

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043437

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.24

(21) Номер заявки
202191820

(22) Дата подачи заявки
2019.12.27

(51) Int. Cl. C07D 231/26 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ ФЕНИЛМЕТИЛПИРАЗОЛОНА, ИМЕЮЩЕЕ НОВУЮ
КРИСТАЛЛИЧЕСКУЮ ФОРМУ, И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(31) a201904026

(32) 2019.04.17

(33) UA

(43) 2022.04.05

(86) PCT/IB2019/061397

(87) WO 2020/212748 2020.10.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СИА ЭМТЕКО ХОЛДИНГ (LV)

(72) Изобретатель:
Гуменюк Николай (UA)

(74) Представитель:
Дунай Д.М. (BY)

(56) CN-A-102060771
CN-B-103319409
CN-B-103833640
CN-B-102766097
CN-B-102643234
CN-B-104163801
CN-B-105753785

(57) Изобретение относится к соединению фенилметилпиразолонa и способу его получения. Указанное соединение имеет кристаллическую форму, соответствующую параметрам, определенным методом порошкового рентгеноструктурного анализа Дебая-Шеррера, где параметры ячеек кристаллов соответствуют: a (Å) – 10,244(6) Å, b (Å) – 11,198(5) Å, c (Å) – 15,911(9) Å, β° – 94,95(3)°, $V \text{ Å}^3$ – 1821(3) Å³. Углы 2θ для дифрактограмм кристаллов соответствуют: 4,73; 5,98; 9,11; 9,94; 11,45; 14,74; 15,85; 17,09; 21,60°. Межплоскостные расстояния кристаллов соответствуют: 8,09; 6,42; 4,58; 3,97; 3,12; 2,79; 2,58; 2,37; 1,99 Å.

B1

043437

043437

B1

Изобретение относится к фармацевтике и медицине, в частности к определенным препаратам, применяемым при ишемии головного мозга, которые обладают способностью ингибировать перекисное окисление липидов, конкретнее к препаратам, которые являются производными пиразолона, в частности к фенилметилпиразолону.

В человеческом организме окисление липидов происходит путем цепной реакции [Yamamoto Y., Niki E., Kamiya Y., Shimasaki H., Oxidation of lipids. Oxidation of phosphatidylcholines in homogeneous solution and in water dispersion, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1984, 795: 332-340; Yamamoto Y., Niki E., Eguchi J., Kamiya Y., Shimasaki H., Oxidation of biological membranes and its inhibition. Free radical chain oxidation of erythrocyte ghost membranes by oxygen, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1985, 819: 29-36], где один радикал может производить тысячи молекул липидных гидропероксидов, что приводит к повреждению биологических мембран и ухудшению функции клеток [Yamamoto Y., Niki E., Kamiya Y., Miki M., Tamai H., Mino M., Free radical chain oxidation and hemolysis of erythrocytes by molecular oxygen and their inhibition by vitamin E, *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, 1986, 32: 475-479.]. Ишемия головного мозга или ишемия с последующей реперфузией приводит к увеличению продукции свободных радикалов, которые повреждают мембраны клеток головного мозга путем окисления ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов в перекисные соединения. Это приводит к ишемическому повреждению головного мозга, отеку, инфаркту и нейронопатии. Поэтому нейтрализация такого окисления является очень важной задачей. Соответственно возникает потребность в создании препаратов-акцепторов свободных радикалов для лечения острого ишемического инсульта.

В настоящее время известно соединение фенилметилпиразолон (ФМП) с химическим названием 1-фенил-3-метил-5-пиразолон с молекулярной формулой $C_{10}H_{10}N_2O$. ФМП является соединением, которое нейтрализует указанное выше окисление и тем самым может быть использовано при лечении острого ишемического инсульта и для лечения бокового амиотрофического склероза.

Указанный ФМП относится к низкомолекулярным антиоксидантным средствам, которые целенаправленно взаимодействуют с пероксильными радикалами. Благодаря амфифильным свойствам, ФМП поглощает жир- и водорастворимые пероксильные радикалы, передавая радикалу электрон. Таким образом, он ингибирует окисление липидов путем поглощения водорастворимых пероксильных радикалов, инициирующих цепные химические реакции, а также жирорастворимых пероксильных радикалов, поддерживающих данную цепь. Было установлено, что механизм действия ФМП в лечении бокового амиотрофического склероза заключается в поглощении пероксинитрита.

Наряду с высокой эффективностью указанного соединения в отношении упомянутых патологий существуют проблемы, решение которых повысит терапевтические свойства препарата и сделает его более безопасным.

Так, например, указанное вещество имеет низкий уровень растворимости, что затрудняет использование препарата и изготовление его растворов с эффективной концентрацией.

Известно также, что ФМП является нестабильным при контакте с воздухом или при нагревании его раствора, когда происходит разрушение вещества и образование большого количества вредных примесей.

Кроме того, при приготовлении препаратов с указанным составом относительно большое количество его оседает на деталях оборудования, что приводит к потерям и возникновению проблемы восстановления необходимой концентрации готового раствора.

Частично указанные проблемы решают за счет добавления агента для повышения растворимости при изготовлении препарата, что значительно продлевает технологический процесс и требует комплекса дополнительных реагентов, как, например, описано в патенте CN 108324683.

Проблему нестабильности указанного вещества можно преодолеть путем введения в композицию стабилизатора, как описано, например, в патенте CN 107823128.

Итак, указанные проблемы решают путем удлинения технологического процесса и введения новых этапов в способ получения, также добавляют компоненты к композиции готового лекарственного средства. Однако, таким образом проблему решают лишь частично. Активный компонент лекарственного средства требует тщательного перемешивания, что сопровождается значительной потерей активного вещества, которое оседает на стенках оборудования. Или необходимо вводить солюбилизующие средства, что является потенциально опасным.

Введение в состав готового лекарственного средства дополнительных компонентов и дополнительная обработка повышают стабильность препарата при хранении в упаковке, но при первом же контакте с воздухом после открывания упакованной емкости процесс разрушения соединения неизбежен - само соединение в процессе приготовления препарата остается неизменным, имеет свои обычные свойства, а потому при контакте с воздухом начинает разрушаться.

Таким образом, проблемами при производстве и использовании ФМП, которые необходимо решать и на что собственно направлены усилия авторов изобретения, являются повышение растворимости активного вещества, стабильности препарата при хранении и контакте с воздухом, а также поиск возможностей уменьшить потери активного вещества при приготовлении готового лекарственного средства.

Поставленные задачи решают за счет создания новой полиморфной формы ФМП, которая приобретает новые свойства благодаря предложенным особенностям кристаллической структуры. Соединение

фенилметилпиразолона, имеющее кристаллическую форму, которая соответствует параметрам, определенным методом порошкового рентгеноструктурного анализа Дебая-Шеррера, где параметры ячеек кристаллов отвечают следующему.

Параметр/ Единица измерения	Результат
$a(\text{\AA})$	10.244(6) $\text{\AA}$
$b(\text{\AA})$	11.198(5) $\text{\AA}$
$c(\text{\AA})$	15.911(9) $\text{\AA}$
β°	94.95(3) $^\circ$
$V\text{\AA}^3$	1821(3) $\text{\AA}^3$

В соединении углы 2θ для дифрактограмм кристаллов отвечают 4.73; 5.98; 9.11; 9.94; 11.45; 14.74; 15.85; 17.09; 21.60 $^\circ$. В соединении межплоскостные расстояния кристаллов отвечают 8,09; 6,42; 4,58; 3,97; 3,12; 2,79; 2,58; 2,37; 1,99 $\text{\AA}$.

Также создан способ получения соединения, которое имеет кристаллическую форму, включающий перекристаллизацию полученного вещества и имеющий следующие стадии:

i) растворение полученных в процессе синтеза кристаллов в этаноле путем нагревания до 45 $^\circ\text{C}$ с обратным холодильником;

ii) фильтрование полученного раствора без охлаждения через фильтр из инертного материала;

iii) охлаждение раствора до 5 $^\circ\text{C}$ с образованием осадка (кристаллов);

iv) промывание полученных кристаллов этилацетатом для удаления примесей;

v) высушивание промытых кристаллов в ротационном испарителе под вакуумом.

В способе стадию i) выполняют в 65%-ном этаноле, где

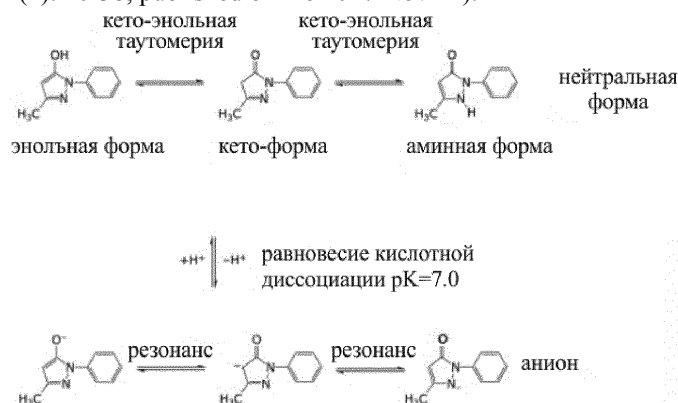
стадию ii) выполняют с помощью фильтра из инертного материала, выбранного из группы: стекло-волокно, сталь, полипропилен;

стадию iv) осуществляют при комнатной температуре раствора этилацетата;

стадию v) осуществляют при температуре 30 $^\circ\text{C}$.

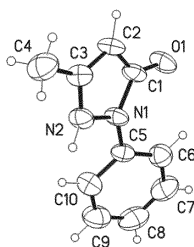
Детальное описание изобретения

Для ФМП характерна кето-энольная таутомерия, он имеет три изомерные структуры: кето-форму, энольную форму и аминную форму. Подобно нейтральной молекуле, анион ФМП также имеет три резонансных структуры. Таким образом, в физиологических условиях (в воде при pH 7,4) ФМП существует как смесь нейтральной и анионной форм, причем каждая из них содержит таутомерные формы и резонансные структуры. Наличие этих свойств в определенной степени обеспечивает ФМП антиоксидантной активностью (How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? Kazutoshi Watanabe, Masahiko Tanaka, Satoshi Yuki, Manabu Hirai, Yorihiro Yamamoto, J. Clin. Biochem. Nutr., 2018 Jan, 62 (1): 20-38, published online 2017 Nov 11).

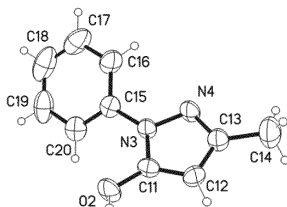


ФМП имеет три изомерные структуры; кето-форму, энольную форму с гидроксильной группой в 5-м положении (фенолоподобная структура) и аминную форму с атомом водорода на атоме азота во втором положении. Подобно нейтральной молекуле, анион ФМП также имеет три резонансные структуры.

Кетонная форма является более стабильной, чем энольная, которая легче вступает в окислительно-восстановительные реакции с кислородом воздуха и другими окислителями. Из этого следует, что изменение кето-энольного соотношения форм ФМП может улучшить стабильность соединения и срок его хранения.



Структурная формула кетонной формы



Структурная формула энольной формы

Изучив свойства ФМП, авторы изобретения предположили, что путем изменением кето-энольного баланса соединения возможно изменить его свойства, сделать соединение более стабильным и продлить срок его хранения. Однако необходимым условием было оставить без изменений терапевтические свойства и повысить безопасность при применении. Исходя из того что изменение кристаллической формы вещества не меняет терапевтические свойства, были проведены серии экспериментов по изменению структуры кристаллов молекул ФМП.

Кроме того известно, что на растворимость соединения влияет характер кристаллической решетки, т.е. путем изменения кристаллической решетки возможно улучшить свойства растворимости вещества.

Исходя из того что кристалл способен накапливать электростатический заряд на своей поверхности, проблема оседания относительно большого количества препарата на стенках тары и на поверхности деталей связана с электростатическим притяжением к поверхности оборудования, на котором накапливается заряд противоположного знака. Указанное свойство может изменяться в зависимости от структуры кристаллической решетки.

Итак, экспериментальным путем было получено соединение, имеющее от 60 до 90% кето-формы в кето-энольном соотношении ФМП, в то время как другие известные полиморфные формы содержат около 50% каждой формы ФМП. Кето-энольное соотношение определяли методом рентгеноструктурного анализа.

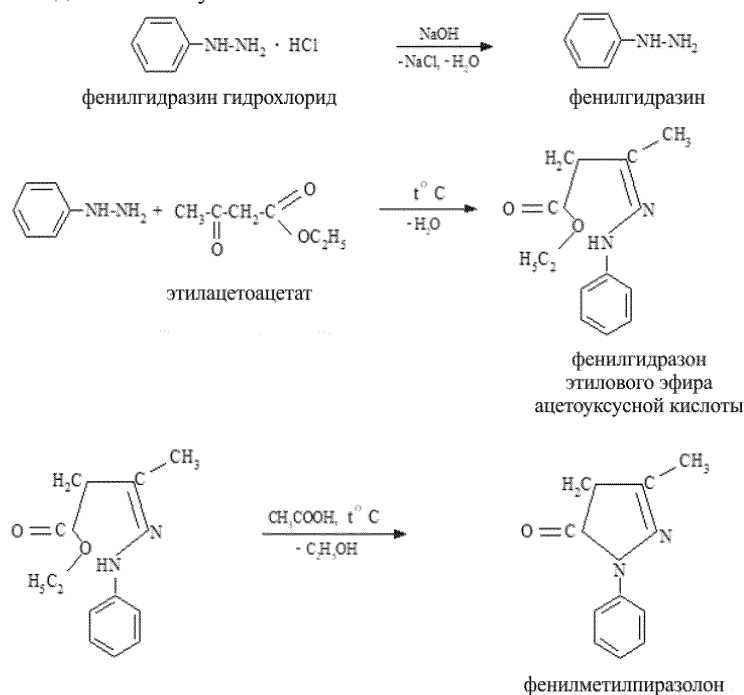
Улучшенная стабильность полученной полиморфной формы подтверждена опытами в климатической камере при 25°C и 60% влажности. В течение 24 месяцев в указанных условиях образец вещества не изменил своих ключевых характеристик: содержание основного вещества, содержание примесей, pH.

Новая форма ФМП обеспечивает растворимость полученного соединения в воде 0,3 мг/мл, в то время как для известных форм этот показатель составляет менее 0,2 мг/мл. Растворимость полученных образцов проверяли путем растворения в воде с интенсивным перемешиванием в течение 30 мин при температуре 25°C.

Структурный анализ полученной новой кристаллической формы ФМП на основе метода порошкового рентгеноструктурного анализа Дебая-Шеррера (метод исследования структуры мелкокристаллических материалов с помощью дифракции рентгеновских лучей (метод поликристалла)) показал ее существенные отличия от известных форм ФМП. Авторы изобретения предполагают, что изменения в кристаллической решетке сопровождались изменением ориентации молекул в кристаллической решетке ФМП, что в свою очередь привело к изменению способности кристалла соединения накапливать заряд.

Для проверки способности к электростатическому налипанию новой полиморфной формы был проведен следующий модельный эксперимент. Навеску ФМП помещали в емкость из нержавеющей стали марки 316L, аналогичной стали, из которой изготавливают рабочие части промышленного фармацевтического оборудования. После тщательного перемешивания в емкости, ФМП освобождали из нее и измеряли площадь поверхности емкости, покрытой кристаллами ФМП. Для известной полиморфной формы этот показатель составлял 19,5%, для новой формы - 12,8%, что примерно на треть меньше.

Итак, указанное соединение получали в соответствии с известным способом синтеза:



В дальнейшем для изменения кристаллической формы, а также дополнительной очистки вещества проводили перекристаллизацию ФМП по следующей общей технологической схеме:

растворение полученных в процессе синтеза кристаллов ФМП в 65%-ном этаноле путем нагревания до 45°C с обратным холодильником;

фильтрование полученного раствора без охлаждения через фильтр из инертного материала;

охлаждение раствора;

промывание полученных кристаллов ФМП этилацетатом комнатной температуры для удаления примесей, которые в нем хорошо растворяются;

высушивание промытых кристаллов в роторном испарителе под вакуумом.

Ориентировочный выход продукта - 60%.

Процесс перекристаллизации проводили сериями с изменением температуры и времени на стадии растворения, изменением температуры при охлаждении и при высушивании промытых кристаллов.

Полученные образцы исследовали с помощью рентгеноструктурного анализа.

Образец № 1.

Растворяли полученные в процессе синтеза кристаллы ФМП в 65%-ном этаноле путем нагревания до 45°C с обратным холодильником в течение 30 мин.

Фильтровали полученный раствор без охлаждения через фильтр из инертного материала.

Охлаждали раствор до 8°C.

Промывали полученные кристаллы ФМП этилацетатом комнатной температуры для удаления примесей, которые в нем хорошо растворяются в течение 20 мин.

Высушивали промытые кристаллы в роторном испарителе под вакуумом при 20°C.

Протестированы параметры ячейки монокристаллов.

Для одного из монокристаллов изучали показатели дифракции, которые были использованы для определения структуры соединения методом рентгеноструктурного анализа. Применяли метод порошкового структурного анализа (метод Дебая-Шеррера).

Параметры ячеек кристаллов образца № 1

Параметр\кристалл	1	2	3
$a(\text{\AA})$	10.319(6)	10.298(4)	10.306(4)
$b(\text{\AA})$	11.142(5)	11.122(4)	11.134(4)
$c(\text{\AA})$	15.870(9)	15.833(6)	15.831(7)
β°	95.05(3)	95.08(1)	95.09(1)
$V\text{\AA}^3$	1817(3)	1806(2)	1809(2)

$a(\text{\AA})$ - длина кристаллической ячейки;

$b(\text{\AA})$ - высота кристаллической ячейки;

$c(\text{\AA})$ - ширина кристаллической ячейки;

β° - угол симметрии кристаллической ячейки;

$V\text{\AA}^3$ - объем кристаллической ячейки.

Для порошка согласно образцу № 1 получили дифрактограммы, по которым определяли 2θ углы

дифракции, а по указанным показателям - межплоскостные расстояния с использованием формулы Брэгга.

Углы 2θ , полученные из дифрактограмм для образца № 1: 5.15; 6.17; 8.95; 10.00; 11.45; 14.35; 15.44; 16.95; 21.60°.

Межплоскостные расстояния, определенные для образца № 1: 7.91; 6.64; 4.55; 4.08; 3.56; 2.84; 2.65; 2.41; 2.06 Å.

Образец № 2.

Растворяли полученные в процессе синтеза кристаллы ФМП в 65%-ном этаноле путем нагревания до 45°C с обратным холодильником в течение 20 мин.

Фильтровали полученный раствор без охлаждения через фильтр из инертного материала (стекловолокно, сталь, полипропилен и т.д.).

Охлаждали раствор до 5°C. Во время охлаждения происходит кристаллизация ФМП (выпадение в осадок).

Промывали полученные кристаллы ФМП этилацетатом комнатной температуры для удаления примесей, которые в нем хорошо растворяются, 20 мин.

Высушивание промытых кристаллов в роторном испарителе при 30°C под вакуумом.

Протестированы параметры ячейки монокристаллов.

Для одного из монокристаллов изучали показатели дифракции методом рентгеноструктурного анализа для установления структуры соединения.

Параметры ячеек для кристаллов образца № 2

Параметр\Единица измерения	Результат
$a(\text{Å})$	10.244(6) Å
$b(\text{Å})$	11.198(5) Å
$c(\text{Å})$	15.911(9) Å
β°	94.95(3) °
$V\text{Å}^3$	1821(3) Å ³

Углы 2θ для дифрактограмм кристаллов образца № 2: 4.73; 5.98; 9.11; 9.94; 11.45; 14.74; 15.85; 17.09; 21.60°.

Межплоскостные расстояния кристаллов образца № 2: 8,09; 6.42; 4.58; 3,97; 3.12; 2.79; 2.58; 2.37; 1,99 Å.

Образец № 3.

Процесс перекристаллизации проводили по схеме для образца № 2, но стадию промывания проводили в течение 30 мин, а стадию охлаждения при температуре 10°C до выпадения осадка.

Образец не содержал кристаллов, пригодных для определения параметров элементарной ячейки, поэтому его использовали в виде порошка для определения основных дифракционных углов и межплоскостных расстояний.

Углы 2θ , полученные из дифрактограмм для образца № 3: 5.24; 6.19; 8.92; 9.98; 11.43; 14.33; 15.46; 16.99; 21.51°.

Межплоскостные расстояния: 7.77; 6.58; 4.57; 4.08; 3.57; 2.85; 2.64; 2.41; 1.90 Å.

Образец № 4.

Процесс перекристаллизации проводили по схеме для образца № 2, но стадию промывания проводили в течение 30 мин при температуре 40°C, а стадию охлаждения при температуре 10°C до выпадения осадка.

В материале образца найдены монокристаллы, пригодные для определения параметров элементарной ячейки.

Параметры ячеек кристаллов образца № 4

Параметр\кристалл	1	2	3
$a(\text{Å})$	10.35(2)	10.42(2)	10.38(5)
$b(\text{Å})$	11.03(2)	10.96(3)	11.13(5)
$c(\text{Å})$	16.10(4)	16.02(3)	16.00(7)
β°	94.92(6)	95.39(5)	95.29(10)
$V\text{Å}^3$	1830(9)	1822(9)	1859(14)

Образец № 5.

Процесс перекристаллизации проводили по схеме для образца № 2, но стадию промывания проводили в течение 30 мин при температуре 40°C, а стадию охлаждения при температуре 7°C до выпадения осадка, высушивали промытые кристаллы при 35°C.

Образец не содержал кристаллов, пригодных для определения параметров элементарной ячейки, поэтому его использовали для определения основных дифракционных углов и межплоскостных расстояний.

Углы 2θ , полученные из дифрактограмм для образца № 5: 5.15; 6.19; 9.00; 9.92; 11.39; 14.24; 15.36; 16.88; 21.40°.

Межплоскостных расстояния: 7.91; 6.58; 4.53; 4.11; 3.58; 2.87; 2.66; 2.42; 1.91 Å.

Образец № 6.

Процесс перекристаллизации проводили по схеме для образца № 2, но стадию промывания проводили в течение 35 мин при температуре 35°C, а стадию охлаждения - при температуре 10°C до выпадения осадка, высушивали промытые кристаллы при 35°C.

В материале образца найдены монокристаллы, пригодные для определения параметров элементарной ячейки.

Параметры ячеек кристаллов образца № 6

Параметр/образец	1	2
$a(\text{\AA})$	10.33(2)	10.35(3)
$b(\text{\AA})$	11.17(3)	11.24(3)
$c(\text{\AA})$	15.903(9)	15.95(3)
β°	95.04(4)	94.99(4)
$V\text{\AA}^3$	1828(7)	1849(8)

Согласно базе структурных данных Cambridge Structural Database (CSD) Кембриджского центра кристаллографических данных (The Cambridge Crystallographic Data Centre) вещества образцов соответствуют составу фенилметилпиразолона.

Основные длины связей и валентные углы, измеренные для молекул исследуемых образцов.

C1 O1 1.257(4)	O1 C1 N1 122.1(4)
C1 N1 1.377(4)	O1 C1 C2 132.0(3)
C1 C2 1.395(5)	N1 C1 C2 105.8(3)
C2 C3 1.355(4)	C3 C2 C1 108.5(3)
C3 N2 1.341(4)	N2 C3 C2 108.8(4)
C3 C4 1.477(5)	N2 C3 C4 119.1(3)
C5 C6 1.368(5)	C2 C3 C4 132.1(4)
C5 C10 1.382(4)	C6 C5 C10 120.0(4)
C5 N1 1.415(4)	C6 C5 N1 120.7(3)
C6 C7 1.374(5)	C10 C5 N1 119.4(4)
C7 C8 1.366(5)	C5 C6 C7 119.5(4)
C8 C9 1.353(6)	C8 C7 C6 120.8(4)
C9 C10 1.374(5)	C9 C8 C7 119.5(4)
C11 O2 1.334(4)	C8 C9 C10 121.2(4)
C11 N3 1.350(4)	C9 C10 C5 119.1(4)
C11 C12 1.353(4)	O2 C11 N3 119.2(3)
C12 C13 1.389(4)	O2 C11 C12 133.0(3)
C13 N4 1.317(4)	N3 C11 C12 107.8(3)
C13 C14 1.503(4)	C11 C12 C13 105.6(3)
C15 C20 1.378(4)	N4 C13 C12 111.7(3)
C15 C16 1.378(4)	N4 C13 C14 119.9(3)
C15 N3 1.414(4)	C12 C13 C14 128.4(3)
C16 C17 1.379(5)	C20 C15 C16 120.3(3)
C17 C18 1.363(6)	C20 C15 N3 121.0(3)
C18 C19 1.371(6)	C16 C15 N3 118.7(3)
C19 C20 1.379(5)	C15 C16 C17 119.5(4)
N1 N2 1.377(4)	C18 C17 C16 120.7(4)
N3 N4 1.381(3)	C17 C18 C19 119.4(4)
	C18 C19 C20 121.1(4)
	C15 C20 C19 119.0(4)
	C1 N1 N2 108.4(3)
	C1 N1 C5 129.6(3)
	N2 N1 C5 120.9(3)
	C3 N2 N1 108.2(3)
	C11 N3 N4 110.2(3)
	C11 N3 C15 129.9(3)
	N4 N3 C15 119.9(2)
	C13 N4 N3 104.8(2)

Образец № 2 обнаружил лучшие показатели растворимости, и электростатический показатель исследовали по критическим показателям качества по сравнению с известной формой ФМП.

Сравнение критических показателей качества известной и новой полиморфной форм ФМП через 24 месяца хранения при температуре 25°C и относительной влажности воздуха 60%

Показатель	Нормирование	Известная форма соединения ФМП		Новая форма соединения ФМП	
		0 мес.	24 мес.	0 мес.	24 мес.
Описание	Белый кристаллический порошок	Белый кристаллический порошок	Белый кристаллический порошок	Белый кристаллический порошок	Белый кристаллический порошок
Точка плавления	127-129°C	127,9°C	128,0°C	128,7°C	128,7°C
pH	4,5-5,5	4,7	4,6	4,8	4,8
Примесь 1	Не более 0,1%	0,02%	0,08%	0,03%	0,04%
Сумма примесей	Не более 0,3%	0,07	0,18	0,09	0,10
Количественное определение	Более 99,0	99,8	99,6	99,8	99,7

Как видно из приведенной таблицы, новая форма ФМП более стабильна и скорость образования примесей в нем значительно меньше.

Лучшая растворимость позволяет упростить и удешевить производство препарата, а также избежать использования потенциально токсических солюбилизаторов (веществ, улучшающих растворимость).

В эксперименте продемонстрировано уменьшение электростатического налипания, что позволяет уменьшить производственные потери и оптимизировать процесс промышленного производства лекарственных средств на основе ФМП.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение 1-фенил-3-метил-5-пиразолона, имеющее кристаллическую форму, соответствующую параметрам, определенным методом порошкового рентгеноструктурного анализа Дебая-Шеррера, где параметры ячеек кристаллов соответствуют

Параметр/ Единица измерения	Результат
$a(\text{\AA})$	10.244(6) $\text{\AA}$
$b(\text{\AA})$	11.198(5) $\text{\AA}$
$c(\text{\AA})$	15.911(9) $\text{\AA}$
β°	94.95(3) $^\circ$
$V\text{\AA}^3$	1821(3) $\text{\AA}^3$

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что углы 2θ для дифрактограмм кристаллов соответствуют 4.73, 5.98, 9.11, 9.94, 11.45, 14.74, 15.85, 17.09, 21.60°.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что межплоскостные расстояния кристаллов соответствуют 8.09, 6.42, 4.58, 3.97, 3.12, 2.79, 2.58, 2.37, 1.99 $\text{\AA}$.

4. Способ получения соединения, имеющего кристаллическую форму, по пп.1-3, где указанный способ включает перекристаллизацию полученного вещества и включает следующие стадии:

i) растворение кристаллов, полученных в процессе синтеза, в этаноле путем нагревания до 45°C с обратным холодильником на протяжении 20 мин;

ii) фильтрование полученного раствора без охлаждения через фильтр из инертного материала;

iii) охлаждение раствора до 5°C с образованием осадка (кристаллов);

iv) промывание полученных кристаллов этилацетатом для удаления примесей;

v) сушка промытых кристаллов в роторном испарителе под вакуумом при температуре 30°C.

5. Способ по п.4, в котором стадию i) проводят в 65%-ном этаноле.

6. Способ получения соединения по п.4, где стадию ii) выполняют с помощью фильтра из инертного материала, выбранного из группы, включающей стекловолокно, сталь, полипропилен.

7. Способ получения соединения по п.4, где стадию iv) осуществляют при комнатной температуре раствора этилацетата.

