

SIB EX6207R

P075440SM:ECO/REC

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo

domanda n° **19169275.5**, pubblicazione n° **3533792**

a nome di **Aragon Pharmaceuticals, Inc.**

di **10990 Wilshire Blvd. Suite 300, Los Angeles, California 90024, U.S.A.**

e a nome di **Sloan Kettering Institute For Cancer Research**

di **1275 York Avenue, New York, New York 10065, U.S.A.**

* * * * *

"FORME CRISTALLINE DI UN MODULATORE DI RECETTORE DI ANDROGENI"

DESCRIZIONE

CAMPO DELL'INVENZIONE

Nella presente sono descritte forme cristalline del modulatore del recettore degli androgeni 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide, suoi sali accettabili farmaceuticamente, solvati, come pure composizioni farmaceutiche, e lo stesso per l'uso nel trattamento o nella prevenzione di malattie o condizioni associate all'attività del recettore degli androgeni.

FONDAMENTO DELL'INVENZIONE

N. J. GREGG, et al., Cancer Research (2012), volo. 72, no. 6, pagine 1494 - 1503, riguarda ARN-509: un nuovo antiandrogeno per il trattamento del cancro alla prostata.

WO 2008119015 riguarda una nuova sintesi dell'anti-androgeno, A52, che è risultato essere utile nel trattamento del cancro alla prostata.

WO 2007126765 riguarda un composto di idantoina utile per la prevenzione o il trattamento di malattie o disturbi iperproliferativi.

WO 2011103202 riguarda composti che sono modulatori di recettori di androgeni.

Il recettore degli androgeni ("AR") è una proteina regolatrice di trascrizione attivata dal ligando che media l'induzione di una varietà di effetti biologici attraverso la sua interazione con androgeni endogeni. Gli androgeni endogeni includono steroidi come testosterone e diidrotestosterone. Il testosterone viene convertito in diidrotestosterone dall'enzima 5 alfa-riduttasi in molti tessuti.

Le azioni degli androgeni con i recettori degli androgeni sono ritenute implicate in una serie di malattie o condizioni, come i tumori androgeno-dipendenti, la virilizzazione nelle donne e l'acne, tra gli altri. I composti che riducono gli effetti degli androgeni con i recettori degli androgeni e/o abbassano le concentrazioni dei recettori degli androgeni trovano impiego nel trattamento di malattie o condizioni in cui i recettori degli androgeni svolgono un ruolo.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente 4-[7-(6-ciano-5-

trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide; in cui la 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3,4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide è forma cristallina B;

e in cui forma cristallina B è caratterizzata dal fatto di avere almeno uno di:

- un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) uguale a quello mostrato in **Figura 2**;
- un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a $12,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $16,0 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $16,7 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $20,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $20,3 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta;
- parametri di cella unitaria uguali ai seguenti a -173°C :

Sistema cristallino	Monoclinico				
Gruppo spaziale	$P2_1/c$	a	$17,7796(4)\text{\AA}$	α	90°
		b	$12,9832(3)\text{\AA}$	β	$100,897(2)^\circ$
		c	$18,4740(4)\text{\AA}$	γ	90°
V	$4187,57(16)\text{\AA}^3$				
Z	8				
D_c	$1,515\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$				

d) lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) di a) o b) dopo conservazione a 40°C e 75% RH per almeno una settimana; o

e) lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) di a) o b) dopo conservazione a 25°C e 92% RH per 12 giorni.

Nella presente è descritto 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide, o un suo sale accettabile farmaceuticamente, inclusi tutti i suoi solvati accettabili farmaceuticamente (inclusi idrati), polimorfi, e fasi amorfe, e loro metodi d'uso. 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide, come pure

suoi sali accettabili farmaceuticamente, viene usata nella fabbricazione di medicinali per il trattamento o prevenzione di malattie, disturbi, o condizioni associate all'attività del recettore di androgeni.

Nella presente sono descritte composizioni farmaceutiche comprendenti 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-ossolo-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide, o un suo sale accettabile farmaceuticamente come ingrediente attivo nella composizione farmaceutica.

Nella presente è descritto un sale accettabile farmaceuticamente di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-ossolo-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide, in cui il sale accettabile farmaceuticamente è un sale di addizione con acido. Il sale accettabile farmaceuticamente è amorfo o cristallino.

L'invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente una forma cristallina di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-ossolo-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide come definita nelle rivendicazioni, e, in alcune realizzazioni, almeno un ingrediente aggiuntivo scelto tra veicoli, diluenti ed eccipienti accettabili farmaceuticamente. In alcune realizzazioni, la composizione farmaceutica include Forma A di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-ossolo-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide. La composizione farmaceutica include Forma B. In alcune realizzazioni, la composizione farmaceutica include Forma C. In alcune realizzazioni, la composizione farmaceutica include Forma D. In alcune realizzazioni, la composizione farmaceutica include Forma E. In alcune realizzazioni, la composizione farmaceutica include Forma F. In alcune realizzazioni, la composizione farmaceutica include Forma G. In alcune realizzazioni, le composizioni farmaceutiche includono Forma H. In alcune realizzazioni, la composizione farmaceutica include Forma I. In alcune realizzazioni, la composizione farmaceutica include Forma J. In alcune realizzazioni, la composizione farmaceutica è in una forma adatta per somministrazione orale ad un mammifero. In alcune realizzazioni, la composizione farmaceutica è in una forma di dosaggio orale. In alcune realizzazioni, la composizione farmaceutica è in una forma di dosaggio orale solida. In alcune realizzazioni, la composizione farmaceutica è in forma di compressa, pillola, o capsula. In alcune realizzazioni, la composizione farmaceutica è in forma di capsula. In alcune realizzazioni, la composizione farmaceutica è in forma di una capsula a rilascio immediato o una capsula con rivestimento enterico. In alcune realizzazioni, la

composizione farmaceutica è in forma di una compressa. In alcune realizzazioni, la composizione farmaceutica è in forma di una compressa a rilascio immediato, una compressa con rivestimento enterico, o una compressa a rilascio prolungato. In alcune realizzazioni, la composizione farmaceutica è in forma di una compressa rivestita con barriera per umidità. In alcune realizzazioni, la composizione farmaceutica comprende da circa 0,5 mg fino a circa 1000 mg di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide cristallina. In alcune realizzazioni, la composizione farmaceutica comprende circa 30 mg fino a circa 300 mg di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide cristallina.

Inoltre è fornito un articolo di fabbricazione comprendente dosi unitarie multiple della composizione farmaceutica in forma di dosaggio solido orale qui descritta in un flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) dotato di un tappo di polietilene ad alta densità (HDPE). In alcune realizzazioni, la bottiglia di polietilene ad alta densità (HDPE) comprende inoltre un sigillo di induzione di alluminio e un essiccante di gel di silice.

Inoltre è fornita una composizione come definita nelle rivendicazioni per l'uso in un metodo di trattamento del carcinoma della prostata in un mammifero comprendente la somministrazione al mammifero di una composizione farmaceutica come qui descritta. In alcune realizzazioni, il cancro alla prostata è un carcinoma prostatico sensibile agli ormoni o un cancro alla prostata refrattario agli ormoni.

È fornito anche l'uso di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide come definita nelle rivendicazioni, per la fabbricazione di un medicamento per il trattamento o prevenzione di cancro della prostata in un essere umano.

L'invenzione fornisce anche procedimenti per la preparazione di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide cristallina come definito nelle rivendicazioni. I procedimenti descritti forniscono la preparazione di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide cristallina in buona resa e alta purezza.

Altri scopi, caratteristiche e vantaggi dell'invenzione diventeranno evidenti dalla seguente descrizione dettagliata. Dovrebbe essere compreso, tuttavia, che la descrizione dettagliata e gli esempi specifici, pur

indicando specifiche realizzazioni, sono forniti solo a scopo illustrativo, poiché vari cambiamenti e modifiche entro il campo dell'invenzione risulteranno evidenti agli esperti nella tecnica da questa descrizione dettagliata.

BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

Figura 1 illustra la XRPD di Forma A.

Figura 2 illustra la XRPD di Forma B.

Figura 3 illustra la XRPD di Forma C.

Figura 4 illustra la XRPD di Forma D.

Figura 5 illustra la XRPD di Forma E.

Figura 6 illustra la XRPD di Forma F.

Figura 7 illustra la XRPD di Forma G.

Figura 8 illustra la XRPD di Forma H.

Figura 9 illustra la XRPD di Forma I.

Figura 10 illustra la XRPD di Forma J.

Figura 11 illustra i termogrammi TGA e DSC di Forma B.

Figura 12 illustra i termogrammi TGA e DSC di Forma C.

Figura 13 illustra i termogrammi TGA e DSC di Forma D.

Figura 14 illustra i termogrammi TGA e DSC di Forma E.

Figura 15 illustra i termogrammi TGA e DSC di Forma F.

Figura 16 illustra il termogramma DSC di Forma G.

Figura 17 illustra i termogrammi TGA e DSC di Forma H.

Figura 18 illustra i termogrammi TGA e DSC di Forma J.

Figura 19 illustra il termogramma DSC di Forma A.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Il recettore degli androgeni (AR) è un membro della superfamiglia di recettori nucleari. Tra questa famiglia di proteine, sono noti solo cinque recettori di steroidi di vertebrati che includono il recettore degli androgeni, il

recettore di estrogeni, il recettore del progesterone, il recettore di glucocorticoidi e il recettore di mineralcorticoidi. AR è una proteina solubile che funziona come fattore di trascrizione intracellulare. La funzione di AR è regolata dal legame degli androgeni, che dà inizio a cambiamenti conformazionali sequenziali del recettore che influenzano le interazioni recettore-proteina e le interazioni recettore-DNA.

L'AR è principalmente espresso nei tessuti bersaglio degli androgeni, come la prostata, il muscolo scheletrico, il fegato e il sistema nervoso centrale (SNC), con livelli di espressione più elevati osservati nella prostata, nella ghiandola surrenale e nell'epididimo. L'AR può essere attivato dal legame di androgeni endogeni, inclusi testosterone e 5α -diidrotestosterone (5α -DHT).

Il recettore degli androgeni (AR), situato su Xq11-12, è un recettore nucleare di 110 kD che, in seguito all'attivazione da parte degli androgeni, media la trascrizione dei geni bersaglio che modulano la crescita e la differenziazione delle cellule epiteliali della prostata. Analogamente ad altri recettori di steroidi, AR non legato si trova principalmente nel citoplasma e associato a un complesso di proteine di shock termico (HSP) attraverso interazioni con il dominio legante ligando. Dopo il legame con l'agonista, l'AR passa attraverso una serie di cambiamenti conformazionali: le proteine di shock termico si dissociano dall'AR e l'AR trasformato subisce dimerizzazione, fosforilazione e traslocazione nel nucleo, che è mediata dal segnale di localizzazione nucleare. Il recettore traslocato si lega poi all'elemento di risposta ad androgeni (ARE), che è caratterizzato dalla sequenza di consenso del semi-sito a sei nucleotidi 5'-TGTTCT-3' distanziata da tre nucleotidi casuali e si trova nella regione del promotore o potenziatore di bersagli del gene AR. Il reclutamento di altri co-regolatori della trascrizione (inclusi co-attivatori e co-repressori) e del macchinario di trascrizione assicurano inoltre la trans-attivazione dell'espressione genica regolata da AR. Tutti questi processi sono avviati dai cambiamenti conformazionali indotti dal ligando nel dominio legante ligando.

La segnalazione da AR è cruciale per lo sviluppo e il mantenimento degli organi riproduttivi maschili, compresa la ghiandola prostatica, poiché maschi genetici che ospitano mutazioni di AR a perdita di funzione e topi progettati con difetti di AR non sviluppano prostate o cancro alla prostata. Questa dipendenza delle cellule della prostata dalla segnalazione di AR continua anche dopo la trasformazione neoplastica. La deplezione degli

androgeni (usando agonisti del GnRH) continua ad essere il cardine del trattamento del cancro alla prostata. Tuttavia, la deplezione degli androgeni è solitamente efficace per una durata limitata e il cancro alla prostata si evolve per riguadagnare la capacità di crescere nonostante i bassi livelli di androgeni circolanti. Le opzioni di trattamento per il carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) sono limitate, con docetaxel e abiraterone acetato (un inibitore di CYP17) che sono agenti che hanno dimostrato di prolungare la sopravvivenza. È interessante notare che, mentre una piccola minoranza di CRPC aggira il requisito della segnalazione da AR, la stragrande maggioranza di CRPC, sebbene frequentemente definiti "cancro prostatico indipendente da androgeni" o "carcinoma prostatico refrattario agli ormoni", mantiene la sua dipendenza di linea dalla segnalazione da AR.

Il cancro alla prostata è la seconda causa più comune di morte per cancro negli uomini negli Stati Uniti, e circa un uomo americano su sei avrà una diagnosi di malattia durante la sua vita. Il trattamento volto a eliminare il tumore non ha successo nel 30% degli uomini, che sviluppano una malattia ricorrente che di solito si manifesta prima come aumento dell'antigene prostatico specifico (PSA) plasmatico, seguito da diffusione in siti distanti. Dato che le cellule del carcinoma della prostata dipendono dal recettore degli androgeni (AR) per la loro proliferazione e sopravvivenza, questi uomini vengono trattati con agenti che bloccano la produzione di testosterone (ad es. agonisti di GnRH), da soli o in combinazione con anti-androgeni (ad es. Bicalutamide), che forniscono antagonismo sull'effetto di qualsiasi testosterone residuo. L'approccio è efficace come evidenziato da un calo del PSA e dalla regressione del tumore visibile (se presente); tuttavia, questo è seguito dalla ricrescita come un cancro alla prostata "resistente alla castrazione" (CRPC) a cui alla fine la maggior parte dei pazienti soccombe. Recenti studi sulle basi molecolari di CRPC hanno dimostrato che CRPC continua a dipendere dalla segnalazione AR e che un meccanismo chiave di resistenza acquisita è un livello elevato di proteina AR (*Nat. Med.*, 2004, 10, 33-39). Agenti di indirizzamento per AR con attività nel carcinoma della prostata sensibile ad ormoni e resistente a castrazione sono molto promettenti nel trattamento di questa malattia letale.

Gli anti-androgeni sono utili per il trattamento del cancro alla prostata nelle sue fasi iniziali. Tuttavia, il cancro alla prostata progredisce spesso verso uno stato refrattario agli ormoni in cui la malattia progredisce in presenza

di ablazione androgenica continua o terapia anti-androgena. Sono stati segnalati casi di sindrome da astinenza da androgeni anche dopo un trattamento prolungato con anti-androgeni. La sindrome da astinenza da androgeni è comunemente osservata clinicamente ed è definita in termini di regressione del tumore o di sollievo sintomatico osservata alla cessazione della terapia anti-androgena. Le mutazioni di AR che determinano la promiscuità del recettore e la capacità di questi anti-androgeni di esibire attività agonista potrebbero almeno parzialmente spiegare questo fenomeno. Ad esempio, idrossifutamide e bicalutamide agiscono come agonisti di AR rispettivamente nei mutanti T877A e W741L/W741C di AR.

Nell'assetto di cellule del cancro alla prostata rese "resistenti alla castrazione" tramite sovraespressione di AR, è stato dimostrato che alcuni composti anti-androgeni, come la bicalutamide, non hanno attività di antagonista, ma hanno invece una modesta attività di agonista (*Science*, 8 maggio 2009; 324(5928): 787-790). Questa attività di agonista aiuta a spiegare un'osservazione clinica, chiamata sindrome da astinenza da anti-androgeno, per cui circa il 30% degli uomini che progrediscono con antagonisti di AR subiscono una diminuzione del PSA sierico quando la terapia viene interrotta (*J Clin Oncol*, 1993. 11 (8): p. 1566-1572).

Dato il ruolo centrale di AR nello sviluppo e nella progressione del cancro della prostata, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide è utile nel trattamento del cancro alla prostata.

Le malattie o patologie correlate all'AR includono, ma non sono limitate a, iperplasia prostatica benigna, irsutismo, acne, adenomi e neoplasie della prostata, cellule tumorali benigne o maligne contenenti il recettore degli androgeni, iperpilosi, seborrea, endometriosi, sindrome dell'ovaio policistico, alopecia androgenica, ipogonadismo, osteoporosi, soppressione della spermatogenesi, libido, cachessia, anoressia, integrazione di androgeni per livelli di testosterone diminuiti per età, carcinoma della prostata, carcinoma mammario, cancro dell'endometrio, cancro uterino, vampate di calore, atrofia muscolare e debolezza della malattia di Kennedy, atrofia cutanea, perdita ossea, anemia, arteriosclerosi, malattie cardiovascolari, perdita di energia, perdita di benessere, diabete di tipo 2 e accumulo di grasso addominale.

4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-

metilbenzammide è un modulatore del recettore degli androgeni che inibisce sia la traslocazione nucleare di AR che il legame di AR agli elementi di risposta ad androgeni nel DNA. È importante sottolineare che, contrariamente all'anti-androgeno di prima generazione bicalutamide, essa non mostra attività di agonista in cellule del cancro alla prostata che sovra-esprimono i recettori di androgeni. Essa è adatta come mono-terapia o terapia combinata in tutto lo spettro degli stati patologici del cancro alla prostata.

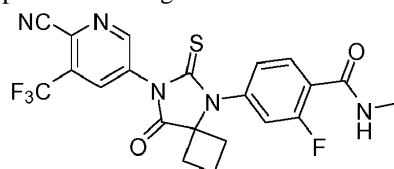
In alcune realizzazioni, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide come definita nelle rivendicazioni viene usata per trattare cancro della prostata in un mammifero, in cui il mammifero è non sensibilizzato a chemioterapia.

In alcune realizzazioni, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide come definita nelle rivendicazioni viene usata per trattare cancro della prostata in un mammifero, in cui il mammifero è sotto trattamento per cancro della prostata con almeno un agente anticancro.

In una realizzazione, il cancro della prostata è cancro della prostata refrattario ad ormoni. In una realizzazione, il cancro della prostata è cancro della prostata resistente a bicalutamide.

4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide, e suoi sali accettabili farmaceuticamente

"4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide" si riferisce al composto con la seguente struttura:



Un'ampia varietà di sali accettabili farmaceuticamente di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide sono possibili e includono sali di addizione con acido, che vengono formati facendo reagire la base libera di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide con un acido inorganico o un acido organico. Tali forme di sale di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-

fluoro-N-metilbenzammide includono, ma non sono limitate a: sale di acido cloridrico, sale di acido bromidrico, sale di acido solforico, sale di acido fosforico, sale di acido metafosforico, sale di acido acetico, sale di acido propionico, sale di acido esanoico, sale di acido ciclopentanpropionico, sale di acido glicolico, sale di acido piruvico, sale di acido lattico, sale di acido malonico, sale di acido succinico, sale di acido malico, sale di acido maleico, sale di acido fumarico, sale di acido trifluoroacetico, sale di acido tartarico, sale di acido citrico, sale di acido benzoico, sale di acido 3-(4-idrossibenzoil)benzoico, sale di acido cinnamico, sale di acido mandelico, sale di acido metansolfonico, sale di acido etanosolfonico, sale di acido 1,2-etansolfonico, sale di acido 2-idrossietansolfonico, sale di acido benzensolfonico, sale di acido toluensolfonico, sale di acido 2-naftalensolfonico, sale di acido 4-metilbicyclo-[2.2.2]ott-2-ene-1-carbossilico, sale di acido glucoeptonico, sale di acido 3-fenilpropionico, sale di acido trimetilacetico, sale di acido terz-butilacetico, sale di acido laurilsolfonico, sale di acido gluconico, sale di acido glutammico, sale di acido idrossinaftoico, sale di acido salicilico, sale di acido stearico, sale di acido muconico, sale di acido butirrico, sale di acido fenilacetico, sale di acido fenilbutirrico, sale di acido valproico e simili.

In alcune realizzazioni, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide è usata in una qualsiasi delle composizioni farmaceutiche definite nelle rivendicazioni o è per l'uso in uno qualsiasi dei metodi qui descritti.

Nella presente è descritto anche un sale accettabile farmaceuticamente di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide che è usato in una qualsiasi delle composizioni farmaceutiche come definite nelle rivendicazioni o è per l'uso in uno qualsiasi dei metodi qui descritti.

Il termine "sale accettabile farmaceuticamente" in riferimento a 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide si riferisce a un sale di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide, che non provoca irritazione significativa a un mammifero a cui è somministrato e non abroga sostanzialmente l'attività biologica e le proprietà del composto.

Dovrebbe essere compreso che un riferimento ad un sale accettabile farmaceuticamente include le forme di aggiunta di solvente (solvati). I solvati contengono quantità stechiometriche o non stechiometriche di un solvente, e si formano durante il processo di formazione o isolamento del prodotto con solventi accettabili farmaceuticamente quali acqua, etanolo, metil-terz-butil etere, isopropanolo, acetonitrile, eptano e simili. Come descritto nella presente, i solvati vengono formati usando, senza limitazione, solvente(i) della classe 3. Le categorie di solventi sono definite, ad esempio, nella Conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di prodotti farmaceutici per uso umano (ICH), "Impurità: linee guida per solventi residui, Q3C(R3), (novembre 2005). Quando il solvente è acqua si formano idrati, o si formano alcolati quando il solvente è un alcol. Nella presente sono descritti anche solvati di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide, o loro sali, che sono convenientemente preparati o formati durante i processi qui descritti. In alcune realizzazioni, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide, come definita nelle rivendicazioni, esiste in forma non solvatata.

In ancora altre realizzazioni, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide o un suo sale accettabile farmaceuticamente è preparata in varie forme, incluse ma non limitate a, fase amorfa, forme macinate e forme nano-particellari.

4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide amorfa

Nella presente è descritta anche 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide amorfa. La fase amorfa di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide ha un modello XRPD mostrante mancanza di cristallinità.

Forma A

Nella presente è anche descritta Forma A di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide. Forma A di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-

osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3,4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide è caratterizzata dal fatto di avere:

(a) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato in **Figura 1**;

(b) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a $4,8 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $7,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $14,2 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $16,3 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $20,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta;

(c) parametri di cella unitaria sostanzialmente uguali ai seguenti a -173°C :

Sistema cristallino	Ortorombico				
Gruppo spaziale	$P2(1)2(1)2$	a	$16,3429(3)\text{\AA}$	α	90°
		b	$37,7298(7)\text{\AA}$	β	90°
		c	$7,23410(10)\text{\AA}$	γ	90°
V	$4460,65(13)\text{\AA}^3$				
Z	8				
D_c	$1,446\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$				

(d) sostanzialmente lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) dopo conservazione a 40°C e 75% RH per almeno una settimana;

(e) un termogramma DSC con una endotermica avente una temperatura di attacco a circa $108-120^\circ\text{C}$ e un picco a circa $133-135^\circ\text{C}$;

(f) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato in **Figura 19**;

(g) una solubilità acquosa osservata di circa $0,01\text{ mg/mL}$;

o

(h) loro combinazioni.

Come descritto nella presente, Forma A è caratterizzata dal fatto di avere almeno due, almeno tre, almeno quattro, almeno cinque, almeno sei o tutte e sette delle proprietà scelte da (a) fino a (g). Come descritto nella

presente, Forma A è caratterizzata dal fatto di avere proprietà (a), (b), (c), (d), (e), (f) e (g). Come descritto nella presente, Forma A è caratterizzata dal fatto di avere proprietà (a), (b), (c), (d), (g) o loro combinazioni. Come descritto nella presente, Forma A è caratterizzata dal fatto di avere almeno due, almeno tre, almeno quattro o tutte e cinque delle proprietà scelte da (a), (b), (c), (d), e (g). Come descritto nella presente, Forma A è caratterizzata dal fatto di avere proprietà (a), (b), (c), (d), e (g).

Come descritto nella presente, Forma A è caratterizzata dal fatto di avere un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato in **Figura 1**. Come descritto nella presente, Forma A è caratterizzata dal fatto di avere un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a $4,8 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $7,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $14,2 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $16,3 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $20,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta. Come descritto nella presente, Forma A è caratterizzata dal fatto di avere sostanzialmente lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) dopo conservazione a 40°C e 75% RH per almeno una settimana.

Come descritto nella presente, Forma A è caratterizzata dal fatto di avere parametri di cella unitaria sostanzialmente uguali ai seguenti a -173°C :

Sistema cristallino	Ortorombico				
Gruppo spaziale	$P2(1)2(1)2$	a	$16,3429(3)\text{\AA}$	α	90°
		b	$37,7298(7)\text{\AA}$	β	90°
		c	$7,23410(10)\text{\AA}$	γ	90°
V	$4460,65(13)\text{\AA}^3$				
Z	8				
D_c	$1,446\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$				

Come descritto nella presente, Forma A è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma DSC con una endotermica avente una temperatura di attacco a circa $108\text{-}120^\circ\text{C}$ e un picco a circa $133\text{-}135^\circ\text{C}$;

Come descritto nella presente, Forma A è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma DSC sostanzialmente

simile a quello riportato in **Figura 19**.

Come descritto nella presente, Forma A è caratterizzata dal fatto di avere una solubilità acquosa osservata di circa 0,01 mg/mL.

Come descritto nella presente, Forma A è ottenuta da etanolo, tetraidrofurano (THF), diclorometano, acetone, metanolo, nitrometano, acqua, miscela THF-acqua, o miscela diossano-acqua. Come descritto nella presente, Forma A è ottenuta da etanolo. Come descritto nella presente, Forma A è solvatata. Come descritto nella presente, Forma A è un solvato di etanolo. Come descritto nella presente, Forma A è non solvatata. Come descritto nella presente, Forma A è un idrato. Come descritto nella presente, Forma A è un idrato solvatato.

Forma B

Come definito nelle rivendicazioni, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3,4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide è Forma B. Forma B è non solvatata. Forma B di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3,4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide è caratterizzata dal fatto di avere:

(a) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato in **Figura 2**;

(b) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a 12,1±0,1° 2-Teta, 16,0±0,1° 2-Teta, 16,7±0,1° 2-Teta, 20,1±0,1° 2-Teta, 20,3±0,1° 2-Teta;

(c) parametri di cella unitaria sostanzialmente uguali ai seguenti a -173°C:

Sistema cristallino	Monoclinico				
Gruppo spaziale	<i>P2₁/c</i>	<i>a</i>	17,7796(4)Å	α	90°
		<i>b</i>	12,9832(3)Å	β	100,897(2)°
		<i>c</i>	18,4740(4)Å	γ	90°
V	4187,57(16)Å ³				
Z	8				

<i>D_c</i>	1,515g.cm ⁻¹
----------------------	-------------------------

- (d) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato in **Figura 11**;
- (e) un termogramma da analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello riportato in **Figura 11**;
- (f) un termogramma DSC con una endotermica avente una temperatura di attacco a circa 194°C;
- (g) sostanzialmente lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) dopo conservazione a 40°C e 75% RH per almeno una settimana;
- (h) sostanzialmente lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) dopo conservazione a 25°C e 92% RH per 12 giorni;
- (i) una solubilità acquosa osservata di circa 0,004 mg/mL;
- o
- (j) loro combinazioni; come definito nelle rivendicazioni.

In alcune realizzazioni, Forma B è caratterizzata dal fatto di avere almeno due, almeno tre, almeno quattro, almeno cinque, almeno sei, almeno sette, almeno otto o tutte e nove delle proprietà scelte da (a) fino a (i).

In alcune realizzazioni, Forma B è caratterizzata dal fatto di avere un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato in **Figura 2**. In alcune realizzazioni, Forma B è caratterizzata dal fatto di avere un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a 12,1±0,1° 2-Teta, 16,0±0,1° 2-Teta, 16,7±0,1° 2-Teta, 20,1±0,1° 2-Teta, 20,3±0,1° 2-Teta. In alcune realizzazioni, Forma B è caratterizzata dal fatto di avere sostanzialmente lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) dopo conservazione a 40°C e 75% RH per almeno una settimana. In alcune realizzazioni, Forma B è caratterizzata dal fatto di avere sostanzialmente lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) dopo conservazione a 25°C e 92% RH per 12 giorni.

In alcune realizzazioni, Forma B è caratterizzata dal fatto di avere parametri di cella unitaria sostanzialmente uguali ai seguenti a -173°C:

Sistema cristallino	Monoclino
---------------------	-----------

Gruppo spaziale	$P2_1/c$	a	17,7796(4)Å	α	90°
		b	12,9832(3)Å	β	100,897(2)°
		c	18,4740(4)Å	γ	90°
V	4187,57(16)Å ³				
Z	8				
Dc	1,515g.cm ⁻¹				

In alcune realizzazioni, Forma B è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato in **Figura 11**. In alcune realizzazioni, Forma B è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma da analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello riportato in **Figura 11**. In alcune realizzazioni, Forma B è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma DSC con una endotermica avente una temperatura di attacco a circa 194°C.

In alcune realizzazioni, Forma B è caratterizzata dal fatto di avere una solubilità acquosa osservata di circa 0,004 mg/mL.

In alcune realizzazioni, Forma B è ottenuta da acqua, etil acetato, terz-butil metil etere (TBME), toluene, isopropilacetato, o metil etil chetone (MEK).

Forma C

Nella presente è descritta anche Forma C di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide. Forma C di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide è caratterizzata dal fatto di avere:

- (a) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato in **Figura 3**;
- (b) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a $4,3 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $6,9 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $9,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $10,6 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $13,8 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $26,4 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta;
- (c) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 12**;

- (d) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 12**;
- (e) un termogramma DSC con una prima endotermica avente una temperatura di attacco a circa 118°C e una seconda endotermica avente una temperatura di attacco a circa 193°C;
- (f) sostanzialmente lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XPRD) dopo conservazione a 40°C e 75% UR per almeno una settimana;
- o
- (g) loro combinazioni.

Come descritto nella presente, Forma C è caratterizzata dal fatto di avere almeno due, almeno tre, almeno quattro, almeno cinque, o tutte e sei le proprietà scelte tra (a) fino a (f).

Come descritto nella presente, Forma C è caratterizzata dal fatto di avere un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato in **Figura 3**. Come descritto nella presente, Forma C è caratterizzata dal fatto di avere un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a $4,3\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $6,9\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $9,1\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $10,6\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $13,8\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $26,4\pm 0,1^\circ$ 2-Teta.

Come descritto nella presente, Forma C è caratterizzata dal fatto di avere sostanzialmente lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XPRD) dopo conservazione a 40°C e 75% UR per almeno una settimana.

Come descritto nella presente, Forma C è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 12**. Come descritto nella presente, Forma C è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 12**.

Come descritto nella presente, Forma C è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma DSC con una prima endotermica avente una temperatura di attacco a circa 118°C e una seconda endotermica avente una temperatura di attacco a circa 193°C.

Come descritto nella presente, Forma C viene ottenuta da isopropanolo (IPA), anisolo, o miscela IPA-acqua.

Come descritto nella presente, Forma C è solvatata. Come descritto nella presente, Forma C è un solvato di isopropanolo.

Forma D

Come descritto nella presente è anche qui descritta Forma D 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide. Forma D di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide è caratterizzata dal fatto di avere:

- (a) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato in **Figura 4**;
- (b) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a $6,3\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $13,9\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $16,4\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $17,0\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $23,7\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $24,8\pm 0,1^\circ$ 2-Teta;
- (c) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 13**;
- (d) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 13**;
- (e) un termogramma DSC con una prima endotermica avente una temperatura di attacco a circa 122°C e una seconda endotermica avente una temperatura di attacco a circa 192°C ;
- (f) sostanzialmente lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XPRD) dopo conservazione a 40°C e 75% UR per almeno una settimana;
- o
- (g) loro combinazioni.

Come descritto nella presente, Forma D è caratterizzata dal fatto di avere almeno due, almeno tre, almeno quattro, almeno cinque, o tutte e sei le proprietà scelte tra (a) fino a (f).

Come descritto nella presente, Forma D è caratterizzata dal fatto di avere un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato in **Figura 4**. Come descritto nella presente, Forma D è caratterizzata dal fatto di avere un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a $6,3\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $13,9\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $16,4\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $17,0\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $23,7\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $24,8\pm 0,1^\circ$ 2-Teta. Come descritto nella presente, Forma D è caratterizzata dal fatto di avere sostanzialmente lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XPRD) dopo conservazione a 40°C e 75% UR per almeno una settimana.

Come descritto nella presente, Forma D è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 13**. Come descritto nella presente, Forma D è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 13**. Come descritto nella presente, Forma D è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma DSC con una endotermica avente una temperatura di attacco a circa 122°C. Come descritto nella presente, Forma D è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma DSC con una prima endotermica avente una temperatura di attacco a circa 122°C e una seconda endotermica avente una temperatura di attacco a circa 192°C.

Come descritto nella presente, Forma D viene ottenuta da *tert*-butil metil etere (TBME). Come descritto nella presente, Forma D è solvatata. Come descritto nella presente, Forma D è un solvato di *tert*-butil metil etere (TBME).

Forma E

Nella presente è descritta anche Forma E di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide. Forma E di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide è caratterizzata dal fatto di avere:

(a) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato in **Figura 5**;

(b) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a $7,2 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $11,8 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $16,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $20,5 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $23,0 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $25,2 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta;

(c) parametri di cella unitaria sostanzialmente uguali ai seguenti a -173°C:

Sistema di cristallo	Ortorombico				
Gruppo spaziale	$P_{na}2_1$	a	8,43080(10)Å	α	90°
		b	17,1685(3)Å	β	90°
		c	17,4276(3)Å	γ	90°
V	2522,54(7)Å ³				
Z	4				

<i>D_c</i>	1,463g.cm ⁻¹
----------------------	-------------------------

(d) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 14**;

(e) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 14**;

(f) un termogramma DSC con una endotermica avente una temperatura di attacco a circa 116°C;

o

(g) loro combinazioni.

Come descritto nella presente, Forma E è caratterizzata dal fatto di avere almeno due, almeno tre, almeno quattro, almeno cinque, o tutte e sei le proprietà scelte tra (a) fino a (f).

Come descritto nella presente, Forma E è caratterizzata dal fatto di avere un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato in **Figura 5**. Come descritto nella presente, Forma E è caratterizzata dal fatto di avere un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a $7,2 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $11,8 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $16,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $20,5 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $23,0 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $25,2 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta.

Come descritto nella presente, Forma E è caratterizzata dal fatto di avere parametri di cella unitaria sostanzialmente uguali ai seguenti a -173°C:

Sistema di cristallo	Ortorombico				
Gruppo spaziale	<i>P_{na}2₁</i>	<i>a</i>	8,43080(10)Å	α	90°
		<i>b</i>	17,1685(3)Å	β	90°
		<i>c</i>	17,4276(3)Å	γ	90°
V	2522,54(7)Å ³				
Z	4				
<i>D_c</i>	1,463g.cm ⁻¹				

Come descritto nella presente, Forma E è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 14**. Come descritto nella presente, Forma E è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 14**.

Come descritto nella presente, Forma E è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma DSC con una endotermica avente una temperatura di attacco a circa 116°C.

Come descritto nella presente, Forma E viene ottenuta da dimetilsolfossido. Come descritto nella presente, Forma E è solvatata. Come descritto nella presente, Forma E è un solvato di dimetilsolfossido.

Forma F

Come descritto nella presente è forma F di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide. Forma F di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide è caratterizzata dal fatto di avere:

- (a) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato in **Figura 6**;
 - (b) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a $4,6\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $6,1\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $14,3\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $21,6\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $22,4\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $23,3\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $25,5\pm 0,1^\circ$ 2-Teta;
 - (c) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 15**;
 - (d) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 15**;
 - (e) un termogramma DSC con una endotermica avente una temperatura di attacco a circa 113°C;
- o
- (f) loro combinazioni.

Come descritto nella presente, Forma F è caratterizzata dal fatto di avere almeno due, almeno tre, almeno quattro, o tutte e cinque le proprietà scelte tra (a) fino a (e).

Come descritto nella presente, Forma F è caratterizzata dal fatto di avere un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato in **Figura 6**. Come descritto nella presente, Forma F è caratterizzata dal fatto di avere un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a $4,6\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $6,1\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $14,3\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $21,6\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $22,4\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $23,3\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $25,5\pm 0,1^\circ$ 2-Teta.

Come descritto nella presente, Forma F è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma DSC sostanzialmente

simile a quello esposto in **Figura 15**. Come descritto nella presente, Forma F è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 15**. Come descritto nella presente, Forma F è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma DSC con una endotermica avente una temperatura di attacco a circa 113°C.

Come descritto nella presente, Forma F viene ottenuta da una miscela di acetone/acqua.

Forma G

Come descritto nella presente è Forma G di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide. Forma G di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide è caratterizzata dal fatto di avere:

(a) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato in **Figura 7**;

(b) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a $7,0 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $10,3 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $14,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $15,2 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $23,6 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta;

(c) parametri di cella unitaria sostanzialmente uguali ai seguenti a -173°C :

Sistema di cristallo	Monoclinico				
Gruppo spaziale	Cc	<i>a</i>	18,613(2)Å	α	90°
		<i>b</i>	16,9728(14)Å	β	91,328(8)°
		<i>c</i>	7,8214(7)Å,	γ	90°
V	2470,2(4)Å ³				
Z	4				
<i>Dc</i>	1,488g.cm ⁻¹				

(d) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 16**;

(e) un termogramma DSC con una prima endotermica avente una temperatura di attacco a circa 101 °C e una seconda endotermica avente una temperatura di attacco a circa 190°C;

(f) sostanzialmente lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XPRD) dopo conservazione a 40°C e

75% UR per almeno una settimana;

o

(g) loro combinazioni.

Come descritto nella presente, Forma G è caratterizzata dal fatto di avere almeno due, almeno tre, almeno quattro, almeno cinque, o tutte e sei le proprietà scelte tra (a) fino a (f).

Come descritto nella presente, Forma G è caratterizzata dal fatto di avere un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato in **Figura 7**. Come descritto nella presente, Forma G è caratterizzata dal fatto di avere un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a $7,0 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $10,3 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $14,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $15,2 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $23,6 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta.

Come descritto nella presente, Forma G è caratterizzata dal fatto di avere parametri di cella unitaria sostanzialmente uguali ai seguenti a -173°C :

Sistema di cristallo	Monoclino				
Gruppo spaziale	Cc	<i>a</i>	18,613(2)Å	α	90°
		<i>b</i>	16,9728(14)Å	β	91,328(8)°
		<i>c</i>	7,8214(7)Å,	γ	90°
V	2470,2(4)Å ³				
Z	4				
<i>Dc</i>	1,488g.cm ⁻¹				

Come descritto nella presente, Forma G è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 16**. Come descritto nella presente, Forma G è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma DSC con una endotermica avente una temperatura di attacco a circa 101°C . Come descritto nella presente, Forma G è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma DSC con una prima endotermica avente una temperatura di attacco a circa 101°C e una seconda endotermica avente una temperatura di attacco a circa 190°C .

Come descritto nella presente, Forma G è caratterizzata dal fatto di avere sostanzialmente lo stesso modello di

diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) dopo conservazione a 40°C e 75% UR per almeno una settimana.

Come descritto nella presente, Forma G viene ottenuta da 2-metossietanolo. Come descritto nella presente, Forma G è solvatata. Come descritto nella presente, Forma G è un solvato di 2-metossietanolo.

Forma H

Nella presente è descritta anche Forma H di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide. Forma H è non solvatata. Forma H di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide è caratterizzata dal fatto di avere:

- (a) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato in **Figura 8**;
- (b) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a $8,0 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $14,7 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $15,9 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $18,2 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $25,7 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $26,7 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta;
- (c) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 17**;
- (d) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 17**;
- (e) un termogramma DSC con una prima endotermica avente una temperatura di attacco a circa 173°C e una seconda endotermica avente una temperatura di attacco a circa 193°C;
- (f) sostanzialmente lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) dopo conservazione a 40°C e 75% UR per almeno una settimana;
- o
- (g) loro combinazioni.

Come descritto nella presente, Forma H è caratterizzata dal fatto di avere almeno due, almeno tre, almeno quattro, almeno cinque, o tutte e sei le proprietà scelte tra (a) fino a (f).

Come descritto nella presente, Forma H è caratterizzata dal fatto di avere un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato in **Figura 8**. Come descritto nella presente, Forma H è caratterizzata dal fatto di avere un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi

caratteristici a $8,0\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $14,7\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $15,9\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $18,2\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $25,7\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $26,7\pm 0,1^\circ$ 2-Teta. Come descritto nella presente, Forma H è caratterizzata dal fatto di avere sostanzialmente lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) dopo conservazione a 40°C e 75% UR per almeno una settimana.

Come descritto nella presente, Forma H è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 17**. Come descritto nella presente, Forma H è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 17**. Come descritto nella presente, Forma H è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma DSC con una prima endotermica avente una temperatura di attacco a circa 173°C e una seconda endotermica avente una temperatura di attacco a circa 193°C .

Come descritto nella presente, Forma H viene ottenuta da etil acetato.

Forma I

Nella presente è descritta anche Forma I di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide. Forma I di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide è caratterizzata dal fatto di avere:

(a) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato in **Figura 9**;

(b) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici $7,7\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $10,4\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $11,6\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $17,0\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $20,0\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $20,6\pm 0,1^\circ$ 2-Teta;

o

(c) loro combinazioni.

Come descritto nella presente, Forma I è caratterizzata dal fatto di avere almeno proprietà (a) e proprietà (b).

Come descritto nella presente, Forma I è caratterizzata dal fatto di avere un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato in **Figura 9**. Come descritto nella presente, Forma I è caratterizzata dal fatto di avere un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici

7,7±0,1° 2-Teta, 10,4±0,1° 2-Teta, 11,6±0,1° 2-Teta, 17,0±0,1° 2-Teta, 20,0±0,1° 2-Teta, 20,6±0,1° 2-Teta.

Come descritto nella presente, Forma I viene ottenuta da dimetilsolfossido.

Forma J

Nella presente è descritta anche Forma J di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide. Forma J di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide è caratterizzata dal fatto di avere:

(a) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato in **Figura 10**;

(b) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a 8,6±0,1° 2-Teta, 19,3±0,1° 2-Teta, 20,8±0,1° 2-Teta, 24,3±0,1° 2-Teta, 27,6±0,1° 2-Teta;

(c) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 18**;

(d) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 18**;

(e) un termogramma DSC con una prima endotermica avente una temperatura di attacco a circa 104°C e una seconda endotermica avente una temperatura di attacco a circa 193°C;

o

(f) loro combinazioni.

Come descritto nella presente, Forma J è caratterizzata dal fatto di avere almeno due, almeno tre, almeno quattro, o tutte e cinque le proprietà scelte tra (a) fino a (e).

Come descritto nella presente, Forma J è caratterizzata dal fatto di avere un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato in **Figura 10**. Come descritto nella presente, Forma J è caratterizzata dal fatto di avere un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a 8,6±0,1° 2-Teta, 19,3±0,1° 2-Teta, 20,8±0,1° 2-Teta, 24,3±0,1° 2-Teta, 27,6±0,1° 2-Teta.

Come descritto nella presente, Forma J è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 18**. Come descritto nella presente, Forma J è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello esposto in **Figura 18**. Come

descritto nella presente, Forma J è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma DSC con una endotermica avente una temperatura di attacco a circa 104°C. Come descritto nella presente, Forma J è caratterizzata dal fatto di avere un termogramma DSC con una prima endotermica avente una temperatura di attacco a circa 104°C e una seconda endotermica avente una temperatura di attacco a circa 193°C.

Come descritto nella presente, Forma J viene ottenuta da una miscela di acetone e acqua. Come descritto nella presente, Forma J è solvatata. Come descritto nella presente, Forma J è un solvato di acetone.

Preparazione di forme cristalline

In alcune realizzazioni, forme cristalline di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide vengono preparate come descritto negli esempi. Si noti che solventi, temperature e altre condizioni di reazione qui presentate possono variare.

Solventi adatti

Agenti terapeutici che sono somministrabili a mammiferi, come gli esseri umani, devono essere preparati seguendo le linee guida normative. Tali linee guida regolate dal governo sono indicate come Good Manufacturing Practice (GMP). Le linee guida GMP delineano livelli accettabili di contaminazione di agenti terapeutici attivi, come ad esempio la quantità di solvente residuo nel prodotto finale. I solventi preferiti sono quelli che sono adatti per l'uso in strutture GMP e coerenti con i problemi di sicurezza industriale. Le categorie di solventi sono definite, ad esempio, nella Conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di prodotti farmaceutici per uso umano (ICH), "Impurità: linee guida per i solventi residui, Q3C(R3), (novembre 2005).

I solventi sono suddivisi in tre classi. I solventi di classe 1 sono tossici e devono essere evitati. I solventi di classe 2 sono solventi che devono essere limitati nell'uso durante la produzione dell'agente terapeutico. I solventi di classe 3 sono solventi con basso potenziale tossico e minori rischi per la salute umana. I dati relativi ai solventi di classe 3 indicano che sono meno tossici in studi acuti o a breve termine e negativi negli studi di genotossicità.

I solventi di classe 1, che devono essere evitati, includono: benzene; tetracloruro di carbonio; 1,2-dicloroetano;

1,1-dicloroetene; e 1,1,1-tricloroetano.

Esempi di solventi di classe 2 sono: acetonitrile, clorobenzene, cloroformio, cicloesano, 1,2-dicloroetene, diclorometano, 1,2-dimetossietano, N,N-dimetilacetammide, N,N-dimetilformammide, 1,4-diossano, 2-etossietanolo, etilenglicole, formammide, esano, metanolo, 2-metossietanolo, metilbutilchetone, metilcicloesano, N-metilpirrolidina, nitrometano, piridina, solfolano, tetralina, toluene, 1,1,2-tricloroetilene e xilene.

I solventi di classe 3, che presentano bassa tossicità, comprendono: acido acetico, acetone, anisolo, 1-butanol, 2-butanol, butilacetato, *terz*-butilmetil etere (MTBE), cumene, dimetilsolfossido, etanol, etilacetato, etere etilico, etilformiato, acido formico, eptano, isobutilacetato, isopropilacetato, metil acetato, 3-metil-1-butanol, metiletilchetone, metilisobutilchetone, 2-metil-1-propanolo, pentano, 1-pentanol, 1-propanolo, 2-propanolo, propil acetato e tetraidrofurano.

In alcune realizzazioni, composizioni comprendenti 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide includono una quantità residua di un solvente(i) organico. In alcune realizzazioni, composizioni comprendenti 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide includono una quantità rilevabile di un solvente(i) organico. In alcune realizzazioni, composizioni comprendenti 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide includono una quantità residua di un solvente di classe 3. In alcune realizzazioni, il solvente organico è un solvente di classe 3. In alcune realizzazioni, il solvente di classe 3 è scelto dal gruppo costituito da acido acetico, acetone, anisolo, 1-butanol, 2-butanol, butilacetato, *terz*-butilmetil etere, cumene, dimetilsolfossido, etanol, etilacetato, etere etilico, etilformiato, acido formico, eptano, isobutilacetato, isopropil acetato, metil acetato, 3-metil-1-butanol, metiletilchetone, metilisobutilchetone, 2-metil-1-propanolo, pentano, 1-pentanol, 1-propanolo, 2-propanolo, propil acetato e tetraidrofurano. In alcune realizzazioni, il solvente di classe 3 è etanol.

L'invenzione include l'uso di forme cristalline di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide come definito nelle rivendicazioni. Le forme cristalline di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-

metilbenzammide qui descritte possono esistere in forme non solvate e anche solvate con solventi accettabili farmaceuticamente come acqua, etanolo e simili.

Definizioni

Il termine "eccipiente accettabile farmaceuticamente", come usato nella presente, si riferisce ad un materiale, quale un veicolo, diluente, stabilizzante, agente disperdente, agente sospendente, agente addensante, ecc. che consente di trasformare l'ingrediente farmaceutico attivo (API) in una forma adatta per la somministrazione a un mammifero. In un aspetto, il mammifero è un essere umano. Eccipienti accettabili farmaceuticamente si riferiscono a materiali che non annullano sostanzialmente l'attività biologica desiderata o le proprietà desiderate del composto (cioè API), ed è relativamente non tossico, cioè il materiale viene somministrato a un individuo senza causare effetti biologici indesiderati o l'interazione in modo deleterio con uno qualsiasi dei componenti della composizione in cui è contenuto.

"Ingrediente farmaceutico attivo" o API si riferisce a un composto che possiede un'attività biologica desiderata o proprietà desiderate. In alcune realizzazioni, un API è 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide. In alcune realizzazioni, un API è 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide cristallina. In alcune realizzazioni, l'API ha una purezza superiore al 90%, superiore al 95%, superiore al 96%, superiore al 97%, superiore al 98%, superiore al 98% o superiore al 99%.

Il termine "composizione farmaceutica" si riferisce a una miscela di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide come definita nelle rivendicazioni, con altri componenti chimici, come veicoli, stabilizzanti, diluenti, agenti disperdenti, agenti sospendenti, agenti addensanti, eccipienti, ecc. La composizione farmaceutica facilita la somministrazione del composto a un mammifero.

La somministrazione di una combinazione di agenti, come qui usata, include la somministrazione degli agenti descritti in una singola composizione o in una terapia combinata in cui uno o più agenti vengono somministrati separatamente da almeno un altro agente.

"Quantità rilevabile" si riferisce a una quantità misurabile usando metodi analitici standard (ad es. cromatografia ionica, spettrometria di massa, NMR, HPLC, gas cromatografia, analisi elementare, spettroscopia IR, spettrometria di emissione atomica al plasma accoppiato induttivamente, US<231> Metodo II, ecc.) (ICH guidances, *Q2A Text on Validation of Analytical Procedures* (marzo 1995) e *Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology* (novembre 1996)).

Il termine "accettabile" rispetto a una formulazione, composizione o ingrediente, come qui usato, significa che non ha alcun effetto dannoso persistente sulla salute generale del soggetto trattato.

I termini "quantità efficace" o "quantità terapeuticamente efficace", come qui usata, si riferiscono ad una quantità sufficiente di un agente che viene somministrato che allevierà in una certa misura uno o più dei sintomi della malattia o condizione trattata. Il risultato può essere riduzione e/o attenuazione dei segni, sintomi o cause di una malattia, o qualsiasi altra alterazione desiderata di un sistema biologico. Ad esempio, una "quantità efficace" per usi terapeutici è la quantità della composizione comprendente un composto come qui descritto richiesto per fornire una diminuzione clinicamente significativa dei sintomi della malattia. Il termine "quantità terapeuticamente efficace" include, ad esempio, una quantità efficace come profilassi. La quantità effettiva sarà scelta in base al particolare paziente e al livello di malattia. Resta inteso che "una quantità efficace" o "una quantità terapeuticamente efficace" varia da soggetto a soggetto, a causa della variazione del metabolismo del farmaco, dell'età, del peso, delle condizioni generali del soggetto, della condizione da trattare, della gravità della condizione da trattare, e dal giudizio del medico prescrivente. In una realizzazione, una quantità "efficace" appropriata in ogni singolo caso è determinata usando tecniche, come uno studio di aumento della dose.

I termini "potenziamento" o "potenziare", come usati nella presente, significano aumentare o prolungare in potenza o durata un effetto desiderato. Pertanto, per quanto riguarda il potenziamento dell'effetto degli agenti terapeutici, il termine "potenziamento" si riferisce alla capacità di aumentare o prolungare, sia in potenza che in durata, l'effetto di altri agenti terapeutici su un sistema. Una "quantità efficace nel potenziamento", come usata qui, si riferisce ad una quantità adeguata per aumentare l'effetto di un altro agente terapeutico in un sistema desiderato.

I termini "kit" e "articolo di fabbricazione" sono usati come sinonimi.

Il termine "modulare", come usato nella presente, significa interagire con un bersaglio direttamente o indirettamente in modo da alterare l'attività del bersaglio, incluso, solo a titolo di esempio, migliorare l'attività del bersaglio, inibire l'attività del bersaglio, limitare l'attività del bersaglio o estendere l'attività del bersaglio.

Il termine "modulatore" come qui usato, si riferisce a una molecola che interagisce con un bersaglio direttamente o indirettamente. Le interazioni includono, ma non sono limitate a, interazioni di un agonista, un agonista parziale, un agonista inverso, un antagonista, un degradatore, un modulatore del traffico di AR, un inibitore del legame AR-DNA. Ad esempio, un modulatore è un antagonista, un agonista inverso, un antagonista, un degradatore, un modulatore del traffico AR e/o un inibitore del legame del DNA.

Il termine "antagonista" come qui usato, si riferisce ad un agente a piccola molecola che si lega a un recettore dell'ormone nucleare e successivamente diminuisce l'attività di trascrizione indotta dall'agonista del recettore dell'ormone nucleare.

Il termine "agonista" come qui usato, si riferisce ad un agente a piccola molecola che si lega a un recettore dell'ormone nucleare e successivamente aumenta l'attività di trascrizione del recettore dell'ormone nucleare in assenza di un noto agonista.

Il termine "agonista inverso" come qui usato, si riferisce ad un agente a piccola molecola che si lega a un recettore dell'ormone nucleare e successivamente diminuisce il livello basale dell'attività di trascrizione del recettore di ormoni nucleari che è presente in assenza di un agonista noto.

Il termine "degradatore" come qui usato, si riferisce a un agente a piccola molecola che si lega a un recettore dell'ormone nucleare e successivamente abbassa i livelli di proteina allo stato stazionario di detto recettore.

Il termine "modulatore del traffico di AR" come qui usato, si riferisce ad un agente a piccola molecola che si lega a un recettore dell'ormone nucleare e successivamente altera la normale posizione subcellulare del recettore interferendo così con la sua funzione e segnalazione.

Il termine "inibitore del legame al DNA" come qui usato, si riferisce ad un agente a piccola molecola che si lega a un recettore dell'ormone nucleare e successivamente impedisce il legame al DNA del recettore interferendo

così con la sua funzione e segnalazione.

"Selettivo" rispetto ai recettori degli androgeni significa che il composto si lega preferenzialmente ai recettori degli androgeni rispetto ad altri recettori nucleari. In alcune realizzazioni, un modulatore selettivo del recettore degli androgeni si lega preferenzialmente ai recettori degli androgeni e mostra poca o nessuna affinità con altri recettori nucleari.

Il termine "cancro" come qui usato si riferisce ad una crescita anormale di cellule che tendono a proliferare in modo incontrollato e, in alcuni casi, a metastatizzare (diffondere).

Il termine "soggetto" o "paziente" comprende mammiferi. In un aspetto, il mammifero è un essere umano. In un altro aspetto, il mammifero è un primate non umano come scimpanzé e altre grandi scimmie e scimmie. In un aspetto, il mammifero è un animale da fattoria come bestiame, cavallo, pecora, capra o suino. In un aspetto, il mammifero è un animale domestico come coniglio, cane o gatto. In un aspetto, il mammifero è un animale da laboratorio, inclusi roditori, come ratti, topi e cavie e simili.

I termini "tratta", "trattare" o "trattamento", come qui usati, includono alleviare, attenuare o migliorare almeno un sintomo di una malattia o condizione, prevenire ulteriori sintomi, inibire la malattia o la condizione, ad es. arrestare lo sviluppo della malattia o condizione, alleviare la malattia o condizione, causare la regressione della malattia o condizione, alleviare una condizione causata dalla malattia o condizione, o arrestare i sintomi della malattia o condizione sia a livello profilattico e/o terapeutico.

Composizioni/formulazioni farmaceutiche

Le composizioni farmaceutiche sono formulate in un modo convenzionale usando uno o più veicoli fisiologicamente accettabili comprendenti eccipienti e ausiliari che facilitano l'elaborazione dei composti attivi in preparati che vengono usati farmaceuticamente. Tecniche, veicoli ed eccipienti adatti includono quelli che si trovano, ad esempio, in *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, diciannovesima ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. e Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; e *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, settima Ed.

(Lippincott Williams & Wilkins 1999).

In alcune realizzazioni, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide cristallina come definita nelle rivendicazioni è formulata per somministrazione orale ad un mammifero. In alcune realizzazioni, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide cristallina come definita nelle rivendicazioni è formulata in una forma di dosaggio orale. In alcune realizzazioni, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide cristallina come definita nelle rivendicazioni è formulata in una forma di dosaggio orale solida. In alcune realizzazioni, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide cristallina come definita nelle rivendicazioni è formulata in una compressa, polvere, pillola, capsula e simili, per l'ingestione orale da parte di un mammifero.

Le composizioni farmaceutiche contemplate forniscono una quantità terapeuticamente efficace di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide che consente, ad esempio, una somministrazione giornaliera, due volte al giorno, tre volte al giorno, ecc. In un aspetto, le composizioni farmaceutiche forniscono una quantità efficace di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide che consente il dosaggio una volta al giorno.

Quantità di dosaggio

In alcune realizzazioni, la quantità di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide nelle composizioni farmaceutiche è da circa 0,3 mg a circa 1,5 g per dose, da 0,3 mg a circa 1 g per dose, da circa 1 mg a circa 1 g per dose.

In una realizzazione, la quantità di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide nelle composizioni farmaceutiche è di circa 1 mg per dose, circa 5 mg per dose, circa 10 mg per dose, circa 15 mg per dose, circa 30 mg per dose, circa 45 mg per dose, circa 60 mg per dose, circa 100 mg per dose, circa 150 mg per dose, circa 200 mg per dose, circa 300 mg per

dose, circa 400 mg per dose, circa 500 mg per dose, circa 600 mg per dose, o circa 1000 mg per dose. In alcune realizzazioni, la quantità di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide nelle composizioni farmaceutiche è di circa 30 mg per dose. In alcune altre realizzazioni, la quantità di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide nelle composizioni farmaceutiche è di circa 60 mg per dose.

In generale, le dosi impiegate per il trattamento di un adulto umano sono tipicamente nell'intervallo da 0,01 mg a 5000 mg al giorno. In un aspetto, le dosi impiegate per il trattamento di adulti umani vanno da circa 1 mg a circa 1000 mg al giorno. In alcune realizzazioni, le dosi impiegate per il trattamento di adulti umani sono di circa 240 mg al giorno. In una realizzazione, la dose desiderata viene convenientemente presentata in una singola dose o in dosi suddivise somministrate simultaneamente (o in un breve periodo di tempo) o ad intervalli appropriati, ad esempio come due, tre, quattro o più sotto-dosi al giorno.

In una realizzazione, le dosi giornaliere appropriate per 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide variano da circa 0,01 a circa 20 mg/kg di peso corporeo. In altre realizzazioni, il dosaggio giornaliero o la quantità di composto attivo nella forma di dosaggio sono inferiori o superiori agli intervalli qui indicati.

Regimi di trattamento

In una realizzazione, le composizioni farmaceutiche comprendenti 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide come definita nelle rivendicazioni deve essere utilizzata in trattamenti profilattici e/o terapeutici. Nelle applicazioni terapeutiche, le composizioni sono somministrate a un paziente già affetto da una malattia o condizione, in una quantità sufficiente a curare o almeno parzialmente arrestare almeno uno dei sintomi della malattia o condizione. In alcune realizzazioni, le quantità efficaci per questo uso dipendono dalla gravità e dal decorso della malattia o condizione, dalla terapia precedente, dallo stato di salute del paziente, dal peso e dalla risposta ai farmaci e/o dal giudizio del medico curante.

Nelle applicazioni profilattiche, composizioni contenenti 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-

tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide come definita nelle rivendicazioni vengono somministrate a un paziente suscettibile o altrimenti a rischio di una particolare malattia, disturbo o condizione. Tale quantità è definita come una "quantità o dose efficace come profilassi". In questo uso, le quantità precise dipendono anche dallo stato di salute del paziente, dal peso e simili. Se usate in un paziente, quantità efficaci per questo uso dipenderanno dalla gravità e dal decorso della malattia, dal disturbo o dalle condizioni, dalla terapia precedente, dallo stato di salute del paziente e dalla risposta ai farmaci e dal giudizio del medico curante.

In alcune realizzazioni, la somministrazione del composto, delle composizioni o delle terapie come qui descritti include la somministrazione cronica. In alcune realizzazioni, la somministrazione cronica include la somministrazione per un periodo di tempo prolungato, incluso, per esempio, per tutta la durata della vita del paziente al fine di migliorare o altrimenti regolare o limitare i sintomi della malattia o condizione del paziente. In alcune realizzazioni, la somministrazione cronica include somministrazione giornaliera.

In alcune realizzazioni, la somministrazione del composto, delle composizioni o delle terapie qui descritte viene fornita continuamente. In realizzazioni alternative, la dose di farmaco somministrata viene temporaneamente ridotta o temporaneamente sospesa per un certo periodo di tempo (*cioè*, una "vacanza dal farmaco"). La durata della vacanza dal farmaco varia tra 2 giorni e 1 anno, inclusi a titolo di esempio, 2 giorni, 3 giorni, 4 giorni, 5 giorni, 6 giorni, 7 giorni, 10 giorni, 12 giorni, 15 giorni, 20 giorni, 28 giorni, 35 giorni, 50 giorni, 70 giorni, 100 giorni, 120 giorni, 150 giorni, 180 giorni, 200 giorni, 250 giorni, 280 giorni, 300 giorni, 320 giorni, 350 giorni e 365 giorni. La riduzione della dose durante una vacanza da farmaco è del 10%-100%, inclusi solo a titolo di esempio 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% e 100%.

Una volta verificato il miglioramento delle condizioni del paziente, viene somministrata una dose di mantenimento, se necessario. Successivamente, in specifiche realizzazioni, il dosaggio o la frequenza di somministrazione, o entrambi, vengono ridotti, in funzione dei sintomi, ad un livello in cui viene mantenuto il miglioramento della malattia, disturbo o condizione. In alcune realizzazioni, tuttavia, il paziente richiede un trattamento intermittente a lungo termine in caso di qualsiasi recidiva dei sintomi.

La quantità di un dato agente che corrisponde a tale quantità varia a seconda di fattori come il particolare composto, la condizione della malattia e la sua gravità, l'identità (ad es., peso, sesso) del soggetto o dell'ospite che necessita di cure, ma può comunque essere determinata in base alle circostanze particolari del caso, incluse, ad es., l'agente specifico che viene somministrato, la via di somministrazione, la condizione da trattare e il soggetto o l'ospite trattato.

Trattamenti combinati

In certi casi, è opportuno somministrare 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide come definito nelle rivendicazioni in combinazione con un altro agente terapeutico.

In una realizzazione, le composizioni qui descritte sono anche usate in combinazione con altri reagenti terapeutici che sono scelti per la loro particolare utilità contro la condizione che viene trattata. In generale, le composizioni qui descritte e, nelle realizzazioni in cui viene impiegata la terapia combinata, gli altri agenti non devono essere somministrati necessariamente nella stessa composizione farmaceutica e, a causa delle differenti caratteristiche fisiche e chimiche, somministrati per vie diverse. In una realizzazione, la somministrazione iniziale è fatta secondo protocolli stabiliti, e quindi, in base agli effetti osservati, il dosaggio, le modalità di somministrazione e i tempi di somministrazione, ulteriormente modificati.

In varie realizzazioni, i composti vengono somministrati contemporaneamente (ad esempio, simultaneamente, essenzialmente simultaneamente o all'interno dello stesso protocollo di trattamento) o sequenzialmente, a seconda della natura della malattia, della condizione del paziente e della scelta effettiva dei composti usati. In alcune realizzazioni, la determinazione dell'ordine di somministrazione e il numero di ripetizioni di somministrazione di ciascun agente terapeutico durante un protocollo di trattamento, si basa sulla valutazione della malattia da trattare e sulla condizione del paziente.

Per le terapie combinate qui descritte, i dosaggi dei composti co-somministrati variano a seconda del tipo di farmaco impiegato, del farmaco specifico impiegato, della malattia o condizione trattata e così via.

I singoli composti di tali combinazioni vengono somministrati in modo sequenziale o simultaneo in formulazioni

farmaceutiche separate o combinate. In una realizzazione, i singoli composti saranno somministrati simultaneamente in una formulazione farmaceutica combinata. Dosi appropriate di agenti terapeutici noti saranno note agli esperti nella tecnica.

Le combinazioni a cui si fa riferimento nella presente sono convenientemente presentate per l'uso sotto forma di composizioni farmaceutiche insieme con un diluente(i) o veicolo(i) accettabile farmaceuticamente.

Kit/Articoli di fabbricazione

Per l'uso nei metodi terapeutici di uso qui descritti, nella presente sono descritti anche kit/articoli di fabbricazione. Tali kit includono un veicolo, un pacchetto o un contenitore che è opzionalmente compartimentato per ricevere una o più dosi di una composizione farmaceutica di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide da usare in un metodo qui descritto. I kit forniti qui contengono materiali di imballaggio. I materiali di imballaggio per l'uso nel confezionamento di prodotti farmaceutici includono, ma non sono limitati a quelli descritti ad esempio, in brevetto U.S.A. N. 5.323.907. Esempi di materiali di imballaggio farmaceutico includono, ma non sono limitati a, confezioni "blister", bottiglie, provette, sacchetti, contenitori, bottiglie e qualsiasi materiale di imballaggio adatto per una formulazione selezionata e modalità di somministrazione e trattamento previste. È contemplata una vasta gamma di formulazioni dei composti e delle composizioni qui fornite, come pure una varietà di trattamenti per qualsiasi malattia, disturbo o condizione che trarrebbe beneficio dal trattamento con un antagonista di AR.

Ad esempio, il contenitore/i comprende 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide come definita nelle rivendicazioni, opzionalmente in una composizione o in combinazione con un altro agente come descritto nella presente. Tali kit includono opzionalmente una descrizione identificativa o un'etichetta o istruzioni relative al suo uso nei metodi qui descritti.

Un kit include in genere etichette che elencano il contenuto e/o le istruzioni per l'uso, e foglietti illustrativi con le istruzioni per l'uso. In genere verrà inclusa anche una serie di istruzioni.

In una realizzazione, un'etichetta è sopra o associata al contenitore. In una realizzazione, un'etichetta si trova su un contenitore quando lettere, numeri o altri caratteri che formano l'etichetta sono attaccati, stampati o incisi nel contenitore stesso; un'etichetta è associata ad un contenitore quando è presente all'interno di un recipiente o veicolo che contiene anche il contenitore, ad esempio come un foglietto illustrativo. In una realizzazione, un'etichetta viene usata per indicare che i contenuti devono essere usati per una specifica applicazione terapeutica. L'etichetta indica anche istruzioni per l'uso del contenuto, come nei metodi qui descritti.

In certe realizzazioni, le composizioni farmaceutiche sono presentate in un dispositivo di confezionamento o di erogazione che contiene una o più forme di dosaggio unitarie contenenti un composto fornito nella presente. La confezione, per esempio, contiene un foglio di metallo o di plastica, come una confezione a "blister". In una realizzazione, il dispositivo di confezionamento o erogatore è accompagnato da istruzioni per la somministrazione. In una realizzazione, la confezione o erogatore è anche accompagnato con un avviso associato al contenitore nella forma prescritta da un'agenzia governativa che regola la produzione, l'uso o la vendita di prodotti farmaceutici, la cui notifica rispecchia l'approvazione da parte dell'agenzia della forma del farmaco per somministrazione umana o veterinaria. Tale avviso, ad esempio, è l'etichettatura approvata dalla U.S. Food and Drug Administration per i farmaci con obbligo di prescrizione medica, o il foglietto illustrativo approvato. In una realizzazione, composizioni contenenti un composto qui fornito formulato in un veicolo farmaceutico compatibile vengono anche preparate, poste in un contenitore appropriato ed etichettate per il trattamento di una condizione indicata.

ESEMPI

I seguenti ingredienti, formulazioni, procedimenti e procedure per praticare i metodi qui descritti corrispondono a quelli descritti sopra. Le procedure sottostanti descrivono con particolari realizzazioni illustrative e non limitative di formulazioni che includono una 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3,4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide, o un suo sale e/o solvato accettabile farmaceuticamente, e profili farmacocinetici e effetti farmacodinamici degli stessi. Solo a titolo di esempio, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3,4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide viene

opzionalmente preparata come descritto in domanda di brevetto U.S.A. 12/294.881, domanda di brevetto U.S.A. 12/450.423 o come descritto nella presente.

Esempio 1: Preparazione di forme cristalline di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide

Forma A (per riferimento)

2 volumi di etanolo sono stati aggiunti a 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide amorfa (180mg). Dopo 6 giorni il materiale è stato filtrato. Il campione è stato posto in un forno a 35°C e circa 40 mbar di pressione per un'ora. Il materiale isolato mostrava di essere un solvato di etanolo secondo analisi TGA, DSC, GVS e ¹H NMR. In condizioni forzate (60 °C a < 20 mm Hg per 8 giorni), Forma A perdeva etanolo, il modello XRPD del materiale rimaneva lo stesso.

Alternativamente, THF (1 volume), DCM (1 volume), acetone (1 volume), etanolo (1 volume), metanolo (1 volume), nitrometano (1 volume), acqua (1 volume + sonicazione), miscela THF-acqua (1 volume), o miscela diossano-acqua (1 volume) è stato aggiunto a circa 65 mg della 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide amorfa. Una quantità minima di solvente è stata aggiunta solo per inumidire il materiale (visivamente ciò significava l'ammorbidimento del solido amorfo, riferito come collasso). I campioni sono stati lasciati in fiale con tappo a vite in condizioni ambientali per 3 giorni. I tappi sui campioni che non mostravano precipitazione sono stati allentati per consentire una lenta evaporazione del solvente. Dopo un giorno, questi campioni sono stati posti in una camera di maturazione, la cui temperatura veniva commutata tra temperatura ambiente e 50 °C ogni 4 ore. Materiale solido è stato isolato. Gli studi XRD a singolo cristallo di Forma A (ottenuta da metanolo) confermavano che Forma A era una forma cristallina disordinata, solvatata, idrata e quindi rappresentava un gruppo di solvati iso-strutturali.

Forma B

10 volumi di acqua sono stati aggiunti a 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide cristallina (Forma A; 500mg). La risultante miscela è stata agitata per 18 ore a 55°C. Il solido è stato raffreddato a temperatura ambiente. Il campione è stato filtrato e

lavato usando 5 volumi di acqua. Il solido è stato seccato in un forno a 40°C e circa 55 mbar di pressione per 24 ore.

Alternativamente, 5 volumi di etil acetato sono stati aggiunti a 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide amorfa (250 mg) e la risultante soluzione è stata posta in una camera di maturazione (commutata tra temperatura ambiente e 50°C ogni 4 ore) per 5 giorni. Non è stato recuperato alcun solido e una certa quantità di 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide amorfa è stata aggiunta fino alla comparsa di qualche precipitato. La soluzione è stata lasciata riposare a temperatura ambiente per consentire lenta evaporazione della soluzione. Dopo 6 giorni il solido è stato filtrato e seccato in un forno a 35 °C e circa 40 mbar per un'ora.

In un'altra realizzazione, approssimativamente 10 mg di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide cristallina (Forma A) sono stati trasferiti ad una fiala per HPLC. Una soluzione è stata preparata aggiungendo gradualmente TBME (400 µL) o toluene (800 µL) al materiale. Dopo ogni aggiunta successiva da 200 µl, la fiala è stata agitata a 50 °C per aiutare lo scioglimento. Una volta ottenuta una soluzione limpida, la fiala è stata lasciata riposare a temperatura ambiente con il setto perforato con un ago per consentire una lenta evaporazione del solvente. Dopo 2 settimane cristalli simili a cubi sono stati ottenuti da toluene e sono stati sottoposti a diffrazione di raggi X a singolo cristallo (SCXRD) (vedere Esempio 4). La struttura cristallina è stata risolta e la forma risultava essere una forma cristallina non solvatata (Forma B).

In ancora un'altra realizzazione, toluene (2 volume), isopropilacetato (2 volume) o MEK (1 volume) è stato aggiunto a circa 65 mg della 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide amorfa. Una quantità minima di solvente è stata aggiunta solo per inumidire il materiale (visivamente ciò significava l'ammorbidimento del solido amorfo, riferito come collasso). I campioni sono stati lasciati in fiale con tappo a vite in condizioni ambientali per 3 giorni. I tappi sui campioni che non mostravano precipitazione sono stati allentati per consentire una lenta evaporazione del solvente. Dopo un

giorno, questi campioni sono stati posti in una camera di maturazione, la cui temperatura veniva commutata tra temperatura ambiente e 50°C ogni 4 ore. Materiale solido è stato isolato.

Forma C (per riferimento)

4 volumi di isopropanolo sono stati aggiunti a 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide amorfa (160 mg). Dopo 6 giorni il materiale è stato filtrato. Il campione è stato posto in un forno a 35 °C e circa 40 mbar di pressione per un'ora.

Alternativamente, anisolo (2 volume), IPA (1 volume) o miscela IPA-acqua (1 volume) sono stati aggiunti a circa 65 mg della 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide amorfa. Una quantità minima di solvente è stata aggiunta solo per inumidire il materiale (visivamente ciò significava l'ammorbidimento del solido amorfo, riferito come collasso). I campioni sono stati lasciati in fiale con tappo a vite in condizioni ambientali per 3 giorni. I tappi sui campioni che non mostravano precipitazione sono stati allentati per consentire una lenta evaporazione del solvente. Dopo un giorno, questi campioni sono stati posti in una camera di maturazione, la cui temperatura veniva commutata tra temperatura ambiente e 50 °C ogni 4 ore. Materiale solido è stato isolato.

Forma D (per riferimento)

5 volumi di MTBE sono stati aggiunti a 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide amorfa (200 mg) e la risultante miscela è stata posta in una camera di maturazione (commutata tra temperatura ambiente e 50°C ogni 4 ore) per 5 giorni. Il solido ottenuto è stato filtrato e seccato in un forno a 35°C e circa 40 mbar di pressione per un'ora.

Alternativamente, MTBE (2 volumi) è stato aggiunto a circa 65 mg della 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide amorfa. Una quantità minima di solvente è stata aggiunta solo per inumidire il materiale (visivamente ciò significava l'ammorbidimento del solido amorfo, riferito come collasso). Il campione è stato lasciato in fiala con tappo a vite in condizioni ambientali per 3 giorni. Se il campione non mostrava precipitazione, il tappo veniva allentato per consentire una lenta evaporazione del solvente. Dopo un giorno, questo campione è stato posto in una camera di maturazione, la

cui temperatura veniva commutata tra temperatura ambiente e 50°C ogni 4 ore. Materiale solido è stato isolato.

Forma E (per riferimento)

DMSO (1 volume) è stato aggiunto a circa 65 mg della 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide amorfa. Una quantità minima di solvente è stata aggiunta solo per inumidire il materiale (visivamente ciò significava l'ammorbidimento del solido amorfo, riferito come collasso). Il campione è stato lasciato in fiala con tappo a vite in condizioni ambientali per 3 giorni. Se il campione non mostrava precipitazione, il tappo veniva allentato per consentire una lenta evaporazione del solvente. Dopo un giorno, questo campione è stato posto in una camera di maturazione, la cui temperatura veniva commutata tra temperatura ambiente e 50 °C ogni 4 ore. Materiale solido è stato isolato.

Forma F (per riferimento)

Una miscela di acetone/acqua (1 volume) è stata aggiunta a circa 65 mg della 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide amorfa. Una quantità minima di solvente è stata aggiunta solo per inumidire il materiale (visivamente ciò significava l'ammorbidimento del solido amorfo, riferito come collasso). Il campione è stato lasciato in fiala con tappo a vite in condizioni ambientali per 3 giorni. Se il campione non mostrava precipitazione, il tappo veniva allentato per consentire una lenta evaporazione del solvente. Dopo un giorno, questo campione è stato posto in una camera di maturazione, la cui temperatura veniva commutata tra temperatura ambiente e 50 °C ogni 4 ore. Materiale solido è stato isolato.

In condizioni ambientali, entro un mese, Forma F si trasformava in Forma A.

Forma G (per riferimento)

4 volumi di 2-metossietanolo sono stati aggiunti a 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide amorfa (160 mg). Dopo 6 giorni il materiale è stato filtrato. Il solido è stato posto in un forno a 35 °C e circa 40 mbar di pressione per un'ora.

Alternativamente, 2-metossietanolo (1 volume) è stato aggiunto a circa 65 mg della 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide amorfa. Una

quantità minima di solvente è stata aggiunta solo per inumidire il materiale (visivamente ciò significava l'ammorbidimento del solido amorfo, riferito come collasso). Il campione è stato lasciato in fiala con tappo a vite in condizioni ambientali per 3 giorni. Se il campione non mostrava precipitazione, il tappo veniva allentato per consentire una lenta evaporazione del solvente. Dopo un giorno, questo campione è stato posto in una camera di maturazione, la cui temperatura veniva commutata tra temperatura ambiente e 50 °C ogni 4 ore. Materiale solido è stato isolato.

Forma H (per riferimento)

Etil acetato (2 volumi) è stato aggiunto a circa 65 mg della 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide amorfa. Una quantità minima di solvente è stata aggiunta solo per inumidire il materiale (visivamente ciò significava l'ammorbidimento del solido amorfo, riferito come collasso). Il campione è stato lasciato in fiala con tappo a vite in condizioni ambientali per 3 giorni. Se il campione non mostrava precipitazione, il tappo veniva allentato per consentire una lenta evaporazione del solvente. Dopo un giorno, questi campioni sono stati posti in una camera di maturazione, la cui temperatura veniva commutata tra temperatura ambiente e 50 °C ogni 4 ore. Materiale solido è stato isolato.

Forma I (per riferimento)

2 volumi di DMSO sono stati aggiunti a 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide amorfa (150mg). Dopo 6 giorni, due grumi di material sono stati ottenuti - uno giallo e l'altro di colore bianco. Il materiale di colore giallo era Forma E e il materiale di colore bianco mostrava un nuovo XRPD. Il materiale di colore bianco è stato designato come Forma I.

Forma J (per riferimento)

1,9 volumi di acetone e 0,1 volumi di acqua sono stati aggiunti a 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide amorfa (200 mg). Il tappo è stato allentato e dopo 6 giorni il materiale risultava essere completamente secco. Il risultante materiale è stato designato come Forma J.

Esempio 2: Preparazione di 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-

diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide amorfa

10 Volumi di diclorometano sono stati aggiunti a 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide cristallina seguiti da sonicazione a 48°C per fornire una soluzione limpida. La risultante soluzione è stata sottoposta ad evaporazione rotante per un'ora portante a completa trasformazione amorfa del materiale (come verificato mediante analisi XRPD).

Esempio 3: Diffrazione di raggi X da polvere (XRPD)

Modelli di diffrazione di raggi X da polvere sono stati raccolti su un diffrattometro Bruker AXS C2 GADDS o Bruker AXS D8 Advance.

Bruker AXS C2 GADDS

Modelli di diffrazione di raggi X da polvere sono stati raccolti su un diffrattometro Bruker AXS C2 GADDS usando radiazione Cu Ka (40 kV, 40 mA), portacampioni XYZ automatizzato, videomicroscopio laser per il posizionamento automatico del campione e un rilevatore di area bidimensionale HiStar. L'ottica a raggi X è costituita da un singolo specchio multistrato Göbel accoppiato a un collimatore a foro di spillo di 0,3 mm. La divergenza del fascio, cioè la dimensione effettiva del fascio di raggi X sul campione, era di circa 4 mm. Una modalità di scansione continua θ - θ è stata impiegata con una distanza tra campione-rivelatore di 20 cm che fornisce un intervallo 2θ effettivo di 3,2°-29,7°. Tipicamente il campione sarebbe esposto al fascio di raggi X per 120 secondi. Il software usato per la raccolta dei dati era GADDS per WNT 4.1.16 e i dati sono stati analizzati e presentati usando *DiffraC Plus* EVA v 9.0.0.2 o 13.0.0.2.

Campioni provati in condizioni ambientali sono stati preparati come campioni su piastra piana usando polvere come ricevuta senza macinazione. Circa 1-2 mg del campione sono stati leggermente pressati su un vetrino per ottenere una superficie piatta.

Campioni provati in condizioni non ambientali sono stati montati su un *wafer* di silicio con un composto termoconduttore. Il campione è stato quindi scaldato alla temperatura appropriata a circa 10°C.min⁻¹ e successivamente tenuto isotermicamente per circa 1 minuto prima dell'avvio della raccolta dei dati.

Bruker AXS D8 Advance

I modelli di diffrazione di raggi X da polvere sono stati raccolti su un diffrattometro Bruker D8 usando la radiazione Cu Ka (40kV, 40mA), goniometro θ - 2θ , e la divergenza di V4 e fenditure riceventi, un monocromatore Ge e un rivelatore Lynxeye. Lo strumento viene sottoposto a controllo di prestazioni usando uno standard di corindone certificato (NIST 1976). Il software usato per la raccolta dei dati era Diffrac Plus XRD Commander v2.5.0 e i dati sono stati analizzati e presentati usando Diffrac Plus EVA v 11.0.0.2 o 13.0.0.2. I campioni sono stati provati in condizioni ambientali come campioni su piastra piana usando polvere. Circa 20 mg del campione sono stati delicatamente impaccati in una cavità tagliata in un wafer di silicio levigato a fondo zero (510). Il campione è stato ruotato sul proprio piano durante l'analisi. I dettagli della raccolta dati sono:

- Intervallo angolare: da 2 a $42^\circ 2\theta$
- Dimensione Passo: $0,05^\circ 2\theta$
- Tempo di raccolta: $0,5 \text{ s.passo}^{-1}$

Forma A (per riferimento)

Il modello di diffrazione di raggi X da polvere per Forma A è illustrato in **Figura 1**. Picchi caratteristici includono $4,8 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$, $7,1 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$, $14,2 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$, $16,3 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$, $20,1 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$.

Forma B

Il modello di diffrazione di raggi X da polvere per Forma B è illustrato in Figura 2. Picchi caratteristici includono $12,1 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$, $16,0 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$, $16,7 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$, $20,1 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$, $20,3 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$.

Forma C (per riferimento)

Il modello di diffrazione di raggi X da polvere per Forma C è illustrato in **Figura 3**. Picchi caratteristici includono $4,3 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$, $6,9 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$, $9,1 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$, $10,6 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$, $13,8 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$, $26,4 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$.

Forma D (per riferimento)

Il modello di diffrazione di raggi X da polvere per Forma D è illustrato in **Figura 4**. Picchi caratteristici includono $6,3 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$, $13,9 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$, $16,4 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$, $17,0 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$, $23,7 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$, $24,8 \pm 0,1^\circ 2\text{-Teta}$.

Forma E (per riferimento)

Il modello di diffrazione di raggi X da polvere per Forma E è illustrato in **Figura 5**. Picchi caratteristici includono $7,2\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $11,8\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $16,1\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $20,5\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $23,0\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $25,2\pm 0,1^\circ$ 2-Teta. XRPD a temperatura variabile mostrava trasformazione di Forma E in Forma A in Forma B.

Forma F (per riferimento)

Il modello di diffrazione di raggi X da polvere per Forma F è illustrato in **Figura 6**. Picchi caratteristici includono $4,6\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $6,1\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $14,3\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $21,6\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $22,4\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $23,3\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $25,5\pm 0,1^\circ$ 2-Teta.

Forma G (per riferimento)

Il modello di diffrazione di raggi X da polvere per Forma G è illustrato in **Figura 7**. Picchi caratteristici includono $7,0\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $10,3\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $14,1\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $15,2\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $23,6\pm 0,1^\circ$ 2-Teta.

Forma H (per riferimento)

Il modello di diffrazione di raggi X da polvere per Forma H è illustrato in **Figura 8**. Picchi caratteristici includono $8,0\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $14,7\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $15,9\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $18,2\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $25,7\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $26,7\pm 0,1^\circ$ 2-Teta.

Forma I (per riferimento)

Il modello di diffrazione di raggi X da polvere per Forma I è illustrato in **Figura 9**. Picchi caratteristici includono $7,7\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $10,4\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $11,6\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $17,0\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $20,0\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $20,6\pm 0,1^\circ$ 2-Teta.

Forma J (per riferimento)

Il modello di diffrazione di raggi X da polvere per Forma J è illustrato in **Figura 10**. Picchi caratteristici includono $8,6\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $19,3\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $20,8\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $24,3\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $27,6\pm 0,1^\circ$ 2-Teta.

Esempio 4: Diffrazione di raggi X a cristallo singolo (SCXRD)

Dati di diffrazione di raggi X a cristallo singolo sono stati raccolti su un diffrattometro Oxford Diffraction Supernova Dual Source, Cu a Zero, Atlas CCD dotato di un dispositivo di raffreddamento Cryostream/Cobra di

Oxford Cryosystems. I dati sono stati raccolti usando la radiazione CuK α /MoK α . Le strutture sono state in genere risolte usando i programmi SHELXS o SHELXD e perfezionate con il programma SHELXL come parte della *suite* AXS SHELXTL di Bruker. Salvo diversa indicazione, gli atomi di idrogeno attaccati al carbonio sono stati posizionati geometricamente e si è consentito il perfezionamento con un parametro di spostamento isotropico di guida. Atomi di idrogeno attaccati ad un eteroatomo sono stati localizzati in una sintesi di Fourier a differenza e si è permesso un libero perfezionamento con un parametro di spostamento isotropico.

Forma A (per riferimento)

Forma A è caratterizzata da parametri di cella unitaria approssimativamente uguali ai seguenti ad una temperatura di circa -173°C:

Tabella 1. Struttura a singolo cristallo di Forma A

Formula molecolare	C ₂₁ H ₁₅ F ₄ N ₅ O ₂ S ₁				
Peso molecolare	485,5				
Sistema di cristallo	Ortorombico				
Gruppo spaziale	<i>P2(1)2(1)2</i>	<i>a</i>	16,3429(3)Å	α	90°
		<i>b</i>	37,7298(7)Å	β	90°
		<i>c</i>	7,23410(10)Å	γ	90°
V	4460,65(13)Å ³				
Z	8				
<i>D_c</i>	1,446g.cm ⁻¹				
μ	0,207mm ⁻¹				
Sorgente, λ	Mo-K(alfa), 0,71073Å				
<i>F(000)</i>	2016				
<i>T</i>	100(2)K				
Cristallo	Blocco incolore, 0,25 x 0,2 x 0,1mm				

Dati troncati a	0,80 Å
θ_{\max}	26,37°
Completezza	99,4%
Riflessioni	67442
Riflessioni uniche	9056
<i>Rint</i>	0,0425

La soluzione della struttura è stata ottenuta mediante metodi diretti, affinamento ai minimi quadrati a matrice completa su F^2 con pesata $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0,1070P)^2 + (6,5000P)$, dove $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, parametri di spostamento anisotropico, correzione di assorbimento empirica usando armoniche sferiche, implementato in algoritmo di scala SCALE3 ABSPACK. Finale $wR^2 = \{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)]/\sum[w(F_o^2)]^{1/2}\} = 0,1814$ per tutti i dati, convenzionale $R_1 = 0,0652$ su valori F di 7570 riflessioni con $F_o > 4\sigma(F_o)$, $S = 1,005$ per tutti i dati e 642 parametri. Finale Δ/σ (max)0,004, Δ/σ (media), 0,000. Mappa di differenza finale tra +1,158 e -0,443 e Å⁻³.

Un XRPD simulato ottenuto dai dati a singolo cristallo per Forma A corrispondeva all'XRPD sperimentale.

L'analisi XRD a singolo cristallo confermava che Forma A è una forma cristallina disordinata, solvatata, idrata. Poiché Forma A è stata ottenuta da solventi differenti, si può concludere che Forma A rappresenta un gruppo di solvati iso-strutturali.

Forma B

Forma B è caratterizzata da parametri di cella unitaria approssimativamente uguali ai seguenti ad una temperatura di circa -173°C:

Tabella 2. Struttura a singolo cristallo di Forma B

<	C ₂₁ H ₁₅ F ₄ N ₅ O ₂ S				
Peso molecolare	477,44				
Sistema di cristallo	Monoclinio				
Gruppo spaziale	<i>P2₁/c</i>	<i>a</i>	17,7796(4)Å	α	90°
		<i>b</i>	12,9832(3)Å	β	100,897(2)°

	<i>c</i>	18,4740(4)Å	γ	90°
V	4187,57(16)Å ³			
Z	8			
<i>D_c</i>	1,515g.cm ⁻¹			
μ	0,22mm ⁻¹			
Sorgente, λ	Mo-K(alfa), 0,71073Å			
<i>F</i> (000)	1952			
<i>T</i>	100(2)K			
Cristallo	prisma incolore, 0,23 × 0,20 × 0,05 mm, 0,3 x 0,3 x 0,2mm			
Dati troncati a	0,80 Å			
θ max	26,37°			
Completezza	99,6%			
Riflessioni	27616			
Riflessioni uniche	8527			
<i>R_{int}</i>	0,0458			

La soluzione della struttura è stata ottenuta mediante metodi diretti, affinamento ai minimi quadrati a matrice completa su F^2 con pesata $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0,0425P)^2 + (0,0000P)$, dove $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, parametri di spostamento anisotropico, correzione di assorbimento empirica usando armoniche sferiche, implementato in algoritmo di scala SCALE3 ABSPACK. Finale $wR^2 = \{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)]/\sum[w(F_o^2)^2]^{1/2}\} = 0,0941$ per tutti i dati, convenzionale $R_1 = 0,0404$ su valori F di 5767 riflessioni con $F_o > 4\sigma(F_o)$, S = 1,005 per tutti i dati e 613 parametri. Finale Δ/σ (max) 0,001, Δ/σ (media), 0,000. Mappa di differenza finale tra +0,76 e -0,603 e Å⁻³.

Un XRPD simulato ottenuto dai dati a singolo cristallo per Forma B corrispondeva all'XRPD sperimentale.

L'analisi XRD a singolo cristallo confermava che Forma B è non solvatata.

Forma E (per riferimento)

Forma E è caratterizzata da parametri di cella unitaria approssimativamente uguali ai seguenti ad una temperatura di circa -173°C:

Tabella 3. Struttura a singolo cristallo di Forma E

Formula molecolare	$C_{23}H_{21}F_4N_5O_3S_2$				
Peso molecolare	555,57				
Sistema di cristallo	Ortorombico				
Gruppo spaziale	$P_{na}2_1$	a	8,43080(10)Å	α	90°
		b	17,1685(3)Å	β	90°
		c	17,4276(3)Å	γ	90°
V	2522,54(7)Å ³				
Z	4				
D_c	1,463g.cm ⁻¹				
μ	2,504mm ⁻¹				
Sorgente, λ	Cu K α , 1,54178Å				
$F(000)$	1144				
T	100(2)K				
Cristallo	prisma incolore, 0,23 × 0,20 × 0,05 mm., 0,3 x 0,2 x 0,07mm				
Dati troncati a	0,80 Å				
θ_{max}	74,48°				
Completezza	99,6%				
Riflessioni	11318				
Riflessioni uniche	4424				
R_{int}	0,019				

La soluzione della struttura è stata ottenuta mediante metodi diretti, affinamento ai minimi quadrati a matrice

completa su F^2 con pesata $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0,1120P)^2 + (1,1000P)$, dove $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, parametri di spostamento anisotropico, correzione di assorbimento empirica usando armoniche sferiche, implementato in algoritmo di scala SCALE3 ABSPACK. Finale $wR^2 = \{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)]/\sum[w(F_o^2)]^{1/2}\} = 0,1442$ per tutti i dati, convenzionale $R_1 = 0,0492$ su valori F di 4257 riflessioni con $F_o > 4\sigma(F_o)$, S = 1,01 per tutti i dati e 342 parametri. Finale Δ/σ (max) 0,000, Δ/σ (media), 0,000. Mappa di differenza finale tra +1,923 e -0,527 e \AA^{-3} .

Un XRPD simulato ottenuto dai dati a singolo cristallo per Forma E corrispondeva all'XRPD sperimentale.

Gli studi XRD a singolo cristallo (SCXRD) di Forma E confermavano che era un solvato 1:1 DMSO.

Forma G (per riferimento)

Forma G è caratterizzata da parametri di cella unitaria approssimativamente uguali ai seguenti ad una temperatura di circa -173°C:

Tabella 4. Struttura a singolo cristallo di Forma G

Formula molecolare	$C_{24}H_{23}F_4N_5O_4S$				
Peso molecolare	553,53				
Sistema di cristallo	Monoclino				
Gruppo spaziale	Cc	<i>a</i>	18,613(2) \AA	α	90°
		<i>b</i>	16,9728(14) \AA	β	91,328(8)°
		<i>c</i>	7,8214(7) \AA	γ	90°
V	2470,2(4) \AA^3				
Z	4				
<i>D_c</i>	1,488g.cm ⁻¹				
μ	0,203mm ⁻¹				
Sorgente, λ	Mo-K(alfa), 0,71073 \AA				
<i>F</i> (000)	1144				
<i>T</i>	100(2)K				

Cristallo	prisma incolore, 0,23 × 0,20 × 0,05 mm., 0,5 x 0,1 x 0,1mm
Dati troncati a	0,80 Å
θmax	26,37 °
Completezza	99,6%
Riflessioni	11648
Riflessioni uniche	4309
<i>Rint</i>	0,0565

La soluzione della struttura è stata ottenuta mediante metodi diretti, affinamento ai minimi quadrati a matrice completa su F^2 con pesata $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0,0790P)^2 + (0,0000P)$, dove $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, parametri di spostamento anisotropico, correzione di assorbimento empirica usando armoniche sferiche, implementato in algoritmo di scala SCALE3 ABSPACK. Finale $wR^2 = \{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)]/\sum[w(F_o^2)^2]\}^{1/2} = 0,114$ per tutti i dati, convenzionale $R_1 = 0,0442$ su valori F di 3799 riflessioni con $F_o > 4\sigma(F_o)$, S = 1,005 per tutti i dati e 353 parametri. Finale Δ/σ (max) 0,000, Δ/σ (media), 0,000. Mappa di differenza finale tra +0,502 e - 0,401 e Å⁻³.

Un XRPD simulato ottenuto dai dati a singolo cristallo per Forma G corrispondeva all'XRPD sperimentale.

Gli studi XRD a singolo cristallo (SCXRD) di Forma G confermavano che era un solvato 1:1 con 2-metossietanolo.

Esempio 5: Calorimetria a scansione differenziale (DSC) e Analisi termogravimetrica (TGA)

I dati DSC sono stati raccolti su TA Instruments Q2000 o Mettler DSC 823e.

In alcuni casi, i dati DSC sono stati raccolti su un TA Instruments Q2000 equipaggiato con un autocampionatore a 50 posizioni. La calibrazione per la capacità termica è stata effettuata usando zaffiro e la calibrazione per l'energia e la temperatura è stata effettuata usando indio certificato. Tipicamente 0,5-3 mg di ciascun campione, in un piattino di alluminio con fori di spillo, sono stati riscaldati a 10°C.min⁻¹ da 25°C a 350°C. Una corrente di azoto secco a 50 ml.min⁻¹ è stata mantenuta sul campione. DSC a temperatura modulata è stata effettuata usando una velocità di riscaldamento sottostante di 2°C.min⁻¹ e parametri di modulazione della temperatura di ± 0,2°C.min⁻¹ e 40 secondi. Il software di controllo dello strumento era Advantage per Q Series v2.8.0.392 e

Thermal Advantage v4.8.3 e i dati sono stati analizzati usando Universal Analysis v4.3A.

In altri casi, i dati DSC sono stati raccolti su un Mettler DSC 823e dotato di un auto-campionatore a 34 posizioni. Lo strumento è stato calibrato per l'energia e la temperatura usando indio certificato. Tipicamente 0,5-3 mg di ciascun campione, in un piattino di alluminio con fori di spillo, sono stati riscaldati a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ da 25°C a 350°C . Uno spurgo di azoto a $50\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ è stato mantenuto sul campione. Il software di controllo dello strumento e di analisi dei dati era STARe v9.20.

I dati TGA sono stati raccolti su TA Instruments Q500 o Mettler TGA/SDTA 851e.

In alcuni casi, i dati TGA sono stati raccolti su TA Instruments Q500 TGA, dotato di un autocampionatore a 16 posizioni. Lo strumento è stato calibrato in temperatura usando Alumel certificato. Tipicamente 5-30 mg di ciascun campione sono stati caricati su un crogiolo di platino pre-tarato e un piattino di alluminio per DSC, e sono stati riscaldati a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ da temperatura ambiente a 350°C . Uno spurgo di azoto a $60\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ è stato mantenuto sul campione. Il software di controllo dello strumento era Advantage per Q Series v2.8.0.392 e Thermal Advantage v4.8.3.

In altri casi, i dati TGA sono stati raccolti su un Mettler TGA/SDTA 851e dotato di un autocampionatore a 34 posizioni. Lo strumento è stato calibrato in temperatura usando indio certificato. Tipicamente, 5-30 mg di ciascun campione sono stati caricati su un crogiolo di alluminio pre-pesato e sono stati riscaldati a $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ da temperatura ambiente a 350°C . Uno spurgo di azoto a $50\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ è stato mantenuto sul campione. Il software di controllo dello strumento e di analisi dei dati era STARe v9.20.

Forma A (per riferimento)

L'analisi XRD a singolo cristallo confermava che Forma A è una forma cristallina disordinata, solvatata, idrata. Un campione del solvato di etanolo mostrava un'endotermica avente un attacco a circa $108\text{-}120^{\circ}\text{C}$ e un picco a circa $133\text{-}135^{\circ}\text{C}$. Un termogramma DSC rappresentativo è mostrato in **Figura 19**. In alcune realizzazioni, esperimenti XRPD a temperatura variabile mostravano che Forma A diventava amorfa al di sopra di circa 120°C seguita da una ricristallizzazione a Forma B a circa 175°C , che successivamente fondeva a circa 194°C .

Forma B

Un campione di Forma B è stato analizzato mediante TGA e DSC e i termogrammi sono mostrati in **Figura 11**. TGA non mostrava alcuna perdita di peso al di sopra della temperatura di decomposizione DSC mostrava una netta endotermica di fusione con una temperatura di attacco a circa 194°C.

Forma C (per riferimento)

Un campione di Forma C (da isopropanolo) è stato analizzato mediante TGA e DSC e i termogrammi sono mostrati in **Figura 12**. Un'endotermica con una temperatura di attacco a circa 118°C è stata osservata. È stata osservata anche una piccola endotermica con una temperatura di attacco a circa 193°C. La perdita di peso osservata nell'esperimento TGA corrispondeva all'intervallo di temperatura in cui la Forma perdeva cristallinità secondo VT-XRPD suggerendo che Forma C non era non solvatata. 0,45 equivalenti di isopropanolo sono stati osservati mediante ¹H NMR e 0,49 equivalenti di isopropanolo sono stati calcolati dalla perdita di peso in TGA. Forma C ottenuta da isopropanolo è un solvato di isopropanolo.

Forma D (per riferimento)

Un campione di Forma D è stato analizzato mediante TGA e DSC, e i termogrammi sono mostrati in **Figura 13**. Un'endotermica con una temperatura di attacco a circa 122 °C è stata osservata. È stata osservata anche una seconda endotermica minore con una temperatura di attacco a circa 192 °C.

La perdita di peso osservata nell'esperimento TGA corrispondeva all'intervallo di temperatura in cui la Forma perdeva cristallinità secondo VT-XRPD suggerendo che Forma D non era non solvatata. 0,26 equivalenti di MTBE sono stati osservati con ¹H NMR, e 0,26 equivalenti di MTBE sono stati calcolati dalla perdita di peso in TGA. Forma D ottenuta da MTBE è un solvato di MTBE.

Forma E (per riferimento)

Un campione di Forma E è stato analizzato mediante TGA e DSC, e i termogrammi sono mostrati in **Figura 14**. Si è osservata una endotermica principale avente una temperatura di attacco a circa 116 °C. Si è osservata anche una endotermica relativamente piccola avente una temperatura di attacco a circa 140 °C. Per riscaldamento a 10 °C/min in un piattino per DSC, è stata osservata un'endotermica a 140°C. VT-XRPD mostrava trasformazione di Forma E in Forma A in Forma B.

Forma F (per riferimento)

Un campione di Forma F è stato analizzato mediante TGA e DSC, e i termogrammi sono mostrati in **Figura 15**. Si è osservata una endotermica principale avente una temperatura di attacco a circa 113 °C. Si è osservata anche una endotermica relativamente piccola avente una temperatura di attacco a circa 193 °C.

Forma G (per riferimento)

Un campione di Forma G è stato analizzato mediante DSC, e il termogramma è mostrato in **Figura 16**. Si è osservata una endotermica principale avente una temperatura di attacco a circa a 101 °C. Si è osservata anche una endotermica relativamente piccola avente una temperatura di attacco a circa 190 °C.

Forma H (per riferimento)

Un campione di Forma H è stato analizzato mediante TGA e DSC, e i termogrammi sono mostrati in **Figura 17**. Il termogramma TGA mostrava nessuna perdita di peso al di sotto della temperatura di decomposizione. Il termogramma DSC mostrava una netta endotermica di fusione con una temperatura di attacco di 173 °C, e una endotermica relativamente più piccola con una temperatura di attacco di 193 °C. Sulla base di queste osservazioni e dello spettro ¹H NMR (cioè non si osservava una quantità significativa di solvente), Forma H è non solvatata.

Forma J (per riferimento)

Un campione di Forma J è stato analizzato mediante TGA e DSC e i termogrammi sono mostrati in **Figura 18**. Si è osservata un'endotermica avente una temperatura di attacco a circa 104°C. Si è osservata anche un'endotermica avente una temperatura di attacco a circa 193 °C. La perdita di peso osservata nell'esperimento TGA corrispondeva all'intervallo di temperatura in cui Forma J perdeva cristallinità secondo VT-XRPD suggerendo che Forma J non era non solvatata. 0,45 equivalenti di acetone sono stati osservati con ¹H NMR, e 0,46 equivalenti di acetone sono stati calcolati dalla perdita di peso in TGA. Forma J ottenuta da una miscela di acetone/acqua è un solvato di acetone.

Esempio 6: Assorbimento di vapore gravimetrico (GVS)

Isoterme di assorbimento sono state ottenute usando un analizzatore di assorbimento di umidità intrinseco SMS

DVS, comandato da software SMS Analysis Suite. La temperatura del campione è stata mantenuta a 25°C dai controlli dello strumento. L'umidità è stata regolata miscelando flussi di azoto secco e umido, con una portata totale di 200 ml.min⁻¹. L'umidità relativa è stata misurata mediante una sonda Rotronic calibrata (intervallo dinamico di 1,0-100% RH), situata vicino al campione. Il cambiamento di peso (rilassamento di massa) del campione in funzione di % UR è stato costantemente monitorato dalla microbilancia (accuratezza ± 0,005 mg). Tipicamente, 5-20 mg di campione sono stati collocati in un cestello di acciaio inossidabile a maglia tarato in condizioni ambientali. Il campione è stato caricato e scaricato al 40% di umidità relativa e 25°C (condizioni ambientali tipiche). È stata eseguita un'isoterma di assorbimento dell'umidità come descritto di seguito (2 scansioni che forniscono 1 ciclo completo). L'isoterma standard è stata eseguita a 25°C ad intervalli di 10% UR su un intervallo di 0,5-90% UR.

Tabella 5. Parametri del metodo per gli esperimenti intrinseci di SMS DVS

Parametri	Valori
Adsorbimento - Scansione 1	40 - 90
Desorbimento / Adsorbimento - Scansione 2	90 - 0, 0 - 40
Intervalli (%RH)	10
Numero di scansioni	4
Portata (ml.min ⁻¹)	200
Temperatura (°C)	25
Stabilità (°C.min ⁻¹)	0,2
Tempo di assorbimento (ore)	Scadenza 6 ore

Il campione è stato recuperato dopo completamento dell'isoterma e nuovamente analizzato mediante XRPD.

Forma A (per riferimento)

Solvati di Forma A erano stabili a 40°C e 75% UR per almeno una settimana.

Forma B

Le isoterme GVS di Forma B a 25°C mostravano che l'assorbimento di acqua da Forma B a 90% UR era meno

di 0,2%; quindi, Forma B non era igroscopica. Non è stato osservato alcun cambiamento nel modello XRPD del materiale dopo analisi GVS suggerendo che Forma B era stabile nelle condizioni di GVS.

Non è stata osservata alcuna differenza nei modelli XRPD di Forma B prima e dopo conservazione a 25°C e 92% UR per 12 giorni suggerendo che Forma B era stabile in queste condizioni.

Forma B era stabile a 40°C e 75% UR per almeno una settimana.

Forma C (per riferimento)

Forma C era stabile a 40°C e 75% UR per almeno una settimana.

Forma D (per riferimento)

Forma D era stabile a 40°C e 75% UR per almeno una settimana.

Forma E (per riferimento)

Nelle condizioni di GVS, Forma E si trasformava in Forma A.

Un campione di Forma E è stato depositato su un vetrino poi posto in una scatola mantenuta a 92% UR / 25°C.

In queste condizioni, dopo una settimana Forma E si trasformava in Forma A e una piccola quantità di Forma B.

Forma E si trasformava in Forma A a 40°C e 75% UR entro una settimana.

Forma F (per riferimento)

Forma F si trasformava in Forma A a 40°C e 75% UR entro una settimana.

Forma G (per riferimento)

Forma G era stabile a 40°C e 75% UR per almeno una settimana.

Forma H (per riferimento)

Forma H era stabile a 40°C e 75% UR per almeno una settimana.

Forma I (per riferimento)

Un campione di Forma I è stato depositato su un vetrino poi posto in una scatola mantenuta a 92% UR / 25°C. In queste condizioni, dopo una settimana Forma I si trasformava in Forma B.

Forma J (per riferimento)

Un campione di Forma J è stato depositato su un vetrino poi posto in una scatola mantenuta a 92% UR / 25°C. In

queste condizioni, dopo una settimana Forma J si trasformava in Forma B.

Esempio 7: Determinazione dell'acqua mediante titolazione di Karl Fischer (KF)

Il contenuto di acqua di ciascun campione è stato misurato su un coulometro Mettler Toledo DL39 usando il reagente Hydranal Coulomat AG e uno spurgo di argon. I campioni solidi pesati sono stati introdotti nel recipiente su un piattino di platino TGA che era collegato a un "subseal" per evitare l'ingresso di acqua. Sono stati usati circa 10 mg di campione per titolazione e sono state effettuate determinazioni duplicate.

Come descritto nella presente, si è osservato che il contenuto di acqua per Forma A era di 2,5% (p/p).

Come descritto nella presente, si è osservato che il contenuto di acqua per Forma C era di 0,4% (p/p).

Come descritto nella presente, si è osservato che il contenuto di acqua per Forma D era di 0,3% (p/p).

Come descritto nella presente, si è osservato che il contenuto di acqua per Forma J era di 0,3% (p/p).

Esempio 8: Solubilità acquosa termodinamica

La solubilità acquosa è stata determinata sospendendo un composto sufficiente in acqua per fornire una concentrazione finale massima di $\geq 20 \text{ mg.ml}^{-1}$ della forma libera originaria del composto. La sospensione è stata equilibrata a 25°C per 24 ore poi è stato misurato il pH. La sospensione è stata poi filtrata attraverso un filtro C in fibra di vetro in una piastra a 96 pozzetti, salvo diversa indicazione. Il filtrato è stato quindi diluito con un fattore di 101. La quantificazione è stata fatta mediante HPLC con riferimento ad una soluzione standard di circa 0,1 mg.ml^{-1} in DMSO. Sono stati iniettati diversi volumi delle soluzioni di campione standard, diluito e non diluito. La solubilità è stata calcolata usando le aree di picco determinate dall'integrazione del picco osservato allo stesso tempo di ritenzione del picco principale nell'iniezione standard.

Tabella 6. Parametri del metodo HPLC per le misure di solubilità

Tipo di metodo:	fase inversa con eluizione a gradiente
Colonna:	Phenomenex Luna, C18 (2) 5 μm 50 x 4,6 mm
Temperatura colonna (°C):	25
Iniezioni Standard (μl):	1, 2, 3, 5, 7, 10
Iniezioni test (μl):	1, 2, 3, 10, 20, 50

Rivelazione:	260, 80		
Lunghezza d'onda, larghezza banda (nm):			
Portata (ml,min⁻¹):	2		
Fase A:	0,1% TFA in acqua		
Fase B:	0,085% TFA in acetonitrile		
Programma:	Tempo (min)	% Fase A	% Fase B
	0,0	95	5
	1,0	80	20
	2,3	5	95
	3,3	5	95
	3,5	95	5
	4,4	95	5

L'analisi è stata eseguita su un sistema della serie Agilent HP1100 equipaggiato con un rivelatore a schiera di diodi e usando ChemStation software vB.02.01-SR1.

Tabella 7. Risultati di solubilità

Forma	Solubilità acquosa (mg/mL)
A (per riferimento)	0,01
B	0,004

Esempio 9: Determinazione di purezza chimica

L'analisi di purezza è stata eseguita mediante HPLC su un sistema della serie Agilent HP1100 equipaggiato un rivelatore a schiera di diodi e usando ChemStation software vB.02.01-SR1.

Tabella 8 - Parametri del metodo HPLC per determinazioni di purezza chimica

Preparazione campione:	0,5 mg/ml in acetonitrile : acqua 1:1 (se non affermato diversamente)
------------------------	---

Colonna:	Supelco Ascentis Express C18, 100 x 4,6mm, 2,7µm		
Temperatura colonna (°C):	25		
Iniezione (µl):	5 (se non indicato diversamente)		
Rivelazione: Lunghezza d'onda, larghezza banda (nm):	255,90		
Portata (ml,min-1):	2,0		
Fase A:	0,1% TFA in acqua		
Fase B:	0,085% TFA in acetonitrile		
Programma:	Tempo (min)	% Fase A	% Fase B
	0	95	5
	6	5	95
	6,2	95	5
	8	95	5

Campioni di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide risultavano essere puri per più del 95%. In alcune realizzazioni, campioni di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide risultavano essere puri per più di 95%, più di 96%, più di 97%, più di 98%, o più di 99%.

Esempio 10: Composizione farmaceutica

Formulazione in capsula

In una realizzazione, formulazioni in capsule di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide cristallina per somministrazione ad esseri umani vengono preparate con i seguenti ingredienti:

Tabella 9 - Componenti di formulazione in capsula

Componente	Funzione	Quantità per capsula di taglia 4	Quantità per capsula di taglia 1
4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide cristallina	Attivo	5 fino a 100 mg	50 fino a 500 mg
Ipromellosa, USP	Guscio capsula	1 capsula	1 capsula

Il procedimento per preparare 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide cristallina in una capsula è il seguente: Pesare la quantità richiesta di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3.4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide, aggiungere nella capsula della dimensione appropriata, e chiudere la capsula.

In alcune realizzazioni, le capsule vengono conservate a 25°C per un massimo di 48 ore.

Gli esempi e le realizzazioni qui descritti sono illustrativi e varie modifiche o cambiamenti suggeriti a persone esperte nella tecnica devono essere inclusi in questa descrizione. Come sarà compreso dagli esperti nella tecnica, i componenti specifici elencati negli esempi precedenti possono essere sostituiti con altri componenti funzionalmente equivalenti, ad esempio diluenti, leganti, lubrificanti, riempitivi e simili.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica comprendente 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3,4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide; in cui la 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3,4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide è forma cristallina B;

e in cui forma cristallina B è caratterizzata dal fatto di avere almeno uno di:

a) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) uguale a quello mostrato in **Figura 2**;

b) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a $12,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $16,0 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $16,7 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $20,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $20,3 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta;

c) parametri di cella unitaria uguali ai seguenti a -173°C :

Sistema cristallino	Monoclino				
Gruppo spaziale	$P2_1/c$	a	$17,7796(4)\text{\AA}$	α	90°
		b	$12,9832(3)\text{\AA}$	β	$100,897(2)^\circ$
		c	$18,4740(4)\text{\AA}$	γ	90°
V	$4187,57(16)\text{\AA}^3$				
Z	8				
D_c	$1,515\text{g}\cdot\text{cm}^{-1}$				

d) lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) di a) o b) dopo conservazione a 40°C e 75% RH per almeno una settimana; o

e) lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) di a) o b) dopo conservazione a 25°C e 92% RH per 12 giorni.

2. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, in cui la forma cristallina è caratterizzata dal fatto di avere almeno uno di:

f) un termogramma DSC come illustrato in **Figura 11**;

g) un termogramma da analisi termo-gravimetrica (TGA) come illustrato in **Figura 11**; o

h) un termogramma DSC con una endotermica avente una temperatura di attacco a 194°C.

3. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1 o rivendicazione 2, in cui la forma cristallina ha un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a 12,1±0,1° 2-Teta, 16,0±0,1° 2-Teta, 16,7±0,1° 2-Teta, 20,1±0,1° 2-Teta, 20,3±0,1° 2-Teta.

4. Composizione farmaceutica secondo qualsiasi rivendicazione precedente, in cui la forma cristallina ha un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) uguale a quello mostrato in **Figura 2**.

5. Composizione farmaceutica secondo qualsiasi rivendicazione precedente, in cui la forma cristallina ha parametri di cella unitaria uguali ai seguenti a -173°C:

Sistema cristallino	Monoclino				
Gruppo spaziale	$P2_1/c$	a	17,7796(4)Å	α	90°
		b	12,9832(3)Å	β	100,897(2)°
		c	18,4740(4)Å	γ	90°
V	4187,57(16)Å ³				
Z	8				
D_c	1,515g.cm ⁻¹				

6. Composizione farmaceutica secondo qualsiasi rivendicazione precedente, in cui detta composizione farmaceutica comprende 0,3 mg fino a 1,5 g di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3,4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide per dose.

7. Composizione farmaceutica secondo qualsiasi rivendicazione precedente, comprendente inoltre un veicolo accettabile farmaceuticamente.

8. Procedimento comprendente la preparazione di forma cristallina B di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3,4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide;

in cui forma cristallina B è caratterizzata dal fatto di avere almeno uno di:

- a) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) uguale a quello mostrato in **Figura 2**;
- b) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a $12,1\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $16,0\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $16,7\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $20,1\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $20,3\pm 0,1^\circ$ 2-Teta;
- c) parametri di cella unitaria uguali ai seguenti a -173°C :

Sistema cristallino	Monoclino				
Gruppo spaziale	$P2_1/c$	a	$17,7796(4)\text{\AA}$	α	90°
		b	$12,9832(3)\text{\AA}$	β	$100,897(2)^\circ$
		c	$18,4740(4)\text{\AA}$	γ	90°
V	$4187,57(16)\text{\AA}^3$				
Z	8				
D_c	$1,515\text{g}\cdot\text{cm}^{-1}$				

d) lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) di a) o b) dopo conservazione a 40°C e 75% RH per almeno una settimana; o

e) lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) di a) o b) dopo conservazione a 25°C e 92% RH per 12 giorni,

in cui Forma B è ottenuta da acqua, etil acetato, terz-butil metil etere (TBME), toluene, isopropilacetato, o metil etil chetone (MEK).

9. Procedimento secondo la rivendicazione 8, comprendente la preparazione di fase amorfa di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3,4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide.

10. Uso di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3,4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide Forma B nella fabbricazione di un medicamento per il trattamento o prevenzione di una malattia, disturbo o condizione associati con attività di recettore di androgeni;

in cui forma cristallina B è caratterizzata dal fatto di avere almeno uno di:

- a) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) uguale a quello mostrato in **Figura 2**;
- b) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a $12,1\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $16,0\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $16,7\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $20,1\pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $20,3\pm 0,1^\circ$ 2-Teta;
- c) parametri di cella unitaria uguali ai seguenti a -173°C :

Sistema cristallino	Monoclino				
Gruppo spaziale	$P2_1/c$	a	$17,7796(4)\text{\AA}$	α	90°
		b	$12,9832(3)\text{\AA}$	β	$100,897(2)^\circ$
		c	$18,4740(4)\text{\AA}$	γ	90°
V	$4187,57(16)\text{\AA}^3$				
Z	8				
D_c	$1,515\text{g}\cdot\text{cm}^{-1}$				

d) lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) di a) o b) dopo conservazione a 40°C e 75% RH per almeno una settimana; o

e) lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) di a) o b) dopo conservazione a 25°C e 92% RH per 12 giorni.

11. Uso secondo la rivendicazione 10 per il trattamento di una malattia, disturbo o condizione associati con l'attività del recettore di androgeni, in cui detta malattia, disturbo o condizione associata all'attività del recettore di androgeni è cancro della prostata.

12. Procedimento comprendente il formulare forma cristallina B di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3,4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide per somministrazione orale di una quantità terapeuticamente efficace di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3,4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide;

in cui forma cristallina B è caratterizzata dal fatto di avere almeno uno di:

- a) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) uguale a quello mostrato in **Figura 2**;
- b) un modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) con picchi caratteristici a $12,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $16,0 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $16,7 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $20,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta, $20,3 \pm 0,1^\circ$ 2-Teta;
- c) parametri di cella unitaria uguali ai seguenti a -173°C :

Sistema cristallino	Monoclino				
Gruppo spaziale	$P2_1/c$	a	$17,7796(4)\text{\AA}$	α	90°
		b	$12,9832(3)\text{\AA}$	β	$100,897(2)^\circ$
		c	$18,4740(4)\text{\AA}$	γ	90°
V	$4187,57(16)\text{\AA}^3$				
Z	8				
D_c	$1,515\text{g}\cdot\text{cm}^{-1}$				

d) lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) di a) o b) dopo conservazione a 40°C e 75% RH per almeno una settimana; o

e) lo stesso modello di diffrazione di raggi X da polvere (XRPD) di a) o b) dopo conservazione a 25°C e 92% RH per 12 giorni;

e in cui forma cristallina B di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3,4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide è formulata in una forma di dosaggio orale.

13. Procedimento della rivendicazione 12, in cui forma cristallina B di 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-osso-6-tiosso-5,7-diazaspiro[3,4]ott-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzammide è formulata in una compressa, polvere, pillola, o capsula.

14. Compressa, pillola, o capsula ottenibile mediante il procedimento della rivendicazione 13.

Figura 1
XRPD di Forma A

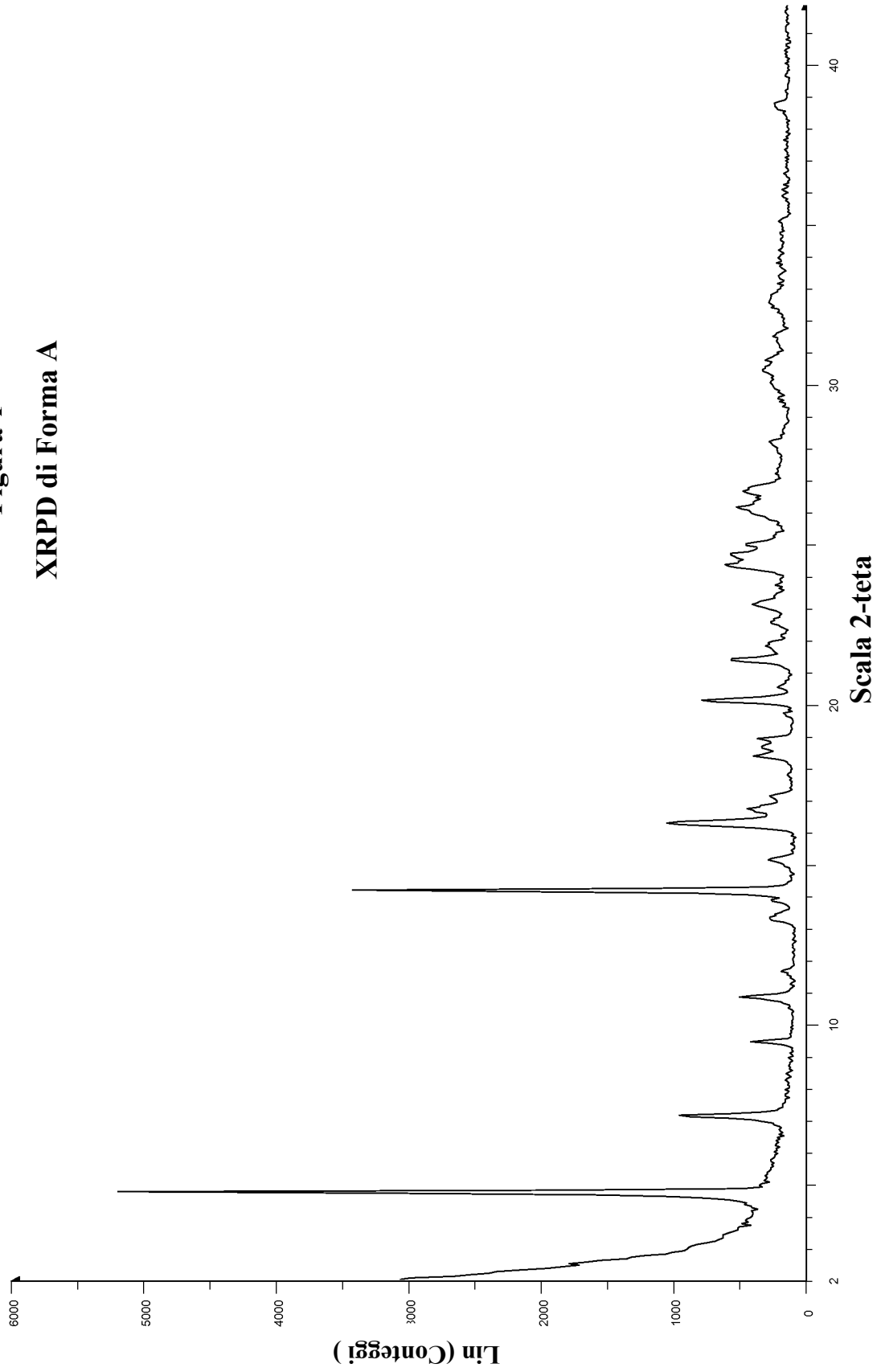


Figura 2
XRPD di Forma B

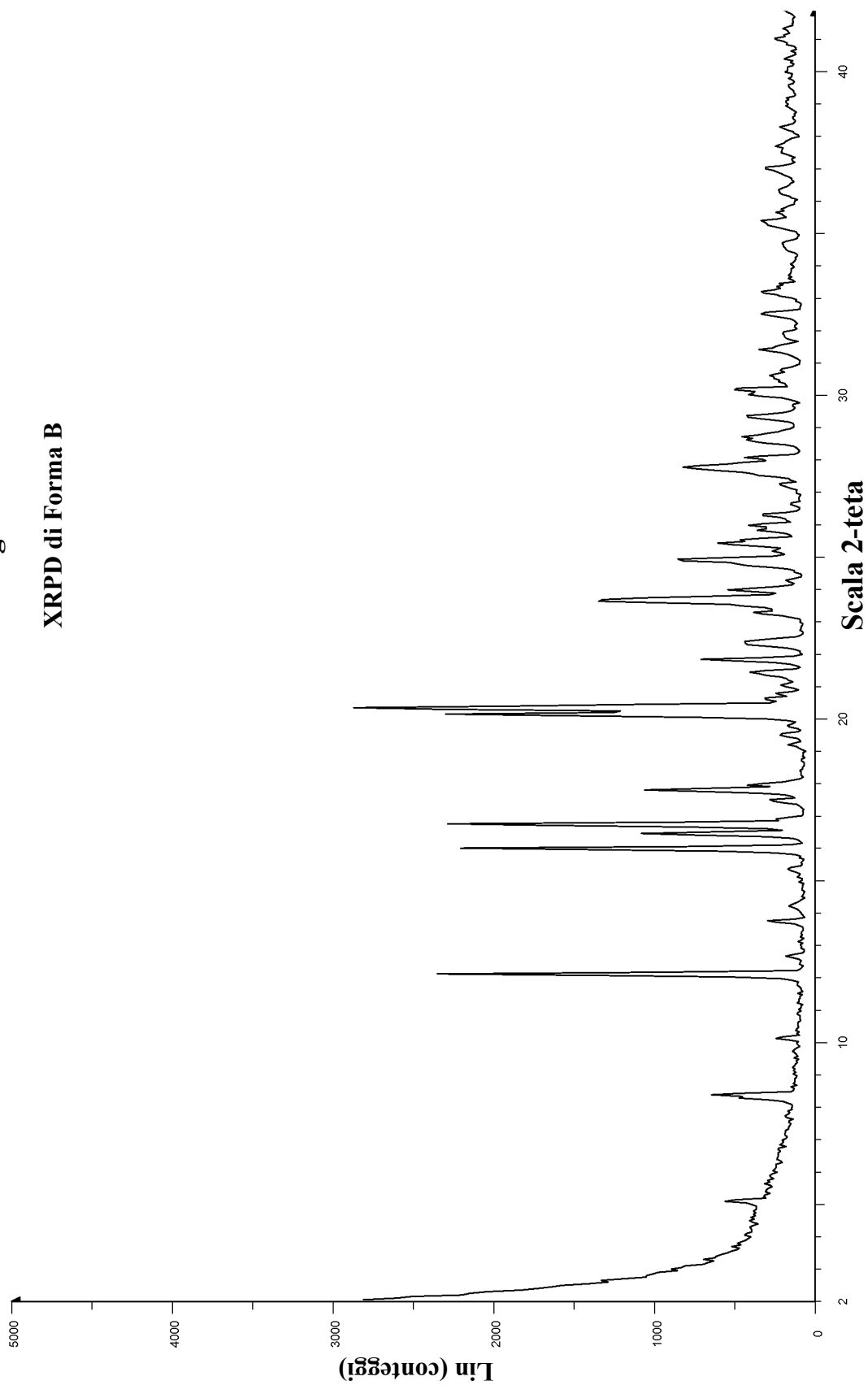


Figura 3
XRPD di Forma C

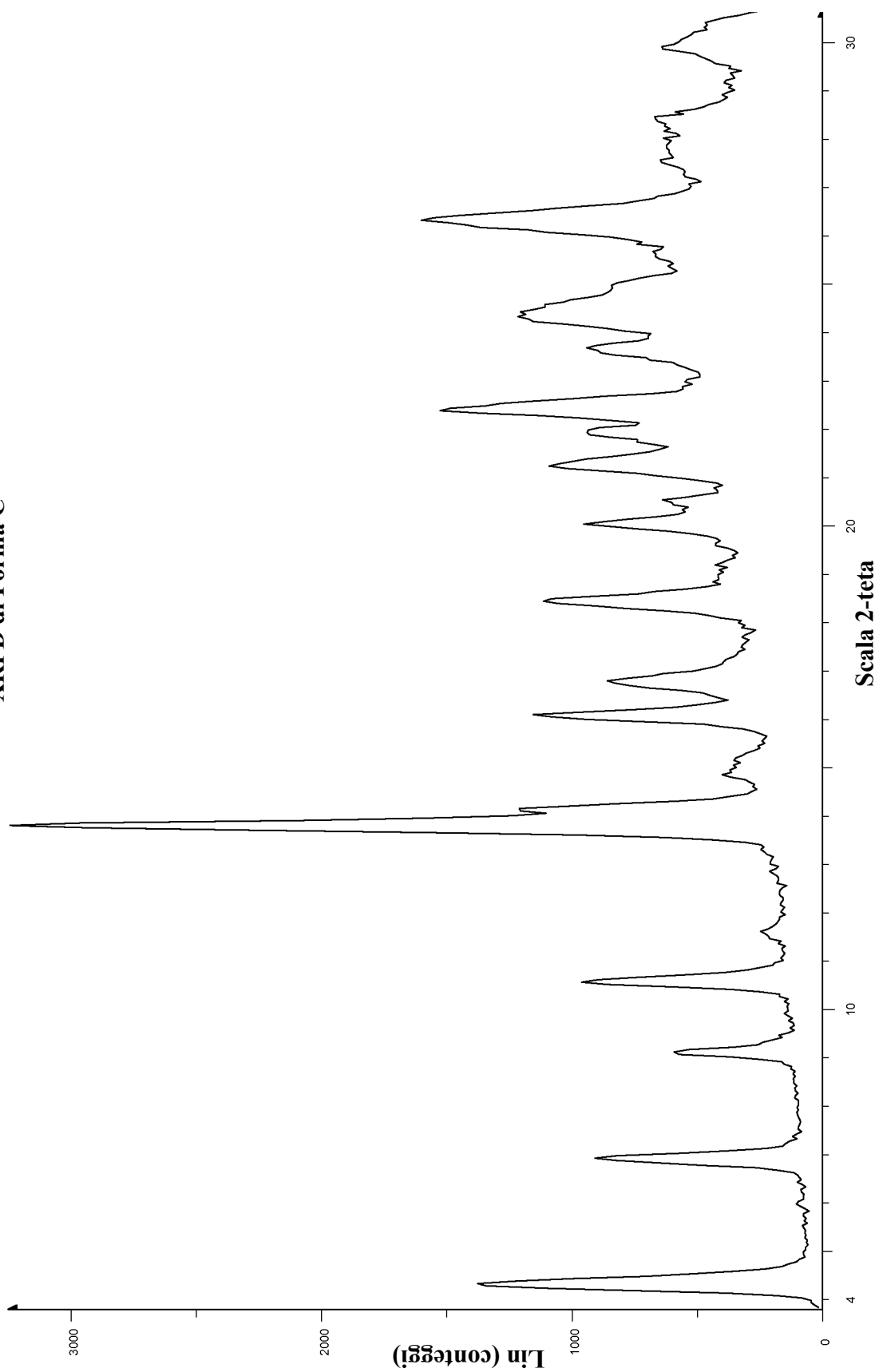


Figura 4
XRPD di Forma D

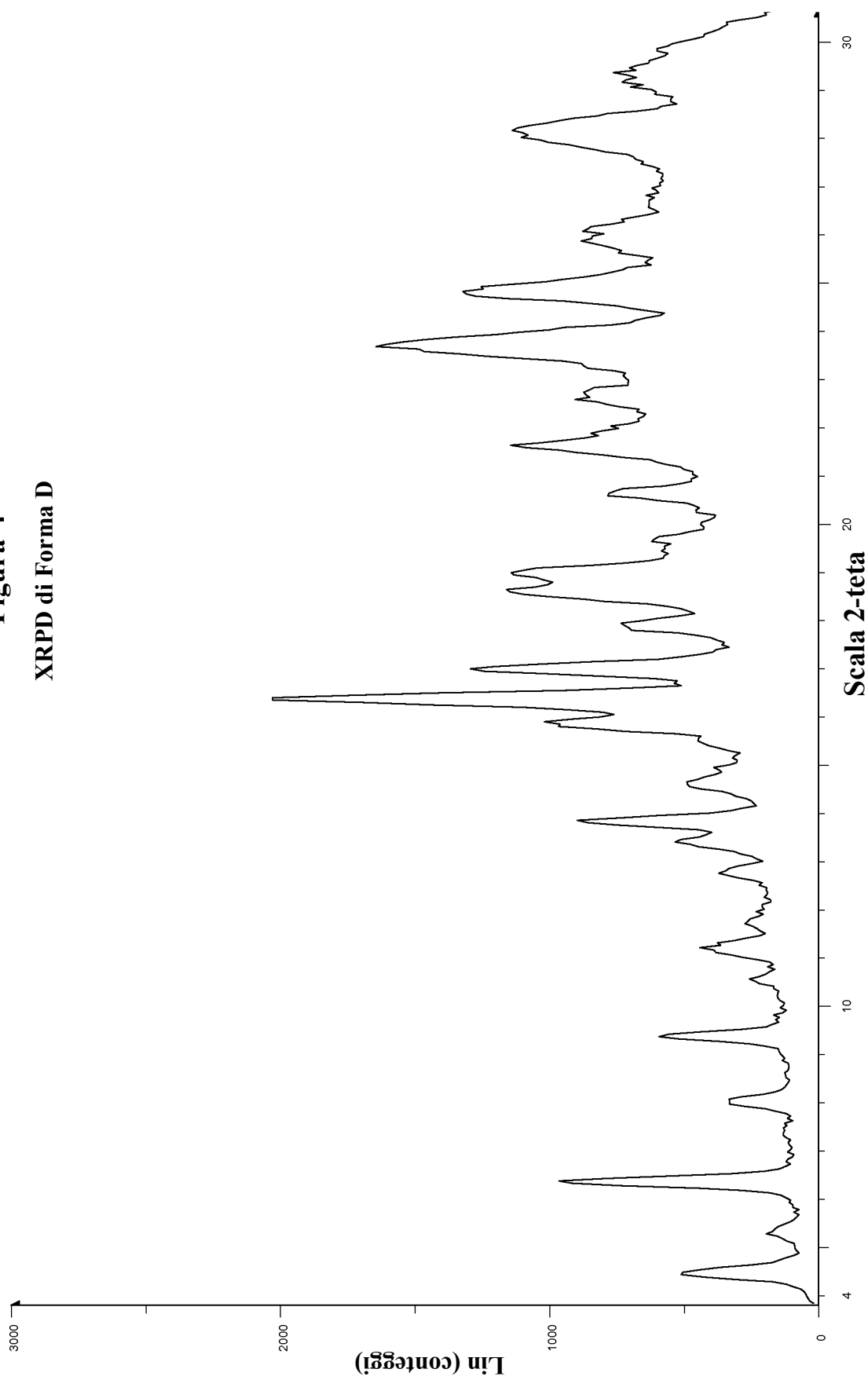


Figura 5
XRPD di Forma D

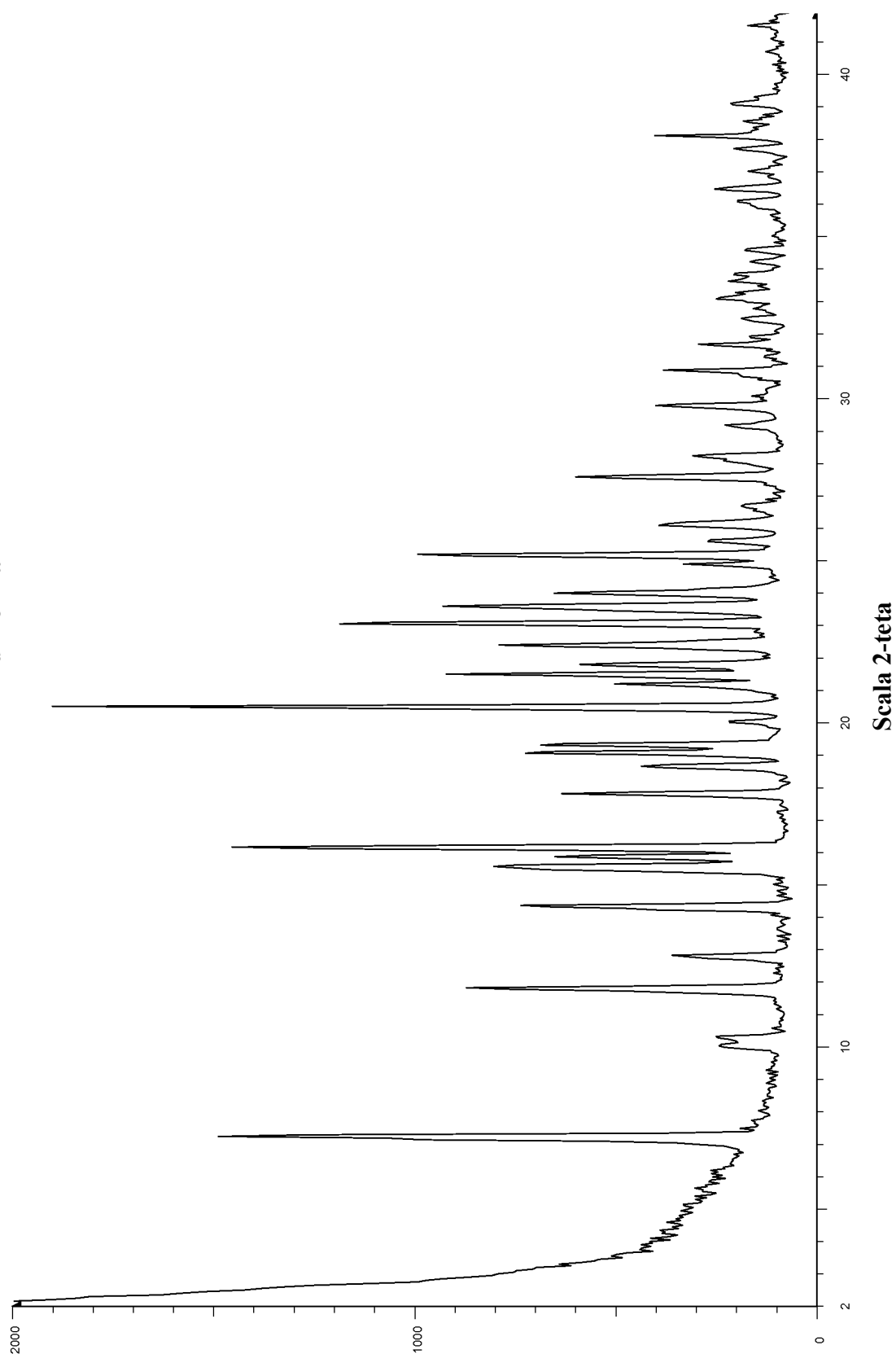


Figura 6
XRPD di Forma F

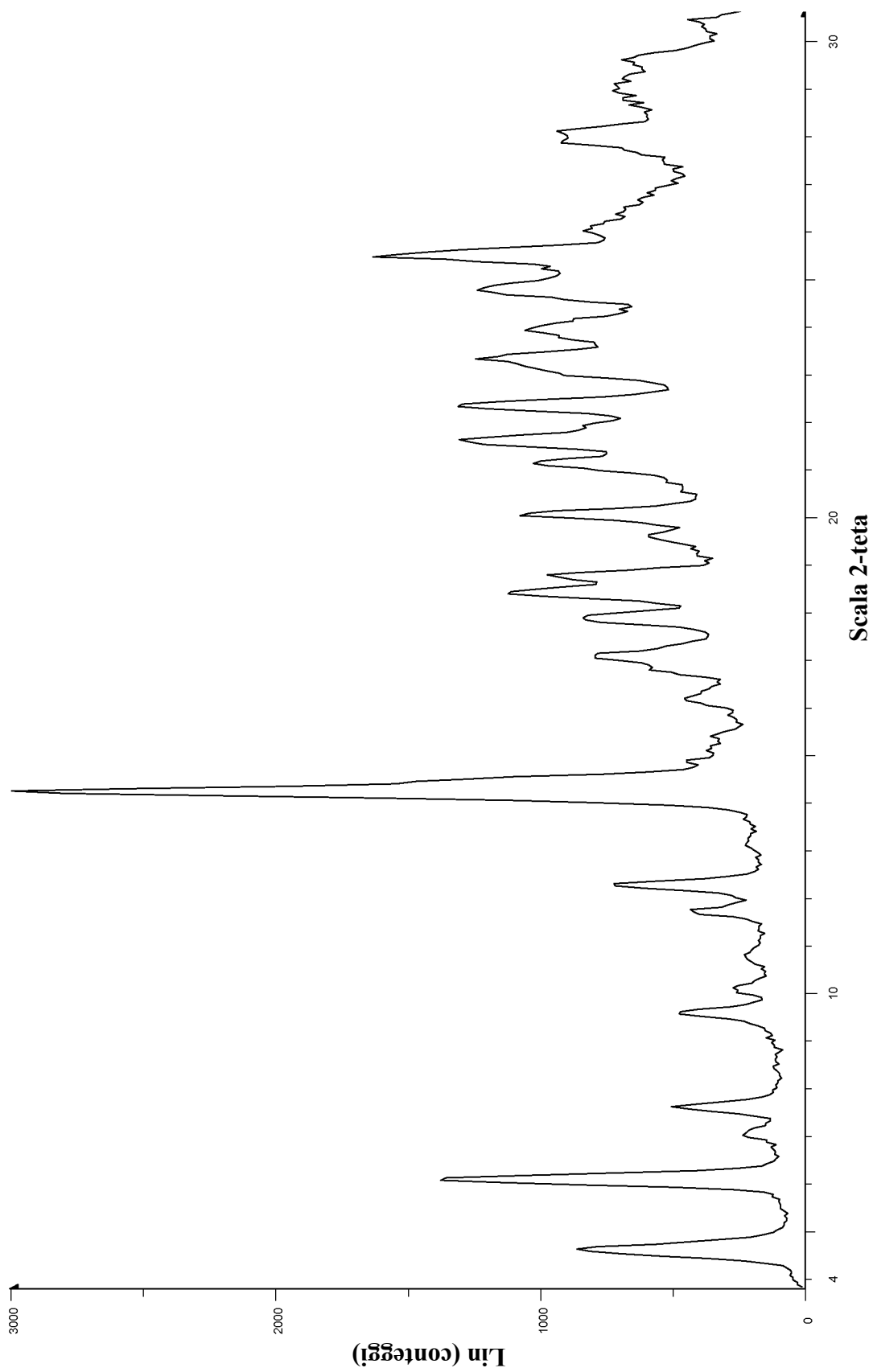


Figura 7
XRPD di Forma G

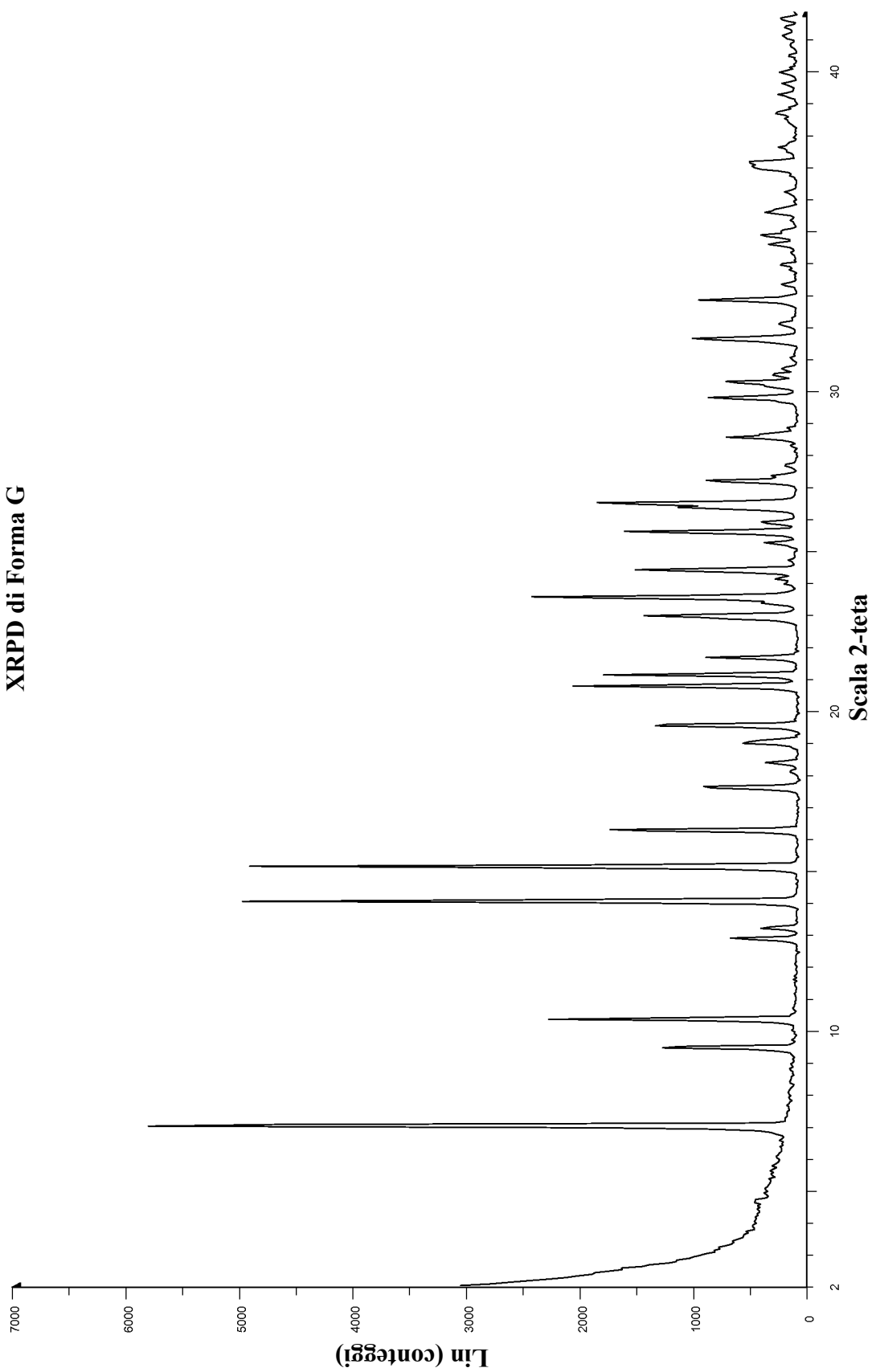


Figura 8
XRPD di Forma H

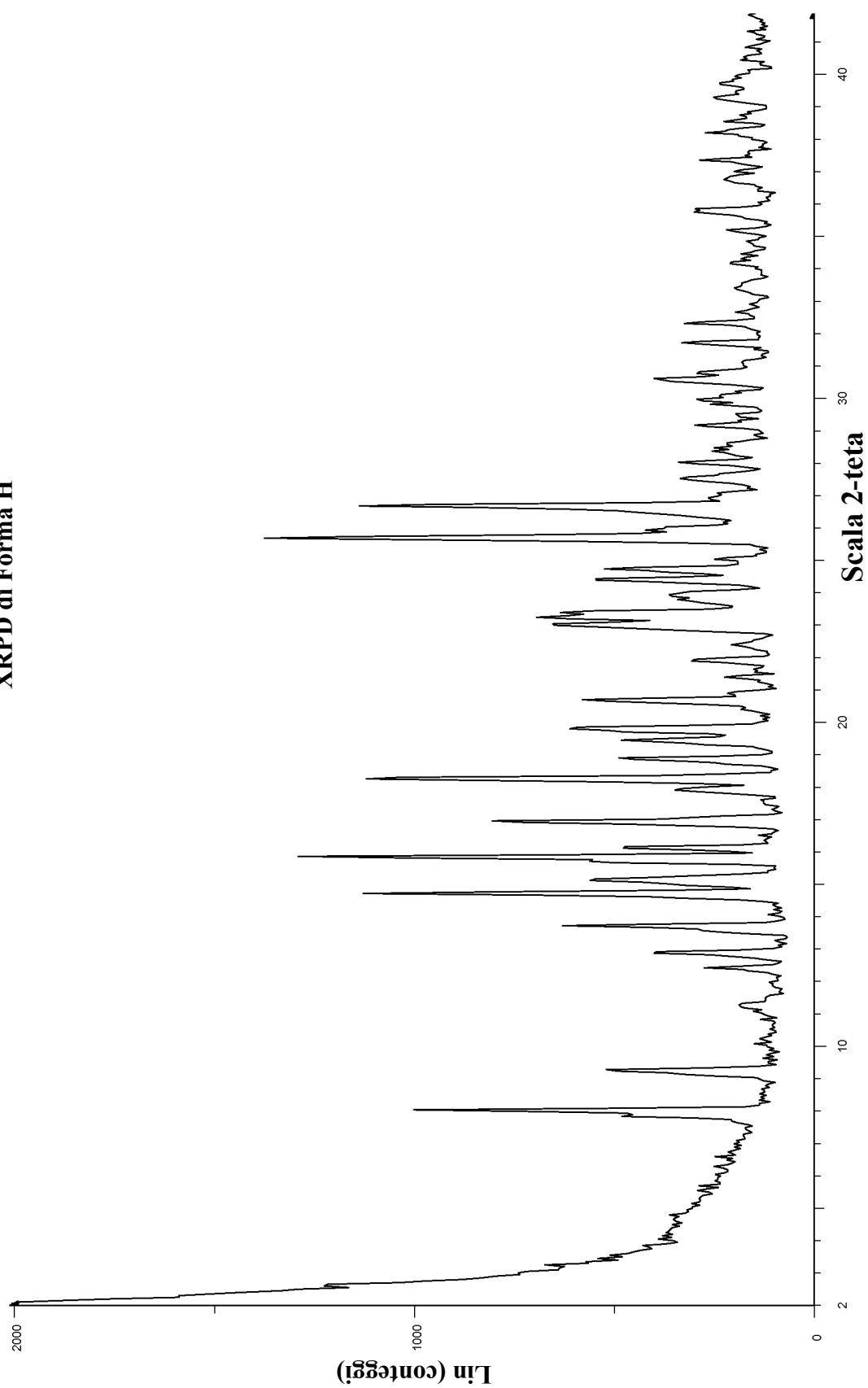


Figura 9
XRPD di Forma I

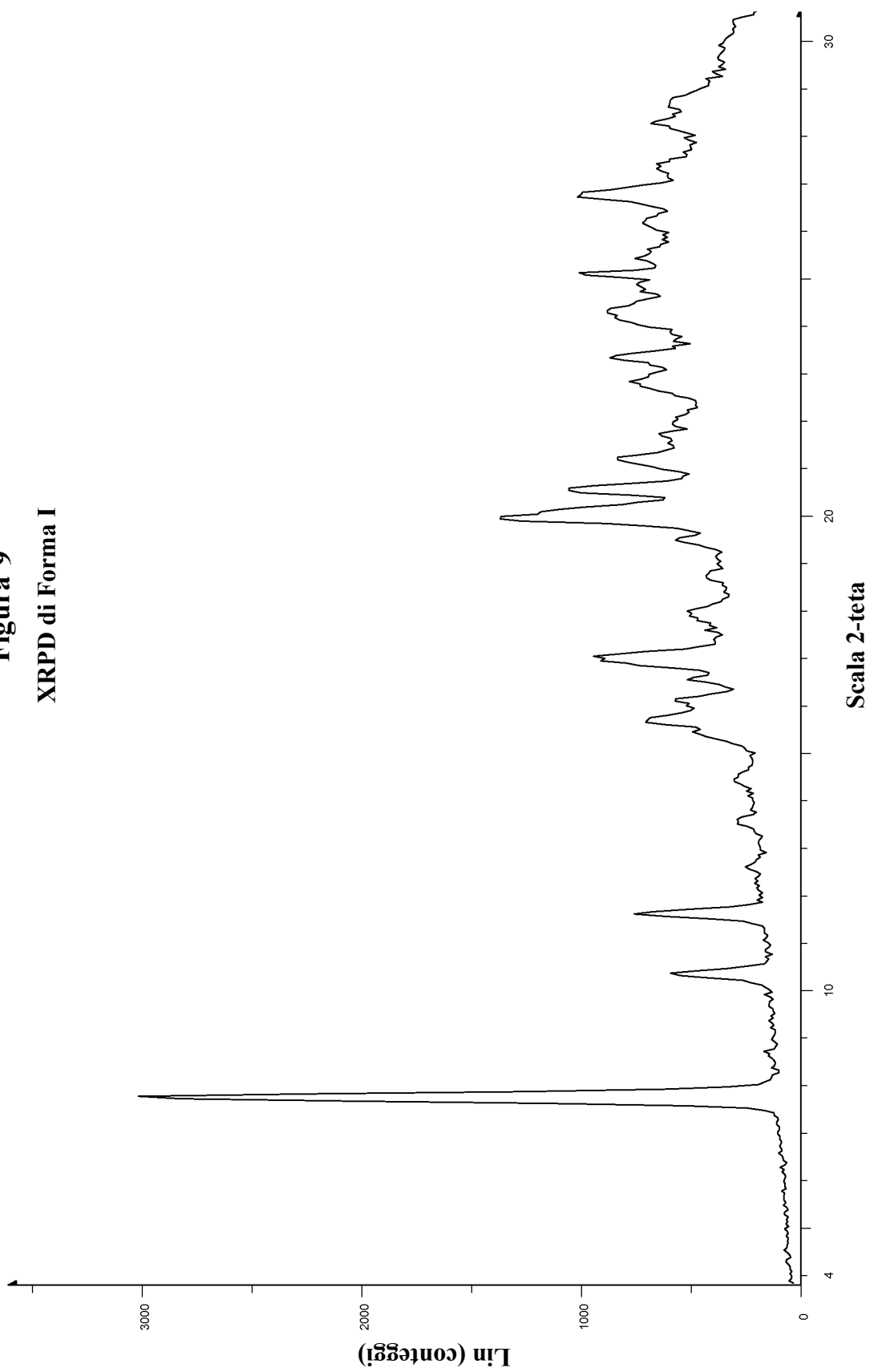


Figura 10
XRPD di Forma J

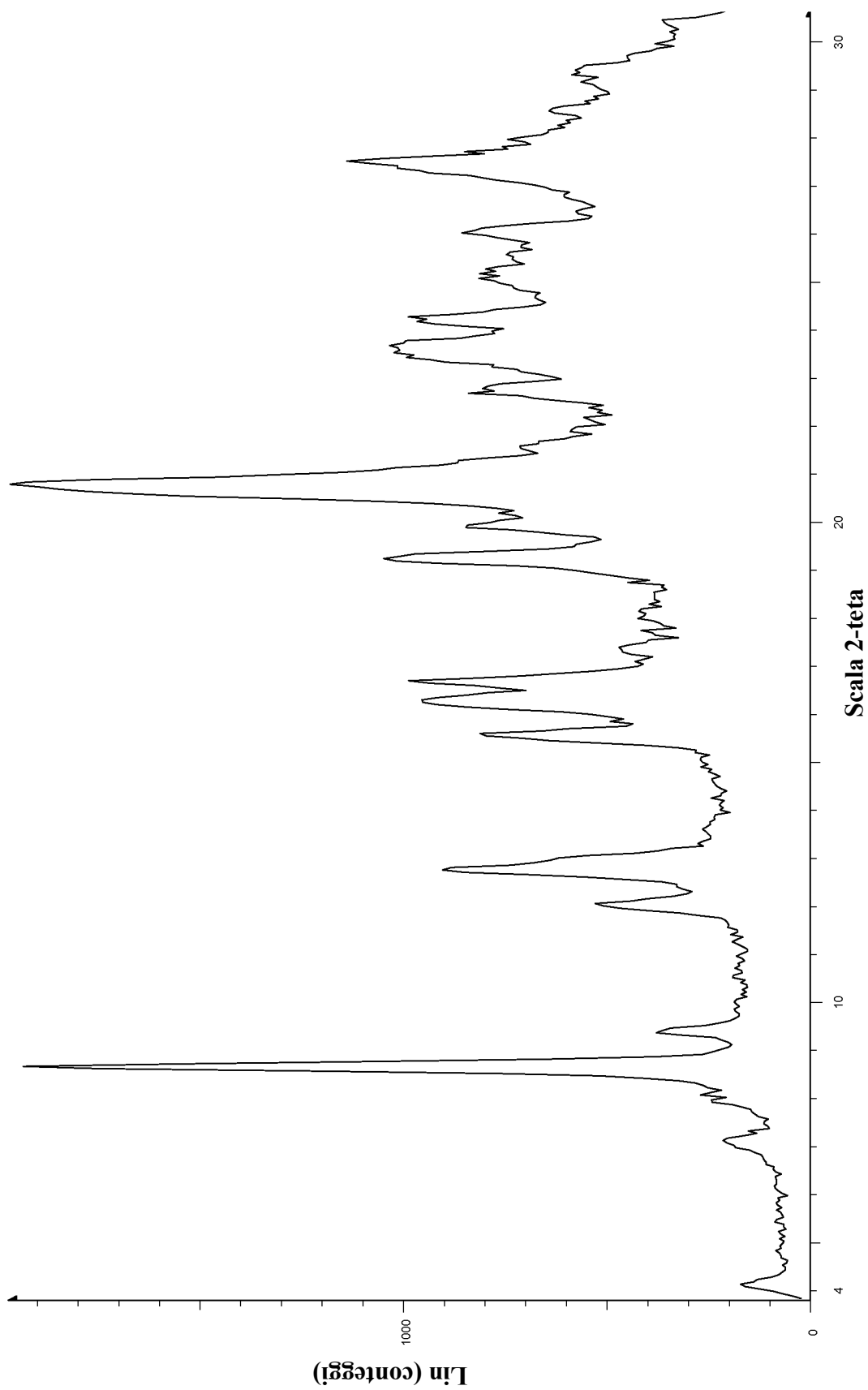


Figura 11

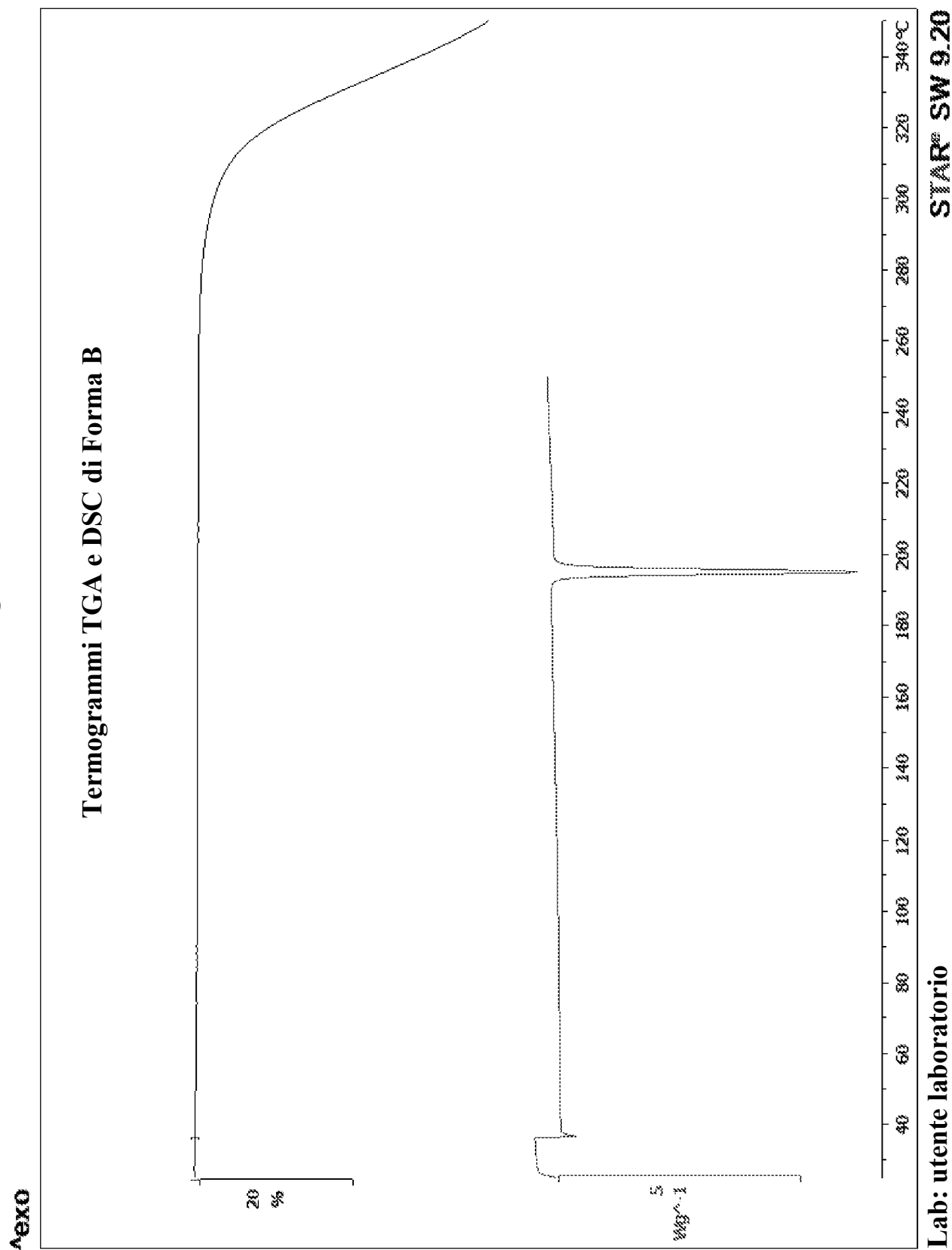
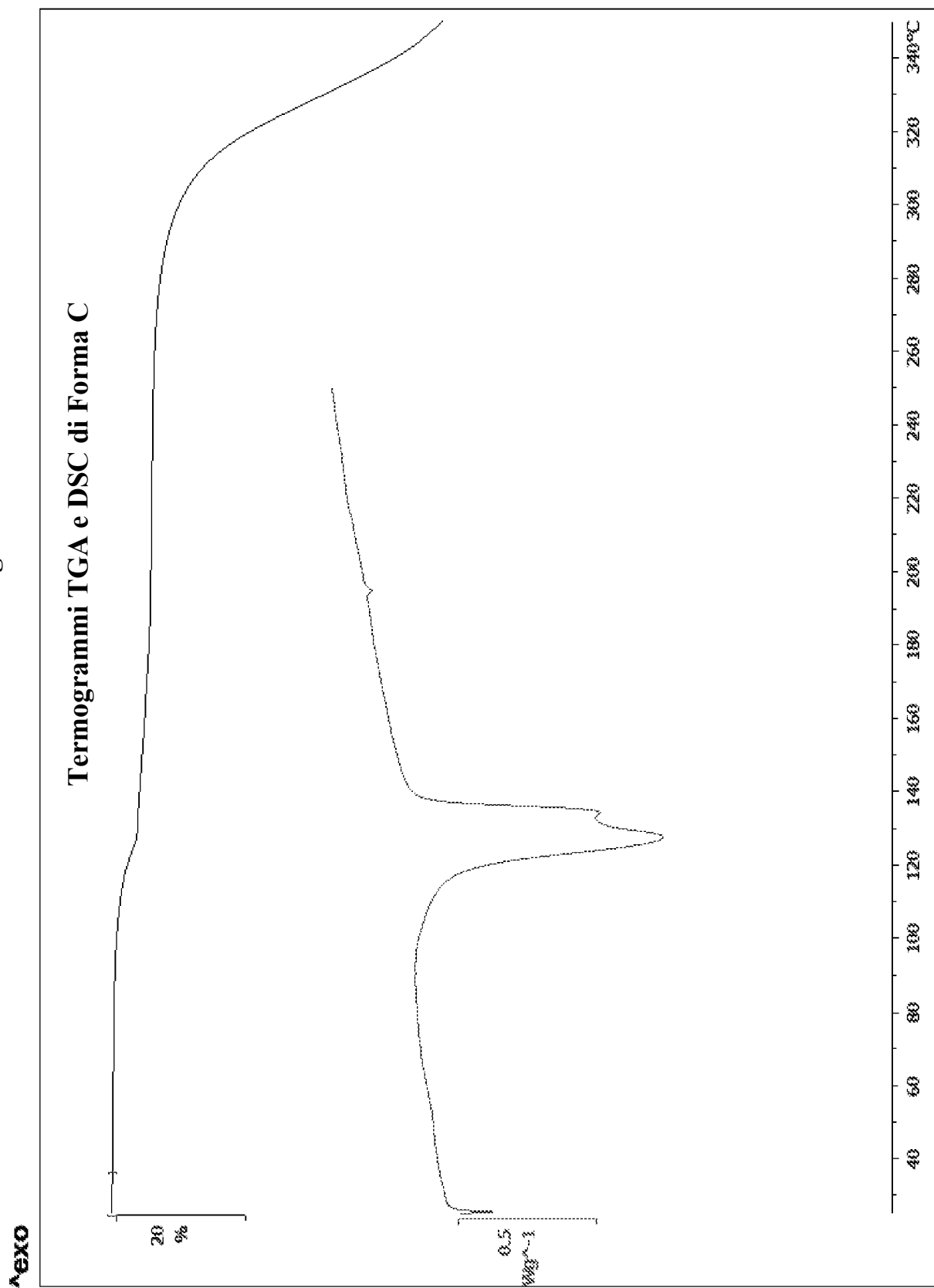


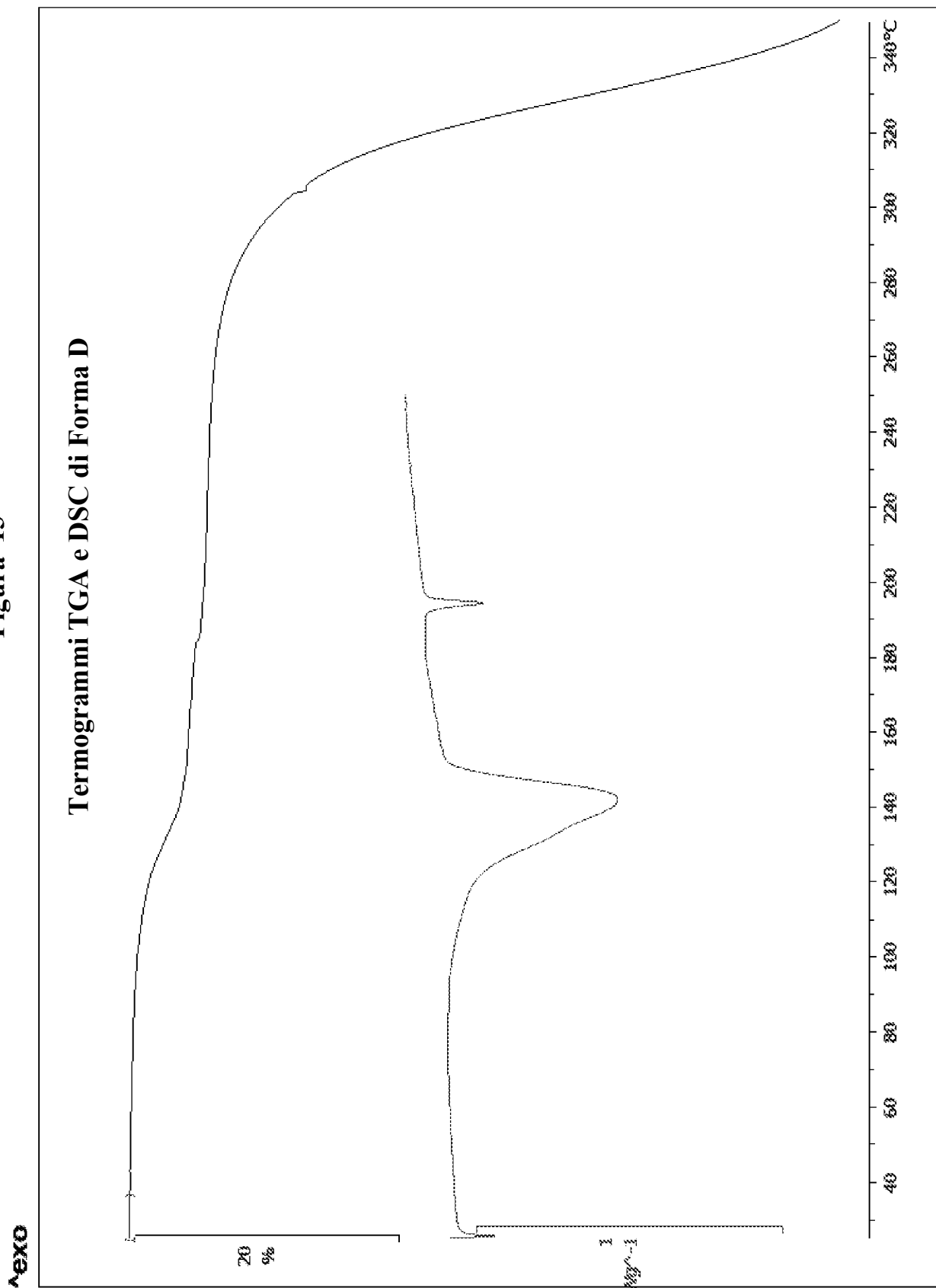
Figura 12



Lab: utente laboratorio

STAR[®] SW 9.20

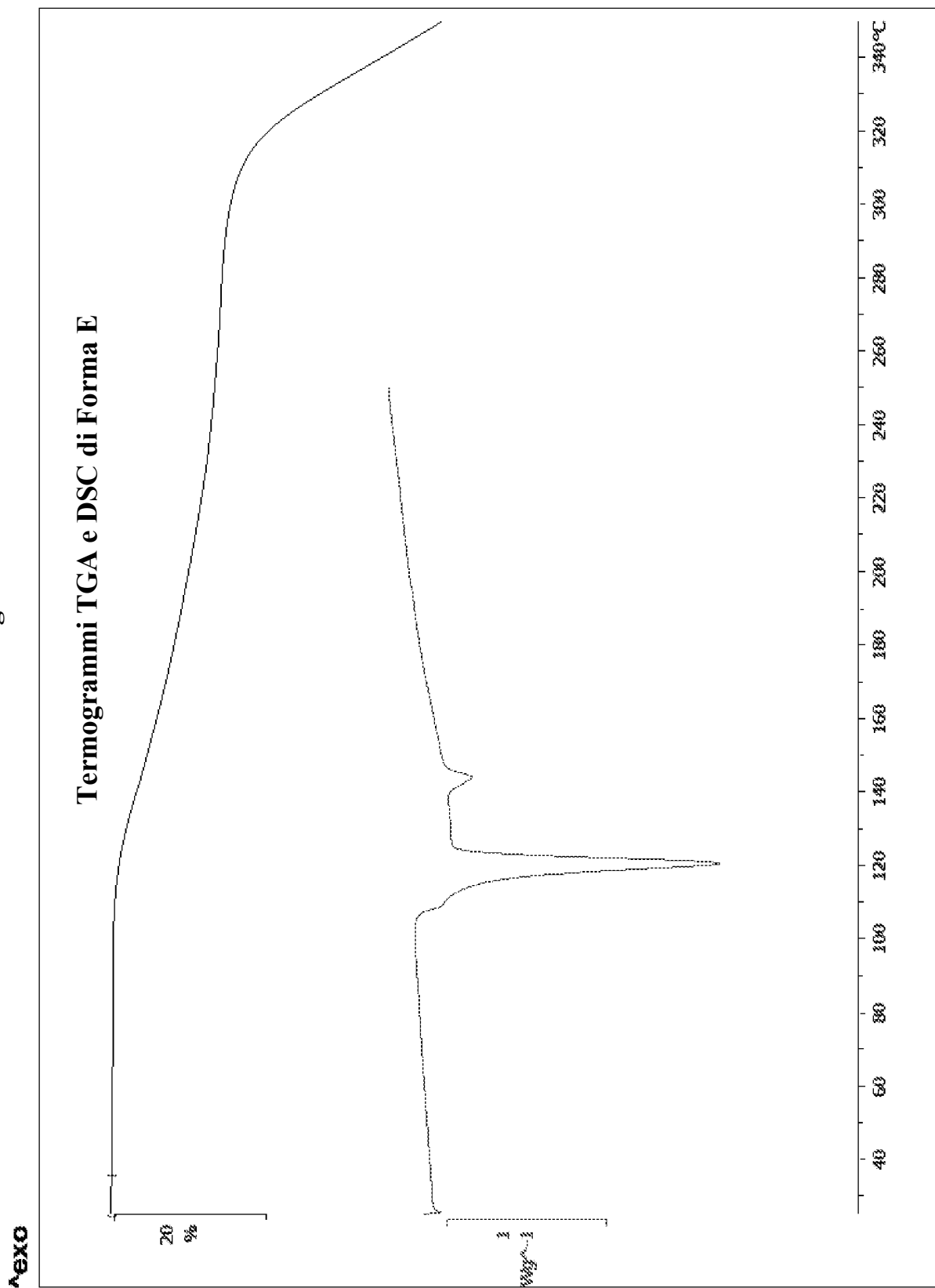
Figura 13
Termogrammi TGA e DSC di Forma D



Lab: utente laboratorio

STAR® SW 9.20

Figura 14



Lab: utente laboratorio

STAR® SW 9.20

Figura 15

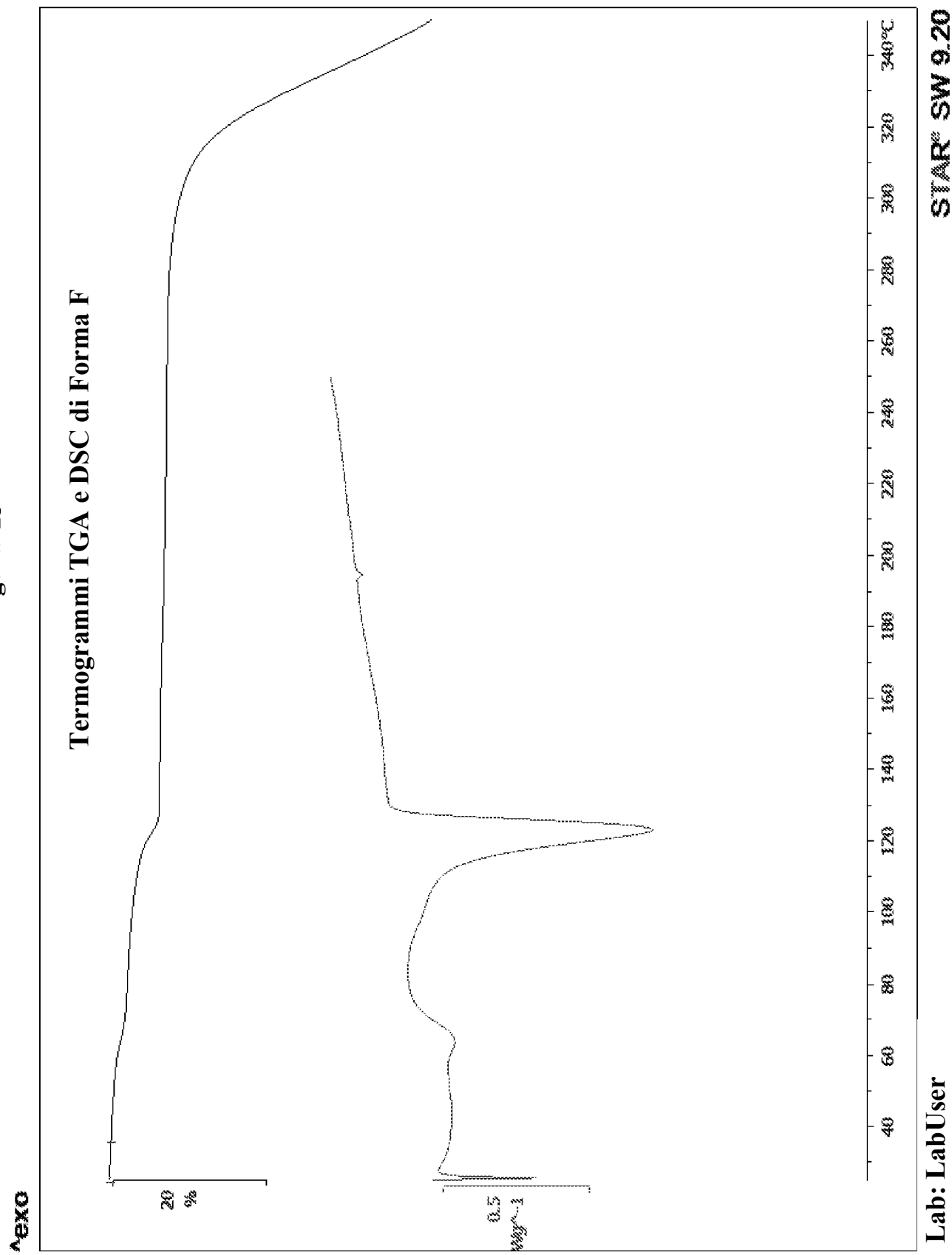


Figura 16

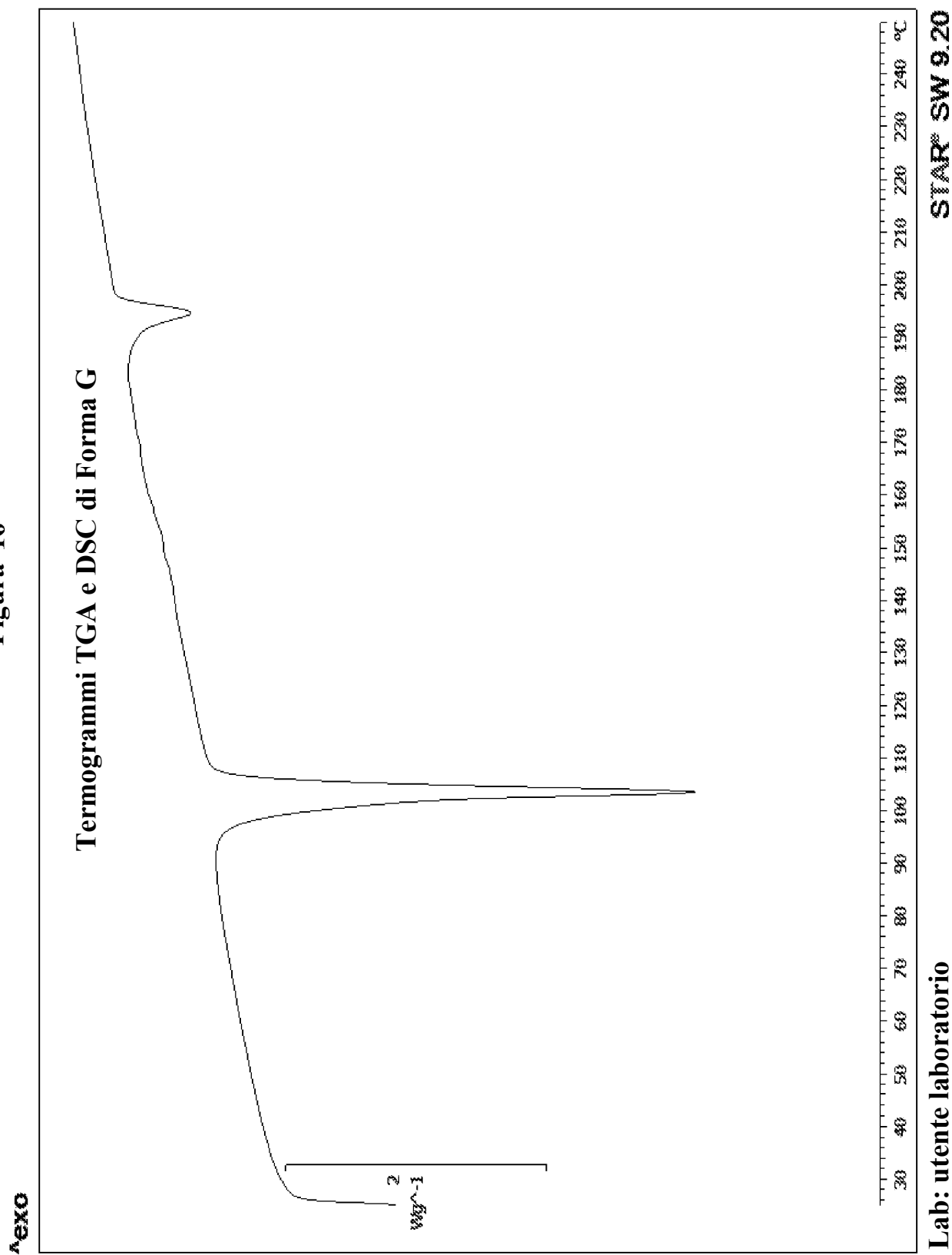
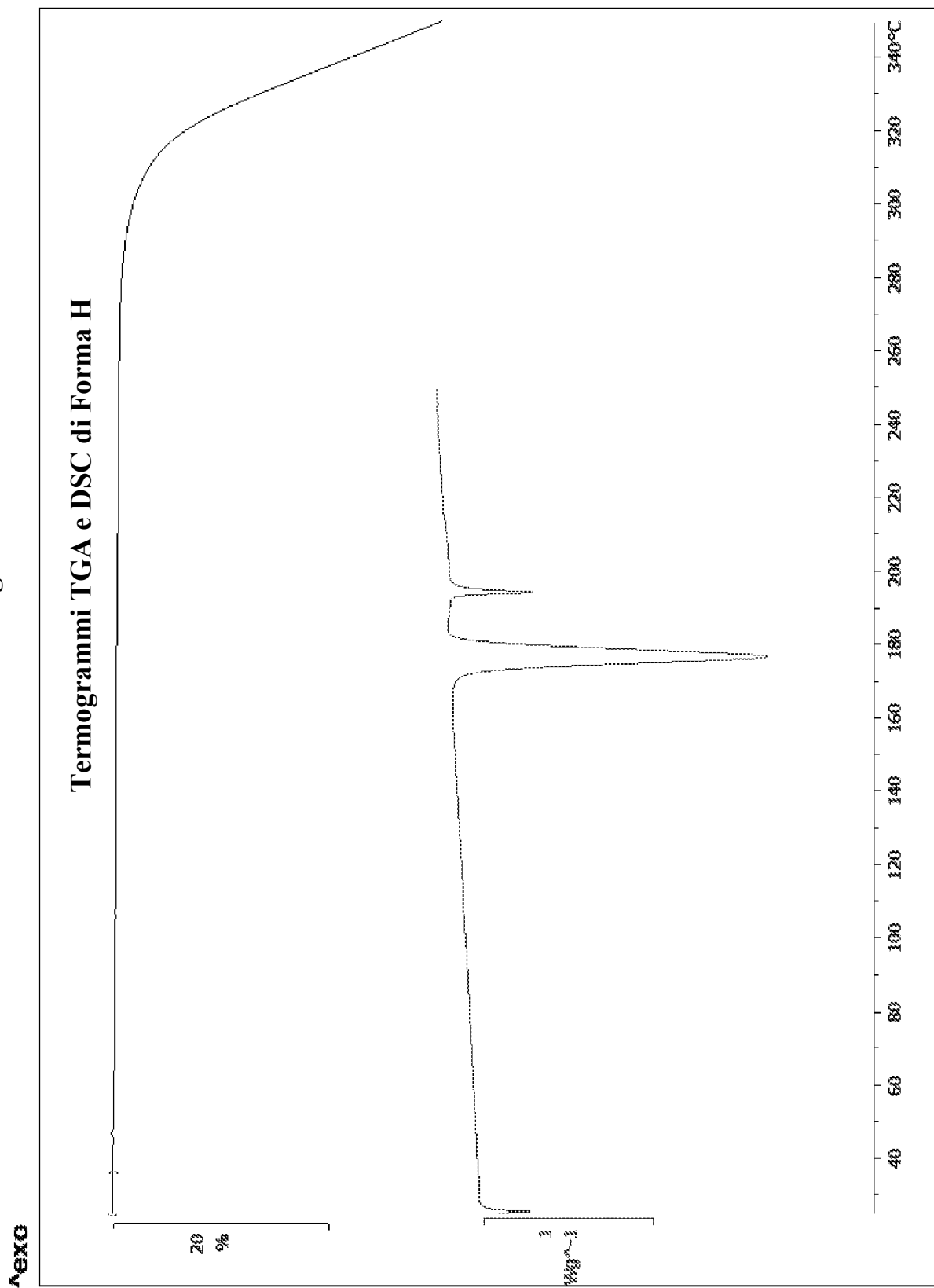


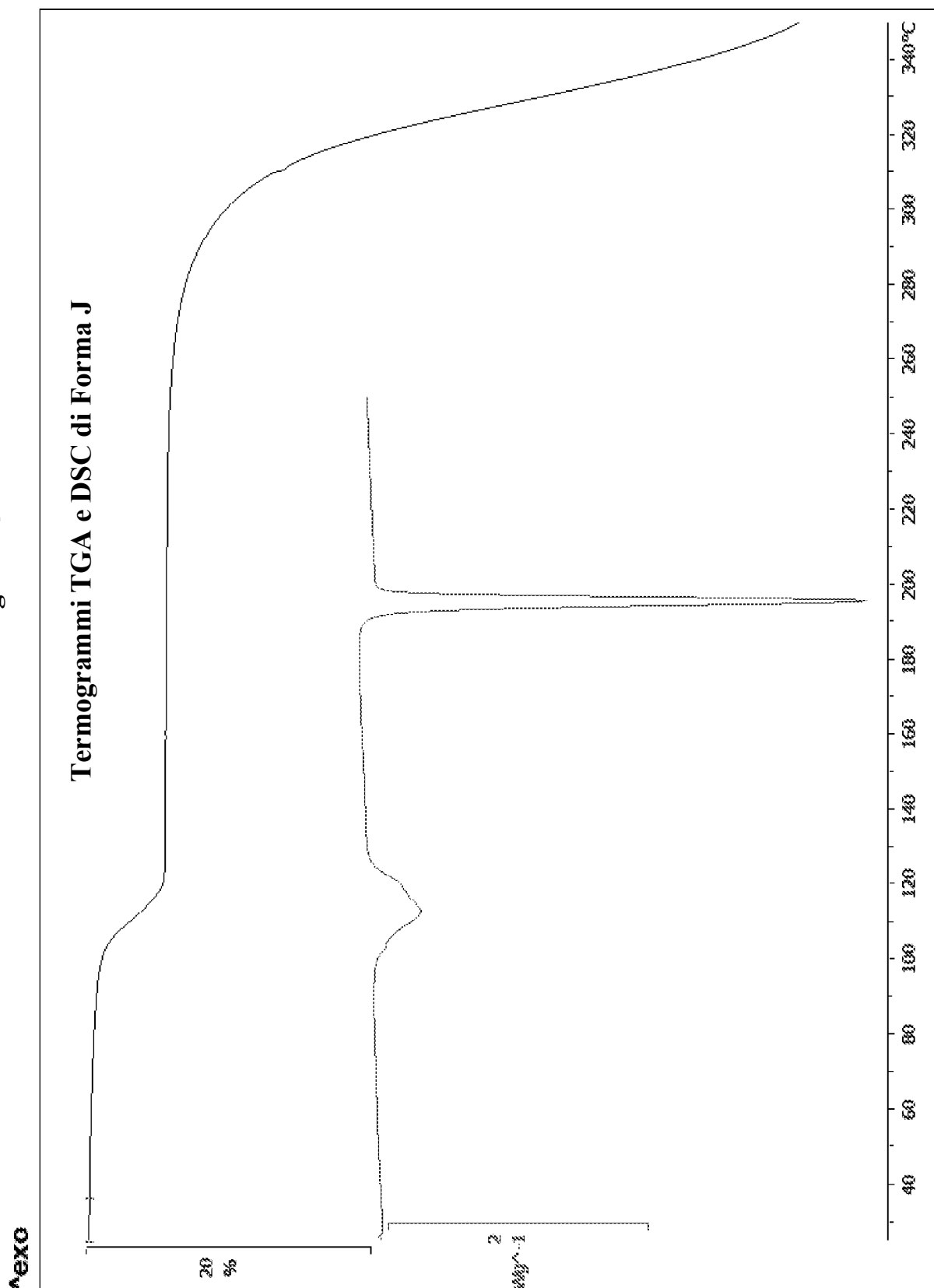
Figura 17



Lab: utente laboratorio

STAR® SW 9.20

Figura 18



Lab: utente laboratorio

STAR® SW 9.20

Figura 19

