

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992360** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.09.02

(51) Int. Cl. **C07D 261/04** (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.04.05

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ (S)-АФОКСОЛАНЕРА

(31) **62/482,175**

(32) **2017.04.05**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/026328**

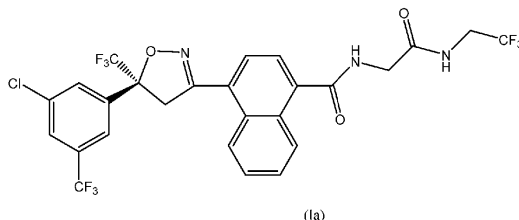
(87) **WO 2018/187623 2018.10.11**

(71) Заявитель:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ЭНИМАЛ ХЕЛТ ЮЭсЭй ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Горте Де Ври Ролоф Йоан, Байон
Брюно, Лафон Сильвен, Ге Де Сен
Мишель Мириам, Козлович Стефан
(FR)**

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение предлагает кристаллические формы соединения формулы (Ia) и способы получения кристаллических форм. Также предложены композиции, включающие кристаллические формы, и способы использования кристаллических форм.



201992360

A1

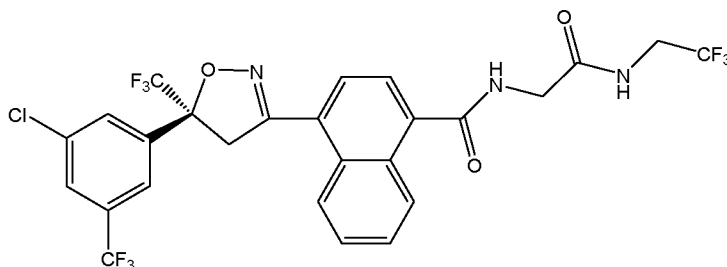
A1

201992360

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ (S)-АФОКСОЛАНЕРА

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее раскрытие в целом относится к твёрдым формам соединения формулы (Ia)

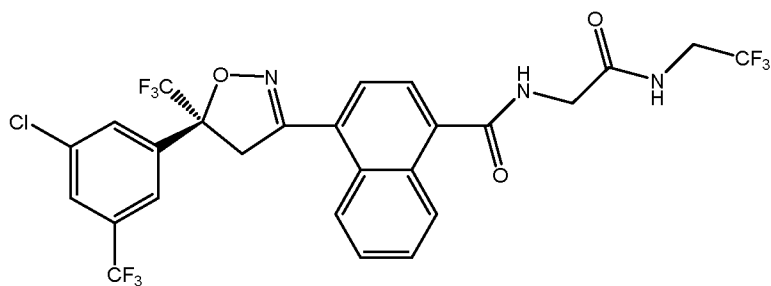


Известный уровень техники

Полиморфы могут отличаться такими физическими и химическими (то есть физико-химическими) свойствами, как форма кристалла, плотность, твёрдость, цвет, химическая устойчивость, температура плавления, гигроскопичность, суспендируемость и скорость растворения, а также такими биологическими свойствами, как биологическая доступность. Предсказание физико-химических свойств кристаллической формы или кристаллических форм, в которых может существовать химическое соединение в твёрдом состоянии, остаётся невозможным.

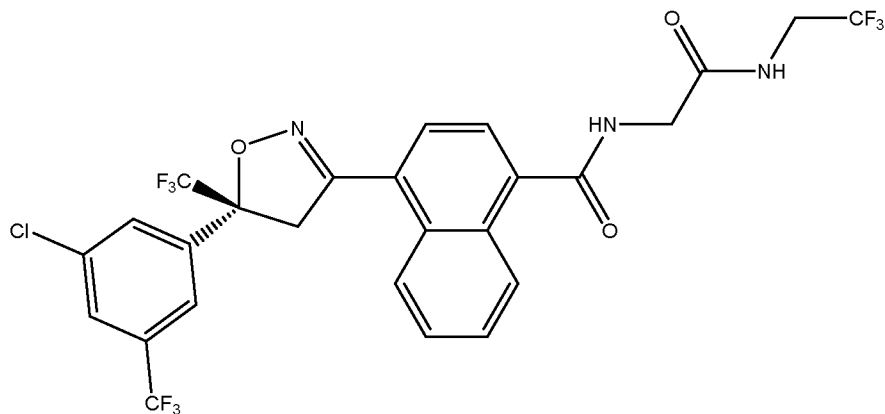
Кроме того, отдельные энантиомеры фармакологически активных соединений в последние годы вызывают повышенный интерес из-за улучшенных фармакокинетических и биологических свойств. Следовательно, существует потребность в способе, который можно использовать в больших масштабах для получения отдельных энантиомеров афоксоланера. Как правило, асимметричные процессы получения хиральных молекул дают оптически активные молекулы в энантимерно обогащённых формах, а не в чистых отдельных энантиомерных формах, если только процессы не включают методы разделения. Следовательно, также существует потребность в способе, который можно использовать в больших масштабах для повышения энантиомерной чистоты оптически активного (S)-афоксоланера.

Афоксоланер может существовать в виде двух энантиомерных конфигураций, а именно (S)-энантиомера, который представляет собой соединение формулы (Ia):



(Ia);

и (*R*)-энантиомера, который является соединением формулы (Ib):



(Ib).

Кроме того, даже предсказать, может ли твёрдое состояние соединения присутствовать в более чем одной кристаллической форме, невозможно. В заявке US 62/319207, которая является приоритетным документом для заявки US 15/480316, опубликованной как US 2017/0311601 A1 (все включены в настоящее описание ссылкой), раскрыто соединение формулы (Ia) и способы его получения, а также пригодность этого соединения в качестве средства для борьбы с беспозвоночными вредителями. Были получены новые твёрдые формы этого соединения.

US 8410153, включенный в настоящее описание ссылкой, описывает афоксоланер как эффективное средство при лечении или профилактике паразитарных инфекций или заражений у животных или на животных.

Включение в описание изобретения сведений ссылкой

Любые вышеуказанные заявки и все документы, цитируемые в них или во время их рассмотрения («документы, цитируемые заявкой»), и все документы, цитируемые или упоминаемые в документах, цитируемых заявкой, и все документы, цитируемые или упоминаемые в описании («документы, цитируемые в настоящем документе»), и все цитируемые документы, или на которые есть ссылки в цитируемых в описании документах, вместе с инструкциями, описаниями, техническими характеристиками продуктов и описаниями любых продуктов, упомянутых в настоящем документе или в любом документе, включённом в настоящий документ ссылкой, тем самым включаются в настоящий документ в качестве ссылки и могут использоваться в осуществлении

изобретения. Цитирование или идентификация любого такого документа в этой заявке не является признанием того, что такой документ предлагается в качестве известного уровня техники для настоящего изобретения.

Краткое изложение существа изобретения

Данное изобретение относится к твёрдым формам соединения формулы (Ia). Более конкретно, данное изобретение относится к кристаллическим формам соединения формулы (Ia), обозначенным как форма I и форма II, и к способам получения этих кристаллических форм.

Данное изобретение также относится к композициям, содержащим твёрдые формы соединения формулы (Ia) и способам борьбы с беспозвоночными вредителями, включающему контактирование беспозвоночного вредителя или его среды с биологически эффективным количеством твёрдой формы соединения формулы (Ia) или композиции содержащей твёрдую форму соединения формулы (Ia).

Изобретение в его конкретных признаках станет более очевидным из следующего подробного описания, принимая во внимание прилагаемые примеры. В последующем описании будет продолжено обсуждение проблем и решений, предлагаемых настоящим изобретением, когда они относятся к противопаразитарным применениям.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 является порошковой дифрактограммой кристаллической формы I соединения формулы (Ia), представляющей абсолютные интенсивности отражений относительно угла 2θ .

Фиг. 2 представляет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы I соединения формулы (Ia).

Фиг. 3 является порошковой дифрактограммой кристаллической формы II соединения формулы (Ia), представляющей абсолютные интенсивности отражений относительно угла 2θ .

Фиг. 4 представляет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы II соединения формулы (Ia).

Подробное описание изобретения

Термин «около», в соответствии с использованием в описании, означает приблизительно, ориентировочно, округлённо или примерно. Когда термин «около» используется в сочетании с числовым диапазоном, он изменяет этот диапазон, расширяя границы выше и ниже указанных числовых значений. Как правило, термин «около» используется в данном документе для изменения числового значения выше и ниже заявленного значения с разбросом в 10%. Поэтому около 50% означает в диапазоне 45 -

55%. Числовые диапазоны, приведённые в описании в качестве конечных точек, включают все числа и дроби, отнесённые к этому диапазону (например, от 1 до 5 включает в себя 1, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,90, 4 и 5). Также следует понимать, что все числа и их доли, как предполагается, изменяются термином «около».

Используемый в описании термин «применение лечебного средства» относится к любому способу, который в адекватной ветеринарной практике доставляет соединение или композиции, используемые в данном изобретении, субъекту, подлежащему лечению, таким образом, чтобы он был эффективным для предотвращения или лечения заражения паразитами. Например, соединение или композицию вводят пероральным, парентеральным, перкутанным или местным путём. Местное введение включает, в частности, кожные растворы (для полива или точечного нанесения), спреи, ванны, душ, распылители, порошки, смазки, шампуни, кремы и т.д. Кожные растворы для полива могут быть предназначены для чрескожной доставки или для распределения активного вещества на наружность животного.

Термин «безводный» или «безводный полиморф» или «безводная кристаллическая форма» относится к кристаллической форме, которая не имеет связи с молекулами воды в кристаллической решётке. Однако кристаллы могут содержать следовые количества воды или других растворителей, не связанных в кристаллической решётке.

Термин «аморфный» применительно к афоксоланеру в заявке относится к твёрдому состоянию, в котором молекулы афоксоланера присутствуют в неупорядоченном расположении и не образуют различимой кристаллической решётки или элементарной ячейки. Подвергнутый рентгенофазовому анализу аморфный афоксоланер не дает никаких характерных пиков кристаллического вещества.

Термин «химическая чистота» относится к общему содержанию искомого продукта. Если соединение присутствует в энантиомерных формах, то термин «химическая чистота», используемый в данном документе, будет включать обе энантиомерные формы в пересчёте на общее содержание искомого продукта. Если соединение присутствует в форме сольвата, термин «химическая чистота», используемый в заявке, будет включать сольват в пересчёте на общее содержание искомого продукта. Примеси могут быть, например, в виде присутствующих нежелательных технологических реагентов, промежуточных продуктов процесса, продуктов разложения или продуктов окисления. В конкретных осуществлениях химическая чистота является высокой, то есть более 90% химической чистоты, в частности, выше 92,5%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% и включает 100%. Чистота может быть измерена различными методами, включая анализ ВЭЖХ.

Используемый в заявке термин «эффективное количество» относится к достаточному количеству кристаллической формы соединения формулы (Ia), чтобы уничтожить или уменьшить количество паразитов, заражающих животное. В некоторых осуществлениях эффективное количество активного вещества достигает эффективности, по меньшей мере, 70% по целевому паразиту. В других осуществлениях эффективное количество кристаллической формы по изобретению достигает эффективности, по меньшей мере, 80% или, по меньшей мере, 90% по целевым вредителям. Предпочтительно эффективное количество кристаллической формы изобретения достигает, по меньшей мере, 95%, по меньшей мере, 98% или 100% эффективности по целевым паразитам.

Термины «энантиомер» и «энантиомерный» относятся к молекуле, которая не может быть наложена на ее зеркальное изображение и, следовательно, оптически активна, когда энантиомер вращает плоскость поляризованного света в одном направлении, а его зеркальное соединение вращает плоскость поляризованного света, в той же степени, в противоположном направлении.

Используемый здесь термин «энантиомерная чистота продукта» или «e.e.» относится к разнице между количеством одного энантиомера и количеством другого энантиомера, который присутствует в смеси продуктов. Значение энантиомерной чистоты продукта в каждом приведённом ниже примере даёт представление об относительном количестве каждого энантиомера. Значение определяется как разница между относительными процентами для двух энантиомеров. Так, например, когда процент (*S*)-энантиомера соединения по изобретению составляет 97,5%, а процент для (*R*)-энантиомера составляет 2.5%, энантиомерная чистота продукта (*S*)-энантиомера составляет 95%. Используемые в описании термины «энантиомерно чистый» или «энантиомерная чистота» являются мерой того, сколько присутствует одного энантиомера по отношению к другому энантиомеру в смеси энантиомеров. Например, смесь 99% (*S*)-энантиомера и 1% (*R*)-энантиомера имеет 99% энантиомерную чистоту (*S*)-энантиомера. Энантиомерная чистота предпочтительно составляет, по меньшей мере, 95% или, по меньшей мере, 98% энантиомерной чистоты, более предпочтительно, по меньшей мере, около 99%. В другом осуществлении энантиомерная чистота энантиомера составляет от около 99,90% до около 100%.

Термин «выделенный», используемый в описании применительно к формам афоксоланера в твёрдом состоянии по настоящему изобретению соответствует форме афоксоланера в твёрдом состоянии, который физически выделен из раствора, в котором он образуется.

Используемый в описании термин «объём растворителя» относится к объёму

растворителя, выраженному в литрах при комнатной температуре, который используется в процессе для растворения 1 кг твёрдого материала. Например, 5 объёмов растворителя, используемого в процессе с 1 кг исходного материала, будут равны 5 литрам растворителя.

Используемый в описании термин «низший алкиловый спирт» относится к C_1 - C_6 алкильной группе с разветвлённой или прямой цепью, содержащей одну гидроксильную группу, например, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутиловый спирт, втор-бутиловый спирт, трет-бутиловый спирт, пентанол, гексанол и т.д.; с предпочтительными низшими алкиловыми спиртами, включая этанол, пропанол и изопропанол; наиболее предпочтительно этанол.

Используемый в описании термин «алифатический растворитель» относится к линейному, разветвлённому или циклическому алифатическому растворителю, содержащему до 9 атомов углерода. Алифатические растворители включают алкановые, алкеновые или алкиновые растворители. Неограничивающие примеры алифатических растворителей включают пентан, гексан, гептан, октан, циклопентан, циклогексан и т.п.

Термин «несольватный полиморф» или «несольватная кристаллическая форма» относится к кристаллической форме, которая не имеет растворителя, связанного в кристаллической решётке, например, безводному полиморфу. Однако кристаллы могут содержать следовые количества растворителя, не связанного в кристаллической решётке.

Термин «или» в соответствии с использованием в описании, и если прямо не указано иное, относится к включающему «или», но не исключающему «или». Например, условие А или В удовлетворяет любым из следующих условий: А является истинным (или присутствует) и В является ложным (или не отсутствует), А является ложным (или отсутствует) и В является истинным (или присутствует) и оба А и В являются истинными (или присутствуют).

Используемый в описании термин «фармацевтически приемлемый носитель» может включать любые и все растворители, разбавители или другие жидкие или твёрдые носители, дисперсионные или суспензионные добавки, поверхностно-активные агенты, изотонические агенты, загущающие или эмульгирующие агенты, консерванты, твёрдые связующие, смазывающие вещества и т.п., подходящие для конкретной искомой лекарственной формы. Remington's Pharmaceutical Sciences, Eighteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, PA 1990) раскрывает различные носители, используемые при составлении фармацевтических композиций, и известные способы их приготовления. За исключением случаев, когда какая-либо обычная среда-носитель несовместима с соединением (Ia), например, путём создания какого-либо нежелательного биологического

эффекта или иным образом вредным образом взаимодействуя с любым другим компонентом (компонентами) фармацевтической композиции, предполагается, что её использование входит в объём этого изобретения. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают, но без ограничения, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; наполнители, такие как масло какао и воски для суппозитория; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло, кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; глицерин, сложные эфиры глицерина, гликоли; такой как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, разделительные составы, покровные вещества, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композиции, в соответствии с решением составителя рецептур.

Используемый в описании термин «полиморф» относится к различным кристаллическим структурам (сольватированных или несольватированных форм), в которых может кристаллизоваться соединение.

Термин «рацемический» или «рацемат» и другие подобные термины относятся, как правило, к эквимолярным долям (S)-афоксоланера и (R)-афоксоланера.

В соответствии с использованием в описании термин «затравка» может быть использован в качестве существительного для описания одного или нескольких кристаллов кристаллического афоксоланера (например, полиморфной формы I). Например, если желательно получить кристаллическую полиморфную форму I (S)-афоксоланера, затравочные кристаллы, используемые для усиления процесса кристаллизации, могут представлять собой кристаллы полиморфной формы I (S)-афоксоланера. Термин «затравка» или «введение затравки» также может использоваться в качестве глагола для писания действия по введению указанных одного или нескольких кристаллов афоксоланера (например, полиморфной формы I) в реакционную среду (включая, но без ограничения, например, раствор, смесь, суспензию или дисперсию), что приводит к образованию большего количества одинаковых кристаллов афоксоланера (например, полиморфной формы I).

Термин «сольват», «сольват полиморфа» или «сольватная кристаллическая форма» относится к кристаллической форме, которая имеет сольватную связь в кристаллической решётке.

Фразу «по существу чистая кристаллическая форма», если не указано иное, следует понимать как вещество, не содержащее других кристаллических форм или аморфной формы, в количествах, определяемых с помощью обычных аналитических методов, таких как рентгенофазовый анализ и/или инфракрасная спектроскопия твёрдой фазы, т.е. содержащее менее 10% других кристаллических форм. Предпочтительно присутствует менее 5%, более предпочтительно менее 2% и более предпочтительно менее 1% любой другой кристаллической или аморфной формы соединения.

При ссылке на дифрактограммы, спектр или данные, представленные на графике, термин «по существу сходный» означает, что рассматриваемые дифрактограмма, спектр или данные, представленные на графике, охватывают все дифрактограммы, спектры или данные, представленные на графиках, которые варьируются в допустимых экспериментальных диапазонах, которые известны специалисту в данной области техники. Такие экспериментальные диапазоны будут варьироваться в зависимости от типа рассматриваемых дифрактограммы, спектра или данных, представленных на графике, но, тем не менее, будут известны специалисту в данной области техники.

Используемый в описании термин «лечение» или «санация», или «терапия» предназначен для применения или введения соединения или композиции по изобретению животному, которое имеет паразитарное заражение для уничтожения паразита или уменьшения количества паразитов, заражающих животное, проходящее лечение. Следует отметить, что композиции по изобретению можно использовать для предотвращения такого паразитарного заражения.

Кроме того, следует отметить, что в этом раскрытии и, в частности, в формуле изобретения или параграфах такие термины, как «включает», «включённый», «включающий» и т.п., могут иметь значение, приписанное им в патентном праве США; например, они могут означать «включает», «включённый», «включающий» и т.п.; и что такие термины, как «состоящий в основном из» и «состоит в основном из», имеют значение, приписываемое им в патентном праве США, например, они допускают элементы, которые не указаны явно, но исключают элементы, которые встречаются в предшествующем уровне техники или которые влияют на основные или новые характеристики изобретения.

Как описано в заявке, соединение формулы (Ia) может быть кристаллической формой, которая может существовать в виде одного или нескольких полиморфов, включая

сольватные формы. В целом, полиморфы (альтернативно известные в данной области техники как полиморфные формы, полиморфные формы или кристаллические формы) различаются своими порошковыми дифрактограммами, спектроскопическими, физико-химическими и фармакокинетическими свойствами, а также по своей термодинамической стабильности. Кроме того, полиморфы могут демонстрировать различные физические свойства, такие как форма кристалла, химическая стабильность, скорость растворения и биодоступность, что известно для полиморфов. Соответственно, конкретный полиморф может представлять собой наиболее подходящую форму для данного применения, включая, но без ограничения, использование в конкретных формах введения, таких как суспензии, мази, таблетки или капсулы, или при изготовлении лекарственной формы, имеющей предпочтительные фармакокинетические свойства.

В зависимости от предполагаемого использования твёрдофазной формы (S)-афоксоланера, технологические условия могут способствовать выбору конкретной формы в твёрдом состоянии или конкретной комбинации таких форм в твёрдом состоянии. Использование сольватированной кристаллической формы вместо формы I или формы II в композиции исключает стадию обработки, в частности, десольватацию, для тех процессов, которые в противном случае включали бы десольватацию сольватированной кристаллической формы. Однако в области фармацевтики или ветеринарии содержание некоторых растворителей не допускаются выше пороговых уровней из-за проблем с токсичностью и должны быть удалены для использования в продуктах, которые применяют к людям или животным. Соответственно, использование определённых сольватов в этих областях невозможно. Кроме того, трудно удалить растворители из кристаллических форм соединения, где растворитель является частью кристаллической решётки. Когда может быть получена несольватированная кристаллическая твёрдая форма соединения, стадия десольватации может быть исключена, что приводит к улучшенному процессу производства соединения. Например, если форму I или форму II непосредственно кристаллизуют из подходящего растворителя без промежуточного получения и десольватации промежуточной сольватированной кристаллической формы, достигается значительная экономия средств и получается более эффективный процесс. См., например, E. Shefter и T. Higuchi, измерили относительные скорости растворения нескольких кристаллических сольватированных и несольватированных форм важных фармацевтических препаратов, *J. Pharm. Sci.*, 52 (8), (1963), 781-91. В случае соединения формулы (Ia), показанной ниже, было установлено, что кристаллизация соединения из обычных технологических растворителей, включая ароматические растворители, такие как толуол и т.п., приводила к выделению соединения в виде сольвата и выделение в

несольватированной форме соединения формулы (Ia) было очень сложным. Однако сольват не может быть непосредственно использован в фармацевтических или ветеринарных применениях без значительного снижения уровня содержания растворителя, что не было коммерчески осуществимым. Следовательно, получение несольватированной формы I и формы II соединения формулы (Ia) представляет собой значительное улучшение в разработке эффективных паразитицидных композиций для лечения или предотвращения паразитарных заражений у животных.

В другом осуществлении изобретения сольваты, включая гидраты, имеют некоторую изменчивость в точном молярном отношении их компонентов в зависимости от различных условий, понятных специалисту в данной области техники. Например, молярное отношение компонентов в сольвате предоставляет специалисту в данной области техники информацию об общих относительных количествах компонентов сольвата, и во многих случаях молярное отношение может варьироваться в интервале около плюс или минус 20% от заявленного диапазона. Например, молярное отношение 1:1 понимается как включающее отношение 1:0,8, а также 1: 1,2, а также все отдельные отношения между ними.

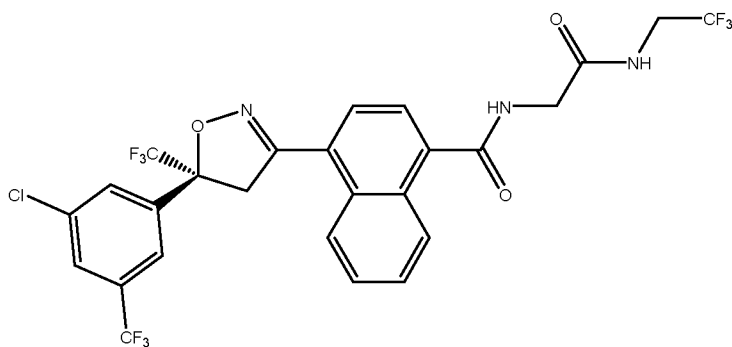
Настоящее изобретение предлагает кристаллическую форму I (S)-афоксоланера, по существу, свободную от связанного органического растворителя и свободную от связанной воды, что характеризуется рентгенофазовым анализом (XRPD) и/или дифференциальной сканирующей калориметрией (DSC), описанной в примере 3.

Настоящее изобретение также относится к кристаллической форме II (S)-афоксоланера, по существу, свободной от связанного органического растворителя и свободной от связанной воды, что характеризуется рентгенофазовым анализом (XRPD) и/или дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК), описанной в примере 3.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения формы I (S)-афоксоланера и/или формы II (S)-афоксоланера или их смеси, включающему кристаллизацию соединения из смеси растворителей, содержащей алифатический растворитель и со-растворитель.

Осуществления настоящего изобретения, как описано в кратком изложении существа изобретения, включают материалы, описанные ниже.

Осуществление (1). Кристаллическое соединение формулы (Ia), обозначенное как форма I,



(Ia),

причём указанные кристаллы характеризуются наличием дифрактограммы, включающей три, четыре, пять, шесть, семь или более пиков, выбранных из группы, состоящей из: $10,03^\circ$, $10,48^\circ$, $13,16^\circ$, $15,42^\circ$, $15,80^\circ$, $16,07^\circ$, $17,65^\circ$, $20,16^\circ$, $22,15^\circ$, $23,68^\circ$, $26,52^\circ$ и $28,13^\circ$ $2\theta \pm 0,2$, по определению на дифрактометре с использованием Cu-K α -излучения.

Осуществление (2). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлению (1), характеризующееся наличием дифрактограммы, включающей три или более пиков, выбранных из группы, состоящей из: $10,03^\circ$, $10,48^\circ$, $13,16^\circ$, $20,16^\circ$ и $22,15^\circ$ $2\theta \pm 0,2$, по определению на дифрактометре с использованием Cu-K α -излучения.

Осуществление (3). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлению (1), характеризующееся наличием дифрактограммы, по существу аналогичной дифрактограмме фиг. 1.

Осуществление (4). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (1)-(3), характеризующееся наличием на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), пика при температуре около 146°C , и с началом около при 143°C , измеренной при скорости нагрева $5^\circ\text{C}/\text{мин}$.

Осуществление (5). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (1) - (4), характеризующееся наличием термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с теплотой плавления около $61,7$ Дж/г.

Осуществление (6). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (1)-(5), характеризующееся наличием термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу аналогичной термограмме фиг. 2.

Осуществление (7). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (1) - (6), которое выделено в кристаллической форме.

Осуществление (8). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (1) - (7), кристаллическая форма которого является несольватированной.

Осуществление (9). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно

осуществлениям (1) - (8), которое является энантиомерно чистым.

Осуществление (10). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (1) - (9), имеющее химическую чистоту, по меньшей мере, около 95%.

Осуществление (11). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (1) - (10), имеющее химическую чистоту, по меньшей мере, около 98%.

Осуществление (12). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (1) - (10), имеющее химическую чистоту, по меньшей мере, около 99%.

Осуществление (13). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (1) - (12), имеющее химическую чистоту в диапазоне от около 98,00% до около 99,00%.

Осуществление (14). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (1) - (13), имеющее химическую чистоту в диапазоне от около 99,00% до около 99,95%.

Осуществление (15). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (1) - (13), имеющее химическую чистоту в диапазоне от около 99,00% до около 100%.

Осуществление (16). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (1) - (15), имеющее химическую чистоту около 99,90%.

Осуществление (17). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (1) - (16), имеющее энантиомерную чистоту в диапазоне от около 98,0 до около 99,0%.

Осуществление (18). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (1) - (17), имеющее энантиомерную чистоту в диапазоне от около 99,0 до около 100%.

Осуществление (19). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (1) - (18), имеющее химическую чистоту в диапазоне от около 99,00% до около 99,95% и энантиомерную чистоту в диапазоне от около 99,0 до около 100%.

Осуществление (20). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (1) - (19), имеющее химическую чистоту около 99,90% и энантиомерную чистоту около 99,90%.

Осуществление (21). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (1) - (20) практически в чистой кристаллической форме.

Осуществление (22). Кристаллическая форма (S)-афоксоланера, который является биоэквивалентным кристаллическому соединению формулы (Ia) согласно осуществлениям (1) - (21).

Осуществление (23). Фармацевтическая композиция, включающая кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (1) - (22) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый наполнитель.

Осуществление (24). Композиция, содержащая кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (1) - (22), причём указанное кристаллическое соединение формулы (Ia) находится в смеси с одной или несколькими различными полиморфными формами или аморфным соединением формулы (Ia).

Осуществление (25). Композиция в соответствии осуществлением (24), в которой указанная отличающаяся полиморфная форма представляет собой форму II.

Осуществление (26). Композиция в соответствии осуществлением (24), где указанное кристаллическое соединение формулы (Ia) находится в смеси с аморфным соединением формулы (Ia).

Осуществление (27). Фармацевтическая композиция по осуществлениям (23) - (26), причём композиция включает, по меньшей мере, около 50,0% масс. кристаллического соединения формулы (Ia) в композиции.

Осуществление (28). Фармацевтическая композиция по осуществлениям (23) - (27), причём композиция включает, по меньшей мере, около 70% масс. кристаллического соединения формулы (Ia) согласно осуществлению 1, относительно общей массы соединения формулы (Ia) в композиции.

Осуществление (29). Фармацевтическая композиция по осуществлениям (23) - (28), причём композиция включает, по меньшей мере, около 80% масс. кристаллического соединения формулы (Ia) согласно осуществлению 1, относительно общей массы соединения формулы (Ia) в композиции.

Осуществление (30). Фармацевтическая композиция в соответствии с осуществлениями (23) - (29), причём композиция включает, по меньшей мере, около 90% масс. кристаллического соединения формулы (Ia) согласно осуществлению 1, относительно общей массы соединения формулы (Ia) в композиции.

Осуществление (31). Фармацевтическая композиция в соответствии с осуществлениями (23) - (28), где композиция включает, по меньшей мере, около 95% масс. кристаллического соединения формулы (Ia) согласно осуществлению 1, относительно общей массы соединения формулы (Ia) в композиции.

Осуществление (32). Фармацевтическая композиция по осуществлениям (23) - (31), причём композиция включает, по меньшей мере, около 99,0% масс. кристаллического соединения формулы (Ia) согласно осуществлению 1, относительно общей массы соединения формулы (Ia) в композиции.

Осуществление (33). Способ получения кристаллического соединения формулы (Ia) согласно осуществлениям (1) - (22), который включает:

(а) нагревание смеси толуольного сольвата (S)-афоксоланера в растворителе, причём растворителем является ацетонитрил, этилацетат, линейный, разветвлённый или циклический алифатический растворитель (например, пентан, гексан, гептан, октан, циклопентан, циклогексан и т.п.) или спирт, или их комбинация, до растворения;

(б) необязательно добавление со-растворителя;

(в) снижение температуры системы растворителей, чтобы вызвать зародышеобразование;

(г) выдерживание смеси при температуре ниже той, при которой началось зародышеобразование; и

(д) выделение кристаллического соединения формулы (Ia), осаждённого таким образом.

Осуществление (34). Способ по осуществлению (33), где со-растворителем является изобутилкетон или ацетон.

Осуществление (35). Способ по осуществлению (33), в котором алифатический растворитель представляет собой C_1 - C_8 линейный, разветвлённый или циклический алкановый растворитель.

Осуществление (36). Способ по осуществлениям (33) - (35), в котором спирт представляет собой низший алкиловый спирт.

Осуществление (37). Способ по осуществлениям (33) - (36), в котором спирт представляет собой этанол.

Осуществление (38). Способ по осуществлениям (33) - (37), в котором растворитель представляет собой смесь, включающую этанол и циклогексан.

Осуществление (39). Способ по осуществлению (38), в котором отношение этанола к циклогексану в смеси этанола и циклогексана составляет от около 10:90 до около 99:1 (об./об.).

Осуществление (40). Способ по осуществлению (38), в котором отношение этанола к циклогексану в смеси составляет от около 1:99 до около 25:75 (об./об.).

Осуществление (41). Способ по осуществлению (38), в котором отношение этанола к циклогексану в смеси составляет от около 3:97 до около 10:90 (об./об.).

Осуществление (42). Способ по осуществлению (38), в котором отношение этанола к циклогексану в смеси составляет от около 5:95 до около 10:90 (об./об.).

Осуществление (43). Способ по осуществлению (38), в котором отношение этанола к циклогексану в смеси составляет от около 8:92 (об./об.).

Осуществление (44). Способ по осуществлениям (33) - (43), включающий затравку энантиомерно чистым (S)-афоксоланером формы I.

Осуществление (45). Способ согласно осуществлениям (33) - (44), в котором нагревание составляет от около 50 до около 80 градусов Цельсия.

Осуществление (46). Способ по осуществлениям (33) - (45), в котором снижение температуры происходит до температуры около 10 градусов Цельсия или ниже.

Осуществление (47). Способ по осуществлениям (33) - (46), в котором снижение температуры происходит до температуры около 5 градусов Цельсия или ниже.

Осуществление (48). Способ по осуществлениям (33) - (47), в котором снижение температуры происходит со скоростью около 3 градусов Цельсия/час.

Осуществление (49). Способ получения кристаллической формы I (S)-афоксоланера по осуществлению 1, который включает:

(а) нагревание смеси толуольного сольвата (S)-афоксоланера, имеющего энантиомерную чистоту $\geq 97\%$, в растворителе, причём растворителем является ацетонитрил, этилацетат, линейный, разветвлённый или циклический алкановый растворитель или спирт, или их комбинацией, до растворения;

(б) необязательно добавление со-растворителя;

(в) снижение температуры системы растворителей, чтобы вызвать зародышеобразование;

(г) выдерживание смеси при температуре ниже той, при которой началось зародышеобразование; и

(д) выделение кристаллической формы I (S)-афоксоланера, осаждённого таким образом.

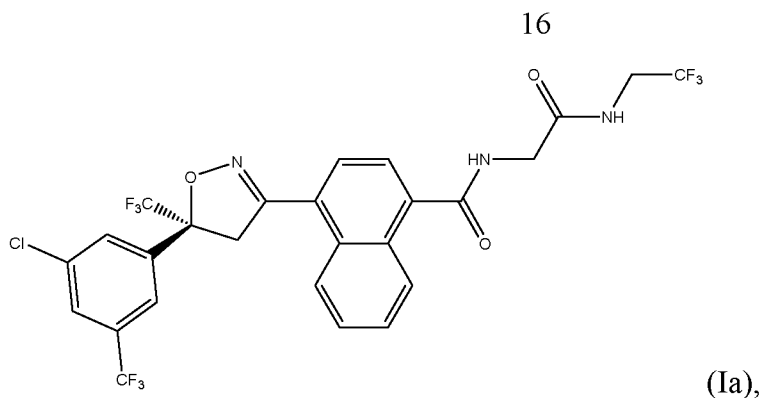
Осуществление (50). Способ по осуществлениям (33) - (49), в котором выделенное кристаллическое соединение формулы (Ia) энантиомерно обогащено (S)-афоксоланером.

Осуществление (51). Кристаллическая форма (S)-афоксоланера, полученная способом по осуществлениям (33) - (50).

Осуществление (52). Кристаллическая форма (S)-афоксоланера, такая, как описано в любом из примеров.

Осуществление (53). Способ лечения или предотвращения паразитарной инфекции или заражения животного, включающий введение животному эффективного количества кристаллической формы (S)-афоксоланера по осуществлениям (1) - (22) или осуществления (52) или композиции по осуществлениям 23 - 32.

Осуществление (54). Кристаллическое соединение формулы (Ia), обозначенное как форма II,



Причём указанные кристаллы характеризуются наличием дифрактограммы, включающей три, четыре, пять, шесть, семь или более пиков, выбранных из группы, состоящей из: $5,99^\circ$, $12,99^\circ$, $15,80^\circ$, $18,71^\circ$, $19,33^\circ$, $20,24^\circ$, $21,65^\circ$, $22,17^\circ$, $26,11^\circ$ и $29,00^\circ$ $2\theta \pm 0,2$, по определению на дифрактометре с использованием Cu-K α -излучения.

Осуществление (55). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлению (54), причём указанные кристаллы характеризуются наличием дифрактограммы, включающей три или более пиков, выбранных из группы, состоящей из: $5,99^\circ$, $12,99^\circ$, $15,80^\circ$, $22,17^\circ$, $26,11^\circ$ $2 \pm 0,2$, по определению на дифрактометре с использованием Cu-K α -излучения.

Осуществление (56). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (54) или (55), характеризующееся наличием дифрактограммы, по существу, аналогичной дифрактограмме фиг. 3.

Осуществление (57). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (54)-(56), характеризующееся наличием термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющей пик при температуре около 149°C . и с началом около при 146°C , измеренной при скорости нагрева $5^\circ\text{C}/\text{мин}$.

Осуществление (58). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (54)-(57), характеризующееся наличием термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющее теплоту плавления около $65,7$ Дж/г.

Осуществление (59). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (54)-(58), характеризующееся наличием термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу аналогичной термограмме фиг. 4.

Осуществление (60). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (54) - (59), причём выделена кристаллическая форма.

Осуществление (61). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (54) - (60), причём кристаллическая форма является несольватированной.

Осуществление (62). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно

осуществлениям (54) - (61), которое является энантиомерно чистым.

Осуществление (63). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (54) - (62), имеющее химическую чистоту, по меньшей мере, около 95%.

Осуществление (64). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (54) - (63), имеющее химическую чистоту, по меньшей мере, около 98%.

Осуществление (65). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (54) - (64), имеющее химическую чистоту, по меньшей мере, около 99%.

Осуществление (66). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (54) - (65), имеющее химическую чистоту в диапазоне от около 98,00% до около 99,00%.

Осуществление (67). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (54) - (66), имеющее химическую чистоту в диапазоне от около 99,00% до около 99,95%.

Осуществление (68). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (54) - (67), имеющее химическую чистоту в диапазоне от около 99,00% до около 100%.

Осуществление (69). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (54) - (68), имеющее химическую чистоту около 99,90%.

Осуществление (70). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (54) - (69), имеющее энантиомерную чистоту в диапазоне от около 98,0 до около 99,0%.

Осуществление (71). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (54) - (70), имеющее энантиомерную чистоту в диапазоне от около 99,0 до около 100%.

Осуществление (72). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (54) - (70), имеющее химическую чистоту в диапазоне от около 99,00% до около 99,95% и энантиомерную чистоту в диапазоне от около 99,0 до около 100%.

Осуществление (73). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (54) - (72), имеющее химическую чистоту около 99,90% и оптическую чистоту около 99,90%.

Осуществление (74). Кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлениям (54) - (73) в практически чистой кристаллической форме.

Осуществление (75). Кристаллическая форма (S)-афоксоланера, который является биоэквивалентным кристаллическому соединению формулы (Ia) согласно осуществлениям (54) - (74).

Осуществление (76). Фармацевтическая композиция, включающая кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлению (54) - (75) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый наполнитель.

Осуществление (77). Композиция, включающая кристаллическое соединение формулы (Ia) согласно осуществлению (76), причём указанное кристаллическое соединение формулы (Ia) находится в смеси с одной или несколькими различными полиморфными формами или аморфным соединением, формулы (Ia).

Осуществление (78). Композиция в соответствии с осуществлением (77), причём указанная отличающая полиморфная форма представляет собой форму I.

Осуществление (79). Композиция согласно осуществлению (77), причём указанное кристаллическое соединение формулы (Ia) находится в смеси с аморфным соединением формулы (Ia).

Осуществление (80). Фармацевтическая композиция по осуществлению (76) - (79), причём композиция включает, по меньшей мере, 50,0% масс. кристаллического соединения формулы (Ia) согласно осуществлению 53, относительно общей массы соединения формулы (Ia) в композиции.

Осуществление (81). Фармацевтическая композиция в соответствии с осуществлением (76) - (80), причём композиция включает, по меньшей мере, около 70% масс. кристаллического соединения формулы (Ia) согласно осуществлению 53, относительно общей массы соединения формулы (Ia) в композиции.

Осуществление (82). Фармацевтическая композиция по осуществлению (76) - (81), причём композиция включает, по меньшей мере, около 80% масс. кристаллического соединения формулы (Ia) согласно осуществлению 53, относительно общей массы соединения формулы (Ia) в композиции.

Осуществление (83). Фармацевтическая композиция по осуществлению (76) - (80), причём композиция включает, по меньшей мере, около 90% масс. кристаллического соединения формулы (Ia) согласно осуществлению 53, относительно общей массы соединения формулы (Ia) в композиции.

Осуществление (84). Фармацевтическая композиция в соответствии с осуществлением (76) - (83), причём композиция включает, по меньшей мере, около 95% масс. кристаллического соединения формулы (Ia) согласно осуществлению 53, относительно общей массы соединения формулы (Ia) в композиции.

Осуществление (85). Фармацевтическая композиция по осуществлению (76) - (84), причём композиция включает, по меньшей мере, 99,0% масс. кристаллического соединения формулы (Ia) согласно осуществлению 53, относительно общей массы

соединения формулы (Ia) в композиции.

Осуществление (86). Способ получения кристаллического соединения формулы (Ia) в соответствии осуществлением (54), который включает:

(а) нагревание смеси толуольного сольвата (S)-афоксоланера в растворителе, где растворителем является ацетонитрил, этилацетат, линейный, разветвлённый или циклический алифатический растворитель (например, пентан, гексан, гептан, октан, циклопентан, циклогексан и т.п.) или спирт, или их смесь, до растворения;

(б) необязательно добавление со-растворителя;

(в) снижение температуры системы растворителей, чтобы вызвать зародышеобразование;

(г) выдерживание смеси при температуре ниже той, при которой началось зародышеобразование; и

(д) выделение кристаллического соединения формулы (Ia), осаждённого таким образом.

Осуществление (87). Способ по осуществлению (86), где со-растворителем является изобутилкетон или ацетон.

Осуществление (88). Способ по осуществлениям (86) - (87), в котором спирт представляет собой этанол.

Осуществление (89). Способ по осуществлениям (86) - (88), в котором растворитель представляет собой смесь, включающую этанол и циклогексан.

Осуществление (90). Способ по осуществлению 89, в котором отношение этанола к циклогексану в смеси этанола и циклогексана составляет от около 15:85 до около 99: 1 (об./об.).

Осуществление (91). Способ по осуществлению (89), в котором отношение этанола к циклогексану в смеси этанола и циклогексана составляет от около 1:99 до около 25: 75 (об./об.).

Осуществление (92). Способ по осуществлению (89), в котором отношение этанола к циклогексану в смеси этанола и циклогексана составляет от около 3:97 до около 10: 90 (об./об.).

Осуществление (93). Способ по осуществлению (89), в котором отношение этанола к циклогексану в смеси этанола и циклогексана составляет от около 5:95 до около 10:90 (об./об.).

Осуществление (94). Способ по осуществлениям (89) - (91), в котором отношение этанола к циклогексану в смеси этанола и циклогексана составляет около от 15:85 (об./об.).

Осуществление (95). Способ по осуществлениям (86) - (94), включающий затравку энантиомерно чистым (S)-афоксоланером формы II.

Осуществление (96). Способ согласно осуществлениям (86) - (95), в котором нагревание составляет от около 50 до около 80 градусов Цельсия.

Осуществление (97). Способ по осуществлениям (86) - (96), в котором снижение температуры происходит до температуры около 10 градусов Цельсия или ниже.

Осуществление (98). Способ по осуществлениям (86) - (97), в котором снижение температуры происходит до температуры около 5 градусов Цельсия или ниже.

Осуществление (99). Способ по осуществлениям (86) - (98), в котором снижение температуры происходит со скоростью около 3 градусов Цельсия/час.

Осуществление (100). Способ получения кристаллической формы II (S)-афоксоланера в соответствии осуществлением (54), который включает:

(а) нагревание смеси толуольного сольвата (S)-афоксоланера, имеющего энантиомерную чистоту от около 97% до около 100%, в растворителе, причём растворителем является ацетонитрил, этилацетат, линейный, разветвлённый или циклический алкан или спирт или их смесь до растворения;

(б) необязательно добавление со-растворителя;

(в) снижение температуры системы растворителей, чтобы вызвать зародышеобразование;

(г) выдерживание смеси при температуре ниже той, при которой началось зародышеобразование; и

(д) выделение кристаллической формы II осаждённого таким образом (S)-афоксоланера.

Осуществление (101). Кристаллическая форма (S)-афоксоланера, полученного способом согласно осуществлениям (86) - (100).

Осуществление (102). Способ лечения или предотвращения паразитарной инфекции или заражения животного, включающий введение животному эффективного количества кристаллической формы соединения формулы (Ia) согласно осуществлениям (54) - (75) или композиция в соответствии с осуществлениями 76 - 85.

В другом осуществлении изобретение предлагает кристаллический (S)-афоксоланера формы I, которая имеет один или несколько характерных пиков, выраженных в градусах 2-тета (2θ) $\pm 0,2$, показанных в таблице 1 ниже.

В другом осуществлении изобретение предлагает кристаллический (S)-афоксоланер формы I, который имеет один или несколько характерных пиков, выраженных в градусах 2-тета (2θ) $\pm 0,2$, показанных в таблице 1 ниже.

В другом осуществлении изобретение предлагает кристаллический (S)-афоксоланер формы I, который имеет эндотерму, как описано в примерах и показано на фиг. 2.

В другом осуществлении изобретение предлагает кристаллический (S)-афоксоланер формы I в комбинации с кристаллическим (S)-афоксоланером формы II и/или аморфным (S)-афоксоланером. В другом осуществлении изобретение предлагает пестицидные или паразитицидные композиции, включающие кристаллический (S)-афоксоланер формы I отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными агентами и сельскохозяйственно или фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, в котором, по меньшей мере, 80% твёрдой формы (S)-афоксоланера представляет собой кристаллическую форму I.

В другом осуществлении изобретение предлагает кристаллический (S)-афоксоланер формы II, который имеет один или несколько характерных пиков, выраженных в градусах 2-тета (2θ) $\pm 0,2$, показанных в таблице 1 ниже.

В другом осуществлении изобретение предлагает кристаллический (S)-афоксоланер формы II, который имеет, по меньшей мере, семь характерных пиков, выраженных в градусах 2-тета (2θ) $\pm 0,2$.

В другом осуществлении изобретение предлагает кристаллический (S)-афоксоланер формы II, который имеет эндотерму, как описана в примерах и показана на фиг. 4.

В другом осуществлении изобретение предлагает кристаллический (S)-афоксоланер формы II совместно с кристаллическим (S)-афоксоланером формы I и/или аморфным (S)-афоксоланером. В другом осуществлении изобретение предлагает пестицидные или паразитицидные композиции, включающие форму II кристаллического (S)-афоксоланера отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными агентами, и сельскохозяйственно или фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, в которых, по меньшей мере, 80% твёрдой формы (S)-афоксоланера представляет собой кристаллическую форму II.

В других осуществлениях полиморф может содержать примеси. Неограничивающие примеры примесей включают остаточные органические и неорганические молекулы, такие как растворители, вода или соли. В одном осуществлении полиморф содержит менее 10% масс. общего количества примесей.

В другом осуществлении полиморф содержит менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2% масс. общего количества примесей. В другом осуществлении полиморф содержит менее 1% масс. общего количества примесей. В ещё одном осуществлении

полиморф по существу не содержит примесей.

В другом осуществлении изобретение предлагает форму I кристаллического (S)-афоксоланера, в которой, по меньшей мере, 90% твёрдой формы представляет собой кристаллическую форму формы I.

В другом осуществлении изобретение предлагает кристаллическому (S)-афоксоланеру, в котором, по меньшей мере, 80% твёрдой формы представляет собой кристаллическую форму толуольного сольвата.

В другом осуществлении изобретение предлагает кристаллическую форму II (S)-афоксоланера, в которой, по меньшей мере, 90% твёрдой формы является кристаллической формой формы II.

В конкретном осуществлении полиморфная форма I является практически чистой кристаллической формой. В другом осуществлении полиморфная форма I имеет менее 10% других кристаллических форм. Предпочтительно присутствует менее 5%, более предпочтительно менее 2% и ещё более предпочтительно менее 1% любой другой кристаллической формы или аморфной формы присутствующего соединения.

Аналогично, в конкретном осуществлении полиморфная форма II находится по существу в чистой кристаллической форме. В другом осуществлении полиморфная форма II имеет менее 10% других кристаллических форм. Предпочтительно присутствует менее 5%, более предпочтительно менее 2% и ещё более предпочтительно менее 1% любой другой кристаллической формы или аморфной формы присутствующего соединения.

В одном осуществлении кристаллическая форма I и/или форма II (S)-афоксоланера могут быть получены путём кристаллизации (S)-афоксоланера из смеси низшего спирта и алифатического растворителя в соответствии с известными способами в данной области техники. В другом осуществлении форму I и/или форму II (S)-афоксоланера можно получить путём кристаллизации соединения из алкилового сложного эфира в качестве растворителя или смеси растворителей, содержащей алкиловый сложный эфир. Алкиловые эфирные в качестве растворителей включают, но без ограничения, алкилацетаты в качестве растворителей, такие как этилацетат, изопропилацетат, метилацетат и т.п. В ещё одном осуществлении форму I и/или форму II (S)-афоксоланера можно получить путём кристаллизации соединения из нитрильного растворителя или смеси растворителей, содержащей нитрильный растворитель. Нитрильные растворители включают, но без ограничения ацетонитрил. В другом осуществлении форму I и/или форму II (S)-афоксоланера можно получить путём кристаллизации соединения из смеси алифатического растворителя и алкилового сложного эфира. В ещё одном осуществлении форму I и/или форму II (S)-афоксоланера можно получить путём кристаллизации

соединения из нитрильного растворителя, включая ацетонитрил.

В другом осуществлении кристаллические форма I (S)-афоксоланера и/или форма II (S)-афоксоланера могут быть кристаллизованы из воды, этанола, изопропанола, метанола, толуола, дихлорметана, гексана, циклогексана, диизопропилового эфира или хлорбутана или их смеси.

Алифатические растворители представляют собой прямые, разветвлённые, циклические, первичные, вторичные или третичные углеводороды и включают, но без ограничения, пентан, гексаны, гептан, октан, циклопентан, циклогексан и т.п. В другом осуществлении кристаллические форма I и/или форма II (S)-афоксоланера могут быть получены путём кристаллизации (S)-афоксоланера из смеси низшего спирта и циклоалкильного растворителя. В другом осуществлении кристаллические форма I и/или форма II (S)-афоксоланер могут быть получены путём кристаллизации (S)-афоксоланера из смеси растворителей алкилэфирного растворителя и алифатического растворителя. В ещё одном осуществлении кристаллические форма I и/или форма II (S)-афоксоланера могут быть получены путём кристаллизации (S)-афоксоланера из смеси нитрильного растворителя и алифатического растворителя.

В одном осуществлении способа отношение низшего спирта к алифатическому растворителю составляет от около 1:99 (об./об.) до около 25:75 (об./об.) низшего спирта к алифатическому растворителю. В другом осуществлении отношение низшего спирта растворителя к алифатическому растворителю составляет от около 2:98 (об./об.) до около 20:80 (об./об.). В ещё одном осуществлении отношение низшего спирта к алифатическому растворителю составляет от около 4:96 до около 15:85. В другом осуществлении отношение низшего спирта к алифатическому растворителю составляет от около 5:95 до около 10:90. В одном осуществлении отношение низшего спирта к алифатическому растворителю составляет около 6:94 (об./об.). В другом осуществлении отношение низшего спирта к алифатическому растворителю составляет около 7:93 (об./об.). В другом осуществлении отношение низшего спирта к алифатическому растворителю составляет около 8:92 (об./об.).

Общий объём растворителя может варьироваться в процессе. Однако использование слишком большого количества растворителя может повлиять на выход процесса. Напротив, использование слишком малого количества растворителя может привести к получению продукта более низкого качества, поскольку более вероятна совместная кристаллизация другой твёрдой формы или примесей. В одном осуществлении может быть использовано от около 7 объёмов до около 30 объёмов всего растворителя или смеси растворителей. В другом осуществлении при кристаллизации можно использовать

от около 10 объёмов до около 25 объёмов всего растворителя или смеси растворителей. В другом осуществлении может быть использовано около 12 - 20 объёмов растворителя или смеси растворителей. В других осуществлениях может быть использовано около 12 - 18 объёмов, около 13 - 17 объёмов или около 14 - 16 объёмов. В одном осуществлении около 15 объёмов всего растворителя или смеси растворителей можно использовать для кристаллизации формы I или формы II (S)-афоксоланера.

Источником (S)-афоксоланера может быть аморфный (S)-афоксоланер или другие твёрдые формы соединения. Альтернативно может быть использован раствор (S)-афоксоланера в другом растворителе. В одном осуществлении энантиомерная чистота (S)-афоксоланера, используемого в способе, составляет, по меньшей мере, около 90% (например, отношение (S)-энантиомера к (R)-энантиомеру (90:10)). В другом осуществлении энантиомерная чистота (S)-афоксоланера составляет, по меньшей мере, около 95%. Предпочтительно энантиомерная чистота (S)-афоксоланера, используемого в процессе, составляет, по меньшей мере, около 98%. В одном осуществлении (S)-афоксоланер растворяют в подходящем растворителе при концентрации, в которой смесь представляет собой суспензию при температуре окружающей среды или ниже и раствор при повышенной температуре, а затем медленно охлаждают, чтобы вызвать кристаллизацию из растворителя. В другом осуществлении (S)-афоксоланер растворяют в растворителе, в котором он достаточно растворим, и затем медленно добавляют второй растворитель, в котором растворимость соединения не очень высокая, чтобы вызвать кристаллизацию.

Необязательно может быть добавлена затравка, чтобы облегчить кристаллизацию. Затравка должна быть обогащена по искомому энантиомеру для проведения кристаллизации этого энантиомера. Энантиомерный избыток затравки может быть таким же или отличаться от такового в растворе афоксолана, к которому он добавлен, но предпочтительно она имеет высокий энантиомерный избыток, например, по меньшей мере, 90% ее или выше. Точно так же затравка может быть искомым рацемическим соединением для направления кристаллизации этого рацемического соединения.

В осуществлении изобретения затравочные кристаллы могут быть добавлены для кристаллизации (S)-афоксоланера. Количество затравочных кристаллов добавленного (S)-афоксоланера таково, что оно превышает насыщение в используемом растворителе, так что в растворе присутствуют нерастворенные затравочные кристаллы. Специалист в данной области техники понимает, что температура введения затравки будет зависеть от используемого растворителя и, если используется смесь растворителей, от соотношения растворителей. В одном осуществлении, где используется смесь растворителей,

содержащая алифатический растворитель и низший спирт, введение затравки может быть выполнено при температуре в диапазоне от около 50°C до около 60°C. В другом осуществлении введение затравки может проводиться при температуре от около 52°C до около 58°C. В ещё одном осуществлении введение затравки можно проводить при температуре около 53 - 57°C. В ещё одном осуществлении введение затравки можно проводить при 55°C.

Смеси дают отстояться при температуре от около 10°C до около 65°C, предпочтительно от около 10°C до около 60°C или от около 10°C до около 30°C. В одном осуществлении смесь после введения затравки выдерживается при температуре от около 25°C до около 45°C и после выдержки затем нагревается до температуры от около 50°C до около 60°C и снова выдерживается перед дальнейшим охлаждением для выделения кристаллизованного продукта. Этот цикл может быть повторён. Цикл нагревания/охлаждения может использоваться для увеличения размера образующихся кристаллов; однако этот процесс не является абсолютно необходимым. В одном осуществлении смесь выдерживают при искомой температуре в течение, по меньшей мере, около 15 минут. В других осуществлениях смесь выдерживают, по меньшей мере, около 30 минут или, по меньшей мере, около 1 час. В других осуществлениях смесь выдерживают при искомой температуре, по меньшей мере, около 2 часов, по меньшей мере, около 3 часов или дольше. Продолжительность времени выдержки может влиять на выход процесса, если время выдержки недостаточно для достижения равновесной растворимости при температуре выдержки; однако, пока смесь является стабильной, продолжительность стадии выдержки не является критической, и смесь может храниться в течение более длительного периода времени при температуре выдержки. В одном осуществлении смесь выдерживают при искомой температуре от около 2 часов до около 27 часов. Затем кристаллизованную смесь охлаждают до температуры ниже около 20°C и выдерживают перед выделением кристаллов фильтрацией или центрифугированием. В другом осуществлении смесь охлаждают до температуры от около 0 до около 15°C или от около 5 до около 20°C. В ещё одном осуществлении смесь охлаждают до температуры от около 5°C до около 15°C или от около 5°C до около 10°C и выдерживают достаточное количество времени перед выделением кристаллов.

Охлаждённую смесь выдерживают в течение достаточного времени перед выделением. Продолжительность выдержки до выделения может варьироваться без существенного влияния на выход. В одном осуществлении смесь охлаждают, по меньшей мере, около 15 минут. В другом осуществлении смесь выдерживают в течение, по меньшей мере, около 30 минут или, по меньшей мере, около 1 часа перед выделением. В

другом осуществлении смесь выдерживают в течение, по меньшей мере, около 2 часов, по меньшей мере, около 3 часов, по меньшей мере, около 4 часов, по меньшей мере, около 5 часов или дольше. В других осуществлениях смесь может выдерживаться в течение, по меньшей мере, около 10 часов, по меньшей мере, около 15 часов, по меньшей мере, около 20 часов или, по меньшей мере, около 24 часов или дольше.

В другом осуществлении изобретения кристаллы могут быть выделены фильтрованием или центрифугированием и необязательно промыты для удаления остаточного этанола. Сушка при необходимости также может быть проведена. Должны быть выбраны подходящие условия сушки, чтобы избежать плавления соединения формулы (Ia). Например, следует избегать чрезмерного нагрева во время сушки.

Изобретение также относится к энантиомерно чистому (S)-афоксоланеру, находящемуся в кристаллической форме. Кристаллическая форма может быть более стабильной, легче в обращении и хранении, и её легче очищать и синтезировать воспроизводимым образом.

В одном аспекте предложены фармацевтические композиции, включающие соединение формулы (Ia), например, полиморфную форму I или полиморфную форму II или их смесь, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. Например, в одном осуществлении предложена фармацевтическая композиция, включающая полиморфную форму I и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. В другом осуществлении изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей полиморфную форму II и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. В ещё одном осуществлении изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей смесь полиморфа формы I и полиморфа формы II и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Когда соединения по настоящему изобретению вводят в качестве лекарственных средств животным, например, млекопитающим, их можно вводить в чистом виде или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, 0,1 - 99,9% (масс./масс.) (более предпочтительно 0,5 - 90%) активного ингредиента вместе с фармацевтически приемлемым носителем. В других осуществлениях фармацевтические композиции включают около 0,5 - 50% масс., около 0,5 - 25% масс. соединения формулы (Ia) в виде формы I, формы II или их смеси. В других осуществлениях фармацевтические композиции включают около 0,5 - 15% масс. или около 0,5 - 10% масс. формы I, формы II или их смеси. В ещё одном осуществлении фармацевтические композиции включают около 0,1 - 5% масс. или около 0,1 - 2,5% масс. соединения формулы (Ia) в виде формы I, формы II или их смеси.

В другом аспекте изобретение относится к композициям, включающим смеси двух или более форм или смеси кристаллического (например, формы I и формы II) и некристаллического соединения формулы (Ia), которые могут обладать особыми преимуществами в рецептурах с пролонгированным высвобождением. Таким образом, изобретение также относится к смесям таких продуктов кристаллических соединений формулы (Ia).

В другом аспекте изобретения кристаллическое соединение формулы (Ia) включает смесь кристаллической (например, формы I и формы II) и некристаллической форм. Например, % содержания кристаллического соединения формулы (Ia) может составлять, по меньшей мере, около 10%, предпочтительно, по меньшей мере, около 20% (по массе) общего количества соединения формулы (Ia), предпочтительно, в количестве, по меньшей мере, около 30%, по меньшей мере, около 40%, по меньшей мере, около 50%, по меньшей мере, около 60% (по массе) общего количества соединения формулы (Ia).

В одном осуществлении % содержания кристаллического соединения формулы (Ia), присутствующего в композиции, составляет около 10 - 70%, предпочтительно около 30 - 50% (по массе) общего количества соединения формулы (Ia).

Кристаллические формы, описанные в заявке, могут быть объединены с фармацевтически приемлемым носителем в соответствии с традиционными методиками приготовления фармацевтических препаратов. Кроме того, носитель может принимать самые разнообразные формы в зависимости от формы препарата для введения, например, перорально (например, таблетки, капсулы или мягкие жевательные таблетки) или парентерально (включая внутривенные инъекции или инфузии). При приготовлении композиций для пероральной лекарственной формы может использоваться любой обычный фармацевтический носитель. Обычные фармацевтические носители включают, например, воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители, поверхностно-активные вещества, растворители, связующие вещества, увлажнители и т.п. в случае твёрдых пероральных препаратов (таких как, например, порошки, капсулы, таблетки и мягкие жевательные таблетки).

Смазывающие агенты, эмульгаторы, поверхностно-активные вещества и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, и красители, антиадгезивы, покрывающие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композициях. Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т.п.; маслорастворимые антиоксиданты,

такие как аскорбилпальмитат, бутилгидроксианизол (БНА), бутилгидрокситолуол (БНТ), лецитин, пропилгаллат, токоферолы и т.п.; и хелатирующие металлы агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т.п.

Примеры подходящих поверхностно-активных веществ для фармацевтических композиций включают глицерилмоноолеат, сложные эфиры жирных кислот полиоксиэтиленсорбитана, сложные эфиры сорбитана, включая сорбитанмоноолеат (Span® 20), поливиниловый спирт, полисорбаты, включая полисорбат 20 и полисорбат 80, *d*- α -токоферолполиэтиленгликоль 1000 сукцинат (TPGS), лаурилсульфат натрия, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида (например, полоксамеры, такие как LUTROL® F87 и т.п.), производные полиэтиленгликоль касторовое масло, включая полиоксил 35 касторовое масло (Cremophor® EL), полиоксил 40 гидрированное касторовое масло (Cremophor® RH 40), полиоксил 60 гидрированное касторовое масло (Cremophor® RH60); монолаурат пропиленгликоля (LAUROGLYCOL®); глицеридные эфиры, включая глицеринкаприлат/капрат (CAPMUL® MCM), полигликолизированные глицериды (GELUCIRE®), каприловые/каприновые глицериды PEG 300 (Softigen® 767), каприловые/каприновые глицериды PEG 400 (Labrasol®), олеиновые глицериды PEG 300 (Labraf) M-1944CS), линолевые глицериды PEG 300 (Labrafil® M-2125CS); стеараты полиэтиленгликоля и гидроксистеараты полиэтиленгликоля, включая полиоксил 8 стеарат (моностеарат PEG 400), полиоксил 40 стеарат (моностеарат PEG 1750 и т.п. Поверхностно-активные вещества могут присутствовать в композиции в концентрациях около 0,1 - 10% (масс./масс.) около 1 - 10% (масс./масс.) или около 5 - 10% (масс./масс.). Более типично, поверхностно-активные вещества могут присутствовать в концентрациях около 0,1 - 5% (масс./масс.) или около 1 - 5% (масс./масс.).

Наполнители, которые могут быть использованы в оральных рецептурах, включают, но без ограничения, кукурузный крахмал, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, мелкодисперсный соевый протеин, кукурузный початок и кукурузную глютеную муку и т.п. или их комбинацию. Наполнители обычно присутствуют в композициях в концентрации около 5 - 80% (масс./масс.), около 10 - 70% (масс./масс.), около 10 - 60%, около 10 - 50% (масс./масс.) или около 10 - 40% (масс./масс.). Более типично, наполнители могут присутствовать в концентрациях около 30 - 70%, около 30 - 60%, около 30 - 50% или около 35 - 55%.

Связующие, которые могут быть использованы в композициях по изобретению для перорального введения, включают, но без ограничения, поливинилпирролидон (например, Povidone), сшитый поливинилпирролидон (Crospovidone), полиэтиленгликоли различных

марок, включая PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 и даже PEG 20000 и т.п.; сополимеры винилпирролидона и винилацетата (например, Copovidone), такие как продукт, продаваемый BASF под торговым названием Kollidon® VA 64 и т.п.; крахмал, такой как картофельный крахмал, крахмал из тапиоки или кукурузный крахмал; патока, кукурузный сироп, мёд, кленовый сироп и сахара различных типов; или комбинация двух или более связующих. В одном осуществлении композиция включает связующие Povidone K30 LP и PEG 3350 или PEG 4000 или их комбинацию. Связующие обычно присутствуют в композициях в концентрации около 1 - 30% (масс./масс.). Более типично, композиции будут включать связующие в концентрации около 1 - 20% (масс./масс.), около 1 - 15% (масс./масс.), около 1 - 10% (масс./масс.), около 5 - 15% (масс./масс.) или около 5 - 10% (масс./масс.).

Растворители, которые можно использовать в композициях по изобретению, включают, но без ограничения, различные сорта жидкого полиэтиленгликоля (PEG), включая PEG 200, PEG 300, PEG 400 и PEG 540; пропиленкарбонат; пропиленгликоль; триглицериды, включая, но без ограничения, каприловый/каприновый триглицерид, каприловый/каприновый/линолевый триглицерид (например, MIGLYOL® 810 и 812, каприловый/каприновый/янтарный триглицерид, дикаприлат/дикапрат пропиленгликоля и т.п.; вода, раствор сорбита, каприлат/капрат глицерина и полигликолизированные глицериды (GELUCIRE®), 2-пирролидон, N-метилпирролидон (NMP), диметилацетамид или их смеси.

Растворители могут быть включены в композиции в концентрациях около 1 - 50% (масс./масс.). В других осуществлениях концентрация растворителей будет составлять около 1 - 40% (масс./масс.), около 1 - 30% (масс./масс.) или около 1 - 20% (масс./масс.). Более типично растворители будут в композициях в концентрациях около 5 - 20% (масс./масс.) или около 5 - 15% (масс./масс.).

Увлажнители, которые можно использовать в композициях, включают, но без ограничения, глицерин (также называемый здесь глицеролом), пропиленгликоль, цетиловый спирт и моностеарат глицерина и т.п. В качестве увлажнителей также можно использовать полиэтиленгликоли различных марок. Увлажнители могут обычно присутствовать в композициях в концентрации около 1 - 25% (масс./масс.). Обычно концентрация увлажнителя в композиции по изобретению будет составлять 1 - 20% (масс./масс.), около 1 - 15% (масс./масс.) или около 5 - 15% (масс./масс.). Более типично, композиции по изобретению будут содержать около 1 - 10% (масс./масс.) увлажнителя.

Фармацевтические композиции, включающие кристаллическую форму соединения формулы (Ia) (например, формы I и/или формы II), могут быть составлены так, чтобы

иметь любую искомую концентрацию, предпочтительно количество, которое является терапевтически эффективным и не будет вызывать один или несколько нежелательных побочных эффектов.

Из-за простоты их введения таблетки, мягкие жевательные лекарственные формы и капсулы могут представлять собой наиболее предпочтительную пероральную стандартную лекарственную форму, и в этом случае могут быть использованы твёрдые фармацевтические носители. При необходимости на таблетки и мягкие жевательные лекарственные формы можно наносить покрытие способами, известными специалистам в данной области техники.

В некоторых осуществлениях фармацевтическая композиция включает различные количества кристаллической формы соединения формулы (Ia) относительно общей массы соединения формулы (Ia) в композиции. В одном осуществлении фармацевтическая композиция включает менее 1% масс. кристаллической формы полиморфа формы I соединения формулы (Ia). В другом осуществлении фармацевтическая композиция содержит менее 1% масс. кристаллической формы полиморфа формы I соединения формулы (Ia). В другом осуществлении фармацевтическая композиция включает менее 10% масс. кристаллической формы полиморфной формы I соединения формулы (Ia). В другом осуществлении фармацевтическая композиция включает менее 25% масс. полиморфа формы I соединения формулы (Ia).

В другом осуществлении фармацевтическая композиция включает менее 50% масс. полиморфа формы I соединения формулы (Ia). В другом осуществлении фармацевтическая композиция включает менее 99% масс. полиморфа формы I соединения формулы (Ia).

В других осуществлениях фармацевтические композиции по изобретению включают, по меньшей мере, около 30% (масс./масс.), по меньшей мере, около 50% (масс./масс.) или, по меньшей мере, около 70% (масс./масс.) соединения формулы (Ia) в виде полиморфа формы I. В другом осуществлении фармацевтические композиции по изобретению включают, по меньшей мере, около 80% (масс./масс.), по меньшей мере, около 90% (мас./мас.) или, по меньшей мере, около 95% (мас./мас.) соединение формулы (Ia) в виде полиморфа формы I. В ещё одном осуществлении композиции по изобретению включают, по меньшей мере, около 99% (масс./масс.) соединения формулы (Ia) в форме I.

В другом осуществлении фармацевтическая композиция включает менее 1% масс. кристаллической формы полиморфа формы II соединения формулы (Ia). В другом осуществлении фармацевтическая композиция включает менее 1% масс. кристаллической формы полиморфной формы II соединения формулы (Ia)* (повторяется предыдущее

предложение). В другом осуществлении фармацевтическая композиция включает менее 10% масс. кристаллической формы полиморфа формы II соединения формулы (Ia). В другом осуществлении фармацевтическая композиция включает менее 25% масс. полиморфа формы II соединения формулы (Ia).

В другом осуществлении фармацевтическая композиция включает менее 50% масс. полиморфа формы II соединения формулы (Ia). В другом осуществлении фармацевтическая композиция включает менее 99% масс. полиморфа формы II соединения формулы (Ia).

В других осуществлениях фармацевтические композиции по изобретению включают, по меньшей мере, около 30% (масс./масс.), по меньшей мере, около 50% (масс./масс.) или, по меньшей мере, около 70% (масс./масс.) соединения формулы (Ia)) в виде полиморфа формы II. В другом осуществлении фармацевтические композиции по изобретению включают, по меньшей мере, около 80% (масс./масс.), по меньшей мере, около 90% (масс./масс.) или, по меньшей мере, около 95% (масс./масс.) соединения формулы (Ia) в виде полиморфа формы II. В ещё одном осуществлении композиции по изобретению включают, по меньшей мере, около 99% (масс./масс.) соединения формулы (Ia) в форме II.

Фармацевтические композиции включают композиции, подходящие для перорального, подъязычного, назального, ректального, вагинального, местного (например, точечного или поливом), буккального и парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное) введения, хотя наиболее подходящий путь будет зависеть от характера и тяжести состояния, подлежащего лечению. Композиции могут быть легко представлены в стандартной лекарственной форме и приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармации. В некоторых осуществлениях фармацевтическая композиция составлена для перорального введения в форме пилюли, капсулы, мягких жевательных лекарственных форм, пастилки или таблетки. В других осуществлениях фармацевтическая композиция находится в форме суспензии.

Фармацевтические композиции, включающие конкретную кристаллическую форму, могут быть идентифицированы путём сравнения порошковых дифрактограмм композиций с порошковой дифрактограммой чистых определённых кристаллических форм. Понятно, что фармацевтические композиции, содержащие конкретную кристаллическую форму, могут давать порошковые дифрактограммы не идентичные порошковой дифрактограмме чистой определённой полиморфной кристаллической формы.

Также в описании предложены кристаллические формы, которые биоэквивалентны

любой или нескольким полиморфным формам I и II (S)-афоксоланера, описанным в заявке. В некоторых осуществлениях биоэквивалентность между двумя кристаллическими формами относится к кристаллическим формам, имеющим по существу сходную биодоступность, по существу сходную эффективность, по существу сходные профили безопасности или их комбинацию.

В других осуществлениях биоэквивалентность относится к кристаллическим формам, которые дают по существу сходные фармакокинетические профили или терапевтические эффекты. Биоэквивалентность может быть продемонстрирована несколькими методами *in vivo* и *in vitro*. Эти методы могут включать, например, фармакокинетические, фармакодинамические, клинические исследования и исследования *in vitro*. В некоторых осуществлениях биоэквивалентность может быть продемонстрирована с использованием любых подходящих фармакокинетических исследований или комбинации фармакокинетических исследований, известных в данной области техники, включая насыщающую дозу, стационарную дозу, начальную или стационарную концентрацию лекарственного средства, биологический полупериод существования, скорость элиминации, площадь под кривой (AUC), клиренс, пиковая концентрация в крови или плазме (C), время до пиковой концентрации (T), биодоступность и активность. В некоторых осуществлениях биоэквивалентность достигается с помощью аналогичных дозируемых количеств. В альтернативных осуществлениях биоэквивалентность достигается при разных дозировках.

С точки зрения фармацевтической ценности кристаллического (S)-афоксоланера, важно иметь возможность получить его с помощью эффективного процесса синтеза, который легко масштабируется и который даёт кристаллический (S)-афоксоланер с хорошим выходом и с подходящей энантиомерной и химической чистотой.

Заявитель в настоящее время разработал новый процесс синтеза, который приводит к воспроизводимому способу и без необходимости трудоёмкой очистки, к кристаллическому (S)-афоксоланеру чистоты, совместимом с его использованием в качестве фармацевтического активного ингредиента.

Примеры представлены для дополнительной иллюстрации и объяснения настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие в любом отношении. Если в примерах и в других частях описания и формулы изобретения не указано иное, все части и проценты являются массовыми. Температура приведена в градусах Цельсия.

Понятно, что определённые признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных осуществлений, также могут быть предоставлены в комбинации в

одном осуществлении. И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного осуществления, также могут быть приведены отдельно или в любой подходящей комбинации, или подходящей для любого другого описанного осуществления изобретения. Определённые признаки, описанные в контексте различных осуществлений, не должны рассматриваться как существенные признаки этих осуществлений, если только осуществление неработоспособно без этих элементов.

Положительный эффект, другие преимущества и решения проблем были описаны выше с позиции конкретных осуществлений. Однако положительный эффект, преимущества, решения проблем и любой признак(и), которые реализуются или могут привести к тому, что положительный эффект, преимущество или решение возникают или становятся более выраженными, не должны рассматриваться как критические, необходимые или существенный признак любого или всех пунктов формулы изобретения.

Следует отметить, что изобретение не предназначено для охвата в рамках изобретения какой-либо ранее раскрытой композиции, продукта, способа изготовления продукта или способа использования продукта, который соответствует письменному описанию и требованиям включения USPTO (35 USC 112, первый параграф) или ЕРО (статья 83 ЕРС), так что заявитель(и) оставляют за собой право и настоящим раскрывают отказ от ответственности за любой ранее описанный продукт, способ изготовления продукта или процесс использования продукта.

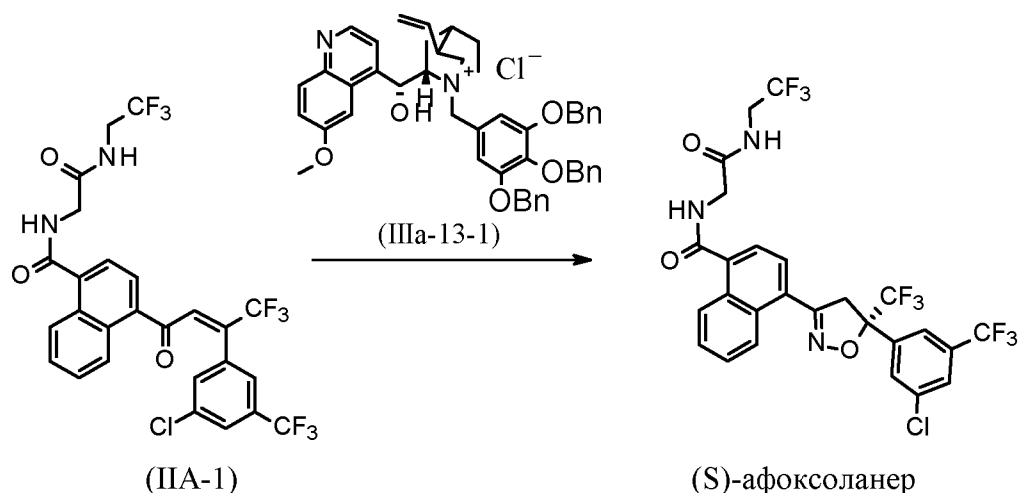
Примеры

Пример 1. Синтез рацемического афоксоланера и (S)-афоксоланера

Рацемический афоксоланер может быть получен способом, который описан в US8410153, который полностью включён в настоящее описание ссылкой. Энантиомерно обогащённый афоксоланер, обогащённый (S)-энантиомером, может быть получен способом, описанным в U62/319,207, которая является приоритетным документом для US 15/480,316, опубликованной как US2017/0311601 A1, все полностью включены в описание ссылкой.

Пример 2. Синтез кристаллического толуольного сольвата (S)-афоксоланера

(a) Синтез (S)-афоксоланера:



1. 1 кг соединения (IIA-1) (1 экв.) и 9 объемов дихлорметана (DCM) загружают в реактор и перемешивают для растворения соединения.

2. Смесь охлаждают до около 0°C и загружают 50 г (5% масс. соединения (IIA-1)) хирального катализатора межфазного переноса (IIIa-13-1) и 1 литр DCM и полученную смесь охлаждают до около -13°C.

3. Раствор 19% (масс./масс.) сульфата гидроксилamina (294 г, 1,1 экв.) (приготовленный из 294 г (NH₂OH) H₂SO₄ и 141 г NaCl в 1112 мл воды) и 4,4 эквивалента NaOH в виде 17,6% (масс./масс.) раствора (286 г NaOH и 158 г NaCl в 1180 мл воды) одновременно вводят в реакционную смесь.

4. Полученную реакционную смесь энергично перемешивают около 20 часов при температуре около -13°C и затем проверяют полноту реакции с помощью ВЭЖХ (целевое значение ≤ 0,5% по площади).

5. После завершения реакции добавляют воду (3 об.) при температуре около 0°C. Затем к смеси добавляют раствор 709 г KН₂РO₄ в 4,2 литрах воды для корректировки pH (целевое значение 7 - 8) и полученную смесь перемешивают при температуре около 20°C в течение 30 минут.

6. Слойм дают отстояться, водный слой удаляют и органический слой дважды промывают 3 литрами воды, чтобы получить (S)-афоксоланер в органическом слое.

б) Кристаллизация толуольного сольвата

1. После стадии экстракции/промывки в вышеприведённом примере 2 (а) (б) дихлорметан удаляют перегонкой в вакууме приблизительно до 1 - 2 объемов и добавляют толуол (около 5 - 10 объемов).

2. Объем регулируют путём дальнейшей перегонки в вакууме и/или дополнительного добавления толуола приблизительно до 5 - 6 объемов. Смесь перегоняют далее, поддерживая объем, чтобы в значительной степени удалить реакционный растворитель дихлорметан.

3. Затем смесь охлаждают до около 10°C и вводят заправку афоксоланера (рацемическое соединение) и перемешивают при той же температуре в течение, по меньшей мере, 2 часов;

4. Смесь нагревают до около $55 - 65^{\circ}\text{C}$ и выдерживают (в одном осуществлении в течение, по меньшей мере, 17 часов), и затем твёрдый рацемат отфильтровывают. Отфильтрованное твёрдое вещество промывают толуолом;

5. Объединенный фильтрат и промывку доводят до объёма около 5 - 6 объёмов перегонкой в вакууме и/или добавлением толуола;

6. Полученную смесь охлаждают до около 10°C и выдерживают в течение не менее 5 часов, затем фильтруют. Осадок промывают толуолом.

7. Осадок сушат при 50°C в вакууме, получая кристаллический толуольный сольват (S)-афоксоланера в виде столбчатых кристаллов.

Пример 3. Получение кристаллической формы I (S)-афоксоланера из этанола/циклогексана

В 25 л сосуд с рубашкой при 20°C добавляют следующие материалы:

Толуольный сольват (S)-афоксоланера (е.е. 96%) 591 г

EtOH (этанол) 709 мл

Циклогексан 1773 мл

После добавления материалов реакционную смесь нагревают до около 60°C со скоростью $20^{\circ}\text{C}/\text{ч}$ и перемешивают. Скорость нагрева не является существенной и зависит от используемого оборудования. Приблизительно через час добавляют дополнительные 6,4 л циклогексана, и скорость перемешивания доводят до 100 об/мин ($0,04 \text{ Вт л}^{-1}$) и охлаждают до 55°C . На этой стадии смесь может быть введена заправка, чтобы способствовать образованию кристаллов. Затем смесь дважды проходит следующую последовательность стадий:

Охлаждают до 30°C ($-10^{\circ}\text{C}/\text{ч}$)

Перемешивают при 30°C в течение 30 мин.

Мощность перемешивания увеличивают до $0,13 \text{ Вт л}^{-1}$

Нагревают до 60°C ($15^{\circ}\text{C}/\text{ч}$)

Перемешивают при 60°C в течение 1 часа

После завершения второй последовательности смесь охлаждают до 10°C со скоростью $-5^{\circ}\text{C}/\text{ч}$ и перемешивают в течение как минимум 5 ч при 10°C . Затем суспензию фильтруют при 10°C и дважды промывают при 10°C циклогексаном (то есть $2 \times 1,2 \text{ л}$). Затем отфильтрованные кристаллы сушат в вакууме (50 мбар) при 50°C в течение 20 часов, получая 453,7 г несольватированного кристаллического (S)-афоксоланера с

химической чистотой более 94% (е.е. $\geq 96\%$). Термографический анализ (TGA) показывает отсутствие потери веса, указывающей на присутствие сольватной кристаллической формы. Получается форма I несольватированного кристаллического (S)-афоксоланера по определению XRPD.

Пример 4. Получение кристаллической формы II (S)-афоксоланера из этанола/циклогексана

Используя процесс, аналогичный примеру 3, но с применением 100% оптически чистого толуольного сольвата (S)-афоксоланера и 15/85% об./об. этанол циклогексан в качестве растворителя для кристаллизации, получают форму II (S)-афоксоланера. Термографический анализ (TGA) показывает отсутствие потери веса, указывающее на присутствие сольватной кристаллической формы** (по-видимому, описка, вместо присутствие по смыслу следует заменить на отсутствие). Получается форма II несольватированного кристаллического (S)-афоксоланера по определению XRPD.

Рентгенофазовый анализ (XRPD) (S)-афоксоланера I и II форм

Таблица 1 суммирует пики на дифрактограммах (S)-афоксоланера форм I и II, зарегистрированных с использованием следующего прибора и параметров:

Прибор: Дифрактометр Bruker D8 Advance

Источник CuK α 1 λ = 1,5406 Å; CuK α 2 λ = 1,54436 Å

Генератор: 40 кВ-30 мА

Детектор: Lynx Eye.

Держатель образца РММА

Phi spinner:

Скорость вращения: 30 об/мин

Диапазон углов: от 2° до 40° по тета-тета

Переменная щель расходимости: 12 мм (V12)

Шаг: 0,02°

Время шага 10,6 с

У формы I наиболее заметные пики находятся при 2θ = 10,03, 10,48, 13,16, 15,42, 15,80, 16,07, 17,65, 20,16, 22,15, 23,68, 26,52 и 28,13°. В отличие от этого у формы II наиболее заметные пики находятся при 2θ = 5,99°, 12,99°, 15,80°, 18,71°, 19,33°, 20,24°, 21,65°, 22,17°, 26,11°, 29°.

Таблица 1:

XRPD Формы I					XRPD Формы II				
Пик N°	Угол (2θ)	Значение D (Å)	Интенсивность (I)	I/Имакс (%)	Пик N°	Угол (2θ)	Значение D (Å)	Интенсивность (I)	I/Имакс (%)
1	5,02	17,576	187	2,9	1	5,99	14,7493	3182	43,7
2	5,87	15,045	513	8,0	2	10,08	8,7712	995	13,7
3	6,07	14,560	656	10,3	3	10,51	8,4084	1717	23,6
4	10,03	8,810	1725	27,0	4	11,97	7,3855	1513	20,8
5	10,48	8,437	1776	27,8	5	12,99	6,8089	4067	55,8
6	11,74	7,532	348	5,4	6	13,51	6,5508	506	6,9
7	12,16	7,273	790	12,4	7	15,80	5,6046	7286	100
8	13,16	6,723	1635	25,6	8	16,29	5,4384	693	9,5
9	13,57	6,520	363	5,7	9	17,63	5,0263	1338	18,4
10	15,42	5,742	1003	15,7	10	18,00	4,9236	1260	17,3
11	15,80	5,604	3492	54,6	11	18,44	4,8071	884	12,1
12	16,07	5,511	2125	33,2	12	18,71	4,7400	1618	22,2
13	17,65	5,021	3249	50,8	13	19,33	4,5872	2761	37,9
14	18,29	4,847	643	10,1	14	20,24	4,3843	4113	56,5
15	19,00	4,668	1558	24,4	15	20,67	4,2943	2805	38,5
16	19,44	4,563	1635	25,6	16	21,09	4,2099	1317	18,1
17	20,16	4,400	6394	100	17	21,65	4,1013	5788	79,4
18	20,90	4,246	1830	28,6	18	22,17	4,0068	6022	82,7
19	21,50	4,129	1010	15,8	19	23,11	3,8462	1007	13,8
20	22,15	4,010	4327	67,7	20	23,58	3,7702	2753	37,8
21	23,04	3,857	991	15,5	21	24,07	3,6944	1037	14,2
22	23,68	3,754	2089	32,7	22	24,62	3,6137	2338	32,1
23	24,66	3,608	1298	20,3	23	25,19	3,5321	1035	14,2
24	25,04	3,553	2004	31,3	24	25,60	3,4766	857	11,8
25	25,34	3,511	1379	21,6	25	26,11	3,4098	5723	78,5
26	26,09	3,412	1195	18,7	26	26,93	3,3080	915	12,6
27	26,33	3,382	1489	23,3	27	27,19	3,2776	1137	15,6
28	26,52	3,358	1774	27,7	28	27,67	3,2218	734	10,1
29	26,92	3,309	1162	18,2	29	28,12	3,1705	1466	20,1
30	27,38	3,254	732	11,4	30	29,00	3,0761	3663	50,3
31	28,13	3,169	1596	25,0	31	29,57	3,0187	1271	17,4
32	28,88	3,089	781	12,2	32	30,22	2,9555	2397	32,9
33	29,55	3,020	1305	20,4	33	30,67	2,9130	872	12
34	30,77	2,904	1210	18,9	34	31,24	2,8611	790	10,8

Термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (S)-афоксоланера форм I и II

Фору I и форму II анализируют с использованием следующего прибора и параметров:

Прибор: PerkinElmer Diamond DSC

Атмосфера: Азот 20 мл/мин

Тигель: 50 мкл алюминиевый тигель

Тигель: перфорированный алюминиевый тигель с отверстием 100 мкм

Скорость: 5°C/мин

Форма I: термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК),

имеет пик при температуре около 146°C и начало приблизительно при 143°C.

Форма II: термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеет пик при температуре около 149°C и начало приблизительно при 146°C.

Пример 5. Получение кристаллической формы I (S)-афоксоланера из этилацетата

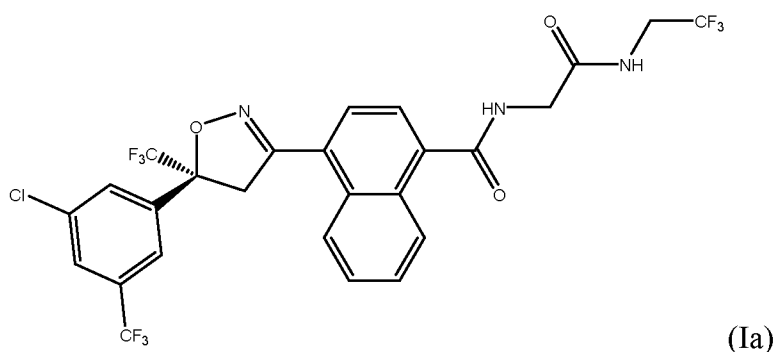
Следуя процедуре примера 3, но с применением этилацетата вместо смеси EtOH/циклогексан и после завершения второй последовательности, смесь охлаждают до 4°C со скоростью -5°C/час и перемешивают в течение 72 часов при 4°C, выделяют кристаллическую форму I (S)-афоксоланера.

Пример 6. Получение кристаллической формы I (S)-афоксоланера из ацетонитрила

Следуя процедуре примера 3, но используя ацетонитрил, а не смесь EtOH/циклогексан, и после завершения второй последовательности смесь охлаждают до 4°C со скоростью -5°C/ч и перемешивают в течение 72 ч при 4°C, выделяют кристаллическую форму I (S)-афоксоланера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическое соединение формулы (Ia), обозначенное как форма I,



где указанные кристаллы характеризуются наличием дифрактограммы, включающей три, четыре, пять, шесть, семь или более пиков, выбранных из группы, состоящей из: $10,03^\circ$, $10,48^\circ$, $13,16^\circ$, $15,42^\circ$, $15,80^\circ$, $16,07^\circ$, $17,65^\circ$, $20,16^\circ$, $22,15^\circ$, $23,68^\circ$, $26,52^\circ$ и $28,13^\circ$ $2\theta \pm 0,2$, как определено на дифрактометре с использованием Cu-K α -излучения.

2. Кристаллическое соединение формулы (Ia) по п. 1, характеризующееся тем, что имеет порошковую дифрактограмму, включающую три или более пиков, выбранных из группы, состоящей из: $10,03^\circ$, $10,48^\circ$, $13,16^\circ$, $20,16^\circ$ и $22,15^\circ$ $2\theta \pm 0,2$, как определено на дифрактометре с использованием Cu-K α -излучения.

3. Кристаллическое соединение формулы (Ia) по пп. 1 или 2, характеризующееся тем, что имеет порошковую дифрактограмму, по существу, аналогичную дифрактограмме на фиг. 1.

4. Кристаллическое соединение формулы (Ia) по любому из пп. 1-3, характеризующееся тем, что оно имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющую пик при температуре около 146°C и начало приблизительно при 143°C . С, измеренную при скорости нагрева $5^\circ\text{C}/\text{мин}$.

5. Кристаллическое соединение формулы (Ia) по любому из пп. 1-4, характеризующееся тем, что оно имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющую теплоту плавления около $61,7$ Дж/г.

6. Кристаллическое соединение формулы (Ia) по любому из пп. 1-5, характеризующееся тем, что имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу аналогичную термограмме на фиг. 2.

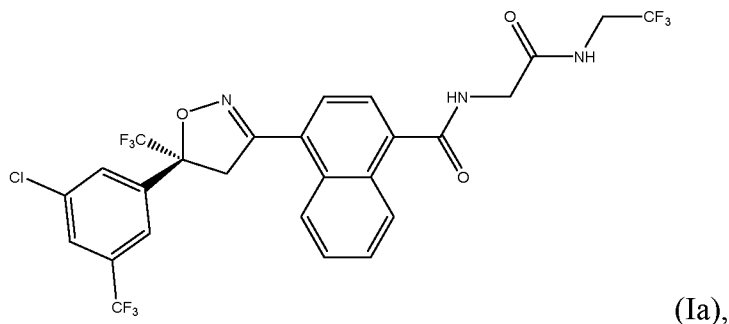
7. Кристаллическое соединение формулы (Ia) по любому из пп. 1-6, которое является энантиомерно чистым.

8. Кристаллическое соединение формулы (Ia) по любому из пп. 1-7, имеющее химическую чистоту, по меньшей мере, 97%.

9. Кристаллическое соединение формулы (Ia) по любому из пп. 1-8, имеющее энантиомерную чистоту, по меньшей мере, 98%.

10. Кристаллическое соединение формулы (Ia) по любому из пп. 1-9 по существу в чистой кристаллической форме.

11. Кристаллическое соединение формулы (Ia), обозначенное как форма II,



где указанные кристаллы характеризуются наличием дифрактограммы, включающей три, четыре, пять, шесть, семь или более пиков, выбранных из группы, состоящей из: $5,99^\circ$, $12,99^\circ$, $15,80^\circ$, $18,71^\circ$, $19,33^\circ$, $20,24^\circ$, $21,65^\circ$, $22,17^\circ$, $26,11^\circ$ и $29,00^\circ$ $2\theta \pm 0,2$, как определено на дифрактометре с использованием Cu-K α -излучения.

12. Кристаллическое соединение формулы (Ia) по п. 11, где указанные кристаллы характеризуются наличием дифрактограммы, включающей три или более пиков, выбранных из группы, состоящей из: $5,99^\circ$, $12,99^\circ$, $15,80^\circ$, $22,17^\circ$, $26,11^\circ$ $2\theta \pm 0,2$, как определено на дифрактометре с использованием Cu-K α -излучения.

13. Кристаллическое соединение формулы (Ia) по пп. 11 или 12, характеризующееся тем, что имеет порошковую дифрактограмму, по существу аналогичную дифрактограмме на фиг 3.

14. Кристаллическое соединение формулы (Ia) по любому из пп. 11-13, характеризующееся тем, что оно имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющую пик при температуре около 149°C и начало приблизительно при 146°C , измеренная при скорости нагрева $5^\circ\text{C}/\text{мин}$.

15. Кристаллическое соединение формулы (Ia) по любому из пп. 11-14, характеризующееся тем, что оно имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющую теплоту плавления около $65,7$ Дж/г.

16. Кристаллическое соединение формулы (Ia) по любому из пп. 11-15, характеризующееся тем, что имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу аналогичную термограмме на фиг. 4.

17. Кристаллическое соединение формулы (Ia) по любому из пп. 11-16, которое является энантиомерно чистым.

18. Кристаллическое соединение формулы (Ia) по любому из пп. 11-17, имеющее

химическую чистоту, по меньшей мере, 97%.

19. Кристаллическое соединение формулы (Ia) по любому из пп. 1-9 или 11-18, где соединение формулы (Ia) представляет собой смесь кристаллической формы I с кристаллической формой II и/или аморфную форму соединения формулы (Ia).

20. Фармацевтическая композиция, включающая форму I кристаллического соединения формулы (Ia), по любому из пп. 1-10 и/или форму II кристаллического соединения формулы (Ia), по любому из пп. 11-18 и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый наполнитель.

21. Композиция по п. 20, где композиция включает смесь формы I кристаллического соединения формулы (Ia) и/или формы II и/или аморфную форму соединения формулы (Ia).

22. Фармацевтическая композиция по п. 21, где композиция включает, по меньшей мере, 90% масс. формы I кристаллического соединения формулы (Ia) по любому из пп. 1-10 или, по меньшей мере, 90% масс. формы II кристаллического соединения формулы (Ia) по любому из пп. 11-18 относительно общей массы соединения формулы (Ia) в композиции.

23. Способ получения кристаллического соединения формулы (Ia) по любому из пп. 1-10 или по любому из пп. 11-19, который включает:

(а) нагревание смеси толуольного сольвата (S)-афоксоланера в растворителе, где растворителем является ацетонитрил, этилацетат, линейный, разветвлённый или циклический алифатический растворитель или спирт или их смесь, до растворения;

(б) снижение температуры системы растворителей, чтобы вызвать зародышеобразование;

(в) выдерживание смеси при температуре ниже той, при которой началось зародышеобразование; и

(г) выделение кристаллического соединения формулы (Ia), осаждённого таким образом.

24. Способ по п. 23, в котором спирт представляет собой низший алкиловый спирт.

25. Способ по п. 24, в котором низший алкиловый спирт представляет собой этанол.

26. Способ по любому из пп. 23-25, в котором алифатический растворитель представляет собой линейный, разветвлённый или циклический алкановый растворитель.

27. Способ по любому из пп. 23-26, в котором отношение этанола к циклогексану в смеси составляет от около 3:97 до около 10:90 (об./об.).

28. Способ по п. 27, в котором отношение этанола к циклогексану в смеси

составляет от около 3:97 до около 10:90 (об./об.).

29. Способ по любому из пп. 27-28, в котором отношение этанола к циклогексану в смеси составляет около 8:92 (об./об.).

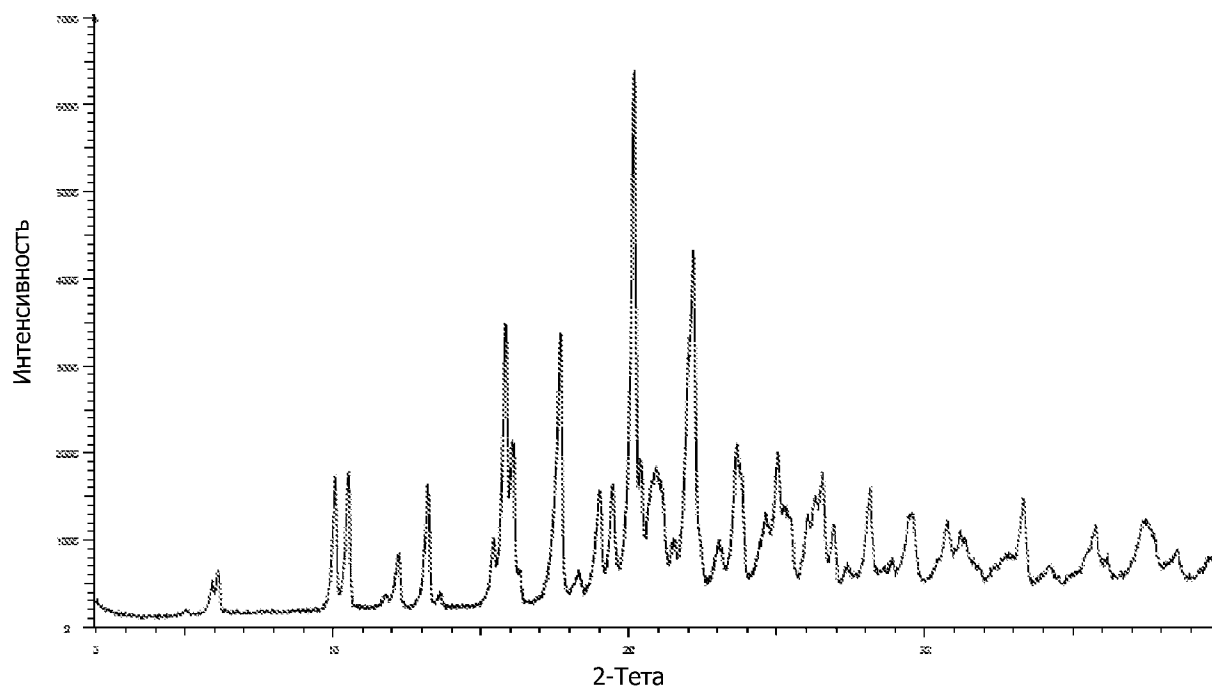
30. Способ по любому из пп. 23-29, включающий заправку энантимерно чистой формой I (S)-афоксоланера.

31. Способ по любому из пп. 23-30, в котором нагревание осуществляют от около 50 до около 80 градусов Цельсия.

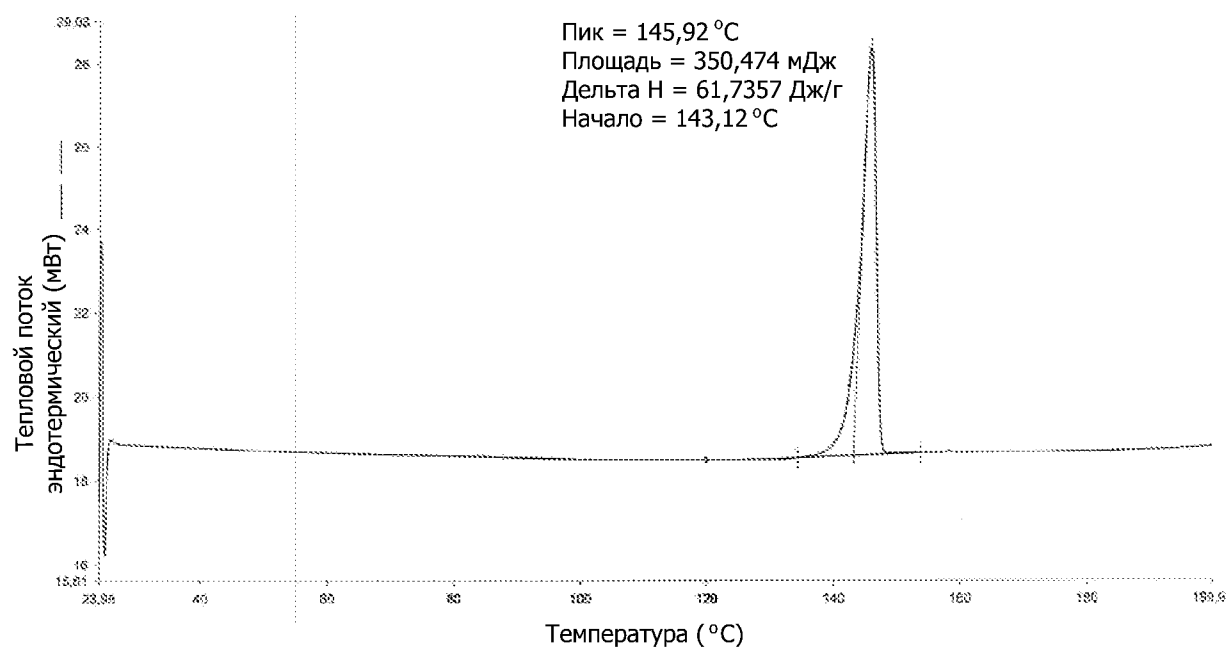
32. Способ по любому из пп. 23-31, в котором снижение температуры проводят до температуры около 5 градусов Цельсия.

33. Кристаллическая форма (S)-афоксоланера, полученная способом по любому из пп. 23-32.

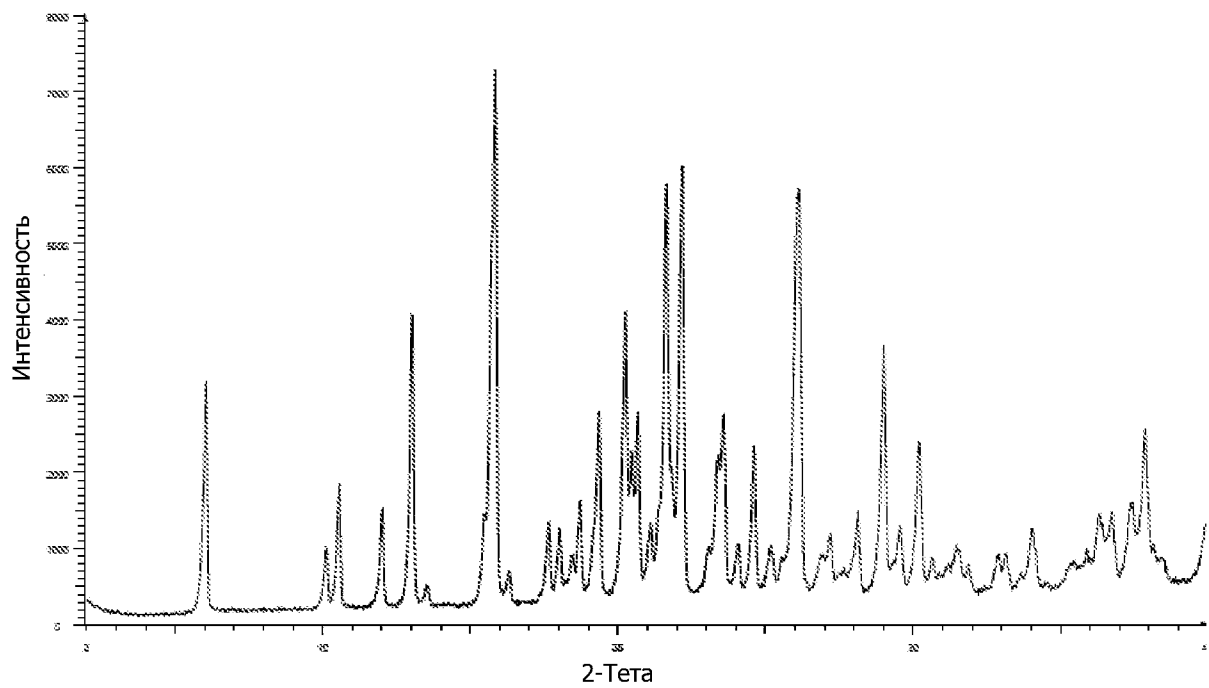
34. Способ лечения или предотвращения паразитарного заражения животного, включающий введение животному эффективного количества формы I кристаллического соединения формулы (Ia) по любому из пп. 1-10 или формы II кристаллического соединения формулы (Ia) по любому из пп. 11-18 или фармацевтической композиции по любому из пп. 20-22.



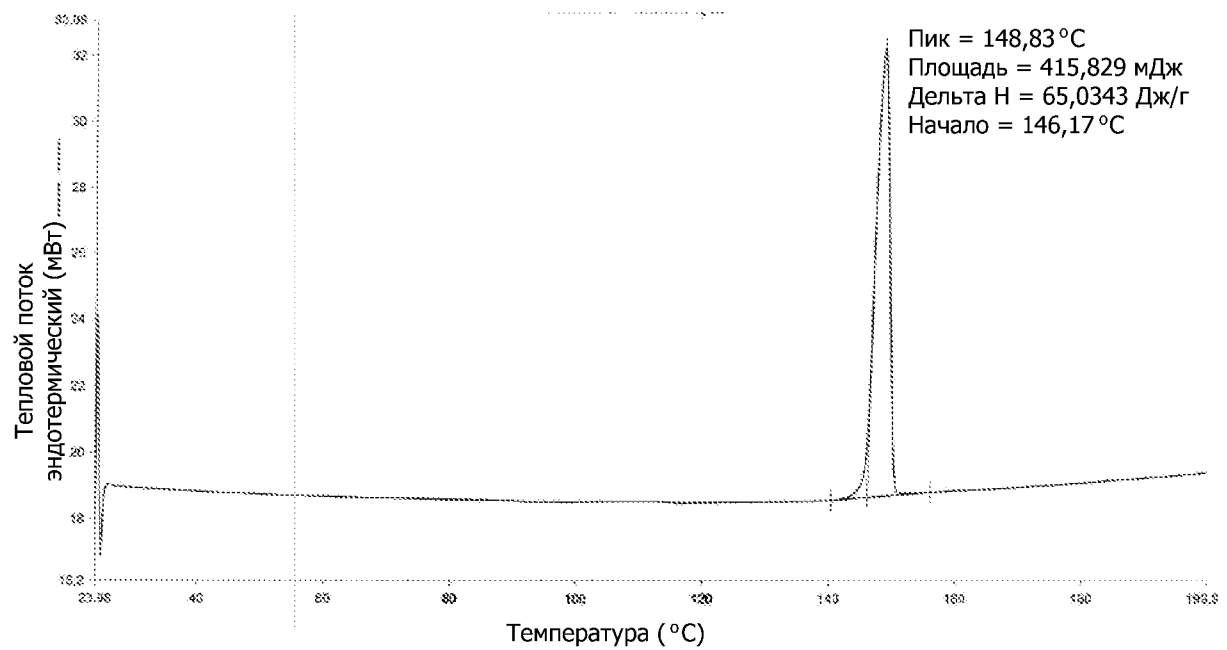
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4