



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0031138

(51)⁸ C07D 401/04; A61P 35/00; A61K
31/4184; A61K 31/4439

(13) B

(21) 1-2018-05313

(22) 04/06/2013

(62) 1-2014-04076

(86) PCT/US2013/044116 04/06/2013

(87) WO/2013/184681 12/12/2013

(30) 61/656,888 07/06/2012 US

(45) 25/02/2022 407

(43) 25/02/2019 371A

(73) 1. ARAGON PHARMACEUTICALS, INC. (US)

12780 E1 Camino Real, Suite 301 San Diego, CA 92130, United States of America

2. SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (US)

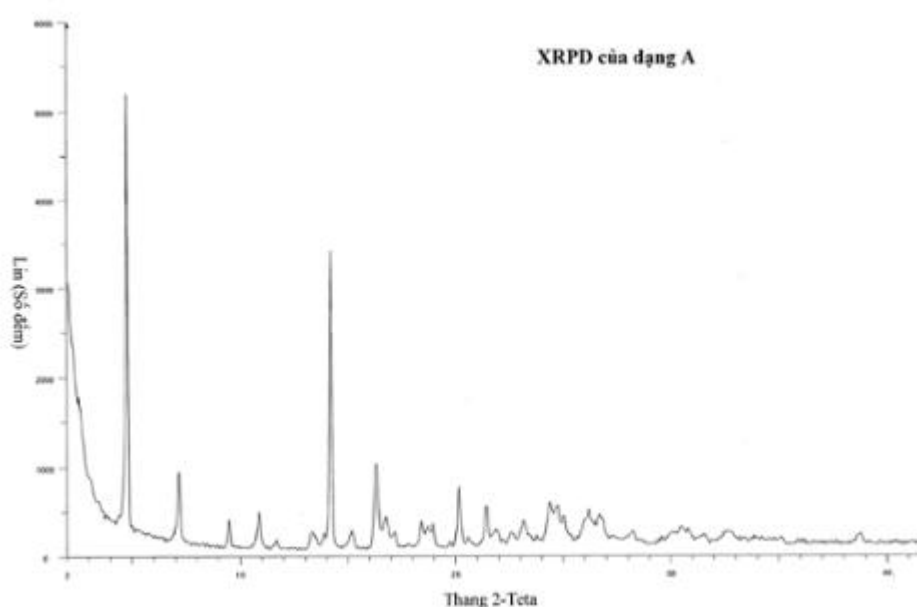
1275 York Avenue New York, NY 10065, United States of America

(72) SMITH, Nicholas, D. (US); HERBERT, Mark, R. (US); OUERFELLI, Ouathak
(US); DILHAS, Anna (FR).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) HỢP CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ ANDROGEN Ở DẠNG TINH THỂ A VÀ
DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất điều biến thụ thể androgen 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng vô định hình và ở dạng tinh thể. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất điều biến thụ thể androgen dùng cho động vật có vú. Hợp chất điều biến thụ thể androgen này được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các hợp chất khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến hoạt tính thụ thể androgen.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất điều biến thụ thể androgen 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể, muối được dụng, hoặc solvat của nó, cũng như được phẩm của nó để sử dụng điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc các tình trạng bệnh liên quan đến hoạt tính thụ thể androgen.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể androgen (“androgen receptor-AR”) là protein điều hòa phiên mã được hoạt hóa bằng phối tử mà làm trung gian sự cảm ứng của các tác dụng sinh học khác nhau qua sự tương tác của nó với các androgen nội sinh. Các androgen nội sinh bao gồm các steroid như testosterone và dihydrotestosterone. Testosterone được chuyển hóa thành dihydrotestosterone bằng enzym 5 alpha-reductaza trong nhiều mô.

Hoạt tính của các androgen với các thụ thể androgen đã được nhắc đến ở một số bệnh hoặc tình trạng bệnh, như các bệnh ung thư phụ thuộc vào androgen, sự nam tính hóa ở phụ nữ, và mụn trứng cá, và các bệnh khác. Các hợp chất mà loại bỏ tác dụng của các androgen với các thụ thể androgen và/hoặc làm giảm nồng độ thụ thể androgen có tác dụng trong việc điều trị bệnh hoặc các tình trạng bệnh mà các thụ thể androgen có tác động trong đó.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể A, trong đó hợp chất này thể hiện:

(a) mẫu nhiễu xạ tia X dạng bột (XRPD) có các đỉnh đặc trưng ở 2-Theta = $4,8 \pm 0,1^\circ$, 2-Theta = $7,1 \pm 0,1^\circ$, 2-Theta = $14,2 \pm 0,1^\circ$, 2-Theta = $16,3 \pm 0,1^\circ$, và 2-Theta = $20,1 \pm 0,1^\circ$; hoặc

(b) các thông số của ô đơn vị về cơ bản là bằng các thông số sau ở nhiệt độ -173°C :

Hệ tinh thể	Hệ trục tọa độ				
Nhóm không gian	$P2(1)2(1)2$	<i>a</i>	16,3429(3)Å	α	90°
		<i>b</i>	37,7298(7)Å	β	90°
		<i>c</i>	7,23410(10)Å	γ	90°
V	4460,65(13)Å ³				

<i>Z</i>	8
<i>Dc</i>	1,446g.cm ⁻¹

và tùy ý:

(c) biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) có đường thu nhiệt có nhiệt độ bắt đầu nằm trong khoảng từ 108 đến 120°C và đỉnh nằm trong khoảng từ 133 đến 135°C.

Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của nó, bao gồm tất cả solvat của nó được dụng (bao gồm các hydrat), các chất đa hình, và các pha vô định hình của nó. Hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, cũng như muối được dụng của nó, được sử dụng để sản xuất thuốc dùng để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh, các rối loạn, hoặc các tình trạng bệnh liên quan đến hoạt tính thụ thể androgen.

Được mô tả ở đây là dược phẩm chứa hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính trong dược phẩm.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể này là ở dạng tinh thể A. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể này là ở dạng tinh thể B. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể này là ở dạng tinh thể C. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể này là ở dạng tinh thể D. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể này là ở dạng tinh thể E. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể này là ở dạng tinh thể F. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể này là ở dạng tinh thể G. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể này là ở dạng tinh thể H.

Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể này là ở dạng tinh thể I. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể này là ở dạng tinh thể J.

Trong một số phương án, sáng chế đề xuất muối được dụng của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, trong đó muối được dụng này là muối cộng axit. Trong một số phương án, muối được dụng này là vô định hình. Trong một số phương án, muối được dụng này ở dạng tinh thể.

Trong một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể như được mô tả ở đây, và ít nhất một thành phần bổ sung được chọn từ các chất mang được dụng, các chất pha loãng và các tá dược. Trong một số phương án, dược phẩm này chứa hợp chất dạng A của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid. Trong một số phương án, dược phẩm này chứa hợp chất dạng B. Trong một số phương án, dược phẩm này chứa hợp chất dạng C. Trong một số phương án, dược phẩm này chứa hợp chất dạng D. Trong một số phương án, dược phẩm này chứa hợp chất dạng E. Trong một số phương án, dược phẩm này chứa hợp chất dạng F. Trong một số phương án, dược phẩm này chứa hợp chất dạng G. Trong một số phương án, dược phẩm này chứa hợp chất dạng H. Trong một số phương án, dược phẩm này chứa hợp chất dạng I. Trong một số phương án, dược phẩm này chứa hợp chất dạng J. Trong một số phương án, dược phẩm này ở dạng thích hợp để cho động vật có vú dùng qua đường miệng. Trong một số phương án, dược phẩm này là ở dạng liều dùng qua đường miệng. Trong một số phương án, dược phẩm này là ở dạng liều rắn dùng qua đường miệng. Trong một số phương án, dược phẩm này là ở dạng viên nén, viên tròn, hoặc viên nang. Trong một số phương án, dược phẩm này là ở dạng viên nang. Trong một số phương án, dược phẩm này là ở dạng viên nang giải phóng ngay lập tức hoặc viên nang được bọc ruột. Trong một số phương án, dược phẩm này là ở dạng viên nén. Trong một số phương án, dược phẩm này là ở dạng viên nén giải phóng ngay lập tức, viên nén được bọc ruột, hoặc viên nén giải phóng kéo dài. Trong một số phương án, dược phẩm này là ở dạng viên nén được bọc màng chống ẩm. Trong một số phương án, dược phẩm này chứa từ 0,5mg đến 1000mg hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể. Trong một số phương án, dược phẩm này chứa nằm trong khoảng từ 30mg

đến 300mg 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể.

Sáng chế cũng đề xuất vật dụng sản xuất bao gồm nhiều đơn vị liều của dược phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng được mô tả ở đây trong bình polyetylen mật độ cao (high-density polyethylene-HDPE) được trang bị nắp polyetylen mật độ cao (HDPE). Trong một số phương án, bình polyetylen mật độ cao (HDPE) còn bao gồm nắp cảm ứng lá nhôm và chất hút ẩm silica gel.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm như được mô tả ở đây để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt ở động vật có vú dùng cho động vật có vú dùng. Bệnh ung thư tuyến tiền liệt là bệnh ung thư tuyến tiền liệt nhạy cảm hormon hoặc bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng hormon.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dùng của nó, dùng để sản xuất thuốc dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư tuyến tiền liệt ở người. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể.

Sáng chế cũng đề xuất các quy trình điều chế hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể. Các quy trình được bộc lộ này đề xuất cách điều chế hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể có hiệu suất tốt và độ tinh khiết cao.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 mẫu nhiễu xạ tia X dạng bột (XRPD) (X-ray powder diffraction) của hợp chất dạng A.

Fig. 2 minh họa XRPD của hợp chất dạng B.

Fig. 3 minh họa XRPD của hợp chất dạng C.

Fig. 4 minh họa XRPD của hợp chất dạng D.

Fig. 5 minh họa XRPD của hợp chất dạng E.

Fig. 6 minh họa XRPD của hợp chất dạng F.

Fig. 7 minh họa XRPD của hợp chất dạng G.

Fig. 8 minh họa XRPD của hợp chất dạng H.

Fig. 9 minh họa XRPD của hợp chất dạng I.

Fig. 10 minh họa XRPD của hợp chất dạng J.

Fig. 11 minh họa biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng TGA (thermo-gravimetric analysis) và phân tích nhiệt quét vi sai DSC (Differential Scanning Calorimetry) của hợp chất dạng B.

Fig. 12 minh họa biểu đồ nhiệt TGA và DSC của hợp chất dạng C.

Fig. 13 minh họa biểu đồ nhiệt TGA và DSC của hợp chất dạng D.

Fig. 14 minh họa biểu đồ nhiệt TGA và DSC của hợp chất dạng E.

Fig. 15 minh họa biểu đồ nhiệt TGA và DSC của hợp chất dạng F.

Fig. 16 minh họa biểu đồ nhiệt DSC của hợp chất dạng G.

Fig. 17 minh họa biểu đồ nhiệt TGA và DSC của hợp chất dạng H.

Fig. 18 minh họa biểu đồ nhiệt TGA và DSC của hợp chất dạng J.

Fig. 19 minh họa biểu đồ nhiệt DSC của hợp chất dạng A.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các đối tượng, dấu hiệu và ưu điểm khác của các dược phẩm được mô tả ở đây sẽ trở nên rõ ràng từ phần mô tả chi tiết sau đây. Tuy nhiên, nên hiểu rằng, phần mô tả chi tiết này và các ví dụ cụ thể, trong khi dùng để chỉ các phương án cụ thể, được nêu chỉ để minh họa, do các thay đổi và biến thể khác nhau nằm trong phạm vi của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật từ phần mô tả chi tiết này.

Thụ thể androgen (AR) là thành phần của họ thụ thể có nhân. Trong họ protein này, chỉ có năm thụ thể steroid không xương sống là đã được biết đến và bao gồm thụ thể androgen, thụ thể estrogen, thụ thể progesteron, thụ thể glucocorticoit, và thụ thể mineralocorticoit. AR là protein hòa tan được mà có chức năng như là nhân tổ phiên mã nội bào. Chức năng của AR được điều hòa bằng cách gắn kết các androgen, mà khơi mào các thay đổi hình dạng trình tự của thụ thể mà ảnh hưởng đến sự tương tác thụ thể–protein và tương tác thụ thể–ADN.

AR chủ yếu được biểu hiện trong các mô đích androgen, như tuyến tiền liệt, cơ vân, gan, và hệ thần kinh trung ương (central nervous system-CNS), với các mức biểu hiện cao hơn được quan sát thấy trong tuyến tiền liệt, tuyến thượng thận, và mào tinh hoàn. AR có thể được hoạt hóa bằng cách gắn kết các androgen nội sinh, bao gồm testosterone và 5 α -dihydrotestosterone (5 α -DHT).

Thụ thể androgen (AR), định vị trên Xq11-12, là thụ thể có nhân 110kD mà, khi hoạt hóa bằng các androgen, làm trung gian sự dịch mã của các gen đích mà điều biến sự sinh

trưởng và sự biệt hóa của tế bào biểu mô tuyến tiền liệt. Tương tự với các thụ thể steroid khác, AR không được gắn kết được định vị chủ yếu trong tế bào chất và liên quan đến phức hợp của các protein choáng nhiệt (heat shock protein-HSP) qua các tương tác với vùng gắn kết phối tử. Khi gắn kết chất chủ vận, AR trải qua hàng loạt các thay đổi hình dạng: các protein choáng nhiệt tách ra từ AR, và AR đã được biến nạp trải qua sự dime hóa, sự phosphoryl hóa, và sự chuyển vị với các nhân, mà có trung gian là tín hiệu định vị nhân. Sau đó, thụ thể đã được chuyển vị gắn kết với yếu tố đáp ứng androgen (androgen response element-ARE), mà được đặc trưng bằng trình tự bảo thủ bán vị trí có sáu nucleotit 5'-TGTTCT-3' được đặt cách nhau bởi ba nucleotit ngẫu nhiên và được định vị trong vùng kích thích hoặc tăng cường của các đích gen AR. Sự bổ sung các chất đồng điều hòa phiên mã khác (bao gồm các chất đồng hoạt hóa và các chất đồng ức chế) và cơ quan phiên mã còn đảm bảo sự hoạt hóa vận chuyển của biểu hiện gen được điều hòa bằng AR. Tất cả các quy trình này được bắt đầu bằng các thay đổi hình dạng được cảm ứng bằng phối tử trong vùng gắn kết phối tử.

Việc tạo tín hiệu AR là quan trọng trong sự phát triển và duy trì của cơ quan sinh sản nam bao gồm tuyến tiền liệt, do di truyền nam có sự mất các đột biến AR chức năng và chuột được thiết kế có các thiếu hụt AR không phát triển tuyến tiền liệt hoặc bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Sự phụ thuộc của tế bào tuyến tiền liệt này vào việc tạo tín hiệu AR tiếp diễn ngay cả khi biến nạp khối u. Sự suy yếu androgen (sử dụng các chất chủ vận GnRH) tiếp tục là điểm tựa chính trong việc điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Tuy nhiên, sự suy yếu androgen thường hữu dụng trong một khoảng thời gian giới hạn và bệnh ung thư tuyến tiền liệt lại tiến triển để lấy lại khả năng sinh trưởng bất chấp mức độ tuần hoàn androgen thấp. Các phương án điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt chống cắt bỏ tinh hoàn (castration resistant prostate cancer-CRPC) bị giới hạn, với docetaxel và abirateron axetat (chất ức chế CYP17) là các chất đã thể hiện sự sống kéo dài. Thú vị là, trong khi một lượng nhỏ CRPC bỏ qua yêu cầu đối với việc tạo tín hiệu AR, thì một lượng lớn CRPC, mặc dù thường được gọi là “bệnh ung thư tuyến tiền liệt không phụ thuộc androgen” hoặc “bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng hormon,” vẫn giữ sự phụ thuộc nội giống của nó vào việc tạo tín hiệu AR.

Bệnh ung thư tuyến tiền liệt là nguyên nhân phổ biến thứ hai gây tử vong do ung thư ở nam giới ở Mỹ, và cứ trong khoảng sáu nam giới Mỹ thì sẽ có một người được chẩn đoán mắc bệnh này trong cả cuộc đời họ. Việc điều trị nhằm tiêu diệt khối u là không thành công ở 30% nam giới, người mà có bệnh này tái phát mà thường biểu hiện trước tiên như là sự tăng kháng nguyên đặc hiệu với tuyến tiền liệt (prostate-specific antigen-PSA) của plasma, sau đó là lan rộng đến các điểm ở xa. Được cho là tế bào ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc vào thụ thể androgen (AR) về sự tăng sinh và sự sống của chúng, các bệnh nhân nam này được điều trị

bằng các chất mà ngăn chặn sự sản sinh testosterone (ví dụ, chất chủ vận GnRH), riêng rẽ hoặc kết hợp với các kháng androgen (ví dụ, bicalutamit), mà gây phản tác dụng của testosterone còn lại bất kỳ. Sự tiếp cận là hữu dụng như được chứng minh bởi sự giảm PSA và sự suy giảm khối u nhìn thấy được (nếu có); tuy nhiên, sau đó là sự tái phát như là bệnh ung thư tuyến tiền liệt “chống cắt bỏ tinh hoàn” (CRPC) mà hầu hết bệnh nhân cuối cùng sẽ tử vong. Các nghiên cứu gần đây về cơ sở phân tử của CRPC đã thể hiện rằng CRPC tiếp tục phụ thuộc vào việc tạo tín hiệu AR và cơ chế chủ yếu của sự kháng đạt được là mức độ protein AR tăng lên (*Nat. Med.*, 2004, 10, 33-39). Các chất đích AR có hoạt tính nhạy cảm hormon và bệnh ung thư tuyến tiền liệt chống cắt bỏ tinh hoàn có sự hứa hẹn lớn trong việc điều trị bệnh gây tử vong này.

Kháng androgen là hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt trong các giai đoạn đầu của bệnh. Tuy nhiên, bệnh ung thư tuyến tiền liệt thường tiến triển thành trạng thái bất ứng hormon mà trong đó bệnh tiến triển với sự có mặt của sự bong tách androgen liên tục hoặc liệu pháp điều trị bệnh kháng androgen. Ví dụ, hội chứng cai kháng androgen cũng đã được thông báo sau quy trình điều trị kéo dài bằng các kháng androgen. Hội chứng cai kháng androgen thường được quan sát lâm sàng và được xác định liên quan đến sự suy giảm khối u hoặc sự giảm triệu chứng quan sát được khi dùng liệu pháp điều trị bệnh kháng androgen. Các đột biến AR mà dẫn đến sự hỗn tạp thụ thể và khả năng thể hiện hoạt tính chất chủ vận của các kháng androgen này có thể chiếm ít nhất một phần hiện tượng này. Ví dụ, hydroxyflutamit và bicalutamit lần lượt hoạt động như là chất chủ vận AR trong đột biến T877A và W741L/W741C AR.

Trong sự bố trí của các tế bào ung thư tuyến tiền liệt mà được đưa ra là “chống cắt bỏ tinh hoàn” thông qua biểu hiện vượt trội của AR, đã thể hiện được rằng một số hợp chất kháng androgen, như bicalutamit, không có hoạt tính chất đối kháng, nhưng có hoạt tính chất chủ vận vừa phải (*Science*, 2009 May 8;324(5928): 787-790). Hoạt tính chất chủ vận này giúp giải thích sự quan sát lâm sàng, gọi là hội chứng cai kháng androgen, nhờ đó khoảng 30% nam giới tăng các chất đối kháng AR trải qua sự giảm về huyết thanh PSA khi liệu pháp điều trị bệnh này được dừng lại (*J Clin Oncol*, 1993. 11(8): p. 1566-72).

Tạo ra vai trò trung tâm của AR trong sự phát triển và tiến triển bệnh ung thư tuyến tiền liệt, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid hữu ích trong việc điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Các bệnh hoặc các tình trạng bệnh liên quan đến AR bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u xơ tuyến tiền liệt, chứng rậm lông ở phụ nữ, mụn trứng cá, u tuyến và sự sinh trưởng

mới của tuyến tiền liệt, các tế bào khối u lành tính hoặc ác tính chứa thụ thể androgen, chứng rụng lông, chứng tăng tiết bã nhờn, bệnh lạc nội mạc tử cung, hội chứng buồng trứng đa nang, chứng hói đầu ở nam giới, chứng suy tuyến sinh dục, chứng loãng xương, chứng chặn sinh tinh, hội chứng giảm ham muốn, hội chứng suy giảm sức khỏe, chứng biếng ăn, chứng gia tăng androgen làm giảm mức testosterone liên quan đến tuổi tác, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư dạ con, chứng trào huyết, teo cơ và suy giảm sức khỏe do bệnh Kennedy, chứng teo da, bệnh loãng xương, chứng thiếu máu, chứng xơ cứng động mạch, bệnh tim mạch, chứng hao tổn năng lượng, chứng hao hụt tinh thần, bệnh đái tháo đường typ 2, và chứng tích mỡ bụng.

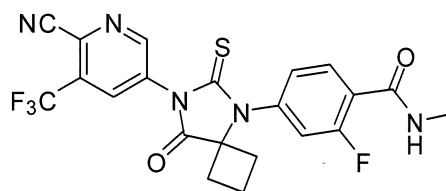
Hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid là hợp chất điều biến thụ thể androgen mà ức chế cả sự chuyển vị nhân AR và sự gắn kết AR với nhân tổ đáp ứng androgen trong ADN. Quan trọng là, và ngược lại với bicalutamit kháng androgen sản sinh lần thứ nhất, không có hoạt tính chất chủ vận nào trong các tế bào ung thư tuyến tiền liệt mà biểu hiện vượt trội các thụ thể androgen. Nó rất thích hợp làm liệu pháp điều trị bệnh riêng rẽ hoặc kết hợp qua toàn bộ phổ của các trạng thái bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được sử dụng để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt ở động vật có vú, trong đó động vật có vú này là động vật chưa quen hóa trị.

Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được sử dụng để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt ở động vật có vú, trong đó động vật có vú này được điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt bằng ít nhất một chất kháng ung thư. Trong một phương án, bệnh ung thư tuyến tiền liệt là bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng hormon. Trong một phương án, bệnh ung thư tuyến tiền liệt là bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng bicalutamit.

Hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, và muối được dụng của nó

“Hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid” đề cập đến hợp chất có cấu trúc sau:



Có thể có rất nhiều muối được dụng khác nhau của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và bao gồm các muối cộng axit, mà được tạo ra bằng cách cho bazơ tự do của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid phản ứng với axit vô cơ hoặc axit hữu cơ. Các dạng muối của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: muối của axit hydrocloric, muối của axit hydrobromic, muối của axit sulfuric, muối của axit phosphoric, muối của axit metaphosphoric, muối của axit axetic, muối của axit propionic, muối của axit hexanoic, muối của axit xyclopentanpropionic, muối của axit glycolic, muối của axit pyruvic, muối của axit lactic, muối của axit malonic, muối của axit succinic, muối của axit malic, muối của axit maleic, muối của axit fumaric, muối của axit trifloaxetic, muối của axit tarttric, muối của axit xitric, muối của axit benzoic, muối của axit 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoic, muối của axit xinnamic, muối của axit mandelic, muối của axit metansulfonic, muối của axit etansulfonic, muối của axit 1,2-etandisulfonic, muối của axit 2-hydroxyetansulfonic, muối của axit benzensulfonic, muối của axit toluensulfonic, muối của axit 2-naphtalensulfonic, muối của axit 4-metylbiyclo-[2.2.2]oct-2-en-1-carboxylic, muối của axit glucoheptonic, muối của axit 3-phenylpropionic, muối của axit trimetylaxetic, muối của axit tertiary butylaxetic bậc ba, muối của axit lauryl sulfuric, muối của axit gluconic, muối của axit glutamic, muối của axit hydroxynaphtoic, muối của axit salixylic, muối của axit stearic, muối của axit muconic, muối của axit butyric, muối của axit phenylaxetic, muối của axit phenylbutyric, muối của axit valproic, và muối tương tự.

Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được sử dụng trong dược phẩm bất kỳ trong số dược phẩm được mô tả ở đây.

Trong một số phương án, muối được dụng của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được sử dụng trong dược phẩm bất kỳ trong số dược phẩm được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “muối được dụng” tham chiếu đến hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid

đề cập đến muối của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, mà không gây ra sự kích thích đáng kể đối với động vật có vú được cho dùng và hầu như không loại bỏ hoạt tính sinh học và các tính chất của hợp chất.

Nên hiểu rằng, tham chiếu đến muối được dùng bao gồm các dạng cộng dung môi (solvat của nó). Solvat của nó chứa lượng dung môi tỷ lệ hoặc không tỷ lệ, và được tạo ra trong quy trình tạo ra hoặc tách sản phẩm với các dung môi được dùng như nước, etanol, metyl tert-butyl ete, isopropanol, axetonitril, heptan, và hợp chất tương tự. Theo một khía cạnh, solvat của nó được tạo ra bằng cách sử dụng, nhưng không chỉ giới hạn ở, (các) dung môi loại 3. Các loại dung môi được xác định trong, ví dụ, Hội thảo quốc tế về điều hòa các yêu cầu kỹ thuật đối với việc đăng ký dược phẩm dùng cho người (ICH), “Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (November 2005). Các hydrat được tạo ra khi các dung môi là nước, hoặc alcoholat được tạo ra khi dung môi là rượu. Trong một phương án, solvat của nó của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc các muối của nó, được điều chế hoặc tạo ra một cách thuận lợi trong các quy trình được mô tả ở đây. Trong các phương án khác, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc các muối của nó, tồn tại ở dạng không được solvat hóa.

Trong các phương án khác nữa, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid hoặc muối được dùng của nó được điều chế ở các dạng khác nhau, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pha vô định hình, dạng được nghiền, và dạng hạt siêu nhỏ.

Hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid vô định hình

Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid là vô định hình. Trong một số phương án, pha vô định hình của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid có giản đồ XRPD thể hiện sự thiếu độ ở dạng tinh thể.

Hợp chất dạng A

Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-

diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng A. Dạng A của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được đặc trưng có:

- (a) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) hầu như giống như giản đồ được thể hiện trên Fig. 1;
- (b) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các đỉnh đặc trưng ở $4,8 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $7,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $14,2 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $16,3 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $20,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta;
- (c) các thông số ô đơn vị hầu như bằng với các thông số sau ở -173°C :

Hệ tinh thể	Hệ trục tọa độ				
Nhóm không gian	$P2(1)2(1)2$	a	$16,3429(3)\text{\AA}$	α	90°
		b	$37,7298(7)\text{\AA}$	β	90°
		c	$7,23410(10)\text{\AA}$	γ	90°
V	$4460,65(13)\text{\AA}^3$				
Z	8				
Dc	$1,446\text{g.cm}^{-1}$				

- (d) hầu như cùng mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) sau bảo quản ở 40°C và 75% RH trong ít nhất 1 tuần;
 - (e) biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt có nhiệt độ bắt đầu nằm trong khoảng từ 108 đến 120°C và đỉnh nằm trong khoảng từ $133-135^\circ\text{C}$;
 - (f) biểu đồ nhiệt DSC hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 19;
 - (g) tính hòa tan trong nước quan sát được là khoảng $0,01\text{mg/mL}$;
- hoặc
- (h) tổ hợp của chúng.

Trong một số phương án, dạng A được đặc trưng có ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu hoặc tất cả bảy tính chất được chọn từ (a) đến (g). Trong một số phương án, dạng A được đặc trưng có các tính chất (a), (b), (c), (d), (e), (f) và (g). Trong một số phương án, dạng A được đặc trưng có tính chất (a), (b), (c), (d), (g) hoặc tổ hợp của chúng. Trong một số phương án, dạng A được đặc trưng có ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn hoặc tất cả năm tính chất được chọn từ (a), (b), (c), (d), và (g). Trong một số phương án, dạng A được đặc trưng có các tính chất (a), (b), (c), (d), và (g).

Trong một số phương án, dạng A được đặc trưng có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) hầu như giống như giản đồ được thể hiện trên Fig. 1. Trong một số phương án, dạng A được

đặc trưng có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các đỉnh đặc trưng ở $4,8 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $7,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $14,2 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $16,3 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $20,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta. Trong một số phương án, dạng A được đặc trưng có hầu như cùng mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) sau bảo quản ở 40°C và 75% RH trong ít nhất 1 tuần.

Trong một số phương án, dạng A được đặc trưng có các thông số ô đơn vị hầu như bằng với các thông số sau ở -173°C :

Hệ tinh thể	Hệ trục tọa độ				
Nhóm không gian	$P2(1)2(1)2$	a	16,3429(3)Å	α	90°
		b	37,7298(7)Å	β	90°
		c	7,23410(10)Å	γ	90°
V	4460,65(13)Å ³				
Z	8				
Dc	1,446g.cm ⁻¹				

Trong một số phương án, dạng A được đặc trưng có biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt có nhiệt độ bắt đầu nằm trong khoảng từ 108 đến 120°C và đỉnh nằm trong khoảng từ 133 - 135°C ;

Trong một số phương án, dạng A được đặc trưng có biểu đồ nhiệt DSC hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 19.

Trong một số phương án, dạng A được đặc trưng có tính hòa tan trong nước quan sát được là khoảng 0,01mg/mL

Trong một số phương án, dạng A thu được từ etanol, tetrahydrofuran (THF), diclometan, axeton, metanol, nitrometan, nước, hỗn hợp THF-nước, hoặc hỗn hợp dioxan-nước. Trong một số phương án, dạng A thu được từ etanol. Trong một số phương án, dạng A được solvat hóa. Trong một số phương án, dạng A là etanol solvat. Trong một số phương án, dạng A không được solvat hóa. Trong một số phương án, dạng A là hydrat. Trong một số phương án, dạng A là hydrat được solvat hóa.

Hợp chất dạng B

Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng B. Dạng B không được solvat hóa. Dạng B của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được đặc trưng có:

- (a) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) hầu như giống như giản đồ được thể hiện trên Fig. 2;
- (b) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các đỉnh đặc trưng ở $12,1\pm0,1^\circ$ 2-Theta, $16,0\pm0,1^\circ$ 2-Theta, $16,7\pm0,1^\circ$ 2-Theta, $20,1\pm0,1^\circ$ 2-Theta, $20,3\pm0,1^\circ$ 2-Theta;
- (c) các thông số ô đơn vị hầu như bằng với các thông số sau ở -173°C :

Hệ tinh thể	Hệ đơn nghiêng				
Nhóm không gian	$P2_1/c$	a	17,7796(4)Å	α	90°
		b	12,9832(3)Å	β	$100,897(2)^\circ$
		c	18,4740(4)Å	γ	90°
V	4187,57(16)Å ³				
Z	8				
Dc	1,515g.cm ⁻¹				

- (d) biểu đồ nhiệt DSC hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 11;
- (e) biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (TGA) hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 11;
- (f) biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 194°C ;
- (g) hầu như cùng mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) sau bảo quản ở 40°C và 75% RH trong ít nhất 1 tuần;
- (h) hầu như cùng mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) sau bảo quản ở 25°C và 92% RH trong 12 ngày;
- (i) tính hòa tan trong nước quan sát được là khoảng 0,004mg/mL;
- hoặc
- (j) tổ hợp của chúng.

Trong một số phương án, dạng B được đặc trưng có ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám hoặc tất cả chín tính chất được chọn từ (a) đến (i).

Trong một số phương án, dạng B được đặc trưng có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) hầu như giống như giản đồ được thể hiện trên Fig. 2. Trong một số phương án, dạng B được đặc trưng có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các đỉnh đặc trưng ở $12,1\pm0,1^\circ$ 2-Theta, $16,0\pm0,1^\circ$ 2-Theta, $16,7\pm0,1^\circ$ 2-Theta, $20,1\pm0,1^\circ$ 2-Theta, $20,3\pm0,1^\circ$ 2-Theta. Trong một số phương án, dạng B được đặc trưng có hầu như cùng mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) sau bảo quản ở 40°C và 75% RH trong ít nhất 1 tuần. Trong một số phương án, dạng B được đặc

trung có hầu như cùng mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) sau bảo quản ở 25°C và 92% RH trong 12 ngày.

Trong một số phương án, dạng B được đặc trưng có các thông số ô đơn vị hầu như bằng với các thông số sau ở -173°C:

rong T	Hệ tinh thể	Hệ đơn nghiêng				
	Nhóm không gian	$P2_1/c$	a	17,7796(4)Å	α	90°
			b	12,9832(3)Å	β	100,897(2)°
			c	18,4740(4)Å	γ	90°
	V	4187,57(16)Å ³				
	Z	8				
	D_c	1,515g.cm ⁻¹				

một số phương án, dạng B được đặc trưng có biểu đồ nhiệt DSC hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 11. Trong một số phương án, dạng B được đặc trưng có biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (TGA) hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 11. Trong một số phương án, dạng B được đặc trưng có biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 194°C.

Trong một số phương án, dạng B được đặc trưng có tính hòa tan trong nước quan sát được là khoảng 0,004mg/mL.

Trong một số phương án, dạng B thu được từ nước, etyl axetat, tert-butyl metyl ete (TBME), toluen, isopropylaxetat, hoặc metyl etyl keton (MEK).

Hợp chất dạng C

Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng C. Dạng C của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được đặc trưng có:

- mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) hầu như giống như giản đồ được thể hiện trên Fig. 3;
- mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các đỉnh đặc trưng ở $4,3 \pm 0,1^\circ$ 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;
- biểu đồ nhiệt DSC hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 12;
- biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (TGA) hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 12;

(e) biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt thứ nhất có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 118°C và đường thu nhiệt thứ hai có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 193°C;

(f) hầu như cùng mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) sau bảo quản ở 40°C và 75% RH trong ít nhất 1 tuần;

hoặc

(g) tổ hợp của chúng.

Trong một số phương án, dạng C được đặc trưng có ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, hoặc tất cả sáu tính chất được chọn từ (a) đến (f).

Trong một số phương án, dạng C được đặc trưng có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) hầu như giống như giản đồ được thể hiện trên Fig. 3. Trong một số phương án, dạng C được đặc trưng có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các đỉnh đặc trưng ở $4,3 \pm 0,1^\circ$ 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. Trong một số phương án, dạng C được đặc trưng có hầu như cùng mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) sau bảo quản ở 40°C và 75% RH trong ít nhất 1 tuần.

Trong một số phương án, dạng C được đặc trưng có biểu đồ nhiệt DSC hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 12. Trong một số phương án, dạng C được đặc trưng có biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (TGA) hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 12. Trong một số phương án, dạng C được đặc trưng có biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt thứ nhất có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 118°C và đường thu nhiệt thứ hai có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 193°C.

Trong một số phương án, dạng C thu được từ isopropanol (IPA), anisol, hoặc hỗn hợp IPA-nước. Trong một số phương án, dạng C được solvat hóa. Trong một số phương án, dạng C là isopropanol solvat.

Hợp chất dạng D

Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng D. Dạng D của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được đặc trưng có:

(a) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) hầu như giống như giản đồ được thể hiện trên Fig. 4;

- (b) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các đỉnh đặc trưng ở $6,3\pm 0,1^\circ$ 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) biểu đồ nhiệt DSC hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 13;
 - (d) biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (TGA) hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 13;
 - (e) biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt thứ nhất có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 122°C và đường thu nhiệt thứ hai có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 192°C ;
 - (f) hầu như cùng mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) sau bảo quản ở 40°C và 75% RH trong ít nhất 1 tuần;
- hoặc
- (g) tổ hợp của chúng.

Trong một số phương án, dạng D được đặc trưng có ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, hoặc tất cả sáu tính chất được chọn từ (a) đến (f).

Trong một số phương án, dạng D được đặc trưng có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) hầu như giống như giản đồ được thể hiện trên Fig. 4. Trong một số phương án, dạng D được đặc trưng có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các đỉnh đặc trưng ở $6,3\pm 0,1^\circ$ 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. Trong một số phương án, dạng D được đặc trưng có hầu như cùng mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) sau bảo quản ở 40°C và 75% RH trong ít nhất 1 tuần.

Trong một số phương án, dạng D được đặc trưng có biểu đồ nhiệt DSC hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 13. Trong một số phương án, dạng D được đặc trưng có biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (TGA) hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 13. Trong một số phương án, dạng D được đặc trưng có biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 122°C . Trong một số phương án, dạng D được đặc trưng có biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt thứ nhất có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 122°C và đường thu nhiệt thứ hai có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 192°C .

Trong một số phương án, dạng D thu được từ tert-butyl methyl ete (TBME). Trong một số phương án, dạng D được solvat hóa. Trong một số phương án, dạng D là solvat của tert-butyl methyl ete (TBME).

Hợp chất dạng E

Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid ở dạng tinh thể. Trong một số

phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng E. Dạng E của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được đặc trưng có:

- (a) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) hầu như giống như giản đồ được thể hiện trên Fig. 5;
- (b) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các đỉnh đặc trưng ở $7,2 \pm 0,1^\circ$ 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) các thông số ô đơn vị hầu như bằng với các thông số sau ở -173°C :

Hệ tinh thể	Hệ trục tọa độ				
Nhóm không gian	$P_{na}2_1$	a	$8,43080(10)\text{\AA}$	α	90°
		b	$17,1685(3)\text{\AA}$	β	90°
		c	$17,4276(3)\text{\AA}$	γ	90°
V	$2522,54(7)\text{\AA}^3$				
Z	4				
D_c	$1,463\text{g.cm}^{-1}$				

- (d) biểu đồ nhiệt DSC hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 14;
 - (e) biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (TGA) hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 14;
 - (f) biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 116°C ;
- hoặc
- (g) tổ hợp của chúng.

Trong một số phương án, dạng E được đặc trưng có ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, hoặc tất cả sáu tính chất được chọn từ (a) đến (f).

Trong một số phương án, dạng E được đặc trưng có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) hầu như giống như giản đồ được thể hiện trên Fig. 5. Trong một số phương án, dạng E được đặc trưng có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các đỉnh đặc trưng ở $7,2 \pm 0,1^\circ$ 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.

Trong một số phương án, dạng E được đặc trưng có các thông số ô đơn vị hầu như bằng với các thông số sau ở -173°C :

Hệ tinh thể	Hệ trục tọa độ				
Nhóm không gian	$P_{na}2_1$	a	8,43080(10)Å	α	90°
		b	17,1685(3)Å	β	90°
		c	17,4276(3)Å	γ	90°
V	2522,54(7)Å ³				
Z	4				
Dc	1,463g.cm ⁻¹				

Trong một số phương án, dạng E được đặc trưng có biểu đồ nhiệt DSC hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 14. Trong một số phương án, dạng E được đặc trưng có biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (TGA) hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 14. Trong một số phương án, dạng E được đặc trưng có biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 116°C.

Trong một số phương án, dạng E thu được từ dimetylsulfoxit. Trong một số phương án, dạng E được solvat hóa. Trong một số phương án, dạng E là dimetylsulfoxit solvat.

Hợp chất dạng F

Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng F. Dạng F của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được đặc trưng có:

- (a) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) hầu như giống như giản đồ được thể hiện trên Fig. 6;
- (b) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các đỉnh đặc trưng ở 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;
- (c) biểu đồ nhiệt DSC hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 15;
- (d) biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (TGA) hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 15;
- (e) biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 113°C;

hoặc

- (f) tổ hợp của chúng.

Trong một số phương án, dạng F được đặc trưng có ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, hoặc tất cả năm tính chất được chọn từ (a) đến (e).

Trong một số phương án, dạng F được đặc trưng có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) hầu như giống như giản đồ được thể hiện trên Fig. 6. Trong một số phương án, dạng F được đặc trưng có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các đỉnh đặc trưng ở $4,6\pm0,1^\circ$ 2-Theta, $6,1\pm0,1^\circ$ 2-Theta, $14,3\pm0,1^\circ$ 2-Theta, $21,6\pm0,1^\circ$ 2-Theta, $22,4\pm0,1^\circ$ 2-Theta, $23,3\pm0,1^\circ$ 2-Theta, $25,5\pm0,1^\circ$ 2-Theta.

Trong một số phương án, dạng F được đặc trưng có biểu đồ nhiệt DSC hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 15. Trong một số phương án, dạng F được đặc trưng có biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (TGA) hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 15. Trong một số phương án, dạng F được đặc trưng có biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 113°C .

Trong một số phương án, dạng F thu được từ hỗn hợp axeton/nước.

Hợp chất dạng G

Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng G. Dạng G của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được đặc trưng có:

- (a) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) hầu như giống như giản đồ được thể hiện trên Fig. 7;
- (b) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các đỉnh đặc trưng ở $7,0\pm0,1^\circ$ 2-Theta, $10,3\pm0,1^\circ$ 2-Theta, $14,1\pm0,1^\circ$ 2-Theta, $15,2\pm0,1^\circ$ 2-Theta, $23,6\pm0,1^\circ$ 2-Theta;
- (c) các thông số ô đơn vị hầu như bằng với các thông số sau ở -173°C :

Hệ tinh thể	Hệ đơn nghiêng				
Nhóm không gian	Cc	<i>a</i>	18,613(2)Å	α	90°
		<i>b</i>	16,9728(14)Å	β	$91,328(8)^\circ$
		<i>c</i>	7,8214(7)Å,	γ	90°
V	2470,2(4)Å ³				
Z	4				
Dc	1,488g.cm ⁻¹				

- (d) biểu đồ nhiệt DSC hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 16;
- (e) biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt thứ nhất có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 101°C và đường thu nhiệt thứ hai có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 190°C;
- (f) hầu như cùng mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) sau bảo quản ở 40°C và 75% RH trong ít nhất 1 tuần;
- hoặc
- (g) tổ hợp của chúng.

Trong một số phương án, dạng G được đặc trưng có ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, hoặc tất cả sáu tính chất được chọn từ (a) đến (f).

Trong một số phương án, dạng G được đặc trưng có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) hầu như giống như giản đồ được thể hiện trên Fig. 7. Trong một số phương án, dạng G được đặc trưng có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các đỉnh đặc trưng ở $7,0 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $10,3 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $14,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $15,2 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $23,6 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta.

Trong một số phương án, dạng G được đặc trưng có các thông số ô đơn vị hầu như bằng với các thông số sau ở -173°C:

Hệ tinh thể	Hệ đơn nghiêng				
Nhóm không gian	Cc	<i>a</i>	18,613(2)Å	α	90°
		<i>b</i>	16,9728(14)Å	β	91,328(8)°
		<i>c</i>	7,8214(7)Å,	γ	90°
V	2470,2(4)Å ³				
Z	4				
Dc	1,488g.cm ⁻¹				

Trong một số phương án, dạng G được đặc trưng có biểu đồ nhiệt DSC hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 16. Trong một số phương án, dạng G được đặc trưng có biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 101°C. Trong một số phương án, dạng G được đặc trưng có biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt thứ nhất có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 101°C và đường thu nhiệt thứ hai có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 190°C.

Trong một số phương án, dạng G được đặc trưng có hầu như cùng mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) sau bảo quản ở 40°C và 75% RH trong ít nhất 1 tuần.

Trong một số phương án, dạng G thu được từ 2-metoxietanol. Trong một số phương án, dạng G được solvat hóa. Trong một số phương án, dạng G là 2-metoxietanol solvat.

Hợp chất dạng H

Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflormetylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflormetylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng H. Dạng H không được solvat hóa. Dạng H của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflormetylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được đặc trưng có:

- (a) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) hầu như giống như giản đồ được thể hiện trên Fig. 8;
- (b) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các đỉnh đặc trưng ở $8,0 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $14,7 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $15,9 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $18,2 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $25,7 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $26,7 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta;
- (c) biểu đồ nhiệt DSC hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 17;
- (d) biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (TGA) hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 17;
- (e) biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt thứ nhất có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 173°C và đường thu nhiệt thứ hai có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 193°C ;
- (f) hầu như cùng mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) sau bảo quản ở 40°C và 75% RH trong ít nhất 1 tuần;

hoặc

- (g) tổ hợp của chúng.

Trong một số phương án, dạng H được đặc trưng có ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, hoặc tất cả sáu tính chất được chọn từ (a) đến (f).

Trong một số phương án, dạng H được đặc trưng có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) hầu như giống như giản đồ được thể hiện trên Fig. 8. Trong một số phương án, dạng H được đặc trưng có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các đỉnh đặc trưng ở $8,0 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $14,7 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $15,9 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $18,2 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $25,7 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $26,7 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta. Trong một số phương án, dạng H được đặc trưng có hầu như cùng mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) sau bảo quản ở 40°C và 75% RH trong ít nhất 1 tuần.

Trong một số phương án, dạng H được đặc trưng có biểu đồ nhiệt DSC hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 17. Trong một số phương án, dạng H được đặc trưng có biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (TGA) hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 17. Trong một số phương án, dạng H được đặc trưng có biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt

thứ nhất có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 173°C và đường thu nhiệt thứ hai có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 193°C.

Trong một số phương án, dạng H thu được từ etyl axetat.

Hợp chất dạng I

Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng I. Dạng I của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được đặc trưng có:

- (a) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) hầu như giống như giản đồ được thể hiện trên Fig. 9;
- (b) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các đỉnh đặc trưng $7,7\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $10,4\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $11,6\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $17,0\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $20,0\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $20,6\pm 0,1^\circ$ 2-Theta;

hoặc

- (c) tổ hợp của chúng.

Trong một số phương án, dạng I được đặc trưng có ít nhất tính chất (a) và tính chất (b).

Trong một số phương án, dạng I được đặc trưng có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) hầu như giống như giản đồ được thể hiện trên Fig. 9. Trong một số phương án, dạng I được đặc trưng có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các đỉnh đặc trưng $7,7\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $10,4\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $11,6\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $17,0\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $20,0\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $20,6\pm 0,1^\circ$ 2-Theta.

Trong một số phương án, dạng I thu được từ dimetylsulfoxit.

Dạng J

Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng J. Dạng J của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được đặc trưng có:

- (a) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) hầu như giống như giản đồ được thể hiện trên Fig. 10;

- (b) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các đỉnh đặc trưng ở $8,6\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $19,3\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $20,8\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $24,3\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $27,6\pm 0,1^\circ$ 2-Theta;
 - (c) biểu đồ nhiệt DSC hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 18;
 - (d) biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (TGA) hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 18;
 - (e) biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt thứ nhất có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 104°C và đường thu nhiệt thứ hai có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 193°C ;
- hoặc
- (f) tổ hợp của chúng.

Trong một số phương án, dạng J được đặc trưng có ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, hoặc tất cả năm tính chất được chọn từ (a) đến (e).

Trong một số phương án, dạng J được đặc trưng có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) hầu như giống như giản đồ được thể hiện trên Fig. 10. Trong một số phương án, dạng J được đặc trưng có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các đỉnh đặc trưng ở $8,6\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $19,3\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $20,8\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $24,3\pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $27,6\pm 0,1^\circ$ 2-Theta.

Trong một số phương án, dạng J được đặc trưng có biểu đồ nhiệt DSC hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 18. Trong một số phương án, dạng J được đặc trưng có biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (TGA) hầu như tương tự với biểu đồ nhiệt nêu trên Fig. 18. Trong một số phương án, dạng J được đặc trưng có biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 104°C . Trong một số phương án, dạng J được đặc trưng có biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt thứ nhất có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 104°C và đường thu nhiệt thứ hai có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 193°C .

Trong một số phương án, dạng J thu được từ hỗn hợp của axeton và nước. Trong một số phương án, dạng J được solvat hóa. Trong một số phương án, dạng J là axeton solvat.

Điều chế các dạng tinh thể

Trong một số phương án, các dạng tinh thể của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được điều chế như được nêu sơ lược trong các ví dụ thực hiện sáng chế. Chú ý rằng, các dung môi, nhiệt độ và các điều kiện phản ứng khác có mặt ở đây có thể khác nhau.

Các dung môi thích hợp

Các chất điều trị bệnh mà có thể được dùng cho động vật có vú, như người, phải được điều chế theo các nguyên tắc điều tiết sau. Các nguyên tắc được điều tiết bởi chính phủ này được đề cập đến là tiêu chuẩn thực hành sản xuất tốt (Good Manufacturing Practice-GMP). GMP chỉ dẫn sơ lược về các mức độ nhiễm bẩn chấp nhận được của các chất điều trị bệnh hoạt tính, như, ví dụ, lượng dung môi còn lại trong thành phẩm. Các dung môi được ưu tiên là các dung môi mà thích hợp để sử dụng trong các điều kiện GMP và nhất quán với các mối lo ngại về an toàn công nghiệp. Các loại dung môi được xác định trong, ví dụ, Hội thảo quốc tế về sự điều tiết các yêu cầu kỹ thuật đối với việc đăng ký dược phẩm dùng cho người (ICH), “Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (11/2005).

Các dung môi được phân loại thành ba loại. Các dung môi loại 1 độc và cần phải tránh. Các dung môi loại 2 là các dung môi được sử dụng một cách hạn chế trong sản xuất chất điều trị bệnh. Các dung môi loại 3 là các dung môi với độc tính thấp và sự nguy hại đối với sức khỏe con người thấp hơn. Dữ liệu đối với các dung môi loại 3 chỉ ra rằng chúng ít độc hơn trong các nghiên cứu chuyên sâu hoặc nghiên cứu ngắn hạn và âm tính trong các nghiên cứu tính gây độc của gen.

Các dung môi loại 1, mà cần phải tránh, bao gồm: benzen; cacbon tetracloerua; 1,2-dicloetan; 1,1-dicloetan; và 1,1,1-tricloetan.

Các ví dụ về các dung môi loại 2 là: axetonitril, clobenzen, cloform, xyclohexan, 1,2-dicloetan, diclometan, 1,2-dimetoxyetan, N,N-dimetylaxetamid, N,N-dimetylformamid, 1,4-dioxan, 2-etoxyetanol, etylenglycol, formamid, hexan, metanol, 2-metoxyetanol, metylbutyl keton, metylxyclohexan, N-metylpyrolidin, nitrometan, pyridin, sulfolan, tetralin, toluen, 1,1,2-tricloetan và xylen.

Các dung môi loại 3, mà có độc tính thấp, bao gồm: axit axetic, axeton, anisol, 1-butanol, 2-butanol, butyl axetat, *tert*-butylmetyl ete (MTBE), cumen, dimetyl sulfoxit, etanol, etyl axetat, etyl ete, etyl format, axit formic, heptan, isobutyl axetat, isopropyl axetat, metyl axetat, 3-metyl-1-butanol, metyletyl keton, metylisobutyl keton, 2-metyl-1-propanol, pentan, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, propyl axetat, và tetrahydrofuran.

Trong một số phương án, các chế phẩm bao gồm hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid bao gồm lượng còn lại của (các) dung môi hữu cơ. Trong một số phương án, các chế phẩm bao gồm hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid bao gồm lượng phát hiện được của (các) dung môi hữu cơ. Trong một số phương án, các chế phẩm bao gồm hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid

bao gồm lượng còn lại của dung môi loại 3. Trong một số phương án, dung môi hữu cơ là dung môi loại 3. Trong một số phương án, dung môi loại 3 được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, axeton, anisol, 1-butanol, 2-butanol, butyl axetat, *tert*-butylmetyl ete, cumen, dimetyl sulfoxit, etanol, etyl axetat, etyl ete, etyl format, axit formic, heptan, isobutyl axetat, isopropyl axetat, metyl axetat, 3-metyl-1-butanol, metyletyl keton, metylisobutyl keton, 2-metyl-1-propanol, pentan, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, propyl axetat, và tetrahydrofuran. Trong một số phương án, dung môi loại 3 là etanol.

Các chế phẩm được mô tả ở đây bao gồm việc sử dụng các dạng tinh thể của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid. Ngoài ra, các dạng tinh thể của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được mô tả ở đây có thể tồn tại ở dạng không được solvat hóa cũng như dạng được solvat hóa với các dung môi được dùng như nước, etanol, và dung môi tương tự.

Các định nghĩa

Thuật ngữ “tá dược được dùng,” như được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập đến các chất, như chất mang, chất pha loãng, chất ổn định, chất phân tán, chất tạo huyền phù, chất tạo độ dày, v.v. mà cho phép xử lý thành phần dược hoạt tính (active pharmaceutical ingredient -API) thành dạng thích hợp để dùng cho động vật có vú. Theo một khía cạnh, động vật có vú là người. Các tá dược được dùng đề cập đến các vật liệu mà hầu như không loại bỏ hoạt tính sinh học được mong muốn hoặc các tính chất được mong muốn của hợp chất (tức là API), và tương đối không độc, tức là, chất này được dùng cho từng cá thể mà không gây ra các tác dụng sinh học không mong muốn hoặc tương tác theo cách có hại với thành phần bất kỳ trong số các thành phần của chế phẩm mà nó được chứa trong đó.

“Thành phần dược hoạt tính” hoặc API đề cập đến hợp chất có hoạt tính sinh học được mong muốn hoặc các tính chất được mong muốn. Trong một số phương án, API là hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid. Trong một số phương án, API là hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể. Trong một số phương án, API có độ tinh khiết lớn hơn 90%, lớn hơn 95%, lớn hơn 96%, lớn hơn 97%, lớn hơn 98%, lớn hơn 98%, hoặc lớn hơn 99%.

Thuật ngữ “dược phẩm” đề cập đến hỗn hợp của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng và/hoặc solvat của nó, với các thành phần hóa học khác, như các chất

mang, chất ổn định, chất pha loãng, chất phân tán, chất tạo huyền phù, chất tạo độ dày, các tá dược, v.v. Dược phẩm này tạo điều kiện cho việc cho động vật có vú dùng hợp chất.

Việc dùng tổ hợp các chất, như dược sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm việc dùng các chất được mô tả trong chế phẩm riêng rẽ hoặc trong liệu pháp điều trị bệnh kết hợp trong đó một hoặc nhiều chất được dùng tách ra khỏi ít nhất một chất khác.

“Lượng phát hiện được” đề cập đến lượng đo được bằng cách sử dụng các phương pháp phân tích tiêu chuẩn (ví dụ, sắc ký ion, phổ khối lượng, NMR, HPLC, sắc ký khí, phân tích nguyên tố, quang phổ IR, quang phổ phát xạ nguyên tử plasma kết hợp cảm điện, USP<231>phương pháp II, v.v.) (ICH guidances, *Q2A Text on Validation of Analytical Procedures* (3/1995) và *Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology* (11/1996)).

Thuật ngữ “chấp nhận được” đối với dược phẩm, chế phẩm hoặc thành phần, như dược sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là không có tác dụng có hại dai dẳng lên sức khỏe chung của đối tượng được điều trị bệnh.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” hoặc “lượng hữu hiệu điều trị bệnh,” như dược sử dụng trong bản mô tả này, đề cập đến lượng chất đủ dùng mà sẽ làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều trị đến một phạm vi nào đó. Kết quả này có thể là làm giảm và/hoặc loại bỏ các dấu hiệu, triệu chứng, hoặc nguyên nhân gây bệnh, hoặc sự thay đổi được mong đợi khác bất kỳ của hệ sinh học. Ví dụ, “lượng hữu hiệu” sử dụng để điều trị bệnh là lượng chế phẩm bao gồm hợp chất như dược bộc lộ trong bản mô tả này được yêu cầu tạo ra sự giảm đáng kể về mặt lâm sàng trong các triệu chứng bệnh. Thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị bệnh” bao gồm, ví dụ, lượng hữu hiệu phòng ngừa bệnh. Lượng hữu hiệu này được chọn dựa trên bệnh nhân cụ thể và mức độ của bệnh. Nên hiểu rằng, “lượng tác dụng” hoặc “lượng hữu hiệu điều trị bệnh” thay đổi từ đối tượng này sang đối tượng khác, do sự thay đổi về sự trao đổi của dược chất, tuổi tác, cân nặng, tình trạng chung của đối tượng, tình trạng bệnh được điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh được điều trị, và sự phán đoán của bác sĩ khám. Trong một phương án, lượng “hữu hiệu” thích hợp trong trường hợp riêng rẽ bất kỳ được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật, như nghiên cứu sự gia tăng liều.

Thuật ngữ “tăng cường” như dược sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là làm tăng hoặc kéo dài hiệu lực hoặc khoảng thời gian tác dụng mong muốn. Do đó, đối với việc tăng cường tác dụng của các chất điều trị bệnh, thuật ngữ “tăng cường” đề cập đến khả năng làm tăng hoặc kéo dài, hiệu lực hoặc khoảng thời gian, tác dụng của các chất điều trị bệnh khác lên hệ thống. “Lượng hữu hiệu tăng cường” như dược sử dụng trong bản mô tả này, đề cập

đến lượng thích hợp để tăng cường tác dụng của chất điều trị bệnh khác trong hệ được mong muốn.

Thuật ngữ “bộ dụng cụ” và “vật dụng sản xuất” được sử dụng như là các từ đồng nghĩa.

Thuật ngữ “điều biến” như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là tương tác với đích trực tiếp hoặc gián tiếp sao cho để thay đổi hoạt tính của đích, bao gồm, chỉ làm ví dụ, để tăng cường hoạt tính của đích, để ức chế hoạt tính của đích, để giới hạn hoạt tính của đích, hoặc để kéo dài hoạt tính của đích.

Thuật ngữ “chất điều biến” như được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập đến phân tử tương tác với đích trực tiếp hoặc gián tiếp. Các tương tác này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các tương tác của chất chủ vận, chất chủ vận một phần, chất chủ vận nghịch đảo, chất đối kháng, chất suy biến, chất điều biến lưu thông AR, chất ức chế gắn kết ADN AR. Trong một số phương án, chất điều biến là chất đối kháng. Trong một số phương án, chất điều biến là chất chủ vận nghịch đảo, chất đối kháng, chất suy biến, chất điều biến lưu thông AR và/hoặc chất ức chế gắn kết ADN.

Thuật ngữ “chất đối kháng” như được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập đến chất phân tử nhỏ mà gắn kết với thụ thể hormon có nhân và sau đó làm giảm hoạt tính phiên mã được cảm ứng bằng chất chủ vận của thụ thể hormone có nhân.

Thuật ngữ “chất chủ vận” như được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập đến chất phân tử nhỏ mà gắn kết với thụ thể hormon có nhân và sau đó làm tăng hoạt tính phiên mã của thụ thể hormon có nhân khi không có chất chủ vận đã được biết đến.

Thuật ngữ “chất chủ vận nghịch đảo” như được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập đến chất phân tử nhỏ mà gắn kết với thụ thể hormon có nhân và sau đó làm giảm mức độ cơ sở của hoạt tính phiên mã của thụ thể hormon có nhân mà có mặt khi không có chất chủ vận đã được biết đến.

Thuật ngữ “chất suy biến” như được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập đến chất phân tử nhỏ mà gắn kết với thụ thể hormon có nhân và sau đó hạ thấp mức protein ở trạng thái ổn định của thụ thể này.

Thuật ngữ “chất điều biến lưu thông AR” như được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập đến chất phân tử nhỏ mà gắn với thụ thể hormon có nhân và sau đó thay đổi vị trí dưới tế bào thông thường của thụ thể, từ đó cản trở chức năng và việc tạo tín hiệu của nó.

Thuật ngữ “chất ức chế gắn kết ADN” như được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập đến chất phân tử nhỏ mà gắn kết với thụ thể hormon có nhân và sau đó ngăn chặn sự gắn kết ADN của thụ thể, từ đó cản trở chức năng và việc tạo tín hiệu của nó.

“Chọn lọc” đối với các thụ thể androgen có nghĩa là hợp chất gắn kết một cách ưu tiên với các thụ thể androgen kháng các thụ thể có nhân khác. Trong một số phương án, hợp chất điều biến thụ thể androgen chọn lọc gắn kết một cách ưu tiên với các thụ thể androgen và thể hiện một chút ái lực, nếu có, với các thụ thể nhân khác.

Thuật ngữ “ung thư” như được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến sự sinh trưởng bất thường của tế bào mà có xu hướng sinh trưởng theo cách không kiểm soát được và, trong một số trường hợp, dẫn đến di căn (lan rộng ra).

Thuật ngữ “đối tượng” hoặc “bệnh nhân” là các động vật có vú. Theo một khía cạnh, động vật có vú này là người. Theo một khía cạnh khác, động vật có vú là động vật linh trưởng không phải người như tinh tinh, và các loài vượn khác và các loài khỉ. Theo một khía cạnh, động vật có vú là vật nuôi trong nông trại như gia súc, ngựa, cừu, dê, hoặc lợn. Theo một khía cạnh, động vật có vú là vật nuôi trong nhà như chó, mèo, hoặc chuột. Theo một khía cạnh, động vật có vú là động vật thí nghiệm, bao gồm các loài gặm nhấm, như chuột, chuột nhắt và chuột lang, và loài gặm nhấm tương tự.

Thuật ngữ “điều trị bệnh” như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm loại bỏ, làm dịu hoặc cải thiện ít nhất một triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh, ngăn ngừa các triệu chứng phát sinh, ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh, ví dụ, ngăn chặn sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh, làm giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh, gây ra sự giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh, giảm tình trạng gây ra do bệnh hoặc tình trạng bệnh, hoặc dừng các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh theo cách phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh.

Dược phẩm/chế phẩm

Dược phẩm được bào chế theo cách thông thường bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý bao gồm các tá dược và các chất bổ trợ mà tạo điều kiện xử lý các hợp chất hoạt tính thành các chế phẩm được sử dụng về mặt dược lý. Các kỹ thuật, chất mang, và các tá dược thích hợp bao gồm các kỹ thuật, chất mang và các tá dược được phát hiện trong, ví dụ, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; và *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott

Williams & Wilkins 1999), toàn bộ nội dung của chúng được đưa vào bản mô tả bằng cách viện dẫn.

Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể được phối chế để cho động vật có vú dùng qua đường miệng. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể được phối chế thành dạng liều dùng qua đường miệng. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể được phối chế thành dạng liều rắn dùng qua đường miệng. Trong một số phương án, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể được phối chế thành viên nén, bột, viên tròn, viên nang, và dạng tương tự, để cho động vật có vú dùng qua đường miệng.

Dược phẩm được dự tính cung cấp lượng hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid hữu hiệu điều trị bệnh có thể dùng, ví dụ, 1 lần/ngày, 2 lần/ngày, ba lần/ngày, v.v.. Theo một khía cạnh, dược phẩm cung cấp lượng hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid hữu hiệu có thể phân liều 1 lần/ngày.

Liều lượng

Trong một số phương án, lượng hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong dược phẩm là nằm trong khoảng từ 0,3mg đến 1,5g/liều, nằm trong khoảng từ 0,3mg đến 1g/liều, nằm trong khoảng từ 1mg đến 1g/liều.

Trong một phương án, lượng hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong dược phẩm là khoảng 1mg/liều, khoảng 5mg/liều, khoảng 10mg/liều, khoảng 15mg/liều, khoảng 30mg/liều, khoảng 45mg/liều, khoảng 60mg/liều, khoảng 100mg/liều, khoảng 150mg/liều, khoảng 200mg/liều, khoảng 300mg/liều, khoảng 400mg/liều, khoảng 500mg/liều, khoảng 600mg/liều, hoặc khoảng 1000mg/liều. Trong một số phương án, lượng hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong dược phẩm là khoảng 30mg/liều. Trong một số phương án khác, lượng hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong dược phẩm là khoảng 60mg/liều.

Nói chung, các liều được dùng để điều trị bệnh cho người lớn thường nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 5000mg/ngày. Theo một khía cạnh, các liều được dùng để điều trị bệnh cho người lớn nằm trong khoảng từ 1mg đến 1000mg/ngày. Trong một số phương án, các liều được dùng để điều trị bệnh cho người lớn là khoảng 240mg/ngày. Trong một phương án, liều được mong muốn thường có mặt trong liều duy nhất hoặc các liều chia nhỏ được dùng đồng thời (hoặc trong một khoảng thời gian ngắn) hoặc ở các khoảng cách thích hợp, ví dụ như hai, ba, bốn hoặc các liều nhỏ hơn/ngày.

Trong một phương án, các liều hằng ngày thích hợp đối với hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20mg/kg trên mỗi trọng lượng cơ thể. Trong các phương án khác, liều hằng ngày hoặc lượng hoạt tính trong dạng liều là thấp hơn hoặc cao hơn so với các khoảng được chỉ ra trong bản mô tả này.

Phương pháp phân liều và chế độ điều trị bệnh

Trong một phương án, dược phẩm chứa hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được mô tả ở đây được dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh. Trong các ứng dụng điều trị bệnh, các chế phẩm được dùng cho bệnh nhân đã mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh, với lượng đủ để cứu chữa hoặc ít nhất là ngăn chặn một phần ít nhất một trong số các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh. Trong một số phương án, lượng hữu hiệu để sử dụng này phụ thuộc vào tính nghiêm trọng và tiến trình của bệnh hoặc tình trạng bệnh, liệu pháp điều trị bệnh trước đó, tình trạng sức khỏe của bệnh nhân, cân nặng, và phản ứng với thuốc, và/hoặc sự phán đoán của bác sĩ điều trị.

Trong các ứng dụng phòng ngừa, các chế phẩm chứa hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được mô tả ở đây được dùng cho bệnh nhân dễ mắc hoặc nếu không thì có nguy cơ mắc bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh cụ thể. Lượng như vậy được xác định là “lượng hoặc liều hữu hiệu phòng ngừa bệnh.” Khi sử dụng như vậy, các lượng rõ ràng cũng phụ thuộc vào tình trạng sức khỏe của bệnh nhân, cân nặng, và yếu tố tương tự. Khi bệnh nhân dùng, các lượng hữu hiệu để dùng này phụ thuộc vào tính nghiêm trọng và tiến trình của rối loạn hoặc tình trạng bệnh, liệu pháp điều trị bệnh trước đó, tình trạng sức khỏe của bệnh nhân và phản ứng với thuốc, và sự phán đoán của bác sĩ điều trị.

Trong một số phương án, việc dùng hợp chất, các chế phẩm hoặc liệu pháp điều trị bệnh như được mô tả ở đây bao gồm việc dùng thường xuyên. Trong một số phương án, việc dùng thường xuyên bao gồm dùng trong một khoảng thời gian kéo dài, bao gồm, ví dụ, cả đời

bệnh nhân để cải thiện hoặc nếu không thì kiểm soát hoặc hạn chế các triệu chứng bệnh hoặc tình trạng bệnh của bệnh nhân. Trong một số phương án, việc dùng thường xuyên bao gồm dùng hằng ngày.

Trong một số phương án, việc dùng hợp chất, các chế phẩm hoặc liệu pháp điều trị bệnh được mô tả ở đây được đưa ra liên tục. Trong các phương án được thay thế, liều thuốc được dùng được giảm tạm thời hoặc dừng tạm thời trong một khoảng thời gian nhất định (*tức là*, “đợt nghỉ thuốc”). Khoảng thời gian của đợt nghỉ thuốc này thay đổi từ 2 ngày đến 1 năm, bao gồm, chỉ làm ví dụ, 2 ngày, 3 ngày, 4 ngày, 5 ngày, 6 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 12 ngày, 15 ngày, 20 ngày, 28 ngày, 35 ngày, 50 ngày, 70 ngày, 100 ngày, 120 ngày, 150 ngày, 180 ngày, 200 ngày, 250 ngày, 280 ngày, 300 ngày, 320 ngày, 350 ngày, và 365 ngày. Sự giảm liều trong đợt nghỉ thuốc là nằm trong khoảng từ 10% đến 100%, bao gồm, chỉ làm ví dụ, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, và 100%.

Một khi xuất hiện sự cải thiện về các tình trạng bệnh của bệnh nhân, liệu duy trì được dùng nếu cần thiết. Sau đó, trong các phương án cụ thể, liều hoặc tần xuất dùng, hoặc cả hai, được làm giảm, làm chức năng của các triệu chứng, đến mức mà duy trì bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được cải thiện. Tuy nhiên, trong một số phương án, bệnh nhân yêu cầu điều trị ngắt quãng trên cơ sở dài hạn khi xuất hiện lại triệu chứng bất kỳ.

Lượng chất cho trước tương ứng với lượng này thay đổi phụ thuộc vào các yếu tố như hợp chất cụ thể, tình trạng bệnh và tính nghiêm trọng của nó, đặc điểm nhận dạng (ví dụ, cân nặng, giới tính) của đối tượng hoặc vật chủ cần được điều trị, tuy nhiên, có thể được xác định theo các trường hợp cụ thể xung quanh trường hợp này, bao gồm, ví dụ, chất đặc hiệu được dùng, đường dùng, tình trạng bệnh được điều trị, và đối tượng hoặc vật chủ được điều trị.

Tổ hợp điều trị bệnh

Trong một số ví dụ, thích hợp dùng hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid kết hợp với chất điều trị bệnh khác.

Trong một phương án, các chế phẩm được mô tả ở đây cũng được sử dụng kết hợp với các chất phản ứng điều trị bệnh khác mà được chọn dựa vào sự hữu dụng cụ thể của nó chống lại tình trạng bệnh được điều trị. Nói chung, các chế phẩm được mô tả ở đây và, trong các phương án mà liệu pháp điều trị bệnh kết hợp được sử dụng, các chất khác phải không được dùng trong cùng được phẩm, và, là do các đặc tính lý và hóa khác nhau, được dùng bởi các đường khác nhau. Trong một phương án, việc dùng ban đầu được thực hiện theo các phác đồ

được thiết lập, và sau đó, dựa trên các tác dụng quan sát được, liều, kiểu dùng và số lần dùng, còn được thay đổi.

Trong các phương án khác nhau, các hợp chất được dùng cùng lúc (ví dụ, đồng thời, hầu như đồng thời hoặc trong cùng phác đồ điều trị bệnh) hoặc theo thứ tự, phụ thuộc vào bản chất của bệnh, tình trạng của bệnh nhân, và lựa chọn thực tế các hợp chất được sử dụng. Trong một số phương án, việc xác định trình tự dùng, và số lần dùng lặp lại của mỗi chất điều trị bệnh trong phác đồ điều trị bệnh, dựa trên sự đánh giá bệnh được điều trị và tình trạng của bệnh nhân.

Đối với các liệu pháp điều trị bệnh kết hợp được mô tả ở đây, liều của các hợp chất cùng được dùng thay đổi phụ thuộc vào dạng đồng được chất được sử dụng, dược chất đặc hiệu được sử dụng, bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều trị và v.v..

Từng hợp chất của tổ hợp này được dùng theo thứ tự hoặc đồng thời trong dược phẩm riêng rẽ hoặc kết hợp. Trong một phương án, từng hợp chất này được dùng đồng thời trong dược phẩm kết hợp. Các liều thích hợp của các chất điều trị bệnh đã được biết sẽ được hiểu bởi các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Các tổ hợp được đề cập ở đây có mặt một cách thuận tiện để sử dụng dưới dạng dược phẩm cùng với (các) chất pha loãng hoặc (các) chất mang được dùng.

Bộ dụng cụ/vật dụng sản xuất

Để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh hữu dụng được mô tả ở đây, các bộ dụng cụ/vật dụng sản xuất cũng được mô tả ở đây. Các bộ dụng cụ này bao gồm chất mang, bao gói, hoặc vật chứa mà tùy ý được chia thành ngăn để chứa một hoặc nhiều liều dược phẩm chứa hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid để sử dụng trong phương pháp được mô tả ở đây. Các bộ dụng cụ được đề cập ở đây chứa các vật liệu bao gói. Các vật liệu bao gói này dùng để bao gói dược phẩm chứa, nhưng không chỉ giới hạn ở dược phẩm được mô tả trong, ví dụ, Patent Mỹ số 5323907. Các ví dụ về các vật liệu bao gói dược phẩm chứa, nhưng không chỉ giới hạn ở, bao bì xộp, chai, ống, túi, vật chứa, chai, và vật liệu bao gói bất kỳ thích hợp đối với dược phẩm được chọn và kiểu dùng và điều trị bệnh được nhằm đến. Hàng loạt dược phẩm của hợp chất và chế phẩm được đề cập ở đây được cân nhắc làm các cách điều trị bệnh khác nhau đối với bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh bất kỳ mà có lợi bởi cách điều trị bằng chất đối kháng AR.

Ví dụ, (các) vật chứa bao gồm hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dùng của

nó, tùy ý trong chế phẩm hoặc kết hợp với chất khác như được bộc lộ trong bản mô tả này. Các bộ dụng cụ này tùy ý bao gồm phần mô tả nhận diện hoặc nhãn mác hoặc hướng dẫn liên quan đến việc sử dụng chúng trong các phương pháp được mô tả ở đây.

Bộ dụng cụ này cụ thể là bao gồm các nhãn mác liệt kê các thành phần và/hoặc hướng dẫn sử dụng, và bao gói có các hướng dẫn sử dụng này. Bộ hướng dẫn sử dụng cũng được bao gồm một cách cụ thể.

Trong một phương án, nhãn mác ở trên hoặc kết hợp với vật chứa. Trong một phương án, nhãn mác ở trên vật chứa khi các chữ, số hoặc ký tự khác tạo ra nhãn mác được gắn, đúc hoặc khắc vào chính vật chứa; nhãn mác này được kết hợp với vật chứa khi nó có mặt trong chất chứa hoặc chất mang mà cũng giữ vật chứa, ví dụ, như là chèn bao gói. Trong một phương án, nhãn mác được sử dụng để chỉ ra rằng các thành phần được sử dụng cho ứng dụng điều trị bệnh đặc hiệu. Nhãn mác này cũng chỉ ra hướng sử dụng các thành phần, như trong các phương pháp được mô tả ở đây.

Trong một số phương án, dược phẩm có mặt trong bao bì hoặc thiết bị đóng gói mà chứa một hoặc nhiều dạng liều đơn vị chứa hợp chất được đề cập ở đây. Bao bì, ví dụ, chứa lá kim loại hoặc chất dẻo, như bao bì xộp. Trong một phương án, bao bì hoặc thiết bị đóng gói đi kèm với các hướng dẫn sử dụng. Trong một phương án, bao bì hoặc thiết bị đóng gói cũng đi kèm với ghi chú được kết hợp với vật chứa ở dạng được quy định bởi cơ quan chính phủ điều tiết việc sản xuất, sử dụng, hoặc buôn bán dược phẩm, mà ghi chú này là phê duyệt của cơ quan chính phủ về dạng dược chất dùng cho người hoặc động vật. Ghi chú này, ví dụ, là việc dán nhãn được phê duyệt bởi cơ quan thực phẩm và dược chất về đơn thuốc của Mỹ hoặc phụ lục sản phẩm được chấp nhận. Trong một phương án, các chế phẩm chứa hợp chất được mô tả ở đây được phối chế trong chất mang được thích hợp cũng được điều chế, đặt trong vật chứa thích hợp, và dán nhãn để điều trị tình trạng bệnh được chỉ định.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các thành phần, chế phẩm, quy trình và quy trình thực hiện các phương pháp sau được bộc lộ ở đây tương ứng với các thành phần, chế phẩm, quy trình và quy trình thực hiện các phương pháp được mô tả trên đây. Các quy trình dưới đây mô tả với phương án minh họa cụ thể, không giới hạn về các chế phẩm bao gồm hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dùng và/hoặc solvat của nó, và lược sử dụng động học và các tác dụng dược lực học của nó. Chỉ làm ví dụ, hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid tùy ý được điều chế như được nêu sơ lược trong đơn patent Mỹ 12/294881, đơn patent Mỹ 12/450423 hoặc như được nêu sơ lược ở đây.

Ví dụ 1: Điều chế các dạng tinh thể của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid

Dạng A

Bổ sung 2 phần thể tích etanol vào hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid vô định hình (180mg). Sau 6 ngày, lọc vật liệu này. Đặt mẫu trong lò ở nhiệt độ 35°C và áp suất khoảng 40mbar trong một giờ. Vật liệu đã được tách ra này thể hiện là etanol solvat bởi phép phân tích TGA, DSC, GVS và ¹H NMR. Trong các điều kiện bắt buộc (60°C ở < 20mm Hg trong 8 ngày), dạng A mất etanol, giản đồ XRPD của vật liệu này vẫn giữ nguyên.

Theo một cách khác, bổ sung THF (1 phần thể tích), DCM (1 phần thể tích), axeton (1 phần thể tích), etanol (1 phần thể tích), metanol (1 phần thể tích), nitrometan (1 phần thể tích), nước (1 phần thể tích + hòa tan bằng sóng siêu âm), hỗn hợp THF-nước (1 phần thể tích), hoặc hỗn hợp dioxan-nước (1 phần thể tích) vào khoảng 65mg hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid vô định hình. Bổ sung lượng dung môi nhỏ nhất vào chỉ để làm ướt vật liệu này (rõ ràng, điều này có nghĩa là làm mềm dạng rắn vô định hình, được đề cập đến là sự lắng xuống). Để các mẫu trong các lọ có vít đậy ở môi trường xung quanh trong 3 ngày. Nói lỏng các nắp ở trên mẫu mà không thể hiện sự kết tủa để cho phép quy trình bay hơi chậm của dung môi. Sau một ngày, đặt các mẫu này trong buồng nuôi, mà nhiệt độ của nó được thay đổi giữa nhiệt độ trong phòng và 50°C mỗi 4 giờ. Tách vật liệu rắn này. Các nghiên cứu XRD tinh thể đơn của hợp chất dạng A (thu được từ metanol) xác nhận rằng dạng A là dạng tinh thể bị làm rối loạn, solvat hóa, hydrat hóa và do đó tượng trưng cho nhóm các solvat đẳng cấu.

Dạng B

Bổ sung 10 phần thể tích nước vào hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể (dạng A; 500mg). Khuấy hỗn hợp thu được trong 18 giờ ở nhiệt độ 55°C. Làm mát chất rắn đến nhiệt độ trong phòng. Lọc mẫu và rửa bằng cách sử dụng 5 phần thể tích nước. Làm khô chất rắn này trong lò ở nhiệt độ 40°C và áp suất khoảng 55mbar trong 24 giờ.

Theo một cách khác, bổ sung 5 phần thể tích etyl axetat vào hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid vô định hình (250mg) và đặt dung dịch thu được trong buồng nuôi (thay đổi giữa nhiệt độ trong phòng và 50°C mỗi 4 giờ) trong 5 ngày. Không thu hồi được chất rắn nào và bổ sung một số chất phụ gia hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-

diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid vô định hình cho đến khi xuất hiện một số kết tủa. Để dung dịch ở nhiệt độ trong phòng để cho phép dung dịch bay hơi chậm. Sau 6 ngày, lọc chất rắn và làm khô trong lò ở nhiệt độ 35°C và áp suất khoảng 40mbar trong một giờ.

Trong một phương án khác, chuyển khoảng 10mg hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể (dạng A) vào lọ HPLC. Điều chế dung dịch bằng cách bổ sung dần dần TBME (400 µL) hoặc toluen (800 µL) vào vật liệu này. Sau mỗi đợt bổ sung 200µl liên tiếp, lắc lọ ở nhiệt độ 50°C để giúp hòa tan. Mỗi khi thu được dung dịch trong, để lọ ở nhiệt độ trong phòng với vách ngăn được xuyên qua bằng kim để cho phép dung môi bay hơi chậm. Sau 2 tuần, thu được các tinh thể dạng khối từ toluen và đưa vào nhiễu xạ tia X tinh thể đơn (single crystal X ray diffraction-SCXRD) (xem Ví dụ 4). Gỡ cấu trúc tinh thể và dạng này được phát hiện ra là dạng tinh thể không được solvat hóa (Dạng B).

Trong một phương án khác nữa, bổ sung toluen (2 phần thể tích), isopropylaxetat (2 phần thể tích) hoặc MEK (1 phần thể tích) vào khoảng 65mg hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid vô định hình. Bổ sung lượng dung môi nhỏ nhất vào chỉ để làm ướt vật liệu này (rõ ràng điều này có nghĩa là làm mềm dạng rắn vô định hình, được đề cập đến là sự lắng xuống). Để các mẫu trong các lọ có vít đậy ở môi trường xung quanh trong 3 ngày. Nới lỏng các nắp trên mẫu mà không thể hiện sự kết tủa để cho phép dung môi bay hơi chậm. Sau một ngày, đặt các mẫu này trong buồng nuôi, nhiệt độ của nó được thay đổi giữa nhiệt độ trong phòng và 50°C mỗi 4 giờ. Tách vật liệu rắn này ra.

Dạng C

Bổ sung 4 phần thể tích isopropanol vào hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid vô định hình (160mg). Sau 6 ngày, lọc vật liệu này. Đặt mẫu trong lò ở nhiệt độ 35°C và áp suất khoảng 40mbar trong một giờ.

Theo một cách khác, bổ sung anisol (2 phần thể tích), IPA (1 phần thể tích) hoặc hỗn hợp IPA-nước (1 phần thể tích) vào khoảng 65mg hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid vô định hình. Bổ sung lượng dung môi nhỏ nhất vào chỉ để làm ướt vật liệu này (rõ ràng điều này có nghĩa là làm mềm dạng rắn vô định hình, được đề cập đến là sự lắng xuống). Để các mẫu trong các lọ có vít đậy ở môi trường xung quanh trong 3 ngày. Nới lỏng các nắp trên mẫu mà không thể hiện sự kết tủa để cho phép dung môi bay hơi chậm. Sau một ngày, đặt các mẫu

này trong buồng nuôi, nhiệt độ của nó được thay đổi giữa nhiệt độ trong phòng và 50°C mỗi 4 giờ. Tách vật liệu rắn này ra.

Dạng D

Bổ sung 5 phần thể tích MTBE vào hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid vô định hình (200mg) và đặt hỗn hợp thu được trong buồng nuôi (thay đổi giữa nhiệt độ trong phòng và 50°C mỗi 4 giờ) trong 5 ngày. Lọc chất rắn thu được và làm khô trong lò ở 35°C và áp suất khoảng 40mbar trong một giờ.

Theo một cách khác, bổ sung MTBE (2 phần thể tích) vào khoảng 65mg hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid vô định hình. Bổ sung lượng dung môi nhỏ nhất vào chỉ để làm ướt vật liệu này (rõ ràng điều này có nghĩa là làm mềm dạng rắn vô định hình, được đề cập đến là sự lắng xuống). Để mẫu trong lọ có vít đậy ở môi trường xung quanh trong 3 ngày. Nếu mẫu không thể hiện sự kết tủa, nói lỏng nắp để cho phép dung môi bay hơi chậm. Sau một ngày, đặt mẫu này trong buồng nuôi, nhiệt độ của nó được thay đổi giữa nhiệt độ trong phòng và 50°C mỗi 4 giờ. Tách vật liệu rắn này ra.

Dạng E

Bổ sung DMSO (1 phần thể tích) vào khoảng 65mg hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid vô định hình. Bổ sung lượng dung môi nhỏ nhất vào chỉ để làm ướt vật liệu này (rõ ràng điều này có nghĩa là làm mềm dạng rắn vô định hình, được đề cập đến là sự lắng xuống). Để mẫu trong lọ có vít đậy ở môi trường xung quanh trong 3 ngày. Nếu mẫu không thể hiện sự kết tủa, nói lỏng nắp để cho phép dung môi bay hơi chậm. Sau một ngày, đặt mẫu này trong buồng nuôi, nhiệt độ của nó được thay đổi giữa nhiệt độ trong phòng và 50°C mỗi 4 giờ. Tách vật liệu rắn này ra.

Dạng F

Bổ sung hỗn hợp axeton/nước (1 phần thể tích) vào khoảng 65mg hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid vô định hình. Bổ sung lượng dung môi nhỏ nhất vào chỉ để làm ướt vật liệu này (rõ ràng điều này có nghĩa là làm mềm dạng rắn vô định hình, được đề cập đến là sự lắng xuống). Để mẫu trong lọ có vít đậy ở môi trường xung quanh trong 3 ngày. Nếu mẫu không thể hiện sự kết tủa, nói lỏng nắp để cho phép dung môi bay hơi chậm. Sau một ngày, đặt mẫu

này trong buồng nuôi, nhiệt độ của nó được thay đổi giữa nhiệt độ trong phòng và 50°C mỗi 4 giờ. Tách vật liệu rắn này ra.

Trong môi trường xung quanh, trong vòng một tháng, dạng F chuyển thành dạng A.

Dạng G

Bổ sung 4 phần thể tích 2-metoxyetanol vào hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid vô định hình (160mg). Sau 6 ngày, lọc vật liệu này. Đặt chất rắn ở trong lò ở nhiệt độ 35 °C và áp suất khoảng 40mbar trong một giờ.

Theo một cách khác, bổ sung 2-metoxyetanol (1 phần thể tích) vào khoảng 65mg hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid vô định hình. Bổ sung lượng dung môi nhỏ nhất vào chỉ để làm ướt vật liệu này (rõ ràng điều này có nghĩa là làm mềm dạng rắn vô định hình, được đề cập đến là sự lắng xuống). Để mẫu trong lọ có vít đậy ở môi trường xung quanh trong 3 ngày. Nếu mẫu không thể hiện sự kết tủa, nói lỏng nắp để cho phép dung môi bay hơi chậm. Sau một ngày, đặt mẫu này trong buồng nuôi, nhiệt độ của nó được thay đổi giữa nhiệt độ trong phòng và 50°C mỗi 4 giờ. Tách vật liệu rắn này ra.

Dạng H

Bổ sung etyl axetat (2 phần thể tích) vào khoảng 65mg hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid vô định hình. Bổ sung lượng dung môi nhỏ nhất vào chỉ để làm ướt vật liệu này (rõ ràng điều này có nghĩa là làm mềm dạng rắn vô định hình, được đề cập đến là sự lắng xuống). Để mẫu trong lọ có vít đậy ở môi trường xung quanh trong 3 ngày. Nếu mẫu không thể hiện sự kết tủa, nói lỏng nắp để cho phép dung môi bay hơi chậm. Sau một ngày, đặt các mẫu này trong buồng nuôi, nhiệt độ của nó được thay đổi giữa nhiệt độ trong phòng và 50°C mỗi 4 giờ. Tách vật liệu rắn này ra.

Dạng I

Bổ sung 2 phần thể tích DMSO vào hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid vô định hình (150mg). Sau 6 ngày, thu được hai viên vật liệu này – một viên có màu vàng và viên còn lại có màu trắng. Vật liệu có màu vàng là dạng E và vật liệu có màu trắng thể hiện XRPD mới. Vật liệu có màu trắng được coi là dạng I.

Dạng J

Bổ sung 1,9 phần thể tích axeton và 0,1 phần thể tích nước vào hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-

metylbenzamid vô định hình (200mg). Để lỏng nắp và sau 6 ngày, vật liệu này được phát hiện ra là khô hoàn toàn. Vật liệu thu được được coi là dạng J.

Ví dụ 2: Điều chế hợp chất 4-[7-(6-cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metylbenzamid vô định hình

Bổ sung 10 phần thể tích diclofenac vào hợp chất 4-[7-(6-cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể sau đó là hòa tan bằng sóng siêu âm ở nhiệt độ 48°C để tạo ra dung dịch trong. Làm bay hơi xoay dung dịch thu được trong một giờ dẫn đến hoàn thành sự vô định hình của vật liệu (như được kiểm nghiệm bởi phép phân tích XRPD).

Ví dụ 3: Nhiễu xạ bột tia X (X-Ray Powder Diffraction-XRPD)

Thu thập các mẫu nhiễu xạ bột tia X trên máy đo nhiễu xạ Bruker AXS C2 GADDS hoặc Bruker AXS D8 Advance.

Bruker AXS C2 GADDS

Thu thập các mẫu nhiễu xạ bột tia X trên máy đo nhiễu xạ Bruker AXS C2 GADDS bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α (40kV, 40mA), giai đoạn XYZ tự động hóa, kính hiển vi video có laser để định vị mẫu tự động và máy dò diện tích 2 chiều HiStar. Các thấu kính tia X bao gồm gương nhiều lớp Göbel được ghép cặp với ống chuẩn trực có lỗ chốt là 0,3mm. Sự phân kỳ chùm, tức là cỡ hữu dụng của chùm tia X trên mẫu, là khoảng 4mm. Sử dụng dạng quét liên tục θ - θ với khoảng cách mẫu – máy dò tìm là 20cm mà tạo ra khoảng hữu dụng 2 θ nằm trong khoảng từ 3,2° đến 29,7°. Mẫu cụ thể được cho tiếp xúc với chùm tia X trong 120 giây. Phần mềm được sử dụng để thu thập dữ liệu là GADDS đối với WNT 4.1.16 và dữ liệu được phân tích và thể hiện bằng cách sử dụng Diffraction Plus EVA v 9.0.0.2 hoặc v 13.0.0.2.

Điều chế các mẫu hoạt động trong môi trường xung quanh làm các tấm mẫu phẳng bằng cách sử dụng bột như là được chứa mà không nghiền. Ép nhẹ khoảng 1-2mg mẫu trên khe trượt bằng thủy tinh để thu được bề mặt phẳng.

Lắp các mẫu hoạt động trong môi trường không phải môi trường xung quanh trên vòng đệm silic với hợp chất dẫn nhiệt. Sau đó, gia nhiệt mẫu đến nhiệt độ thích hợp ở khoảng 10°C.phút⁻¹ và sau đó giữ đẳng nhiệt trong khoảng 1 phút trước khi bắt đầu thu thập dữ liệu.

Bruker AXS D8 Advance

Thu thập các Mẫu nhiễu xạ bột tia X trên máy đo nhiễu xạ Bruker D8 bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α (40kV, 40mA), máy đo góc θ -2 θ , và sự phân kỳ của V4 và các khe chứa, máy so màu đơn Ge và máy dò tìm Lynxeye. Công cụ này được tiến hành kiểm tra bằng cách sử dụng tiêu chuẩn Corundum đã được chứng nhận (NIST 1976). Phần mềm được sử dụng để thu thập dữ liệu là Diffraction Plus XRD Commander v2.5.0 và dữ liệu được phân tích và thể hiện

bằng cách sử dụng Diffrac Plus EVA v 11.0.0.2 hoặc v 13.0.0.2. Các mẫu hoạt động trong môi trường xung quanh làm các tấm mẫu phẳng bằng cách sử dụng bột. Bọc nhẹ nhàng khoảng 20mg mẫu vào hốc được cắt thành vòng đệm silic không nền được đánh bóng (510). Xoay mẫu trong mặt phẳng của chính nó trong khi phân tích. Các chi tiết về thu thập dữ liệu là:

- Khoảng góc: 2 đến $42^{\circ}2\theta$
- Cỡ bước: $0,05^{\circ}2\theta$
- Thời gian thu thập: 0,5 giây.bậc⁻¹

Dạng A

Mẫu nhiễu xạ bột tia X đối với dạng A được biểu thị trên Fig. 1. Các đỉnh đặc trưng bao gồm $4,8 \pm 0,1^{\circ}$ 2-Theta, $7,1 \pm 0,1^{\circ}$ 2-Theta, $14,2 \pm 0,1^{\circ}$ 2-Theta, $16,3 \pm 0,1^{\circ}$ 2-Theta, $20,1 \pm 0,1^{\circ}$ 2-Theta.

Dạng B

Mẫu nhiễu xạ bột tia X đối với dạng B được biểu thị trên Fig. 2. Các đỉnh đặc trưng bao gồm $12,1 \pm 0,1^{\circ}$ 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.

Dạng C

Mẫu nhiễu xạ bột tia X đối với dạng C được biểu thị trên Fig. 3. Các đỉnh đặc trưng bao gồm $4,3 \pm 0,1^{\circ}$ 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.

Dạng D

Mẫu nhiễu xạ bột tia X đối với dạng D được biểu thị trên Fig. 4. Các đỉnh đặc trưng bao gồm $6,3 \pm 0,1^{\circ}$ 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.

Dạng E

Mẫu nhiễu xạ bột tia X đối với dạng E được biểu thị trên Fig. 5. Các đỉnh đặc trưng bao gồm $7,2 \pm 0,1^{\circ}$ 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. XRPD có nhiệt độ thay đổi thể hiện sự chuyển đổi của hợp chất dạng E sang dạng A sang dạng B.

Dạng F

Mẫu nhiễu xạ bột tia X đối với dạng F được biểu thị trên Fig. 6. Các đỉnh đặc trưng bao gồm $4,6 \pm 0,1^{\circ}$ 2-Theta, $6,1 \pm 0,1^{\circ}$ 2-Theta, $14,3 \pm 0,1^{\circ}$ 2-Theta, $21,6 \pm 0,1^{\circ}$ 2-Theta, $22,4 \pm 0,1^{\circ}$ 2-Theta, $23,3 \pm 0,1^{\circ}$ 2-Theta, $25,5 \pm 0,1^{\circ}$ 2-Theta.

Dạng G

Mẫu nhiễu xạ bột tia X đối với dạng G được biểu thị trên Fig. 7. Các đỉnh đặc trưng bao gồm $7,0 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $10,3 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $14,1 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $15,2 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $23,6 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta.

Dạng H

Mẫu nhiễu xạ bột tia X đối với dạng H được biểu thị trên Fig. 8. Các đỉnh đặc trưng bao gồm $8,0 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $14,7 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $15,9 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $18,2 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $25,7 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $26,7 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta.

Dạng I

Mẫu nhiễu xạ bột tia X đối với dạng I được biểu thị trên Fig. 9. Các đỉnh đặc trưng bao gồm $7,7 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $10,4 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $11,6 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $17,0 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $20,0 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $20,6 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta.

Dạng J

Mẫu nhiễu xạ bột tia X đối với dạng J được biểu thị trên Fig. 10. Các đỉnh đặc trưng bao gồm $8,6 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $19,3 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $20,8 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $24,3 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta, $27,6 \pm 0,1^\circ$ 2-Theta.

Ví dụ 4: Nhiễu xạ tia X tinh thể đơn (Single crystal X-ray diffraction-SCXRD)

Thu thập dữ liệu nhiễu xạ tia X tinh thể đơn trên Oxford Diffraction Supernova Dual Source, Cu bằng không, nhiễu xạ kế Atlas CCD được trang bị thiết bị làm mát Oxford Cryosystems Cryostream/Cobra. Thu thập dữ liệu bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha/\text{MoK}\alpha$. Gỡ các cấu trúc một cách cụ thể bằng cách sử dụng chương trình SHELXS hoặc SHELXD và lọc bằng chương trình SHELXL như là một phần của bộ Bruker AXS SHELXTL. Trừ khi có quy định khác, đặt các nguyên tử hydro được gắn vào các nguyên tử cacbon về mặt hình học và cho phép lọc bằng thông số dịch chuyển đẳng hướng lái. Định vị các nguyên tử hydro được gắn vào nguyên tử khác loại trong sự tổng hợp Fourier chênh lệch và cho phép lọc một cách tự do với thông số dịch chuyển đẳng hướng.

Dạng A

Dạng A được đặc trưng bởi các thông số ô đơn vị gần bằng các thông số sau ở nhiệt độ khoảng -173°C :

Bảng 1. Cấu trúc tinh thể đơn của A

Công thức phân tử	C ₂₁ H ₁₅ F ₄ N ₅ O ₂ S ₁					
Trọng lượng phân tử	485,5					
Hệ tinh thể	Hệ trục thoi					
Nhóm không gian	<i>P2(1)2(1)2</i>	<i>a</i>	16,3429(3)Å	α	90°	
		<i>b</i>	37,7298(7)Å	β	90°	
		<i>c</i>	7,23410(10)Å	γ	90°	
V	4460,65(13)Å ³					
Z	8					
<i>D</i> _c	1,446g.cm ⁻¹					
μ	0,207mm ⁻¹					
Nguồn, λ	Mo-K(alpha), 0,71073Å					
<i>F</i> (000)	2016					
<i>T</i>	100(2)K					
Tinh thể	Khối không màu, 0,25 x 0,2 x 0,1mm					
Dữ liệu được rút ngắn đến	0,80Å					
θ lớn nhất	26,37°					
Độ hoàn thiện	99,4%					
Phản xạ	67442					
Phản xạ duy nhất	9056					
<i>R</i> _{int}	0,0425					

Dung dịch cấu trúc thu được bằng các phương pháp trực tiếp, kỹ thuật bình phương tối thiểu ma trận đầy đủ F^2 để hiệu chỉnh với gia trọng $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0,1070P)^2 + (6,5000P)$, khi $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, các thông số chuyển vị bất đẳng hướng, sự hiệu chỉnh độ hấp thụ thực hiện bằng cách sử dụng hàm cầu, được thực hiện theo thuật toán thang đo SCALE3 ABSPACK. wR^2 cuối cùng = $\{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2} = 0,1814$ đối với tất cả dữ liệu, R_1 thông thường = 0,0652 trên các trị số F của 7570 phản xạ có $F_o > 4\sigma(F_o)$, $S = 1,005$ đối với tất cả dữ liệu và 642 thông số. Δ/σ cuối cùng (lớn nhất) là 0,004, Δ/σ (trung bình) là 0,000. Ánh xạ chênh lệch cuối cùng nằm trong khoảng từ +1,158 đến -0,443 eÅ⁻³.

XRPD dạng mô hình thu được từ dữ liệu tinh thể đơn đối với dạng A khớp với XRPD thử nghiệm.

Phép phân tích XRD tinh thể đơn xác nhận rằng dạng A là dạng tinh thể bị làm rối loạn, solvat hóa, hydrat hóa. Do dạng A thu được từ các dung môi khác nhau, có thể kết luận rằng dạng A tượng trưng cho nhóm các solvat đẳng cấu.

Dạng B

Dạng B được đặc trưng bởi các thông số ô đơn vị gần bằng với các thông số sau ở nhiệt độ khoảng -173°C :

Bảng 2. Cấu trúc tinh thể đơn của hợp chất dạng B

Công thức phân tử	$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$				
Trọng lượng phân tử	477,44				
Hệ tinh thể	Hệ đơn nghiêng				
Nhóm không gian	$P2_1/c$	a	17,7796(4)Å	α	90°
		b	12,9832(3)Å	β	100,897(2) $^{\circ}$
		c	18,4740(4)Å	γ	90°
V	4187,57(16)Å ³				
Z	8				
D _c	1,515g.cm ⁻¹				
μ	0,22mm ⁻¹				
Nguồn, λ	Mo-K(alpha), 0,71073Å				
$F(000)$	1952				
T	100(2)K				
Tinh thể	hình lăng trụ không màu, $0,23 \times 0,20 \times 0,05$ mm, $0,3 \times 0,3 \times 0,2$ mm				
Dữ liệu được rút ngắn đến	0,80Å				
θ lớn nhất	26,37 $^{\circ}$				
Độ hoàn thiện	99,6%				
Phản xạ	27616				
Phản xạ duy nhất	8527				
R_{int}	0,0458				

Dung dịch cấu trúc thu được bằng các phương pháp trực tiếp, kỹ thuật bình phương tối thiểu ma trận đầy đủ F^2 để hiệu chỉnh với gia trọng $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0,0425P)^2 + (0,0000P)$, khi $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, các thông số chuyển vị bất đẳng hướng, sự hiệu chỉnh độ hấp thụ thực hiện bằng cách sử dụng hàm cầu, được thực hiện theo thuật toán thang đo SCALE3 ABSPACK. wR^2 cuối cùng = $\{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2} = 0,0941$ đối với tất cả dữ liệu, R_1 thông thường = 0,0404 trên các trị số F của 5767 phản xạ có $F_o > 4\sigma(F_o)$, $S = 1,005$ đối với tất cả dữ liệu và 613 thông số. Δ/σ cuối cùng (lớn nhất) là 0,001, Δ/σ (trung bình) là 0,000. Ánh xạ chênh lệch cuối cùng nằm trong khoảng từ +0,76 và -0,603 eÅ⁻³.

XRPD dạng mô hình thu được từ dữ liệu tinh thể đơn đối với dạng B khớp với XRPD thử nghiệm.

Phép phân tích XRD tinh thể đơn xác nhận rằng dạng B không được solvat hóa.

Dạng E

Dạng E được đặc trưng bởi các thông số ô đơn vị gần bằng với các thông số sau ở nhiệt độ khoảng -173°C :

Bảng 3. Cấu trúc tinh thể đơn của hợp chất dạng E

Công thức phân tử	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$				
Trọng lượng phân tử	555,57				
Hệ tinh thể	Hệ trục thoi				
Nhóm không gian	$P_{na}2_1$	a	8,43080(10)Å	α	90°
		b	17,1685(3)Å	β	90°
		c	17,4276(3)Å	γ	90°
V	2522,54(7)Å ³				
Z	4				
D_c	1,463 g.cm ⁻¹				
μ	2,504 mm ⁻¹				
Nguồn, λ	Cu K α , 1,54178Å				
$F(000)$	1144				
T	100(2)K				
Tinh thể	hình lăng trụ không màu, $0,23 \times 0,20 \times 0,05$ mm, $0,3 \times 0,2 \times 0,07$ mm				
Dữ liệu được rút ngắn đến	0,80Å				
θ lớn nhất	$74,48^{\circ}$				
Độ hoàn thiện	99,6%				
Phản xạ	11318				
Phản xạ duy nhất	4424				
R_{int}	0,019				

Dung dịch cấu trúc thu được bằng các phương pháp trực tiếp, kỹ thuật bình phương tối thiểu ma trận đầy đủ F^2 để hiệu chỉnh với gia trọng $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0,1120P)^2 + (1,1000P)$, khi $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, các thông số chuyển vị bất đẳng hướng, sự hiệu chỉnh độ hấp thụ thực hiện bằng cách sử dụng hàm cầu, được thực hiện theo thuật toán thang đo SCALE3 ABSPACK. wR^2 cuối cùng = $\{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2} = 0,1442$ đối với tất cả dữ liệu, R_1 thông thường = 0,0492 trên các trị số F của 4257 phản xạ có $F_o > 4\sigma(F_o)$, $S = 1,01$ đối với tất cả dữ liệu và 342 thông số. Δ/σ cuối cùng (lớn nhất) là 0,000, Δ/σ (trung bình) là 0,000. Ánh xạ chênh lệch cuối cùng nằm trong khoảng từ +1,923 và -0,527 eÅ⁻³.

XRPD dạng mô hình thu được từ dữ liệu tinh thể đơn đối với dạng E khớp với XRPD thử nghiệm.

Các nghiên cứu XRD (SCXRD) tinh thể đơn của hợp chất dạng E xác nhận rằng nó là DMSO solvat 1:1.

Dạng G

Dạng G được đặc trưng bởi các thông số ô đơn vị gần bằng với các thông số sau ở nhiệt độ khoảng -173°C :

Bảng 4. Cấu trúc tinh thể đơn của hợp chất dạng G

Công thức phân tử	$C_{24}H_{23}F_4N_5O_4S$				
Trọng lượng phân tử	553,53				
Hệ tinh thể	Hệ đơn nghiêng				
Nhóm không gian	Cc	a	18,613(2)Å	α	90°
		b	16,9728(14)Å	β	91,328(8)°
		c	7,8214(7)Å	γ	90°
V	2470,2(4)Å ³				
Z	4				
Dc	1,488g.cm ⁻¹				
μ	0,203mm ⁻¹				
Nguồn, λ	Mo-K(alpha), 0,71073Å				
$F(000)$	1144				
T	100(2)K				
Tinh thể	hình lăng trụ không màu, 0,23 × 0,20 × 0,05 mm, 0,5 x 0,1 x 0,1mm				
Dữ liệu được rút ngắn đến	0,80Å				
θ lớn nhất	26,37°				
Độ hoàn thiện	99,6%				
Phản xạ	11648				
Phản xạ duy nhất	4309				
Rint	0,0565				

Dung dịch cấu trúc thu được bằng các phương pháp trực tiếp, kỹ thuật bình phương tối thiểu ma trận đầy đủ F^2 để hiệu chỉnh với gia trọng $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0,0790P)^2 + (0,0000P)$, khi $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, các thông số chuyển vị bất đẳng hướng, sự hiệu chỉnh độ hấp thụ thực hiện bằng cách sử dụng hàm cầu, được thực hiện theo thuật toán thang đo SCALE3 ABSPACK. wR^2 cuối cùng = $\{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2} = 0,114$ đối với tất cả dữ liệu, R_1 thông thường = 0,0442 trên các trị số F của 3799 phản xạ có $F_o > 4\sigma(F_o)$, $S = 1,005$ đối với tất cả dữ liệu và 353 thông số. Δ/σ cuối cùng (lớn nhất) là 0,000, Δ/σ (trung bình) là 0,000. Ánh xạ chênh lệch cuối cùng nằm trong khoảng từ +0,502 và -0,401 eÅ⁻³.

XRPD dạng mô hình thu được từ dữ liệu tinh thể đơn đối với dạng G khớp với XRPD thử nghiệm.

Các nghiên cứu XRD (SCXRD) tinh thể đơn của hợp chất dạng G xác nhận rằng nó là 2-metoxietanol solvat 1:1.

Ví dụ 5: Phân tích nhiệt quét vi sai (Differential Scanning Calorimetry-DSC) và phân tích nhiệt trọng (Thermogravimetric analysis-TGA)

Thu thập dữ liệu DSC trên TA Instruments Q2000 hoặc Mettler DSC 823e.

Trong một số trường hợp, thu thập dữ liệu DSC trên TA Instruments Q2000 được trang bị bộ phận định vị mẫu tự động 50. Tiến hành kiểm tra đối với nhiệt dung bằng cách sử

dụng ngọc bích và tiến hành kiểm tra đối với năng lượng và nhiệt độ bằng cách sử dụng Indi được chứng nhận. Gia nhiệt cụ thể 0,5-3mg mỗi mẫu, trong chảo nhôm được đục lỗ bằng chốt, ở $10^{\circ}\text{C}.\text{phút}^{-1}$ từ 25°C đến 350°C . Duy trì ống thổi nitơ khô ở $50\text{ml}.\text{phút}^{-1}$ trên mẫu. Tiến hành DSC có nhiệt độ điều biến bằng cách sử dụng tốc độ gia nhiệt cơ sở là $2^{\circ}\text{C}.\text{phút}^{-1}$ và các thông số điều biến nhiệt độ là $\pm 0,2^{\circ}\text{C}.\text{phút}^{-1}$ và 40 giây. Phần mềm kiểm soát công cụ là Advantage dùng cho Q Series v2.8.0.392 và Thermal Advantage v4.8.3 và phân tích dữ liệu bằng cách sử dụng phép phân tích toàn cầu Universal Analysis v4.3A.

Trong các trường hợp khác, thu thập dữ liệu DSC trên Mettler DSC 823e được trang bị bộ định vị mẫu tự động 34. Kiểm tra công cụ về năng lượng và nhiệt độ bằng cách sử dụng Indi đã được chứng nhận. Gia nhiệt cụ thể 0,5-3mg mỗi mẫu, trong chảo nhôm được đục lỗ bằng chốt, ở $10^{\circ}\text{C}.\text{phút}^{-1}$ từ 25°C đến 350°C . Duy trì ống thổi nitơ ở $50\text{ml}.\text{phút}^{-1}$ trên mẫu. Phần mềm phân tích dữ liệu và kiểm soát công cụ là STARe v9.20.

Thu thập dữ liệu TGA trên TA Instruments Q500 hoặc Mettler TGA/SDTA 851e.

Trong một số trường hợp, thu thập dữ liệu TGA trên TA Instruments Q500 TGA, được trang bị bộ định vị mẫu tự động 16. Kiểm tra nhiệt độ của công cụ bằng cách sử dụng Alumel đã được chứng nhận. Nạp cụ thể 5-30mg mỗi mẫu lên trên nồi nấu kim loại platin được cân trước và chảo DSC bằng nhôm, và gia nhiệt ở $10^{\circ}\text{C}.\text{phút}^{-1}$ từ nhiệt độ môi trường đến 350°C . Duy trì ống thổi nitơ ở $60\text{ml}.\text{phút}^{-1}$ trên mẫu. Phần mềm kiểm soát công cụ là Advantage đối với Q Series v2.8.0.392 và Thermal Advantage v4.8.3.

Trong các trường hợp khác, thu thập dữ liệu TGA trên Mettler TGA/SDTA 851e được trang bị bộ định vị mẫu tự động 34. Kiểm tra nhiệt độ của công cụ bằng cách sử dụng Indi đã được chứng nhận. Nạp cụ thể 5-30mg mỗi mẫu lên trên nồi nấu kim loại bằng nhôm được cân trước và gia nhiệt ở $10^{\circ}\text{C}.\text{phút}^{-1}$ từ nhiệt độ môi trường đến 350°C . Duy trì ống thổi nitơ ở $50\text{ml}.\text{phút}^{-1}$ trên mẫu. Phần mềm phân tích dữ liệu và kiểm soát công cụ là STARe v9.20.

Dạng A

Phép phân tích XRD tinh thể đơn xác nhận rằng dạng A là dạng tinh thể bị làm rối loạn, solvat hóa, hydrat hóa. Mẫu etanol solvat thể hiện đường thu nhiệt có điểm bắt đầu nằm trong khoảng từ 108 đến 120°C và đỉnh nằm trong khoảng từ 133 - 135°C . Biểu đồ nhiệt DSC tiêu biểu được thể hiện trên Fig. 19. Trong một số phương án, các thử nghiệm XRPD thay đổi nhiệt độ thể hiện dạng A trở thành dạng vô định hình trên khoảng 120°C , sau đó là tái ở dạng tinh thể thành dạng B ở khoảng 175°C , sau đó nóng chảy ở khoảng 194°C .

Dạng B

Phân tích mẫu dạng B bằng TGA và DSC và các biểu đồ nhiệt được thể hiện trên Fig. 11. TGA không thể hiện sự hao hụt trọng lượng trên nhiệt độ phân hủy và DSC thể hiện đường thu nhiệt nóng chảy mạnh với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 194°C.

Dạng C

Phân tích mẫu dạng C (từ isopropanol) bằng TGA và DSC và các biểu đồ nhiệt được thể hiện trên Fig. 12. Quan sát thấy đường thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 118°C. Cũng quan sát thấy đường thu nhiệt nhỏ với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 193°C. Việc quan sát thấy sự hao hụt trọng lượng trong thử nghiệm TGA khớp với khoảng nhiệt độ mà dạng này mất độ ở dạng tinh thể bởi VT-XRPD gợi ý rằng dạng C không được solvat hóa. Quan sát thấy 0,45 đương lượng của isopropanol bởi ^1H NMR và 0,49 đương lượng của isopropanol được tính từ sự hao hụt trọng lượng trong TGA. Dạng C thu được từ isopropanol là isopropanol solvat.

Dạng D

Phân tích mẫu dạng D bằng TGA và DSC, và các biểu đồ nhiệt được thể hiện trên Fig. 13. Quan sát thấy đường thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 122°C. Cũng quan sát thấy đường thu nhiệt thứ hai nhỏ hơn với nhiệt độ bắt đầu là khoảng 192°C.

Việc quan sát thấy sự hao hụt trọng lượng trong thử nghiệm TGA khớp với khoảng nhiệt độ mà trong đó dạng này mất độ ở dạng tinh thể bởi VT-XRPD gợi ý rằng dạng D không được solvat hóa. Quan sát thấy 0,26 đương lượng MTBE bằng ^1H NMR, và 0,26 đương lượng MTBE được tính từ sự hao hụt trọng lượng trong TGA. Dạng D thu được từ MTBE là MTBE solvat.

Dạng E

Phân tích mẫu dạng E bằng TGA và DSC, và các biểu đồ nhiệt được thể hiện trên Fig. 14. Quan sát thấy đường thu nhiệt chính có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 116°C. Cũng quan sát thấy đường thu nhiệt tương đối nhỏ có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 140°C. Khi gia nhiệt ở 10°C/phút trong chảo DSC, quan sát thấy đường thu nhiệt ở 140°C. VT-XRPD thể hiện sự chuyển đổi của hợp chất dạng E sang dạng A sang dạng B.

Dạng F

Phân tích mẫu dạng F bằng TGA và DSC, và các biểu đồ nhiệt được thể hiện trên Fig. 15. Quan sát thấy đường thu nhiệt chính có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 113°C. Cũng quan sát thấy đường thu nhiệt tương đối nhỏ có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 193°C.

Dạng G

Phân tích mẫu dạng G bằng DSC, và biểu đồ nhiệt được thể hiện trên Fig. 16. Quan sát thấy đường thu nhiệt chính có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 101°C. Cũng quan sát thấy đường thu nhiệt tương đối nhỏ có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 190°C.

Dạng H

Phân tích mẫu dạng H bằng TGA và DSC, và các biểu đồ nhiệt được thể hiện trên Fig. 17. Biểu đồ nhiệt TGA không thể hiện sự hao hụt trọng lượng dưới nhiệt độ phân hủy. Biểu đồ nhiệt DSC thể hiện đường thu nhiệt nóng chảy mạnh với nhiệt độ bắt đầu là 173°C, và đường thu nhiệt tương đối nhỏ hơn với nhiệt độ bắt đầu là 193°C. Dựa trên các quan sát này và phổ ^1H NMR (tức là không quan sát thấy lượng dung môi đáng kể), dạng H không được solvat hóa.

Dạng J

Phân tích mẫu dạng J bằng TGA và DSC và các biểu đồ nhiệt được thể hiện trên Fig. 18. Quan sát thấy đường thu nhiệt có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 104°C. Cũng quan sát thấy đường thu nhiệt có nhiệt độ bắt đầu là khoảng 193°C. Việc quan sát thấy sự hao hụt trọng lượng trong thử nghiệm TGA khớp với khoảng nhiệt độ mà trong đó dạng J mất độ ở dạng tinh thể bởi VT-XRPD gợi ý rằng J không được solvat hóa. Quan sát thấy 0,45 đương lượng axeton bằng ^1H NMR, và 0,46 đương lượng axeton được tính từ sự hao hụt trọng lượng trong TGA. Dạng J thu được từ hỗn hợp axeton/nước là axeton solvat.

Ví dụ 6: Kỹ thuật đo độ Hấp phụ sự bay hơi bằng trọng lượng (Gravimetric Vapour Sorption-GVS)

Thu được các đường đẳng nhiệt hấp phụ bằng cách sử dụng máy phân tích Hấp phụ độ ẩm bản chất SMS DVS, kiểm soát bằng phần mềm phân tích SMS Analysis Suite. Duy trì nhiệt độ mẫu ở 25°C bằng các công cụ kiểm soát. Kiểm soát độ ẩm bằng cách trộn các dòng nitơ khô và ướt, với tổng tốc độ dòng chảy là 200ml.phút⁻¹. Đo độ ẩm tương đối bằng máy dò Rotronic đã được kiểm tra (khoảng động học là 1,0-100 %RH), được định vị gần mẫu. Luôn luôn giám sát sự thay đổi trọng lượng, (sự hồi phục khối lượng) của mẫu như là chức năng %RH bằng cân tiểu li (độ chính xác $\pm 0,005\text{mg}$).

Đặt cụ thể 5-20mg trong giỏ thép không gỉ dạng lưới đã được cân trong môi trường xung quanh. Nạp mẫu và không nạp mẫu ở 40%RH và 25°C (điều kiện trong phòng cụ thể). Thực hiện đường đẳng nhiệt hấp phụ độ ẩm như được nêu sơ lược dưới đây (2 lần quét tạo ra 1 chu kỳ hoàn thiện). Thực hiện đường đẳng nhiệt tiêu chuẩn ở 25°C ở các khoảng cách 10%RH trên khoảng từ 0,5 đến 90%RH.

Bảng 5. Các thông số của phương pháp đối với các thí nghiệm bản chất SMS DVS

Thông số	Trị số
Hấp phụ-quét 1	40 - 90
Giải hấp/Hấp phụ-quét 2	90 – 0, 0 - 40
Khoảng cách (%RH)	10
Số lần quét	4
Tốc độ dòng chảy (ml.phút ⁻¹)	200
Nhiệt độ (°C)	25
Tính ổn định (°C.phút ⁻¹)	0,2
Thời gian hấp phụ (giờ)	6 giờ

Mẫu được thu hồi sau khi hoàn thành đường đẳng nhiệt và tái phân tích bằng XRPD.

Dạng A

Solvat của nó dạng A ổn định ở 40°C và 75% RH trong ít nhất 1 tuần.

Dạng B

Các đường đẳng nhiệt GVS của hợp chất dạng B ở 25°C thể hiện rằng sự Hấp phụ của nước bởi dạng B ở 90% RH là nhỏ hơn 0,2%; do đó, dạng B không hút ẩm. Việc không quan sát thấy thay đổi nào trong giản đồ XRPD của vật liệu sau khi phân tích GVS gợi ý rằng dạng B ổn định trong các điều kiện GVS này.

Việc không quan sát thấy sự chênh lệch ở giản đồ XRPD của hợp chất dạng B trước và sau bảo quản ở 25°C và 92% RH trong 12 ngày gợi ý rằng dạng B ổn định trong các điều kiện này.

Dạng B ổn định ở 40°C và 75% RH trong ít nhất 1 tuần.

Dạng C

Dạng C ổn định ở 40°C và 75% RH trong ít nhất 1 tuần.

Dạng D

Dạng D ổn định ở 40°C và 75% RH trong ít nhất 1 tuần.

Dạng E

Trong các điều kiện GVS, dạng E chuyển thành dạng A.

Đặt mẫu dạng E trên khe trượt bằng thủy tinh sau đó đặt trong hộp được duy trì ở 92% RH/25°C. Trong các điều kiện này, sau một tuần, dạng E chuyển thành dạng A và một lượng nhỏ dạng B.

Dạng E chuyển thành dạng A ở 40°C và 75% RH trong vòng một tuần.

Dạng F

Dạng F chuyển thành dạng A ở 40°C và 75% RH trong vòng một tuần.

Dạng G

Dạng G ổn định ở 40°C và 75% RH trong ít nhất 1 tuần.

Dạng H

Dạng H ổn định ở 40°C và 75% RH trong ít nhất 1 tuần.

Dạng I

Đặt mẫu dạng I trên khe trượt bằng thủy tinh, sau đó đặt trong hộp được duy trì ở 92% RH/25°C. Trong các điều kiện này, sau một tuần, dạng I chuyển thành dạng B.

Dạng J

Đặt mẫu dạng J trên khe trượt bằng thủy tinh, sau đó đặt trong hộp được duy trì ở 92% RH/25°C. Trong các điều kiện này, sau một tuần, dạng J chuyển thành dạng B.

Ví dụ 7: Xác định nước bằng phép chuẩn độ Karl Fischer (KF)

Đo hàm lượng nước của mỗi mẫu trên Mettler Toledo DL39 Coulometer bằng cách sử dụng chất phản ứng Hydranal Coulomat AG và ống thổi khí argon. Đưa các mẫu dạng rắn đã được cân vào ống trên chảo TGA platin mà được nối với nắp suba để tránh việc thấm vào của nước. Sử dụng khoảng 10mg mẫu trong mỗi phép chuẩn độ và tiến hành các xác nhận giống như vậy.

Trong một số phương án, hàm lượng nước đối với dạng A được quan sát thấy là 2,5% (trọng lượng/trọng lượng).

Trong một số phương án, hàm lượng nước đối với dạng C được quan sát thấy là 0,4% (trọng lượng/trọng lượng).

Trong một số phương án, hàm lượng nước đối với dạng D được quan sát thấy là 0,3% (trọng lượng/trọng lượng).

Trong một số phương án, hàm lượng nước đối với dạng J được quan sát thấy là 0,3% (trọng lượng/trọng lượng).

Ví dụ 8: Tính hòa tan trong nước nhiệt động học

Xác định tính hòa tan trong nước bằng cách tạo huyền phù đủ hợp chất trong nước để tạo ra nồng độ cuối cùng lớn nhất là $\geq 20\text{mg.ml}^{-1}$ của hợp chất dạng gốc tự do của hợp chất. Cân bằng huyền phù này ở 25°C trong 24 giờ, sau đó đo độ pH. Lọc huyền phù này qua bộ lọc sợi thủy tinh C vào tấm 96 giếng trừ khi có quy định khác. Sau đó, pha loãng dịch lỏng bằng nhân tố 101. Tiến hành định tính bằng HPLC có tham chiếu đến dung dịch tiêu chuẩn là khoảng $0,1\text{mg.ml}^{-1}$ trong DMSO. Phun các thể tích khác nhau của dung dịch mẫu được pha loãng và không được pha loãng tiêu chuẩn vào. Tính hòa tan được tính bằng cách sử dụng các diện tích đỉnh được xác định bằng sự hợp nhất của đỉnh được phát hiện ở cùng thời điểm giữ như là đỉnh cơ sở trong quy trình phun tiêu chuẩn.

Bảng 6. Các thông số của phương pháp HPLC đối với các phép đo tính hòa tan

Loại phương pháp	Pha nghịch đảo với gradien rửa giải		
Cột:	Phenomenex Luna, C18 (2) $5\mu\text{m}$ 50 x 4,6mm		
Nhiệt độ cột ($^{\circ}\text{C}$):	25		
Phun tiêu chuẩn (μl):	1, 2, 3, 5, 7, 10		
Phun thử nghiệm (μl):	1, 2, 3, 10, 20, 50		
Dò tìm: độ dài bước sóng, độ rộng dải (nm):	260, 80		
Tốc độ dòng chảy (ml.phút^{-1}):	2		
Pha A:	TFA 0,1% trong nước		
Pha B:	TFA 0,085% trong axetonitril		
Thời gian biểu:	thời gian (phút)	% Pha A	% Pha 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

Tiến hành phép phân tích trên hệ thống loại Agilent HP1100 được trang bị máy dò có khay diot và sử dụng phần mềm ChemStation vB.02.01-SR1.

Bảng 7. Các kết quả về tính hòa tan

Dạng	Tính hòa tan trong nước (mg/mL)
A	0,01
B	0,004

Ví dụ 9: Xác định độ tinh khiết hóa học

Tiến hành phân tích độ tinh khiết bằng HPLC trên hệ thống loại Agilent HP1100 được trang bị máy dò có khay diot và sử dụng phần mềm ChemStation vB.02.01-SR1.

Bảng 8 – Các thông số của phương pháp HPLC đối với việc xác định độ tinh khiết hóa học

Điều chế mẫu:	0,5mg/ml trong axetonitril: nước 1:1 (trừ khi có quy định khác)		
Cột:	Supelco Ascentis Express C18, 100 x 4,6mm, 2,7µm		
Nhiệt độ cột (°C):	25		
Phun (µl):	5 (trừ khi có quy định khác)		
Dò tìm:	255, 90		
Độ dài sóng, độ rộng dải (nm):			
Tốc độ dòng chảy (ml.phút-1):	2,0		
Pha A:	TFA 0,1% trong nước		
Pha B:	TFA 0,085% trong axetonitril		
Thời gian biểu:	Thời gian (phút)	% Pha A	% Pha B
	0	95	5
	6	5	95
	6,2	95	5
	8	95	5

Các mẫu hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được phát hiện ra là có độ tinh khiết lớn hơn 95%. Trong một số phương án, các mẫu hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được phát hiện ra là có độ tinh khiết lớn hơn 95%, độ tinh khiết lớn hơn 96%, độ tinh khiết lớn hơn 97%, độ tinh khiết lớn hơn 98%, hoặc độ tinh khiết lớn hơn 99%.

Ví dụ 10: Dược phẩm

Chế phẩm dạng viên nang

Trong một phương án, chế phẩm dạng viên nang của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflormethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid ở dạng tinh thể để dùng cho người được điều chế với các thành phần sau:

Bảng 9 – Các thành phần của chế phẩm viên nang

Thành phần	Chức năng	Số lượng trong mỗi viên nang cỡ 4	Số lượng trong mỗi viên nang cỡ 1
Hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflormethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid ở dạng tinh thể	Hoạt tính	5 đến 100mg	50 đến 500mg
Hypromellose, USP	Vỏ viên nang	1 viên nang	1 viên nang

Quy trình điều chế hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflormethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid ở dạng tinh thể trong viên nang là như sau: cân lượng được yêu cầu hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflormethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid ở dạng tinh thể, bổ sung vào viên nang cỡ thích hợp, và đóng kín viên nang.

Trong một số phương án, các viên nang được bảo quản ở 25°C lên đến 48 giờ.

Các ví dụ và các phương án được mô tả ở đây là để minh họa và các biến đổi hoặc thay đổi khác nhau được đề xuất đối với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật được bao gồm trong bản mô tả này. Như sẽ được hiểu bởi các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, các thành phần cụ thể được liệt kê trong các ví dụ nêu trên có thể được thay thế bằng các thành phần khác tương đương về chức năng, ví dụ, các chất pha loãng, chất gắn kết, chất làm trơn, chất độn, và chất tương tự.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng tinh thể A thể hiện:

(a) mẫu nhiễu xạ tia X dạng bột (XRPD) có các đỉnh đặc trưng ở 2-Theta = $4,8 \pm 0,1^\circ$, 2-Theta = $7,1 \pm 0,1^\circ$, 2-Theta = $14,2 \pm 0,1^\circ$, 2-Theta = $16,3 \pm 0,1^\circ$, và 2-Theta = $20,1 \pm 0,1^\circ$; hoặc

(b) các thông số của ô đơn vị về cơ bản là bằng các thông số sau ở nhiệt độ -173°C :

Hệ tinh thể	Hệ trục tọa độ				
Nhóm không gian	$P2(1)2(1)2$	a	16,3429(3)Å	α	90°
		b	37,7298(7)Å	β	90°
		c	7,23410(10)Å	γ	90°
V	4460,65(13)Å ³				
Z	8				
Dc	1,446g.cm ⁻¹				

và tùy ý:

(c) biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) có đường thu nhiệt có nhiệt độ bắt đầu nằm trong khoảng từ 108 đến 120°C và đỉnh nằm trong khoảng từ 133 đến 135°C .

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có mẫu nhiễu xạ tia X dạng bột (XRPD) có các đỉnh đặc trưng ở 2-Theta = $4,8 \pm 0,1^\circ$, 2-Theta = $7,1 \pm 0,1^\circ$, 2-Theta = $14,2 \pm 0,1^\circ$, 2-Theta = $16,3 \pm 0,1^\circ$, và 2-Theta = $20,1 \pm 0,1^\circ$.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có mẫu nhiễu xạ tia X dạng bột (XRPD) như được thể hiện trên Fig. 1.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này khác biệt ở chỗ có các thông số ô đơn vị bằng các thông số sau ở nhiệt độ -173°C :

Hệ tinh thể	Hệ trục tọa độ				
Nhóm không gian	$P2(1)2(1)2$	a	16,3429(3)Å	α	90°
		b	37,7298(7)Å	β	90°
		c	7,23410(10)Å	γ	90°
V	4460,65(13)Å ³				
Z	8				

<i>D_c</i>	1,446g.cm ⁻¹
----------------------	-------------------------

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cùng mẫu nhiễu xạ tia X dạng bột (XRPD) như (a) sau khi bảo quản ở 40°C và 75% RH trong ít nhất một tuần.
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này thể hiện biểu đồ nhiệt DSC có đường thu nhiệt có nhiệt độ bắt đầu nằm trong khoảng từ 108 đến 120°C và đỉnh nằm trong khoảng từ 133-135°C.
7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này thể hiện biểu đồ nhiệt DSC như biểu đồ nhiệt nêu trên Fig 19.
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này khác biệt ở chỗ có các đặc tính (a), (b), và (c) đã nêu.
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này thu được từ etanol, tetrahydrofuran (THF), diclometan, axeton, metanol, nitrometan, nước, hỗn hợp THF-nước, hoặc hỗn hợp dioxan-nước.
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này thu được từ etanol.
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được solvat hóa bằng etanol, axeton, hoặc metanol.
12. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này là etanol solvat.
13. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này là hydrat.
14. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này là hydrat được solvat hóa.
15. Dược phẩm chứa hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và ít nhất một thành phần bổ sung được chọn từ chất mang, chất pha loãng và tá dược được dụng, trong đó hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong dược phẩm này là hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14.
16. Dược phẩm theo điểm 15, trong đó dược phẩm này ở dạng thích hợp để động vật có vú dùng qua đường miệng.

17. Dược phẩm theo điểm 16, trong đó dược phẩm này ở dạng liều rắn dùng qua đường miệng.

18. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 15 đến 17, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất 4-[7-(6-cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid ở dạng tinh thể A với lượng nằm trong khoảng từ 0,5mg đến 1000mg.

Fig. 1
XRPD của dạng A

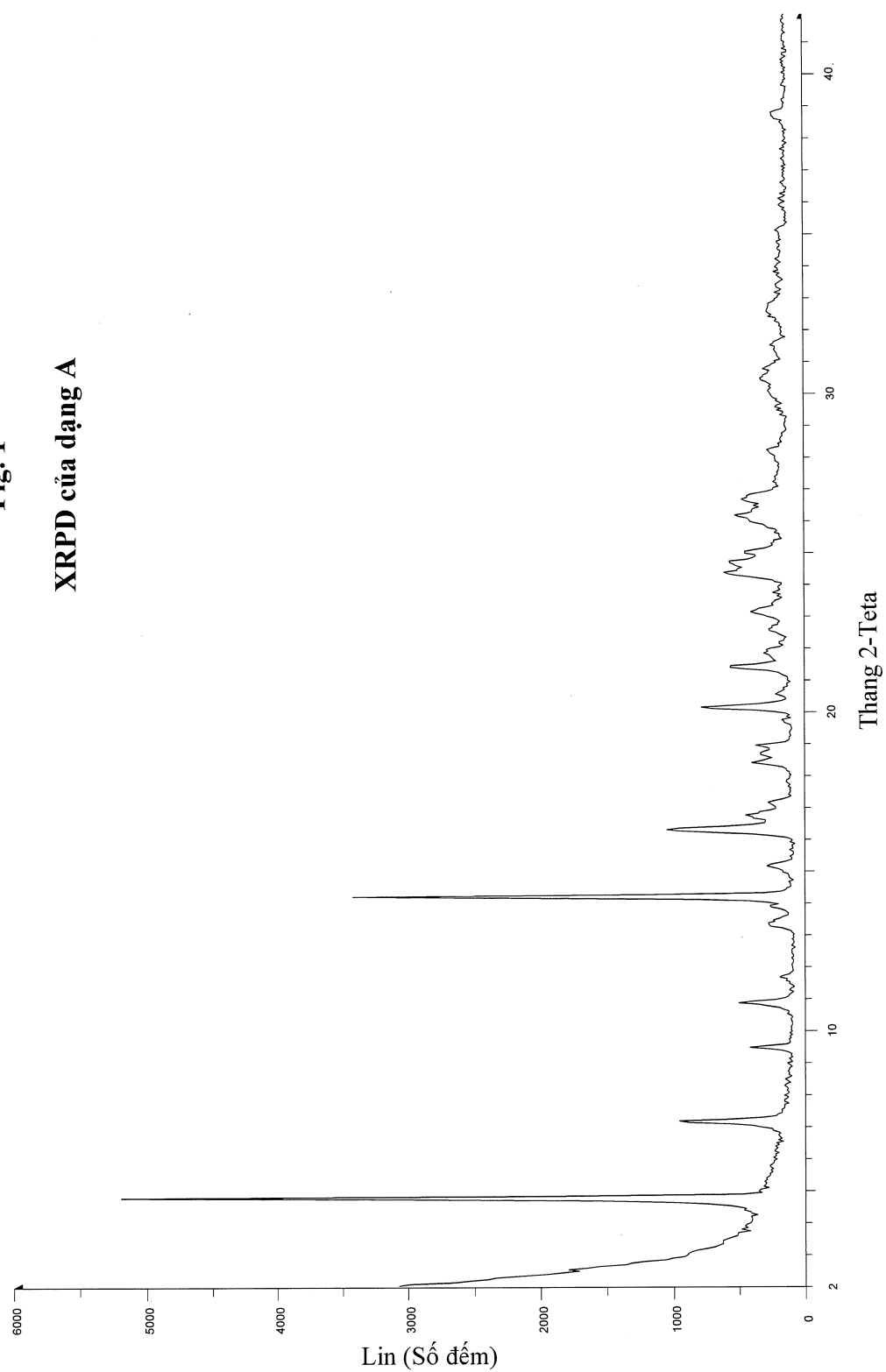


Fig. 2
XRPD của dạng B

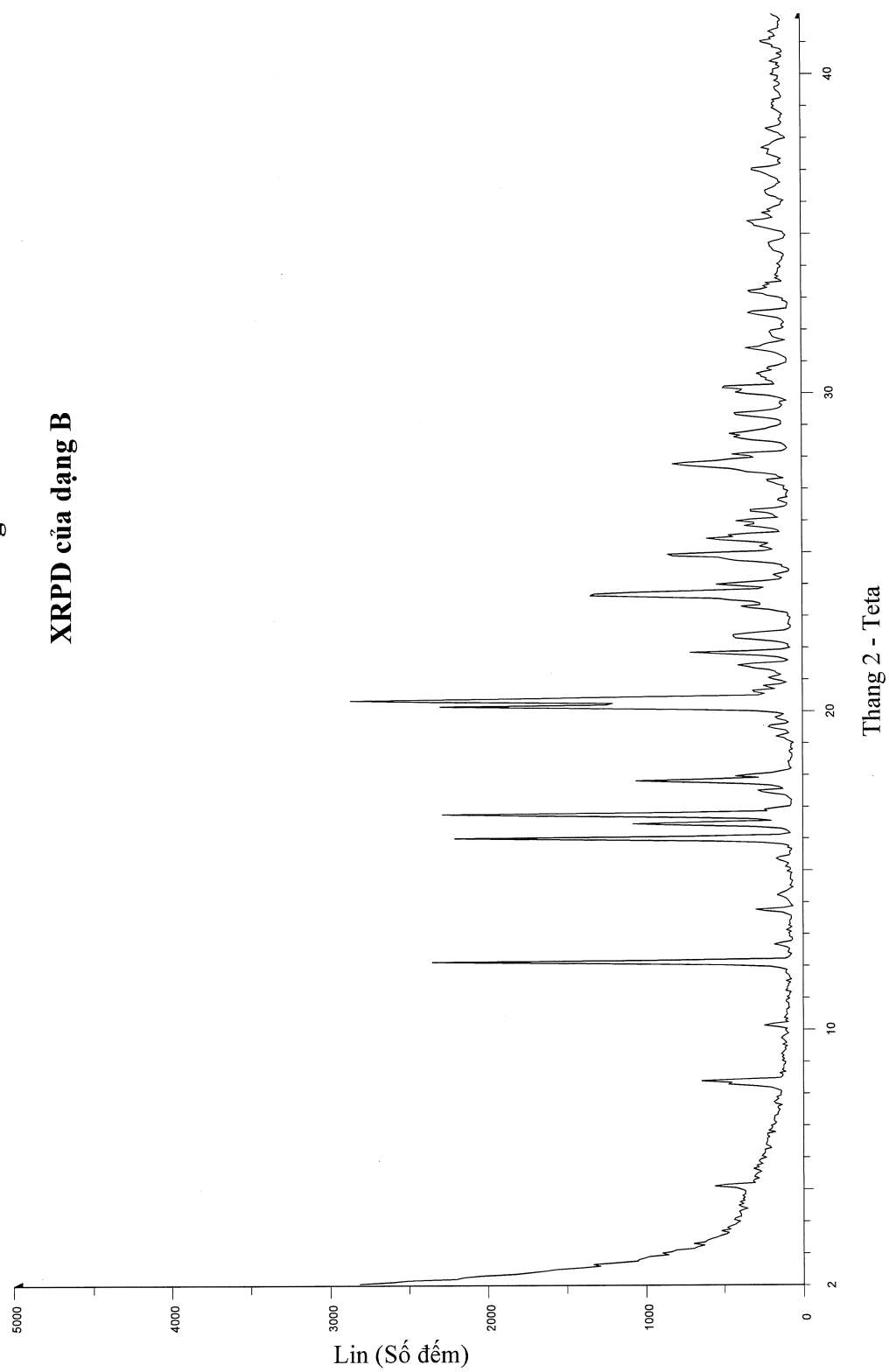


Fig. 3
XRPD của dạng C

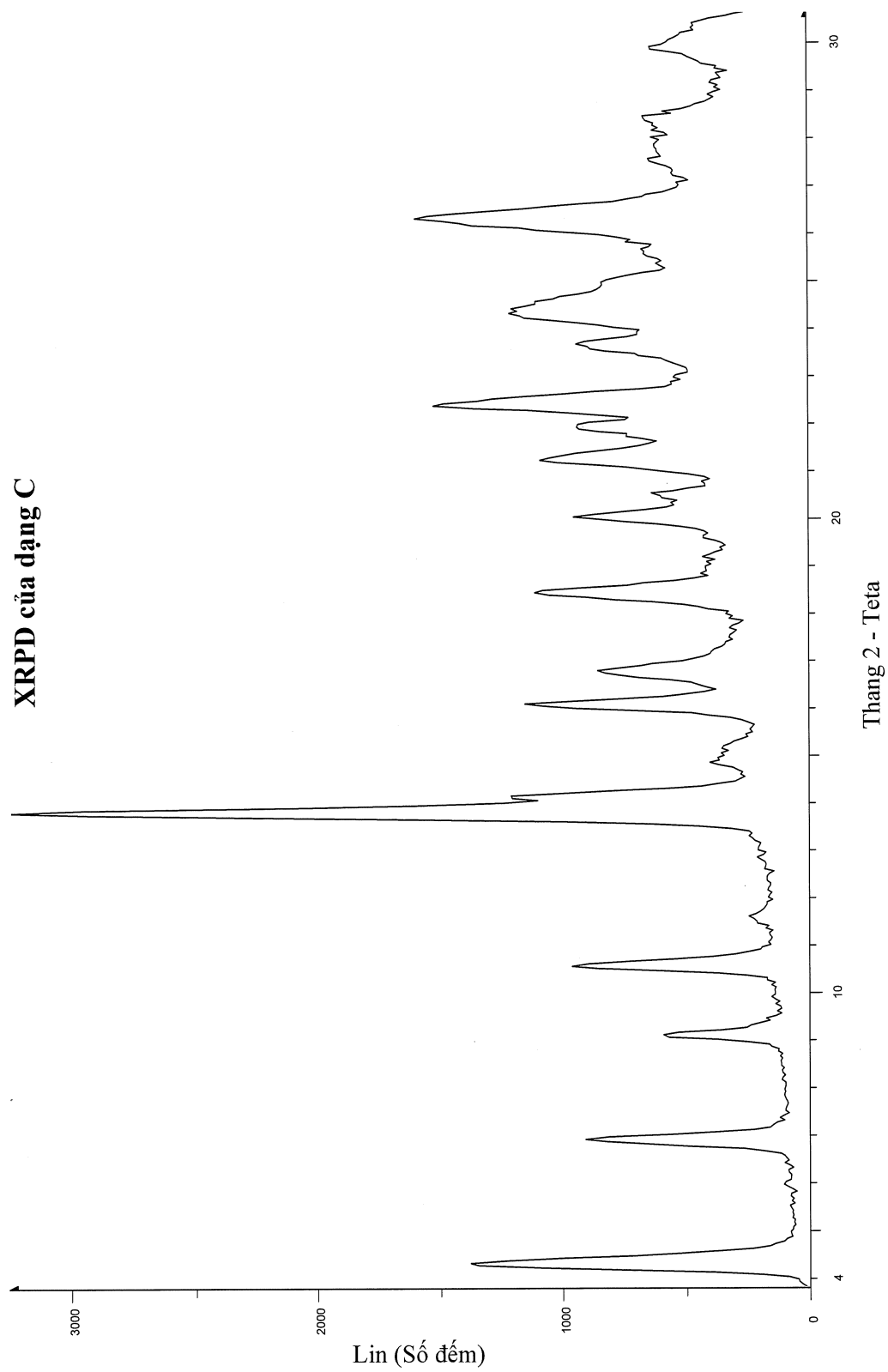


Fig. 4
XRPD của D

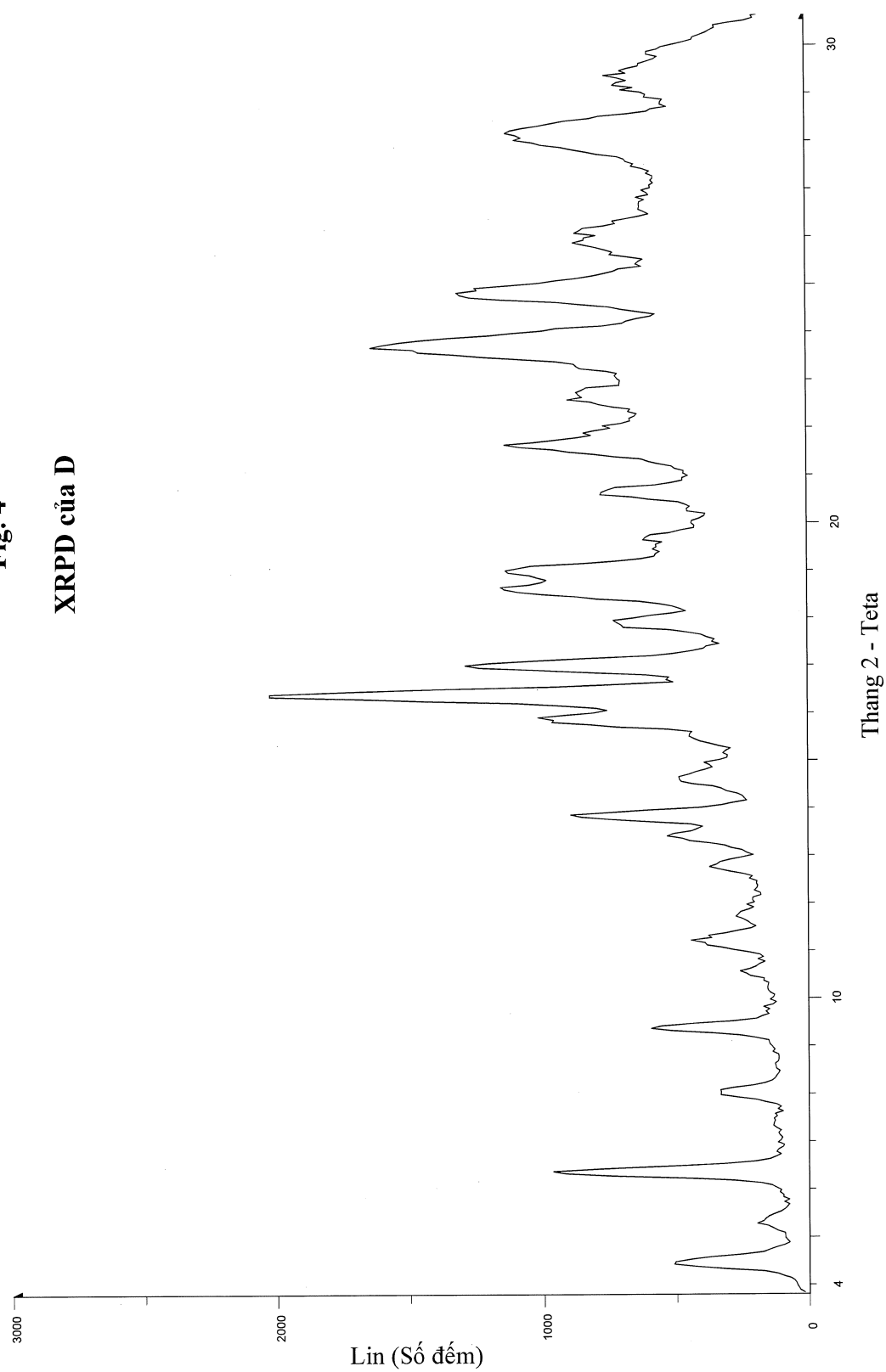


Fig. 5
XRPD của E

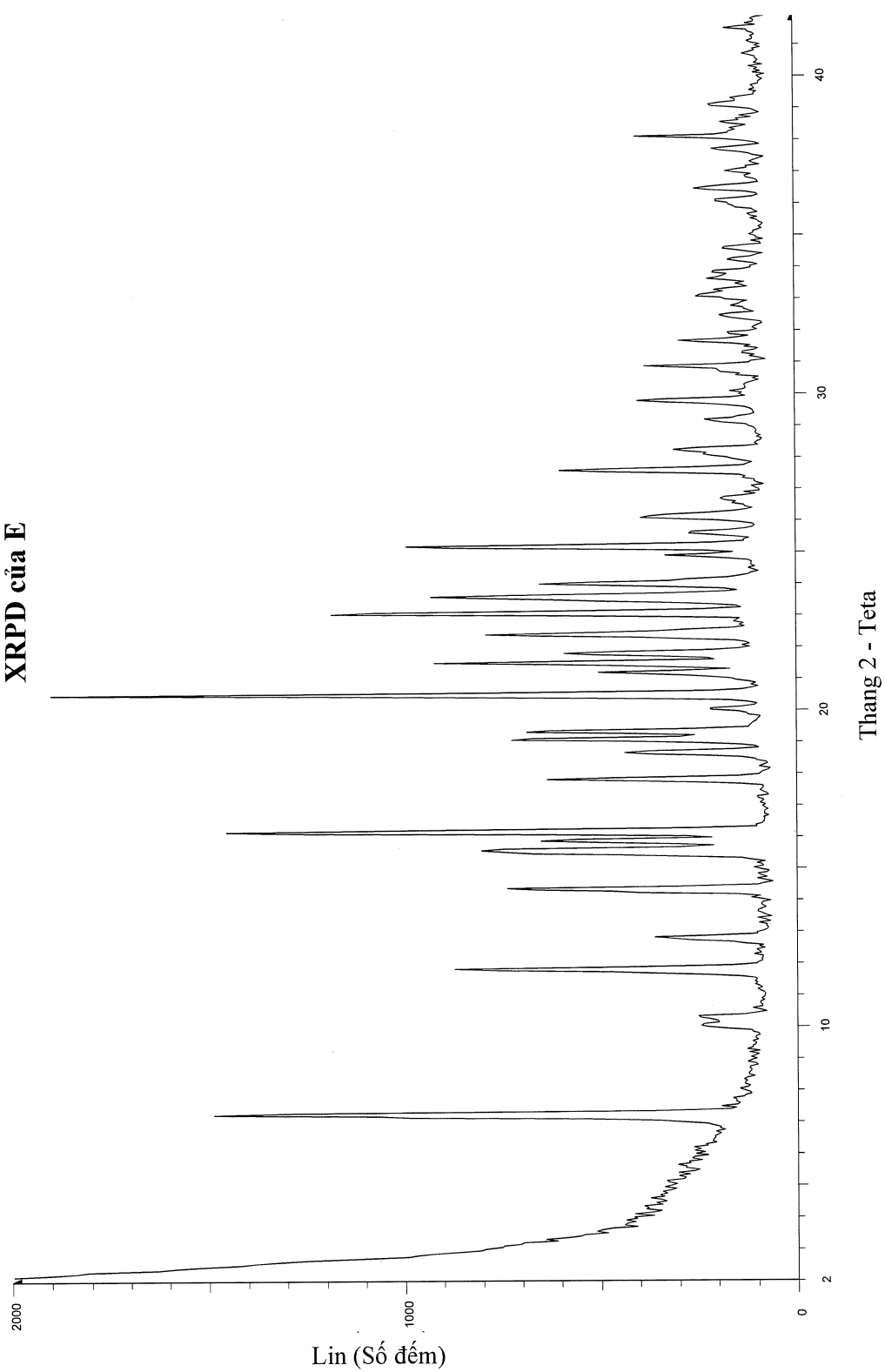


Fig. 6
XRPD của dạng F

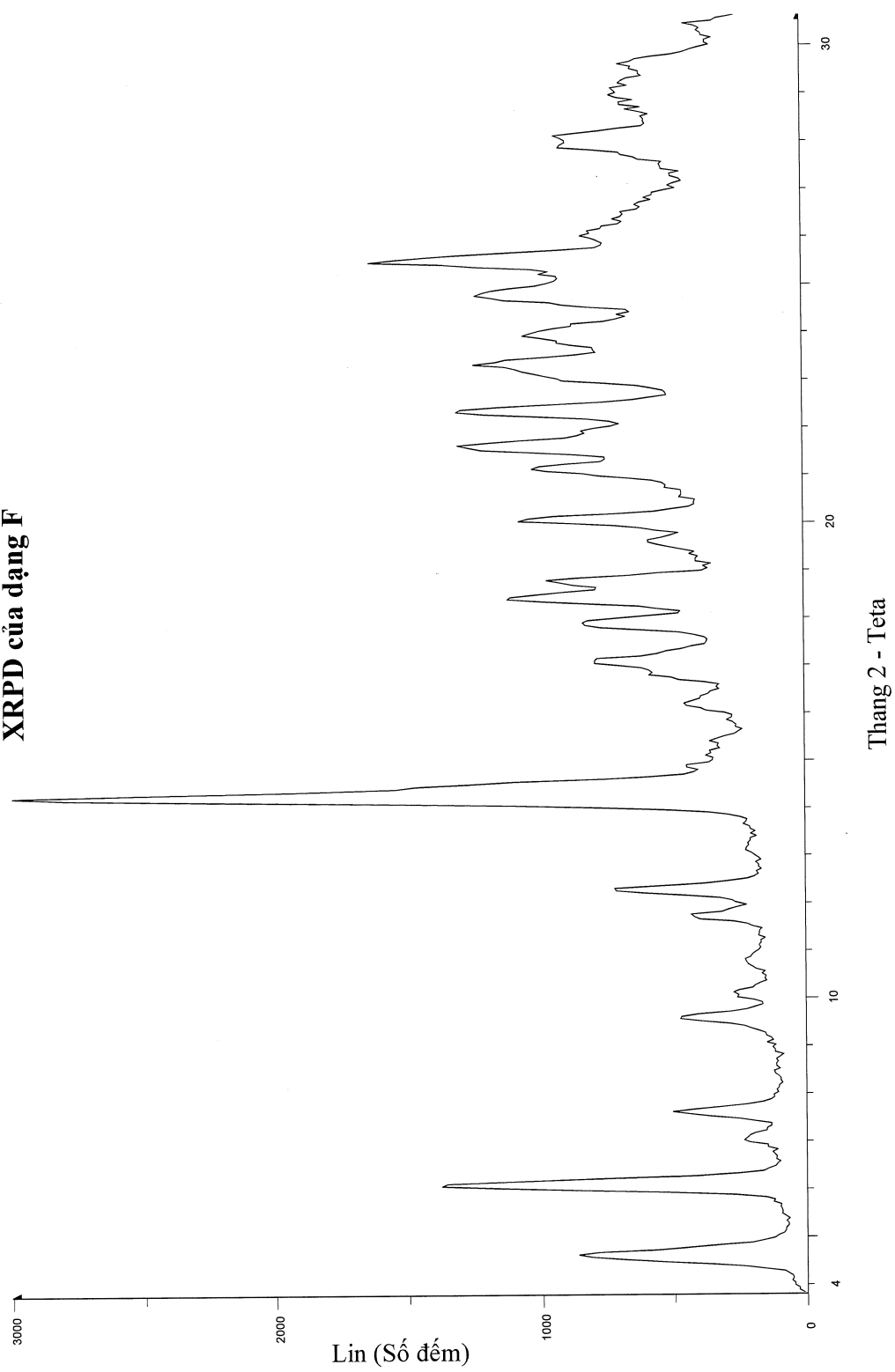


Fig. 7
XRPD của dạng G

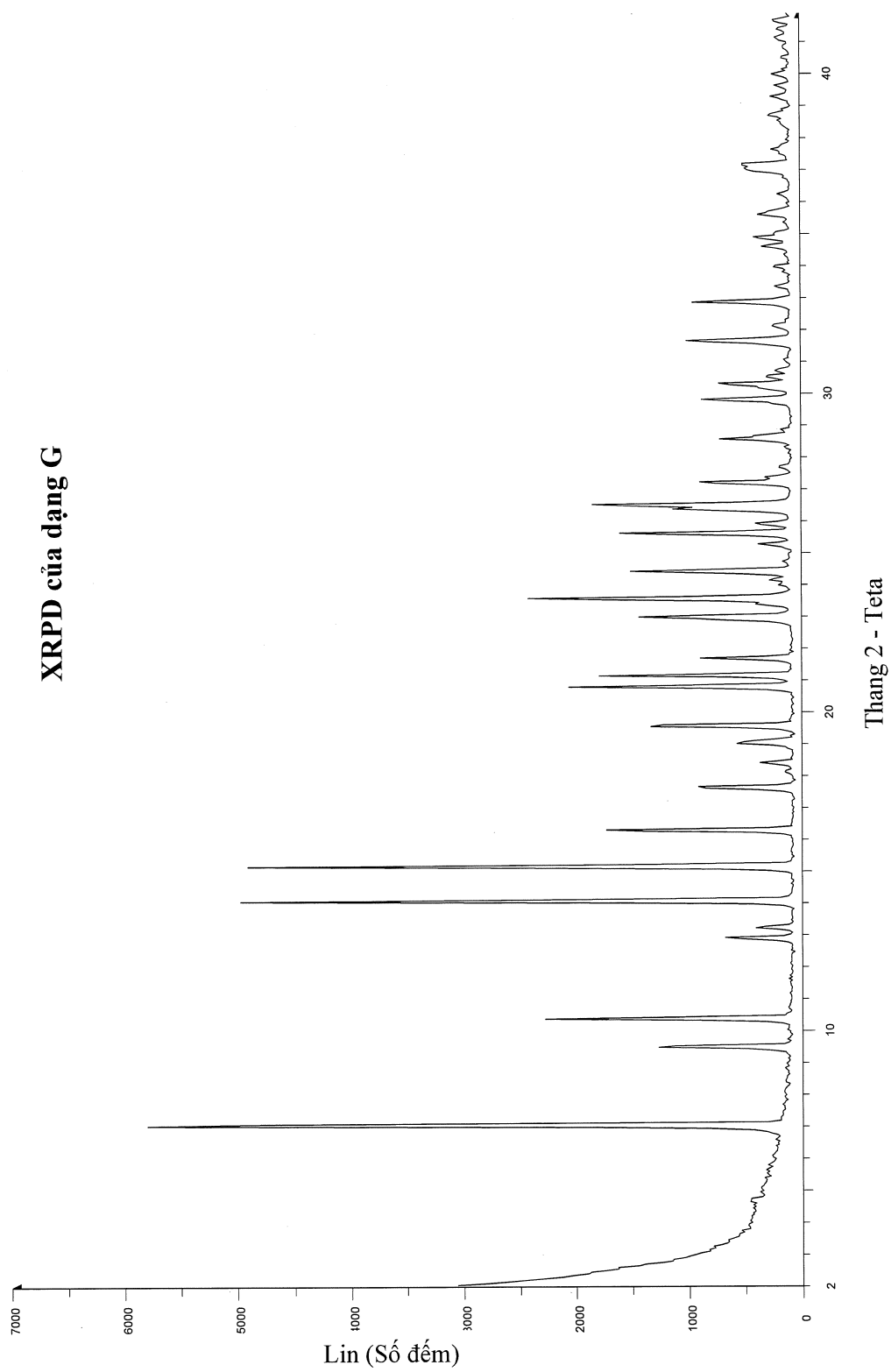


Fig. 8
XRPD của dạng H

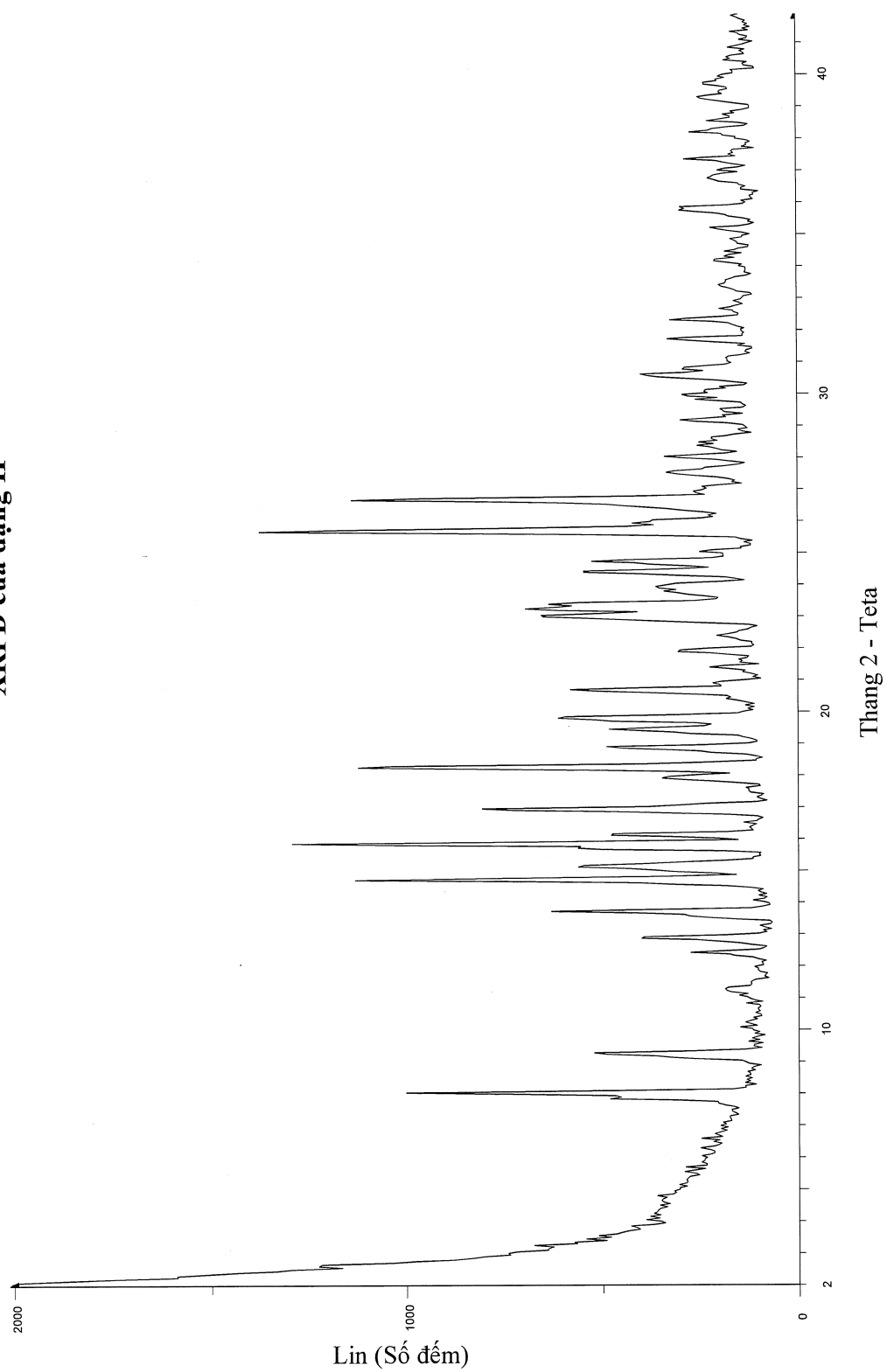


Fig. 9
XRPD của dạng I

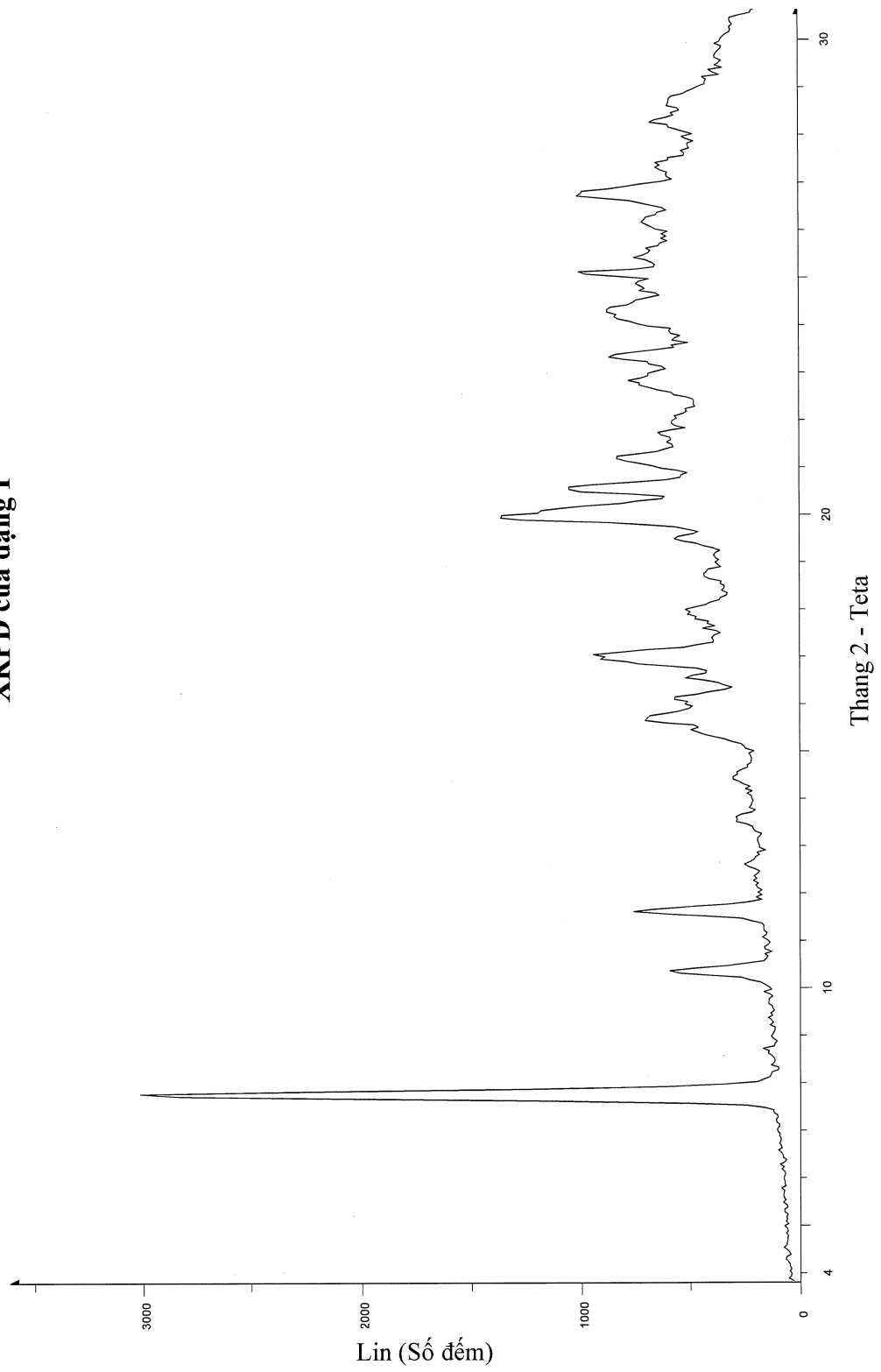


Fig. 10

XRPD của J

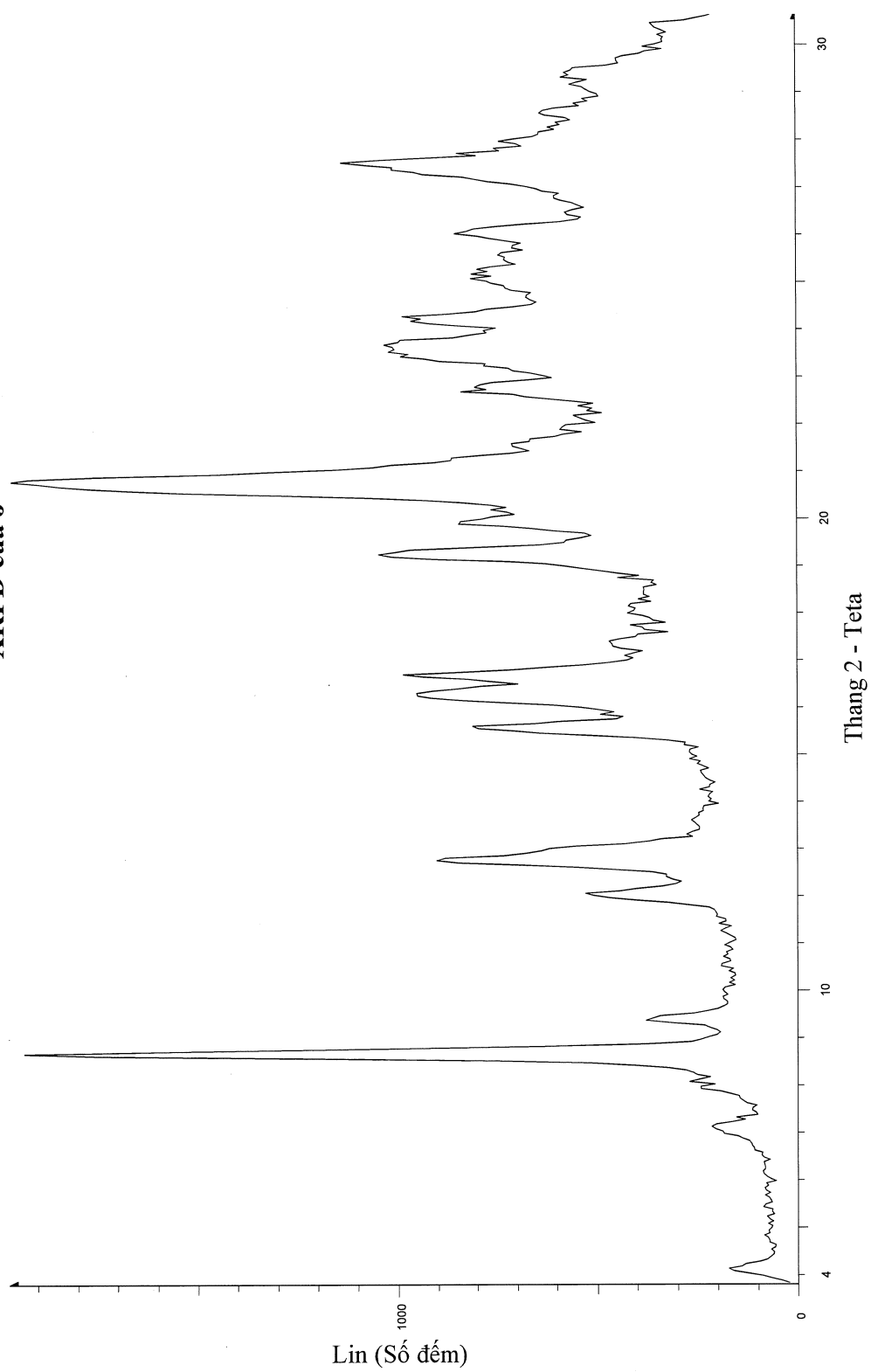


Fig. 11

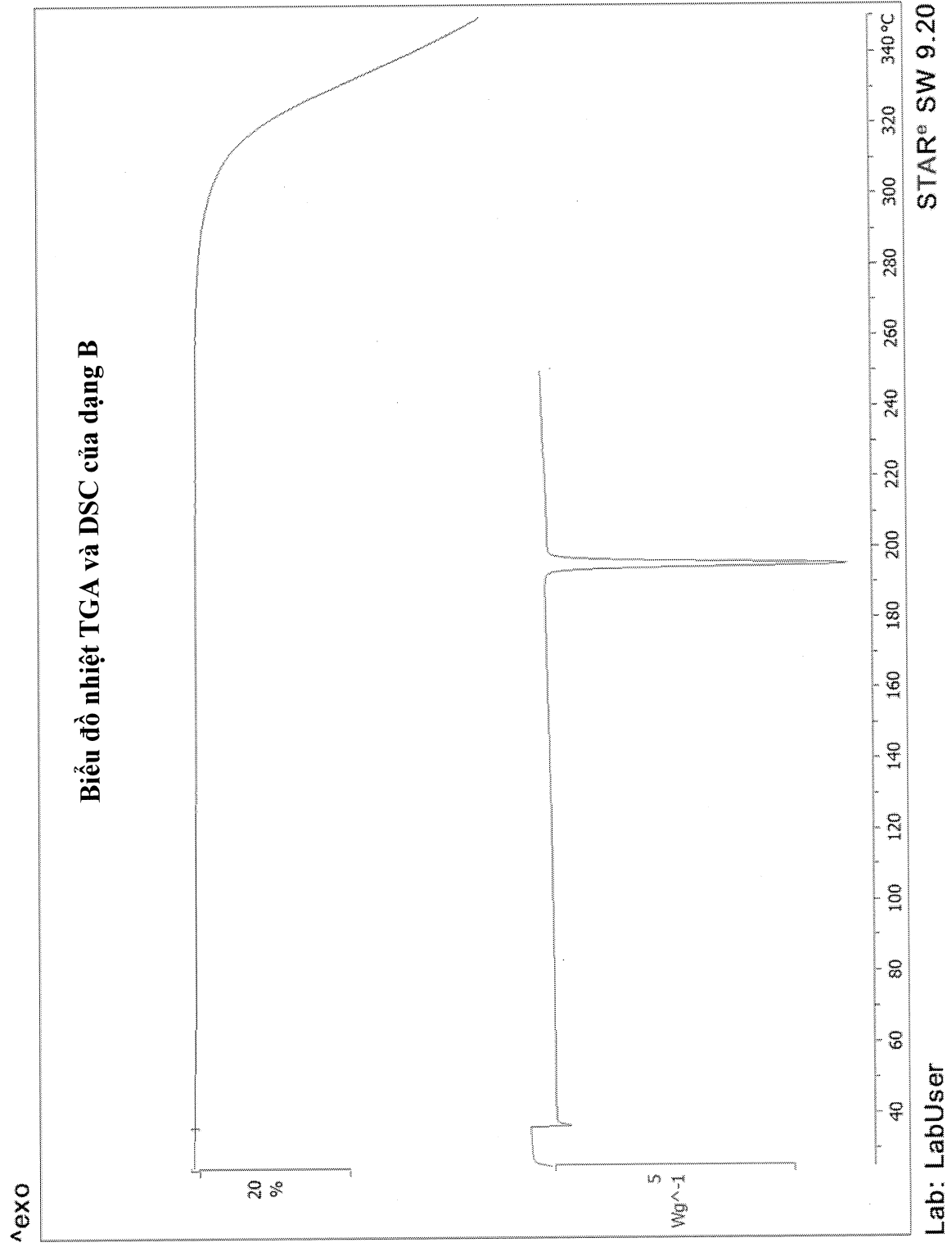


Fig. 12

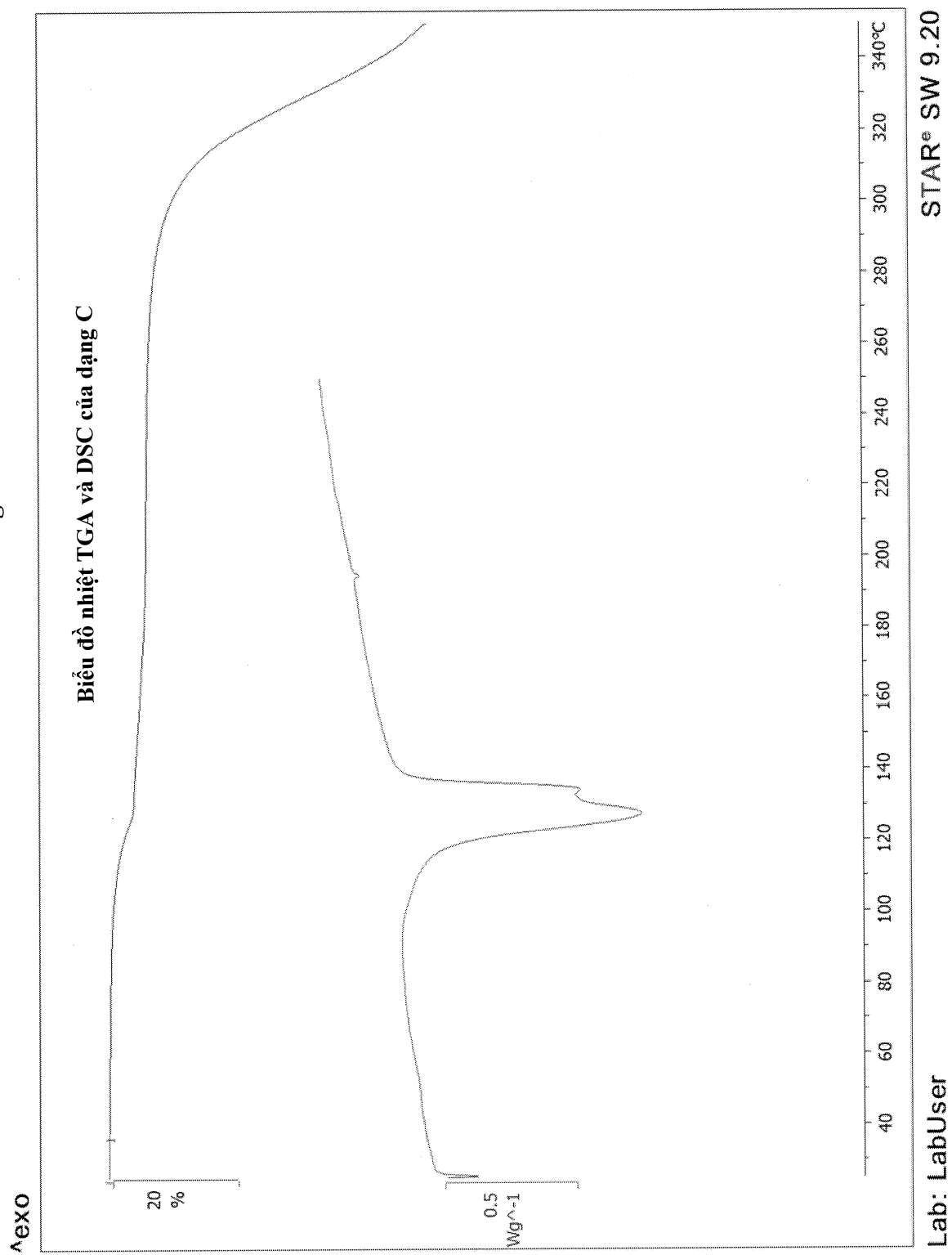


Fig. 13

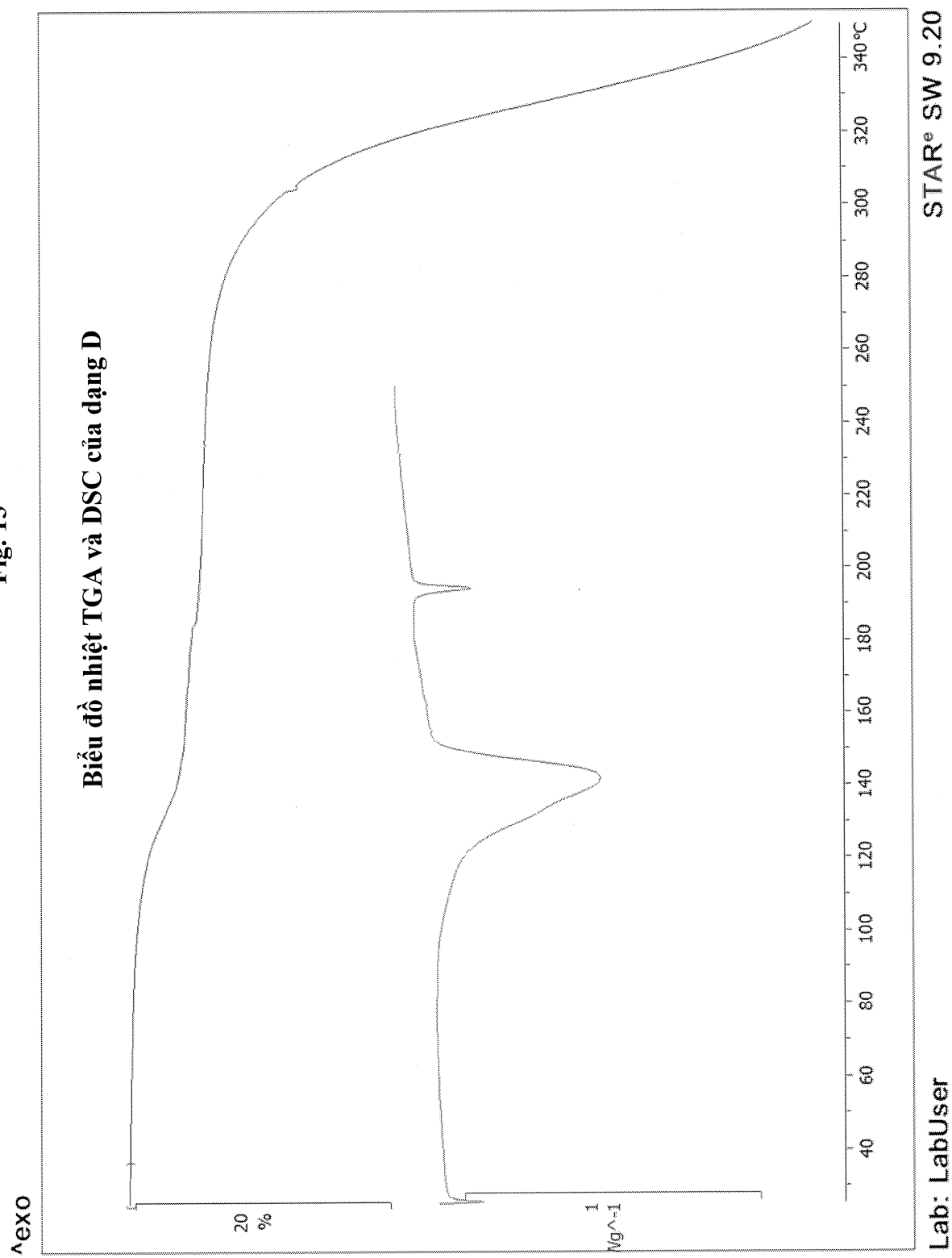


Fig. 14

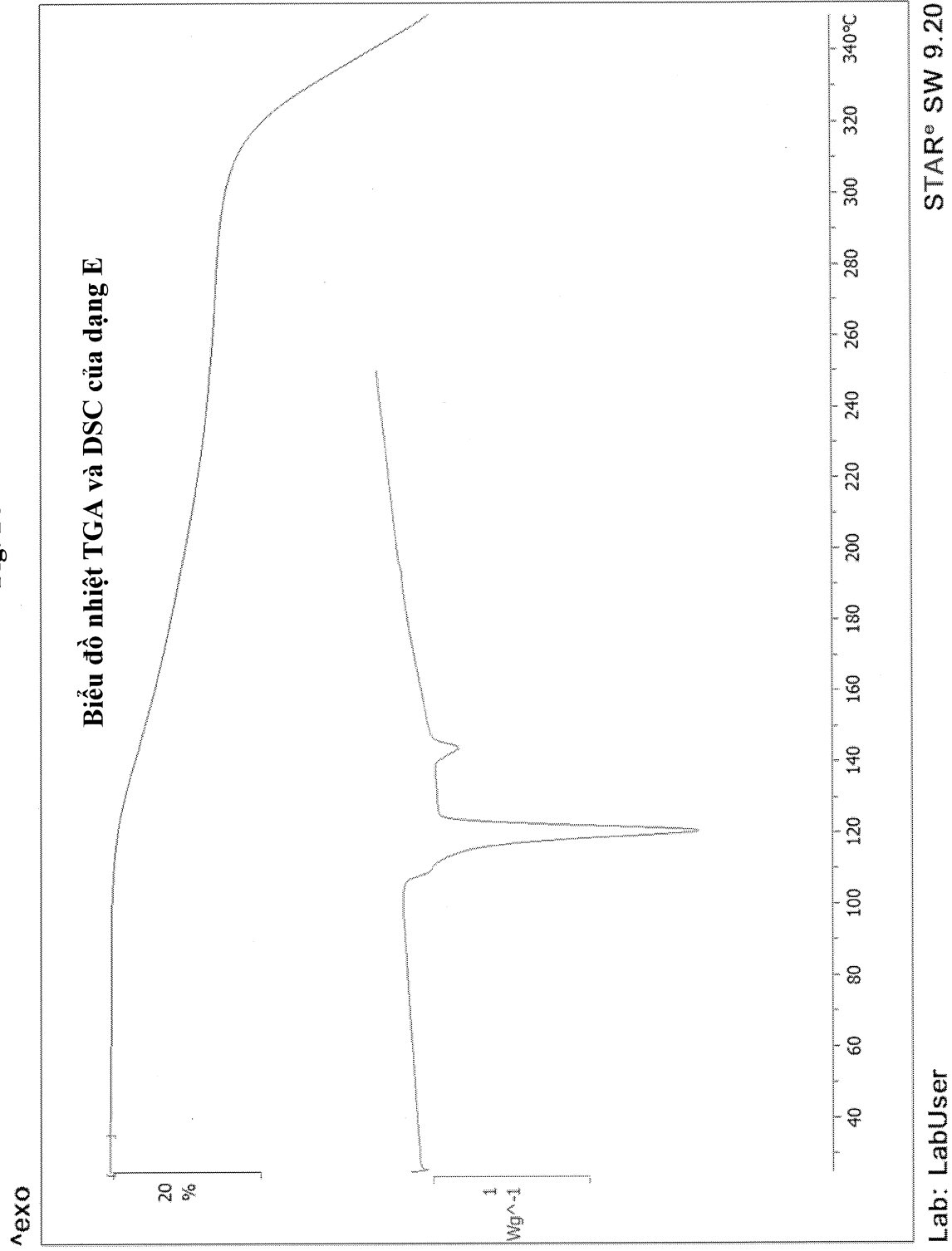


Figure 15

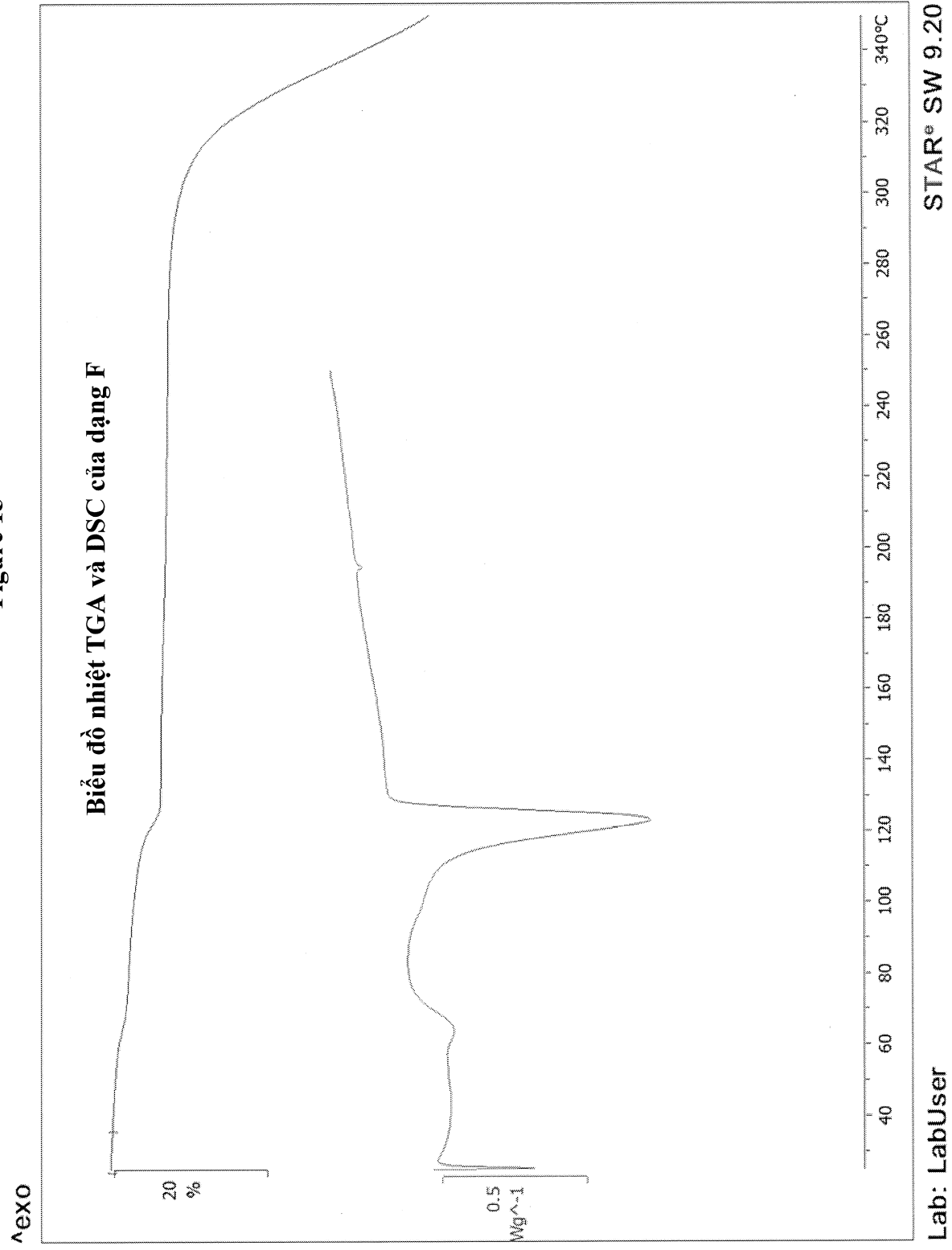


Fig. 16

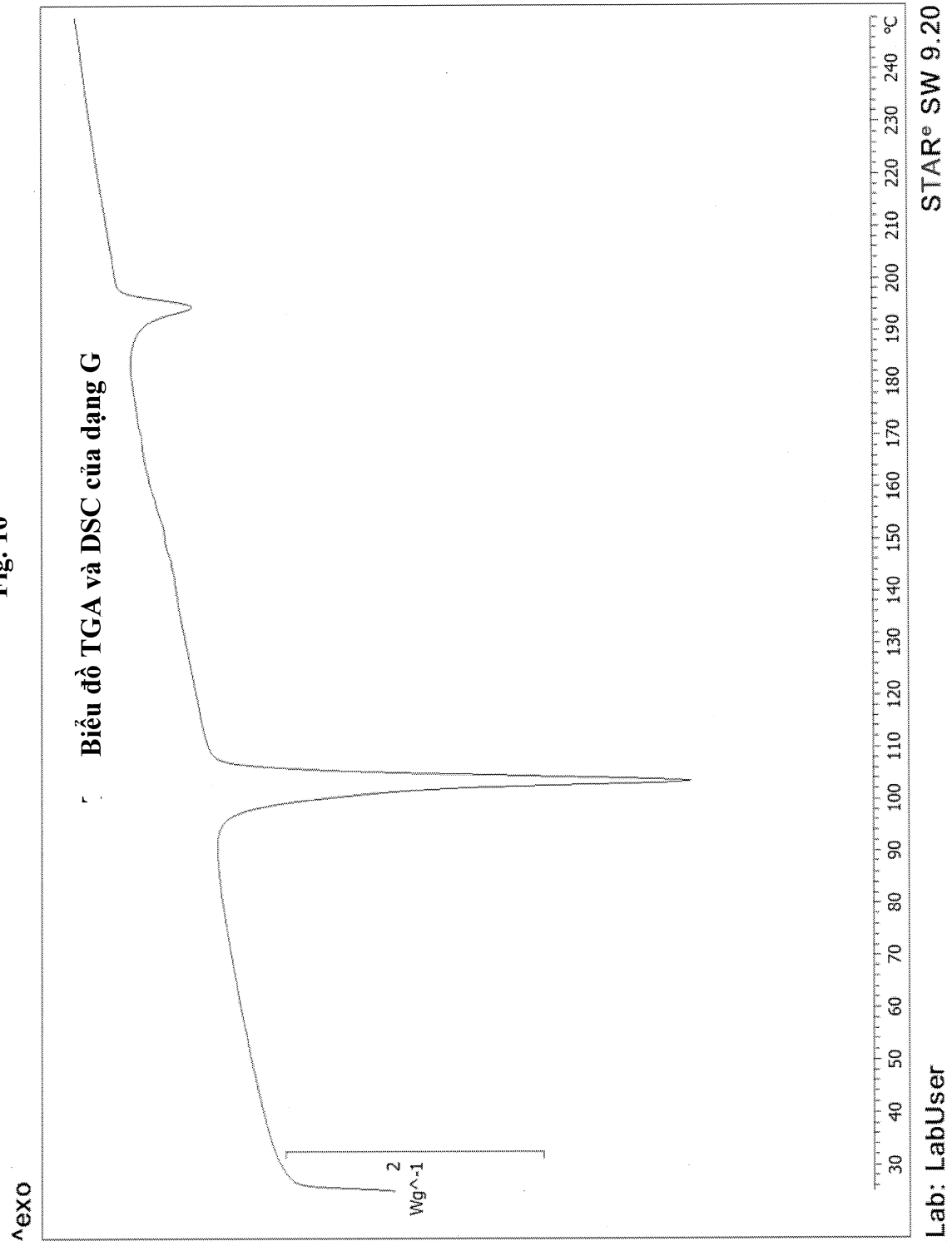


Fig. 17

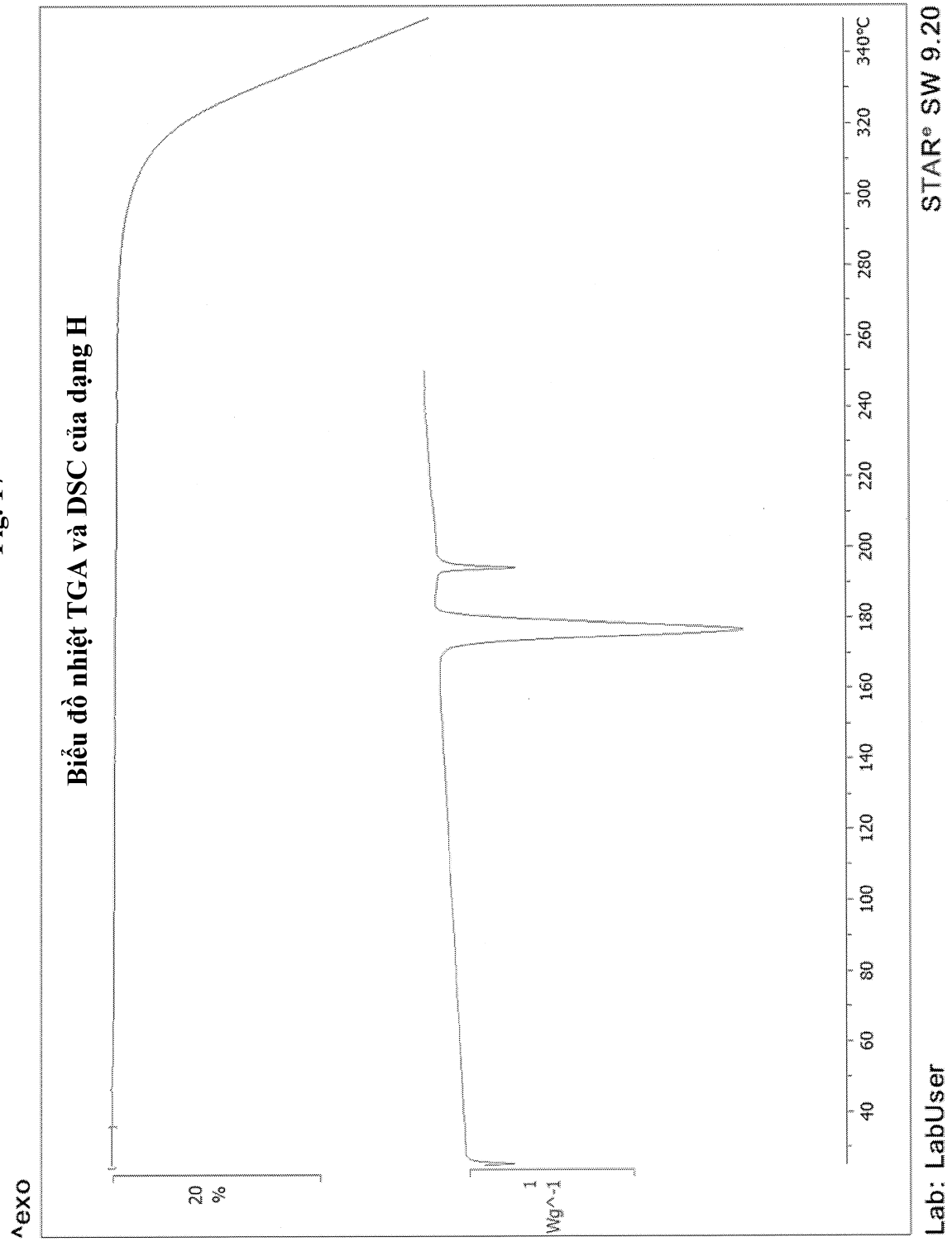


Fig. 18

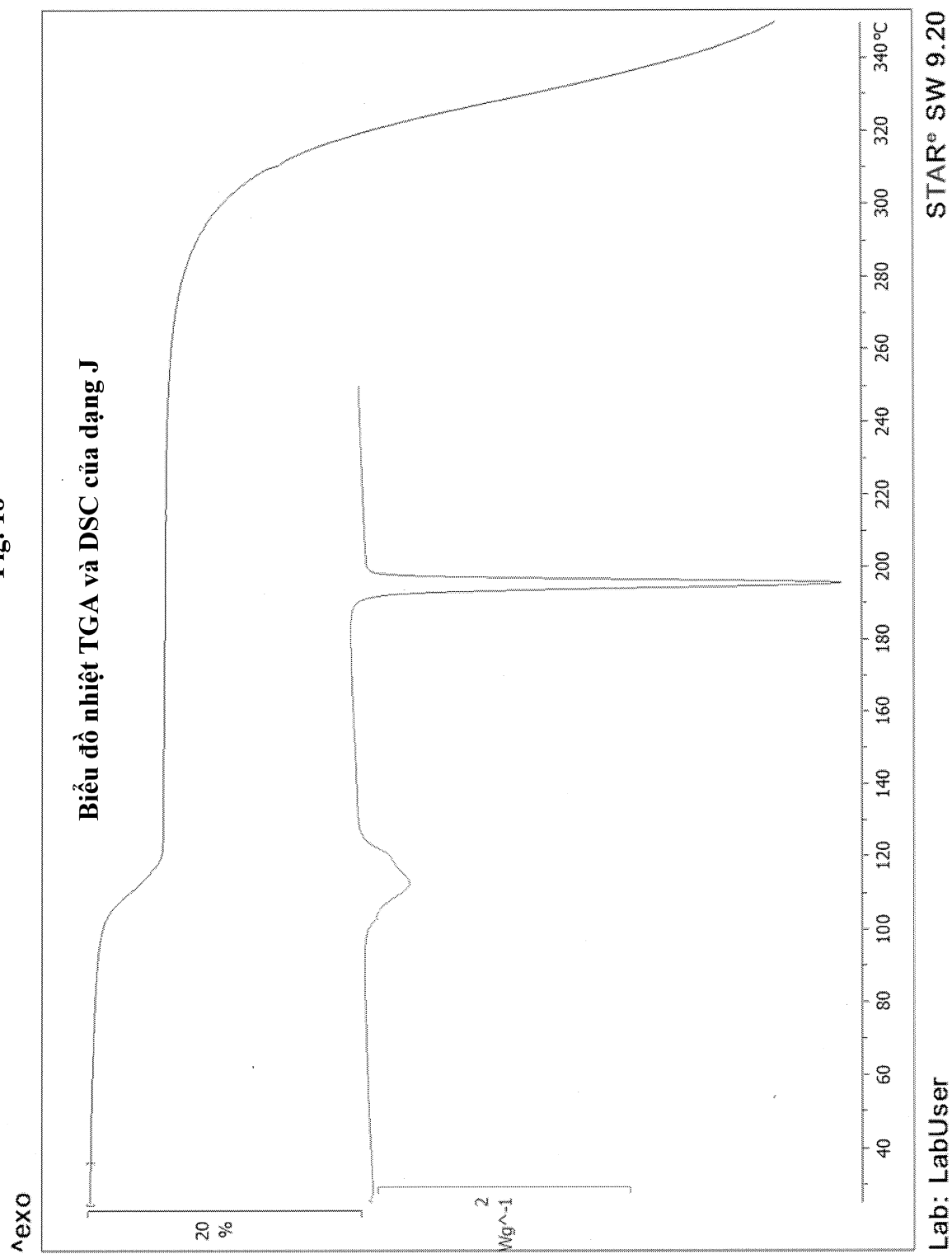


Fig. 19

Biểu đồ nhiệt DSC của dạng A

