

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 683**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.06.2013 PCT/US2013/044116**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013 WO13184681**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2013 E 13800681 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2858985**

54 Título: **Formas cristalinas de un modulador de receptor de andrógenos**

30 Prioridad:

**07.06.2012 US 201261656888 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**31.05.2018**

73 Titular/es:

**ARAGON PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)  
12780 El Camino Real Suite 301  
San Diego, CA 92130, US y  
SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER  
RESEARCH (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SMITH, NICHOLAS, D.;  
HERBERT, MARK, R.;  
OUERFELLI, OUATHEK y  
DILHAS, ANNA**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 670 683 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**Formas cristalinas de un modulador de receptor de andrógenos****Campo de la invención**

5 Aquí se describen formas cristalinas del modulador de receptor de andrógenos 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, así como sus composiciones farmacéuticas, y lo mismo para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades o estados asociados con la actividad del receptor de andrógenos.

**Antecedentes del la invento**

10 N. J. GREGG, y col., Cancer Research (2012), vol. 72, no. 6, páginas 1494 - 1503, se refiere a ARN-509: Un nuevo antiandrógeno para el tratamiento del cáncer de próstata.

15 WO 2008119015 se refiere a una nueva síntesis del anti-andrógeno, A52, que se ha encontrado útil en el tratamiento del cáncer de próstata.

20 WO 2007126765 se refiere a un compuesto de hidantoína útil para la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos hiperproliferativos.

El receptor de andrógenos ("AR") es una proteína reguladora transcripcional ligando-activada que media la inducción de una variedad de efectos biológicos a través de su interacción con andrógenos endógenos. Los andrógenos endógenos incluyen esteroides como la testosterona y la dihidrotestosterona. La testosterona se convierte en dihidrotestosterona por la enzima 5 alfa-reductasa en muchos tejidos.

25 Las acciones de los andrógenos con receptores de andrógenos han sido implicadas en una serie de enfermedades o afecciones, tales como cánceres dependientes de andrógenos, virilización en mujeres y acné, entre otros. Los compuestos que disminuyen los efectos de los andrógenos con los receptores de andrógenos y / o disminuyen las concentraciones de los receptores de andrógenos encuentran uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que los receptores de andrógenos desempeñan un papel.

**Sumario de la invención**

35 La presente invención proporciona la Forma B cristalina de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida que se caracteriza por tener al menos uno de:

- 40 a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo al que se muestra en la Figura 2;  
 b) un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos característicos a  $12.1 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $16.0 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $16.7 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $20.1 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $20.3 \pm 0.1^\circ$  2-Theta;  
 c) parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes a  $-173^\circ\text{C}$ :

Sistema cristalino	Monoclínico				
Grupo espacial	$P2_1/c$	<i>a</i>	17.7796(4)Å	<i>a</i>	$90^\circ$
		<i>b</i>	12.9832(3)Å	13	$100.897(2)^\circ$
		<i>c</i>	18.4740(4)Å	7	$90^\circ$
<i>V</i>			$4187.57(16)\text{Å}^3$		
<i>Z</i>			8		
<i>Dc</i>			$1.515\text{g}\cdot\text{cm}^{-1}$		

45 d) sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) como (a) o (b) después del almacenamiento a  $40^\circ\text{C}$  y 75% de HR durante al menos una semana; o

e) sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que (a) o (b) después del almacenamiento a  $25^\circ\text{C}$  y 92% de HR durante 12 días.

50 Las descritas aquí es 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye todos los solvatos farmacéuticamente aceptables (incluyendo hidratos), polimorfos y fases amorfas de los mismos, y los métodos de uso de los mismos. 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida, así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es usado en la fabricación de medicamentos para el tratamiento o prevención de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con la actividad del receptor de andrógenos.

55 Las descritas aquí son composiciones farmacéuticas que comprenden 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-

6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo en la composición farmacéutica.

La invención proporciona 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida Forma B.

Se describe en el presente documento una sal farmacéuticamente aceptable de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición de ácido. La sal farmacéuticamente aceptable puede ser amorfa o cristalina.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida como se define en las reivindicaciones, y al menos un ingrediente adicional seleccionado de portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye la Forma A de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida. La composición farmacéutica incluye la Forma B. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye la Forma C. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye la Forma D. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye la Forma E. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye la Forma F. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye la Forma G. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen la Forma H. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye la Forma I. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye la Forma J. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para la administración oral a un mamífero. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación oral. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación sólida oral. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de una tableta, píldora o cápsula. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de una cápsula. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de una cápsula de liberación inmediata o una cápsula con recubrimiento entérico. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de una tableta. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de una tableta de liberación inmediata, una tableta con recubrimiento entérico o una tableta de liberación sostenida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de una tableta recubierta con barrera a la humedad. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene aproximadamente de 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida.

También se proporciona un artículo manufacturado que comprende múltiples dosis unitarias de la composición farmacéutica en forma de dosificación oral sólida descrita en este documento en un frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) equipada con un tapón de polietileno de alta densidad (HDPE). En algunas realizaciones, el frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) comprende además un sello de inducción de lámina de aluminio y un desecante de gel de sílice.

También se proporciona una composición como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para tratar el cáncer de próstata en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una composición farmacéutica como se describe en este documento. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata sensible a hormonas o cáncer de próstata refractario a hormonas.

También se proporciona el uso de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida como se define en las reivindicaciones, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer de próstata en un ser humano.

También se proporcionan los procesos para la preparación de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida como se describe en las reivindicaciones. Los procesos prevén la preparación 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida como se define en las reivindicaciones con buen rendimiento y alta pureza.

Otros objetos, características y ventajas de las composiciones descritas aquí se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas, se dan a modo de ilustración solamente, ya que diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención serán evidentes para los expertos en la materia a partir de esta descripción detallada.

### **Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 ilustra la XRPD de la Forma A.  
La Figura 2 ilustra la XRPD de la Forma B.

La Figura 3 ilustra la XRPD de la Forma C.

La Figura 4 ilustra la XRPD de la Forma D.

La Figura 5 ilustra la XRPD de la Forma E.

La Figura 6 ilustra la XRPD de la Forma F.

5 La Figura 7 ilustra la XRPD de la Forma G.

La Figura 8 ilustra la XRPD de la Forma H.

La Figura 9 ilustra el XRPD de la Forma I.

La Figura 10 ilustra la XRPD de la Forma J.

La Figura 11 ilustra los termogramas TGA y DSC de la Forma B.

10 La Figura 12 ilustra los termogramas TGA y DSC de la Forma C.

La Figura 13 ilustra los termogramas TGA y DSC de la Forma D.

La Figura 14 ilustra los termogramas TGA y DSC de la Forma E.

La Figura 15 ilustra los termogramas TGA y DSC de la Forma F.

La Figura 16 ilustra el termograma DSC de la Forma G.

15 La Figura 17 ilustra los termogramas TGA y DSC de la Forma H.

La Figura 18 ilustra los termogramas TGA y DSC de la Forma J.

La Figura 19 ilustra el termograma DSC de la Forma A.

### **Descripción detallada del invento**

20 El receptor de andrógenos (AR) es un miembro de la superfamilia de receptores nucleares. Entre esta familia de proteínas, solo se conocen cinco receptores de esteroides de vertebrados e incluyen el receptor de andrógenos, el receptor de estrógenos, el receptor de progesterona, el receptor de glucocorticoides y el receptor de mineralocorticoides. AR es una proteína soluble que funciona como un factor de transcripción intracelular. La función AR está regulada por la unión de andrógenos, que inicia cambios conformacionales secuenciales del receptor que afectan las interacciones receptor-proteína e interacciones receptor-ADN.

AR se expresa principalmente en tejidos diana de andrógenos, como la próstata, el músculo esquelético, el hígado y el sistema nervioso central (SNC), con niveles de expresión más altos observados en la próstata, la glándula suprarrenal y el epidídimo. La AR puede ser activada por la unión de andrógenos endógenos, que incluyen testosterona y 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona (5 $\alpha$ -DHT).

El receptor de andrógenos (AR), ubicado en Xq11-12, es un receptor nuclear de 110 kD que, tras su activación por los andrógenos, media la transcripción de los genes diana que modulan el crecimiento y la diferenciación de las células epiteliales de la próstata. De forma similar a los otros receptores de esteroides, el AR no unido se localiza principalmente en el citoplasma y se asocia con un complejo de proteínas de choque térmico (HSP) a través de interacciones con el dominio de unión al ligando. Tras la unión del agonista, AR pasa por una serie de cambios conformacionales: las proteínas de choque térmico se disocian de AR, y la AR transformada sufre dimerización, fosforilación y translocación al núcleo, que está mediado por la señal de localización nuclear. El receptor transferido se une al elemento de respuesta androgénica (ARE), que se caracteriza por la secuencia de consenso de seis nucleótidos de medio sitio 5'-TGTTCT-3' espaciada por tres nucleótidos aleatorios y se encuentra en el promotor o región potenciadora de los objetivos del gen AR. El reclutamiento de otros correceptores de la transcripción (incluidos los coactivadores y co-represores) y la maquinaria transcripcional aseguran aún más la transactivación de la expresión génica regulada por AR. Todos estos procesos son iniciados por los cambios conformacionales inducidos por el dominio de unión al ligando

La señalización AR es crucial para el desarrollo y mantenimiento de los órganos reproductores masculinos, incluida la próstata, ya que los hombres genéticos que albergan la pérdida de la función de las mutaciones AR y los ratones diseñados con defectos AR no desarrollan próstata o cáncer de próstata. Esta dependencia de las células de próstata en la señalización de AR continúa incluso tras la transformación neoplásica. La depleción de andrógenos (usando agonistas de GnRH) sigue siendo el pilar del tratamiento del cáncer de próstata. Sin embargo, la depleción de andrógenos suele ser eficaz durante un tiempo limitado y el cáncer de próstata evoluciona para recuperar la capacidad de crecimiento a pesar de los bajos niveles de andrógenos circulantes. Las opciones de tratamiento para el cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) son limitadas, y el docetaxel y el acetato de abiraterona (un inhibidor de CYP17) son agentes que han demostrado prolongar la supervivencia. Curiosamente, aunque una pequeña minoría de CRPC omite el requisito de señalización de AR, la gran mayoría de CRPC, aunque con frecuencia denominado "cáncer de próstata andrógeno-independiente" o "cáncer de próstata refractario a hormonas", conserva su dependencia de linaje en la señalización AR.

60 El cáncer de próstata es la segunda causa más común de muerte por cáncer en los hombres en los EE. UU., Y aproximadamente uno de cada seis hombres estadounidenses recibirá un diagnóstico de la enfermedad durante su vida. El tratamiento dirigido a erradicar el tumor no tiene éxito en el 30% de los hombres, quienes desarrollan una enfermedad recurrente que generalmente se manifiesta primero como un aumento del antígeno prostático específico (PSA) en plasma seguido de diseminación a sitios distantes. Dado que las células de cáncer de próstata dependen del receptor de andrógenos (AR) para su proliferación y supervivencia, estos hombres son tratados con agentes que bloquean la producción de testosterona (por ejemplo, agonistas de GnRH), solos o en combinación con

antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida), que antagonizan el efecto de cualquier testosterona residual. El abordaje es efectivo, como se evidencia por una caída en el PSA y la regresión del tumor visible (si está presente); sin embargo, esto es seguido por el rebrote como un cáncer de próstata "resistente a la castración" (CRPC) al cual la mayoría de los pacientes finalmente sucumbe. Estudios recientes sobre la base molecular de CRPC han demostrado que CRPC continúa dependiendo de la señalización AR y que un mecanismo clave de resistencia adquirida es un nivel elevado de proteína AR (Nat. Med, 2004, 10, 33-39). Los agentes dirigidos a AR con actividad en cáncer de próstata sensible a hormonas y resistente a la castración son muy prometedores en el tratamiento de esta enfermedad letal.

Los antiandrógenos son útiles para el tratamiento del cáncer de próstata durante sus etapas iniciales. Sin embargo, el cáncer de próstata a menudo avanza a un estado hormono-refractario en el que la enfermedad progresa en la presencia de ablación androgénica continua o terapia antiandrogénica. También se han informado casos de síndrome de abstinencia de andrógenos después de un tratamiento prolongado con antiandrógenos. El síndrome de abstinencia de antiandrógenos se observa comúnmente de forma clínica y se define en términos de regresión tumoral o alivio sintomático observado al cesar la terapia antiandrogénica. Las mutaciones de AR que dan como resultado la promiscuidad del receptor y la capacidad de estos antiandrógenos para exhibir actividad agonista podrían explicar al menos parcialmente este fenómeno. Por ejemplo, la hidroxiflutamida y la bicalutamida actúan como agonistas de AR en los mutantes T877A y W741L / W741C AR, respectivamente.

En el establecimiento de células de cáncer de próstata que se volvieron "resistentes a la castración" mediante la sobreexpresión de AR, se ha demostrado que ciertos compuestos antiandrógenos, como la bicalutamida, no tienen actividad antagonista, sino que tienen una actividad agonista modesta (Ciencia, 2009 8 de mayo; 324 (5928): 787-790). Esta actividad agonista ayuda a explicar una observación clínica, llamada síndrome de abstinencia antiandrogénica, en la que aproximadamente el 30% de los hombres que progresan con antagonistas AR experimentan una disminución del PSA sérico cuando se suspende el tratamiento (J Clin Oncol, 1993. 11 (8) : P. 1566-72).

Dado el papel central de la AR en el desarrollo y progresión del cáncer de próstata, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida es útil en el tratamiento del cáncer de próstata.

Las enfermedades o afecciones relacionadas con AR incluyen, pero no se limitan a, hiperplasia benigna de próstata, hirsutismo, acné, adenomas y neoplasias de próstata, células tumorales benignas o malignas que contienen el receptor de andrógenos, hiperpilosidad, seborrea, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, alopecia androgénica, hipogonadismo, osteoporosis, supresión de la espermatogénesis, libido, caquexia, anorexia, suplementos de andrógenos para niveles de testosterona disminuidos relacionados con la edad, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer uterino, sofocos, atrofia muscular y debilidad de Kennedy, atrofia de la piel, pérdida ósea, anemia, arteriosclerosis, enfermedad cardiovascular, pérdida de energía, pérdida de bienestar, diabetes tipo 2 y acumulación de grasa abdominal.

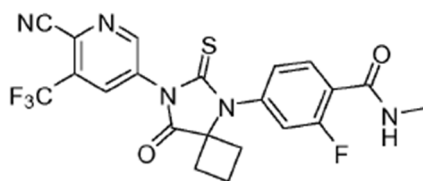
4-[7-(6-ciano-5- trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida es un receptor de andrógenos modulador que inhibe la translocación nuclear de AR y la unión de AR a los elementos de respuesta de andrógenos en el ADN. Es importante destacar que, a diferencia de la bicalutamida antiandrogénica de primera generación, no muestra actividad agonista en las células de cáncer de próstata que sobreexpresan los receptores de andrógenos. Es adecuado como terapia mono o combinada en todo el espectro de estados de enfermedad del cáncer de próstata.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5- trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida como se define en las reivindicaciones se usa para tratar el cáncer de próstata en un mamífero, en el que el mamífero es resistente a la quimioterapia.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5- trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida como se define en las reivindicaciones se usa para tratar el cáncer de próstata en un mamífero, en el que el mamífero está siendo tratado por cáncer de próstata con al menos un agente anticancerígeno. En una realización, el cáncer de próstata es cáncer de próstata refractario a hormonas. En una realización, el cáncer de próstata es cáncer de próstata resistente a bicalutamida.

**4-[7-(6-ciano-5- trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida, y Farmacéuticamente Aceptable Sales de los mismos**

"4-[7-(6-ciano-5- trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida" se refiere al compuesto con la siguiente estructura:



Una amplia variedad de sales farmacéuticamente aceptables de 4-[7-(6-ciano-5- trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida son posibles e incluyen sales de adición de ácido, que se forman al hacer reaccionar la base libre de 4-[7-(6-ciano-5- trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida con un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Tales formas de sal de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida incluyen, pero no están limitadas a: sal de ácido clorhídrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido fosfórico, sal de ácido metafosfórico, sal de ácido acético, sal de ácido propiónico, sal de ácido hexanoico, sal de ácido ciclopentanopropiónico, sal de ácido glicólico, ácido pirúvico sal de ácido láctico, sal de ácido malónico, sal de ácido succínico, sal de ácido málico, sal de ácido maleico, sal de ácido fumárico, sal de ácido trifluoroacético, sal de ácido tartárico, sal de ácido cítrico, sal de ácido benzoico, 3- (4-hidroxi-benzoil) benzoico sal de ácido, sal de ácido cinámico, sal de ácido mandélico, sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido etanosulfónico, sal de ácido 1,2-etanodisulfónico, sal de ácido 2-hidroxietanosulfónico, sal del ácido bencenosulfónico, sal del ácido toluenosulfónico, sal del ácido 2-naftalenosulfónico, 4-metilbicyclo - [2.2.2] sal del ácido oct-2-eno-1-carboxílico, sal de ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico d sal, sal de ácido trimetilacético, sal de ácido butilacético terciario, sal de ácido lauril sulfúrico, sal de ácido glucónico, sal de ácido glutámico, sal de ácido hidroxinaftoico, sal de ácido salicílico, sal de ácido esteárico, sal de ácido mucénico, sal de ácido butírico, sal de ácido fenilacético, fenilbutírico sal de ácido, sal de ácido valproico y similares.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5- trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida como se define en las reivindicaciones se usa en cualquiera de las composiciones farmacéuticas o se usa en cualquiera de los métodos descritos en este documento.

También se describe aquí una sal farmacéuticamente aceptable de 4-[7-(6-ciano-5- trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida que se usa en cualquiera de las composiciones farmacéuticas o se usa en cualquiera de los métodos descritos en este documento.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" en referencia a 4-[7-(6-ciano-5- trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida se refiere a una sal de 4-[7-(6-ciano-5- trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida, que no causa irritación significativa a un mamífero al que se administra y no anula sustancialmente la actividad biológica y las propiedades del compuesto.

Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de solvente (solvatos). Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente, y se forman durante el proceso de formación o aislamiento del producto con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, metil terc-butil éter, isopropanol, acetonitrilo, heptano y similares. Como se describe aquí, los solvatos se forman usando, pero sin limitación, solvente (s) de Clase 3. Las categorías de se definen, por ejemplo, en la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH), "Impurezas: Directrices para solventes residuales, Q3C (R3), (noviembre de 2005). Se forman hidratos cuando el solvente es agua, o se forman alcoholatos cuando el solvente es un alcohol. También se describen solvatos de 4-[7-(6-ciano-5- trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida, o sus sales, que se preparan o forman convenientemente durante los procesos descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5- trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida como se define en las reivindicaciones, existe en forma no solvatada.

También se describe en este documento 4-[7-(6-ciano-5- trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma preparada en diversas formas, que incluyen, pero no se limitan a, fase amorfa, formas molidas y formas de nanopartículas.

#### **4-[7-(6-ciano-5- trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida amorfa**

**[0053]** También se describe aquí 4-[7-(6-ciano-5- trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida amorfa. La fase amorfa de 4-[7-(6-ciano-5- trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida tiene una Patrón de XRPD que muestra una falta de cristalinidad.

#### **Forma A**

También se describe aquí la Forma A de 4-[7-(6-ciano-5- trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida. Forma A de 4- [7- (6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-y1) -8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro [3.4] oct-5-y1] -2-fluoro-N-metilbenzamida se caracteriza por tener:

- 5 a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 1;
- b) un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos característicos a  $4.8 \pm 0.1$  ° 2-Theta,  $7.1 \pm 0.1$  ° 2-Theta,  $14.2 \pm 0.1$  ° 2-Theta,  $16.3 \pm 0.1$  ° 2-Theta,  $20.1 \pm 0.1$  ° 2-Theta;
- c) parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes a -173 ° C:

10

Sistema cristalino	Ortorrómbico				
Grupo espacial	<i>P2(1)2(1)2</i>	<i>a</i>	16.3429(3)A	<i>a</i>	90°
		<i>b</i>	37.7298(7)A	<i>b</i>	90°
		<i>c</i>	7.23410(10)A	<i>y</i>	90°
<i>V</i>	4460.65(13)A <sup>3</sup>				
<i>Z</i>	8				
<i>Dc</i>	1.446g.cm <sup>-1</sup>				

15

- d) sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) después del almacenamiento a 40 ° C y 75% de HR durante al menos una semana;
- e) un termograma de DSC con una endoterma que tiene una temperatura de inicio a aproximadamente 108 - 120°C y un pico a aproximadamente 133 - 135°C;
- f) un termograma de DSC sustancialmente similar al que se muestra en la figura 19;
- g) una solubilidad acuosa observada de aproximadamente 0,01 mg / ml;
- o
- h) combinaciones de los mismos.

20

Como se describe aquí, la Forma A se caracteriza por tener al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis o las siete propiedades seleccionadas de (a) a (g). Como se describe aquí, la Forma A se caracteriza por tener las propiedades (a), (b), (c), (d), (e), (t) y (g). Como se describe aquí, la Forma A se caracteriza por tener las propiedades (a), (b), (c), (d), (g) o combinaciones de las mismas. Como se describe aquí, la Forma A se caracteriza por tener al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o las cinco propiedades seleccionadas entre (a), (b), (c), (d) y (g). Como se describe en este documento, la Forma A se caracteriza por tener las propiedades (a), (b), (c), (d) y (g).

25

30

Como se describe aquí, la Forma A se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente igual que el mostrado en la Figura 1. Como se describe aquí, la Forma A se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos característicos a  $12.1 \pm 0.1$  ° 2-Theta,  $16.0 \pm 0.1$  ° 2-Theta,  $16.7 \pm 0.1$  ° 2-Theta,  $20.1 \pm 0.1$  ° 2-Theta,  $20.3 \pm 0.1$  ° 2-Theta. Como se describe en este documento, la Forma A se caracteriza por tener sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) después del almacenamiento a 40 ° C y 75% de HR durante al menos una semana.

35

Como se describe en este documento, la Forma A se caracteriza por tener parámetros unitarios celulares sustancialmente iguales a los siguientes a -173 ° C:

Sistema cristalino	Ortorrómbico				
Grupo espacial	<i>P2(1)2(1)2</i>	<i>a</i>	16.3429(3)A	<i>a</i>	90°
		<i>b</i>	37.7298(7)A	<i>b</i>	90°
		<i>c</i>	7.23410(10)A	<i>y</i>	90°
<i>V</i>	4460.65(13)A <sup>3</sup>				
<i>Z</i>	8				
<i>Dc</i>	1.446g.cm <sup>-1</sup>				

40

Como se describe en este documento, la Forma A se caracteriza por tener un termograma de DSC con una endoterma que tiene una temperatura de inicio a aproximadamente 108-120°C y un pico a aproximadamente 133-135°C;

45

Como se describe aquí, la Forma A se caracteriza por tener un termograma de DSC sustancialmente similar al que se muestra en la Figura 19.

Como se describe aquí, la Forma A se caracteriza por tener una solubilidad acuosa observada de aproximadamente

0,01 mg / ml.

Como se describe aquí, la Forma A se obtiene a partir de una mezcla de etanol, tetrahidrofurano (THF), diclorometano, acetona, metanol, nitrometano, agua, THF-agua o mezcla de dioxano-agua. Como se describe en este documento, la Forma A se obtiene a partir de etanol. Como se describe aquí, la Forma A está solvatada. Como se describe aquí, la Forma A es un solvato de etanol. Como se describe aquí, la Forma A no está validada. Como se describe aquí, la Forma A es un hidrato. Como se describe aquí, la Forma A es un hidrato solvatado.

### Formulario B

Como se define en las reivindicaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida es la Forma B. La forma B no está disuelta. Forma B de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida se caracteriza por tener:

- un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 2;
- un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos característicos a  $12.1 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $16.0 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $16.7 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $20.1 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $20.3 \pm 0.1^\circ$  2-Theta;
- parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes a  $-173^\circ\text{C}$ :

Sistema cristalino	Monoclínico				
Grupo espacial	$P2_1/c$	<i>a</i>	17.7796(4)Å	<i>a</i>	$90^\circ$
		<i>b</i>	12.9832(3)Å	$\beta$	$100.897(2)^\circ$
		<i>c</i>	18.4740(4)Å	<i>z</i>	$90^\circ$
<i>V</i>	$4187.57(16)\text{Å}^3$				
<i>Z</i>	8				
<i>D<sub>c</sub></i>	$1.515\text{g}\cdot\text{cm}^{-1}$				

- un termograma de DSC sustancialmente similar al que se muestra en la figura 11;
- un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al que se muestra en la figura 11;
- un termograma de DSC con una endoterma que tiene una temperatura de inicio a aproximadamente  $194^\circ\text{C}$ ;
- sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) después del almacenamiento a  $40^\circ\text{C}$  y 75% de HR durante al menos una semana;
- sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) después del almacenamiento a  $25^\circ\text{C}$  y 92% de HR durante 12 días;
- una solubilidad acuosa observada de aproximadamente 0,004 mg / ml;
- combinaciones de los mismos, como se define en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por tener al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho o todas las nueve propiedades seleccionadas de (a) a (i).

En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 2. En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos característicos a  $12.1 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $16.0 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $16.7 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $20.1 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $20.3 \pm 0.1^\circ$  2-Theta. En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por tener sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) después del almacenamiento a  $40^\circ\text{C}$  y 75% de HR durante al menos una semana. En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por tener sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) después del almacenamiento a  $25^\circ\text{C}$  y 92% de HR durante 12 días.

En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por tener parámetros unitarios celulares sustancialmente iguales a los siguientes a  $-173^\circ\text{C}$ :

Sistema cristalino	Monoclínico				
Grupo espacial	$P2_1/c$	<i>a</i>	17.7796(4)Å	<i>a</i>	$90^\circ$
		<i>b</i>	12.9832(3)Å	$\beta$	$100.897(2)^\circ$
		<i>c</i>	18.4740(4)Å	<i>y</i>	$90^\circ$
<i>V</i>	$4187.57(16)\text{Å}^3$				
<i>Z</i>	8				
<i>D<sub>c</sub></i>	$1.515\text{g}\cdot\text{cm}^{-1}$				



En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por tener un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 11. En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por tener un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al que se establece adelante en la Figura 11. En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por tener un termograma de DSC con una endoterma que tiene una temperatura de inicio a aproximadamente 194°C.

En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por tener una solubilidad acuosa observada de aproximadamente 0,004 mg/ml.

En algunas realizaciones, la Forma B se obtiene a partir de agua, acetato de etilo, tert-butil metil éter (TBME), tolueno, acetato de isopropilo o metiletilcetona (MEK).

### **Forma C**

También se describe en este documento la Forma C de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida. La forma C de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida se caracteriza por tener:

- a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 3;
- b) un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos característicos a  $4.3 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $6.9 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $9.1 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $10.6 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $13.8 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $26.4 \pm 0.1^\circ$  2-Theta;
- c) un termograma de DSC sustancialmente similar al que se muestra en la figura 12;
- d) un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al que se muestra en la figura 12;
- e) un termograma de DSC con una primera endoterma que tiene una temperatura de inicio a aproximadamente 118°C y una segunda endoterma que tiene una temperatura de inicio a aproximadamente 193°C;
- f) sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) después del almacenamiento a 40 ° C y 75% de HR durante al menos una semana;
- o
- g) combinaciones de los mismos.

Como se describe aquí, la Forma C se caracteriza por tener al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco o las seis propiedades seleccionadas de (a) a (f).

Como se describe aquí, la Forma C se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 3. Como se describe aquí, la Forma C se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X (XRPD) con picos característicos a  $4.3 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $6.9 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $9.1 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $10.6 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $13.8 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $26.4 \pm 0.1^\circ$  2-Theta. Como se describe en este documento, la Forma C se caracteriza por tener sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) después del almacenamiento a 40 ° C y 75% de HR durante al menos una semana.

Como se describe aquí, la Forma C se caracteriza por tener un termograma de DSC sustancialmente similar al que se muestra en la Figura 12. Como se describe aquí, la Forma C se caracteriza por tener un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al conjunto adelante en la Figura 12. Como se describe aquí, la Forma C se caracteriza por tener un termograma de DSC con una primera endoterma que tiene una temperatura de inicio a aproximadamente 118°C y una segunda endoterma que tiene una temperatura de inicio a aproximadamente 193°C.

Como se describe en este documento, la Forma C se obtiene a partir de isopropanol (IPA), anisol o mezcla de IPA-agua. Como se describe aquí, la Forma C está solvatada. Como se describe aquí, la Forma C es un solvato de isopropanol.

### **Forma D**

También se describe en este documento la Forma D 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida. La forma D de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida se caracteriza por tener:

- a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 4;
- b) un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos característicos a  $6.3 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $13.9 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $16.4 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $17.0 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $23.7 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $24.8 \pm 0.1^\circ$  2-Theta;
- c) un termograma de DSC sustancialmente similar al que se muestra en la figura 13;
- d) un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al que se muestra en la Figura 13;
- e) un termograma de DSC con una primera endoterma que tiene una temperatura de inicio a aproximadamente 122°C y una segunda endoterma que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 192°C;
- f) sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) después del almacenamiento a 40 ° C y 75% de HR durante al menos una semana;

o  
g) combinaciones de los mismos.

5 Como se describe aquí, la Forma D se caracteriza por tener al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o las seis propiedades seleccionadas de (a) a (f).

10 Como se describe aquí, la Forma D se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 4. Como se describe aquí, la Forma D se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X (XRPD) con picos característicos a  $6.3 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $13.9 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $16.4 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $17.0 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $23.7 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $24.8 \pm 0.1^\circ$  2-Theta. Como se describe en este documento, la Forma D se caracteriza por tener sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) después del almacenamiento a  $40^\circ\text{C}$  y 75% de HR durante al menos una semana.

15 Como se describe aquí, la Forma D se caracteriza por tener un termograma de DSC sustancialmente similar al que se muestra en la Figura 13. Como se describe aquí, la Forma D se caracteriza por tener un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al conjunto adelante en la Figura 13. Como se describe en este documento, la Forma D se caracteriza por tener un termograma de DSC con una endoterma que tiene una temperatura de inicio a aproximadamente  $122^\circ\text{C}$ . Como se describe en este documento, la Forma D se caracteriza por tener un termograma de DSC con una primera endoterma que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente  $122^\circ\text{C}$  y una segunda endoterma que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente  $192^\circ\text{C}$ .

25 **[0078]** Como se describe en la presente memoria, la Forma D se obtiene a partir de tert-butil metil éter (TBME). Como se describe en este documento, la Forma D está solvatada. Como se describe en este documento, la Forma D es un solvato de tert-butil metil éter (TBME).

### Forma E

30 También se describe aquí la Forma E de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida. La Forma E de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida es caracterizado por tener:

- 35 a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la **Figura 5**;  
b) un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos característicos a  $7.2 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $11.8 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $16.1 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $20.5 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $23.0 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $25.2 \pm 0.1^\circ$  2-Theta;  
c) parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes a  $-173^\circ\text{C}$ :

Sistema cristalino	Monoclínico				
Grupo espacial	<i>Pna</i> 21	<i>a</i>	8.43080(10)Å	<i>a</i>	$90^\circ$
		<i>b</i>	17.1685(3)Å	$\beta$	$90^\circ$
		<i>c</i>	17.4276(3)Å	<i>y</i>	$90^\circ$
V	2522.54(7)Å <sup>3</sup>				
Z	4				
<i>D</i> <sub>c</sub>	1.463g.cm <sup>4</sup>				

- 40 d) un termograma de DSC sustancialmente similar al que se muestra en la Figura 14;  
e) un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al que se muestra en la Figura 14;  
f) un termograma de DSC con una endoterma que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente  $116^\circ\text{C}$ ;  
o  
g) combinaciones de los mismos.

45 Como se describe aquí, la Forma E se caracteriza por tener al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o las seis propiedades seleccionadas de (a) a (f).

50 Como se describe aquí, la Forma E se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 5. Como se describe aquí, la Forma E se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos característicos a  $7.2 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $11.8 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $16.1 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $20.5 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $23.0 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $25.2 \pm 0.1^\circ$  2-Theta.

55 Como se describe en este documento, la Forma E se caracteriza por tener parámetros unitarios celulares sustancialmente iguales a los siguientes a  $-173^\circ\text{C}$ :

Sistema cristalino	Ortorrómico				
Grupo espacial	<i>P. 21</i>	<i>a</i>	8.43080(10)Å	<i>a</i>	90°
		<i>b</i>	17.1685(3)Å	$\beta$	90°
		<i>c</i>	17.4276(3)Å	<i>y</i>	90°
<i>V</i>	2522.54(7)Å <sup>3</sup>				
<i>Z</i>	4				
<i>D<sub>c</sub></i>	1.463g.cm <sup>4</sup>				

Como se describe aquí, la Forma E se caracteriza por tener un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 14. Como se describe aquí, la Forma E se caracteriza por tener un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al conjunto adelante en la Figura 14. Como se describe en este documento, la Forma E se caracteriza por tener un termograma de DSC con una endoterma que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 116°C.

Como se describe aquí, la Forma E se obtiene a partir de dimetilsulfóxido. Como se describe aquí, la Forma E está solvatada. Como se describe en este documento, la Forma E es un solvato de dimetilsulfóxido.

### **Forma F**

También se describe en este documento la forma F de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida. La Forma F de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida se caracteriza por tener:

- un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 6;
- un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos característicos a 4.6 ± 0.1 ° 2-Theta, 6.1 ± 0.1 ° 2-Theta, 14.3 ± 0.1 ° 2-Theta, 21.6 ± 0.1 ° 2-Theta, 22.4 ± 0.1 ° 2-Theta, 23.3 ± 0.1 ° 2-Theta, 25.5 ± 0.1 ° 2-Theta;
- un termograma de DSC sustancialmente similar al que se muestra en la Figura 15;
- un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al que se muestra en la Figura 15;
- un termograma de DSC con una endoterma que tiene una temperatura de inicio a aproximadamente 113°C;
- o combinaciones de los mismos.

Como se describe aquí, la Forma F se caracteriza por tener al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o las cinco propiedades seleccionadas de (a) a (e).

Como se describe aquí, la Forma F se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente igual que el mostrado en la Figura 6. Como se describe aquí, la Forma F se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos característicos a 4.6 ± 0.1 ° 2-Theta, 6.1 ± 0.1 ° 2-Theta, 14.3 ± 0.1 ° 2-Theta, 21.6 ± 0.1 ° 2-Theta, 22.4 ± 0.1 ° 2-Theta, 23.3 ± 0.1 ° 2-Theta, 25.5 ± 0.1 ° 2-Theta.

Como se describe aquí, la Forma F se caracteriza por tener un termograma de DSC sustancialmente similar al que se muestra en la Figura 15. Como se describe aquí, la Forma F se caracteriza por tener un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al conjunto en la Figura 15. Como se describe en este documento, la Forma F se caracteriza por tener un termograma de DSC con una endoterma que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 113°C.

Como se describe en este documento, la Forma F se obtiene a partir de una mezcla de acetona/agua.

### **Forma G**

También se describe en este documento la Forma G de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida. La forma G de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida es caracterizado por tener:

- un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 7;
- un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos característicos a 7.0 ± 0.1 ° 2-Theta, 10.3 ± 0.1 ° 2-Theta, 14.1 ± 0.1 ° 2-Theta, 15.2 ± 0.1 ° 2-Theta, 23.6 ± 0.1 ° 2-Theta;
- parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes a -173 ° C:

Sistema cristalino	Ortorrónico				
Grupo espacial	Cc	<i>a</i>	18.613(2)Å	<i>a</i>	90°
		<i>b</i>	16.9728(14)Å	<i>b</i>	91.328(8)°
		<i>c</i>	7.8214(7)Å,	<i>y</i>	90°
<i>V</i>	2470.2(4)Å <sup>3</sup>				
<i>Z</i>	4				
<i>Dc</i>	1.488g.cm <sup>-1</sup>				

- d) un termograma de DSC sustancialmente similar al que se muestra en la figura 16;
- e) un termograma de DSC con una primera endotermia que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 101°C y una segunda endotermia que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 190°C;
- f) sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) después del almacenamiento a 40 ° C y 75% de HR durante al menos una semana;
- o
- g) combinaciones de los mismos.

Como se describe en este documento, la Forma G se caracteriza por tener al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o las seis propiedades seleccionadas de (a) a (f).

- Como se describe aquí, la Forma G se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 7. Como se describe aquí, la Forma G se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X (XRPD) con picos característicos a 7.0 +- 0.1 ° 2-Theta, 10.3 +- 0.1 ° 2-Theta, 14.1 +- 0.1 ° 2-Theta, 15.2 +- 0.1 ° 2-Theta, 23.6 +- 0.1 ° 2-Theta.

- Como se describe en este documento, la Forma G se caracteriza por tener parámetros unitarios celulares sustancialmente iguales a los siguientes a -173 ° C:

Sistema cristalino	Ortorrónico				
Grupo espacial	Cc	<i>a</i>	18.613(2)Å	<i>a</i>	90°
		<i>b</i>	16.9728(14)Å	<i>b</i>	91.328(8)°
		<i>c</i>	7.8214(7)Å,	<i>y</i>	90°
<i>V</i>	2470.2(4)Å <sup>3</sup>				
<i>Z</i>	4				
<i>Dc</i>	1.488g.cm <sup>-1</sup>				

- Como se describe aquí, la Forma G se caracteriza por tener un termograma de DSC sustancialmente similar al mostrado en la Figura 16. Como se describe aquí, la Forma G se caracteriza por tener un termograma de DSC con una endoterma que tiene una temperatura de inicio a aproximadamente 101°C . Como se describe en este documento, la Forma G se caracteriza por tener un termograma de DSC con una primera endotermia que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 101°C y una segunda endotermia que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 190°C.

Como se describe en este documento, la Forma G se caracteriza por tener sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) después del almacenamiento a 40 ° C y 75% de HR durante al menos una semana.

- Como se describe aquí, la Forma G se obtiene a partir de 2-metoxietanol. Como se describe aquí, la Forma G está solvatada. Como se describe en este documento, la Forma G es un solvato de 2-metoxietanol.

### **Forma H**

- También se describe aquí la Forma H de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida. La Forma H no está validada. Forma H de 4- [7- (6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl) -8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro [3.4] oct-5-y1] -2-fluoro-N -metilbenzamida se caracteriza por tener:

- a) un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 8;
- b) un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos característicos a 8.0 +- 0.1 ° 2-Theta, 14.7 +- 0.1 ° 2-Theta, 15.9 +- 0.1 ° 2-Theta, 18.2 +- 0.1 ° 2-Theta, 25.7 +- 0.1 ° 2-Theta, 26.7 +- 0.1 ° 2-Theta;

- c) un termograma de DSC sustancialmente similar al que se muestra en la Figura 17;  
 d) un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al que se muestra en la Figura 17;  
 e) un termograma de DSC con una primera endotermia que tiene una temperatura de inicio a aproximadamente 173°C y una segunda endotermia que tiene una temperatura de inicio a aproximadamente 193°C;  
 5 f) sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) después del almacenamiento a 40 ° C y 75% de HR durante al menos una semana;  
 o  
 g) combinaciones de los mismos.
- 10 Como se describe aquí, la Forma H se caracteriza por tener al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o las seis propiedades seleccionadas de (a) a (f).

- Como se describe aquí, la Forma H se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 8. Como se describe aquí, la Forma H se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos característicos a 8.0 +/- 0.1 ° 2-Theta, 14.7 +/- 0.1 ° 2-Theta, 15.9 +/- 0.1 ° 2-Theta, 18.2 +/- 0.1 ° 2-Theta, 25.7 +/- 0.1 ° 2-Theta, 26.7 +/- 0.1 ° 2-Theta. Como se describe en este documento, la Forma H se caracteriza por tener sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) después del almacenamiento a 40 ° C y 75% de HR durante al menos una semana.
- 15
- 20 Como se describe aquí, la Forma H se caracteriza por tener un termograma de DSC sustancialmente similar al que se muestra en la Figura 17. Como se describe aquí, la Forma H se caracteriza por tener un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al conjunto adelante en la Figura 17. Como se describe en este documento, la Forma H se caracteriza por tener un termograma de DSC con una primera endotermia que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 173°C y una segunda endotermia que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 193°C.
- 25

Como se describe en este documento, la Forma H se obtiene a partir de acetato de etilo.

### **Forma I**

- 30 También se describe aquí la Forma I de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida es la Forma I. Forma I de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-oxo-6-tiO oxo-5,7-diazaspiro[3.4] o ct-5-il]-2-fluoro-N-metilb-enzamida se caracteriza por tener:
- 35 a) un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la figura 9;  
 b) un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos característicos 7.7 +/- 0.1 ° 2-Theta, 10.4 +/- 0.1 ° 2-Theta, 11.6 +/- 0.1 ° 2-Theta, 17.0 +/- 0.1 ° 2-Theta, 20.0 +/- 0.1 ° 2-Theta, 20.6 +/- 0.1 ° 2-Theta; o  
 c) combinaciones de los mismos
- 40 Como se describe en este documento, la Forma I se caracteriza por tener al menos la propiedad (a) y la propiedad (b).

- Como se describe aquí, la Forma I se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 9. Como se describe aquí, la Forma I se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos característicos 7.7 +/- 0.1 ° 2-Theta, 10.4 +/- 0.1 ° 2-Theta, 11.6 +/- 0.1 ° 2-Theta, 17.0 +/- 0.1 ° 2-Theta, 20.0 +/- 0.1 ° 2-Theta, 20.6 +/- 0.1 ° 2-Theta.
- 45

Como se describe en este documento, la Forma I se obtiene a partir de dimetilsulfóxido.

### **Forma J**

- 50 También se describe aquí la Forma J de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida. La Forma J de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida es caracterizado por tener:
- 55 a) un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 10;  
 b) un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos característicos a 8.6 +/- 0.1 ° 2-Theta, 19.3 +/- 0.1 ° 2-Theta, 20.8 +/- 0.1 ° 2-Theta, 24.3 +/- 0.1 ° 2-Theta, 27.6 +/- 0.1 ° 2-Theta;  
 c) un termograma de DSC sustancialmente similar al que se muestra en la figura 18;  
 60 d) un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al que se muestra en la Figura 18;  
 e) un termograma de DSC con una primera endotermia que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 104°C y una segunda endotermia que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente 193°C;  
 o  
 f) combinaciones de los mismos
- 65 Como se describe en este documento, la Forma J se caracteriza por tener al menos dos, al menos tres, al menos

cuatro o al menos cinco de las propiedades seleccionadas de (a) a (e).

Como se describe en este documento, la Forma J se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 10. Como se describe aquí, la Forma J se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos característicos en  $8.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-Theta}$ ,  $19.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-Theta}$ ,  $20.8 \pm 0.1^\circ 2\text{-Theta}$ ,  $24.3 \pm 0.1^\circ 2\text{-Theta}$ ,  $27.6 \pm 0.1^\circ 2\text{-Theta}$ .

Como se describe en este documento, la Forma J se caracteriza por tener un termograma de DSC sustancialmente similar al que se muestra en la Figura 18. Como se describe aquí, la Forma J se caracteriza por tener un termograma de análisis gravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 18. Como se describe en la presente memoria, la Forma J se caracteriza por tener un termograma de DSC con una endoterma que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente  $104^\circ\text{C}$ . Como se describe en este documento, la Forma J se caracteriza por tener un termograma de DSC con una primera endoterma que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente  $104^\circ\text{C}$  y una segunda endoterma que tiene una temperatura de inicio de aproximadamente  $193^\circ\text{C}$ .

Como se describe en la presente memoria, la Forma J se obtiene a partir de una mezcla de acetona y agua. Como se describe aquí, la Forma J está solvatada. Como se describe en este documento, la Forma J es un solvato de acetona.

### **Preparación de formas cristalina**

En algunas realizaciones, las formas cristalinas de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida se preparan como se describe en los ejemplos. Se observa que los solventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción aquí presentadas pueden variar.

### **Solventes adecuados**

Los agentes terapéuticos administrables a los mamíferos, como los humanos, deben prepararse siguiendo las pautas reglamentarias. Tales pautas reguladas por el gobierno se conocen como Buenas Prácticas de Fabricación (GMP). Las pautas GMP marcan niveles de contaminación aceptables de agentes terapéuticos activos, tales como, por ejemplo, la cantidad de solvente residual en el producto final. Los solventes preferibles son aquellos que son adecuados para su uso en instalaciones GMP y coherentes con las preocupaciones de seguridad industrial. Las categorías de solventes se defieron, por ejemplo, en la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH), "Impurezas: Directrices para solventes residuales, Q3C (R3), (noviembre de 2005).

Los solventes se clasifican en tres clases. Los solventes de clase 1 son tóxicos y deben evitarse. Los solventes de clase 2 son solventes de uso limitado durante la fabricación del agente terapéutico. Los solventes de clase 3 son solventes con bajo potencial tóxico y de menor riesgo para la salud humana. Los datos sobre los solventes de Clase 3 indican que son menos tóxicos en estudios a corto plazo y negativos en estudios de genotoxicidad.

Los solventes de Clase 1, que deben evitarse, incluyen: benceno; tetracloruro de carbono; 1,2-dicloroetano; 1,1-dicloroetano; y 1,1,1-tricloroetano.

Ejemplos de solventes de Clase 2 son: acetonitrilo, clorobenceno, cloroformo, ciclohexano, 1,2-dicloroetano, diclorometano, 1,2-dimetoxietano, N, N-dimetilacetamida, N, N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, 2- etoxietanol, etilenglicol, formamida, hexano, metanol, 2-metoxietanol, metilbutil-cetona, metilciclohexano, N-metilpirrolidina, nitrometano, piridina, sulfolano, tetralina, tolueno, 1,1,2-tricloroetano y xileno.

Los solventes de clase 3, que poseen baja toxicidad, incluyen: ácido acético, acetona, anisol, 1-butanol, 2- butanol, acetato de butilo, terc-butilmetil éter (MTBE), cumeno, dimetilsulfóxido, etanol, acetato de etilo, éter etílico, formiato de etilo, ácido fórmico, heptano, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, metiloacetato, 3-metil-1-butanol, metiletilcetona, metilisobutilcetona, 2-metil-1-propanol, pentano, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de propilo y tetrahidrofurano.

En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida incluyen una cantidad residual de un(os) solvente(s) orgánico(s). En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida incluyen una cantidad detectable de un(os) solvente(s) orgánico(s). En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida incluye una cantidad residual de un solvente de Clase 3. En algunas realizaciones, el solvente orgánico es un solvente de Clase 3. En algunas realizaciones, el solvente de Clase 3 se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, acetona, anisol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butilo, terc-butilmetiléter, cumeno, dimetilsulfóxido, etanol, acetato de etilo, éter etílico, formiato de etilo, ácido fórmico, heptano, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, 3-

metil-1-butanol, metiletilcetona, metilisobutilcetona, 2-metil-1-propanol, pentano, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de propilo y tetrahidrofurano. En algunas realizaciones, el solvente de Clase 3 es etanol.

Las composiciones descritas aquí incluyen el uso de formas cristalinas de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida como se define en las reivindicaciones. Además, las formas cristalinas de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida descritas aquí pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares.

## Definiciones

El término "excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, se refiere a un material, tal como un portador, diluyente, estabilizador, agente dispersante, agente de suspensión, agente espesante, etc. que permite procesar el ingrediente farmacéutico activo (API) en una forma adecuada para administración a un mamífero. En un aspecto, el mamífero es un humano. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se refieren a materiales que no derogan sustancialmente la actividad biológica deseada o las propiedades deseadas del compuesto (es decir, API), y son relativamente no tóxicos, es decir, el material se administra a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interactuando de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

"Ingrediente farmacéutico activo" o API se refiere a un compuesto que posee una actividad biológica deseada o propiedades deseadas. Un API es cristalino 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la API tiene una pureza mayor que 90%, mayor que 95%, mayor que 96%, mayor que 97%, mayor que 98%, mayor que 98% o mayor que 99%.

El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida como se define en las reivindicaciones, con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, excipientes, etc. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un mamífero.

La administración de una combinación de agentes, como se presenta aquí, incluye la administración de los agentes descritos en una única composición o en una terapia de combinación en la que uno o más agentes se administran por separado de al menos otro agente.

"Cantidad detectable" se refiere a una cantidad que se puede medir usando métodos analíticos estándar (por ejemplo, cromatografía iónica, espectrometría de masas, RMN, HPLC, cromatografía de gases, análisis elemental, espectroscopia IR, espectrometría de emisión atómica de plasma acoplado inductivamente, USP <231> Método II, etc.) (Guías ICH, Texto Q2A sobre Validación de Procedimientos Analíticos (marzo de 1995) y Validación Q2B de Procedimientos Analíticos: Metodología (noviembre de 1996)).

El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa aquí, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se está tratando.

Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usan aquí, se refieren a una cantidad suficiente de un agente que se administra que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se trata. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe aquí requerido para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente eficaz. La cantidad efectiva se seleccionará en función del paciente particular y el nivel de la enfermedad. Se entiende que "una cantidad de efecto" o "una cantidad terapéuticamente efectiva" varía de un sujeto a otro, debido a la variación en el metabolismo del fármaco, edad, peso, estado general del sujeto, la afección que se está tratando, la gravedad de la afección ser tratado, y el juicio del médico que prescribe. En una realización, una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual se determina usando técnicas, tales como un estudio de escalamiento de dosis.

Los términos "mejorar" o "potenciar", tal como se usan en la presente memoria, significan aumentar o prolongar en potencia o duración un efecto deseado. Por lo tanto, con respecto a potenciar el efecto de los agentes terapéuticos, el término "mejorar" se refiere a la capacidad de aumentar o prolongar, en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una "cantidad eficaz potenciadora", como se usa aquí, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

Los términos "kit" y "artículo de fabricación" se usan como sinónimos.

El término "modular", como se usa en el presente documento, significa interactuar con un objetivo directa o indirectamente a fin de alterar la actividad del objetivo, incluido, a modo de ejemplo únicamente, para mejorar la actividad de objetivo, inhibir la actividad del objetivo, limitar la actividad del objetivo o extender la actividad del objetivo.

5 El término "modulador", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que interactúa con un objetivo directa o indirectamente. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a, las interacciones de un agonista, agonista parcial, un agonista inverso, antagonista, degradador, modulador de tráfico de AR, inhibidor de unión de ADN de AR. Por ejemplo, un modulador es un antagonista, un agonista inverso, antagonista, degradador, modulador de tráfico AR y/o un inhibidor de unión a ADN.

10 El término "antagonista", como se usa aquí, se refiere a un agente de molécula pequeña que se une a un receptor hormonal nuclear y posteriormente disminuye la actividad transcripcional inducida por el agonista del receptor de la hormona nuclear.

15 El término "agonista", como se usa aquí, se refiere a un agente de molécula pequeña que se une a un receptor hormonal nuclear y posteriormente aumenta la actividad transcripcional del receptor hormonal nuclear en ausencia de un agonista conocido.

20 El término "agonista inverso" como se usa aquí, se refiere a un agente de molécula pequeña que se une a un receptor hormonal nuclear y posteriormente disminuye el nivel basal de la actividad transcripcional del receptor hormonal nuclear que está presente en ausencia de un agonista conocido.

25 El término "degradador", como se usa aquí, se refiere a un agente de molécula pequeña que se une a un receptor de hormona nuclear y, posteriormente, reduce los niveles de proteína en el estado estacionario de dicho rec. receptor.

30 El término "modulador de tráfico de AR" como se usa aquí, se refiere a un agente de molécula pequeña que se une a un receptor de hormona nuclear y posteriormente altera la ubicación subcelular normal del receptor interfiriendo con su función y señalización.

El término "inhibidor de unión a ADN", como se usa aquí, se refiere a un agente de molécula pequeña que se une a un receptor hormonal nuclear y posteriormente impide la unión del receptor al ADN interfiriendo con su función y señalización.

35 El término "selectivo" con respecto a los receptores de andrógenos significa que el compuesto se une preferentemente a los receptores de andrógenos frente a otros receptores nucleares. En algunas realizaciones, un modulador selectivo del receptor de andrógenos se une preferentemente a los receptores de andrógenos y muestra poca, si alguna, afinidad por otros receptores nucleares.

40 El término "cáncer" tal como se usa en el presente documento se refiere a un crecimiento anormal de células que tienden a proliferar de forma incontrolada y, en algunos casos, a metástasis (diseminación).

45 El término "sujeto" o "paciente" se refiere a mamíferos. En un aspecto, el mamífero es un humano. En otro aspecto, el mamífero es un primate no humano tal como el chimpancé y otros simios y especies de monos. En un aspecto, el mamífero es un animal de granja como ganado, caballo, oveja, cabra o cerdo. En un aspecto, el mamífero es un animal doméstico como conejo, perro o gato. En un aspecto, el mamífero es un animal de laboratorio, que incluye roedores, tales como ratas, ratones y conejillos de Indias, y similares.

50 Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento", como se usan en el presente documento, incluyen aliviar, disminuir o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, inhibir la enfermedad o condición, por ejemplo, detener al desarrollo de la enfermedad o condición, aliviando la enfermedad o condición, causando la regresión de la enfermedad o condición, aliviando una condición causada por la enfermedad o condición, o detener los síntomas de la enfermedad o afección ya sea profiláctica y/o terapéuticamente.

### 55 **Composiciones/formulaciones farmacéuticas**

60 Las composiciones farmacéuticas se formulan de una manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se usan farmacéuticamente. Las técnicas, portadores y excipientes adecuados incluyen los encontrados en, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Decimonovena Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y formas farmacéuticas de dosificación y sistemas de administración de fármacos, séptima edición. (Lippincott Williams y Wilkins 1999).

65 En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-



N-metilbenzamida como se define en las reivindicaciones se formula para administración oral a un mamífero. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro cristalino [3.4] oct-5-y1]-2-fluoro cristalino -N-metilbenzamida como se define en las reivindicaciones se formula en una forma de dosificación oral. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro cristalino [3.4] oct-5-y1]-2-fluoro cristalino -N-metilbenzamida como se define en las reivindicaciones se formula en una forma de dosificación oral sólida. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro cristalino [3.4] oct-5-y1]-2-fluoro cristalino -N-metilbenzamida como se define en las reivindicaciones se formula en una tableta, polvo, píldora, cápsula y similares, para la ingestión oral por un mamífero.

Las composiciones farmacéuticas contempladas proporcionan una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-y1]-2-fluoro-N-metilbenzamida que permite, por ejemplo, administrar una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, etc. En un aspecto, las composiciones farmacéuticas proporcionan una cantidad efectiva de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-y1]-2-fluoro-N-metilbenzamida que permite una dosificación de una vez al día.

### **Montos de la dosis**

En algunas realizaciones 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-y1]-2-fluoro-N-metilbenzamida en las composiciones farmacéuticas es de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 1,5 g por dosis, de 0,3 mg a aproximadamente 1 g por dosis, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1 g por dosis.

En una realización, la cantidad de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-y1]-2-fluoro-N-metilbenzamida en las composiciones farmacéuticas es aproximadamente 1 mg por dosis, aproximadamente 5 mg por dosis, aproximadamente 10 mg por dosis, aproximadamente 15 mg por dosis, aproximadamente 30 mg por dosis, aproximadamente 45 mg por dosis, aproximadamente 60 mg por dosis, aproximadamente 100 mg por dosis, aproximadamente 150 mg por dosis, aproximadamente 200 mg por dosis, aproximadamente 300 mg por dosis, aproximadamente 400 mg por dosis, aproximadamente 500 mg por dosis, aproximadamente 600 mg por dosis, o aproximadamente 1000 mg por dosis. En algunas realizaciones, la cantidad de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro [3.4] oct-5-y1]-2-fluoro-N-metilbenzamida en las composiciones farmacéuticas es de aproximadamente 30 mg por dosis. En algunas otras realizaciones, la cantidad de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro [3, 4] oct-5-y1]-2-fluoro-N-metilbenzamida en las composiciones farmacéuticas es de aproximadamente 60 mg por dosis.

En general, las dosis empleadas para el tratamiento humano en adultos generalmente están en el rango de 0.01 mg-5000 mg por día. En un aspecto, las dosis empleadas para el tratamiento humano adulto son de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por día. En algunas realizaciones, las dosis empleadas para el tratamiento humano adulto son aproximadamente 240 mg por día. En una realización, la dosis deseada se presenta convenientemente en una dosis única o en dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un período corto de tiempo) o a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

En una realización, las dosificaciones diarias apropiadas para 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-y1]-2-fluoro-N-metilbenzamida es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg / kg por peso corporal. En otras realizaciones, el diario la dosificación o la cantidad de activo en la forma de dosificación son inferiores o superiores a los intervalos indicados en este documento.

### **Regímenes de tratamiento**

En una realización, las composiciones farmacéuticas incluyen 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro [3.4] oct-5-y1]-2-fluoro-N-metilbenzamida como se define en las reivindicaciones son para uso en tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente al menos uno de los síntomas de la enfermedad o afección. En ciertas realizaciones, las cantidades efectivas para este uso dependen de la gravedad y el curso de la enfermedad o condición, la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso y la respuesta a los fármacos, y/o el juicio del médico tratante.

En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-y1]-2-fluoro-N-metilbenzamida, tal como se define en las reivindicaciones, se administran a un paciente susceptible o en peligro de una enfermedad, trastorno o afección particular. Dicha cantidad se define como una "cantidad o dosis profilácticamente efectiva". En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud, peso y similares del paciente. Cuando se usa en un paciente, las cantidades efectivas para este uso dependerán de la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o condición, terapia previa, estado de salud del paciente y respuesta a los medicamentos, y el juicio del médico tratante.

En ciertas realizaciones, la administración del compuesto, composiciones o terapias como se describen aquí

incluyen administración crónica. En ciertas realizaciones, la administración crónica incluye la administración durante un período de tiempo prolongado, que incluye, por ejemplo, la duración del tratamiento durante toda la vida del paciente para mejorar o controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o condición del paciente. En algunas realizaciones, la administración crónica incluye administración diaria.

5 En algunas realizaciones, la administración del compuesto, composiciones o terapias descritas en la presente memoria se da de forma continua. En realizaciones alternativas, la dosis de fármaco que se administra se reduce temporalmente o se suspende temporalmente durante un cierto período de tiempo (es decir, un "descanso del fármaco"). La duración del período de vacaciones varía entre 2 días y 1 año, incluidos solo a modo de ejemplo, 2  
10 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días y 365 días. La reducción de la dosis durante un feriado de drogas es del 10% al 400%, incluyendo a modo de ejemplo solo el 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% y 100%.

15 Una vez que se ha producido una mejora en las condiciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Posteriormente, en realizaciones específicas, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, se reduce, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se retiene la enfermedad, trastorno o estado mejorado. En ciertas realizaciones, sin embargo, el paciente requiere tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas.

20 La cantidad de un agente dado que corresponde a tal cantidad varía dependiendo de factores tales como el compuesto particular, el estado de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso, sexo) del sujeto o del anfitrión que necesita tratamiento, pero puede no obstante, se determinará de acuerdo con las circunstancias particulares que rodean al caso, que incluyen, por ejemplo, el agente específico que se administra, la vía de  
25 administración, la afección que se está tratando y el sujeto o huésped que se está tratando.

### **Tratamientos combinados**

30 En ciertos casos, es apropiado administrar 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida como se define en las reivindicaciones en combinación con otro agente terapéutico.

35 En una realización, las composiciones descritas en la presente memoria también se usan junto con otros reactivos terapéuticos que se seleccionan por su utilidad particular frente a la afección que se está tratando. En general, las composiciones descritas aquí y, en realizaciones en las que se emplea terapia combinacional, no es necesario administrar otros agentes en la misma composición farmacéutica, y son, debido a diferentes características físicas y químicas, administradas por diferentes rutas. En una realización, la administración inicial se realiza de acuerdo con protocolos establecidos, y luego, en base a los efectos observados, la dosificación, los modos de administración y los tiempos de administración, se modifican adicionalmente.

40 En diversas realizaciones, los compuestos se administran concurrentemente (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, la condición del paciente y la elección real de los compuestos usados. En ciertas realizaciones, la determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de administración de cada  
45 agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, se basa en la evaluación de la enfermedad que se está tratando y la condición del paciente.

50 Para las terapias de combinación descritas en este documento, las dosificaciones de los compuestos administrados varían dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o afección que se está tratando, etc.

55 Los compuestos individuales de tales combinaciones se administran secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. En una realización, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una formulación farmacéutica combinada. Los expertos en la técnica asignarán dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.

Las combinaciones mencionadas en este documento se presentan convenientemente para su uso en forma de composiciones farmacéuticas junto con un diluyente(s) o portador(es) farmacéuticamente aceptable(s).

### **Kits/artículos de fabricación**

60 Para uso en los métodos terapéuticos de uso descritos en la presente memoria, los kits/artículos de fabricación también se describen en el presente documento. Dichos kits incluyen un transportador, paquete o contenedor que opcionalmente está compartimentado para recibir una o más dosis de una composición farmacéutica de 4- [7- (6-  
65 ciano-5- trifluorometilpiridin-3-y1) -8-oxo-6- tioxo-5,7-diazaspiro [3.4] oct-5-il] -2-fluoro-N-metilbenzamida para uso en un método descrito en este documento. Los kits proporcionados en este documento contienen materiales de

5 envasado. Los materiales de envasado para uso en el envasado de productos farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos N° 5.323.907. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, envases blíster, botellas, tubos, bolsas, recipientes, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y el modo de administración y tratamiento previsto. Se contempla una amplia gama de formulaciones de los compuestos y composiciones proporcionados en la presente memoria, así como una variedad de tratamientos para cualquier enfermedad, trastorno o afección que se beneficiarían por tratamiento con un antagonista de AR.

10 Por ejemplo, los recipientes incluyen 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida como se define en las reivindicaciones, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente como se describe en este documento. Dichos kits incluyen opcionalmente una descripción identificativa o etiqueta o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descritos en este documento.

15 Un kit generalmente incluye etiquetas que enumeran los contenidos y/o las instrucciones de uso, y los prospectos con instrucciones de uso. También se incluirá típicamente un conjunto de instrucciones.

20 En una realización, una etiqueta está en o asociada con el contenedor. En una realización, una etiqueta está en un contenedor cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta se unen, moldean o graban en el propio contenedor; una etiqueta está asociada con un contenedor cuando está presente dentro de un receptáculo o soporte que también sostiene el contenedor, por ejemplo, como un prospecto. En una realización, se usa una etiqueta para indicar que los contenidos se van a usar para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también indica instrucciones de uso de los contenidos, como en los métodos descritos en este documento.

25 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se presentan en un paquete o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de dosificación unitaria que contienen un compuesto proporcionado en este documento. El paquete, por ejemplo, contiene papel de aluminio o plástico, como un blíster. En una realización, el paquete o dispositivo dispensador está acompañado por instrucciones para la administración. En una realización, el paquete o dispensador también se acompaña con un aviso asociado con el contenedor en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, notificación que refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del medicamento para administración humana o veterinaria. Tal aviso, por ejemplo, es el etiquetado aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. para medicamentos recetados o el prospecto aprobado del producto. En una realización, las composiciones que contienen un compuesto proporcionado en la presente invención formuladas en un portador farmacéutico compatible también se preparan, se colocan en un recipiente apropiado y se marcan para el tratamiento de una afección indicada.

### **Ejemplos**

40 Los siguientes ingredientes, formulaciones, procesos y procedimientos para practicar los métodos descritos en la presente memoria corresponden a los descritos anteriormente. Los procedimientos siguientes describen con particularidad una realización ilustrativa, no limitativa, de formulaciones que incluyen un 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, y perfiles farmacocinéticos y efectos farmacodinámicos de los mismos

45 A modo de ejemplo solamente, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida se prepara opcionalmente como se describe en la solicitud de patente de los Estados Unidos 12 / 294.881, solicitud de patente de los Estados Unidos 12/450,423 o como se describe aquí.

### **Ejemplo 1: Preparación de formas cristalinas de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida**

#### **Forma A (para referencia)**

55 Se añadieron 2 volúmenes de etanol a 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida (180 mg). Después de 6 días, el material se filtró. La muestra se colocó en un horno a 35 ° C y aprox. 40 mbar de presión durante una hora. Se demostró que el material aislado era un solvato de etanol por análisis de TGA, DSC, GVS y 11-I NMR. En condiciones de forzamiento (60 ° C a <20 mm Hg durante 8 días), la Forma A perdió etanol, el patrón de XRPD del material se mantuvo igual.

60 Alternativamente, THE (1 volumen), DCM (1 volumen), acetona (1 volumen), etanol (1 volumen), metanol (1 volumen), nitrometano (1 volumen), agua (1 volumen +/- sonicación), THF-mezcla de agua (1 volumen) o una mezcla de dioxano-agua (1 volumen) a aproximadamente 65 mg de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo amorfo. -5,7-diazaspiro [3.4] oct-5-il] -2-fluoro-N-metilbenzamida. Se añadió una cantidad mínima de solvente solo para humedecer el material (visualmente esto significaba un reblandecimiento del sólido amorfo, denominado colapso). Las muestras se dejaron en vials con tapón de rosca en condiciones ambientales durante 3 días. Las tapas de las muestras que no mostraron precipitación se aflojaron para permitir la evaporación lenta del solvente. Después

de un día, estas muestras se colocaron en una cámara de maduración, cuya temperatura se cambió entre la temperatura ambiente y 50 ° C cada 4 horas. El material sólido se aisló. Los estudios de XRD de cristal único de la Forma A (obtenidos de metanol) confirmaron que la Forma A era una forma cristalina hidratada, solvatada, desordenada y, por lo tanto, representaba un grupo de solvatos isoestructurales.

5

#### Forma B

Se agregaron 10 volúmenes de agua a cristalino 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida (Forma A; 500 mg). La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a 55 ° C. El sólido se enfrió a temperatura ambiente. La muestra se filtró y se lavó usando 5 volúmenes de agua. El sólido se secó en un horno a 40 ° C y aprox. Presión de 55 mbar para 24 horas.

10

Se agregaron 10 volúmenes de agua a cristalino 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-Alternativamente, se añadieron 5 volúmenes de acetato de etilo a 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida (250 mg) y la solución resultante se colocó en una cámara de maduración (cambiada entre la temperatura ambiente y 50 ° C cada 4 horas) durante 5 días. No se recuperó ningún sólido y algunas adiciones amorfas 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida se añadió hasta que apareció algo de precipitado. La solución se dejó reposar a temperatura ambiente para permitir la evaporación lenta de la solución. Después de 6 días, el sólido se filtró y se secó en un horno a 35 ° C y aprox. 40 mbar por una hora.

15

20

Se agregaron 10 volúmenes de agua a cristalino 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-En otra realización, aproximadamente 10 mg de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida (Forma A) a un vial de HPLC. Se preparó una solución añadiendo gradualmente TBME (400 vit) o tolueno (800 vit) al material. Después de cada adición sucesiva de 200 µl, el vial se agitó a 50°C para ayudar a la disolución. Una vez que se obtuvo una solución clara, el vial se dejó reposar a temperatura ambiente con el septo perforado con una aguja para permitir la evaporación lenta del solvente. Después de 2 semanas, se obtuvieron cristales en forma de cubo de tolueno y se enviaron para rayos X de cristal único. difracción (SCXRD) (ver Ejemplo 4). La estructura cristalina se resolvió y se encontró que la forma era una forma cristalina no solvatada (Forma B).

25

30

Se agregaron 10 volúmenes de agua a cristalino 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-En otra realización más, se añadió tolueno (2 volúmenes), acetato de isopropilo (2 volúmenes) o MEK (1 volumen) a aproximadamente 65 mg de la 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida. Se añadió una cantidad mínima de solvente solo para humedecer el material (visualmente esto significaba un reblandecimiento del sólido amorfo, denominado colapso). Las muestras se dejaron en viales con tapón de rosca en condiciones ambientales durante 3 días. Las tapas de las muestras que no mostraron precipitación se aflojaron para permitir la evaporación lenta del solvente. Después de un día, estas muestras se colocaron en una cámara de maduración, cuya temperatura se cambió entre la temperatura ambiente y 50 ° C cada 4 horas. El material sólido se aisló.

35

40

#### Formulario C (para referencia)

Se agregaron 10 volúmenes de agua a cristalino 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7- Se añadieron 4 volúmenes de isopropanol a amorfo 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida (160 mg). Después de 6 días, el material se filtró. La muestra se colocó en un horno a 35 ° C y aprox. 40 mbar de presión durante una hora.

45

Se agregaron 10 volúmenes de agua a cristalino 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7- Alternativamente, se añadieron anisol (2 volúmenes), IPA (1 volumen) o mezcla de IPA y agua (1 volumen) a aproximadamente 65 mg del amorfo 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida. Se añadió una cantidad mínima de solvente solo para humedecer el material (visualmente esto significaba un reblandecimiento del sólido amorfo, denominado colapso). Las muestras se dejaron en viales con tapón de rosca en condiciones ambientales durante 3 días. Las tapas de las muestras que no mostraron precipitación se aflojaron para permitir la evaporación lenta del solvente. Después de un día, estas muestras se colocaron en una cámara de maduración, cuya temperatura se cambió entre la temperatura ambiente y 50 ° C cada 4 horas. El material sólido se aisló.

50

55

#### Formulario D (para referencia)

Se agregaron 10 volúmenes de agua a cristalino 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7- Se añadieron 5 volúmenes de MTBE a amorfo 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida (200 mg) y la mezcla resultante se colocó en una cámara de maduración (cambiada entre la temperatura ambiente y 50 ° C cada 4 horas) durante 5 días. El sólido obtenido se filtró y se secó en un horno a 35 ° C y aprox. 40 mbar de presión durante una hora.

65

Alternativamente, se añadió MTBE (2 volúmenes) a aproximadamente 65 mg del 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida. Se añadió una cantidad mínima de solvente solo para humedecer el material (visualmente esto significaba un reblandecimiento del sólido amorfo, denominado colapso). La muestra se dejó en un vial con tapón de rosca en condiciones ambientales durante 3 días. Si la muestra no mostró precipitación, la tapa se aflojó para permitir la evaporación lenta del solvente. Después de un día, esta muestra se colocó en una cámara de maduración, la temperatura de la cual se cambió entre la temperatura ambiente y 50 ° C cada 4 horas. El material sólido se aisló.

#### 10 **Formulario E (para referencia)**

Se añadió DMSO (1 volumen) a aproximadamente 65 mg del 4- [7- (6-ciano-5- trifluorometilpiridin-3-y1) -8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro amorfo [3.4] oct-5-y1] -2-fluoro-N-metilbenzamida. Se añadió una cantidad mínima de solvente solo para humedecer el material (visualmente esto significaba un reblandecimiento del sólido amorfo, denominado colapso). La muestra se dejó en un vial con tapón de rosca en condiciones ambientales durante 3 días. Si la muestra no mostró precipitación, la tapa se aflojó para permitir la evaporación lenta del solvente. Después de un día, esta muestra se colocó en una cámara de maduración, cuya temperatura se cambió entre la temperatura ambiente y 50 ° C cada 4 horas. El material sólido se aisló.

#### 20 **Formulario F (para referencia)**

Se añadió una mezcla de acetona / agua (1 volumen) a aproximadamente 65 mg de 4- [7- (6-ciano-5- trifluorometilpiridin-3-y1) -8-oxo-6-tioxo-5,7- amorfo. diazaspiro [3.4] oct-5-y1] -2-fluoro-N-metilbenzamida. Se añadió una cantidad mínima de solvente solo para humedecer el material (visualmente esto significaba un reblandecimiento del sólido amorfo, denominado colapso). La muestra se dejó en un vial con tapón de rosca en condiciones ambientales durante 3 días. Si la muestra no mostró precipitación, la tapa se aflojó para permitir la evaporación lenta del solvente. Después de un día, esta muestra se colocó en una cámara de maduración, cuya temperatura se cambió entre la temperatura ambiente y 50 ° C cada 4 horas. El material sólido se aisló.

30 En condiciones ambientales, en un mes, la Forma F se transformó en la Forma A.

#### **Forma G (para referencia)**

35 Se añadieron 4 volúmenes de 2-metoxietanol a 4- [7- (6-ciano-5- trifluorometilpiridin-3-y1) -8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro amorfo [3.4] oct-5- amorfo y1] -2-fluoro-N-metilbenzamida (160 mg). Después de 6 días el material fue filtrado. El sólido se colocó en un horno a 35 ° C y aprox.40 mbar de presión durante una hora.

40 Alternativamente, se añadió 2-metoxietanol (1 volumen) a aproximadamente 65 mg del amorfo 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida. Se añadió una cantidad mínima de solvente solo para humedecer el material (visualmente esto significaba un reblandecimiento del sólido amorfo, denominado colapso). La muestra se dejó en un vial con tapón de rosca en condiciones ambientales durante 3 días. Si la muestra no mostró precipitación, la tapa se aflojó para permitir la evaporación lenta del solvente. Después de un día, esta muestra se colocó en una cámara de maduración, cuya temperatura se cambió entre la temperatura ambiente y 50 ° C cada 4 horas. El material sólido se aisló.

#### 45 **Forma H (para referencia)**

50 Se añadió acetato de etilo (2 volúmenes) a aproximadamente 65 mg del 4- [7- (6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-y1) -8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro amorfo [ 3.4] oct-5-y1] -2-fluoro-N-metilbenzamida. Se añadió una cantidad mínima de solvente solo para humedecer el material (visualmente esto significaba un reblandecimiento del sólido amorfo, denominado colapso). La muestra se dejó en un vial con tapón de rosca en condiciones ambientales durante 3 días. Si la muestra no mostró precipitación, la tapa se aflojó para permitir la evaporación lenta del solvente. Después de un día, estas muestras se colocaron en una cámara de maduración, cuya temperatura se cambió entre la temperatura ambiente y 50 ° C cada 4 horas. El material sólido se aisló.

#### 55 **Forma I (para referencia)**

60 Se añadieron 2 volúmenes de DMSO a 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida a (150 mg). Después de 6 días, se obtuvieron dos grumos de material, uno amarillo y el otro blanco. El material de color amarillo era la Forma E y el material de color blanco exhibió una nueva XRPD. El material de color blanco fue designado como Forma I.

#### **Forma J (para referencia)**

65 Se añadieron 1,9 volúmenes de acetona y 0,1 volúmenes de agua a amorfo 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida (200 mg). La tapa se dejó suelta y después de 6

días se encontró que el material estaba completamente seco. El material resultante se designó como Forma J.

**Ejemplo 2: Preparación de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida (para referencia)**

Se añadieron 10 volúmenes de diclorometano a 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida seguido de sonicación a 48 ° C para proporcionar una solución clara. La solución resultante se evaporó rotatoriamente durante una hora llevando a la amorfización completa del material (como se verificó mediante análisis XRPD).

**Ejemplo 3: difracción de rayos X en polvo (XRPD)**

Los patrones de difracción de rayos X en polvo se recogieron en un Bruker AXS C2 GADDS o un difractor Bruker AXS D8 Advance.

**Bruker AXS C2 GADDS**

Se recogieron patrones de difracción de polvo de rayos X en un difractor Bruker AXS C2 GADDS utilizando radiación Cu Ka (40 kV, 40 mA), etapa XYZ automatizada, microscopio láser para posicionamiento de muestra automática y un detector de área bidimensional HiStar. La óptica de rayos X consiste en un solo espejo de múltiples capas Gobel acoplado con un colimador de orificios pequeños de 0.3 mm. La divergencia del haz, es decir, el tamaño efectivo del haz de rayos X en la muestra, fue de aproximadamente 4 mm. Se empleó un modo de barrido continuo de 0-0 con una distancia del detector de muestras de 20 cm que proporciona un rango efectivo de 3.2 ° - 29.7 °. Típicamente la muestra estaría expuesta al haz de rayos X durante 120 segundos. El software utilizado para la recopilación de datos fue GADDS para WNT 4.1.16 y los datos fueron analizados y presentados utilizando Diffrac Plus EVA v 9.0.0.2 o v 13.0.0.2.

Se prepararon muestras en condiciones ambientales como muestras de placa plana usando polvo tal como se recibió sin trituración. Aproximadamente 1 - 2 mg de la muestra se presionaron ligeramente en un portaobjetos de vidrio para obtener una superficie plana.

Las muestras ejecutadas en condiciones no ambientales se montaron en una oblea de silicio con un compuesto conductor del calor. La muestra se calentó luego a la temperatura apropiada a aproximadamente 10°C min<sup>-1</sup> y posteriormente se mantuvo isotérmicamente durante aproximadamente 1 minuto antes de que se iniciara la recolección de datos.

**Bruker AXS D8 Advance**

Se recogieron patrones de difracción de polvo de rayos X en un difractor Bruker D8 usando radiación Cu Ka (40 kV, 40 mA), goniómetro 0-20 y divergencia de V4 y ranuras receptoras, un monocromador Ge y un detector Lynxeye. El rendimiento del instrumento se verifica mediante un estándar de Corindón certificado (NIST 1976). El software utilizado para la recopilación de datos fue Diffrac Plus XRD Commander v2.5.0 y los datos se analizaron y presentaron utilizando Diffrac Plus EVA v 11.0.0.2 o v 13.0.0.2. Las muestras se llevaron a cabo en condiciones ambientales como muestras de placa plana usando polvo. Aproximadamente 20 mg de la muestra se empaquetaron suavemente en un corte de cavidad en una oblea de silicio pulida de fondo nulo (510). La muestra se rompió en su propio plano durante el análisis. Los detalles de la recopilación de datos son:

- Rango angular: 2 a 42 ° 2θ
- Tamaño del paso: 0.05 ° 2θ
- Tiempo de recolección: 0.5 s.step-1

**Forma A (para referencia)**

El patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma A se muestra en la Figura 1. Los picos característicos incluyen 4.8 ± 0.1 ° 2-Theta, 7.1 ± 0.1 ° 2-Theta, 14.2 ± 0.1 ° 2-Theta, 16.3 ± 0.1 ° 2-Theta, 20.1 ± 0.1 ° 2-Theta.

**Forma B**

El patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma B se muestra en la Figura 2. Los picos característicos incluyen 12.1 ± 0.1 ° 2-Theta, 16.0 ± 0.1 ° 2-Theta, 16.7 ± 0.1 ° 2-Theta, 20.1 ± 0.1 ° 2-Theta, 20.3 ± 0.1 ° 2-Theta.

**Forma C (para referencia)**

El patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma C se muestra en la Figura 3. Los picos característicos incluyen 4.3 ± 0.1 ° 2-Theta, 6.9 ± 0.1 ° 2-Theta, 9.1 ± 0.1 ° 2-Theta, 10.6 ± 0.1 ° 2-Theta, 13.8 ± 0.1 ° 2-Theta,

26.4  $\pm$  0.1 ° 2-Theta.

**Formulario D (para referencia)**

5 El patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma D se muestra en la Figura 4. Los picos característicos incluyen 6.3  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 13.9  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 16.4  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 17.0  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 23.7  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 24.8  $\pm$  0.1 ° 2-Theta.

**Formulario E (para referencia)**

10 El patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma E se muestra en la Figura 5. Los picos característicos incluyen 7.2  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 11.8  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 16.1  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 20.5  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 23.0  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 25.2  $\pm$  0.1 ° 2-Theta. La temperatura variable XRPD mostró la transformación de la Forma E a la Forma A a la Forma B.

15 **Formulario F (para referencia)**  
El patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma F se muestra en la Figura 6. Los picos característicos incluyen 4.6  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 6.1  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 14.3  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 21.6  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 22.4  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 23.3  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 25.5  $\pm$  0.1 ° 2-Theta.

**Forma G (para referencia)**

25 El patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma G se muestra en la Figura 7. Los picos característicos incluyen 7.0  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 10.3  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 14.1  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 15.2  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 23.6  $\pm$  0.1 ° 2-Theta.

**Formulario H (para referencia)**

30 El patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma H se muestra en la Figura 8. Los picos característicos incluyen 8.0  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 14.7  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 15.9  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 18.2  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 25.7  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 26.7  $\pm$  0.1 ° 2-Theta.

**Formulario I (para referencia)**

35 El patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma I se muestra en la Figura 9. Los picos característicos incluyen 7.7  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 10.4  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 11.6  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 17.0  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 20.0  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 20.6  $\pm$  0.1 ° 2-Theta.

40 **Forma J (para referencia)**

45 El patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma J se muestra en la Figura 10. Los picos característicos incluyen 8.6  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 19.3  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 20.8  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 24.3  $\pm$  0.1 ° 2-Theta, 27.6  $\pm$  0.1 ° 2-Theta.

**Ejemplo 4: Difracción de rayos X de cristal único (SCXRD)**

50 Se recogieron datos de difracción de rayos X de cristal único en un difractor Atlas Diffraction Supernova Dual Source, Cu at Zero, Atlas CCD equipado con un Oxford Cryosystems Dispositivo de enfriamiento Cryostream / Cobra. Los datos fueron recolectados usando radiación CuK $\alpha$  / MoK $\alpha$ . Las estructuras generalmente se resolvían usando los programas SHELXS o SHELXD y se refinaban con el programa SHELXL como parte de la suite Bruker AXS SHELXTL. A menos que se indique lo contrario, los átomos de hidrógeno unidos al carbono se colocaron geoméricamente y se dejaron refinar con un parámetro de desplazamiento isotrópico de desplazamiento. Los átomos de hidrógeno unidos a un heteroátomo se localizaron en una síntesis de Fourier diferente y se les permitió refinar libremente con un parámetro de desplazamiento isotrópico.

**Formulario A (para referencia)**

60 La Forma A se caracteriza por los parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a los siguientes a una temperatura de aproximadamente -173 ° C:

**Tabla 1. Estructura monocristalina de la forma A**

65

Fórmula molecular	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> F <sub>4</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S 1				
Peso molecular	485.5				
Sistema cristalino	Ortorrómbico				
Grupo espacial	<i>P</i> 2(1)2(1)2	<i>a</i>	16.3429(3)Å	<i>a</i>	90°
		<i>b</i>	37.7298(7)Å	<i>b</i>	90°
		<i>c</i>	7.23410(10)Å	<i>y</i>	90°
<i>V</i>	4460.65(13)Å <sup>3</sup>				
<i>Z</i>	8				
<i>D</i> <sub>c</sub>	1.446g.cm <sup>-1</sup>				
<i>μ</i>	0.207mm <sup>-1</sup>				
Fuente, <i>λ</i>	Mo-K(alpha), 0.71073Å				
<i>F</i> (000)	2016				
<i>T</i>	100(2)K				
Cristal	Bloque incoloro, 0.25 x 0.2 x 0.1mm				
Datos truncados <i>a</i>	0.80 Å				
<i>θ</i> max	26.37°				
Compleitud	99.4%				
Reverberaciones	67442				
Reflejos únicos	9056				
<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0425				

La solución de estructura se obtuvo por métodos directos, refinamiento de mínimos cuadrados de matriz completa en F2 con ponderación  $W1 = 62 (F02) \pm (0.1070P)^2 \pm (6.5000P)$ , donde  $P = (F02 \pm 2F, 2) / 3$ , parámetros de desplazamiento anisotrópico, corrección de absorción empírica con armónicos esféricos, implementada en Algoritmo de escala SCALE3 ABSPACK.  $WR2 \text{ final} = \{E [w (F02\_Fc2)^2] / E [w (F02)^2]\}^{1/2}$  1 0.1814 para todos los datos,  $R1$  convencional = 0.0652 en valores  $F$  de 7570 reflexiones con  $F, > 4\sigma(F)$ ,  $S = 1.005$  para todos los datos y 642 parámetros.  $A / G$  final (max) 0,004,  $A / G$  (media), 0,000. Mapa de diferencia final entre +1.158 y -0.443 e Å<sup>-3</sup>.

Una XRPD simulada obtenida de los datos de cristal único para la Forma A coincidió con la XRPD experimental.

El análisis de XRD de cristal único confirmó que la Forma A es una forma cristalina hidratada, solvatada y desordenada. Como la Forma A se obtuvo de diferentes solventes, se puede concluir que la Forma A representa un grupo de solvatos isoestructurales.

#### Formula B

La Forma B se caracteriza por parámetros de celda de unidad de celda unidad aproximadamente iguales a los siguientes a una temperatura de aproximadamente -173 ° C:

**Tabla 2. Estructura monocristalina de la forma B**

Fórmula molecular	0.0458				
Peso molecular	477.44				
Sistema cristalino	Monoclinico				
Grupo espacial	<i>P</i> 2 1/ <i>c</i>	<i>a</i>	17.7796(4)Å	<i>a</i>	90°
		<i>b</i>	12.9832(3)Å	<i>b</i>	100.897(2)°
		<i>c</i>	18.4740(4)Å	<i>y</i>	90°
<i>V</i>	4187.57(16)Å <sup>3</sup>				
<i>Z</i>	8				
<i>D</i> <sub>c</sub>	1.515g.cm <sup>-1</sup>				
<i>μ</i>	0.22mm <sup>-1</sup>				
Fuente, <i>λ</i>	Mo-K(alpha), 0.71073Å				
<i>F</i> (000)	1952				



T	100(2)K
Cristal	Bloque incoloro, 0.23 x 0.20 x 0.05 mm,, 0.3 x 0.3 x 0.2mm
Datos truncados a	0.80 A
$\theta$ max	26.37°
Compleitud	99.6%
Reverberaciones	27616
Reflejos únicos	8527
<i>Rint</i>	0.0458

La solución de estructura se obtuvo por métodos directos, refinamiento de mínimos cuadrados de matriz completa en F2 con ponderación  $w^{-1} = 62 (F02) \pm (0.0425P) 2 \pm (0.0000P)$ , donde  $P = (Fo2 \pm 2F, 2) / 3$ , parámetros de desplazamiento anisotrópico, corrección de absorción empírica utilizando armónicos esféricos, implementados en Algoritmo de escala SCALE3 ABSPACK. WR2 final =  $\{E [w (F02\_Fc2) 2] / E [w (F02) 2] 1/2 = n1 0.0941$  para todos los datos, R1 convencional = 0.0404 en valores de F de 5767 reflexiones con  $Fo > 46 (F0)$ , S = 1.005 para todos los datos y 613 parámetros. Final A / 15 (max) 0.001, No (media), 0.000. Mapa de diferencia final entre +0.76 y -0.603 e k3.

Una XRPD simulada obtenida a partir de los datos de cristal único para la Forma B coincidía con la XRPD experimental.

El análisis de XRD de cristal único confirmó que la Forma B no está validada.

#### Formulario E (para referencia)

La Forma E se caracteriza por parámetros de celda de unidad de celda unidad aproximadamente iguales a los siguientes a una temperatura de aproximadamente -173 ° C:

**Tabla 3. Estructura de cristal único de la Forma E**

Fórmula molecular	C23H21F4N5O3S2				
Peso molecular	555.57				
Sistema cristalino	Ortorrómbico				
Grupo espacial	<i>Pna</i> <sup>2</sup> 1	<i>a</i>	8.43080(10)Å	<i>a</i>	90°
		<i>b</i>	17.1685(3)Å	$\beta$	90°
		<i>c</i>	17.4276(3)Å	<i>y</i>	90°
V	2522.54(7)Å <sup>3</sup>				
Z	4				
<i>Dc</i>	1.463g.cm <sup>-1</sup>				
$\mu$	2.504mm <sup>-1</sup>				
Fuente, $\lambda$	Cu Ka , 1.54178Å				
<i>F</i> (000)	1144				
T	100(2)K				
Cristal	Prisma sin color, 0.23 x 0.20 x 0.05 mm,, 0.3 x 0.2 x 0.07mm				
Datos truncados a	0.80 A				
$\theta$ max	74.48°				
Compleitud	99.6%				
Reverberaciones	11318				
Reflejos únicos	4424				
<i>Rint</i>	0.019				

La solución de estructura se obtuvo por métodos directos, refinamiento de mínimos cuadrados de matriz completa en F2 con ponderación  $Wl = 62 (F, 2) \pm (0.1120P) 2 \pm (1.1000P)$ , donde  $P = (Fo2 \pm 2F, 2) / 3$ , parámetros de desplazamiento anisotrópico, corrección de absorción empírica utilizando armónicos esféricos, implementados en

Algoritmo de escala SCALE3 ABSPACK.  $WR2 \text{ final} = \{E [w (F02\_Fc2) 2] / E [w (F02) 2] 1/2, 1 = 0.1442$  para todos los datos,  $R1 \text{ convencional} = 0.0492$  en valores  $F$  de 4257 reflexiones con  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 1.01$  para todos los datos y 342 parámetros. Final  $A / G$  (máximo) 0.000, No (media), 0.000. Mapa de diferencia final entre  $+1.923$  y  $-0.527$  e A-3.

Una XRPD simulada obtenida de los datos de cristal único para la Forma E coincidía con la XRPD experimental.

Los estudios de XRD de cristal único (SCXRD) de la Forma E confirmaron que era un solvato de DMSO 1: 1. Forma G (para referencia)

La Forma G se caracteriza por parámetros de celda de unidad de celda unidad aproximadamente iguales a los siguientes a una temperatura de aproximadamente  $-173^\circ \text{C}$ :

**Tabla 4. Estructura de cristal único de la Forma G**

Fórmula molecular	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> F <sub>4</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S				
Peso molecular	553.53				
Sistema cristalino	Monoclínico				
Grupo espacial	Cc	<i>a</i>	18.613(2)Å	<i>a</i>	90°
		<i>b</i>	16.9728(14)Å	[3]	91.328(8)°
		<i>c</i>	7.8214(7)Å	7	90°
<i>V</i>	2470.2(4)Å <sup>3</sup>				
<i>Z</i>	4				
<i>D<sub>c</sub></i>	1.488g.cm <sup>-1</sup>				
$\mu$	0.203mm <sup>-1</sup>				
Fuente, $\lambda$	Mo-K(alpha), 0.71073Å				
<i>F</i> (000)	1144				
<i>T</i>	100(2)K				
Cristal	Prisma sin color, 0.23 x 0.20 x 0.05 mm, 0.5 x 0.1 x 0.1mm				
Datos truncados a	0.80 Å				
$\theta$ max	26.37 °				
Complejidad	99.6%				
Reverberaciones	11648				
Reflejos únicos	4309				
<i>R<sub>int</sub></i>	0.0565				

La solución de estructura se obtuvo por métodos directos, refinamiento de mínimos cuadrados de matriz completa en F2 con ponderación  $WI = 62 (F02) \pm (0.0790P) 2 \pm (0.0000P)$ , donde  $P = (Fo2 \pm 2F, 2) / 3$ , parámetros de desplazamiento anisotrópico, corrección de absorción empírica utilizando armónicos esféricos, implementados en el algoritmo de escala SCALE3 ABSPACK.  $WR2 \text{ final} = 2) 2] 1/2\} 1/2 = 0.114$  para todos los datos,  $R1 \text{ convencional} = 0.0442$  en valores  $F$  de 3799 reflexiones con  $F0 > 4\sigma(F0)$ ,  $S = 1.005$  para todos los datos y 353 parámetros.  $A / G$  final (max) 0.000,  $A / G$  (media), 0.000. Mapa de diferencia final entre  $+0.502$  y  $-0.401$  e A-3.

Una XRPD simulada obtenida de los datos de cristal único para la Forma G coincidía con la XRPD experimental.

Los estudios de XRD de cristal único (SCXRD) de la Forma G confirmaron que era un solvato de 1: 1 2-metoxietanol.

### Ejemplo 5: Calorimetría de barrido diferencial (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA)

Se recogieron datos de DSC en un TA Instruments Q2000 o Mettler DSC 823e.

En algunos casos, los datos de DSC se recopilaron en un TA Instruments Q2000 equipado con un automuestreador de 50 posiciones. La calibración para la capacidad térmica se llevó a cabo utilizando zafiro y la calibración de energía y temperatura se llevó a cabo utilizando indio certificado. Típicamente, se calentaron 0,5-3 mg de cada muestra, en un recipiente de aluminio con orificios de clavija, a  $10^\circ \text{C min}^{-1}$  de  $25^\circ \text{C}$  a  $350^\circ \text{C}$ . Se mantuvo una purga de nitrógeno seco a  $50 \text{ ml.min}^{-1}$  sobre la muestra. La temperatura modulada DSC se llevó a cabo usando una velocidad de calentamiento subyacente de  $2^\circ \text{C C.min}^{-1}$  y parámetros de modulación de temperatura de  $\pm 0,2^\circ \text{C}$ ,

min-1 y 40 segundos. El software de control del instrumento fue Advantage para Q Series v2.8.0.392 y Thermal Advantage v4.8.3 y los datos se analizaron utilizando Universal Analysis v4.3A.

5 En otros casos, los datos DSC se recopilaron en un Mettler DSC 823e equipado con una autodetección de 34 posiciones. El instrumento fue calibrado para energía y temperatura usando indium certificado. Típicamente, 0,5-3 mg de cada muestra, en un recipiente de aluminio con orificios de clavija, se calentaron a 10 ° Cmin-1 de 25 ° C a 350 ° C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 50 ml.min-1 sobre la muestra. El software de control de instrumentos y análisis de datos fue STARe v9.20.

10 TGA datos se recogieron en un TA Instruments Q500 o Mettler TGA / SDTA 851e.

15 En algunos casos, los datos de TGA se recopilaron en un TA Instruments Q500 TGA, equipado con un automuestreador de 16 posiciones. El instrumento fue calibrado por temperatura usando Alumel certificado. Típicamente, se cargaron 5-30 mg de cada muestra en un crisol de platino pretaredizado y bandeja de aluminio DSC, y se calentaron a 10°C min-1 desde la temperatura ambiente hasta 350°C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 60 ml.min-1 sobre la muestra. El software de control del instrumento fue Advantage para Q Series v2.8.0.392 y Thermal Advantage v4.8.3.

20 En otros casos, los datos de TGA se recopilaron en un Mettler TGA / SDTA 851e equipado con un automuestreador de 34 posiciones. El instrumento fue calibrado por temperatura usando indio certificado. Típicamente 5-30. Se cargó mg de cada muestra en un crisol de aluminio previamente pesado y se calentó a 10°C min-1 desde la temperatura ambiente hasta 350°C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 50 ml.min-1 sobre la muestra. El software de control de instrumentos y análisis de datos fue STARe v9.20.

#### 25 **Forma A (para referencia)**

30 El análisis de XRD de cristal único confirmó que la Forma A es una forma cristalina hidratada, solvatada y desordenada. Una muestra del solvato de etanol mostró una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 108-120 ° C y un pico a aproximadamente 133-135 ° C. En la Figura 19 se muestra un termograma de DSC representativo. En algunas realizaciones, los experimentos de XRPD a temperatura variable mostraron que la Forma A se volvió amorfa por encima de aproximadamente 120°C seguida de una recristalización en la Forma B a aproximadamente 175°C, que posteriormente se fundió a aproximadamente 194°C.

#### 35 **Forma B**

Una muestra de la Forma B se analizó mediante TGA y DSC y los termogramas se muestran en la Figura 11. TGA no mostró pérdida de peso por encima de la temperatura de descomposición y DSC mostró una endotermia de fusión aguda con una temperatura de inicio a aproximadamente 194°C.

#### 40 **Formulario C (para referencia)**

45 Una muestra de la Forma C (de isopropanol) se analizó mediante TGA y DSC y los termogramas se muestran en la Figura 12. Se observó una endoterma con una temperatura de inicio a aproximadamente 118°C. También se observó una pequeña endotermia con una temperatura de inicio a aproximadamente 193 ° C. La pérdida de peso observada en el experimento TGA coincidió con el rango de temperatura en el que la Forma perdió la cristalinidad por VT-XRPD sugiriendo que la Forma C no estaba sin disolver. Se calcularon 0,45 equivalentes de isopropanol por 1H NMR y se calcularon 0,49 equivalentes de isopropanol a partir de la pérdida de peso en TGA. La Forma C obtenida de isopropanol es un solvato de isopropanol.

#### 50 **Forma D (para referencia)**

55 Una muestra de la Forma D se analizó mediante TGA y DSC, y los termogramas se muestran en la Figura 13. Se observó una endoterma con una temperatura de inicio a aproximadamente 122°C. Un segundo endotermo más pequeño con una temperatura de inicio a aproximadamente 192 ° C también se observó.

60 La pérdida de peso observada en el experimento TGA coincidió con el intervalo de temperatura en el que la Forma perdió cristalinidad por VT-XRPD sugiriendo que la Forma D no estaba sin disolver. Se observaron 0,26 equivalentes de MTBE por 11-1 NMR, y se calcularon 0,26 equivalentes de MTBE a partir de la pérdida de peso en TGA. La forma D obtenida de MTBE es un solvato de MTBE. Formulario E (de referencia)

65 Una muestra de la Forma E se analizó mediante TGA y DSC, y los termogramas se muestran en la Figura 14. Una endoterma principal que tiene una temperatura de inicio a aproximadamente 116 ° C fue observado. También se observó una endoterma relativamente pequeña que tenía una temperatura de inicio a aproximadamente 140°C. Al calentar a 10 ° C / min en una cubeta de DSC, se observó una endotermia a 140 ° C. VT-XRPD mostró la transformación de la Forma E a

**Formula F (para referencia)**

5 Se analizó una muestra de la Forma F mediante TGA y DSC, y los termogramas se muestran en la Figura 15. Se observó una endoterma principal que tiene una temperatura de inicio a aproximadamente 113°C. También se observó una endoterma relativamente pequeña que tenía una temperatura de inicio a aproximadamente 193°C.

**Forma G (para referencia)**

10 Una muestra de la Forma G se analizó mediante DSC, y el termograma se muestra en la Figura 16. Se observó una endoterma principal que tiene una temperatura de inicio a aproximadamente a 101°C. También se observó una endoterma relativamente pequeña que tenía una temperatura de inicio a aproximadamente 190 ° C.

**Formulario H (para referencia)**

15 Se analizó una muestra de Forma H mediante TGA y DSC, y los termogramas se muestran en la Figura 17. El termograma TGA no mostró pérdida de peso por debajo de la temperatura de descomposición. El termograma de DSC mostró una endotermia de fusión aguda con una temperatura de inicio de 173 ° C, y una endotermia relativamente más pequeña con una temperatura de inicio de 193 ° C. En base a estas observaciones y al espectro 20 1H NMR (es decir, no se observa una cantidad significativa de solvente), la Forma H no está disuelta.

**Forma J (para referencia)**

25 Una muestra de la Forma J se analizó mediante TGA y DSC y los termogramas se muestran en la Figura 18. Se observó una endoterma que tenía una temperatura de inicio a aproximadamente 104°C. También se observó una endoterma que tenía una temperatura de inicio a aproximadamente 193 ° C. La pérdida de peso observada en el experimento TGA coincidió con el rango de temperatura en el que la Forma J perdió cristalinidad por VT-XRPD, sugiriendo que la Forma J no estaba sin solvatar. Se observaron 0,45 equivalentes de acetona por 1H RMN, y se calcularon 0,46 equivalentes de acetona a partir de la pérdida de peso en TGA. La Forma J obtenida de una mezcla 30 de acetona / agua es un solvato de acetona.

**Ejemplo 6: sorción gravimétrica de vapor (GVS)**

35 Las isotermas de sorción se obtuvieron utilizando un analizador de adsorción de humedad intrínseca SMS DVS, controlado por el software SMS Analysis Suite. La temperatura de la muestra se mantuvo a 25 ° C por los controles del instrumento. La humedad se controló mezclando corrientes de nitrógeno seco y húmedo, con un caudal total de 200 ml.min-1. La humedad relativa se midió con una sonda Rotronic calibrada (rango dinámico de 1,0-100% de HR), situada cerca de la muestra. El cambio de peso (relajación de la masa) de la muestra como una función de% RH fue monitoreado constantemente por la microbalanza (precisión +-0.005 mg).

40 Típicamente, se colocaron 5-20 mg de muestra en una cesta de acero inoxidable con malla tarada en condiciones ambientales. La muestra se cargó y descargó a 40% de HR y 25 ° C (condiciones típicas de la habitación). Se realizó una isoterma de sorción de la humedad como se describe a continuación (2 escaneos que dan 1 ciclo completo). La isoterma estándar se realizó a 25 ° C a intervalos de 10% de HR en un rango de 0.5-90% de HR.

45

**Tabla 5. Parámetros del método para experimentos intrínsecos de SMS DVS**

Parámetros	Valores
Adsorción - Scan 1	40 - 90
Parámetros	Valores
Desorción / Adsorción - Escaneo 2	90 — 0, 0 - 40
Intervalos (% RH)	10
Cantidad de escaneos	4
Velocidad de flujo (ml.min-1)	200
Temperatura (° C)	25
Estabilidad (° C.min-1)	0.2
Tiempo de sorción (horas)	6 horas de tiempo de espera

50

La muestra se recuperó después de la finalización de la isoterma y volvió a analizarse mediante XRPD.

**Forma A (para referencia)**

Los solvatos de Forma A fueron estables a 40 ° C y al 75% de HR durante al menos una semana.

5 **Forma B**

Las isotermas de GVS de la Forma B a 25 ° C demostraron que la absorción de agua por la Forma B a 90% de HR era menor que 0,2%; por lo tanto, la Forma B no era higroscópica. No se observó ningún cambio en el patrón de XRPD del material después de que se observó el análisis de GVS, lo que sugiere que la Forma B fue estable bajo las condiciones de GVS.

No se observó diferencia en los patrones de XRPD de la Forma B antes y después del almacenamiento a 25° C y 92% de HR durante 12 días, lo que sugiere que la Forma B era estable en estas condiciones.

15 La Forma B era estable a 40 ° C y 75% de HR durante al menos una semana.

**Forma C (para referencia)**

20 La forma C era estable a 40 ° C y 75% de HR durante al menos una semana.

**Forma D (para referencia)**

La Forma D era estable a 40 ° C y 75% de HR durante al menos una semana.

25 **Forma E (para referencia)**

En las condiciones de GVS, la Forma E se transformó en la Forma A.

30 Se colocó una muestra de la Forma E en un portaobjetos de vidrio y luego se colocó en una caja mantenida al 92% de HR / 25 ° C. Bajo estas condiciones, después de una semana la Forma E se transformó en la Forma A y una pequeña cantidad de la Forma B

La Forma E se transformó en la Forma A a 40 ° C y 75% de HR en una semana.

35 **Formulario F (para referencia)**

Forma F transformada a la Forma A a 40 ° C y 75% RH en una semana.

40 **Forma G (para referencia)**

La forma G era estable a 40 ° C y 75% de HR durante al menos una semana.

**Formulario H (para referencia)**

45 La Forma H era estable a 40 ° C y 75% de HR durante al menos una semana.

**Formulario I (para referencia)**

50 Se colocó una muestra de la Forma I en un portaobjetos de vidrio y luego se colocó en una caja mantenida al 92% de HR / 25 ° C. En estas condiciones, después de una semana la Forma I se transformó en la Forma B.

**Forma J (para referencia)**

55 Se colocó una muestra de la Forma J en un portaobjetos de vidrio y luego se colocó en una caja mantenida a 92% de HR / 25 ° C. Bajo estas condiciones, después de una semana, la Forma J se transformó en la Forma B.  
Ejemplo 7: Determinación del agua mediante valoración Karl Fischer (KF)

60 El contenido de agua de cada muestra se midió en un Coulometer DL39 Mettler Toledo usando reactivo Hydranal Coulomat AG y una purga de argón. Las muestras sólidas pesadas se introdujeron en el recipiente en una bandeja TGA de platino que se conectó a una subbaseal para evitar la entrada de agua. Se usaron aproximadamente 10 mg de muestra por titulación y se realizaron determinaciones duplicadas.

65 Como se describe en la presente memoria, se observó que el contenido de agua para la Forma A era del 2,5% (p / p).

En algunas realizaciones, se observó que el contenido de agua para la Forma C era 0,4% (p / p).

Como se describe en este documento, se observó que el contenido de agua para la Forma D era del 0,3% (p / p).

- 5 Como se describe en este documento, se observó que el contenido de agua para la Forma J era del 0,3% (p/p).  
Ejemplo 8: Solubilidad acuosa termodinámica

10 La solubilidad acuosa se determinó suspendiendo suficiente compuesto en agua para dar una concentración final máxima de > 20 mg.m<sup>-1</sup> de la forma libre parental del compuesto. La suspensión se equilibró a 25 ° C durante 24 horas y luego se midió el pH. La suspensión se filtró entonces a través de un filtro C de fibra de vidrio en una placa de 96 pocillos a menos que se indique lo contrario. El filtrado se diluyó luego en un factor de 101. La cuantificación se realizó por HPLC con referencia a una solución estándar de aproximadamente 0,1 mg.m<sup>-1</sup> en DMSO. Se inyectaron diferentes volúmenes de las soluciones de muestra estándar, diluidas y no diluidas. La solubilidad se calculó usando las áreas de los picos determinados por la integración del pico encontrado en el mismo tiempo de retención que el pico principal en la inyección estándar.

**Tabla 6. Parámetros del método de HPLC para mediciones de solubilidad**

Tipo de método:	Fase inversa con elución de gradiente		
Columna:	Phenomenex Luna, C18 (2) 51.1m 50 x 4.6 mm		
Temperatura de la columna (° C):	25		
Inyecciones estándar (11):	1, 2, 3, 5, 7, 10		
Inyecciones de prueba (11):	1, 2, 3, 10, 20, 50		
Detección:	260, 80		
Longitud de onda, ancho de banda (nm):	2		
Velocidad de flujo (ml.min <sup>-1</sup> ):	0.1% TFA en agua		
Fase A:	0,085% de TFA en acetonitrilo		
Fase B:	Time (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

- 20 El análisis se realizó en un sistema Agilent HP serie 1100 equipado con un detector de matriz de diodos y utilizando el software ChemStation vB.02.01-SR1.

**Tabla 7. Resultados de solubilidad**

Form	Solubilidad acuosa (mg/mL)
A (para referencia)	0.01
B	0.004

25

**Ejemplo 9: Determinación de Pureza Química**

El análisis de pureza se realizó por HPLC en un sistema Agilent HP serie 1100 equipado con un detector de matriz de diodos y usando el software ChemStation vB.02.01-SR1.

30

35

**Tabla 8 - Parámetros del método de HPLC para determinaciones de pureza química**

Preparación de la muestra:	0.5 mg / ml en acetonitrilo: agua 1: 1 (a menos que se indique lo contrario)		
Columna:	Supelco Ascentis Express C18, 100 x 4.6 mm, 2.7µm		
Temperatura de la columna (° C):	25		
Inyección (g1):	5 (a menos que se indique lo contrario)		
Detección:	255, 90		
Longitud de onda, ancho de banda	2.0		
Velocidad de flujo (ml.min-1):	0.1% TFA en agua		
Fase A:	0,085% de TFA en acetonitrilo		
Fase B:	Tiempo (min)	% Fase A	% Fase B
	0	95	5
	6	5	95
	6.2	95	5
	8	95	5

5 Muestras de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida resultaron tener una pureza superior al 95%. En algunas realizaciones, muestras de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida resultaron ser más de 95% de pureza, más de 96% de pureza, más de 97% de pureza, más de 98% de pureza o más de 99% de pureza.

#### 10 **Ejemplo 10: Composición farmacéutica**

##### **Formulación de la cápsula**

15 En una realización, formulaciones en cápsulas de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida para administración a humanos se preparan con los siguientes ingredientes:

**Tabla 9 - Componentes de la formulación de la cápsula**

Componente	Función Cantidad por Tamaño 4 Cápsula	Función Cantidad por Tamaño 4 Cápsula	Función Cantidad por Tamaño 4
cristalino 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro [3.4] oct-5-y1] -2-fluoro-N-metilbenzamida	Activo de 5 a 100 mg de 50 a 500 mg	Activo de 5 a 100 mg de 50 a 500 mg	Activo de 5 a 100 mg de 50 a 500 mg
Hipromelosa, USP	Cápsula Shell 1 cápsula	Cápsula Shell 1 cápsula	Cápsula Shell 1 cápsula

20 El proceso para preparar cristalino 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida en una cápsula es la siguiente: Pese la requerido cantidad de cristalino de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro cristalino [3.4] oct-5-y1] -2-fluoro-N -metilbenzamida, agréguelo a la cápsula de tamaño apropiado y cierre la cápsula.

25 En algunas realizaciones, las cápsulas se almacenan a 25 ° C durante hasta 48 horas.

30 Los ejemplos y las realizaciones descritos en este documento son ilustrativos y varias modificaciones o cambios sugeridos a los expertos en la técnica se incluirán dentro de esta descripción. Como apreciarán los expertos en la técnica, los componentes específicos enumerados en los ejemplos anteriores pueden reemplazarse por otros componentes funcionalmente equivalentes, por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, cargadores y similares.

35

## Reivindicaciones

1. Una forma cristalina B de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-yl)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metilbenzamida que se caracteriza por tener al menos uno de:

- a) un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) igual que  
a. 5 que se muestra en la Figura 2;
- b) un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos característicos a  $12.1 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $16.0 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $16.7 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $20.1 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $20.3 \pm 0.1^\circ$  2-Theta;
- c) parámetros de celda unitaria iguales a los siguientes a  $-173^\circ\text{C}$ :

Sistema cristalino	Monoclinico				
Grupo espacial	$P2_1/c$	<i>a</i>	17.7796(4)Å	<i>a</i>	$90^\circ$
		<i>b</i>	12.9832(3)Å	$\beta$	$100.897(2)^\circ$
		<i>c</i>	18.4740(4)Å	<i>y</i>	$90^\circ$
<i>V</i>	$4187.57(16)\text{Å}^3$				
<i>Z</i>	8				
<i>Dc</i>	$1.515\text{g}\cdot\text{cm}^{-1}$				

- d) el mismo patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) como (a) o (b) almacenamiento posterior a  $40^\circ\text{C}$  y 75% de HR durante al menos una semana; o
- e) el mismo patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) como (a) o (b) después del almacenamiento a  $25^\circ\text{C}$  y 92% de HR durante 12 días.

2. La forma cristalina de la reivindicación 1, caracterizada por tener al menos uno de:

- f) un termograma de DSC similar al expuesto en la Figura 11;
- g) un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) similar al que se muestra en la Figura 11; o
- h) un termograma de DSC con una endoterma que tiene una temperatura de inicio a  $20 \pm 194^\circ\text{C}$ .

3. La forma cristalina de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la forma cristalina tiene una radiografía patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos característicos a  $12.1 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $16.0 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $16.7 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $20.1 \pm 0.1^\circ$  2-Theta,  $20.3 \pm 0.1^\circ$  2-Theta.

4. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) el mismo que se muestra en la figura 2.

5. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la forma cristalina tiene parámetros de celda unitaria iguales a los siguientes a  $-173^\circ\text{C}$ :

Sistema cristalino	Ortorrómbico				
Grupo espacial	$P2_1/c$	<i>a</i>	17.7796(4)Å	<i>a</i>	$90^\circ$
		<i>b</i>	12.9832(3)Å	[3]	$100.897(2)^\circ$
		<i>c</i>	18.4740(4)Å	<i>y</i>	$90^\circ$
<i>V</i>	$4187.57(16)\text{Å}^3$				
<i>Z</i>	8				
<i>Dc</i>	$1.515\text{g}\cdot\text{cm}^{-1}$				

6. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, la forma cristalina no está disuelta.

7. Una composición farmacéutica que comprende 4- [7- (6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il) -8-oxo-6-tioxo-5,7-diaza-espiro [3.4] oct-5-il] -2- fluoro-N-metilbenzamida y al menos un ingrediente adicional seleccionado de portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables, o el 4- [7- (6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il) -8-oxo-6-tioxo-5,7-diaza-espiro [3.4] oct-5-il] -2-fluoro-N-metilbenzamida incluido en la composición farmacéutica cristalina Forma B según a cualquiera de las reivindicaciones 1-6.



8. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es una forma adecuada para la administración oral a un mamífero.

5 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación sólida oral.

10 10. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-9, donde la composición farmacéutica contiene de 0,5 mg a 1000 mg de cristalino 4- [7- (6-ciano-5-trifluorometil-piridin-3-y1) -8-oxo-6 tioxo-5,7-diaza-espiro [3.4] oct-5-y1] -2-fluoro-N-metilbenzamida.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-10 para uso en el tratamiento del cáncer de próstata en un mamífero.

15 12. La forma cristalina para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, donde el cáncer de próstata es cáncer de próstata sensible a las hormonas o cáncer de próstata refractario a las hormonas.

20 13. Una forma cristalina de 4- [7- (6-ciano-5-trifluorometil-piridin-3-y1) -8-oxo-6-tioxo-5,7-diaza-espiro [3.4] oct-5-y1] -2- fluoro-N-metilbenzamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para uso en el tratamiento de cáncer de próstata en un ser humano.

14. La forma cristalina para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el cáncer de próstata es cáncer de próstata resistente a las hormonas o cáncer de próstata refractario a las hormonas.

25 15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el mamífero es un ser humano.

30

35

40

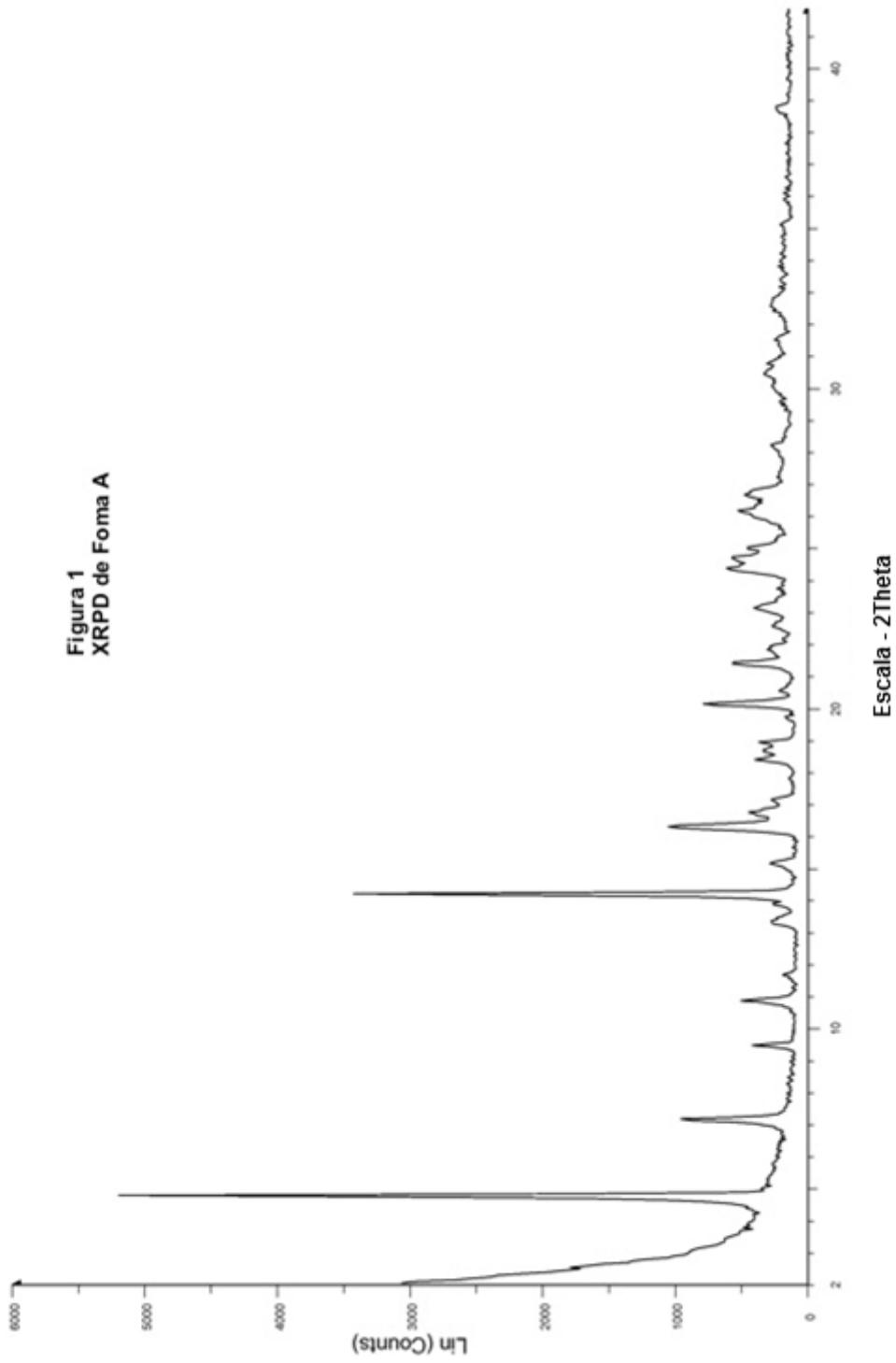
45

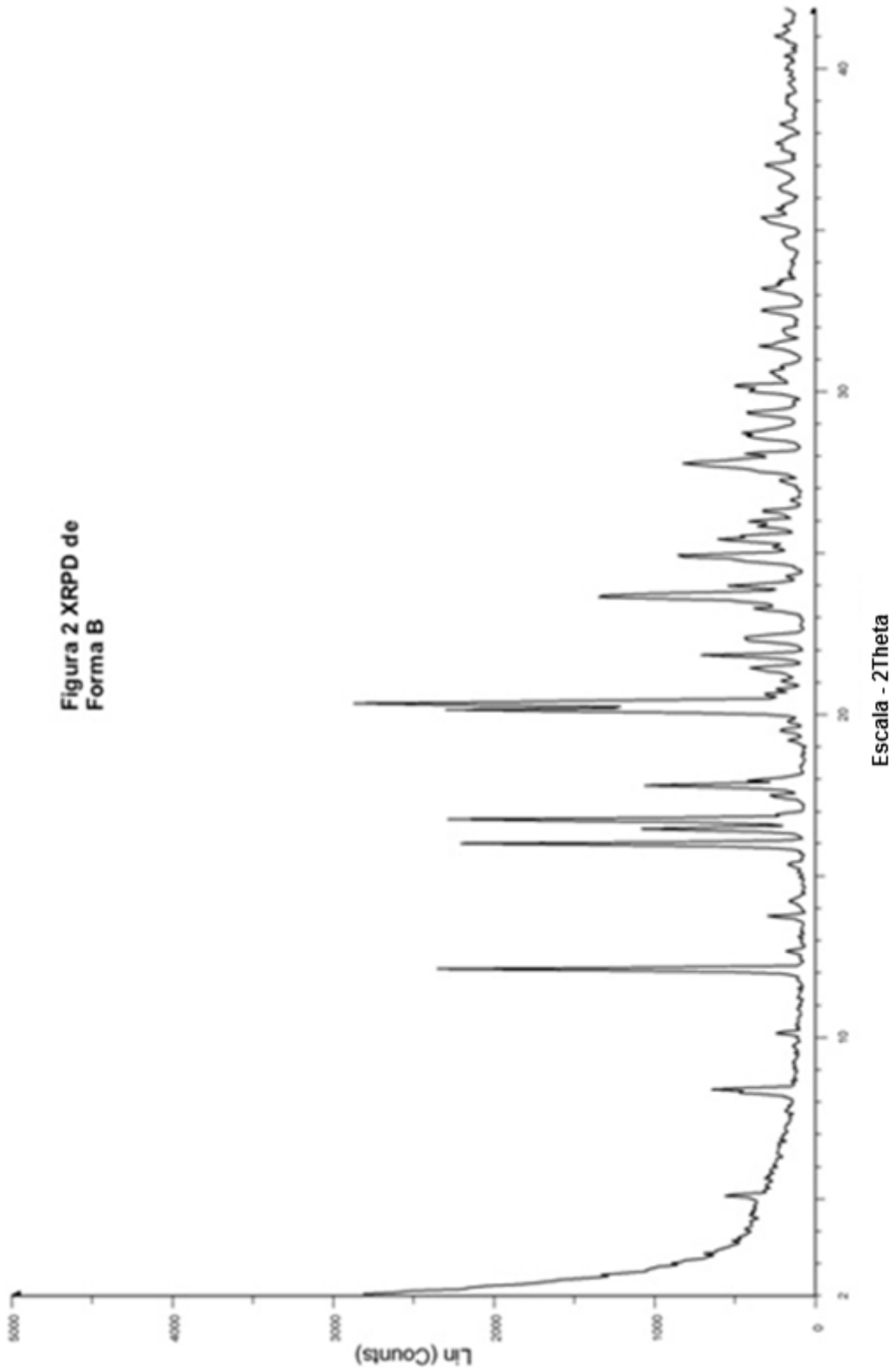
50

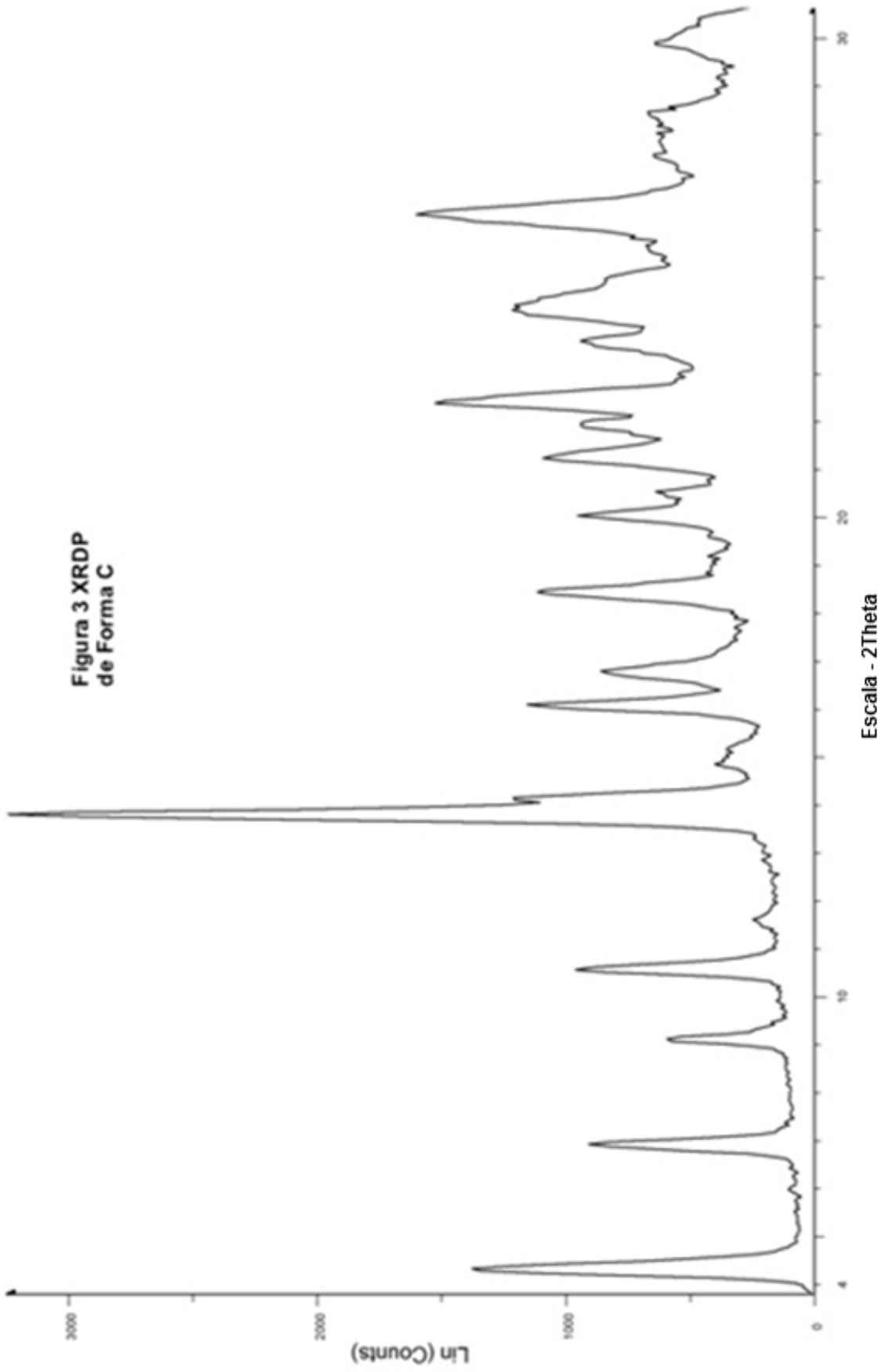
55

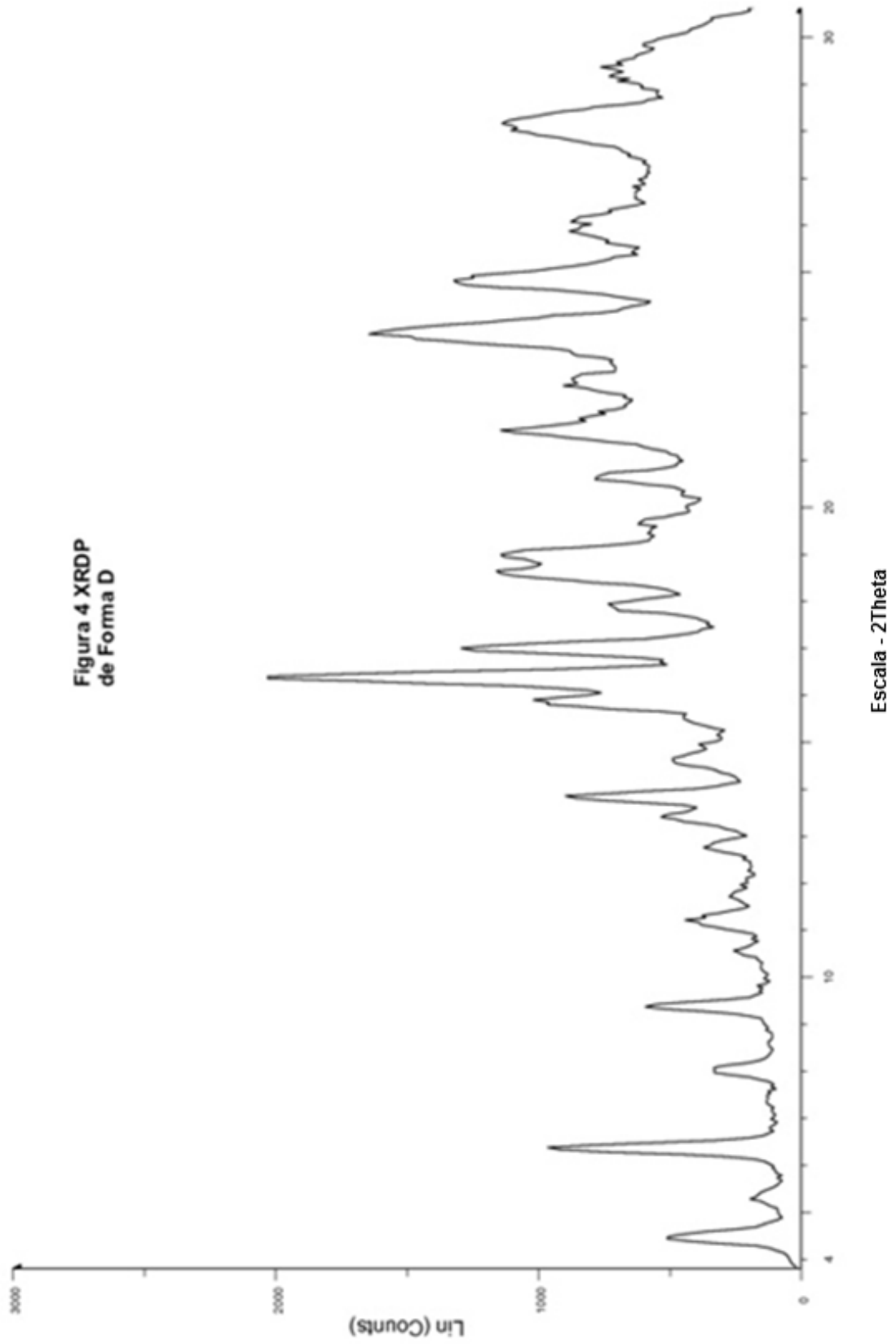
60

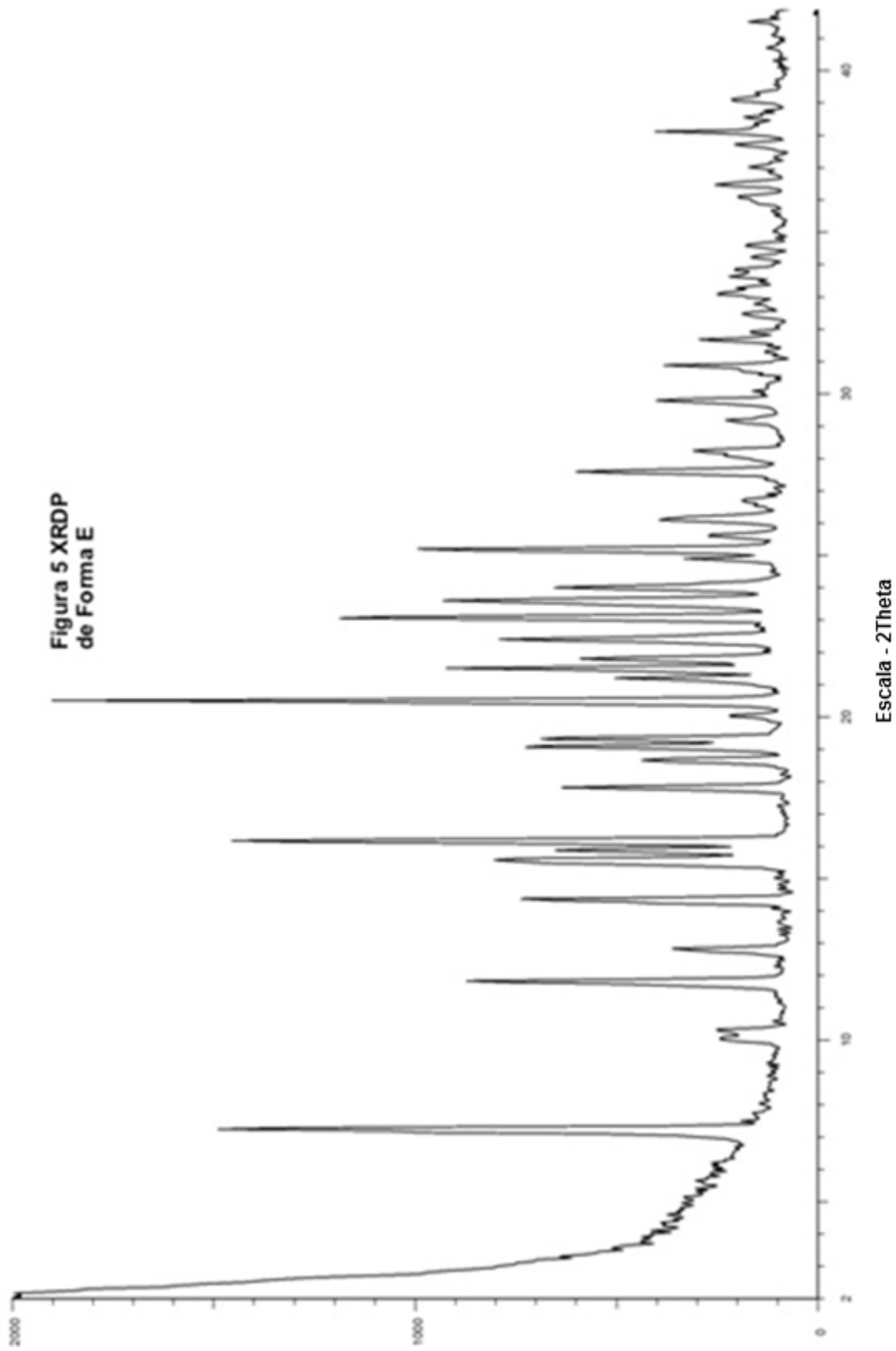
65

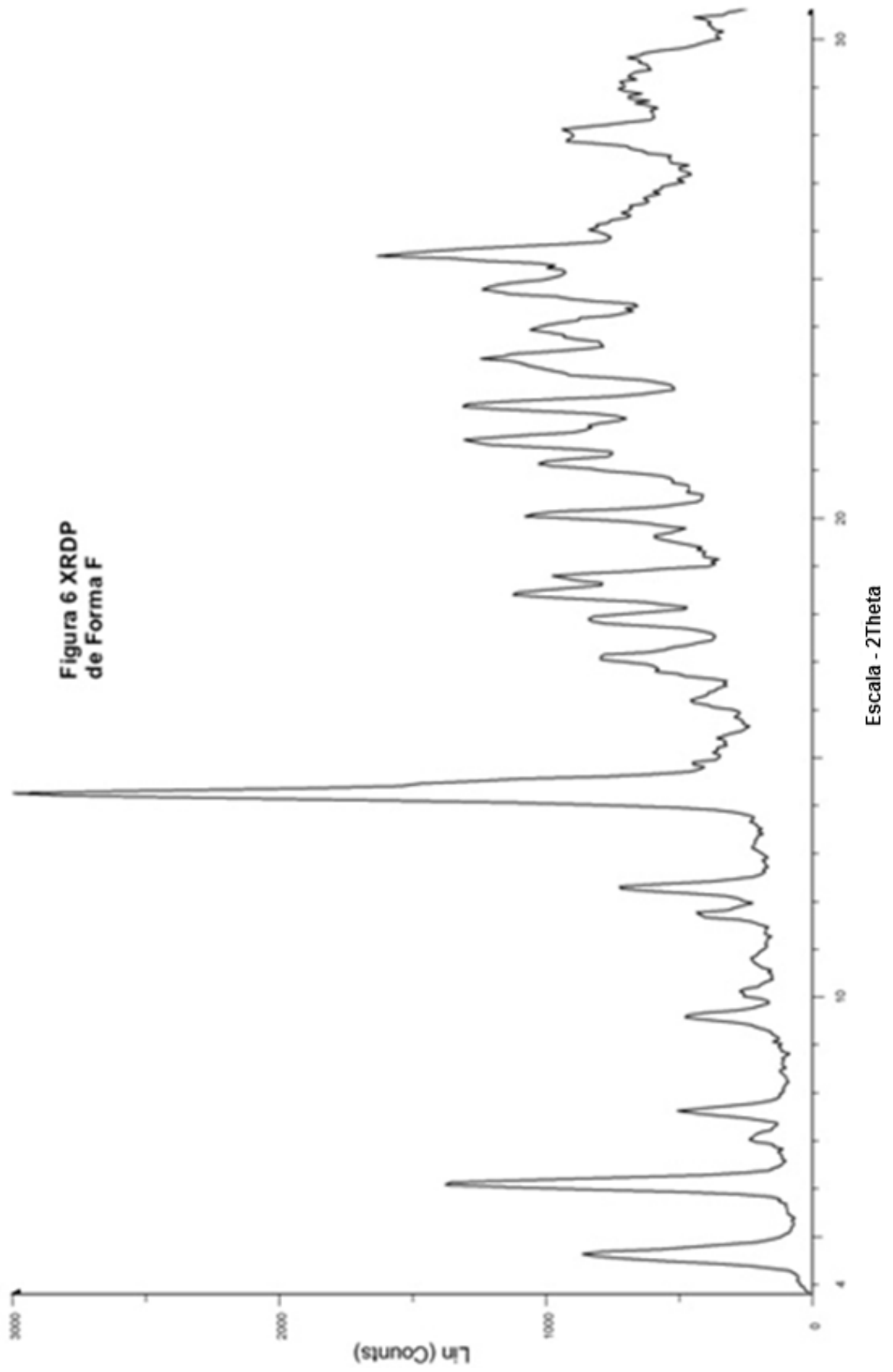


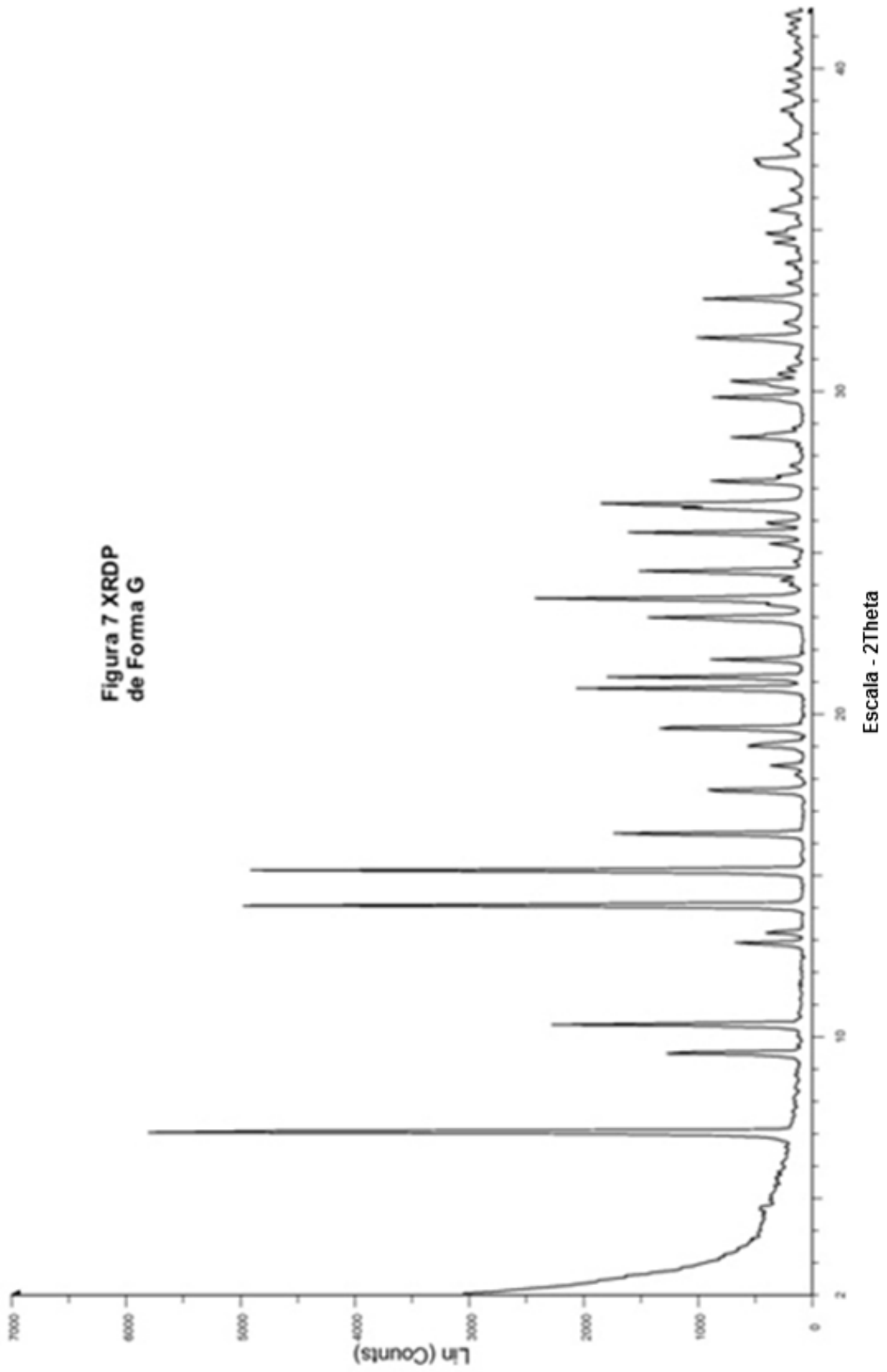




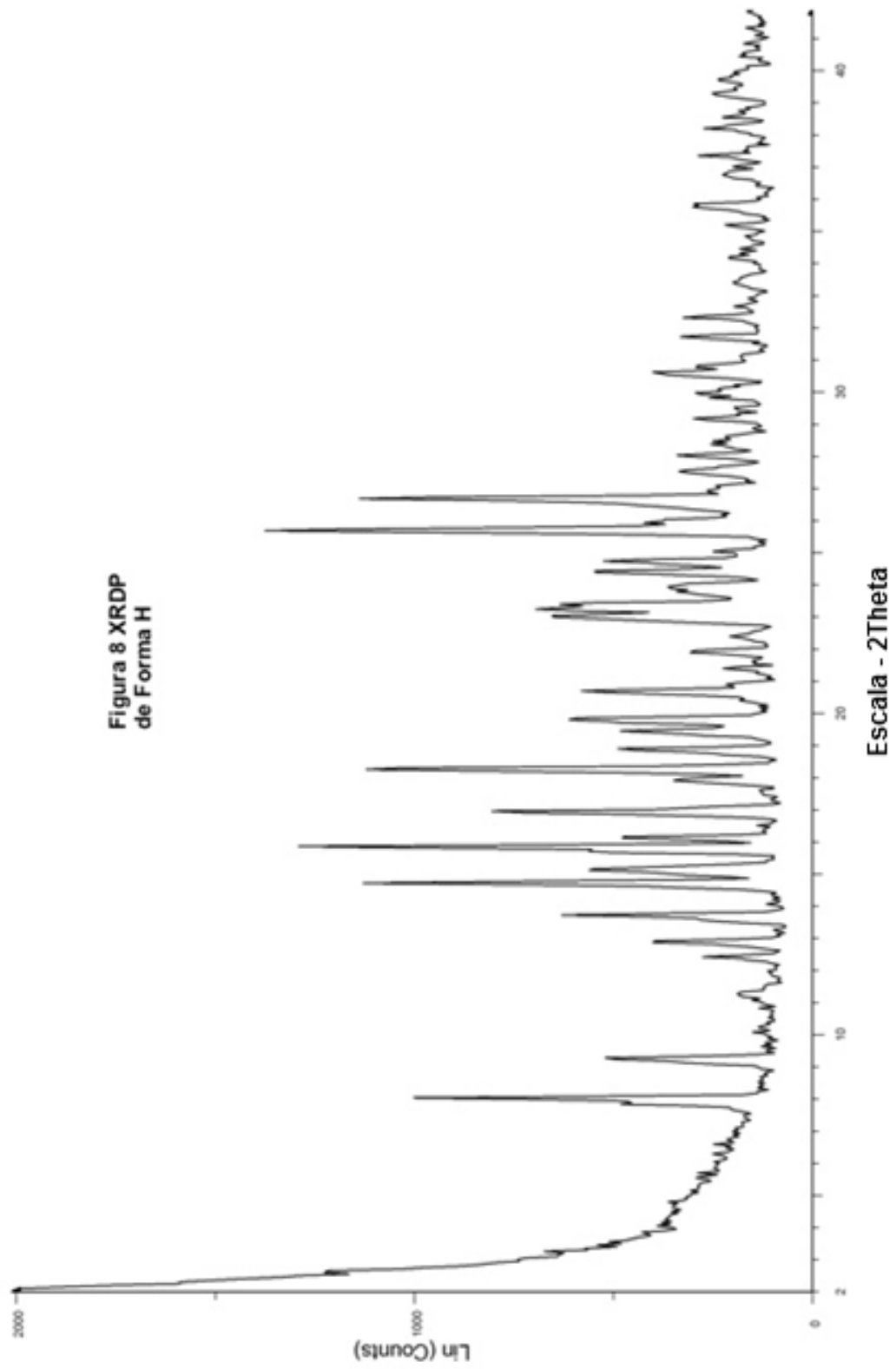


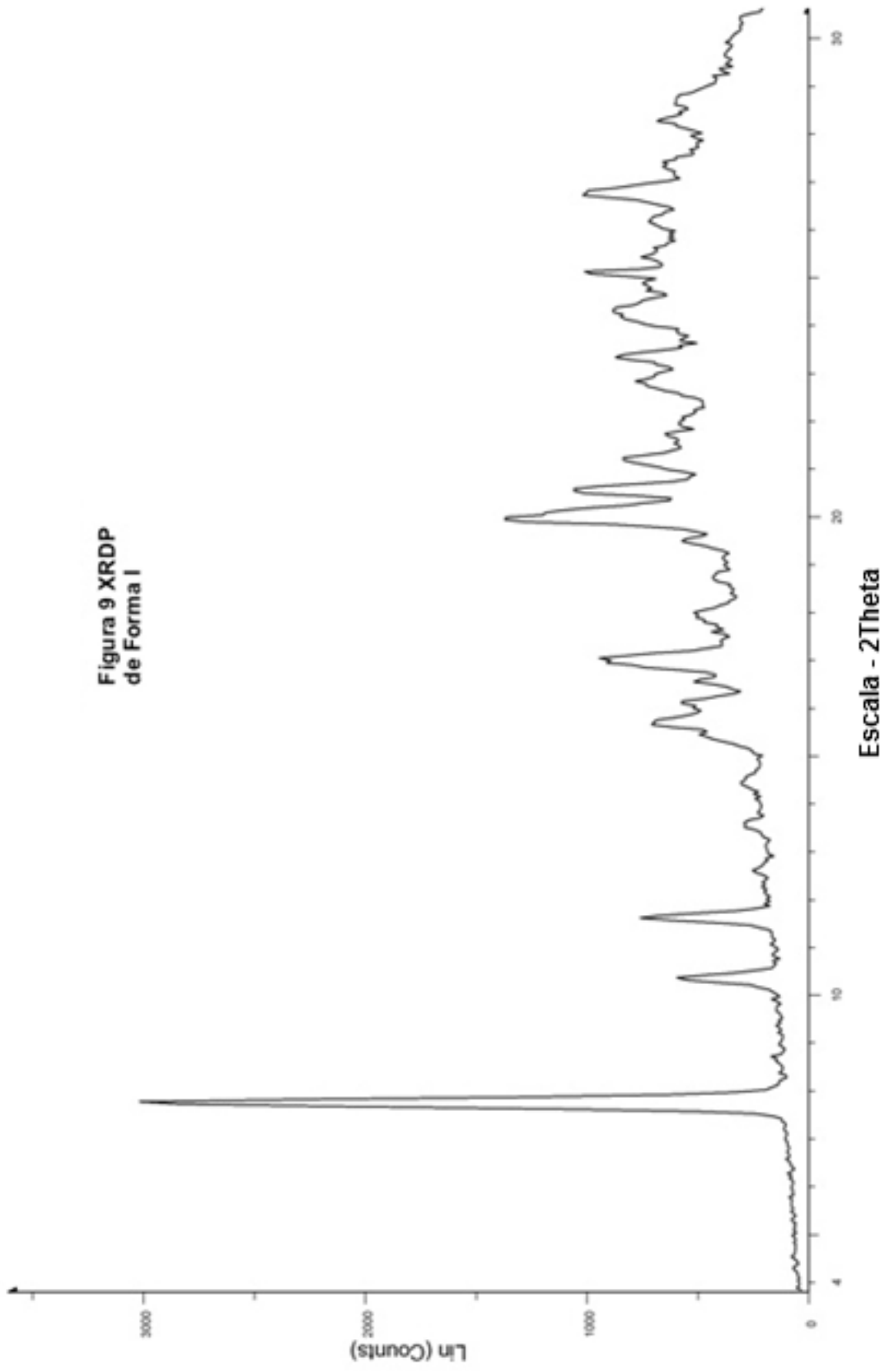












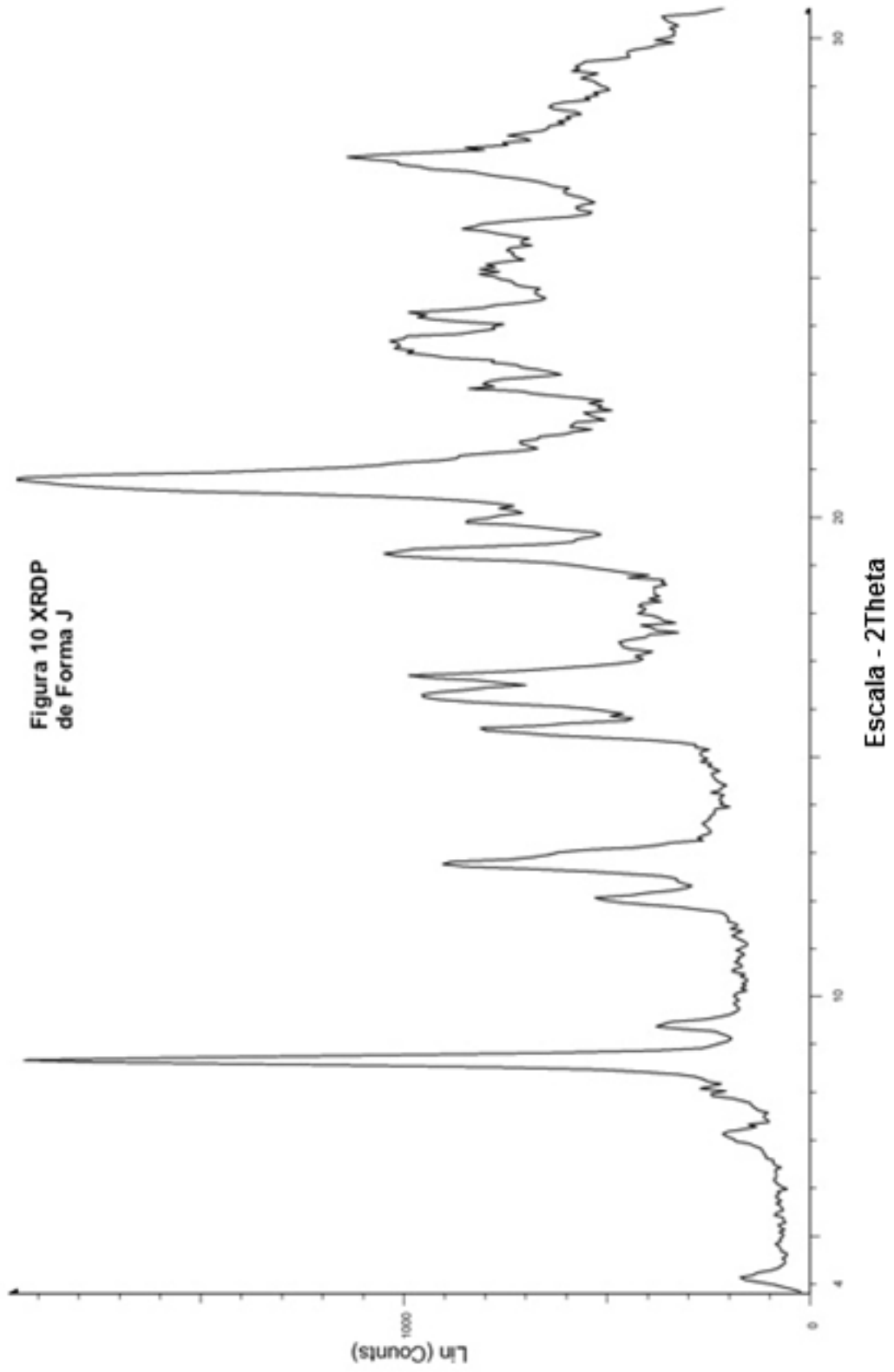


Figura 10 XRD  
de Forma J

Figura 11

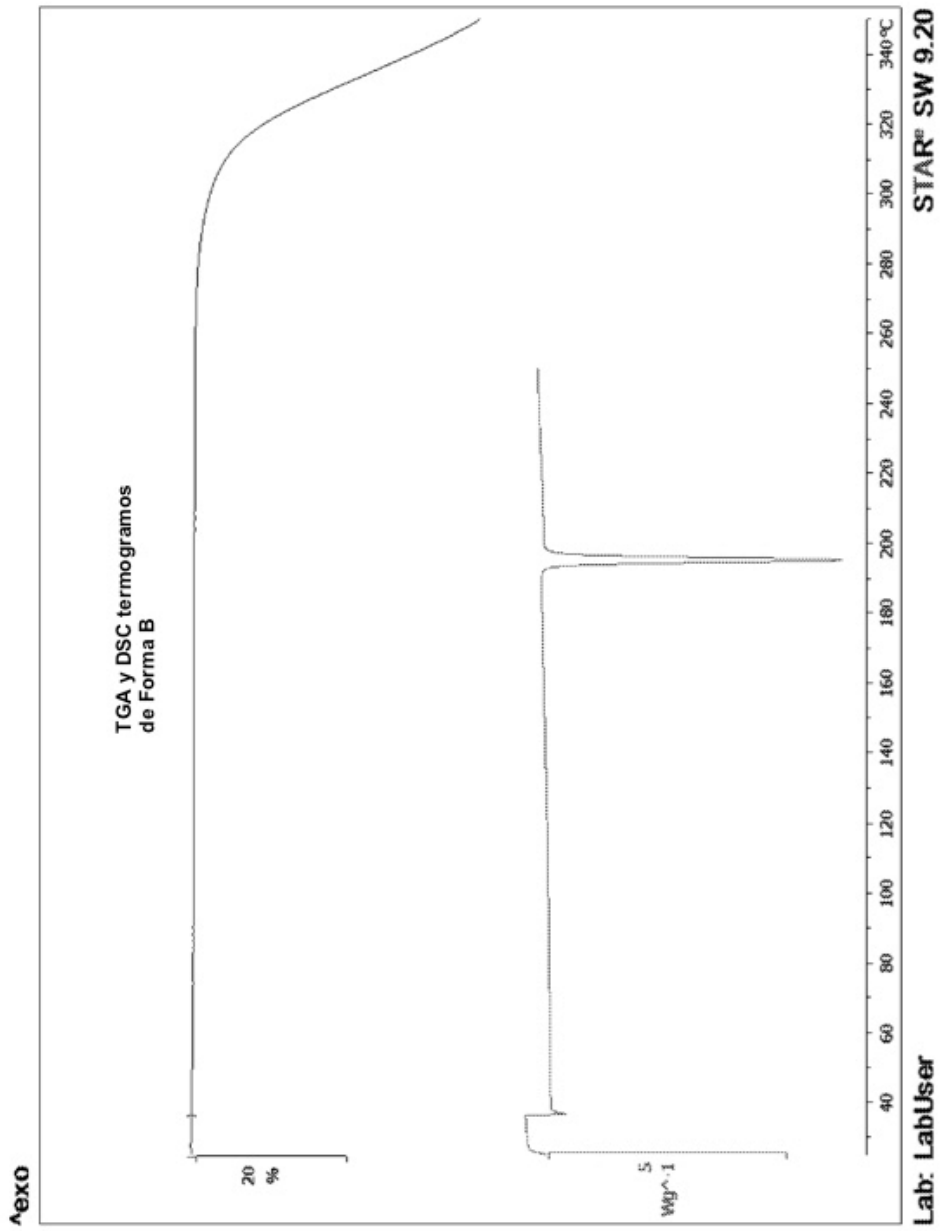


Figura 12

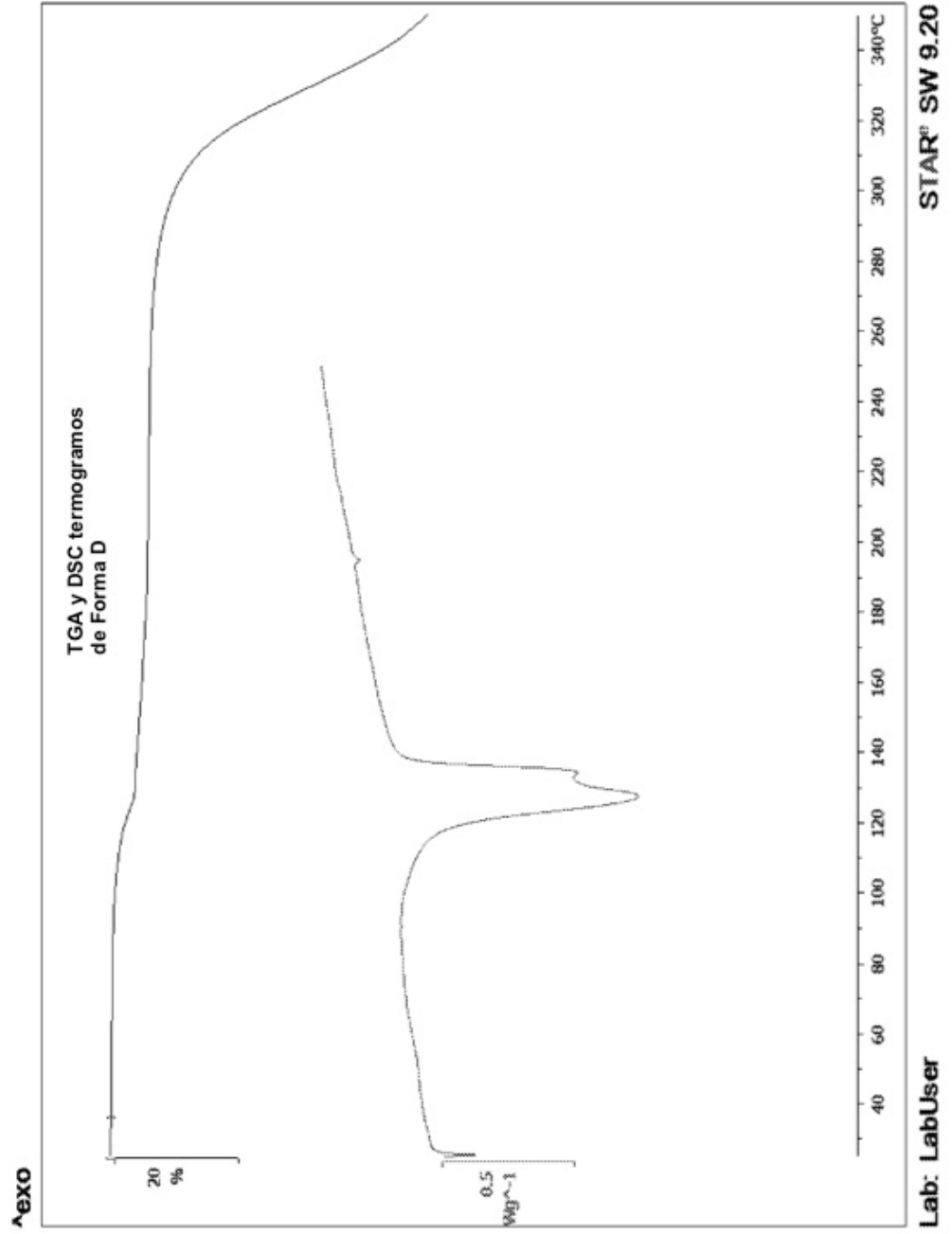


Figura 13

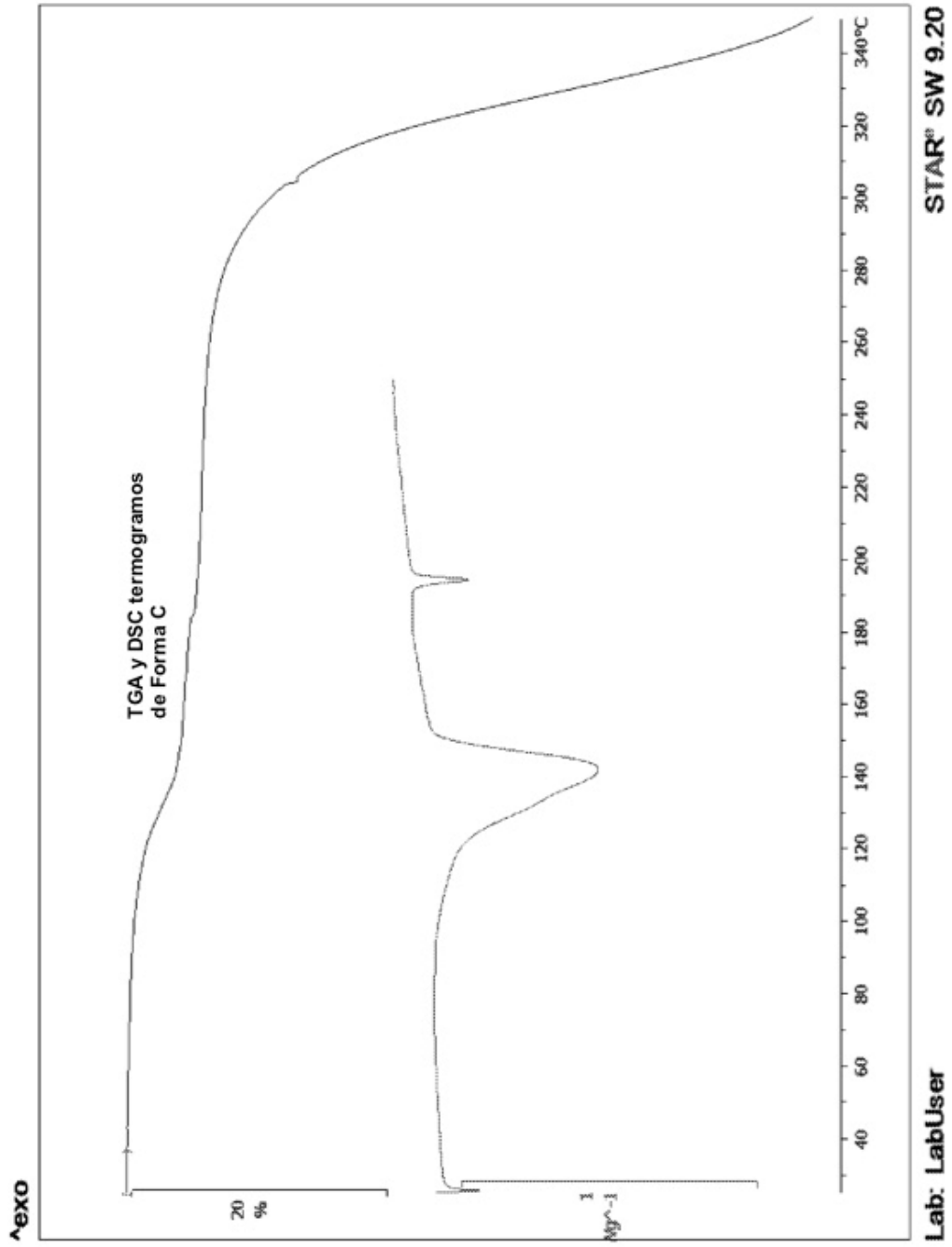


Figura 14

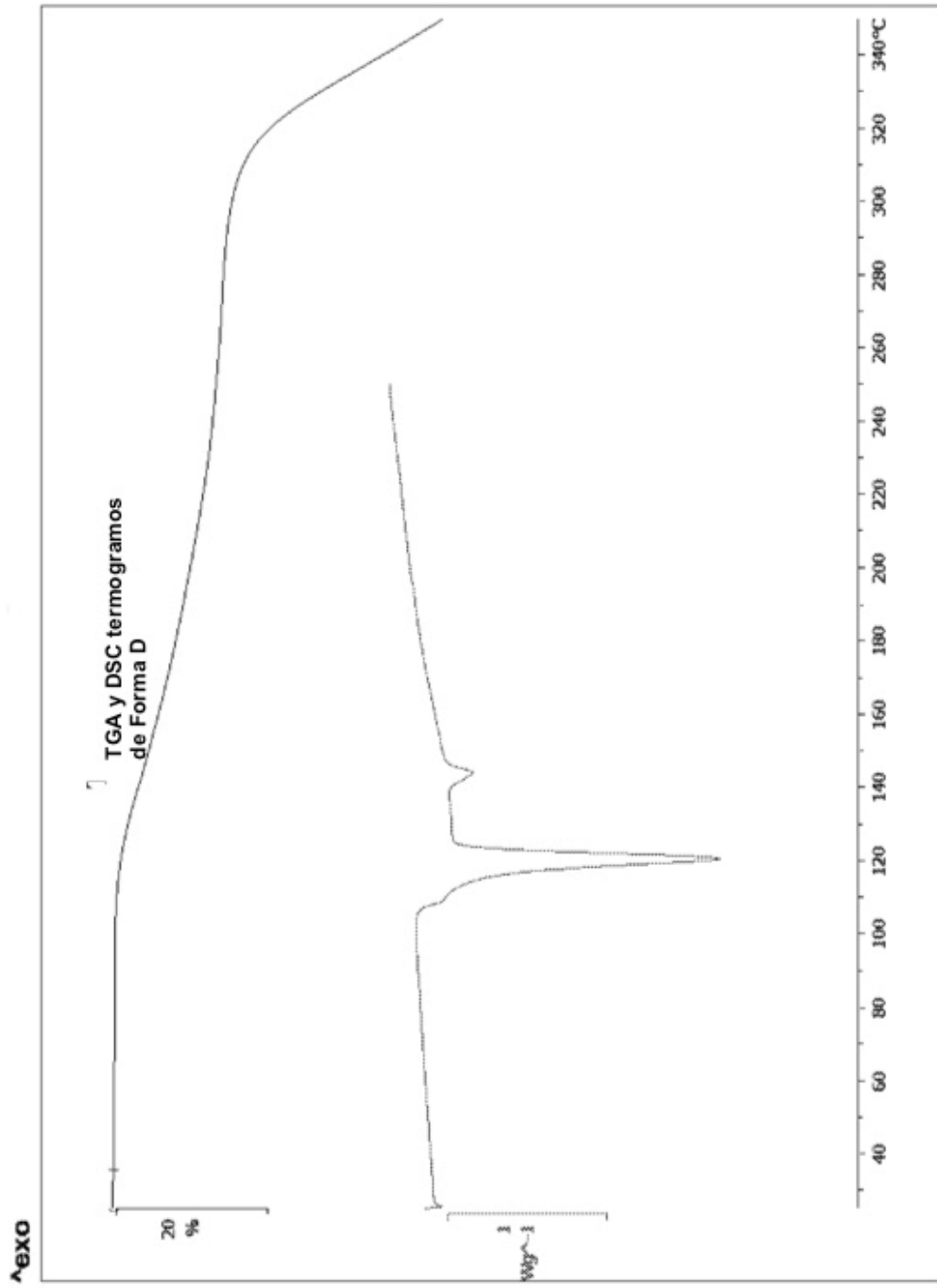


Figura 15

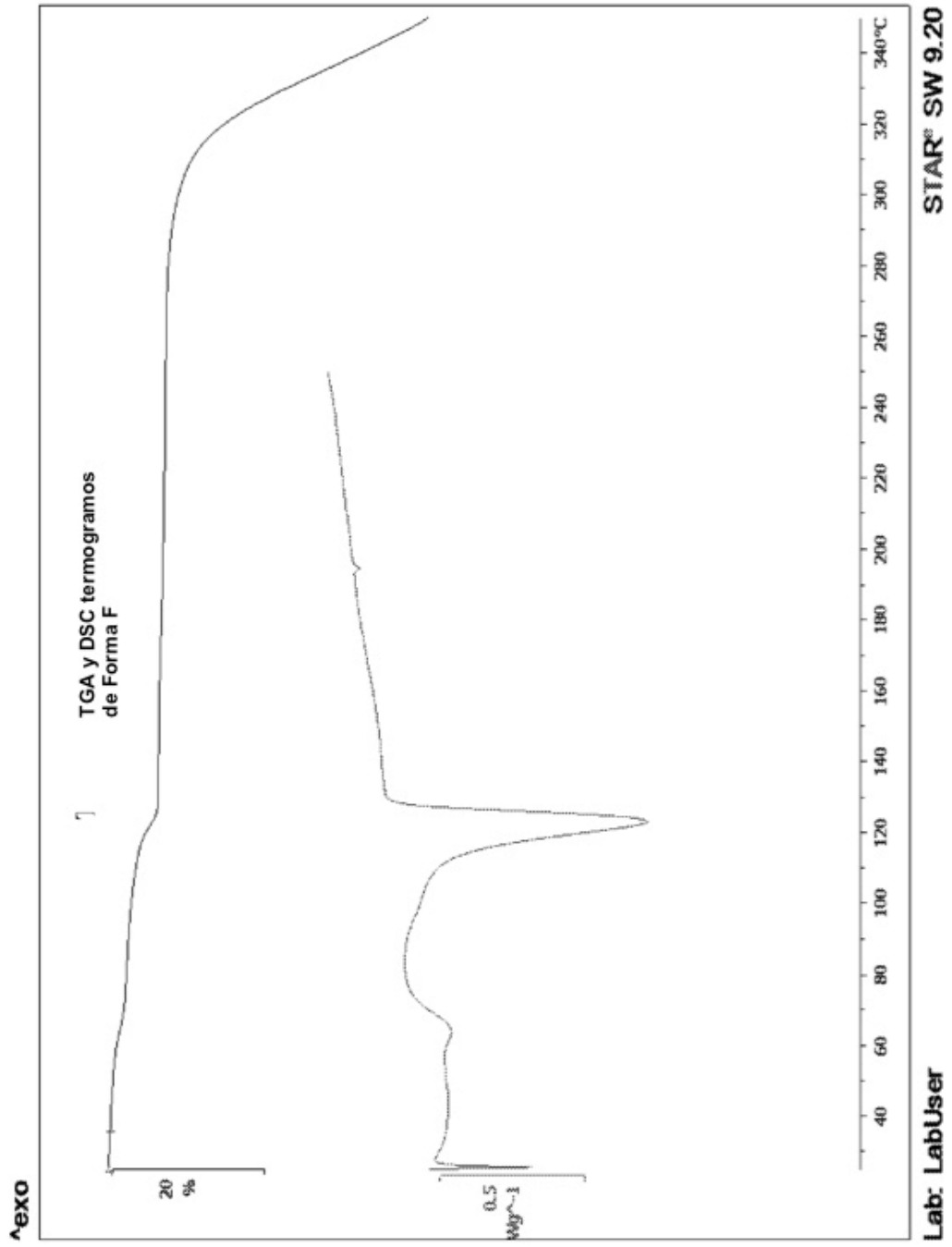




Figura 16

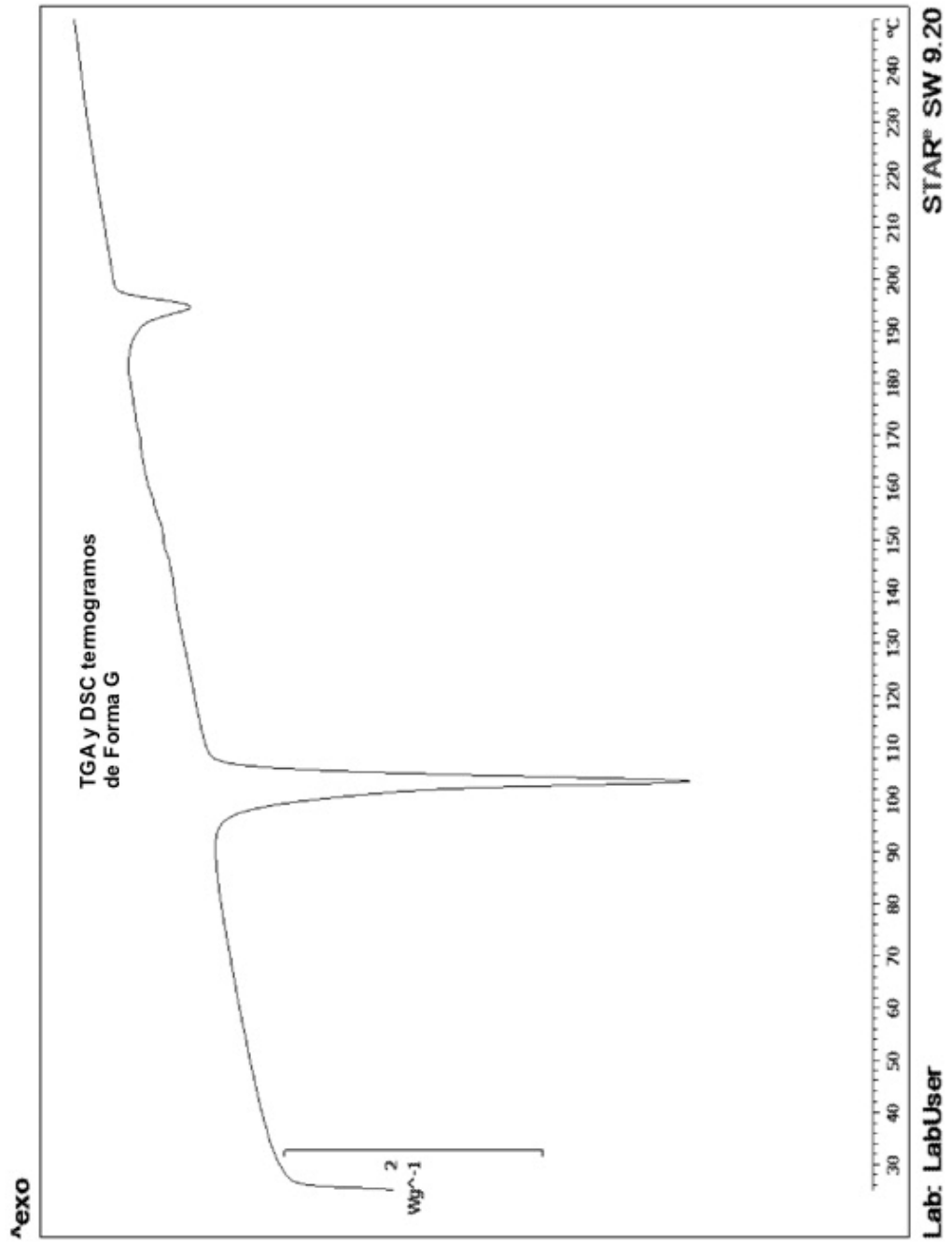


Figura 17

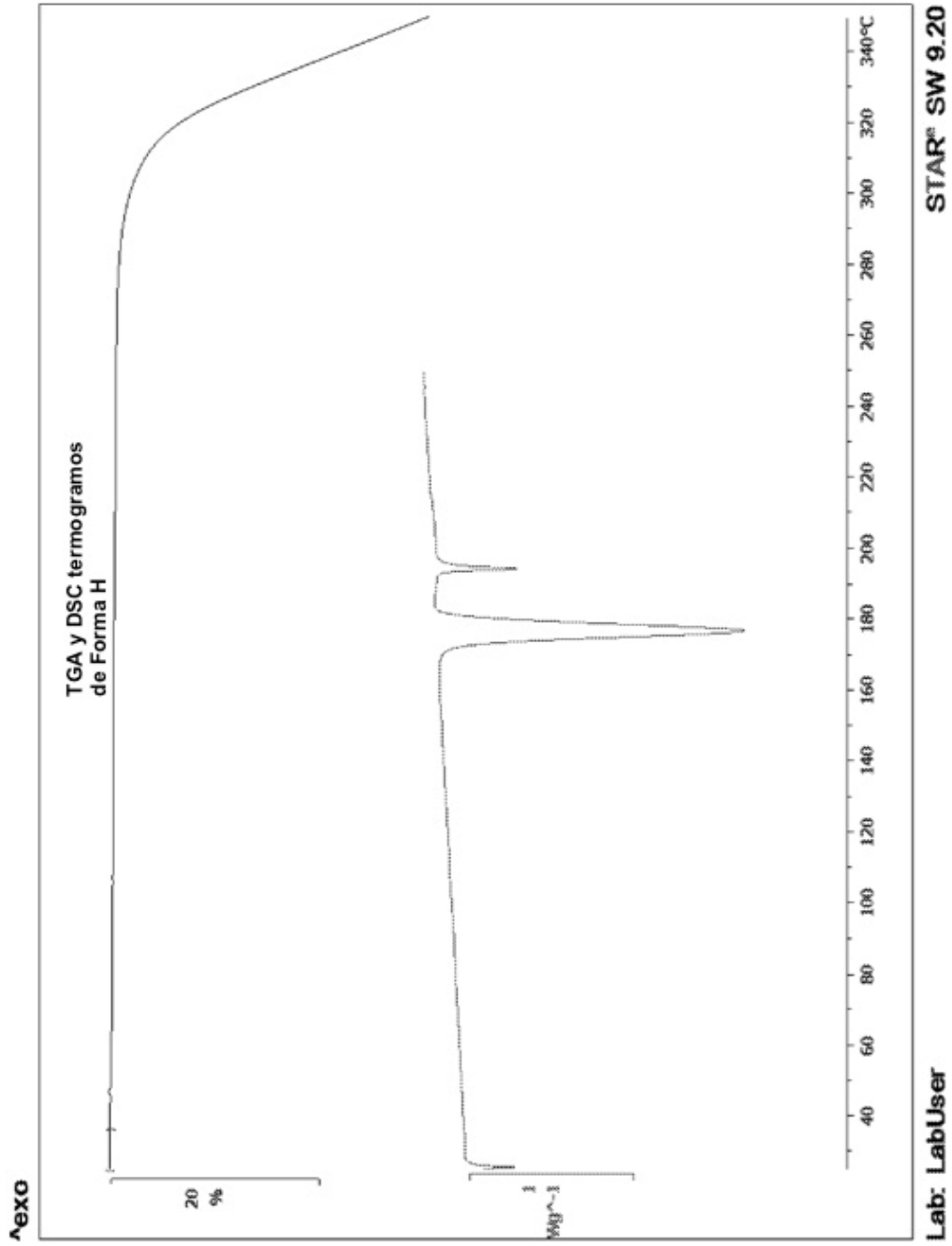


Figura 18

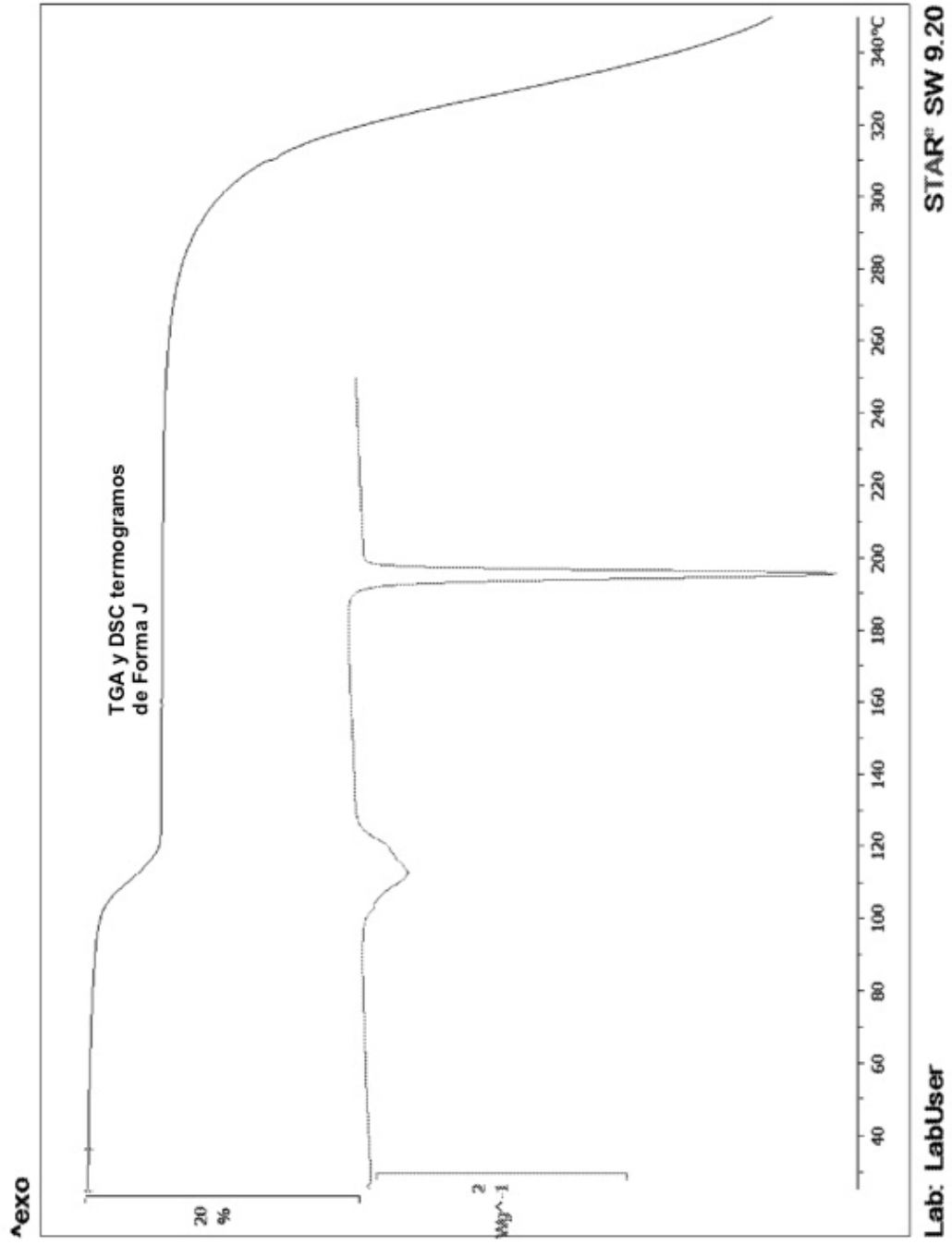


Figura 19

