



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년12월30일

(11) 등록번호 10-2195916

(24) 등록일자 2020년12월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7033592(분할)
(22) 출원일자(국제) 2013년06월04일
심사청구일자 2019년11월13일
(85) 번역문제출일자 2019년11월13일
(65) 공개번호 10-2019-0132543
(43) 공개일자 2019년11월27일
(62) 원출원 특허 10-2015-7000266
원출원일자(국제) 2013년06월04일
심사청구일자 2018년01월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/044116
(87) 국제공개번호 WO 2013/184681
국제공개일자 2013년12월12일
(30) 우선권주장
61/656,888 2012년06월07일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2007127010 A2
US20070004753 A1
WO2008119015 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아라곤 파마슈티컬스, 인코포레이티드
미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 스위트 301
엘 카미노 리얼 12780
슬로안-케테링인스티튜트퍼캔서리서치
미국, 뉴욕10065, 뉴욕, 요크애버뉴1275
(72) 발명자
스미스 니콜라스 디.
미국 캘리포니아주 92109 샌 디에이고 베릴 스트리트 1204
허버트 마크 알.
미국 캘리포니아주 92111 샌 디에이고 아모로소 스트리트 4180
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 고일영

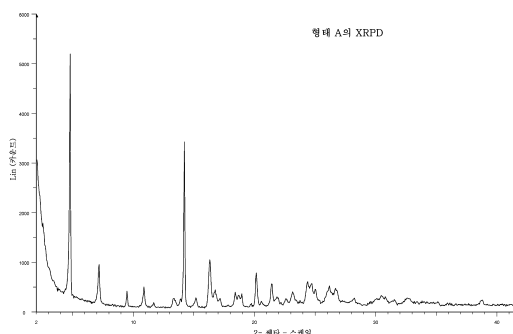
(54) 발명의 명칭 안드로겐 수용체 조절제의 결정 형태

(57) 요약

본 명세서는 안드로겐 수용체 조절제 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 무정형 형태 및 결정 형태를 기재한다. 또한 안드로겐 수용체 조절제를 포함하는 포유동물에 투여하기에 적합한 제약 조성물 및 안드로겐 수용체 활성화와 관련된

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



질환 또는 상태를 치료하기 위해서 안드로겐 수용체 조절제를 단독으로 그리고 다른 화합물과 병용하여 사용하는 방법을 기재한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4439 (2013.01)

(72) 발명자

아우어펠리 오아텍

미국 뉴저지주 07024 포트 리 어파트먼트 #3제이
센터 애비뉴 2077

딜라 안나

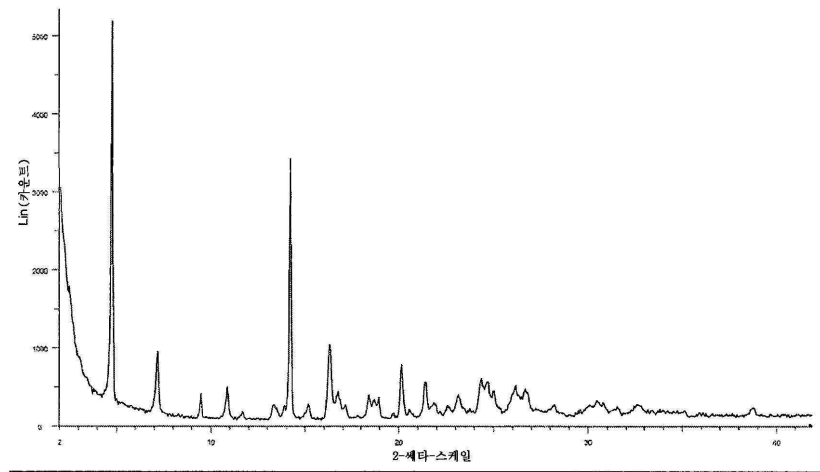
스위스 체하-4055 바젤 헤징거슈트라세 32

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 하기에 나타난 X-선 분말 회절(X-Ray powder diffraction: XRPD) 패턴:



(b) $4.8\pm0.1^\circ$ 2-세타, $7.1\pm0.1^\circ$ 2-세타, $14.2\pm0.1^\circ$ 2-세타, $16.3\pm0.1^\circ$ 2-세타, $20.1\pm0.1^\circ$ 2-세타에서 특징적인 피크(characteristic peak)들을 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;

(c) -173°C 에서 하기에 따른 단위 격자 상수(unit cell parameter):

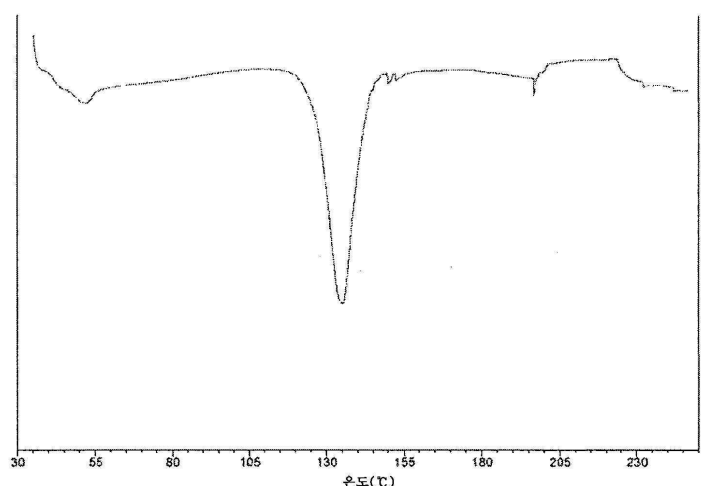
결정계(Crystal system)	사방정계					
공간군(Space group)	$P2(1)2(1)2$	a	$16.3429(3)\text{\AA}$	α	90°	
		b	$37.7298(7)\text{\AA}$	β	90°	
		c	$7.23410(10)\text{\AA}$	γ	90°	
V	$4460.65(13)\text{\AA}^3$					
Z	8					
Dc	$1.446\text{g}\cdot\text{cm}^{-1}$					

; 또는

(d) 40°C 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 저장 후 (a) 또는 (b)와 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴 중의 적어도 하나; 및 임의로

(e) 108 내지 120°C 에서 개시 온도를 갖는 흡열 및 133 내지 135°C 에서의 피크를 갖는 DSC 써모그램 (thermogram); 또는

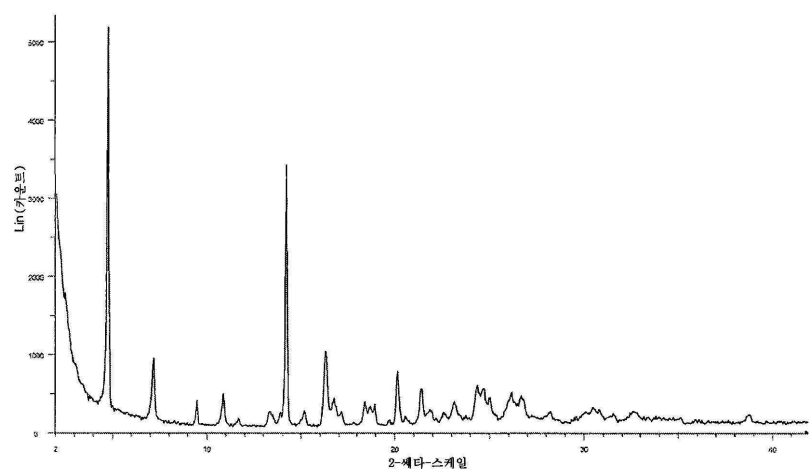
(f) 하기에 나타난 DSC 써모그램:



중의 하나 이상을 나타내는 것으로서 특징분석된, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 결정 형태(crystalline form) A.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 결정 형태가



패턴을 나타내는, 결정 형태 A.

에 나타난 X-선 분말 회절 (XRPD)

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 결정 형태가 $4.8 \pm 0.1^\circ$ 2-세타, $7.1 \pm 0.1^\circ$ 2-세타, $14.2 \pm 0.1^\circ$ 2-세타, $16.3 \pm 0.1^\circ$ 2-세타, $20.1 \pm 0.1^\circ$ 2-세타에서 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 나타내는, 결정 형태 A.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 결정 형태가 -173°C 에서 하기에 따른 단위 격자 상수를 나타내는, 결정 형태 A:

결정계	사방정계				
공간군	$P2(1)2(1)2$	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	1.446g.cm^{-1}				

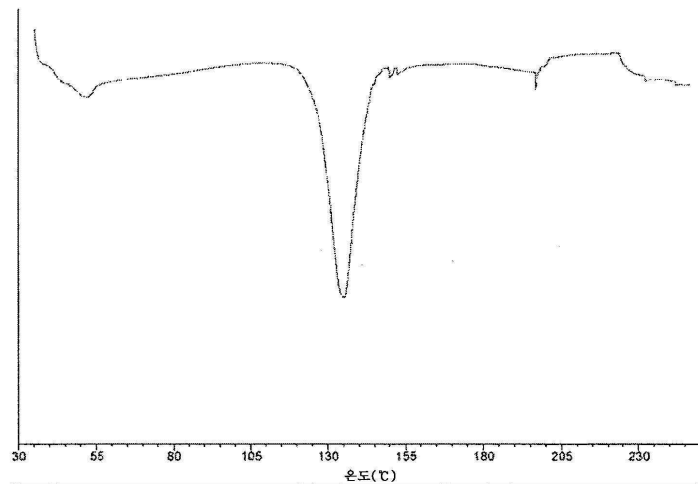
청구항 5

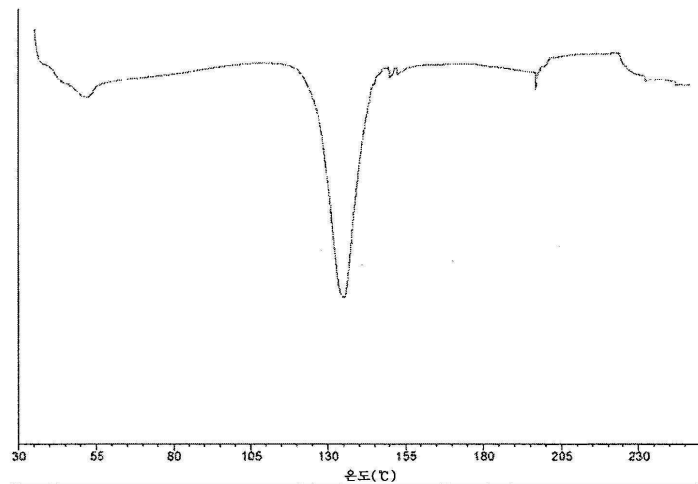
제1항에 있어서, 상기 결정 형태가 40℃ 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 저장 후 (a) 또는 (b)와 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 나타내는, 결정 형태 A.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 결정 형태가 108 내지 120℃에서 개시 온도를 갖는 흡열 및 133 내지 135℃에서의 피크를 갖는 DSC 써모그램을 나타내는, 결정 형태 A.

청구항 7



제1항에 있어서, 상기 결정 형태가 에 나타난 DSC 써모그램을 나타내는, 결정 형태 A.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 결정 형태가 (a), (b), (c) 및 (d)를 나타내는 것으로서 특정분석된, 결정 형태 A.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 결정 형태가 에탄올로부터 수득된, 결정 형태 A.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 결정 형태가 용매화물(solvate)인, 결정 형태 A.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 결정 형태가 에탄올 용매화물, 수화물 또는 용매화된 수화물인, 결정 형태 A.

청구항 12

4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이하자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드와, 제약상 허용되는 담체, 희석제 및 부형제로부터 선택된 적어도 하나의 추가 성분을 포함하는, 전립선 암(prostate cancer)의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물로서,

상기 조성물 중의 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이하자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드가 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 결정 형태 A인, 제약 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 제약 조성물이 포유동물에게 경구 투여 하기에 적합한 형태인, 제약 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 제약 조성물이 경구 고형 투여 형태(oral solid dosage form)인, 제약 조성물.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 제약 조성물이 0.5 mg 내지 1000 mg의 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드를 포함하는, 제약 조성물.

청구항 16

제12항에 있어서, 상기 전립선 암이 호르몬 민감성 전립선 암(hormone sensitive prostate cancer) 또는 호르몬 불감성 전립선 암(hormone refractory prostate cancer)인, 제약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2012년 6월 7일자로 출원된 발명의 명칭이 "안드로겐 수용체 조절제의 결정 형태"인 미국 가특허 출원 번호 61/656,888의 이익을 청구하며, 이것은 본 명세서에 전문이 참고로 포함된다.

[0003] 본 명세서는 안드로겐 수용체 조절제 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 결정 형태(crystalline form), 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물(solvate), 뿐만 아니라 제약 조성물, 및 안드로겐 수용체 활성화와 관련된 질환 또는 상태의 치료 또는 예방에 있어서의 그의 사용 방법을 기재한다.

배경 기술

[0004] 안드로겐 수용체 ("AR")는 내인성 안드로겐과의 상호작용을 통해서 다양한 생물학적 효과의 유도를 중재하는 리간드-활성화 전사 조절 단백질(transcriptional regulatory protein)이다. 내인성 안드로겐은 스테로이드, 예컨대 테스토스테론 및 다이하이드로테스토스테론을 포함한다. 테스토스테론은 많은 조직에서 효소 5 알파-리덕타제에 의해서 다이하이드로테스토스테론으로 전환된다.

[0005] 안드로겐과 안드로겐 수용체의 작용은 다수의 질환 또는 상태, 예컨대 특히 안드로겐 의존성 암(androgen dependent cancer), 여성의 남성화, 및 여드름과 관련된다. 안드로겐과 안드로겐 수용체의 효과를 감소시키고/거나 안드로겐 수용체의 농도를 감소시키는 화합물이 안드로겐 수용체가 영향을 미치는 질환 또는 상태의 치료에서 사용된다.

발명의 내용

[0006] 본 명세서는 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드, 또는 그의 모든 제약상 허용되는 용매화물 (수화물 포함), 다형체(polymorph), 및 무정형 상(amorphous phase)을 비롯한 그의 제약상 허용되는 염, 및 그의 사용 방법을 기재한다. 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드, 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염은 안드로겐 수용체 활성화와 관련된 질환, 장애, 또는 상태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에서 사용된다.

[0007] 본 명세서는 제약 조성물 중의 활성 성분으로서 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 기재한다.

[0008] 일 태양에서, 본 명세서는 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드를 기재한다. 일부 실시양태에서, 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 형태(Form) A이다. 일부 실시양태에서, 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 형태 B이다. 일부 실시양태에서, 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로

[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 형태 C이다. 일부 실시양태에서, 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 형태 D이다. 일부 실시양태에서, 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 형태 E이다. 일부 실시양태에서, 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 형태 F이다. 일부 실시양태에서, 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 형태 G이다. 일부 실시양태에서, 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 형태 H이다. 일부 실시양태에서, 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 형태 I이다. 일부 실시양태에서, 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 형태 J이다.

[0009] 일부 실시양태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 제약상 허용되는 염을 기재하며, 여기서, 제약상 허용되는 염은 산 부가 염이다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 무정형이다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 결정형이다.

[0010] 일부 실시양태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 결정 형태, 및 제약상 허용되는 담체, 희석제 및 부형제로부터 선택된 적어도 하나의 추가 성분을 포함하는 제약 조성물을 기재한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 형태 A를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 형태 B를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 형태 C를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 형태 D를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 형태 E를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 형태 F를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 형태 G를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 형태 H를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 형태 I를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 형태 J를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 포유동물에게 경구 투여하기에 적합한 형태이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 경구 투여 형태(oral dosage form)이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 경구 고형 투여 형태(oral solid dosage form)이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 정제, 환제, 또는 캡슐 형태이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 캡슐 형태이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 즉방형(immediate release) 캡슐 또는 장 코팅된 캡슐 형태이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 정제 형태이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 즉방형 정제, 장 코팅된 정제, 또는 서방형(sustained release) 정제 형태이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 수분 장벽 코팅된 정제 형태이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 약 0.5 mg 내지 약 1000 mg의 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 약 30 mg 내지 약 300 mg의 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드를 포함한다.

[0011] 또한, 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 캡이 있는 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 병 내에 본 명세서에 기재된 경구 고형 투여 형태 제약 조성물의 다회 단위 용량을 포함하는 제조품을 제공한다. 일부 실시양태에서, 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 병은 알루미늄 포일 유도 밀봉재 및 실리콘겔 건조제를 추가로 포함한다.

[0012] 또한, 본 명세서에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물에서 전립선 암(prostate cancer)을 치료하는 방법을 기재한다. 일부 실시양태에서, 전립선 암은 호르몬 민감성 전립선 암(hormone sensitive prostate cancer) 또는 호르몬 불감성 전립선 암(hormone refractory prostate cancer)이다.

[0013] 또한, 인간의 전립선 암의 치료 또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 결정형이다.

[0014] 또한, 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 제조 방법을 기재한다. 개시된 방법은 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드를 양호한 수율 및 높은 순도로 제공한다.

[0015] 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 이점은 하기 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 구체적인 실시양태를 나타내는 상세한 설명 및 구체적인 실시예는 단지 예로서 제공되는 것이며, 본 발명의 사상 및 범주 내의 다양한 변경 및 개질은 이러한 상세한 설명으로부터 본 기술 분야의 숙련인에게는 명백할 것임을 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 형태 A의 XRPD를 도시한다.
 도 2는 형태 B의 XRPD를 도시한다.
 도 3은 형태 C의 XRPD를 도시한다.
 도 4는 형태 D의 XRPD를 도시한다.
 도 5는 형태 E의 XRPD를 도시한다.
 도 6은 형태 F의 XRPD를 도시한다.
 도 7은 형태 G의 XRPD를 도시한다.
 도 8은 형태 H의 XRPD를 도시한다.
 도 9는 형태 I의 XRPD를 도시한다.
 도 10은 형태 J의 XRPD를 도시한다.
 도 11은 형태 B의 TGA 및 DSC 써모그램(thermogram)을 도시한다.
 도 12는 형태 C의 TGA 및 DSC 써모그램을 도시한다.
 도 13은 형태 D의 TGA 및 DSC 써모그램을 도시한다.
 도 14는 형태 E의 TGA 및 DSC 써모그램을 도시한다.
 도 15는 형태 F의 TGA 및 DSC 써모그램을 도시한다.
 도 16은 형태 G의 DSC 써모그램을 도시한다.
 도 17은 형태 H의 TGA 및 DSC 써모그램을 도시한다.
 도 18은 형태 J의 TGA 및 DSC 써모그램을 도시한다.
 도 19는 형태 A의 DSC 써모그램을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 안드로겐 수용체 (AR)는 핵 수용체 상과(nuclear receptor superfamily)의 구성원이다. 이러한 단백질 과 중에서도, 단지 5종의 척추동물 스테로이드(vertebrate steroid) 수용체가 공지되어 있으며, 안드로겐 수용체, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 글루코코르티코이드 수용체, 및 무기질코르티코이드 수용체가 포함된다. AR은 세포내 전사 인자로서 작용하는 가용성 단백질이다. AR 작용은 안드로겐의 결합에 의해서 조절되는데, 이는 수용체-단백질 상호작용 및 수용체-DNA 상호작용에 영향을 미치는 수용체의 순차적인 입체구조(sequential conformational) 변화를 개시한다.

[0018] AR은 주로 안드로겐 타겟 조직, 예컨대 전립선, 골격근, 간 및 중추 신경계 (CNS)에서 주로 발현되며, 전립선, 부신 및 부고환에서 더 높은 발현 수준이 관찰된다. AR은 테스토스테론 및 5 α -다이하이드로테스토스테론 (5 α -DHT)을 비롯한 내인성 안드로겐의 결합에 의해서 활성화된다.

[0019] Xq11-12 상에 위치한 안드로겐 수용체 (AR)는 110 kD의 핵 수용체이며, 안드로겐에 의한 활성화 시, 전립선 상

피 세포의 성장 및 분화를 조절하는 타겟 유전자의 전사를 증대한다. 다른 스테로이드 수용체와 유사하게, 결합 AR은 주로 세포질 내에 위치하며, 리간드-결합 도메인과의 상호작용을 통해서 열 충격 단백질(heat shock protein) (HSP)의 착물과 회합된다. 효능제(agonist) 결합 시, AR은 일련의 입체구조 변화를 겪는데: 열 충격 단백질이 AR로부터 해리되고, 변형된 AR은 이량체화되고, 포스포릴화되고, 핵으로 이동하며, 이는 핵 위치 신호 전달에 의해서 매개된다. 이어서, 이동된 수용체는, 3개의 랜덤 뉴클레오타이드에 의해서 이격된 6-뉴클레오타이드 하프-사이트 공통 서열 5' -TGTCT-3' 을 특징으로 하고, AR 유전자 타겟의 촉진제(promoter) 또는 증강제(enhancer) 영역에 위치한 안드로겐 반응 요소 (ARE)에 결합한다. (코-액티베이터(co-activator) 및 코-리프레서(co-repressor)를 비롯한) 전사 공조절제(co-regulator)의 유입(recruitment) 및 전사 기구(transcriptional machinery)가 AR-조절 유전자 발현의 트랜스활성화(transactivation)를 추가로 보장한다. 이러한 과정 모두가 리간드-결합 도메인의 리간드-유도 입체구조 변화에 의해서 개시된다.

[0020] AR 신호전달은 전립샘(prostate gland)을 비롯한 남성 생식 기관의 발달 및 유지에 중요한데, 그 이유는 AR 작용 변성(mutation)이 손실된 유전자적 음성 및 AR 결합을 갖도록 유전자 조작된 마우스는 전립선 또는 전립선 암을 성장시키지 않기 때문이다. AR 신호전달에 대한 전립선 세포의 이러한 의존성은 악성 형질변환(neoplastic transformation) 시에도 계속된다. (GnRH 효능제를 사용한) 안드로겐 결핍은 전립선 암 치료의 중심이 되고 있다. 그러나, 안드로겐 결핍은 통상적으로 제한된 기간 동안에만 효과적이며, 안드로겐의 낮은 순환 수준에도 불구하고 전립선 암은 발달하여 성장성을 회복한다. 거세 저항성(castration resistant) 전립선 암 (CRPC)에 대한 치료 선택은 제한적이며, 도세탁셀 및 아비라테론 아세테이트 (CYP17 억제제)가 생존 연장을 나타내는 작용제이다. 흥미롭게도, CRPC의 소수는 AR 신호전달에 대한 요건을 우회하지만, 종종 "안드로겐 비의존성 전립선 암" 또는 "호르몬 불감성 전립선 암"이라 지칭되는 CRPC의 대부분은 AR 신호전달에 대한 그의 혈통 의존성을 보유한다.

[0021] 전립선 암은 미국에서 남성의 암 사망에서 2번째로 흔한 원인이며, 대략 6명의 미국 남성 중 한명이 평생 동안 이 질환을 진단 받을 것이다. 종양을 근절하는 것을 목표로 하는 치료는, 통상적으로 혈장 전립선-특이 항원(plasma prostate-specific antigen) (PSA)에서 발병되는 바와 같이 먼저 나타나고, 먼 부위로 퍼지는 재발되는 질환이 생긴 남성의 30%에서 실패한다. 전립선 암 세포가 그의 증식 및 생존을 위해서 안드로겐 수용체 (AR)에 의존한다는 것을 고려할 때, 이러한 남성은 테스토스테론의 생성을 차단하는 작용제 (예를 들어, GnRH 효능제)를 단독으로 또는 임의의 잔류하는 테스토스테론의 효과를 길항하는 안티-안드로겐 (예를 들어, 바이칼루타미드)과 병용하여 치료된다. 이러한 접근은 PSA의 감소 및 (존재하는 경우) 가시적인 종양의 퇴행에 의해서 증거되는 바와 같이 효과적이지만; 대부분의 환자가 결국 굴복하는 "거세 저항성" 전립선 암 (CRPC)의 재성장으로 이어진다. CRPC의 분자에 기초한 최근 연구는 CRPC이 AR 신호전달에 계속 의존하며, 획득되는 저항성의 중요 메커니즘은 AR 단백질의 수준 증가라는 것을 나타낸다 (문헌 [Nat. Med, 2004, 10, 33-39]). 호르몬 민감 전립선 암 및 거세 저항성 전립선 암에서 활성을 갖는 AR 타겟제는 이러한 치명적인 질환을 치료하는데 상당한 효과를 가질 것이다.

[0022] 안티-안드로겐은 초기 단계의 전립선 암의 치료에 유용하다. 그러나, 전립선 암은 종종 질환이 계속적인 안드로겐 어블레이션(ablation) 또는 안티-안드로겐 요법 하에서 진행되는 호르몬-불감성으로 진전된다. 안티-안드로겐으로의 장기 치료 후 안티-안드로겐 금단 증후군의 사례가 또한 보고되어 있다. 안티-안드로겐 금단 증후군은 임상적으로 흔히 관찰되며, 안티-안드로겐 요법의 중단 시 관찰되는 종양 퇴행 또는 증상 완화와 관련하여 정의된다. 수용체 난혼(receptor promiscuity) 및 효능제 활성을 나타내는 이러한 안티-안드로겐의 능력으로 인한 AR 변성이 이러한 현상을 적어도 부분적으로 설명할 수 있다. 예를 들어, 하이드록시플루타미드 및 바이칼루타미드는 각각 T877A 및 W741L/W741C AR 변종에서 AR 효능제로서 작용한다.

[0023] AR의 과발현을 통해서 "거세 저항성"이 된 전립선 암 세포의 세팅(setting) 시, 안티-안드로겐 화합물, 예컨대 바이칼루타미드는 적절한 효능제 활성을 갖는 대신에, 길항제 활성을 갖지 않는 것으로 증명되었다 (문헌 [Science, 2009 May 8;324(5928):787-790]). 이러한 효능제 활성은 안티-안드로겐 금단 증후군 (이로 인해서 AR 길항제에 진전을 보이는 남성의 약 30%가 요법이 중단될 때 혈청 PSA의 감소를 경험함)이라 지칭되는 임상적 관찰을 설명하는데 도움을 준다 (문헌 [J Clin Oncol, 1993, 11(8): p. 1566-72] 참고).

[0024] 전립선 암 진전 및 진행에서 AR의 중요한 역할을 고려하여, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이하자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드가 전립선 암의 치료에 유용하다.

[0025] AR-관련 질환 또는 상태에는 양성 전립선 비대증, 다모증, 여드름, 전립선의 아데노마(adenoma) 및 종양 형성

(neoplasia), 안드로겐 수용체 함유 양성 또는 악성 종양 세포, 하이퍼필로시티(hyperpilosity), 지루, 자궁내막증, 다낭성 난소 증후군, 안드로겐성 탈모증, 성선기능저하증, 골다공증, 정자 형성 억제, 리비도(libido), 약액질, 식욕 부진, 연령과 관련된 감소된 테스토스테론 수준을 위한 안드로겐 보충, 전립선 암, 유방암, 자궁내막암, 자궁암, 안면 홍조, 케네디병(Kennedy disease) 근육 위축 및 약화, 피부 위축, 뼈 손실, 빈혈, 동맥경화증, 심혈관 질환, 에너지 손실, 안녕감 손실, 제2형 당뇨병 및 복강 지방 축적이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

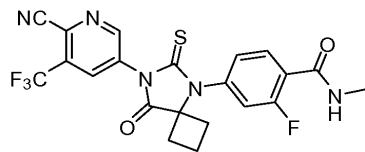
[0026] 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 AR 핵내 이동(nuclear translocation) 및 DNA에서의 안드로겐 반응 요소에 대한 AR 결합 모두를 억제하는 안드로겐 수용체 조절제이다. 중요하게 그리고 제1 세대 안티-안드로겐 바이칼루타미드와 다르게, 이것은 안드로겐 수용체를 과발현시키는 전립선 암 세포에서의 효능제 활성을 나타내지 않는다. 이것은 전립선 암 질환 상태의 전체 스펙트럼에 걸쳐서 단일 또는 병용 요법으로서 적합하다.

[0027] 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 포유 동물에서 전립선 암을 치료하는데 사용되며, 여기서, 포유 동물은 화학 요법 무경험자(chemotherapy-naïve)이다.

[0028] 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 포유 동물에서 전립선 암을 치료하는데 사용되며, 여기서, 포유동물은 전립선 암에 대해서 적어도 하나의 항암제로 치료된 적이 있다. 일 실시양태에서, 전립선 암은 호르몬 불감성 전립선 암이다. 일 실시양태에서, 전립선 암은 바이칼루타미드-저항성 전립선 암이다.

[0029] 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드, 및 그의 제약상 허용되는 염

[0030] "4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드"는 하기 구조를 갖는 화합물을 지칭한다:



[0031]

[0032] 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 매우 다양한 제약상 허용되는 염이 가능하며, 이것에는 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 자유 염기를 무기 산 또는 유기 산과 반응시킴으로써 형성된 산 부가 염이 포함된다. 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 이러한 염 형태에는 염산 염, 브롬화수소산 염, 황산 염, 인산 염, 메타인산 염, 아세트산 염, 프로피온산 염, 헥산산 염, 사이클로헥산프로피온산 염, 글리콜산 염, 피루브산 염, 락트산 염, 말론산 염, 숙신산 염, 말산 염, 말레산 염, 푸마르산 염, 트라이플루오로아세트산 염, 타르타르산 염, 시트르산 염, 벤조산 염, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산 염, 신남산 염, 만델산 염, 메탄설폰산 염, 에탄설폰산 염, 1,2-에탄다이설폰산 염, 2-하이드록시에탄설폰산 염, 벤젠설폰산 염, 톨루엔설폰산 염, 2-나프탈렌설폰산 염, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산 염, 글루코헵톤산 염, 3-페닐프로피온산 염, 트라이메틸아세트산 염, 3차 부틸아세트산 염, 라우릴 황산 염, 글루콘산 염, 글루탐산 염, 하이드록시나프토산 염, 살리실산 염, 스테아르산 염, 무코산 염, 부티르산 염, 페닐아세트산 염, 페닐부티르산 염, 발프로산 염 등이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0033] 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 본 명세서에 기재된 제약 조성물 또는 방법 중 임의의 것에 사용된다.

[0034] 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 제약상 허용되는 염은 본 명세서에 기재된 제약 조성물 또는 방법 중 임의의 것에 사용된다.

- [0035] 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드와 관련된 용어 "제약상 허용되는 염"은 이것이 부여되는 포유동물에게 유의한 자극을 유발하지 않고, 그 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 실질적으로 저해하지 않는 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 염을 지칭한다.
- [0036] 제약상 허용되는 염에 대한 언급에는 용매 부가 형태 (용매화물)가 포함됨을 이해되어야 한다. 용매화물은 화학량론적 양 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하고, 제약상 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올, 메틸 tert-부틸 에테르, 아이소프로판올, 아세토니트릴, 헵탄 등을 사용하여 생성물을 형성하거나 또는 분리하는 방법에 형성된다. 일 태양에서, 용매화물은 클래스 3 용매(들)를 사용하여 형성되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 용매의 카테고리는 예를 들어, 문헌 [International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (November 2005)]에 정의되어 있다. 수화물은 용매가 물인 경우 형성되거나 또는 알콜화물(alcoholate)는 용매가 알콜인 경우에 형성된다. 일 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드, 또는 그의 염의 용매화물은 본 명세서에 기재된 방법 동안 편리하게 제조되거나 또는 형성된다. 다른 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드, 또는 그의 염은 용매화되지 않은 형태로 존재한다.
- [0037] 또 다른 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염은 무정형 상, 분쇄 형태 및 나노-미립자 형태가 포함되지만, 이에 제한되지 않는 다양한 형태로 제조된다.
- [0038] 무정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드
- [0039] 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 무정형이다. 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 무정형 상은 결정성의 부족을 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0040] 형태 A
- [0041] 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 결정형이다. 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 형태 A이다. 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 형태 A는
- [0042] (a) 도 1에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(X-Ray powder diffraction) (XRPD) 패턴;
- [0043] (b) $4.8 \pm 0.1^\circ$ 2-썸타, $7.1 \pm 0.1^\circ$ 2-썸타, $14.2 \pm 0.1^\circ$ 2-썸타, $16.3 \pm 0.1^\circ$ 2-썸타, $20.1 \pm 0.1^\circ$ 2-썸타에서 특징적인 피크(characteristic peak)를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;
- [0044] (c) -173°C 에서 하기와 실질적으로 동등한 단위 격자 상수(unit cell parameter):
- | 결정계
(crystal system) | 사방정계 |
|-------------------------|----------------------------|
| 공간군 | $P2(1)2(1)2$ |
| | a 16.3429(3) Å |
| | b 37.7298(7) Å |
| | c 7.23410(10) Å |
| | α 90° |
| | β 90° |
| | γ 90° |
| V | 4460.65(13) Å ³ |
| Z | 8 |
| Dc | 1.446g.cm ⁻¹ |
- [0045]
- [0046] (d) 40°C 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 저장 후 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;
- [0047] (e) 약 108 내지 120°C 에서 개시 온도를 갖고, 약 133 내지 135°C 에서 피크를 갖는 흡열을 갖는 DSC 써모그램;

[0048] (f) 도 19에 도시된 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램;

[0049] (g) 약 0.01 mg/mL의 관찰된 수-용해도;

[0050] 또는

[0051] (h) 이들의 조합을 갖는 것으로 특징분석된다.

[0052] 일부 실시양태에서, 형태 A는 (a) 내지 (g)로부터 선택된 특성 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개 또는 7개 모두를 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 특성 (a), (b), (c), (d), (e), (f) 및 (g)를 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 특성 (a), (b), (c), (d), (g) 또는 이들의 조합을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 (a), (b), (c), (d), 및 (g)로부터 선택된 특성 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개 또는 5개 모두를 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 특성 (a), (b), (c), (d), 및 (g)를 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0053] 일부 실시양태에서, 형태 A는 도 1에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 $4.8 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $7.1 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $14.2 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $16.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $20.1 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타에서 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 40℃ 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 저장 후 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0054] 일부 실시양태에서, 형태 A는 -173℃에서 하기와 실질적으로 동등한 단위 격자 상수를 갖는 것으로서 특징분석된다:

결정계	사방정계				
공간군	$P2(1)2(1)2$	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	1.446g.cm^{-1}				

[0055]

[0056] 일부 실시양태에서, 형태 A는 약 108 내지 120℃에서 개시 온도를 갖고, 약 133 내지 135℃에서의 피크를 갖는 흡열을 갖는 DSC 써모그램을 갖는 것으로 특징분석된다.

[0057] 일부 실시양태에서, 형태 A는 도 19에 도시된 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0058] 일부 실시양태에서, 형태 A는 약 0.01 mg/mL의 관찰된 수-용해도를 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0059] 일부 실시양태에서, 형태 A는 에탄올, 테트라하이드로퓨란 (THF), 다이클로로메탄, 아세톤, 메탄올, 니트로메탄, 물, THF-물 혼합물, 또는 다이옥산-물 혼합물로부터 수득된다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 에탄올로부터 수득된다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 용매화된다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 에탄올 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 용매화되지 않는다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 용매화된 수화물이다.

[0060] 형태 B

[0061] 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이하자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 결정형이다. 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이하자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 형태 B이다. 형태 B는 용매화되지 않는다. 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이하자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 형태 B는

[0062] (a) 도 2에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;

[0063] (b) $12.1 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $16.0 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $16.7 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $20.1 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $20.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타에서 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;

[0064] (c) -173℃에서 하기와 실질적으로 동등한 단위 격자 상수:

결정계	단사정계				
공간군	$P2_1/c$	a	17.7796(4)Å	α	90°
		b	12.9832(3)Å	β	100.897(2)°
		c	18.4740(4)Å	γ	90°
V	4187.57(16)Å ³				
Z	8				
Dc	1.515g.cm ⁻¹				

[0065]
[0066] (d) 도 11에 도시된 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램;

[0067] (e) 도 11에 도시된 것과 실질적으로 유사한 열-중량 분석법(thermo-gravimetric analysis) (TGA) 써모그램;

[0068] (f) 약 194℃에서 개시 온도를 갖는 흡열을 갖는 DSC 써모그램;

[0069] (g) 40℃ 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 저장 후 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;

[0070] (h) 25℃ 및 92% RH에서 12일 동안 저장 후 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;

[0071] (i) 약 0.004 mg/mL의 관찰된 수-용해도;

[0072] 또는

[0073] (j) 이들의 조합을 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0074] 일부 실시양태에서, 형태 B는 (a) 내지 (i)로부터 선택된 특성 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 또는 9개 모두를 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0075] 일부 실시양태에서, 형태 B는 도 2에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 B는 12.1±0.1° 2-췌타, 16.0±0.1° 2-췌타, 16.7±0.1° 2-췌타, 20.1±0.1° 2-췌타, 20.3±0.1° 2-췌타에서 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 B는 40℃ 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 저장 후 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 B는 25℃ 및 92% RH에서 12일 동안 저장 후 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0076] 일부 실시양태에서, 형태 B는 -173℃에서 하기와 실질적으로 동등한 단위 격자 상수를 갖는 것으로서 특징분석된다:

결정계	단사정계				
공간군	$P2_1/c$	a	17.7796(4)Å	α	90°
		b	12.9832(3)Å	β	100.897(2)°
		c	18.4740(4)Å	γ	90°
V	4187.57(16)Å ³				
Z	8				
Dc	1.515g.cm ⁻¹				

[0077]
[0078] 일부 실시양태에서, 형태 B는 도 11에 도시된 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 B는 도 11에 도시된 것과 실질적으로 유사한 열-중량 분석법 (TGA) 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 B는 약 194℃에서 개시 온도를 갖는 흡열을 갖는 DSC 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0079] 일부 실시양태에서, 형태 B는 약 0.004 mg/mL의 관찰된 수-용해도를 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0080] 일부 실시양태에서, 형태 B는 물, 에틸 아세테이트, tert-부틸 메틸 에테르 (TBME), 톨루엔, 아이소프로필아세테이트, 또는 메틸 에틸 케톤 (MEK)으로부터 수득된다.

[0081] 형태 C

[0082] 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 결정형이다. 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 형태 C이다. 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 형태 C는

- [0083] (a) 도 3에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;
- [0084] (b) $4.3\pm0.1^\circ$ 2-썬타, $6.9\pm0.1^\circ$ 2-썬타, $9.1\pm0.1^\circ$ 2-썬타, $10.6\pm0.1^\circ$ 2-썬타, $13.8\pm0.1^\circ$ 2-썬타, $26.4\pm0.1^\circ$ 2-썬타에서 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;
- [0085] (c) 도 12에 도시된 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램;
- [0086] (d) 도 12에 도시된 것과 실질적으로 유사한 열-중량 분석법 (TGA) 써모그램;
- [0087] (e) 약 118℃에서 개시 온도를 갖는 제1 흡열 및 약 193℃에서 개시 온도를 갖는 제2 흡열을 갖는 DSC 써모그램;
- [0088] (f) 40℃ 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 저장 후 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;
- [0089] 또는
- [0090] (g) 이들의 조합을 갖는 것으로서 특징분석된다.
- [0091] 일부 실시양태에서, 형태 C는 (a) 내지 (f)로부터 선택된 특성 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개 모두를 갖는 것으로서 특징분석된다.
- [0092] 일부 실시양태에서, 형태 C는 도 3에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 C는 $4.3\pm0.1^\circ$ 2-썬타, $6.9\pm0.1^\circ$ 2-썬타, $9.1\pm0.1^\circ$ 2-썬타, $10.6\pm0.1^\circ$ 2-썬타, $13.8\pm0.1^\circ$ 2-썬타, $26.4\pm0.1^\circ$ 2-썬타에서 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 C는 40℃ 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 저장 후 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다.
- [0093] 일부 실시양태에서, 형태 C는 도 12에 도시된 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 C는 도 12에 도시된 것과 실질적으로 유사한 열-중량 분석법 (TGA) 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 C는 약 118℃에서 개시 온도를 갖는 제1 흡열 및 약 193℃에서 개시 온도를 갖는 제2 흡열을 갖는 DSC 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다.
- [0094] 일부 실시양태에서, 형태 C는 아이소프로판올 (IPA), 아니솔, 또는 IPA-물 혼합물로부터 수득된다. 일부 실시양태에서, 형태 C는 용매화된다. 일부 실시양태에서, 형태 C는 아이소프로판올 용매화물이다.
- [0095] 형태 D
- [0096] 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 결정형이다. 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 형태 D이다. 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 형태 D는
- [0097] (a) 도 4에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;
- [0098] (b) $6.3\pm0.1^\circ$ 2-썬타, $13.9\pm0.1^\circ$ 2-썬타, $16.4\pm0.1^\circ$ 2-썬타, $17.0\pm0.1^\circ$ 2-썬타, $23.7\pm0.1^\circ$ 2-썬타, $24.8\pm0.1^\circ$ 2-썬타에서 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;
- [0099] (c) 도 13에 도시된 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램;
- [0100] (d) 도 13에 도시된 것과 실질적으로 유사한 열-중량 분석법 (TGA) 써모그램;
- [0101] (e) 약 122℃에서 개시 온도를 갖는 제1 흡열 및 약 192℃에서 개시 온도를 갖는 제2 흡열을 갖는 DSC 써모그램;
- [0102] (f) 40℃ 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 저장 후 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;
- [0103] 또는
- [0104] (g) 이들의 조합을 갖는 것으로서 특징분석된다.
- [0105] 일부 실시양태에서, 형태 D는 (a) 내지 (f)로부터 선택된 특성 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개 모두를 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0106] 일부 실시양태에서, 형태 D는 도 4에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 D는 $6.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $13.9 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $16.4 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $17.0 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $23.7 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $24.8 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타에서 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 D는 40℃ 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 저장 후 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0107] 일부 실시양태에서, 형태 D는 도 13에 도시된 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 D는 도 13에 도시된 것과 실질적으로 유사한 열-중량 분석법 (TGA) 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 D는 약 122℃에서 개시 온도를 갖는 흡열을 갖는 DSC 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 D는 약 122℃에서 개시 온도를 갖는 제1 흡열 및 약 192℃에서 개시 온도를 갖는 제2 흡열을 갖는 DSC 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0108] 일부 실시양태에서, 형태 D는 tert-부틸 메틸 에테르 (TBME)로부터 수득된다. 일부 실시양태에서, 형태 D는 용매화된다. 일부 실시양태에서, 형태 D는 tert-부틸 메틸 에테르 (TBME) 용매화물이다.

[0109] 형태 E

[0110] 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이하자스피로 [3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 결정형이다. 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이하자스피로 [3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 형태 E이다. 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이하자스피로 [3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 형태 E는

[0111] (a) 도 5에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;

[0112] (b) $7.2 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $11.8 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $16.1 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $20.5 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $23.0 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $25.2 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타에서 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;

[0113] (c) -173℃에서 하기와 실질적으로 동등한 단위 격자 상수:

결정계	사방정계				
공간군	$P_{na}2_1$	<i>a</i>	8.43080(10)Å	α	90°
		<i>b</i>	17.1685(3)Å	β	90°
		<i>c</i>	17.4276(3)Å	γ	90°
V	2522.54(7)Å ³				
Z	4				
D _c	1.463g.cm ⁻³				

[0114]

[0115] (d) 도 14에 도시된 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램;

[0116] (e) 도 14에 도시된 것과 실질적으로 유사한 열-중량 분석법 (TGA) 써모그램;

[0117] (f) 약 116℃에서 개시 온도를 갖는 흡열을 갖는 DSC 써모그램;

[0118] 또는

[0119] (g) 이들의 조합을 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0120] 일부 실시양태에서, 형태 E는 (a) 내지 (f)로부터 선택된 특성 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개 모두를 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0121] 일부 실시양태에서, 형태 E는 도 5에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 E는 $7.2 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $11.8 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $16.1 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $20.5 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $23.0 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $25.2 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타에서 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0122] 일부 실시양태에서, 형태 E는 -173℃에서 하기와 실질적으로 동등한 단위 격자 상수를 갖는 것으로서 특징분석된다:

결정계	사방정계
공간군	$P_{na}2_1$
	a 8.43080(10)Å
	b 17.1685(3)Å
	c 17.4276(3)Å
V	2522.54(7)Å ³
Z	4
D_c	1.463g.cm ⁻³

[0123]

[0124]

일부 실시양태에서, 형태 E는 도 14에 도시된 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 E는 도 14에 도시된 것과 실질적으로 유사한 열-중량 분석법 (TGA) 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 E는 약 116℃에서 개시 온도를 갖는 흡열을 갖는 DSC 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0125]

일부 실시양태에서, 형태 E는 다이메틸설폭사이드로부터 획득된다. 일부 실시양태에서, 형태 E는 용매화된다. 일부 실시양태에서, 형태 E는 다이메틸설폭사이드 용매화물이다.

[0126]

형태 F

[0127]

일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 결정형이다. 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 형태 F이다. 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 형태 F는

[0128]

(a) 도 6에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;

[0129]

(b) $4.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $6.1 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $14.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $21.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $22.4 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $23.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $25.5 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타에서 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;

[0130]

(c) 도 15에 도시된 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램;

[0131]

(d) 도 15에 도시된 것과 실질적으로 유사한 열-중량 분석법 (TGA) 써모그램;

[0132]

(e) 약 113℃에서 개시 온도를 갖는 흡열을 갖는 DSC 써모그램;

[0133]

또는

[0134]

(f) 이들의 조합을 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0135]

일부 실시양태에서, 형태 F는 (a) 내지 (e)로부터 선택된 특성 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개 또는 5개 모두를 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0136]

일부 실시양태에서, 형태 F는 도 6에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 F는 $4.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $6.1 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $14.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $21.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $22.4 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $23.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $25.5 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타에서 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0137]

일부 실시양태에서, 형태 F는 도 15에 도시된 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 F는 도 15에 도시된 것과 실질적으로 유사한 열-중량 분석법 (TGA) 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 F는 약 113℃에서 개시 온도를 갖는 흡열을 갖는 DSC 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0138]

일부 실시양태에서, 형태 F는 아세톤/물 혼합물로부터 획득된다.

[0139]

형태 G

[0140]

일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 결정형이다. 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 형태 G이다. 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 형태 G는

[0141]

(a) 도 7에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;

[0142] (b) $7.0 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $10.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $14.1 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $15.2 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $23.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타에서 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;

[0143] (c) -173°C 에서 하기와 실질적으로 동등한 단위 격자 상수:

결정계	단사정계				
공간군	Cc	a	18.613(2)Å	α	90°
		b	16.9728(14)Å	β	$91.328(8)^\circ$
		c	7.8214(7)Å,	γ	90°
V	2470.2(4)Å ³				
Z	4				
Dc	1.488g.cm ⁻¹				

[0144] (d) 도 16에 도시된 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램;

[0145] (e) 약 101°C 에서 개시 온도를 갖는 제1 흡열 및 약 190°C 에서 개시 온도를 갖는 제2 흡열을 갖는 DSC 써모그램;

[0146] (f) 40°C 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 저장 후 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;

[0147] 또는

[0148] 또는

[0149] (g) 이들의 조합을 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0150] 일부 실시양태에서, 형태 G는 (a) 내지 (f)로부터 선택된 특성 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개 모두를 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0151] 일부 실시양태에서, 형태 G는 도 7에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 G는 $7.0 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $10.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $14.1 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $15.2 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $23.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타에서 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0152] 일부 실시양태에서, 형태 G는 -173°C 에서 하기와 실질적으로 동등한 단위 격자 상수를 갖는 것으로서 특징분석된다:

결정계	단사정계				
공간군	Cc	a	18.613(2)Å	α	90°
		b	16.9728(14)Å	β	$91.328(8)^\circ$
		c	7.8214(7)Å,	γ	90°
V	2470.2(4)Å ³				
Z	4				
Dc	1.488g.cm ⁻¹				

[0153] 일부 실시양태에서, 형태 G는 도 16에 도시된 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 G는 약 101°C 에서 개시 온도를 갖는 흡열을 갖는 DSC 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 G는 약 101°C 에서 개시 온도를 갖는 제1 흡열 및 약 190°C 에서 개시 온도를 갖는 제2 흡열을 갖는 DSC 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0154] 일부 실시양태에서, 형태 G는 40°C 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 저장 후 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다.

[0155] 일부 실시양태에서, 형태 G는 2-메톡시에탄올로부터 수득된다. 일부 실시양태에서, 형태 G는 용매화된다. 일부 실시양태에서, 형태 G는 2-메톡시에탄올 용매화물이다.

[0156] 형태 H

[0157] 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 결정형이다. 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 형태 H이다. 형태 H는 용매화되지 않는다. 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 형태 H는

[0158] (a) 도 8에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;

[0159] (b) $8.0 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $14.7 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $15.9 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $18.2 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $25.7 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타

타, $26.7 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타에서 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;

(c) 도 17에 도시된 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램;

(d) 도 17에 도시된 것과 실질적으로 유사한 열-중량 분석법 (TGA) 써모그램;

(e) 약 173°C 에서 개시 온도를 갖는 제1 흡열 및 약 193°C 에서 개시 온도를 갖는 제2 흡열을 갖는 DSC 써모그램;

(f) 40°C 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 저장 후 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;

또는

(g) 이들의 조합을 갖는 것으로서 특징분석된다.

일부 실시양태에서, 형태 H는 (a) 내지 (f)로부터 선택된 특성 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개 모두를 갖는 것으로서 특징분석된다.

일부 실시양태에서, 형태 H는 도 8에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 H는 $8.0 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $14.7 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $15.9 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $18.2 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $25.7 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $26.7 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타에서 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 H는 40°C 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 저장 후 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다.

일부 실시양태에서, 형태 H는 도 17에 도시된 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 H는 도 17에 도시된 것과 실질적으로 유사한 열-중량 분석법 (TGA) 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 H는 약 173°C 에서 개시 온도를 갖는 제1 흡열 및 약 193°C 에서 개시 온도를 갖는 제2 흡열을 갖는 DSC 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다.

일부 실시양태에서, 형태 H는 에틸 아세테이트로부터 수득된다.

형태 I

일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 결정형이다. 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 형태 I이다. 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 형태 I는

(a) 도 9에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;

(b) $7.7 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $10.4 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $11.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $17.0 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $20.0 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $20.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타에서 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;

또는

(c) 이들의 조합을 갖는 것으로서 특징분석된다.

일부 실시양태에서, 형태 I는 적어도 특성 (a) 및 특성 (b)를 갖는 것으로서 특징분석된다.

일부 실시양태에서, 형태 I는 도 9에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 I는 $7.7 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $10.4 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $11.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $17.0 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $20.0 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $20.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타에서 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다.

일부 실시양태에서, 형태 I는 다이메틸설폭사이드로부터 수득된다.

형태 J

일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 결정형이다. 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 형태 J이다. 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트

-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 형태 J는

- [0182] (a) 도 10에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;
- [0183] (b) $8.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $19.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $20.8 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $24.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $27.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타에서 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴;
- [0184] (c) 도 18에 도시된 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램;
- [0185] (d) 도 18에 도시된 것과 실질적으로 유사한 열-중량 분석법 (TGA) 써모그램;
- [0186] (e) 약 104℃에서 개시 온도를 갖는 제1 흡열 및 약 193℃에서 개시 온도를 갖는 제2 흡열을 갖는 DSC 써모그램;
- [0187] 또는
- [0188] (f) 이들의 조합을 갖는 것으로서 특징분석된다.
- [0189] 일부 실시양태에서, 형태 J는 (a) 내지 (e)로부터 선택된 특성 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개 또는 적어도 5개 모두를 갖는 것으로서 특징분석된다.
- [0190] 일부 실시양태에서, 형태 J는 도 10에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 J는 $8.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $19.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $20.8 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $24.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $27.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타에서 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것으로서 특징분석된다.
- [0191] 일부 실시양태에서, 형태 J는 도 18에 도시된 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 J는 도 18에 도시된 것과 실질적으로 유사한 열-중량 분석법 (TGA) 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 J는 약 104℃에서 개시 온도를 갖는 흡열을 갖는 DSC 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다. 일부 실시양태에서, 형태 J는 약 104℃에서 개시 온도를 갖는 제1 흡열 및 약 193℃에서 개시 온도를 갖는 제2 흡열을 갖는 DSC 써모그램을 갖는 것으로서 특징분석된다.
- [0192] 일부 실시양태에서, 형태 J는 아세트 및 물의 혼합물로부터 수득된다. 일부 실시양태에서, 형태 J는 용매화된다. 일부 실시양태에서, 형태 J는 아세트 용매화물이다.
- [0193] 결정 형태의 제조
- [0194] 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로 [3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 결정 형태는 실시예에 기재된 바와 같이 제조된다. 본 명세서에 기재된 용매, 온도 및 다른 반응 조건은 달라질 수 있음을 주목해야 한다.
- [0195] 적합한 용매
- [0196] 포유동물, 예컨대 인간에게 투여가능한 치료제는 하기 규제 가이드라인에 의해서 제조되어야 한다. 이러한 정부 규제 가이드라인은 우수 의약품 제조관리 기준(Good Manufacturing Practice) (GMP)으로서 지칭된다. GMP 가이드라인은 활성 치료제의 허용가능한 오염 수준, 예를 들어 최종 제품 중의 잔류 용매의 양을 기재한다. 바람직한 용매는 GMP 설비에서 사용하기에 적합하고, 산업 안전 관점과 일치하는 것이다. 용매의 카테고리는 예를 들어, 문헌 [International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (November 2005)]에 정의되어 있다.
- [0197] 용매는 3가지 부류로 분류된다. 클래스 1 용매는 독성이 있고, 회피되어야 한다. 클래스 2 용매는 치료제의 제조 동안 사용에 제한이 있는 용매이다. 클래스 3 용매는 인간 건강에 잠재적인 독성이 적고, 위험성이 낮은 용매이다. 클래스 3 용매에 대한 데이터는 이것이 급성 또는 단기간 연구에서 독성이 적고, 유전독성 연구에서 음성인 것을 나타낸다.
- [0198] 회피되어야 하는 클래스 1 용매에는 벤젠; 사염화탄소; 1,2-다이클로로에탄; 1,1-다이클로로에탄; 및 1,1,1-트라이클로로에탄이 포함된다.
- [0199] 클래스 2 용매의 예는 아세트니트릴, 클로로벤젠, 클로로포름, 사이클로헥산, 1,2-다이클로로에탄, 다이클로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄, N,N-다이메틸아세트아미드, N,N-다이메틸포름아미드, 1,4-다이옥산,

2-에톡시에탄올, 에틸렌글리콜, 포름아미드, 헥산, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 메틸부틸 케톤, 메틸사이클로헥산, N-메틸피롤리딘, 니트로메탄, 피리딘, 설펜, 테트라하이드로피리딘, 톨루엔, 1,1,2-트라이클로로에탄 및 자일렌이다.

[0200] 독성이 적은 클래스 3 용매에는 아세트산, 아세톤, 아니솔, 1-부탄올, 2-부탄올, 부틸 아세테이트, tert-부틸메틸 에테르 (MTBE), 쿠멘, 다이메틸 설펜사이드, 에탄올, 에틸 아세테이트, 에틸 에테르, 에틸 포르메이트, 포름산, 헵탄, 아이소부틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 메틸에틸 케톤, 메틸아이소부틸 케톤, 2-메틸-1-프로판올, 펜탄, 1-펜탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 프로필 아세테이트, 및 테트라하이드로피리딘이 포함된다.

[0201] 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드를 포함하는 조성물은 잔류량의 유기 용매(들)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드를 포함하는 조성물은 검출가능한 양의 유기 용매(들)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드를 포함하는 조성물은 잔류량의 클래스 3 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 클래스 3 용매이다. 일부 실시양태에서, 클래스 3 용매는 아세트산, 아세톤, 아니솔, 1-부탄올, 2-부탄올, 부틸 아세테이트, tert-부틸메틸 에테르, 쿠멘, 다이메틸 설펜사이드, 에탄올, 에틸 아세테이트, 에틸 에테르, 에틸 포르메이트, 포름산, 헵탄, 아이소부틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 메틸에틸 케톤, 메틸아이소부틸 케톤, 2-메틸-1-프로판올, 펜탄, 1-펜탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 프로필 아세테이트, 및 테트라하이드로피리딘으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 클래스 3 용매는 에탄올이다.

[0202] 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물은 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 결정 형태를 사용하는 것을 포함한다. 또한, 본 명세서에 기재된 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 결정 형태는 용매화되지 않은 형태뿐만 아니라 제약성 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등으로 용매화된 형태로 존재할 수 있다.

[0203] 정의

[0204] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "제약상 허용되는 부형제"는 담체, 희석제, 안정제, 분산제, 현탁제, 증점제 등과 같은 물질을 지칭하며, 이것은 활성 제약 성분 (API)을 포유동물에게 투여하기에 적합한 형태로 가공하는 것을 가능하게 한다. 일 측면에서, 포유동물은 인간이다. 제약상 허용되는 부형제는 화합물 (즉, API)의 바람직한 생물학적 활성 또는 바람직한 특성을 실질적으로 저해하지 않고, 비교적 무독성인 물질을 지칭하며, 즉, 이 물질은 개인에게 투여되어 그것이 함유된 조성물의 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않거나 또는 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하지 않는다.

[0205] "활성 제약 성분" 또는 API는 바람직한 생물학적 활성 또는 바람직한 특성을 보유하는 화합물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, API는 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드이다. 일부 실시양태에서, API는 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드이다. 일부 실시양태에서, API는 90% 초과, 95% 초과, 96% 초과, 97% 초과, 98% 초과, 98% 초과, 또는 99% 초과를 갖는다.

[0206] 용어 "제약 조성물"은 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 용매화물과, 다른 화학 성분, 예컨대 담체, 안정제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제, 부형제 등의 혼합물을 지칭한다. 제약 조성물은 화합물을 포유동물에게 투여하는 것을 용이하게 한다.

[0207] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 작용제의 병용 투여는 기재된 작용제들을 단일 조성물로 투여하거나 또는 1 종 이상의 작용제를 적어도 1종의 다른 작용제와 별도로 투여하는 병용 요법으로 투여하는 것을 포함한다.

[0208] "검출가능한 양"은 표준 분석 방법 (예를 들어, 이온 크로마토그래피, 질량 분석법, NMR, HPLC, 기체 크로마토그래피, 원소 분석법, IR 스펙트로스코피, 유도 결합형 플라즈마 원자 방출 분석법(inductively coupled plasma atomic emission spectrometry), USP<231>Method II 등) (문헌 [ICH guidances, Q2A Text on Validation of Analytical Procedures (March 1995)] 및 [Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology (November

1996)]을 사용하여 측정가능한 양을 지칭한다.

- [0209] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 제제, 조성물 또는 성분과 관련된 용어 "허용되는"은 치료될 대상체의 일반적인 건강에 지속적인 해로운 효과를 갖지 않는 것을 의미한다.
- [0210] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 치료될 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시킬 투여되는 작용제의 충분한 양을 지칭한다. 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화 또는 생물계의 임의의 다른 바람직한 변경일 수 있다. 예를 들어, 치료 용도를 위한 "유효량"은 질환 증상을 임상적으로 상당한 감소를 제공할 수 있는 필요한 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 용어 "치료 유효량"은 예를 들어, 예방 유효량을 포함한다. 유효량은 특정 환자 및 질환 수준을 기준으로 선택될 것이다. "유효량" 또는 "치료 유효량"은 약물의 대사, 대상체의 나이, 중량, 일반적인 상태, 치료될 상태, 치료될 상태의 중증도 및 처방의 판단의 변화로 인해서 대상체에 따라서 달라진다. 일 실시양태에서, 임의의 개별 경우에서 적절한 "유효"량은 용량 증가 시험(dose escalation study)과 같은 기술을 사용하여 결정된다.
- [0211] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "증진시키다" 또는 "증진"은 목적하는 효과의 효능 또는 지속 기간을 증가시키거나 또는 연장하는 것을 의미한다. 따라서, 치료제의 효과를 증진시키는 것과 관련하여, 용어 "증진"은 계에서 다른 치료제의 효과의 효능 또는 지속 기간을 증가시키거나 연장하는 능력을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "증진-유효량"은 목적하는 계에서 다른 치료제의 효과를 증진시키기에 적절한 양을 지칭한다.
- [0212] 용어 "키트" 및 "제조품"은 동의어로서 사용된다.
- [0213] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조절하다"는 단지 예의 방식으로 타겟의 활성을 증진시키거나, 타겟의 활성을 억제하거나, 타겟의 활성을 제한하거나 또는 타겟의 활성을 확장하는 것을 비롯하여 타겟의 활성을 변경하도록 직접적으로 또는 간접적으로 타겟과 상호작용하는 것을 의미한다.
- [0214] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조절제"는 직접 또는 간접적으로 타겟과 상호작용하는 분자를 지칭한다. 상호작용에는 효능제, 부분 효능제, 반 효능제(inverse agonist), 길항제, 분해제(degrader), AR 트래피킹(trafficking) 조절제, AR DNA-결합 억제제의 상호작용이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 실시양태에서, 조절제는 길항제이다. 일부 실시양태에서, 조절제는 반 효능제, 길항제, 분해제, AR 트래피킹 조절제 및/또는 DNA 결합 억제제이다.
- [0215] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "길항제"는 핵 호르몬 수용체에 결합하고, 그후에 핵 호르몬 수용체의 효능제 유도 전사 활성을 감소시키는 소분자 작용제를 지칭한다.
- [0216] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "효능제"는 핵 호르몬 수용체에 결합하고, 그후에 공지된 효능제 없이 핵 호르몬 수용체 전사 활성을 증가시키는 소분자 작용제를 지칭한다.
- [0217] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "반 효능제"는 핵 호르몬 수용체에 결합하고, 그후에 공지된 효능제 없이 존재하는 핵 호르몬 수용체 전사 활성의 기저 수준(basal level)을 감소시키는 소분자 작용제를 지칭한다.
- [0218] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "분해제"는 핵 호르몬 수용체에 결합하고, 그후에 상기 수용체의 정상 상태 단백질 수준을 낮추는 소분자 작용제를 지칭한다.
- [0219] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "AR 트래피킹 조절제"는 핵 호르몬 수용체에 결합하고, 그후에 수용체의 정상 세포내 위치(normal subcellular location)를 변경하여 그의 작용 및 신호전달을 방해하는 소분자 작용제를 지칭한다.
- [0220] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "DNA-결합 억제제"는 핵 호르몬 수용체에 결합하고, 그후에 수용체의 DNA 결합을 방해하여, 그의 작용 및 신호전달을 방해하는 소분자 작용제를 지칭한다.
- [0221] 안드로겐 수용체와 관련하여 "선택적인"은 화합물이 다른 핵 수용체에 비해서 안드로겐 수용체에 우세하게 결합하는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 선택적인 안드로겐 수용체 조절제는 안드로겐 수용체에 우세하게 결합하고, 다른 핵 수용체에 대해서는 존재하더라도 친화도를 거의 나타내지 않는다.
- [0222] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "암"은 제어되지 않는 방식으로 증식하고, 일부 경우에는 전이되는(퍼지는) 경향이 있는 세포의 비정상적인 성장을 지칭한다.

- [0223] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유동물을 포함한다. 일 태양에서, 포유동물은 인간이다. 다른 태양에서, 포유동물은 인간이 아닌 영장류, 예컨대 침팬지, 및 다른 유인원 및 원숭이 종이다. 일 태양에서, 포유동물은 가축, 예컨대 소, 말, 양, 염소, 또는 돼지이다. 일 태양에서, 포유동물은 사육 동물, 예컨대 토끼, 개 또는 고양이이다. 일 태양에서, 포유동물은 설치류, 예컨대 래트, 마우스 및 기니아 피그 등을 비롯한 실험 동물이다.
- [0224] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 상태의 적어도 하나의 증상의 완화, 악화 또는 개선, 추가 증상의 예방, 질환 또는 상태의 억제, 예를 들어, 질환 또는 상태의 발현의 저지, 질환 또는 상태의 완화, 질환 또는 상태의 퇴보 유발, 질환 또는 상태에 의해서 유발되는 상태의 완화, 또는 질환 또는 상태의 증상을 예방적으로 그리고/또는 치료법적으로 중단하는 것을 포함한다.
- [0225] 제약 조성물/제제
- [0226] 제약 조성물은 활성 화합물을 제약상 사용되는 제제로 가공하는 것을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 1종 이상의 생리학상 허용되는 담체를 사용하여 종래의 방식으로 제제화된다. 적합한 기술, 담체, 및 부형제는 예를 들어, 문헌 [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]; [Lieberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 [Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]에서 발견되는 것이 포함되며, 이들은 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다.
- [0227] 일부 실시양태에서, 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 포유동물에 경구 투여하기 위해서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 경구 투여 형태로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 고형 경구 투여 형태로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 포유동물이 경구로 섭취하게 하기 위해서 정제, 분말, 환제, 캡슐 등으로 제제화된다.
- [0228] 고려된 제약 조성물은 예를 들어, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 등의 투여가 가능한 치료 유효량의 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드를 제공한다. 일 태양에서, 제약 조성물은 1일 1회 투여가 가능한 유효량의 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드를 제공한다.
- [0229] 용량
- [0230] 특정 실시양태에서, 제약 조성물 중의 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 양은 용량 당 약 0.3 mg 내지 약 1.5 g, 용량 당 0.3 mg 내지 약 1 g, 용량 당 약 1 mg 내지 약 1 g이다.
- [0231] 일 실시양태에서, 제약 조성물 중의 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 양은 용량 당 약 1 mg, 용량 당 약 5 mg, 용량 당 약 10 mg, 용량 당 약 15 mg, 용량 당 약 30 mg, 용량 당 약 45 mg, 용량 당 약 60 mg, 용량 당 약 100 mg, 용량 당 약 150 mg, 용량 당 약 200 mg, 용량 당 약 300 mg, 용량 당 약 400 mg, 용량 당 약 500 mg, 용량 당 약 600 mg, 또는 용량 당 약 1000 mg이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물 중의 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 양은 용량 당 약 30 mg이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물 중의 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 양은 용량 당 약 60 mg이다.
- [0232] 일반적으로, 성인 인간을 치료하기 위해서 사용되는 용량은 전형적으로 1일 당 0.01 mg 내지 5000 mg 범위이다. 일 측면에서, 성인 인간을 치료하기 위해서 사용되는 용량은 1일 당 약 1 mg 내지 약 1000 mg 범위이다. 일부 실시양태에서, 성인 인간을 치료하기 위해서 사용되는 용량은 1일 당 약 240 mg이다. 일 실시양태에서, 바람직한 용량은 1회 용량 또는 동시에 (또는 짧은 기간에 걸쳐서) 또는 적절한 간격, 예를 들어, 하루에 2회, 3회, 4

회 또는 그 이상의 서브 용량(sub-dose)으로 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제공된다.

[0233] 일 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이하자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드에 적절한 1일 용량은 체중 kg 당 약 0.01 내지 약 20 mg이다. 다른 실시양태에서, 1일 용량 또는 투여 형태 중의 활성제의 양은 본 명세서 개시된 범위보다 작거나 크다.

[0234] 투여 방법 및 치료 요법

[0235] 일 실시양태에서, 본 명세서에 기재된 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이하자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드를 포함하는 제약 조성물은 예방적인 처치 및/또는 치료적인 처치를 위해서 투여된다. 치료적인 응용에서, 조성물은 질환 또는 상태를 이미 겪고 있는 환자에게 질환 또는 상태의 증상 중 적어도 하나를 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 저지하기에 충분한 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 그의 용도를 위한 유효량은 질환 또는 상태의 중증도 및 진행, 이전 요법, 환자의 건강 상태, 체중 및 약물에 대한 반응, 및/또는 치료의 판단에 좌우된다.

[0236] 예방적 응용에서, 본 명세서에 기재된 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이하자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드를 함유하는 조성물은 특정 질환, 장애 또는 상태의 위험에 민감하거나 또는 달리는 그렇지 않은 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방 유효량 또는 용량"이라고 정의된다. 이러한 용도에서, 정확한 양은 또한 건강, 체중 등의 환자 상태에 좌우된다. 환자에게 사용되는 경우, 그의 용도를 위한 유효량은 질환, 장애 또는 상태의 중증도 및 진행, 이전 요법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료의 판단에 좌우될 것이다.

[0237] 특정 실시양태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 조성물 또는 치료제의 투여는 장기 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, 장기 투여는 환자의 질환 또는 상태의 증상을 완화하거나 달리는 제어하거나 또는 제한하기 위해서, 예를 들어, 환자의 수명 기간 전체를 비롯한 긴 기간 동안의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 장기 투여는 매일 투여하는 것을 포함한다.

[0238] 일부 실시양태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 조성물 또는 치료제의 투여는 연속적으로 제공된다. 내안의 실시양태에서, 투여될 약물의 용량은 일시적으로 감소되거나 또는 특정 시간 기간 (즉, "약물 휴식기") 동안 일시적으로 유예된다. 약물 휴식기의 길이는 예를 들어, 단지 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일, 및 365일을 비롯하여 2일 내지 1년으로 다양하다. 약물 휴식기 동안의 용량 감소는 예를 들어, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 및 100%를 비롯하여 10% 내지 100%이다.

[0239] 환자의 상태가 개선되면, 필요한 경우, 유지 용량을 투여한다. 이어서, 구체적인 실시양태에서, 투여 용량 또는 투여 빈도, 또는 둘 모두를 증상에 따라서 개선된 질환, 장애 또는 상태가 유지되는 수준으로 감소시킨다. 그러나, 특정 실시양태에서, 환자는 증상의 임의의 재발 시 장기적으로 간헐적인 치료가 필요하다.

[0240] 이러한 양에 상응하는 주어진 작용제의 양은 특정 화합물, 질환 상태 및 그의 중증도, 치료가 필요한 대상체 또는 호스트(host)의 아이덴티티(identity) (예를 들어, 체중, 성별)에 따라서 달라지지만, 예를 들어, 투여될 특정 작용제, 투여 경로, 치료될 상태 및 치료될 대상체 또는 호스트를 비롯하여 그러한 사례 주변의 특정 환경에 따라서 결정될 수 있다.

[0241] 병용 치료

[0242] 특정 예에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이하자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드를 다른 치료제와 병용 투여하는 것이 적절하다.

[0243] 일 실시양태에서, 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법은 또한 치료될 상태에 대한 이들의 특별한 유용성을 위해서 선택되는 다른 치료제와 함께 사용될 수 있다. 일반적으로, 본 명세서에 기재된 조성물 및 병용 요법이 사용되는 실시양태에서는 다른 작용제는 동일한 제약 조성물로 투여될 필요는 없으며, 상이한 물성 및 화학적 특성으로 인해서 상이한 경로로 투여된다. 일 실시양태에서, 초기 투여는 확립된 프로토콜에 따라서 수행하고, 이어서 관찰된 효과, 용량, 투여 모드 및 투여 횟수를 추가로 수정한다.

[0244] 다양한 실시양태에서, 화합물은 질환의 본성, 환자의 상태, 및 사용되는 화합물의 실제 선택에 따라서 함께 (예를 들어, 동시에, 본질적으로 동시에 또는 동일한 치료 프로토콜 내에) 또는 순차적으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 치료 프로토콜 동안의 각각의 치료제의 투여 순서 및 투여 반복 횟수에 대한 결정은 치료될 질환의

평가 및 환자의 상태를 기준으로 한다.

- [0245] 본 명세서에 기재된 병용 요법의 경우, 함께 투여되는 화합물의 용량은 사용되는 공동-약물(co-drug)의 유형, 사용되는 특정 약물, 치료될 질환 또는 상태 등에 따라서 달라진다.
- [0246] 이러한 조합의 개별 화합물은 개별 제약 제제 또는 조합된 제약 제제로 순차적으로 또는 동시에 투여된다. 일 실시양태에서, 개별 화합물들은 조합된 제약 제제로 동시에 투여될 것이다. 본 기술 분야의 숙련인은 공지된 치료제의 적절한 용량을 인지할 것이다.
- [0247] 본 명세서에서 지칭된 조합은 제약상 허용되는 희석제(들) 또는 담체(들)와 함께 제약 조성물의 형태로 사용하기 위해서 편리하게 제공된다.
- [0248] 키트/제조품
- [0249] 본 명세서에 기재된 용도의 치료 방법에서 사용하기 위해서, 키트/제조품을 또한 명세서에서 설명한다. 이러한 키트는 임의로는 본 명세서에 기재된 방법에서 사용하기 위한 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이하자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 제약 조성물의 1회 이상의 용량을 분류하여 담은 담체, 포장, 또는 용기를 포함한다. 본 명세서에 제공된 키트는 포장재를 함유한다. 제약 제조품의 포장에서 사용하기 위한 포장재에는 예를 들어, 미국 특허 번호 5,323,907에 기재된 것이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 제약 포장재의 예에는 블리스터 팩(blister pack), 병, 튜브, 백, 용기, 병 및 선택된 제제 및 의도된 투여 및 치료 모드에 적합한 임의의 포장재가 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에 제공된 화합물 및 조성물의 제제의 다양한 배열(array)이 AR 길항제로의 치료가 이익이 될 임의의 질환, 장애 또는 상태를 위한 다양한 치료제로서 고려된다.
- [0250] 예를 들어, 용기(들)는 임의로는 본 명세서에 개시된 바와 같은 다른 작용제와의 조합으로 또는 조성물 중에 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이하자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 이러한 키트는 임의로는 본 명세서에 기재된 방법에서 사용하는 것과 관련된 식별 설명서 또는 레이블 또는 지침서를 포함한다.
- [0251] 키트는 전형적으로는 내용물 및/또는 사용 지침을 열거한 레이블, 및 사용 지침이 적힌 패키지 인서트(package insert)를 포함한다. 일련의 지침서가 또한 전형적으로 포함될 것이다.
- [0252] 일 실시양태에서, 레이블은 용기 상에 존재하거나 또는 용기와 결합된다. 일 실시양태에서, 레이블은 레이블을 형성하는 글자, 숫자 따름 다른 문자가 용기 자체에 부착되거나, 성형되거나 또는 에칭되는 경우 용기 상에 존재하며; 레이블은 이것이 또한 용기를 보유하는 리셉터클(receptacle) 또는 담체 내에 존재하는 경우에는 예를 들어 패키지 인서트로서 용기와 결합된다. 일 실시양태에서, 레이블은 내용물이 특정 치료 응용을 위해서 사용되는 것을 나타내기 위해서 사용된다. 레이블은 또한 예컨대 본 명세서에 기재된 방법과 같은 내용물의 사용에 대한 지시를 나타낸다.
- [0253] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 본 명세서에 제공된 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유하는 팩 또는 디스펜서 디바이스로 제공된다. 예를 들어, 팩은 금속 또는 플라스틱 포일, 예컨대 블리스터 팩을 함유한다. 일 실시양태에서, 팩 또는 디스펜서 디바이스에는 투여 지침서가 존재한다. 일 실시양태에서, 팩 또는 디스펜서에는 또한 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해서 규정된 형태로 용기와 결합된 공지사항이 존재하며, 이 공지 사항에는 인간 또는 수의학상 투여를 위한 약물의 형태의 단체에 의한 승인을 반영한다. 예를 들어, 이러한 공지 사항은 처방약에 대해서 미국 식품 의약국(U.S. Food and Drug Administration)에 의해서 승인된 레이블링이거나 또는 승인된 제조품 인서트이다. 일 실시양태에서, 상용성 제약 담체 중에 제제화된 본 명세서에 제공된 화합물을 함유하는 조성물을 또한 제조하고, 적절한 용기에 넣고, 표시된 상태의 치료를 위해서 레이블링한다.
- [0254] 실시예
- [0255] 본 명세서에 개시된 하기 성분, 제제, 공정 및 방법을 실시하기 위한 절차는 상기에 기재된 것에 상응한다. 하기 절차를 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이하자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 용매화물을 포함하는 제제의 독특한 예시적인 비제한적인 실시양태 및 그의 약동학적 프로파일 및 약력학적 효과와 함께 기재한다. 단지 예의 방식으로, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이하자스피로[3.4]옥트-5-일]-

2-플루오로-N-메틸벤즈아미드는 임의로는 미국 특허 출원 12/294,881, 미국 특허 출원 12/450,423에 열거된 바와 같이 또는 본 명세서에 열거된 바와 같이 제조된다.

[0256] 실시예 1: 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 결정 형태의 제조

[0257] **형태 A**

[0258] 에탄올 2 부피를 무정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 (180 mg)에 첨가하였다. 6일 후, 물질을 여과하였다. 샘플을 35℃ 및 약 40 mbar의 압력의 오븐에 1시간 동안 넣었다. 분리된 물질은 TGA, DSC, GVS 및 ¹H NMR 분석법에 의해서 에탄올 용매화물인 것을 나타내었다. 강압식(forcing) 상태 (20 mm Hg 미만에서 60℃, 8일 동안) 하에서, 형태 A는 에탄올을 상실하였고, 물질의 XRPD 패턴은 동일하게 유지되었다.

[0259] 대안적으로, THF (1 부피), DCM (1 부피), 아세톤 (1 부피), 에탄올 (1 부피), 메탄올 (1 부피), 니트로메탄 (1 부피), 물 (1 부피 + 초음파 처리(sonication)), THF-물 혼합물 (1 부피), 또는 다이옥산-물 혼합물 (1 부피)을 무정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 대략 65 mg에 첨가하였다. 최소량의 용매를 물질이 습윤될 때까지만 첨가하였다 (시각적으로 이것은 붕괴(collapse)로서 지칭되는 무정형 고체의 연화를 의미함). 샘플을 3일 동안 주변 조건에서 스크류 캡 바이알(screw capped vial)에 두었다. 침전이 관찰되지 않은 샘플 상의 뚜껑을 풀어서 용매가 저속 증발하게 하였다. 1일 후, 이 샘플을 온도가 4시간마다 실온에서 50℃로 바뀌는 성숙 챔버(maturation chamber)에 넣었다. 고체 물질을 분리하였다. (메탄올로부터 수득된) 형태 A의 단결정 XRD 연구로 형태 A는 무질서하고, 용매화되고, 수화된 결정 형태이기 때문에, 동등구조(isostructural) 용매화물의 군을 나타냄을 확인하였다.

[0260] **형태 B**

[0261] 물 10 부피를 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 (형태 A; 500 mg)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 18시간 동안 55℃에서 교반하였다. 고체를 실온으로 냉각하였다. 샘플을 여과하고, 물 5 부피를 사용하여 세척하였다. 고체를 40℃ 및 약 55 mbar 압력의 오븐에서 24시간 동안 건조하였다.

[0262] 대안적으로, 에틸 아세테이트 5 부피를 무정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 (250 mg)에 첨가하고, 생성된 용액을 성숙 챔버 (4시간마다 실온에서 50℃로 바뀜)에 5일 동안 넣었다. 어떤 고체도 회수되지 않았고, 일부 침전물이 나타낼 때까지 무정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드를 추가로 첨가하였다. 용액을 실온에서 방치하여 용액이 저속 증발하게 하였다. 6일 후, 고체를 여과하고, 35℃ 및 약 40 mbar의 오븐에서 1시간 동안 건조하였다.

[0263] 다른 실시양태에서, 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 (형태 A) 대략 10 mg을 HPLC 바이알에 옮겼다. 물질에 TBME (400 μL) 또는 톨루엔 (800 μL)을 서서히 첨가하여 용액을 제조하였다. 200 μL씩 연이어서 첨가한 후, 바이알을 50℃에서 진탕하여 용해를 도왔다. 투명한 용액이 수득되면, 바늘이 꽂혀있는 셉텀이 있는 바이알을 실온에서 방치하여 용매가 저속 증발하게 하였다. 2주 후, 톨루엔으로부터 정육면체 유사 결정을 수득하였고, 단결정 X-선 회절(single crystal X-ray diffraction) (SCXRD)에 적용하였다 (실시예 4 참고). 결정형 구조를 해석하고, 그 형태는 비용매화된 결정 형태 (형태 B)인 것을 발견하였다.

[0264] 또 다른 실시양태에서, 톨루엔 (2 부피), 아이소프로필아세테이트 (2 부피) 또는 MEK (1 부피)를 무정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 대략 65 mg에 첨가하였다. 최소량의 용매를 물질이 습윤될 때까지만 첨가하였다 (시각적으로 이것은 붕괴로서 지칭되는 무정형 고체의 연화를 의미함). 샘플을 3일 동안 주변 조건에서 스크류 캡 바이알에 두었다. 침전이 관찰되지 않은 샘플 상의 뚜껑을 풀어서 용매가 저속 증발하게 하였다. 1일 후, 이 샘플을 온도가 4시간마다 실온에서 50℃로 바뀌는 성숙 챔버에 넣었다. 고체 물질을 분리하였다.

[0265] **형태 C**

[0266] 아이소프로판올 4 부피를 무정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이

아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 (160 mg)에 첨가하였다. 6일 후, 물질을 여과하였다. 샘플을 35℃ 및 약 40 mbar의 압력의 오븐에 1시간 동안 넣었다.

[0267] 대안적으로, 아니솔 (2 부피), IPA (1 부피) 또는 IPA-물 혼합물 (1 부피)을 무정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 대략 65 mg에 첨가하였다. 최소량의 용매를 물질이 습윤될 때까지만 첨가하였다 (시각적으로 이것은 붕괴로서 지칭되는 무정형 고체의 연화를 의미함). 샘플을 3일 동안 주변 조건에서 스크류 캡 바이알에 두었다. 침전이 관찰되지 않은 샘플 상의 뚜껑을 풀어서 용매가 저속 증발하게 하였다. 1일 후, 이 샘플을 온도가 4시간마다 실온에서 50℃로 바뀌는 성숙 챔버에 넣었다. 고체 물질을 분리하였다.

[0268] **형태 D**

[0269] MTBE 5 부피를 무정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 (200 mg)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 성숙 챔버 (4시간마다 실온에서 50℃로 바뀜)에 5일 동안 넣었다. 수득된 고체를 여과하고, 35℃ 및 약 40 mbar 압력의 오븐에서 1시간 동안 건조하였다.

[0270] 대안적으로, MTBE (2 부피)를 무정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 대략 65 mg에 첨가하였다. 최소량의 용매를 물질이 습윤될 때까지만 첨가하였다 (시각적으로 이것은 붕괴로서 지칭되는 무정형 고체의 연화를 의미함). 샘플을 주변 조건에서 3일 동안 스크류 캡 바이알 내에 두었다. 샘플이 침전되지 않으면, 뚜껑을 풀어서 용매가 저속 증발하게 하였다. 1일 후, 이 샘플을 온도가 4시간마다 실온에서 50℃로 바뀌는 성숙 챔버에 넣었다. 고체 물질을 분리하였다.

[0271] **형태 E**

[0272] DMSO (1 부피)를 무정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 대략 65 mg에 첨가하였다. 최소량의 용매를 물질이 습윤될 때까지만 첨가하였다 (시각적으로 이것은 붕괴로서 지칭되는 무정형 고체의 연화를 의미함). 샘플을 주변 조건에서 3일 동안 스크류 캡 바이알 내에 두었다. 샘플이 침전되지 않으면, 뚜껑을 풀어서 용매가 저속 증발하게 하였다. 1일 후, 이 샘플을 온도가 4시간마다 실온에서 50℃로 바뀌는 성숙 챔버에 넣었다. 고체 물질을 분리하였다.

[0273] **형태 F**

[0274] 아세톤/물 혼합물 (1 부피)을 무정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 대략 65 mg에 첨가하였다. 최소량의 용매를 물질이 습윤될 때까지만 첨가하였다 (시각적으로 이것은 붕괴로서 지칭되는 무정형 고체의 연화를 의미함). 샘플을 주변 조건에서 3일 동안 스크류 캡 바이알 내에 두었다. 샘플이 침전되지 않으면, 뚜껑을 풀어서 용매가 저속 증발하게 하였다. 1일 후, 이 샘플을 온도가 4시간마다 실온에서 50℃로 바뀌는 성숙 챔버에 넣었다. 고체 물질을 분리하였다.

[0275] 주변 조건 하에서, 한달 이내에 형태 F는 형태 A로 변형되었다.

[0276] **형태 G**

[0277] 2-메톡시에탄올 4 부피를 무정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 (160 mg)에 첨가하였다. 6일 후, 물질을 여과하였다. 고체를 35℃ 및 약 40 mbar의 압력의 오븐에 1시간 동안 넣었다.

[0278] 대안적으로, 2-메톡시에탄올 (1 부피)을 무정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 대략 65 mg에 첨가하였다. 최소량의 용매를 물질이 습윤될 때까지만 첨가하였다 (시각적으로 이것은 붕괴로서 지칭되는 무정형 고체의 연화를 의미함). 샘플을 주변 조건에서 3일 동안 스크류 캡 바이알 내에 두었다. 샘플이 침전되지 않으면, 뚜껑을 풀어서 용매가 저속 증발하게 하였다. 1일 후, 이 샘플을 온도가 4시간마다 실온에서 50℃로 바뀌는 성숙 챔버에 넣었다. 고체 물질을 분리하였다.

[0279] **형태 H**

- [0280] 에틸 아세테이트 (2 부피)를 무정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드에 대략 65 mg에 첨가하였다. 최소량의 용매를 물질이 습윤될 때까지만 첨가하였다 (시각적으로 이것은 붕괴로서 지칭되는 무정형 고체의 연화를 의미함). 샘플을 주변 조건에서 3일 동안 스크류 캡 바이알 내에 두었다. 샘플이 침전되지 않으면, 뚜껑을 풀어서 용매가 저속 증발하게 하였다. 1일 후, 이 샘플을 온도가 4시간마다 실온에서 50℃로 바뀌는 성숙 챔버에 넣었다. 고체 물질을 단리하였다.
- [0281] **형태 I**
- [0282] DMSO 2 부피를 무정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 (150 mg)에 첨가하였다. 6일 후, 물질 2 덩어리를 수득하였고, 하나는 황색이었고, 다른 하나는 백색이었다. 황색 물질은 형태 E였고, 백색 물질은 새로운 XRPD를 나타내었다. 백색 물질을 형태 I로서 지정하였다.
- [0283] **형태 J**
- [0284] 아세톤 1.9 부피 및 물 0.1 부피를 무정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 (200 mg)에 첨가하였다. 뚜껑을 풀고, 6일 후에 물질이 완전히 건조된 것을 발견하였다. 생성된 물질을 형태 J로서 지정하였다.
- [0285] 실시예 2: 무정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 제조
- [0286] 다이클로로메탄 10 부피를 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드에 첨가한 후, 48℃에서 초음파 처리하여 투명한 용액을 제공하였다. 생성된 용액을 1시간 동안 회전 증발시켜서 물질의 완전한 무정형화(amorphisation)를 성취하였다 (XRPD 분석법으로 확인).
- [0287] 실시예 3: X-선 분말 회절 (XRPD)
- [0288] 브루커(Bruker) AXS C2 GADDS 또는 브루커 AXS D8 어드밴스 회절계(Advance diffractometer) 상에서 X-선 분말 회절 패턴을 수집하였다.
- [0289] **브루커 AXS C2 GADDS**
- [0290] Cu Ka 방사선 (40 kV, 40 mA), 자동화 XYZ 스테이지, 자동 샘플 포지셔닝(auto-sample positioning)을 위한 레이저 비디오 현미경 및 하이스타(HiStar) 2-차원 면적 검출기를 사용하는 브루커 AXS C2 GADDS 회절계 상에서 X-선 분말 회절 패턴을 수집하였다. X-선 광학 장치는 0.3 mm의 핀홀 콜리메이터(pinhole collimator)와 커플링된 단일 괴벨(Göbel) 다층 미러로 구성되었다. 빔 발산(beam divergence), 즉, 샘플 상에서의 X-선 빔의 유효 크기는 대략 4 mm였다. θ - 2θ 연속 스캔 모드를 20 cm의 샘플 - 검출기 거리와 함께 사용하였고, 이것은 3.2° 내지 29.7°의 유효 2 θ 범위를 제공한다. 전형적으로, 샘플은 120초 동안 X-선 빔에 노출될 것이다. 데이터 수집을 위해서 사용된 소프트웨어는 WNT 4.1.16용 GADDS였고, 디프랙 플러스(Diffrac Plus) EVA v 9.0.0.2 또는 v 13.0.0.2를 사용하여 데이터를 분석 및 기재하였다.
- [0291] 그라인딩하지 않고 그대로의 분말을 사용하여 주변 조건 하에서 취급되는 샘플을 편평한 플레이트 시편으로서 제조하였다. 샘플 대략 1 내지 2 mg을 유리 슬라이드 상에서 약간 가압하여 평탄한 표면을 수득하였다.
- [0292] 비주변 조건 하에서 취급되는 샘플을 열 전도성 화합물을 갖는 규소 웨이퍼 상에 장착하였다. 이어서, 샘플을 적절한 온도로 약 10℃.min⁻¹로 가열한 후, 약 1분 동안 등온으로 유지시키고, 그 후 데이터 수집을 시작하였다.
- [0293] **브루커 AXS D8 어드밴스**
- [0294] Cu Ka 방사선 (40 kV, 40mA), θ -2 θ 고니어미터(goniometer), 및 V4의 발산 및 수광 슬릿(receiving slit), Ge 모노크로메이터(monochromator) 및 린스아이(Lynxeye) 검출기를 사용하여 X-선 분말 회절 패턴을 브루커 D8 회절계 상에서 수집하였다. 보증된 코런덤 기준(certified Corundum standard) (NIST 1976)을 사용하여 장비 성능을 체크하였다. 데이터 수집을 위해서 사용된 소프트웨어는 디프랙 플러스 XRD 코맨더(Diffrac Plus XRD Commander) v2.5.0였고, 디프랙 플러스 EVA v 11.0.0.2 또는 v 13.0.0.2를 사용하여 데이터를 분석 및 기재하였다. 분말을 사용하여 편평한 플레이트 시편으로서 주변 조건 하에서 샘플을 취급하였다. 샘플 대략 20 mg을

연마된 제로-백그라운드(zero-background) (510) 규소 웨이퍼 내의 캐비티 절단부로 약하게 패킹하였다. 샘플을 분석법 동안 그 자신의 면 내에서 회전시켰다. 데이터 수집의 상세사항은 다음과 같다:

[0295] • 각 범위: 2 내지 $42^\circ 2\theta$

[0296] • 스텝 크기(step size): $0.05^\circ 2\theta$

[0297] • 수집 시간: 0.5 s. 스텝⁻¹

[0298] 형태 A

[0299] 형태 A에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 도 1에 나타낸다. 특징적인 피크에는 $4.8 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $7.1 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $14.2 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $16.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $20.1 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타가 포함된다.

[0300] 형태 B

[0301] 형태 B에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 도 2에 나타낸다. 특징적인 피크에는 $12.1 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $16.0 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $16.7 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $20.1 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $20.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타가 포함된다.

[0302] 형태 C

[0303] 형태 C에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 도 3에 나타낸다. 특징적인 피크에는 $4.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $6.9 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $9.1 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $10.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $13.8 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $26.4 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타가 포함된다.

[0304] 형태 D

[0305] 형태 D에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 도 4에 나타낸다. 특징적인 피크에는 $6.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $13.9 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $16.4 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $17.0 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $23.7 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $24.8 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타가 포함된다.

[0306] 형태 E

[0307] 형태 E에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 도 5에 나타낸다. 특징적인 피크에는 $7.2 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $11.8 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $16.1 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $20.5 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $23.0 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $25.2 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타가 포함된다. 온도 변화(variable temperature) XRPD는 형태 E에서, 형태 A로, 형태 B로의 변형을 나타내었다.

[0308] 형태 F

[0309] 형태 F에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 도 6에 나타낸다. 특징적인 피크에는 $4.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $6.1 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $14.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $21.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $22.4 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $23.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $25.5 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타가 포함된다.

[0310] 형태 G

[0311] 형태 G에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 도 7에 나타낸다. 특징적인 피크에는 $7.0 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $10.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $14.1 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $15.2 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $23.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타가 포함된다.

[0312] 형태 H

[0313] 형태 H에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 도 8에 나타낸다. 특징적인 피크에는 $8.0 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $14.7 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $15.9 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $18.2 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $25.7 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $26.7 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타가 포함된다.

[0314] 형태 I

[0315] 형태 I에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 도 9에 나타낸다. 특징적인 피크에는 $7.7 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $10.4 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $11.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $17.0 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $20.0 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $20.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타가 포함된다.

[0316] 형태 J

[0317] 형태 J에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 도 10에 나타낸다. 특징적인 피크에는 $8.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $19.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $20.8 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $24.3 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타, $27.6 \pm 0.1^\circ$ 2-췌타가 포함된다.

[0318] 실시예 4: 단결정 X-선 회절 (SCXRD)

[0319] 옥스포드 디프랙션 슈퍼노바 듀얼 소스(Oxford Diffraction Supernova Dual Source), 제로(Zero)에서의 Cu, 아

틀라스(Atlas) CCD 회절계 (옥스포드 크라이오시스템즈 크라이오스트림/코브라 냉각 장치(Oxford Cryosystems Cryostream/Cobra cooling device) 장치됨) 상에서 단결정 X-선 회절 데이터를 수집하였다. CuK α /MoK α 방사선을 사용하여 데이터를 수집하였다. 전형적으로는 SHELXS 또는 SHELXD 프로그램을 사용하여 구조를 해석하였고, 브루커 AXS SHELXTL 스위트(suite)의 일부로서 SHELXL 프로그램으로 보정하였다. 달리 언급되지 않는 한, 탄소에 부착된 수소 원자는 기하학적으로 위치하며, 라이딩 등방성 변위 파라미터(riding isotropic displacement parameter)로 보정하도록 하였다. 헤테로원자에 부착된 수소 원자는 디퍼런스 푸리에 합성(difference Fourier synthesis)에 존재하며, 등방성 변위 파라미터를 사용하여 자유롭게 보정하도록 하였다.

[0320] **형태 A**

[0321] 형태 A는 대략 -173℃의 온도에서 하기와 대략 동등한 단위 격자 상수로 특징분석되었다:

[0322] [표 1]

형태 A의 단결정 구조

분자식	$C_{21}H_{15}F_4N_5O_2S_1$				
분자량	485.5				
결정계	사방정계				
공간군	$P2(1)2(1)2$	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				
D _c	1.446g.cm ⁻³				
μ	0.207mm ⁻¹				
소스, λ	Mo-K(α), 0.71073Å				
F(000)	2016				
T	100(2)K				
결정	무색 블록, 0.25 x 0.2 x 0.1mm				
절사된 데이터 (data truncated to)	0.80 Å				
θ 최대	26.37°				
완전성(Completeness)	99.4%				
반사(Reflection)	67442				
독특한 반사 (Unique Reflection)	9056				
R _{int}	0.0425				

[0323]

[0324] 구조 해석은 직접 방법, F^2 에 대한 풀-매트릭스 최소 제곱법 보정(full-matrix least-squares refinement), 가중 $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0.1070P)^2 + (6.5000P)$ (여기서, $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ 임), 이방성 변위 파라미터(anisotropic displacement parameter), SCALE3 ABSPACK 스케일링 알고리즘(scaling algorithm)으로 구현된 구면 조화함수(spherical harmonics)를 사용한 경험적인 흡수 수정에 의해서 취득하였다. 모든 데이터에 대한 최종 $wR^2 = \{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)]/\sum[w(F_o^2)^2]\}^{1/2} = 0.1814$, $F_o > 4\sigma(F_o)$ 인 7570개 반사의 F 값에 대한 정규(conventional) $R_1 = 0.0652$, 모든 데이터 및 642개 파라미터에 대한 $S = 1.005$. 최종 Δ/σ (최대)0.004, Δ/σ (평균), 0.000. 최종 차이 맵(final difference map) +1.158 내지 -0.443 e Å⁻³.

[0325] 형태 A에 대한 단결정 데이터로부터 취득된 모의실험된(simulated) XRPD는 실험 XRPD에 매칭되었다.

[0326] 단결정 XRD 분석법으로 형태 A가 무질서하고, 용매화되고, 수화된 결정 형태임을 확인하였다. 형태 A는 상이한 용매로부터 취득되었기 때문에, 형태 A는 동등구조 용매화물의 군을 나타낸다고 결론지을 수 있었다.

[0327] **형태 B**

[0328] 형태 B는 대략 -173℃의 온도에서 하기와 대략 동등한 단위 격자 상수로 특징분석되었다:

[0329] [표 2]

형태 B의 단결정 구조

분자식	$C_{21}H_{15}F_4N_5O_2S$				
분자량	477.44				
결정계	단사정계				
공간군	$P2_1/c$	a	17.7796(4)Å	α	90°
		b	12.9832(3)Å	β	100.897(2)°
		c	18.4740(4)Å	γ	90°
V	4187.57(16)Å ³				
Z	8				
Dc	1.515g.cm ⁻¹				
μ	0.22mm ⁻¹				
소스, λ	Mo-K(α), 0.71073Å				
$F(000)$	1952				
T	100(2)K				
결정	무색 프리즘, 0.23 × 0.20 × 0.05 mm., 0.3 x 0.3 x 0.2mm				
절사된 데이터	0.80 Å				
θ 최대	26.37°				
완전성	99.6%				
반사	27616				
독특한 반사	8527				
Rint	0.0458				

[0330]

[0331]

구조 해석은 직접 방법, F^2 에 대한 풀-매트릭스 최소 제곱법 보정, 가중 $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0.0425P)^2 + (0.0000P)$ (여기서, $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ 임), 이방성 변위 파라미터, SCALE3 ABSPACK 스칼링 알고리즘으로 구현된 구면 조화함수를 사용한 경험적인 흡수 수정에 의해서 수득하였다. 모든 데이터에 대한 최종 $wR^2 = \{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)]/\sum[w(F_o^2)]^{1/2}\} = 0.0941$, $F_o > 4\sigma(F_o)$ 인 5767개 반사의 F 값에 대한 정규 $R_1 = 0.0404$, 모든 데이터 및 613개 파라미터에 대한 $S = 1.005$. 최종 Δ/σ (최대) 0.001, Δ/σ (평균), 0.000. 최종 차이 맵 +0.76 내지 -0.603 e Å⁻³.

[0332]

형태 B에 대한 단결정 데이터로부터 수득된 모의실험된 XRPD는 실험 XRPD에 매칭되었다.

[0333]

단결정 XRD 분석법으로 형태 B가 용매화되지 않았음을 확인하였다.

[0334]

형태 E

[0335]

형태 E는 대략 -173℃의 온도에서 하기와 대략 동등한 단위 격자 상수로 특징분석되었다:

[0336]

[표 3]

형태 E의 단결정 구조

분자식	$C_{23}H_{21}F_4N_5O_3S_2$				
분자량	555.57				
결정계	사방정계				
공간군	$P_{na}2_1$	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				
μ	2.504mm ⁻¹				
소스, λ	Cu K α , 1.54178Å				
$F(000)$	1144				
T	100(2)K				
결정	무색 프리즘 23 × 0.20 × 0.05 mm., 0.3 x 0.2 x 0.07mm				
절사된 데이터	0.80 Å				
θ 최대	74.48°				
완전성	99.6%				
반사	11318				
독특한 반사	4424				
Rint	0.019				

[0337]

[0338]

구조 해석은 직접 방법, F^2 에 대한 풀-매트릭스 최소 제곱법 보정, 가중 $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0.1120P)^2 +$

(1.1000P) (여기서, $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ 임), 이방성 변위 파라미터, SCALE3 ABSPACK 스칼링 알고리즘으로 구현된 구면 조화함수를 사용한 경험적인 흡수 수정에 의해서 취득하였다. 모든 데이터에 대한 최종 $wR^2 = \{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)]/\sum[w(F_o^2)]^{1/2}\} = 0.1442$, $F_o > 4\sigma(F_o)$ 인 4257개 반사의 F 값에 대한 정규 $R_1 = 0.0492$, 모든 데이터 및 342개 파라미터에 대한 $S = 1.01$. 최종 Δ/σ (최대) 0.000, Δ/σ (평균), 0.000. 최종 차이 맵 +1.923 내지 -0.527 e Å⁻³.

[0339] 형태 E에 대한 단결정 데이터로부터 취득된 모의실험된 XRPD는 실험 XRPD에 매칭되었다.

[0340] 형태 E의 단결정 XRD (SCXRD) 연구로, 그것이 1:1 DMSO 용매화물임을 확인하였다.

[0341] 형태 G

[0342] 형태 G는 대략 -173℃의 온도에서 하기와 대략 동등한 단위 격자 상수로 특징분석되었다:

[0343] [표 4]

형태 G의 단결정 구조

분자식	C ₂₄ H ₂₃ F ₄ N ₅ O ₄ S				
분자량	553.53				
결정계	단사정계				
공간군	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				
D _c	1.488g.cm ⁻¹				
μ	0.203mm ⁻¹				
소스, λ	Mo-K(알파), 0.71073Å				
F(000)	1144				
T	100(2)K				
결정	무색 프리즘, 0.23 × 0.20 × 0.05 mm, 0.5 × 0.1 × 0.1mm				
절사된 데이터	0.80 Å				
θ최대	26.37 °				
완전성	99.6%				
반사	11648				
독특한 반사	4309				
R _{int}	0.0565				

[0344]

[0345] 구조 해석은 직접 방법, F²에 대한 폴-매트릭스 최소 제곱법 보정, 가중 $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0.0790P)^2 + (0.0000P)$, (여기서, $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ 임), 이방성 변위 파라미터, SCALE3 ABSPACK 스칼링 알고리즘으로 구현된 구면 조화함수를 사용한 경험적인 흡수 수정에 의해서 취득하였다. 모든 데이터에 대한 최종 $wR^2 = \{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)]/\sum[w(F_o^2)]^{1/2}\} = 0.114$, $F_o > 4\sigma(F_o)$ 인 3799개 반사의 F 값에 대한 정규 $R_1 = 0.0442$, 모든 데이터 및 353개의 파라미터에 대한 $S = 1.005$. 최종 Δ/σ (최대) 0.000, Δ/σ (평균), 0.000. 최종 차이 맵 +0.502 내지 -0.401 e Å⁻³.

[0346] 형태 G에 대한 단결정 데이터로부터 취득된 모의실험된 XRPD는 실험 XRPD에 매칭되었다.

[0347] 형태 G의 단결정 XRD 연구 (SCXRD)로, 그것이 1:1 2-메톡시에탄올 용매화물임을 확인하였다.

[0348] 실시예 5: 시차 주사 열량계 (DSC) 및 열중량 분석법 (TGA)

[0349] TA 인스트루먼트(TA Instruments) Q2000 또는 메틀러(Mettler) DSC 823e 상에서 DSC 데이터를 수집하였다.

[0350] 일부 경우에, 50 포지션 오토샘플러(position autosampler)가 장착된 TA 인스트루먼트 Q2000 상에서 DSC 데이터를 수집하였다. 사파이어를 사용하여 열 용량에 대한 교정(calibration)을 수행하였고, 공인된 인들을 사용하여 에너지 및 온도에 대한 교정을 수행하였다. 전형적으로, 핀-홀드 알루미늄 팬 내의 각 샘플 0.5 내지 3 mg을 10℃.min⁻¹로 25℃에서 350℃로 가열하였다. 50 ml.min⁻¹의 무수 질소 퍼지를 샘플 상에서 유지시켰다. 2℃.min⁻¹의 기저부 가열 속도 및 ± 0.2℃.min⁻¹ 및 40초 동안의 온도 조절 파라미터를 사용하여 DSC 온도 조절

을 수행하였다. 장비 제어 소프트웨어는 Q 시리즈 v2.8.0.392용 어드밴티지(Advantage) 및 써멀 어드밴티지(Thermal Advantage) v4.8.3이었고, 유니버설 어널리시스(Universal Analysis) v4.3A를 사용하여 데이터를 분석하였다.

[0351] 다른 경우, 34 포지션 오토-샘플러가 장치된 메틀러 DSC 823e 상에서 DSC 데이터를 수집하였다. 공인된 인덱스를 사용하여 장비를 에너지 및 온도에 대해서 교정하였다. 전형적으로, 핀-홀드 알루미늄 팬 내의 각 샘플 0.5 내지 3 mg을 $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 로 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 350 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. $50\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ 의 질소 퍼지를 샘플 상에 유지시켰다. 장비 제어 및 데이터 분석 소프트웨어는 STARe v9.20이었다.

[0352] TA 인스트루멘츠 Q500 또는 메틀러 TGA/SDTA 851e 상에서 TGA 데이터를 수집하였다.

[0353] 일부 경우에서, 16 포지션 오토샘플러가 장치된 TA 인스트루멘츠 Q500 TGA 상에서 TGA 데이터를 수집하였다. 공인된 알루멜(Alumel)을 사용하여 장비의 온도를 교정하였다. 전형적으로 각각의 샘플 5 내지 30 mg을 미리 칭량된(pre-tared) 백금 도가니 및 알루미늄 DSC 팬 상에 놓고, $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 로 주변 온도에서 350 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. $60\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ 의 질소 퍼지를 샘플 상에 유지시켰다. 장비 제어 소프트웨어는 Q 시리즈 v2.8.0.392용 어드밴티지 및 써멀 어드밴티지 v4.8.3이었다.

[0354] 다른 경우, 34 포지션 오토샘플러가 장치된 메틀러 TGA/SDTA 851e 상에서 TGA 데이터를 수집하였다. 공인된 인덱스를 사용하여 장비의 온도를 교정하였다. 전형적으로 각각의 샘플 5 내지 30 mg을 미리 칭량된 알루미늄 도가니에 놓고, $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 로 주변 온도에서 350 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. $50\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ 의 질소 퍼지를 샘플 상에 유지시켰다. 장비 제어 및 데이터 분석 소프트웨어는 STARe v9.20이었다.

[0355] **형태 A**

[0356] 단결정 XRD 분석법으로 형태 A가 무질서하고, 용매화되고, 수화된 결정 형태임을 확인하였다. 에탄올 용매화물의 샘플은 약 108 내지 120 $^{\circ}\text{C}$ 에서 개시 온도를 갖고, 약 133 내지 135 $^{\circ}\text{C}$ 에서 피크를 갖는 흡열을 나타내었다. 대표적인 DSC 써모그램을 도 19에 나타낸다. 일부 실시양태에서, 온도 변화 XRPD 실험은 약 120 $^{\circ}\text{C}$ 초과에서는 형태 A가 무정형이 되고, 이어서 약 175 $^{\circ}\text{C}$ 에서는 형태 B로 재결정화되고, 이어서 이것은 약 194 $^{\circ}\text{C}$ 에서 용융됨을 나타내었다.

[0357] **형태 B**

[0358] 형태 B의 샘플을 TGA 및 DSC로 분석하였고, 써모그램을 도 11에 나타낸다. TGA는 분해 온도를 초과하는 온도에서 중량 손실을 나타내지 않았고, DSC는 약 194 $^{\circ}\text{C}$ 에서 개시 온도를 갖는 뾰족한 용융 흡열을 나타내었다.

[0359] **형태 C**

[0360] (아이소프로판올로부터의) 형태 C의 샘플을 TGA 및 DSC로 분석하였고, 써모그램을 도 12에 나타낸다. 약 118 $^{\circ}\text{C}$ 에서 개시 온도를 갖는 흡열이 관찰되었다. 약 193 $^{\circ}\text{C}$ 에서 개시 온도를 갖는 약간의 흡열이 또한 관찰되었다. TGA 실험에서 관찰된 중량 손실은, 그 형태가 VT-XRPD에 의해서 결정성을 잃어버리는 온도 범위에 매칭되었으며, 이는 형태 C가 용매화되지 않은 것이 아니라는 것을 제안한다. ^1H NMR에 의해서 아이소프로판올 0.45 당량이 관찰되었고, TGA의 중량 손실로부터 아이소프로판올 0.49 당량이 계산되었다. 아이소프로판올로부터 수득된 형태 C는 아이소프로판올 용매화물이다.

[0361] **형태 D**

[0362] 형태 D의 샘플을 TGA 및 DSC로 분석하였고, 써모그램을 도 13에 나타낸다. 약 122 $^{\circ}\text{C}$ 에서 개시 온도를 갖는 흡열이 관찰되었다. 약 192 $^{\circ}\text{C}$ 에서 개시 온도를 갖는 더 적은 제2 흡열이 또한 관찰되었다.

[0363] TGA 실험에서 관찰된 중량 손실은, 그 형태가 VT-XRPD에 의해서 결정성을 잃어버리는 온도 범위에 매칭되었으며, 이는 형태 D가 용매화되지 않은 것이 아니라는 것을 제안한다. ^1H NMR에 의해서 MTBE 0.26 당량이 관찰되었고, TGA의 중량 손실로부터 MTBE 0.26 당량이 계산되었다. MTBE로부터 수득된 형태 D는 MTBE 용매화물이다.

[0364] **형태 E**

[0365] 형태 E의 샘플을 TGA 및 DSC로 분석하였고, 써모그램을 도 14에 나타낸다. 약 116 $^{\circ}\text{C}$ 에서 개시 온도를 갖는 주 흡열이 관찰되었다. 약 140 $^{\circ}\text{C}$ 에서 개시 온도를 갖는 비교적 적은 흡열이 또한 관찰되었다. DSC 팬에서 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 으로 가열 시, 140 $^{\circ}\text{C}$ 에서 흡열이 관찰되었다. VT-XRPD는 형태 E에서 형태 A로, 형태 B로의 변형을 나타내

었다.

[0366] 형태 F

[0367] 형태 F의 샘플을 TGA 및 DSC로 분석하였고, 써모그램을 도 15에 나타낸다. 약 113℃에서 개시 온도를 갖는 주 흡열이 관찰되었다. 약 193℃에서 개시 온도를 갖는 비교적 적은 흡열이 또한 관찰되었다.

[0368] 형태 G

[0369] 형태 G의 샘플을 DSC로 분석하고, 써모그램을 도 16에 나타낸다. 약 101℃에서 개시 온도를 갖는 주 흡열이 관찰되었다. 약 190℃에서 개시 온도를 갖는 비교적 적은 흡열이 또한 관찰되었다.

[0370] 형태 H

[0371] 형태 H의 샘플을 TGA 및 DSC로 분석하였고, 써모그램을 도 17에 나타낸다. TGA 써모그램은 분해 온도 미만에서 중량 손실을 나타내지 않았다. DSC 써모그램은 173℃에서 개시 온도를 갖는 뾰족한 용융 흡열, 및 193℃에서 개시 온도를 갖는 더 적은 흡열을 나타내었다. 이러한 관찰 및 ^1H NMR 스펙트럼 (즉 유의한 양의 용매가 관찰되지 않음)으로부터, 형태 H는 용매화되지 않았다.

[0372] 형태 J

[0373] 형태 J의 샘플을 TGA 및 DSC로 분석하였고, 써모그램을 도 18에 나타낸다. 약 104℃에서 개시 온도를 갖는 흡열이 관찰되었다. 약 193℃에서 개시 온도를 갖는 흡열이 또한 관찰되었다. TGA 실험에서 관찰된 중량 손실은, 형태 J가 VT-XRPD에 의해서 결정성을 잃어버리는 온도 범위에 매칭되었으며, 이는 형태 J가 용매화되지 않은 것이 아니라는 것을 제안한다. ^1H NMR에 의해서 아세톤 0.45 당량이 관찰되었고, TGA의 중량 손실로부터 아세톤 0.46 당량이 계산되었다. 아세톤/물 혼합물로부터 수득된 형태 J는 아세톤 용매화물이다.

[0374] 실시예 6: 중량측정 증기 흡습(Gravimetric Vapour Sorption) (GVS)

[0375] SMS 어날리시스 스위트(Analysis Suite) 소프트웨어에 의해서 제어되는 SMS DVS 내재 습기 흡습 분석기(Intrinsic moisture sorption analyser)를 사용하여 등온 흡습 곡선(sorption isotherm)을 수득하였다. 장비 제어기에 의해서 샘플 온도를 25℃로 유지시켰다. 무수 질소 및 습식 질소의 스트림을 총 유량 $200\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ 로 혼합하여 습도를 제어하였다. 샘플 주변에 위치한 교정된 로트론닉 프로브(Rotronic probe) (동적 범위 1.0 내지 100%RH)에 의해서 상대 습도를 측정하였다. 정밀저울 (정밀도 $\pm 0.005\text{ mg}$)에 의해서 %RH의 함수로서의 샘플의 중량 변화 (질량 변화(mass relaxation))를 계속 모니터링하였다.

[0376] 전형적으로 샘플 5 내지 20 mg을 주변 조건 하에서 칭량된 메시 스테인레스강 바스켓에 넣었다. 40%RH 및 25℃ (전형적인 룸 조건)에서 샘플을 넣고, 뿔다. 등온 수분 흡습을 하기에 기재된 바와 같이 수행하였다 (2회의 스캔이 1회의 완전한 사이클을 제공함). 표준 등온을 25℃에서 10%RH 간격으로 0.5 내지 90%RH 범위에 걸쳐서 실시하였다.

[0377] [표 5]

SMS DVS 내재 실험에 대한 방법 파라미터	
파라미터	값
흡습 - 스캔 1	40 내지 90
탈습 / 흡습 - 스캔 2	90 내지 0, 0 내지 40
간격 (%RH)	10
스캔 횟수	4
유량 ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$)	200
온도 (°C)	25
안정성 ($^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$)	0.2
흡습 시간 (시간)	6 시간 타임 아웃

[0378] 등온 실험의 완결 후 샘플을 회수하고, XRPD에 의해서 재분석하였다.

[0380] 형태 A

[0381] 형태 A 용매화물은 40℃ 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 안정하였다.

[0382] 형태 B

[0383] 25℃에서 형태 B의 GVS 등온선은 90% RH에서 형태 B에 의한 물의 흡수가 0.2% 미만이고; 따라서, 형태 B는 흡습

성이 아니라는 것을 나타내었다. GVS 분석 후 물질의 XRPD 패턴은 어떤 변화도 관찰되지 않았고, 이는 형태 B가 GVS 조건 하에서 안정함을 제안한다.

[0384] 저장 전 및 25℃ 및 92% RH에서 12일 동안 저장 후에 형태 B의 XRPD 패턴은 어떤 변화도 관찰되지 않았고, 이는 형태 B가 이러한 조건 하에서 안정함을 제안한다.

[0385] 형태 B는 40℃ 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 안정하였다.

[0386] **형태 C**

[0387] 형태 C는 40℃ 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 안정하였다.

[0388] **형태 D**

[0389] 형태 D는 40℃ 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 안정하였다.

[0390] **형태 E**

[0391] GVS 조건 하에서, 형태 E는 형태 A로 변형되었다.

[0392] 형태 E의 샘플을 유리 슬라이드에 놓고, 92% RH / 25℃에서 유지되는 박스에 넣었다. 이러한 조건 하에서, 일주일 후, 형태 E는 형태 A 및 소량의 B로 변형되었다.

[0393] 형태 E는 40℃ 및 75% RH에서 일주일 이내에 형태 A로 변형되었다.

[0394] **형태 F**

[0395] 형태 F는 40℃ 및 75% RH에서 일주일 이내에 형태 A로 변형되었다.

[0396] **형태 G**

[0397] 형태 G는 40℃ 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 안정하였다.

[0398] **형태 H**

[0399] 형태 H는 40℃ 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 안정하였다.

[0400] **형태 I**

[0401] 형태 I의 샘플을 유리 슬라이드에 놓고, 92% RH / 25℃에서 유지되는 박스에 넣었다. 이러한 조건 하에서, 일주일 후 형태 I는 형태 B로 변형되었다.

[0402] **형태 J**

[0403] 형태 J의 샘플을 유리 슬라이드에 놓고, 92% RH / 25℃에서 유지되는 박스에 넣었다. 이러한 조건 하에서, 일주일 후 형태 J는 형태 B로 변형되었다.

[0404] 실시예 7: 칼 피셔 적정(Karl Fischer Titration) (KF)에 의한 물 측정

[0405] 히드라날 콜로메트(Hydranal Coulomat) AG 시약 및 아르곤 퍼지를 사용하여 메틀러 톨레도(Mettler Toledo) DL39 콜로메터(Coulometer) 상에서 각각의 샘플의 물 함량을 측정하였다. 칭량된 고체 샘플을 백금 TGA 펜 상의 용기에 도입하고, 이를 수바시일(subaseal)에 연결하여 물의 침입을 방지하였다. 적정 당 샘플 대략 10 mg을 사용하였고, 2회 반복 측정하였다.

[0406] 일부 실시양태에서, 형태 A의 물 함량은 2.5% (w/w)인 것으로 측정되었다.

[0407] 일부 실시양태에서, 형태 C의 물 함량은 0.4% (w/w)인 것으로 측정되었다.

[0408] 일부 실시양태에서, 형태 D의 물 함량은 0.3% (w/w)인 것으로 측정되었다.

[0409] 일부 실시양태에서, 형태 J의 물 함량은 0.3% (w/w)인 것으로 측정되었다.

[0410] 실시예 8: 열역학적 수-용해도

[0411] 물 중에 충분한 화합물을 현탁시켜서 화합물의 모 유리-형태 ((parent free-form) 20 mg.ml⁻¹ 이상의 최대 최종 용도를 제공함으로써 수-용해도를 측정하였다. 현탁액을 25℃에서 24시간 동안 평형화시키고, 이어서 pH를 측정하였다. 이어서, 달리 언급되지 않는 한, 현탁액을 유리 섬유 C 필터를 통해서 96 웰 플레이트로

여과하였다. 이어서, 여액을 101배 희석하였다. DMSO 중의 대략 0.1 mg.ml⁻¹의 표준 용액을 참고로 하여 HPLC에 의해서 정량 분석을 수행하였다. 표준 희석 샘플 용액 또는 비희석 샘플 용액의 상이한 부피를 주입하였다. 표준 주입에서 주 피크와 동일한 체류 시간에서 관찰된 피크의 적분에 의해서 측정된 피크 면적을 사용하여 용해도를 계산하였다.

[표 6]

용해도 측정을 위한 HPLC 방법 파라미터

방법 유형:	구매 용리액을 사용하는 역상		
컬럼:	페노메넥스 루나(Phenomenex Luna), C18 (2) 5mm 50 x 4.6 mm		
컬럼 온도 (°C):	25		
표준 주입 (μl):	1, 2, 3, 5, 7, 10		
시험 주입 (μl):	1, 2, 3, 10, 20, 50		
검출:	260, 80		
파장, 밴드폭 (nm):			
유량 (mL.min ⁻¹):	2		
상 A:	물 중의 0.1% TFA		
상 B:	아세트오니트릴 중의 0.085% TFA		
타임테이블:	시간(분)	% 상 A	% 상 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

다이오드 어레이 검출기가 장치되고, 캄스테이션(ChemStation) 소프트웨어 vB.02.01-SR1을 사용하는 애질런트(Agilent) HP1100 시리즈 시스템 상에서 분석을 수행하였다.

[표 7]

용해도 결과

형태	수-용해도 (mg/mL)
A	0.01
B	0.004

실시예 9: 화학적 순도 측정

다이오드 어레이 검출기가 장치되고, 캄스테이션 소프트웨어 vB.02.01-SR1을 사용하는 애질런트 HP1100 시리즈 시스템 상에서 HPLC에 의해서 순도 분석을 수행하였다.

[표 8]

화학적 순도 측정을 위한 HPLC 방법 파라미터

샘플 제조:	(달리 언급되지 않는 한) 아세트오니트릴 : 물 1:1 중의 0.5 mg/ml		
컬럼:	수펠코 아센티스 익스프레스(Supelco Ascentis Express) C18, 100 x 4.6mm, 2.7μm		
컬럼 온도 (°C):	25		
주입 (μl):	(달리 언급되지 않는 한) 5		
검출:	255, 90		
파장, 밴드폭 (nm):			
유량 (mL.min ⁻¹):	2.0		
상 A:	물 중의 0.1% TFA		
상 B:	아세트오니트릴 중의 0.085% TFA		
타임테이블:	시간(분)	% 상 A	% 상 B
	0	95	5
	6	5	95
	6.2	95	5
	8	95	5

4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 샘플은 95%를 초과하게 순수함을 발견하였다. 일부 실시양태에서, 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 샘플은 95%를 초과하게, 96%를 초과하게, 97%를 초과하게, 98%를 초과하게, 또는 99%를 초과하게 순수함을 발견하였다.

실시예 10: 제약 조성물

캡슐 제제

일 실시양태에서, 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이아자스피

로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드의 인간 투여용 캡슐 제제를 하기 성분과 함께 제조하였다:

[표 9]

캡슐 제제의 성분			
성분	작용	크기 4 캡슐 당 양	크기 1 캡슐 당 양
결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이하자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드	활성 화합물	5 내지 100 mg	50 내지 500 mg
하이프로멜로스(Hypromellose), USP	캡슐 셸	1 캡슐	1 캡슐

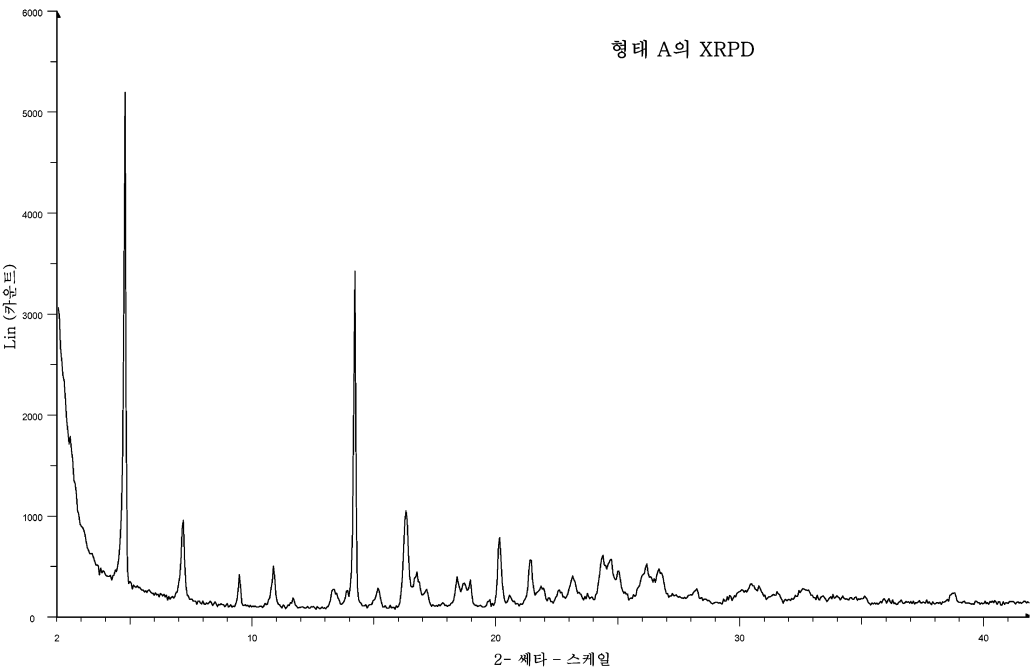
결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이하자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드 를 캡슐로 제조하기 위한 방법은 다음과 같다: 필요한 양의 결정형 4-[7-(6-시아노-5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-다이하자스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드를 칭량하고, 적절한 크기의 캡슐에 첨가하고, 캡슐을 닫는다.

일부 실시양태에서, 캡슐을 25℃에서 최대 48시간 동안 저장하였다.

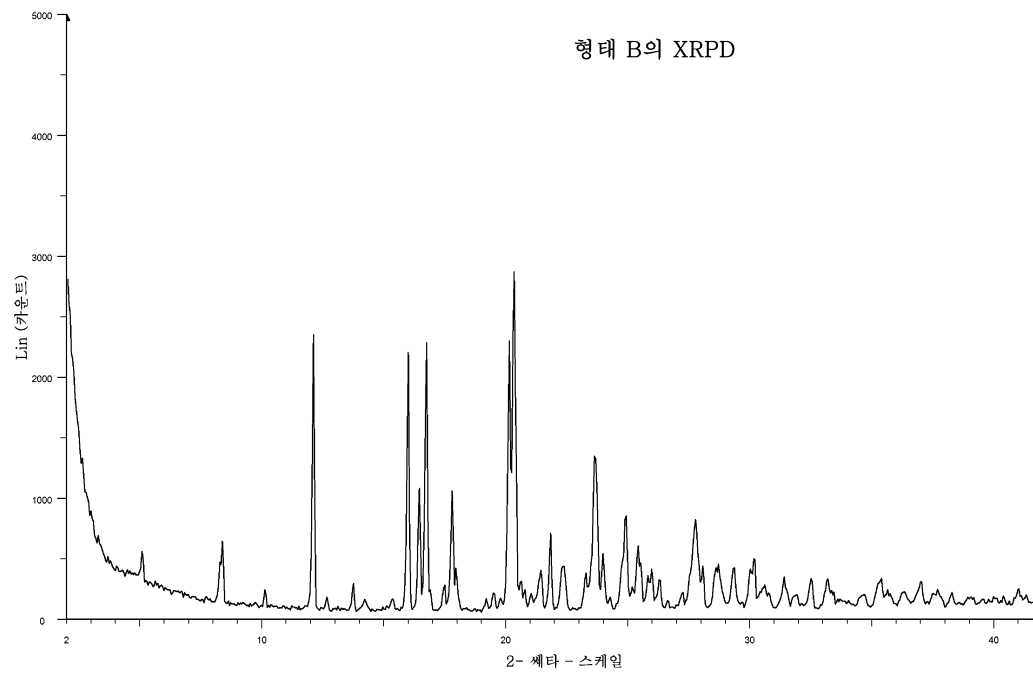
본 명세서에 기재된 실시예 및 실시양태는 예시적이며, 본 기술 분야의 숙련인에게 제안되는 다양한 개질 또는 변경이 본 명세서에 포함된다. 본 기술 분야의 숙련인이 인지하고 있는 바와 같이, 상기 실시예에 열거된 구체적인 성분, 예를 들어, 희석제, 결합제, 윤활제, 충전제 등은 다른 기능적으로 동등한 성분으로 대체될 수 있다.

도면

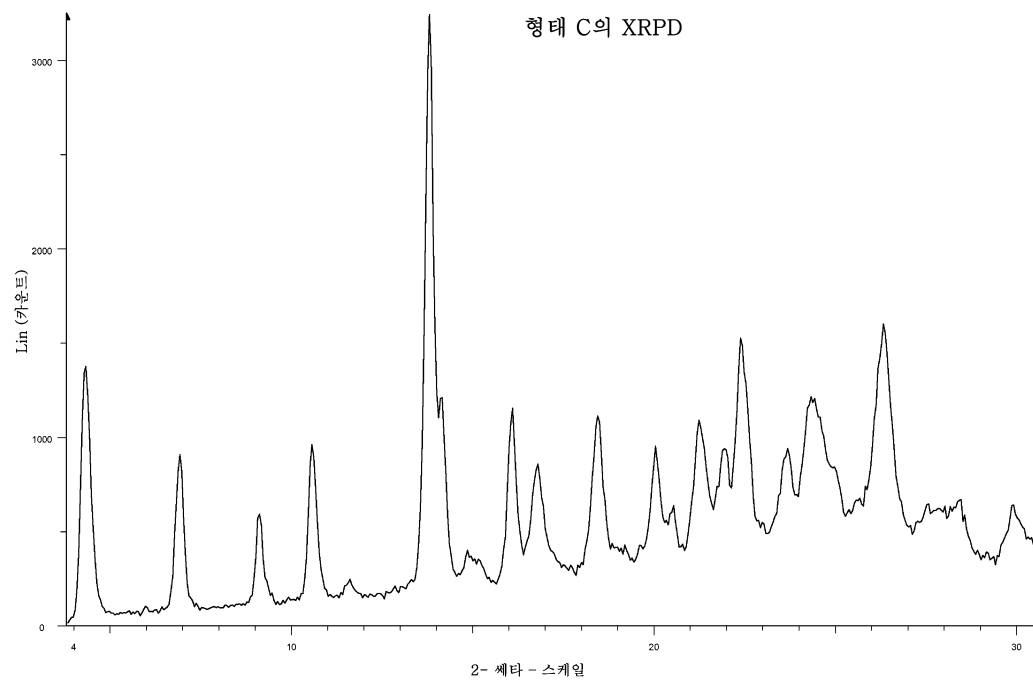
도면1



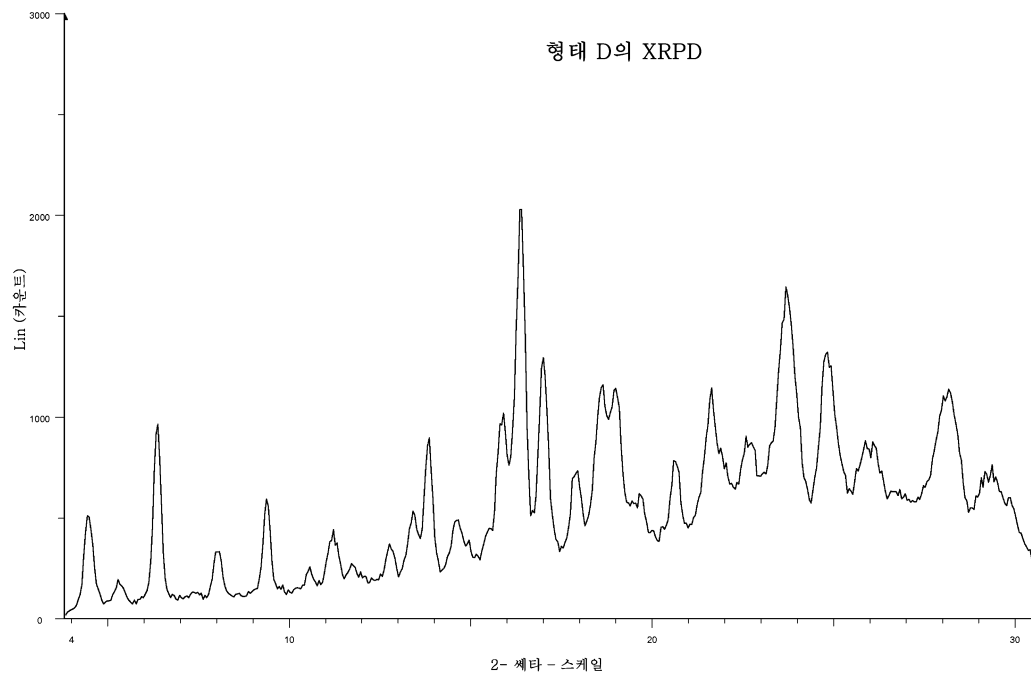
도면2



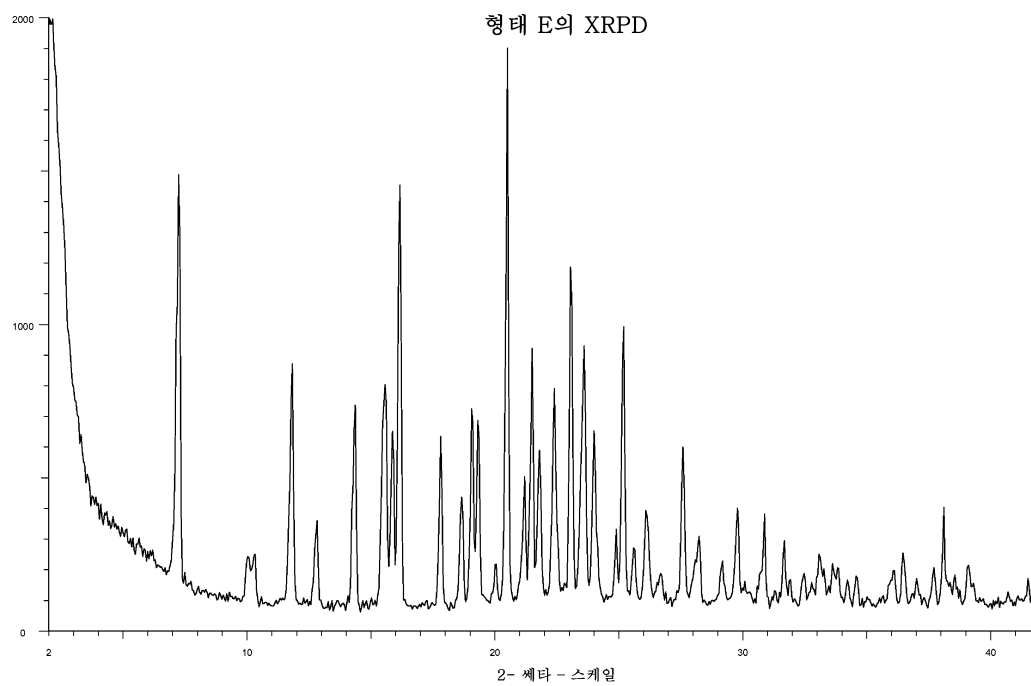
도면3



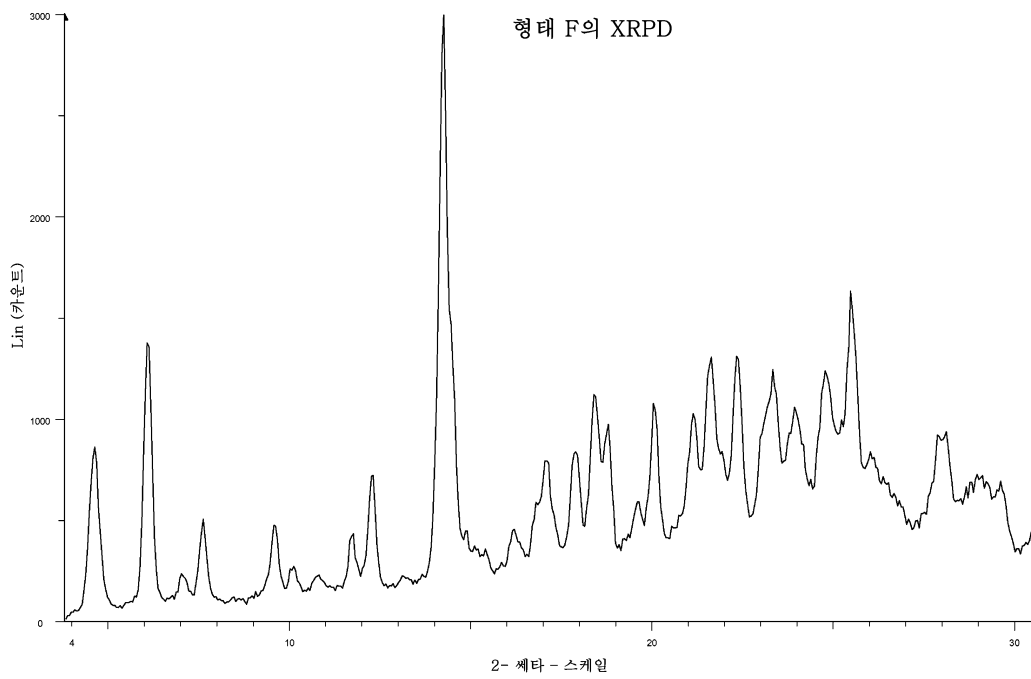
도면4



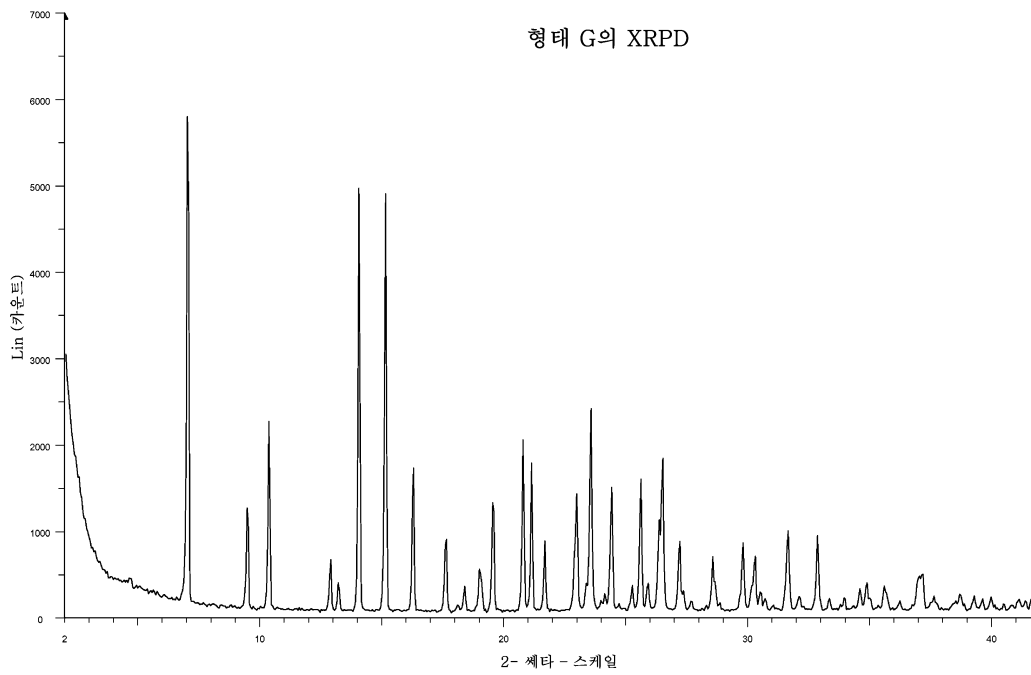
도면5



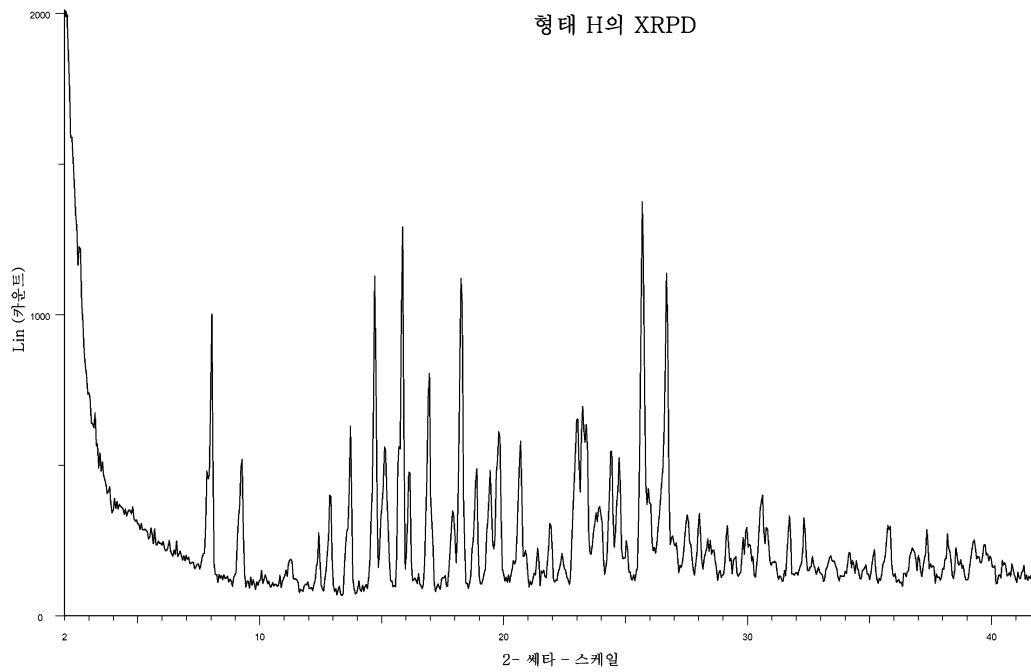
도면6



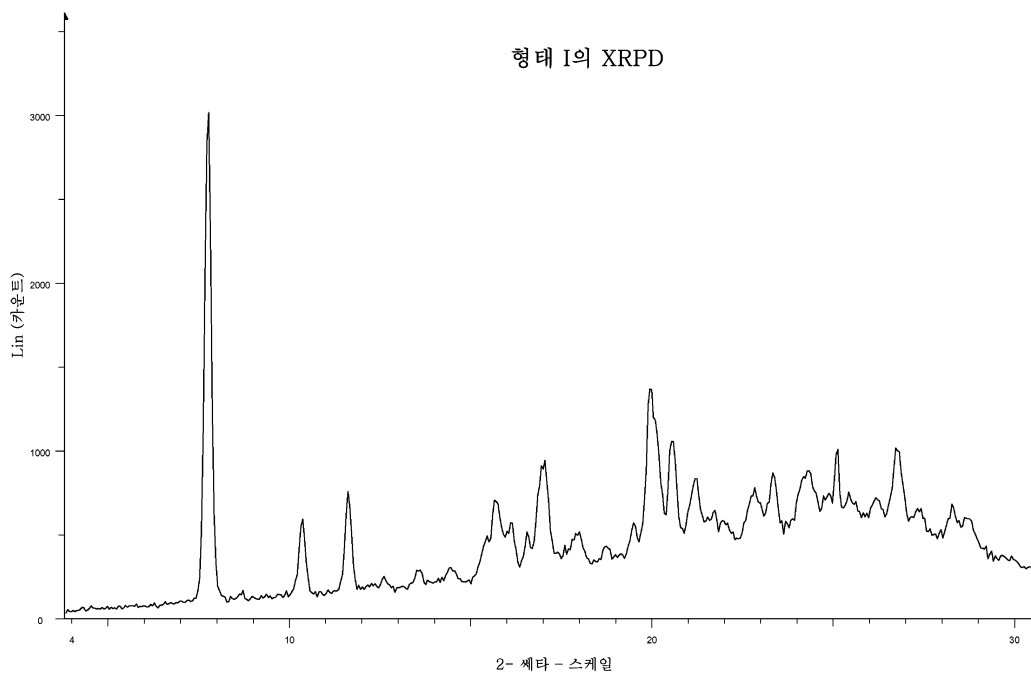
도면7



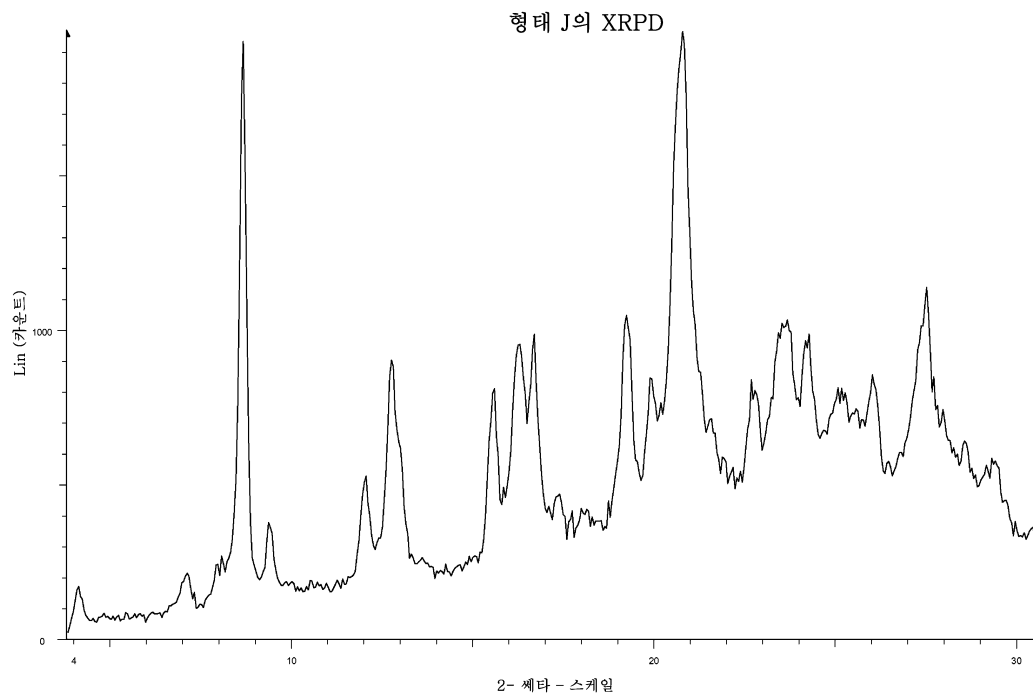
도면8



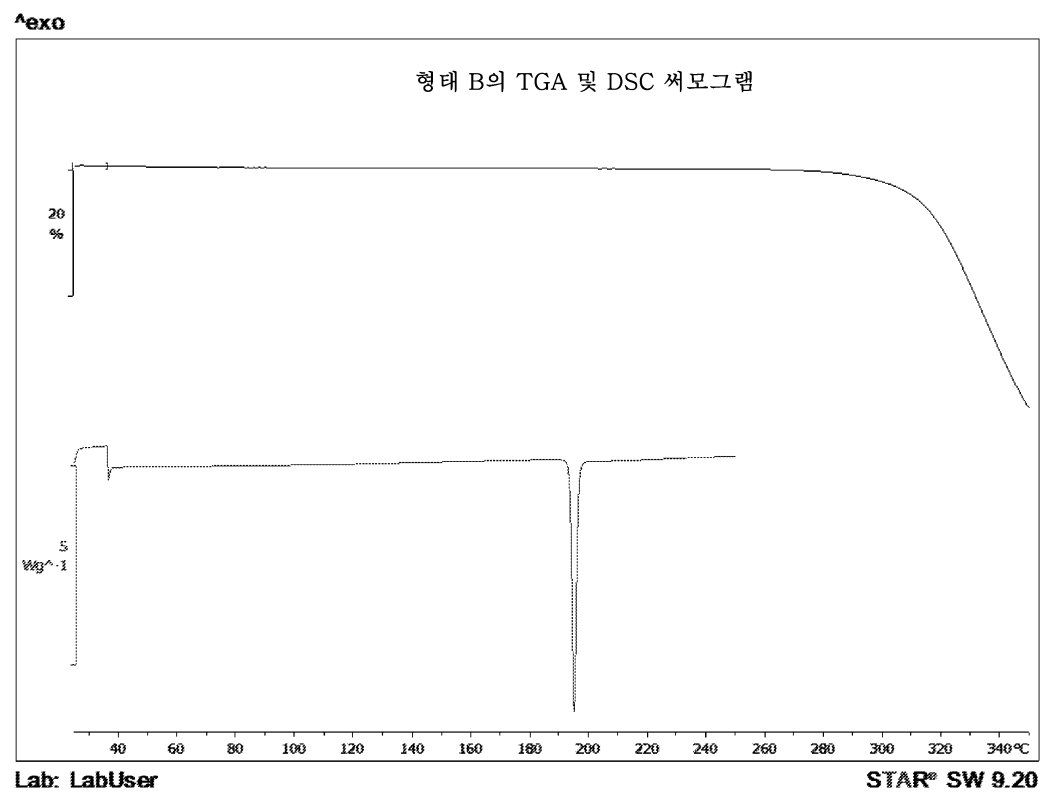
도면9



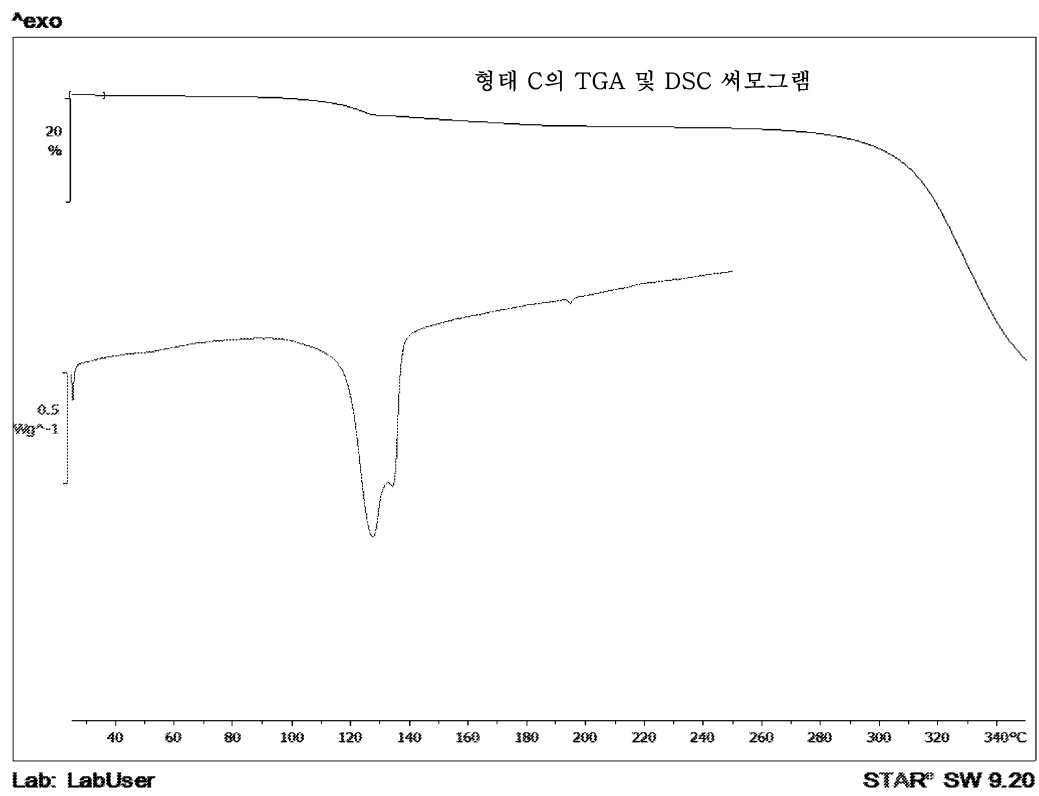
도면10



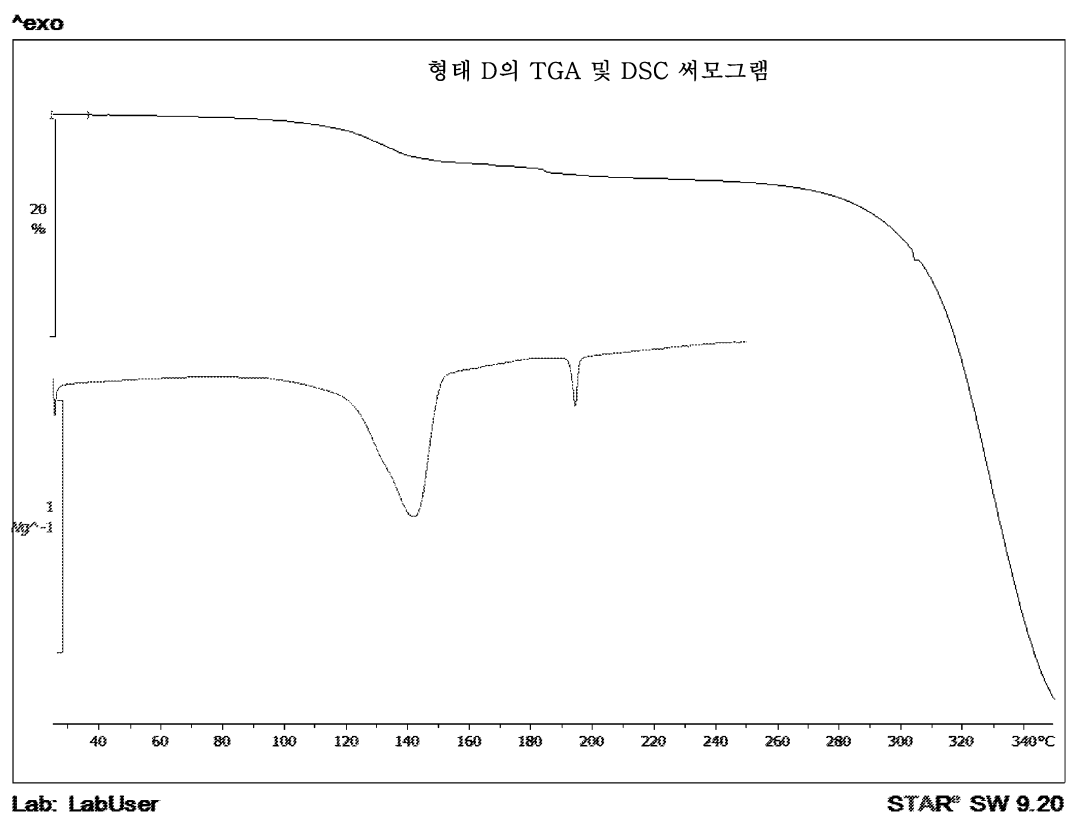
도면11



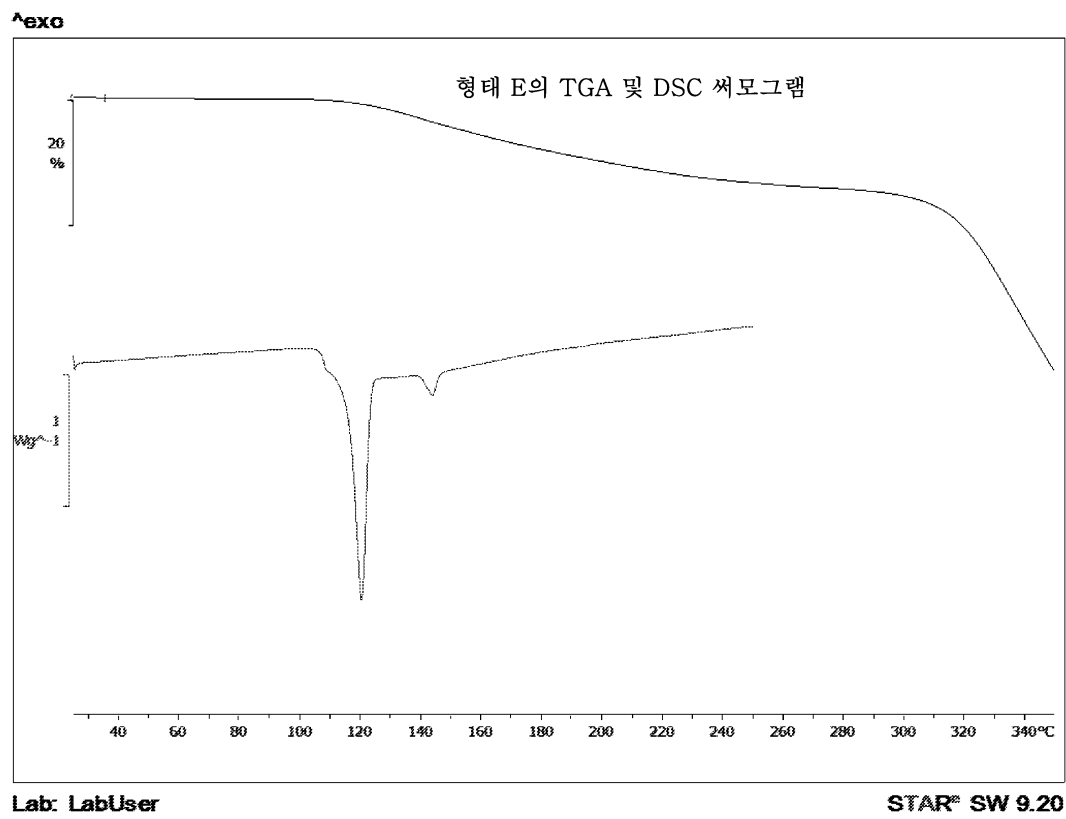
도면12



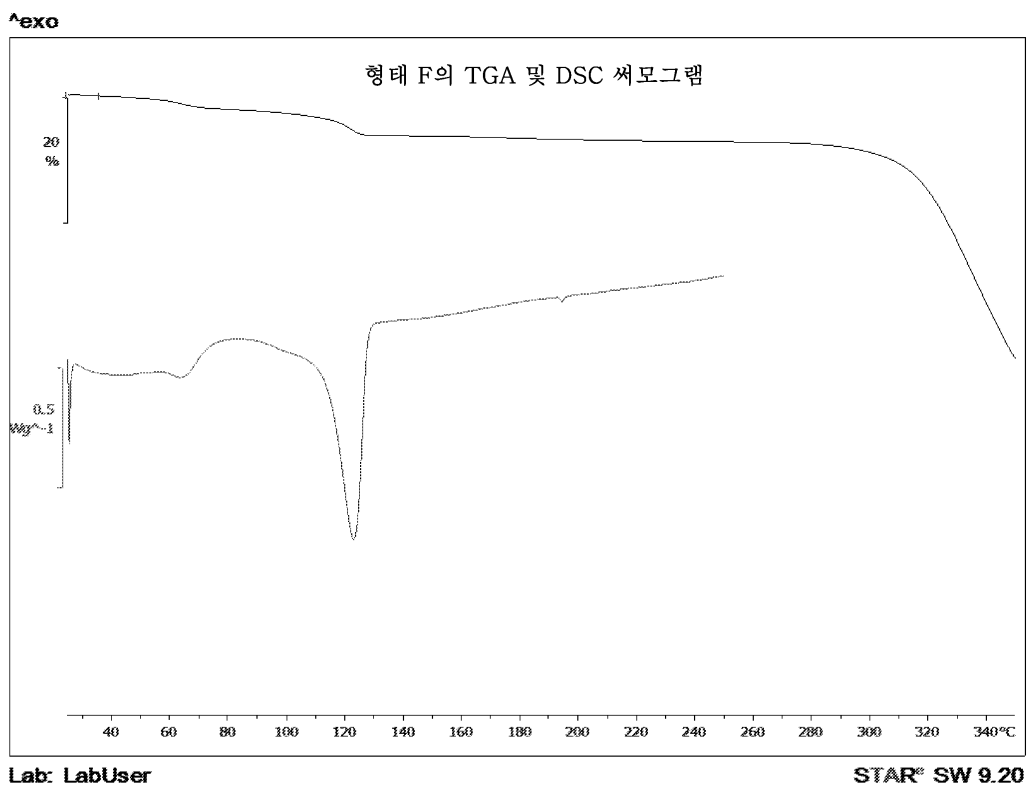
도면13



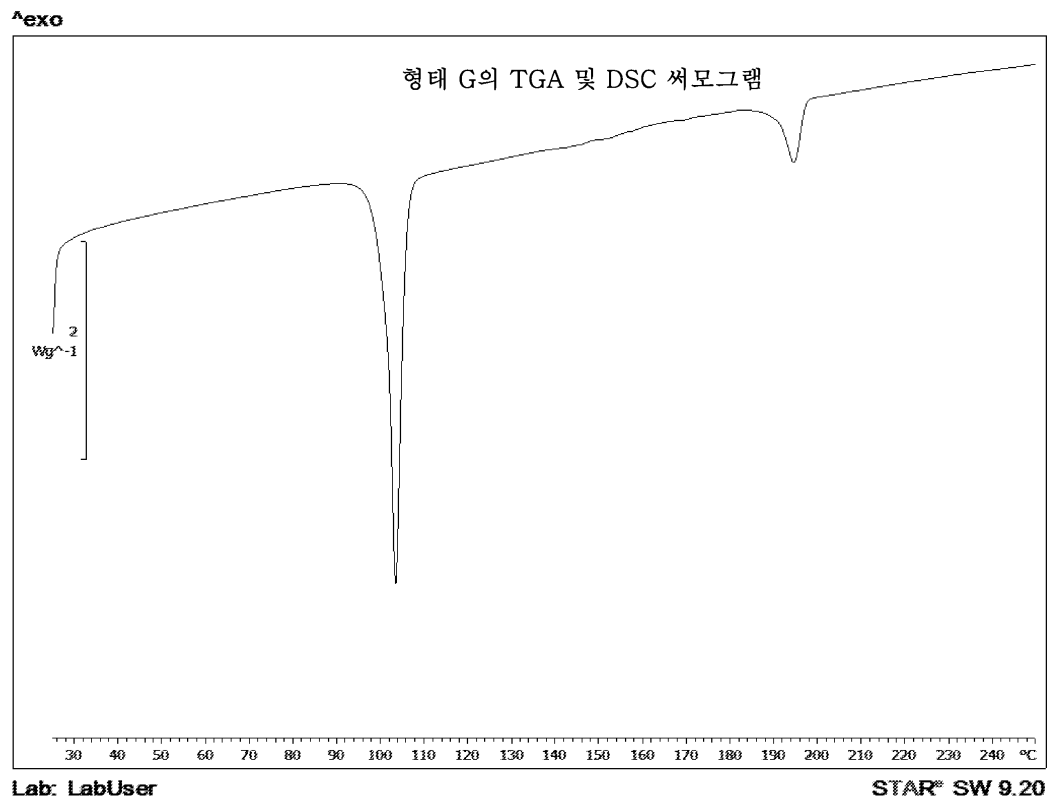
도면14



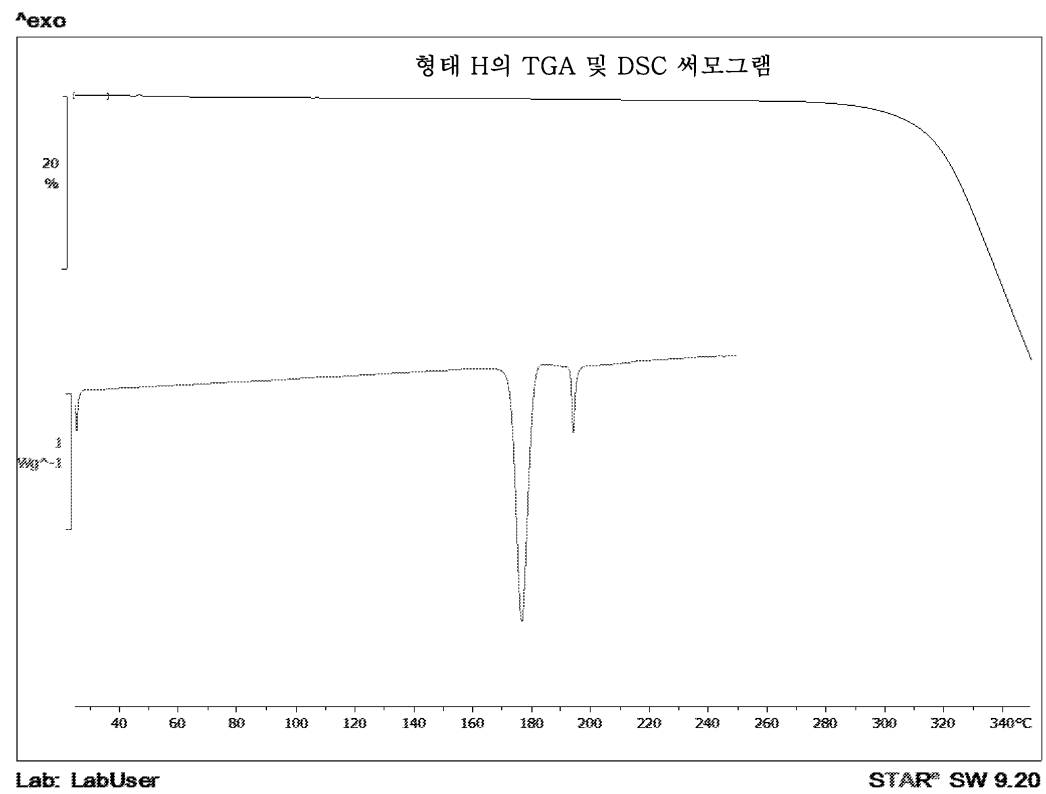
도면15



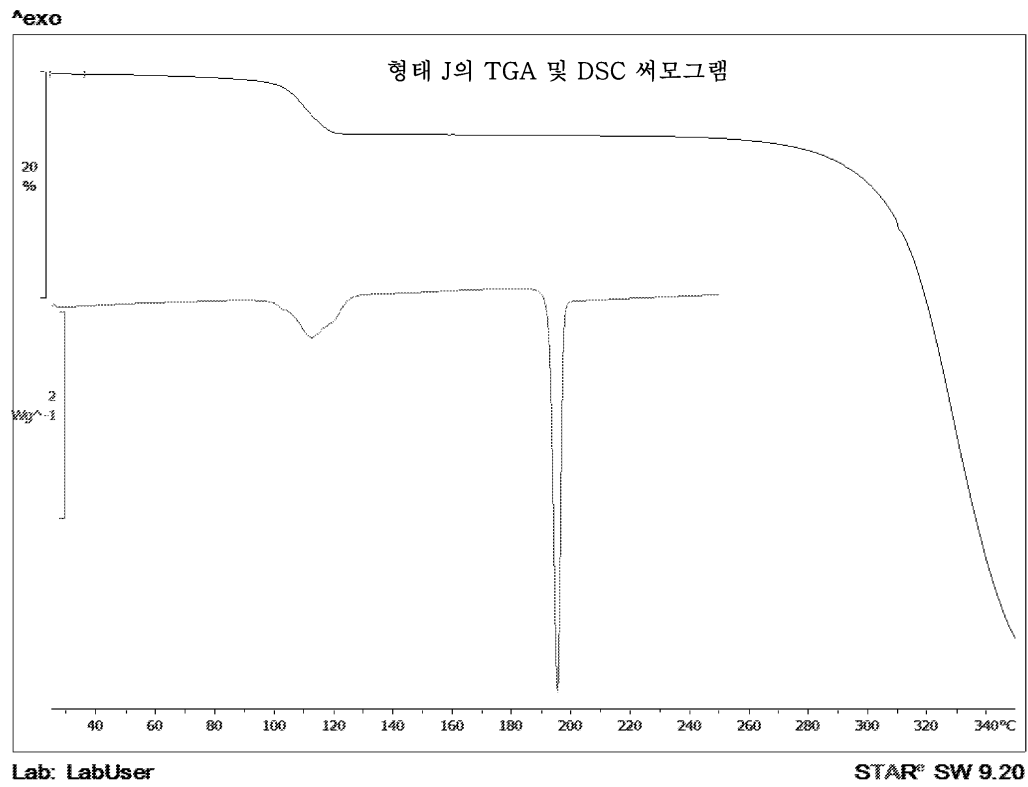
도면16



도면17



도면18



도면19

