

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393192 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.21

(51) Int. Cl. C07D 261/04 (2006.01)
A01N 43/80 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.06.15

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИЗОКСАЗОЛИНОВОГО СОЕДИНЕНИЯ

(31) PCT/CN2021/100305

(32) 2021.06.16

(33) CN

(86) PCT/US2022/033662

(87) WO 2022/266244 2022.12.22

(71) Заявитель:
ЭЛАНКО ЮЭС, ИНК. (US)

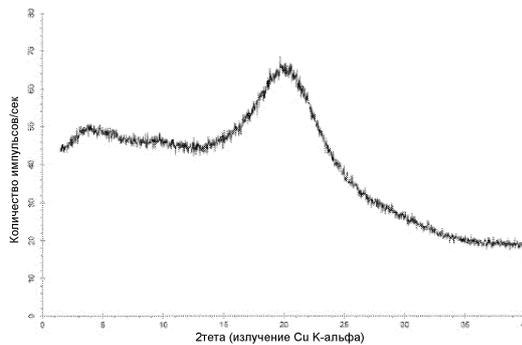
(72) Изобретатель:

Хан Лили, Цзинь Цяовэнь, Робин
Дженнифер, Де Пол Сюзан
Маргарет, У Гуаньминь, Ху Цзинданы,
Стирм Стефен (US)

(74) Представитель:

Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Тихонина О.В., Костюшенкова М.Ю.,
Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) В настоящем изобретении предложены кристаллические формы 2-метил-N-[2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]-4-[(5S)-5-[3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил]-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]бензамида, способы их получения и содержащие их фармацевтические композиции.



A1

202393192

202393192

A1

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИЗОКСАЗОЛИНОВОГО СОЕДИНЕНИЯ

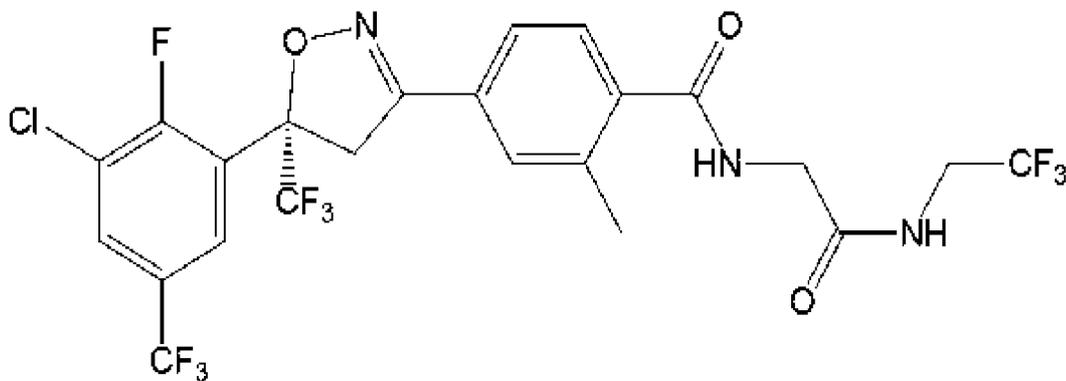
ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ПАТЕНТНЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка на патент представляет собой международную патентную заявку, которая испрашивает приоритет на основании заявки PCT № PCT/CN2021/100305, поданной 16 июня 2021 г., содержание каждой из которых в полном объеме включено в настоящий документ.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам изоксазолинового соединения формулы 1, способам их получения и содержащим их фармацевтическим композициям. Более конкретно, настоящее изобретение относится к кристаллическим формам 2-метил-N-[2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]-4-[(5S)-5-[3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил]-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]бензамида, способам их получения и содержащим их фармацевтическим композициям.

[Формула 1]



(1).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] В заявке на патент США № 17/125365 («US'365») и международной патентной заявке № PCT/US20/65624 (опубликованной как WO 2021/127188; «WO'188») описан 2-метил-N-[2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]-4-[(5S)-5-[3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил]-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]бензамид формулы 1 («соединение формулы 1») и его фармацевтически приемлемые соли, обладающие повышенным периодом полувыведения при лечении от вредителей и борьбе с ними (в

частности, блохами, клещами, иксодовыми клещами, мухами, глистами и вшами) у животных (в частности, теплокровных животных и рыб).

[0004] Кроме того, в US'365 и WO'188 описан способ получения соединения формулы 1, а также его R-энантиомера. Соединение формулы 1, полученное с помощью способов согласно US'365 и WO'188, является аморфным. Однако при попытке проведения процесса масштабирования на основе способа, описанного в US'365 и WO'188, соединение формулы 1 получали в аморфной форме, а не в виде кристаллического твердого вещества. Такая аморфная форма имеет более низкую чистоту и более высокую гигроскопичность по сравнению с кристаллическим твердым веществом и является менее желательной с точки зрения промышленного производства.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Один из аспектов настоящего изобретения заключается в обеспечении одной или более кристаллических форм соединения формулы 1, которые обладают улучшенной (т.е. пониженной) гигроскопичностью и улучшенной чистотой и которые больше подходят для массового (т.е. промышленного или крупномасштабного) производства.

[0006] Другой аспект состоит в обеспечении фармацевтической композиции, содержащей одну или более кристаллических форм соединения формулы 1.

[0007] Еще один аспект заключается в обеспечении способа получения одной или более кристаллических форм соединения формулы 1.

[0008] Другие задачи и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующего подробного описания вместе с прилагаемой формулой изобретения. Специалисты в данной области техники или областях, сходных с настоящим изобретением, могут в достаточной степени распознать и понять определенное содержание, не описанное в настоящем документе, и, соответственно, описание такого содержания было опущено.

[0009] В одном из аспектов настоящего изобретения предложена кристаллическая форма А (также называемая «формой I») соединения формулы 1, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей пики при значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих $18,1^\circ$, $19,5^\circ$ и $22,3^\circ$.

[0010] В одном из аспектов настоящего изобретения предложена кристаллическая форма В (также называемая «формой II») соединения формулы 1, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей пики при значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих $3,5^\circ$, $19,2^\circ$ и $22,3^\circ$.

[0011] В одном из аспектов настоящего изобретения предложена кристаллическая форма С (также называемая «формой III») соединения формулы 1, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей пики при значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих $4,6^\circ$, $20,5^\circ$ и $21,7^\circ$.

[0012] В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая одну или более кристаллических форм соединения формулы 1 в качестве активного ингредиента(ов) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0013] В другом аспекте предложен способ получения кристаллической формы А соединения формулы 1, включающий:

[0014] растворение, необязательно при перемешивании и/или нагревании, соединения формулы 1 в компоненте А, при этом компонент А представляет собой органический растворитель, подходящий для растворения соединения формулы 1, неограничивающие примеры которого включают один или более растворителей, выбранных из C_1 - C_4 спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, циклогексана, ДМСО, этанола, этилацетата, этиллактата, изопропилацетата, гептана, н-гептана, изобутилацетата, метилэтилкетона (МЭК), метанола, среднецепочечных триглицеридов (например, MIGLYOL® 812), N-метил-2-пирролидона (NMP), 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, метил-трет-бутилового эфира (МТБЭ), тетрагидрофурана (ТГФ), толуола и триэтиламина; предпочтительные неограничивающие примеры компонента А включают один или более растворителей, выбранных из C_1 - C_4 спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, ДМСО, этанола, этилацетата, этиллактата, изопропилацетата, изобутилацетата, метилэтилкетона (МЭК), метанола, среднецепочечных триглицеридов (например, MIGLYOL® 812), N-метил-2-пирролидона (NMP), 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, метил-трет-бутилового эфира (МТБЭ), тетрагидрофурана (ТГФ), толуола и триэтиламина;

[0015] необязательно, добавление компонента В, при этом компонент В представляет собой антирастворитель, который снижает растворимость полученной смеси, при этом неограничивающие примеры компонента В включают одно или более соединений, выбранных из воды и алканов, представляющих собой циклические или ациклические C_5 - C_{12} углеводороды (например, циклогексан, гексан, гептан, н-гептан, октан, nonан и декан), предпочтительно одно или более соединений, выбранных из воды и гептана;

[0016] необязательно выпаривание одного или более компонентов А и, при наличии, одного или более компонентов В; и

[0017] фильтрацию полученного твердого вещества.

[0018] В одном из аспектов соединение формулы 1, растворенное на стадии растворения, может представлять собой аморфную форму, кристаллическую форму или их комбинацию. В одном из аспектов соединение формулы 1, растворенное на стадии растворения, представляет собой аморфную форму. В другом аспекте присутствует компонент В (т.е. антирастворитель).

[0019] В еще одном аспекте предложен способ получения кристаллической формы В соединения формулы 1, включающий:

[0020] растворение, необязательно при перемешивании и/или нагревании, соединения формулы 1 в компоненте А, при этом компонент А представляет собой органический растворитель, подходящий для растворения соединения формулы 1, неограничивающие примеры которого включают один или более растворителей, выбранных из С₁-С₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизол, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, циклогексана, ДМСО, этанола, этилацетата, изопрпилацетата, этиллактата, гептана, н-гептана, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина; предпочтительные неограничивающие примеры компонента А включают один или более растворителей, выбранных из С₁-С₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизол, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, ДМСО, этанола, этилацетата, изопрпилацетата, этиллактата, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина;

[0021] необязательно, добавление компонента В, при этом компонент В представляет собой антирастворитель, который снижает растворимость полученной смеси, при этом неограничивающие примеры компонента В включают одно или более соединений, выбранных из воды и алканов, представляющих собой циклические или ациклические С₅-С₁₂ углеводороды (например, циклогексан, гексан, гептан, н-гептан, октан, нонан и декан), предпочтительно одно или более соединений, выбранных из воды и гептана;

[0022] выпаривание одного или более компонентов А и, при наличии, одного или более компонентов В; и

[0023] фильтрацию полученного твердого вещества.

[0024] В одном из аспектов соединение формулы 1, растворенное на стадии растворения, может представлять собой аморфную форму, кристаллическую форму или их комбинацию. В одном из аспектов соединение формулы 1, растворенное на стадии растворения, представляет собой аморфную форму. В другом аспекте присутствует

компонент В (т.е. антирастворитель).

[0025] В еще одном аспекте предложен способ получения кристаллической формы С соединения формулы 1, включающий:

[0026] растворение, необязательно при перемешивании и/или нагревании, соединения формулы 1 в одном или более компонентах А, при этом компонент А представляет собой органический растворитель, подходящий для растворения соединения формулы 1, неограничивающие примеры которого включают один или более растворителей, выбранных из С₁-С₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, циклогексана, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, гептана, н-гептана, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина; предпочтительные неограничивающие примеры компонента А включают один или более растворителей, выбранных из С₁-С₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина;

[0027] добавление одного или более компонентов В, при этом компонент В представляет собой антирастворитель, который снижает растворимость полученной смеси, при этом неограничивающие примеры компонента В включают воду и алканы, представляющие собой циклические или ациклические С₅-С₁₂ углеводороды (например, циклогексан, гексан, гептан, н-гептан, октан, нонан и декан), предпочтительно одно или более соединений, выбранных из воды и гептана;

[0028] необязательно, выпаривание одного или более компонентов А и одного или более компонентов В;

[0029] необязательно, добавление дополнительного компонента(ов) В и выпаривание; и

фильтрацию полученного твердого вещества.

[0030] В одном из аспектов соединение формулы 1, растворенное на стадии растворения, может представлять собой аморфную форму, кристаллическую форму или их комбинацию. В еще одном аспекте соединение формулы 1, растворенное на стадии растворения, представляет собой аморфную форму.

[0031] В другом аспекте предложена кристаллическая форма А, В или С соединения формулы 1, полученная описанными выше способами.

[0032] В другом аспекте любого из описанных выше способов присутствует

компонент В (т.е. антирастворитель).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0033] На фиг. 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) образца 1 (аморфная форма 2-метил-N2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]-4-[(5S)-5-[3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил]-5-(трифторметил)-4H-изоксазол-3-ил]бензамида.

[0034] На фиг. 2 показана термограмма образца 1, полученная с помощью термогравиметрии в сочетании с инфракрасной спектроскопией с Фурье-преобразованием (TG-FTIR), при скорости нагрева 10 °С/мин до температуры 350 °С.

[0035] На фиг. 3 показана кривая дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) образца 1 при скорости нагрева 10 °С/мин при температуре до 250 °С.

[0036] На фиг. 4 показана изотерма динамической сорбции паров (ДСП) образца 1. Изменение содержания воды (тонкая кривая) и относительной влажности (жирная кривая) показано в зависимости от времени. Содержание воды рассчитано на основе изменения массы образца во время измерения ДСП.

[0037] На фиг. 5 показана изотерма ДСП образца 1. Изменение содержания воды показано в зависимости от относительной влажности. Содержание воды рассчитано на основе изменения массы образца во время измерения ДСП.

[0038] На фиг. 6 показано наложение XRPD-дифрактограмм образца 1 перед измерением ДСП (кривая А, сверху) и после измерения ДСП (кривая В, внизу). Для целей сравнения дифрактограммы смещены в направлении оси у.

[0039] На фиг. 7 показано наложение, снизу вверх, XRPD-дифрактограмм образцов 2 (кривая I), 3 (кривая H), 4 (кривая G), 5 (кривая F), 6 (кривая E), 7 (кривая D), 11a-2, измеренного с применением фольги Kapton (кривая C), 20 (кривая B) и 12a, измеренного с применением фольги Kapton (кривая A); все образцы на фиг. 7 представляют собой форму А. Широкий пик при $5,6^{\circ}2\theta$ на некоторых дифрактограммах связан с фольгой Kapton. Для целей сравнения дифрактограммы смещены в направлении оси у.

[0040] На фиг. 8 показано наложение, снизу вверх, XRPD-дифрактограмм образцов 8 (кривая C), 10 (кривая B) и 26 (кривая A); все образцы на фиг. 8 представляют собой форму В. Для целей сравнения дифрактограммы смещены в направлении оси у.

[0041] На фиг. 9 показано наложение, снизу вверх, XRPD-дифрактограмм образцов 2 (кривая B) и 10 (кривая A). Образец 2 представляет собой форму А, и образец 10 представляет собой форму В. Стрелки указывают на различия между двумя XRPD-дифрактограммами. Для целей сравнения дифрактограммы смещены в направлении оси у.

[0042] На фиг. 10 показана термограмма TG-FTIR, полученная при исследовании образца 2а (высушенная форма А).

[0043] На фиг. 11 показана термограмма TG-FTIR, полученная при исследовании образца 10а (высушенная форма В).

[0044] На фиг. 12 показана термограмма TG-FTIR, полученная при исследовании образца 13а (смесь форм А и В).

[0045] На фиг. 13 показана XRPD-дифрактограмма образца 2 (форма А).

[0046] На фиг. 14 показано наложение XRPD-дифрактограмм, полученных в ходе экспериментов по кристаллизации. Номера образцов, снизу вверх: 2 (кривая Р), 2а (кривая О), 3 (кривая N), 4 (кривая М), 5 (кривая L), 6 (кривая К), 7 (кривая J), 14 (кривая I), 15 (кривая Н), 17 (кривая G), 18 (кривая F), 19 (кривая E), 20 (кривая D), 21 (кривая С), 23 (кривая В) и 28 (кривая А). Широкий пик отражения при примерно $5,6^\circ 2\theta$ в образце 23 соответствует сигналу фольги Картон, применяемой для измерения влажного образца 23. Для целей сравнения дифрактограммы смещены в направлении оси у.

[0047] На фиг. 15 показана кривая ДСК высушенной формы А образца 2а.

[0048] На фиг. 16 показана изотерма ДСП образца 2а. Изменение содержания воды (тонкая кривая) и относительной влажности (жирная кривая) показано в зависимости от времени. Содержание воды рассчитано на основе изменения массы образца во время измерения ДСП.

[0049] На фиг. 17 показана изотерма ДСП образца 2а. Изменение содержания воды показано в зависимости от относительной влажности. Содержание воды рассчитано на основе изменения массы образца во время измерения ДСП.

[0050] На фиг. 18 показано наложение XRPD-дифрактограмм образца 2а (форма А) перед измерением ДСП (кривая В, внизу) и после измерения ДСП (кривая А, вверху). Для целей сравнения дифрактограммы смещены в направлении оси у.

[0051] На фиг. 19 показана XRPD-дифрактограмма образца 10 (форма В).

[0052] На фиг. 20 показана кривая ДСК высушенного образца 10а формы В.

[0053] На фиг. 21 показана кривая ДСК высушенного образца 30а формы В.

[0054] На фиг. 22 показана изотерма ДСП образца 10 (форма В). Изменение содержания воды (тонкая кривая) и относительной влажности (жирная кривая) показано в зависимости от времени. Содержание воды рассчитано на основе изменения массы образца во время измерения ДСП.

[0055] На фиг. 23 показана изотерма ДСП образца 10 (форма В). Изменение содержания воды показано в зависимости от относительной влажности. Содержание воды рассчитано на основе изменения массы образца во время измерения ДСП.

[0056] На фиг. 24 показано наложение XRPD-дифрактограмм образца 10 (форма А) перед измерением ДСП (кривая В, внизу) и после измерения ДСП (кривая А, вверху). Для целей сравнения дифрактограммы смещены в направлении оси u .

[0057] На фиг. 25 показано наложение XRPD-дифрактограмм, полученных в ходе экспериментов по механическому напряжению; измерения проводили с применением анализатора D8 Advance (Bruker ASX, Германия). Номера образцов, снизу вверх: 37 (кривая D, форма А, эталон), 38 (кривая С, форма А, измельченная), 39 (кривая В, форма А, измельченная в шаровой мельнице) и 40 (кривая А, форма А, спрессованная под давлением 15 бар). Для целей сравнения дифрактограммы смещены в направлении оси u .

[0058] На фиг. 26 показано наложение XRPD-дифрактограмм, полученных в ходе экспериментов по механическому напряжению; измерения проводили с применением анализатора D8 Advance (Bruker ASX, Германия). Номера образцов: 37 (кривая В, форма А, эталон) и 38 (кривая А, форма А, измельченная).

[0059] На фиг. 27 показано наложение XRPD-дифрактограмм, полученных в ходе экспериментов по механическому напряжению; измерения проводили с применением анализатора D8 Advance (Bruker ASX, Германия). Номера образцов: 37 (кривая В, форма А, эталон) и 39 (кривая А, форма А, измельченная в шаровой мельнице).

[0060] На фиг. 28 показано наложение XRPD-дифрактограмм, полученных в ходе экспериментов по механическому напряжению; измерения проводили с применением анализатора D8 Advance (Bruker ASX, Германия). Номера образцов: 37 (кривая В, форма А, эталон) и 40 (кривая А, форма А после прессования под давлением 15 бар).

[0061] На фиг. 29 показана XRPD-дифрактограмма образца 2а (форма А) с выделением пиков.

[0062] На фиг. 30 показана XRPD-дифрактограмма образца 10а (форма В) с выделением пиков.

[0063] На фиг. 31 показана растворимость формы А в этилацетате/гептане 1:3 (кривая А), в 2-пропаноле/воде 1:1 (кривая В) и в МТБЭ/гептане 1:1 (кривая С) в зависимости от температуры.

[0064] На фиг. 32 показан график натурального логарифма растворимости формы А в этилацетате/гептане 1:3 в зависимости от обратной величины температуры (в Кельвинах).

[0065] На фиг. 33 показан график натурального логарифма растворимости формы А в 2-пропанол/вода 1:1 в зависимости от обратной величины температуры (в Кельвинах).

[0066] На фиг. 34 показан график натурального логарифма растворимости формы А в МТБЭ/гептане 1:1 в зависимости от обратной величины температуры (в Кельвинах).

[0067] На фиг. 35 показаны изображения, полученные методом световой микроскопии при исследовании образца 43 (форма А+ небольшое количество формы В): порошок как есть (левая панель) и порошок, суспендированный в парафиновом масле (правая панель).

[0068] На фиг. 36 показаны изображения, полученные методом световой микроскопии при исследовании образца 44 (форма А): порошок как есть (левая панель) и порошок, суспендированный в парафиновом масле (правая панель).

[0069] На фиг. 37 показаны изображения, полученные методом световой микроскопии при исследовании образца 45 (форма А): порошок как есть (левая панель) и порошок, суспендированный в парафиновом масле (правая панель).

[0070] На фиг. 38 показаны изображения, полученные методом световой микроскопии при исследовании образца 46 (форма А): порошок как есть (левая панель) и порошок, суспендированный в парафиновом масле (правая панель).

[0071] На фиг. 39 показаны изображения, полученные методом световой микроскопии при исследовании образца 47 (форма А): порошок как есть (левая панель) и порошок, суспендированный в парафиновом масле (правая панель).

[0072] На фиг. 40 показаны изображения, полученные методом световой микроскопии при исследовании образца 48 (форма А): порошок как есть (левая панель) и порошок, суспендированный в парафиновом масле (правая панель).

[0073] На фиг. 41 показаны изображения, полученные методом световой микроскопии при исследовании образца 49 (форма А): порошок как есть (левая панель) и порошок, суспендированный в парафиновом масле (правая панель).

[0074] На фиг. 42 показаны изображения, полученные методом световой микроскопии при исследовании образца 50 (форма А): порошок как есть (левая панель) и порошок, суспендированный в парафиновом масле (правая панель).

[0075] На фиг. 43 показаны изображения, полученные методом световой микроскопии при исследовании образца 51 (форма А): порошок как есть (левая панель) и порошок, суспендированный в парафиновом масле (правая панель).

[0076] На фиг. 44 показаны изображения, полученные методом световой микроскопии при исследовании образца 52 (форма А): порошок как есть (левая панель) и порошок, суспендированный в парафиновом масле (правая панель).

[0077] На фиг. 45 показаны изображения, полученные методом световой микроскопии при исследовании образца 42 (форма А), применяемого для внесения затравки в экспериментах малого масштаба: порошок как есть (левая панель) и порошок, суспендированный в парафиновом масле (правая панель).

[0078] На фиг. 46 показано наложение, снизу вверх, XRPD-дифрактограмм образцов 43 (кривая С, смесь форм А и В), 42 (кривая В, форма А) и 10 (кривая А, форма В). Стрелки показывают пики формы В, которые можно видеть на дифрактограмме образца 43. Для целей сравнения дифрактограммы смещены в направлении оси y .

[0079] На фиг. 47 показано наложение, снизу вверх, XRPD-дифрактограмм образцов 42 (кривая К), 43 (кривая J), 44 (кривая I), 45 (кривая H), 46 (кривая G), 47 (кривая F), 48 (кривая E), 49 (кривая D), 50 (кривая C), 51 (кривая B) и 52 (кривая A); все образцы на фиг. 47 представляют собой форму А, за исключением образца 43, который также содержит небольшое количество формы В. Для целей сравнения дифрактограммы смещены в направлении оси y .

[0080] На фиг. 48 показано графическое представление эксперимента 48: температура (кривая В) и мутность (кривая А) показаны в зависимости от времени. Отметка на кривой С обозначает точку затравки.

[0081] На фиг. 49 показано графическое представление экспериментов 50 и 51: температура (кривая А) и мутность (кривая С для эксперимента 50 и кривая В для эксперимента 51) показаны в зависимости от времени. Отметки на оси x обозначают точки затравки.

[0082] На фиг. 50 показано графическое представление эксперимента 53: температура (кривая D), объем воды (кривая А), количество хорд длиной от 100 до 1000 мкм (кривая E), количество хорд длиной от 10 до 100 мкм (кривая В) и количество хорд длиной < 10 мкм (кривая С) показаны в зависимости от времени. Регистрация данных начиналась, когда температура реактора уже составляла 60 °С.

[0083] На фиг. 51 показано графическое представление данных, собранных с помощью датчика Particle Track G400 для эксперимента 53: количество хорд длиной от 100 до 1000 мкм (кривая С), количество хорд длиной от 10 до 100 мкм (кривая А), количество хорд длиной < 10 мкм (кривая В) и среднее квадратичное (кривая D) показаны в зависимости от времени.

[0084] На фиг. 52 показана XRPD-дифрактограмма образца 53.

[0085] На фиг. 53 показано наложение, снизу вверх, XRPD-дифрактограмм образцов 53 (кривая С), 42 (кривая В, форма А) и 10 (кривая А, форма В). Для целей сравнения дифрактограммы смещены в направлении оси y .

[0086] На фиг. 54 показаны изображения, полученные методом световой микроскопии при исследовании образца 53: порошок как есть (левая панель) и порошок, суспендированный в парафиновом масле (правая панель).

[0087] На фиг. 55 показана термограмма TG-FTIR, полученная при исследовании

образца 53.

[0088] На фиг. 56 показан спектр протонного ядерного магнитного резонанса (^1H ЯМР) образца 53, записанный в ДМСО- d_6 . Пик при 3,3 ppm соответствует воде, содержащейся в растворителе ДМСО- d_6 , а пик при 2,5 ppm соответствует растворителю ДМСО- d_6 .

[0089] На фиг. 57 показан спектр ^1H ЯМР аморфной формы соединения формулы 1, записанный в ДМСО- d_6 . Пик при 3,3 ppm соответствует воде, содержащейся в растворителе ДМСО- d_6 , а пик при 2,5 ppm соответствует растворителю ДМСО- d_6 .

[0090] На фиг. 58 показаны результаты высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для образца 53: вся хроматограмма ВЭЖХ (верхняя панель), детализированное изображение области, соответствующей времени удерживания от 5,9 до 7,1 минуты (средняя панель), и сводная таблица обнаруженных пиков (нижняя панель).

[0091] На фиг. 59 показано графическое представление данных, собранных с помощью датчика EasyViewer для эксперимента 54: количество частиц в фокусе с длиной от 100 до 1000 мкм (кривая E), количество частиц в фокусе с длиной от 10 до 100 мкм (кривая C), количество частиц в фокусе с длиной < 10 мкм (кривая F), мутность (кривая B), температура (пунктирная кривая D) и добавленный объем (пунктирная кривая A) показаны в зависимости от времени.

[0092] На фиг. 60 показаны частицы, наблюдаемые с помощью датчика EasyViewer в эксперименте 54 после внесения образца 46 (форма A) в качестве затравки.

[0093] На фиг. 61 показаны частицы, наблюдаемые с помощью датчика EasyViewer в эксперименте 54 после начала первого охлаждения.

[0094] На фиг. 62 показаны частицы, наблюдаемые с помощью датчика EasyViewer в конце эксперимента 54 при 20 °C.

[0095] На фиг. 63 показана XRPD-дифрактограмма образца 54 (форма A).

[0096] На фиг. 64 показано наложение, снизу вверх, XRPD-дифрактограмм образцов 54 (кривая C), 42 (кривая B, форма A) и 10 (кривая A, форма B). Для целей сравнения дифрактограммы смещены в направлении оси y.

[0097] На фиг. 65 показаны изображения, полученные методом световой микроскопии при исследовании образца 54: порошок как есть (левая панель) и порошок, суспендированный в парафиновом масле (правая панель).

[0098] На фиг. 66 показана термограмма TG-FTIR, полученная при исследовании образца 54.

[0099] На фиг. 67 показан спектр ^1H ЯМР образца 54, записанный в ДМСО- d_6 . Пик при 3,3 ppm соответствует воде, содержащейся в растворителе ДМСО- d_6 , а пик при 2,5 ppm

соответствует растворителю ДМСО-d₆.

[0100] На фиг. 68 показаны результаты ВЭЖХ для образца 54: вся хроматограмма ВЭЖХ (верхняя панель), детализированное изображение области, соответствующей времени удерживания от 5,9 до 7,1 минуты (средняя панель), и сводная таблица обнаруженных пиков (нижняя панель).

[0101] На фиг. 69 показана XRPD-дифрактограмма образца 55 (форма С).

[0102] На фиг. 70 показано наложение, снизу вверх, XRPD-дифрактограмм образцов 2 (кривая А, форма А), 10 (кривая В, форма В) и 55 (кривая С, форма С). Для целей сравнения дифрактограммы смещены в направлении оси у.

[0103] На фиг. 71 показана кривая ДСК образца 55, представляющего собой форму С.

[0104] На фиг. 72 показаны изображения образца 55, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа (SEM). Увеличение составляет 100× в левой панели и 250× в правой панели.

[0105] На фиг. 73 показаны SEM-изображения образца 55. Увеличение составляет 500× в левой панели и 1000× в правой панели.

[0106] На фиг. 74 показаны SEM-изображения образца 55. Увеличение составляет 3000× в левой панели и 9000× в правой панели.

[0107] На фиг. 75 показано наложение, снизу вверх, XRPD-дифрактограмм образцов 63 (кривая D), 63А (кривая С), 42 (кривая В, форма А) и 55 (кривая А, форма С). Для целей сравнения дифрактограммы смещены в направлении оси у. Стрелки указывают на пики отражения формы А.

[0108] На фиг. 76 показано наложение, снизу вверх, XRPD-дифрактограмм образцов 64 (кривая E), 64А (кривая D), 64В (кривая С), 42 (кривая В, форма А) и 55 (кривая А, форма С). Для целей сравнения дифрактограммы смещены в направлении оси у. Стрелка указывает на пик отражения формы А.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0109] Далее настоящее изобретение будет описано более подробно. Если не определено иное, все технические термины, применяемые в настоящем изобретении, имеют те же значения, которые обычно используют специалисты в области техники, относящейся к настоящему изобретению.

[0110] Содержание всех публикаций, цитируемых в данном документе в качестве справочных документов, в полном объеме включено в настоящее описание посредством

ссылки.

[0111] Описания и варианты реализации, изложенные в одной части настоящего изобретения, можно применять к другим описаниям и вариантам реализации в других частях настоящего изобретения. То есть все комбинации различных элементов, описанных в настоящем изобретении, включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, объем настоящего изобретения не следует ограничивать конкретными описаниями, приведенными в настоящем документе ниже.

[0112] Кроме того, хотя в настоящем документе описан предпочтительный способ или образец, способы и образцы, аналогичные или эквивалентные описанному, попадают в объем настоящего изобретения. Кроме того, подразумевают, что термин «содержащий» имеет неограничивающее значение и допускает включение дополнительных элементов, которые не были идентифицированы.

[0113] Если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, свойства, такие как молекулярная масса, условия реакции и т. д., применяемые в настоящем описании и формуле изобретения, следует понимать как модифицированные во всех случаях с помощью термина «примерно». Соответственно, если не указано иное, количественные характеристики, приведенные в следующем описании и формуле изобретения, представляют собой приблизительные значения, которые могут меняться в зависимости от требуемых свойств, которые предполагается обеспечить в вариантах реализации настоящего изобретения. В контексте настоящего документа термин «примерно» относится к нахождению в пределах 5% от конкретного значения или диапазона и более предпочтительно в пределах от 1% до 2%. Например, «примерно 10%» относится к от 9,5% до 10,5% и предпочтительно от 9,8% до 10,2%. В другом примере «примерно 100 °C» относится к температуре от 95 °C до 105 °C и предпочтительно от 98 °C до 102 °C.

[0114] Если не указано иное, в настоящем изобретении все измерения методом XRPD проводили при длине волны 1,5405958 Å с применением монохроматора Cu-Kα1 (STOE STADI P). Исключения включают образцы 37-40 и 56-60, описанные в настоящем документе, и исследование образцов 42 и 55 после растворения, также описанных в настоящем документе; указанные исключения измеряли при длине волны 1,5405958 Å с применением анализатора Cu-Kα D8 Advance (Bruker ASX, Германия).

[0115] Если не указано иное, специалисту в данной области техники должно быть очевидно, что величины пиков, полученные при исследованиях порошковой рентгеновской дифракции, описанных в данной заявке, связаны с экспериментальными ошибками, обычно наблюдаемыми в данной области. В частности, считают, что пик расположен в пределах

изменения угла $\pm 0,5^\circ$ от значения, приведенного в настоящем документе. Предпочтительно считают, что пик расположен в пределах изменения угла $\pm 0,2^\circ$ от значения, приведенного в настоящем документе, более предпочтительно в пределах изменения угла $\pm 0,1^\circ$.

[0116] Предполагается, что S-энантиомер является более активным, чем R-энантиомер. Следовательно, S-энантиомер является предпочтительным.

Аморфная форма соединения формулы 1

[0117] Свойства аморфной формы соединения формулы 1, описанной в настоящем документе и в US'365 и WO'188, рассмотрены ниже.

[0118] Порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) аморфной формы соединения формулы 1 представлена на фиг. 1.

[0119] Аморфная форма образца соединения формулы 1 при воздействии дифференциальной сканирующей калориметрии («ДСК») демонстрировала стеклование при 59°C с шагом ΔC_p , составляющим $0,4 \text{ Дж}/(\text{г} \cdot ^\circ\text{C})$ (см. фиг. 3).

[0120] При термогравиметрическом анализе (TG-FTIR) аморфная форма образца соединения формулы 1, при этом указанный образец содержал остаточные количества изопропанола, может демонстрировать потерю массы, составляющую примерно $0,9\%$, при температуре до примерно 200°C , которая соответствует изопропанолу, и может разлагаться при температуре 280°C или выше (см. фиг. 2).

[0121] Согласно испытанию на гигроскопичность (с помощью динамической сорбции паров или ДСП) аморфная форма соединения формулы 1 является слегка гигроскопичной и поглощает почти $1,5\%$ воды при хранении при 95% относительной влажности в течение пяти часов (см. фиг. 4 и 5). Во время исследования ДСП аморфной формы соединения формулы 1 не происходила кристаллизация; указанная аморфная форма является кинетически достаточно стабильной (см. фиг. 6).

Кристаллические формы соединения формулы 1

Форма А

[0122] В одном из аспектов настоящего изобретения предложена кристаллическая форма соединения формулы 1, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой, содержащей пики при значениях угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих $18,1^\circ$, $19,5^\circ$ и $22,3^\circ$. Далее такая кристаллическая форма называется кристаллической формой А.

[0123] В одном из аспектов кристаллическая форма А может иметь XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или

более, пятнадцати или более, предпочтительно четырех или более, значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из группы, состоящей из $3,5^\circ$, $7,1^\circ$, $8,9^\circ$, $9,1^\circ$, $9,6^\circ$, $10,7^\circ$, $12,6^\circ$, $14,0^\circ$, $16,9^\circ$, $18,1^\circ$, $18,4^\circ$, $18,9^\circ$, $19,5^\circ$, $20,1^\circ$, $21,0^\circ$, $22,0^\circ$, $22,3^\circ$ и $22,7^\circ$.

[0124] В другом аспекте кристаллическая форма А может иметь XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более, пятнадцати или более, предпочтительно четырех или более, значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из группы, состоящей из $3,53^\circ$, $7,10^\circ$, $8,94^\circ$, $9,12^\circ$, $9,63^\circ$, $10,68^\circ$, $12,63^\circ$, $13,95^\circ$, $16,86^\circ$, $18,06^\circ$, $18,39^\circ$, $18,90^\circ$, $19,48^\circ$, $20,10^\circ$, $21,00^\circ$, $22,00^\circ$, $22,26^\circ$ и $22,71^\circ$.

[0125] В частности, кристаллическая форма А может иметь XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих $3,5^\circ$, $7,1^\circ$, $8,9^\circ$, $9,1^\circ$, $9,6^\circ$, $10,7^\circ$, $18,1^\circ$, $18,4^\circ$, $18,9^\circ$, $19,5^\circ$, $20,1^\circ$, $21,0^\circ$, $22,0^\circ$, $22,3^\circ$ и $22,7^\circ$.

[0126] В частности, кристаллическая форма А может иметь XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих $3,5^\circ$, $7,1^\circ$, $8,9^\circ$, $9,1^\circ$, $9,6^\circ$, $10,7^\circ$, $12,6^\circ$, $14,0^\circ$, $16,9^\circ$, $18,1^\circ$, $18,4^\circ$, $18,9^\circ$, $19,5^\circ$, $20,1^\circ$, $21,0^\circ$, $22,0^\circ$, $22,3^\circ$ и $22,7^\circ$. (См. фиг. 13.)

[0127] При исследовании способом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК, $10^\circ\text{C}/\text{мин}$) кристаллическая форма А может иметь экзотермический пик, начальная точка которого составляет примерно 132°C и максимальная точка которого составляет примерно 136°C . При ДСК ($10^\circ\text{C}/\text{мин}$) кристаллическая форма А может иметь экзотермический пик при примерно $135,5 \pm 4^\circ\text{C}$. (См. фиг. 15.)

[0128] При термогравиметрическом анализе (TG-FTIR) кристаллическая форма А может характеризоваться потерей массы, составляющей примерно 0,50% или менее, при температуре до примерно 180°C и может разлагаться при температуре 280°C или выше. В одном из вариантов реализации при температуре не более примерно 180°C кристаллическая форма А может характеризоваться потерей массы, составляющей примерно 0,45% или менее, примерно 0,40% или менее, примерно 0,35% или менее, примерно 0,30% или менее, примерно 0,25% или менее, примерно 0,20% или менее или примерно 0,15% или менее. (См. фиг. 10.)

[0129] В другом аспекте настоящего изобретения кристаллическая форма А соединения формулы 1 может находиться в по существу чистой форме.

[0130] В одном из вариантов реализации кристаллическая форма А соединения формулы 1 может иметь чистоту 95% или более в кристаллической форме.

[0131] В одном из вариантов реализации кристаллическая форма А соединения

формулы 1 может характеризоваться интенсивностями пиков и межатомными расстояниями в Å, которые соответствуют углам, приведенным ниже в таблице 1.

Таблица 1

Угол в °2θ	Межатомное расстояние в Å	Интенсивность, %
3,53	25,00	62
7,10	12,43	29
8,94	9,88	22
9,12	9,69	28
9,63	9,18	20
10,68	8,28	18
11,43	7,73	13
12,63	7,00	15
13,95	6,35	15
16,86	5,25	14
18,06	4,91	74
18,39	4,82	31
18,90	4,69	37
19,48	4,55	43
20,10	4,41	27
21,00	4,23	32
21,68	4,10	12
22,00	4,04	41
22,26	3,99	100
22,71	3,91	32
23,16	3,84	13
23,84	3,73	22
24,24	3,67	20
24,59	3,62	14
25,53	3,49	13
26,86	3,32	8
27,40	3,25	11
27,64	3,22	10

28,13	3,17	9
28,57	3,12	17
28,82	3,10	15
29,11	3,07	8
29,49	3,03	9
29,68	3,01	9
29,94	2,98	9
30,19	2,96	8
30,58	2,92	9
31,09	2,87	9
31,66	2,82	7
32,00	2,80	6
32,60	2,74	8
32,93	2,72	8
33,73	2,66	8
34,21	2,62	6
35,77	2,51	7
36,53	2,46	23
36,78	2,44	10
37,13	2,42	10
37,46	2,40	7
37,75	2,38	7
38,41	2,34	8
39,24	2,29	5
39,98	2,25	10
40,79	2,21	7

[0132] Было обнаружено, что кристаллическая форма А соединения формулы 1 неожиданно обладает значительно улучшенной (т.е. уменьшенной) гигроскопичностью, при этом кристаллическая форма А является более стабильной, чем форма В (см. примеры 27а и 27b).

[0133] Кристаллическая форма А соединения формулы 1 представляет собой безводную форму, содержащую следовые количества остаточной воды. Согласно испытанию на гигроскопичность (с помощью ДСП) кристаллическая форма А является

слегка гигроскопичной и впитывает почти 0,5% воды при хранении при 95% относительной влажности в течение пяти часов (см. фиг. 16 и 17). Напротив, кристаллическая форма В соединения формулы 1 абсорбировала до 1,2% воды после хранения при 95% относительной влажности в течение пяти часов (см. фиг. 22 и 23). (Аморфная форма соединения формулы 1 абсорбировала почти 1,5% воды при хранении при 95% относительной влажности в течение пяти часов. См. фиг. 4 и 5.)

[0134] Как показано в настоящем изобретении, кристаллическая форма А соединения формулы 1 занимала до 98,7% площади (определенной посредством ВЭЖХ) (см. пример 24).

[0135] Согласно результатам сравнительных экспериментов с применением суспензий (см. пример 27а), кристаллическая форма А соединения формулы 1 является более стабильной, чем кристаллическая форма В того же соединения в диапазоне температур от 25 °С до 75 °С. Поскольку температура плавления и энтальпия слияния формы А выше, чем указанные параметры формы В, форма А представляет собой стабильную форму (в пределах по меньшей мере диапазона от 25 °С до 75 °С), при этом две такие формы являются монотропно связанными.

[0136] Что касается кристаллической формы С, кристаллическая форма А представляет собой стабильную форму при комнатной температуре, а форма С представляет собой стабильную форму при температуре 30° и выше (см. пример 5b).

Форма В

[0137] В одном из аспектов настоящего изобретения предложена кристаллическая форма соединения формулы 1, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей пики при значениях угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих 3,5°, 19,2° и 22,3°. Далее такая кристаллическая форма называется кристаллической формой В (см. фиг. 19.)

[0138] В одном из аспектов кристаллическая форма В может иметь XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более, пятнадцати или более, шестнадцати или более, семнадцати или более, восемнадцати или более, девятнадцати или более, предпочтительно четырех или более, значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из группы, состоящей из 3,5°, 7,1°, 9,1°, 9,4°, 9,8°, 10,6°, 11,1°, 13,5°, 17,7°, 18,0°, 18,6°, 18,9°, 19,2°, 19,5°, 19,8°, 20,3°, 21,0°, 21,5°, 22,3° и 22,7°.

[0139] В другом аспекте кристаллическая форма В может иметь XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при трех или более, четырех или более, пяти или более,

шести или более, семи или более, восьми или более, девяти или более, десяти или более, одиннадцати или более, двенадцати или более, тринадцати или более, четырнадцати или более, пятнадцати или более, шестнадцати или более, семнадцати или более, восемнадцати или более, девятнадцати или более, предпочтительно четырех или более, значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из группы, состоящей из $3,50^\circ$, $7,05^\circ$, $9,12^\circ$, $9,42^\circ$, $9,82^\circ$, $10,59^\circ$, $11,08^\circ$, $13,45^\circ$, $17,65^\circ$, $18,04^\circ$, $18,56^\circ$, $18,94^\circ$, $19,17^\circ$, $19,45^\circ$, $19,80^\circ$, $20,28^\circ$, $20,99^\circ$, $21,47^\circ$, $22,26^\circ$ и $22,69^\circ$.

[0140] В частности, кристаллическая форма В может иметь XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих $3,5^\circ$, $7,1^\circ$, $9,1^\circ$, $9,4^\circ$, $9,8^\circ$, $11,1^\circ$, $13,5^\circ$, $17,7^\circ$, $18,0^\circ$, $19,2^\circ$, $19,8^\circ$, $21,5^\circ$, $22,3^\circ$ и $22,7^\circ$.

[0141] В частности, кристаллическая форма В может иметь XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих $3,5^\circ$, $7,1^\circ$, $9,1^\circ$, $9,4^\circ$, $9,8^\circ$, $10,6^\circ$, $11,1^\circ$, $13,5^\circ$, $17,7^\circ$, $18,0^\circ$, $18,6^\circ$, $18,9^\circ$, $19,2^\circ$, $19,5^\circ$, $19,8^\circ$, $20,3^\circ$, $21,0^\circ$, $21,5^\circ$, $22,3^\circ$ и $22,7^\circ$.

[0142] При исследовании способом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК, $10^\circ\text{C}/\text{мин}$) кристаллическая форма В может иметь экзотермический пик, начальная точка которого составляет примерно 124°C и максимальная точка которого составляет примерно 133°C . При ДСК ($10^\circ\text{C}/\text{мин}$) кристаллическая форма В может иметь экзотермический пик при примерно $132,6 \pm 4^\circ\text{C}$. (См. фиг. 20 и 21.)

[0143] При термогравиметрическом анализе (TG-FTIR) кристаллическая форма В может характеризоваться потерей массы, составляющей примерно $1,0\%$ или менее, при температуре до примерно 250°C и может разлагаться при температуре 280°C или выше. В одном из вариантов реализации при температуре до примерно 250°C кристаллическая форма В может характеризоваться потерей массы, составляющей примерно $0,95\%$ или менее, примерно $0,90\%$ или менее, примерно $0,85\%$ или менее или примерно $0,80\%$ или менее. (См. фиг. 11.)

[0144] В другом аспекте настоящего изобретения кристаллическая форма В соединения формулы 1 может находиться в по существу чистой форме.

[0145] В одном из вариантов реализации кристаллическая форма В соединения формулы 1 может иметь чистоту 95% или более в кристаллической форме.

[0146] В одном из вариантов реализации кристаллическая форма В соединения формулы 1 может характеризоваться интенсивностями пиков и межатомными расстояниями в Å , которые соответствуют углам, приведенным ниже в таблице 2.

Таблица 2

Угол в 2θ	Межатомное	Интенсивность, %
------------------	------------	------------------

	расстояние в Å	
3,50	25,23	78
7,05	12,54	47
9,12	9,69	23
9,42	9,38	23
9,82	9,00	23
10,59	8,35	25
11,08	7,98	24
11,70	7,56	20
13,45	6,58	21
14,29	6,19	19
16,28	5,44	19
17,16	5,16	21
17,65	5,02	21
18,04	4,91	67
18,56	4,78	36
18,94	4,68	34
19,17	4,63	55
19,45	4,56	27
19,80	4,48	25
20,28	4,37	30
20,59	4,31	21
20,99	4,23	23
21,47	4,14	39
21,84	4,07	28
22,26	3,99	100
22,69	3,92	39
23,26	3,82	17
23,74	3,74	27
23,96	3,71	23
24,26	3,67	17
24,55	3,62	22
24,84	3,58	16
25,53	3,49	14

26,13	3,41	13
26,72	3,33	12
27,16	3,28	16
27,59	3,23	14
28,62	3,12	18
29,72	3,00	13
29,94	2,98	14
30,92	2,89	11
32,16	2,78	10
32,86	2,72	11
33,70	2,66	9
35,76	2,51	9
36,57	2,46	19
37,50	2,40	10
37,86	2,37	10
38,40	2,34	9
38,94	2,31	9
40,01	2,25	9

Форма С

[0147] В одном из аспектов настоящего изобретения предложена кристаллическая форма соединения формулы 1, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей пики при значениях угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих $4,6^\circ$, $20,5^\circ$ и $21,7^\circ$. Далее такая кристаллическая форма называется кристаллической формой С (см. фиг. 69).

[0148] В одном из аспектов кристаллическая форма С может иметь XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более, предпочтительно четырех или более значениях, $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из группы, состоящей из $4,6^\circ$, $7,6^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $18,0^\circ$, $18,4^\circ$, $20,0^\circ$, $20,5^\circ$ и $21,7^\circ$.

[0149] В другом аспекте кристаллическая форма С может иметь XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более, предпочтительно четырех или более, значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из группы, состоящей из $4,58^\circ$, $7,56^\circ$, $12,44^\circ$, $13,79^\circ$, $17,98^\circ$, $18,42^\circ$, $19,92^\circ$, $20,54^\circ$ и $21,69^\circ$.

[0150] В частности, кристаллическая форма С может иметь XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих $4,6^\circ$, $12,4^\circ$, $18,0^\circ$, $18,4^\circ$, $20,0^\circ$, $20,5^\circ$ и $21,7^\circ$.

[0151] В частности, кристаллическая форма С может иметь XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих $4,6^\circ$, $7,6^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $18,0^\circ$, $18,4^\circ$, $20,0^\circ$, $20,5^\circ$ и $21,7^\circ$.

[0152] При исследовании способом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК, $10^\circ\text{C}/\text{мин}$) кристаллическая форма С может иметь экзотермический пик, начальная точка которого составляет примерно 140°C и максимальная точка которого составляет примерно 143°C . При ДСК ($10^\circ\text{C}/\text{мин}$) кристаллическая форма С может иметь экзотермический пик при примерно $142,8 \pm 4^\circ\text{C}$. (См. фиг. 71.)

[0153] В другом аспекте настоящего изобретения кристаллическая форма С соединения формулы 1 может находиться в по существу чистой форме.

[0154] В одном из вариантов реализации кристаллическая форма С соединения формулы 1 может иметь чистоту 95% или более в кристаллической форме.

[0155] В одном из вариантов реализации кристаллическая форма С соединения формулы 1 может характеризоваться интенсивностями пиков и межатомными расстояниями в Å , которые соответствуют углам, приведенным ниже в таблице 3.

Таблица 3

Угол в $^\circ 2\theta$	Межатомное расстояние в Å	Интенсивность, %
4,58	19,29	96
7,56	11,69	22
9,17	9,64	18
12,44	7,11	37
13,79	6,42	27
14,23	6,22	18
16,54	5,36	16
17,65	5,02	14
17,98	4,93	37
18,42	4,81	50
18,72	4,74	14
19,92	4,45	56

20,54	4,32	100
20,90	4,25	21
21,18	4,19	12
21,69	4,09	71
22,09	4,02	12
22,32	3,98	12
22,82	3,89	11
23,08	3,85	26
23,30	3,81	17
23,69	3,75	17
24,27	3,66	18
24,65	3,61	14
25,08	3,55	12
25,36	3,51	19
25,85	3,44	13
26,37	3,38	10
26,86	3,32	18
27,38	3,26	10
28,20	3,16	8
28,98	3,08	10
29,90	2,99	7
30,24	2,95	9
30,94	2,89	11
31,33	2,85	6
32,48	2,75	6
32,92	2,72	7
33,42	2,68	7
33,84	2,65	6
34,57	2,59	14
35,41	2,53	6
35,77	2,51	7
36,04	2,49	7
36,36	2,47	10
36,98	2,43	10

37,33	2,41	9
37,99	2,37	7
38,65	2,33	8
39,70	2,27	5
40,02	2,25	5
40,47	2,23	7
41,07	2,20	6
41,49	2,17	6
42,40	2,13	8
42,82	2,11	8
43,38	2,08	5
43,68	2,07	5
45,59	1,99	5
46,50	1,95	6
47,24	1,92	6

[0156] Для кристаллических форм А, В и С соединения формулы 1 XRPD-дифрактограмму можно получить при облучении источником света Cu-K α , например, с применением анализатора D8 Advance (Bruker ASX, Германия), или при облучении источником света CuK α 1, например, с применением анализатора STOE STADI P, оборудованного детектором Mythen1K. Источник света Cu-K α (D8 Advance, Bruker) или Cu-K α 1 (STOE STADI P) может иметь длину волны 1,5406Å.

[0157] Указанные пики могут представлять собой пики с относительной интенсивностью (I/I_0), составляющей примерно 10%, более конкретно примерно 15% или более. В одном из вариантов реализации такие пики могут представлять собой пики с относительной интенсивностью (I/I_0), составляющей примерно 10% или более, примерно 11% или более, примерно 12% или более, примерно 13% или более, примерно 14% или более, примерно 15% или более, примерно 16% или более, примерно 17% или более, примерно 18% или более, примерно 19% или более, примерно 20% или более, примерно 21% или более, примерно 22% или более, примерно 23% или более, примерно 24% или более, примерно 25% или более, примерно 26% или более, примерно 27% или более, примерно 28% или более, примерно 29% или более, примерно 30% или более, примерно 31% или более, примерно 32% или более, примерно 33% или более, примерно 34% или более, примерно 35% или более, примерно 36% или более, примерно 37% или более, примерно 38% или более, примерно 37% или более, или примерно 40% или более.

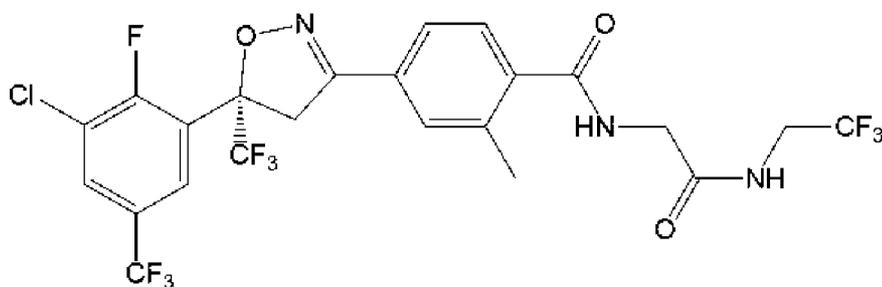
[0158] В контексте настоящего документа термин «по существу чистый» означает по меньшей мере 95% чистоту, предпочтительно 97% чистоту или более предпочтительно 99% чистоту, при этом 95% чистота означает не более 5%, 97% чистота означает не более 3% и 99% чистота означает не более 1% любой другой формы соединения формулы 1 (другой кристаллической формы, аморфной формы и т. д.).

Способ получения кристаллической формы А соединения формулы 1

[0159] В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения кристаллической формы А соединения формулы 1.

[0160] В одном из вариантов реализации предложенный способ включает:

[0161] растворение, необязательно при перемешивании и/или нагревании, соединения формулы 1,



(1),

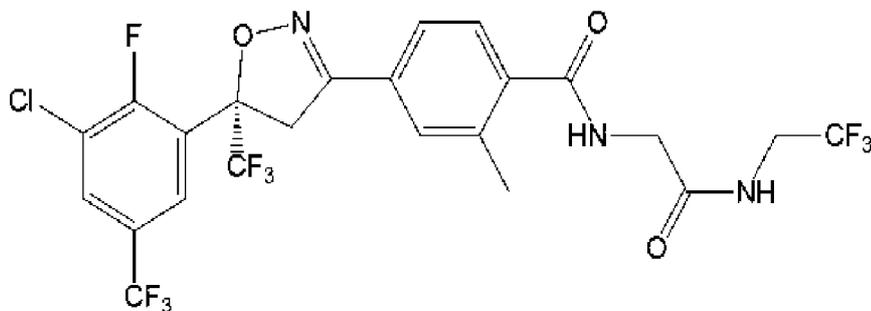
в одном или более компонентах А, при этом соединение формулы 1 представляет собой аморфную форму, одну или более кристаллических форм или их комбинацию, и при этом компонент А представляет собой органический растворитель, подходящий для растворения соединения формулы 1, неограничивающие примеры которого включают С₁-С₄ спирт, ацетон, ацетонитрил, анилин, анизол, бензиловый спирт, бутиронитрил, хлороформ, циклогексан, ДМСО, этанол, этилацетат, изопропилацетат, этиллактат, гептан, н-гептан, изобутилацетат, МЭК, метанол, среднецепочечные триглицериды, NMP, 1-октанол, 1-пропанол, 2-пропанол, МТБЭ, ТГФ, толуол и триэтиламин; предпочтительные неограничивающие примеры компонента А включают один или более растворителей, выбранных из С₁-С₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензинового спирта, бутиронитрила, хлороформа, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина;

[0162] необязательно добавление одного или более компонентов В, при этом компонент В представляет собой антирастворитель, который снижает растворимость полученной смеси, при этом неограничивающие примеры компонента В включают воду и алканы, представляющие собой циклические или ациклические С₅-С₁₂ углеводороды

(например, циклогексан, гексан, гептан, н-гептан, октан, нонан и декан), предпочтительно одно или более соединений, выбранных из воды и гептана; и фильтрацию полученного твердого вещества.

[0163] В другом варианте реализации предложенный способ включает стадии:

[0164] растворения, необязательно при перемешивании и/или нагревании, соединения формулы 1,



(1),

в одном или более компонентах А, при этом соединение формулы 1 представляет собой аморфную форму, одну или более кристаллических форм или их комбинацию, и при этом компонент А представляет собой органический растворитель, подходящий для растворения соединения формулы 1, неограничивающие примеры которого включают С₁-С₄ спирт, ацетон, ацетонитрил, анилин, анизол, бензиловый спирт, бутиронитрил, хлороформ, циклогексан, ДМСО, этанол, этилацетат, изопропилацетат, этиллактат, гептан, н-гептан, изобутилацетат, МЭК, метанол, среднецепочечные триглицериды, NMP, 1-октанол, 1-пропанол, 2-пропанол, МТБЭ, ТГФ, толуол и триэтиламин; предпочтительные неограничивающие примеры компонента А включают один или более растворителей, выбранных из С₁-С₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензинового спирта, бутиронитрила, хлороформа, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина;

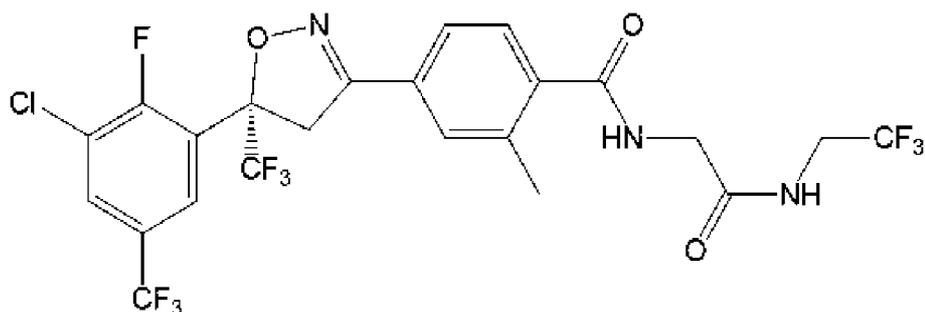
[0165] необязательно, добавления одного или более компонентов В, при этом компонент В представляет собой антирастворитель, который снижает растворимость полученной смеси, при этом неограничивающие примеры компонента В включают воду и алканы, представляющие собой циклические или ациклические С₅-С₁₂ углеводороды (например, циклогексан, гексан, гептан, н-гептан, октан, нонан и декан), предпочтительно одно или более соединений, выбранных из воды и гептана;

[0166] необязательно, выпаривания одного или более компонентов А и, при наличии, одного или более компонентов В; и

[0167] фильтрации, промывания и сушки твердого вещества.

[0168] В другом варианте реализации предложенный способ включает стадии:

[0169] растворения, при перемешивании и нагревании, соединения формулы 1,



(1),

в одном или более компонентах А, при этом соединение формулы 1 представляет собой аморфную форму, одну или более кристаллических форм или их комбинацию, и при этом компонент А представляет собой органический растворитель, подходящий для растворения соединения формулы 1, неограничивающие примеры которого включают С₁-С₄ спирт, ацетон, ацетонитрил, анилин, анизол, бензиловый спирт, бутиронитрил, хлороформ, циклогексан, ДМСО, этанол, этилацетат, изопропилацетат, этиллактат, гептан, н-гептан, изобутилацетат, МЭК, метанол, среднецепочечные триглицериды, NMP, 1-октанол, 1-пропанол, 2-пропанол, МТБЭ, ТГФ, толуол и триэтиламин; предпочтительные неограничивающие примеры компонента А включают один или более растворителей, выбранных из С₁-С₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензинового спирта, бутиронитрила, хлороформа, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина;

[0170] необязательно, добавления одного или более компонентов В, при этом компонент В представляет собой антирастворитель, который снижает растворимость полученной смеси, при этом неограничивающие примеры компонента В включают воду и алканы, представляющие собой циклические или ациклические С₅-С₁₂ углеводороды (например, циклогексан, гексан, гептан, н-гептан, октан, нонан и декан), предпочтительно одно или более соединений, выбранных из воды и гептана;

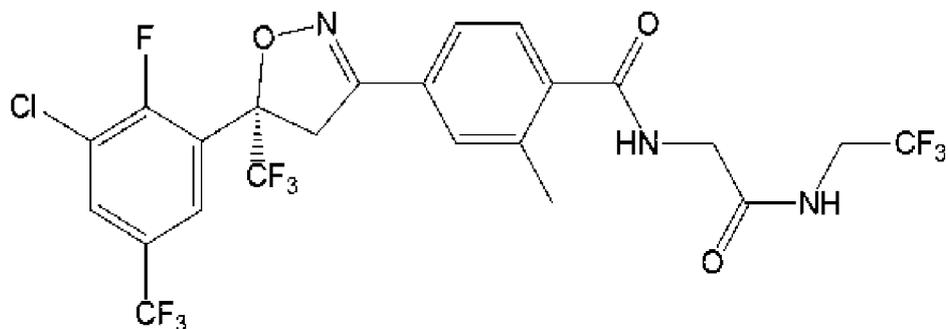
[0171] необязательно, выпаривания одного или более компонентов А;

[0172] внесения в суспензию уже полученной кристаллической формы А соединения формулы 1 в качестве затравки;

[0173] необязательно добавления одного или более компонентов В, при этом компонент В представляет собой антирастворитель, который снижает растворимость полученной смеси, при этом неограничивающие примеры компонента В включают воду и алканы, представляющие собой циклические или ациклические С₅-С₁₂ углеводороды (например, циклогексан, гексан, гептан, н-гептан, октан, нонан и декан), предпочтительно одно или более соединений, выбранных из воды и гептана;

охлаждения смеси;
циклического изменения температуры смеси;
перемешивания смеси;
фильтрации, промывания и сушки твердого вещества.

[0174] В одном из вариантов реализации для крупномасштабного получения кристаллической формы А соединения формулы 1



(1)

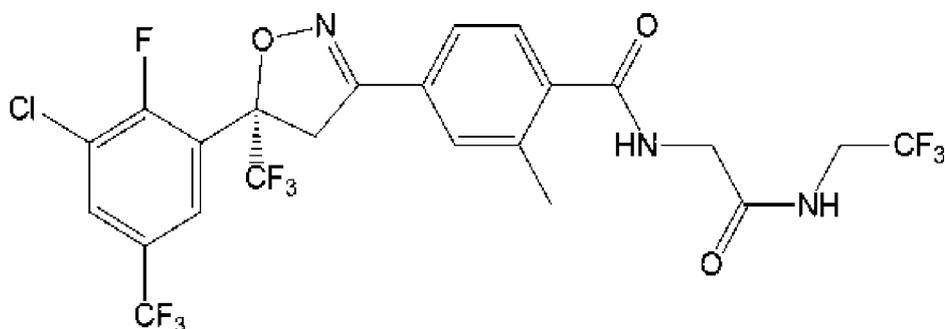
предложенный способ включает стадии:

- (a) растворения соединения формулы 1 в этилацетате, необязательно в 50-100 мл, необязательно в 70 мл, с получением раствора;
- (b) нагревания раствора, полученного на стадии (a), до температуры от 50 до 75 °С, необязательно 60 °С, со скоростью примерно 1 К/минута;
- (c) добавления от 200 до 400 мл, необязательно 280 мл, гептана со скоростью 2 мл/мин при температуре от 50 до 75 °С, необязательно 60 °С;
- (d) внесения в образовавшуюся тонкодисперсную суспензию уже полученной кристаллической формы А соединения формулы 1 (примерно 0,1% масс.) в качестве затравки при температуре от 50 до 75 °С, необязательно 60 °С;
- (e) охлаждения до температуры от 15 до 25 °С, необязательно 20 °С, со скоростью примерно 2 К/час;
- (f) циклического изменения температуры: ожидания в течение 1 часа при температуре от 15 до 25 °С, необязательно 20 °С; нагревания до температуры от 35 до 45 °С, необязательно 40 °С, со скоростью примерно 15 К/час; затем охлаждения до температуры от 15 до 25 °С, необязательно 20 °С, со скоростью примерно 5 К/час; повторения от 2 до 5 раз, необязательно 3 раза;
- (g) перемешивания при температуре от 15 до 25 °С, необязательно 20 °С в течение примерно 1 дня;
- (h) фильтрования через фриттованное стекло (пористость 4), промывания с помощью 30 мл смеси этилацетат/гептан (1:4), необязательно 30 мл;
- (i) сушки фильтрационного осадка, необязательно в течение примерно 2 часов, на

фильтре, необязательно с помощью приложенного вакуума;

(j) сушки извлеченного порошка в течение ночи, < 5 мбар, комнатная температура.

[0175] В еще одном варианте реализации для крупномасштабного получения кристаллической формы А соединения формулы 1



(1)

предложенный способ включает стадии:

(a) растворения соединения формулы 1 в изопропанол, необязательно в 60-100 мл, необязательно в 80 мл, с получением раствора;

(b) нагревания раствора, полученного на стадии (a), до температуры от 50 до 75 °С, необязательно 60 °С, со скоростью примерно 1 К/минута;

(c) добавления от 100 до 200 мл, необязательно 160 мл воды со скоростью 1 мл/мин при температуре от 50 до 75 °С, необязательно 60 °С;

(d) внесения в образовавшуюся тонкодисперсную суспензию уже полученной кристаллической формы А соединения формулы 1 (примерно 0,1% масс.) в качестве затравки при температуре от 50 до 75 °С, необязательно 60 °С;

(e) охлаждения до температуры от 15 до 25 °С, необязательно 20 °С, со скоростью примерно 2 К/час;

(f) циклического изменения температуры: ожидания в течение 1 часа при температуре от 15 до 25 °С, необязательно 20 °С; нагревания до температуры от 35 до 45 °С, необязательно 40 °С, со скоростью примерно 15 К/час; затем охлаждения до температуры от 15 до 25 °С, необязательно 20 °С, со скоростью примерно 5 К/час; повторения от 2 до 5 раз, необязательно 3 раза;

(g) перемешивания при температуре от 15 до 25 °С, необязательно 20 °С, в течение примерно 1 дня;

(h) фильтрования через фриттованное стекло (пористость 4), промывания с помощью 30 мл смеси изопропанол/вода (1:2), необязательно 30 мл

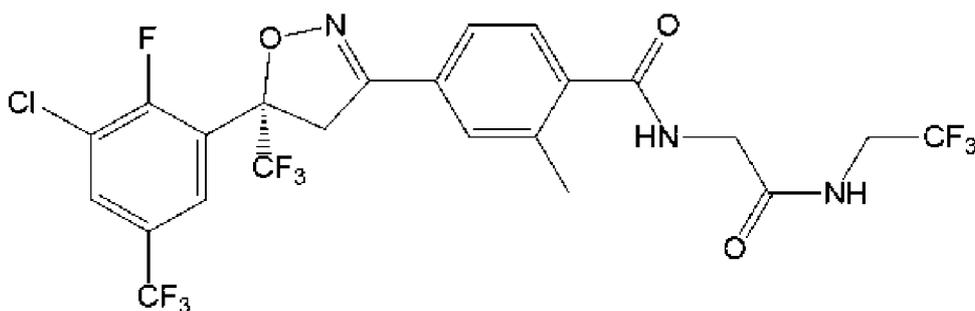
(i) сушки фильтрационного осадка, необязательно в течение примерно 2 часов, на фильтре, необязательно с помощью приложенного вакуума;

(j) сушки извлеченного порошка в течение ночи, < 5 мбар, комнатная температура.

Способ получения кристаллической формы А соединения формулы 1

[0176] В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения кристаллической формы В соединения формулы 1.

[0177] В одном из вариантов реализации указанный способ включает: растворение, необязательно при перемешивании и/или нагревании, соединения формулы 1,



(1),

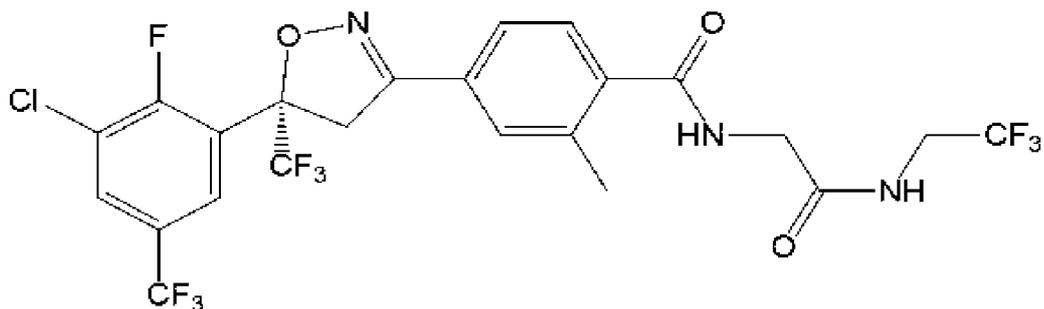
в одном или более компонентах А, при этом компонент А представляет собой органический растворитель, подходящий для растворения соединения формулы 1, неограничивающие примеры которого включают С₁-С₄ спирт, ацетон, ацетонитрил, анилин, анизол, бензиловый спирт, бутиронитрил, хлороформ, циклогексан, ДМСО, этанол, этилацетат, изопропилацетат, этиллактат, гептан, н-гептан, изобутилацетат, МЭК, метанол, среднецепочечные триглицериды, NMP, 1-октанол, 1-пропанол, 2-пропанол, МТБЭ, ТГФ, толуол и триэтиламин; предпочтительные неограничивающие примеры компонента А включают один или более растворителей, выбранных из С₁-С₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина; и

[0178] необязательно, добавление одного или более компонентов В, при этом компонент В представляет собой антирастворитель, который снижает растворимость полученной смеси, при этом неограничивающие примеры компонента В включают одно или более соединений, выбранных из воды и алканов, представляющих собой циклические или ациклические С₅-С₁₂ углеводороды (например, циклогексан, гексан, гептан, н-гептан, октан, нонан и декан), предпочтительно одно или более соединений, выбранных из воды и гептана;

[0179] выпаривание одного или более компонентов А и, при наличии, одного или более компонентов В; и

фильтрацию полученной суспензии.

[0180] В другом варианте реализации предложенный способ включает стадии: растворения, необязательно при перемешивании и/или нагревании, соединения формулы 1,



(1),

[0181] в компоненте А, при этом соединение формулы 1 представляет собой аморфную форму, одну или более кристаллических форм или их комбинацию, и при этом компонент А представляет собой органический растворитель, подходящий для растворения соединения формулы 1, неограничивающие примеры которого включают один или более растворителей, выбранных из С₁-С₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, циклогексана, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, гептана, н-гептана, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина; предпочтительные неограничивающие примеры компонента А включают один или более растворителей, выбранных из С₁-С₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина; и

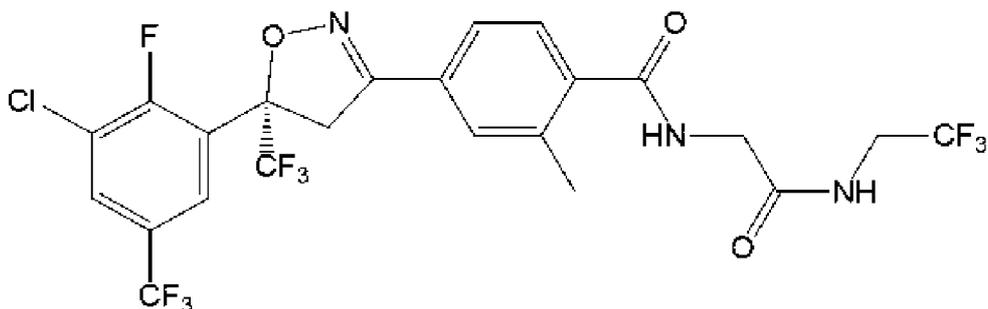
[0182] добавления одного или более компонентов В, при этом компонент В представляет собой антирастворитель, который снижает растворимость полученной смеси, при этом неограничивающие примеры компонента В включают воду и алканы, представляющие собой циклические или ациклические С₅-С₁₂ углеводороды (например, циклогексан, гексан, гептан, н-гептан, октан, nonан и декан), предпочтительно одно или более соединений, выбранных из воды и гептана;

[0183] выпаривания одного или более компонентов А и одного или более компонентов В; и фильтрации полученной суспензии.

Способ получения кристаллической формы С соединения формулы 1

[0184] В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения кристаллической формы С соединения формулы 1.

[0185] В одном из вариантов реализации указанный способ включает: растворения, необязательно при перемешивании и/или нагревании, соединения формулы 1,



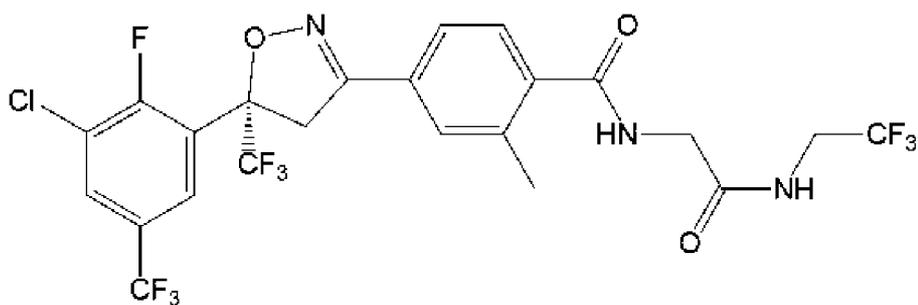
(1),

в одном или более компонентах А, при этом соединение формулы 1, растворенное на стадии растворения, представляет собой аморфную форму, одну или более кристаллических форм или их комбинацию, и при этом компонент А представляет собой органический растворитель, подходящий для растворения соединения формулы 1, неограничивающие примеры которого включают С₁-С₄ спирт, ацетон, ацетонитрил, анилин, анизол, бензиловый спирт, бутиронитрил, хлороформ, циклогексан, ДМСО, этанол, этилацетат, изопропилацетат, этиллактат, гептан, н-гептан, изобутилацетат, МЭК, метанол, среднецепочечные триглицериды, NMP, 1-октанол, 1-пропанол, 2-пропанол, МТБЭ, ТГФ, толуол и триэтиламин; предпочтительные неограничивающие примеры компонента А включают один или более растворителей, выбранных из С₁-С₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензинового спирта, бутиронитрила, хлороформа, ДМСО, этанола, этилацетата, этиллактата, изопропилацетата, изобутилацетата, метилэтилкетона (МЭК), метанола, среднецепочечных триглицеридов (например, MIGLYOL® 812), N-метил-2-пирролидона (NMP), 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, метил-трет-бутилового эфира (МТБЭ), тетрагидрофурана (ТГФ), толуола и триэтиламина; и

[0186] добавление одного или более компонентов В, при этом компонент В представляет собой антирастворитель, который снижает растворимость полученной смеси, при этом неограничивающие примеры компонента В включают воду и алканы, представляющие собой циклические или ациклические С₅-С₁₂ углеводороды (например, циклогексан, гексан, гептан, н-гептан, октан, nonан и декан), предпочтительно одно или более соединений, выбранных из воды и гептана;

фильтрацию полученного твердого вещества.

[0187] В еще одном варианте реализации предложенный способ включает: растворение, необязательно при перемешивании и/или нагревании, соединения формулы 1,



(1),

в одном или более компонентах А при температуре примерно от 50 до 70 °С, необязательно примерно 60 °С, при этом соединение формулы 1, растворенное на стадии растворения, представляет собой аморфную форму, одну или более кристаллических форм или их комбинацию, и при этом компонент А представляет собой органический растворитель, подходящий для растворения соединения формулы 1, неограничивающие примеры которого включают С₁-С₄ спирт, ацетон, ацетонитрил, анилин, анизол, бензиловый спирт, бутиронитрил, хлороформ, циклогексан, ДМСО, этанол, этилацетат, изопропилацетат, этиллактат, гептан, н-гептан, изобутилацетат, МЭК, метанол, среднецепочечные триглицериды, NMP, 1-октанол, 1-пропанол, 2-пропанол, МТБЭ, ТГФ, толуол и триэтиламин; предпочтительные неограничивающие примеры компонента А включают один или более растворителей, выбранных из С₁-С₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, ДМСО, этанола, этилацетата, этиллактата, изопропилацетата, изобутилацетата, метилэтилкетона (МЭК), метанола, среднецепочечных триглицеридов (например, MIGLYOL® 812), N-метил-2-пирролидона (NMP), 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, метил-трет-бутилового эфира (МТБЭ), тетрагидрофурана (ТГФ), толуола и триэтиламина; и

[0188] необязательно, добавление одного или более компонентов В, при этом компонент В представляет собой антирастворитель, который снижает растворимость полученной смеси, при этом неограничивающие примеры компонента В включают воду и алканы, представляющие собой циклические или ациклические С₅-С₁₂ углеводороды (например, циклогексан, гексан, гептан, н-гептан, октан, нонан и декан), предпочтительно одно или более соединений, выбранных из воды и гептана.

[0189] охлаждение раствора, полученного на стадии растворения и необязательного добавления, до температуры примерно от 35 до 60 °С, необязательно примерно 50 °С;

[0190] необязательно, концентрирование, необязательно при выпаривании, охлажденного раствора;

фильтрацию; и

сушку.

[0191] В другом варианте реализации предложенный способ включает стадии:

(а) растворения, необязательно при перемешивании, соединения формулы 1 в смеси одного или более компонентов А и одного или более компонентов В при температуре от примерно 50 до 70 °С, необязательно примерно 60 °С, при этом соединение формулы 1, растворенное на стадии растворения, представляет собой аморфную форму, одну или более кристаллических форм или их комбинацию,

[0192] при этом компонент А представляет собой органический растворитель, подходящий для растворения аморфной формы соединения формулы 1, неограничивающие примеры которого включают С₁-С₄ спирт, ацетон, ацетонитрил, анилин, анизол, бензиловый спирт, бутиронитрил, хлороформ, циклогексан, ДМСО, этанол, этилацетат, изопропилацетат, этиллактат, гептан, н-гептан, изобутилацетат, МЭК, метанол, среднецепочечные триглицериды, NMP, 1-октанол, 1-пропанол, 2-пропанол, МТБЭ, ТГФ, толуол и триэтиламин, необязательно этилацетат;

[0193] при этом компонент В представляет собой антирастворитель, который снижает растворимость полученной смеси, при этом неограничивающие примеры компонента В включают воду и алканы, представляющие собой циклические или ациклические С₅-С₁₂ углеводороды (например, циклогексан, гексан, гептан, н-гептан, октан, нонан и декан), предпочтительно гептан;

(b) перемешивания до образования суспензии;

(c) охлаждения раствора, полученного путем растворения соединения формулы 1 в компоненте А и в компоненте В, до температуры примерно от 35 до 60 °С, необязательно примерно 45 °С;

(d) выпаривания одного или более компонентов А и одного или более компонентов В необязательно в потоке азота;

(e) добавления дополнительного компонента В, необязательно гептана, и перемешивания;

(f) выпаривания одного или более компонентов А и одного или более компонентов В, необязательно с применением потока азота, необязательно с применением слабого потока азота, при температуре от примерно 35 до 60 °С, необязательно примерно 45 °С;

(g) фильтрования суспензии через фриттованное стекло (пористость);

(h) высушивания фильтра, необязательно с помощью приложенного вакуума.

[0194] В одном из вариантов реализации при добавлении компонента В в любом из описанных выше способов или любом из способов согласно настоящему изобретению отношение по объему (об./об.) компонента А к компоненту В может необязательно составлять от примерно 20:1 до примерно 1:20. В одном из вариантов реализации

отношение по объему (об./об.) компонента А к компоненту В составляет от примерно 10:1 до примерно 1:10, от примерно 8:1 до примерно 1:8, от примерно 5:1 до примерно от 1:5, от примерно 3:1 до примерно 1:3, от примерно 2:1 до примерно 1:2. В одном из вариантов реализации отношение по объему (об./об.) компонента А к компоненту В составляет примерно 3:1, примерно 2:1, примерно 1:1, примерно 4:5, примерно 1:3, примерно 1:10.

[0195] На стадии растворения любого из способов, описанных в настоящем изобретении, соединение формулы 1, которое может быть аморфным и/или кристаллическим, можно растворять в одном или более растворителях, выбранных из группы, состоящей из C₁-C₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, циклогексана, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, гептана, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, и триэтиламина. Растворитель может представлять собой, например, единственный растворитель, такой как метанол, этанол, изопропиловый спирт, ацетон, этилацетат, изопропилацетат и метил-трет-бутиловый эфир, или смесь перечисленных растворителей, например, смешанный растворитель, состоящий из метанола и метил-трет-бутилового эфира.

[0196] Соединение формулы 1 можно получать согласно способам, представленным в US'365 и WO'188, описания которых в полном объеме включены в настоящий документ посредством ссылки. Однако варианты реализации, описанные в настоящем документе, не ограничены указанными способами, и аморфную форму соединения формулы 1 можно получать с применением любого способа, известного специалисту в данной области техники.

[0197] Стадии промывки и сушки не имеют специальных ограничений. Промывку можно осуществлять с помощью растворителя, применяемого на стадии растворения. Сушку можно осуществлять с применением любого способа, который не влияет на стабильность кристаллической формы соединения формулы 1, например, при температуре от примерно 40 °С до примерно 50 °С в течение от примерно 15 часов до 30 часов.

[0198] В случае, если для кристаллизации применяют растворители, отличные от растворителей, описанных выше, можно получить другую кристаллическую форму.

Медицинское применение и фармацевтическая композиция

[0199] В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая одну или более кристаллических форм соединения формулы 1 в качестве активного ингредиента(ов) и по меньшей мере один фармацевтически

приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В другом аспекте одна или более кристаллических форм соединения формулы 1 выбраны из группы, состоящей из кристаллических форм А, В и С соединения формулы 1.

[0200] Как описано в US'365 и WO'188, при оценке активности *in vitro* при приеме внутрь против блох (*Ctenocephalides felis*) было обнаружено, что соединение формулы 1 имеет EC₅₀, составляющую < 1 ppm. В тех же источниках также показано, что соединение формулы 1 имело период полувыведения, составляющий 50 дней.

[0201] Одну или более кристаллических форм соединения формулы 1 или его фармацевтическую композицию можно применять для лечения от вредителей и/или борьбы с ними. Термин «вредители» включает эктопаразитов и эндопаразитов на теле и в организме животных, а также в области гигиены. Конкретные вредители представляют собой блох, иксодовых клещей, клещей, мух, глистов и вшей. Еще более конкретными вредителями являются блохи, мухи, клещи и иксодовые клещи.

[0202] Подразумевается, что животные в контексте настоящего изобретения включают позвоночных. Подразумевается, что термин «позвоночные» включает в данном контексте, например, рыб, амфибий, рептилий, птиц и млекопитающих, в том числе людей. Одна из предпочтительных групп позвоночных согласно настоящему изобретению включает теплокровных животных, в том числе сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, свиньи, овцы и козы, домашних птиц, таких как куры, индейки, цесарки и гуси, пушных зверей, таких как норки, лисы, шиншиллы, кролики и т. п., а также животных-компаньонов, таких как хорьки, морские свинки, крысы, хомяк, кошки и собаки, а также людей. Дополнительная группа предпочтительных позвоночных согласно настоящему изобретению включает рыб, в том числе лососей. Особенно предпочтительными животными являются кошки и собаки.

[0203] В контексте настоящего изобретения под эктопаразитами понимают, в частности, насекомых, клещей (клещей и иксодовых клещей) и ракообразных (морских вшей). К ним относятся насекомые следующих отрядов: *Lepidoptera*, *Coleoptera*, *Homoptera*, *Hemiptera*, *Heteroptera*, *Diptera*, *Dictyoptera*, *Thysanoptera*, *Orthoptera*, *Anoplura*, *Siphonaptera*, *Mallophaga*, *Thysanura*, *Isoptera*, *Psocoptera* и *Hymenoptera*. Однако в качестве эктопаразитов можно упомянуть, в частности, тех, которые беспокоят людей или животных и являются переносчиками патогенных микроорганизмов, например, мух, таких как *Musca vetustissima*, *Musca autumnalis*, *Fannia canicularis*, *Sarcophaga carnaria*, *Lucilia cuprina*, *Lucilia sericata*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Chrysomya chloropyga*, *Dermatobia hominis*, *Cochliomyia hominivorax*, *Gasterophilus intestinalis*, *Oestrus ovis*, жалящих мух, таких как *Haematobia irritans*, *Haematobia irritans exigua*, *Stomoxys calcitrans*, слепней (*Tabanids*) с

подсемействами *Tabanidae*, таких как *Haematopota* spp. (например, *Haematopota pluvialis*) и *Tabanus* spp (например, *Tabanus nigrovittatus*), и *Chrysopsinae*, таких как *Chrysops* spp. (например, *Chrysops caecutiens*); *Hippoboscids*, таких как *Melophagus ovinus* (рунец овечий); мух цеце, таких как *Glossinia* spp; других жалящих насекомых, например, мошек, таких как *Ceratopogonidae* (кровососущие мошки), *Simuliidae* (мушки), *Psychodidae* (гнус); а также кровососущих насекомых, например, москитов, таких как *Anopheles* spp, *Aedes* spp и *Culex* spp, блох, таких как *Ctenocephalides felis* и *Ctenocephalides canis* (кошачьи и собачьи блохи), *Xenopsylla cheopis*, *Pulex irritans*, *Ceratophyllus gallinae*, *Dermatophilus penetrans*, кровососущих вшей (*Anoplura*), таких как *Linognathus* spp, *Haematopinus* spp, *Solenopotes* spp, *Pediculus humanis*; а также власоедов (*Mallophaga*), таких как *Bovicola (Damalinia) ovis*, *Bovicola (Damalinia) bovis* и другие *Bovicola* spp. Эктопаразиты также включают членов отряда *Acarina*, таких как клещи (например, *Chorioptes bovis*, *Cheyletiella* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Ornithonyssus* spp., *Demodex canis*, *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes ovis* и *Psorergates* spp.) и иксодовые клещи. Представителями иксодовых клещей являются, например, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Anocentor*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *OBipicentor*, *Margaropus*, *OBipicephalus*, *Argas*, *Otobius* и *Ornithodoros* и т.п. которые предпочтительно заражают позвоночных, например, теплокровных животных, в том числе сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, свиньи, овцы и козы, домашних птиц, таких как куры, индейки, цесарки и гуси, пушных зверей, таких как норки, лисы, шиншиллы, кролики и т. п., а также животных-компаньонов, таких как хорьки, морские свинки, крысы, хомяк, кошки и собаки, а также людей и рыб.

[0204] Кристаллические формы соединения формулы 1 также являются активными в отношении всех или отдельных стадий развития животных-вредителей, демонстрирующих нормальную чувствительность, а также тех, которые проявляют устойчивость к широко применяемым средствам для уничтожения паразитов. Это особенно справедливо для устойчивых насекомых и членов отряда *Acarina*. Инсектицидное, овицидное и/или акарицидное действие активных веществ согласно настоящему изобретению может проявляться непосредственно, т.е. путем уничтожения вредителей сразу же или по истечении некоторого времени, например, при линьке, или путем разрушения их яиц, или опосредованно, например, путем уменьшения количества отложенных яиц и/или вылупляемости, при этом хорошая эффективность соответствует уровню воздействия пестицидов (смертности), составляющему по меньшей мере от 50 до 60%.

[0205] Кристаллические формы соединения формулы 1 можно также применять против гигиенических вредителей, в частности, из отряда *Diptera* из семейств *Muscidae*,

Sarcophagidae, *Anophilidae* и *Culicidae*; отряда *Orthoptera*, *Dictyoptera* (например, семейство *Blattidae* (тараканы), такие как *Blatella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*) и *Hymenoptera* (например, семейства *Formicidae* (муравьи) и *Vespidae* (осы).

[0206] Кристаллические формы соединений формулы (I) также эффективны против эктопаразитов рыб, в частности, подкласса *Copepoda* (например, отряда *Siphonostomatoidea* (морские вши), при этом такие формы хорошо переносятся рыбами.

[0207] Кристаллические формы соединения формулы 1 также можно применять против червей класса *Cestoda*, включая подклассы *Eucestoda* и *Cestodaria*.

[0208] Кристаллические формы соединения формулы 1 также оказывают устойчивое действие на паразитных клещей и насекомых, поражающих растения. В случае паутиных клещей отряда *Acarina* они являются эффективными против яиц, куколок и зрелых особей *Tetranychidae* (*Tetranychus* spp. и *Panonychus* spp.).

[0209] Кристаллические формы соединения формулы 1 обладают высокой активностью против сосущих насекомых из отряда *Homoptera*, в частности, против вредителей из семейств *Aphididae*, *Delphacidae*, *Cicadellidae*, *Psyllidae*, *Loccidae*, *Diaspididae* и *Eriophyidae* (например, галловых клещей на цитрусовых); из отрядов *Hemiptera*, *Heteroptera* и *Thysanoptera* и против растительноядных насекомых из отряда *Lepidoptera*, *Coleoptera*, *Diptera* и *Orthoptera*.

[0210] Кристаллические формы соединения формулы 1 также подходят в качестве почвенного инсектицида против вредителей в почве.

[0211] Таким образом, кристаллические формы соединения формулы 1 являются эффективными против всех стадий развития сосущих насекомых и растительноядных насекомых на сельскохозяйственных культурах, таких как злаки, хлопок, рис, маис, соя, картофель, овощи, фрукты, табак, хмель, цитрус, авокадо и другие сельскохозяйственные культуры.

[0212] Кристаллические формы соединения формулы 1 также эффективны против растительных нематод вида *Meloidogyne*, *Heterodera*, *Pratylenchus*, *Ditylenchus*, *Radopholus*, *Rizoglyphus* и т. д.

[0213] Кристаллические формы соединения формулы 1 являются эффективными против гельминтов. Гельминты имеют коммерческое значение, поскольку они вызывают серьезные заболевания у млекопитающих и домашней птицы, например, у овец, свиней, коз, крупного рогатого скота, лошадей, ослов, верблюдов, собак, кошек, кроликов, морских свинок, хомяков, кур, индеек, цесарок и других сельскохозяйственных птиц, а также экзотических птиц. Типичными нематодами являются: *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Charbertia*,

Trichuris, Strongylus, Trichonema, Dictyocaulus, Capillaria, Heterakis, Toxocara, Ascaridia, Oxyuris, Ancylostoma, Uncinaria, Toxascaris и *Parascaris*. Трематоды включают, в частности, семейство *Fasciolidae*, в частности, *Fasciola hepatica*.

[0214] Пестицидная активность кристаллических форм соединения формулы 1 согласно настоящему изобретению соответствует уровню смертности перечисленных вредителей, составляющему примерно от 50 до 60%, более предпочтительно уровню смертности, составляющему более 90%, наиболее предпочтительно до от 95 до 100%. Кристаллические формы соединений формулы (I) предпочтительно применяют внутренне и наружно в немодифицированной форме или предпочтительно вместе с адьювантами, обычно применяемыми в области приготовления составов, и поэтому их можно обрабатывать известным способом с получением например, жидких составов (например, составов для точечного нанесения, полива, распыления, эмульсий, суспензий, растворов, эмульгируемых концентратов, концентратов растворов), полутвердых составов (например, кремов, мазей, паст, гелей, липосомальных препаратов) и твердых препаратов (например, таблеток с пищевыми добавками, в том числе, например, капсул, порошков, включая растворимые порошки, гранул, или вставок активного ингредиента в полимерные вещества, таких как имплантаты и микрочастицы). Как и в случае композиций, способы применения выбирают в соответствии с предполагаемыми целями и преобладающими условиями.

[0215] Кристаллические формы соединения формулы 1 можно вводить отдельно или в форме композиции. На практике соединения согласно настоящему изобретению обычно вводят в форме композиций, то есть в смеси с по меньшей мере одним приемлемым вспомогательным веществом. Относительное содержание и природу любого приемлемого вспомогательного вещества (вспомогательных веществ) определяют в зависимости от свойств выбранного соединения согласно настоящему изобретению, выбранного способа введения и стандартной практики, применяемой как в ветеринарной и фармацевтической областях.

[0216] В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены композиции, содержащие одну или более кристаллических форм соединения формулы 1 и по меньшей мере одно приемлемое вспомогательное вещество.

[0217] При проведении такого лечения и/или борьбы с вредителями кристаллическую форму соединения формулы 1 можно вводить в любой форме и любым способом, которые делают указанное соединение биодоступным. Кристаллические формы соединения формулы 1 можно вводить различными способами, в том числе перорально, в частности, с помощью таблеток и капсул. Кристаллические формы соединения формулы 1 можно вводить парентеральными способами, более конкретно путем ингаляции, подкожно,

внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, трансдермально, интраназально, ректально, вагинально, офтальмологически, местно, сублингвально и буккально, внутрибрюшинно, интраадипозально, интратекально и посредством локальной доставки, например, с помощью катетера или шприца.

[0218] Специалист в данной области техники может легко выбрать надлежащую форму и способ введения в зависимости от конкретных характеристик выбранной кристаллической формы (форм), нарушения или состояния, подлежащего лечению, стадии нарушения или состояния и других соответствующих обстоятельств. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту, например, в форме таблеток, в том числе жевательных таблеток, капсул, облаток, бумажных упаковок, леденцов, лепешек, эликсиров, болюсов, мазей, трансдермальных пластырей, аэрозолей, ингаляционных средств, суппозиториях, жидких лекарственных форм для перорального введения, растворов, инъекций и суспензий.

[0219] Термин «приемлемое вспомогательное вещество» относится к вспомогательным веществам, обычно применяемым при получении ветеринарных и фармацевтических композиций, при этом указанные вещества должны быть чистыми и нетоксичными в применяемых количествах. В общем случае они представляют собой твердое, полутвердое или жидкое вещество, которое в целом может служить в качестве носителя или среды для активного ингредиента. Некоторые примеры приемлемых вспомогательных веществ описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences и Handbook of Pharmaceutical Excipients и включают разбавители, несущие среды, носители, основы для мазей, связующие вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, подсластители, вкусоароматические добавки, гелевые основы, матрицы с замедленным высвобождением, стабилизирующие средства, консерванты, растворители, суспендирующие средства, буферы, эмульгаторы, красители, пропелленты, средства для нанесения покрытия и другие.

[0220] В одном из вариантов реализации композиция приготовлена с возможностью перорального введения, например, в виде таблетки или капсулы или жидкого состава, например, раствора или суспензии, подходящей для перорального введения. В одном из вариантов реализации композиция приготовлена с возможностью перорального введения, например, в виде жевательного состава, подходящего для перорального введения. В еще одном варианте реализации композиция представляет собой жидкий или полутвердый состав, например, раствор или суспензию или пасту, подходящую для парентерального введения.

[0221] В одном из вариантов реализации композиция приготовлена с

возможностью введения путем инъекции, например, в виде раствора или суспензии, подходящей для введения путем инъекции.

[0222] Конкретные композиции для применения у субъектов для лечения и/или борьбы с вредителями, предпочтительно эктопаразитами, включают растворы; инъекционные препараты; эмульсии, в том числе классические эмульсии, микроэмульсии и самоэмульгирующиеся композиции, которые представляют собой безводные органические, предпочтительно маслянистые, композиции, образующие эмульсии вместе с биологическими жидкостями после добавления в организм субъекта; суспензии (лекарственные формы для перорального введения); составы для полива; пищевые добавки; порошки; таблетки, в том числе шипучие таблетки; болюсы; капсулы, в том числе микрокапсулы; и жевательные лакомства. Особенно предпочтительными формами композиции являются таблетки, капсулы, пищевые добавки или жевательные лакомства.

[0223] Композиции согласно настоящему изобретению получают способом, хорошо известным в области ветеринарии и фармацевтики, и содержат по меньшей мере одну кристаллическую форму соединения формулы 1 в качестве активного ингредиента. Количество кристаллической формы (форм) соединения 1 формулы 1 можно меняться в зависимости от его конкретной формы и для удобства может составлять от 1% до примерно 50%, предпочтительно от примерно 10% до примерно 35%, более предпочтительно от примерно 15% до примерно 25% относительно массы стандартной дозированной формы. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно получают в виде стандартной дозированной формы, при этом каждая доза обычно содержит от примерно 0,5 мг до примерно 100 мг кристаллической формы (форм) согласно настоящему изобретению. Для изменения лечебной дозы можно принять одну или более стандартную дозированную форму (форм). Остальная часть может находиться в любой другой форме соединения формулы 1 (другие возможные кристаллические формы, аморфная форма и т. д.).

[0224] В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении также предложен способ лечения от вредителей, включающий: введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества кристаллической формы соединения формулы 1, при этом указанный способ необязательно дополнительно включает эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного активного соединения или сокристалла.

[0225] В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении также предложен способ борьбы с вредителями, включающий: введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества кристаллической формы соединения

формулы 1, при этом указанный способ необязательно дополнительно включает эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного активного соединения или сокристалла.

[0226] В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении также предложен способ лечения от вредителей или борьбы с ними, включающий: приведение окружающей среды субъекта в контакт с эффективным количеством кристаллической формы соединения формулы 1, при этом указанный способ необязательно дополнительно включает эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного активного соединения или сокристалла.

[0227] Таким образом, в настоящем изобретении предложено применение кристаллической формы согласно настоящему изобретению в качестве лекарственного препарата, в том числе для изготовления лекарственного препарата. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении описано получение лекарственного препарата, содержащего кристаллические формы соединения формулы 1, для лечения от вредителей. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении описано получение лекарственного препарата, содержащего кристаллическую форму соединения формулы 1, для борьбы с вредителями.

[0228] Термины «лечащий», «лечить», «подвергаемый лечению» или «лечение» включают, без ограничения, сдерживание, замедление, прекращение, уменьшение, ослабление, обращение вспять прогрессирования или тяжести существующего симптома или предотвращение нарушения, состояния или заболевания. Например, инфекцию, вызванную зрелыми сердечными гельминтами, можно лечить путем введения соединения согласно настоящему изобретению. Лечение можно применять или вводить терапевтически.

[0229] Термины «бороться», «борьба» или «борющийся» относятся, без ограничения, к уменьшению, снижению или смягчению риска появления симптома, нарушения, состояния или заболевания и защите животного от симптома, нарушения, состояния или заболевания. Борьба с вредителями может относиться к терапевтическому, профилактическому или превентивному введению. Например, личинка или незрелый вредитель могут быть бессимптомными, но с ними можно бороться путем воздействия на личинку или незрелого вредителя, что позволяет предотвратить прогрессирование инфекции в симптоматическую или изнуряющую инфекцию, вызванную зрелым вредителем.

[0230] Таким образом, применение кристаллических форм согласно настоящему изобретению при лечении и/или борьбе с вредителями, в частности, с эктопаразитами, относится к применению кристаллических форм согласно настоящему изобретению с

целью воздействия на различные формы вредителя на всем протяжении его жизненного цикла, независимо от того, проявляется ли у субъекта симптом, включая заболеваемость или смертность, и независимо от фазы (фаз) заражения.

[0231] В контексте настоящего документа термин «введение субъекту» включает, но не ограничивается ими, наружное, подкожное, внутримышечное введение, введение в слизистую, введение под слизистую, трансдермальное, пероральное или интраназальное введение. Введение может включать инъекцию или местное введение, например, введение путем полива или точечного нанесения. Способ полива или точечного нанесения является особенно предпочтительным для применения на сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы или свиньи, поскольку лечение всех таких животных перорально или посредством инъекции является сложной или трудоемкой задачей. Благодаря его простоте указанный способ также можно безусловно применять для всех других животных, в том числе отдельных домашних животных или питомцев, при этом он пользуется большой популярностью у владельцев животных, поскольку его часто можно проводить без присутствия специалиста-ветеринара.

[0232] Термины «субъект» и «пациент» относятся к людям и млекопитающим, не относящимся к человеку, и рыбам, позвоночным, описанным в настоящем документе, таким как собаки, кошки, мыши, крысы, морские свинки, кролики, хорьки, коровы, лошади, овцы, козы и свиньи. Конкретными субъектами являются домашние питомцы, относящиеся к млекопитающим, или животные-компаньоны, такие как собаки и кошки, а также мыши, морские свинки, хорьки и кролики.

[0233] Термин «эффективное количество» относится к количеству, которое обеспечивает субъекту требуемую пользу и включает введение как для лечения, так и для борьбы с вредителями. Количество будет меняться от одного субъекта к другому и будет зависеть от ряда факторов, включая общее физическое состояние субъекта и тяжесть основной причины состояния, подлежащего лечению, сопутствующие виды лечения и количество кристаллической формы соединения формулы 1, применяемое для поддержания требуемого ответа на благоприятном уровне.

[0234] Эффективное количество может быть легко определено лечащим диагностом, например, специалистом в данной области техники, путем применения известных методик и путем наблюдения результатов, полученных при аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества, дозы, лечащий диагност учитывает ряд факторов, в том числе, но не ограничиваясь ими: вид пациента; его размер, возраст и общее состояние здоровья; конкретное вовлеченное состояние, нарушение, инфекцию или заболевание; степень вовлечения или тяжесть состояния, нарушения или

заболевания, реакцию отдельного пациента; конкретную введенную кристаллическую форму; способ введения; характеристики биодоступности введенного препарата; выбранный режим дозирования; применение сопутствующего лекарственного препарата; и другие соответствующие обстоятельства. Предполагается, что эффективное количество согласно настоящему изобретению, лечебная доза, будет составлять от 0,5 мг до 100 мг. Конкретные количества могут быть определены специалистом в данной области техники. Хотя такие дозы основаны на субъекте с массой от примерно 1 кг до примерно 20 кг, диагностик сможет определить подходящую дозу для субъекта, масса которого выходит за пределы указанного диапазона. Предполагается, что эффективное количество согласно настоящему изобретению, лечебная доза, будет составлять от 0,1 мг до 10 мг/кг субъекта. Предполагается, что режим дозирования будет включать ежемесячное, ежеквартальное, полугодовое или ежегодное введение.

[0235] Кристаллические формы соединения формулы 1 можно объединять с одним или более другими активными соединениями, сокристаллами или средствами терапии для лечения одного или более нарушений, заболеваний или состояний, в том числе для лечения от вредителей, для борьбы с которыми такое лечение предназначено. Кристаллические формы соединения формулы 1 можно вводить одновременно, последовательно или отдельно в комбинации с одним или более соединениями, сокристаллами или средствами терапии для лечения от вредителей и других нарушений.

[0236] Таким образом, следует понимать, что композиции и способы согласно настоящему изобретению необязательно включают применение эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного активного соединения и/или сокристалла. Дополнительные активные соединения, применимые в настоящем изобретении, включают соединения, применяемые для лечения от блох, клещей, мух и москитов, и включают макроциклические лактоны, такие как милбемициноксим, имидаклоприд, спиносад, пирипроксифен, прементрин, S-метопрен, празиквантел и моксидектин. Дополнительные иллюстративные добавляемые активные соединения включают, но не ограничиваются ими, афоксоланер, брофланилид, флураланер, флюксаметамид, изоциклосолам, лотиланер, модофланер, никофлупрол, сароланер, тиголанер, альбендазол, камбендазол, фенбендазол, флубендазол, мебендазол, оксфендазол, парабендазол, тиабендазол, триклабендазол, амитраз, демидитраз, клорсулон, клозантел, оксиклоназид, рафоксанид, цифенотрин, дельтаметрин, флуметрин, перметрин, циромазин, дерквантел, диамфенетид, дицикланил, динотефуран, имидаклоприд, нитенпирам, тиаметоксам, абамектин, дорамектин, эмамектин, эприномектин, ивермектин, моксидектин, селамектин, милбемицина оксим, эмодепсид, эпсипрантел, фипронил, флуазурон, флугексафон, индоксакарб, левамизол,

люфенурон, метафлумизон, метопрен, монепантел, морантел, никлозамид, нитросканат, нитроксинил, новалурон, оксантел, празиквантел, пирантел, пирипрол, пирипроксифен, сисапронил, спиносад, спинеторам и трифлумезопиримили соли любого из перечисленных выше соединений.

[0237] Активность соединений согласно настоящему изобретению можно определить с помощью различных способов, включая способы *in vitro* и *in vivo*.

[0238] При введении пациенту общая суточная доза кристаллической формы соединения формулы 1 может меняться в зависимости от способа введения, времени введения, типов других соединений, применяемых в комбинации, или возраста, пола, массы, статуса, медицинского анамнеза пациента и т. д. Соответственно, дозировка предложенного соединения может быть определена в диапазоне, в котором требуемый терапевтический эффект достигается, не вызывая вредных или серьезных нежелательных эффектов.

[0239] Фармацевтическая композиция может находиться в лекарственной форме для перорального или парентерального введения.

[0240] Для лекарственных форм для перорального введения применяемый носитель может включать подсластители, связующие вещества, растворители, солубилизирующие агенты, смачивающие средства, эмульгирующие средства, изотонические средства, адсорбенты, разрыхлители, антиоксиданты, антисептики, смазывающие вещества, наполнители, вкусоароматические добавки, средства для нанесения покрытия и т. д. Например, носитель может включать лактозу, гидрофосфат кальция, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния, высокодисперсный диоксид кремния, стеарат магния, тальк, агар, воду, этанол, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, хлорид натрия, хлорид кальция, апельсиновую эссенцию, клубничную эссенцию, ванильную эссенцию, Опадрай белый и т. д.

[0241] Примеры доступных носителей для инъекций включают дистиллированную воду, солевой раствор, растворы глюкозы, растворы псевдоглюкозы, спирты, простые гликолевые эфиры (например, полиэтиленгликоль 400), масла, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, глицериды, поверхностно-активные вещества, суспендирующие средства, эмульгирующие средства и т. д.

[0242] Приведенное выше описание фармацевтической композиции согласно одному из аспектов настоящего изобретения можно само по себе применять к деталям способа лечения от вредителей и/или борьбы с ними.

[0243] Доза, применяемая в способе лечения от вредителей и/или борьбы с ними, может представлять собой количество, эффективное для такого лечения и/или борьбы с вредителями. Приведенное выше описание дозы фармацевтической композиции можно

само по себе применять к способу лечения от вредителей и/или борьбы с ними.

[0244] Описание, касающееся медицинского применения и фармацевтических композиций соединения формулы 1, описанного в US'365 и WO'188, можно применять к применению и композициям кристаллических форм соединения формулы 1 согласно настоящему изобретению.

[0245] В одном из аспектов в любом из описанных выше вариантов реализации кристаллическая форма(ы) соединения формулы 1 может:

(a) быть выбрана из группы, состоящей из кристаллических форм А, В и С соединения формулы 1;

(b) представлять собой кристаллическую форму А соединения формулы 1;

(c) представлять собой кристаллическую форму В соединения формулы 1;

(d) представлять собой кристаллическую форму С соединения формулы 1;

(e) представлять собой кристаллические формы А и В соединения формулы 1;

(f) представлять собой кристаллические формы А и С соединения формулы 1;

(g) представлять собой кристаллические формы В и С соединения формулы 1;

(h) представлять собой кристаллические формы А, В и С соединения формулы 1.

Далее настоящее изобретение будет более подробно описано со ссылкой на приведенные ниже примеры. Однако такие примеры предназначены только для иллюстративных целей, и подразумевается, что настоящее изобретение не ограничено указанными примерами.

Аппаратура для анализа и способ измерения

[0246] 1. Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD)

[0247] Анализ образцов с помощью порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) проводили в диапазоне от $1,500^\circ 2\theta$ до $50,480^\circ 2\theta$ с применением дифрактометра STOE Stadi P с анализатором MYTHEN1K или анализатора D8 Advance (Bruker ASX, Германия). В случае STOE Stadi P с детектором Mythen1K образцы (от примерно 10 мг до примерно 20 мг порошка) измеряли между двумя листами ацетатной фольги или фольги Kapton. При применении анализатора D8 Advance образцы измеряли в кремниевых монокристаллических держателях для образцов глубиной 0,5 мм.

[0248] При приготовлении образцов не применяли никакой специальной обработки, кроме приложения небольшого давления для распределения порошка поверх облучаемой площади поверхности. Все измерения проводили в атмосфере окружающего воздуха, при этом во время измерения каждый образец подвергали вращению.

[0249] Измерение проводили следующим образом:

Материал анода (K α): Cu-K α (1,540598 Å), анализатор D8 Advance или Cu-K α 1 (1,540598 Å), дифрактометр STOE Stadi P с анализатором MYTHEN1K

Диапазон сканирования: от 1,5° до 50,5°

Настройки генератора: 40 мА, 40,0 кВ

Скорость сканирования: 12 сек/шаг

Температура: Комнатная температура

Размер шага: 0,02° 2 θ

[0250] 2. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

[0251] Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проводили при исследовании образца, герметично закрытого в закрытом золотом или алюминиевом тигле, в условиях окружающей среды с применением Q2000 (TA Instruments) в диапазоне температур от -50 °С до 250 °С при скорости нагрева 10 °С/мин. Под точкой плавления подразумевали максимум пика.

[0252] 3. Термогравиметрический анализ (TG-FTIR)

[0253] Термогравиметрический анализ (TG-FTIR) проводили в алюминиевых тиглях для образцов с крошечным отверстием в атмосфере N₂ с применением термомикровесов Netzsch TG 209, соединенных со спектрометром Bruker FT-IR Vector 22 в диапазоне температур от 20 °С до 360 °С при скорости нагрева 10 °С/мин.

[0254] 4. Динамическая сорбция паров (ДСП)

[0255] Изотермы сорбции получали с применением SPS11-100n Sorptions Prüfsystem от компании ProUmid (ранее Projekt Messtechnik). Примерно от 5 мг до примерно 20 мг образца помещали в алюминиевый тигель для образцов поверх микровесов и оставляли для уравнивания при 50% относительной влажности (ОВ) перед началом следующей применяемой программы измерения. Использовали скорости изменения влажности, составляющие 5% в час. Применяемую программу измерения можно описать следующим образом:

(1) 2 часа при 50% ОВ

(2) 50 → 0% ОВ (5%/час); 5 часов при 0% ОВ

(3) 0 → 95% ОВ (5%/час); 5 часов при 95% ОВ

(4) 95 → 0% ОВ (5%/час); 5 часов при 0% ОВ

(5) 0 → 95% ОВ (5%/час); 5 часов при 95% ОВ

(6) 95 → 50% ОВ (5%/час); 2 часа при 50% ОВ.

[0256] Образец извлекали после завершения изотермы и повторно анализировали с помощью XRPD.

[0257] 4. Классификация гигроскопичности

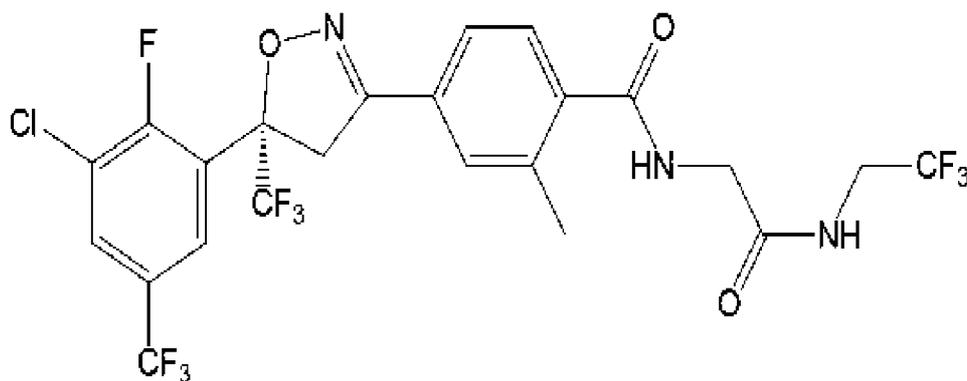
[0258] Гигроскопичность классифицировали на основе прироста массы при 85% относительной влажности (ОВ) относительно начальной массы следующим образом: растворяющая (адсорбируется достаточное количество воды для образования жидкости), очень гигроскопичная (увеличение массы $\geq 15\%$), гигроскопичная (увеличение массы $< 15\%$, но $\geq 2\%$), слегка гигроскопичная (увеличение массы $< 2\%$, но $\geq 0,2\%$) или негигроскопичная (увеличение массы $< 0,2\%$).

[0259] 5. Анализ ^1H ЯМР

[0260] Анализ ^1H ЯМР проводили с помощью спектрометра Bruker DPX300. Спектры ^1H ЯМР регистрировали с применением частоты протонного резонанса 300,13 МГц, импульса возбуждения 30° , времени ожидания восстановления 1 сек, накопления 16 сканов и дейтерированного ДМСО в качестве растворителя. Химические сдвиги указаны относительно тетраметилсилана при 0 ppm. Пик при 2,5 ppm соответствует пику растворителя для ДМСО.

[0261] Неограничивающие варианты реализации настоящего изобретения изложены ниже:

Вариант реализации 1. Кристаллическая форма соединения формулы 1,



(1),

характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей пики при значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих $18,1^\circ$, $19,5^\circ$ и $22,3^\circ$.

[0262] Вариант реализации 2. Кристаллическая форма согласно варианту реализации 1, отличающаяся тем, что XRPD-дифрактограмма дополнительно содержит пики при одном или более значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из группы, состоящей из $3,5^\circ$, $7,1^\circ$, $8,9^\circ$, $9,1^\circ$, $9,6^\circ$, $10,7^\circ$, $12,6^\circ$, $14,0^\circ$, $16,9^\circ$, $18,4^\circ$, $18,9^\circ$, $20,1^\circ$, $21,0^\circ$, $22,0^\circ$ и $22,7^\circ$.

[0263] Вариант реализации 3. Кристаллическая форма согласно варианту реализации 1, отличающаяся тем, что XRPD-дифрактограмма дополнительно содержит пики при двух или более значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из группы, состоящей из $3,5^\circ$, $7,1^\circ$, $8,9^\circ$, $9,1^\circ$, $9,6^\circ$, $10,7^\circ$, $12,6^\circ$, $14,0^\circ$, $16,9^\circ$, $18,4^\circ$, $18,9^\circ$, $20,1^\circ$, $21,0^\circ$, $22,0^\circ$ и $22,7^\circ$.

[0264] Вариант реализации 4. Кристаллическая форма согласно варианту

реализации 1, отличающаяся тем, что XRPD-дифрактограмма дополнительно содержит пики при трех или более значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из группы, состоящей из $3,5^\circ$, $7,1^\circ$, $8,9^\circ$, $9,1^\circ$, $9,6^\circ$, $10,7^\circ$, $12,6^\circ$, $14,0^\circ$, $16,9^\circ$, $18,4^\circ$, $18,9^\circ$, $20,1^\circ$, $21,0^\circ$, $22,0^\circ$ и $22,7^\circ$.

[0265] Вариант реализации 5. Кристаллическая форма согласно варианту реализации 1, отличающаяся тем, что XRPD-дифрактограмма дополнительно содержит пики при четырех или более значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из группы, состоящей из $3,5^\circ$, $7,1^\circ$, $8,9^\circ$, $9,1^\circ$, $9,6^\circ$, $10,7^\circ$, $12,6^\circ$, $14,0^\circ$, $16,9^\circ$, $18,4^\circ$, $18,9^\circ$, $20,1^\circ$, $21,0^\circ$, $22,0^\circ$ и $22,7^\circ$.

[0266] Вариант реализации 6. Кристаллическая форма согласно варианту реализации 1, отличающаяся тем, что XRPD-дифрактограмма дополнительно содержит пики при пяти или более значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из группы, состоящей из $3,5^\circ$, $7,1^\circ$, $8,9^\circ$, $9,1^\circ$, $9,6^\circ$, $10,7^\circ$, $12,6^\circ$, $14,0^\circ$, $16,9^\circ$, $18,4^\circ$, $18,9^\circ$, $20,1^\circ$, $21,0^\circ$, $22,0^\circ$ и $22,7^\circ$.

[0267] Вариант реализации 7. Кристаллическая форма согласно варианту реализации 1, отличающаяся тем, что XRPD-дифрактограмма дополнительно содержит пики при шести или более значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из группы, состоящей из $3,5^\circ$, $7,1^\circ$, $8,9^\circ$, $9,1^\circ$, $9,6^\circ$, $10,7^\circ$, $12,6^\circ$, $14,0^\circ$, $16,9^\circ$, $18,4^\circ$, $18,9^\circ$, $20,1^\circ$, $21,0^\circ$, $22,0^\circ$ и $22,7^\circ$.

[0268] Вариант реализации 8. Кристаллическая форма согласно варианту реализации 1, отличающаяся тем, что относительная интенсивностью (I/I_0) указанных пиков составляет примерно 10% или более.

[0269] Вариант реализации 9. Кристаллическая форма согласно варианту реализации 1, отличающаяся тем, что указанные пики измеряют с помощью XRPD с применением длины волны рентгеновского излучения, составляющей $1,5406 \text{ \AA}$.

[0270] Вариант реализации 10. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов реализации 1-9, отличающаяся тем, что каждое значение 2θ пиков характеризуется отклонением угла $\pm 0,1^\circ$.

[0271] Вариант реализации 11. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов реализации 1-9, имеющая экзотермический пик ДСК при температуре примерно $135,5 \pm 4 \text{ }^\circ\text{C}$.

[0272] Вариант реализации 12. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов реализации 1-9, отличающаяся тем, что потеря массы кристаллической формы при термогравиметрическом анализе (TG-FTIR) составляет 0,4% или менее при температуре до примерно $180 \text{ }^\circ\text{C}$.

[0273] Вариант реализации 13. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов реализации 1-9, отличающаяся тем, что кристаллическая форма является по существу чистой.

[0274] Вариант реализации 14. Кристаллическая форма согласно варианту

реализации 1, отличающаяся тем, что кристаллическая форма имеет чистоту по меньшей мере 95%.

[0275] Вариант реализации 15. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму согласно любому из вариантов реализации 1-14 в качестве активного ингредиента и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0276] Вариант реализации 16. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 15, отличающаяся тем, что кристаллическая форма составляет 80% или более от общего количества соединения формулы 1, содержащегося в фармацевтической композиции.

[0277] Вариант реализации 17. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 15, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция предназначена для лечения от вредителей у животных, необязательно кошек и/или собак.

[0278] Вариант реализации 18. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 15, отличающаяся тем, что указанные вредители включают клещей и/или блох.

[0279] Вариант реализации 19. Способ получения кристаллической формы согласно любому из вариантов реализации 1-14, включающий стадии:

[0280] растворения, необязательно при перемешивании и/или нагревании, соединения формулы 1 в одном или более компонентах А, при этом соединение формулы 1, растворенное на стадии растворения, представляет собой аморфную форму, одну или более кристаллических форм или их комбинацию, и при этом компонент А представляет собой органический растворитель, подходящий для растворения соединения формулы 1, предпочтительно один или более растворитель, выбранный из C₁-C₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизол, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, циклогексана, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, гептана, н-гептана, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина; более предпочтительно один или более растворитель, выбранный из C₁-C₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизол, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина; и

[0281] необязательно, добавления одного или более компонентов В, при этом компонент В представляет собой антирастворитель, который снижает растворимость

полученной смеси, при этом компонент В содержит одно или более соединений, выбранных из воды и алканов, представляющих собой циклические или ациклические C_5 - C_{12} углеводороды (например, циклогексан, гексан, гептан, н-гептан, октан, нонан и декан), предпочтительно одно или более соединений, выбранных из воды и гептана.

[0282] Вариант реализации 20. Способ получения кристаллической формы согласно любому из вариантов реализации 1-14, включающий стадии:

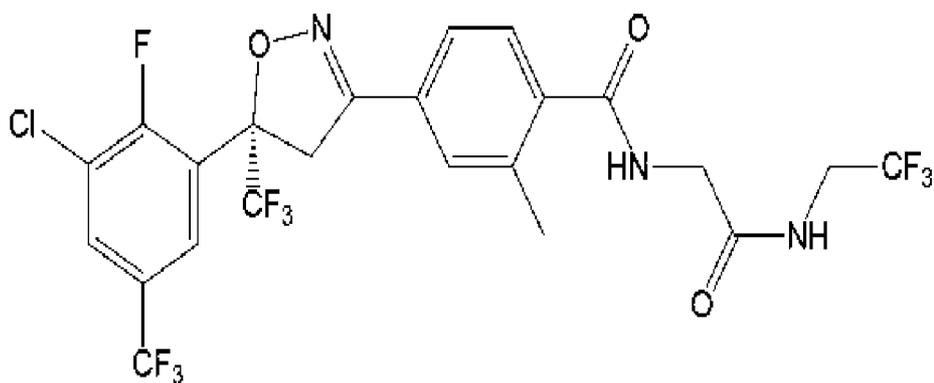
[0283] растворения, необязательно при перемешивании и/или нагревании, соединения формулы 1 в одном или более компонентах А, при этом соединение формулы 1, растворенное на стадии растворения, представляет собой аморфную форму, одну или более кристаллических форм, их комбинацию, и при этом компонент А представляет собой органический растворитель, подходящий для растворения соединения формулы 1, предпочтительно один или более растворитель, выбранный из C_1 - C_4 спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизол, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, циклогексана, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, гептана, н-гептана, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина; более предпочтительно один или более растворитель, выбранный из C_1 - C_4 спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизол, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина; и

[0284] добавления одного или более компонентов В, при этом компонент В представляет собой антирастворитель, который снижает растворимость полученной смеси, компонент В содержит одно или более соединений, выбранных из воды и алканов, представляющих собой циклические или ациклические C_5 - C_{12} углеводороды (например, циклогексан, гексан, гептан, н-гептан, октан, нонан и декан), предпочтительно одно или более соединений, выбранных из воды и гептана;

[0285] фильтрации, промывания и сушки полученного твердого вещества.

[0286] Вариант реализации 21. Кристаллическая форма соединения формулы 1, полученная способом согласно варианту реализации 19 или 20.

[0287] Вариант реализации 22. Кристаллическая форма соединения формулы 1,



(1),

характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей пики при значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих $4,6^\circ$, $20,5^\circ$ и $21,7^\circ$.

[0288] Вариант реализации 23. Кристаллическая форма согласно варианту реализации 22, отличающаяся тем, что XRPD-дифрактограмма дополнительно содержит пики при одном или более значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из группы, состоящей из $7,6^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $18,0^\circ$, $18,4^\circ$ и $20,0^\circ$.

[0289] Вариант реализации 24. Кристаллическая форма согласно варианту реализации 22, отличающаяся тем, что XRPD-дифрактограмма дополнительно содержит пики при двух или более значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из группы, состоящей из $7,6^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $18,0^\circ$, $18,4^\circ$ и $20,0^\circ$.

[0290] Вариант реализации 25. Кристаллическая форма согласно варианту реализации 22, отличающаяся тем, что XRPD-дифрактограмма дополнительно содержит пики при трех или более значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из группы, состоящей из $7,6^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $18,0^\circ$, $18,4^\circ$ и $20,0^\circ$.

[0291] Вариант реализации 26. Кристаллическая форма согласно варианту реализации 22, отличающаяся тем, что XRPD-дифрактограмма дополнительно содержит пики при четырех или более значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из группы, состоящей из $7,6^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $18,0^\circ$, $18,4^\circ$ и $20,0^\circ$.

[0292] Вариант реализации 27. Кристаллическая форма согласно варианту реализации 22, отличающаяся тем, что XRPD-дифрактограмма дополнительно содержит пики при пяти или более значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из группы, состоящей из $7,6^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $18,0^\circ$, $18,4^\circ$ и $20,0^\circ$.

[0293] Вариант реализации 28. Кристаллическая форма согласно варианту реализации 22, отличающаяся тем, что XRPD-дифрактограмма дополнительно содержит пики при значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих $7,6^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $18,0^\circ$, $18,4^\circ$ и $20,0^\circ$.

[0294] Вариант реализации 29. Кристаллическая форма согласно варианту реализации 22, отличающаяся тем, что указанные пики характеризуются относительной

интенсивностью (I/I_0), составляющей примерно 10% или более.

[0295] Вариант реализации 30. Кристаллическая форма согласно варианту реализации 22, отличающаяся тем, что указанные пики измеряют с помощью XRPD с применением длины волны рентгеновского излучения, составляющей 1,5406 Å.

[0296] Вариант реализации 31. Кристаллическая форма по любому из вариантов реализации 22-30, отличающаяся тем, что каждое значение 2θ пиков характеризуется отклонением угла $\pm 0,1^\circ$.

[0297] Вариант реализации 32. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов реализации 22-30, имеющая экзотермический пик ДСК при температуре примерно $142,8 \pm 4^\circ\text{C}$.

[0298] Вариант реализации 33. Кристаллическая форма согласно любому из вариантов реализации 22-30, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма является по существу чистой.

[0299] Вариант реализации 34. Кристаллическая форма согласно варианту реализации 22, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма имеет чистоту по меньшей мере 95%.

[0300] Вариант реализации 35. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму согласно любому из вариантов реализации 22-34 в качестве активного ингредиента и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0301] Вариант реализации 36. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 15 или 35, отличающаяся тем, что кристаллическая форма составляет 80% или более от общего количества соединения формулы 1, содержащегося в фармацевтической композиции.

[0302] Вариант реализации 37. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 15 или 35, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция предназначена для лечения от вредителей у животных, необязательно кошек и/или собак.

[0303] Вариант реализации 38. Фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 15 или 35, отличающаяся тем, что указанные вредители включают клещей и/или блох.

[0304] Вариант реализации 39. Способ получения кристаллической формы согласно любому из вариантов реализации 22-34, включающий стадии:

[0305] растворения, необязательно при перемешивании и/или нагревании, соединения формулы 1 в одном или более компонентах А, при этом соединение формулы

1, растворенное на стадии растворения, представляет собой аморфную форму, одну или более кристаллических форм или их комбинацию, и при этом компонент А представляет собой органический растворитель, подходящий для растворения соединения формулы 1, предпочтительно один или более растворитель, выбранный из C₁-C₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, циклогексана, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, гептана, н-гептана, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина; более предпочтительно один или более растворитель, выбранный из C₁-C₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина;

[0306] добавления одного или более компонентов В, при этом компонент В представляет собой антирастворитель, который снижает растворимость полученной смеси, при этом компонент В содержит одно или более соединений, выбранных из воды и алканов, представляющих собой циклические или ациклические C₅-C₁₂ углеводороды (например, циклогексан, гексан, гептан, н-гептан, октан, нонан и декан), предпочтительно одно или более соединений, выбранных из воды и гептана;

[0307] выпаривания одного или более компонентов А и одного или более компонентов В; и

[0308] фильтрации полученного твердого вещества.

[0309] Вариант реализации 40. Способ получения кристаллической формы согласно любому из вариантов реализации 22-34, включающий стадии:

[0310] растворения соединения формулы 1 в одном или более компонентах А, при этом соединение формулы 1, растворенное на стадии растворения, представляет собой аморфную форму, одну или более кристаллических форм или их комбинацию, и при этом компонент А представляет собой органический растворитель, подходящий для растворения соединения формулы 1, предпочтительно один или более растворитель, выбранный из C₁-C₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, циклогексана, ДМСО, этанола, этилацетата, гептана, н-гептана, изопропилацетата, этиллактата, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина; более предпочтительно один или более растворитель, выбранный из C₁-C₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензилового спирта, бутиронитрила,

хлороформа, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина;

[0311] добавления одного или более компонентов В, при этом компонент В содержит одно или более соединений, выбранных из воды и алканов, представляющих собой циклические или ациклические C₅-C₁₂ углеводороды (например, циклогексан, гексан, гептан, н-гептан, октан, нонан и декан), предпочтительно одно или более соединений, выбранных из воды и гептана;

[0312] перемешивания раствора, полученного на стадии растворения;

[0313] выпаривания из указанного раствора одного или более компонентов А и одного или более компонентов В;

[0314] добавления одного или более дополнительных компонентов В;

[0315] выпаривания одного или более компонентов А и одного или более компонентов В из раствора, содержащего один или более дополнительных компонентов В.

[0316] Вариант реализации 41. Кристаллическая форма соединения формулы 1, полученная способом согласно варианту реализации 39 или 40.

ПРИМЕРЫ

Препаративный пример: Получение соединения формулы 1

[0317] Соединение формулы 1, 2-метил-N-[2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]-4-[(5S)-5-[3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил]-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]бензамид, получали согласно способу, описанному ниже.

[0318] Смесь метил-4-бром-2-метилбензоата (10,0 г, 42,3 ммоль), N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина (3,96 мл, 26,3 ммоль), ацетата палладия (II) (0,5 г, 2,12 ммоль), бутилди-1-адамантилфосфина (2 г, 5,29 ммоль) и толуола (65 мл) загружали в сосуд высокого давления. Реакционную смесь подвергали давлению с помощью СО-газа (~414 кПа) и нагревали до 85 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали через Celite® (целит), промывая толуолом, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% этилацетата в циклогексане) с получением метил-4-формил-2-метилбензоата. ЖХ-МС (способ А) R_t = 0,95 мин (без ионизации).

[0319] Смесь метил-4-формил-2-метилбензоата (2,05 г, 11,2 ммоль) в MeOH (65 мл)

и NaOH в воде (2 М, 65 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь подкисляли концентрированной HCl до pH ~1. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, отделяли органическую фазу и промывали водную фазу этилацетатом. Затем органические фазы объединяли, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 4-формил-2-метилбензойной кислоты. ЖХ-МС (способ В) R_t = 0,71 мин, масса/заряд = 163,0 [M-H]-.

[0320] При комнатной температуре к суспензии 4-формил-2-метилбензойной кислоты (1,8 г, 10,4 ммоль) и оксалилхлорида (995 мкл, 11,5 ммоль) в ДХМ (дихлорметан) (35 мл) добавляли ДМФА (25 мкл) в атмосфере N₂. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного хлорангидрида. Раствор 2-амино-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамида HCl (2,25 г, 11,5 ммоль) и NEt₃ (3,2 мл, 23 ммоль) в ДХМ (35 мл) добавляли к неочищенному хлорангидриду при 0 °С, затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли смесью ДХМ/вода, собирали органическую фазу и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% MeOH в ДХМ) с получением 4-формил-2-метил-N-[2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]бензамида. ЖХ-МС (способ А) R_t = 0,69 мин, масса/заряд = 303,0 [M+H]+.

[0321] К 4-формил-2-метил-N-[2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]бензамиду (1,00 г, 3,14 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли раствор NH₂OH (32,6 М в воде, 385 мкл, 6,28 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 4-[(E и Z)-гидроксииминометил]-2-метил-N-[2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]бензамида. ЖХ-МС (способ В) R_t = 0,68 мин и 0,70 мин, масса/заряд = 318,0 [M+H]+.

[0322] В раствор 4-[(E и Z)-гидроксииминометил]-2-метил-N-[2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]бензамида (1,08 г, 3,16 ммоль) в ДМФА (3,34 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (548 мг, 4,10 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 40 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли 1-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)-3-[1-(трифторметил)винил]бензол (1,03 г, 3,15 ммоль) с последующим добавлением NEt₃ (484 мкл, 3,47 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом и солевым раствором. Органическую фазу отделяли и промывали дополнительным количеством солевого раствора, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной

хроматографии на силикагеле (от 0 до 60% этилацетата в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения и его R-энантиомера. ЖХ-МС (способ А) $R_t = 1,38$ мин, масса/заряд = 608,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,04 (dd, J = 2, 6 Гц, 1 H), 7,81 (dd, J = 2, 6 Гц, 1 H), 7,47-7,56 (m, 3 H), 6,90 (br s, 1 H), 6,71 (br s, 1 H), 4,18-4,23 (m, 3 H), 3,84-4,00 (m, 3 H), 2,48 (s, 3 H).

[0323] Два энантиомера разделяли с помощью SFC (сверхкритическая флюидная хроматография) на Chiralpak® AS-H с колонкой размерами 250 мм×30 мм (5 мкм), расход 152 мл/мин, и с применением подвижной фазы на основе CO₂ с 10% MeOH, содержащего 0,2% N,N-диметилэтиламина в качестве добавки, с получением соединения формулы 1 (2-метил-N-[2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]-4-[(5S)-5-[3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил]-5-(трифторметил)-4H-изоксазол-3-ил]бензамид) и его R-энантиомера, 2-метил-N-[2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]-4-[(5R)-5-[3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)фенил]-5-(трифторметил)-4H-изоксазол-3-ил]бензамида.

Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

Пример 1: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0324] При комнатной температуре добавляли 15 мл смеси этанол/вода 2:1 к 5,0327 г соединения формулы 1 после отделения от его R-энантиомера, полученного в препаративном примере (см. выше). Вокруг магнитного стержня образовалась оранжевая паста. После перемешивания в течение 5 минут образовалась суспензия, при этом липкое вещество вокруг магнитного стержня стало твердым. Для разрушения агломератов использовали шпатель и добавляли 15 мл смеси растворителей. После перемешивания в течение двух часов наблюдали густую суспензию и добавляли 10 мл системы растворителей. Агломератов больше не наблюдалось. После перемешивания в течение одной ночи при комнатной температуре суспензию фильтровали через фриттованное стекло (пористость 4). Влажный осадок был белым, а маточный раствор был слегка оранжевого цвета. Маточный раствор применяли для промывания реактора. Для промывания осадка использовали 10 мл смеси этанол/вода 2:1. Фильтрационный осадок высушивали на фильтре в течение 10 минут с помощью приложенного вакуума и затем переносили (8,141 г) в приемник для дальнейшего высушивания под вакуумом (<5 мбар) при комнатной температуре. После высушивания в течение ночи извлекали 4,4091 г вещества и направляли на анализ методом XRPD (см. фиг. 46, 47, 53, 64, 75, 76). Выход: 88%.

[0325] В настоящем документе кристаллическую форму А, полученную в примере 1, называют образцом 42. Изображения, полученные методом световой микроскопии при

исследовании образца 42, приведены на фиг. 45.

Пример 2: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0326] 200 мкл смеси этанол/вода 2:1 добавляли к 90,2 мг аморфной формы соединения формулы 1. При перемешивании при комнатной температуре получали раствор. Через 5 минут наблюдалось осаждение и перемешивание было уже невозможно. Добавляли дополнительно 600 мкл смеси растворителей и проводили дальнейшее перемешивание при комнатной температуре. После перемешивания в течение трех дней полученную бесцветную суспензию фильтровали с применением центробежного фильтра (ПВДФ (поливинилиденфторид), 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин). Флакон промывали маточным раствором. Извлеченный порошок направляли на анализ методом XRPD. В настоящем документе кристаллическую форму А, полученную в примере 2, называют образцом 2 (см. фиг. 13 и 70).

Пример 2а: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0327] Остальную часть образца 2, полученного в примере 2, высушивали в течение ночи при комнатной температуре, 5 мбар. В настоящем документе указанный высушенный образец называют образцом 2а. Не наблюдали никаких изменений в XRPD-дифрактограмме, соответствующей кристаллической форме А соединения формулы 1 (см. фиг. 18 и 29). Термогравиметрический анализ (TG-FTIR) показал потерю 0,13% воды при температуре от 25 до 180 °С (см. фиг. 10). Анализ ДСК указывал на точку плавления при 135,5 °С, начало плавления при 132,7 °С с энтальпией слияния при 65,6 Дж/г (см. фиг. 15). Анализ ДСП показал 0,5% абсорбцию воды при 95% относительной влажности в течение пяти часов (см. фиг. 16 и 17). XRPD-дифрактограмма после ДСП также соответствовала кристаллической форме А соединения формулы 1 (см. фиг. 18).

Пример 3: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0328] К 80,1 мг аморфной формы соединения формулы 1 добавляли 200 мкл смеси 2-пропанол/вода 3:1. При перемешивании при комнатной температуре получали раствор. Через 10 минут наблюдали осаждение. Добавляли дополнительно 400 мкл смеси растворителей и проводили дальнейшее перемешивание при комнатной температуре. После перемешивания в течение трех дней бесцветную суспензию фильтровали с применением центробежного фильтра (ПВДФ, 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин). Флакон промывали маточным раствором. Извлеченный порошок направляли на анализ методом XRPD (см. фиг. 7 и 14). В настоящем документе кристаллическую форму А, полученную в примере 3, называют образцом 3.

Пример 4: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0329] К 80,4 мг аморфной формы соединения формулы 1 добавляли 200 мкл смеси этилацетат/гептан 1:1. При перемешивании при комнатной температуре получали раствор. Через три дня все еще наблюдали раствор. Медленно добавляли 500 мкл гептана, после чего образовался мутный раствор с некоторым количеством липкого вещества. Через 10 минут начала формироваться суспензия. После перемешивания в течение 5 часов при комнатной температуре суспензию фильтровали с применением центробежного фильтра (ПВДФ, 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин). Флакон промывали маточным раствором. Извлеченный порошок направляли на анализ методом XRPD (см. фиг. 7 и 14). В настоящем документе кристаллическую форму А, полученную в примере 4, называют образцом 4.

Пример 5: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0330] В 500 мкл ацетонитрила растворяли при комнатной температуре 78,5 мг аморфной формы соединения формулы 1. Добавляли по каплям 500 мкл воды при перемешивании. После добавления в растворе наблюдали некоторое количество «маслянистых капель». Добавляли дополнительно 1 мл воды (ацетонитрил к воде 1:3) и получали мутный раствор с некоторым количеством маслянистых капель. Дальнейшее перемешивание осуществляли при комнатной температуре. После перемешивания в течение трех дней получали бесцветную суспензию, которую фильтровали с применением центробежного фильтра (ПВДФ, 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин). Флакон промывали маточным раствором. Извлеченный порошок направляли на анализ методом XRPD (см. фиг. 7 и 14). В настоящем документе кристаллическую форму А, полученную в примере 5, называют образцом 5.

Пример 6: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0331] В 500 мкл 1-пропанола растворяли при комнатной температуре 91,1 мг аморфной формы соединения формулы 1. Добавляли по каплям 500 мкл воды при перемешивании. После добавления наблюдали мутный раствор. Добавляли дополнительно 1 мл воды (1-пропанол к воде 1:3), но никакого осаждения не наблюдалось. Дальнейшее перемешивание осуществляли при комнатной температуре. После перемешивания в течение трех дней получали бесцветную суспензию, которую фильтровали с применением центробежного фильтра (ПВДФ, 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин). Флакон промывали маточным раствором. Извлеченный порошок направляли на анализ методом XRPD (см. фиг. 7 и 14). В настоящем документе кристаллическую форму А, полученную в примере 6, называют образцом 6.

Пример 7: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0332] В 500 мкл МТБЭ при комнатной температуре растворяли 81,8 мг аморфной формы соединения формулы 1. При перемешивании добавляли по каплям 500 мкл гептана.

После добавления все еще получали раствор и добавляли дополнительно 500 мкл гептана; получали мутный раствор. Добавляли дополнительно 500 мкл гептана, после чего образовался раствор с липким веществом, который подвергали обработке вихревым способом и ультразвуком в течение 2 минут. Не наблюдали никаких изменений и проводили дальнейшее перемешивание при комнатной температуре. После перемешивания в течение трех дней получали бесцветную суспензию, которую фильтровали с применением центробежного фильтра (ПВДФ, 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин). Флакон промывали маточным раствором. Извлеченный порошок направляли на анализ методом XRPD (см. фиг. 7 и 14). В настоящем документе кристаллическую форму А, полученную в примере 7, называют образцом 7.

Пример 8: Получение кристаллической формы В соединения формулы 1

[0333] В 500 мкл МЭК при комнатной температуре растворяли 83,8 мг аморфной формы соединения формулы 1. При перемешивании добавляли по каплям 500 мкл гептана. Не наблюдали осаждение и добавляли дополнительно 1 мл гептана (соотношение МЭК и гептана 1:3). Все еще наблюдали раствор и осуществляли дальнейшее перемешивание при комнатной температуре. После перемешивания в течение трех дней не наблюдали никакого осаждения и открывали флакон для обеспечения выпаривания растворителя. Через один день испарялось 1/3 растворителя и наблюдалось осаждение. Полученную суспензию фильтровали с применением центробежного фильтра (ПВДФ, 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин). Флакон промывали маточным раствором. Извлеченный порошок направляли на анализ методом XRPD (см. фиг. 8). В настоящем документе кристаллическую форму В, полученную в примере 8, называют образцом 8.

Пример 9: Получение кристаллических форм А и В соединения формулы 1

[0334] В 500 мкл ТГФ растворяли при комнатной температуре 92,9 мг аморфной формы соединения формулы 1. Для обеспечения выпаривания растворителя при комнатной температуре открывали флакон. Через три дня получали маслянистый остаток. Дальнейшее выпаривание проводили в потоке азота при комнатной температуре. Через 4 дня образец все еще представлял собой маслянистый остаток. К указанному маслянистому остатку добавляли 400 мкл изобутилацетата. После перемешивания получали раствор при комнатной температуре. Медленно добавляли 1,2 мл гептана (3 раза по 400 мкл), но осаждение не наблюдалось. В раствор в качестве затравки вносили образцы 6 и 10; затравочные кристаллы не растворялись. После перемешивания в течение 30 минут получали суспензию, после чего фильтровали половину указанной суспензии (центробежный единичный фильтр, ПВДФ, 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин). Извлеченный порошок обозначали как образец 11а-1 и направляли на анализ методом XRPD (фольга

Каптон). Остальную часть суспензии дополнительно перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение трех дней проводили фильтрацию с применением центробежного фильтра (ПТФЭ (политетрафторэтилен), 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин). Извлеченный порошок обозначали как образец 11а-2 и направляли на анализ методом XRPD (фольга Каптон) (см. фиг. 7).

Пример 10: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0335] В 500 мкл ацетонитрила растворяли 81,8 мг аморфной формы соединения формулы 1 при комнатной температуре. Для обеспечения выпаривания растворителя при комнатной температуре открывали флакон. Через три дня получали маслянистый остаток. Дальнейшее выпаривание проводили в потоке азота при комнатной температуре. Через 4 дня образец все еще представлял собой маслянистый остаток. К указанному маслянистому остатку добавляли 400 мкл NMP. После перемешивания получали раствор при комнатной температуре. Медленно добавляли 800 мкл воды (2 раза по 400 мкл) и наблюдали осаждение. Вокруг мешалки образовался мутный раствор с липким веществом. После обработки вихревым способом можно было получить суспензию, после чего проводили фильтрацию с применением центробежного фильтра (ПТФЭ, 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин). Однако на фильтре присутствовало лишь небольшое количество липкого вещества. Смесь выделяли и дополнительно перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение трех дней получали суспензию. Фильтрацию осуществляли с применением центробежного фильтра (ПТФЭ, 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин). Извлеченный порошок обозначали как образец 12а и направляли на анализ методом XRPD (фольга Каптон) (см. фиг. 7).

Пример 11: Получение кристаллической формы А+В соединения формулы 1

[0336] 74,6 мг аморфной формы соединения формулы 1 суспендировали в 1 мл воды при 75 °С. После перемешивания в течение 5 минут вокруг стержня мешалки образовалось клейкое вещество. После перемешивания в течение одной ночи вокруг мешалки все еще наблюдали агломерат, который соскабливали с помощью шпателя. Дальнейшее перемешивание проводили в течение 5 часов при 75 °С, а затем суспензию фильтровали с применением центробежного фильтра (ПВДФ, 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин). Флакон промывали маточным раствором. Извлеченный порошок обозначали как образец 13 и направляли на анализ методом XRPD. XRPD-дифрактограмма соответствовала форме А с некоторым количеством небольших дополнительных пиков отражения ($17,2^\circ$, $19,2^\circ$ и $21,5^\circ$ 2θ), которые можно отнести к форме В. Остальную часть образца 13 высушивали в течение ночи при комнатной температуре и давлении 5 мбар. Такой высушенный остаток обозначали как образец 13а и направляли на анализ методом XRPD, который не показал

никаких изменений по сравнению с XRPD-дифрактограммой образца 13. Термогравиметрический анализ (TG-FTIR) показал потерю массы воды, составляющую 0,74%, при температуре от 25 до 170 °С (см. фиг. 12).

Пример 12: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0337] 83 мг аморфной формы соединения формулы 1 суспендировали в 0,5 мл смеси этанол/вода 1:1 при 75 °С. После перемешивания в течение 5 минут образовалась эмульсия с маслянистыми каплями. После перемешивания в течение ночи при 75 °С получали суспензию и осуществляли фильтрацию с применением центробежного фильтра (ПВДФ, 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин). Извлеченный порошок обозначали как образец 14 и направляли на анализ методом XRPD (см. фиг. 14).

Пример 13: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0338] 73,8 мг аморфной формы соединения формулы 1 суспендировали в 0,5 мл смеси метанол/вода 2:1 при 60 °С. После перемешивания в течение 10 минут наблюдали тонкодисперсную суспензию. После перемешивания в течение ночи при 60 °С образовалась суспензия, которую фильтровали с применением центробежного фильтра (ПВДФ, 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин). Извлеченный порошок обозначали как образец 15 и направляли на анализ методом XRPD (см. фиг. 14).

Пример 14: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0339] 39,8 мг образца 5 и 58,7 мг образца 6 суспендировали в 1 мл смеси этанол/вода 1:9 при комнатной температуре. После обработки вихревым способом и перемешивания в течение 10 минут осуществляли затравку путем внесения образца 10. Добавляли дополнительно 1 мл смеси растворителей и проводили дальнейшее перемешивание при комнатной температуре. После перемешивания в течение трех дней суспензию фильтровали с применением центробежного фильтра (ПВДФ, 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин). Флакон промывали маточным раствором. Извлеченный порошок обозначали как образец 17 и направляли на анализ методом XRPD (см. фиг. 14 и 70).

Пример 15: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0340] 85 мг аморфной формы соединения формулы 1 суспендировали в 200 мкл смеси ацетон/вода 1:2 при комнатной температуре. Клейкое вещество образовалось, но не растворялось полностью. После обработки вихревым способом получали мутный раствор. После перемешивания в течение двух часов образовалась очень густая суспензия, к которой добавляли 1 мл смеси ацетон/вода. После перемешивания в течение трех дней суспензию фильтровали с применением центробежного фильтра (ПВДФ, 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин). Флакон промывали маточным раствором. Извлеченный порошок обозначали как образец

18 и направляли на анализ методом XRPD, которая соответствовала кристаллической форме А (см. фиг. 14).

Пример 16: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0341] 87,4 мг аморфной формы соединения формулы 1 суспендировали в 200 мкл смеси метанол/вода 2:1 при комнатной температуре. Клейкое вещество образовалось, но не растворилось полностью. После перемешивания в течение двух часов образовалась очень густая суспензия, к которой добавляли 1 мл смеси метанол/вода. После перемешивания в течение трех дней суспензию фильтровали с применением центробежного фильтра (ПВДФ, 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин). Флакон промывали маточным раствором. Извлеченный порошок обозначали как образец 19 и направляли на анализ методом XRPD, которая соответствовала кристаллической форме А (см. фиг. 14).

Пример 17: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0342] 72 мг аморфной формы соединения формулы 1 суспендировали в 200 мкл смеси 2-пропанол/гептан 1:1 при комнатной температуре. Образовался мутный раствор с маслянистыми каплями. После перемешивания в течение двух часов образовалась очень густая суспензия, к которой добавляли 0,5 мл смеси 1-пропанол/вода. Получали раствор, который дополнительно перемешивали при комнатной температуре. Через три дня суспензия не образовалась и раствор дополнительно перемешивали при 5 °С. После перемешивания в течение трех дней образовалась суспензия при 5 °С; фильтрацию проводили с применением центробежного фильтра (ПТФЭ, 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин, 5 °С). Влажный фильтрационный осадок обозначали как образец 20 и направляли на анализ методом XRPD, которая соответствовала кристаллической форме А (см. фиг. 7 и 14).

Пример 18: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0343] 79 мг аморфной формы соединения формулы 1 суспендировали в 200 мкл смеси 1-пропанол/вода 1:1 при комнатной температуре. Образовался мутный раствор с маслянистыми каплями. После перемешивания в течение двух часов образовалась очень густая суспензия, к которой добавляли 1 мл смеси 1-пропанол/вода. После перемешивания в течение трех дней суспензию фильтровали с применением центробежного фильтра (ПВДФ, 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин). Флакон промывали маточным раствором. Извлеченный порошок обозначали как образец 21 и направляли на анализ методом XRPD, которая соответствовала кристаллической форме А (см. фиг. 14).

Пример 19: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0344] 41,8 мг образца 18 и 31,6 мг образца 19 (всего 73,4 мг, форма А) суспендировали в 0,6 мл смеси гептан/ацетон 9:1 при комнатной температуре. После перемешивания в течение 5 минут в суспензию вносили образец 10 (форма В) в качестве

затравки. После перемешивания в течение 5 дней при комнатной температуре суспензию фильтровали с применением центробежного фильтра (ПТФЭ, 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин). Флакон промывали маточным раствором. Извлеченный влажный порошок обозначали как образец 23 и направляли на анализ методом XRPD, которая соответствовала кристаллической форме А (см. фиг. 14).

Пример 20: Получение кристаллической формы В соединения формулы 1

[0345] В 500 мкл МТБЭ растворяли при комнатной температуре 97 мг аморфной формы соединения формулы 1. Открывали флакон для обеспечения выпаривания растворителя. Через 4 дня получали высушенный остаток, который выскребивали с помощью шпателя. Полученный порошок обозначали как образец 26 и направляли на анализ методом XRPD, которая соответствовала кристаллической форме В (см. фиг. 8).

Пример 21: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0346] К 101,2 мг аморфной формы соединения формулы 1 добавляли 500 мкл смеси метанол/вода 1:1. Образовалось липкое вещество и смесь нагревали до 60 °С. После перемешивания в течение 10 мин липкое вещество превращалось в твердое вещество белого цвета, после чего добавляли 200 мкл метанола. Не наблюдали никаких изменений. После обработки вихревым способом получали суспензию, которую дополнительно перемешивали при 60 °С. После перемешивания в течение 4 дней получали раствор с веществом на стеклянной стенке. Смесь подвергали обработке вихревым способом и получали суспензию. После дополнительного перемешивания в течение 5 часов суспензию фильтровали с применением центробежного фильтра (ПТФЭ, 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин). Флакон промывали маточным раствором. Извлеченный влажный порошок обозначали как образец 28 и направляли на анализ методом XRPD, которая соответствовала кристаллической форме А (см. фиг. 14).

Пример 22: Получение кристаллической формы В соединения формулы 1

[0347] К 99,4 мг аморфной формы соединения формулы 1 добавляли 500 мкл смеси ацетон/гептан 1:1 и нагревали смесь до 60 °С. Раствор получали при 60 °С. Затем нагревание прекращали и обеспечивали снижение температуры до комнатной температуры. При комнатной температуре все еще наблюдался раствор, который дополнительно перемешивали при 5 °С. После перемешивания в течение 4 дней при 5 °С не наблюдали никакого осаждения и помещали флакон в морозильную камеру (-26 °С) на ночь. Однако осаждение не происходило, добавляли 0,5 мл гептана и обеспечивали соотношения ацетон/гептан 1:3. Не наблюдали осаждения и осуществляли дальнейшее перемешивание при 5 °С. После перемешивания в течение 5 часов при 5 °С никаких изменений не наблюдалось. Поэтому в раствор вносили в качестве затравки образец 2 (форма А) и образец

10 (форма В). После перемешивания в течение ночи при 5 °С все еще наблюдался раствор. Медленно добавляли 0,5 мл гептана при комнатной температуре и обеспечивали соотношение ацетон/гептан 1:5. Не наблюдали никакого осаждения; открывали флакон для обеспечения выпаривания растворителя при перемешивании. Через 2 часа испарилось только небольшое количество, при этом получали суспензию. Фильтрацию осуществляли с применением центробежного фильтра (ПТФЭ, 0,22 мкм, 5 мин, 5000 об/мин). Флакон промывали маточным раствором. Извлеченный влажный порошок обозначали как образец 30 и направляли на анализ методом XRPD, которая соответствовала кристаллической форме В. Остальную часть образца 30 высушивали в течение двух дней под вакуумом (< 5 мбар) при комнатной температуре. Высушенный остаток обозначали как образец 30а. Анализ образца 30а методом ДСК показал пик плавления при 131 °С, начало плавления при 124,8 °С с энтальпией 58,2 Дж/г (см. фиг. 21).

Пример 22: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0348] 1 мл смеси этанол/вода 2:1 добавляли к 413,5 мг аморфной формы соединения формулы 1. После перемешивания в течение двух минут при комнатной температуре наблюдали раствор с клейким веществом. После перемешивания в течение 30 минут наблюдали очень густую суспензию, к которой добавляли 2 мл смеси растворителей. После перемешивания в течение трех дней при комнатной температуре суспензию фильтровали с применением центробежного фильтра (ПВДФ, 0,22 мкм, 5000 об/мин, 5 мин). Флакон промывали маточным раствором. Извлеченный порошок, обозначенный как образец 37, помещали во флакон и высушивали в течение ночи при комнатной температуре и вакууме с давлением 5 мбар, а затем направляли на анализ методом XRPD, которая соответствовала кристаллической форме А (см. фиг. 25-28).

Пример 23а: Эксперимент по измельчению

[0349] 75 мг образца 37 помещали в ступку и осуществляли измельчение с помощью пестика. Выполняли три одноминутные стадии измельчения, при этом между каждой стадией собирали порошок в середине ступки с помощью шпателя. В конце эксперимента порошок, обозначенный как образец 38, соскребали с помощью шпателя и направляли на анализ методом XRPD (см. фиг. 25 и 26), которая соответствовала форме А, но с более широкими и менее интенсивными пиками отражения, что свидетельствует о потере кристалличности. Повышение базовой линии предполагает аморфизацию.

Пример 23b: Эксперимент по размолу в шаровой мельнице

[0350] 75 мг образца 37 помещали в контейнер с двумя шариками для размола диаметром 3 мм. Проводили три стадии измельчения по 5 минут каждая с частотой 30 сек⁻¹. Порошок, который обозначали как образец 39, прилипал к краю контейнера и его

соскабливали с помощью шпателя и направляли на анализ методом XRPD, которая соответствовала кристаллической форме А, но с несколько уменьшенной интенсивностью пиков (см. фиг. 25 и 27).

Пример 23с: Эксперимент с применением ИК-пресса

[0351] Примерно 100 мг образца 37 помещали между двумя плунжерами (металлическими цилиндрами) в набор штампов ИК-пресса. Образец прессовали с помощью ИК-пресса в течение 5 минут с применением давления 15 бар. Извлеченный порошок, который обозначали как образец 40, соскребали с цилиндра с помощью шпателя и направляли на анализ методом XRPD (см. фиг. 25 и 38), которая соответствовала форме А, но с более широкими и менее интенсивными пиками, что свидетельствует о потере кристалличности. Повышение базовой линии предполагает аморфизацию.

Пример 24а: Получение кристаллических форм А и В соединения формулы 1

[0352] 1,1714 г аморфной формы соединения формулы 1 помещали в реактор объемом 25 мл с магнитной мешалкой в устройстве EasyMax 102. К порошку добавляли 15 мл смеси 2-пропанол/вода 1:1. На дне флакона образовалось клейкое вещество. В реактор помещали датчик мутности. Перемешивание начинали со скоростью 500 об/мин; однако клейкое вещество блокировало магнитный стержень. Для «разрушения» такого блока использовали шпатель. После перемешивания в течение 2 минут образовалась суспензия. Нагревание начинали при температуре до 60 °С со скоростью 1 К/минута. При 60 °С получали тонкодисперсную суспензию. Добавляли 2 мл смеси 2-пропанол/вода 1:1 и повышали температуру до 65 °С. Получали раствор при 65 °С и начинали охлаждение со скоростью 0,2 К/час до 5 °С. После перемешивания в течение ночи скорость охлаждения изменяли до 5 К/час. Полученную суспензию дополнительно перемешивали при 5 °С в течение 8 часов. Было обнаружено, что перемешивание прекращалось, поскольку магнитный стержень был заблокирован густой суспензией. Фильтрацию осуществляли через фильтр из фриттованного стекла (пористость 4). Реактор промывали с помощью 3 мл маточного раствора. Осадок высушивали на фильтре с помощью приложенного вакуума в течение примерно 30 минут. Извлекали 1,4266 г порошка белого цвета. Затем осуществляли дополнительную сушку под вакуумом (<5 мбар) при комнатной температуре. После высушивания в течение ночи извлекали 1,0196 г порошка. Выход: 87%

[0353] XRPD-дифрактограмма (см. фиг. 46, 47) соответствует форме А с небольшим количеством формы В (видна при 19,2° и 21,5° 2θ). При применении световой микроскопии наблюдали небольшие кристаллы; определить форму не удалось (см. фиг. 35). В настоящем документе кристаллические формы А и В, полученные в примере 24а, называют образцом 43.

Пример 24b: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0354] 1,1415 г аморфной формы соединения формулы 1 помещали в реактор объемом 25 мл с магнитной мешалкой в устройстве EasyMax 102. К порошку добавляли 18 мл смеси этилацетат/гептан 1:3. На дне флакона образовалось клейкое вещество. В реактор помещали датчик мутности. Перемешивание начинали со скоростью 500 об/мин; однако клейкое вещество блокировало магнитный стержень. Для «разрушения» такого блока использовали шпатель. После перемешивания в течение 2 минут образовалась суспензия. Нагревание начинали при температуре до 60 °С со скоростью 1 К/минута. При 60 °С получали суспензию и начинали охлаждение со скоростью 0,2 К/час до 5 °С. После перемешивания в течение ночи скорость охлаждения изменяли до 5 К/час. Полученную суспензию дополнительно перемешивали при 5 °С в течение 9 часов. Было обнаружено, что перемешивание прекращалось, поскольку магнитный стержень был заблокирован густой суспензией. Фильтрацию осуществляли через фильтр из фриттованного стекла (пористость 4). Реактор промывали с помощью 3 мл маточного раствора. Осадок высушивали на фильтре с помощью приложенного вакуума в течение примерно 30 минут. Извлекали 694,2 мг порошка белого цвета. Затем осуществляли дополнительную сушку под вакуумом (<5 мбар) при комнатной температуре. После высушивания в течение ночи извлекали 692,1 мг порошка. Выход: 61%

[0355] XRPD-дифрактограмма соответствовала форме А (см. фиг. 51). При применении световой микроскопии наблюдали небольшие кристаллы (в форме игл/стержней) (см. фиг. 36). В настоящем документе кристаллическую форму А, полученную в примере 24b, называют образцом 44.

Пример 24c: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0356] 1,0314 г аморфной формы соединения формулы 1 помещали в реактор объемом 25 мл с магнитной мешалкой в устройстве EasyMax 102. К порошку добавляли 9 мл 2-пропанола. Перемешивание начинали со скоростью 500 об/мин, при этом большая часть вещества растворялась; но образовалось некоторое количество клейкого вещества. Нагревание начинали при температуре до 60 °С со скоростью 1 К/минута. При 60 °С получали прозрачный раствор, при этом липкое вещество больше не наблюдалось. Добавляли 9 мл воды со скоростью 0,5 мл/мин. После добавления примерно 7 мл воды наблюдалось локальное осаждение, но оно прекращалось. После добавления наблюдался раствор при 60 °С. Охлаждение начинали при температуре до 23 °С со скоростью 5 К/час. При примерно 43 °С наблюдали мутный раствор и вносили в качестве затравки примерно 5 мг образца 42. Затравочные кристаллы не растворялись. При 42 °С образовалась густая суспензия. После перемешивания в течение ночи при 23 °С получали густую суспензию и

перемешивание было затруднено; поэтому скорость перемешивания повышали до 1000 об/мин. После перемешивания в течение одного часа суспензию фильтровали через фильтр из фриттованного стекла (пористость 4). Реактор промывали с помощью 3 мл маточного раствора. Осадок высушивали на фильтре с помощью приложенного вакуума в течение примерно 30 минут. Извлекали 893,2 мг порошка белого цвета. Затем осуществляли дополнительную сушку под вакуумом (<5 мбар) при комнатной температуре. После высушивания в течение ночи извлекали 889,9 мг порошка. Выход: 86,3%.

[0357] XRPD-дифрактограмма соответствовала форме А (см. фиг. 47). При применении световой микроскопии наблюдали небольшие кристаллы (в форме игл/стержней) (см. фиг. 37). В настоящем документе кристаллическую форму А, полученную в примере 24с, называют образцом 45.

Пример 24d: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0358] 1,0063 г аморфной формы соединения формулы 1 помещали в реактор объемом 25 мл с магнитной мешалкой в устройстве EasyMax 102. К порошку добавляли 4 мл этилацетата. Большая часть вещества растворялась, но образовалось некоторое количество липкого вещества. Перемешивание начинали со скоростью 500 об/мин, при этом все вещество растворялось. Нагревание начинали при температуре до 60 °С со скоростью 1 К/минута. При 60 °С получали прозрачный раствор и добавляли 16 мл гептана со скоростью 0,5 мл/мин. После добавления наблюдался раствор при 60 °С. Затем начинали охлаждение до 23 °С со скоростью 5 К/час. При 47 °С в раствор вносили в качестве затравки примерно 5 мг образца 42, после чего образовался мутный раствор. После перемешивания в течение ночи при 23 °С суспензию фильтровали через фильтр из фриттованного стекла (пористость 4). Реактор промывали с применением 3 мл маточного раствора. Осадок высушивали на фильтре с помощью приложенного вакуума в течение примерно 30 минут. Извлекали 714,9 мг порошка белого цвета. Затем осуществляли дополнительную сушку под вакуумом (<5 мбар) при комнатной температуре. После высушивания в течение ночи извлекали 710 мг порошка. Выход: 70.6%

[0359] XRPD-дифрактограмма соответствовала форме А (см. фиг. 47). При применении световой микроскопии наблюдали небольшие кристаллы (в форме игл/стержней) (см. фиг. 38). В настоящем документе кристаллическую форму А, полученную в примере 24d, называют образцом 46.

Пример 24e: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0360] 994,9 мг аморфной формы соединения формулы 1 помещали в реактор объемом 25 мл с магнитной мешалкой в устройстве EasyMax 102. К порошку добавляли 6 мл 2-пропанола. Перемешивание начинали со скоростью 500 об/мин, при этом большая

часть вещества растворялась, но образовалось некоторое количество клейкого вещества. Температуру повышали до 30 °С и получали мутный раствор. Добавляли дополнительно 1 мл 2-пропанола и получали прозрачный раствор (некоторые частицы не растворялись). Добавляли 8 мл воды со скоростью 0,5 мл/мин; после каждой капли воды наблюдалось локальное осаждение. Внесение в качестве затравки примерно 5 мг образца 42 проводили после добавления 1 мл воды; затравочные кристаллы не растворялись. После добавления воды наблюдался раствор при 30 °С. Охлаждение начинали при температуре до 25 °С со скоростью 5 К/час. После перемешивания в течение одного часа при 25 °С суспензию фильтровали через фильтр из фриттованного стекла (пористость 4). Реактор промывали с помощью 3 мл маточного раствора. Осадок высушивали на фильтре с помощью приложенного вакуума в течение примерно 30 минут. Извлекали 1,0197 г порошка белого цвета. Затем осуществляли дополнительную сушку под вакуумом (<5 мбар) при комнатной температуре.

[0361] После высушивания в течение ночи извлекали 887,4 мг порошка. Выход: 89,2%

XRPD-дифрактограмма соответствовала форме А (см. фиг. 47). При применении световой микроскопии наблюдали небольшие кристаллы; определить форму не удалось (см. фиг. 39). В настоящем документе кристаллическую форму А, полученную в примере 24е, называют образцом 47.

Пример 24f: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0362] 1,002 г аморфной формы соединения формулы 1 помещали в реактор объемом 25 мл с магнитной мешалкой в устройстве EasyMax 102. К порошку добавляли 2 мл 2-пропанола, при этом образовалось липкое вещество. Перемешивание начинали со скоростью 500 об/мин и нагревание начинали при температуре до 60 °С со скоростью 1 К/мин. При комнатной температуре наблюдали мутный раствор и при температуре примерно 38 °С получали суспензию. При 60 °С наблюдали прозрачный раствор и добавляли 3 мл воды со скоростью 0,1 мл/мин. Скорость перемешивания повышали до 700 об/мин. После добавления воды получали тонкодисперсную суспензию и вносили в качестве затравки примерно 5 мг образца 42. Дальнейшее перемешивание проводили при 60 °С в течение 30 минут, а затем начинали охлаждение до 22 °С со скоростью 2К/час. Далее суспензию фильтровали через фильтр из фриттованного стекла (пористость 4). Реактор дважды промывали с применением 3 мл маточного раствора. Осадок высушивали на фильтре с помощью приложенного вакуума в течение примерно 30 минут. Извлекали 1,3642 г порошка белого цвета. Затем осуществляли дополнительную сушку под вакуумом (<5 мбар) при комнатной температуре. После высушивания в течение ночи извлекали 912,5 мг

порошка. Выход: 91%

[0363] XRPD-дифрактограмма соответствовала форме А (см. фиг. 47). При применении световой микроскопии наблюдали небольшие кристаллы; определить форму не удалось (см. фиг. 40). В настоящем документе кристаллическую форму А, полученную в примере 24f, называют образцом 48. Данный пример показан на фиг. 48: температура (синяя кривая) и мутность (зеленая кривая) показаны в зависимости от времени. Оранжевая отметка обозначает точку затравки.

Пример 24g: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0364] 1,0147 г аморфной формы соединения формулы 1 помещали в реактор объемом 25 мл с магнитной мешалкой в устройстве EasyMax 102. К порошку добавляли 2 мл 2-пропанола, при этом образовалось липкое вещество. Перемешивание начинали со скоростью 500 об/мин и нагревание начинали при температуре до 60 °С со скоростью 1 К/мин. При 60 °С наблюдали прозрачный раствор и добавляли 4 мл воды со скоростью 0,1 мл/мин. Скорость перемешивания повышали до 700 об/мин. После добавления воды получали тонкодисперсную суспензию, в которую вносили в качестве затравки примерно 5 мг образца 42. Дальнейшее перемешивание проводили при 60 °С в течение 30 минут, а затем начинали охлаждение до 22 °С со скоростью 2 К/час. После перемешивания в течение ночи температура реактора все еще составляла 60 °С, программу охлаждения не начинали. Суспензия наблюдалась уже при 60 °С. Охлаждение начинали при температуре до 22 °С со скоростью 10 К/час; затем суспензию дополнительно перемешивали при 22 °С в течение 1 часа 30 минут. Суспензию фильтровали через фильтр из фриттованного стекла (пористость 4). Реактор промывали с применением 3 мл маточного раствора. Осадок высушивали на фильтре с помощью приложенного вакуума в течение примерно 1 часа. Извлекали 923,4 мг порошка белого цвета. Затем осуществляли дополнительную сушку под вакуумом (<5 мбар) при комнатной температуре. После высушивания в течение ночи извлекали 921,5 мг порошка. Выход: 91%

[0365] XRPD-дифрактограмма соответствовала форме А (см. фиг. 47). При применении световой микроскопии наблюдали небольшие кристаллы; определить форму не удалось (см. фиг. 41). В настоящем документе кристаллическую форму А, полученную в примере 24g, называют образцом 49 (см. фиг. 41).

Пример 24h: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0366] 1,0088 г аморфной формы соединения формулы 1 помещали в реактор объемом 25 мл с магнитной мешалкой в устройстве EasyMax 102. К порошку добавляли 2 мл 2-пропанола, при этом образовалось липкое вещество. Перемешивание начинали со скоростью 500 об/мин и нагревание начинали при температуре до 60 °С со скоростью 1

К/мин. При 60 °С наблюдали прозрачный раствор и добавляли 4 мл воды со скоростью 0,1 мл/мин. Скорость перемешивания повышали до 700 об/мин. После добавления воды получали тонкодисперсную суспензию и осуществляли затравку путем внесения образца 42 (примерно 5 мг). Дальнейшее перемешивание проводили при 60 °С в течение 1 часа 30 минут; скорость перемешивания изменяли до 700 об/мин. Охлаждение начинали при температуре до 20 °С со скоростью 2 К/час. Затем на выходные дни программировали следующие циклические изменения температуры:

- Ожидание в течение 1 часа при 20 °С
- Нагревание до температуры 40 °С со скоростью 15 К/час
- Охлаждение до температуры 20 °С со скоростью 5 К/час

[0367] Указанные три стадии повторяли 4 раза. Затем суспензию перемешивали при 20 °С в течение одного дня при 1000 об/мин. Фильтрацию осуществляли через фильтр из фриттованного стекла (пористость 4). Реактор промывали с применением 3 мл маточного раствора. Осадок высушивали на фильтре с помощью приложенного вакуума в течение примерно 30 минут. Извлекали 972,5 мг порошка белого цвета. Затем осуществляли дополнительную сушку под вакуумом (<5 мбар) при комнатной температуре.

[0368] После высушивания в течение ночи извлекали 927,8 мг порошка. Выход: 92%

[0369] Данный пример показан на фиг. 49: температура (синяя кривая) и мутность (зеленая кривая) показаны в зависимости от времени. Серые отметки обозначают точку затравки.

[0370] XRPD-дифрактограмма соответствовала форме А (см. фиг. 47). При применении световой микроскопии наблюдали небольшие кристаллы; определить форму не удалось (см. фиг. 42). В настоящем документе кристаллическую форму А, полученную в примере 24h, называют образцом 50.

Пример 24i: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0371] 1,0056 г аморфной формы соединения формулы 1 помещали в реактор объемом 25 мл с магнитной мешалкой в устройстве EasyMax 102. К порошку добавляли 2 мл этилацетата, при этом образовалось липкое вещество. Перемешивание начинали со скоростью 500 об/мин и нагревание начинали при температуре до 60 °С со скоростью 1К/мин. При 60 °С наблюдали прозрачный раствор и добавляли 8 мл гептана со скоростью 0,1 мл/мин. Скорость перемешивания повышали до 700 об/мин. После добавления гептана наблюдали прозрачный раствор и осуществляли затравку путем внесения образца 42 (примерно 5 мг). Затравочные кристаллы не растворялись, и охлаждение начинали при температуре до 20 °С со скоростью 2К/час. Затем на выходные дни программировали следующие циклические изменения температуры:

- Ожидание в течение 1 часа при 20 °С
- Нагревание до температуры 40 °С со скоростью 15К/час
- Охлаждение до температуры 20 °С со скоростью 5 К/час

[0372] Указанные три стадии повторяли 4 раза. Затем суспензию перемешивали при 20 °С в течение одного дня при 1000 об/мин. Фильтрацию осуществляли через фильтр из фриттованного стекла (пористость 4). Реактор промывали с применением 3 мл маточного раствора. Осадок высушивали на фильтре с помощью приложенного вакуума в течение примерно 30 минут. Извлекали 902,7 мг порошка белого цвета. Затем осуществляли дополнительную сушку под вакуумом (<5 мбар) при комнатной температуре. После высушивания в течение ночи извлекали 900,9 мг порошка. Выход: 90%

[0373] Данный пример показан на фиг. 49: температура (синяя кривая) и мутность (зеленая кривая) показаны в зависимости от времени. Серые отметки обозначают точку затравки.

[0374] XRPD-дифрактограмма соответствовала форме А (см. фиг. 47). При применении световой микроскопии наблюдали небольшие кристаллы (в форме игл/стержней) (см. фиг. 43). В настоящем документе кристаллическую форму А, полученную в примере 24i, называют образцом 51.

Пример 24j: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0375] 1,0120 г аморфной формы соединения формулы 1 помещали в реактор объемом 25 мл с магнитной мешалкой в устройстве EasyMax 102. К порошку добавляли 2 мл 2-пропанола, при этом образовалось липкое вещество. Перемешивание начинали со скоростью 500 об/мин и нагревание начинали при температуре до 60 °С со скоростью 1 К/мин. При 60 °С наблюдали прозрачный раствор и добавляли 4 мл воды со скоростью 1 мл/мин. Скорость перемешивания повышали до 700 об/мин. После добавления воды получали суспензию и осуществляли затравку путем внесения образца 42. Скорость перемешивания изменяли до 700 об/мин и начинали охлаждение при температуре до 20 °С со скоростью 10 К/час. После перемешивания в течение 2 дней и 17 часов (всего 65 часов) при 20 °С суспензию фильтровали через фильтр из фриттованного стекла (пористость 4). Реактор промывали с применением 4 мл маточного раствора. Осадок высушивали на фильтре с помощью приложенного вакуума в течение примерно 1 часа. Извлекали 956,3 мг порошка белого цвета. Затем осуществляли дополнительную сушку под вакуумом (<5 мбар) при комнатной температуре. После высушивания в течение ночи извлекали 938,6 мг порошка. Выход: 93%

[0376] XRPD-дифрактограмма соответствовала форме А (см. фиг. 47). При применении световой микроскопии наблюдали небольшие кристаллы; определить форму

не удалось (см. фиг. 44). В настоящем документе кристаллическую форму А, полученную в примере 24j, называют образцом 52.

Пример 24к: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0377] 40,0370 г аморфной формы соединения формулы 1 помещали в реактор объемом 400 мл в устройстве EasyMax 402 с якорной мешалкой. К порошку слегка оранжевого цвета добавляли 80 мл 2-пропанола. Скорость перемешивания устанавливали на уровне 100 об/мин и начинали нагревание при температуре до 60 °С со скоростью 1 К/мин. При 60 °С наблюдали прозрачный раствор оранжевого цвета и добавляли 160 мл воды со скоростью 1 мл/мин. После добавления примерно 90 мл воды наблюдался мутный раствор. После добавления воды наблюдали тонкодисперсную суспензию. Дальнейшее перемешивание проводили при 60 °С, при этом образовалась суспензия; затравку осуществляли путем внесения образца 4б (примерно 40 мг). Суспензию дополнительно перемешивали при 60 °С в течение 30 минут и изменяли скорость перемешивания до 200 об/мин. Затем начинали охлаждение до 20 °С со скоростью 2 К/час. На выходные дни программировали следующие циклические изменения температуры:

- Ожидание в течение 1 часа при 20 °С
- Нагревание до температуры 40 °С со скоростью 15 К/час
- Охлаждение до температуры 20 °С со скоростью 5 К/час

[0378] Указанные три стадии повторяли 3 раза. Затем суспензию перемешивали при 20 °С в течение одного дня со скоростью 200 об/мин. Фильтрацию осуществляли через фильтр из фриттованного стекла (пористость 4). Реактор промывали с помощью 25 мл маточного раствора и промывали осадок с применением 30 мл смеси 2-пропиленгликоль/вода 1:2. Осадок высушивали на фильтре с помощью приложенного вакуума в течение примерно 2 часов. Извлекали 38,9163 г порошка белого цвета. Затем осуществляли дополнительную сушку под вакуумом (<5 мбар) при комнатной температуре. После высушивания в течение ночи извлекали 38,74 г порошка. Выход: 96,8%

[0379] XRPD-дифрактограмма соответствовала форме А (см. фиг. 52 и 53). При применении световой микроскопии наблюдали небольшие кристаллы; определить форму не удалось (см. фиг. 54). Анализ методом ¹H ЯМР показал, что спектр ЯМР соответствует аморфной форме соединения формулы 1, но содержит меньше примесей (см. фиг. 56 и 57). Видны следы 2-пропанола. Анализ методом ВЭЖХ показал чистоту, соответствующую 98% площади (см. фиг. 58). Термогравиметрический анализ (TG-FTIR) указывал на следы воды, наблюдаемые при температуре от 25 до 200 °С (см. фиг. 55). В настоящем документе кристаллическую форму А, полученную в примере 24к, называют образцом 53. На фиг. 50 показано графическое представление данного примера с применением кривых температуры,

объема воды и количества частиц в зависимости от времени. На фиг. 51 показано графическое представление данного примера с применением кривых среднего квадратичного и количества частиц в зависимости от времени.

Пример 24I: Получение кристаллической формы А соединения формулы 1

[0380] 35,1697 г аморфной формы соединения формулы 1 помещали в реактор объемом 400 мл в устройстве EasyMax 402 с якорной мешалкой. К порошку слегка оранжевого цвета добавляли 70 мл этилацетата. Скорость перемешивания устанавливали на уровне 100 об/мин и начинали нагревание при температуре до 60 °С со скоростью 1 К/мин. При 60 °С наблюдали прозрачный раствор оранжевого цвета, после чего добавляли 280 мл гептана со скоростью 2 мл/мин. После добавления получали прозрачный раствор и осуществляли затравку путем внесения образца 46 (примерно 40 мг). (На фиг. 60 показаны кристаллы сразу после внесения затравки.) Затравочные кристаллы не растворялись и образовалась суспензия. Суспензию дополнительно перемешивали при 60 °С в течение 30 минут, после чего изменяли скорость перемешивания до 200 об/мин. Затем начинали охлаждение до 20 °С со скоростью 2 К/час. (На фиг. 61 показаны кристаллы после образования суспензии, когда был запущен режим охлаждения.) На выходные дни программировали следующие циклические изменения температуры:

- Ожидание в течение 1 часа при 20 °С
- Нагревание до температуры 40 °С со скоростью 15 К/час
- Охлаждение до температуры 20 °С со скоростью 5 К/час

[0381] Указанные три стадии повторяли 3 раза. (На фиг. 62 показана суспензия в конце процесса.) Затем суспензию перемешивали при 20 °С в течение одного дня при 200 об/мин. Фильтрацию осуществляли через фильтр из фриттованного стекла (пористость 4). Реактор промывали с помощью 25 мл маточного раствора и промывали осадок с применением 30 мл смеси этилацетат/гептан 1:4. Осадок высушивали на фильтре с помощью приложенного вакуума в течение примерно 2 часов. Извлекали 30,8252 г порошка белого цвета. Затем осуществляли дополнительную сушку под вакуумом (<5 мбар) при комнатной температуре. После высушивания в течение ночи извлекали 30,7783 г порошка. Выход: 87,5%

[0382] XRPD-дифрактограмма соответствовала форме А (см. фиг. 63 и 64). При применении световой микроскопии наблюдали небольшие кристаллы (в форме игл/стержней) (см. фиг. 65). Анализ ¹H ЯМР показал, что спектр ЯМР соответствует аморфной форме соединения формулы 1, но содержит меньше примесей (см. фиг. 67). Анализ ВЭЖХ показал чистоту, соответствующую 98,7% площади (см. фиг. 68). Термогравиметрический анализ (TG-FTIR) указывал на следы воды, наблюдаемые при

температуре от 25 до 200 °С (см. фиг. 66). В настоящем документе кристаллическую форму А, полученную в примере 24l, называют образцом 54. На фиг. 59 показано графическое представление данного примера с применением кривых температуры, добавленного объема, мутности и количества частиц в зависимости от времени.

Пример 25a: Получение кристаллической формы В соединения формулы 1

[0383] 83,5 мг аморфной формы соединения формулы 1 растворяли в 500 мкл метанола при комнатной температуре. Для обеспечения выпаривания растворителя при комнатной температуре открывали флакон. Через три дня получали стеклянный остаток, который подвергали дополнительному выпариванию в потоке азота. Через 5 часов стеклянный остаток удаляли с помощью шпателя и направляли на анализ методом XRPD (см. фиг. 8, 9, 24, 46, 47, 53 и 64). В настоящем документе кристаллическую форму В, полученную в примере 25a, называют образцом 10. Анализ ¹H ЯМР показал, что спектр ЯМР образца 10 соответствует спектру ЯМР аморфной формы соединения формулы 1; были видны остаточный 2-пропанол (0,014 экв.) и остаточный метанол (0,5 экв.). Анализ ДСП показал поглощение 1,2% воды при 95% относительной влажности в течение пяти часов (см. фиг. 22 и 23).

Пример 25b: Получение кристаллической формы В соединения формулы 1

[0384] Оставшийся образец 10, полученный в примере 25a, высушивали в течение ночи при комнатной температуре и давлении 5 мбар. В настоящем документе кристаллическую форму В, полученную в примере 3b, называют образцом 10a. XRPD-дифрактограмма образца 10a соответствовала XRPD-дифрактограмме образца 10 (см. фиг. 19, 24, 30). Термогравиметрический анализ (TG-FTIR) показал потерю массы воды, составляющую 0,80%, при температуре от 25 до 250 °С (см. фиг. 11). Анализ методом ДСК указывал на стеклование при 59 °С с шагом ΔC_p, составляющим 0,2 Дж/(г·°С), плавление при 132,5 °С, начало плавления при 124 °С с энтальпией слияния 45,7 Дж/г (см. фиг. 20).

Пример 26a: Получение кристаллической формы С соединения формулы 1

[0385] 1 грамм аморфной формы соединения формулы 1 растворяли в смеси этилацетат/н-гептан (16 об., 1/3 об./об.) при 60 °С, затем охлаждали до 50 °С в течение 1 часа. После выдерживания в течение 18 часов отбирали небольшую аликвоту, фильтровали и подвергали анализу методом XRPD (см. фиг. 69, 70, 75, 76). После подтверждения получения формы С указанную партию концентрировали до 1 об. при 45 °С и заменяли гептаном (5 об.×2) до обеспечения конечного объема 5 об., затем фильтровали при температуре от 20 до 25 °С и высушивали в печи при 45 °С в течение 18 часов. Анализ методом ДСК указывал на пик плавления при 142,8 °С, начало плавления 139,7 °С, с энтальпией слияния 58,3 Дж/г (см. фиг. 71).

[0386] С помощью сканирующей электронной микроскопии (SEM) исследовали кристаллическую форму С соединения формулы 1. Использовали шесть различных уровней увеличения, а именно 100×, 250×, 500×, 1000×, 3000× и 9000×. SEM-изображения при 100× и 250× показаны на фиг. 72; SEM-изображения при 500× и 1000× показаны на фиг. 73; и SEM-изображения при 3000× и 9000× показаны на фиг. 74.

[0387] В настоящем документе кристаллическую форму С, полученную в примере 26а, называют образцом 55.

Пример 26b: Получение кристаллической формы С соединения формулы 1

[0388] 1 грамм аморфной формы соединения формулы 1 растворяли в 16 мл смеси этилацетат/гептан 1:3 (об./об.) при 60 °С. Получали раствор и уменьшали температуру до 50 °С за один час. После перемешивания в течение ночи (примерно 18 часов) образовалась суспензия, после чего 1,5 мл суспензии фильтровали и подвергали анализу методом XRPD. Получали форму С.

[0389] Затем температуру понижали до 45 °С и открывали реактор для обеспечения выпаривания растворителя. После перемешивания в течение ночи испарялось только 3 мл, так что дальнейшее выпаривание проводили с применением потока азота. Через 4 часа оставшийся растворитель составлял примерно 5 объемов, после чего медленно добавляли 10 мл гептана. Полученную суспензию перемешивали в течение 1 часа при 45 °С. Затем начинали выпаривание с применением слабого потока азота при 45 °С. После перемешивания в течение ночи оставалось примерно 8 объемов суспензии. Суспензию фильтровали через фриттованное стекло (пористость 4). Осадок высушивали на фильтре с помощью приложенного вакуума. Порошок подвергали анализу методом XRPD и получали форму С.

[0390] В настоящем документе кристаллическую форму С, полученную в примере 26b, называют образцом 60.

Пример 27a: Сравнительные эксперимент по приведению суспензий в равновесное состояние

[0391] 53 мг образца 42 (форма А) и 47 мг образца (форма С) суспендировали в 1 мл смеси этилацетат/гептан (1:3) при комнатной температуре. После перемешивания в течение двух часов при комнатной температуре в суспензию дополнительно добавляли один мл смеси растворителей. После перемешивания в течение еще одного часа в суспензию вносили в качестве затравки образец 42 и образец 55 (примерно от 10 до 20 мг). Дальнейшее перемешивание проводили при комнатной температуре в течение одной недели. Затем суспензию фильтровали с применением центробежного фильтра (ПТФЭ, 0,2 мкм, 5000 об/мин, комнатная температура). Выделенный фильтрационный осадок направляли на

анализ методом XRPD, который показал дифрактограмму, соответствующую смеси форм А и С. В настоящем документе такую полученную смесь кристаллических форм А и С называют образцом 56.

[0392] Оставшееся вещество из образца 56 (примерно 42 мг) также приводили в равновесное состояние в 0,5 мл смеси этилацетат/гептан (1:3) при комнатной температуре. После перемешивания в течение одного месяца суспензию фильтровали с применением центробежного фильтра (ПТФЭ, 0,2 мкм, 5000 об/мин, комнатная температура). Выделенный фильтрационный осадок направляли на анализ методом XRPD, который показал дифрактограмму, соответствующую форме С. В настоящем документе полученную кристаллическую форму С из примера 27а называют образцом 56А.

Пример 27b: Сравнительные эксперимент по приведению суспензий в равновесное состояние

[0393] 71 мг образца 42 (форма А) и 73 мг образца 55 (форма С) суспендировали в 1 мл смеси этилацетат/гептан (1:3) при 60 °С. После перемешивания в течение двух часов при 60 °С в суспензию дополнительно добавляли один мл смеси растворителей. После перемешивания в течение еще одного часа в суспензию вносили в качестве затравки образцы 42 и 55 (примерно от 10 до 20 мг). Дальнейшее перемешивание проводили при 60 °С. После перемешивания в течение четырех дней получали раствор с веществом на стеклянной стенке. Добавляли примерно 25 мг образца 42 и 25 мг образца 55 и получали суспензию. После дальнейшего перемешивания в течение 3 дней при 60 °С суспензию фильтровали с применением центробежного фильтра (ПТФЭ, 0,2 мкм, 5000 об/мин, 40 °С). Выделенный фильтрационный осадок направляли на анализ методом XRPD, который показал структуру, соответствующую форме С.

[0394] В настоящем документе кристаллическую форму С, полученную в примере 27b, называют образцом 57.

Пример 27с: Сравнительные эксперимент по приведению суспензий в равновесное состояние

[0395] 111 мг образца 42 (форма А) и 121 мг образца 55 (форма С) суспендировали в 2 мл смеси этилацетат/гептан 1:3 при 30 °С. После перемешивания в течение 30 минут дополнительно добавляли 2 мл смеси растворителей. После перемешивания в течение одного часа при 30 °С в суспензию вносили в качестве затравки образец 42 и образец 55 (примерно 10 мг каждого образца). Дальнейшее перемешивание проводили при 30 °С в течение двух недель. Затем половину суспензии фильтровали с применением центробежного фильтра (ПТФЭ, 0,2 мкм, 5000 об/мин, 30 °С). Выделенный

фильтрационный осадок обозначали как образец 63 и направляли на анализ методом XRPD. XRPD-дифрактограмма соответствовала смеси кристаллических форм А и С (см. фиг. 75).

[0396] Другую половину суспензии также перемешивали в течение четырех дополнительных недель (общее время перемешивания 6 недель). Во время приведения в равновесное состояние на стенке флакона снова наблюдали некоторое количество вещества (непосредственно над суспензией); поэтому смесь направляли на обработку вихревым способом дважды в день для возвращения всего вещества обратно в суспензию. Затем суспензию фильтровали с применением центробежного фильтра (ПТФЭ, 0,2 мкм, 5000 об/мин, 30 °С). Выделенный фильтрационный осадок обозначали как образец 63А и направляли на анализ методом XRPD. XRPD-дифрактограмма соответствовала форме С с небольшим количеством формы А (см. фиг. 75).

Пример 27d: Сравнительные эксперимент по приведению суспензий в равновесное состояние

[0397] 104 мг образца 42 (форма А) и 105 мг образца 55 (форма С) суспендировали в 2 мл смеси этилацетат/гептан 1:3 при 35 °С. После перемешивания в течение 30 минут добавляли дополнительно 2 мл смеси растворителей. После перемешивания в течение одного часа при 35 °С в суспензию вносили в качестве затравки образец 42 и образец 55 (примерно 10 мг каждого образца). Дальнейшее перемешивание проводили при 35 °С в течение двух недель. Затем половину суспензии фильтровали с применением центробежного фильтра (ПТФЭ, 0,2 мкм, 5000 об/мин, 35 °С). Выделенный фильтрационный осадок обозначали как образец 64 и направляли на анализ методом XRPD. XRPD-дифрактограмма соответствовала форме С с небольшим количеством формы А (см. фиг. 76).

[0398] Остальную часть суспензии дополнительно перемешивали в течение двух недель (общее время перемешивания 1 месяц). Суспензию фильтровали с применением центробежного фильтра (ПТФЭ, 0,2 мкм, 5000 об/мин, 35 °С). Выделенный фильтрационный осадок обозначали как образец 64А и подвергали анализу методом XRPD. XRPD-дифрактограмма соответствовала смеси форм А и С; количество формы А увеличивалось по сравнению с образцом 64 (см. фиг. 76).

[0399] Фильтрационный осадок, выделенный в виде образца 64А, дополнительно суспендировали в извлеченном маточном растворе при 35 °С. Дальнейшее перемешивание проводили в течение двух недель (общее время перемешивания составляло 6 недель). Во время приведения в равновесное состояние на стенке флакона снова наблюдали некоторое количество вещества (непосредственно над суспензией); поэтому смесь направляли на обработку вихревым способом дважды в день для возвращения всего вещества обратно в

суспензию. Суспензию фильтровали с применением центробежного фильтра (ПТФЭ, 0,2 мкм, 5000 об/мин, 35 °С). Выделенный фильтрационный осадок обозначали как образец 64В и направляли на анализ методом XRPD (см. фиг. 76).

Пример 27e: Сравнительные эксперименты по приведению суспензий в равновесное состояние – формы А и В

[0400] Сравнительные эксперименты по приведению суспензий в равновесное состояние проводили с применением кристаллических форм А и В соединения формулы 1. С учетом высокой растворимости аморфного исходного вещества в обычных органических растворителях сравнительные эксперименты с применением суспензий начинали с суспензии формы А, в которую затем вносили в качестве затравки форму В или смеси формы А и формы В. Соответственно, для снижения растворимости аморфного соединения формулы 1 в чистом органическом растворителе и получения суспензии формы А выбирали смеси с водой, гептаном и циклогексаном.

[0401] Во всех проведенных экспериментах форму А получали в конце времени приведения в равновесное состояние, при этом на XRPD-дифрактограммах форма В больше не наблюдалась. Таким образом, форма А является более стабильной формой из форм А и В.

Таблица 3

Растворитель	Условия	Результаты
Этанол/вода 1:9 (об./об.)	3 дня при комнатной температуре, суспензия формы А с формой В в качестве затравки	Форма А
2-пропанол/вода 1:9 (об./об.)	5 дней при 75 °С, суспензия формы А с формой В в качестве затравки	Форма А
Ацетон/гептан 1:9 (об./об.)	5 дней при комнатной температуре, суспензия формы А с формой В в качестве затравки	Форма А
Толуол/циклогексан 1:2 (об./об.)	9 дней при комнатной температуре, суспензия формы А и формы В	Форма А
Этилацетат/гептан 1:1	7 дней при комнатной температуре, суспензия формы А и формы В	Форма А

Пример 27f: Сравнительные эксперименты по приведению суспензий в равновесное состояние – формы А и С

[0402] Сравнительные эксперименты по приведению суспензий в равновесное состояние проводили с применением кристаллических форм А и С соединения формулы 1.

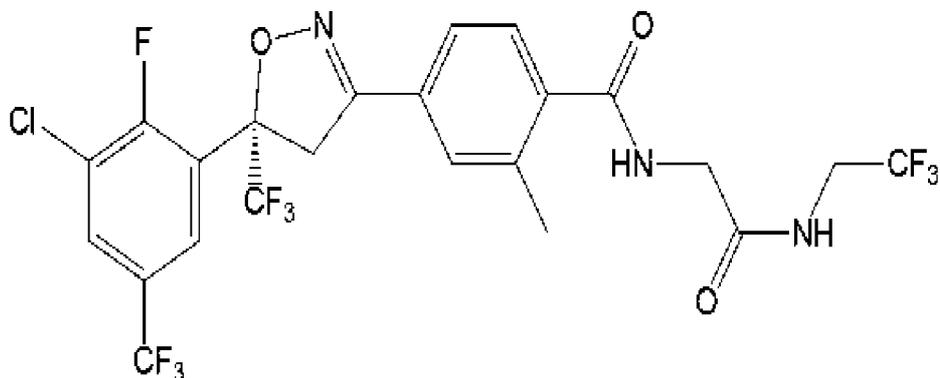
Таблица 4

Растворитель	Условия	Результаты
Этилацетат/гептан 1:3 (об./об.)	1 неделя, комнатная температура	Форма А + форма С
Этилацетат/гептан 1:3 (об./об.)	5 недель, комнатная температура	Форма А
Этилацетат/гептан 1:3 (об./об.)	1 неделя, 40 °С	Форма А + форма С
Этилацетат/гептан 1:3 (об./об.)	4 недели, 40 °С	Форма С
Этилацетат/гептан 1:3 (об./об.)	1 неделя, 60 °С	Форма С
2-пропанол/вода 2:1 (об./об.)	1 неделя, комнатная температура	Форма А + форма С
2-пропанол/вода 2:1 (об./об.)	3 недели, комнатная температура	Форма А + небольшое количество формы С
2-пропанол/вода 2:1 (об./об.)	1 неделя, 50 °С	Форма С
Этилацетат/гептан 1:3 (об./об.)	2 недели, 30 °С	Форма А + форма С
Этилацетат/гептан 1:3 (об./об.)	6 недель, 30 °С	Форма С + небольшое количество формы А
Этилацетат/гептан 1:3 (об./об.)	2 недели, 35 °С	Форма С + небольшое количество формы А
Этилацетат/гептан 1:3 (об./об.)	4 недели, 35 °С	Форма А + форма С
Этилацетат/гептан 1:3 (об./об.)	6 недель, 35 °С	Форма А + форма С

[0403] Специалистам в данной области техники будет понятно, что настоящее изобретение может быть реализовано в других конкретных формах без отступления от его сущности или основных характеристик. Описанные варианты реализации следует рассматривать во всех отношениях только как иллюстративные и не ограничивающие. Таким образом, объем настоящего изобретения скорее определяется прилагаемой формулой изобретения, а не изложенным выше описанием. Все изменения, которые находятся в пределах значения и диапазона эквивалентности формулы изобретения, должны быть включены в объем настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма соединения формулы 1,



(1),

характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей пики при значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих $18,1^\circ$, $19,5^\circ$ и $22,3^\circ$.

2. Кристаллическая форма по п. 1, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма является по существу чистой.

3. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по п. 1 или п. 2 в качестве активного ингредиента и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

4. Способ получения кристаллической формы по любому из п.п. 1-3, включающий стадии:

растворения, необязательно при перемешивании и/или нагревании, соединения формулы 1 в одном или более компонентах А, при этом соединение формулы 1, растворенное на указанной стадии растворения, представляет собой аморфную форму, одну или более кристаллических форм или их комбинацию, и при этом компонент А представляет собой органический растворитель, подходящий для растворения соединения формулы 1, предпочтительно один или более растворитель, выбранный из C_1 - C_4 спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, циклогексана, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, гептана, н-гептана, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина; более предпочтительно один или более растворитель, выбранный из C_1 - C_4 спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, ДМСО,

этанол, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина; и

необязательно, добавления одного или более компонентов В, при этом компонент В представляет собой антирастворитель, который снижает растворимость полученной смеси, при этом компонент В содержит одно или более соединений, выбранных из воды и алканов, представляющих собой циклические или ациклические C₅-C₁₂ углеводороды (например, циклогексан, гексан, гептан, н-гептан, октан, нонан и декан), предпочтительно одно или более соединений, выбранных из воды и гептана.

5. Способ получения кристаллической формы по любому из п.п. 1-3, включающий стадии:

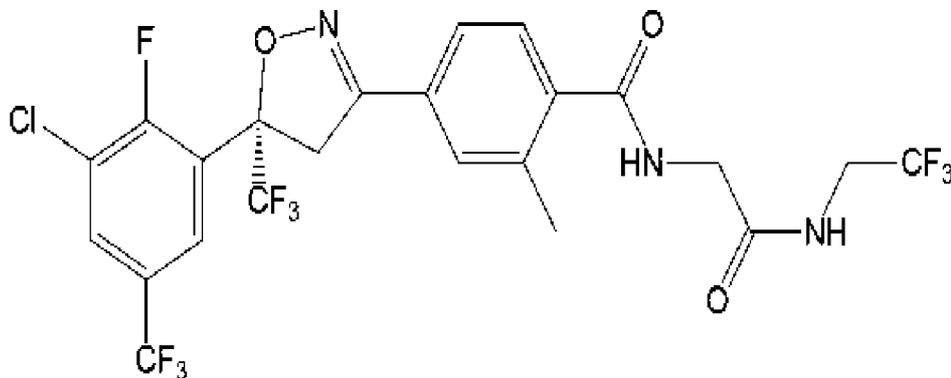
растворения, необязательно при перемешивании и/или нагревании, соединения формулы 1 в одном или более компонентах А, при этом соединение формулы 1, растворенное на стадии растворения, представляет собой аморфную форму, одну или более кристаллических форм, их комбинацию, и при этом компонент А представляет собой органический растворитель, подходящий для растворения соединения формулы 1, предпочтительно один или более растворитель, выбранный из C₁-C₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизол, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, циклогексана, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, гептана, н-гептана, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина; более предпочтительно один или более растворитель, выбранный из C₁-C₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизол, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина;

добавления одного или более компонентов В, при этом компонент В представляет собой антирастворитель, который снижает растворимость полученной смеси, где компонент В содержит одно или более соединений, выбранных из воды и алканов, представляющих собой циклические или ациклические C₅-C₁₂ углеводороды (например, циклогексан, гексан, гептан, н-гептан, октан, нонан и декан), предпочтительно одно или более соединений, выбранных из воды и гептана, и

фильтрации, промывания и сушки полученного твердого вещества.

6. Кристаллическая форма соединения формулы 1, полученная способом по п. 4 или п. 5.

7. Кристаллическая форма соединения формулы 1,



(1),

характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей пики при значениях $2\theta \pm 0,2^\circ$, составляющих $4,6^\circ$, $20,5^\circ$ и $21,7^\circ$.

8. Кристаллическая форма по п. 7, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма является по существу чистой.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по п. 7 или п. 8 в качестве активного ингредиента и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

10. Фармацевтическая композиция по п. 3 или п. 9, в которой кристаллическая форма составляет 80% или более от общего количества соединения формулы 1, содержащегося в фармацевтической композиции.

11. Фармацевтическая композиция по п. 3 или п. 9, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция предназначена для лечения от вредителей у животных, необязательно кошек и/или собак.

12. Фармацевтическая композиция по п. 3 или п. 9, отличающаяся тем, что указанные вредители включают клещей и/или блох.

13. Способ получения кристаллической формы по п. 7 или п. 8, включающий стадии:

растворения, необязательно при перемешивании и/или нагревании, соединения формулы 1 в одном или более компонентах А, при этом соединение формулы 1, растворенное на указанной стадии растворения, представляет собой аморфную форму, одну или более кристаллических форм или их комбинацию, и при этом компонент А представляет собой органический растворитель, подходящий для растворения соединения формулы 1, предпочтительно один или более растворитель, выбранный из C₁-C₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, циклогексана, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, гептана, н-гептана, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина; более предпочтительно один или более растворитель, выбранный из C₁-C₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина;

добавления одного или более компонентов В, при этом компонент В представляет собой антирастворитель, который снижает растворимость полученной смеси, где компонент В содержит одно или более соединений, выбранных из воды и алканов, представляющих собой циклические или ациклические C₅-C₁₂ углеводороды (например, циклогексан, гексан, гептан, н-гептан, октан, нонан и декан), предпочтительно одно или более соединений, выбранных из воды и гептана;

выпаривания одного или более компонентов А и одного или более компонентов В;

и

фильтрации полученного твердого вещества.

14. Способ получения кристаллической формы по п. 7 или п. 8, включающий стадии:

растворения соединения формулы 1 в одном или более компонентах А, при этом соединение формулы 1, растворенное на указанной стадии растворения, представляет собой аморфную форму, одну или более кристаллических форм или их комбинацию, и при этом компонент А представляет собой органический растворитель, подходящий для растворения соединения формулы 1, предпочтительно один или более растворитель, выбранный из C₁-C₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, гептана, н-гептана, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-

октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина; более предпочтительно один или более растворитель, выбранный из C₁-C₄ спирта, ацетона, ацетонитрила, анилина, анизола, бензилового спирта, бутиронитрила, хлороформа, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилацетата, этиллактата, изобутилацетата, МЭК, метанола, среднецепочечных триглицеридов, NMP, 1-октанола, 1-пропанола, 2-пропанола, МТБЭ, ТГФ, толуола и триэтиламина;

добавления одного или более компонентов В, при этом компонент В содержит одно или более соединений, выбранных из воды и алканов, представляющих собой циклические или ациклические C₅-C₁₂ углеводороды (например, циклогексан, гексан, гептан, н-гептан, октан, нонан и декан), предпочтительно одно или более соединений, выбранных из воды и гептана;

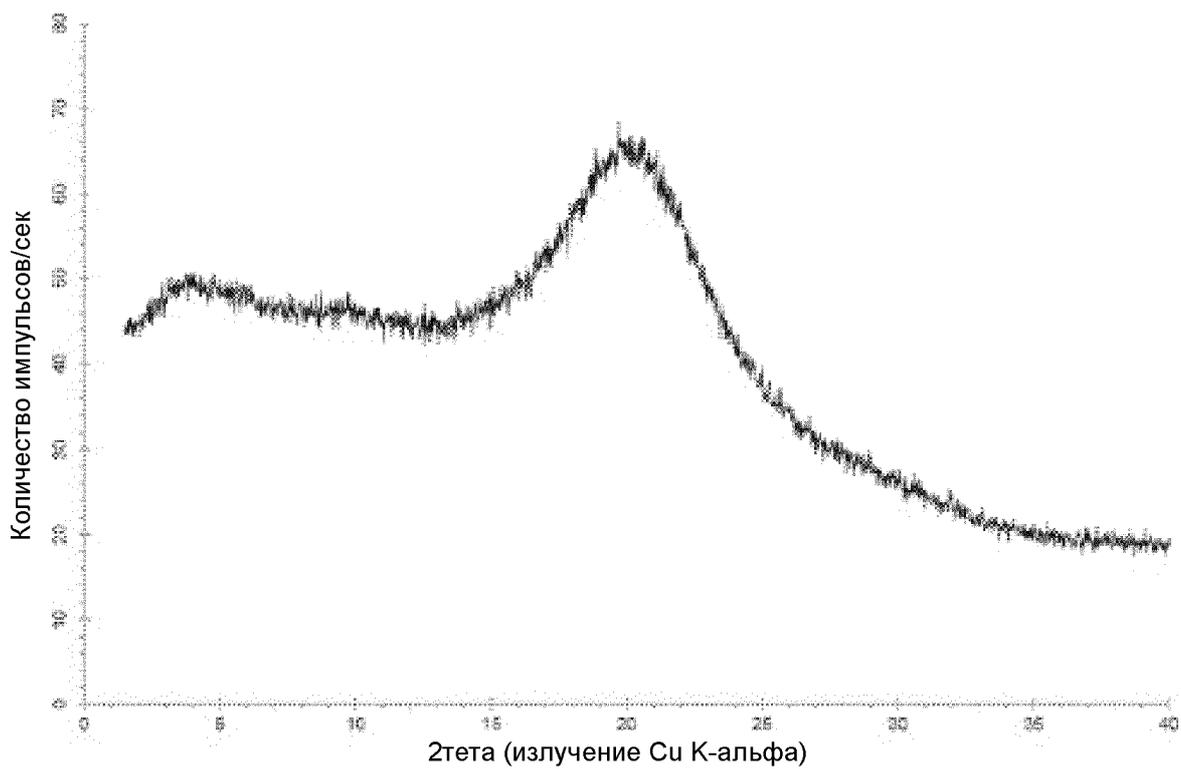
перемешивания раствора, полученного на указанной стадии растворения;

выпаривания из указанного раствора одного или более компонентов А и одного или более компонентов В;

добавления одного или более дополнительных компонентов В;

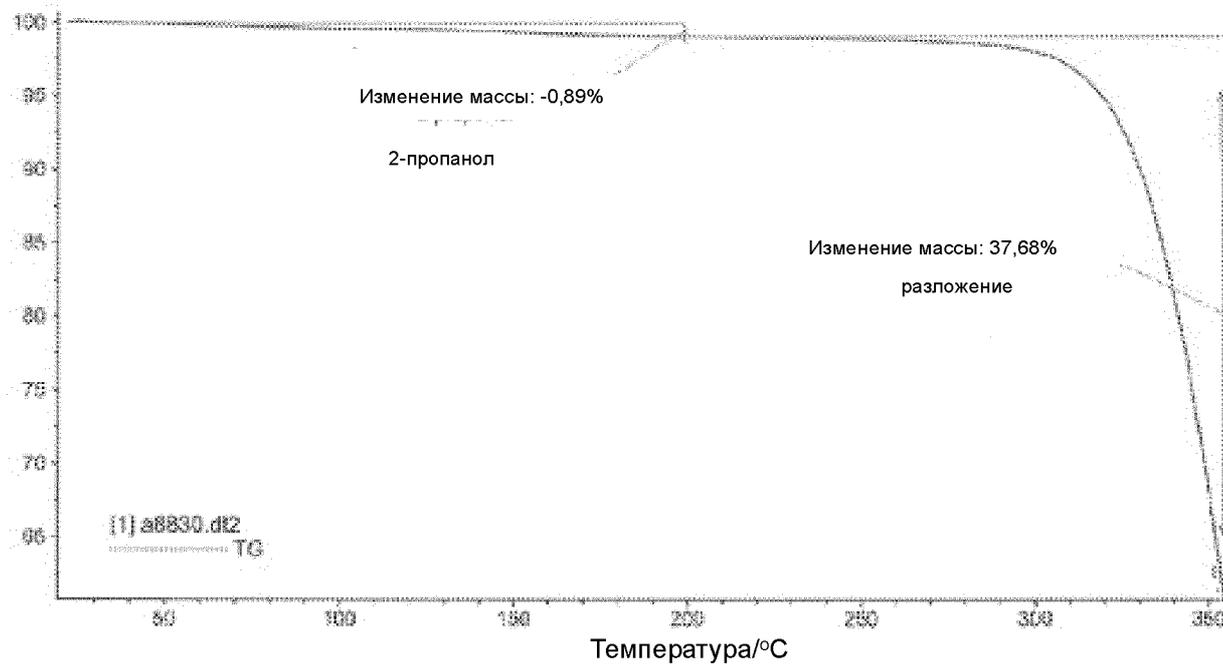
выпаривания одного или более компонентов А и одного или более компонентов В из раствора, содержащего один или более дополнительных компонентов В.

15. Кристаллическая форма соединения формулы 1, полученная по способу по п. 13 или п. 14.

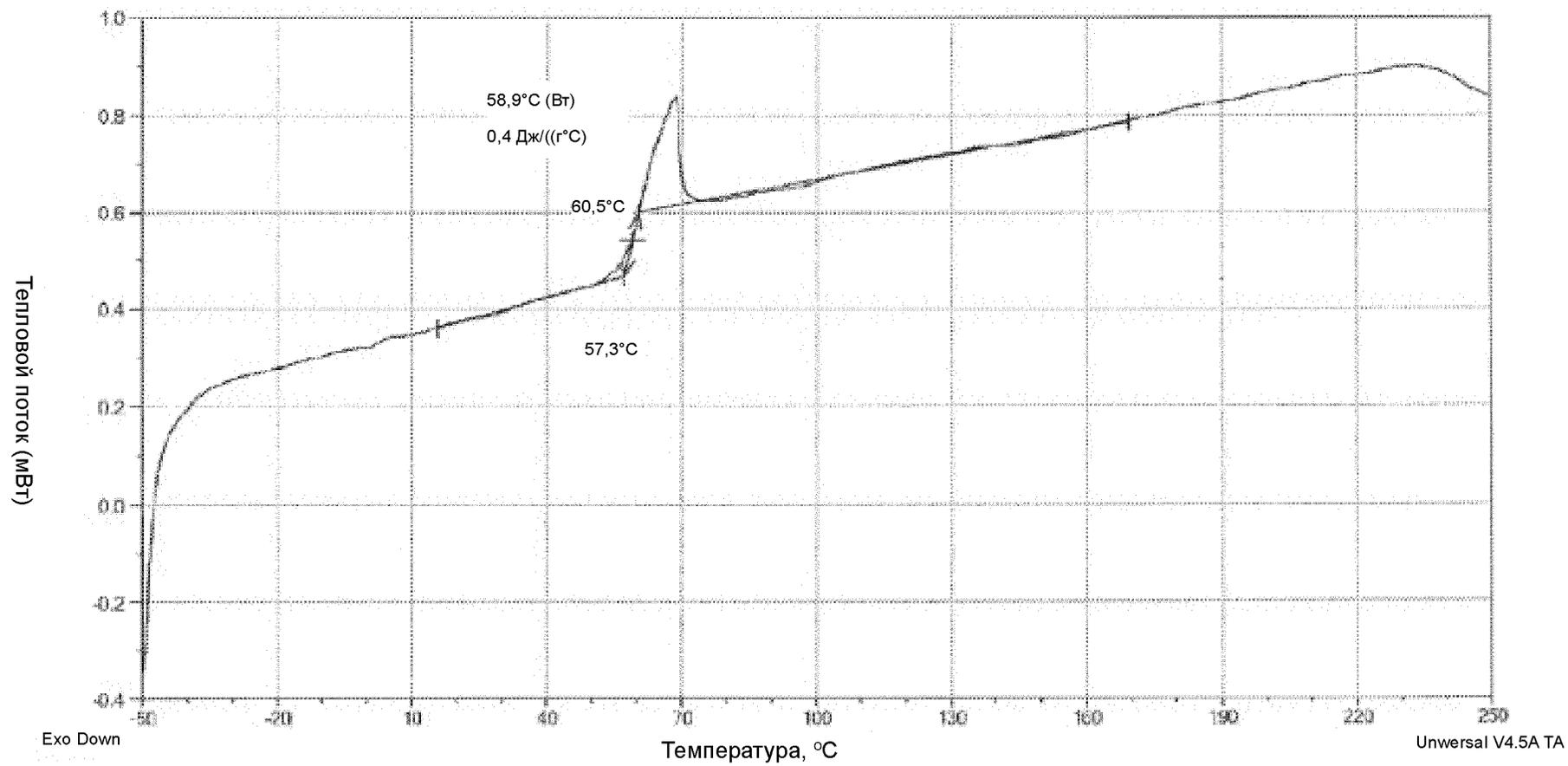


ФИГ. 1

T_g (температура стеклования)/%



ФИГ. 2

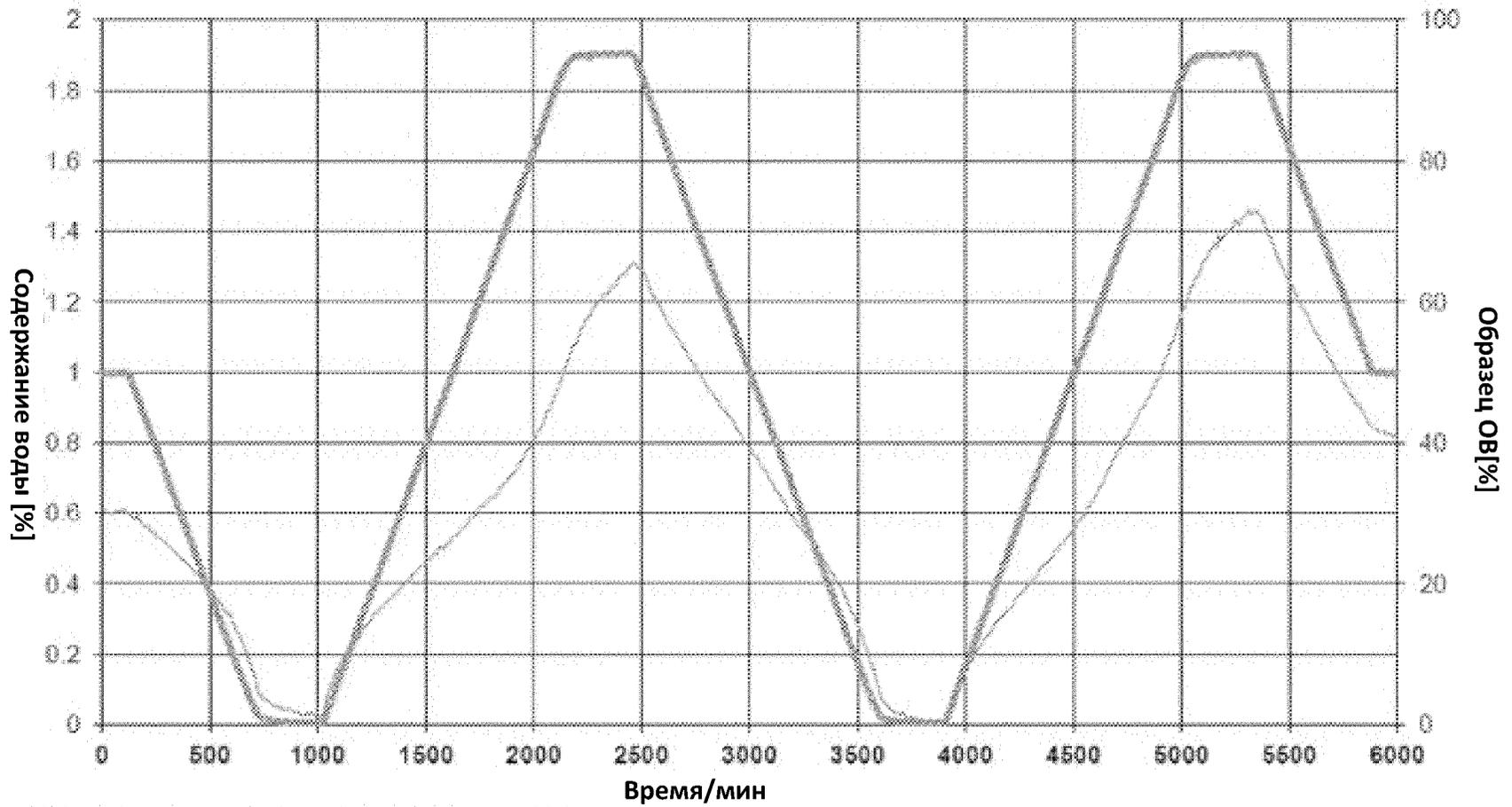


ФИГ. 3

Масса образца: 20,6778 мг
Температура: 25 °C

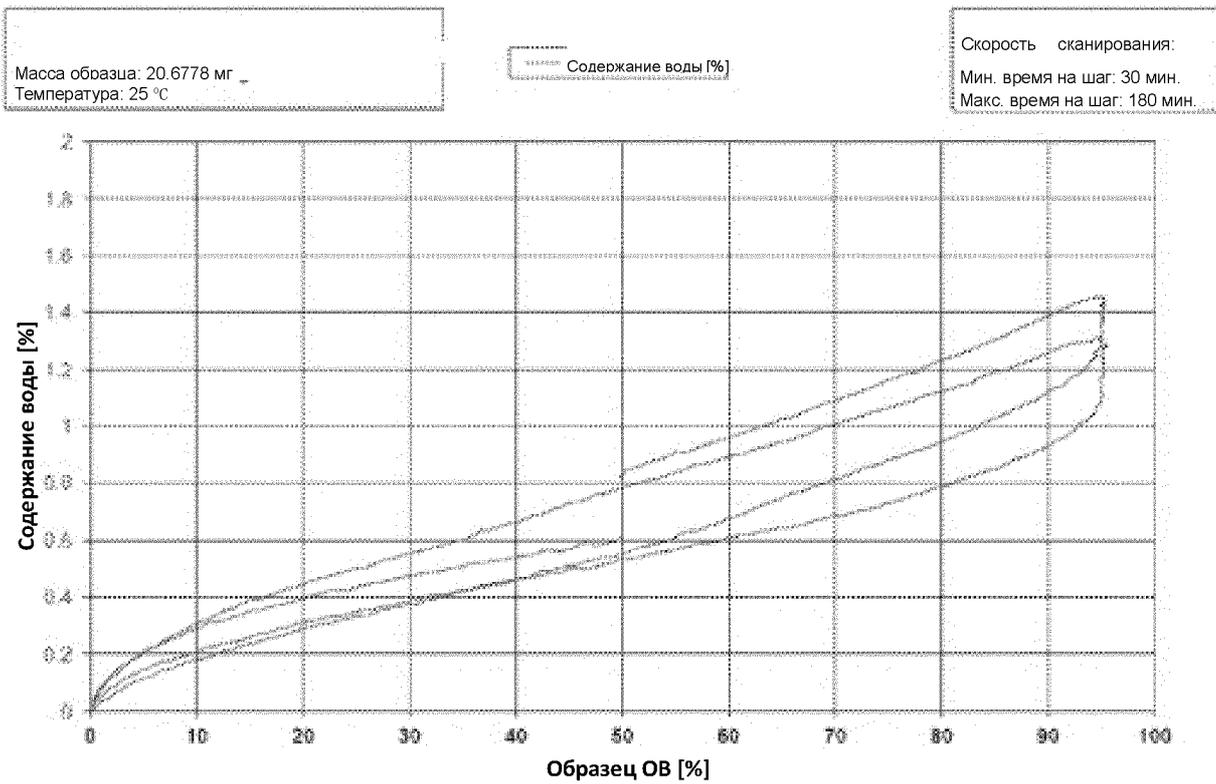
Содержание воды [%] Образец ОВ [%]

Скорость
Мин. время на шаг: 30 мин.
Макс. время на шаг: 180 мин.



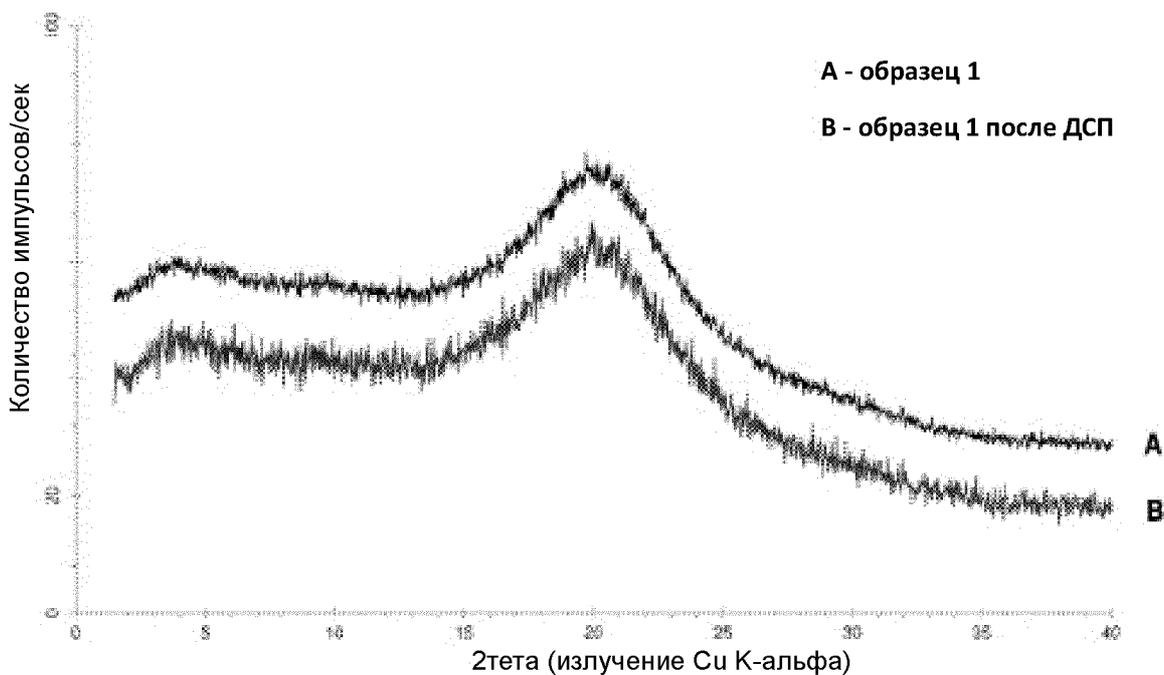
SPS 11-100n Sorptions Prufsystem / ProUmid (Ulm), Instr.ID: G.52.DVS.S001

ФИГ. 4

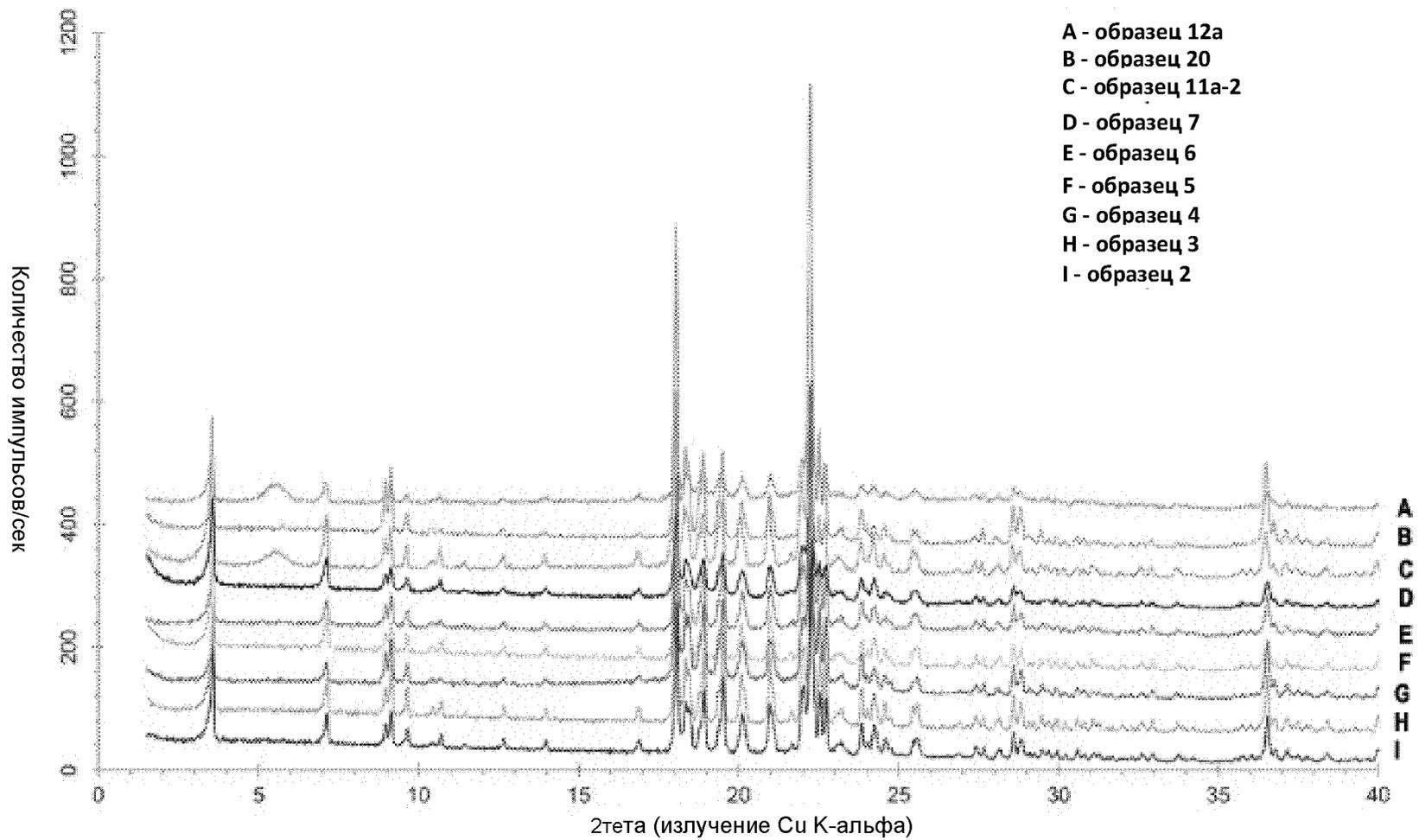


SPS 11-100n Sorptions Prufsystem / ProUmid (Ulm), Instr.ID: G.52.DVS.S001

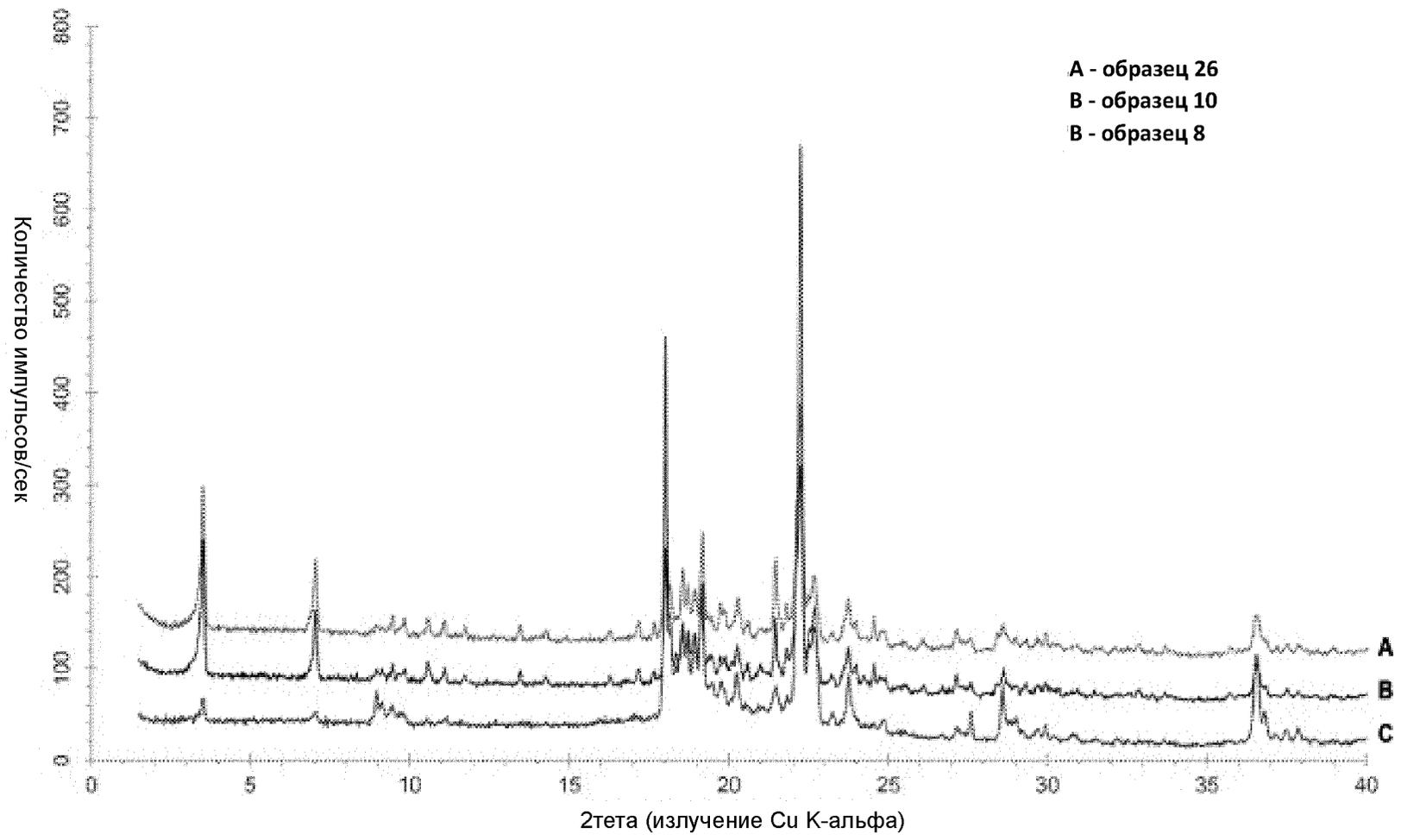
ФИГ. 5



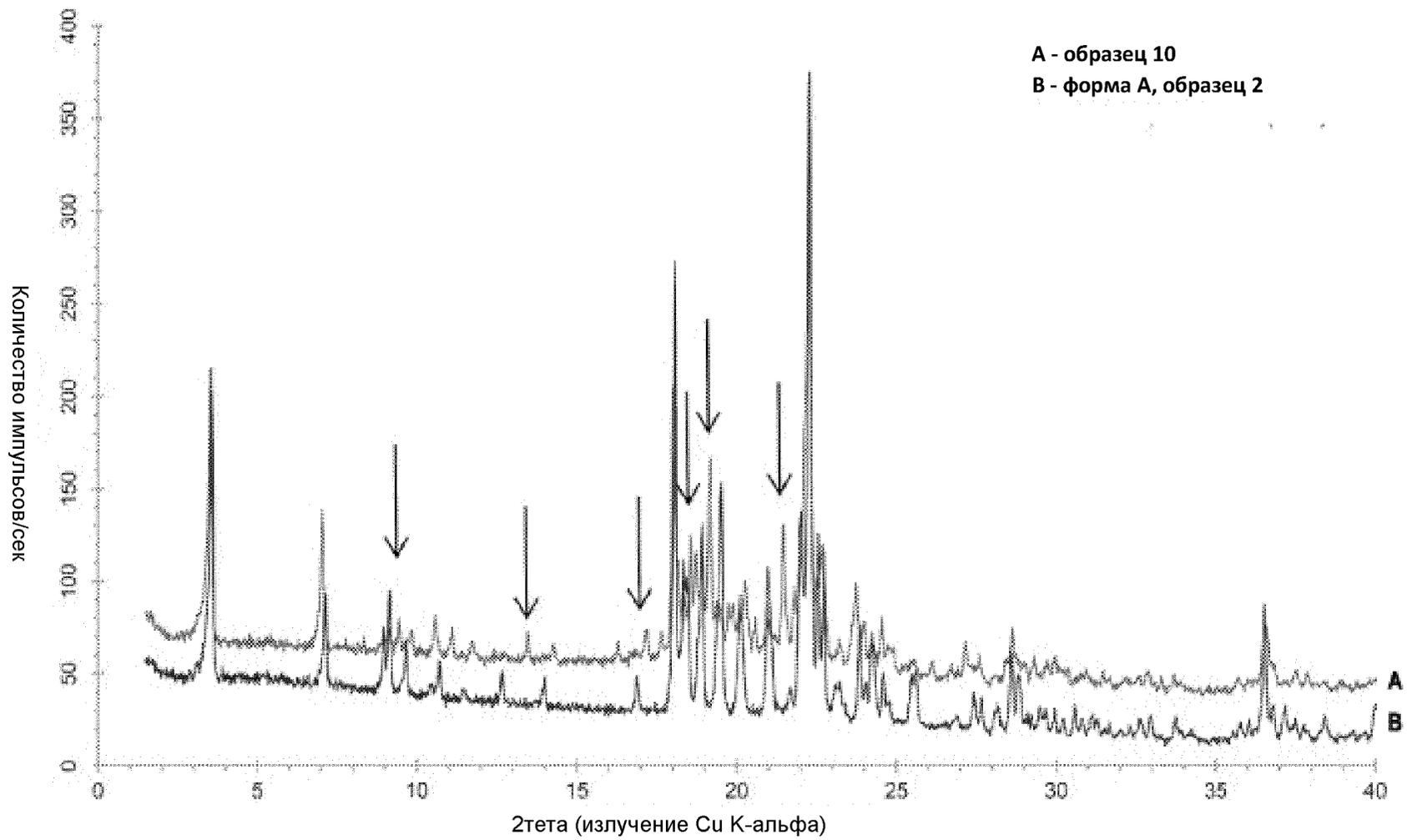
ФИГ. 6



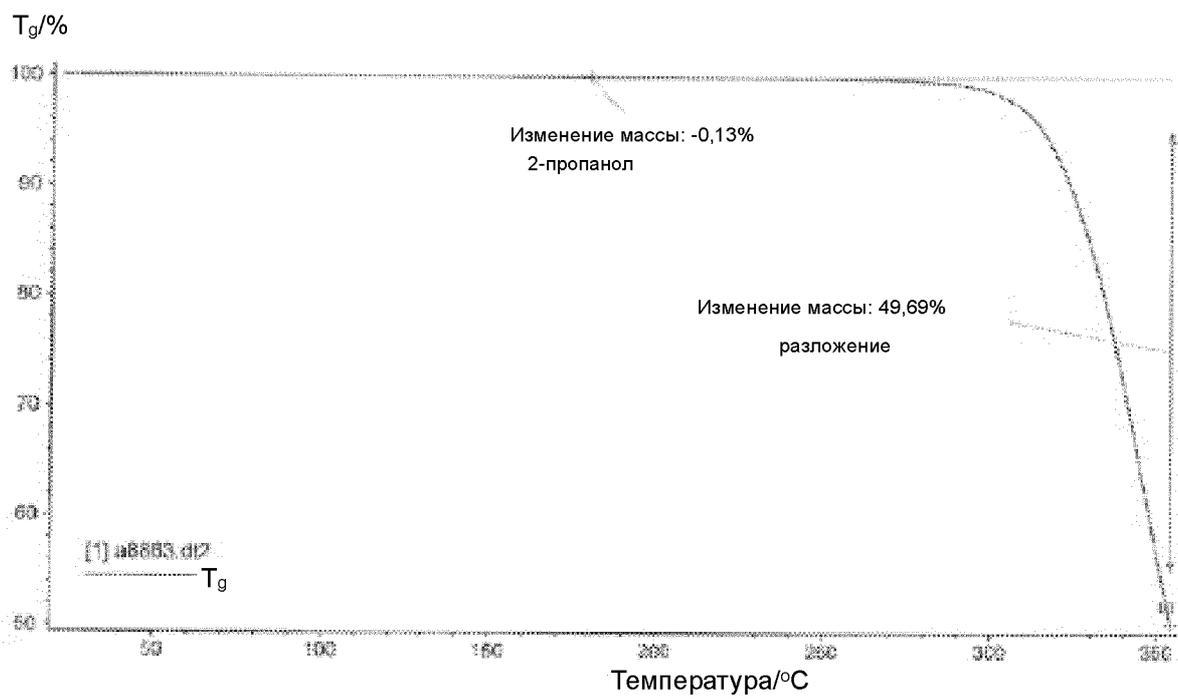
ФИГ. 7



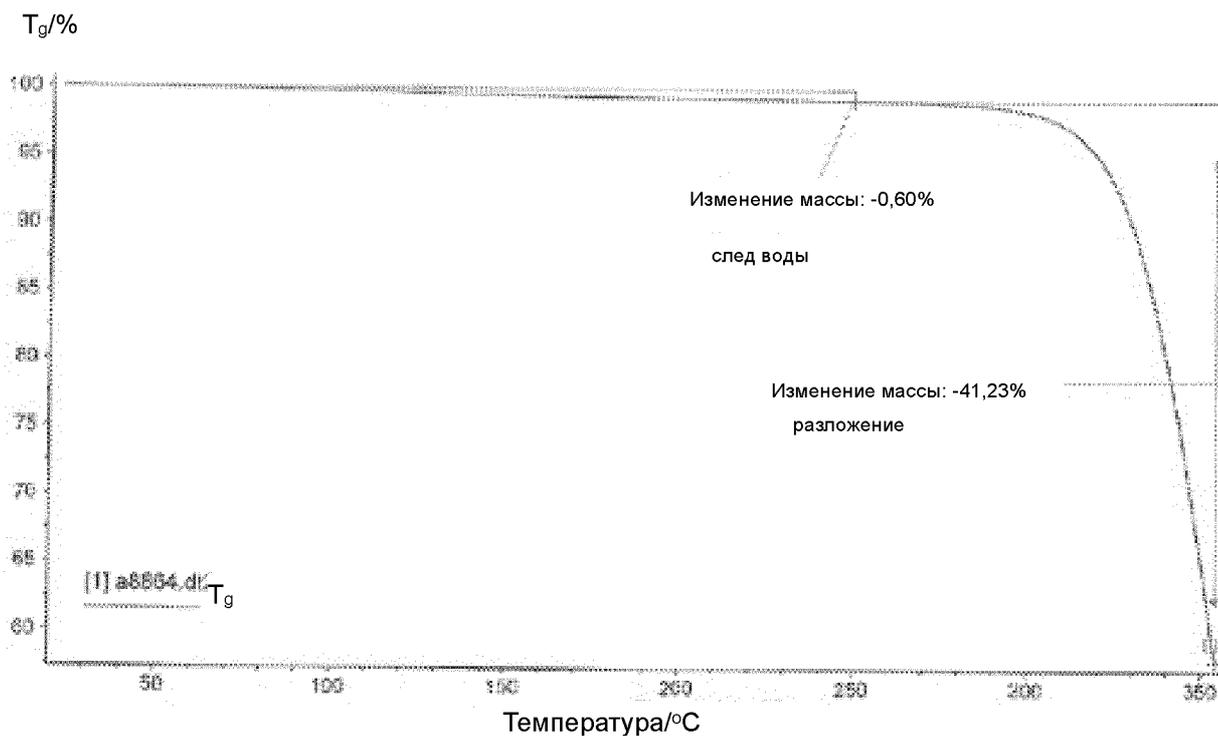
ФИГ. 8



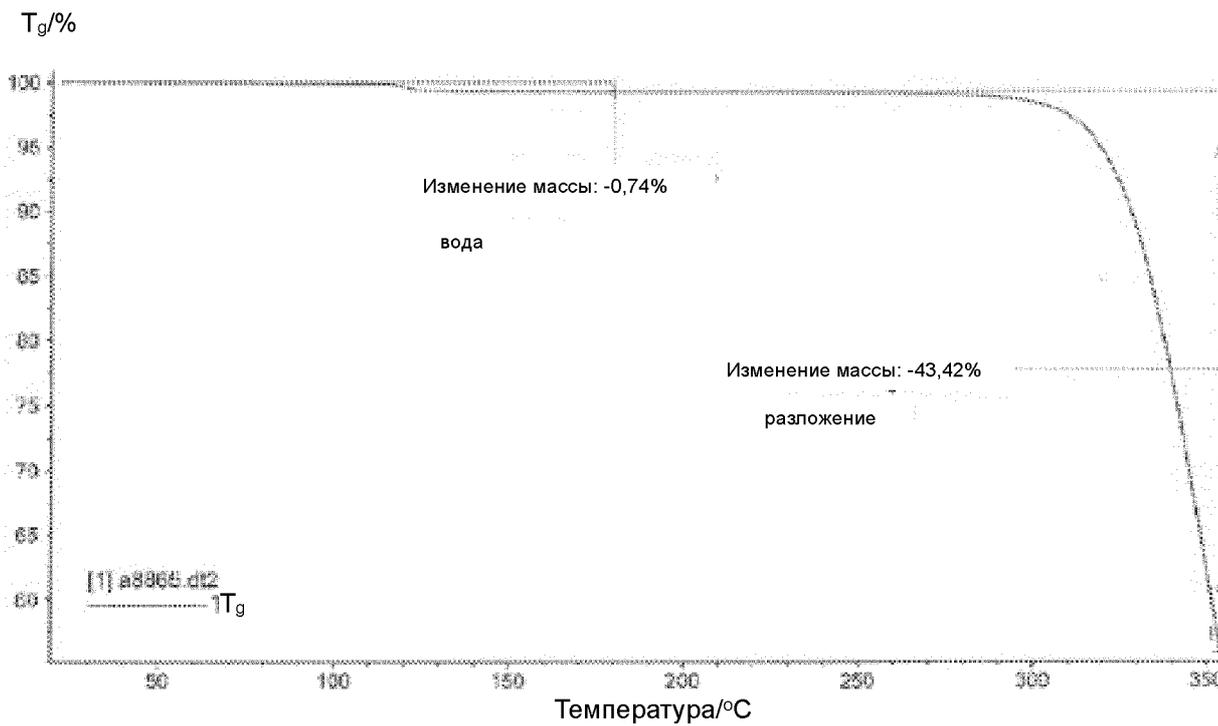
ФИГ. 9



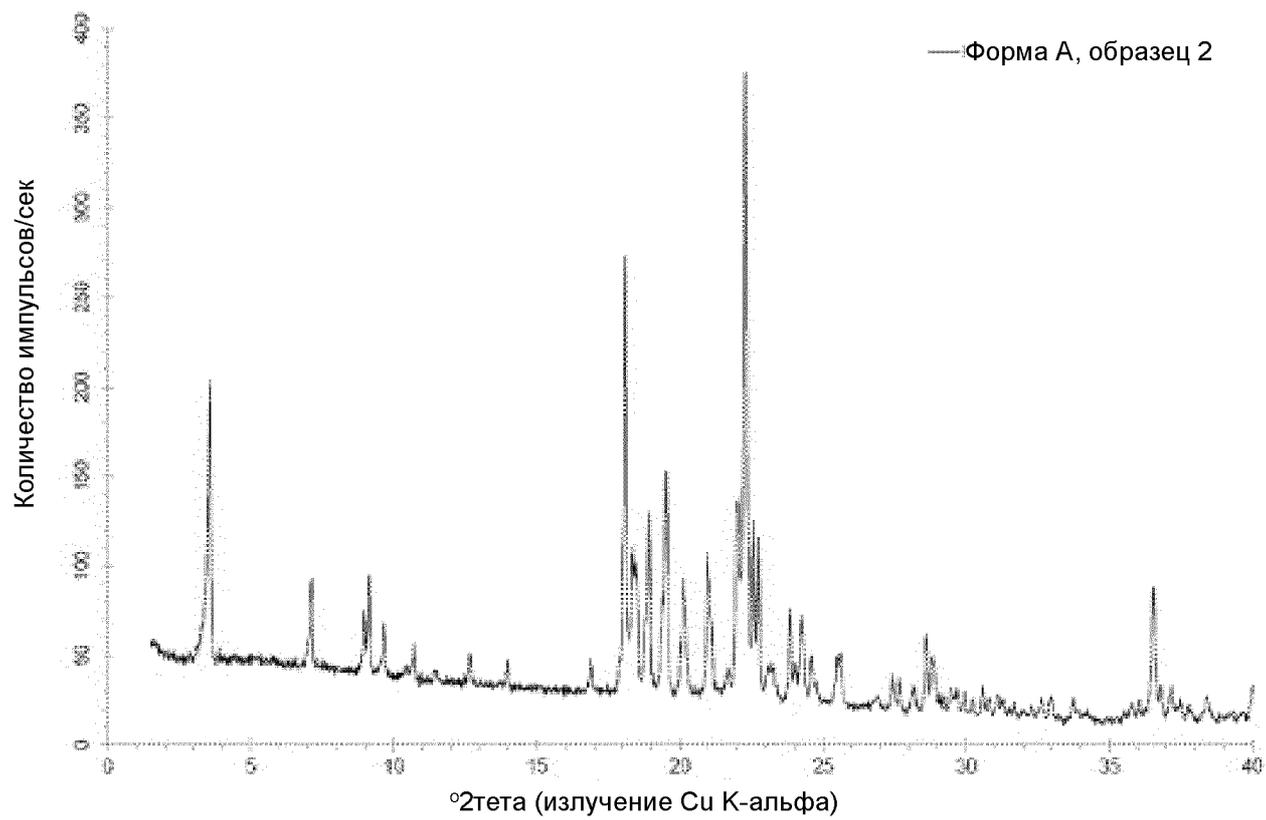
ФИГ. 10



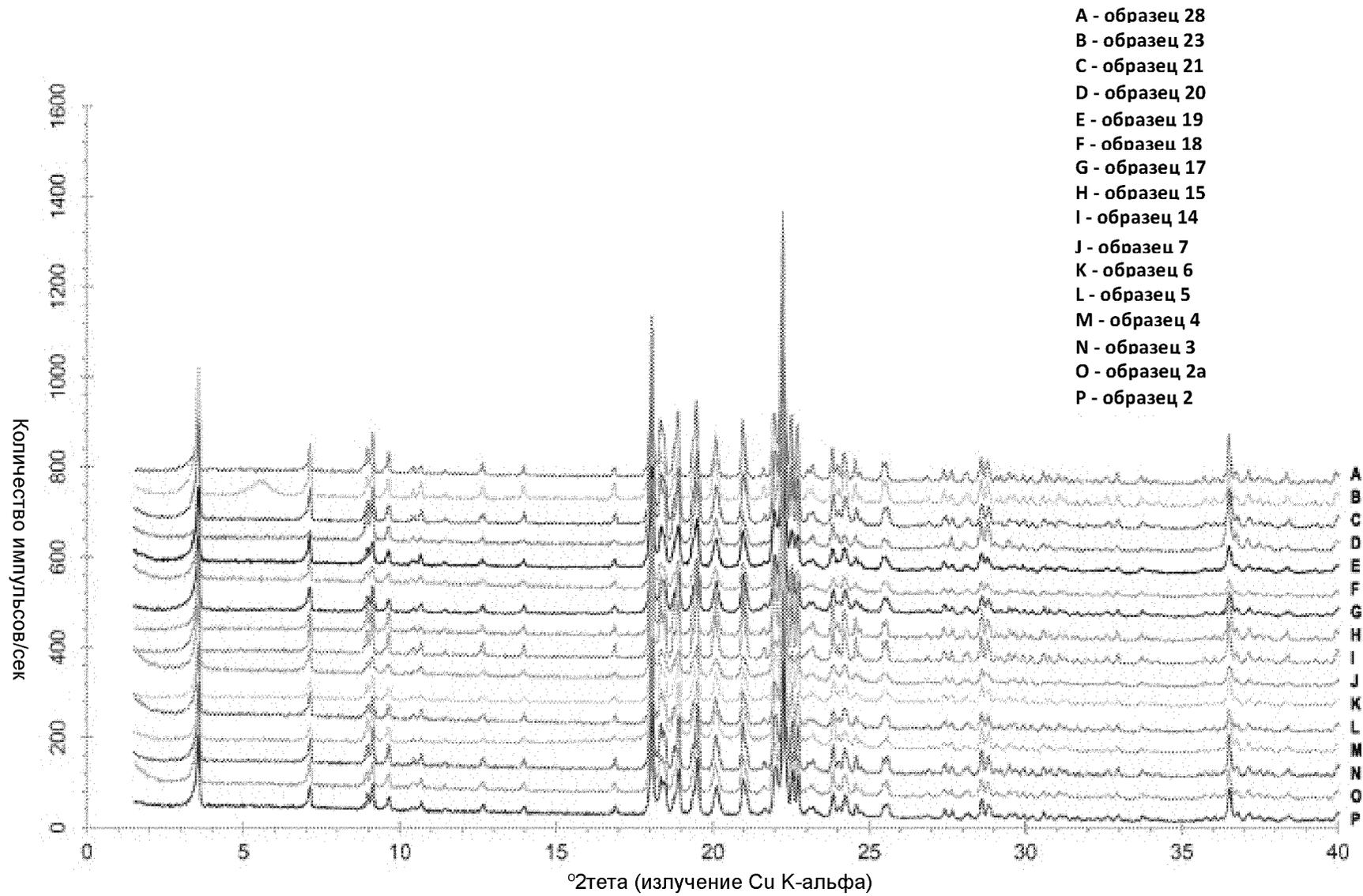
ФИГ. 11



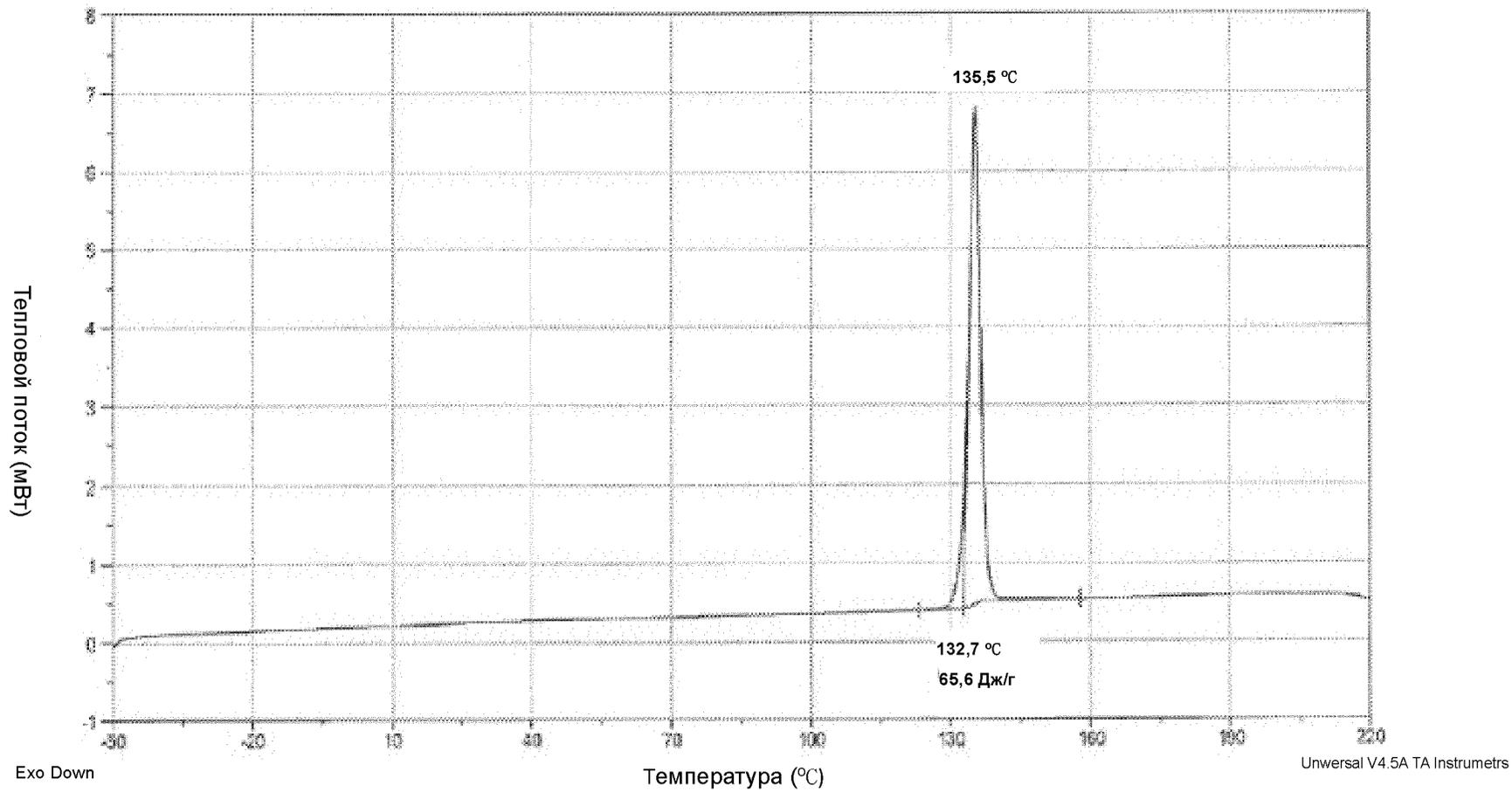
ФИГ. 12



ФИГ. 13



ФИГ. 14

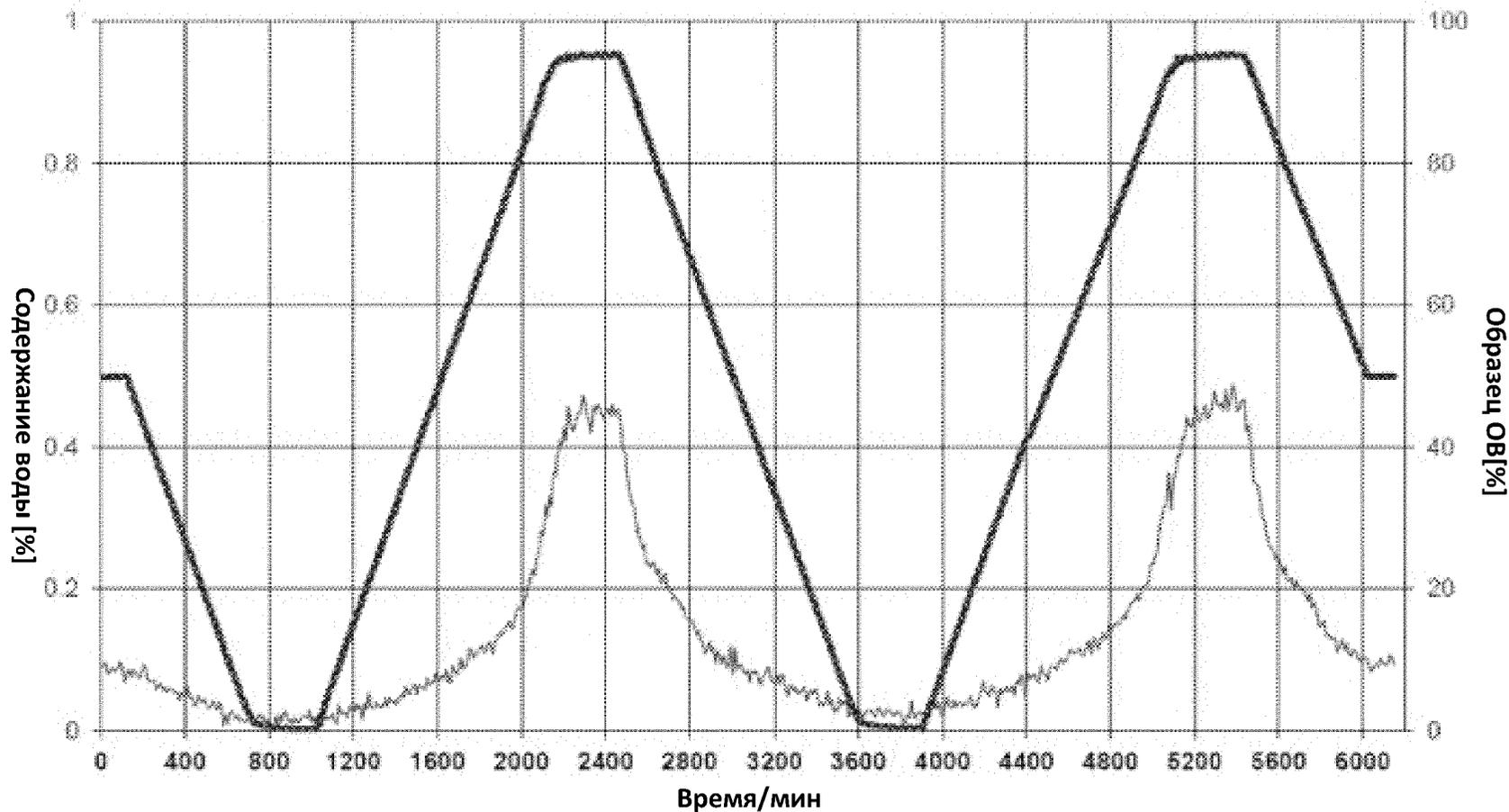


ФИГ. 15

Масса образца: 10,0724 мг
Температура: 25° С

Содержание воды [%] Образец ОВ [%]

Скорость сканирования: 5% ОВ/час
Мин. время на шаг: 30 мин.
Макс. время на шаг: 180 мин.



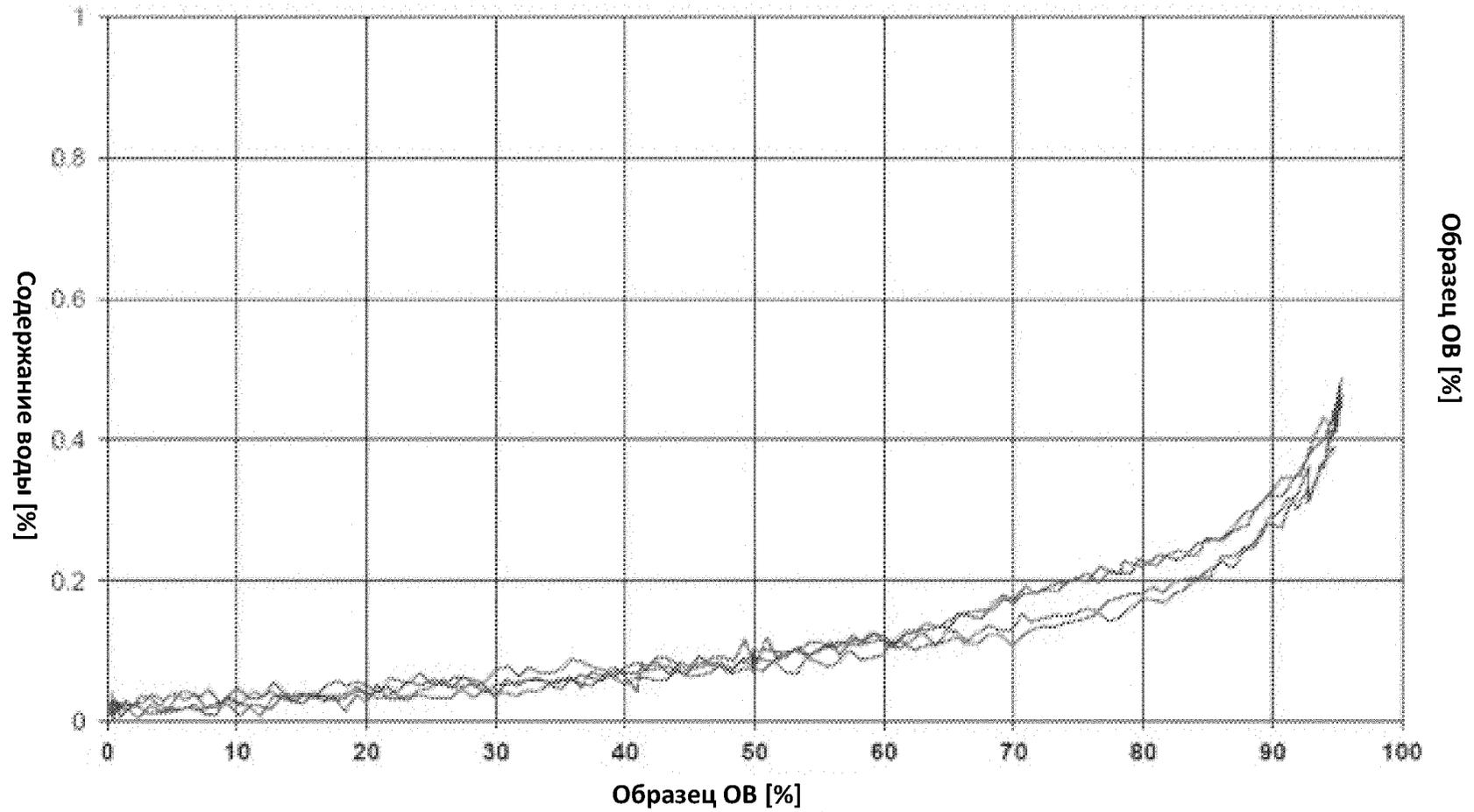
SPS 11-100n Sorptions Prufsystem / ProUmid (Ulm), Instr.ID: G.52.DVS.S001

ФИГ. 16

Масса образца: 10,0724 мг
Температура: 25 °C

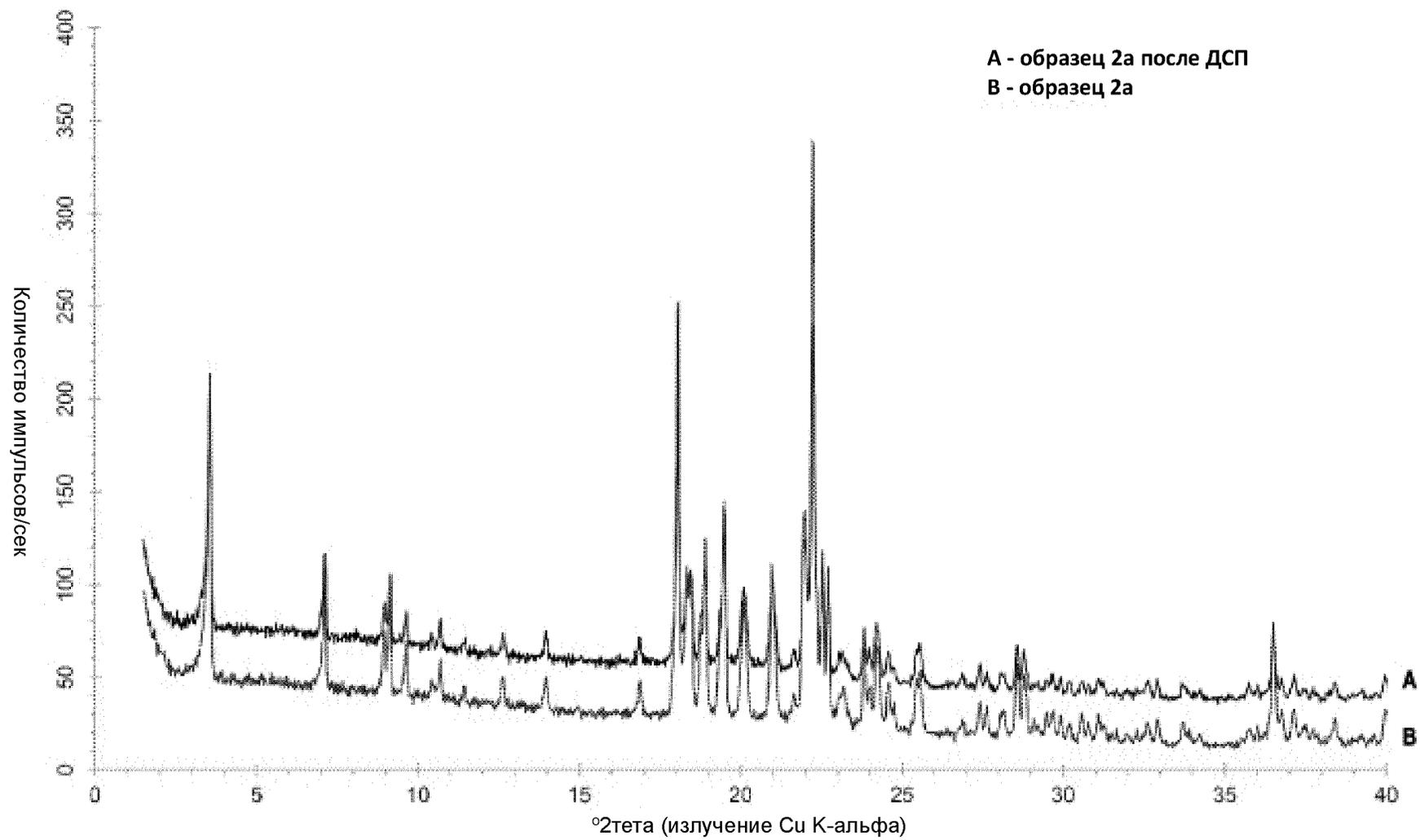
Содержание воды [%]

Скорость сканирования: 5% ОВ/час
Мин. время на шаг: 30 мин.
Макс. время на шаг: 180 мин.

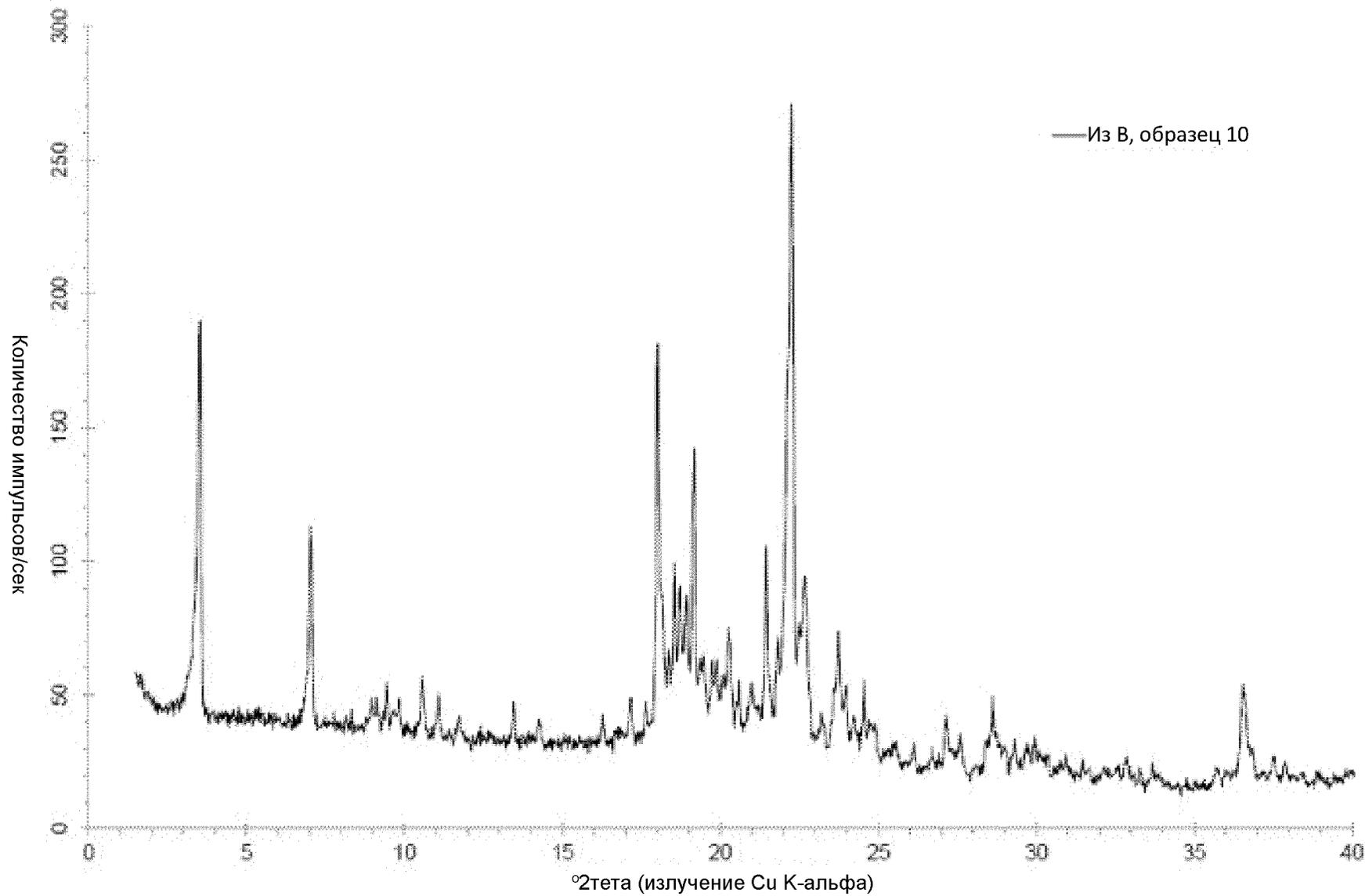


SPS 11-100n Sorptions Prufsystem / ProUmid (Ulm), Instr.ID: G.52.DVS.S001

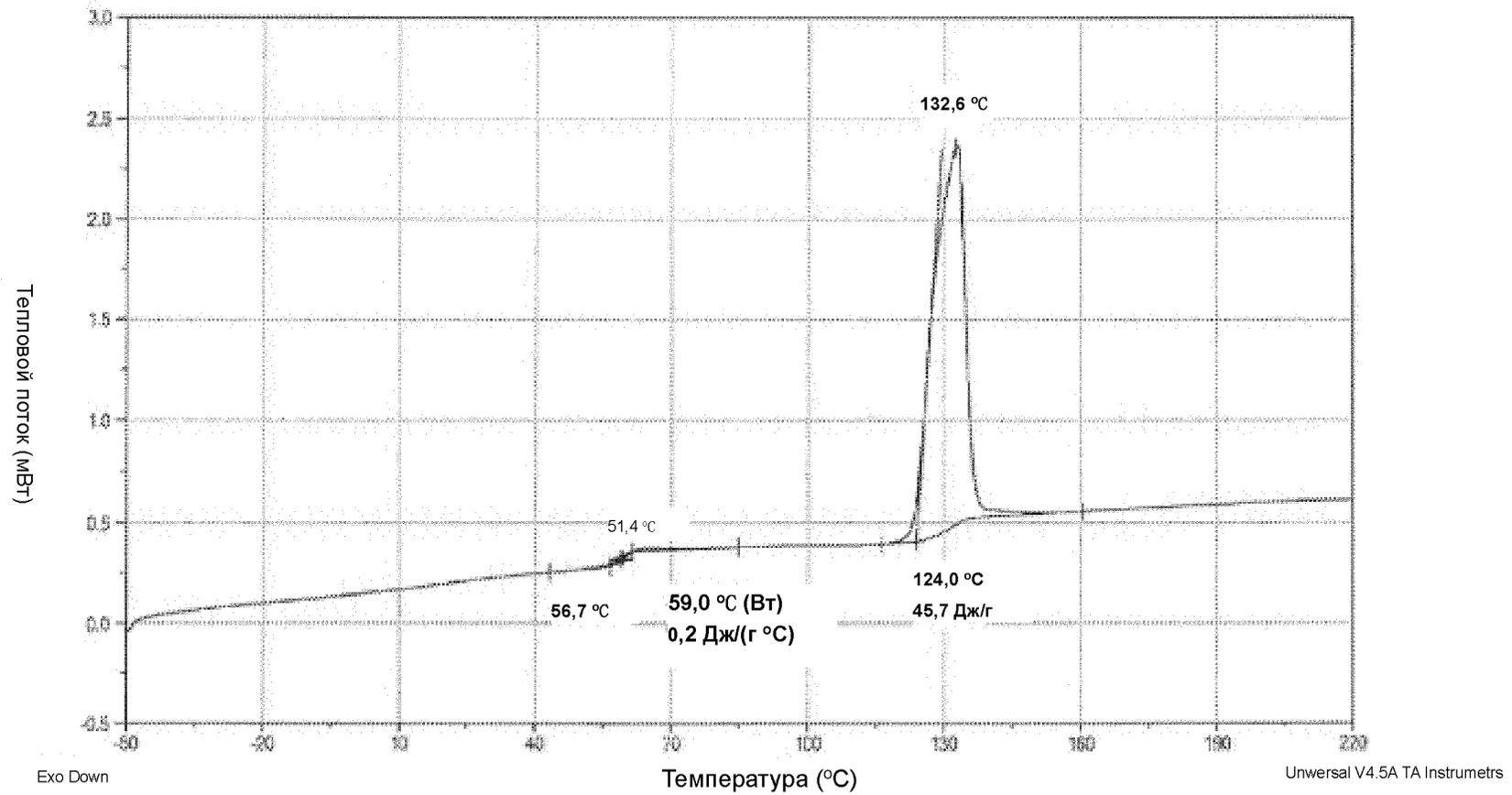
ФИГ. 17



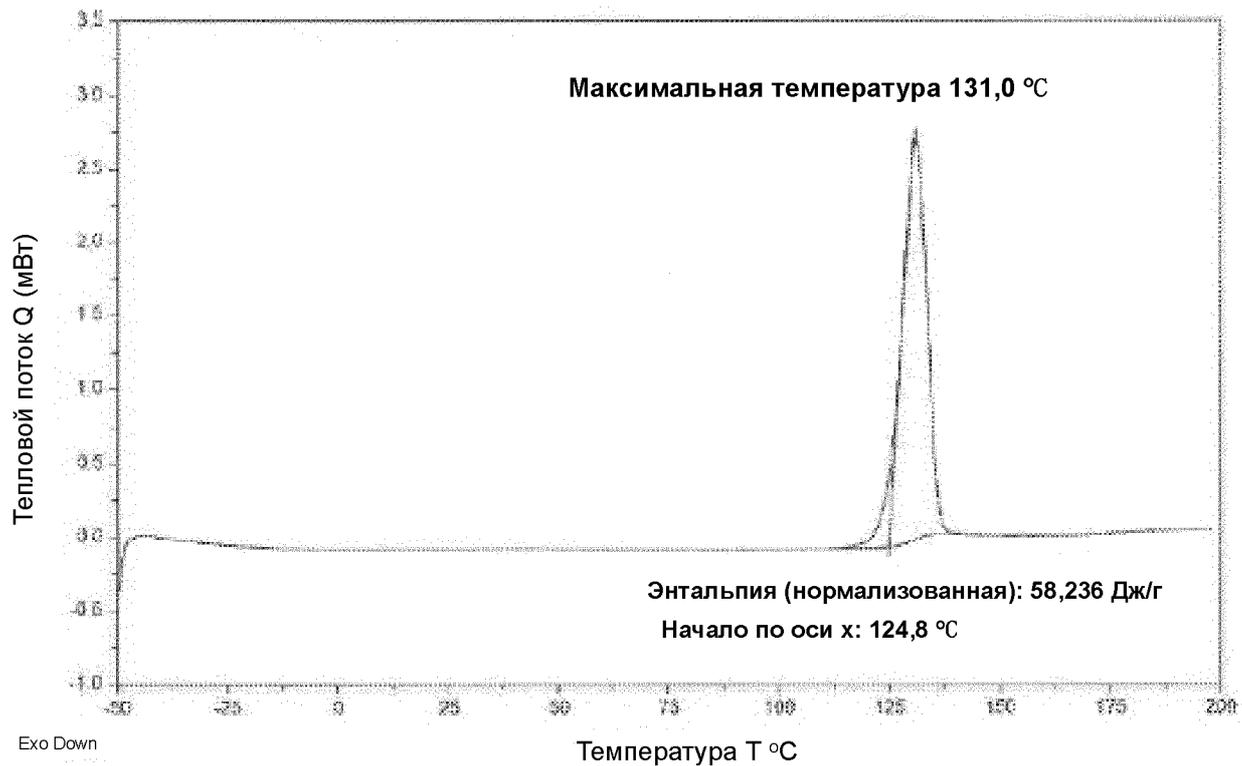
ФИГ. 18



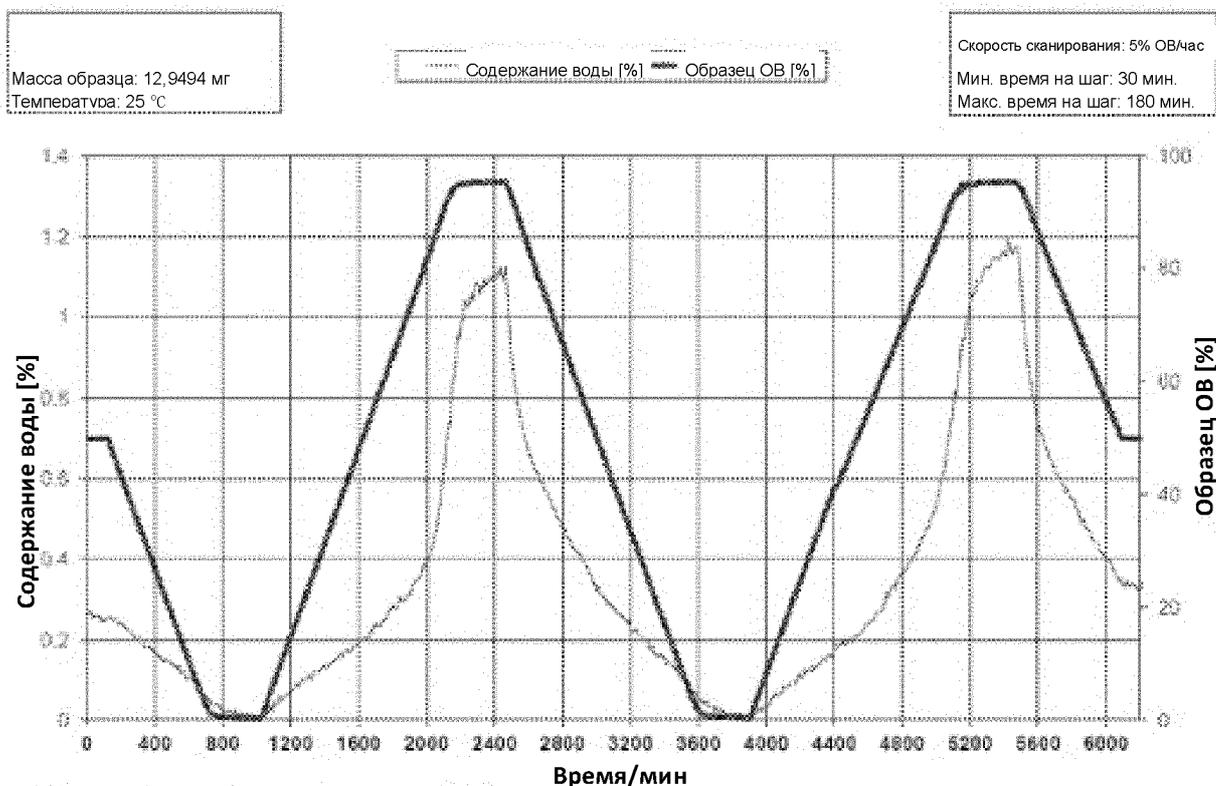
ФИГ. 19



ФИГ. 20

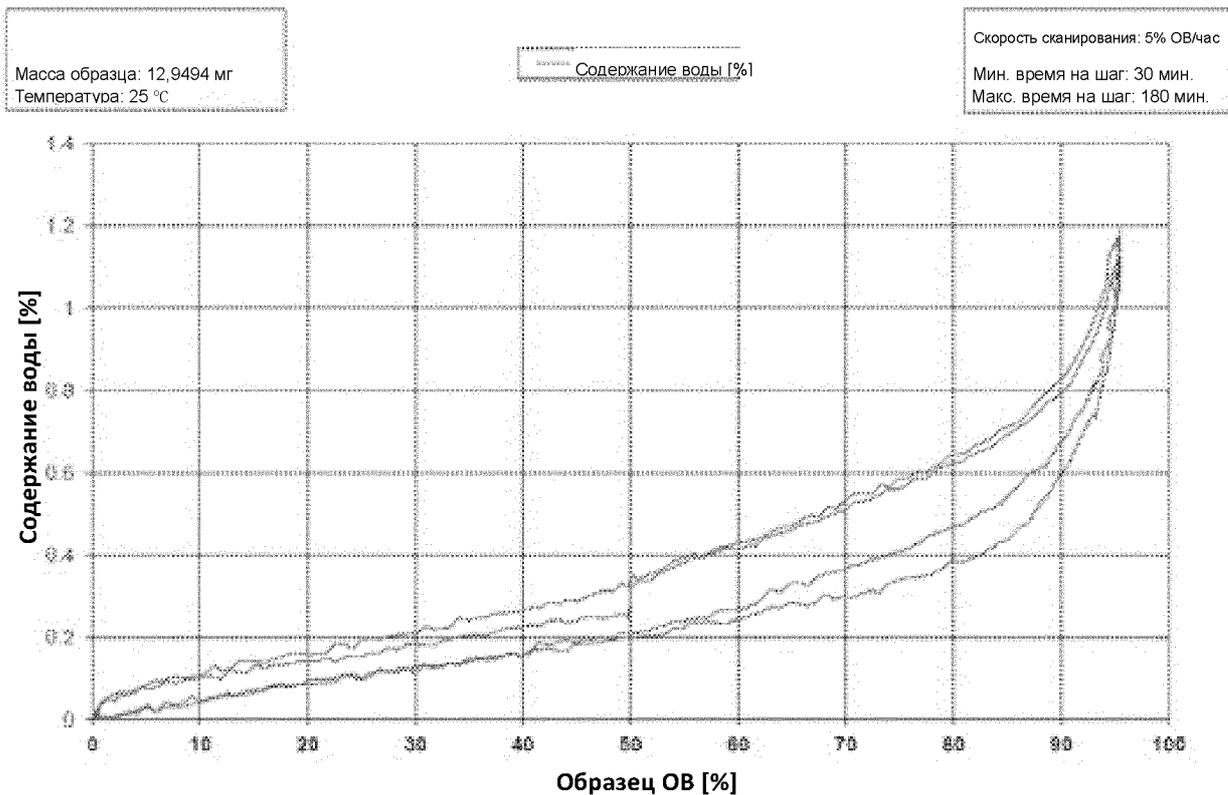


ФИГ. 21



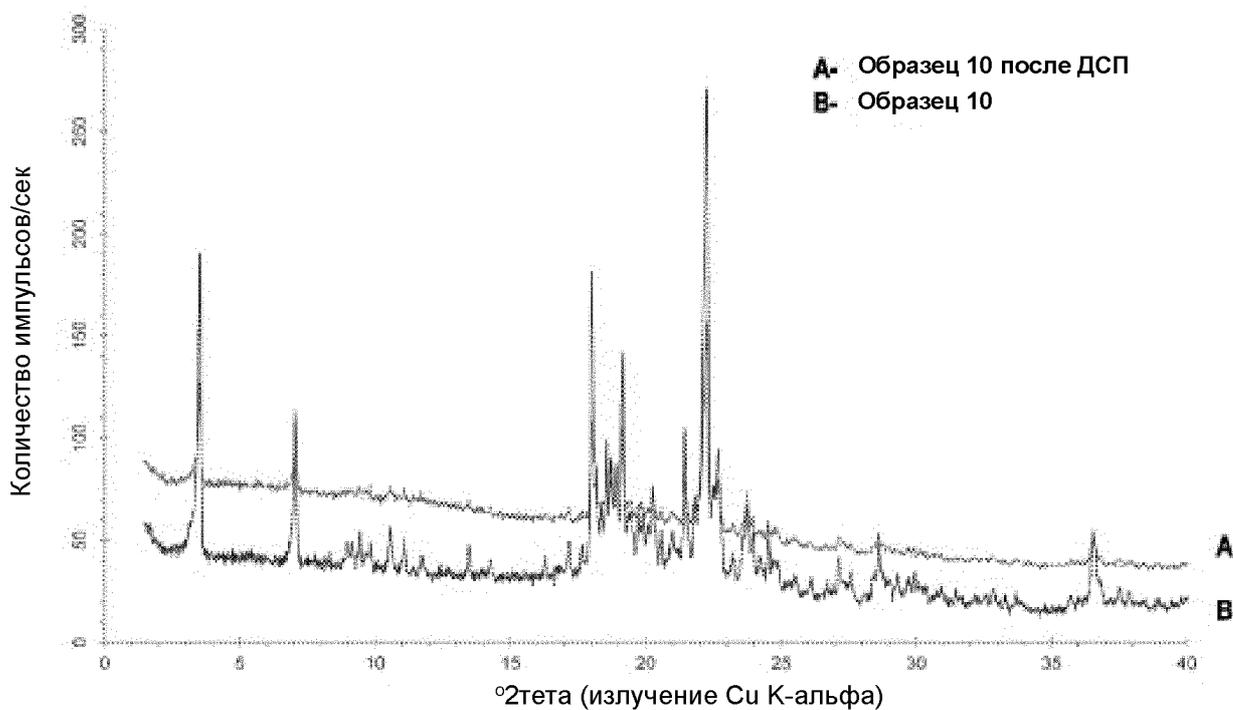
SPS 11-100n Sorptions Prüfsystem / ProUmid (Ulm), Instr.ID: G.52.DVS.S001

ФИГ. 22

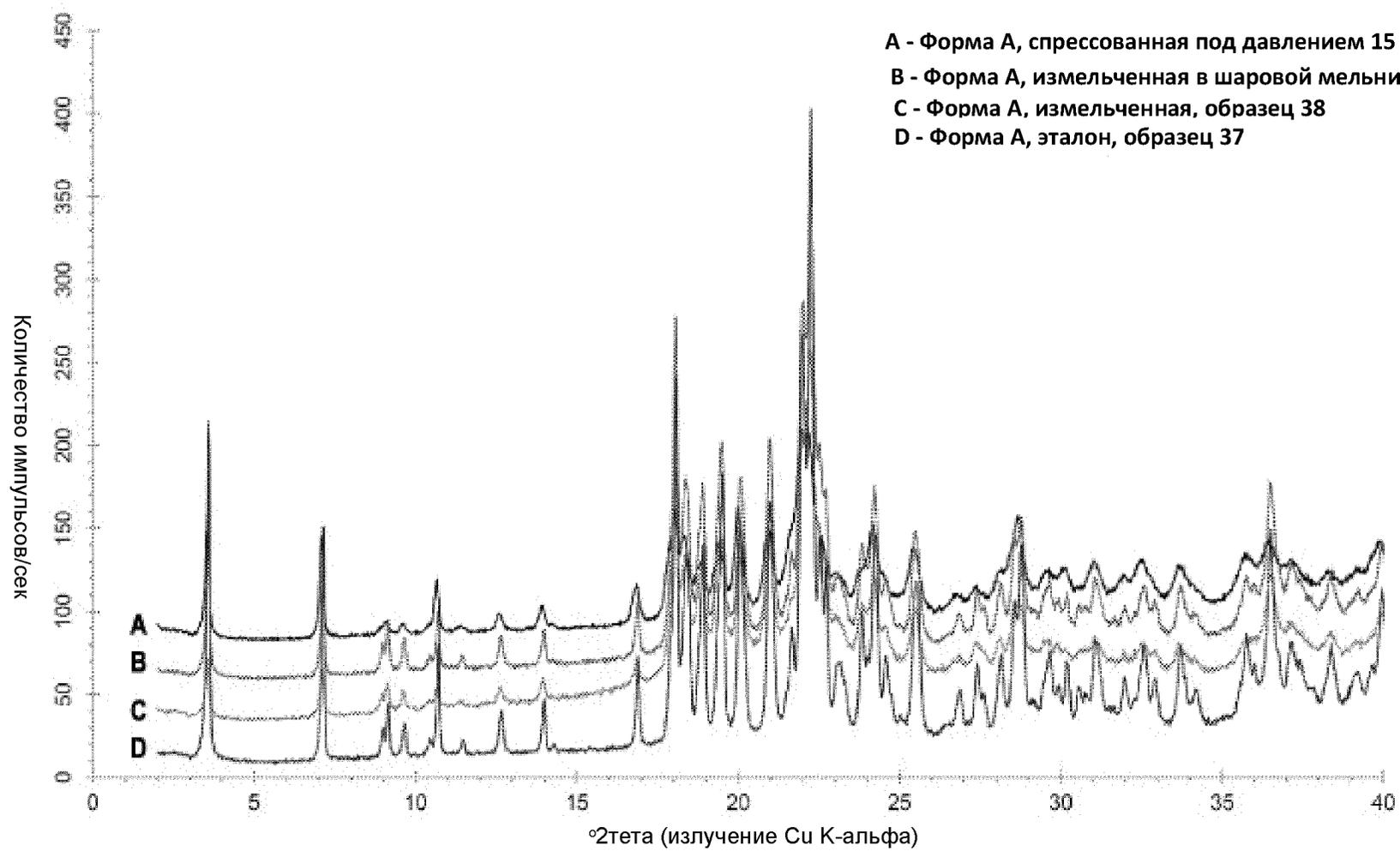


SPS 11-100n Sorptions Profsystem / ProUmid (Ulm), Instr.ID: G.52.DVS.S001

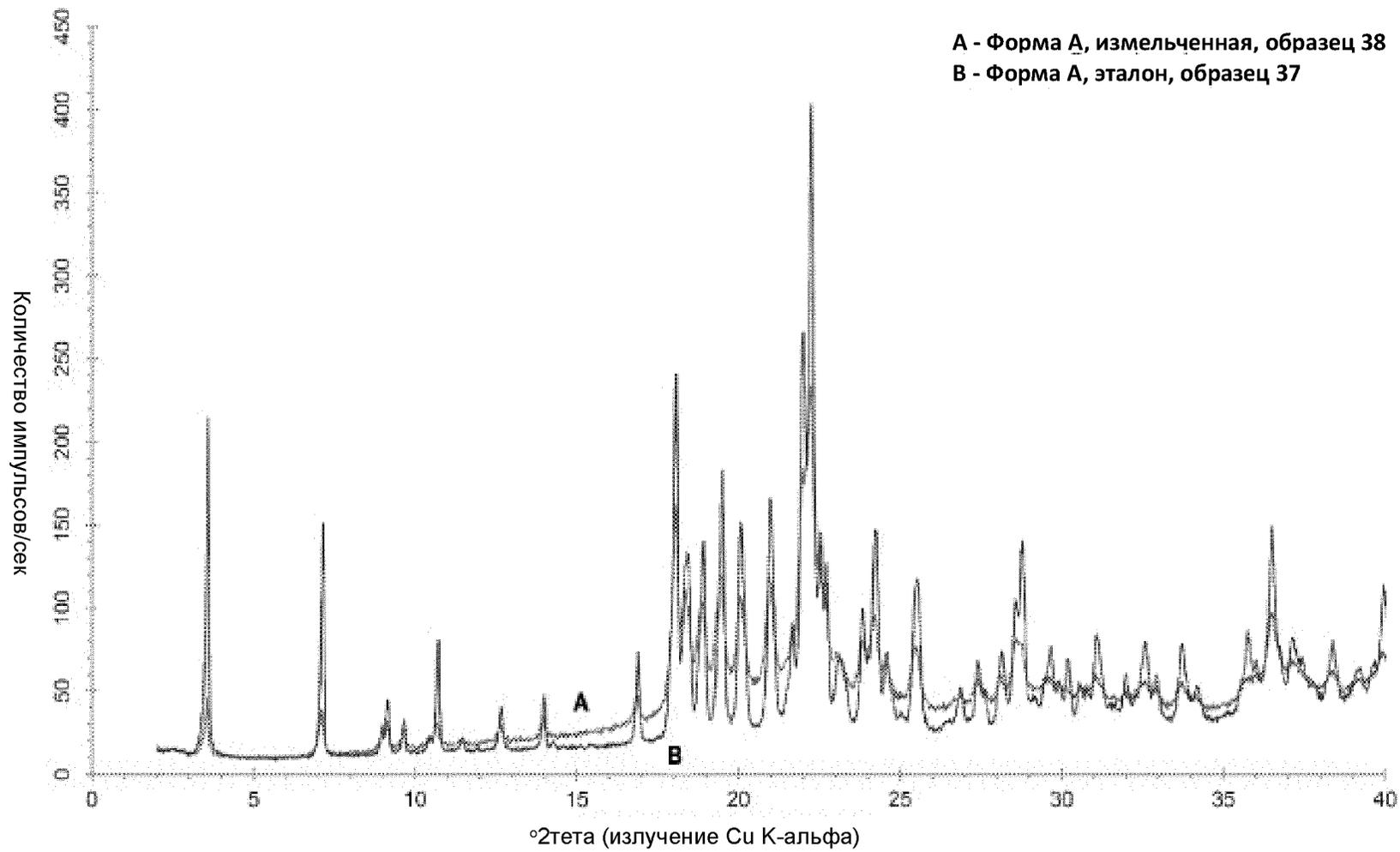
ФИГ. 23



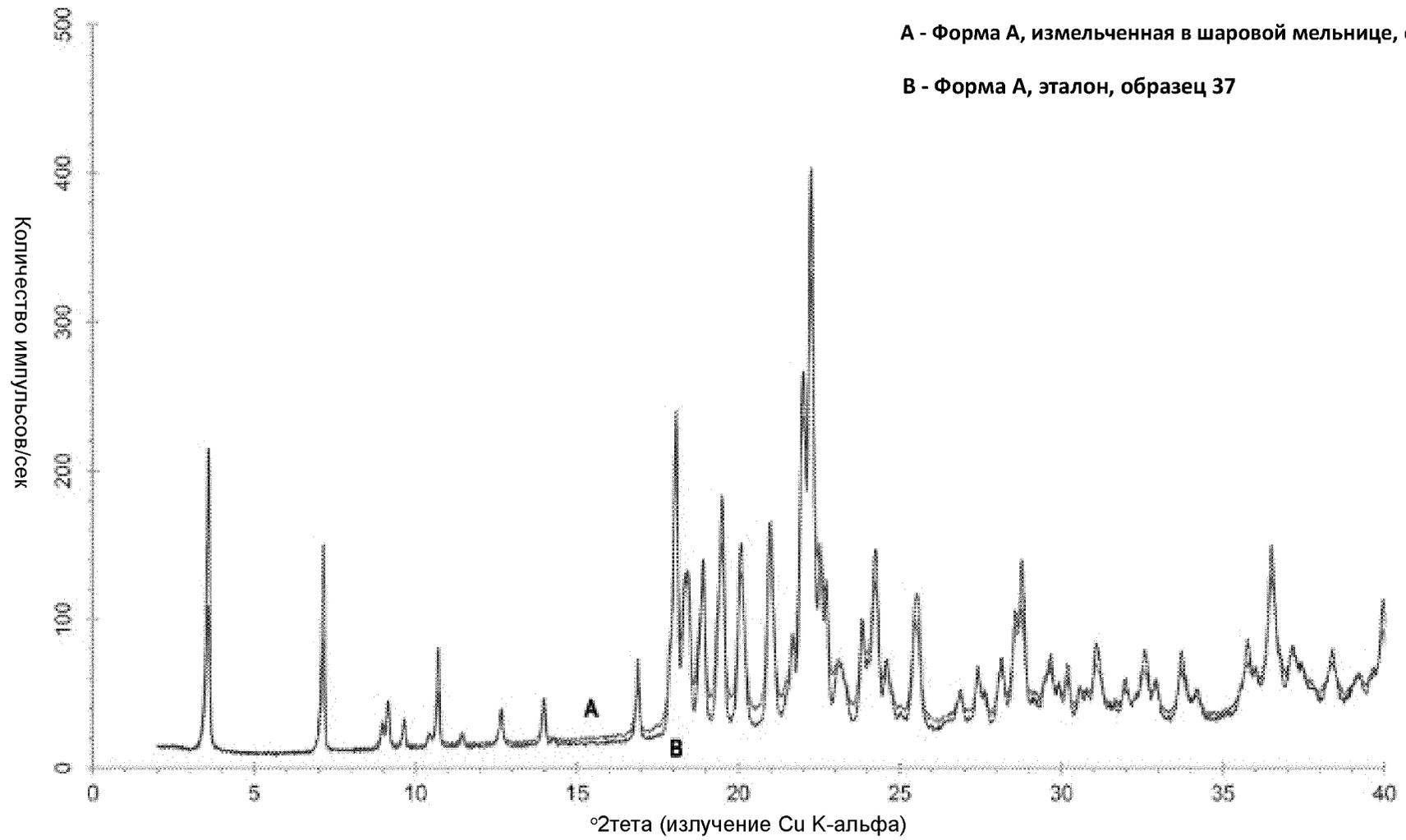
ФИГ. 24



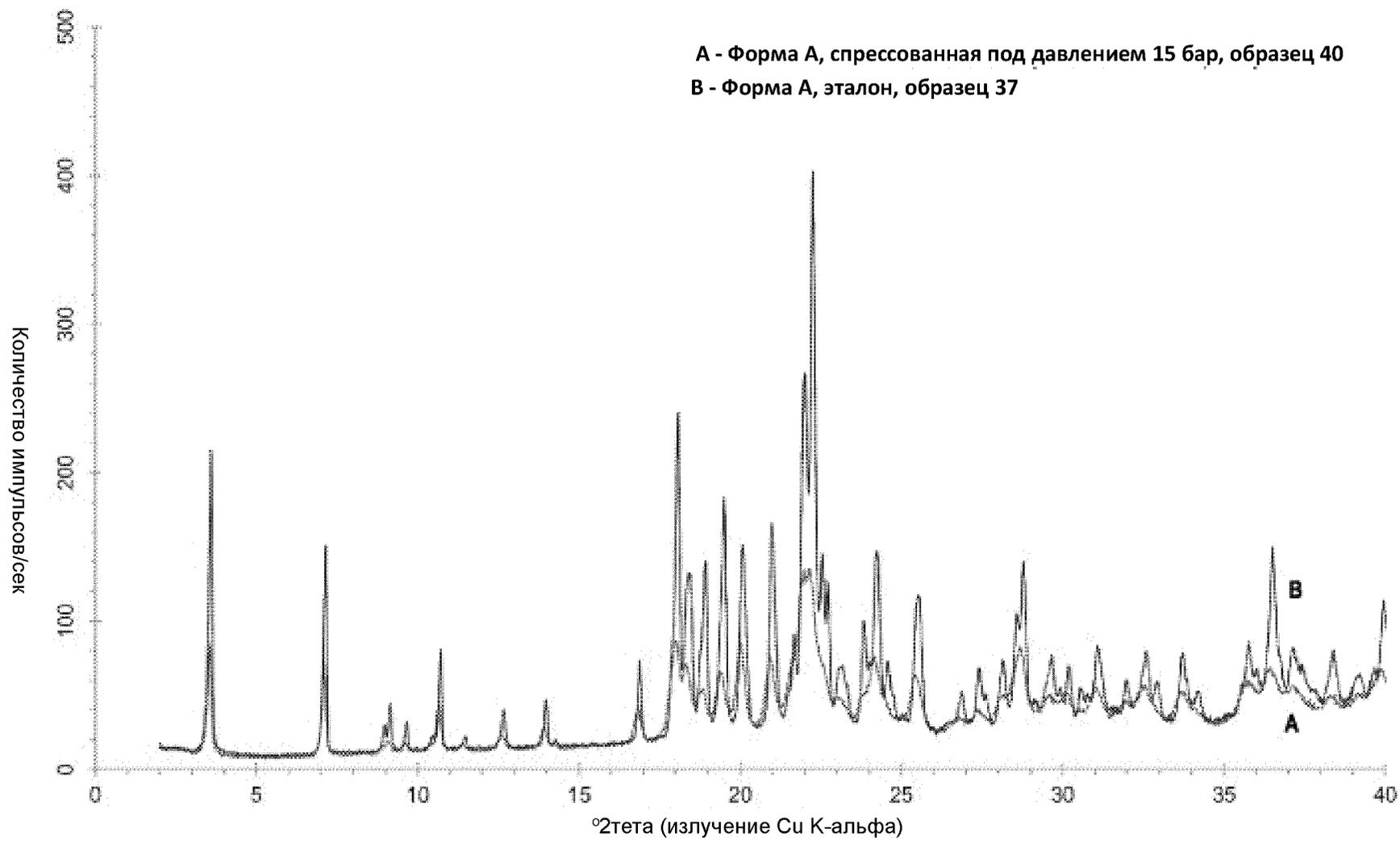
ФИГ. 25



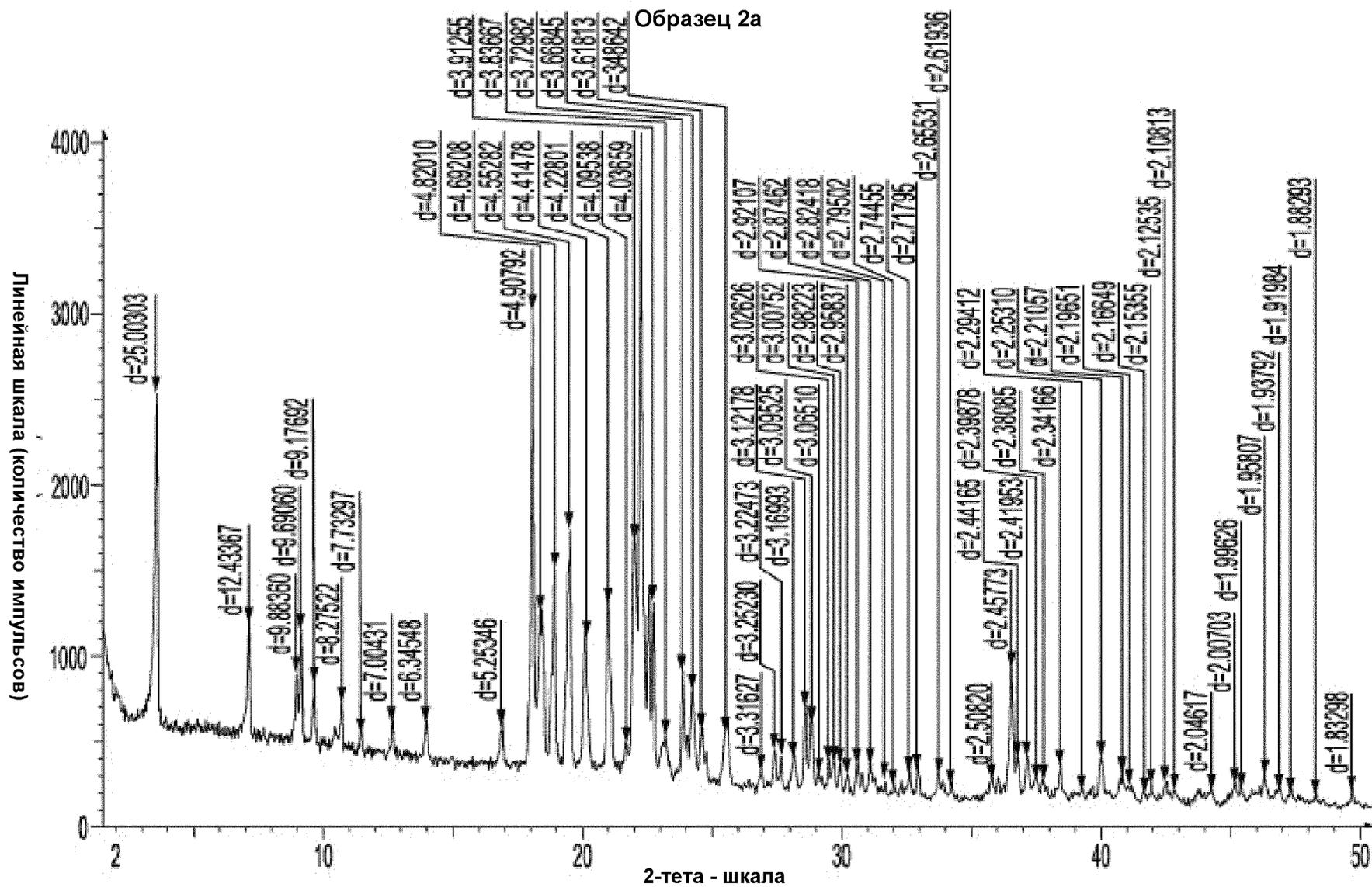
ФИГ. 26

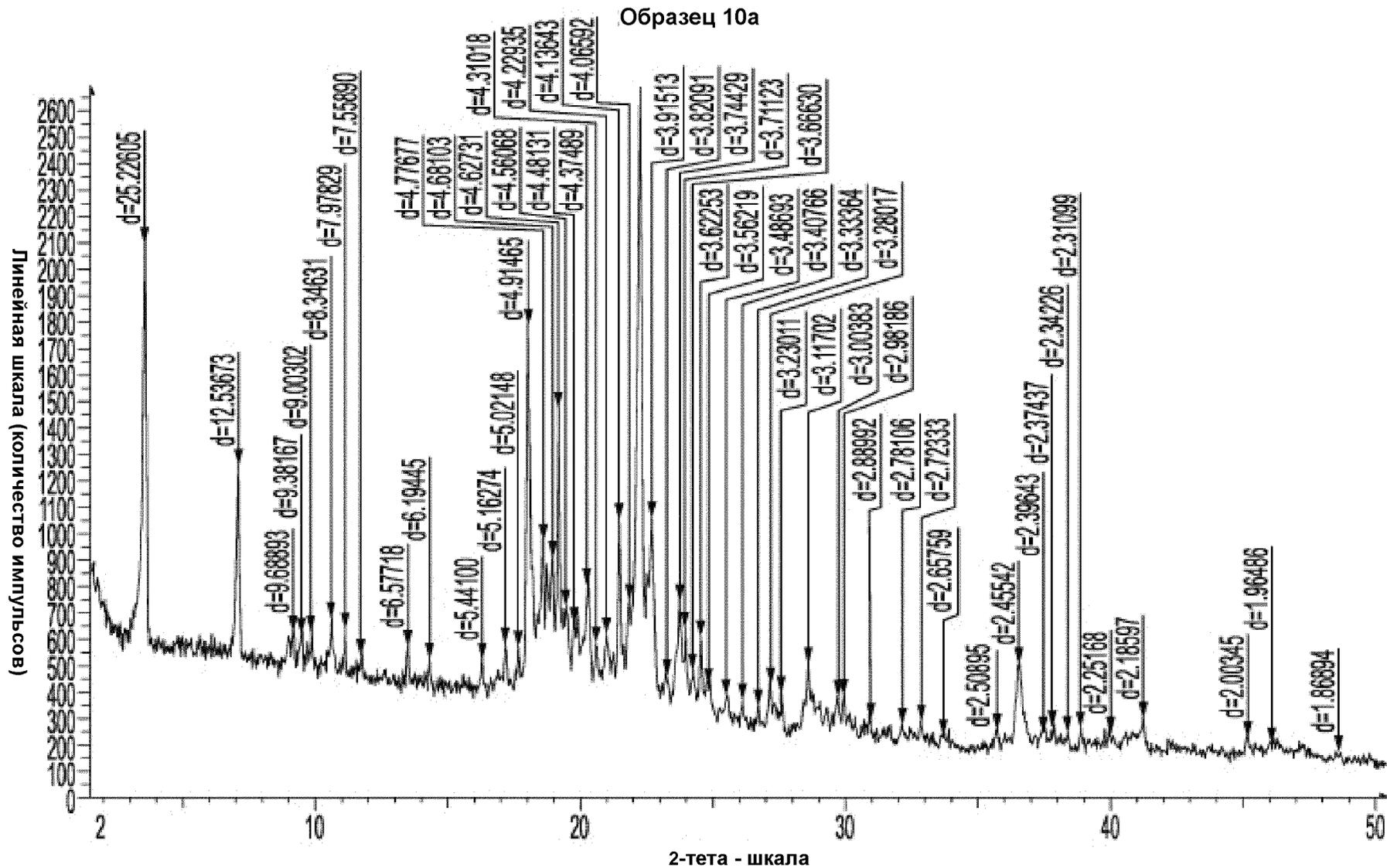


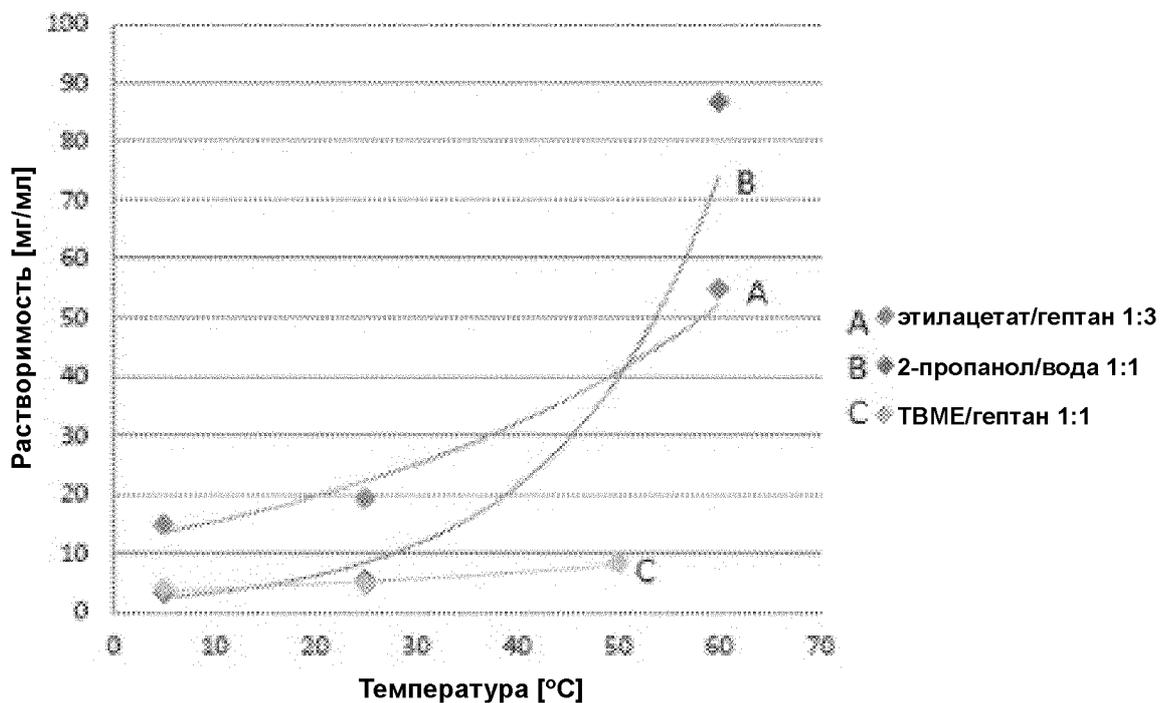
ФИГ. 27



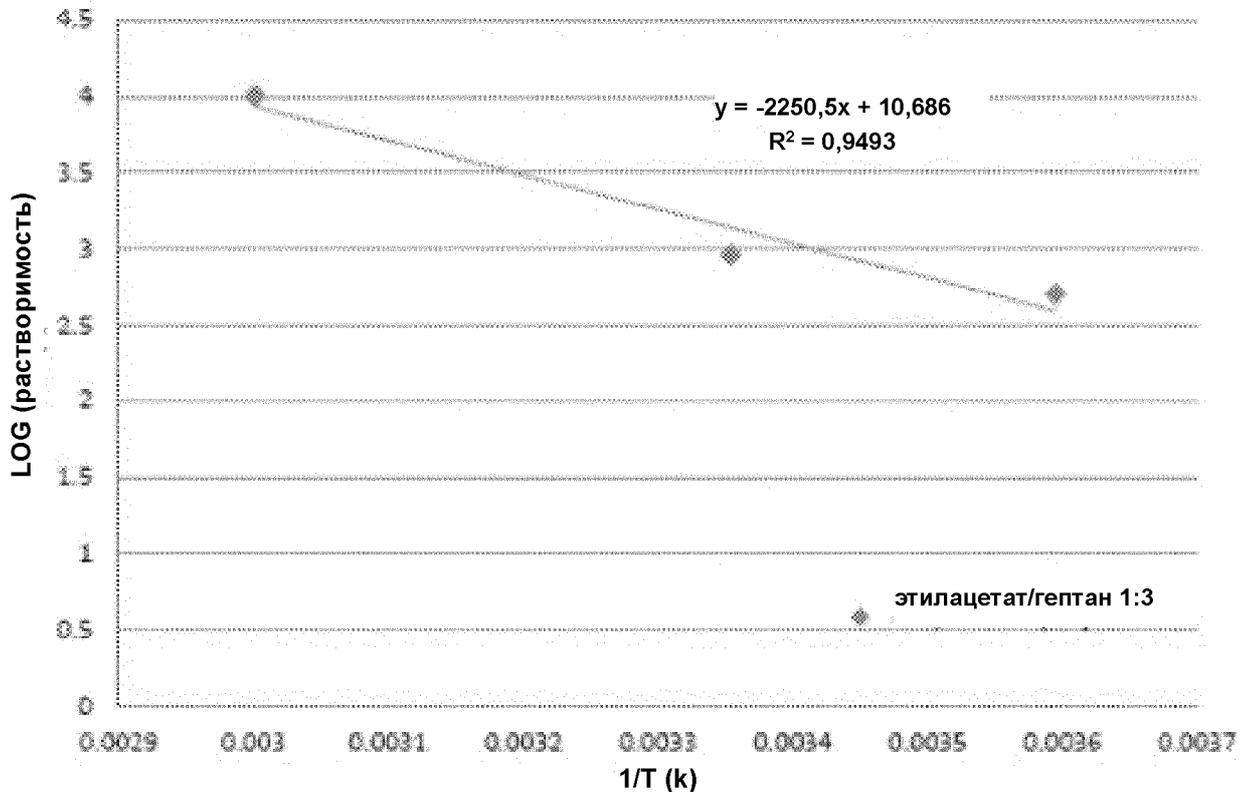
ФИГ. 28



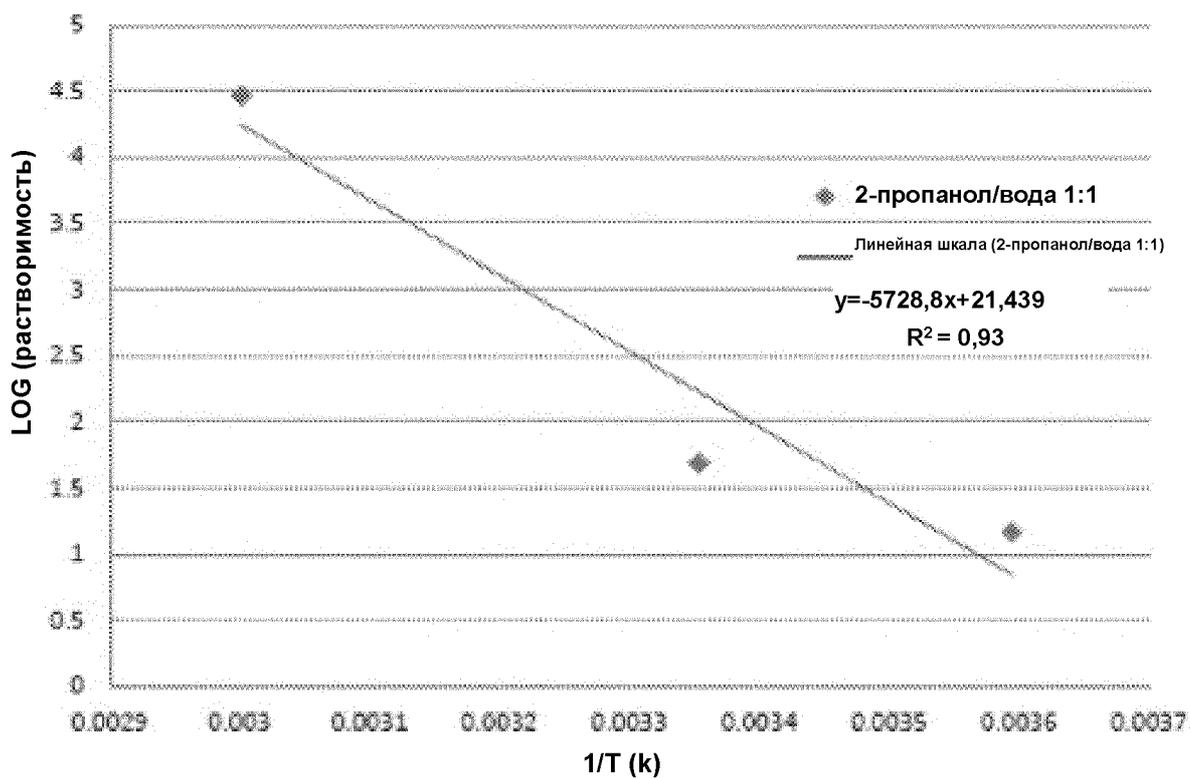




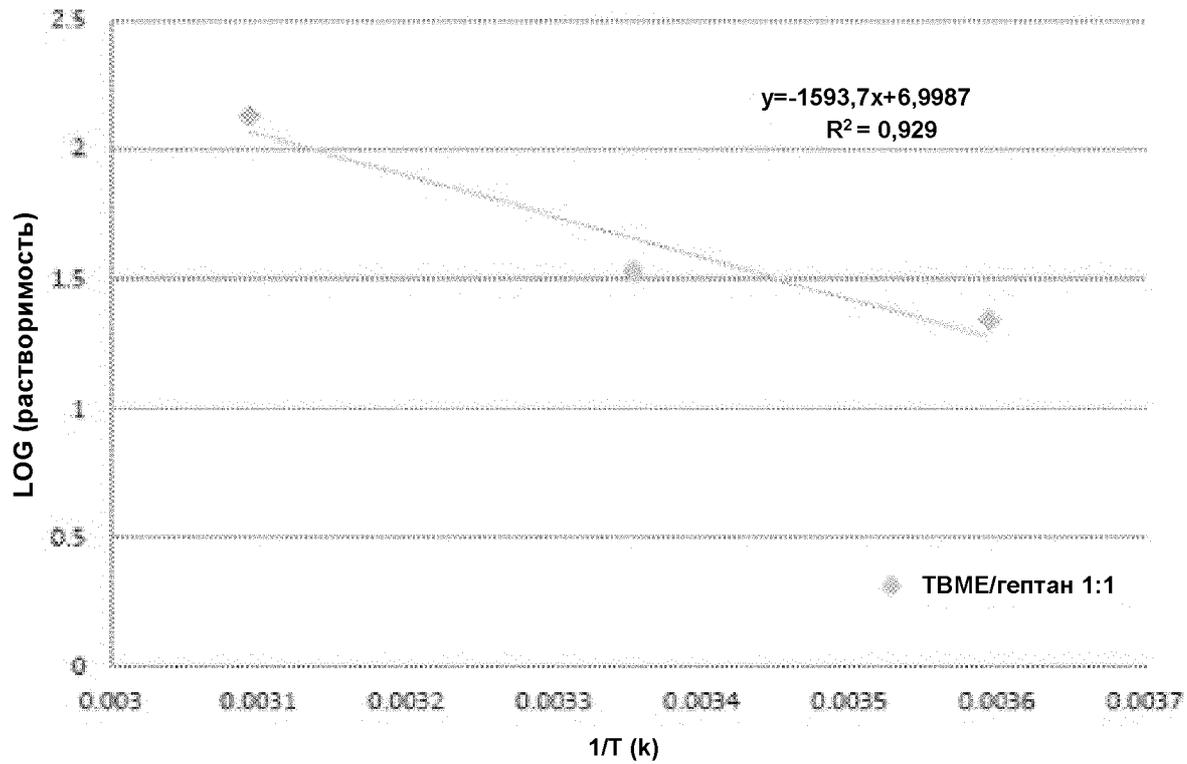
ФИГ. 31



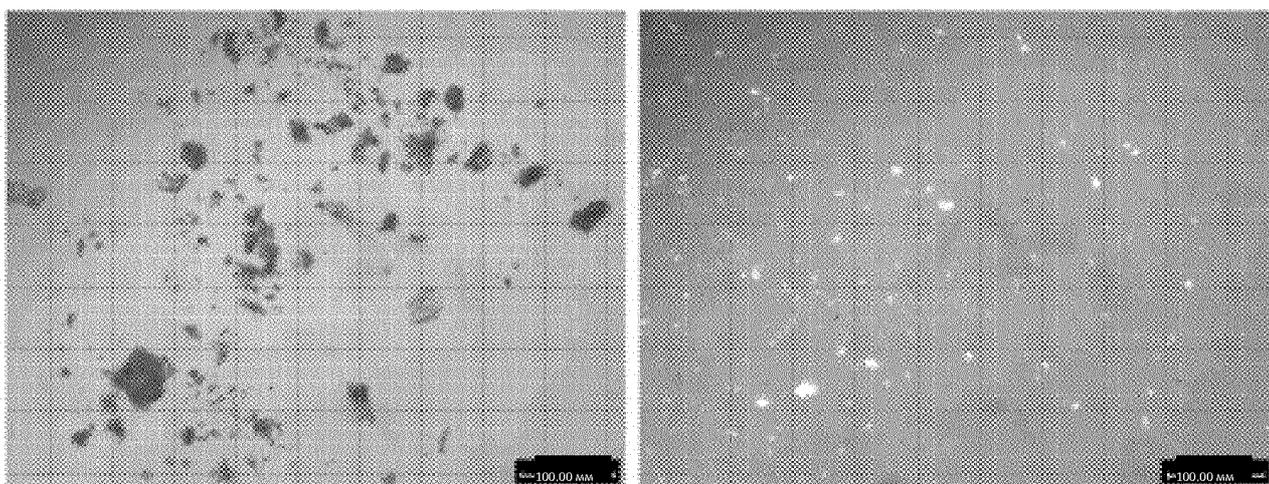
ФИГ. 32



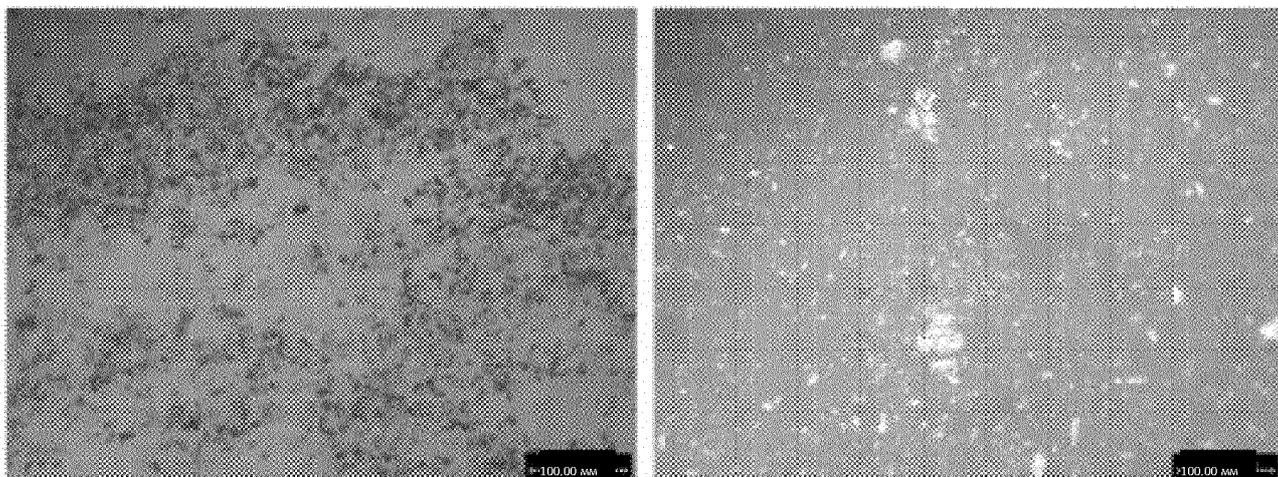
ФИГ. 33



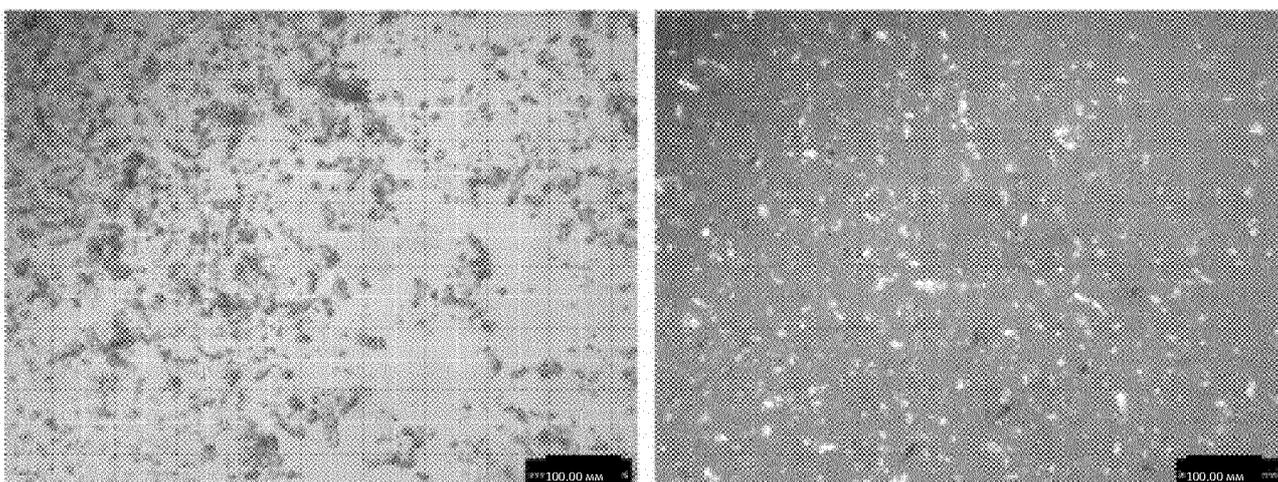
ФИГ. 34



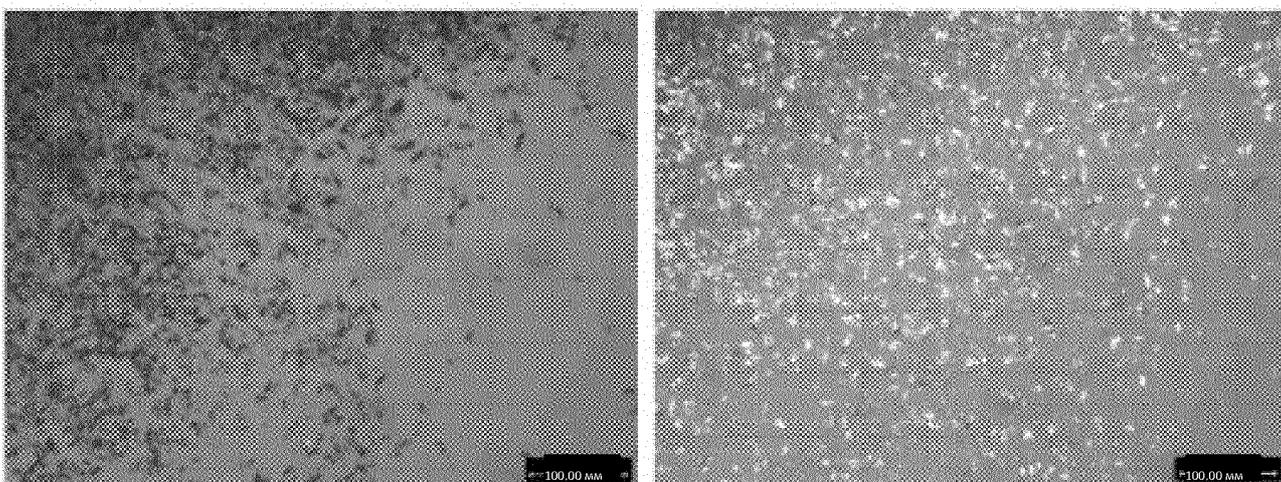
ФИГ. 35



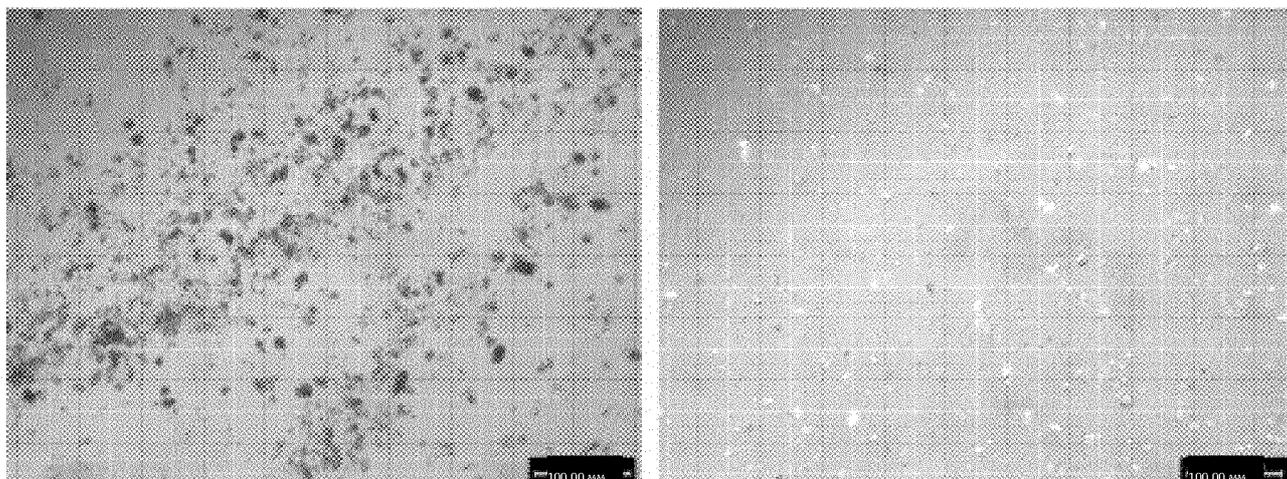
ФИГ. 36



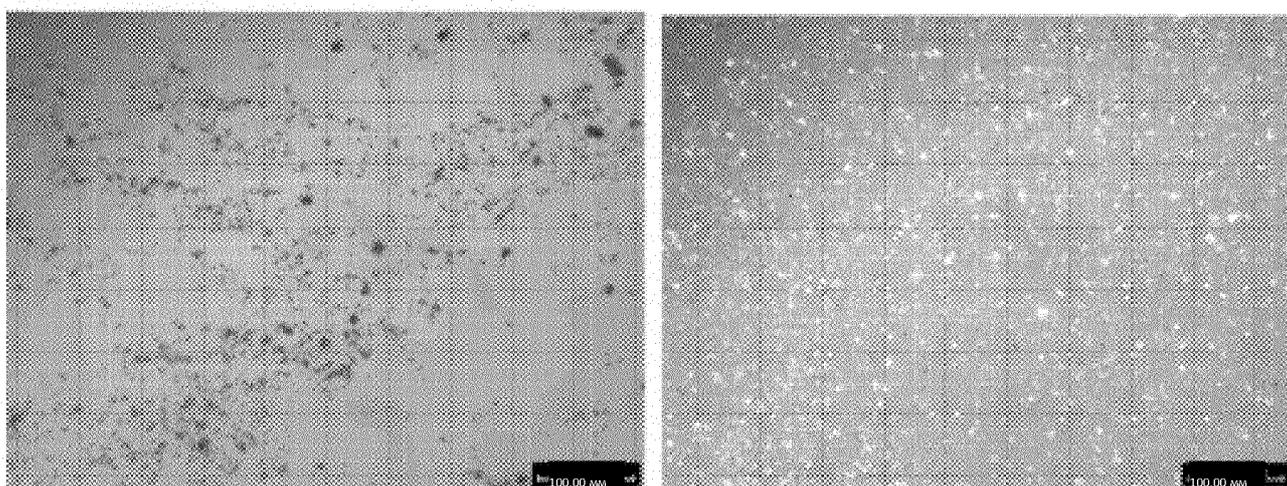
ФИГ. 37



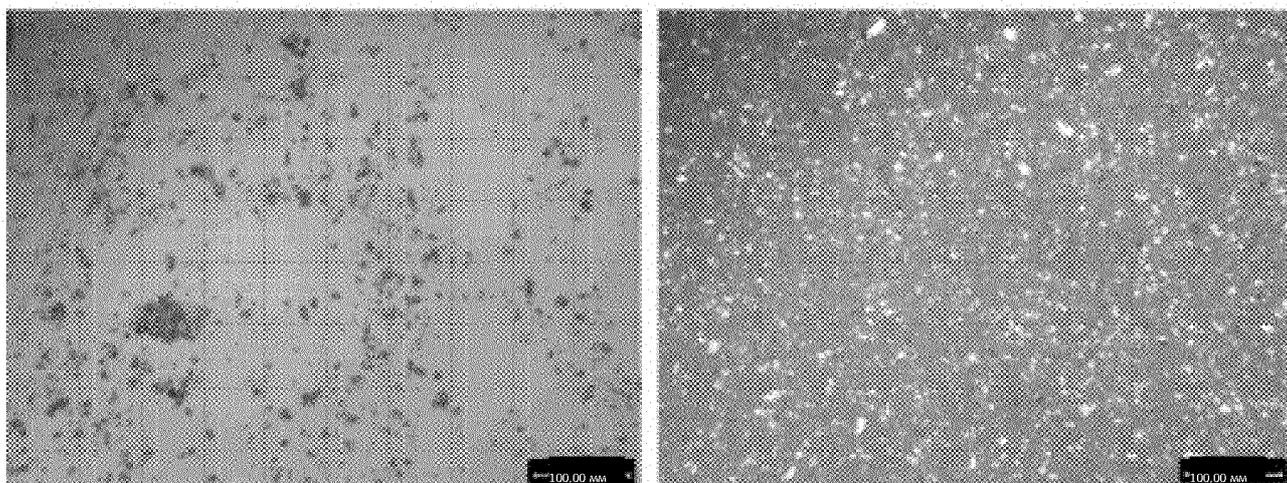
ФИГ. 38



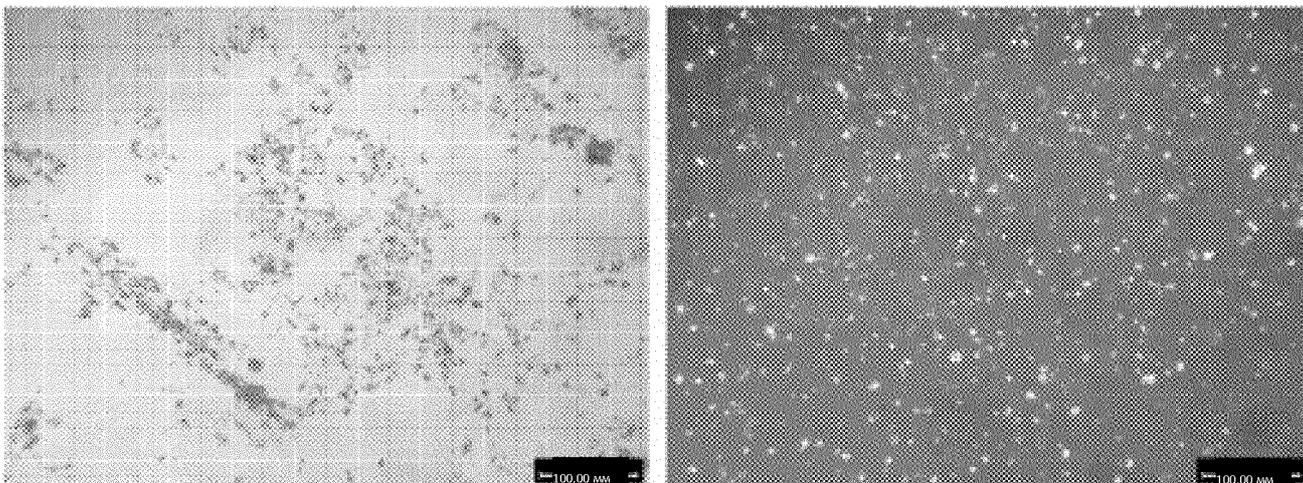
ФИГ. 39



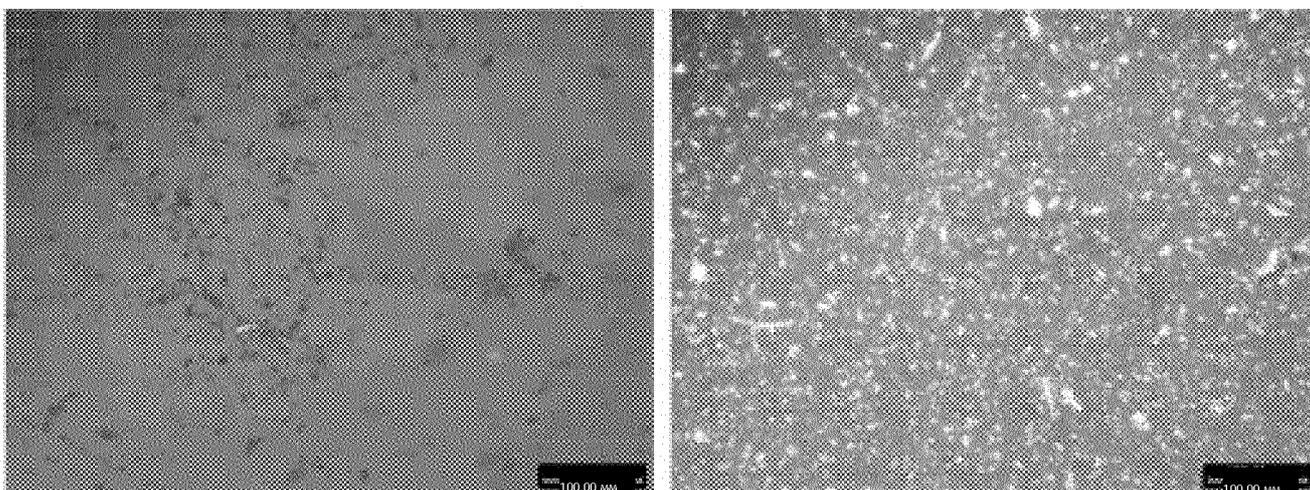
ФИГ. 40



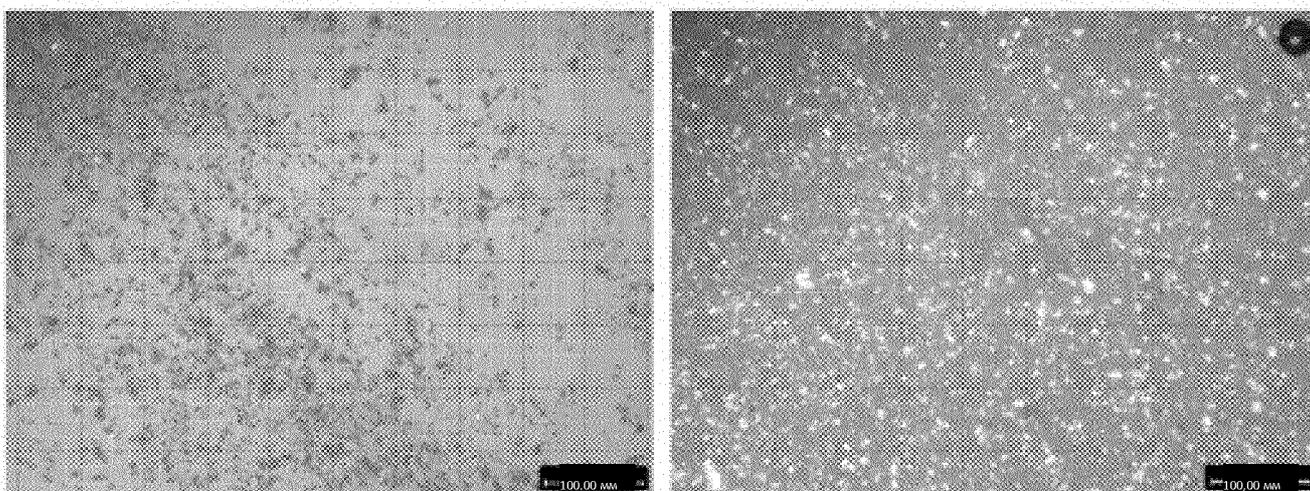
ФИГ. 41



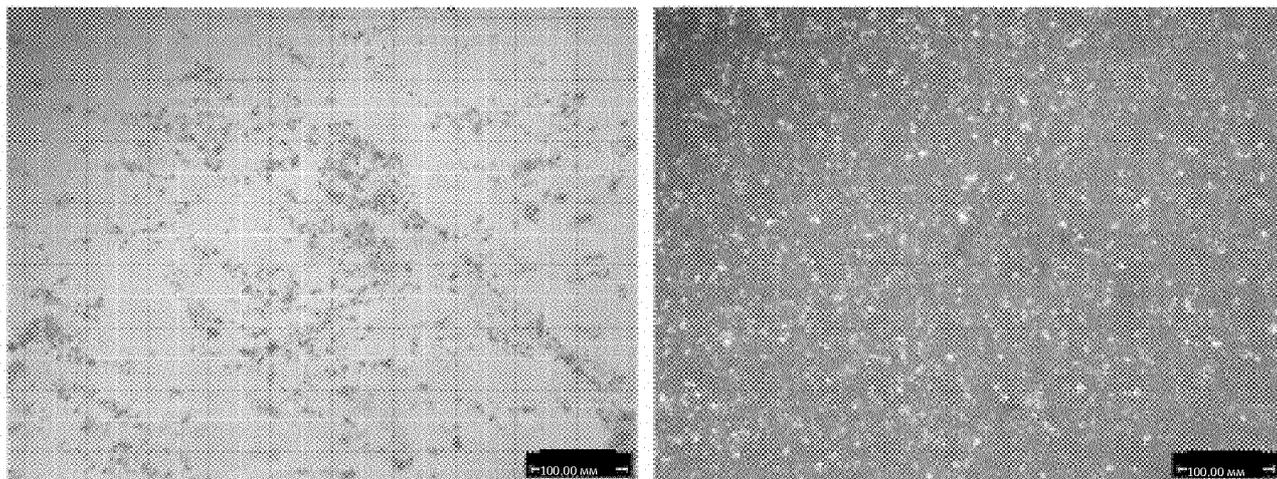
ФИГ. 42



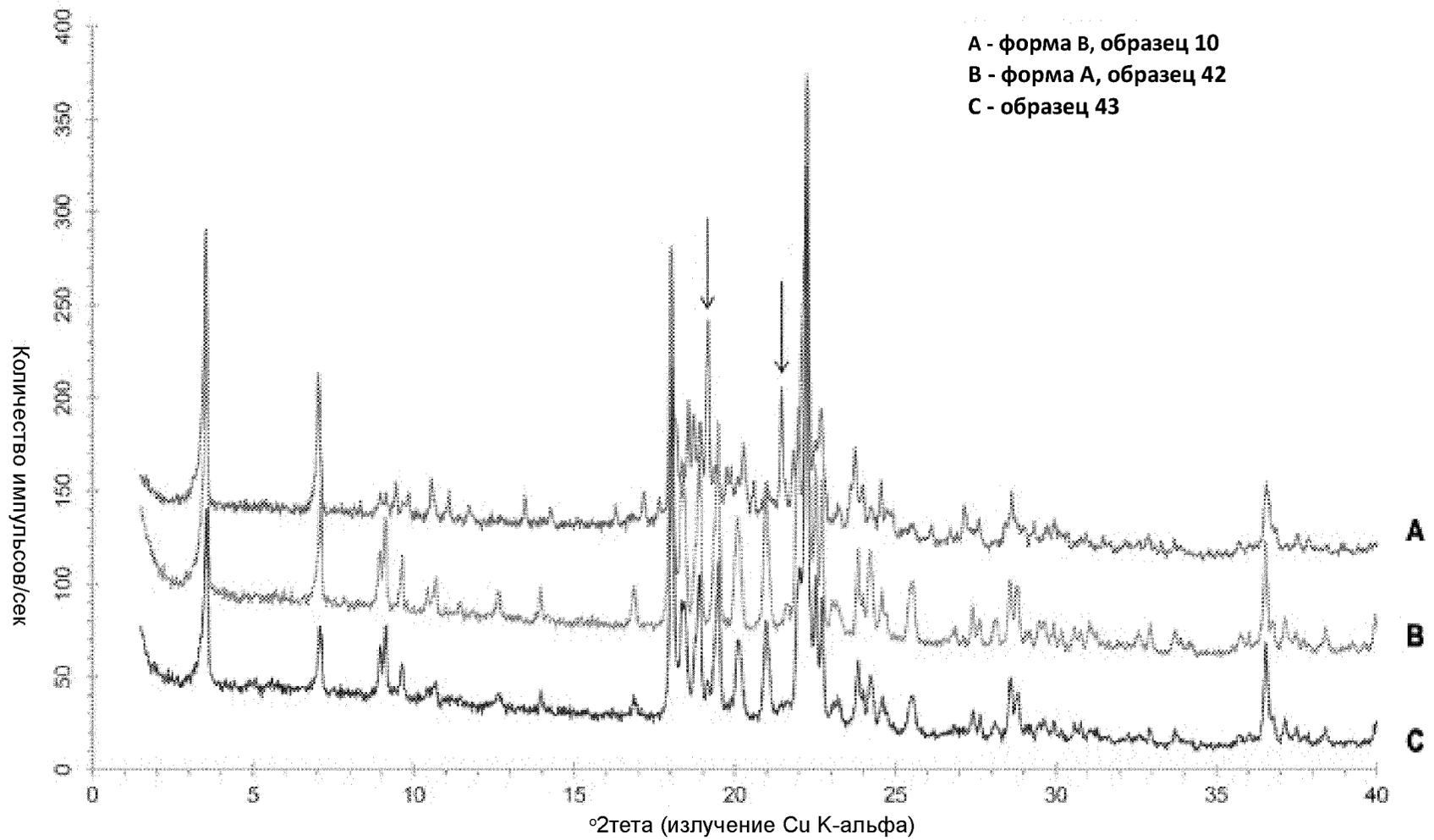
ФИГ. 43



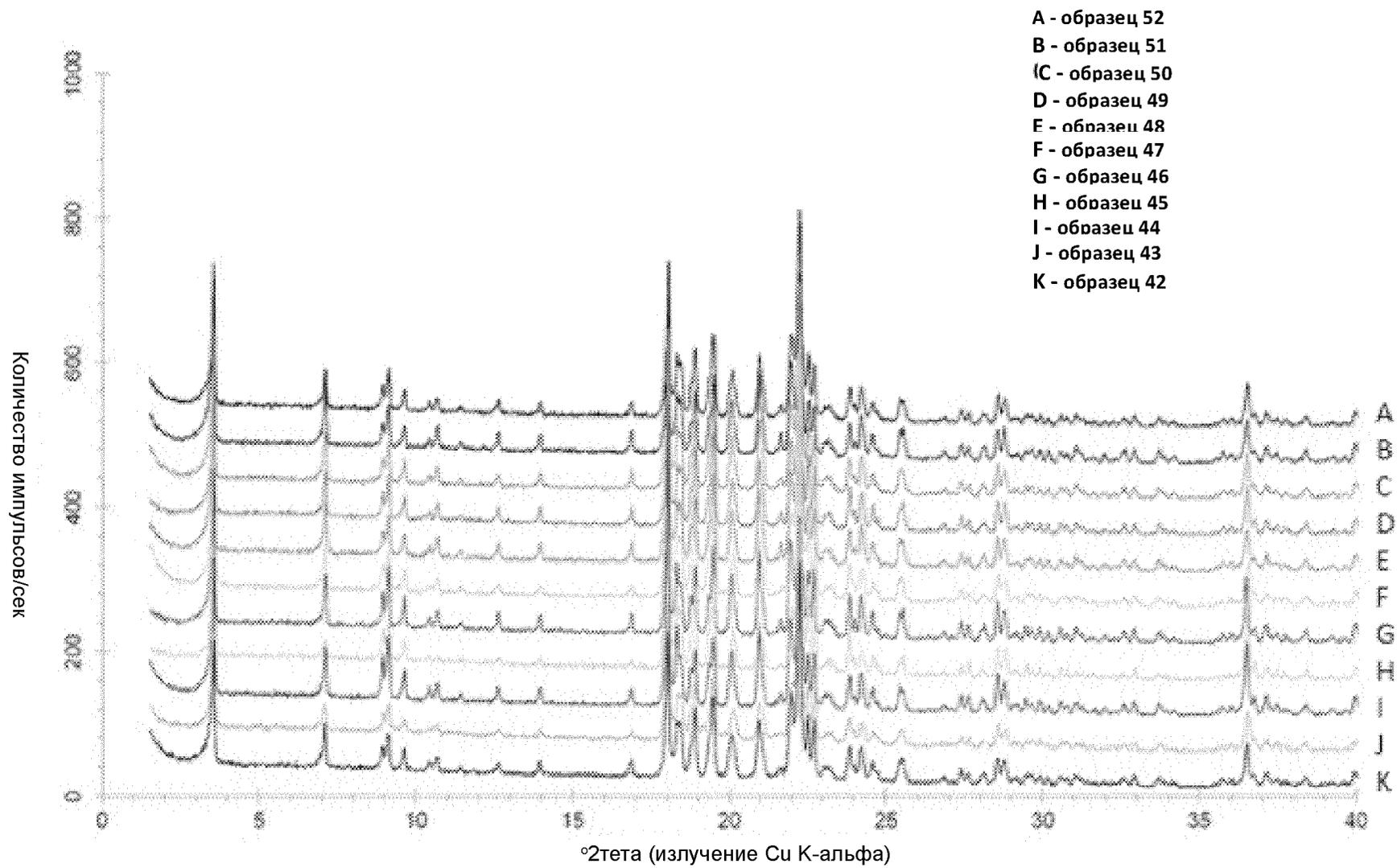
ФИГ. 44



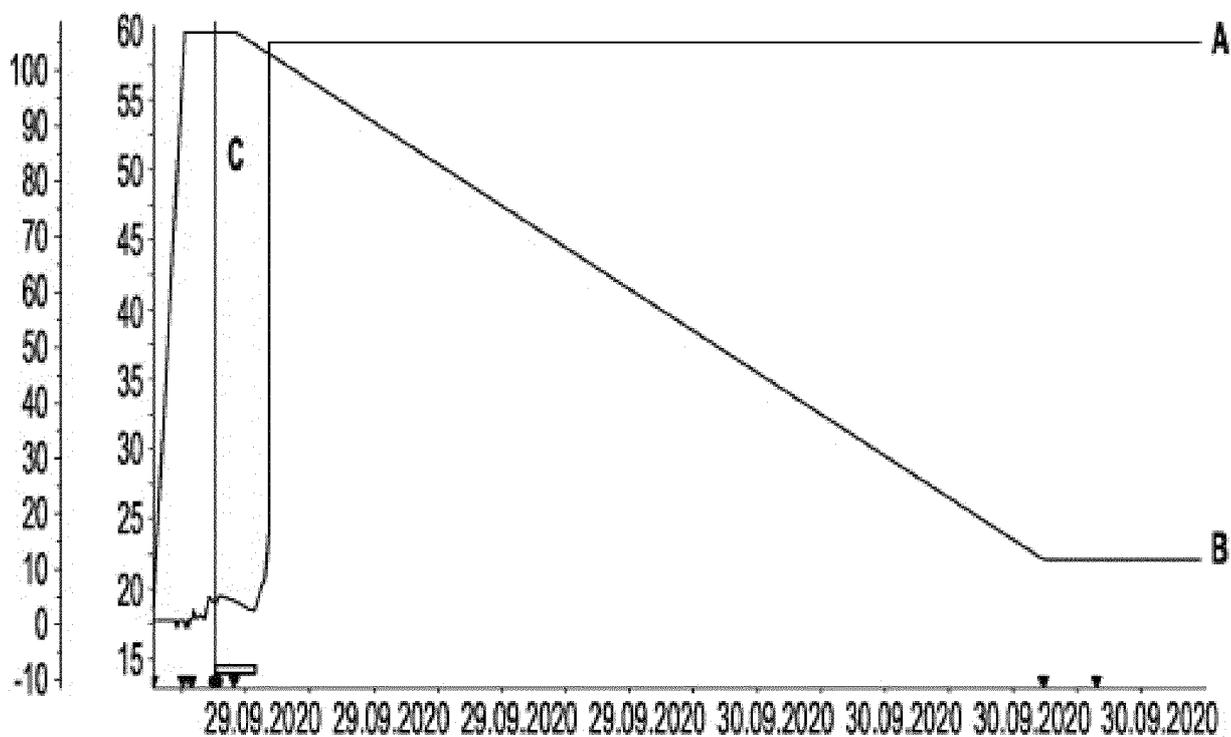
ФИГ. 45



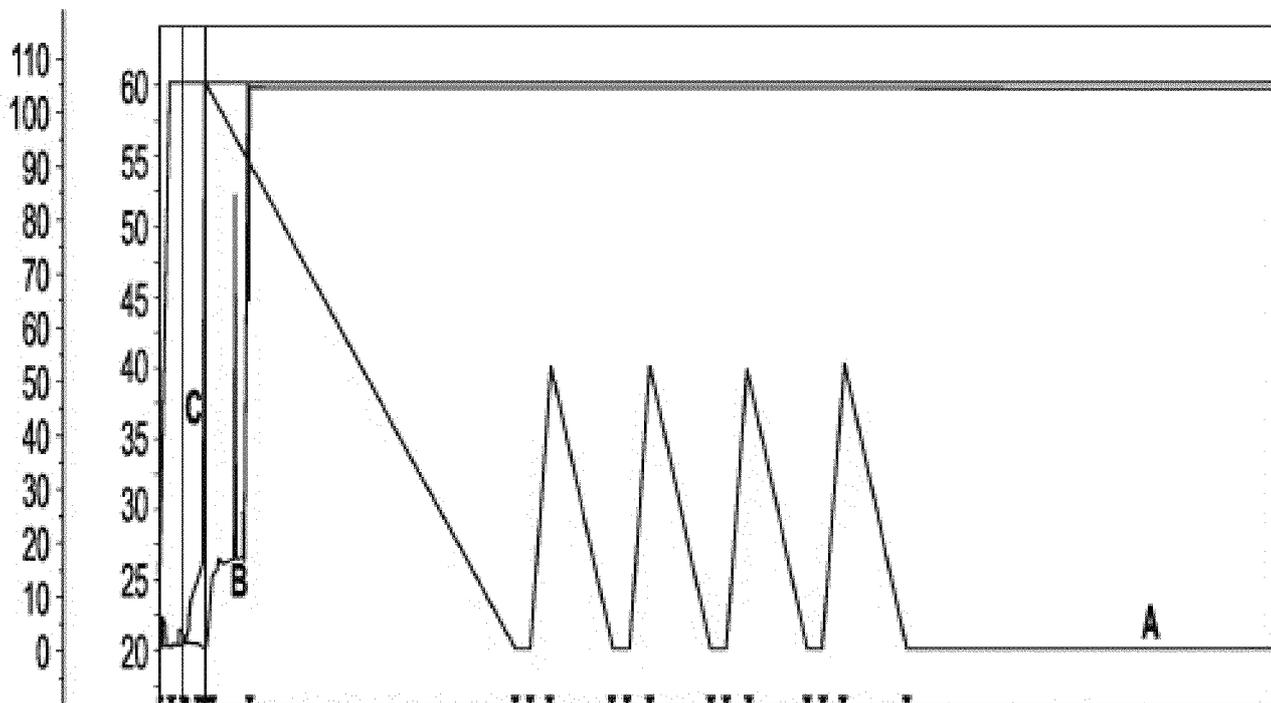
ФИГ. 46



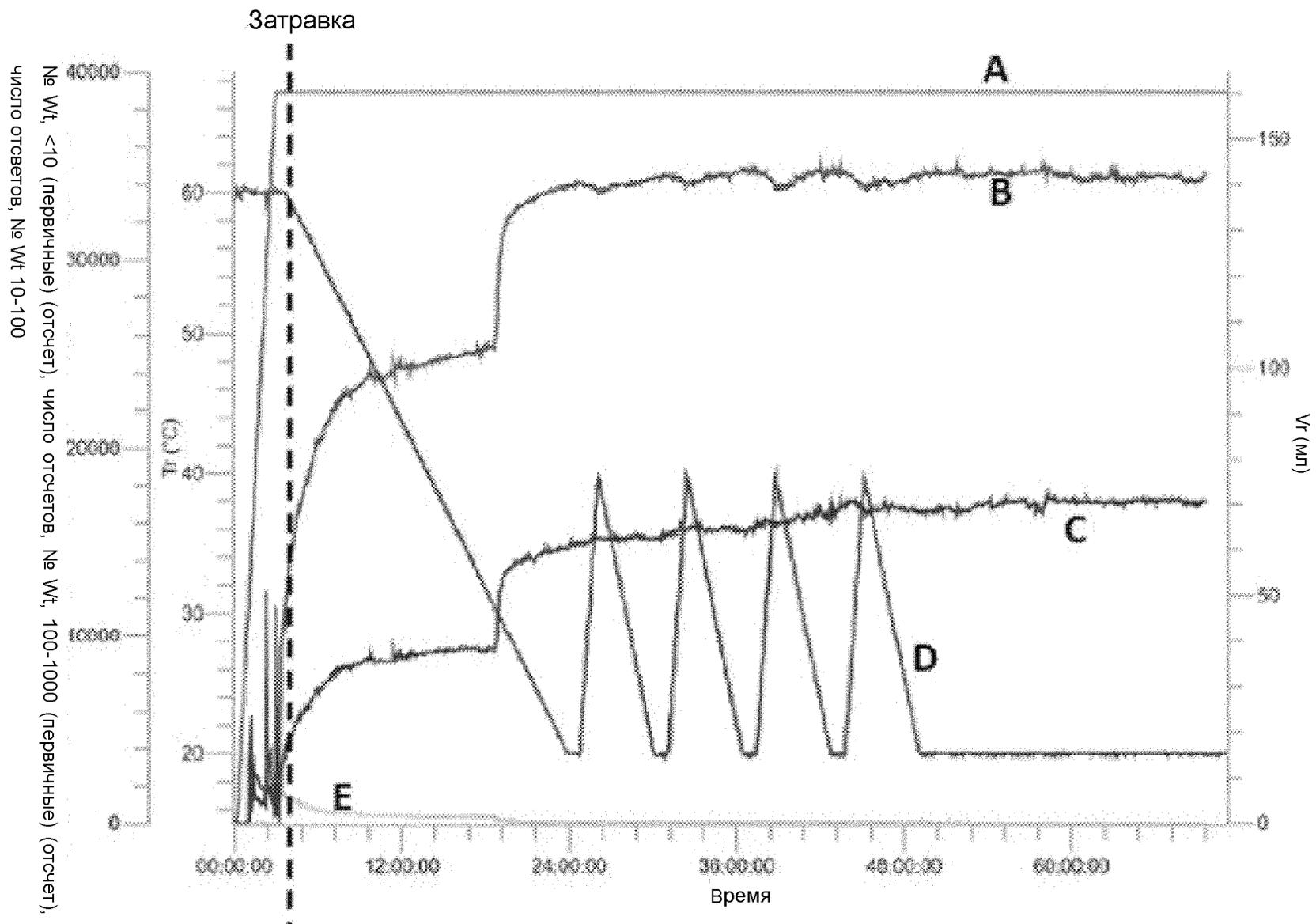
ФИГ. 47



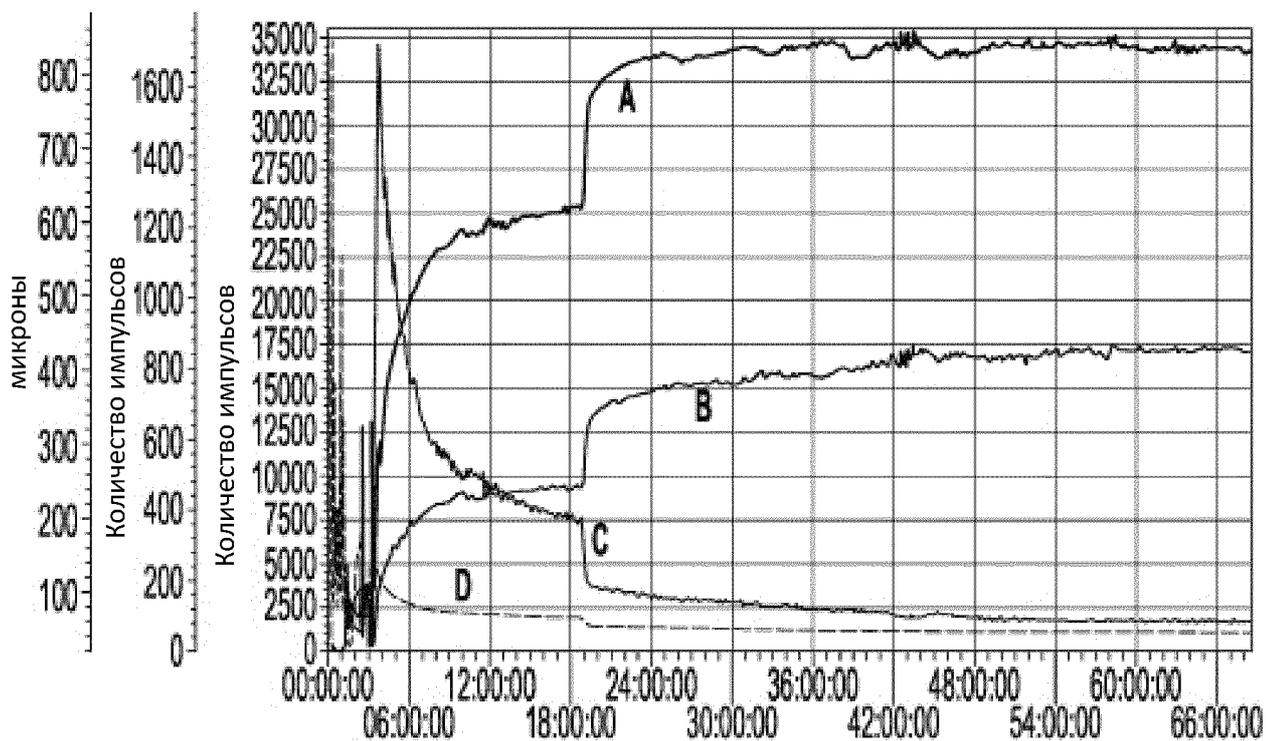
ФИГ. 48



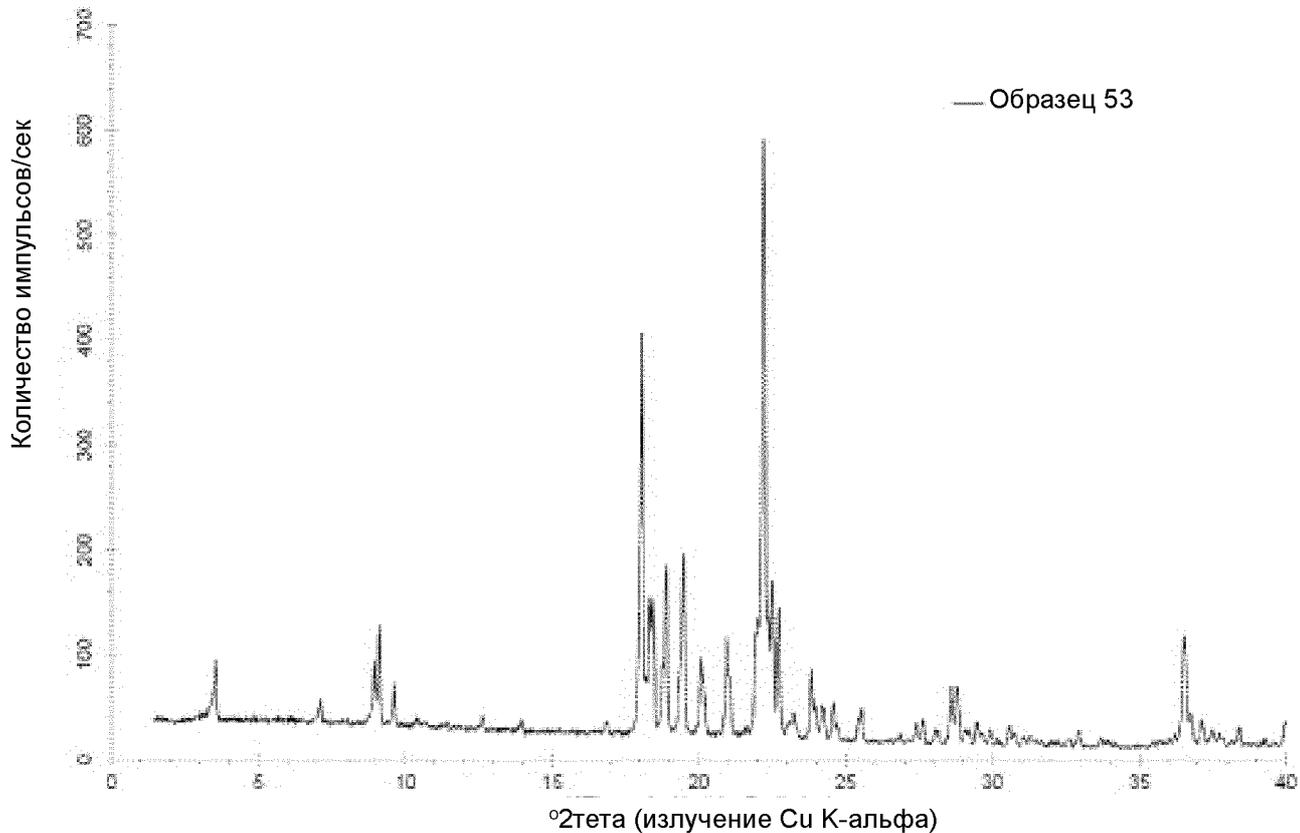
ФИГ. 49



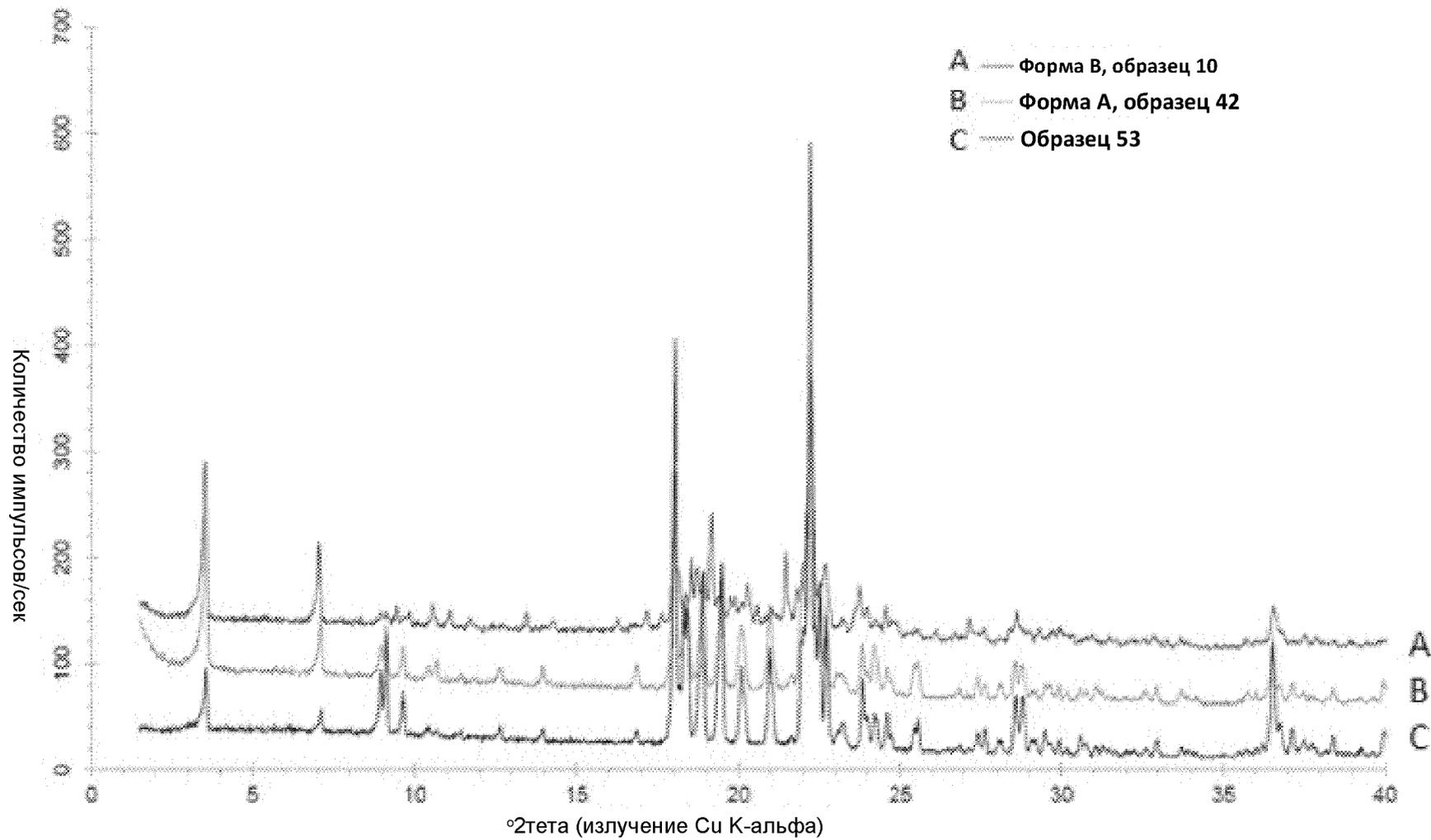
ФИГ. 50



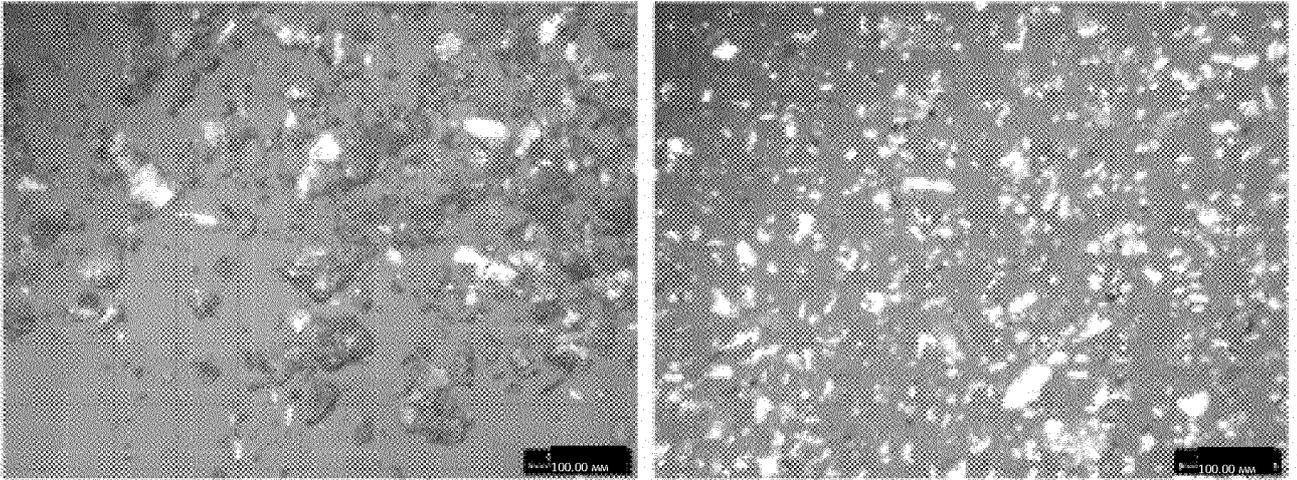
ФИГ. 51



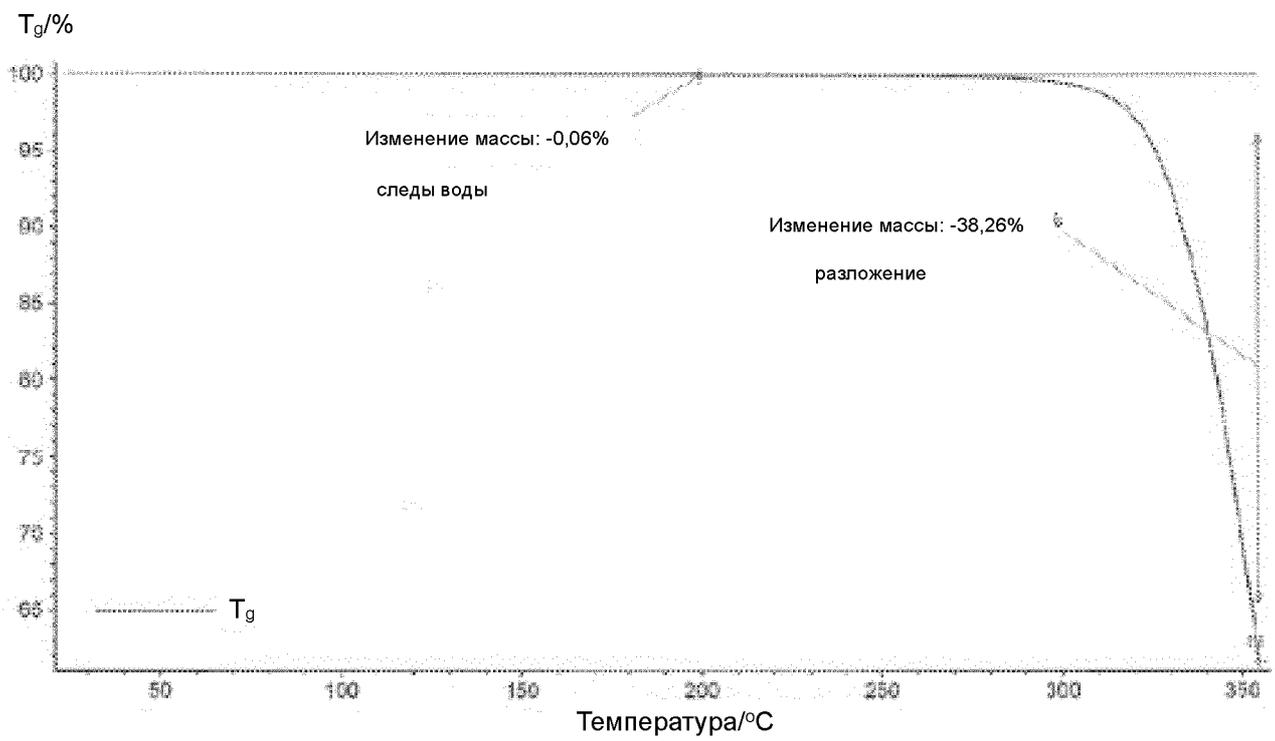
ФИГ. 52



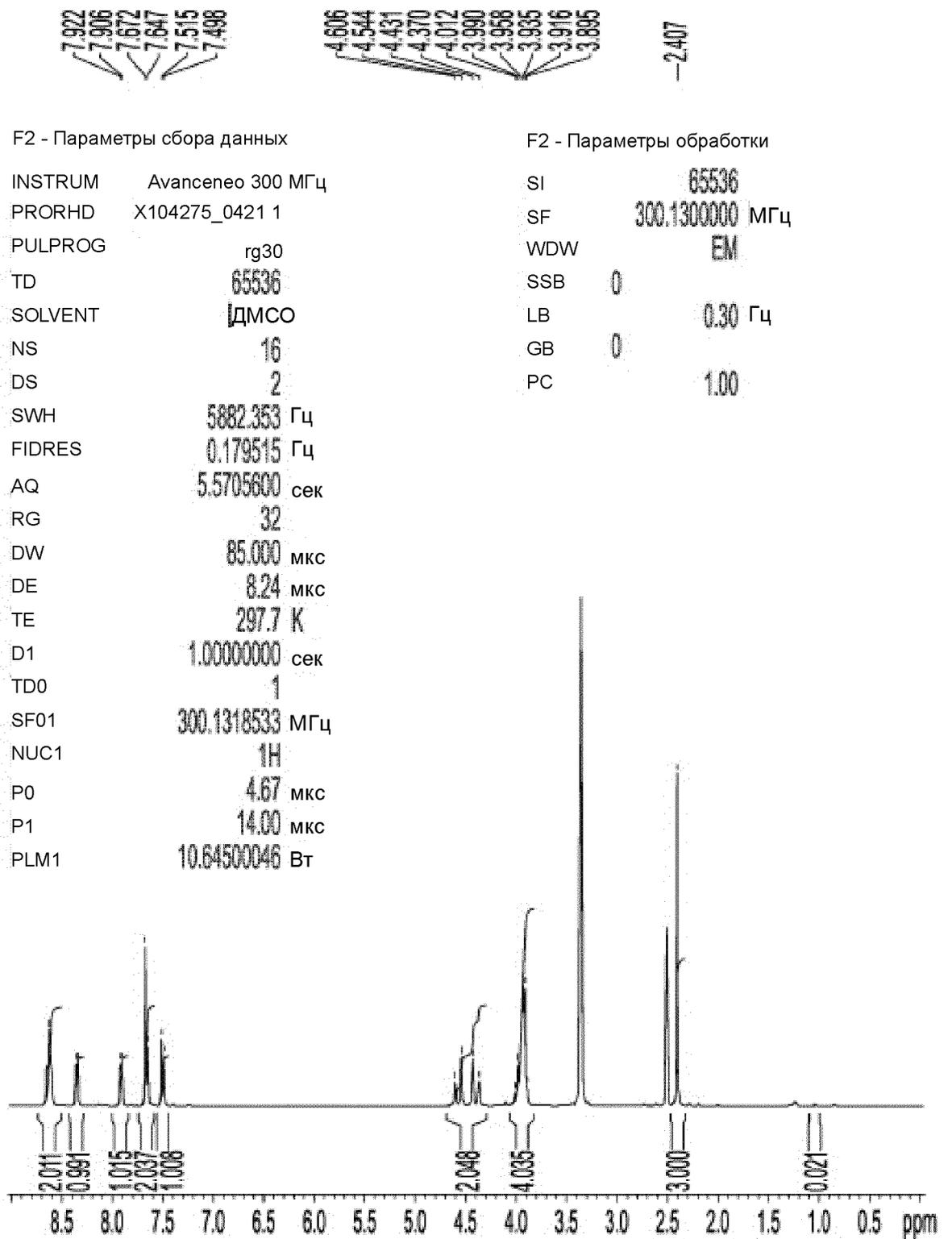
ФИГ. 53



ФИГ. 54



ФИГ. 55



ФИГ. 56

Шкала: 0,2321 ppm/см 69,67 Гц/см

7.922
7.905
7.672
7.646
7.514
7.487

4.606
4.544
4.431
4.370
4.012
3.900
3.957
3.934
3.915

-2.406

Параметры текущих данных

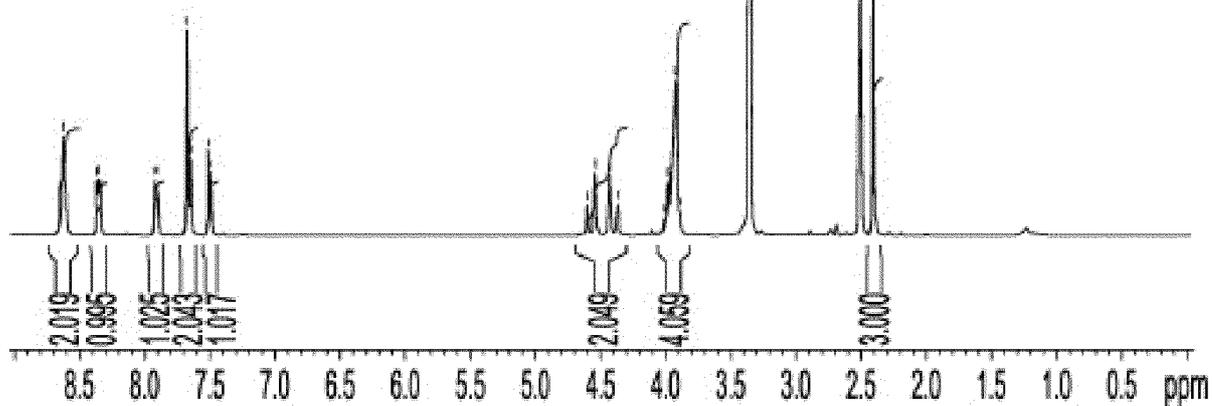
EXPNO 10
PROCND 1

F2 - Параметры сбора данных

INSTRUM Avance Neo 300 МГц
PRORHD X104275_0421 1
PULPROG rg30
TD 65536
SOLVENT ДМСО
NS 16
DS 2
SWH 5882.353 Гц
FIDRES 0.179515 Гц
AQ 5.5705600 сек
RG 32
DW 85.000 мкс
DE 8.24 мкс
TE 297.6 К
D1 1.00000000 сек
TD0 1
SF01 300.1318533 МГц
NUC1 1H
P0 4.67 мкс
P1 14.00 мкс
PLW1 10.64500046 Вт

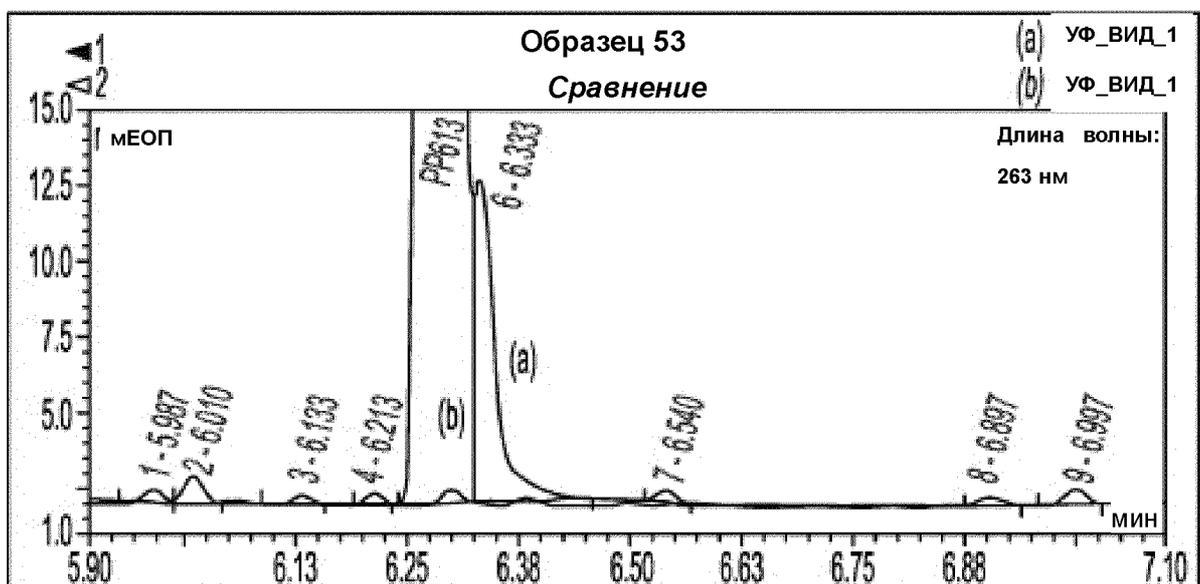
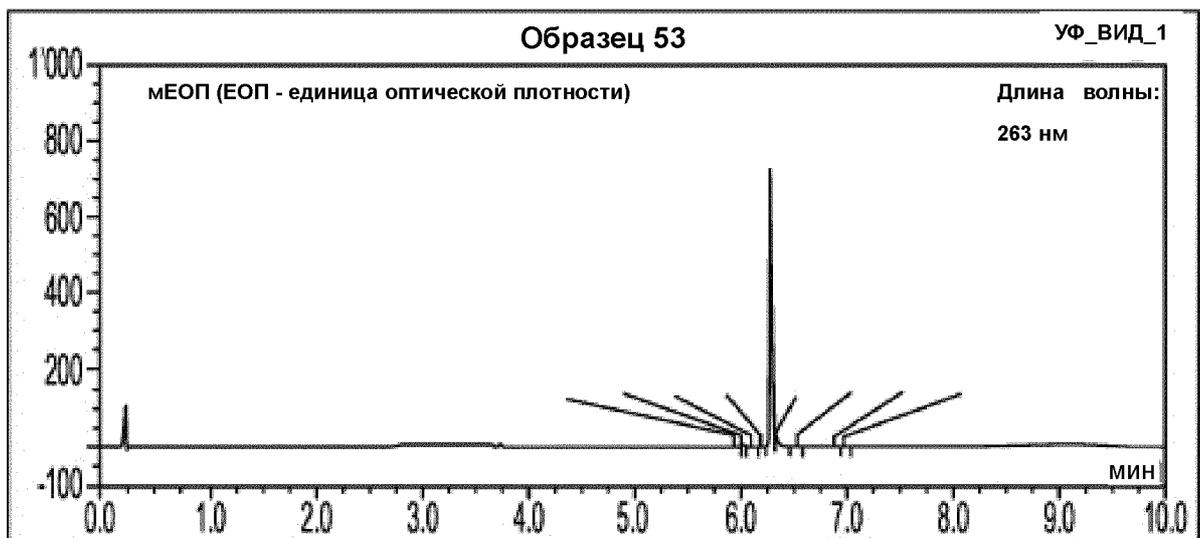
F2 - Параметры обработки

SI 65536
SF 300.1300000 МГц
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Гц
GB 0
PC 1.00



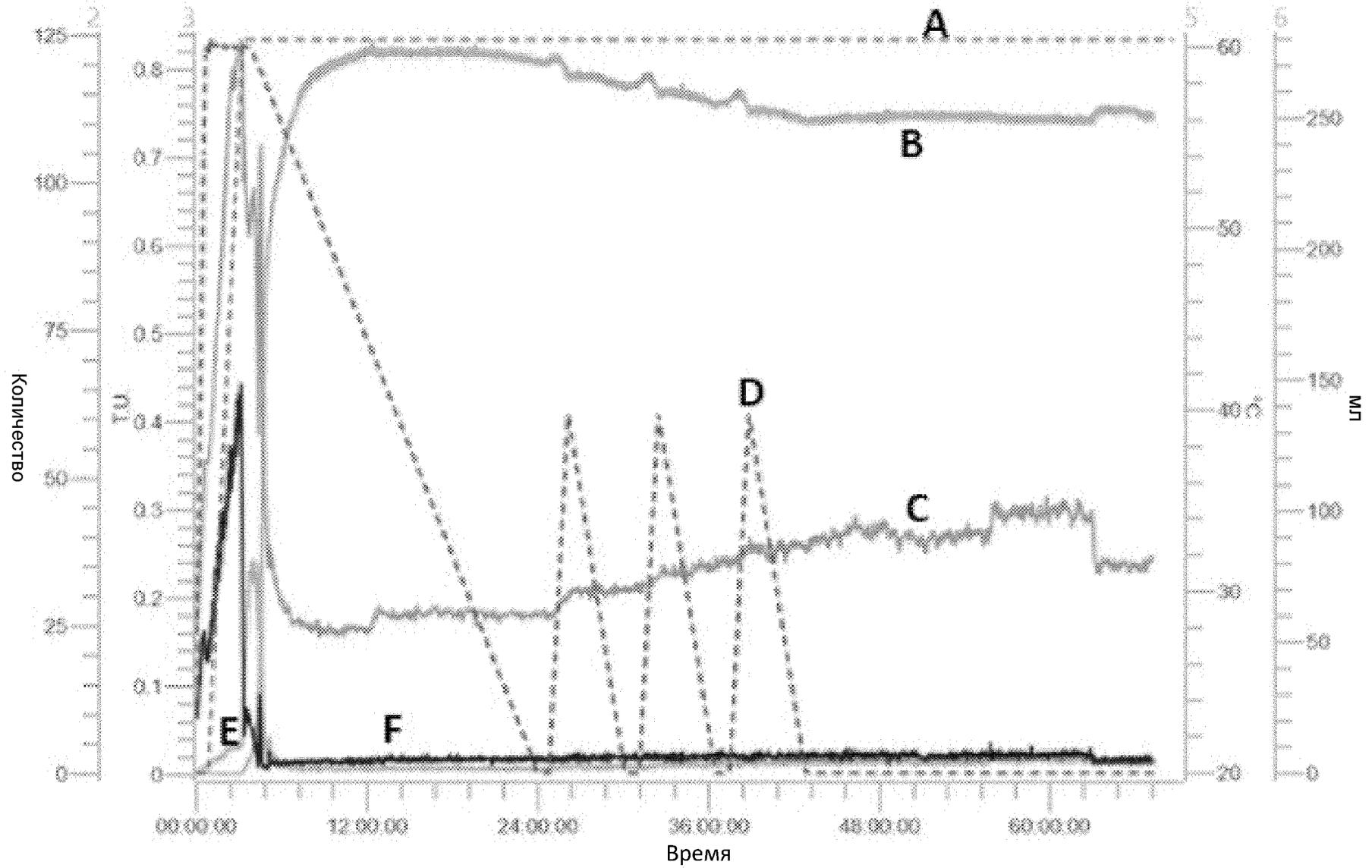
ФИГ. 57

Шкала: 0,2305 ppm/см. 69,19 Гц/см

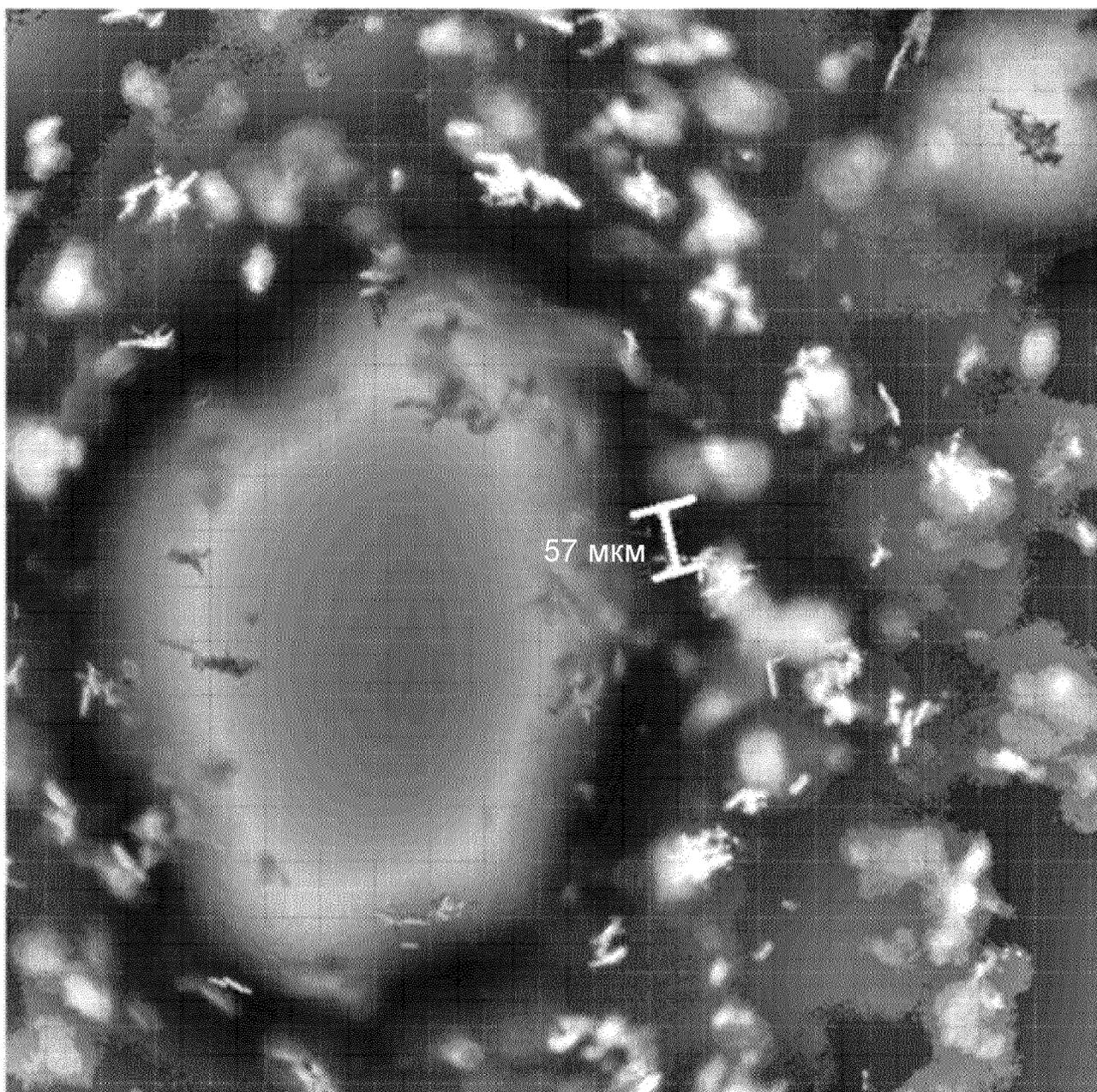


№	Время	Отн. вр.	Название	Площадь	Высота	Отн. площадь
УФ_ВИД_1	удерживания	удерживания	пика	УФ_ВИД_1	УФ_ВИД_1	УФ_ВИД_1
	УФ_ВИД_1 мин	УФ_ВИД_1	УФ_ВИД_1	МЕОП*мин	МЕОП	%
1	5.97	нет данных	нет данных	0.0113	0.443	0.06
2	6.01	нет данных	нет данных	0.0217	0.834	0.12
3	6.13	нет данных	нет данных	0.0059	0.246	0.03
4	6.21	нет данных	нет данных	0.0074	0.351	0.04
5	6.28	1.00	PP613	18.1168	725.070	98.00
6	6.33	нет данных	нет данных	0.2949	10.551	1.60
7	6.54	нет данных	нет данных	0.0082	0.362	0.04
8	6.90	нет данных	нет данных	0.0083	0.242	0.04
9	7.00	нет данных	нет данных	0.0115	0.480	0.06

ФИГ. 58



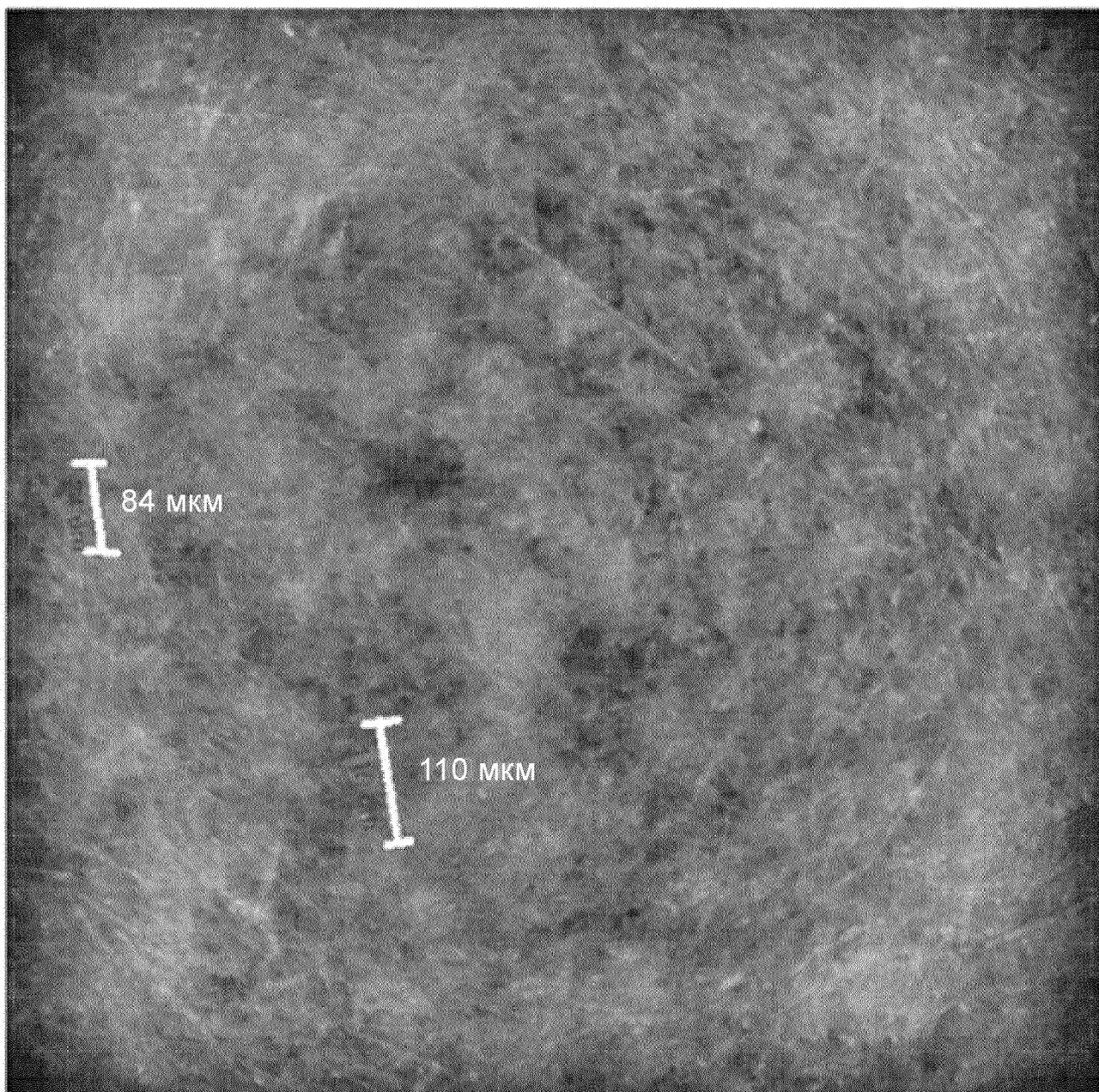
ФИГ. 59



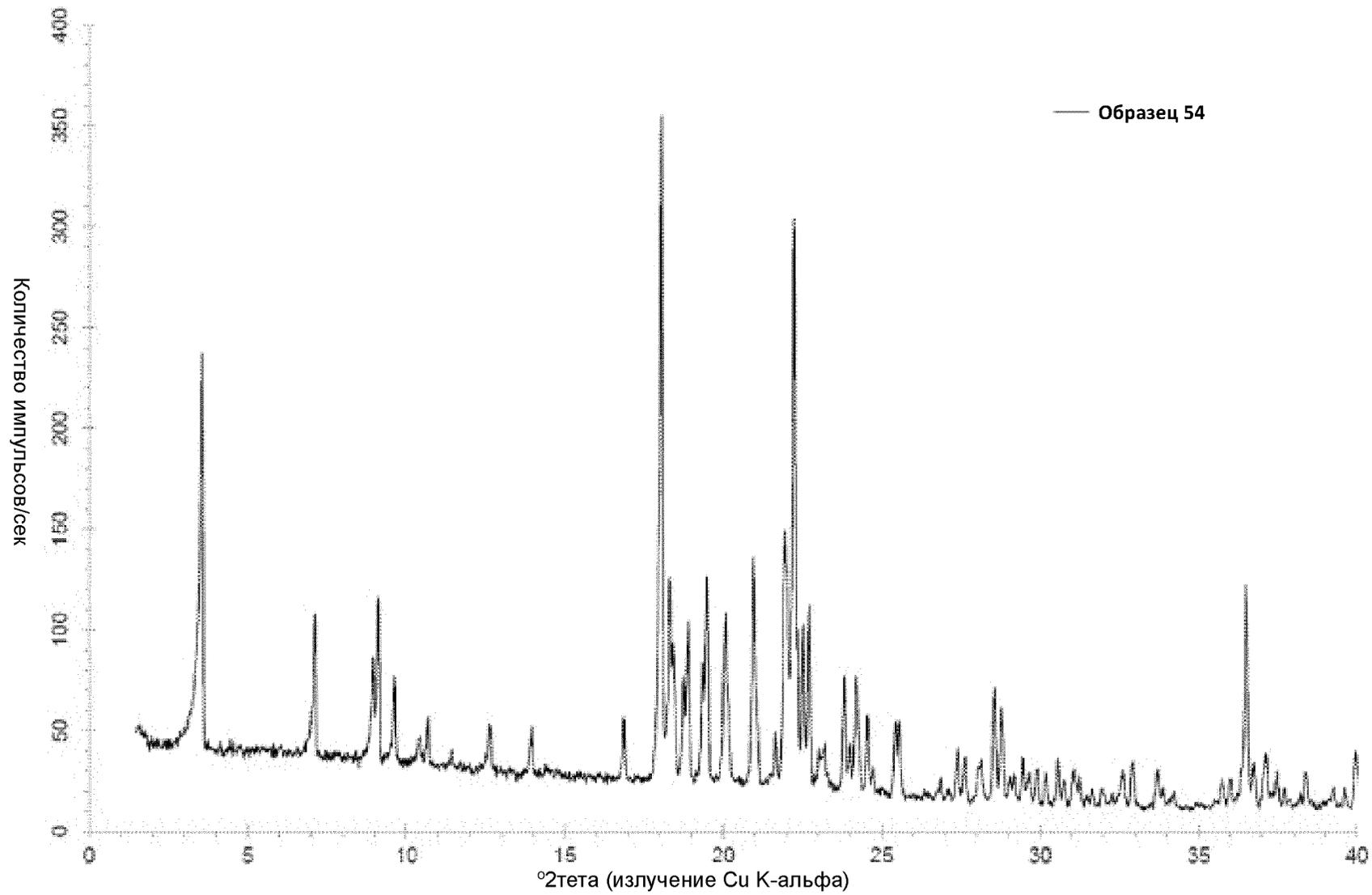
ФИГ. 60



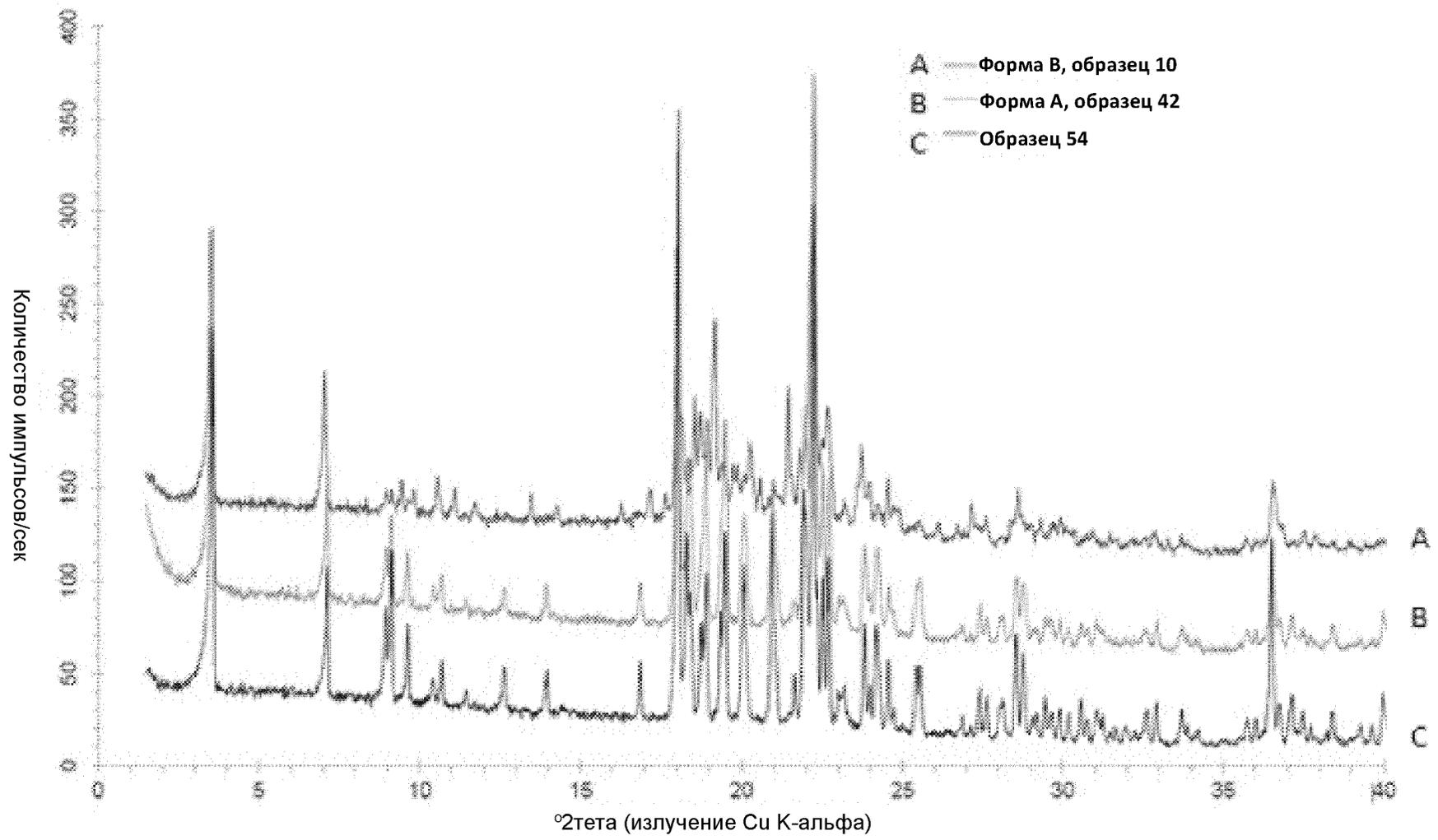
ФИГ. 61



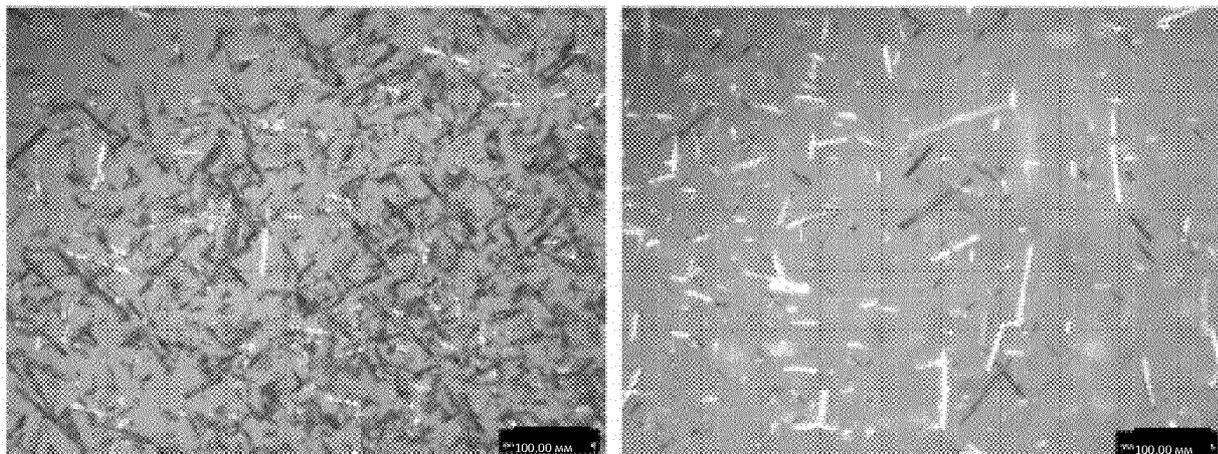
ФИГ. 62



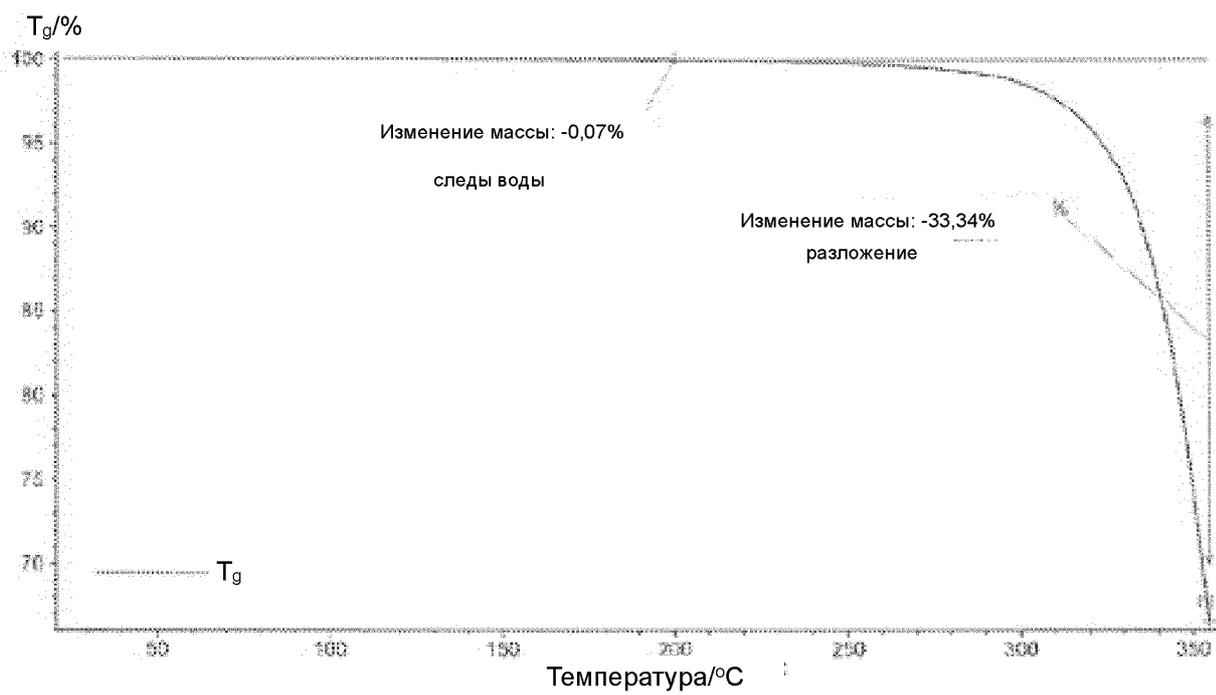
ФИГ. 63



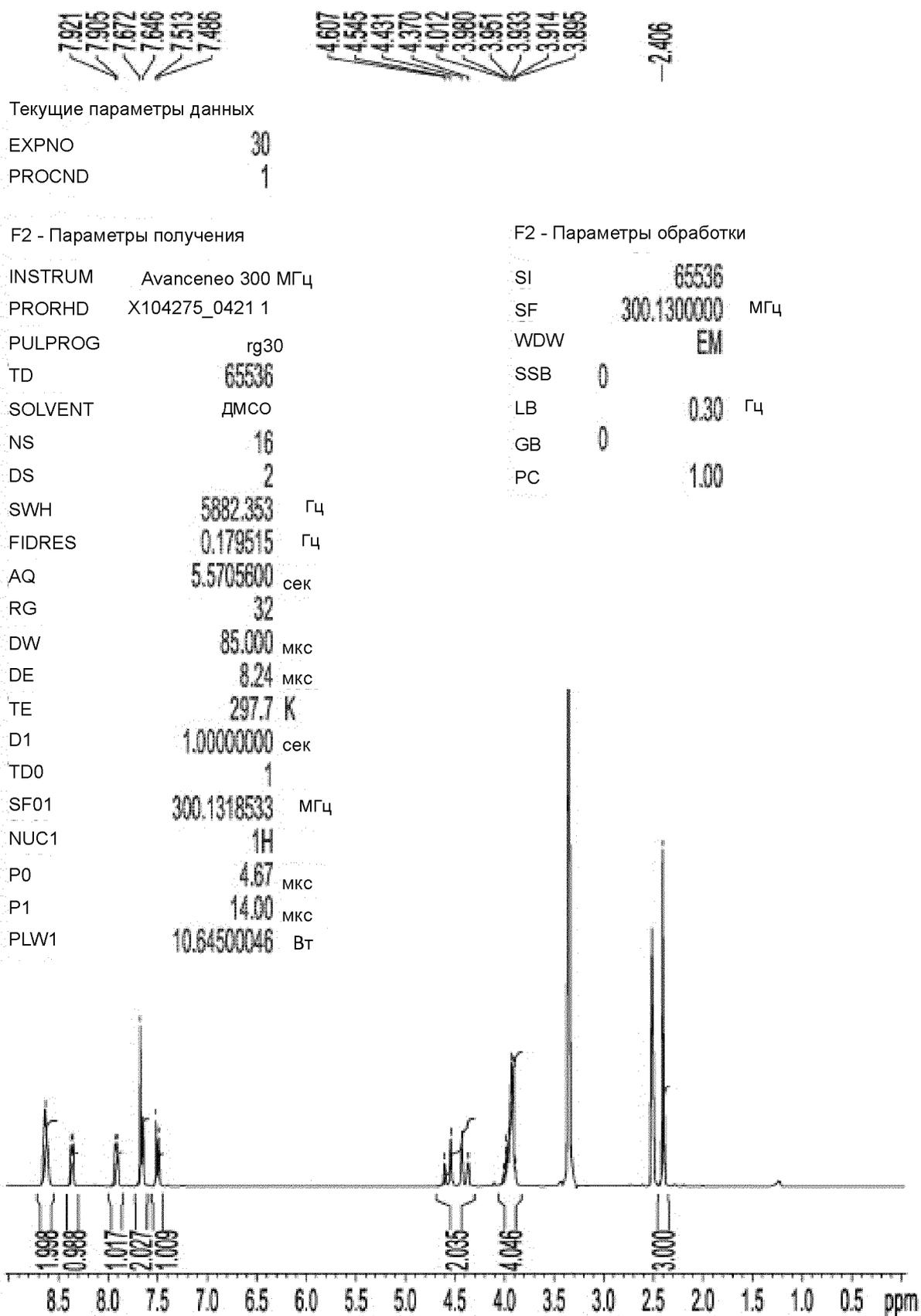
ФИГ. 64



ФИГ. 65

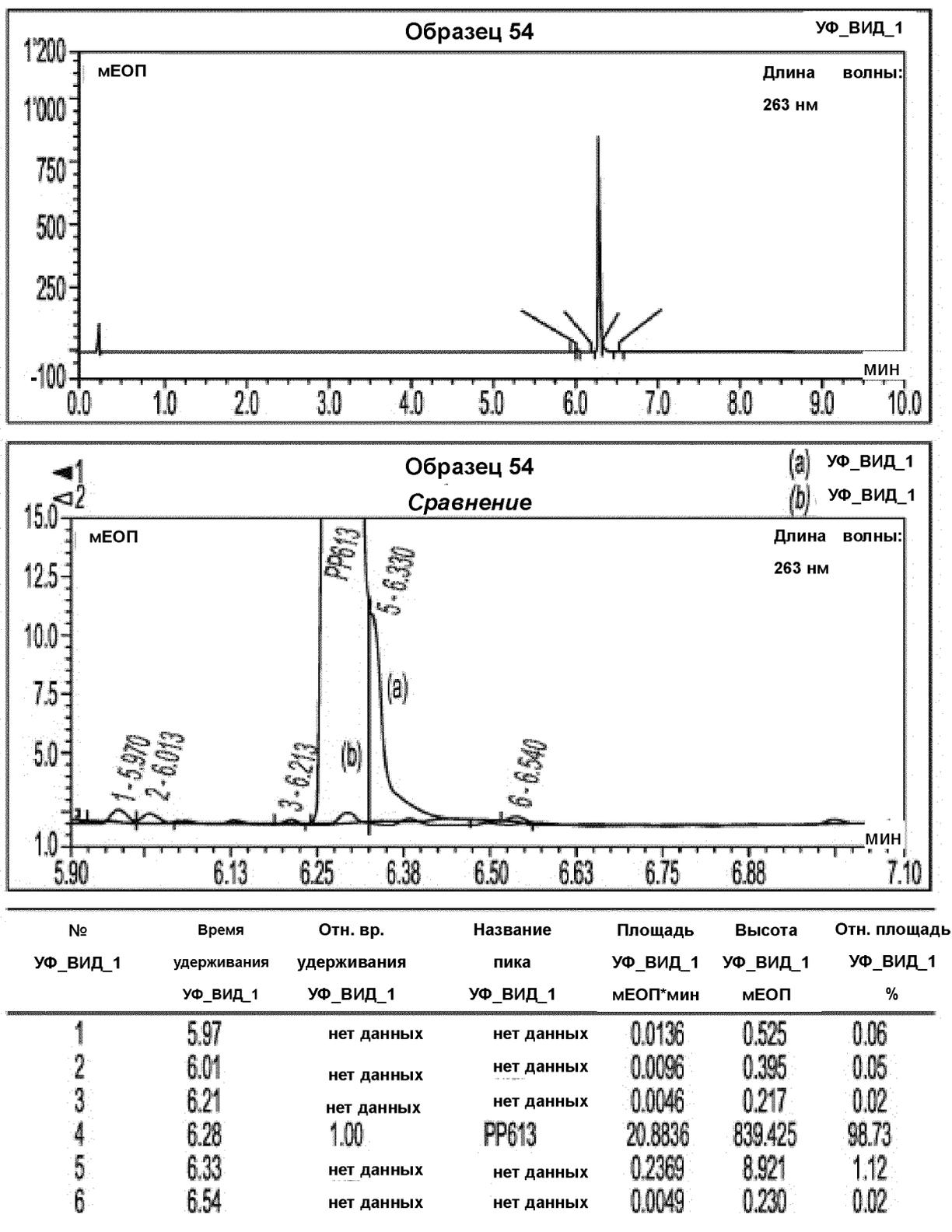


ФИГ. 66

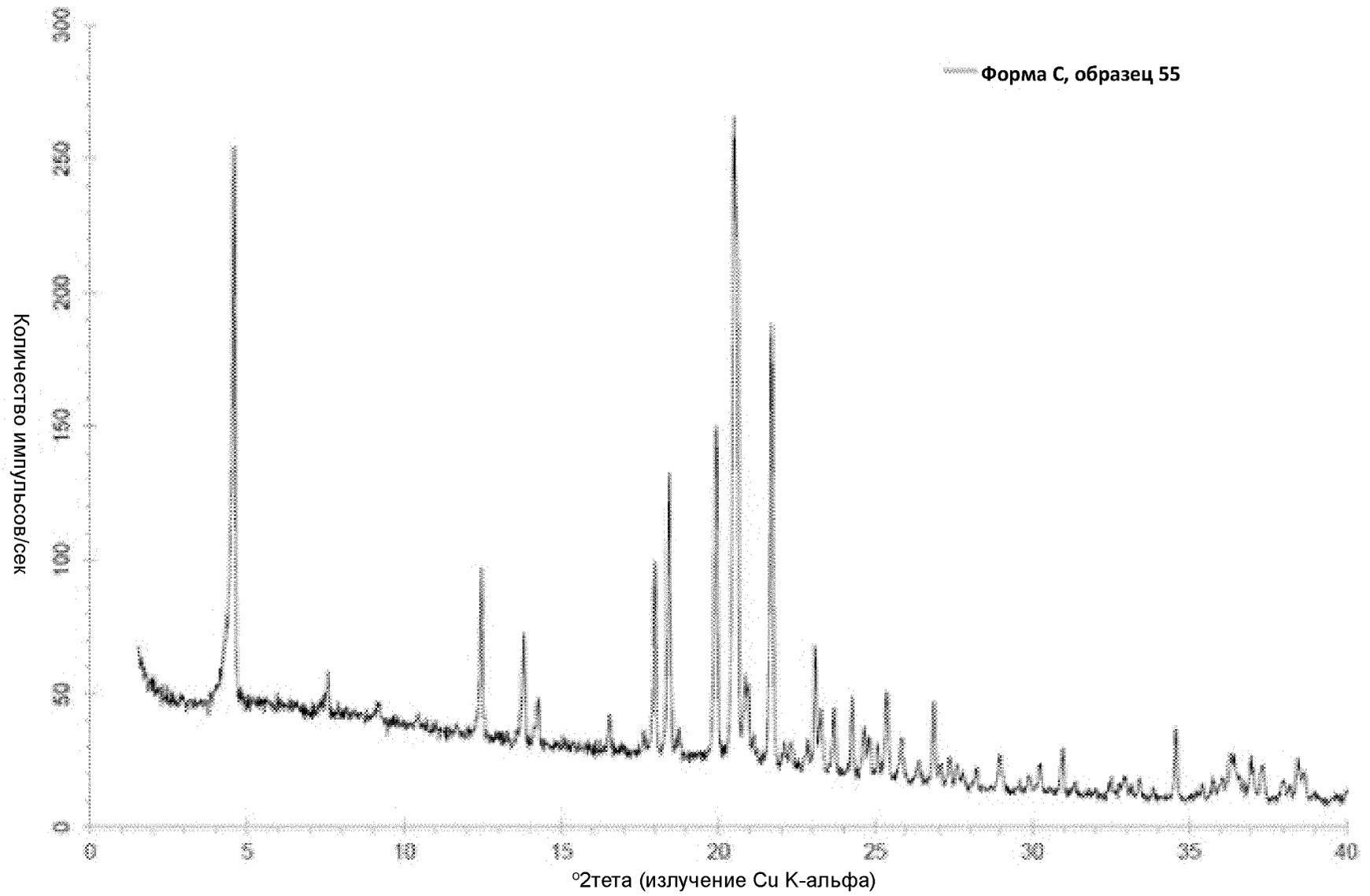


ФИГ. 67

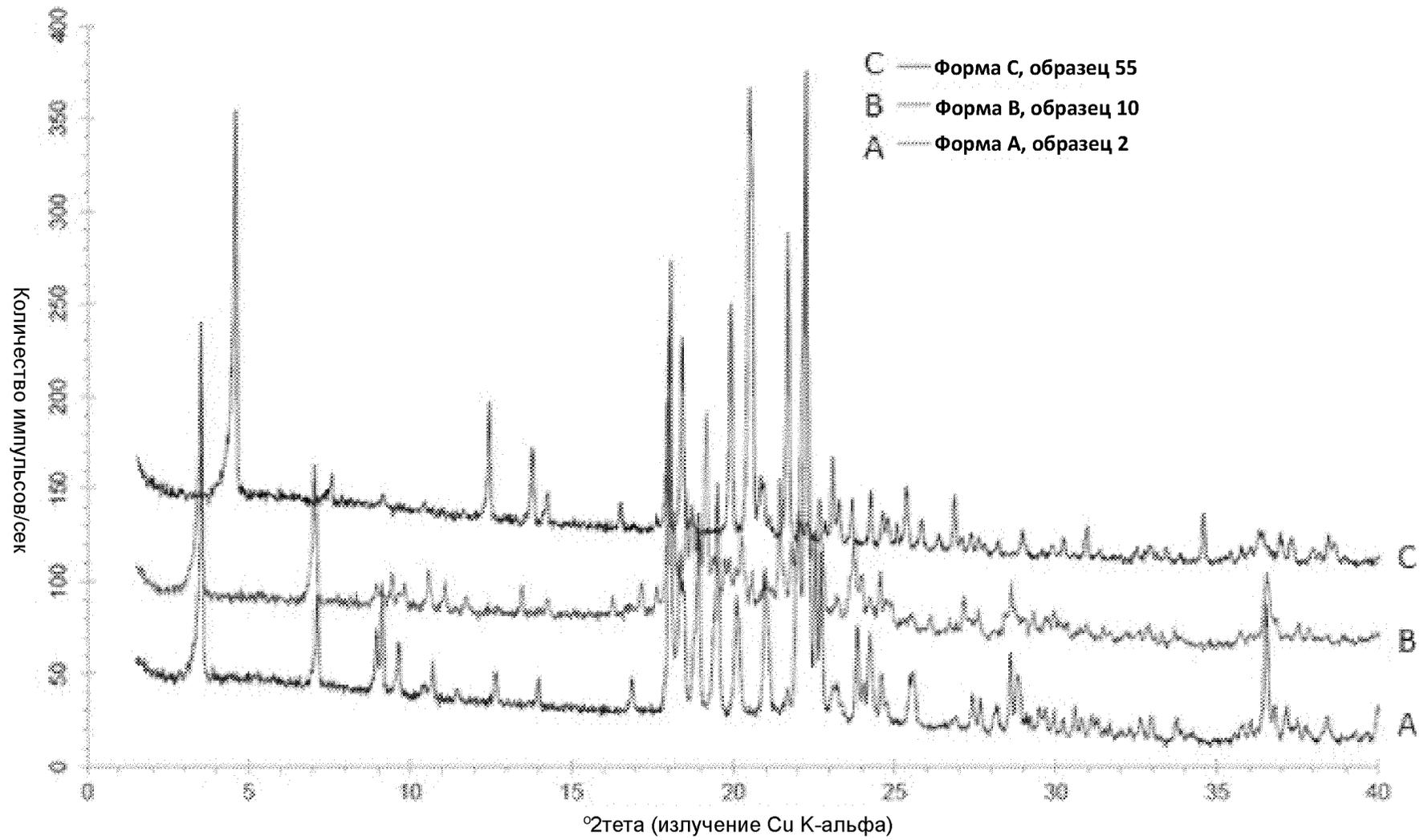
Шкала: 0,2305 ppm/см. 69,19 Гц/см



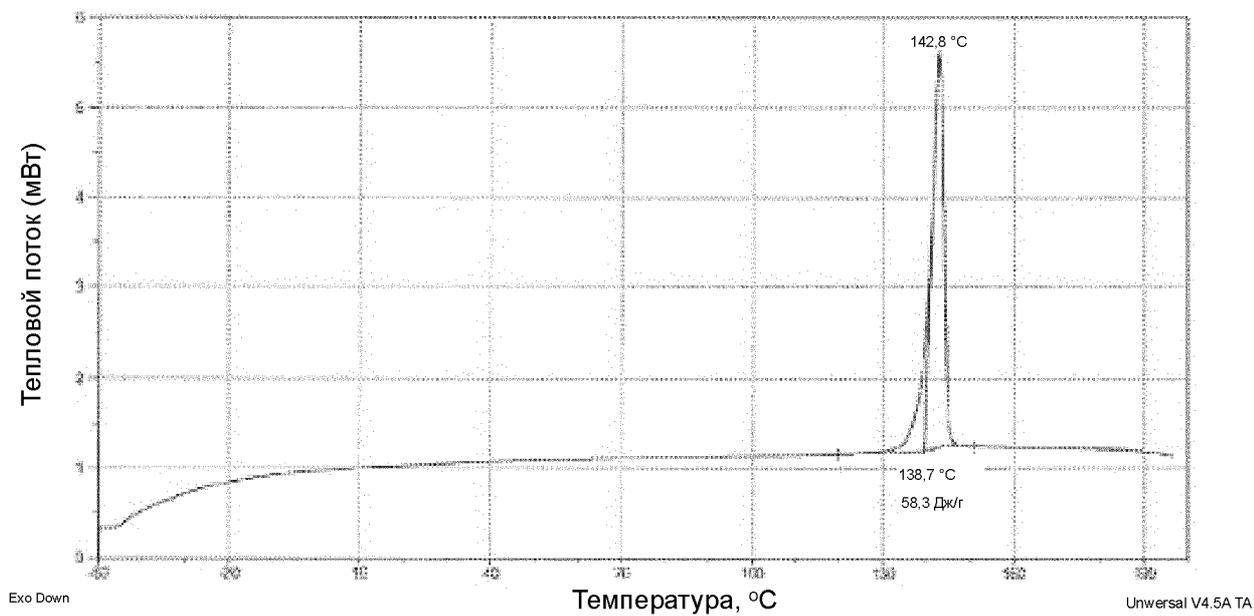
ФИГ. 68



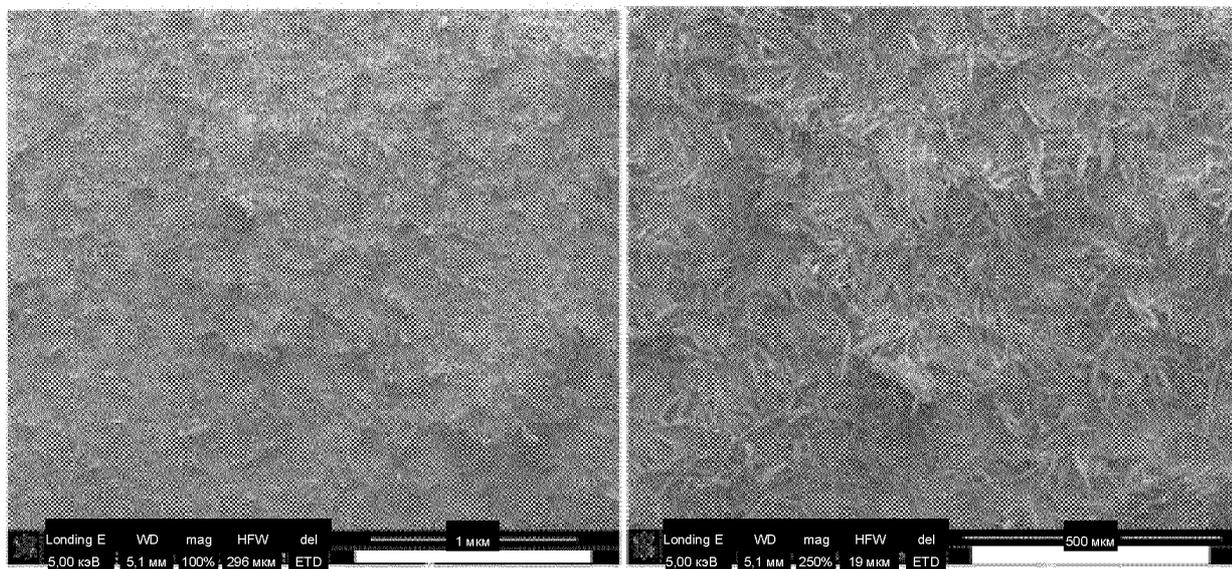
ФИГ. 69



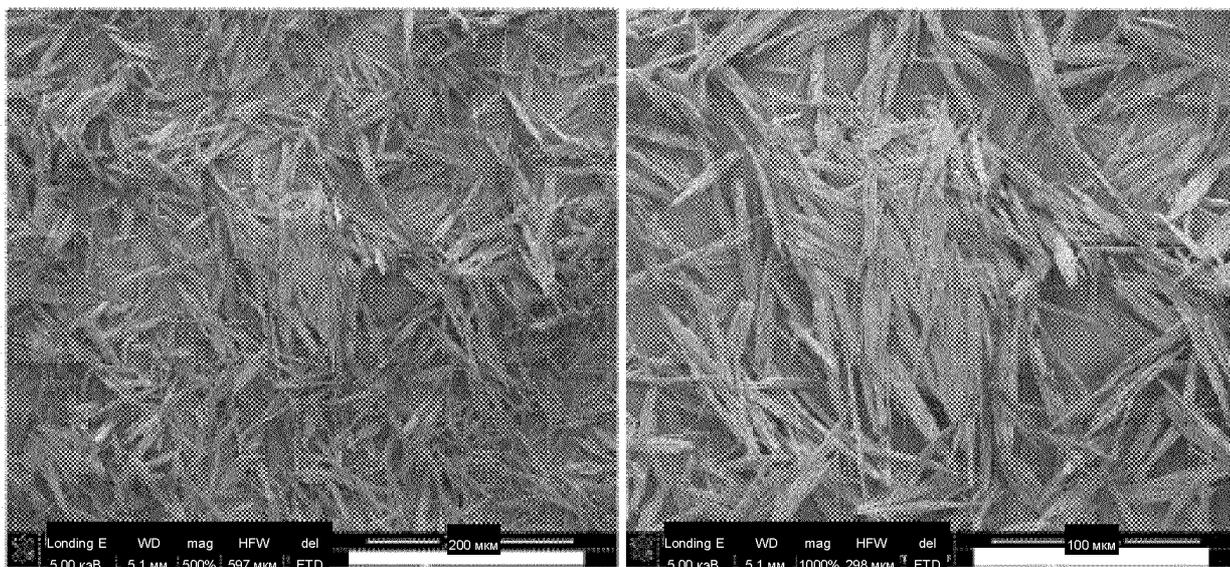
ФИГ. 70



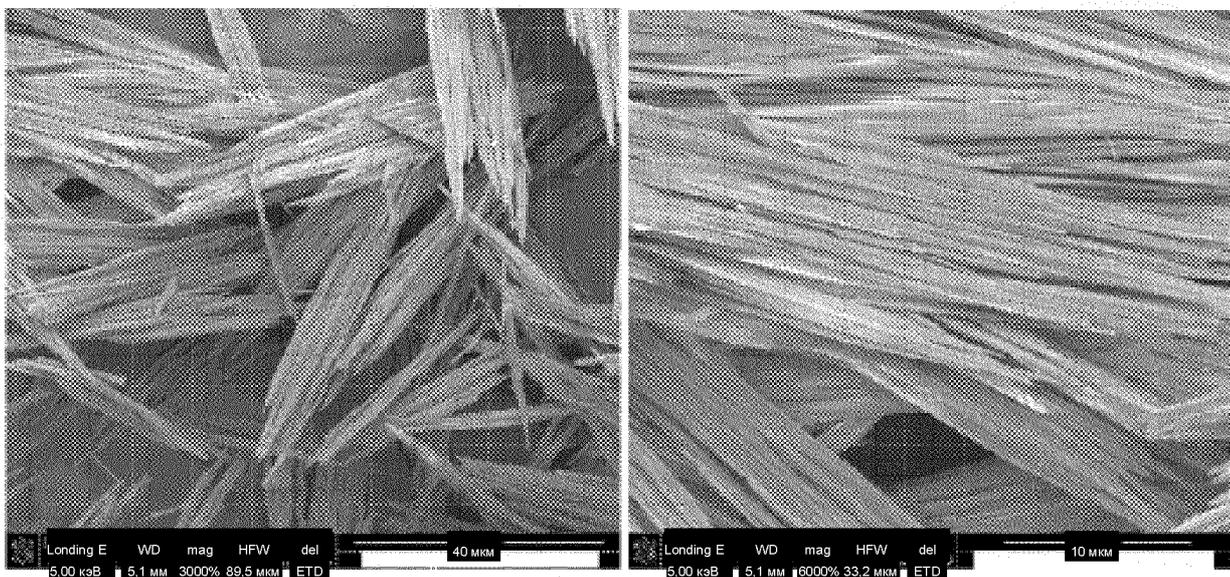
ФИГ. 71



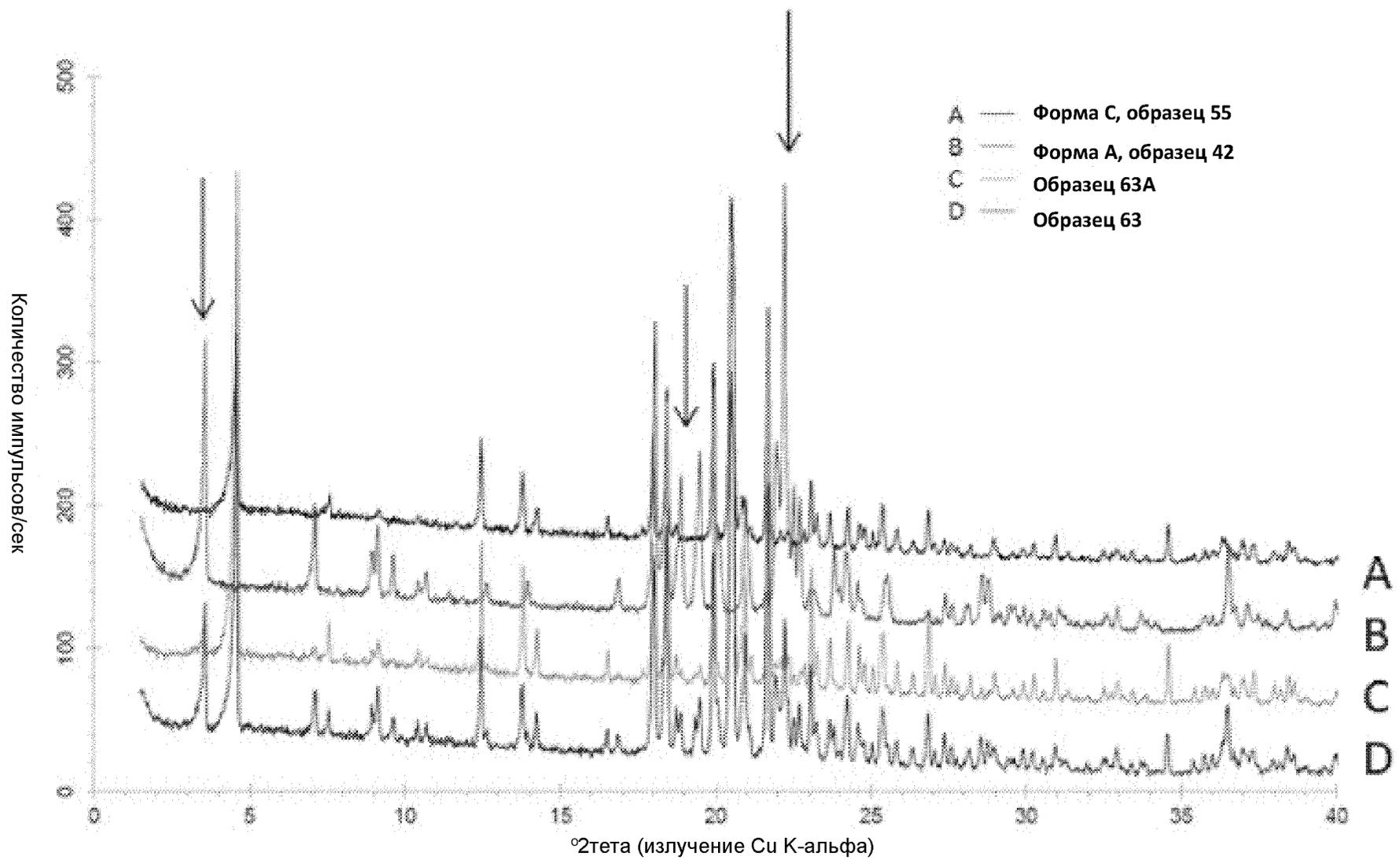
ФИГ. 72



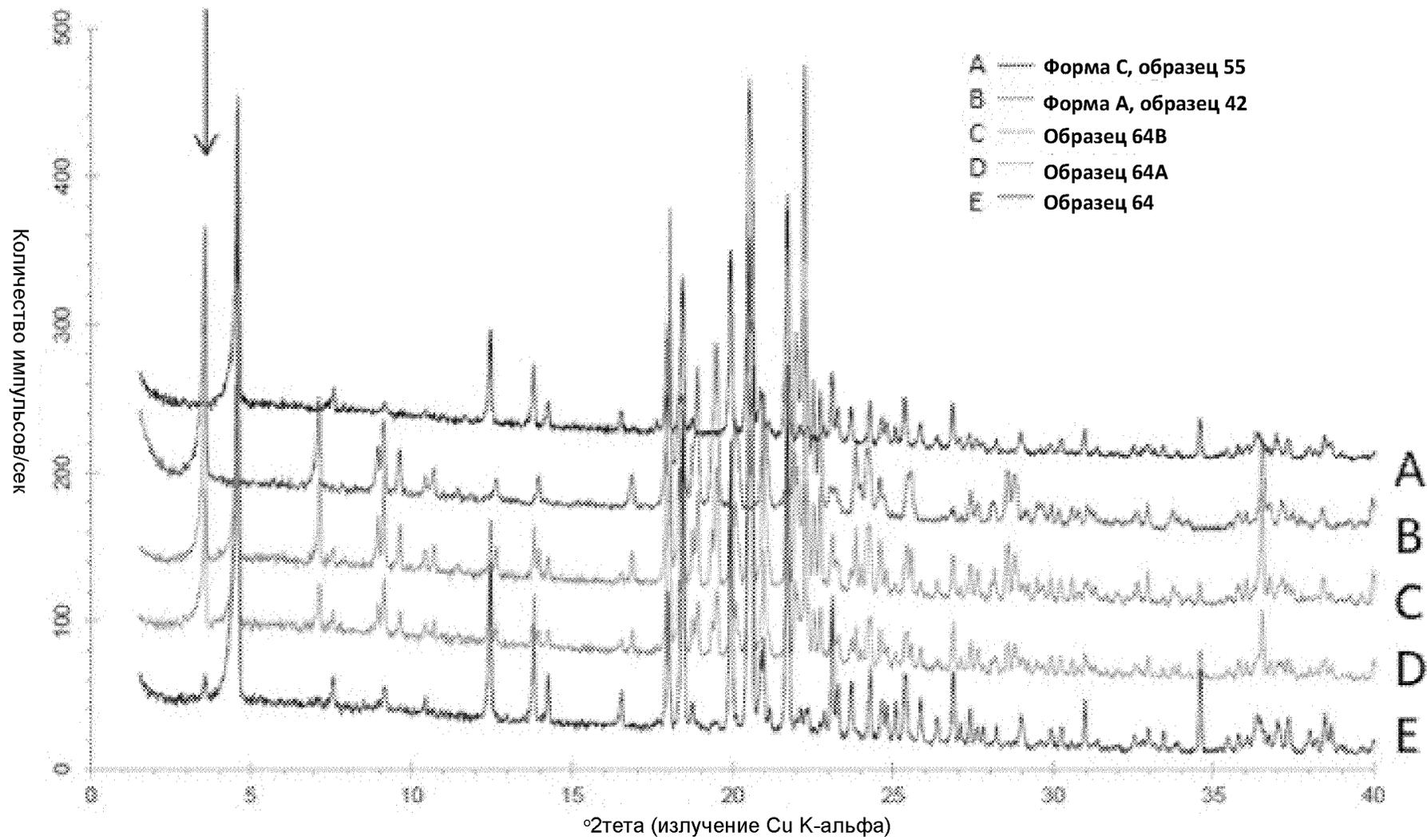
ФИГ. 73



ФИГ. 74



ФИГ. 75



ФИГ. 76