

^ЭКЗО

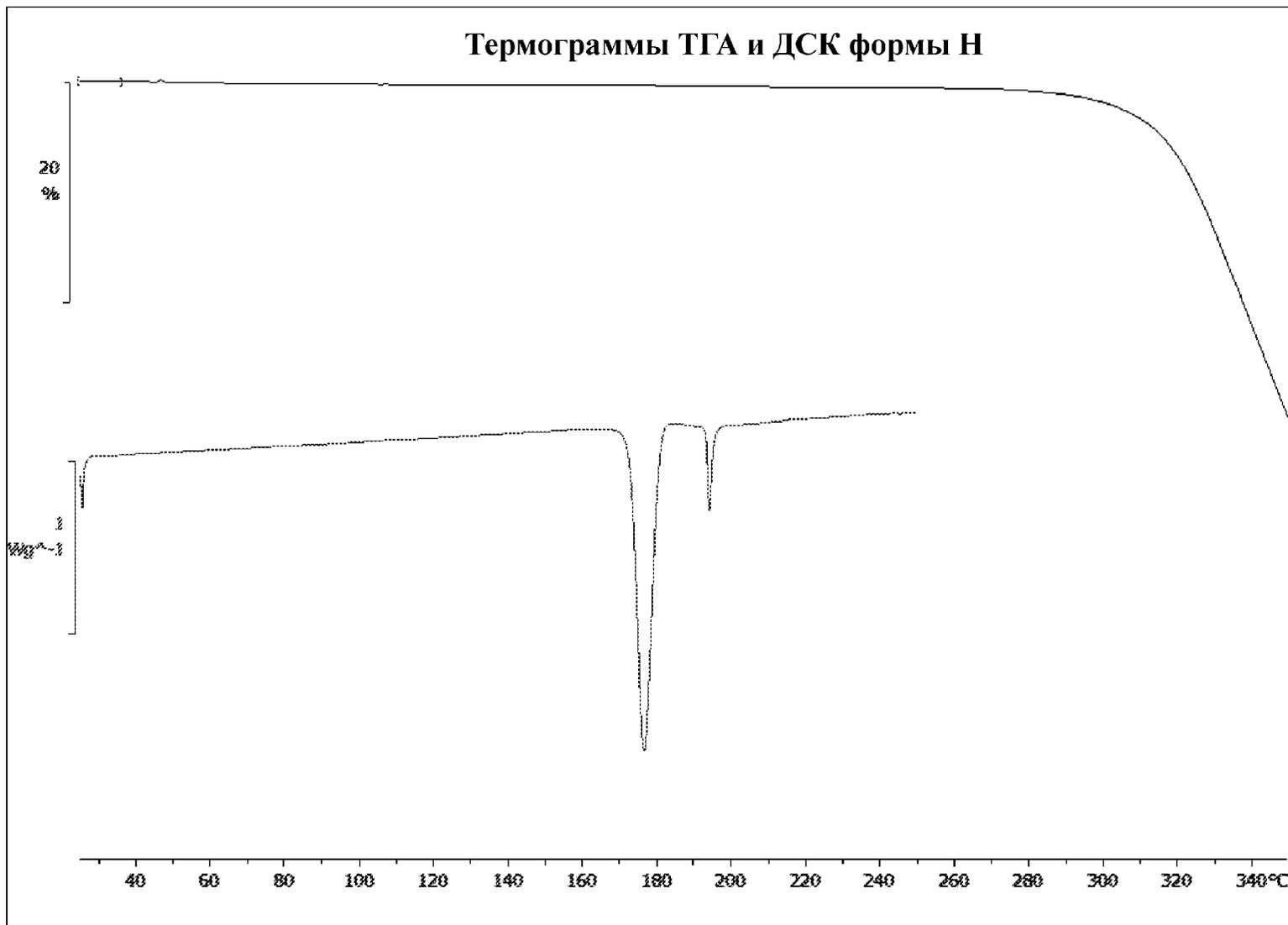


Lab: LabUser

STAR® SW 9.20

Фиг. 17

^ЭКЗО

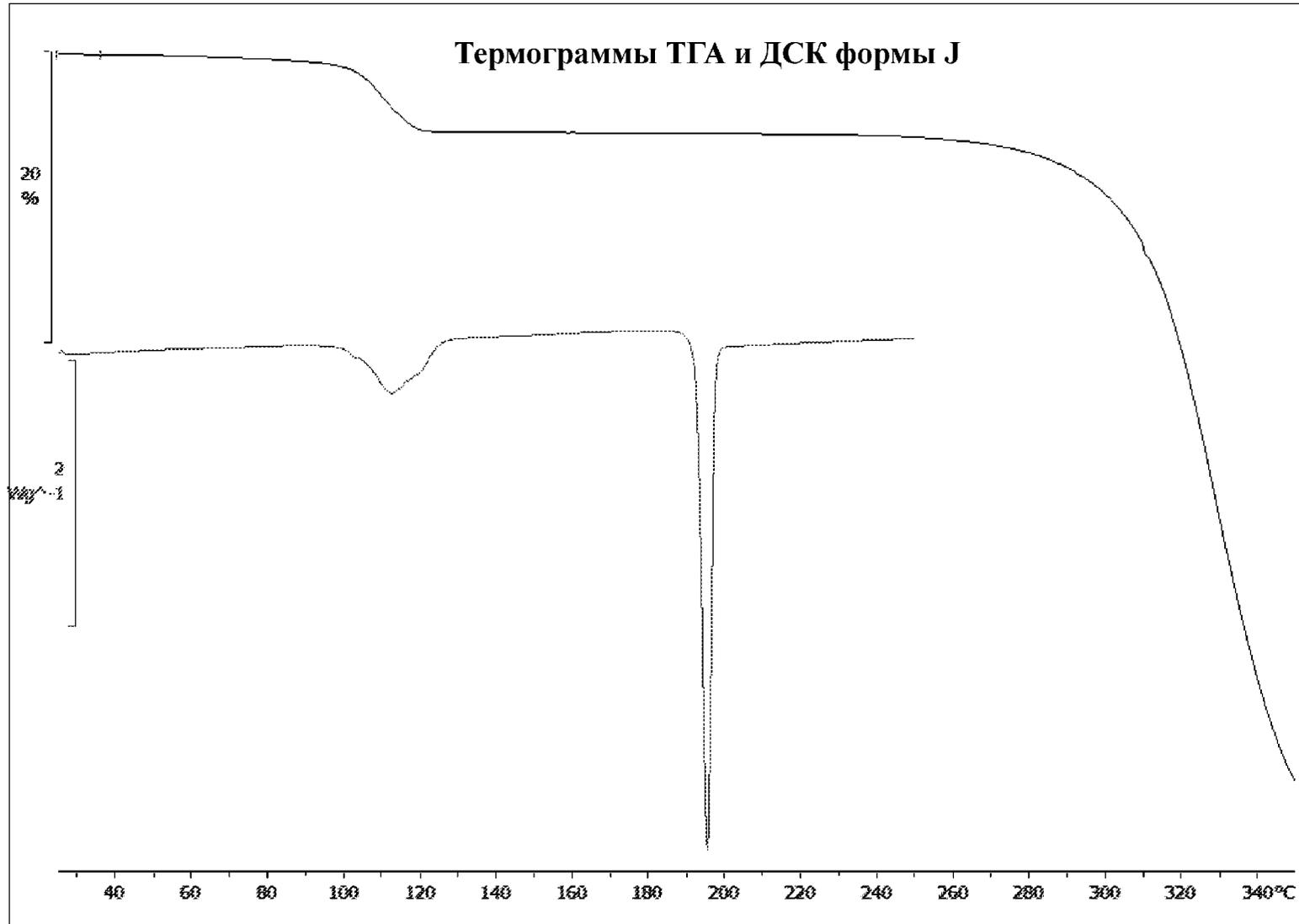


Lab: LabUser

STAR<sup>®</sup> SW 9.20

Фиг. 18

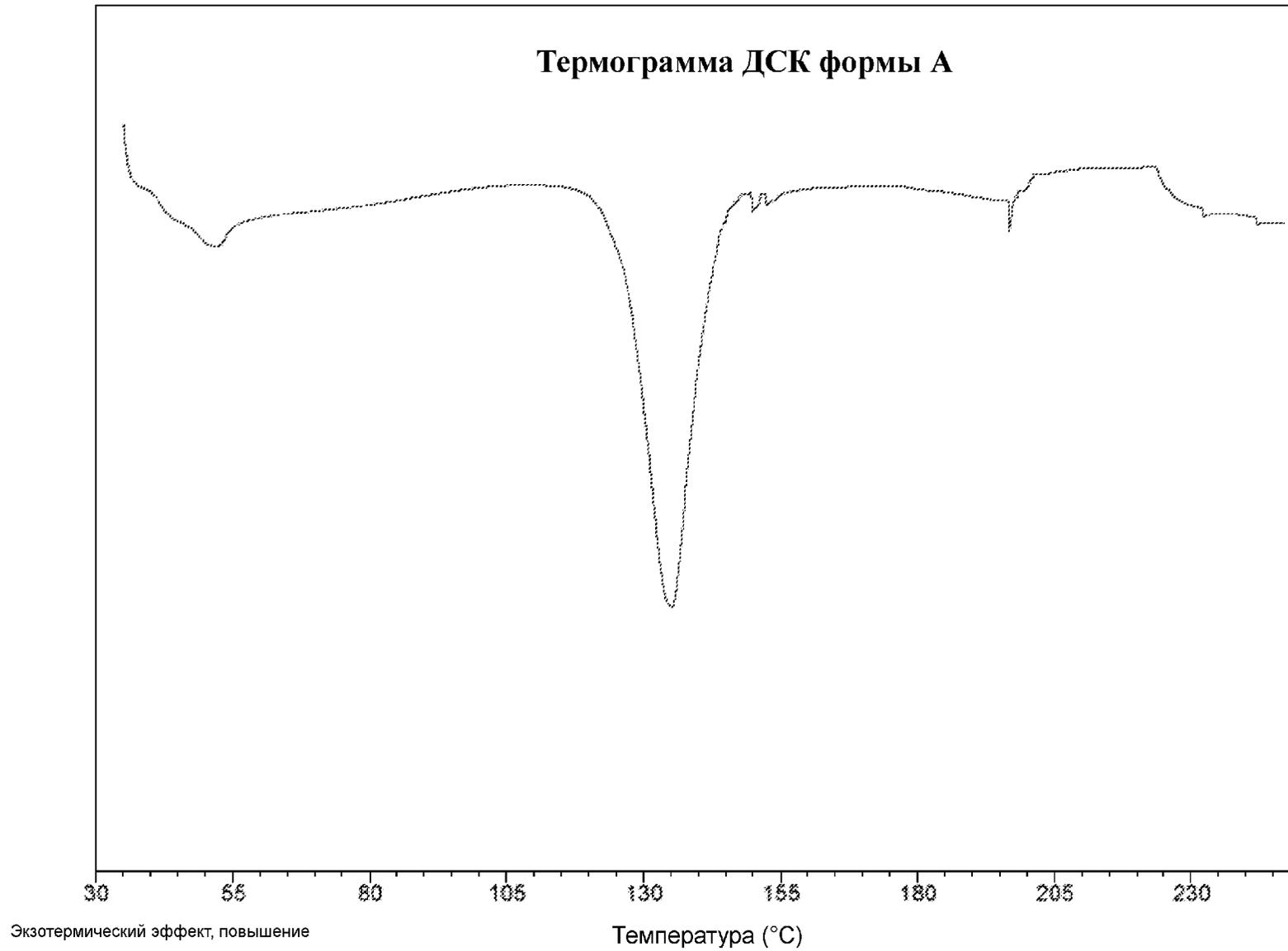
^экзо



Lab: LabUser

STAR® SW 9.20

Фиг. 19



## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 38937-722601	<b>FOR FURTHER ACTION</b> see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. <b>PCT/US2013/044116</b>	International filing date ( <i>day/month/year</i> ) <b>04 June 2013 (04.06.2013)</b>	(Earliest) Priority Date ( <i>day/month/year</i> ) 07 June 2012 (07.06.2012)
Applicant <b>ARAGON PHARMACEUTICALS, INC.</b>		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of :

the international application in the language in which it was filed

a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b.  This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c.  With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2.  **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3.  **Unity of invention is lacking** (See Box No. III)

4. With regard to the **title**,

the text is approved as submitted by the applicant.

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

the text is approved as submitted by the applicant.

the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1

as suggested by the applicant.

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b.  none of the figure is to be published with the abstract.

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: 63, 64, 66, 69  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
Claims 63, 64, 66 and 69 are unsearchable because they are worded in reference to multiple dependent claims.
  
3.  Claims Nos.: 11-14, 26, 30, 31, 35, 36, 40, 41, 48, 49, 53, 60-62, 65, 67, 68  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****C07D 401/04(2006.01)i, A61K 31/4439(2006.01)i, A61K 31/4184(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 401/04; A61K 31/496; C07D 403/02; A61K 31/4166; C07D 233/86; A61K 31/4439; A61K 31/4184; A61P 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models

Japanese utility models and applications for utility models

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS(KIPO internal), NCBI (PubMed, MeSH), Google, Google Patent &amp; Keywords: thiohydantoin, diazaspiro[3.4]oct, androgen.

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007-127010 A2 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 08 November 2007 See the whole document.	1-10, 15-25, 27-29 , 32-34, 37-39, 42-47 , 50-52, 54-59
A	US 2007-0004753 A1 (CHARLES L. SAWYERS et al.) 04 January 2007 See the whole document.	1-10, 15-25, 27-29 , 32-34, 37-39, 42-47 , 50-52, 54-59
A	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, pp. 2779-2796. See the whole document.	1-10, 15-25, 27-29 , 32-34, 37-39, 42-47 , 50-52, 54-59
A	HITOSHI YOSHINO et al., `Design and synthesis of an androgen receptor pure antagonist (CH5137291) for the treatment of castration-resistant prostate cancer`, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2010, Vol. 18, No. 23, pp. 8150-8157 See the whole document.	1-10, 15-25, 27-29 , 32-34, 37-39, 42-47 , 50-52, 54-59

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 September 2013 (26.09.2013)

Date of mailing of the international search report

**27 September 2013 (27.09.2013)**

Name and mailing address of the ISA/KR


 Korean Intellectual Property Office  
 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City,  
 302-701, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-472-7140

Authorized officer

SUNG Sun Young

Telephone No. +82-42-481-3487



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.  
**PCT/US2013/044116**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007-127010 A2	08/11/2007	AU 2006-248109 A1	23/11/2006
		AU 2007-245022 A1	08/11/2007
		CA 2608436 A1	23/11/2006
		CA 2648139 A1	08/11/2007
		CN 101222922 B	18/04/2012
		CN 101460467 B	19/09/2012
		EP 1893196 A1	05/03/2008
		EP 1893196 B1	18/01/2012
		EP 2013187 A2	14/01/2009
		EP 2439196 A1	11/04/2012
		EP 2444085 A1	25/04/2012
		EP 2561871 A1	27/02/2013
		IL 194438 D0	03/08/2009
		JP 2008-540523 A	20/11/2008
		JP 2009-531449 A	03/09/2009
		JP 2011-068653 A	07/04/2011
		JP 2012-211190 A	01/11/2012
		JP 2012-236843 A	06/12/2012
		JP 2013-136642 A	11/07/2013
		KR 10-1169832 B1	30/07/2012
		KR 10-2009-0009215 A	22/01/2009
		KR 10-2011-0041580 A	21/04/2011
		KR 10-2012-0102140 A	17/09/2012
		KR 10-2012-0102147 A	17/09/2012
		KR 10-2013-0060369 A	07/06/2013
		MX 2008012492 A	12/12/2008
		NO 20084480 A	19/12/2008
		NZ 572374 A	22/12/2011
		NZ 596260 A	31/05/2013
		RU 2008142728 A	10/05/2010
		RU 2449993 C2	10/05/2012
		SG 170809 A1	30/05/2011
		US 2007-0004753 A1	04/01/2007
		US 2007-254933 A1	01/11/2007
		US 2008-139634 A2	12/06/2008
		US 2010-0172975 A1	08/07/2010
		US 2010-0210665 A1	19/08/2010
US 2012-190718 A1	26/07/2012		
US 7709517 B2	04/05/2010		
US 8110594 B2	07/02/2012		
US 8183274 B2	22/05/2012		
WO 2007-127010 A3	31/07/2008		
WO 2007-127010 A9	22/05/2008		
US 2007-0004753 A1	04/01/2007	AU 2006-248109 A1	23/11/2006
		AU 2007-245022 A1	08/11/2007
		CA 2608436 A1	23/11/2006
		CA 2648139 A1	08/11/2007
		CN 101222922 B	18/04/2012

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.  
**PCT/US2013/044116**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CN 101460467 B	19/09/2012
		EP 1893196 A1	05/03/2008
		EP 1893196 B1	18/01/2012
		EP 2013187 A2	14/01/2009
		EP 2439196 A1	11/04/2012
		EP 2444085 A1	25/04/2012
		EP 2561871 A1	27/02/2013
		JP 2008-540523 A	20/11/2008
		JP 2009-531449 A	03/09/2009
		JP 2011-068653 A	07/04/2011
		JP 2012-211190 A	01/11/2012
		JP 2012-236843 A	06/12/2012
		JP 2013-136642 A	11/07/2013
		KR 10-1169832 B1	30/07/2012
		KR 10-2009-0009215 A	22/01/2009
		KR 10-2011-0041580 A	21/04/2011
		KR 10-2012-0102140 A	17/09/2012
		KR 10-2012-0102147 A	17/09/2012
		KR 10-2013-0060369 A	07/06/2013
		US 2010-0172975 A1	08/07/2010
		US 2010-0210665 A1	19/08/2010
		US 2012-295944 A1	22/11/2012
		US 2013-034501 A1	07/02/2013
		US 7709517 B2	04/05/2010
		US 8183274 B2	22/05/2012
		WO 2006-124118 A1	23/11/2006