



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2009104959/04, 06.08.2007**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.08.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

07.08.2006 EP 06380225.0**07.08.2006 US 60/835,863****26.06.2007 US 60/929,408****26.06.2007 EP 07380186.2**(43) Дата публикации заявки: **20.08.2010** Бюл. № 23(45) Опубликовано: **10.12.2013** Бюл. № 34(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 5807854 A, 15.09.1998. US 6653475 B2, 25.11.2003. BARTROLI, Journal of Medicinal Chemistry, 1998, 41, 1869-1882. RU 2131417 C1, 10.06.1999.**(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **13.02.2009**(86) Заявка РСТ:
US 2007/017476 (06.08.2007)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/021049 (21.02.2008)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, Проспект Мира, 6, ППФ
"ЮС", С.В.Ловцову**

(72) Автор(ы):

ПАРЕДЕС Антонио Кановас (ES),**ОРПИ Джавиер Бартроли (ES),****ГРАУ Эллис Молинс (ES),****СЕРРА Анна Роиг (ES),****МЕЙЕР Кевин (US),****ЛОРИМЕР Кэйт (US)**

(73) Патентообладатель(и):

ПАЛАУ ФАРМА, С.А. (ES)**(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**

(57) Реферат:

Описываются новые кристаллические формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она: Форма I, Форма II, Форма III, Форма IV и Форма VI, каждая из которых охарактеризована данными рентгеновской порошковой дифракции (ХРПД) и данными инфракрасного спектра, и способ получения кристаллической Формы VI.

Предпочтительной формой является Форма VI, которая, обладая противогрибковым и противомикробным действием, имеет наименьшее содержание примесей, наиболее единообразное качество продукта, наиболее единообразные физические характеристики, включая цвет, скорость растворения, легкость обращения и наибольшую долгосрочную устойчивость по сравнению с аморфной формой. 6 н. и 13 з.п. ф-лы, 22 пр., 25 табл., 23 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 403/06 (2006.01)**A61K 31/517** (2006.01)**A61P 31/00** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009104959/04, 06.08.2007**(24) Effective date for property rights:
06.08.2007

Priority:

(30) Convention priority:
07.08.2006 EP 06380225.0
07.08.2006 US 60/835,863
26.06.2007 US 60/929,408
26.06.2007 EP 07380186.2(43) Application published: **20.08.2010 Bull. 23**(45) Date of publication: **10.12.2013 Bull. 34**(85) Commencement of national phase: **13.02.2009**(86) PCT application:
US 2007/017476 (06.08.2007)(87) PCT publication:
WO 2008/021049 (21.02.2008)Mail address:
129090, Moskva, Prospekt Mira, 6, PPF "JuS",
S.V.Lovtsovu

(72) Inventor(s):

PAREDES Antonio Kanovas (ES),
ORPI Dzhavier Bartroli (ES),
GRAU Ehllis Molins (ES),
SERRA Anna Roig (ES),
MEJER Kevin (US),
LORIMER Kehjt (US)

(73) Proprietor(s):

PALAU FARMA, S.A. (ES)(54) **ANTIFUNGAL CRYSTALLINE COMPOUNDS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: described are novel crystalline forms of (1R,2R)-7-chloro-3-[2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]quinazolin-4(3H)-one: Form I, Form II, Form III, Form IV and Form VI, each characterised by X-ray powder diffraction (XRPD) data and infrared spectrum data, and a method of producing crystalline Form VI. The

preferred form is Form VI, which has antifungal and antimicrobial activity, has the least impurity content, the highest uniform quality of the product, the highest uniform physical characteristics, including colour, rate of dissolution, easiness of handling and longest stability compared to the amorphous form.

EFFECT: improved properties of the compound.

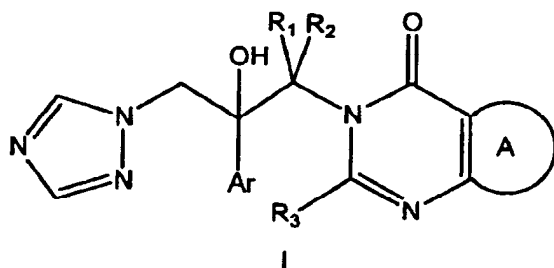
19 cl, 22 ex, 25 tbl, 23 dwg

Текст описания приведен в факсимильном виде
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к новым кристаллическим формам (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, фармацевтическим композициям, содержащим эти кристаллические формы, способам использования этих кристаллических форм для лечения и/или профилактики различных микробных и/или грибковых инфекций или нарушений и способам получения этих кристаллических форм. В частности, настоящее изобретение относится к конкретным кристаллическим Формам I, II, III, IV, V и VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

В патенте США № 5,807,854 раскрыты различные новые противогрибковые соединения, имеющие формулу I:



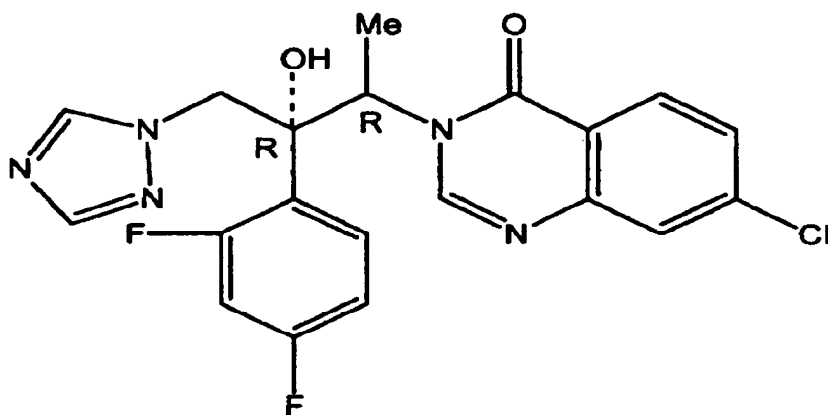
способы изготовления этих соединений, фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, и их использование при лечении или профилактике грибковых инфекций у животных. Одним из конкретно описанных соединений, относящихся к этому виду, является альбаконазол, который также имеет химическое название (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он. Однако, в этом патенте не раскрыты, не упомянуты и даже не предположены преимущества получения конкретных кристаллических форм соединений с формулой I.

Для подготовки фармацевтических композиций, содержащих (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-

4(3H)-он, для назначения млекопитающим в соответствии с точными требованиями к регистрации, предъявляемыми американскими и международными органами по регистрации в здравоохранении, например требованиями Надлежащей производственной практики ("GMP") Управления США по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами (U.S. FDA), существует необходимость производить (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он в максимально чистой форме, особенно форме, имеющей постоянные и единые физические свойства.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соответственно, настоящее изобретение предлагает различные кристаллические формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, представленного формулой II:



II

Это соединение, как ранее было известно, существует в аморфной форме. Теперь признано, что это соединение может существовать в одной из шести кристаллических форм, которые определены в настоящее время. Соответственно, здесь рассматривается кристаллическая форма этого соединения, такая как чистая кристаллическая форма, в сущности лишенная аморфной формы этого соединения и любого остаточного растворителя. В этом отношении здесь рассматриваются в сущности чистые кристаллические формулы каждой из Форм I, II, III, IV, V и VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

В этом отношении, один предпочтительный вариант осуществления настоящего

изобретения относится к кристаллической форме (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащей продукт реакции (1 R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она и органического растворителя. В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения относится к кристаллической форме (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащей продукт реакции (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она и органического растворителя в присутствии воды.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к в сущности чистой кристаллической форме (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, выбираемой из группы, состоящей из Формы I, Формы II, Формы III, Формы IV, Формы V и Формы VI.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей антимикробно- или антигрибково-эффективное количество в сущности чистой кристаллической Формы I, II, III, IV, V или VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он или его фармацевтически приемлемую соль или производное и фармацевтически приемлемый носитель. В этом отношении особенно предпочтительной является кристаллическая Форма III, Форма IV или Форма VI.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу лечения и/или профилактики микробных и/или грибковых инфекций у млекопитающего, содержащему назначение нуждающемуся в этом млекопитающему эффективного количества в сущности чистой кристаллической Формы I, II, III, IV, V или VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она или его фармацевтически приемлемой соли или производного. В этом отношении особенно предпочтительной является кристаллическая Форма III, Форма IV или Форма VI.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения

относится к способу лечения и/или профилактики болезни Чагаса (американского трипаносомоза) у млекопитающего, содержащему назначение нуждающемуся в этом млекопитающему эффективного количества в сущности чистой кристаллической Формы I, II, III, IV, V или VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она или его фармацевтически приемлемой соли или производного. В этом отношении особенно предпочтительной является кристаллическая Форма III, Форма IV или Форма VI.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу подготовки кристаллической Формы I или II (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащей:

кристаллизацию кристаллической Формы I или II (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она из аморфной формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она с использованием надкритических условий кристаллизации CO₂.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу подготовки кристаллической Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащему:

добавление аморфной формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она к растворителю, выбираемому из группы, состоящей из этанола, этилацетата, дихлорметана и сочетания этанола и этилацетата для образования раствора или суспензии; и кристаллизацию кристаллической формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она из упомянутого раствора или суспензии.

Более того, еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу изготовления кристаллической Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащему: растворение (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-

триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она в растворителе, выбираемом из группы, состоящей из этанола, этилацетата, дихлорметана и сочетания этанола и этилацетата для образования раствора;

5 кристаллизацию кристаллической формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она; и
сушку упомянутой кристаллической Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-
10 дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

В особо предпочтительном в этом отношении варианте осуществления (1R,2R)-
15 7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он, растворенный в растворителе, находится в аморфной форме (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-
20 триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. Однако, для этих целей может подойти любая форма (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения
25 относится к способу изготовления кристаллической формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащему:

30 добавление (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она к этанолу для образования раствора или суспензии;

35 кристаллизацию кристаллической Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она; и
сушку упомянутой кристаллической Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-
40 она.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение
относится к способу изготовления кристаллической Формы IV (1R,2R)-7-хлоро-3-
45 [2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащему:

хранение аморфной формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторофенил)-2-гидрокси-1-

метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она в течение 3 месяцев при температуре 40 °C и относительной влажности 75 %;

преобразование некоторого количества упомянутого аморфного (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она в кристаллическую Форму IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она во время хранения; и

получение упомянутой кристаллической Формы IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу изготовления кристаллической Формы IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащему:

растворение (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она в этаноле для образования раствора;

добавление раствора к воде для образования суспензии;

перемешивания суспензии в течение более чем 30 минут;

получение кристаллической Формы IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она; и

отделение упомянутой кристаллической Формы IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

В особо предпочтительном в этом отношении варианте осуществления (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он, растворенный в растворителе, является аморфной формой или Формой III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. Однако, для этих целей может подойти любая форма (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу изготовления кристаллической Формы V (1R,2R)-7-хлоро-3-

[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащему:

растворение (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она в этилацетате для образования раствора;

добавление гексана к раствору;

по выбору, добавление диэтилэфира к раствору;

кристаллизацию кристаллической Формы V (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она; и

отделение упомянутой кристаллической Формы V (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

В особенно предпочтительном в этом отношении варианте осуществления (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он, растворенный в растворителе, является аморфной формой (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. Однако, для этих целей может подходить любая форма (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу изготовления кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащему:

образование раствора или суспензии (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она в растворителе из воды и этанола;

кристаллизацию Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она из упомянутого раствора или суспензии; и

отделение упомянутой кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу изготовления в сущности чистой кристаллической моногидратной формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она в определенных органических растворителях и воде. Эта моногидратная форма (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она также может быть известна как Форма VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. В одном варианте осуществления в этом отношении настоящее изобретение относится к способу изготовления в сущности чистой кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она в определенных органических растворителях и воде. В одном конкретном варианте осуществления настоящего изобретения в сущности чистая кристаллическая Форма VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она содержит продукт реакции (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она и органического растворителя и воды. В предпочтительном варианте осуществления органическим растворителем является полярный растворитель. В еще одном предпочтительном варианте осуществления полярным растворителем является ацетон или спирт. В предпочтительном в этом отношении варианте осуществления спирт выбирают из группы, состоящей из этанола, метанола, изопропанола, n-пропанола и ацетона. В особенно предпочтительном варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она содержит продукт реакции (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она и этанол и воду. В другом предпочтительном варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая форма (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-(3H)-она содержит моногидрат (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу изготовления кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащему:

образование раствора или суспензии (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она в водном растворителе и органическом растворителе, выбираемом из группы, состоящей из этанола, метанола, изопропанола, n-пропанола и ацетона;

кристаллизацию Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она из упомянутого раствора или суспензии; и

отделение упомянутой кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу изготовления кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащему:

добавление (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она к водному этанолу для образования раствора или суспензии;

кристаллизацию кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она из упомянутого раствора или суспензии; и

отделение упомянутой кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

В альтернативном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу изготовления кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащему:

добавление (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-

триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она к этанолу для образования смеси;
добавление упомянутой смеси к воде для образования раствора или суспензии;
кристаллизацию кристаллической формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-
2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она из упомянутого раствора или суспензии; и
отделение упомянутой кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. В особенно предпочтительном варианте осуществления смесью альбаконазола и этанола является раствор альбаконазола в этаноле.

В особенно предпочтительном в этом отношении варианте осуществления (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он, используемый для образования смеси, или раствора, или суспензии, является аморфной формой, Формой III, Формой IV, Формой V или их сочетаниями (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. Однако, для этих целей может подойти любая форма (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На Фиг. 1 представлена характерная рентгеновская дифрактограмма кристаллической Формы I (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

На Фиг. 2 представлен характерный инфракрасный (ИК) спектр кристаллической Формы I (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

На Фиг. 3 представлена термограмма, полученная методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической Формы I (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

На Фиг. 4 представлена характерная рентгеновская дифрактограмма кристаллической Формы II (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

На Фиг. 5 представлен характерный ИК-спектр кристаллической Формы II (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

На Фиг. 6 представлена характерная ДСК-термограмма кристаллической Формы II (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

На Фиг. 7 представлена характерная рентгеновская дифрактограмма кристаллической Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

На Фиг. 8 представлен характерный ИК-спектр кристаллической Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

На Фиг. 9 представлена характерная ДСК-термограмма кристаллической Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

На Фиг. 10 представлена характерная рентгеновская дифрактограмма кристаллической Формы IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

На Фиг. 11 представлен характерный ИК-спектр кристаллической Формы IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

На Фиг. 12 представлена характерная ДСК-термограмма кристаллической Формы IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

На Фиг. 13 представлена характерная рентгеновская дифрактограмма кристаллической Формы V (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

На Фиг. 14 представлен характерный ИК-спектр кристаллической Формы V (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

На Фиг. 15 представлена характерная ДСК-термограмма кристаллической Формы V (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-

триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

На Фиг. 16 представлена характерная рентгеновская дифрактограмма кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

На Фиг. 17а-с представлен характерный ИК-спектр кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. Полный ИК-спектр на Фиг. 17а показан с более высоким разрешением на Фигурах 17b, 17с и 17d для того, чтобы показать характерные пики.

На Фиг. 18а-с представлены три характерные ДСК-термограммы кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил] хиназолин-4(3H)-она.

На Фиг. 19 представлен ORTEP-чертеж кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. Атомы представлены анизотропными эллипсоидами с 50 % вероятности.

На Фиг. 20 представлена схема упаковки кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она в изображении вдоль кристаллографической оси. Атомы водорода не показаны для большей наглядности.

На Фиг. 21 представлена схема упаковки кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она в изображении вдоль кристаллографической оси **b**. Атомы водорода не показаны для большей наглядности.

На Фиг. 22 представлена схема упаковки кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она в изображении вдоль кристаллографической оси **c**. Атомы водорода не показаны для большей наглядности.

На Фиг. 23 представлена схема упаковки кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она в изображении вдоль кристаллографической оси с водородной связью, показанной пунктирными линиями. Водородная связь между сосед-

ними молекулами (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она и молекулами воды создает трехмерную сеть. Молекулы воды располагаются в каналах, проходящих параллельно кристаллографической оси **a**.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

Используемые в настоящем документе термины "назначая", "назначение" и т.п. относятся к любому способу, который в надлежащей медицинской или косметической практике доставляет композицию объекту таким образом, чтобы оказать терапевтическое воздействие.

Используемая в настоящем документе фраза "водный растворитель" относится к такому растворителю как вода или растворителю, содержащему воду. Другие растворенные компоненты могут присутствовать в небольших количествах, например соли, буферные соединения и другие компоненты, которые, как известно среднему специалисту в данной области, могут дополнительно присутствовать в водном растворе.

Используемая в настоящем документе фраза "кристаллическая форма" относится к кристаллам одной и той же молекулы, имеющим различные физические свойства в результате порядка молекул в решетке кристалла. Соответственно, фраза "кристаллическая форма" в настоящем документе ссылается на различные кристаллические формы, полиморфы, псевдополиморфы и сольватные формы одной молекулярной категории. Различные кристаллические формы одного соединения могут иметь различные химические, физические, механические, электрические, термодинамические и/или биологические свойства. Различия в физических свойствах, проявляемые кристаллическими формами, влияют на фармацевтические параметры, такие как стойкость при хранении, сжимаемость, плотность (важна для разработки и производства продукта), скорость растворения (важный фактор при определении биодоступности), растворимость, температура плавления, химическая стойкость, физическая стойкость, текучесть порошка, уплотнение и морфология частицы. Каждая отдельная кристаллическая форма отдельного соединения будет проявлять единообразные химические, физические, механические, электрические, термодинамические и биологические свойства.

Используемый в настоящем документе термин "производное соединение" от-

носится к любому гидрату, сольвату, соли, рацемату, изомеру, энантиомеру, пролекарству, метаболиту, сложному эфиру или другому аналогу или производному конкретного химического соединения или молекулы. Термин "производное соединение" также может означать модификацию раскрытых соединений, включая без ограничения продукты гидролиза, восстановления или окисления раскрытых соединений. Реакции гидролиза, восстановления и окисления известны в данной области.

Различия в стойкости могут являться результатом изменений в химической активности (например, разностное окисление, так что доза формы обесцвечивается быстрее в одной кристаллической форме чем в другой кристаллической форме) или механических изменений (например, таблетки крошатся при хранении, так как кинетически благоприятная кристаллическая форма превращается в термодинамически более стабильную кристаллическую форму) или и того, и другого (например, таблетки одной кристаллической формы более восприимчивы к распаду при высокой влажности). В результате различий в растворимости/растворении некоторые переходы кристаллической формы влияют на эффективность и/или токсичность. Кроме того, физические свойства кристалла могут иметь значение при обработке; например, одна кристаллическая форма может быть более сходна с сольватами формы или может представлять проблемы при фильтрации и вымывании примесей (т.е., форма частиц и распределение размеров одной кристаллической формы могут отличаться от таковых у другой кристаллической формы).

Используемые в настоящем документе фразы "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" активного вещества или ингредиента или фармацевтически активного вещества или ингредиента, которые здесь являются синонимами, относятся к количеству фармацевтически активного вещества, достаточному для получения терапевтического эффекта при назначении. Терапевтически эффективное количество фармацевтически активного вещества может, будет или должно вызывать облегчение симптомов. Эффективные количества фармацевтически активного вещества будут изменяться вместе с конкретным состоянием или состояниями, подвергаемыми лечению, тяжестью состояния, длительностью лечения, конкретными компонентами используемой композиции и подобными факторами.

Используемая в настоящем документе фраза "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям определенных ингредиентов, которые имеют такую же актив-

ность, как и немодифицированное соединение, и которые биологически или иначе не являются нежелательными. Соль может быть сформирована с помощью, например, органических или неорганических кислот. Неограничительные примеры подходящих кислот включают уксусную кислоту, ацетилсалициловую кислоту, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, аспарагиновую кислоту, бензойную кислоту, бензолсульфоновую кислоту, дисерную кислоту, борную кислоту, масляную кислоту, камфорную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, карбоновую кислоту, лимонную кислоту, циклопентанпропионовую кислоту, диглюконовую кислоту, додецилсульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глицериновую кислоту, глицерофосфорную кислоту, глицин, глюкогептановую кислоту, глюконовую кислоту, глутаминовую кислоту, глутаровую кислоту, гликолевую кислоту, гемисульфокислоту, гептановую кислоту, капроовую кислоту, гиппуровую кислоту, бромисто-водородную кислоту, соляную кислоту, иодистоводородную кислоту, гидроксидэтансульфоновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, муциновую кислоту, нафтилансульфоновую кислоту, нафтиловую кислоту, никотиновую кислоту, азотистую кислоту, щавелевую кислоту, пеларгоновую кислоту, фосфорную кислоту, пропионовую кислоту, сахарин, салициловую кислоту, сорбиновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, винную кислоту, тиоциановую кислоту, тиогликолевую кислоту, тиосерную кислоту, тозилловую кислоту, ундециловую кислоту и природно и синтетически полученные аминокислоты.

Если используются органические основания, предпочтительно плохо летучие основания, например, низкомолекулярные алканол амины, такие как этаноламин, диэтанол амин, N-этилэтанол амин, N-метилдиэтанол амин, триэтанол амин, диэтиламиноэтанол, 2-амино-2-метил-п-пропанол, диметиламинопропанол, 2-амино-2-метилпропандиол и триизопропанол амин. В этом отношении особо предпочтителен этаноламин. Можно упомянуть еще некоторые плохо летучие основания, например, этилендиамин, гексаметилендиамин, морфолин, пиперидин, пиперазин, циклогексиламин, трибутиламин, додециламин, N,N-диметилдодециламин, стеариламин, олеиламин, бензиламин, дибензиламин, N-этилбензиламин, диметилстеариламин, N-метилморфолин, N-метилпиперазин, 4-метилциклогексиламин и N-гидроксиэтилморфолин.

Также можно использовать соли гидроксидов четвертичного аммония, такие как гидроксид триметилбензиламмония, гидроксид тетраметиламмония, а также гуанидин и его производные, в частности продукты его алкилирования. Однако, также можно использовать в качестве солеобразующих агентов например низкомолекулярные алкиламины, такие как метиламин, этиламин или триэтиламин. Подходящими солями для компонентов, применяемых согласно настоящему изобретению, являются соли с неорганическими катионами, например соли щелочных металлов, в частности соли натрия, калия или аммония, соли щелочноземельных металлов, такие как, например, соли магния или кальция, а также соли с двух- или четырехвалентными катионами, например соли цинка, алюминия или циркония. Также рассматриваются соли с органическими основаниями, такие как соли дициклогексиламина, метил-D-глюкамина, и соли с аминокислотами, такие как аргинин, лизин и т.д. Кроме того, основные азотсодержащие группы могут быть кватернизированы с такими веществами как галогениды низших алкилов, такие как хлориды, бромиды и иодиды метила, этила, пропила и бутила; диалкилсульфаты, такие как диметил-, диэтил-, дибутил и диамилсульфаты; галогениды с длинными цепями, такие как хлориды, бромиды и иодиды децила, лаурила, миристила и стеарила; астма-галогениды, такие как бромиды бензила и фенетила, и др. Таким образом получают водо- или маслорастворимые или диспергируемые продукты.

Используемая в настоящем документе фраза "продукт реакции" относится к любой кристаллической форме, полученной описанными здесь способами, включая без ограничения ангидраты, гидраты, полиморфы, сольваты, N-оксиды и/или соли этих кристаллических форм.

Используемая в настоящем документе фраза "в сущности чистый" относится к отдельной кристаллической форме, которая практически не содержит всех других кристаллических форм, а также продуктов распада кристаллической формы, аморфной формы и любого остаточного растворителя и имеет чистоту по меньшей мере 85 % по массе, если не указано иное. Предпочтительно, кристаллическая форма имеет чистоту не меньше 90 % по массе. Более предпочтительно, кристаллическая форма имеет чистоту не меньше 93 % по массе. Еще более предпочтительно, кристаллическая форма имеет чистоту не меньше 95 % по массе. Еще более предпочтительно, кристаллическая форма имеет чистоту не меньше 97 % по массе.

Используемый в настоящем документе термин "лечение" относится к способам

оказания воздействия на биологическую активность, функциональность, здоровье или состояние организма, в котором такая активность поддерживается, усиливается, уменьшается или применяется так, чтобы это соответствовало общему здоровью и благополучию организма.

Другие термины, используемые в настоящем документе, имеют значения, определенные их значениями, хорошо известными в данной области.

Кристаллические формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она

В настоящее время определены шесть различных кристаллических форм соединения (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он: кристаллические формы I, II, III, IV, V и VI. Из этих различных кристаллических форм наиболее предпочтительная обеспечит противогрибковое, противомикробное лекарство, имеющее наименьшее содержание примесей, наиболее единообразное качество продукта, наиболее единообразные физические характеристики, включая цвет, скорость растворения, легкость обращения и наибольшую долгосрочную устойчивость по сравнению с другими кристаллическими формами или аморфной формой.

Соответственно, настоящее изобретение относится к способам определения, получения и очистки различных кристаллических форм (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. Эти кристаллические формы, а именно Формы I – VI, были определены как шесть отдельных кристаллических форм. Эти кристаллические формы, полученные при исследованиях кристаллизации, имеют следующие физические характеристики:

- Форма I. Ее обычно получают путем кристаллизации аморфной формы с использованием надкритических условий кристаллизации CO₂. Эта форма имеет характерную рентгеновскую дифрактограмму, характерный ИК-спектр и характерный профиль ДСК.
- Форма II. Ее обычно получают путем кристаллизации аморфной формы с использованием надкритических условий кристаллизации CO₂. Эта форма имеет характерную рентгеновскую дифрактограмму, характерный ИК-спектр и характерный про-

филь ДСК.

• Форма III. Ее обычно получают в стандартных условиях кристаллизации с использованием разных растворителей, таких как этанол, этилацетат, дихлорметан и сочетание этанола и этилацетата. Эта форма имеет характерную рентгеновскую дифрактограмму, характерный ИК-спектр и профиль ДСК с началом сильного эндотермического пика приблизительно при 99 °С. После 6 месяцев хранения при 30 °С/65 % относительной влажности и 25 °С/60 % относительной влажности не выявлено никаких продуктов распада формы III.

• Форма IV. Ее обычно получают путем первоначального растворения любой формы в этаноле, последующего суспендирования этого раствора в воде и перемешивания в течение определенного времени. Эта форма также может быть получена непосредственно из аморфной формы или Форм III или VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она после длительного хранения, например, после хранения в течение 3 месяцев при 40 °С и 75 % относительной влажности, когда некоторое количество, но не вся первоначальная форма преобразуется в Форму IV. Эта форма имеет характерную рентгеновскую дифрактограмму, характерный ИК-спектр и профиль ДСК с началом сильного эндотермического пика приблизительно при 121 °С.

• Форма V. Ее обычно получают в стандартных условиях кристаллизации, обычно путем первоначального растворения аморфной формы в этилацетате и последующим добавлением гексана к этому раствору. Затем, по желанию, может быть добавлен диэтилэфир. Эта форма имеет характерную рентгеновскую дифрактограмму, характерный ИК-спектр и профиль ДСК с началом сильного эндотермического пика приблизительно при 108 °С. Форма V может быть лучшим образом охарактеризована как кристаллическая фаза, содержащая приблизительно 2 – 7 мас.% этилацетата и приблизительно 0,5 – 2,5 мас.% гексана.

• Форма VI. Ее обычно получают путем образования суспензии (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она в водном этаноле или путем медленного охлаждения насыщенного водного раствора этанола, в который введена затравка. Эту форму можно получить, когда суспензия содержит любую другую форму (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-

она, такую как, например, аморфную форму, Форму III, Форму IV, Форму V или их сочетание. Полное преобразование суспензии Формы III при 45 °C в Форму VI было отмечено спустя 3 часа в этаноле-воде (1:9). Высокие активности воды предпочтительны для изготовления Формы VI, чтобы обеспечить отсутствие Форм III и/или V. Эта форма имеет характерную рентгеновскую дифрактограмму, характерный ИК-спектр и профиль ДСК с сильным эндотермическим пиком приблизительно при 102 °C – 108 °C. Форма VI может быть лучшим образом охарактеризована как негигроскопичный моногидрат.

Чистота

В настоящем изобретении рассмотрены в сущности чистые и/или выделенные кристаллические Формы I, II, III, IV, V и/или VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. В этом отношении настоящее изобретение рассматривает каждую из этих кристаллических форм, которая в сущности не имеет аморфной формы и любого остаточного растворителя по массе, если не указано иное. В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение в частности рассматривает каждую из этих кристаллических форм, не содержащую любого остаточного растворителя, если не указано иное. Несмотря на вышесказанное, рассматриваемые здесь кристаллические формы могут находиться в гидратной форме и, таким образом, содержать некоторое количество воды. В предпочтительных вариантах осуществления в этом отношении кристаллические формы могут быть образованы как гидраты, содержащие приблизительно 10 % или меньше воды. В альтернативном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение рассматривает каждую из этих кристаллических форм, кроме того не содержащую других кристаллических форм.

В предпочтительном варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая форма (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет меньше приблизительно 10 мас.% другой кристаллической формы или аморфной формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она по массе.

В другом предпочтительном варианте осуществления, в сущности чистая кри-

сталлическая форма (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет чистоту не меньше 90 %, определенную методом рентгеновской порошковой дифракции.

В другом варианте осуществления, в сущности чистая кристаллическая форма (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет меньше приблизительно 10 мас.% остаточного растворителя.

В еще одном варианте осуществления, в сущности чистая кристаллическая Форма VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она стабильна при хранении в течение не меньше 6 месяцев приблизительно при 25 °C и 60 % относительной влажности.

Например, настоящее изобретение рассматривает кристаллическую Форму I (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, которая имеет меньше приблизительно 10 мас.% остаточного растворителя и аморфной формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она по массе; кристаллическую Форму II (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, которая имеет меньше приблизительно 10 мас.% остаточного растворителя и аморфной формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она по массе; кристаллическую Форму III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, которая имеет меньше приблизительно 10 мас.% остаточного растворителя и аморфной формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она по массе; кристаллическую Форму IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, которая имеет меньше приблизительно 10 мас.% остаточного растворителя и аморфной формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она по массе; кристаллическую Форму V (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, которая имеет меньше приблизительно 10 мас.% ос-

таточного растворителя и аморфной формы (1R,2R)-7-хлоро-3-{2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она по массе; и кристаллическую Форму VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, которая имеет меньше приблизительно 10 мас.% остаточного растворителя и аморфной формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она по массе. Соответственно, настоящее изобретение рассматривает каждую из этих кристаллических форм, имеющих чистоту не ниже 90 %, определенную методом рентгеновской порошковой дифракции.

В альтернативном примере настоящее изобретение кроме того рассматривает кристаллическую Форму I (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, которая также имеет меньше приблизительно 10 мас.% кристаллических Форм II, III, IV, V или VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она по массе; кристаллическую Форму II (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, которая также имеет меньше приблизительно 10 мас.% кристаллических Форм I, III, IV, V или VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она по массе; кристаллическую Форму III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, которая также имеет меньше приблизительно 10 мас.% кристаллических Форм I, II, IV, V или VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она по массе; кристаллическую Форму IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, которая также имеет меньше приблизительно 10 мас.% кристаллических Форм I, II, III, V или VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она по массе; кристаллическую Форму V (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, которая также имеет меньше приблизительно 10 мас.% кристаллических Форм I, II, III, IV или VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-

ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она по массе; и кристаллическую Форму VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, которая также имеет меньше приблизительно 10 мас.% кристаллических Форм I, II, III, IV или V (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она по массе.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение рассматривает каждую из кристаллических Форм I, II, III, IV, V и VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, которые имеют меньше приблизительно 7 мас.% остаточного растворителя и аморфной формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она по массе или чистоту 93 %, определенную методом рентгеновской порошковой дифракции. В альтернативном предпочтительном варианте осуществления в этом отношении настоящее изобретение может кроме того рассматривать каждую из кристаллических Форм I, II, III, IV, V и VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, которые также имеют меньше приблизительно 7 мас.% других кристаллических форм (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она по массе.

В особенно предпочтительном варианте осуществления, настоящее изобретение рассматривает каждую из кристаллических Форм I, II, III, IV, V и VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, которые имеют меньше приблизительно 5 мас.% остаточного растворителя и аморфной Формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она по массе, или имеют чистоту 95 %, определенную методом рентгеновской порошковой дифракции. В альтернативном предпочтительном варианте осуществления в этом отношении, настоящее изобретение может кроме того рассматривать каждую из кристаллических Форм I, II, III, IV, V и VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, которые также имеют меньше приблизительно 5 мас.% других кристаллических форм (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-

она по массе.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение рассматривает каждую из кристаллических Форм I, II, III, IV, V и VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, которые имеют меньше приблизительно 10 мас.% остаточного растворителя. В еще одном предпочтительном в этом отношении варианте осуществления, настоящее изобретение рассматривает каждую из кристаллических Форм I, II, III, IV и V (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, которые имеют меньше 7 мас.%, более предпочтительно меньше 5 мас.%, остаточного растворителя. В другом предпочтительном варианте осуществления в этом отношении, настоящее изобретение рассматривает кристаллическую Форму VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, которая имеет меньше 7 мас.%, более предпочтительно меньше 5 мас.% остаточного растворителя. В наиболее предпочтительном варианте осуществления, кристаллической формой без остаточного растворителя является кристаллическая Форма VI. Несмотря на вышесказанное, рассматриваемая здесь Форма VI является моногидратной формой и, таким образом, содержит некоторое количество воды. В предпочтительных вариантах осуществления в этом отношении, Форма VI является моногидратом, содержащим приблизительно 4 % воды.

В одном варианте осуществления, в сущности чистая кристаллическая Форма (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет характерную модель рентгеновской порошковой дифракции, которая может содержать по меньшей мере одно, более предпочтительно по меньшей мере 3, наиболее предпочтительно по меньшей мере 5, положений 2-тета, выбираемых из группы, состоящей из таких положений приблизительно на 2,72, 3,74, 4,08, 4,11, 4,15, 4,17, 5,31, 5,73, 5,83, 6,22, 6,28, 6,35, 7,5, 7,77, 7,96, 7,98, 8,15, 8,22, 8,33, 8,35, 8,37, 8,80, 9,01, 9,39, 9,61, 10,1, 11,16, 11,25, 11,29, 11,35, 11,4, 11,47, 11,61, 11,66, 11,7, 12,1, 12,41, 12,44, 12,49, 12,57, 12,6, 13,06, 13,09, 13,15, 13,21, 13,29, 13,3, 13,34, 13,62, 13,64, 14,11, 14,33, 14,34, 14,41, 14,42, 14,43, 14,5, 14,52, 14,68, 14,89, 14,93, 14,98, 15,0, 15,09, 15,43, 15,57, 15,7, 15,74, 15,93, 15,95, 16,0, 16,35, 16,6, 16,68, 16,77, 16,90, 16,98, 17,0, 17,21, 17,27, 17,3, 17,4, 17,49, 17,56, 17,57, 17,63, 17,71, 17,91,

18,25, 18,66, 18,74, 18,79, 18,8, 18,82, 18,86, 18,9, 19,2, 19,30, 19,32, 19,37, 19,7, 20,36, 20,43, 20,85, 20,88, 21,08, 21,1, 21,47, 21,78, 21,79, 21,88, 22,12, 22,27, 22,3, 22,31, 22,49, 22,62, 22,82, 22,88, 23,20, 23,58, 23,64, 23,82, 23,84, 23,86, 23,9, 24,2, 24,26, 24,63, 24,78, 24,8, 25,02, 25,11, 25,2, 25,3, 25,32, 25,7, 25,95, 26, 26,03, 26,2, 26,65, 26,7, 26,74, 26,77, 26,83, 26,86, 27,04, 27,12, 27,21, 27,25, 27,35, 27,44, 27,6, 28,00, 28,43, 28,5, 28,57, 28,6, 28,74, 28,9, 28,96, 28,98, 29,05, 29,11, 29,16, 29,3, 29,38, 29,41, 29,7, 29,81, 29,97, 30,0, 30,07, 30,13, 30,14, 30,5, 30,73, 30,8, 30,91, 30,98, 31,3, 31,35, 31,35, 31,58, 31,78, 32,05, 32,36, 32,41, 33,3, 33,48, 33,61, 33,63, 33,7, 33,9, 34,3, 34,35, 34,62, 34,94, 35,0, 35,5, 36,5, 36,7, 37,4, 39,5, 45,28, 46,1, 48,87 и 55,02 +/- 0,2.

В предпочтительном варианте осуществления, в сущности чистая кристаллическая Форма (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет характерную модель рентгеновской порошковой дифракции, содержащую по меньшей мере одно, более предпочтительно по меньшей мере 3, наиболее предпочтительно по меньшей мере 5, положений 2-тета, выбираемых из группы, содержащей такие положения приблизительно на 4,08, 4,11, 4,15, 4,17, 5,73, 5,83, 6,22, 6,28, 6,35, 7,5, 7,77, 7,96, 7,98, 8,15, 8,22, 8,33, 8,35, 8,37, 8,8, 9,39, 9,61, 10,1, 11,16, 11,25, 11,29, 11,35, 11,4, 11,47, 11,66, 11,7, 12,41, 12,44, 12,49, 12,57, 12,6, 13,09, 13,15, 13,29, 13,62, 13,64, 14,34, 14,41, 14,42, 14,5, 14,89, 14,98, 15,57, 15,95, 16,0, 16,74, 16,77, 16,9, 17,49, 17,56, 17,57, 17,63, 18,66, 18,74, 18,79, 18,86, 18,9, 20,85, 21,08, 21,2, 21,2, 21,2, 23,82, 23,84, 23,86, 24,78, 24,8, 25,3, 25,11, 25,2, 25,32, 25,7, 26,65, 26,83, 27,04, 27,12, 27,35, 27,44 и 30,13 +/- 0,2. В других предпочтительных вариантах осуществления, в сущности чистая кристаллическая форма (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет два или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции, определенных выше. В других вариантах осуществления кристаллическая форма имеет три или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции, определенных выше. В других вариантах осуществления кристаллическая форма имеет четыре или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции, определенных выше.

В одном варианте осуществления, в сущности чистая кристаллическая Форма of (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет модель инфракрасного спектра, которая может содержать по меньшей мере одну спектральную линию в положении, выбираемом из

группы, состоящей из таких положений на 1723,8, 1677,0, 1676,0, 1673,3, 1671,0, 1607,
 1601,0, 1600,0, 1599,0, 1557,5, 1555, 1503,3, 1501,2, 1499,4, 1498,8, 1498,3, 1468, 1462,7,
 1462,6, 1462,3, 1462,2, 1404,1, 1403,9, 1403,0, 1402,4, 1400, 1361, 1319,4, 1318,4, 1318,2,
 1318,0, 1316, 1280, 1274,4, 1273,9, 1272,5, 1272,4, 1254,6, 1254,1, 1253,7, 1253,0, 1218,
 1210,2, 1170,2, 1170,0, 1169,9, 1165, 1139,1, 1139,0, 1138,7, 1138,0, 1137,7, 1102,7,
 1102,1, 1102, 1101,8, 1101,6, 1062,2, 1061,8, 1061,4, 1060,7, 1060,2, 1016,4, 1014, 976,
 967,4, 967,2, 967,0, 966,7, 938, 933,5, 932,8, 932,7, 932,6, 902,8, 902,7, 902,4, 902,0, 857,4,
 857,2, 855,5, 845,0, 801,5, 801,4, 801,3, 801,3, 801,2, 785,9, 785,8, 785,1, 783,6, 782,9, 760,
 698, 694,0, 693,9, 693,8, 693,5, 677,9, 677,7, 677,2, 665,4, 665,1, 664,9, 664,1, 663,6, 631,8,
 631,7, 630,7, 630,2, 630,1, 533,4, 532,7 и 411,6 см⁻¹. В другом варианте осуществления в
 сущности чистая кристаллическая форма (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-
 гидроксипропил]-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она характеризу-
 ется как имеющая инфракрасные спектры, имеющие по меньшей мере два из характер-
 ных положений инфракрасных спектральных пиков, определенных выше. В другом
 варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая форма характеризуется
 как имеющая инфракрасный спектр, имеющий по меньшей мере три из характерных
 положений инфракрасных спектральных пиков, определенных выше. В еще одном ва-
 рианте осуществления в сущности чистая кристаллическая форма характеризуется как
 имеющая инфракрасный спектр, имеющий по меньшей мере четыре из характерных
 положений инфракрасных спектральных пиков, определенных выше.

В предпочтительном варианте осуществления в сущности чистая кристалличе-
 ская форма (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидроксипропил]-1-метил-3-(1H-1,2,4-
 триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет характерную модель рентгеновской
 порошковой дифракции, выбираемую из группы, состоящей из (А) 2-тета-положений
 приблизительно на 4,11, 8,22, 9,39, 11,29, 12,41, 13,62, 16,74, 17,57, 18,79, 23,82 и 25,2
 +/- 0,2; (В) 2-тета-положений приблизительно на 6,35, 7,98, 8,37, 11,4, 11,7, 12,6, 13,15,
 14,42, 14,98, 16,77, 17,56, 18,86, 21,08, 23,84, 25,32, 26,83 и 27,35 +/- 0,2; (С) 2-тета-
 положений приблизительно на 4,08, 5,73, 6,22, 7,77, 8,15, 8,80, 11,25, 11,47, 12,44,
 13,09, 15,57, 17,63, 18,66, 20,85, 26,65 и 27,12 +/- 0,2; (D) 2-тета-положений приблизи-
 тельно на 4,15, 7,5, 8,33, 9,61, 11,16, 12,49, 13,29, 13,64, 14,41, 16,90, 18,74, 24,78 и
 25,11 +/- 0,2; (Е) 2-тета-положений приблизительно на 4,17, 5,83, 6,28, 7,96, 8,35, 11,35,
 11,66, 12,57, 14,34, 14,89, 15,95, 16,74, 17,49, 18,9, 21,1, 23,86, 25,3, 27,04, 27,44 и 30,13

+/- 0,2; и (F) 2-тета-положений приблизительно на 21,1, 24,8 и 25,7 +/- 0,2.

В одном варианте осуществления, в сущности чистая кристаллическая Форма I (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет характерную модель рентгеновской порошковой дифракции, которая может содержать по меньшей мере одно 2-тета-положение, выбираемое из группы, состоящей из таких положений приблизительно на 4,11, 8,22, 9,39, 11,29, 12,41, 13,21, 13,62, 14,43, 14,93, 15,7, 16,74, 17,3, 17,57, 18,79, 20,88, 21,88, 22,62, 23,64, 23,82, 25,2, 26,77, 27,21, 28,57, 29,16, 29,97, 30,75, 31,35, 45,28, 48,87 и 55,02 +/- 0,2.

В предпочтительном варианте осуществления, в сущности чистая кристаллическая Форма I (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет характерную модель рентгеновской порошковой дифракции, которая может содержать по меньшей мере одно 2-тета-положение, выбираемое из группы, состоящей из таких положений приблизительно на 4,11, 8,22, 9,39, 11,29, 12,41, 13,62, 16,74, 17,57, 18,79, 23,82 и 25,2 +/- 0,2. В других предпочтительных вариантах осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма I имеет два или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции, определенных выше. В других вариантах осуществления кристаллическая форма имеет три или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции, определенных выше. В других вариантах осуществления кристаллическая форма имеет четыре или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции, определенных выше.

В одном варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма I (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет модель инфракрасного спектра, которая может содержать по меньшей мере одно положение спектральной линии, выбираемое из группы, состоящей из таких положений на 1673,3, 1600,0, 1557,5, 1501,2, 1462,7, 1403,9, 1319,4, 1273,9, 1254,6, 1139,0, 1101,8, 1061,8, 967,2, 902,7, 801,3, 783,6, 664,1, и 630,1 см⁻¹.

В другом варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма II (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет характерную модель рентгеновской порошковой дифракции, которая может содержать по меньшей мере одно 2-тета-положение,

выбираемое из группы, состоящей из таких положений приблизительно на 2,72, 5,31, 6,35, 7,98, 8,37, 9,01, 11,4, 11,7, 12,6, 13,15, 14,42, 14,98, 15,93, 16,77, 17,56, 17,91, 18,86, 19,37, 21,08, 21,78, 22,31, 22,82, 23,84, 25,32, 26, 26,83, 27,35, 28,5, 28,96, 29,38, 30,14, 31,58, 32,41, 33,63, 34,94 и 46,1 +/- 0,2.

В предпочтительном варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма II (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет характерную модель рентгеновской порошковой дифракции, которая может содержать по меньшей мере одно 2-тета-положение, выбираемое из группы, состоящей из таких положений приблизительно на 6,35, 7,98, 8,37, 11,4, 11,7, 12,6, 13,15, 14,42, 14,98, 16,77, 17,56, 18,86, 21,08, 23,84, 25,32, 26,83 и 27,35 +/- 0,2. В других предпочтительных вариантах осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма II имеет два или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции, определенных выше. В других вариантах осуществления кристаллическая форма имеет три или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции, определенных выше. В других вариантах осуществления кристаллическая форма имеет четыре или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции, определенных выше.

В одном варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма II (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет модель инфракрасного спектра, которая может содержать по меньшей мере одно положение спектральной линии, выбираемое из группы, состоящей из таких положений на 1677,0, 1600,0, 1557,5, 1498,8, 1462,3, 1318,2, 1272,4, 1253,0, 1170,2, 1137,7, 1102,0, 1060,7, 967,0, 932,6, 902,0, 857,2, 801,3, 785,1, 693,5, 664,9 и 630,7 см⁻¹.

В другом варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет характерную модель рентгеновской порошковой дифракции, которая может содержать по меньшей мере одно 2-тета-положение, выбираемое из группы, состоящей из таких положений приблизительно на 4,08, 5,73, 6,22, 7,77, 8,15, 8,80, 11,25, 11,47, 12,44, 13,09, 14,33, 14,68, 14,89, 15,57, 16,35, 16,68, 17,27, 17,63, 18,66, 19,32, 20,85, 22,12, 22,49, 23,58, 24,63, 25,02, 26,65, 27,12, 28,74, 29,11, 29,81, 31,35 и 33,48 +/- 0,2.

В предпочтительном варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет характерную модель рентгеновской порошковой дифракции, которая может содержать по меньшей мере одно 2-тета-положение, выбираемое из группы, состоящей из таких положений приблизительно на 4,08, 5,73, 6,22, 7,77, 8,15, 8,80, 11,25, 11,47, 12,44, 13,09, 15,57, 17,63, 18,66, 20,85, 26,65 и 27,12 +/- 0,2. В других предпочтительных вариантах осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма III имеет два или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции, определенных выше. В других вариантах осуществления, кристаллическая форма имеет три или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции, определенных выше. В других вариантах осуществления, кристаллическая форма имеет четыре или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции, определенных выше.

В одном варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-{2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет модель инфракрасного спектра, которая может содержать по меньшей мере одно положение спектральной линии, выбираемое из группы, состоящей из таких положений на 1677,0, 1600,0, 1557,5, 1498,3, 1462,6, 1403,0, 1318,4, 1272,5, 1254,1, 1170,0, 1138,7, 1101,6, 1060,2, 1016,4, 966,7, 932,7, 902,4, 855,5, 801,5, 785,8, 694,0, 677,9, 665,4, 631,7, 532,7 и 411,6 см⁻¹.

В другом варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет характерную модель рентгеновской порошковой дифракции, которая может содержать по меньшей мере одно 2-тета-положение, выбираемое из группы, состоящей из таких положений приблизительно на 3,74, 4,15, 7,5, 8,33, 9,61, 11,16, 11,61, 12,49, 13,29, 13,64, 14,41, 15,43, 15,74, 16,90, 17,71, 18,25, 18,74, 19,30, 20,43, 21,78, 23,20, 24,26, 24,78, 25,11, 26,03, 26,86, 27,25, 28,00, 29,05, 30,07, 30,91 и 32,05 +/- 0,2.

В предпочтительном варианте осуществления, в сущности чистая кристаллическая Форма IV of (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет характерную модель рентгеновской порошковой дифракции, которая может содержать по меньшей мере одно 2-тета-

положение, выбираемое из группы, состоящей из таких положений приблизительно на 4.15, 7.5, 8.33, 9.61, 11.16, 12.49, 13.29, 13.64, 14.41, 16.90, 18.74, 24.78, и 25.11 +/- 0.2. В других предпочтительных вариантах осуществления, в сущности чистая кристаллическая Форма IV имеет два или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции определенных выше. В других вариантах осуществления, кристаллическая форма три или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции определенных выше. В других вариантах осуществления, кристаллическая форма имеет четыре или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции определенных выше.

В одном варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет модель инфракрасного спектра, которая может содержать по меньшей мере одно положение спектральной линии, выбираемое из группы, состоящей из таких положений на 1671,0, 1601,0, 1557,5, 1503,3, 1462,7, 1404,1, 1319,8, 1274,4, 1254,9, 1210,2, 1139,1, 1102,1, 1062,2, 967,4, 933,5, 902,8, 845,0, 801,4, 782,9, 693,8, 677,7, 663,6 и 630,2 см⁻¹.

В другом варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма V (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет характерную модель рентгеновской порошковой дифракции, которая может содержать по меньшей мере одно 2-тета-положение, выбираемое из группы, состоящей из таких положений приблизительно на 4,17, 5,83, 6,28, 7,96, 8,35, 11,35, 11,66, 12,57, 13,06, 13,34, 14,11, 14,34, 14,52, 14,89, 15,09, 15,95, 16,74, 16,98, 17,21, 17,49, 17,91, 18,82, 18,9, 20,36, 21,1, 21,47, 21,79, 22,27, 22,88, 23,86, 25,3, 25,95, 26,2, 26,74, 27,04, 27,44, 28,43, 28,98, 29,41, 30,13, 30,73, 30,98, 31,78, 32,36, 33,61, 33,9, 34,35 и 34,62 +/- 0,2.

В предпочтительном варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма V (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет характерную модель рентгеновской порошковой дифракции, которая может содержать по меньшей мере одно 2-тета-положение, выбираемое из группы, состоящей из таких положений приблизительно на 4,17, 5,83, 6,28, 7,96, 8,35, 11,35, 11,66, 12,57, 14,34, 14,89, 15,95, 16,74, 17,49, 18,9, 21,1, 23,86, 25,3, 27,04, 27,44 и 30,13 +/- 0,2. В других предпочтительных вариантах осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма V имеет два или больше пиков

рентгеновской порошковой дифракции, определенных выше. В других вариантах осуществления, кристаллическая форма имеет три или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции, определенных выше. В других вариантах осуществления, кристаллическая форма имеет четыре или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции определенных выше.

В одном варианте осуществления, в сущности чистая кристаллическая Форма V (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет модель инфракрасного спектра, которая может содержать по меньшей мере одно положение спектральной линии, выбираемое из группы, состоящей из таких положений на 1723,8, 1676,0, 1599,0, 1557,5, 1499,4, 1462,2, 1402,4, 1318,0, 1272,4, 1253,7, 1169,9, 1138,0, 1102,7, 1061,4, 967,2, 932,8, 902,0, 857,4, 801,2, 785,9, 693,9, 677,2, 665,1, 631,8 и 533,4 cm^{-1} .

В другом варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет характерную модель рентгеновской порошковой дифракции, которая может содержать по меньшей мере одно 2-тета-положение, выбираемое из группы, состоящей из таких положений приблизительно на 10,1, 12,1, 13,3, 14,5, 15,0, 16,0, 16,6, 17,0, 17,4, 18,8, 19,2, 19,7, 21,1, 22,3, 23,9, 24,2, 24,8, 25,7, 26,7, 27,6, 28,6, 28,9, 29,3, 29,7, 30,0, 30,5, 30,8, 31,3, 33,3, 33,7, 34,3, 35,0, 35,5, 36,5, 36,7, 37,4 и 39,5 +/- 0,2. В других предпочтительных вариантах осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма VI имеет два или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции, определенных выше. В других вариантах осуществления, кристаллическая форма имеет три или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции, определенных выше.

В предпочтительном варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет характерную модель рентгеновской порошковой дифракции, которая может содержать по меньшей мере одно 2-тета-положение, выбираемое из группы, состоящей из таких положений приблизительно на 10,1, 14,5, 16,0, 21,1, 24,8 и 25,7 +/- 0,2. В еще одном предпочтительном варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-

она имеет характерную модель рентгеновской порошковой дифракции, выбираемую из группы, состоящей из (F1) 2-тета-положений приблизительно на 10,1, 14,5, 16,0, 21,1, 24,8 и 25,7 +/-0.2; (F2) 2-тета-положений приблизительно на 14,5, 16,0, 21,1, 24,8 и 25,7 +/- 0,2; (F3) 2-тета-положений приблизительно на 21,1, 24,8 и 25,7 +/- 0,2; и (F4) 2-тета-положение приблизительно на 10,1 +/- 0,2.

В одном варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет модель инфракрасного спектра, которая может содержать по меньшей мере одно положение спектральной линии, выбираемое из группы, состоящей из таких положений на 1607, 1555, 1468, 1400, 1361, 1316, 1280, 1218, 1165, 1102, 1014, 976, 938, 760 и 698 см⁻¹.

В других предпочтительных вариантах осуществления кристаллическая форма имеет два или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции, определенных в любом одном из раскрытых здесь вариантов осуществления. В других вариантах осуществления, кристаллическая форма имеет три или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции, определенных в любом одном из раскрытых здесь вариантов осуществления. В других вариантах осуществления, кристаллическая форма имеет четыре или больше пиков рентгеновской порошковой дифракции, определенных в любом одном из раскрытых здесь вариантов осуществления.

В другом варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она характеризуется по меньшей мере одним из следующих свойств: модель рентгеновской порошковой дифракции, в сущности подобная показанной на чертеже, выбираемом из группы, состоящей из Фиг. 1, Фиг. 4, Фиг. 7, Фиг. 10, Фиг. 13 и Фиг. 16; термограмма, полученная методом дифференциальной сканирующей калориметрии, в сущности подобная показанной на чертеже, выбираемом из группы, состоящей из Фиг. 3, Фиг. 6, Фиг. 9, Фиг. 12, Фиг. 15, Фиг. 18a, Фиг. 18b и Фиг. 18c; или инфракрасный спектр, в сущности подобный показанной на чертеже, выбираемом из группы, состоящей из Фиг. 17a, 17b, 17c и 17d.

В предпочтительном варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она характеризуется по меньшей мере одним из

следующих свойств: термограмму, полученную методом дифференциальной сканирующей калориметрии, имеющую большой эндотермический пик приблизительно при 102 °С и имеющий температуру начала приблизительно 87 °С; или инфракрасный спектр, имеющий характерные положения спектрального пика на 1607, 1555, 1468, 1400, 1361, 1316, 1280, 1218, 1165, 1102, 1014, 976, 938, 760 и 698 см⁻¹. В одном предпочтительном варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая форма характеризуется наличием инфракрасного спектра, имеющего по меньшей мере два из характерных положений инфракрасного спектрального пика на 1607, 1555, 1468, 1400, 1361, 1316, 1280, 1218, 1165, 1102, 1014, 976, 938, 760 и 698 см⁻¹. В еще одном предпочтительном варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма характеризуется наличием инфракрасного спектра, имеющего по меньшей мере три из характерных положений инфракрасного спектрального пика. В еще одном предпочтительном варианте осуществления в сущности чистая кристаллическая Форма характеризуется наличием инфракрасного спектра, имеющего по меньшей мере четыре из характерных положений инфракрасного спектрального пика.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение рассматривает в сущности чистую кристаллическую Форму VI, отличающуюся тем, что кристаллическая Форма VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет характерные 2-тета-положения рентгеновской порошковой дифракции приблизительно на 21,1, 24,8 и 25,7 +/- 0,2. В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение рассматривает в сущности чистую кристаллическую Форму VI, отличающуюся тем, что кристаллическая Форма VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет характерные 2-тета-положения рентгеновской порошковой дифракции приблизительно на 14,5, 16,0, 21,1, 24,8 и 25,7 +/- 0,2. В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение рассматривает в сущности чистую кристаллическую Форму VI, отличающуюся тем, что кристаллическая Форма VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет характерные 2-тета-положения рентгеновской порошковой дифракции приблизительно на 10,1, 14,5, 16,0, 21,1, 24,8 и 25,7 +/- 0,2. В еще одном предпочтительном варианте осуществления, настоящее изобретение рассматривает в сущности

чистую кристаллическую Форму VI, отличающуюся тем, что кристаллическая Форма VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет характерное 2-тета-положение рентгеновской порошковой дифракции приблизительно на 10,1+/- 0,2.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение рассматривает в сущности чистую кристаллическую Форму VI, отличающуюся тем, что кристаллическая Форма VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она характеризуется по меньшей мере одним из следующих свойств: моделью рентгеновской порошковой дифракции, в сущности подобной показанной на Фиг. 16; термограммой, полученной методом дифференциальной сканирующей калориметрии, в сущности подобной показанной на Фиг. 18a, Фиг. 18b или Фиг. 18c; или инфракрасным спектром, в сущности подобным показанному на Фиг. 17a, 17b или 17c.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение рассматривает в сущности чистую кристаллическую Форму VI, отличающуюся тем, что кристаллическая Форма VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она характеризуется термограммой, полученной методом дифференциальной сканирующей калориметрии, имеющей большой эндотермический пик при температуре приблизительно 102 °C -- 108 °C из-за плавления. В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение рассматривает в сущности чистую кристаллическую Форму VI, отличающуюся тем, что кристаллическая Форма VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она характеризуется термограммой, полученной методом дифференциальной сканирующей калориметрии, имеющей большой эндотермический пик при температуре приблизительно 102 °C из-за плавления, и отличающейся тем, что температура начала составляет приблизительно 87 °C.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение рассматривает в сущности чистую кристаллическую Форму VI, отличающуюся тем, что кристаллическая Форма VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она имеет характерные положения инфракрасных спектральных пиков преобразования Фурье на 1607, 1555, 1468,

1400, 1361, 1316, 1280, 1218, 1165, 1102, 1014, 976, 938, 760 и 698 см⁻¹.

Кроме того, настоящее изобретение рассматривает в сущности чистые кристаллические формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, практически не содержащие продуктов распада (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. В этом отношении, настоящее изобретение кроме того рассматривает в сущности чистую кристаллическую Форму I, II, III, IV, V или VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, имеющую чистоту не меньше 97 % по отношению к другим формам этого соединения или любым продуктам распада.

Физические характеристики

Шесть кристаллических форм (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, обозначенные как Формы I, II, III, IV, V и VI, могут легко различаться путем исследования их соответствующих характерных моделей рентгеновской порошковой дифракции (смотрите Фиг. 1, 4, 7, 10, 13 и 16, соответственно), характерными ИК-спектрами (смотрите Фиг. 2, 5, 8, 11, 14 и 17а-с, соответственно) или термограммами, полученными методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) (смотрите Фиг. 3, 6, 9, 12, 15 и 18а-с, соответственно). Форма VI также может характеризоваться ее физической структурой и ориентацией атомных связей (смотрите Фиг. 19) и схемами упаковки Формы VI по кристаллографическим осям а, b и c (смотрите Фиг. 20, 21, 22, и 23).

Форма I

Кристаллическая Форма I (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она была частично идентифицирована по ее характерной рентгеновской дифрактограмме. Рентгеновскую дифрактограмму для Форма I получили на рентгеновском дифрактометре D5000 Siemens с графитным вторичным монохроматором и сцинтилляционным детектором. Использовали медный анод (длина волны Cu-K α : λ = 1,41838 Å, напряжение = 50 кВ, ток = 20 мА), и окружающую температуру поддерживали на 21 °C.

Наблюдали рентгеновскую дифрактограмму, характерную для Формы I, кото-

рая представлена на Фиг. 1. Характерные 2-тета-положения и соответствующие интенсивности, наблюдавшиеся для этой конкретной модели, суммированы ниже в Таблице 1.

Таблица 1. Характерные 2-тета-положения и интенсивности РПД для Формы I

Характерные 2-тета-положения РПД (+/- 0,2)	Характерные РПД интенсивности (подсчет)
4,11	115
8,22	128
9,39	66
11,29	161
12,41	102
13,21	95
13,62	160
14,43	206
14,93	231
15,7	104
16,74	215
17,3	134
17,57	178
18,79	296
20,88	151
21,88	125
22,62	98
23,64	119
23,82	177
25,2	234
26,77	206
27,21	245
28,57	116

29,16	113
29,97	110
30,75	81
31,35	93
45,28	56
48,87	42
55,02	36

Наиболее релевантные 2-тета-положения и соответствующие интенсивности, наблюдавшиеся на этой конкретной рентгеновской дифрактограмме для Формы I, суммированы ниже в Таблице 2.

Таблица 2. Наиболее релевантные 2-тета-положения и интенсивности РПД для Формы I

Характерные 2-тета-положения РПД (+/- 0,2)	Характерные РПД интенсивности (подсчет)
4,11	115
8,22	128
9,39	66
11,29	161
12,41	102
13,62	160
16,74	215
17,57	178
18,79	296
23,82	177
25,2	234

Набор РПД пиков, которые уникально характеризуют Форму I, имеет 2-тета-положения приблизительно на 4,11, 8,22, 9,39, 11,29, 12,41, 13,62, 16,74, 17,57, 18,79, 23,82 и 25,2 +/-0,2.

Полный инфракрасный (ИК) спектр кристаллической Формы I показан на Фиг. 2 и характеризуется, как суммировано ниже в Таблице 3. Все проведенные и обсуждаемые здесь анализы ИК-спектра получены с помощью спектрофотометра Bomem BM-100, если не указано иное.

Таблица 3. Инфракрасный спектр Формы I

Частота (см ⁻¹) (+/- 0,1)
1673,3
1600,0
1557,5
1501,2

5

10

15

20

1462,7
1403,9
1319,4
1273,9
1254,6
1139,0
1101,8
1061,8
967,2
902,7
801,3
783,6
664,1
630,1

25

30

[111] Также, используя ДСК анализ, наблюдали, что Форма I имеет характерный эндотермический пик, представленный на Фиг. 3. Все полученные ДСК анализы выполняли на приборе Mettler-Toledo DSC-20, если не указано иное. Пробы (каждая приблизительно 1 мг) помещали в алюминиевые кюветы с небольшими отверстиями, точно взвешивали, нагревали до температуры 40 – 180 °C при скорости сканирования 10°/мин с продувкой азотом. Аппарат калибровали индием чистоты 99,9 %.

35

Форма II

40

45

Кристаллическая Форма II (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она была также частично идентифицирована по ее характерной рентгеновской дифрактограмме. Рентгеновскую дифрактограмму для Формы II получили на рентгеновском дифрактометре D5000 Siemens с графитным вторичным монохроматором и сцинтилляционным детектором. Использовали медный анод (длина волны Cu-K α : λ = 1,41838 Å, напряжение = 50 кВ, ток = 20 мА), и окружающую температуру поддерживали на 21 °C.

50

Наблюдали рентгеновскую дифрактограмму, характерную для Формы I, кото-

рая представлена на Фиг. 4. Характерные 2-тета-положения и соответствующие интенсивности, наблюдавшиеся для этой конкретной модели, суммированы ниже в Таблице 4.

Таблица 4. Характерные 2-тета положения и интенсивности РПД для Формы II

Характерные 2-тета-положения РПД (+/- 0,2)	Характерные РПД интенсивности (подсчет)
2,72	176
5,31	62
6,35	126
7,98	124
8,37	177
9,01	56
11,4	112
11,7	188
12,6	208
13,15	160
14,42	402
14,98	568
15,93	128
16,77	511
17,56	348
17,91	181
18,86	589
19,37	108
21,08	272
21,78	147
22,31	161
22,82	115
23,84	300
25,32	294

26	125
26,83	379
27,35	432
28,5	161
28,96	122
29,38	147
30,14	120
31,58	151
32,41	109
33,63	105
34,94	77
46,1	85

Наиболее релевантные 2-тета-положения и соответствующие интенсивности, наблюдавшиеся на этой конкретной рентгеновской дифрактограмме для Формы II, суммированы ниже в Таблице 5.

Таблица 5. Наиболее релевантные 2-тета-положения и интенсивности РПД для Формы II

Характерные 2-тета-положения РПД (+/- 0,2)	Характерные РПД интенсивности (подсчет)
6,35	126
7,98	124
8,37	177
11,4	112
11,7	188
12,6	208
13,15	160
14,42	402
14,98	568
16,77	511

17,56	348
18,86	589
21,08	272
23,84	300
25,32	294
26,83	379
27,35	432

Набор РПД пиков, которые уникально характеризуют Форму II, имеет 2-тета-положения приблизительно на 6,35, 7,98, 8,37, 11,4, 11,7, 12,6, 13,15, 14,42, 14,98, 16,77, 17,56, 18,86, 21,08, 23,84, 25,32, 26,83 и 27,35 +/- 0,2.

Полный инфракрасный (ИК) спектр кристаллической Формы II показан на Фиг. 5 и характеризуется, как суммировано ниже в Таблице 6.

Таблица 6. Инфракрасный спектр Формы II

Частота (см ⁻¹) (+/- 0,1)
1677,0
1600,0
1557,5
1498,8
1462,3
1318,2
1272,4
1253,0
1170,2
1137,7
1102,0
1060,7
967,0
932,6
902,0
857,2

801,3
785,1
693,5
664,9
630,7

Также, используя ДСК анализ, наблюдали, что Форма II имеет характерный эндотермический пик, представленный на Фиг. 6.

Форма III

Кристаллическая Форма III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она была частично идентифицирована по ее характерной рентгеновской дифрактограмме. Рентгеновскую дифрактограмму для Формы III получили при комнатной температуре с помощью дифрактометра Philips X'Pert, оснащенного гониометром 0/29, трубкой Cu, работавшей при 50 кВ и 40 мА (излучение Cu-K α , $\lambda = 1,5419$ Å), щелью расхождения = $1/4^\circ$, щелью Соллера = $0,04$ рад, антирассеивающей щелью - $1/4^\circ$, приемной щелью = $0,10$ мм и вторичным изогнутым графитовым монохроматором. Данные получали в диапазоне $2 - 35^\circ$ 2-тета с использованием метода шагового сканирования с величиной шага = $0,02^\circ$ и длительностью шага = 20 секунд.

Наблюдали рентгеновскую дифрактограмму, характерную для Формы III, которая представлена на Фиг. 7. Характерные 2-тета-положения и соответствующие интенсивности, наблюдавшиеся для этой конкретной модели, суммированы ниже в Таблице 7.

Таблица 7. Характерные 2-тета положения и интенсивности РПД для Формы III

Характерные 2-тета-положения РПД (+/- 0,2)	Характерные РПД интенсивности (подсчет)
4,08	51
5,73	34

	6,22	13
	7,77	36
5	8,15	60
	8,80	30
	11,25	61
	11,47	29
10	12,44	48
	13,09	17
	14,33	46
15	14,68	98
	14,89	60
	15,57	68
20	16,35	43
	16,68	58
	17,27	29
25	17,63	40
	18,66	100
	19,32	12
	20,85	71
30	22,12	25
	22,49	18
	23,58	29
35	24,63	20
	25,02	24
	26,65	48
40	27,12	77
	28,74	15
	29,11	17
45	29,81	23
	31,35	10
	33,48	8
50		

Наиболее релевантные 2-тета-положения и соответствующие интенсивности, наблюдавшиеся на этой конкретной рентгеновской дифрактограмме для Формы III, суммированы ниже в Таблице 8.

Таблица 8. Наиболее релевантные 2-тета-положения и интенсивности РПД для Формы III

Характерные 2-тета-положения РПД (+/- 0,2)	Характерные РПД интенсивности (подсчет)
4,08	51
5,73	34
6,22	13
7,77	36
8,15	60
8,80	30
11,25	61
11,47	29
12,44	48
13,09	17
15,57	68
17,63	40
18,66	100
20,85	71
26,65	48
27,12	77

Набор РПД пиков, которые уникально характеризуют Форму III, имеет 2-тета-положения приблизительно на 4,08, 5,73, 6,22, 7,77, 8,15, 8,80, 11,25, 11,47, 12,44, 13,09, 15,57, 17,63, 18,66, 20,85, 26,65 и 27,12 +/- 0,2.

Полный инфракрасный (ИК) спектр кристаллической Формы III показан на Фиг. 8 и характеризуется, как суммировано ниже в Таблице 9.

Таблица 9. Инфракрасный спектр Формы III

Частота (см ⁻¹) (+/- 0,1)
1677,0
1600,0
1557,5
1498,3
1462,6
1403,0
1318,4
1272,5
1254,1
1170,0
1138,7
1101,6
1060,2
1016,4
966,7
932,7
902,4
855,5
801,5
785,8
694,0
677,9
665,4
631,7
532,7
411,6

Также, используя ДСК анализ, наблюдали, что Форма III имеет начало харак-

терного эндотермического пика, наблюдавшееся приблизительно на $99^{\circ} \pm 5^{\circ}$, как показано на Фиг. 9.

Форма IV

Кристаллическая Форма IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она также была частично идентифицирована по ее характерной рентгеновской дифрактограмме. Рентгеновскую дифрактограмму для Формы IV получили при комнатной температуре с помощью дифрактометра Philips X'Pert, оснащенного гониометром 6/26, трубкой Cu, работающей при 50 кВ и 40 мА (излучение Cu-K α , $\lambda = 1,5419$ Å), щелью расхождения = $1/4^{\circ}$, щелями Соллера = 0,04 рад, антирассеивающей щелью - $1/4^{\circ}$, приемной щелью = 0,10 мм и вторичным изогнутым графитовым монохроматором. Данные получали в диапазоне 2 - 35° 2-тета с использованием метода шагового сканирования с величиной шага = $0,02^{\circ}$ и длительностью шага = 20 секунд.

Наблюдали рентгеновскую дифрактограмму, характерную для Формы IV, которая представлена на Фиг. 10. Характерные 2-тета-положения и соответствующие интенсивности, наблюдавшиеся для этой конкретной модели, суммированы ниже в Таблице 10.

Таблица 10. Характерные 2-тета положения и интенсивности РПД для Формы IV

Характерные 2-тета-положения РПД (+/- 0,2)	Характерные РПД интенсивности (подсчет)
3,74	14
4,15	39
7,5	8
8,33	64
9,61	30
11,16	60
11,61	7
12,49	34
13,29	84
13,64	96

5	14,41	51
	15,43	22
	15,74	22
	16,90	42
	17,71	12
10	18,25	20
	18,74	51
	19,30	21
	20,43	11
15	21,78	10
	23,20	15
	24,26	24
20	24,78	57
	25,11	100
	26,03	8
25	26,86	16
	27,25	15
	28,00	10
	29,05	7
30	30,07	8
	30,91	5
35	32,05	5

Наиболее релевантные 2-тета-положения и соответствующие интенсивности, наблюдавшиеся на этой конкретной рентгеновской дифрактограмме для Формы IV, суммированы ниже в Таблице 11.

Таблица 11. Наиболее релевантные 2-тета-положения и интенсивности РПД для Формы IV

45	Характерные 2-тета-положения РПД (+/- 0,2)	Характерные РПД интенсивности (подсчет)
	4,15	39

50

7,5	8
8,33	64
9,61	30
11,16	60
12,49	34
13,29	84
13,64	96
14,41	51
16,90	42
18,74	51
24,78	57
25,11	100

Набор РПД пиков, которые уникально характеризуют Форму IV, имеет 2-тетра-положения приблизительно на 4,15, 7,5, 8,33, 9,61, 11,16, 12,49, 13,29, 13,64, 14,41, 16,90, 18,74, 24,78 и 25,11 +/- 0,2.

Полный инфракрасный (ИК) спектр кристаллической Формы IV показан на Фиг. 11 и характеризуется, как суммировано ниже в Таблице 12.

Таблица 12. Инфракрасный спектр Формы IV

Частота (см ⁻¹) (+/- 0,1)
1671,0
1601,0
1557,5
1503,3
1462,7
1404,1
1319,8
1274,4
1254,9
1210,2
1139,1

1102,1
1062,2
967,4
933,5
902,8
845,0
801,4
782,9
693,8
677,7
663,6
630,2

Также, используя ДСК анализ, наблюдали, что Форма IV имеет начало характерного эндотермического пика, наблюдавшееся приблизительно на 121 °C +/- 5 °C, как показано на Фиг. 12.

Форма V

Кристаллическая Форма V (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она также была частично идентифицирована по ее характерной рентгеновской дифрактограмме. Рентгеновскую дифрактограмму для Формы V получили при комнатной температуре с помощью дифрактометра Philips X'Pert, оснащенного гониометром 6/26, трубкой Cu, работающей при 50 кВ и 40 мА (излучение Cu-K α , λ = 1,5419 Å), щелью расхождения = 1/4°, щелью Соллера = 0,04 рад, антирассеивающей щелью - 1/4°, приемной щелью = 0,10 мм и вторичным изогнутым графитовым монохроматором. Данные получали в диапазоне 2 - 35° 2-тета с использованием метода шагового сканирования с величиной шага = 0,02° и длительностью шага = 20 секунд.

Наблюдали рентгеновскую дифрактограмму, характерную для Формы V, которая представлена на Фиг. 13. Характерные 2-тета-положения и соответствующие интенсивности, наблюдавшиеся для этой конкретной модели, суммированы ниже в Таблице 13.

Таблица 13. Характерные 2-тета положения и интенсивности РПД для Формы V

	Характерные 2-тета-положения РПД (+/- 0,2)	Характерные РПД интенсивности (подсчет)
5	4,17	5
	5,83	12
	6,28	51
10	7,96	21
	8,35	23
	11,35	13
15	11,66	36
	12,57	59
	13,06	2
20	13,34	1
	14,11	3
	14,34	7
25	14,52	4
	14,89	12
	15,09	7
	15,95	5
30	16,74	14
	16,98	2
	17,21	3
35	17,49	12
	17,91	11
	18,82	25
40	18,9	27
	20,36	1
	21,1	37
45	21,47	4
	21,79	4
	22,27	4

50

5	22,88	4
	23,86	28
	25,3	100
	25,95	5
	26,2	3
10	26,74	7
	27,04	16
	27,44	25
	28,43	2
15	28,98	2
	29,41	6
	30,13	13
20	30,73	1
	30,98	1
	31,78	7
25	32,36	1
	33,61	2
	33,9	1
	34,35	1
30	34,62	2

Наиболее релевантные 2-тета-положения и соответствующие интенсивности, наблюдавшиеся на этой конкретной рентгеновской дифрактограмме для Формы V, суммированы ниже в Таблице 14.

Таблица 14. Наиболее релевантные 2-тета-положения и интенсивности РПД для Формы V

40	Характерные 2-тета-положения РПД (+/- 0,2)	Характерные РПД интенсивности (подсчет)
45	4,17	5
	5,83	12
	6,28	51

50

5	7,96	21
	8,35	23
	11,35	13
	11,66	36
	12,57	59
10	14,34	7
	14,89	12
	15,95	5
	16,74	14
15	17,49	12
	18,9	27
	21,1	37
20	23,86	28
	25,3	100
	27,04	16
25	27,44	25
	30,13	13

30 Набор РПД пиков, которые уникально характеризуют Форму V, имеет 2-тета-положения приблизительно на 4,17, 5,83, 6,28, 7,96, 8,35, 11,35, 11,66, 12,57, 14,34, 14,89, 15,95, 16,74, 17,49, 18,9, 21,1, 23,86, 25,3, 27,04, 27,44 и 30,13 \pm 0,2.

35 Полный инфракрасный (ИК) спектр кристаллической Формы V показан на Фиг. 14 и характеризуется, как суммировано ниже в Таблице 15.

Таблица 15. Инфракрасный спектр Формы V

40	Частота (см⁻¹) (+/- 0,1)
	1723,8
	1676,0
	1599,0
45	1557,5
	1499,4
	1462,2

50

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

1402,4
1318,0
1272,4
1253,7
1169,9
1138,0
1102,7
1061,4
967,2
932,8
902,0
857,4
801,2
785,9
693,9
677,2
631,8
533,4

Также, используя ДСК анализ, наблюдали, что Форма V имеет начало характерного эндотермического пика, наблюдавшееся приблизительно на 108 °C +/- 5 °C, как показано на Фиг. 15.

Форма VI

Кристаллическая Форма VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она также была частично идентифицирована по ее характерной рентгеновской дифрактограмме. Оптимальные методы РПД для анализа Формы VI могут обычно влечь за собой или вращение капилляра (Inel) с использованием метода t (1), показанного ниже, или вращение плоской пробы (Shimadzu) с использованием метода (2), показанного ниже. Фиг. 16 получена с использованием следующего метода (1).

(1) Рентгеновскую дифрактограмму для Формы VI получили с помощью дифрактометра Inel XRG-3000, оснащенного CPS-детектором (чувствительным к изогнутому положению) с 26 диапазоном 120° . Данные в реальном времени получали с использованием излучения Cu-K α . Напряжение и ток трубки были установлены на 40 кВ и 30 мА, соответственно. Щель монохроматора была установлена на 5 мм X 160 мкм. Модель отображали от 2,5 до 40° 2- θ . Пробы готовили для анализа путем упаковки их в тонкостенные стеклянные капилляры. Каждый капилляр устанавливали на головку гониометра, которую приводили в действие мотором для вращения капилляра при сборе данных. Пробы анализировали в течение 300 секунд. Калибровку прибора выполняли с использованием эталона кремния.

(2) Альтернативно, анализы методом рентгеновской порошковой дифракции (РПД) выполняли с помощью дифрактометра Shimadzu XRD-6000, используя излучение Cu-K α . Прибор был оснащен длиннофокусной рентгеновской трубкой. Напряжение и ток трубки установили на 40 кВ и 40 мА, соответственно. Щели схождения и рассеяния установили на 1° , и приемную щель установили на 0,15 мм. Дифрагированное излучение детектировали сцинтилляционным детектором NaI. Использовали непрерывное сканирование 0-20 на скорости $1^\circ/\text{мин}$ (шаг $0,4^\circ/0,02^\circ$) с 2,5 до 40° 2 θ . Пробу вращали с частотой 25 об/мин. Кремниевый эталон анализировали для проверки центровки прибора. Данные собирали и анализировали с использованием XRD-6100/7000 версии 5.0. Пробы готовили для анализа, помещая их в алюминиевый держатель с кремниевой ячейкой.

При использовании метода (1) наблюдали рентгеновскую дифрактограмму, характерную для Формы VI, которая представлена на Фиг. 16. Характерные 2-тета-положения и соответствующие интенсивности, наблюдавшиеся для этой конкретной модели, суммированы ниже в Таблице 16.

Таблица 16. Характерные 2-тета положения и интенсивности РПД для Формы VI

Характерные 2-тета-положения РПД (+/- 0,2)	Характерные РПД интенсивности (подсчет)
10,1	20
12,1	26
13,3	31

5	14,5	60
	15,0	13
	16,0	100
	16,6	32
	17,0	14
10	17,4	29
	18,8	12
	19,2	12
	19,7	15
15	21,1	63
	22,3	45
	23,9	12
20	24,2	12
	24,8	24
	25,7	39
25	26,7	23
	27,6	39
	28,6	35
	28,9	13
30	29,3	16
	29,7	10
	30,0	12
35	30,5	15
	30,8	13
	31,3	19
40	33,3	9
	33,7	8
	34,3	8
45	35,0	11
	35,5	8
	36,5	9
50		

36,7	8
37,4	10
39,5	8

Наиболее релевантные 2-тета-положения и соответствующие интенсивности, наблюдавшиеся на этой конкретной рентгеновской дифрактограмме для Формы VI, суммированы ниже в Таблице 17.

Таблица 17. Наиболее релевантные 2-тета-положения и интенсивности РПД для Формы VI

Характерные 2-тета-положения РПД (+/- 0,2)	Характерные РПД интенсивности (подсчет)
10,1	20
14,5	60
16,0	100
16,6	32
17,0	14
17,4	29
19,7	15
21,1	63
22,3	45
24,8	24
25,7	39
26,7	23
27,6	39
28,6	35
28,9	13
29,3	16
30,5	15
30,8	13
31,3	19

Первый набор РПД пиков, который уникально характеризует Форму VI, имеет 2-тета-положения приблизительно на 21,1, 24,8 и 25,7 +/- 0,2. Второй набор РПД пиков, который уникально характеризует Форму VI, имеет 2-тета-положения приблизительно на 14,5, 16,0, 21,1, 24,8 и 25,7 +/- 0,2. Третий набор РПД пиков, который уникальной характеризует Форму VI, имеет 2-тета-положения приблизительно на 10,1, 14,5, 16,0, 21,1, 24,8 и 25,7 +/- 0,2. Четвертый набор РПД пиков, который уникальной характеризует Форму VI, имеет 2-тета-положение приблизительно на 10,1 +/- 0,2.

Инфракрасные спектры получали на инфракрасном спектрофотометре Magna-IR 860® (Thermo Nicolet) с преобразованием Фурье (Фурье-ИК), оснащенном источником среднего/дальнего ИК-излучения, расщепителем пучка расширенного диапазона на бромиде калия (KBr) и детектором на дейтерированном триглицинсульфате (ДТГС). Для отбора проб использовали приспособление диффузного отражения (Collector™, Thermo Spectra-Tech). Каждый спектр представлял 256 сложенных сканирований при спектральной разрешающей способности 2 см⁻¹. Подготовка пробы заключалась в помещении пробы в чашку диаметром 13 мм и разравнивании материала с помощью матированного предметного стекла. набор фоновых данных получали с установленным регулировочным зеркалом. Логарифм спектра 1/R (R = отражательная способность) получали путем соотнесения этих двух наборов данных друг с другом. Калибровку длины волны выполняли с использованием полистирола.

Инфракрасный спектр кристаллической Формы VI показан на Фиг. 17а-с и характеризуется, как суммировано ниже в Таблице 18.

Таблица 18. Инфракрасный спектр Формы VI

Частота (см ⁻¹) (+/- 0,1)
1607
1555
1468
1400
1361
1316
1280
1218

1165
1102
1014
976
938
760
698

Также, используя ДСК анализ, наблюдали, что Форма VI имеет начало характерного эндотермического пика, наблюдавшееся при температуре в диапазоне приблизительно от 102 до 108 °C +/- 5 °C, как показано на Фиг. 18а-с.

Микроскопический анализ на нагревательном столике также выполняли на Форме VI следующим образом. Пробу Формы VI зажимали между покровными стеклами и помещали на нагревательный столик. Пробу нагревали с контролируемой скоростью и визуально наблюдали под микроскопом с перекрестно поляризованным светом. Регистрировали визуальные изменения пробы. Температура плавления Формы VI составила 100-103 °C, и при 154 °C дальнейших изменений не наблюдали.

Микроскопию с нагревательным столиком выполняли с нагревательным столиком Linkam (модель FTIR 600), установленном на микроскопе Leica DMLP. Пробы наблюдали в перекрестно поляризованном свете. Изображения получали с использованием цветной цифровой камеры SPOT Insight™ с программным обеспечением SPOT версии 4.5.9. Нагревательный столик калибровали, используя стандартные температуры плавления USP.

Определение структуры Формы VI

Данные по кристаллам и параметры сбора данных, использованные для определения структуры Формы VI, представлены в Таблице 19, вычисленные позиционные параметры и из оцененные стандартные отклонения в Таблице 20, вычисленные коэффициенты анизотропного температурного фактора в Таблице 21, вычисленные длины связей в Таблице 22, вычисленные углы связей в Таблице 23, вычисленные углы закручивания в Таблице 24 и вычисленные длины и углы водородных связей в Таблице 25.

Сбор данных

Бесцветную иглу $C_{20}H_{16}ClF_2N_5O_2 \cdot H_2O$ выделили из суспензии этанола-воды 1:1, и определяли структуру рентгеновской дифракцией монокристалла. Иглу, имеющую
 5 приблизительные размеры 0,45 x 0,13 x 0,13 мм поместили на стекловолокно в произвольной ориентации. Предварительное изучение и сбор данных выполняли с использованием излучения Mo K α radiation ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) на нониусе KappaCCD, оснащённом
 10 кристалл-монокроматором (графит) с падающим лучом.

Постоянные ячейки для сбора данных получили путем уточнения методом наименьших квадратов, используя установочные углы 6937 отражений в диапазоне $3 < \theta < 25^\circ$. Уточненная мозаичность из DENZO/SCALEPACK (З. Отвиновски и В. Майнор / Z. Otwinowski and W. Minor, Methods Enzymol., 276. 307, 1997, содержание которой включено в настоящий документ в полном объеме путем ссылки) составила $1,24^\circ$, показывающая плохое качество кристалла. Пространственная группа была определена с помощью
 15 программы XPREP (XPREP в SHELXTL версии 6.12, Bruker AXS Inc., Мэдисон, штат Висконсин, США, 2002, содержание программы, руководство для пользователя программы включены в настоящий документ в полном объеме путем ссылки). Из систематического присутствия $h00 \ h=2n$, $0k0 \ k=2n$, $00l \ l=2n$ и из последующего уточнения методом наименьших квадратов определили пространственную группу $P2_12_12_1$ (№ 19).

Данные собирали при температуре 150K. Данные собирали до максимума 2θ
 30 $50,1^\circ$.

Предварительная обработка данных

Всего было собрано 6937 отражений, из которых 3516 были уникальными. Фреймы интегрировали с помощью DENZO-SMN (Z. Otwinowski и W. Minor, Methods Enzymol., 276. 307, 1997).

К данным были применены поправки Лоренца и поляризации. Коэффициент линейного поглощения составил $2,3/\text{см}$ для излучения Mo K α . Была применена эмпирическая поправка на поглощение с использованием SCALEPACK (Z. Otwinowski и W. Minor, Methods Enzymol., 276, 307, 1997). Коэффициенты пропускания составили от
 40 $0,934$ до $0,970$. Интенсивности эквивалентных отражений были усреднены. Коэффициент согласования для усреднения составил $14,2\%$ на основе интенсивности.

Решение и уточнение структуры

Структуру решали прямыми методами с использованием SIR2004 (M. C Burla, R. Caliendo, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, and R. Spagna., J. Appl. Cryst, 38, 381, 2005, содержание которой включено в настоящий документ в полном объеме путем ссылки). Остальные атомы были расположены в последовательной разнице синтезов-Фурье. Атомы водорода были включены в уточнение, но ограничены атомом, с которым они связаны. Структуру уточняли по наименьшим квадратам полной матрицы путем минимизации функции:

$$\sum w \left(|F_o|^2 - |F_c|^2 \right)^2$$

Масса w определена как $1/[\sigma^2(F_o^2) + 1,9322P]$, где $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$.

Коэффициенты рассеяния были взяты из Международных таблиц по кристаллографии ("Международные таблицы по кристаллографии", Vol. C, Kluwer Academic Publishers, Утрехт, Нидерланды, 1992, Таблицы 4.2.6.8 и 6.1.1.4., содержание которых включено в настоящий документ в полном объеме путем ссылки). Из 3516 отражений, использованных в уточнениях, только 2654 отражения с $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$ использовались для вычисления R1. Конечный цикл уточнения включал 293 переменных параметра и конвергированные (наибольший сдвиг параметра составил $< 0,01$ его оцененного стандартного отклонения) с невзвешенными и взвешенными факторами согласования:

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0.069$$

$$R_w = \sqrt{(\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2)} = 0.102$$

Стандартное отклонение при наблюдении за единицей массы составило 1,09. Наивысший пик в конечной разнице Фурье имел высоту $0,26 \text{ е/А}^3$. Минимальный отрицательный пик имел высоту $-0,30 \text{ е/А}^3$. Коэффициент для определения абсолютной структуры (H. D. Flack, Acta Cryst, A39. 876, 1983, содержание которой включено в настоящий документ в полном объеме путем ссылки) уточнен до 0,02.

Уточнение выполняли на ПК с ОС LINUX с использованием программы SHELX-97 (G. M. Sheldrick, SHELXL97. Программа для уточнения структуры кристалла. Университет Геттингена, Германия, 1997, содержание программы и руководство для пользователя программы включены в настоящий документ в полном объеме путем ссылки). Кристаллографические чертежи подготовили с использованием программ ORTEP (C. K. Johnson, ORTEP II, Report ORNL-5138, Национальная лаборатория Оук-

Риджа, штат Теннесси, США, 1976, содержание отчеты, программы и руководства для пользователя программы включены в настоящий документ в полном объеме путем ссылки) и Mercury (Mercury 1.4.1, Кембриджский центр кристаллографической дифракции, Кембридж, 2005, содержание программы и руководства для пользователя программы включены в настоящий документ в полном объеме путем ссылки).

Параметры орторомбической ячейки и вычисленный объем были следующими:
 $a = 12,0968(15)\text{Å}$, $b = 12,6245(16)\text{Å}$, $c = 13,3520(19)\text{Å}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 2039,1(5)\text{Å}^3$.
 Для $Z = 4$ и массы по формуле = 449,85 г/моль, вычисленная плотность составила 1,47 г/см³. Качество полученной структуры было приемлемым, на что указывает значение R 6,9 %. Обычно значения R в диапазоне от 2 до 6 % приводят для наиболее надежно определенных структур (J. Glusker, K. Trueblood, Crystal Structure Analysis: A Primer, 2nd ed.; Oxford University press: New York, 1985; p.87, содержание всей книги включено в настоящий документ в полном объеме путем ссылки).

Чертежи структуры и схемы упаковки

ORTEP-чертеж Формы VI приведен на Фиг. 19. Асимметричная единица, показанная на Фиг. 19, содержит одну молекулу Формы VI и одну молекулу воды.

Схемы упаковки по кристаллографическим осям **a**, **b** и **c** показаны на Фиг. 20, Фиг. 21 и Фиг. 22, соответственно. Водородная связь между соседними Формой VI и молекулами воды создает трехмерную сеть. Молекулы воды находятся в каналах, идущих параллельно кристаллографической оси **a** (Фиг. 23). Схемы упаковки были подготовлены с использованием моделирующего программного обеспечения Mercury. Водородные связи показаны пунктирными линиями.

Таблица 19. Кристаллографические данные и параметры сбора данных для Формы VI

Формула	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_3$
Масса формулы	449,85
Пространственная группа	$P2_12_12_1$ (№ 19)
a , Å	12,0968(15)
b , Å	12,6245(16)
c , Å	13,3520(19)

	V, Å ³	2039,1(5)
	Z	4
	Вычисленная плотность, г/см ³	1,465
5	Размеры кристалла, мм	0,45 X 0,13 X 0,13
	Температура, К	150,
	Излучение (длина волны, Å)	Mo K (0,71073)
10	Монохроматор	графит
	Абсолютный линейный коэффициент, мм ⁻¹	0,234
	Примененный коэффициент поглощения	эмпирический ^a
15	Коэффициенты пропускания: мин/макс	0,93/0,97
	Дифрактометр	Нониус КарраCCD
	Диапазон <i>h, k, l</i>	-14 – 13, -13 – 15, -15 – 14
20	Диапазон 2 θ, градусов	6,10 – 50,06
	Мозаичность, градусов	1,24
	Использованные программы	SHELXTL
	<i>F</i> ₀₀₀	928,0
25	Взвешивание	
	$1/[\sigma^2(F_o^2)+1.9322P]$ где $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$	
	Собранные данные	6937
30	Уникальные данные	3516
	<i>R</i> _{внут}	0,142
	Данные, использованные при уточнении	3516
35	Отсечка при вычислении R-фактора	$F_o^2 > 2.0\sigma(F_o^2)$
	Данные с $I > 2.0\sigma(I)$	2654
	Количество переменных	293
40	Оцененный наибольший сдвиг в конечном цикле	0,00
	Степень согласия	1,090
	Определение абсолютной структуры	Параметр Флека ^b (0,0(1))

45 ^a Otwinowski Z. & Minor, W. Methods Enzymol. 1997, 276, 307.

^b Flack, H. D. Acta Cryst, Sect. A_ 1983, A39. 876.

Содержание каждого из вышеуказанных документов включено в настоящий документ

в полном объеме путем ссылки.

**Таблица 20. Позиционные параметры и их оцененное стандартное отклонение для
Формы VI**

Атом	x	y	z	U (Å ²)
Cl(6)	0.38011(12)	0.06405(10)	0.20395(11)	0.0426(4)
F(122)	0.1484(2)	-0.7003(2)	-0.0092(2)	0.0421(9)
F(124)	0.2838(3)	-1.04231(19)	-0.0623(2)	0.0380(9)
O(2)	0.1710(3)	-0.4220(2)	0.1181(2)	0.0254(9)
O(1W)	0.5178(3)	-0.6048(3)	-0.2666(2)	0.0177(9)
O(121)	0.4677(2)	-0.5746(2)	-0.0753(2)	0.0142(8)
N(1)	0.3503(3)	-0.4423(3)	0.0691(3)	0.0164(10)
N(9)	0.4826(3)	-0.3028(3)	0.0776(3)	0.0257(12)
N(14)	0.2910(3)	-0.4375(3)	-0.1488(2)	0.0154(10)
N(15)	0.2114(3)	-0.3697(3)	-0.1160(3)	0.0187(10)
N(17)	0.3499(3)	-0.2784(3)	-0.1897(3)	0.0247(12)

Таблица 20 (продолжение)

5	C(2)	0.2617(4)	-0.3816(4)	0.1032(3)	0.0183(14)
	C(3)	0.2891(4)	-0.2712(3)	0.1223(3)	0.0200(12)
	C(4)	0.2081(4)	-0.2000(4)	0.1565(3)	0.0297(15)
	C(5)	0.2348(4)	-0.0974(4)	0.1799(3)	0.0310(15)
	C(6)	0.3431(4)	-0.0648(4)	0.1691(3)	0.0267(14)
10	C(7)	0.4250(4)	-0.1310(4)	0.1345(3)	0.0267(15)
	C(8)	0.3984(4)	-0.2358(3)	0.1100(3)	0.0207(12)
	C(10)	0.4543(4)	-0.3990(4)	0.0599(3)	0.0240(15)
	C(11)	0.3343(4)	-0.5585(3)	0.0555(3)	0.0177(12)
15	C(12)	0.3568(3)	-0.5985(3)	-0.0518(3)	0.0137(10)
	C(13)	0.2799(3)	-0.5508(3)	-0.1335(3)	0.0147(12)
	C(16)	0.2501(4)	-0.2765(3)	-0.1432(3)	0.0207(14)
20	C(18)	0.3719(4)	-0.3820(3)	-0.1928(3)	0.0220(14)
	C(111)	0.4023(4)	-0.6178(4)	0.1350(3)	0.0287(15)
	C(121)	0.3371(3)	-0.7191(3)	-0.0559(3)	0.0147(10)
25	C(122)	0.2358(4)	-0.7645(4)	-0.0344(4)	0.0230(14)
	C(123)	0.2148(4)	-0.8713(4)	-0.0346(3)	0.0280(15)
	C(124)	0.3019(4)	-0.9365(4)	-0.0591(3)	0.0243(15)
	C(125)	0.4059(4)	-0.8976(4)	-0.0816(3)	0.0240(15)
30	C(126)	0.4207(4)	-0.7891(3)	-0.0799(3)	0.0167(12)
	H(121)	0.472(5)	-0.597(5)	-0.140(5)	0.09(2)*
	H(1W1)	0.450(6)	-0.606(5)	-0.305(5)	0.08(2)*
35	H(1W2)	0.554(6)	-0.671(6)	-0.281(5)	0.10(2)*

Атомы, отмеченные звездочкой были уточнены изотропно

$$U_{eq} = (1/3) \sum_i \sum_j U_{ij} \hat{a}_i \hat{a}_j \hat{a}_i \hat{a}_j$$

**Таблица 21. Коэффициенты анизотропного температурного фактора - U's для
Формы VI**

	Name	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(1,2)	U(1,3)	U(2,3)
5	Cl(6)	0.0667(10)	0.0160(6)	0.0452(8)	0.0063(7)	-0.0101(7)	-0.0137(6)
	F(122)	0.0162(15)	0.0290(17)	0.081(2)	0.0003(14)	0.0181(15)	0.0111(15)
	F(124)	0.065(2)	0.0081(14)	0.0408(17)	-0.0112(14)	-0.0032(16)	0.0013(12)
	O(2)	0.0259(19)	0.0216(18)	0.0286(19)	0.0062(16)	0.0115(15)	0.0013(15)
10	O(1W)	0.0132(17)	0.0184(18)	0.0216(19)	0.0062(15)	0.0012(14)	-0.0012(14)
	O(121)	0.0088(15)	0.0142(16)	0.0197(18)	-0.0045(14)	0.0019(13)	-0.0024(14)
	N(1)	0.0129(19)	0.0162(19)	0.020(2)	0.0030(19)	0.0018(16)	-0.0032(17)
	N(9)	0.022(2)	0.015(2)	0.040(3)	0.0064(19)	-0.0055(19)	-0.0124(18)
15	N(14)	0.0161(19)	0.0140(19)	0.016(2)	0.0026(19)	0.0006(16)	0.0007(17)
	N(15)	0.019(2)	0.016(2)	0.021(2)	0.0089(18)	-0.0013(17)	-0.0018(16)
	N(17)	0.022(2)	0.013(2)	0.039(3)	-0.0065(19)	-0.001(2)	0.0042(18)
	C(2)	0.013(3)	0.028(3)	0.014(2)	0.007(2)	0.0034(19)	-0.001(2)
20	C(3)	0.028(3)	0.017(2)	0.015(2)	0.008(2)	-0.005(2)	-0.0020(19)
	C(4)	0.038(3)	0.025(3)	0.026(3)	0.010(3)	0.012(2)	0.002(2)
	C(5)	0.047(3)	0.018(3)	0.028(3)	0.017(3)	0.009(3)	-0.001(2)
	C(6)	0.040(3)	0.016(2)	0.024(3)	0.008(3)	-0.004(2)	-0.009(2)
25	C(7)	0.033(3)	0.021(3)	0.026(3)	0.000(2)	-0.011(2)	-0.007(2)
	C(8)	0.026(3)	0.018(2)	0.018(2)	0.005(2)	-0.005(2)	-0.006(2)
	C(10)	0.020(3)	0.023(3)	0.029(3)	0.014(2)	-0.001(2)	-0.005(2)
	C(11)	0.020(2)	0.012(2)	0.021(3)	0.001(2)	0.002(2)	0.000(2)
30	C(12)	0.010(2)	0.012(2)	0.019(2)	0.0033(19)	0.0014(19)	0.0011(18)
	C(13)	0.016(2)	0.005(2)	0.023(3)	0.000(2)	0.001(2)	0.0005(19)
	C(16)	0.030(3)	0.005(2)	0.027(3)	0.003(2)	-0.005(2)	-0.001(2)
	C(18)	0.015(2)	0.024(3)	0.027(3)	-0.002(2)	0.002(2)	0.007(2)
	C(111)	0.042(3)	0.027(3)	0.017(3)	0.003(3)	0.002(2)	0.002(2)
35	C(121)	0.013(2)	0.015(2)	0.016(2)	-0.003(2)	-0.0034(19)	-0.0021(19)
	C(122)	0.011(2)	0.025(3)	0.033(3)	0.001(2)	0.006(2)	0.004(2)
	C(123)	0.027(3)	0.022(3)	0.035(3)	-0.017(3)	-0.002(2)	0.010(2)
	C(124)	0.038(3)	0.013(3)	0.022(3)	-0.006(3)	-0.009(2)	0.000(2)
40	C(125)	0.036(3)	0.018(3)	0.018(3)	0.008(2)	-0.003(2)	-0.003(2)
	C(126)	0.015(2)	0.021(3)	0.014(2)	0.004(2)	-0.0002(19)	-0.0050(19)

Форма анизотропного температурного фактора:

$$\exp[-2\pi h^2 a^{*2} U(1,1) + k^2 b^{*2} U(2,2) + l^2 c^{*2} U(3,3) + 2hka^* b^* U(1,2) + 2hla^* c^* U(1,3) + 2klb^* c^* U(2,3)]$$

где a^* , b^* и c^* являются взаимными постоянными решетки.

Таблица 22. Расстояния связи в ангстремах для Формы VI.

	Атом 1	Атом 2	Длина	Атом 1	Атом 2	Длина
5	Cl6	C6	1.750(5)	C6	C7	1.376(6)
	F122	C122	1.374(5)	C7	C8	1.400(6)
	F124	C124	1.354(5)	C7	H7	0.950
10	O2	C2	1.226(5)	C10	H10	0.950
	O1W	H1W1	0.96(7)	C11	C111	1.538(6)
	O1W	H1W2	0.96(7)	C11	C12	1.544(6)
15	O121	C12	1.410(5)	C11	H11	1.000
	O121	H121	0.91(6)	C12	C121	1.541(6)
	N1	C10	1.378(5)	C12	C13	1.554(6)
20	N1	C2	1.393(5)	C13	H13A	0.990
	N1	C11	1.490(5)	C13	H13B	0.990
	N9	C10	1.283(5)	C16	H16	0.950
25	N9	C8	1.393(5)	C18	H18	0.950
	N14	C18	1.340(5)	C111	H11A	0.980
	N14	N15	1.361(5)	C111	H11B	0.980
30	N14	C13	1.451(5)	C111	H11C	0.980
	N15	C16	1.317(5)	C121	C126	1.381(6)
	N17	C18	1.335(5)	C121	C122	1.383(6)
35	N17	C16	1.357(6)	C122	C123	1.371(6)
	C2	C3	1.456(6)	C123	C124	1.376(7)
	C3	C8	1.406(7)	C123	H123	0.950
40	C3	C4	1.406(6)	C124	C125	1.383(7)
	C4	C5	1.371(6)	C125	C126	1.382(6)
	C4	H4	0.950	C125	H125	0.950
45	C5	C6	1.381(7)	C126	H126	0.950
	C5	H5	0.950			

Числа в скобках – оцененные стандартные отклонения в наименее значащих цифрах.

Таблица 23. Углы связей в градусах для Формы VI.

	Атом 1	Атом 2	Атом 3	Угол		Атом 1	Атом 2	Атом 3	Угол
5	H1W1	O1W	H1W2	105(5)		O121	C12	C11	107.7(3)
	C12	O121	H121	102(4)		C121	C12	C11	109.2(3)
	C10	N1	C2	120.8(3)		O121	C12	C13	109.3(3)
10	C10	N1	C11	119.9(4)		C121	C12	C13	105.4(3)
	C2	N1	C11	118.8(3)		C11	C12	C13	114.7(3)
	C10	N9	C8	115.9(4)		N14	C13	C12	115.2(3)
	C18	N14	N15	109.2(3)		N14	C13	H13A	108.50
15	C18	N14	C13	130.2(4)		C12	C13	H13A	108.50
	N15	N14	C13	120.7(3)		N14	C13	H13B	108.50
	C16	N15	N14	102.8(3)		C12	C13	H13B	108.50
	C18	N17	C16	102.1(4)		H13A	C13	H13B	107.50
20	O2	C2	N1	120.8(4)		N15	C16	N17	115.2(4)
	O2	C2	C3	124.9(4)		N15	C16	H16	122.40
	N1	C2	C3	114.2(4)		N17	C16	H16	122.40
	C8	C3	C4	119.4(4)		N17	C18	N14	110.7(4)
25	C8	C3	C2	119.9(4)		N17	C18	H18	124.70
	C4	C3	C2	120.7(4)		N14	C18	H18	124.70
	C5	C4	C3	120.9(5)		C11	C111	H11A	109.50

30

35

40

45

50

Таблица 23 (продолжение)

Атом 1	Атом 2	Атом 3	Угол		Атом 1	Атом 2	Атом 3	Угол
C5	C4	H4	119.50		C11	C111	H11B	109.50
C3	C4	H4	119.50		H11A	C111	H11B	109.50
C4	C5	C6	118.8(5)		C11	C111	H11C	109.50
C4	C5	H5	120.60		H11A	C111	H11C	109.50
C6	C5	H5	120.60		H11B	C111	H11C	109.50
C7	C6	C5	122.5(4)		C126	C121	C122	115.6(4)
C7	C6	Cl6	118.0(4)		C126	C121	C12	121.8(4)
C5	C6	Cl6	119.4(4)		C122	C121	C12	122.6(4)
C6	C7	C8	119.1(4)		C123	C122	F122	116.0(4)
C6	C7	H7	120.40		C123	C122	C121	124.8(4)
C8	C7	H7	120.40		F122	C122	C121	119.2(4)
N9	C8	C7	118.6(4)		C122	C123	C124	116.6(4)
N9	C8	C3	122.1(4)		C122	C123	H123	121.70
C7	C8	C3	119.3(4)		C124	C123	H123	121.70
N9	C10	N1	127.1(4)		F124	C124	C123	118.3(4)
N9	C10	H10	116.40		F124	C124	C125	119.3(4)
N1	C10	H10	116.40		C123	C124	C125	122.4(4)
N1	C11	C111	109.0(3)		C126	C125	C124	117.8(4)
N1	C11	C12	114.4(3)		C126	C125	H125	121.10
C111	C11	C12	112.8(3)		C124	C125	H125	121.10
N1	C11	H11	106.70		C121	C126	C125	122.9(4)
C111	C11	H11	106.70		C121	C126	H126	118.50
C12	C11	H11	106.70		C125	C126	H126	118.50
O121	C12	C121	110.5(3)					

Числа в скобках – оцененные стандартные отклонения в наименее значащих цифрах.

Таблица 24. Углы закручивания в градусах для Формы VI.

	Атом 1	Атом 2	Атом 3	Атом 4	Угол
5	C(10)	N(1)	C(2)	O(2)	-174.81 (0.39)
	C(10)	N(1)	C(2)	C(3)	2.77 (0.57)
	C(11)	N(1)	C(2)	O(2)	-2.80 (0.60)
	C(11)	N(1)	C(2)	C(3)	174.78 (0.35)
10	C(2)	N(1)	C(10)	N(9)	-1.77 (0.69)
	C(11)	N(1)	C(10)	N(9)	-173.69 (0.42)
	C(2)	N(1)	C(11)	C(12)	121.76 (0.42)
	C(2)	N(1)	C(11)	C(111)	-110.99 (0.43)
15	C(10)	N(1)	C(11)	C(12)	-66.15 (0.51)
	C(10)	N(1)	C(11)	C(111)	61.10 (0.50)
	C(10)	N(9)	C(8)	C(3)	-0.18 (0.61)
	C(10)	N(9)	C(8)	C(7)	177.40 (0.39)
20	C(8)	N(9)	C(10)	N(1)	0.30 (0.66)
	C(13)	N(14)	N(15)	C(16)	-179.88 (0.34)
	C(18)	N(14)	N(15)	C(16)	0.23 (0.44)
	N(15)	N(14)	C(13)	C(12)	-106.76 (0.39)
25	C(18)	N(14)	C(13)	C(12)	73.10 (0.49)
	N(15)	N(14)	C(18)	N(17)	0.70 (0.46)
	C(13)	N(14)	C(18)	N(17)	-179.17 (0.36)
	N(14)	N(15)	C(16)	N(17)	-1.11 (0.49)
30	C(18)	N(17)	C(16)	N(15)	1.51 (0.51)
	C(16)	N(17)	C(18)	N(14)	-1.27 (0.46)
	O(2)	C(2)	C(3)	C(4)	-2.88 (0.65)
	O(2)	C(2)	C(3)	C(8)	174.82 (0.39)
35	N(1)	C(2)	C(3)	C(4)	179.65 (0.38)
	N(1)	C(2)	C(3)	C(8)	-2.64 (0.56)
	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	176.35 (0.39)
	C(8)	C(3)	C(4)	C(5)	-1.36 (0.61)
40	C(2)	C(3)	C(8)	N(9)	1.44 (0.61)
	C(2)	C(3)	C(8)	C(7)	-176.12 (0.38)
	C(4)	C(3)	C(8)	N(9)	179.18 (0.39)
	C(4)	C(3)	C(8)	C(7)	1.62 (0.59)
45	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	0.13 (0.63)

50

Таблица 24 (продолжение)

	Атом 1	Атом 2	Атом 3	Атом 4	Угол
5	C(4)	C(5)	C(6)	Cl(6)	-177.11 (0.32)
	C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	0.87 (0.64)
	Cl(6)	C(6)	C(7)	C(8)	177.41 (0.32)
	C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	-0.59 (0.64)
10	C(6)	C(7)	C(8)	N(9)	-178.31 (0.38)
	C(6)	C(7)	C(8)	C(3)	-0.67 (0.60)
	N(1)	C(11)	C(12)	O(121)	60.12 (0.44)
	N(1)	C(11)	C(12)	C(13)	-61.82 (0.47)
15	N(1)	C(11)	C(12)	C(121)	-179.83 (0.35)
	C(111)	C(11)	C(12)	O(121)	-65.16 (0.42)
	C(111)	C(11)	C(12)	C(13)	172.90 (0.34)
	C(111)	C(11)	C(12)	C(121)	54.88 (0.44)
20	O(121)	C(12)	C(13)	N(14)	-56.58 (0.41)
	C(11)	C(12)	C(13)	N(14)	64.51 (0.43)
	C(121)	C(12)	C(13)	N(14)	-175.33 (0.31)
	O(121)	C(12)	C(121)	C(122)	178.91 (0.39)
25	O(121)	C(12)	C(121)	C(126)	-0.02 (0.76)
	C(11)	C(12)	C(121)	C(122)	60.61 (0.52)
	C(11)	C(12)	C(121)	C(126)	-118.32 (0.42)
	C(13)	C(12)	C(121)	C(122)	-63.16 (0.50)
30	C(13)	C(12)	C(121)	C(126)	117.91 (0.40)
	C(12)	C(121)	C(122)	F(122)	0.62 (0.68)
	C(12)	C(121)	C(122)	C(123)	-178.33 (0.43)
	C(126)	C(121)	C(122)	F(122)	179.61 (0.39)
	C(126)	C(121)	C(122)	C(123)	0.66 (0.71)
35	C(12)	C(121)	C(126)	C(125)	178.31 (0.38)
	C(122)	C(121)	C(126)	C(125)	-0.69 (0.63)
	F(122)	C(122)	C(123)	C(124)	-179.60 (0.38)
	C(121)	C(122)	C(123)	C(124)	-0.62 (0.72)
40	C(122)	C(123)	C(124)	F(124)	-178.55 (0.39)
	C(122)	C(123)	C(124)	C(125)	0.59 (0.63)
	F(124)	C(124)	C(125)	C(126)	178.50 (0.36)
	C(123)	C(124)	C(125)	C(126)	-0.64 (0.61)
45	C(124)	C(125)	C(126)	C(121)	0.70 (0.62)

50

Таблица 25. Длины и углы водородных связей для Формы VI

<u>D</u>	<u>H</u>	<u>A</u>	<u>D-H</u>	<u>A-H</u>	<u>D-A</u>	<u>D-H-A</u>
O(121)	H(121)	O(1W)	0.91(7)	1.78(7)	2.653(5)	159(6)
O(1W)	H(1W1)	O(2)	0.97(7)	1.82(7)	2.775(6)	168(6)
O(1W)	H(1W2)	N(17)	0.96(7)	1.83(7)	2.776(7)	167(7)

Фармацевтические композиции

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобре-
 тение относится к фармацевтическим композициям, содержащим противомикробное или
 противогрибковое эффективное количество любого из чистых кристаллических поли-
 морфов I, II, III, IV, V или VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-
 метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она или фармацевтически
 приемлемую соль или ее производное и фармацевтически приемлемый носитель. В
 этом отношении особенно предпочтительны кристаллическая Форма III, Форма IV или
 Форма VI. Форма VI является наиболее предпочтительной в этом отношении. Настоя-
 щее изобретение также рассматривает композиции, содержащие одну или несколько
 описываемых здесь кристаллических форм. В особенно предпочтительном варианте
 осуществления эти фармацевтические композиции содержат любую одну из чистых
 кристаллических Форм I, II, III, IV, V или VI, имеющих чистоту по меньшей мере 85
 мас.% или не больше 15 мас.% других форм соединения и любых остаточных раство-
 рителей. В более предпочтительном варианте осуществления эти фармацевтические
 композиции содержат любую одну из чистых кристаллических Форм I, II, III, IV, V или
 VI, имеющих чистоту по меньшей мере 90 мас.%, причем наиболее предпочтительной
 является чистота по меньшей мере 95 мас.%. В еще одном предпочтительном варианте
 осуществления эти фармацевтические композиции содержат любую одну из чистых
 кристаллических Форм I, II, III, IV, V или VI, имеющих чистоту в диапазоне от 85
 мас.% до 99,99 мас.. Более предпочтительно, композиции содержат кристаллическую
 форму, имеющую чистоту в диапазоне приблизительно от 90 мас.% до 99,99 мас.%.
 Кроме того, более предпочтительно, кристаллическая форма имеет чистоту в диапазо-
 не приблизительно от 93 мас.% до 99,99 мас.%. Еще более предпочтительно, компози-
 ции содержат кристаллическую форму, имеющую чистоту в диапазоне приблизительно

от 95 мас.% до 99,99 мас.%. Еще даже более предпочтительно, композиции содержат кристаллическую форму, имеющую чистоту в диапазоне приблизительно от 97 мас.% до 99,99 мас.%. Из этих вариантов осуществления композиции, содержащие Форму VI, особенно предпочтительны.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель", используемая в этом отношении, относится к любому неактивному ингредиенту, присутствующему в одной из описываемых здесь композиций в количестве, эффективном для повышения стабильности, эффективности и т.д. упомянутой композиции. Неограничительные примеры таких фармацевтически приемлемых носителей включают разбавители, формообразующие агенты, суспендирующие агенты, смазывающие агенты, вспомогательные средства, среды, системы доставки, эмульгаторы, дезинтеграторы, абсорбенты, адсорбенты, консерванты, поверхностно-активные вещества, красители, вкусовые вещества, смягчающие вещества, буферы, модификаторы pH, загустители, умягчители воды, увлажнители, ароматизаторы, стабилизаторы, кондиционеры, хелирующие агенты, подсластители, пропелленты, противослеживающие агенты, агенты, повышающие вязкость, солюбилизаторы, пластификаторы, вещества, усиливающие проникновение, вещества, улучшающие скольжение, пленкообразующие агенты, наполнители, покрытия, связующие, антиоксиданты, усилители жесткости, смачиватели или любую смесь этих компонентов.

Подходящие носители также могут содержать один или несколько совместимых твердых или жидких наполнителей, разбавителей или материалов для заключения в капсулу, которые подходят для назначения человеку или животным.

Биосовместимыми носителями являются те компоненты, которые не вызывают любого взаимодействия, которое значительно снижает эффективность фармацевтической композиции в обычной среде пользователя. Возможные фармацевтические получатели должны иметь достаточно низкую токсичность для того, чтобы их можно было назначать субъекту лечения.

Некоторыми неограничительными примерами веществ, которые могут служить в качестве носителя, являются сахар, крахмал, целлюлоза и ее производные, порошковый трагакант, солод, желатин, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, сульфат кальция, растительные масла, полиолы, альгиновая кислота, апирогенная вода, изотонический раствор, фосфатные буферные растворы, какао-масло (основа суппозитория),

эмульгатор, а также другие нетоксичные фармацевтически совместимые вещества, используемые в других фармацевтических рецептурах. Могут также присутствовать смазочные вещества, такие как лаурилсульфат натрия, а также красители, вкусовые вещества, формообразующие вещества, таблетующие агенты, стабилизаторы, антиоксиданты и консерванты.

Любой нетоксичный, инертный и эффективный носитель можно использовать для подготовки композиций, рассматриваемых в настоящем документе. В этом отношении, подходящие фармацевтически приемлемые получатели, формообразующие вещества и разбавители хорошо известны специалистам в данной области, например те, которые описаны в "The Merck Index". 13-е издание, Budavari et al., Eds., Merck & Co., Inc., Равей, штат Нью-Джерси (2001); Международном справочнике и руководстве по косметическим ингредиентам CTFA (Ассоциация косметических, туалетных и ароматических веществ). 10-е издание (2004); и Справочнике по неактивным ингредиентам Центра по оценке лекарств и исследованиям (CDER) Управления по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами (FDA) США, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>, содержание которых включено в настоящий документ в полном объеме путем ссылки. Примеры предпочтительных фармацевтически приемлемых формообразующих веществ, носителей и разбавителей, подходящих для использования в композициях согласно настоящему изобретению, включают дистиллированную воду, физиологический раствор, раствор Рингера, раствор декстрозы, раствор Хэнка и DMSO.

Эти дополнительные неактивные компоненты, а также эффективные композиции и процедуры назначения хорошо известны из уровня техники и описаны в стандартных учебниках, таких как Goodman and Gillman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics. 8th Ed., Gilman et al. Eds. Pergamon Press (1990) и Remington's Pharmaceutical Sciences. 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1990), которые оба включены в настоящий документ в полном объеме путем ссылки.

Носитель может содержать, в общем, приблизительно от 0,1 мас.% до 99,99999 мас.% фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе.

Предпочтительными композициями могут быть в форме пероральных или топических композиций. Пероральные композиции, рассматриваемые в настоящем документе, могут иметь форму таблеток, капсул, мягких гелей, твердых гелей, растворов,

суспензий, порошков, диспергируемых гранул, облаток, их сочетаний или любой другой пероральной фармацевтической дозировки, которые все общеизвестны в данной области.

5 Твердым носителем могут служить одно или несколько веществ, которые также могут действовать как разбавители, вкусовые агенты, солюбилизаторы, смазывающие вещества, суспендирующие агенты, связующие или агенты разложения таблеток; он
10 также может быть материалом для заключения в капсулу. В порошке носитель может быть мелко разделенным твердым веществом, которое находится в смеси с активным соединением. В таблетке активное соединение может быть смешано с носителем, имеющим необходимые связующие свойства, в подходящих пропорциях и уплотнено
15 до желательного размера и формы. Неограничительными примерами подходящих твердых носителей являются карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактоза, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, другие производные целлюлозы, воск с низкой температурой плавления, какао-масло и т.п.

25 Подобным же образом, рассматриваемые здесь топические композиции могут иметь форму геля, крема, лосьона, суспензии, эмульсии, аэрозоля, мази, пены, мусса, шампуня, лака для ногтей, продукта для ногтей, вагинального продукта, их сочетаний
30 или любой другой топической фармацевтической формы, общеизвестной в данной области. Другие фармацевтические и косметические композиции, известные специалистам в данной области, включая жидкости и бальзамы, дополнительно рассматриваются как подпадающие под объем настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение рассматривает нанесение любой из этих композиций с помощью аппликатора. Неограничительными примерами подходящих аппликаторов в этом отношении являются компресс, тампон и их сочетания. Дополнительно к этому, настоящее изобретение
40 кроме того предусматривает, что любая из этих топических композиций может быть представлена в упаковке, содержащей меньше 5 г топической композиции для одноразового применения.

45 Эмульсии, такие как системы "масло в воде" или "вода в масле", а также основа (носитель) для топической композиции выбираются так, чтобы обеспечить эффективность активного ингредиента и/или избежать аллергических реакций и раздражения

(например, контактного дерматита), вызываемых ингредиентами основы или активным ингредиентом.

В тяжелых случаях может использоваться окклюзивная терапия. Покрытие обрабатываемой области непористым окклюзивным покрытием может повысить абсорбцию и эффективность описываемых здесь соединений и композиций. Обычно полиэтиленовую пленку (бытовой пластик) накладывают на ночь на крем или мазь, поскольку крем или мазь обычно вызывают меньшее раздражение чем лосьон при окклюзивной терапии. Можно пропитать лекарством пластиковые ленты, которые особенно удобны для лечения изолированных или невосприимчивых пораженных участков; дети и (менее часто) взрослые могут испытывать угнетение гипофиза и надпочечников после длительной окклюзивной терапии на больших областях.

Подходящими гелеобразующими агентами, которые могут применяться в настоящих композициях, являются без ограничения водные гелеобразующие агенты, такие как нейтральные, анионные и катионные полимеры и их смеси. Примерами полимеров, которые могут использоваться в быстрорастворимых композициях, являются карбоксивинилполимеры, такие как карбоксиполиметилен. Предпочтительным гелеобразующим агентом является полимер под маркой Carbopol®, такой который предлагает компания Noveon Inc., Кливленд, штат Огайо. Полимеры Carbopol® являются высокомолекулярными, сшитыми акриловыми полимерами на основе кислот. Гомополимеры Carbopol® являются полимерами акриловой кислоты, сшитой с аллилсахарозой или аллилпентаэритролом. Соплимеры Carbopol® являются полимерами акриловой кислоты, модифицированной алкилакрилатами с длинной цепью (C10-C30) и сшитой с аллилпентаэритролом.

Другими подходящими гелеобразующими агентами являются целлюлозные полимеры, такие как гуммиарабик, трагакантовая камедь, камедь рожкового дерева, гуаровая смола, ксантановая смола, целлюлозная смола, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза.

Способы лечения

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики микробных или грибковых инфекций

или нарушений у млекопитающего, содержащему назначение нуждающемуся в этом млекопитающему эффективного количества любой из кристаллических форм I, II, III, IV, V или VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2- гидроксид-1-метил-3-(1H-1,2,4-
5 триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она или фармацевтически приемлемой соли или ее производного. В особенно предпочтительном варианте осуществления эти способы содержат использование любой одной из чистых кристаллических Форм I, II, III, IV, V
10 или VI, имеющей чистоту по меньшей мере 85 мас.% или имеющей не больше 15 мас.% других форм соединения и любых остаточных растворителей, причем наиболее предпочтительна чистота по меньшей мере 90 мас.%. В особенно предпочтительном
15 варианте осуществления, кристаллические Формы I, II, III, IV, V, или VI могут использоваться в способе лечения и/или предотвращения болезни Чагаса у млекопитающего, содержащем назначение нуждающемуся в этом млекопитающему эффективного количества в сущности чистой кристаллической Формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-
20 дифторфенил)-2-гидроксид-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она или фармацевтически приемлемой соли или производного. Особо предпочтительны в любом из этих способов кристаллические Форма III, Форма IV или Форма VI. В
25 этом отношении наиболее предпочтительна Форма VI. Настоящее изобретение также предусматривает использование одной или нескольких кристаллических форм в сочетании для описываемых здесь способов лечения.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящие способы
30 лечения приводят к улучшению состояния пациента, снижению симптомов, улучшению внешнего вида пациента или сочетаниям этих факторов. В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящие способы лечения включают в себя
35 использование любых кристаллических Форм I, II, III, IV, V или VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидроксид-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она или фармацевтически приемлемой соли или производного для изготовления
40 медикамента для лечения и/или профилактики микробных или грибковых инфекций или нарушений или лечения и/или профилактики болезни Чагаса у нуждающегося в этом млекопитающего.

В предпочтительных вариантах осуществления назначение настоящей композиции способно уменьшать количество микробов, предпочтительно патогенных микробов в или на млекопитающем, которому они назначены. Микробы, на которых они
50

могут воздействовать, выбираются из группы, состоящей из грибов, плесеней и их сочетаний. Настоящие композиции кроме того способны излечивать инфекции, вызываемые паразитами *Trypanosoma cruzi*.

Предпочтительно, неограничительными примерами таких грибов являются выбираемые из группы, состоящей из *P. ovale*, *P. oviculare*, *M. furfur*, *C. neoformans*, *S. proliferans*, *S. shenkii*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Candida sp.*, *Trichophyton sp.* и их сочетаний.

Предпочтительно, неограничительными примерами таких *Candida sp.* являются выбираемые из группы, состоящей из *C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и их сочетаний.

Предпочтительно, неограничительными примерами таких *Trichophyton sp.* являются выбираемые из группы, состоящей из *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *T. violaceum* и их сочетаний.

Предпочтительно, неограничительными примерами таких плесеней являются *Aspergillus sp.*

Предпочтительно, неограничительными примерами таких *Aspergillus sp.* являются выбираемые из группы, состоящей из *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. niger* и их сочетаний.

Также настоящие способы можно использовать для лечения нескольких специфических поражений кожи. Примерами таких поражений кожи являются себорейный дерматит, инфекции *Pityrosporum*, *tinea versicolor*, *tinea pedis*, *tinea cruris*, *tinea corporis*, *cutaneous candidiasis*, *onychomycosis* и их сочетания. Также в объем настоящего изобретения входят другие поражения кожи, известные средним специалистам в данной области, которые эффективно лечатся противомикробной или противогрибковой композицией.

Кроме того, настоящие способы обеспечивают противогрибковую активность против штаммов *Pityrosporum*, *nfrb[rfr Pityrosporum ovale* и *Pityriasis versicolor*.

В этом отношении настоящие композиции особенно эффективны для лечения специфических дерматофитов *Tinea* и/или *Candida fungi*.

Комбинированная терапия

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящие предпоч-

5 тительные композиции могут использоваться в сочетании с дополнительной фармацев-
тической формой для усиления их эффективности при лечении микробной или грибо-
вой инфекции или нарушения. В этом отношении, настоящие предпочтительные ком-
10 позиции могут назначаться как часть режима, дополнительно содержащего другую
фармацевтическую форму или лекарственную форму, известную в данной области как
эффективно излечивающую микробную и/или грибковую инфекцию. Подобным обра-
15 зом, фармацевтически активный ингредиент, отличный от указанных здесь, может
быть добавлен к настоящим предпочтительным композициям для усиления их эффек-
тивности при лечении микробных и/или грибковых инфекций или нарушений. Соот-
20 ветственно, этот дополнительный фармацевтически активный ингредиент или допол-
нительная фармацевтическая лекарственная форма может назначаться пациенту прямо
или косвенно и одновременно или в последовательности с описываемыми здесь пред-
почтительными композициями.

25 В этом отношении, противомикробные агенты, отличные от (1 R,2R)-7-хлоро-3-
[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-
4(3H)-она, обсуждавшегося выше, дополнительно рассматриваются для обсуждаемой
здесь комбинированной терапии. Они включают в себя противомикробные агенты,
30 выбираемые из группы, состоящей из имидазолов, аллиламинов, триазолов, ингибито-
ров синтеза глюконов, ингибиторов синтеза хитина, полиенов, гризеофулвинов, произ-
водных морфолина, триазинов, пиримидинов, любого другого противомикробного азо-
ла, их фармацевтически приемлемых солей или производных и их смесей. В рамках
настоящего изобретения также предусматриваются другие противомикробные агенты,
35 известные в данной области как эффективные при назначении пациенту.

40 В предпочтительном варианте осуществления эти другие противомикробные
агенты выбираются из группы, состоящей из аморолфина, амфотерицина В, бацитра-
цина, бензалконийхлорида, бензетонийхлорида, бифоназола, бутенафина, бутконазо-
45 ла, хлороксина, цилофунгина, хлордантоина, хлортетрациклина, циклопирокса, клин-
дамицина, клиохинола, клотрамазола, эконазола, элубиола, ферифунгина, фезатиона,
флуконазола, флуцитозина, фунгимицина, гентамицина, гризеофулфина, галопрогина,
гексилрезорцинола, итраконазола, кетоконазола, метилбензеторийхлорида, миконазо-
50 ла, мупироцина, нафтифина, никкомицина Z, нистатина, I-офлоксацина, оксиконазола,
окситетрациклина, фенола, полимиксина В, пиридо[3,4-e]-1,2,4-триазина, пирролнит-

рина, соединений четвертичного аммония, салициловой кислоты, саперконазола, сул-
коназола, масла чайного дерева, тербинафина, терконазола, тетрациклинов, тиабенда-
зола, тиклатона, тиоконазола, толнафтата, триацетина, триклокарбона, триклозана, ун-
5 дециленовой кислоты, вориконазола, пиритиона цинка и натрия, фармацевтически
приемлемой соли или производного и их смеси. Здесь рассматриваются сочетания лю-
бых из вышеуказанных противомикробных агентов или их фармацевтически приемле-
10 мых солей или производных.

В одном варианте осуществления в этом отношении, настоящие предпочти-
тельные композиции и дополнительная фармацевтическая лекарственная форма могут
15 назначаться пациенту одновременно. В альтернативном варианте осуществления одна
из настоящих предпочтительных композиций и дополнительная фармацевтическая ле-
карственная форма могут назначаться утром, а другая может назначаться вечером.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления описываемые соеди-
нения могут назначаться нуждающемуся в этом пациенту в многочисленных фарма-
20 цевтических лекарственных формах. Такая комбинированная терапия может макси-
мально повысить эффективность настоящей композиции при лечении микробной или
грибковой инфекции или нарушения. В одном предпочтительном варианте осуществ-
25 ления в этом отношении, и пероральная и топическая композиция, каждая из которых
содержит Форму VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-
(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, может назначаться одновременно
30 или последовательно пациенту, страдающему микробной и/или грибковой инфекцией
или нарушением. В альтернативном варианте осуществления пероральная и топиче-
ская композиции могут содержать различные аморфные и/или кристаллические формы
35 соединения (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-
триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

Способы производства

Каждая из кристаллических Форм I, II, III, IV, V и VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-
дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-
45 она может быть изготовлена отдельным способом для получения отдельной кристал-
лической формы.

Например, настоящее изобретение относится к способу изготовления кристал-

лической Формы I или II (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащему:

5 кристаллизацию кристаллической Формы I или II (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она из аморфной формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она с использованием надкритических условий кристаллизации CO₂.

Настоящее изобретение также относится к способу изготовления кристаллической Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащему повторную кристаллизацию (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она из раствора или суспензии (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она в органическом растворителе, в частности в органическом растворителе, выбираемом из группы, состоящей из этанола, этилацетата, дихлорметана и сочетания этанола и этилацетата. В наиболее предпочтительном варианте осуществления органическим растворителем является этанол. В еще одном предпочтительном варианте осуществления (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он образует раствор в органическом растворителе.

Кроме того, раствор или суспензия предпочтительно образуется при температуре не меньше 40 °С. Затем раствор или суспензия могут быть по выбору охлаждены до температуры приблизительно 10 °С – 20 °С. Соответственно, настоящее изобретение относится к кристаллической форме (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащей продукт реакции (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она и органического растворителя, в частности органического растворителя, выбираемого из группы, состоящей из этанола, этилацетата, дихлорметана и сочетания этанола и этилацетата, причем наиболее предпочтительным является этанол. Специалист в данной области поймет, что комбинации из двух и больше органических растворителей с водой или без также могут использоваться для производства кристаллической формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-

дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. В предпочтительном варианте осуществления могут использоваться комбинации из двух и больше органических растворителей без воды для производства кристаллической формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

В еще одном предпочтительном в этом отношении варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу изготовления кристаллической формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащему:

добавление (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она к растворителю, выбираемому из группы, состоящей из этанола, этилацетата, дихлорметана и сочетания этанола и этилацетата для образования раствора или суспензии; и кристаллизацию кристаллической формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она из упомянутого раствора или суспензии.

В особенно предпочтительном в этом отношении варианте осуществления (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он, добавленный к растворителю, является аморфной формой (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. В еще одном особенно предпочтительном варианте осуществления растворителем является этанол, который используется для образования раствора (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу изготовления кристаллической Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащему:

растворение (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она в растворителе, выбираемом из группы, состоящей из этанола, этилацетата, дихлорметана и сочетания этанола и этилацетата для образования раствора;

кристаллизацию кристаллической Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она; и
сушку упомянутой кристаллической Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-
5 дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

В предпочтительном варианте осуществления (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-
10 дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он, добавляемый к растворителю, является аморфной формой (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-
15 4(3H)-она. Далее (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он в растворителе предпочтительно сначала фильтруют и затем нагревают приблизительно до 65 °C – 75 °C в вакууме для уменьшения содержания растворителя. В предпочтительном варианте осуществления
20 (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он в растворителе нагревают приблизительно до 70 °C. И здесь наиболее предпочтительным растворителем является этанол.

В альтернативном варианте осуществления этот способ кроме того содержит этап флегмирования раствора перед кристаллизацией Формы III. В еще одном альтернативном варианте осуществления этот способ содержит дополнительный этап фильтрации раствора после флегмирования.
30

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу изготовления кристаллической Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-
35 4(3H)-она, содержащему:

добавление (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она к этанолу для образования раствора или
40 суспензии;

кристаллизацию кристаллической Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она; и
45 сушку упомянутой кристаллической Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

Настоящее изобретение также относится к способу изготовления кристаллической Формы IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1 Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3Н)-она, содержащему:

5 хранение аморфной формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3Н)-она в течение 3 месяцев при температуре приблизительно 40 °С и относительной влажности 75 %;

10 преобразование некоторого количества упомянутой аморфной формы (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3Н)-она в кристаллическую Форму IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3Н)-она во время хранения; и

15 получение упомянутой кристаллической Формы IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3Н)-она.

В этом отношении этот способ дает смесь аморфной формы и Формы IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3Н)-она.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления в этом отношении настоящее изобретение относится к альтернативному способу изготовления кристаллической Формы IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3Н)-она, содержащему:

30 растворение (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3Н)-она в этаноле для образования раствора;

35 добавление раствора к воде для образования суспензии;

перемешивание суспензии в течение более чем 30 минут;

40 получение кристаллической Формы IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1 Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3Н)-она; и

45 отделение упомянутой кристаллической Формы IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3Н)-она.

В особенно предпочтительном в этом отношении варианте осуществления (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-

ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он, растворенный в растворителе, является аморфной формой (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. Однако, для этой цели подходит любая форма (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

В этом отношении аморфную форму (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она предпочтительно растворяют в горячем этаноле, т.е., этаноле при температуре не меньше 40 °C. Затем этот раствор предпочтительно добавляют к воде при температуре приблизительно 5 °C – 10 °C. В альтернативном варианте осуществления раствор может быть добавлен к воде при комнатной температуре. Далее, суспензию предпочтительно перемешивают в течение не меньше чем 6 часов. В одном предпочтительном варианте осуществления суспензию перемешивают в течение не меньше чем 18 часов. В еще одном предпочтительном варианте осуществления суспензию перемешивают в течение приблизительно 4 – 5 часов при температуре приблизительно 28 °C.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу изготовления кристаллической Формы V (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащему:
 растворение (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она в этилацетате для образования раствора;
 добавление гексана к раствору;
 по выбору, добавление диэтилэфира к раствору;
 кристаллизацию Формы V (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она; и
 отделение упомянутой кристаллической Формы V (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

В особенно предпочтительном в этом отношении варианте осуществления (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он, растворенный в растворителе, является аморфной формой (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1

-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. Однако, для этой цели подходит любая форма (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

В этом отношении, аморфную форму (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она предпочтительно растворяют в горячем этилацетате, т.е., этилацетате при температуре не меньше 40 °C. Кроме того, раствор может предпочтительно быть охлажден после добавления гексана.

Настоящее изобретение также относится к способу изготовления кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащему повторную кристаллизацию (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она из раствора или суспензии (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она в органическом растворителе и воде. В одном варианте осуществления органическим растворителем является полярный растворитель. В предпочтительном варианте осуществления органическим растворителем является спирт. В одном конкретном варианте осуществления органический растворитель выбирают из группы, состоящей из этанола, метанола, изопропанола, n-пропанола и ацетона. В наиболее предпочтительном варианте осуществления органическим растворителем является этанол. Специалист в данной области поймет, что сочетания из двух и больше органических растворителей с водой также подходят для производства кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. В еще одном предпочтительном варианте осуществления присутствует этанол с водой в отношении этанол-вода от 1:1 до 1:20 по объему. В еще одном предпочтительном варианте осуществления присутствует этанол с водой в отношении этанол-вода от 1:4 до 1:10 по объему. В этом отношении использование этанола в способах изготовления Формы VI может быть по выбору заменено на использование любого их вышеуказанных органических растворителей. В еще одном предпочтительном варианте осуществления (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он образует раствор в органическом растворителе.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу изготовления кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащему:

образование раствора или суспензии (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она в водном растворителе и органическом растворителе, выбираемом из группы, состоящей из этанола, метанола, изопропанола, n-пропанола и ацетона;

кристаллизацию Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она из упомянутого раствора или суспензии; и

отделение упомянутой кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

В предпочтительном варианте осуществления, органическим растворителем является этанол.

Для получения твердых частиц Формы VI можно использовать широкий диапазон отношений этанол-вода, включая, например: 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19 и 1:20 по объему. В предпочтительном варианте осуществления отношение этанол-вода находится в диапазоне от 1:1 до 1:20 по объему. В еще одном предпочтительном варианте осуществления отношение этанол-вода находится в диапазоне от 1:4 до 1:10 по объему. В других вариантах осуществления эти отношения этанол:вода также применимы и к другим указанным здесь органическим растворителям.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу изготовления кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащему:

добавление (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она к водному этанолу для образования раствора или суспензии;

кристаллизацию кристаллической формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-

2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она из упомянутого раствора или суспензии; и

отделение упомянутой кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

В предпочтительном варианте осуществления вышеуказанного способа раствор или суспензию образуют при температуре приблизительно 25 °C – 65 °C. В особенно предпочтительном варианте осуществления раствор или суспензию образуют при температуре приблизительно 45 °C. В предпочтительном варианте осуществления вышеуказанного способа отношение этанол:вода находится в диапазоне от 1:1 до 1:20 по объему. В еще одном предпочтительном варианте осуществления отношение этанол:вода находится в диапазоне от 1:4 до 1:8 по объему.

В альтернативном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу изготовления кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащему:

добавление (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она к этанолу для образования смеси;

добавление упомянутой смеси к воде для образования раствора или суспензии;

кристаллизацию кристаллической формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она из упомянутого раствора или суспензии; и

отделение упомянутой кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

В особенно предпочтительном варианте осуществления смесью альбаконазола и этанола является раствор альбаконазола в этаноле. В предпочтительном варианте осуществления вышеуказанного способа отношение этанол:вода находится в диапазоне от 1:1 до 1:20 по объему. В еще одном предпочтительном варианте осуществления отношение этанол:вода находится в диапазоне от 1:4 до 1:8 по объему.

В предпочтительном варианте осуществления вышеуказанного способа, где сначала альбаконазол добавляют к этанолу для образования смеси, и эту смесь затем

добавляют к воде, этот способ предусматривает дополнительный этап флегмирования раствора или суспензии альбаконазола в этаноле перед добавлением смеси к воде. В альтернативном предпочтительном варианте осуществления этот способ предусматривает дополнительный этап фильтрации раствора альбаконазола в этаноле перед добавлением этой смеси к воде.

В других предпочтительных вариантах осуществления в этом отношении суспензия (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она может быть Формы III, Формы IV, Формы V, аморфной формы или их сочетаниями в водном этаноле. Однако, для этой цели подходит любая форма (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу изготовления кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащему повторную кристаллизацию (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она из раствора или суспензии (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она в этаноле и воде. В предпочтительном варианте осуществления смесь этанола является раствором. В еще одном варианте осуществления способ кроме того содержит флегмирование раствора или суспензии (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она и этанола перед добавлением этой смеси к воде. В еще одном предпочтительном варианте осуществления способ кроме того содержит фильтрацию раствора или суспензии (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она и этанола перед добавлением этой смеси к воде.

Форма VI может быть изготовлена путем суспендирования альбаконазола в водном этаноле или путем медленного охлаждения насыщенного водного раствора этанола, в который введена затравка. Для оценки степени преобразования эксперимент с суспензией Формы III проводили при 45 °C в этаноле:воде (1:9), вводили затравку Формы VI и периодически удаляли аликвоты. Твердые частицы из первой аликвоты,

удаленной спустя приблизительно 3 часа, состояли по РПД анализу только из Формы VI. Также пробовали способ медленного охлаждения путем охлаждения насыщенного раствора альбаконазола в водном этаноле с введенной затравкой. Были выделены твердые частицы Формы VI с выходом 41 %.

Необходимо также сказать, что способ изготовления Формы VI сходен со способом изготовления Формы IV. Варианты осуществления обоих способов используют одинаковые или сходные отношения этанол:вода и сходные способы образования смеси и перемешивания. В этом отношении здесь предусматривается, что в одном способе изготовления Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он сначала проходит через кристаллическую Форму IV перед переходом в Форму VI при начале с одинаковой смеси водного растворителя и (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. В одном варианте осуществления Форма IV является промежуточной в изготовлении Формы VI, и степень преобразования является функцией отношения растворителей, температуры, перемешивания и времени. В общем, более короткое время перемешивания и более низкая температура при перемешивании благоприятны для образования Формы IV, а более длительное время перемешивания и более высокая температура при перемешивании благоприятны для образования Формы VI. Например, Форма VI может быть получена в водном этаноле при 22 °C после приблизительно 6 часов перемешивания и при 28 °C после приблизительно 5 часов перемешивания. Также можно позволить этому процессу протекать дольше, например, 18 – 24 часа, и все таки получить Форму VI. Выбор растворителя также может влиять на время, которое требуется для преобразования Формы IV в Форму VI. Например, в некоторых вариантах осуществления Форма VI может образоваться в водном этаноле или водном ацетоне через 3 – 7 часов; или Форма VI может образоваться в водном метаноле или водном изопропанолe или водном n-пропанолe только через 7 – 18 часов. В предпочтительном варианте осуществления для изготовления Формы VI требуется минимальное время перемешивания 5 часов. Присутствие Формы IV или Формы VI можно контролировать подходящим методом, таким как, например, микроскопией или рентгеновской дифракцией, для того, чтобы определить наилучший момент времени и условия для ее отделения.

Аморфный материал (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-

метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она может быть изготовлен методом плавления-заковки и имеет температуру стеклования 75 °C. Взаимное преобразование аморфной формы в экспериментах с суспензией показало, что доминирующими получаемыми кристаллическими формами были Формы III, IV, V и VI.

Дозировка

Соответствующие уровни дозировки любых кристаллических форм любого из активных ингредиентов и/или их конкретных кристаллических форм хорошо известны средним специалистам в данной области и выбираются для максимально эффективного лечения вышеуказанных микробных или грибковых состояний. Уровни дозировки порядка приблизительно 0,001 мг - 5000 мг активного ингредиента на килограмм массы тела, как известно, применяются при лечении рассматриваемых здесь заболеваний, нарушений и состояний. Обычно это составляет эффективное количество активного вещества приблизительно от 0,001 мг до 100 мг на килограмм массы тела пациента в сутки. Более того, понимается, что эта доза ингредиентов может назначаться однократными или многократными дозами для получения желаемого терапевтического эффекта.

По желанию, вместе с веществами, содержащимися в вышеуказанных композициях могут применяться другие терапевтические вещества. Количество фармацевтически активных ингредиентов, которые могут быть объединены с материалами-носителями для получения одной лекарственной формы, будет изменяться в зависимости от пациента, характера заболевания, нарушения или состояния и характера активных ингредиентов.

Предпочтительные фармацевтические композиции могут назначаться в одной или нескольких дозах в сутки. В предпочтительном варианте осуществления фармацевтические композиции назначают от одного до трех раз в сутки. Предпочтительная стратегия заключается в начале с малой дозы два раза в сутки и медленного повышения до более высоких доз, если это необходимо. Количество фармацевтически активных ингредиентов, которые могут быть объединены с материалами-носителями для получения одной дозы, может изменяться в зависимости от пациента, характера заболевания, нарушения или состояния и характера активных ингредиентов.

Понимается, однако, что конкретный уровень дозы для конкретного пациента

будет изменяться в зависимости от разных факторов, включая активность конкретного фармацевтически активного вещества, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента, время приема, степень экскреции, возможные сочетания лекарственных, тяжесть конкретного состояния, подвергаемого лечению, и назначенной формы. Средний специалист в данной области понимает изменчивость таких факторов и сможет установить конкретные уровни дозировки, используя не более чем рутинные эксперименты.

Оптимальные фармацевтические рецептуры будут определяться специалистом в данной области в зависимости от таких факторов как сочетаемость конкретного фармацевтически активного вещества и желательная дозировка. Смотрите, например, "Remington's Pharmaceutical Sciences" (*Фармацевтика Ремингтона*), 18-е изд. (1990, Mack Publishing Co., Истон, штат Пенсильвания 18042), стр. 1435-1712, раскрытие которой включено в настоящий документ путем ссылки. Такие рецептуры могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость выведения основных липидов *in vivo*.

ПРИМЕРЫ

Представленные соединения могут быть приготовлены в соответствии со следующими примерами с использованием имеющихся в продаже исходных материалов. (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он, используемый в примерах, может быть получен любым из известных способов, таких как, например, способы, описываемые в публикации Bartoli et al., J. Med. Chem., Vol. 41, No. 11, стр. 1869-1882 (1998), содержание которой включено в настоящий документ в полном объеме путем ссылки.

В растворе не существует кристаллической формы, и таким образом физико-химические характеристики раствора, т.е., ЯМР-спектр ^1H , ультрафиолетовый спектр и конкретные вращения кристаллической и аморфной форм (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он одинаковы.

ПРИМЕР 1

Изготовление кристаллической Формы I (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-

она

1,5 г аморфного (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она диспергировали в колонке, наполненной стеклянными шариками, которые действовали как измельчающий материал. Колонку поместили в экстрактор, и пропустили потока надкритического CO₂ (SCCO₂) (давление = 250 бар, температура = 45 °C). На выход экстрактора установили фильтр для сбора материала, растворенного SCCO₂. В колонке осталось только 0,15 г материала. Этот материал был кристаллическим и показал наличие кристаллической Формы I.

ПРИМЕР 2

Изготовление кристаллической Формы II (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она
0,5 г аморфного (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она растворили в 200 мл этанола. Раствор поместили в реактор, давление в котором подняли с помощью CO₂ до 100 бар при температуре T = 40 °C (надкритические условия). Давление в реакторе сбросили, и собирали любое значащее количество продукта на наружном фильтре. После испарения этанола собрали 0,52 г полученного материала. Рентгеновская дифрактограмма этой пробы показала кристаллическую модель. Установлено, что этот материал имеет кристаллическую Форму II.

ПРИМЕР 3

Процедуру из Примера 1 повторили, но заменили стеклянные шарики кварцевым песком. Надкритическими условиями были p=250 бар и T=52 °C. В этом случае пробу можно было собрать на наружном фильтре, на котором была кристаллическая Форма II, а также в реакторе, где была кристаллическая Форма I.

ПРИМЕР 4

Изготовление кристаллической Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она
Аморфный (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он растворили в этаноле и повторно кристаллизовали. Первоначальный ЯМР-спектр ¹H показал приблизительно 0,5 моль этанола. Пробу выдерживали в закрытом сосуде при комнатной температуре в течение 7 лет.

После 7 лет ЯМР-спектр пробы показал полное отсутствие этанола. Проба имели кристаллическую Форму III.

ПРИМЕР 5

Процедуру из Примера 4 повторяли, но заменяли этанол этанолом и этилацетатом, этилацетатом или дихлорметаном. В каждом случае повторно кристаллизованная проба имела кристаллическую Форму III.

ПРИМЕР 6

Изготовление кристаллической Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она

6,785 кг (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она растворили в 17,3 л этанола. Раствор охлаждали при 10-20 °C в течение приблизительно 2 часов. Полученный продукт центрифугировали и сушили в вакууме при 70 °C для получения 5,796 кг кристаллического (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. Продукт имел кристаллическую Форму III.

ПРИМЕР 7

Изготовление кристаллической Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она

(1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он растворили в избытке горячего этанола. Добавили древесный уголь, и отфильтровали раствор. Отфильтрованный раствор затем концентрировали в вакууме до конечного объема 2,5 – 3 л/кг (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. Концентрированный раствор затем охладили до 5 – 10 °C и кристаллизовали (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он. Полученный продукт фильтровали и сушили в вакууме при 70 °C для получения кристаллического (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. Полученный продукт имел кристаллическую Форму III.

ПРИМЕР 8

Изготовление кристаллической Формы IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она

8,10 г (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она растворили в 65 мл горячего этанола. Этот раствор добавили к 400 мл воды при температуре приблизительно 5 – 10 °С. Полученную суспензию перемешивали в течение 18 часов. Получили 7,07 г (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. Полученный продукт имел кристаллическую Форму IV.

ПРИМЕР 9

Изготовление кристаллической Формы IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она

18,15 г (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она растворили в 130 мл горячего этанола. Этот раствор добавили к 800 мл воды при комнатной температуре. Полученную суспензию перемешивали в течение 25 часов при комнатной температуре. Продукт фильтровали и сушили в вакууме при 50 °С в течение 18 часов. Получили 16,98 г (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. Полученный продукт имел кристаллическую Форму IV.

ПРИМЕР 10

Изготовление кристаллической Формы IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она

15,0 г Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она растворили в 90 мл EtOH 96° при 70 °С, и этот раствор отфильтровали и добавили к 810 мл воды, содержащейся в реакторе, оснащенном нагревательной рубашкой, соединенной с термостатической ванной, дефлегматором, выпускным клапаном на дне и механической мешалкой. Суспензию перемешивали при 160 об/мин при 28 °С в течение 4 часов 30 минут. Продукт отфильтровали (мокрая масса: 73,34 г) и сушили в вакууме при 50 °С. Получили 13,59 г (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. Продукт по результатам анализов РПД и ДСК имел кристаллическую Форму IV.

ПРИМЕР 11

Изготовление кристаллической Формы V (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-

гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

10,0 г (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она растворили в 30 мл горячего этилацетата. Добавили 10 мл гексана, и немного охладили раствор. Немедленно наблюдали кристаллизацию. Затем добавили 20 мл диэтилэфира, и суспензию перемешивали на ледяной ванне в течение одного часа. Полученный продукт отфильтровали и сушили в вакууме приблизительно при 40 °С в течение 8 часов. Затем продукт сушили при 60 °С в вакууме в течение 24 часов. Полученный продукт имел кристаллическую Форму V.

ПРИМЕР 12

Изготовление кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

100 мл этанола и воды в отношении 1:1 по объему нагрели до 45 °С. Когда температура стабилизировалась, добавили 5,0 г Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она. Суспензию перемешивали магнитной мешалкой в течение 18 часов при 45 °С. Суспензию отфильтровали при 45 °С с помощью воронки с фильтром в форме спеченного диска, поддерживая вакуум в течение 20 минут. Получили 3,38 г мокрого продукта. Продукт сушили в вакуумной печи при комнатной температуре в течение 24 часов. Полученный продукт имел кристаллическую Форму VI.

ПРИМЕР 13

Изготовление кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

30,0 г Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она растворили в 210 мл абсолютного этанола при 65 °С. Этот раствор при 70 °С добавили к 1270 мл воды при комнатной температуре. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Продукт сушили в вакууме при 50 °С. Полученный продукт имел кристаллическую Форму VI.

ПРИМЕР 14

Изготовление кристаллической Формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она.

(1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-

триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он (254,4 мг) добавили в стеклянный сосуд, затем добавили этанол (2,04 мл) и нагрели приблизительно до 70 °С для ускорения растворения. Растворенные твердые частицы и полученный раствор отфильтровали через нейлоновый фильтр 0,2 мкм в чистый сосуд, содержащий воду (12,24 мл). Образовавшийся осадок и приблизительно половину объема суспензии удалили. Оставшуюся суспензию перемешивали при ~60 °С. После ~ 6 часов удалили аликвоту, и твердые частицы собрали путем фильтрации. Полученный продукт имел кристаллическую Форму VI.

ПРИМЕР 15

Изготовление кристаллической Формы VI альбаконазола ((1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он))

150 мл EtOH-воды (в отношении 10:90) нагрели до 45 °С. Когда температура стабилизировалась, добавили 20,0 г Формы III альбаконазола. Суспензию перемешивали магнитной мешалкой в течение 18 часов при 45 °С. Затем суспензию охладил до 35 °С в течение приблизительно 20 минут и затем до 5 – 10 °С с помощью ледяной ванны в течение одного часа. Получили 21,53 г мокрого продукта. Продукт сушили в вакуумной печи при 50 °С в течение 24 часов. Полученный продукт имел кристаллическую Форму VI.

ПРИМЕР 16

Достаточное количество Формы III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-добавили к смеси вода:этанол (9:1) (3 мл) так, чтобы остался излишек твердых частиц. Смесь перемешивали при окружающей температуре в течение ночи и отфильтровали через нейлоновый фильтр 0,2 мкм в чистый сосуд.

Добавили приблизительно равные количества Форм III, IV и V альбаконазола, и полученную смесь суспендировали в течение ночи. Затем удалили аликвоту, и отделили твердые частицы путем фильтрации. Полученный продукт имел кристаллическую Форму VI.

ПРИМЕР 17

10,0 г альбаконазола растворили в 60 мл MeOH приблизительно при температуре флегмирования, и этот раствор отфильтровали и добавили к 540 мл воды, содер-

жащейся в реакторе, оснащенный нагревательной рубашкой, соединенной с термостатической ванной, дефлегматором, выпускным клапаном на дне и механической мешалкой. Суспензию перемешивали при 160 об/мин при 28 °С. В продолжении процесса брали пробы. После 23 часов продукт отфильтровали и сушили в вакууме при 50 °С. Продукт был идентифицирован как Форма VI по рентгеновской дифрактограмме и ДСК-анализу.

ПРИМЕР 18

10,0 г альбаконазола растворили в 60 мл изопропанола приблизительно при температуре флегмирования, и этот раствор отфильтровали и добавили к 540 мл воды, содержащей в реакторе, оснащенный нагревательной рубашкой, соединенной с термостатической ванной, дефлегматором, выпускным клапаном на дне и механической мешалкой. Суспензию перемешивали при 160 об/мин при 28 °С. В продолжении процесса брали пробы. После 8 часов продукт отфильтровали и сушили в вакууме при 50 °С. Продукт был идентифицирован как Форма VI по рентгеновской дифрактограмме и ДСК-анализу.

ПРИМЕР 19

10,0 г альбаконазола растворили в 60 мл ацетона приблизительно при температуре флегмирования, и этот раствор отфильтровали и добавили к 540 мл воды, содержащей в реакторе, оснащенный нагревательной рубашкой, соединенной с термостатической ванной, дефлегматором, выпускным клапаном на дне и механической мешалкой. Использовали 10 мл ацетона для промывки воронки для добавления, и добавили 90 мл воды. Суспензию перемешивали при 160 об/мин при 28 °С. Спустя 1 час наблюдали, что продукт агломерировался, скорость перемешивания увеличили до 200 об/мин и температуру до 30 °С. После 6 часов продукт отфильтровали и сушили в вакууме при 50 °С. Продукт был идентифицирован как Форма VI по рентгеновской дифрактограмме и ДСК-анализу.

ПРИМЕР 20

10,0 г альбаконазола растворили в 60 мл n-пропанола приблизительно при температуре флегмирования, и этот раствор отфильтровали и добавили к 540 мл воды, содержащей в реакторе, оснащенный нагревательной рубашкой, соединенной с термостатической ванной, дефлегматором, выпускным клапаном на дне и механической мешалкой. Суспензию перемешивали при 160 об/мин при 28 °С. Спустя 1 час наблюдали, что

продукт агломерировался, скорость перемешивания увеличили до 200 об/мин и температуру до 35 °С. Суспензию перемешивали в течение 17 часов 30 минут. Продукт отфильтровали и сушили в вакууме при 50 °С. Продукт был идентифицирован как Форма VI по рентгеновской дифрактограмме и ДСК-анализу.

ПРИМЕР 21

Пациент страдает онихомикозом. Пациенту назначили предпочтительную композицию из настоящего описания. Ожидается, что состояние пациента улучшится или он выздоровеет.

ПРИМЕР 22

Пациент страдает болезнью Чагаса. Пациенту назначили предпочтительную композицию из настоящего описания. Ожидается, что состояние пациента улучшится или он выздоровеет.

После описания настоящего изобретения будет очевидно, что оно может быть модифицировано или изменено многими способами. Такие модификации и изменения не должны рассматриваться как отступление от сущности и объема настоящего изобретения, и все такие модификации и изменения включены в объем прилагаемой формулы изобретения.

Формула изобретения

1. Кристаллическая форма I (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, где форма I имеет по крайней мере одно свойство, выбранное из группы, включающей:

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 4,11, 8,22, 9,39, 11,29, 12,41, 13,21, 13,62, 14,43, 14,93, 15,7, 16,74, 17,3, 17,57, 18,79, 20,88, 21,88, 22,62, 23,64, 23,82, 25,2, 26,77, 27,21, 28,57, 29,16, 29,97, 30,75, 31,35, 45,28, 48,87 и 55,02 \pm 0,2;

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 4,11, 8,22, 9,39, 11,29, 12,41, 13,62, 16,74, 17,57, 18,79, 23,82 и 25,2 \pm 0,2; и

инфракрасный спектр, имеющий спектральные линии на 1673,3, 1600,0, 1557,5, 1501,2, 1462,7, 1403,9, 1319,4, 1273,9, 1254,6, 1139,0, 1101,8, 1061,8, 967,2, 902,7, 801,3, 783,6, 664,1, и 630,1 см⁻¹.

2. Кристаллическая форма I по п.1, где форма I имеет по крайней мере одно свойство, выбранное из группы, включающей:

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 4,11, 8,22, 9,39, 11,29, 12,41, 13,21, 13,62, 14,43, 14,93, 15,7, 16,74, 17,3, 17,57, 18,79, 20,88, 21,88, 22,62, 23,64, 23,82, 25,2, 26,77, 27,21, 28,51, 29,16, 29,97, 30,75, 31,35, 45,28, 48,87 и 55,02 \pm 0,2;

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 4,11, 8,22, 9,39, 11,29, 12,41, 13,62, 16,74, 17,57, 18,79, 23,82 и 25,2 \pm 0,2.

3. Кристаллическая форма I по п.1, где форма I имеет инфракрасный спектр,

имеющий спектральные линии на 1673,3, 1600,0, 1557,5, 1501,2, 1462,7, 1403,9, 1319,4, 1273,9, 1254,6, 1139,0, 1101,8, 1061,8, 967,2, 902,7, 801,3, 783,6, 664,1 и 630,1 см⁻¹.

4. Кристаллическая форма II (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, где форма II имеет по крайней мере одно свойство, выбранное из группы, включающей:

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 2,72, 5,31, 6,35, 7,98, 8,37, 9,01, 11,4, 11,7, 12,6, 13,15, 14,42, 14,98, 15,93, 16,77, 17,56, 17,91, 18,86, 19,37, 21,08, 21,78, 22,31, 22,82, 23,84, 25,32, 26, 26,83, 27,35, 28,5, 28,96, 29,38, 30,14, 31,58, 32,41, 33,63, 34,94 и 46,1+/-0,2;

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую по меньшей мере одно 2-тета-положение приблизительно на 6,35, 7,98, 8,37, 11,4, 11,7, 12,6, 13,15, 14,42, 14,98, 16,77, 17,56, 18,86, 21,08, 23,84, 25,32, 26,83 и 27,35+/-0,2; и инфракрасный спектр, имеющий спектральные линии на 1677,0, 1600,0, 1557,5, 1498,8, 1462,3, 1318,2, 1272,4, 1253,0, 1170,2, 1137,7, 1102,0, 1060,7, 967,0, 932,6, 902,0, 857,2, 801,3, 785,1, 693,5, 664,9 и 630,7 см⁻¹.

5. Кристаллическая форма II по п.4, где форма II имеет по крайней мере одно свойство, выбранное из группы, включающей:

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 2,72, 5,31, 6,35, 7,98, 8,37, 9,01, 11,4, 11,7, 12,6, 13,15, 14,42, 14,98, 15,93, 16,77, 17,56, 17,91, 18,86, 19,37, 21,08, 21,78, 22,31, 22,82, 23,84, 25,32, 26, 26,83, 27,35, 28,5, 28,96, 29,38, 30,14, 31,58, 32,41, 33,63, 34,94 и 46,1+/-0,2; и

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую по меньшей мере одно 2-тета-положение, выбираемое из группы, состоящей из таких положений приблизительно на 6,35, 7,98, 8,37, 11,4, 11,7, 12,6, 13,15, 14,42, 14,98, 16,77, 17,56, 18,86, 21,08, 23,84, 25,32, 26,83 и 27,35+/-0,2.

6. Кристаллическая форма II по п.4, где форма II имеет инфракрасный спектр, имеющий спектральные линии на 1677,0, 1600,0, 1557,5, 1498,8, 1462,3, 1318,2, 1272,4, 1253,0, 1170,2, 1137,7, 1102,0, 1060,7, 967,0, 932,6, 902,0, 857,2, 801,3, 785,1, 693,5, 664,9 и 630,7 см⁻¹.

7. Кристаллическая форма III (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, где форма III имеет по крайней мере одно свойство, выбранное из группы, включающей:

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 4,08, 5,73, 6,22, 7,77, 8,15, 8,80, 11,25, 11,47, 12,44, 13,09, 14,33, 14,68, 14,89, 15,57, 16,35, 16,68, 17,27, 17,63, 18,66, 19,32, 20,85, 22,12, 22,49, 23,58, 24,63, 25,02, 26,65, 27,12, 28,74, 29,11, 29,81, 31,35 и 33,48+/-0,2;

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 4,08, 5,73, 6,22, 7,77, 8,15, 8,80, 11,25, 11,47, 12,44, 13,09, 15,57, 17,63, 18,66, 20,85, 26,65 и 27,12+/-0,2;

инфракрасный спектр, имеющий спектральные линии на 1677,0, 1600,0, 1557,5, 1498,3, 1462,6, 1403,0, 1318,4, 1272,5, 1254,1, 1170,0, 1138,7, 1101,6, 1060,2, 1016,4, 966,7, 932,7, 902,4, 855,5, 801,5, 785,8, 694,0, 677,9, 665,4, 631,7, 532,7 и 411,6 см⁻¹.

8. Кристаллическая форма III по п.7, где форма III имеет по крайней мере одно свойство, выбранное из группы, включающей:

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 4,08, 5,73, 6,22, 7,77, 8,15, 8,80, 11,25, 11,47,

12.44, 13.09, 14.33, 14.68, 14.89, 15.57, 16.35, 16.68, 17.27, 17.63, 18.66, 19.32, 20.85, 22.12, 22.49, 23.58, 24.63, 25.02, 26.65, 27.12, 28.74, 29.11, 29.81, 31.35 и 33.48 \pm 0.2;

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 4.08, 5.73, 6.22, 7.77, 8.15, 8.80, 11.25, 11.47, 12.44, 13.09, 15.57, 17.63, 18.66, 20.85, 26.65 и 27.12 \pm 0.2.

9. Кристаллическая форма III по п.7, где форма III имеет инфракрасный спектр, имеющий спектральные линии на 1677.0, 1600.0, 1557.5, 1498.3, 1462.6, 1403.0, 1318.4, 1272.5, 1254.1, 1170.0, 1138.7, 1101.6, 1060.2, 1016.4, 966.7, 932.7, 902.4, 855.5, 801.5, 785.8, 694.0, 677.9, 665.4, 631.7, 532.7 и 411.6 см⁻¹.

10. Кристаллическая форма IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, где форма IV имеет по крайней мере одно свойство, выбранное из группы, включающей:

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 3.74, 4.15, 7.5, 8.33, 9.61, 11.16, 11.61, 12.49, 13.29, 13.64, 14.41, 15.43, 15.74, 16.90, 17.71, 18.25, 18.74, 19.30, 20.43, 21.78, 23.20, 24.26, 24.78, 25.11, 26.03, 26.86, 27.25, 28.00, 29.05, 30.07, 30.91 и 32.05 \pm 0.2;

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 4.15, 7.5, 8.33, 9.61, 11.16, 12.49, 13.29, 13.64, 14.41, 16.90, 18.74, 24.78 и 25.11 \pm 0.2; и

инфракрасный спектр, имеющий спектральные линии на 1671.0, 1601.0, 1557.5, 1503.3, 1462.7, 1404.1, 1319.8, 1274.4, 1254.9, 1210.2, 1139.1, 1102.1, 1062.2, 967.4, 933.5, 902.8, 845.0, 801.4, 782.9, 693.8, 677.7, 663.6 и 630.2 см⁻¹.

11. Кристаллическая форма IV по п.10, где форма IV имеет по крайней мере одно свойство, выбранное из группы, включающей:

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 3.74, 4.15, 7.5, 8.33, 9.61, 11.16, 11.61, 12.49, 13.29, 13.64, 14.41, 15.43, 15.74, 16.90, 17.71, 18.25, 18.74, 19.30, 20.43, 21.78, 23.20, 24.26, 24.78, 25.11, 26.03, 26.86, 27.25, 28.00, 29.05, 30.07, 30.91 и 32.05 \pm 0.2; и

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 4.15, 7.5, 8.33, 9.61, 11.16, 12.49, 13.29, 13.64, 14.41, 16.90, 18.74, 24.78 и 25.11 \pm 0.2.

12. Кристаллическая форма IV по п.10, где форма IV имеет инфракрасный спектр, имеющий спектральные линии на 1671.0, 1601.0, 1557.5, 1503.3, 1462.7, 1404.1, 1319.8, 1274.4, 1254.9, 1210.2, 1139.1, 1102.1, 1062.2, 967.4, 933.5, 902.8, 845.0, 801.4, 782.9, 693.8, 677.7, 663.6 и 630.2 см⁻¹.

13. Кристаллическая форма VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, где форма VI имеет по крайней мере одно свойство, выбранное из группы, включающей:

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 10.1, 12.1, 13.3, 14.5, 15.0, 16.0, 16.6, 17.0, 17.4, 18.8, 19.2, 19.7, 21.1, 22.3, 23.9, 24.2, 24.8, 25.7, 26.7, 27.6, 28.6, 28.9, 29.3, 29.7, 30.0, 30.5, 30.8, 31.3, 33.3, 33.7, 34.3, 35.0, 35.5, 36.5, 36.7, 37.4 и 39.5 \pm 0.2;

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 10.1, 14.5, 16.0, 21.1, 24.8 и 25.7 \pm 0.2;

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 14.5, 16.0, 21.1, 24.8 и 25.7 \pm 0.2;

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 21.1, 24.8 и 25.7 \pm 0.2;

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положение, приблизительно на $10,1 \pm 0,2$; и

инфракрасный спектр, имеющий характерные положения спектральных инфракрасных пиков на 1607, 1555, 1468, 1400, 1361, 1316, 1280, 1218, 1165, 1102, 1014, 976, 938, 760 и 698 см^{-1} .

14. Кристаллическая форма VI по п.13, где форма VI имеет по крайней мере одно свойство, выбранное из группы, включающей:

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 10.1, 12.1, 13.3, 14.5, 15.0, 16.0, 16.6, 17.0, 17.4, 18.8, 19.2, 19.7, 21.1, 22.3, 23.9, 24.2, 24.8, 25.7, 26.7, 27.6, 28.6, 28.9, 29.3, 29.7, 30.0, 30.5, 30.8, 31.3, 33.3, 33.7, 34.3, 35.0, 35.5, 36.5, 36.7, 37.4 и 39.5 ± 0.2 ;

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 10.1, 14.5, 16.0, 21.1, 24.8 и 25.7 ± 0.2 ;

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 14.5, 16.0, 21.1, 24.8 и 25.7 ± 0.2 ;

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положения, приблизительно на 21.1, 24.8 и 25.7 ± 0.2 ; и

характерную рентгеновскую порошковую дифракцию (ХРПД), содержащую 2-тета-положение, приблизительно на $10,1 \pm 0.2$.

15. Кристаллическая форма VI по п.14, где форма VI имеет инфракрасный спектр, имеющий характерные положения спектральных инфракрасных пиков на 1607, 1555, 1468, 1400, 1361, 1316, 1280, 1218, 1165, 1102, 1014, 976, 938, 760 и 698 см^{-1} .

16. Способ получения кристаллической формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она, содержащий:

образование раствора или суспензии (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она в водном растворителе и органическом растворителе, выбираемом из группы, состоящей из этанола, метанола, изопропанола, п-пропанола и ацетона;

кристаллизацию формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она из упомянутого раствора или суспензии; и

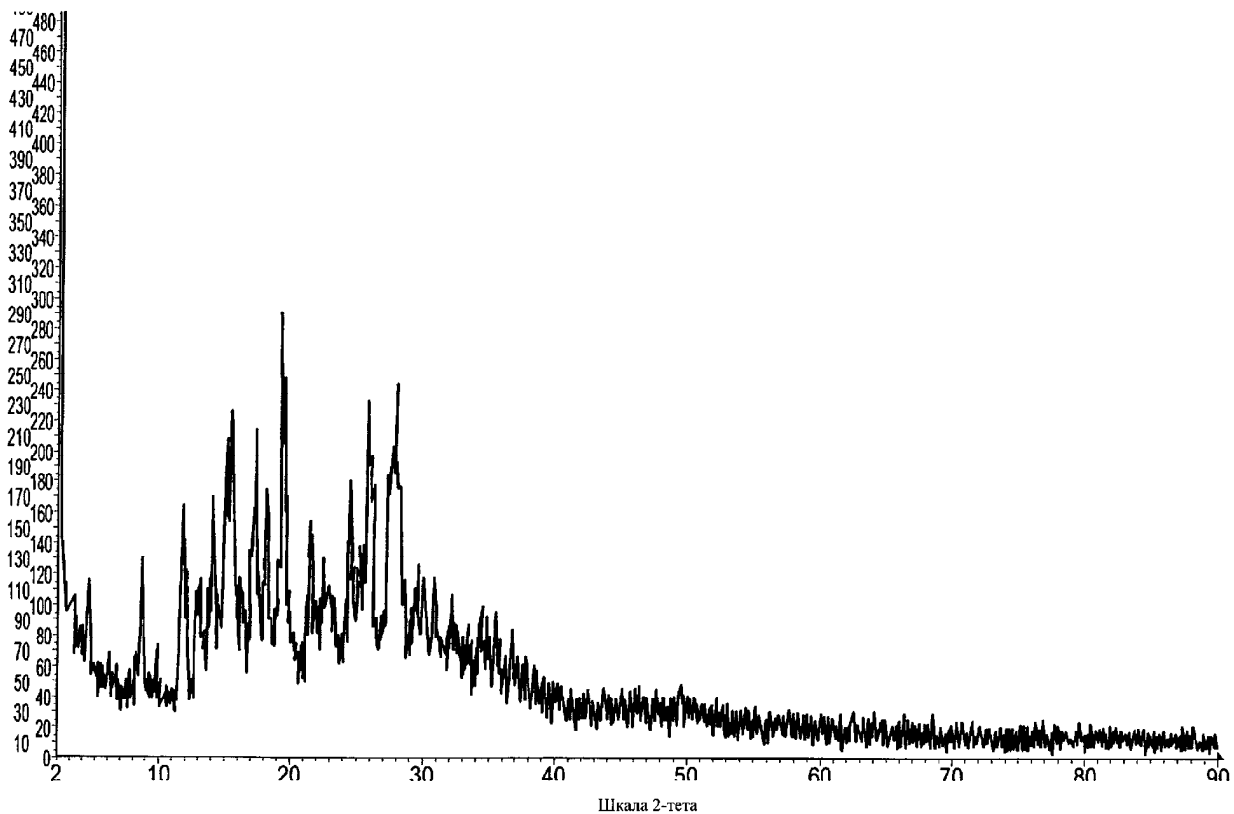
отделение упомянутой кристаллической формы VI (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она;

при этом раствор или суспензию формируют при температуре от 25°C до 65° , причем раствор или суспензию смешивают в течение времени, выбранного из группы, содержащей от 3 до 7 ч, от 7 до 18 ч, от 18 до 24 ч.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что упомянутым органическим растворителем является этанол.

18. Способ по п.16, отличающийся тем, что упомянутым органическим растворителем является этанол, и он присутствует с водой в отношении этанол : вода от 1:1 до 1:20 по объему.

19. Способ по п.16, отличающийся тем, что (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-он, используемый для образования раствора или суспензии, находится в аморфной форме, форме III или форме IV (1R,2R)-7-хлоро-3-[2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-1-метил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил]хиназолин-4(3H)-она или их сочетаниях.



Тип: 2-тета/тета блокированный- Начало: 2,000°-конец: 90,000° – ШАГ: 0,020° – Время шага: 1 с.

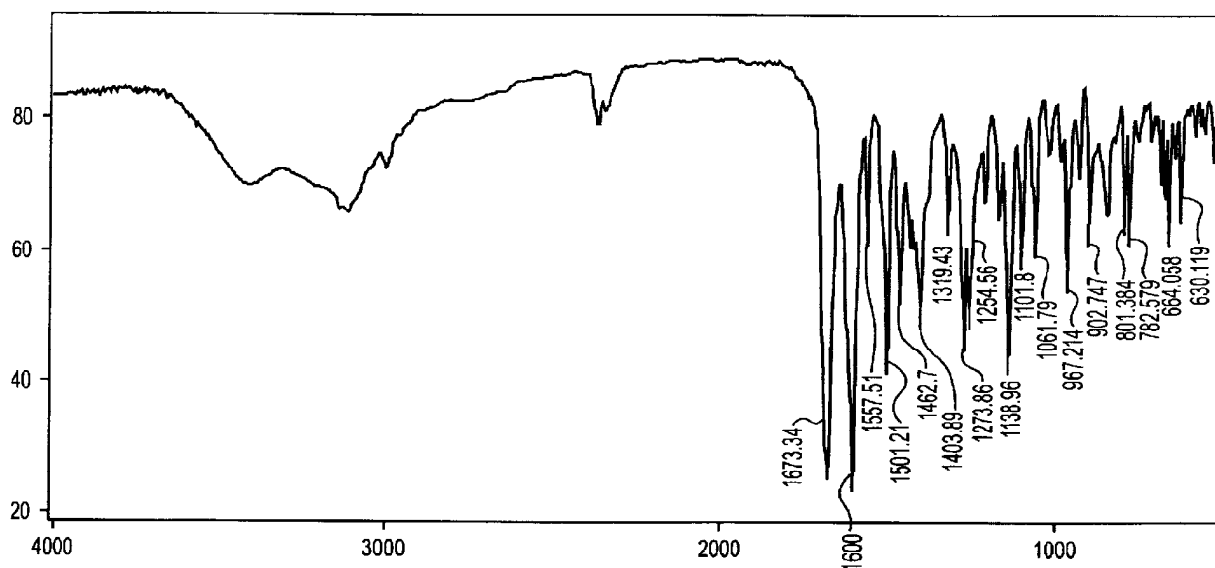
ФИГ.1

Режим 2 (ИК-средней области)

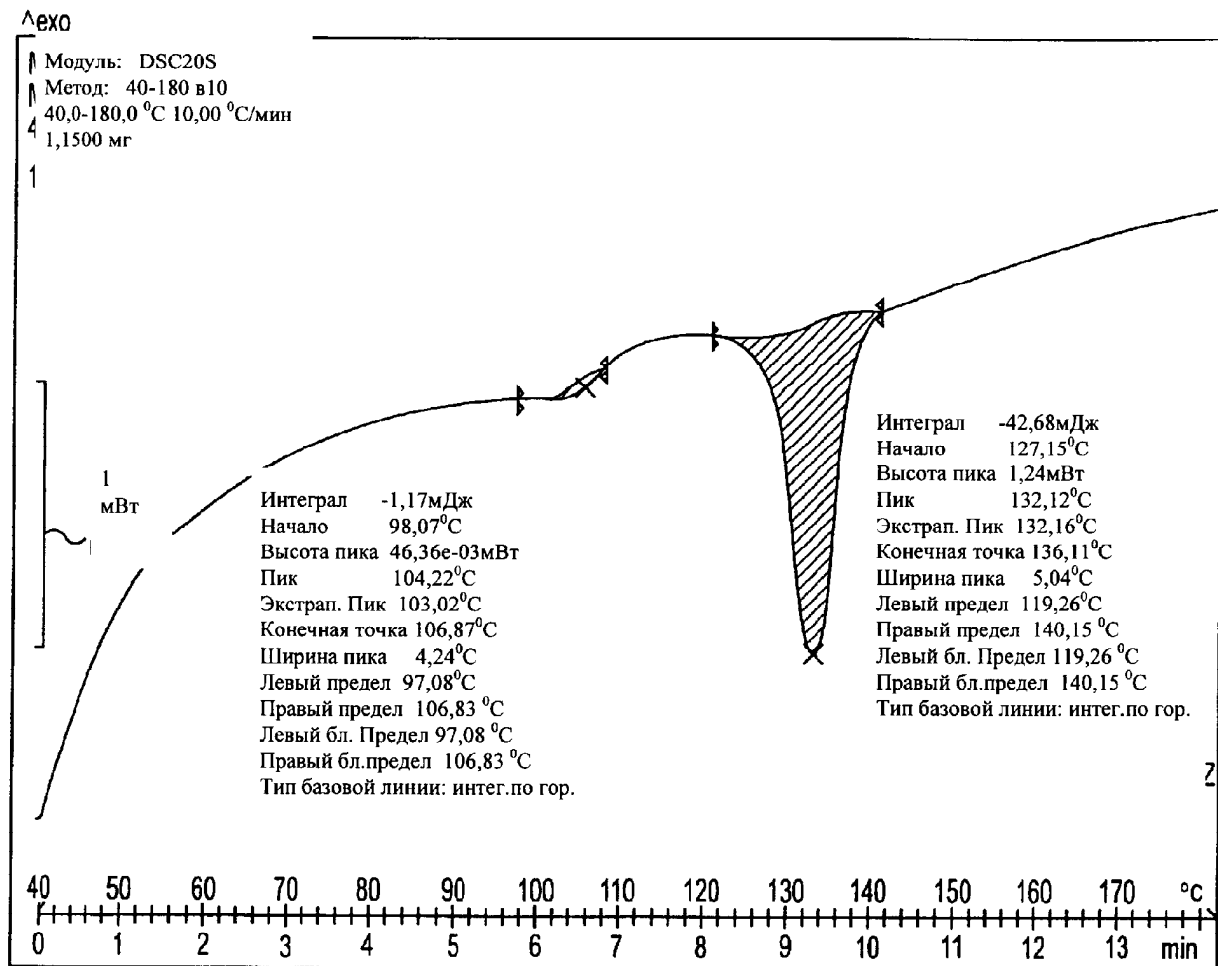
СКАН= 4

Разрешение 4 см⁻¹ 17 Сканирований в минуту

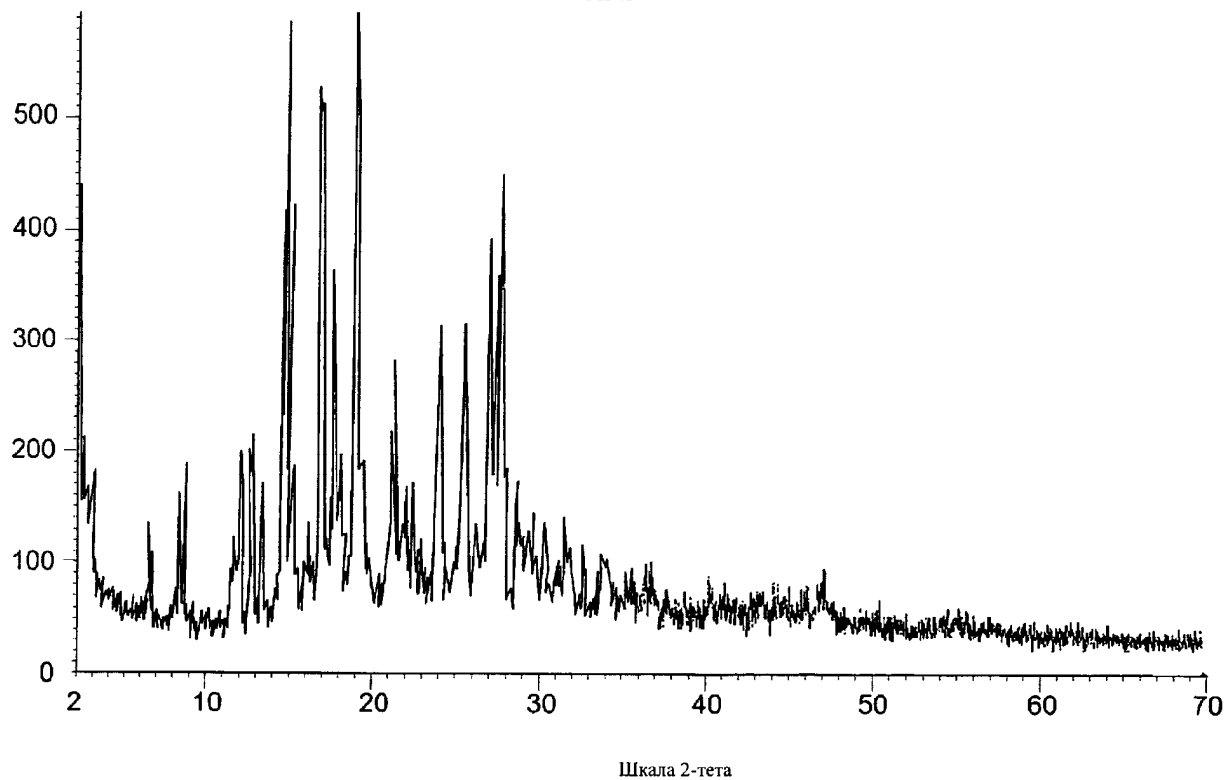
Аподизация: косинус



ФИГ.2

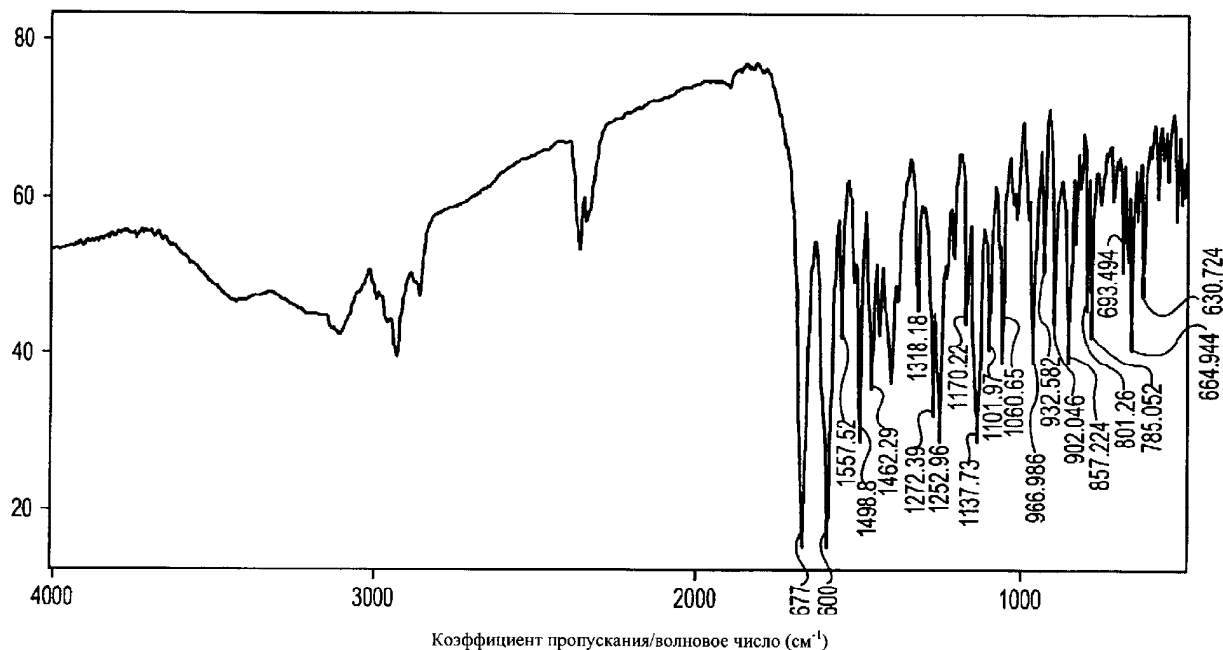


ФИГ.3

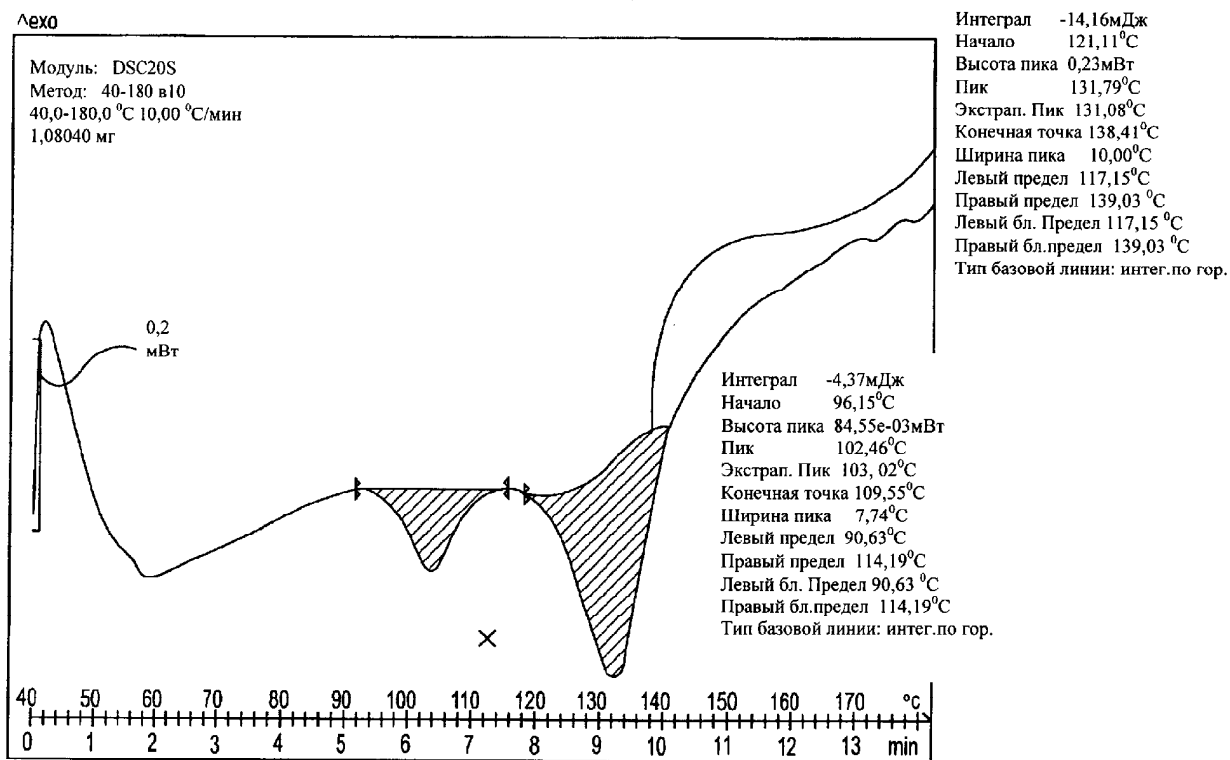


Тип: 2-тета/тета блокированный- Начало:2,00°-конец: 70.000° – ШАГ:0.020° –Время шага: 1 с.

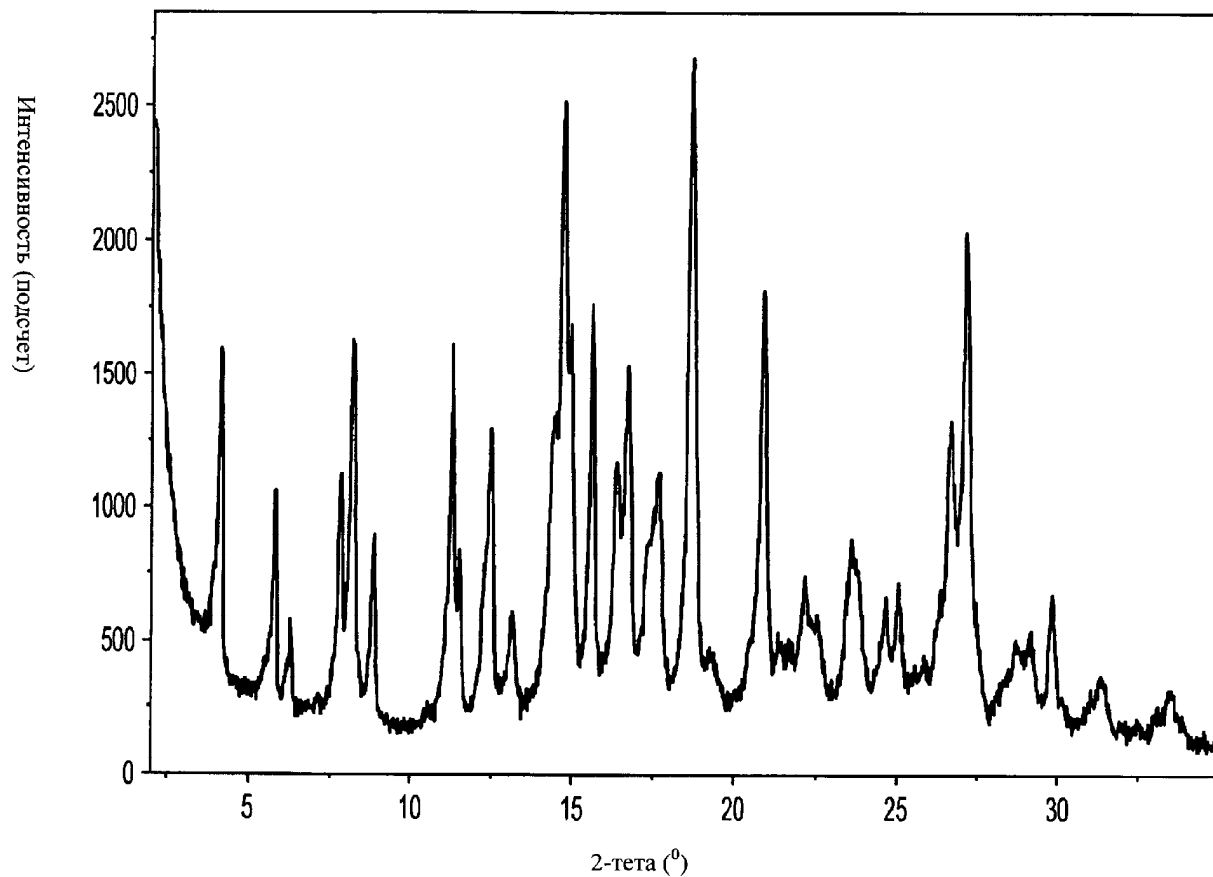
ФИГ.4



ФИГ.5



ФИГ.6



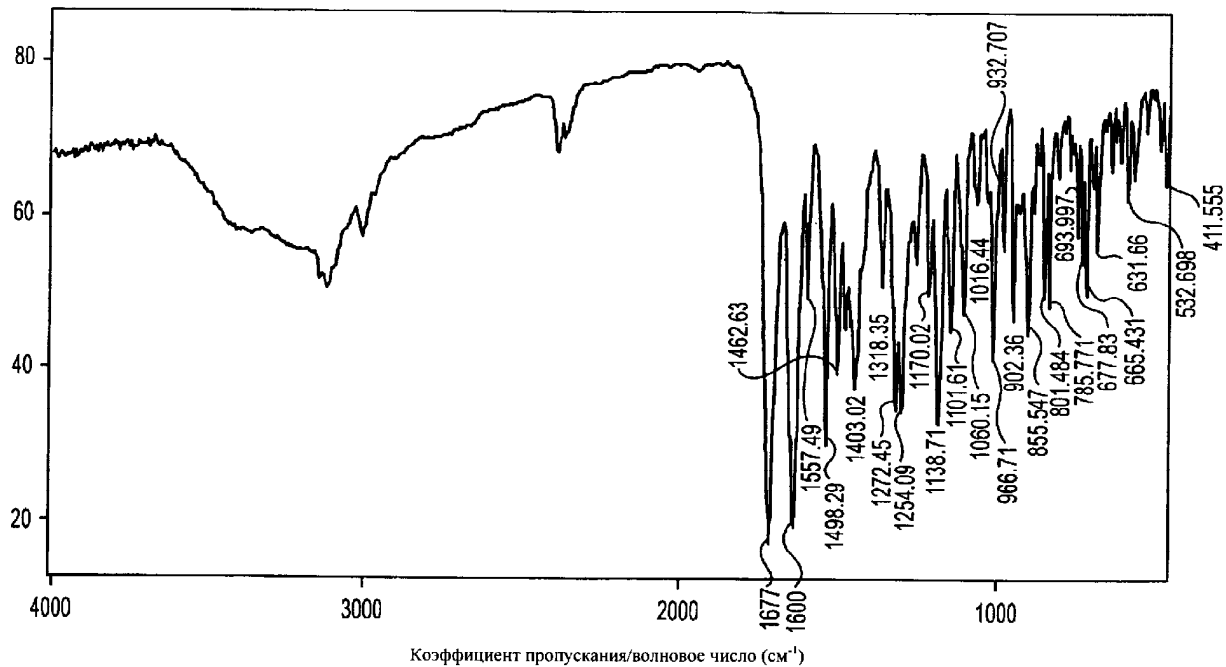
ФИГ.7

Режим 2 (ИК-средней области)

СКАН= 4

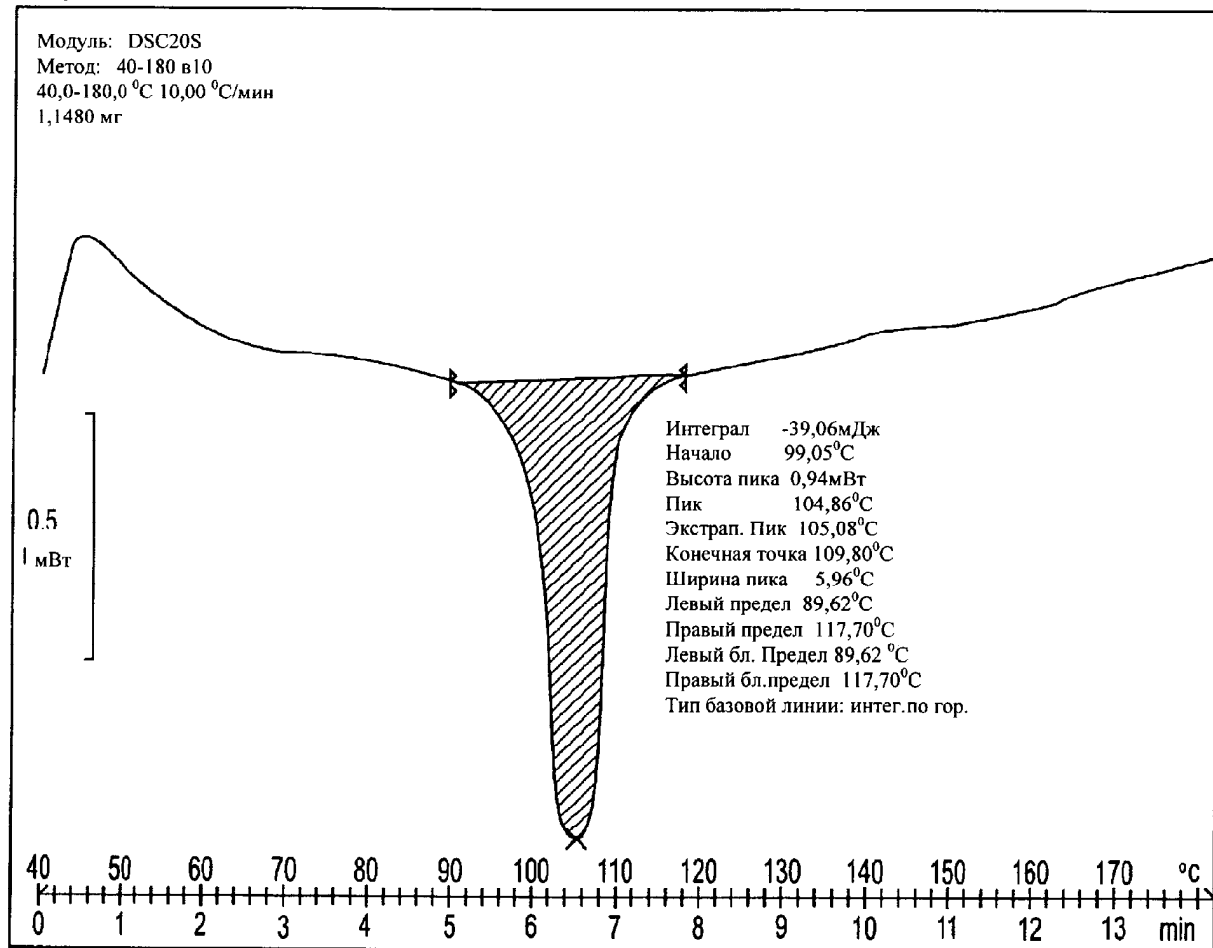
Разрешение 4 см⁻¹ 17 Сканирований в минуту

Аподизация: косинус

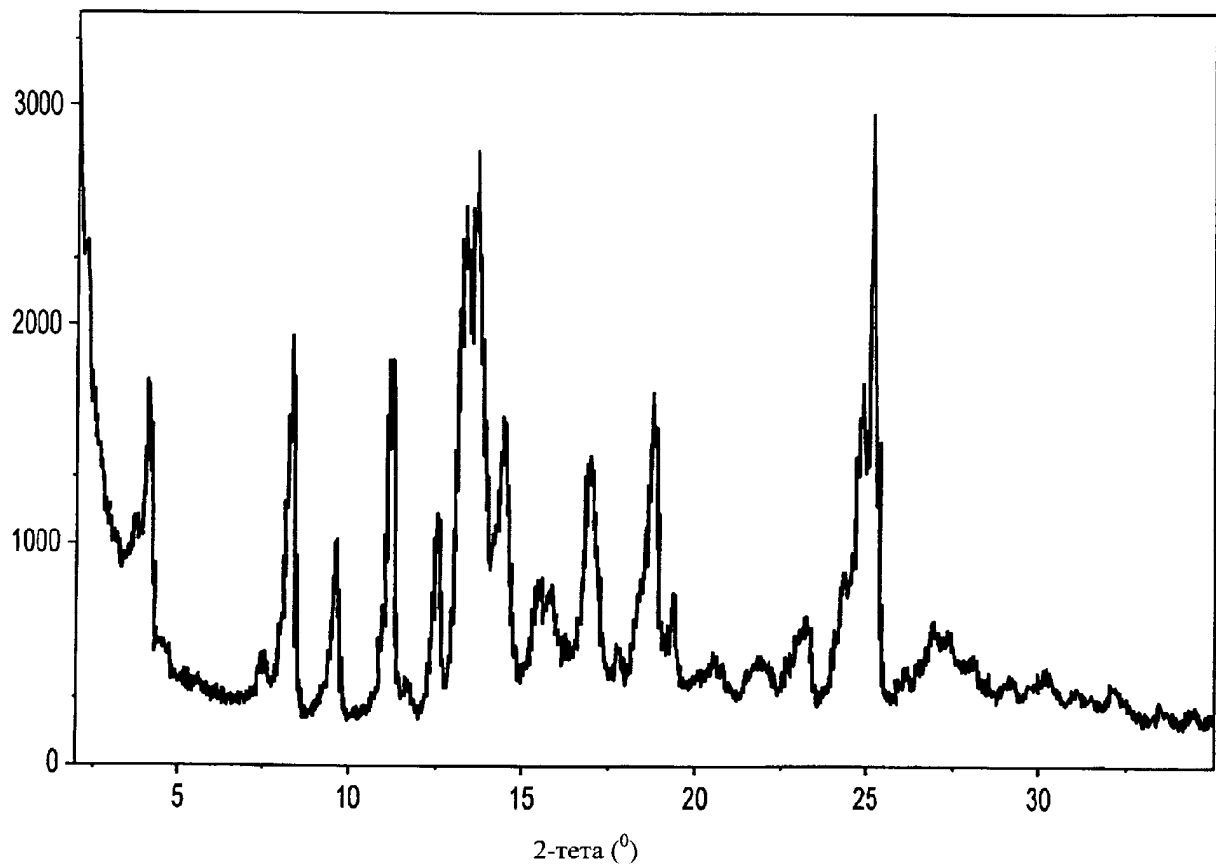


ФИГ.8

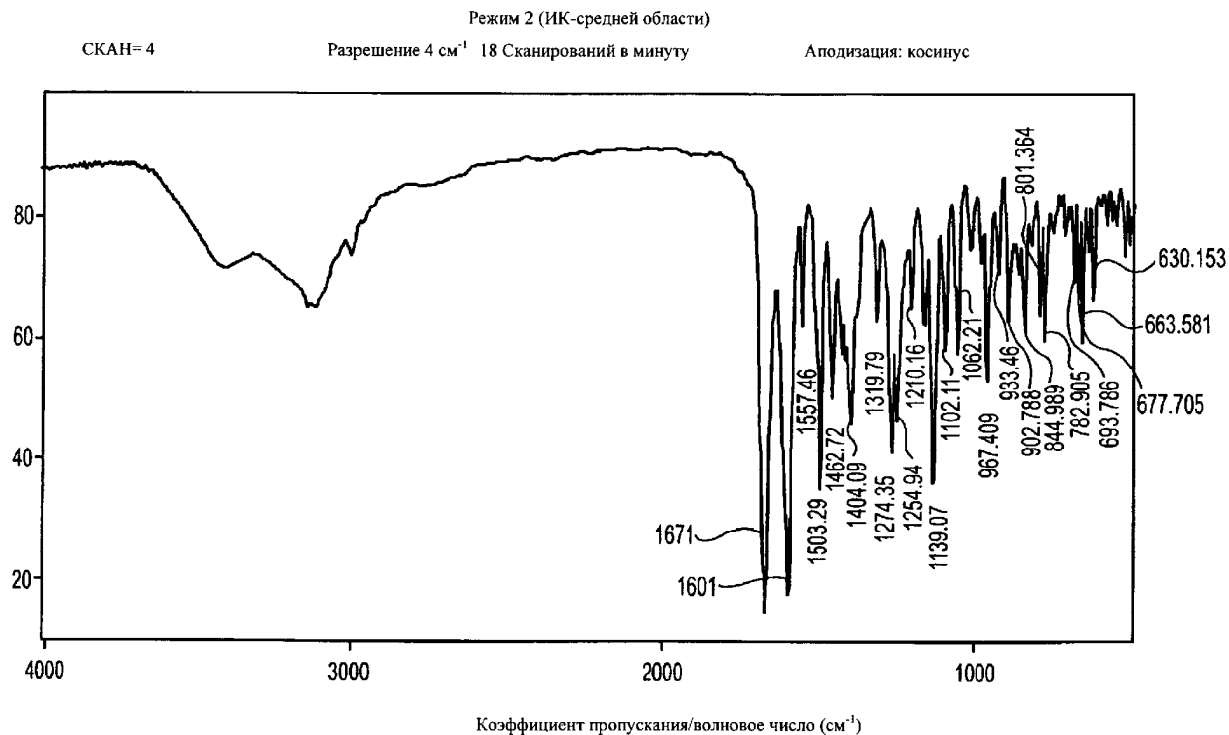
^exo



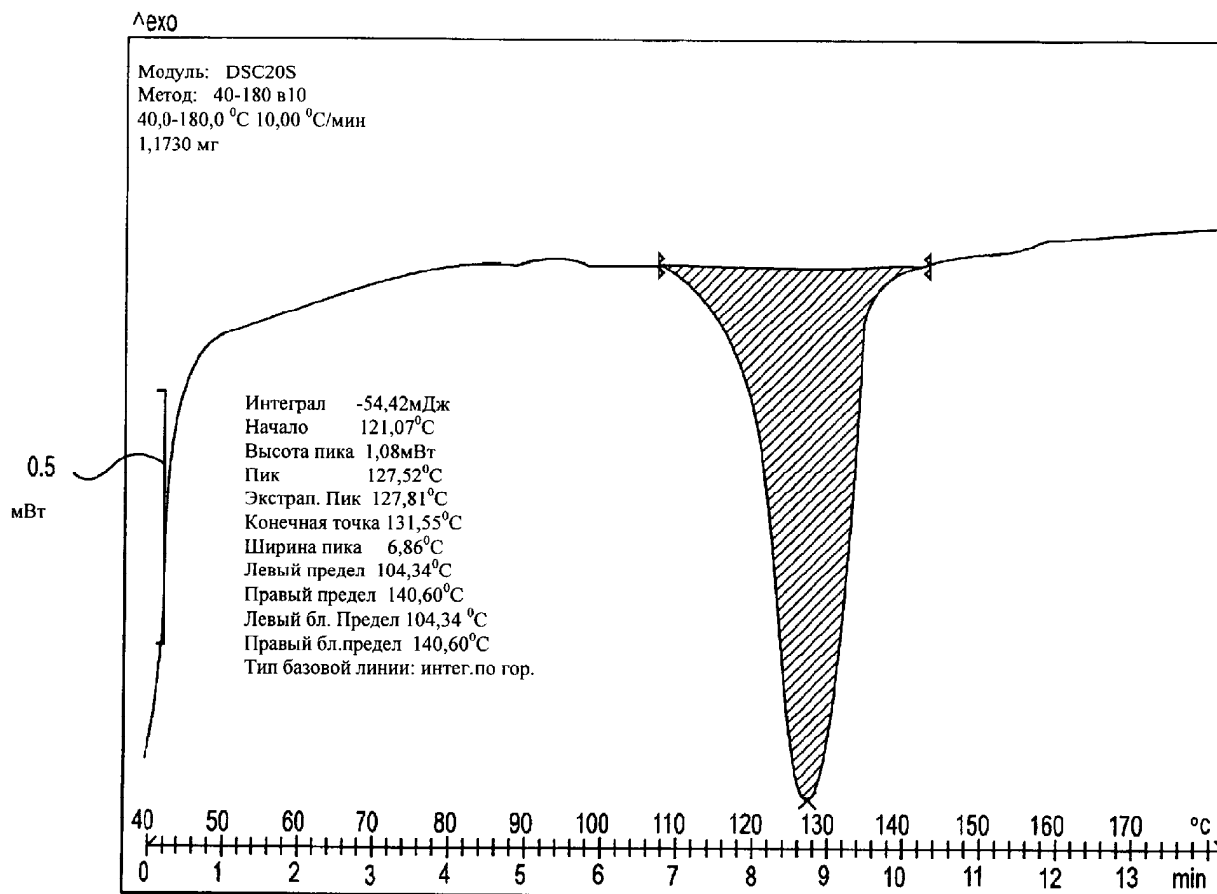
ФИГ.9



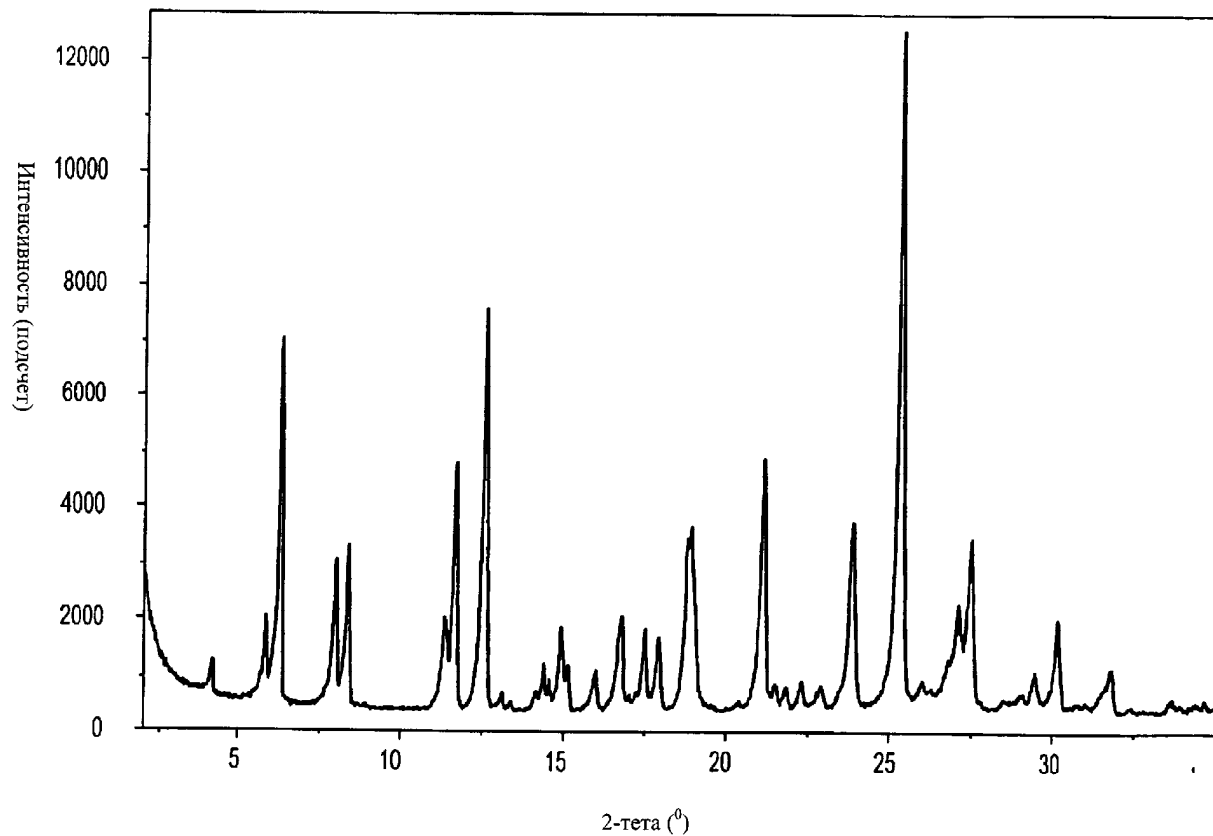
Фиг. 10



Фиг. 11



ФИГ.12



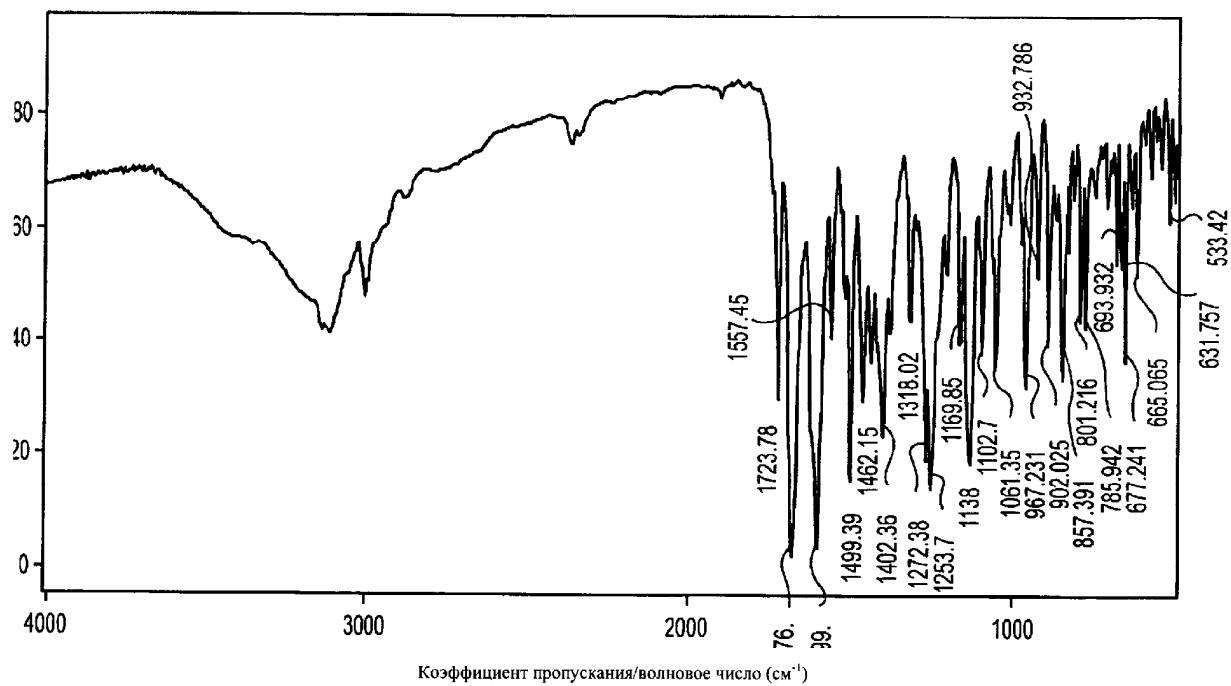
Фиг. 13

Режим 2 (ИК-средней области)

СКАН= 4

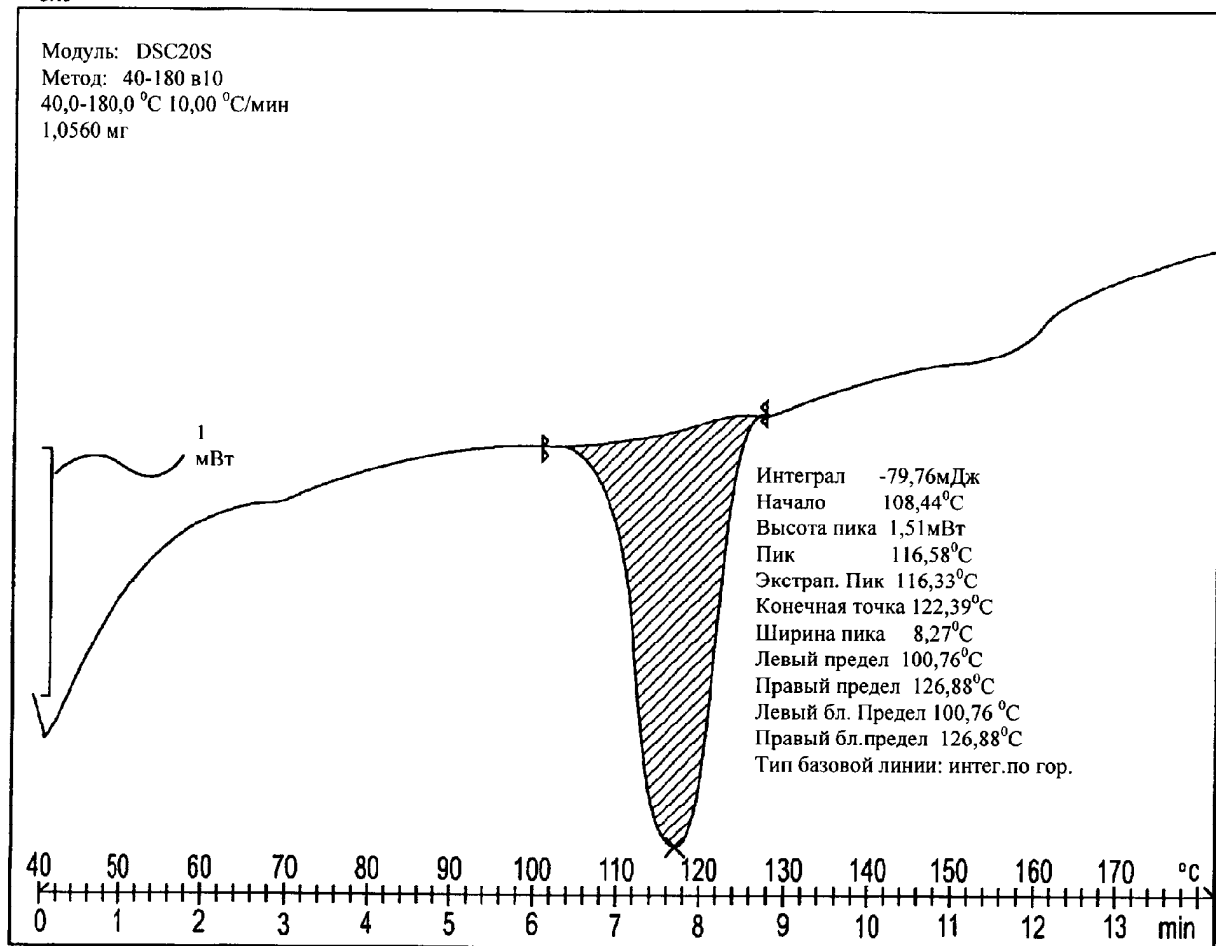
Разрешение 4 см⁻¹ 17 Сканирований в минуту

Аподизация: косинус

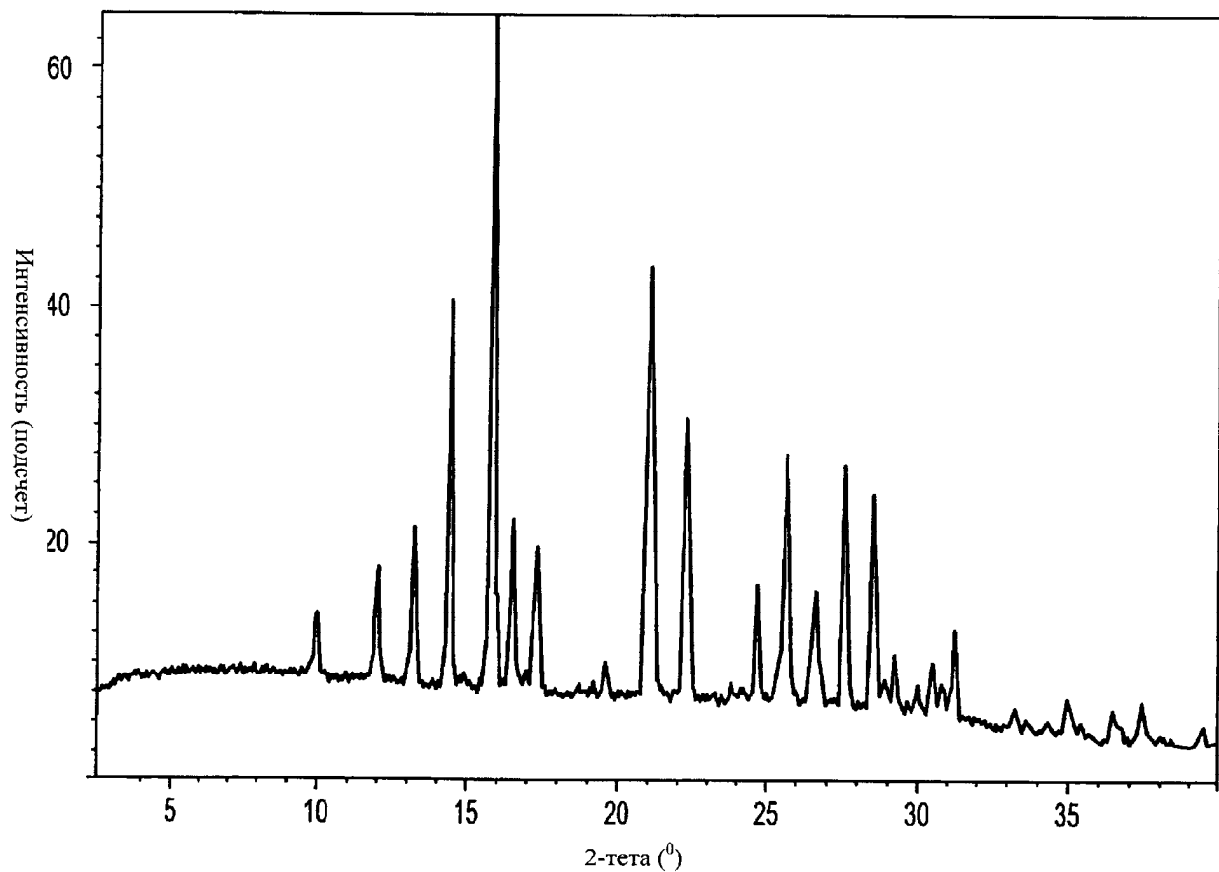


Фиг. 14

^exo

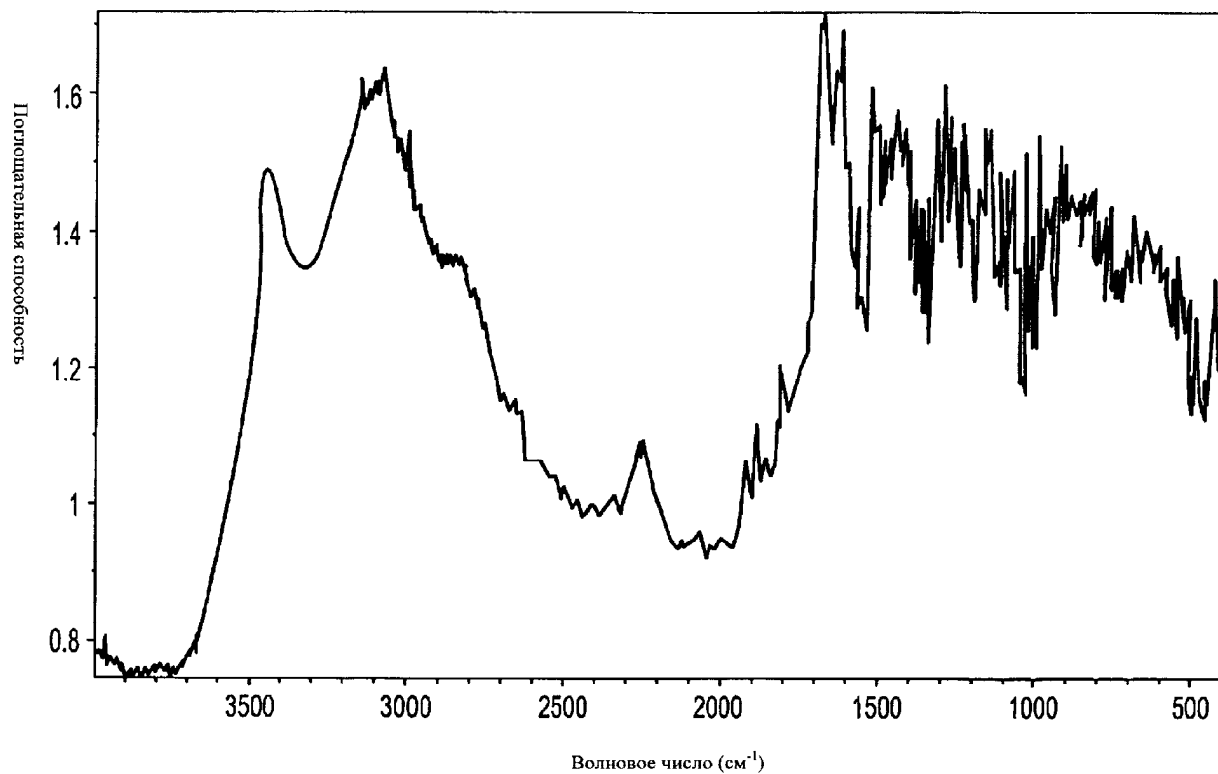


Фиг. 15

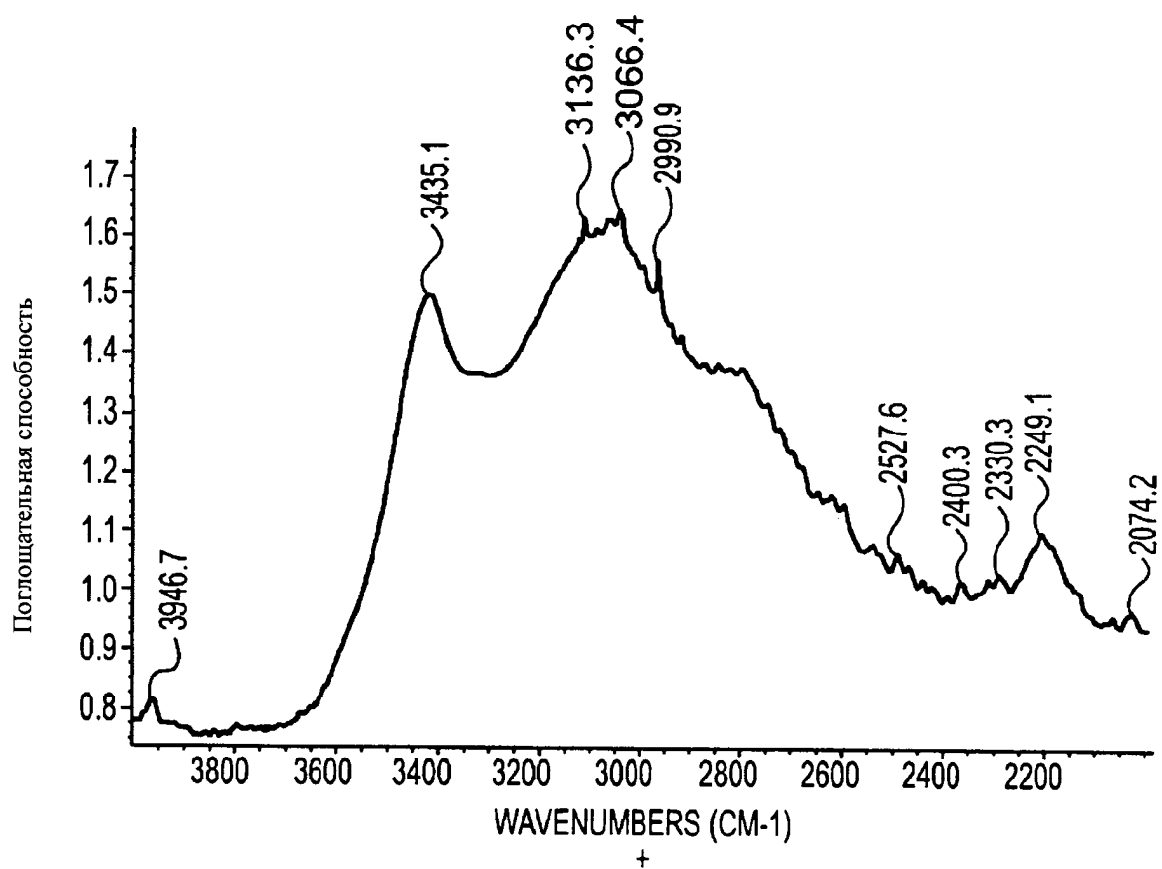


Фиг. 16

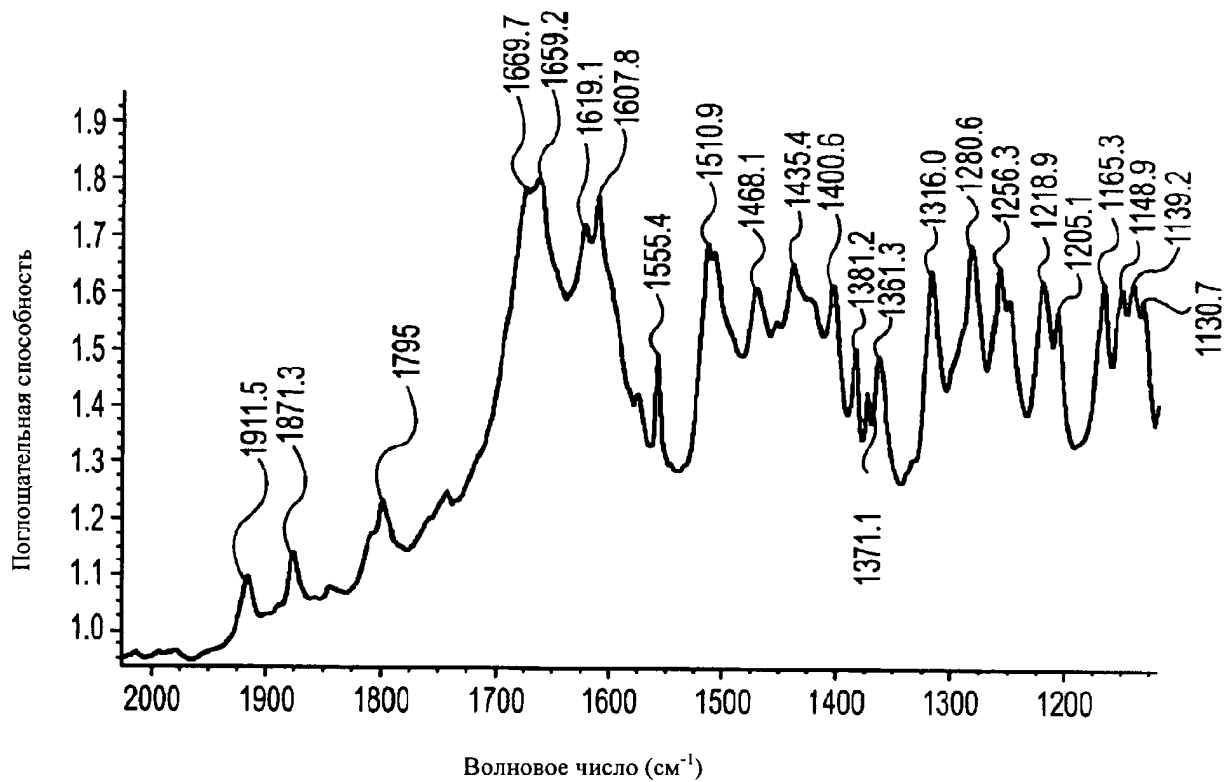
MAGNA Система 860

Детектор: DTGS KBr Число сканирований: 256 Разрешение: 2 cm^{-1} 

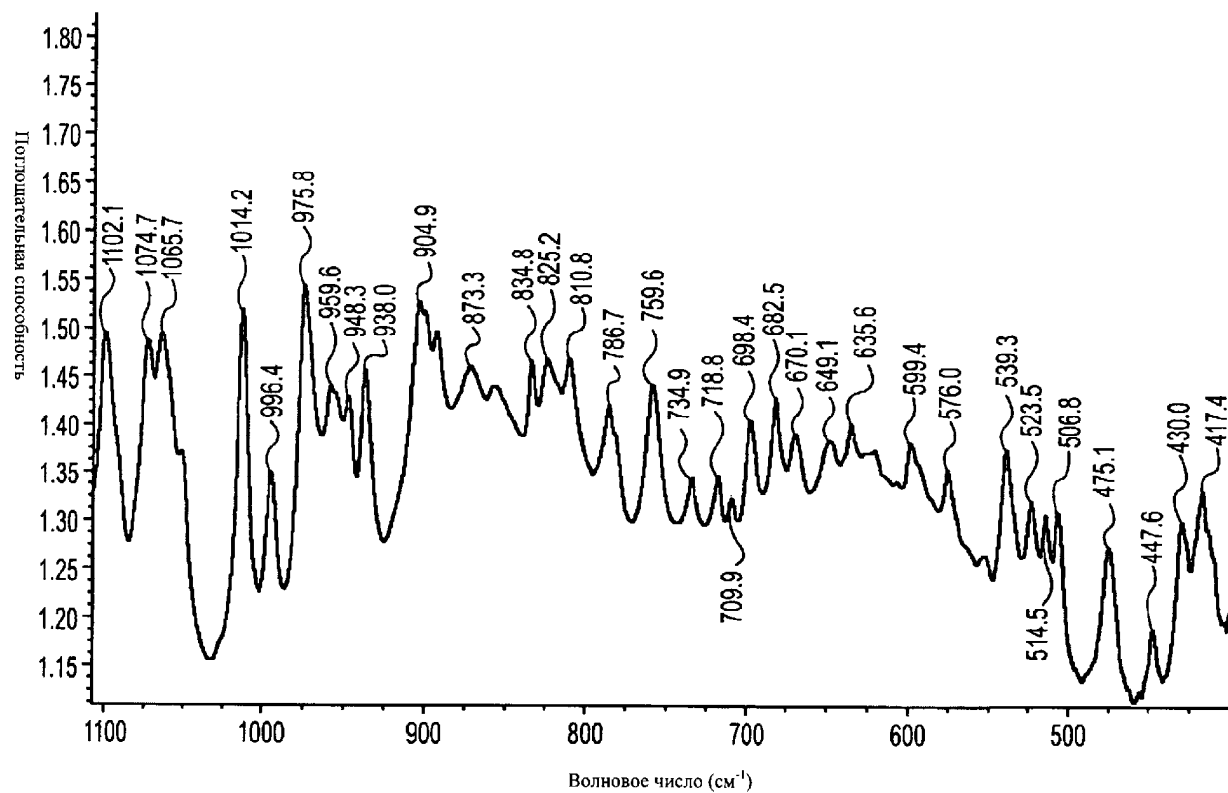
Фиг. 17а



Фиг. 17b

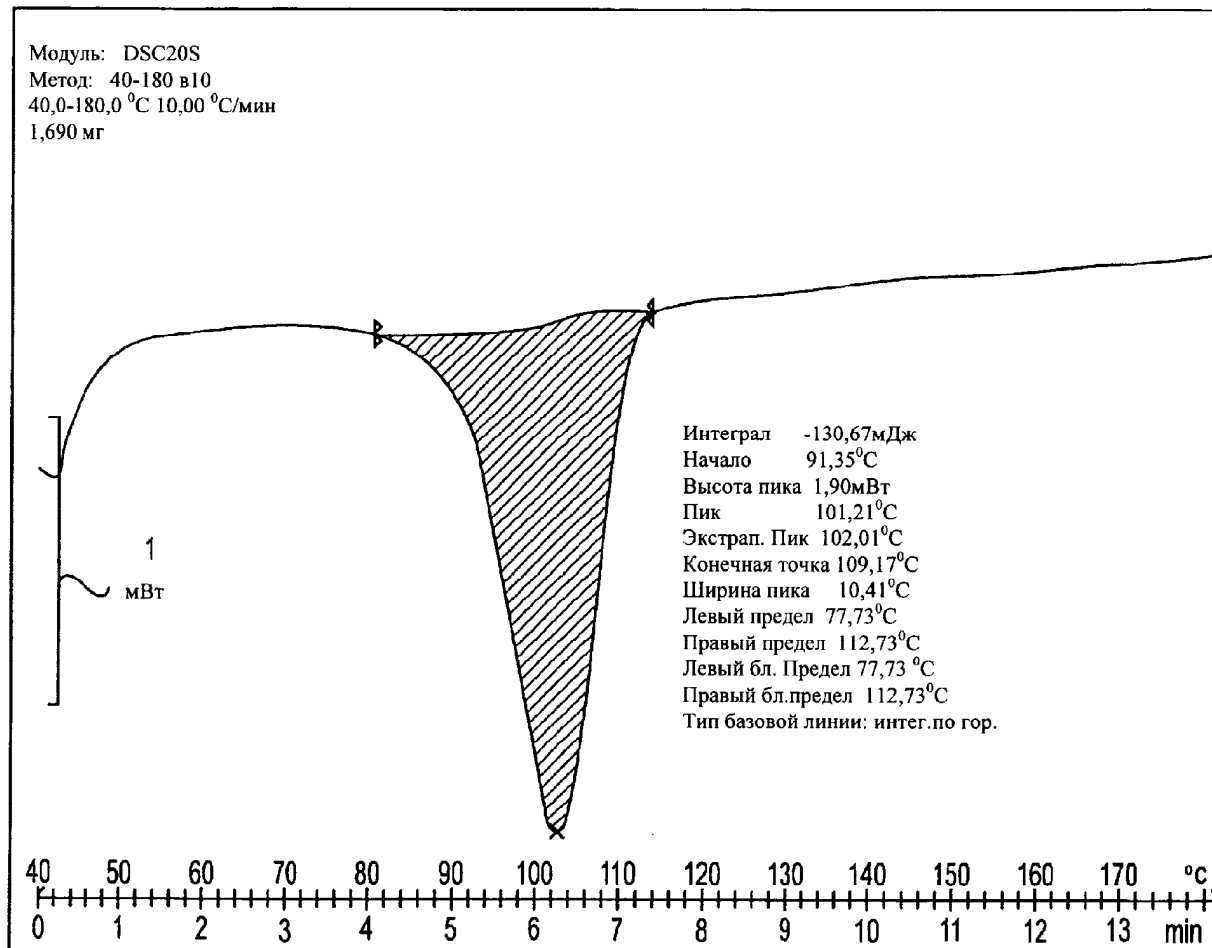


Фиг. 17с



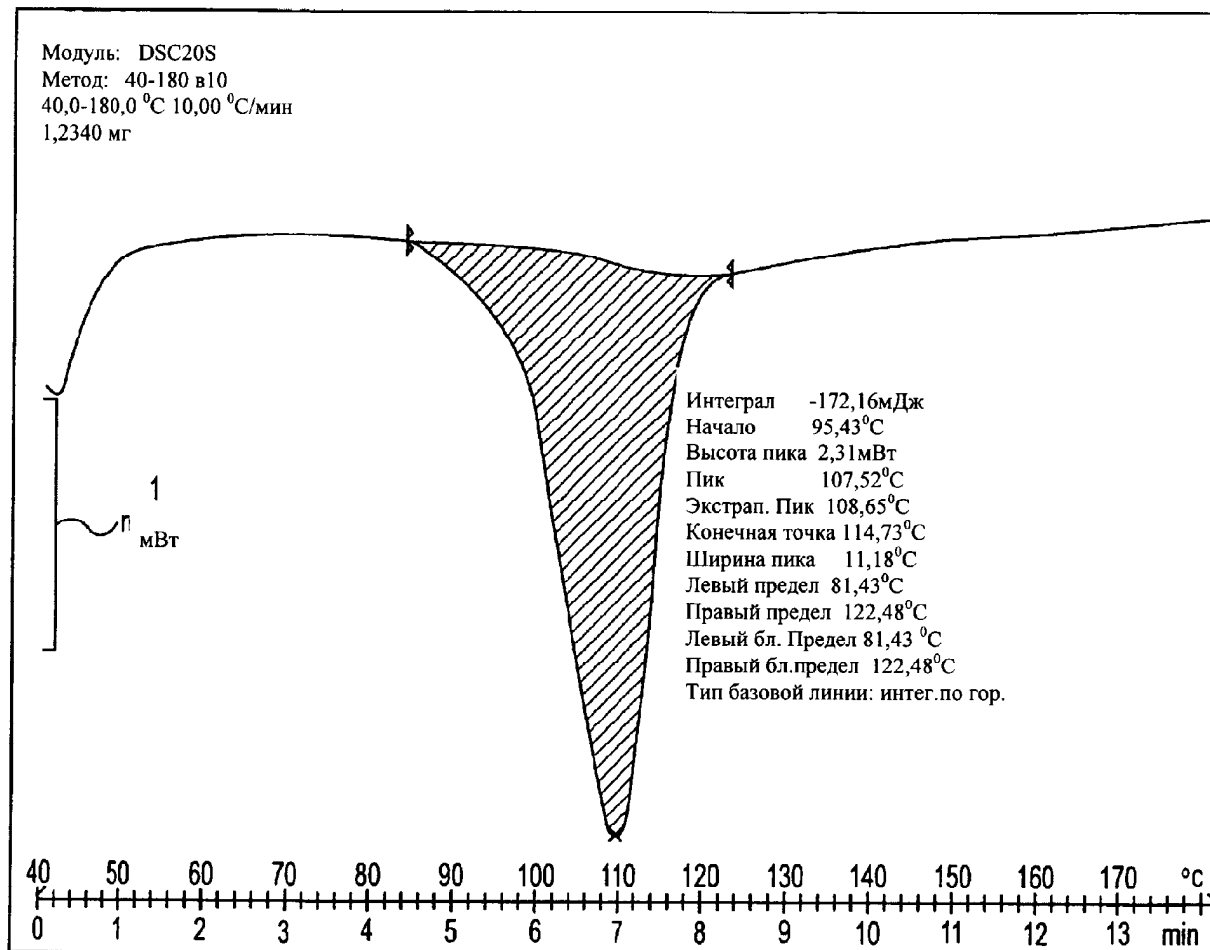
Фиг. 17d

Λexo



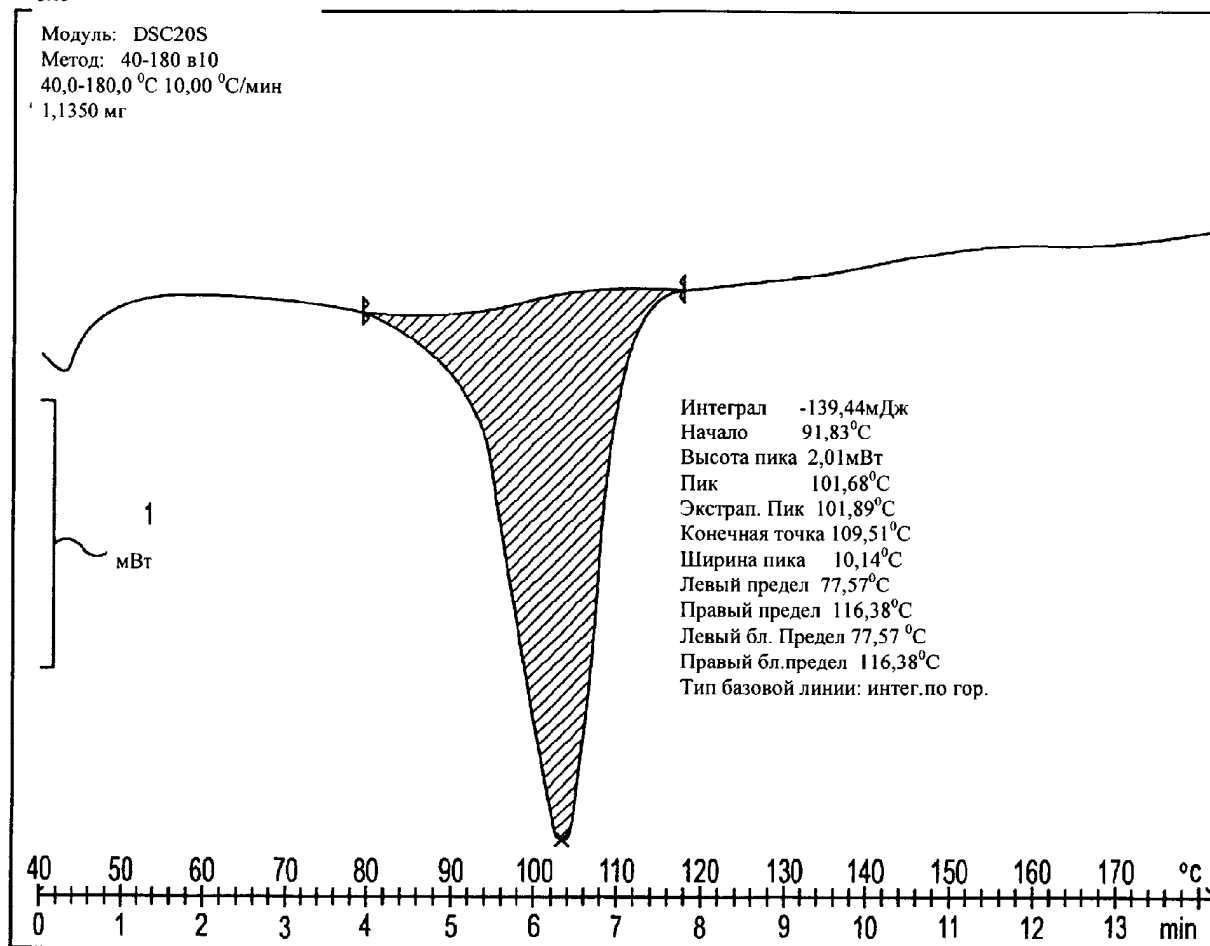
Фиг. 18а

^exo

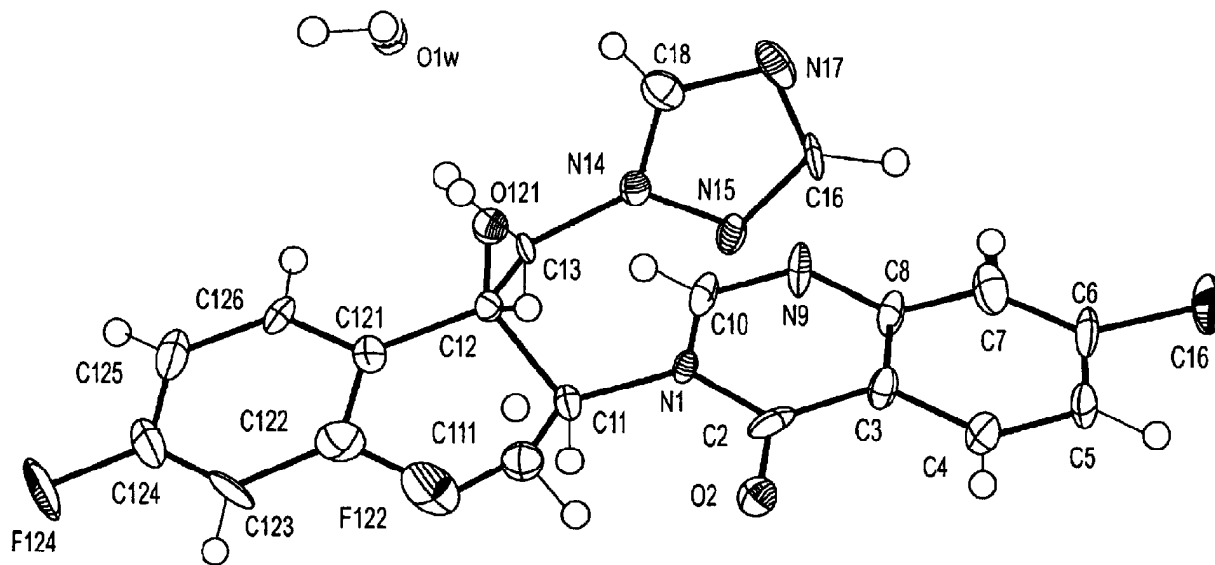


Фиг. 18b

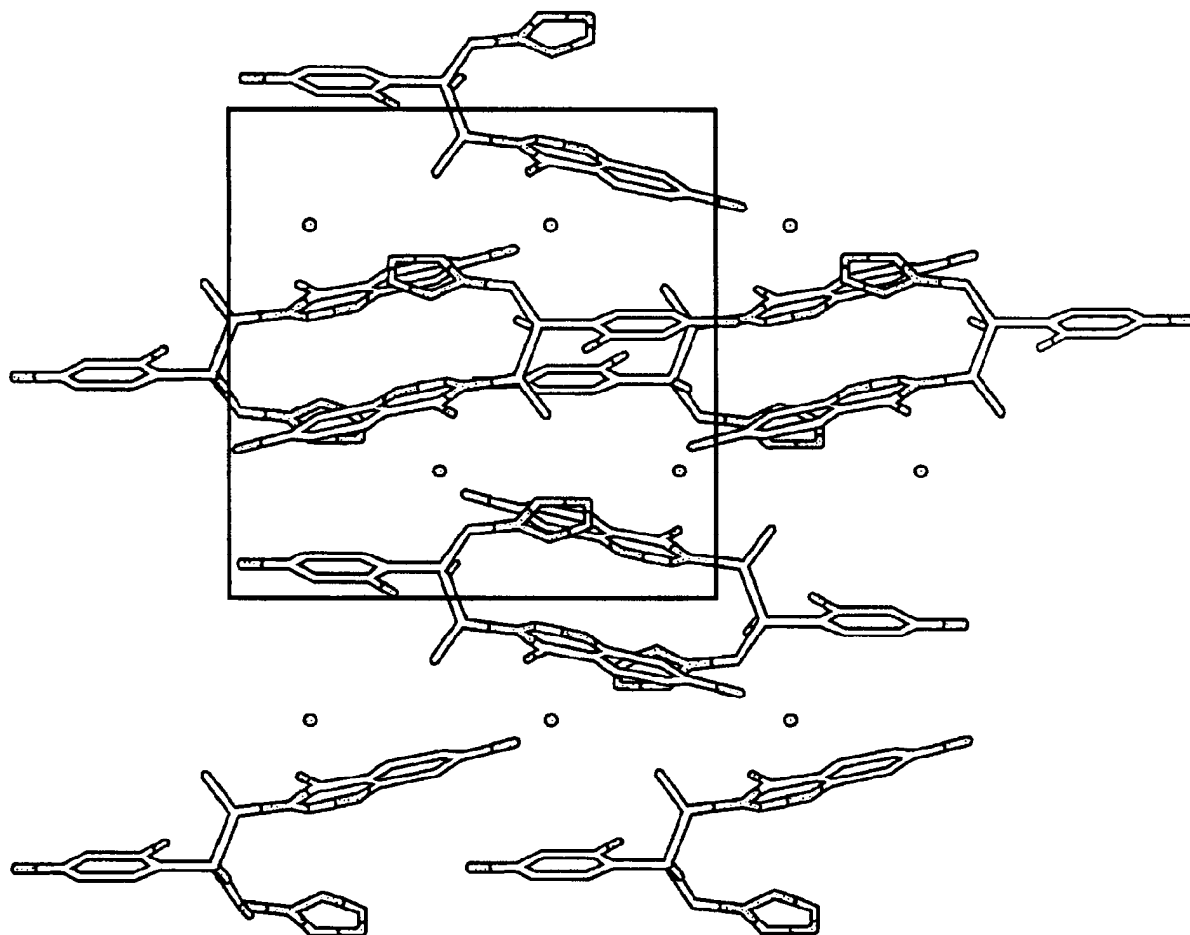
Λexo



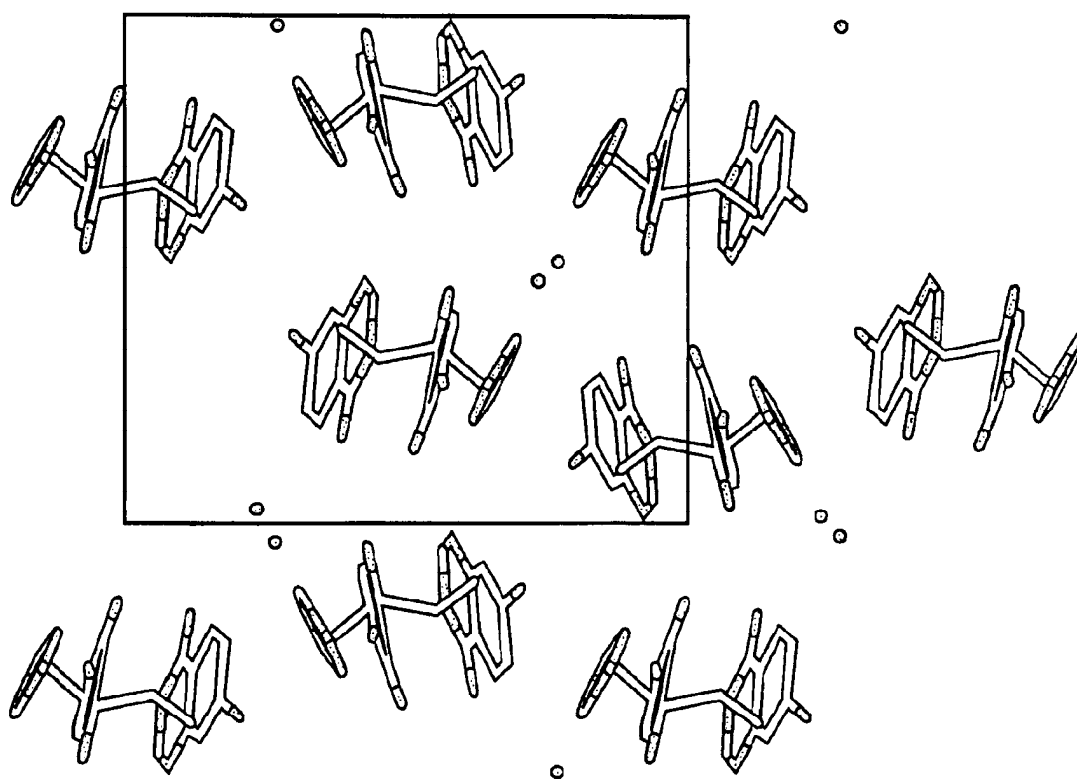
Фиг. 18с



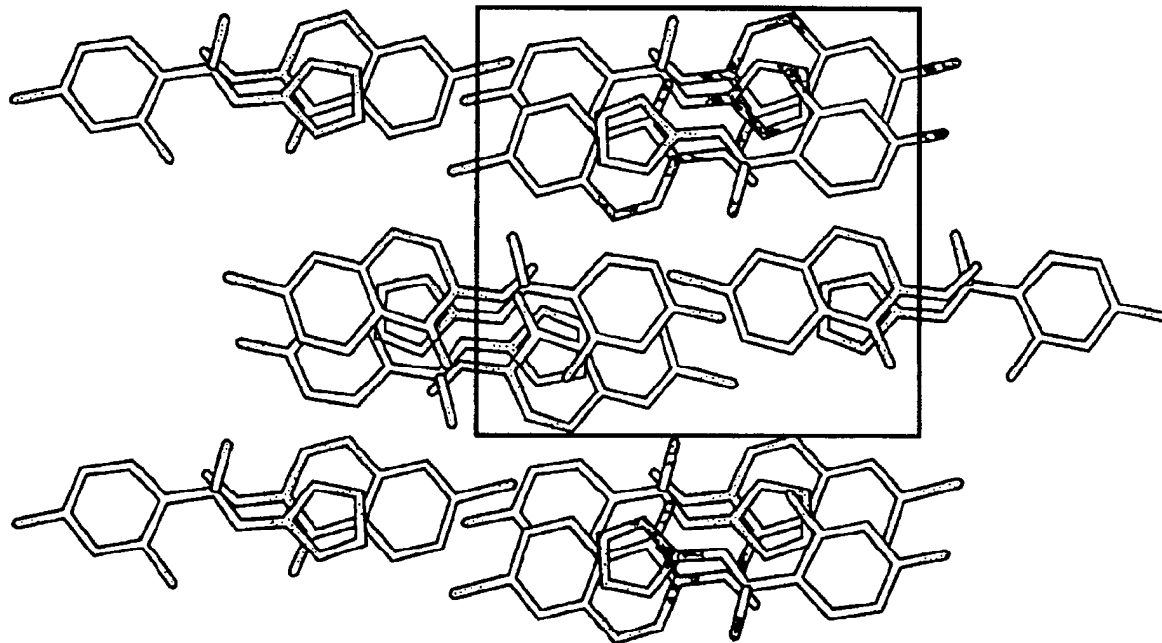
Фиг. 19



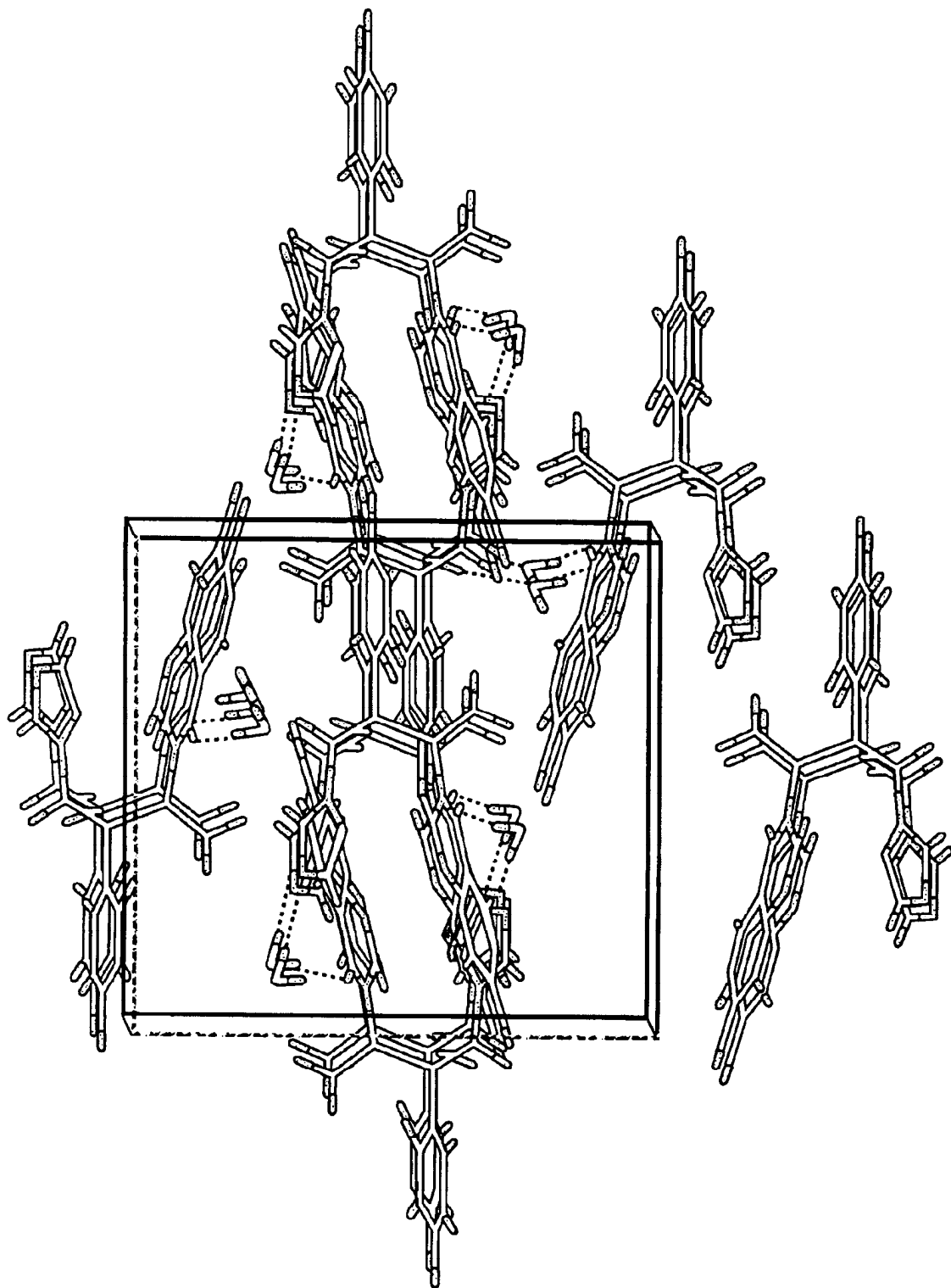
Фиг. 20



Фиг. 21



Фиг. 22



Фиг. 23