ÖZET

1-(5'-(5-(3,5-DİKLORO-4-FLOROFENİL)-5-(TRİFLOROMETİL)-4,5-DİHİDROİZOKSAZOL-3-İL)-3'H-SPİRO[AZETİDİN-3,1'-İZOBENZOFURAN]-1-İL)-2-(METİLSÜLFONİL)ETANONUN KRİSTAL FORMLARI

Mevcut buluş, 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(trifloromethil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun yeni kristal modifikasyonları ile ilgilidir. Mevcut buluş ayrıca buna ihtiyacı olan bir hayvanda bir parazit enfeksiyonunun veya enfestasyonunun tedavi edilmesine yönelik kompozisyonları ve yöntemleri de açıklar. Mevcut buluş ayrıca kristal formları yapmaya yarayan prosesler ile de ilgilidir.

İSTEMLER

1.(S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H- spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanona ait olup aşağıdaki özelliklerden en az birini sergileyen bir Form A kristali:

a) yaklaşık 17.18,18.83 ve 20.07'de 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik piklere sahip bir X ışını kırınım paterni;

b) yaklaşık 17.18, 18.83 ve 20.07'de 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik piklere sahip ve ayrıca yaklaşık 4.70, 9.39, 14.10, 15.70, 19.12, 20.97, 21.42, 22.03, 22.54, 23.62 ve 28.42'deki piklerin oluşturduğu gruptan seçilen 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen en az bir ilave kırınım piki de içeren bir X ışını kırınım paterni;

c) yaklaşık 17.18, 18.83 ve 20.07'de 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik piklere sahip ve ayrıca yaklaşık 21.42 ve 28.42'de 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen en az bir ilave kırınım piki de içeren bir X ışını kırınım paterni;

d) yaklaşık 17.18, 18.83, 20.07, 21.42, 22.54 ve 28.42'de 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik piklere sahip bir X ışını kırınım paterni;

e) Şekil 3.1'de gösterildiği gibi, dakikada 10°C'lik bir tarama hızında yaklaşık 145.53°C'de tek bir baskın endoterme sahip bir diferansiyel tarama kalorimetre termogramı; ve

f) Şekil 3.2'de gösterildiği gibi, dakikada 10°C'lik bir tarama hızında 144.01 ila 146.92°C aralığında tek bir baskın endoterme sahip bir diferansiyel tarama kalorimetre termogramı.

2. Şunları sergileyen İstem 1'e ait kristal form:

(i) şunlardan seçilen aşağıdaki X ışını kırınım paternlerinden en az biri:

a) yaklaşık 17.18, 18.83 ve 20.07'de 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik piklere sahip ve ayrıca yaklaşık 21.42 ve 28.42'de 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen en az bir ilave kırınım piki de içeren bir X ışını kırınım paterni;

b) yaklaşık 17.18, 18.83, 20.07, 21.42, 22.54 ve 28.42'de 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik piklere sahip bir X ışını kırınım paterni; ve

(ii) Şekil 3.1'de gösterildiği gibi dakikada 10°C'lik bir tarama hızında yaklaşık 145.53°C'de tek bir baskın endoterme sahip bir diferansiyel tarama kalorimetre termogramı veya Şekil 3.2'de gösterildiği gibi dakikada 10°C'lik bir tarama hızında 144.01 ila 146.92°C aralığında tek bir baskın endoterme sahip diferansiyel tarama kalorimetre termogramı.

3. Yaklaşık 17.18, 18.83, 20.07, 21.42, 22.54 ve 28.42'de 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik piklere sahip bir X ışını kırınım paterni sergileyen İstem 1'e ait kristal form.

4. Şunları sergileyen İstem 1'e ait kristal form:

a) yaklaşık 17.18, 18.83, 20.07, 21.42, 22.54 ve 28.42'de 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik piklere sahip bir X ışını kırınım paterni; ve

b) Şekil 3.1'de gösterildiği gibi dakikada 10°C'lik bir tarama hızında yaklaşık 145.53°C'de tek bir baskın endoterme sahip bir diferansiyel tarama kalorimetre termogramı veya Şekil 3.2'de gösterildiği gibi dakikada 10°C'lik bir tarama hızında 144.01 ila 146.92°C aralığında tek bir baskın endoterme sahip diferansiyel tarama kalorimetre termogramı.

5. Ayrıca Şekil 2'de gösterildiği gibi 1800 ila 600 cm^{-1} aralığında bir Fourier Transform kızılötesi spektrumu da sergileyen İstem 1'e ait kristal form.

6. Yaklaşık 17.18, 18.83, 20.07, 21.42 ve 28.42'de 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik piklere sahip bir X ışını kırınım paterni sergileyen İstem 1'e ait kristal form.

7. Şekil 3.1'de gösterildiği gibi dakikada 10°C'lik bir tarama hızında yaklaşık 145.53°C'de tek bir baskın endoterme sahip bir diferansiyel tarama kalorimetre termogramı veya Şekil 3.2'de gösterildiği gibi dakikada 10°C'lik bir tarama hızında 144.01 ila 146.92°C aralığında tek bir baskın endoterme sahip diferansiyel tarama kalorimetre termogramı sergileyen İstem 1'e ait kristal form.

8. İstem 1'de tanımlandığı gibi terapötik açıdan etkin miktarda form A kristali ve farmasötik veya veterinerlik açısından kabul gören bir eksipiyan, seyreltici, taşıyıcı veya bunların karışımını içeren;
ve isteğe göre ayrıca abamektin, selamektin, moksidektin, ivermektin, emamektin, doramektin, eprinomektin, pirantel, amitraz, albendazol, kambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, febantel, oktadepsipeptitler, oksfendazol, oksibendazol, paraherkamid, parbendazol, prazikantel, tiyabendazol, tetramizol, triklabendazol, levamizol, oksantel, novaluron, morantel, milbemisin, milbemisin oksim, demiditraz, dietilkarbamazin, fipronil, hidropren, kinopren, metopren, metaflumizon, niklosamid, permetrin, pirethrinler, piriproksifen, spinosad, aminoasetonitril türev(ler)i) veya bunların herhangi bir karışımını içeren bir kompozisyon.

9. Önceki istemlerden birine göre olup, bir hayvanda bir parazit enfeksiyonunun veya enfestasyonunun, buna ihtiyacı olan hayvana, terapötik açıdan etkin miktarda bir form A kristali bileşiği uygulanmasını kapsayan:

ve ayrıca abamektin, selamektin, moksidektin, ivermektin, emamektin, doramektin, eprinomektin, pirantel, amitraz, albendazol, kambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, febantel, oktadepsipeptitler, oksfendazol, oksibendazol, paraherkamid, parbendazol, prazikantel, tiyabendazol, tetramizol, triklabendazol, levamizol, oksantel, novaluron, morantel, milbemisin, milbemisin oksim, demiditraz, dietilkarbamazin, fipronil, hidropren, kinopren, metopren, metaflumizon, niklosamid, permetrin, pirethrinler, piriproksifen, spinosad, aminoasetonitril türev(ler)i) veya

bunların herhangi bir karışımı arasından seçilen en az bir ilave veterinerlik ajanının uygulanmasını da kapsayan tedavisinde kullanım amaçlı bir form A kristali veya form A kristali kompozisyonu.

10. İstem 1'e tanımlandığı gibi form A kristalinin hazırlanmasını yönelik olup şunları içeren bir proses:

a) amorf (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon katılarının bir solvente yüklenmesi;

b) karışımın, yaklaşık 60°C'ye ısıtılması;

c) karışımın, yaklaşık 45°C'ye soğutulması;

d) Form A tohumları eklenmesi ve yaklaşık 45°C'de tutulması;

e) karışımın yavaş yavaş soğutulması ve

f) katıların filtre edilmesi, yıkanması ve kurutulması.

11. İstem 10'a ait proses; burada solvent, yaklaşık %60 etanol, yaklaşık %5 etil asetat ve yaklaşık %35 n-heptan veya bunların bir karışımını içerir.

12. İstem 11'e ait proses; burada karışım, yaklaşık 15 ila 20 dakikalık bir süre zarfında yaklaşık 60°C'den yaklaşık 45°C'ye soğutulur, Form A tohumları ilave edilir; karışım, yaklaşık 2 saat süreyle 45°C'de tutulduktan sonra lineer bir şekilde 10°C'ye kadar soğutulur ve yaklaşık 4.5 saat süreyle 10°C'de tutulur, tekrar 0-1°C'ye kadar soğutulur ve yaklaşık 23 saat süreyle 0-1°C'de tutularak bir bulamaç

elde edilir; proses isteğe göre bulamacın vakum altında filtre edildiği ve katıların, n-heptan ve etanol içeren bir çözelti ile yıkandı ve katıların tekrar vakum altında kurutulmasıyla nihai Form A'nın elde edildiği başka bir adım da içerir.

13. 1 ila 7 arası istemlerden birine göre olup, buna ihtiyacı olan bir hayvanda bir parazit enfeksiyonunun veya enfestasyonunun tedavisine yönelik bir ilacın peraparasyonunda kullanım amaçlı form A kristali.

24390

TARİFNAME

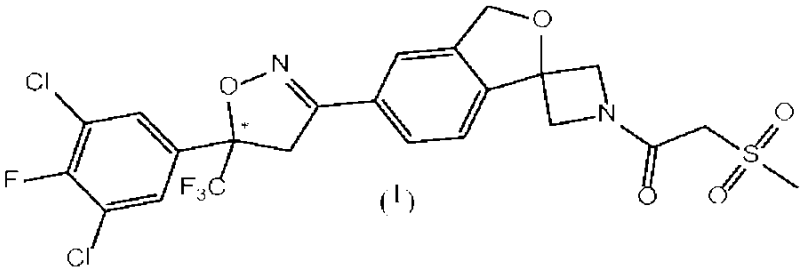
1-(5'-(5-(3,5-DİKLORO-4-FLOROFENİL)-5-(TRİFLOROMETİL)-4,5-DİHİDROİZOKSAZOL-3-İL)-3'H-SPİRO[AZETİDİN-3,1'-İZOBENZOFURAN]-1-İL)-2-(METİLSULFONİL)ETANONUN KRİSTAL FORMLARI

BULUŞUN SAHASI

Mevcut buluş, 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun form A kristali, bunun preparasyonunu yönelik prosesler, adı geçen kristal formu içeren kompozisyonlar ve adı geçen kristal formun, bunla ihtiyacı olan hayvanların tedavisinde bir parazitisidal ajan olarak kullanılması ile ilgilidir. Ayrıca Form A'dan hazırlanmış amorf (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun, kompozisyonlar ve bunların kullanım yöntemleri için bir antiparazitik ajan olarak kullanılması da tarif edilir.

BULUŞUN GEÇMİŞİ

Şiral bileşik 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H- spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon, aşağıdaki yapıya sahiptir: Burada ayrıca Bileşik 1 olarak da anılan Formül (1). "*", şiral karbonu temsil eder.



(I)

Bileşik 1 ve bunun preparasyonu, WO2012/120399, Örnek 9'da açıklanmıştır. WO yayını ayrıca Formül (1) bileşiğinin şiral olduğunu ve bunun, bir parazit enfeksiyonu veya enfestasyonu olan hayvanların tedavisinde kullanım amaçlı bir parazitisit olarak kullanılabileceğini de açıklar. Çok adımlı proseste bileşik, yaklaşık %90 amorf S-enantiyomeri ve yaklaşık %10 amorf R-enantiyomeri içeren bir çökeltici olarak serbest bırakıldı. Amorf S-enantiyomeri, eşit molar miktarlarda S ve R enantiyomerlerinin, yani rasematın çökeltilmesiyle elde edildi. Ayrıca rasemat, şiral HPLC yoluyla ayrıldı. Preparasyonlardan elde edilen S ve R enantiyomerleri, HPLC (elüsyon süresi), 1H-NMR analizi ve kütle spektrometrisiyle karakterize edildi.

WO2010/084067, kendi aralarında bağlantılı füzyonla birleştirilmiş bir benzo-tiyadiazol, -imidazol, -triazol ve –izoksazol halkası içeren, bir insektisit, akarasit, nematosit ve molusosit olarak faydalı olan bazı benzamid izoksazolinleri açıklar. WO2011/104089, bir sülfür atomu içeren doğrudan bağlanmış veya metilenle bağlanmış bir heterosiklik halkası ve pestisidal aktivite ile birlikte ilgili oksidatif halleri olan bazı benzamid izoksazolinleri açıklar. Açıklamada ne spirosiklik yarım ne de mevcut buluşa ait bileşiğin polimorfik kristal formu tarif edilir.

Bir bileşik, bir farmasötik veya veterinerlik ajanı olarak geliştirilecekse bu bileşiğin, güvenle hazırlanabilen ve büyük ölçekte saflaştırılabilen ve depolandığında degrade olmayan bir formunun (yaygın şekilde bir ilaç maddesi veya aktif farmasötik/veterinerlik muhteviyatı/ajanı olarak bilinir) sağlanması önemlidir. Bu yüzden bileşiğin kristal ve tercihen erime noktası yüksek bir formu arzu edilebilir çünkü erime noktası yüksek kristal katılar, kristalizasyonla kolay saflaşma eğilimi gösterir ve kristal olmayan (amorf) formdan daha kararlıdır.

1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(trifloro metil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H- spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun kristal formları, önceden açıklanmamış yada karakterize edilmemiştir.

Bir farmasötik veya veterinerlik bileşiğinin farklı katı hal formları, materyal olarak farklı fiziksel özelliklere sahip olabilir. Fiziksel özellikler bakımından bu gibi farklılıklar, örneğin, bir farmasötik veya veterinerlik bileşiğinin yapılma, işlenme, formüle edilme veya uygulanma şekli üzerinde etkili olabilir. Örneğin bir bileşiğin kristal formu, çok farklı özelliklere sahip olabilir: çözünürlük, çözünme oranı, süspansiyon kararlılığı, öğütme sırasında kararlılık, buhar basıncı, optik ve mekanik özellikler, higroskopisite, kristal büyüklüğü, filtrelenme özellikleri, kuruma, yoğunluk, erime noktası, degradasyon kararlılığı, diğer kristal formlara faz geçişine karşı kararlılık, renk ve hatta kimyasal reaktivite. Buna göre 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(trifloro metil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun,

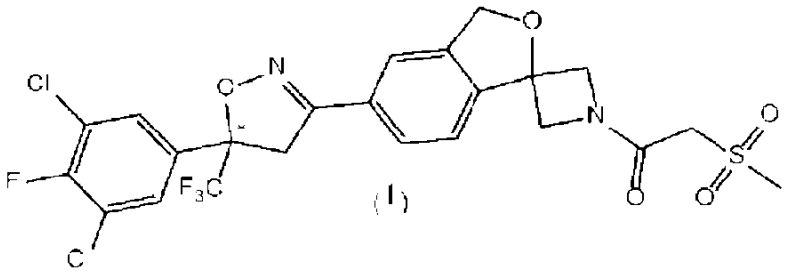
bileşiğin yapılmasında, işlenmesinde, formüle edilmesinde veya uygulanmasında diğer katı hal formlarına göre avantaj sağlayan yeni katı hal formlarının (yani kristal formlarının veya polimorflarının) tanımlanması arzu edilebilir.

Tarif edildiği gibi katı halde şiral Bileşik 1, sentezlendiğinde yaklaşık 90:10 (S:R)'dir. Katı halde (kristal) rasematın ayrılması (eşit molar bölümler halinde S- ve R- enantiyomerleri), orijinal olarak sentezlenen bileşiğin yaklaşık %80'i olan hemen hemen saf amorf S enantiyomeri ile sonuçlanır ve bu daha sonra hemen hemen saf (~%97+) bir kristal halinde kolayca kristalleştirilebilir. Rasematın S ve R enantiyomerleri ayrıca şiral HPLC yoluyla da ayrılabilir ve kristalleştirilebilir.

Kristalleştiğinde 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun S ve R enantiyomerlerinden her biri, tek bir susuz kristal form oluşturur. S enantiyomerinin kristal formu, Form A olarak adlandırılır. R enantiyomerinin kristal formu, Form A'nınkine benzerdir ve S/R rasematının katı halde kristal formu, "kristal rasemat" olarak adlandırılır.

BULUŞUN ÖZETİ

Mevcut buluş, 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H- spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun aşağıda gösterilen yeni kristal formları (yani Formül 1; Bileşik 1) ile ilgilidir,



(I)

‘‘*’’, şiral karbonu temsil eder.

Mevcut buluşa göre, 1-(5’-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3’H-spiro[azetidin-3,1’-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun kristal Formu A sağlanır.

Ayrıca burada (R)-1-(5’-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5- dihidroizoksazol-3-il)-3’H-spiro[azetidin-3,1’-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun, Form A’nınkine (S enantiyomeri) benzer bir kristal form olan kristal formu da açıklanır.

Ayrıca burada, rasemat, (S/R)-1-(5’-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3’H-spiro[azetidin-3,1’-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun kristal formu da açıklanır.

Ayrıca burada 1-(5’-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3’H-spiro[azetidin-3,1’-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun, form A kristalinden hazırlanmış amorf S enantiyomeri de açıklanır.

Ayrıca burada amorf (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon, bunun kompozisyonları ve buna ihtiyacı olan bir hayvanda parazitik bir enfeksiyonu veya enfestasyonu tedavi etmek için kullanım yöntemleri de açıklanır.

Bu kristal formlardan her biri, diğerlerinin yanında, kristal kafesin elektromanyetik radyasyon yayma yolu (örn., toz X ışını kırınım (PXRD veya pxrd) ve Fournier-transform kızılötesi (FT-IR) spektroskopisi) ve bunun erime karakteristikleri (örn., diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC)) ile karakterize edilebilen üç boyutlu eşsiz bir kristal konfigürasyona sahiptir. Uygunluk açısından bu kristal formların her biri bir tanımlayıcıya karakterizasyon için tahsis edilmiş olmakla birlikte bu tanımlayıcılarda esas teknik anlam yoktur. Burada tarif edildiği gibi 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)2-(metilsülfonil)etanonun kristal formları, S enantiyomerinden kristalleşen mevcut buluşa ait Form A'yı ve rasematın katı halde kristal formunu kapsar. R enantiyomerinin kristal formu, Form A'nınkine benzerdir. Form A, (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3- il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun tercih edilen kristal formudur.

Form A, önemli ölçüde Şekil 1'de gösterildiği gibi olan bir toz X ışını kırınım paterni sergiler. Form A'nın 2θ derece [2-Teta°] (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik pikleri, düzlemler arası aralıklar (d-aralık) ve ilgili yoğunluklar (%), aşağıdaki tablo 1'de gösterilmiştir.

Bu konuda uzman bir kişi, difraktogramdaki pik yoğunluklarının, örnek içerisindeki kristallerin yöneliminin bir fonksiyonu olduğunu, bu yüzden frezeleme veya elle öğütme veya farklı bir solventten kristalleştirme gibi fiziksel modifikasyonlar, piklerin yoğunluğunu etkileyebilirken aynı kristal form için bunların pozisyonunun değişmeden kalacağını fark edecektir.

Tablo 1. Form A kristalinin PXRD'si

Pik	2-Teta°	d-aralık	Yoğunluk (%)	Pik	2-Teta°	d-aralık	Yoğunluk (%)
1	3.98	22.16	3.3	30	22.54	3.94	42.8
2	4.25	20.76	3.0	31	22.76	3.90	26.1
3	4.70	18.79	38.8	32	23.62	3.76	39.5
4	5.13	17.20	7.2	33	24.21	3.67	24.9
5	5.24	16.84	6.5	34	24.61	3.61	22.7
6	5.52	15.99	7.3	35	25.26	3.52	18.5
7	5.98	14.76	16.6	36	25.91	3.44	25.6
8	9.39	9.42	36.1	37	27.01	3.30	24.2
9	11.61	7.62	28.0	38	27.57	3.23	20.5
10	13.26	6.67	16.4	39	28.02	3.18	18.9
11	13.72	6.45	20.4	40	28.42	3.14	53.5
12	14.10	6.28	33.4	41	29.20	3.06	21.7
13	14.52	6.10	18.5	42	29.69	3.01	20.6
14	14.94	5.92	27.4	43	30.13	2.96	22.2
15	15.70	5.64	33.3	44	31.36	2.85	18.2
16	16.13	5.49	16.4	45	31.70	2.82	18.3
17	16.60	5.34	29.2	46	32.65	2.74	17.4
18	17.18	5.16	60.0	47	33.59	2.67	20.6
19	18.06	4.91	23.4	48	34.25	2.62	19
20	18.29	4.85	22.9	49	35.24	2.54	18.4
21	18.51	4.79	24.7	50	36.35	2.47	19

22	18.83	4.71	58.8	51	37.13	2.42	25
23	19.12	4.64	33.7	52	37.51	2.40	18.6
24	19.32	4.59	29.6	53	38.27	2.35	18.7
25	19.72	4.50	23.7	54	39.01	2.31	18.3
26	20.07	4.42	100	55	40.69	2.22	21
27	20.97	4.23	33.3	56	41.08	2.20	19.4
28	21.42	4.14	55.1	57	43.2	2.09	19
29	22.03	4.03	30.5	58	45.59	1.99	17.5

Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, aşağıdaki pozisyonların yaklaşık biri veya daha fazlasında 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 4.70, 9.39, 14.10, 15.70, 17.18, 18.83, 19.12, 20.07, 20.97, 21.42, 22.03, 22.54, 23.62 ve 28.42; bunların tamamı, en az %30'luk bir nispi yoğunluğa sahiptir. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, aşağıdaki pozisyonların yaklaşık biri veya daha fazlasında 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 17.18, 18.83, 20.07, 21.42, 22.54 ve 28.42; bunların tamamı, en az %40'lık bir nispi yoğunluğa sahiptir. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, aşağıdaki pozisyonların yaklaşık biri veya daha fazlasında 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 17.18, 18.83, 20.07, 21.42 ve 28.42; bunların tamamı, en az %50'lik bir nispi yoğunluğa sahiptir. Mevcut buluşun yine bir başka yönünde kristal Form A, aşağıdaki pozisyonların yaklaşık biri veya daha fazlasında 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 17.18, 18.83 ve 20.07; bunların tamamı, en az %58'lik bir nispi yoğunluğa sahiptir. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, yaklaşık aşağıdaki

pozisyonlarda 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 17.18, 18.83 ve 20.07. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 17.18, 18.83 ve 20.07; ve ayrıca yaklaşık 4.70, 9.39, 14.10, 15.70, 19.12, 20.97, 22.03, 21.42, 22.54, 23.62 ve 28.42'deki piklerin oluşturduğu gruptan seçilen 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen en az bir ilave kırınım piki de içerir. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 17.18, 18.83 ve 20.07; ve ayrıca yaklaşık 21.42 ve 28.42'deki piklerin oluşturduğu gruptan seçilen 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen en az bir ilave kırınım piki de içerir. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 17.18, 18.83, 20.07 ve 21.42. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 17.18, 18.83, 20.07 ve 28.42. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 17.18, 18.83, 20.07, 21.42 ve 28.42. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 17.18, 18.83, 20.07, 21.42, 22.54 ve 28.42. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir:

17.18, 18.83, 20.07, 21.42, 22.54 ve 28.42; ve ayrıca yaklaşık 4.70, 9.39, 14.10, 15.70, 19.12, 20.97, 22.03 ve 23.62'teki piklerin oluşturduğu gruptan seçilen 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen en az bir ilave kırınım piki de içerir. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 17.18, 18.83, 20.07, 21.42, 22.54, 23.62 ve 28.42. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 4.70, 17.18, 18.83, 20.07, 21.42, 22.54, 23.62 ve 28.42. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 4.70, 9.39, 17.18, 18.83, 20.07, 21.42, 22.54, 23.62 ve 28.42. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 4.70, 9.39, 17.18, 18.83, 19.12, 20.07, 21.42, 22.54, 23.62 ve 28.42. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 4.70, 9.39, 14.10, 17.18, 18.83, 19.12, 20.07, 21.42, 22.54, 23.62 ve 28.42. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 4,70, 9.39, 14.10, 15.70, 17.18, 18.83, 19.12, 20.07, 21.42, 22.54, 23.62 ve 28.42. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 4.70, 9.39, 14.10, 15.70, 17.18, 18.83, 19.12, 20.07, 20.97,

21.42, 22.54, 23.62 ve 28.42. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 4.70, 9.39, 14.10, 15.70, 17.18, 18.83, 19.12, 20.07, 20.97, 21.42, 22.03, 22.54, 23.62 ve 28.42.

Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A ayrıca önemli ölçüde Şekil 2'de gösterildiği gibi 1800 ila 600cm^{-1} aralığında bir Fournier-Transform Kızılötesi (FT-IR) spektrumu da sergiler. Form A'nın karakteristik FT-IR pikleri, aşağıdaki Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Form A kristalinin FT-IR'si

Pik (cm^{-1})	Mutlak Yoğunluk	Nispi yoğunluk	Genişlik
1662	-0.400	0.482	15.26
1459	-0.148	0.219	26.81
1352	-0.048	0.100	10.85
1304	-0.432	0.523	11.36
1191	-0.334	0.390	37.15
1166	-0.285	0.075	7.49
1133	-0.164	0.148	13.91
1023	-0.118	0.189	22.58
984	-0.011	0.065	13.26
912	-0.180	0.258	17.62
815	-0.131	0.199	36.74
757	-0.046	0.117	10.61
721	-0.025	0.085	14.90
659	-0.043	0.130	9.62
625	-0.018	0.081	12.07

Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, 1800 ila 600 cm^{-1} spektrum aralığında şunların birinde veya daha fazlasında karakteristik FT-IR pikleri sergiler: 1662, 1459, 1352, 1304, 1191, 1166, 1133, 1023, 984, 912, 815, 757, 721, 659 ve 625cm^{-1}.

Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, 1800 ila 600 cm^{-1} spektrum aralığında şunların birinde veya daha fazlasında karakteristik FT-IR pikleri sergiler: 1662, 1459, 1352, 1304, 1191, 1166, 1133, 1023, 984, 912, 815, 757, 721, 659 ve 625cm^{-1} ve yaklaşık aşağıdaki pozisyonların birinde veya daha fazlasında 2θ 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 4.70, 9.39, 14.10, 15.70, 17.18, 18.83, 19.12, 20.07, 20.97, 21.42, 22.03, 22.54, 23.62 ve 28.42

Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, 1800 ila 600 cm^{-1} spektrum aralığında şunların birinde veya daha fazlasında karakteristik FT-IR pikleri sergiler: 1662, 1459, 1352, 1304, 1191, 1166, 1133, 1023, 984, 912, 815, 757, 721, 659 ve 625cm^{-1} ve yaklaşık aşağıdaki pozisyonların birinde veya daha fazlasında 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 17.18, 18.83 ve 20.07 ve ayrıca yaklaşık 4.70, 9.39, 14.10, 15.70, 19.12, 20.97, 22.03, 21.42, 22.54, 23.62 ve 28.42'deki piklerin oluşturduğu gruptan seçilen 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen en az bir ilave kırınım piki de içerir. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, 1800 ila 600 cm^{-1} spektrum aralığında şunların birinde veya daha fazlasında karakteristik FT-IR pikleri sergiler: 1662, 1459, 1352, 1304, 1191, 1166, 1133, 1023, 984, 912,

815, 757, 721, 659 ve 625cm^{-1} ve yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 17.18, 18.83 ve 20.07 ve ayrıca yaklaşık 21.42 ve 28.42'deki piklerin oluşturduğu gruptan seçilen 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen en az bir ilave kırınım piki de içerir. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, 1800 ila 600 cm^{-1} spektrum aralığında şunların birinde veya daha fazlasında karakteristik FT-IR pikleri sergiler: 1662, 1459, 1352, 1304, 1191, 1166, 1133, 1023, 984, 912, 815, 757, 721, 659 ve 625cm^{-1} ve yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 17.18, 18.83, 20.07, 21.42 ve 28.42. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, 1800 ila 600 cm^{-1} spektrum aralığında şunların birinde veya daha fazlasında karakteristik FT-IR pikleri sergiler: 1662, 1459, 1352, 1304, 1191, 1166, 1133, 1023, 984, 912, 815, 757, 721, 659 ve 625cm^{-1} ve yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 17.18, 18.83, 20.07, 21.42, 22.54 ve 28.42. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, 1800 ila 600 cm^{-1} spektrum aralığında şunların birinde veya daha fazlasında karakteristik FT-IR pikleri sergiler: 1662, 1459, 1352, 1304, 1191, 1166, 1133, 1023, 984, 912, 815, 757, 721, 659 ve 625cm^{-1} ve yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 17.18, 18.83, 20.07, 21.42, 22.54 ve 28.42 ve ayrıca yaklaşık 4.70, 9.39, 14.10, 15.70, 19.12, 20.97, 22.03 ve 23.62'deki piklerin oluşturduğu gruptan seçilen 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen en az bir ilave kırınım piki de içerir.

Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A ayrıca önemli ölçüde Şekil 3.1'de gösterildiği gibi olan ve yaklaşık 145.53°C'de bir baskın endoterm piki ile karakterize edilen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC) termogramı da sergiler. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A ayrıca önemli ölçüde Şekil 3.1'de gösterildiği gibi olan ve endoterm başlangıcı yaklaşık 135.26°C'de olmak üzere yaklaşık 145.53°C'de bir baskın endoterm piki ile karakterize edilen bir DSC termogramı da sergiler.

Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A ayrıca önemli ölçüde dört farklı form A kristali örneğini gösteren Şekil 3.2'de gösterildiği gibi olan ve endoterm başlangıçları ayrı ayrı yaklaşık 133.95, 136.29, 137.54 ve 137.96°C'de olmak üzere yaklaşık 144.01, 144.82, 146.32 ve 146.92°C'de bir baskın endoterm pikiyle karakterize edilen bir DSC termogramı da sergiler. Ortalama olarak dört örneğin DSC termogramı (Şekil 3.2), endoterm başlangıcı yaklaşık 136.44°C'de olmak üzere yaklaşık 145.52°C'de bir baskın endoterm piki ile karakterize edilir.

Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A ayrıca endoterm başlangıçları ayrı ayrı yaklaşık 133.95, 136.29, 137.54 ve 137.96°C'de olma üzere bir DSC termogramı (Şekil 3.2) da sergiler. Ortalama olarak dört örneğin DSC termogramı, endoterm başlangıcı yaklaşık 136.44°C'de olmak üzere yaklaşık 145.52°C'de bir baskın endoterm piki ile karakterize edilir.

Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A ayrıca önemli ölçüde Şekil 3.1'de gösterildiği gibi olan ve yaklaşık 145.53°C'de baskın bir endoterm piki ile karakterize edilen veya önemli ölçüde Şekil 3.2'de gösterildiği gibi olan ve yaklaşık 144.01 ila 146.92°C'de bir baskın endoterm pikleri dizisi sergileyen bir diferansiyel tarama kalorimetrisi termogramı da sergiler ve yaklaşık aşağıdaki pozisyonların birinde veya daha fazlasında 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 4.70, 9.39, 14.10, 15.70, 17.18, 18.83, 19.12, 20.07, 20.97, 21.42, 22.03, 22.54, 23.62 ve 28.42. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A ayrıca önemli ölçüde Şekil 3.1'de gösterildiği gibi olan ve yaklaşık 145.53°C'de baskın bir endoterm piki ile karakterize edilen veya önemli ölçüde Şekil 3.2'de gösterildiği gibi olan ve yaklaşık 144.01 ila 146.92°C'de bir baskın endoterm pikleri dizisi sergileyen bir DSC termogramı da sergiler ve yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 17.18, 18.83 ve 20.07 ve ayrıca yaklaşık 4.70, 9.39, 14.10, 15.70, 19.12, 20.97, 22.03, 21.42, 22.54, 23.62 ve 28.42, 20.97, 21.42, 22.03, 22.54, 23.62 ve 28.42'deki piklerin oluşturduğu gruptan seçilen 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen en az bir ilave kırınım piki de içerir. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A ayrıca önemli ölçüde Şekil 3.1'de gösterildiği gibi olan ve yaklaşık 145.53°C'de baskın bir endoterm piki ile karakterize edilen veya önemli ölçüde Şekil 3.2'de gösterildiği gibi olan ve yaklaşık 144.01 ila 146.92°C'de bir baskın endoterm pikleri dizisi gösteren bir DSC termogramı da sergiler ve yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir:

17.18, 18.83 ve 20.07 ve ayrıca yaklaşık 21.42 ve 28.42'deki piklerin oluşturduğu gruptan seçilen 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen en az bir ilave kırınım piki de içerir. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A ayrıca önemli ölçüde Şekil 3.1'de gösterildiği gibi olan ve yaklaşık 145.53°C'de baskın bir endoterm piki ile karakterize edilen veya önemli ölçüde Şekil 3.2'de gösterildiği gibi olan ve yaklaşık 144.01 ila 146.92°C'de bir baskın endoterm pikleri dizisi gösteren bir DSC termogramı da sergiler ve yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 17.18, 18.83, 20.07, 21.42 ve 28.42. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A ayrıca önemli ölçüde Şekil 3.1'de gösterildiği gibi olan ve yaklaşık 145.53°C'de baskın bir endoterm piki ile karakterize edilen veya önemli ölçüde Şekil 3.2'de gösterildiği gibi olan ve yaklaşık 144.01 ila 146.92°C'de bir baskın endoterm pikleri dizisi gösteren bir DSC termogramı da sergiler ve yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 17.18, 18.83, 20.07, 21.42, 22.54 ve 28.42. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A ayrıca önemli ölçüde Şekil 3.1'de gösterildiği gibi olan ve yaklaşık 145.53°C'de baskın bir endoterm piki ile karakterize edilen veya önemli ölçüde Şekil 3.2'de gösterildiği gibi olan ve yaklaşık 144.01 ila 146.92°C'de bir baskın endoterm pikleri dizisi gösteren bir DSC termogramı da sergiler ve yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 17.18, 18.83, 20.07, 21.42, 22.54 ve 28.42 ve ayrıca yaklaşık 4.70, 9.39, 14.10, 15.70, 19.12, 20.97, 22.03 ve 23.62'deki piklerin oluşturduğu gruptan seçilen 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen

en az bir ilave kırınım piki de içerir.

Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD pikleri sergiler: 17.18, 18.83 ve 20.07 ve ayrıca yaklaşık 4.70, 9.39, 14.10, 15.70, 19.12, 20.97, 22.03, 21.42, 22.54, 23.62 ve 28.42'deki piklerin oluşturduğu gruptan seçilen 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen en az bir ilave kırınım piki de içerir ve önemli ölçüde Şekil 2'de gösterildiği gibi karakteristik FT-IR pikleri ve önemli ölçüde Şekil 3.1'de gösterildiği gibi olan ve yaklaşık 145.53°C'de bir baskın endoterm piki ile karakterize edilen veya önemli ölçüde Şekil 3.2'de gösterildiği gibi olan ve yaklaşık 144.01 ila 146.95°C'de bir baskın endoterm pikleri dizisi sergileyen karakteristik DSC termogramları sergiler. Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, yaklaşık aşağıdaki pozisyonlarda 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD pikleri sergiler: 17.18, 18.83 ve 20.07 ve ayrıca yaklaşık 21.42, 22.54 ve 28.42'deki piklerin oluşturduğu gruptan seçilen 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen en az bir ilave kırınım piki de içerir ve önemli ölçüde Şekil 2'de gösterildiği gibi karakteristik FT-IR pikleri ve önemli ölçüde Şekil 3.1'de gösterildiği gibi olan ve yaklaşık 145.53°C'de bir baskın endoterm piki ile karakterize edilen veya önemli ölçüde Şekil 3.2'de gösterildiği gibi olan ve yaklaşık 144.01 ila 146.92°C'de bir baskın endoterm pikleri dizisi sergileyen karakteristik DSC termogramları sergiler.

Mevcut buluşun bir başka yönünde kristal Form A, önemli ölçüde Şekil 2'de gösterildiği gibi karakteristik FT-IR pikleri ve önemli ölçüde Şekil 3.1'de gösterildiği gibi ve yaklaşık 145.53°C civarında baskın bir endoterm piki ile karakterize edilen veya önemli ölçüde Şekil 3.2'de gösterildiği gibi ve yaklaşık 144.01 ila 146.92°C'de bir baskın endoterm pikleri dizisi gösteren karakteristik DSC termogramları sergiler.

Mevcut buluşun bir başka yönünde tekli Form A kristalleri, monoklinik ve bir uzay grubu P2(1)'e sahip olan basit bir kristal yapı sergiler. Kristal Form A'nın kristal yapısının karakteristik verileri, aşağıdaki Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Form A kristalinin Tekli Kristalografik Verileri

Parametre	Form A
Sınıf	Monoklinik
Uzay Grubu	P2(1)
a	10.5041 Å
b	12.9092 Å
c	18.9353 Å
α	90°
β	95.6890°
γ	90°
Hacim	2554.97 A^3
Z	4
Sıcaklık	273 K
Yoğunluk (hesaplanan)	1.511 mg/m^3
Absorpsiyon Katsayısı	3.661 mm^{-1}
dalga boyu	1.54178 Å

a, b, c = birim hücre kenarlarının uzunluğu
α, β, γ = hücre birimlerinin açıları
Z = birim hücre içerisindeki molekül sayısı

1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(trifloromethil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun rasemat kristal formu, rasemat olarak adlandırılır. Rasemat, molar bakımdan yaklaşık olarak eşit çökeltilmiş S- ve R-enantiyomerlerinden oluşan rasemik karışımın kristal halidir. Kristal rasemat, önemli ölçüde Şekil 4'te gösterildiği gibi bir PXRD paterni sergiler. Kristal rasematın 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD pikleri, düzlemler arası aralıklar (d-aralık) ve ilgili yoğunluklar (%), aşağıdaki Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Kristal Rasematın (Katı halde rasemat) PXRD'si

Pik	2-Teta°	d-aralık	Yoğunluk (%)	Pik	2-Teta°	d-aralık	Yoğunluk (%)
1	3.40	25.98	98.1	25	18.94	4.68	75.9
2	4.47	19.75	50.8	26	19.77	4.49	33.7
3	4.74	18.64	57.8	27	20.18	4.40	100
4	5.23	16.87	23.8	28	21.17	4.19	23.6
5	5.50	16.05	16.4	29	22.63	3.93	30.4
6	5.95	14.84	6.3	30	23.45	3.79	22
7	6.11	14.45	5.4	31	24.18	3.68	25
8	6.32	13.97	4.9	32	24.70	3.60	19.7
9	6.57	13.44	4.1	33	25.42	3.50	17.2
10	6.92	12.76	8.6	34	26.99	3.30	17.8
11	7.28	12.14	5.2	35	27.51	3.24	21
12	7.87	11.22	6.5	36	28.04	3.18	23

13	8.19	10.78	7.5	37	28.56	3.12	19.6
14	8.44	10.47	6.4	38	29.12	3.06	21.1
15	8.99	9.83	8.8	39	29.89	2.99	16.3
16	9.45	9.35	23	40	31.16	2.87	15.3
17	10.09	8.76	10.2	41	31.80	2.81	17
18	10.69	8.27	13.5	42	33.06	2.71	15.1
19	10.93	8.09	16.2	43	33.55	2.67	16.1
20	11.50	7.69	20.9	44	35.96	2.50	15
21	14.19	6.24	20.9	45	36.63	2.45	15.1
22	16.41	5.40	18.5	46	38.67	2.33	15.9
23	17.03	5.20	27.9	47	42.57	2.12	13.7
24	18.23	4.86	17.5	48	45.72	1.98	13.7

Kristal rasemat, şu pozisyonların biri veya daha fazlasında 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 3.4, 4.47, 4.74, 5.23, 17.03, 18.94, 19.77, 20.18, 21.17, 22.63 ve 24.18.

Kristal rasemat, şu pozisyonların yaklaşık biri veya daha fazlasında 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 3.4, 4.47, 4.74, 18.94, 19.77, 20.18 ve 22.63; bunların tamamının nispi yoğunluğu, en az %30'dur. Kristal rasemat, şu pozisyonların yaklaşık biri veya daha fazlasında 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 3,40, 4.47, 4.74, 18.94 ve 20.18; bunların tamamının nispi yoğunluğu, en az %50'dir. Kristal rasemat, şu pozisyonların yaklaşık biri veya daha fazlasında 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 3,40, 18.94 ve 20.18; bunların tamamının nispi yoğunluğu, en az %75'tir. Kristal rasemat, şu pozisyonların

yaklaşık biri veya daha fazlasında 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 3,40, 18.94 ve 20.18; ve ayrıca yaklaşık 4.47 ve 4.74'teki piklerin oluşturduğu gruptan seçilen 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen en az bir ilave kırınım piki de içerir. Kristal rasemat, şu pozisyonların yaklaşık biri veya daha fazlasında 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 3,40, 18.94 ve 20.18; ve ayrıca yaklaşık 4.47, 4.74, 19.77 ve 22.63'teki piklerin oluşturduğu gruptan seçilen 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen en az bir ilave kırınım piki de içerir. Kristal rasemat, şu pozisyonların yaklaşık biri veya daha fazlasında 2θ derece (± 0.2°) cinsinden ifade edilen karakteristik PXRD piklerine sahiptir: 3,40, 18.94 ve 20.18; ve ayrıca yaklaşık 4.47, 4.74, 5.23, 17.03, 19.77, 21.17, 22.63 ve 24.18'deki piklerin oluşturduğu gruptan seçilen 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen en az bir ilave kırınım piki de içerir. Kristal rasemat ayrıca önemli ölçüde Şekil 5'te gösterildiği gibi 1800 ila 600 cm^{-1} aralığında bir FT-IR spektrumu da sergiler. Kristal rasematın karakteristik FT-IR pikleri, aşağıdaki Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Kristal Rasematın (Katı halde rasemat) FT-IR'si

Pik (cm^{-1})	Mutlak Yoğunluk	Nispi yoğunluk	Genişlik
1662	-0.397	0.483	15.67
1465	-0.176	0.247	19.38
1352	-0.035	0.091	10.99
1301	-0.394	0.457	11.14
1190	-0.260	0.088	331.28
1175	-0.396	0.478	29.38

1132	-0.224	0.231	9.00
1024	-0.121	0.191	13.96
983	-0.027	0.086	8.76
912	-0.141	0.207	21.33
811	-0.159	0.238	32.64
757	-0.042	0.115	10.65
722	0.005	0.065	14.61
686	0.020	0.060	8.76
658	-0.037	0.122	10.18

Kristal rasemat, 1800 ila 600 cm^{-1} spektrum aralığında şunların birinde veya daha fazlasında karakteristik FT-IR pikleri sergiler: 1662, 1465, 1352, 1301, 1190, 1175, 1132, 1024, 983, 912, 811, 757, 722, 686 ve 658cm^{-1}. Kristal rasemat ayrıca önemli ölçüde Şekil 6'da gösterildiği gibi olan ve endoterm başlangıcı yaklaşık 233.63°C'de olmak üzere yaklaşık 241.77°C'de baskın bir endoterm piki ile karakterize edilen bir DSC termogramı da sergiler. Kristal rasemat, şu pozisyonların biri veya daha fazla 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen PXRD pikleri ile: 3.4, 4.47, 4.74, 5.23, 17.03, 18.94, 19.77, 20.18, 21.17, 22.63 ve 24.18; ve 1800 ila 600 cm^{-1} spektrum aralığında şunlardan biri veya daha fazlasında karakteristik FT-IR pikleri ile: 1662, 1465, 1352, 1301, 1190, 1175, 1132, 1024, 983, 912, 811, 757, 722, 686 ve 658cm^{-1}; ve başlangıç endotermi yaklaşık 233.63°C olmak üzere yaklaşık 241.77°C'de baskın bir endoterm piki ile karakterize edilir. Kristal rasemat, şu pozisyonların biri veya daha fazlasında 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen PXRD pikleri ile: 3.4, 4.47, 4.74, 18.94, 19.77, 20.18 ve 22.63; ve 1800 ila 600 cm^{-1} spektrum aralığında şunların biri veya daha fazlasında karakteristik

FT-IR pikleri ile: 1662, 1465, 1352, 1301, 1190, 1175, 1132, 1024, 983, 912, 811, 757, 722, 686 ve 658cm^{-1}; ve başlangıç endotermi yaklaşık 233.63°C'de olmak üzere yaklaşık 241.77°C'de baskın bir endoterm piki ile karakterize edilir. Kristal rasemat, şu pozisyonların biri veya daha fazlasında 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen PXRD pikleri ile: 3,40, 4.47, 4.74, 18.94 ve 20.18; ve 1800 ila 600 cm^{-1} spektrum aralığında şunların biri veya daha fazlasında karakteristik FT-IR pikleri ile: 1662, 1465, 1352, 1301, 1190, 1175, 1132, 1024, 983, 912, 811, 757, 722, 686 ve 658cm^{-1}; ve başlangıç endotermi yaklaşık 233.63°C'de olmak üzere yaklaşık 241.77°C'de baskın bir endoterm piki ile karakterize edilir. Kristal rasemat, şu pozisyonların biri veya daha fazlasında 2θ derece (±0.2°) cinsinden ifade edilen PXRD pikleri ile: 3,40, 18.94 ve 20.18; ve 1800 ila 600 cm^{-1} spektrum aralığında şunların biri veya daha fazlasında karakteristik FT-IR pikleri ile: 1662, 1465, 1352, 1301, 1190, 1175, 1132, 1024, 983, 912, 811, 757, 722, 686 ve 658cm^{-1}; ve başlangıç endotermi yaklaşık 233.63°C'de olmak üzere yaklaşık 241.77°C'de baskın bir endoterm piki ile karakterize edilir.

Mevcut buluşun bir başka yönü, terapötik açıdan etkin miktarda form A kristali ve farmasötik veya veterinerlik açısından açıdan kabul gören bir eksipiyan, seyreltici, taşıyıcı veya bunların karışımını içeren bir kompozisyondur. Ayrıca form A kristalinden hazırlanmış terapötik açıdan etkin miktarda (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4- florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon ve farmasötik açıdan veya veterinerlik açısından kabul gören bir eksipiyan, seyreltici,

taşıyıcı veya bunların karışımını içeren bir kompozisyon da açıklanır. Ayrıca form A kristalinden hazırlanmış terapötik açıdan etkin miktarda amorf (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4- florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)2-(metilsülfonil)etanon ve farmasötik açıdan veya veterinerlik açısından kabul gören bir eksipiyan, seyreltici, taşıyıcı veya bunların karışımını içeren bir kompozisyon da açıklanır. Ayrıca terapötik açıdan etkin miktarda form A kristali ve form A kristalinden hazırlanmış terapötik açıdan etkin miktarda amorf (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon ve farmasötik açıdan veya veterinerlik açısından kabul gören bir eksipiyan, seyreltici, taşıyıcı veya bunların karışımını içeren bir kompozisyon da açıklanır. Ayrıca terapötik açıdan etkin miktarda form A kristali, form A kristalinden hazırlanmış amorf (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon, form A kristalinden hazırlanmış (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon veya kristal 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon rasematı veya bunların karışımını ve farmasötik açıdan veya veterinerlik açısından kabul gören bir eksipiyan, seyreltici, taşıyıcı veya bunların karışımını içeren bir kompozisyon da açıklanır.

Buluşun yine bir başka yönünde kompozisyon, farmasötik veya veterinerlik açısından kabul gören bir kompozisyondur.

Mevcut buluşun yine bir başka yönü, bir hayvanda bir parazitik enfeksiyonun veya enfestasyonun tedavi edilmesine yönelik olup buna ihtiyacı olan hayvana uygulama yapılmasını kapsayan bir yöntemde kullanım amaçlı terapötik açıdan etkin miktarda form A kristalidir. Ayrıca bir hayvanda bir parazitik enfeksiyonun veya enfestasyonun tedavi edilmesine yönelik olup buna ihtiyacı olan hayvana, form A kristalinden hazırlanmış terapötik açıdan etkin miktarda (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)-etanon uygulanmasını kapsayan bir yöntem de açıklanır. Ayrıca bir hayvanda bir parazitik enfeksiyonun veya enfestasyonun tedavi edilmesine yönelik olup buna ihtiyacı olan hayvana, form A kristalinden hazırlanmış terapötik açıdan etkin miktarda amorf (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon uygulanmasını kapsayan bir yöntem de açıklanır. Ayrıca bir hayvanda bir parazitik enfeksiyonun veya enfestasyonun tedavi edilmesine yönelik olup buna ihtiyacı olan hayvana, terapötik açıdan etkin miktarda form A kristali ve form A kristalinden hazırlanmış amorf (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H- spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon uygulanmasını kapsayan bir yöntem de açıklanır. Ayrıca bir hayvanda bir parazitik enfeksiyonun veya enfestasyonun tedavi edilmesine yönelik olup buna ihtiyacı olan hayvana, terapötik açıdan etkin miktarda form A kristali, form A

kristalinden hazırlanmış amorf (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon, form A kristalinden hazırlanmış (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon veya kristal 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon rasematı veya bunların herhangi bir karışımının uygulanmasını kapsayan bir yöntem de açıklanır. Ayrıca buna ihtiyacı olan bir hayvanda bir parazitik enfeksiyonun veya enfestasyonun tedavisinde terapötik açıdan etkin miktarda form A kristali, form A kristalinden hazırlanmış amorf (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon, form A kristalinden hazırlanmış (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon veya 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon rasematı veya bunların herhangi bir karışımını içeren bir ilaç kullanımı da açıklanır.

Mevcut buluşun bir başka yönü, terapötik açıdan etkin miktarda form A kristali ile kombinasyon halinde en az bir ilave veterinerlik ajanı ve farmasötik açıdan veya veterinerlik açısından kabul gören en az bir eksipiyan, taşıyıcı, seyreltici veya bunların karışımını içeren bir farmasötik veya veterinerlik kompozisyonudur. Ayrıca form A kristalinden hazırlanmış terapötik açıdan etkin miktarda (S)-1-(5'-(5-

(3,5-dikloro-4- florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon ile kombinasyon halinde en az bir ilave veterinerlik ajanı ve farmasötik açıdan veya veterinerlik açısından kabul gören en az bir eksipiyan, taşıyıcı, seyreltici veya bunların karışımını içeren bir farmasötik veya veterinerlik kompozisyonu da açıklanır. Ayrıca form A kristalinden hazırlanmış terapötik açıdan etkin miktarda amorf (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon ile kombinasyon halinde en az bir ilave veterinerlik ajanı ve farmasötik açıdan veya veterinerlik açısından kabul gören en az bir eksipiyan, taşıyıcı, seyreltici veya bunların karışımını içeren bir farmasötik veya veterinerlik kompozisyonu da açıklanır. Ayrıca terapötik açıdan etkin miktarda form A kristali ve form A kristalinden hazırlanmış amorf (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon ile kombinasyon halinde en az bir ilave veterinerlik ajanı ve farmasötik açıdan veya veterinerlik açısından kabul gören en az bir eksipiyan, taşıyıcı, seyreltici veya bunların karışımını içeren bir farmasötik veya veterinerlik kompozisyonu da açıklanır. Ayrıca terapötik açıdan etkin miktarda form A kristali, form A kristalinden hazırlanmış amorf (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon, form A kristalinden hazırlanmış 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon veya 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-

dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon rasematı veya bunların herhangi bir karışımı ile kombinasyon halinde en az bir ilave veterinerlik ajanı ve farmasötik açıdan veya veterinerlik açısından kabul gören en az bir eksipiyan, taşıyıcı, seyreltici veya bunların karışımını içeren bir farmasötik veya veterinerlik kompozisyonu da açıklanır.

Mevcut buluşun bir başka yönünde ilave veterinerlik ajanı, abamektin, selamektin, moksidektin, ivermektin, emamektin, doramektin, eprinomektin, pirantel, amitraz, albendazol, kambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, febantel, oktadepsipeptitler, oksfendazol, oksibendazol, paraherkamid, parbendazol, prazikantel, tiyabendazol, tetramizol, triklabendazol, levamizol, oksantel, novaluron, morantel, milbemisin, milbemisin oksim, demiditraz, dietilkarbamazin, fipronil, hidropren, kinopren, metopren, metaflumizon, niklosamid, permetrin, pirethrinler, piriproksifen, spinosad, aminoasetonitril türev(ler)i) veya bunların herhangi bir karışımının oluşturduğu gruptan seçilir.

Mevcut buluşun bir başka yönünde ilave veterinerlik ajanı, moksidektin veya pirantel veya bunların karışımından seçilir. Mevcut buluşun bir başka yönünde ilave veterinerlik ajanı, selamektinden seçilir. Mevcut buluşun bir başka yönünde ilave veterinerlik ajanı, moksidektin, pirantel ve prazikantel veya bunların herhangi bir karışımından seçilir. Mevcut buluşun bir başka yönünde ilave veterinerlik ajanı, pirantel ve milbemisin oksim veya bunların karışımından seçilir. Mevcut buluşun bir başka yönünde ilave veterinerlik ajanı, aminoasetonitril türevinden seçilir.

Buluşun yine bir başka yönünde hayvan, bir evcil hayvan, çiftlik hayvanı veya kuştur. Mevcut buluşun yine bir başka yönünde evcil hayvan, at, köpek veya kedidir. Mevcut buluşun yine bir başka yönünde çiftlik hayvanı, sığır, domuz veya koyundur.

Mevcut buluşun yine bir başka yönünde kompozisyon, oral yoldan, topikal olarak veya enjeksiyon yoluyla uygulanır. Mevcut buluşun yine bir başka yönünde kompozisyon, oral yoldan uygulanır. Mevcut buluşun yine bir başka yönünde kompozisyon, topikal olarak uygulanır. Mevcut buluşun yine bir başka yönünde kompozisyon, enjeksiyon yoluyla uygulanır. Buluşun yine bir başka yönünde enjeksiyon, subkütan, intramüsküler veya intravenöz uygulama yoluyla yapılır.

Mevcut buluşun bir başka yönünde Form A, 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun, etanol, n-heptan veya heptanlar, n-butanol, etil veya izopropil asetatın karışık izomerleri veya bunların herhangi bir karışımından oluşan bir solventten kristalleştirilmesiyle hazırlanabilir. Ayrıca Form A, metanol ile diizopropil eter arasındaki buhar difüzyonuyla da hazırlanabilir. Mevcut buluşun yine bir başka yönü, 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun form A kristalinin preparasyonunu yönelik bir prosestir. Form A, etil asetat (%5), n-heptan (%35) ve etanol (%60) içeren bir reaksiyon kabına, amorf (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-

il)-2-(metilsülfonil)etanon ilave edilmesiyle hazırlandı. Reaksiyon karışımı, yaklaşık 60°C'ye kadar ısıtıldı ve sonra yaklaşık 15-20 dakikalık bir süre zarfında yaklaşık 45°C'ye kadar soğutuldu. Daha sonra karışıma kristal Form A tohumları ilave edilebilir. [Tohumlar, amorf (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun metanol içerisinde çözündürülmesi ve bir dış diizopropil eter tabakasında buhar difüzyonu sağlanarak amorf formun oda sıcaklığında yaklaşık 5 günlük bir süre zarfında yavaş yavaş Form A'ya dönüştürülmesiyle hazırlandı.] Reaksiyon sıcaklığını yaklaşık 2-saat süreyle yaklaşık 45°C'de tuttuktan sonra saatte yaklaşık 1.5°C'lik bir hızda yaklaşık 30°C'ye soğutun, sonra da üç saat boyunca lineer şekilde 10°C'ye kadar soğutun, sonra yaklaşık 4.5 saat süreyle 10°C'de tutun. Beyaz bulamacı, 20 dakika zarfında yaklaşık 0-1°C'ye soğutun ve bir gece süreyle (yaklaşık olarak 23 saat) yaklaşık 0-1°C'de tutun. Alternatif olarak reaksiyon karışımı, 12.5 saat süreyle (saatte yaklaşık 2°C) lineer şekilde yaklaşık 20°C'ye kadar soğutulabilir, sonra 1 saat zarfında n-heptan ilave edilirken 20°C'de tutulabilir. Karışımı yaklaşık 1 saat süreyle 20°C'de tutun ve sonra soğutun ve ardından 10 saat zarfında -10°C'ye kadar soğutun ve -10°C'de 3 saat tutun. Karışımı, önceden soğutulmuş sinterlenmiş bir cam filtreye ekleyin ve vakum altında filtre edin. Geriye kalan katıları, yaklaşık 40/60 ila yaklaşık 20/80 etanol/n-heptan içeren bir solvent karışımından oluşan bir karışım ile durulayın. Solvent karışımı, yaklaşık 0°C'ye önceden soğutulmuş olabilir. Geriye kalan katılar, n-heptan ile tekrar yıkanabilir. Burada tarif edilen prosedürde kullanılan etanol, %0.5 tolüen ile denatüre edildi. Katılar daha sonra oda

sıcaklığında 1 saat süreyle vakum altında ve sonra 40°C'de bir gece süreyle vakum altında kurutulabilir. Alternatif olarak katılar, vakumlu bir fırında 30°C'de 2.5 günlük bir süre zarfında, bir nitrojen geçişiyle yaklaşık 150-160 torr arası basınçta da kurutulabilir. Elde edilen katılar, 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun, DSC ile doğrulanan şekilde form A kristalidir.

ÇİZİMLERİN KISA TARİFİ

Şekil 1. Form A kristalinin açıklayıcı bir PXRD paternini gösterir.

Şekil 2. Form A kristalinin açıklayıcı bir FT-IR spektrumunu gösterir.

Şekil 3.1. Tek bir parti form A kristalinin açıklayıcı bir DSC termogramını gösterir.

Şekil 3.2. 4 parti form A kristalinin açıklayıcı bir DSC termogramını gösterir.

Şekil 4. Kristal rasematın açıklayıcı bir PXRD paternini gösterir.

Şekil 5. Kristal rasematın açıklayıcı bir FT-IR spektrumunu gösterir.

Şekil 6. Kristal rasematın açıklayıcı bir DSC termogramını gösterir.

DETAYLI TARİFNAME

Farmasötik veya veterinerlik açısından aktif bileşik(ler)/ajan(lar)ın kristalize olan katı hal formları konusunda uzman kişiler, genel yaklaşımın, arzu edilen aktif farmasötik/veterinerlik ajanının çözülebilir olacağı koşulları ve aynı bileşiğin çözülebilir olmadığı koşulları bulmayı ve koşulları, çözünürlüğün azalacağı ve kristallerin büyüyeceği şekilde modifiye etmeyi kapsadığını anlayacaktır. Yöntemler arasında sıcaklığın değiştirilmesi, bir anti-solvent ilave

edilmesi, bir anti-solvente konsantre edilmiş bir bileşik çözeltisi ilave edilmesi, pH'nin modifiye edilmesi, solventin damıtılması veya bunların bir kombinasyonu yer alır. Kristalleşmeyi teşvik etmek için tohumlar ilave edilebilir. Genel yöntemler, örn., Crystallization, 4üncü Baskı, J. W. Mullin, Butterworth-Heinemann, 2001 veya Crystallization of Organic Compounds: An Industrial Perspective, H.-H. Tung ve arkadaşları, 2009, Wiley-AIChE gibi mevcut literatürden bulunabilir. Bu şekilde bu konuda uzman bir kişi, form A kristali ve kristal rasematın, diğer potansiyel kristal formlar dahil olma üzere elde edilebilmesini sağlayan çeşitli prosesleri ortaya çıkarabilir.

Bir bileşiğin katı hal formu, bileşiğin aşağıdakiler gibi fiziksel özelliklerini maddi yönden etkileyebilir: (1) molar hacim, yoğunluk ve higroskopisite gibi ambalajlanma özellikleri, (2) erime sıcaklığı, buhar basıncı ve çözünürlük gibi termodinamik özellikler, (3) çözünme oranı ve kararlılık (ortam koşullarında, özellikle neme karşı ve depolama koşulları altında kararlılık), (4) yüzey alanı, ıslanabilirlik, ara yüzey gerilimi ve biçim gibi yüzey özellikleri, (5) sertlik, gerilme mukavemeti, sıkıştırılabilirlik, elle işlene, akış ve harman gibi mekanik özellikler veya (6) filtreleme özellikleri. Katı hal formunun seçimi ve kontrolü, bir farmasötik veya veterinerlik ajanı olarak kullanılacak bileşikler için özellikle önemlidir. Katı hal formunun dikkatli seçimi ve kontrolü, bileşik ile bağlantılı sentez, işleme, formülasyon ve/veya uygulama problemlerini azaltabilir.

Formül (1) bileşiğinin birçok uygun solvent ve anti-solvent ve bunların karışımları ile, bir anti-solvent ilave ederek soğutma yada bir solventin damıtılması yoluyla kristalleşmesi beklenir. Solventlerin

sınırlayıcı olmayan örnekleri arasında şunlar bulunur: metanol, etanol, diğer alkoller, aseton, metil etil keton, metil izobutil keton, diğer ketonlar, etil asetat, propil asetat, butil asetat, diğer asetatlar, tolüen, asetonitril, tetrahidrofuran, 2-metil tetrahidrofuran, asetik asit, diklorometan, 1,2-dikloroetan, 2,2,2-trikloroetanol, diğer klorine edilmiş organik solventler ve benzeri. Anti-solventlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri arasında şunlar bulunur: su, heptan, heksan, oktan, t-amil alkol, sikloheksan, t-butil metil eter, diizopropil eter, etil eter, diğer eterler ve diğer alkanlar.

Mevcut buluşa göre (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun spesifik kristal formu olan Form A'nın, organik maddeler içinde işlenme sırasında 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun kristal rasematına veya ayrı ayrı amorf enantiyomerlerine kıyasla avantajlar sağladığı bulunmuştur.

Kristal rasematın çözünürlüğü, oda sıcaklığında (yani yaklaşık olarak 22°C) aseton içinde 10 mg/mL'den azdır. Buna karşılık form A kristalinin çözünürlüğü, aseton içinde 300 mg/mL'den fazladır. Ayrıca kristal rasematın ve Form A'nın metil t-butil eter içindeki çözünürlüğü de ayrı ayrı <1 mg/mL ve 11 mg/mL'dir. Çözünürlükteki bu farklılık, diğer solventlerde de tipiktir.

Çözünürlükteki bu büyük farklılığın birkaç avantajı vardır. İlk olarak rasematın enantiyo-saf S-enantiyomerinden ayrılması, rasematın

çözeltiden filtre edilmesi suretiyle yapılır. Böylece enantiyomerik saflık, yaklaşık %80 enantiyomerik fazlalıktan (90:10) yaklaşık olarak %98 enantiyomerik fazlalığa (99:1) çıkar. İkinci olarak S enantiyomerin çözünürlüğünün daha yüksek olması, herhangi bir sıvı formülasyon çalışması için çok daha yüksek konsantrasyonda çözeltiler sağlar. Örneğin S enantiyomeri içerikli spreyle kurutulan bir dispersiyon yapımı, form A kristalinin çözünmesini gerektirir. Çözünürlük ne kadar yüksek olursa gereken işleme süresi o kadar kısalır ve daha az solvent gerekir. Üçüncü olarak Form A, kristal rasemattan çok daha fazla çözülebilir olduğundan bu, daha fazla biyo-sağlanabilirlik ile ilişkili olabilir.

Kristal rasemat ile kristal Form A arasındaki bir başka temel fark, partikül büyüklüğüdür. Kristal rasemat, aglomere edilen genellikle 1 mikronun altında çok küçük primer partiküller üretir. Bu partiküllerin filtre edilmesi, küçük primer partikül büyüklüğünden ötürü çok zordur. Kristal rasematı filtrelemek için sıklıkla celite gibi bir filtre yardımı kullanılır. Kristal Form A, en uzun eksende 10 mikronun üzerinde, hatta 100 mikronun üzerinde primer partiküller sergileyen daha büyük partiküller halinde kristalleşir. Bu partikülleri, örneğin etanol/heptan karışımları veya n-butanol içerisindeki süspansiyonlardan filtre etmek için hiçbir filtre yardımı veya santrifüj gibi özel bir ekipman gerekmez. Son Form A'yı izole etmek için filtre yardımı kullanılması, filtre yardımının aktif muhteviyattan (yani Form A) çıkarılmasında büyük sıkıntılar çıkarır. Partikül büyüklüğü, kristallerin ne kadar hızlı oluştuğunun, kullanılan solvent sisteminin, tohumlamanın ve diğer faktörlerin bir fonksiyonu iken kristal rasemat ile kristal Form A arasındaki büyük partikül büyüklüğü farkı, birçok

kristalleştirme yapılmasına rağmen kalıcılığını sürdürdü.

Solventin buharlaştırılmasıyla köpüksü bir katı halinde izole edilen amorf halin aksine kristal Form A, akışkan bir tozdur. Kristal Form A'nın erime noktası da, sıcak kademe mikroskopisiyle gözlenen şekilde 112-124°C'de eriyen amorf halden daha yüksektir ve bu yüzden rezidual solventlerin kuruması daha kolay olur.

Kısaltmalar ve Tanımlar

"DSC" kısaltması, diferansiyel tarama kalorimetrisine karşılık gelir.

"PXRD" veya "pxrd" kısaltması, X ışını toz kırınımı (XRPD) olarak da anılabilen toz X ışını kırınımına karşılık gelir.

"FT-IR" kısaltması, Fourier-transform kızılötesi spektroskopisine karşılık gelir.

Burada kullanıldığı gibi "ilave veterinerlik ajan(lar)ı", aksi belirtilmediği sürece, burada tarif edildiği gibi bir hayvanda bir parazit enfeksiyonunun veya enfestasyonunun tedavisinde veya kontrolünde faydalı adı geçen ajan(lar)ın terapötik açıdan etkin (farmakolojik açıdan ve/veya anti-parazitik açıdan aktif) bir miktarını sağlayan diğer veterinerlik veya farmasötik bileşiklerine veya ürünlerine karşılık gelir.

Burada kullanıldığı gibi "hayvan(lar)", aksi belirtilmediği sürece, bir memeli, kuş veya balık gibi özel bir hayvana karşılık gelir. Spesifik olarak memeli, taksonomik Mammalia sınıfının üyeleri olan insan ve insan dışı omurgalı bir hayvana karşılık gelir. İnsan dışı memelilerin ayrıcalıklı olmayan örnekleri arasında evcil hayvanlar ve çiftlik

hayvanları yer alır. Bir evcil hayvanın ayrıcalıklı olmayan örnekleri arasında şunlar yer alır: köpek, kedi, lama ve at. Tercih edilen evcil hayvanlar, köpek, kedi ve attır. En fazla tercih edileni, köpektir. Çiftlik hayvanlarının ayrıcalıklı olmayan örnekleri arasında şunlar yer alır: domuz, deve, tavşan, keçi, koyun, geyik, elk, inek (sığır) ve bizon. Tercih edilen çiftlik hayvanı, sığır ve domuzdur. Spesifik olarak kuş, taksonomik Aves sınıfından bir omurgalı hayvana karşılık gelir. Kuşlar, tüylü, kanatlı, iki ayaklı, endotermik ve yumurta bırakan kuşlardır. Ayrıcalıklı olmayan kuş örnekleri arasında kümes hayvanları (örn., tavuk, hindi, ördek ve kaz) yer alır ki bunların tamamı burada ayrıca kümes hayvanları olarak da anılır. Spesifik olarak balık, taksonomik Chondrichthyes sınıfına (kıkırdaklı balıklar, örn., köpek balıkları ve vatozlar) ve Osteichthyes sınıfına (kemikli balıklar) karşılık gelir ki bunlar, suda yaşar, solunum için solungaçları vardır veya derileri mukus kaplıdır, yüzgeçleri vardır ve pullu olabilirler. Ayrıcalıklı olmayan balık örnekleri arasında köpek balığı, somon, alabalık, beyaz balık, kedi balığı, tilapi, deniz levreği, ton, pisi balığı, kalkan, dere pisisi, dil balığı, çizgili levrek, yılan balığı, sarıkuyruk balığı, lagos balığı ve benzeri yer alır.

Burada kullanıldığı gibi "şiral", aksi belirtilmediği sürece, bir molekülün, bunun kendi ayna görüntüsü üzerine binmesini imkansızlaştıran yapısal karakteristiğine (örn., R ve S enantiyomerleri) karşılık gelir. Terim ayrıca Örneklerin ve preparasyonların bazılarında bir asterisk (yani ") şeklinde de gösterilir.

"Mevcut buluşa ait bileşik(ler)", burada kullanıldığı gibi, aksi belirtilmediği sürece, burada kristal Form A ve kristal rasemat olmak

üzere kristal 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon formlarına karşılık gelir. İfade ayrıca bileşiğin, örneğin bir spreyle kurutmalı dispersiyon uygulaması sonucunda bir katı formülasyon halinde mevcut olduğu durumda müteakiben kristal Form A'dan hazırlanan amorf S-enantiyomerik formuna da karşılık gelir.

Burada kullanıldığı gibi "kristal form", aksi belirtilmediği sürece, 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun spesifik katı halde formlarına karşılık gelir; buradaki moleküller, (i) ayırt edilebilir birim hücreler içeren ve (ii) X ışını radyasyonuna tabi tutulduğunda ayırt edici kırınım pikleri veren ayırt edilebilir bir kristal kafes oluşturacak şekilde yerleştirilir.

Burada kullanıldığı gibi "Form A", aksi belirtilmediği sürece, 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun (S) enantiyomerinin spesifik kristal katı halde formuna karşılık gelir; buradaki moleküller, (i) ayırt edilebilir birim hücreler içeren ve (ii) X ışını radyasyonuna tabi tutulduğunda ayırt edici kırınım pikleri veren ayırt edilebilir bir kristal kafes oluşturacak şekilde yerleştirilir.

Burada kullanıldığı gibi "kristal rasemat" veya "kristal rasemat", aksi belirtilmediği sürece, 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-

izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun (S/R) rasematının spesifik kristal katı halde formuna karşılık gelir; buradaki moleküller, (i) ayırt edilebilir birim hücreler içeren ve (ii) X ışını radyasyonuna tabi tutulduğunda ayırt edici kırınım pikleri veren ayırt edilebilir bir kristal kafes oluşturacak şekilde yerleştirilir.

Burada kullanıldığı gibi "parazit(ler)", aksi belirtilmediği sürece, endoparazitlere ve ektoparazitlere karşılık gelir. Endoparazitler, konakçısının vücudunda yaşayan parazitlerdir ve bunlar arasında helmintler (örn., trematodlar, sestodlar ve nematodlar) ve tek hücreliler yer alır. Ektoparazitler, konakçının derisinden veya derisi üzerinde beslenen Arthropoda philum organizmalarıdır (örn., eklembacaklılar ve böcekler). Tercih edilen eklembacaklılar, Acarina sırasından, örn., keneler ve akarlardır. Tercih edilen böcekler, tatarcıklar, pireler, sivrisinekler, ısıran sinekler (ahır sineği, boynuz sineği, at sineği ve benzeri), tahtakuruları ve bitlerdir. Mevcut buluşa ait bileşikler, parazitlerin tedavisinde, yani bir parazit enfeksiyonunun veya enfestasyonunun tedavisinde kullanılabilir.

Burada kullanıldığı gibi "terapötik açıdan etkin miktar", aksi belirtilmediği sürece, tek başına veya en az bir başka ilave veterinerlik ajanı ile kombinasyon halinde mevcut buluşa ait bir bileşiğin, (i) özel parazit enfeksiyonu veya enfestasyonunu tedavi eden, (ii) özel parazit enfeksiyonu veya enfestasyonunun bir veya daha fazla semptomunu hafifleten, iyileştiren veya ortadan kaldıran veya (iii) burada tarif edilen özel parazit enfeksiyonu veya enfestasyonunun bir veya daha fazla semptomunun başlamasını engelleyen veya geciktiren bir miktarına karşılık gelir.

Burada kullanıldığı gibi "tedavi", "tedavi etme" ve benzeri, aksi belirtilmediği sürece, parazit enfeksiyonu, enfestasyonu veya durumunun geriletilmesine, hafifletilmesine veya inhibe edilmesine karşılık gelir. Burada kullanıldığı gibi bu terimler ayrıca hayvanın durumuna bağlı olarak, bir bozukluk veya durumun veya bir bozukluk veya durum ile bağlantılı semptomların başlamasının engellenmesini, örneğin bir bozukluk veya durumun veya bunlarla bağlantılı semptomların şiddetinin, adı geçen enfeksiyon veya enfestasyondan yakınma başlamadan önce azaltılmasını da kapsar. Bu nedenle tedavi, mevcut buluşa ait bileşiklerin, uygulama anında enfeksiyon veya enfestasyondan etkilenmemiş olan bir hayvana uygulanmasına karşılık gelebilir. Tedavi etme ayrıca bir enfeksiyon veya enfestasyonun veya bunlarla bağlantılı semptomların nüksetmesinin engellenmesini ve ayrıca "kontrol" göndermelerini (örn., öldürme, defetme, kovma, güçsüzleştirme, alıkoyma, ortadan kaldırma, hafifletme, minimuma indirme ve kökünü kurutma) de kapsar.

Burada kullanıldığı gibi "veterinerlik (veya farmasötik) açısından kabul gören", aksi belirtilmediği sürece, maddenin (örn., eksipiyan, taşıyıcı, seyreltici veya bunların karışımı), kimyasal ve/veya toksikolojik olarak, bir formülasyonu oluşturan diğer muhteviyatlar, kompozisyon ve/veya bunlarla tedavi edilmekte olan hayvan ile uyumlu olması ve hayvan için zararlı olmaması gerektiğini işaret eder. Eksipiyan, taşıyıcı, seyrelticilerin amaçları çerçevesinde terimler, son bir dozaj formunu, örneğin bir tablet, topikal solüsyon veya süspansiyon veya enjekte edilebilir bir solüsyonu formüle etmek için kullanılan mevcut buluşa ait bileşik veya ilave bir veterinerlik ajanından başka bir kabul edilebilir muhteviyata karşılık gelir.

Kristal Formların Karakterizasyonu

Bir bileşiğin kristal hali, tek kristal yapı, toz X ışını toz kırınım paterni (PXRD), Fournier-transform kızılötesi (FT-IR) absorpsiyon spektroskopi paterni ve diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC) dahil olmak üzere birkaç kristalografik parametre ile açıklanabilir.

Tekli Kristal X-ışını Analizi

Form A'nın tek bir kristalinin kristal yapısı, tek kristal X ışını kırınım analiziyle belirlendi. Veri toplama, oda sıcaklığında bir Bruker APEX difraktometresi üzerinde yapıldı. Yapı, boşluk grubu P2(1)'de SHELX yazılım paketi kullanılarak doğrudan yöntemlerle çözüldü. Yapı daha sonra tam matris en küçük kareler yöntemiyle temizlendi. Hidrojen dışındaki bütün atomlar bulundu ve anizotropik değiştirme parametreleri kullanılarak temizlendi. Nitrojen ve oksijen üzerinde yer alan hidrojen atomları, Fourier fark haritasından bulundu ve serbestçe temizlendi. Geriye kalan hidrojen atomları, hesaplanmış pozisyonlara konuldu ve kendi taşıyıcı atomları üzerine binmeleri sağlandı. Son temizleme işlemine bütün hidrojen atomları için izotropik değiştirme parametreleri dahil edildi. Mutlak konfigürasyon analizi, sözcü parametrenin incelenmesiyle gerçekleştirildi. Bu durumda tahminen 0.0018'lik bir standart sapman ile parametre = 0.002; mutlak konfigürasyon tespiti için aralık içerisinde. Son R endeksi, %3.7 idi. Son bir fark Fourier'i, eksik veya yanlış konulmuş bir elektron yoğunluğu olmadığını gösterdi.

Enstrüman ve Yöntem Fournier Transform-Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR)

Burada tarif edildiği gibi kristal Form A ve kristal rasematın FT-IR

spektrumu, bir Pike Technologies MIRacle ATR tek yansıtmalı ATR aksesuarı (Germanyum Tek Yansıtmalı Plaka) ile donatılmış bir Bruker FT-IR Vertex 70 spektrometresi kullanılarak edinildi. Spektrumlar, 16 taramanın birlikte ilave edilmesiyle 4 cm^{-1} çözünürlükte toplandı. FT-IR spektrumlarının tek yansıtmalı ATR kullanılarak kaydedilmesinden dolayı hiçbir örnek preparasyonu gerekmedi. ATR FT-IR kullanılması, kızılötesi bantlarının nispi yoğunluklarının, KBr disk veya nujol mull örnek preparasyonları kullanılarak bir transmisyonlu FT-IR spektrumunda görülenlerden farklı olmasına neden olacaktır. ATR FT-IR'nin doğasından dolayı daha aşağıdaki dalga numarasında bulunan bantlar, daha yukarıdaki dalga numarasında bulunanlardan daha yoğundur. Spektrumlar, bir boşluk yürütmesinden çıkarıldı ve atmosferik telafi ve vektör normalizasyonu yapıldı.

Enstrüman ve Yöntem Toz X-Işını Kırınımı (PXRD)

Burada tarif edildiği gibi kristal Form A ve kristal rasematın kristal yapıları, toz X ışını kırınımı (PXRD) kullanılarak analiz edildi. X ışını difraktogramları, 40 kV ve 40 mA, K2a dalga boyu 1.5406 angstromda çalışan bir sabit yarık ve bir Cu kaynağı ile çalıştırılan bir LynxEye detektörü ile donatılmış bir Bruker AXS [Coventry, İngiltere] Endeavor D4 kullanılarak elde edildi. Difraktogram, 3 ila 50 iki-teta derece bölgesinde elde edildi. Adım büyüklüğü, 0.020 iki-teta derece ve adım başına edinme süresi 0.5 saniye idi. Edinme sırasında örnek tutucu, 20 rpm'de döndürüldü. Örnekler, gevşek katıların sıfır art alanlı silika gofretler üzerine, analiz için düz bir yüzey sağlayacak şekilde yayılmasıyla analize hazırlandı. Veriler, Bruker AXS'ten elde edilen EVA yazılım paketinde analiz edildi.

Uzman kristalografçının takdir edeceği gibi buradaki Tablo ve Şekillerde bildirilen çeşitli piklerin nispi yoğunlukları, X-ışını huzmesindeki kristallerin oryantasyon etkileri veya analiz edilmekte olan materyalin saflığı veya örneğin kristallik derecesi gibi birçok faktöre göre değişebilir. PXRD pik pozisyonları da örneğin yüksekliğindeki varyasyonlardan dolayı kayabilir ancak pik pozisyonları, önemli ölçüde ayrı ayrı Form A ve kristal rasemat için Tablo 1 ve 4'te tanımlanan şekilde kalacaktır. Uzman kristalografçı ayrıca farklı bir dalga boyu kullanılan ölçümlerin, Bragg denklemine (nA, =2ci sinΘ) göre farklı kaymalara neden olacağını da takdir edecektir. Alternatif dalga boyları kullanılarak oluşturulan bu tür başka PXRD paternleri de, mevcut buluşa ait kristal materyallerin PXRD paternlerinin alternatif örnekleri sayılır ve oldukları şekilde mevcut buluşun sahasında yer alır.

Enstrüman ve Yöntem Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC)

Analiz, uygun bir referans tava ile 40 m'lik bir alüminyum tava içinde bir Mettler Toledo DSC 823e'de yapıldı. Örnek, dakikada 10°C olmak üzere 25°C'den örneğin erimesini sağlamak için yeterince yüksek bir sıcaklığa kadar ısıtıldı. Verilerin değerlendirmesi, StarE yazılım paketi, versiyon 11'de tamamlandı.

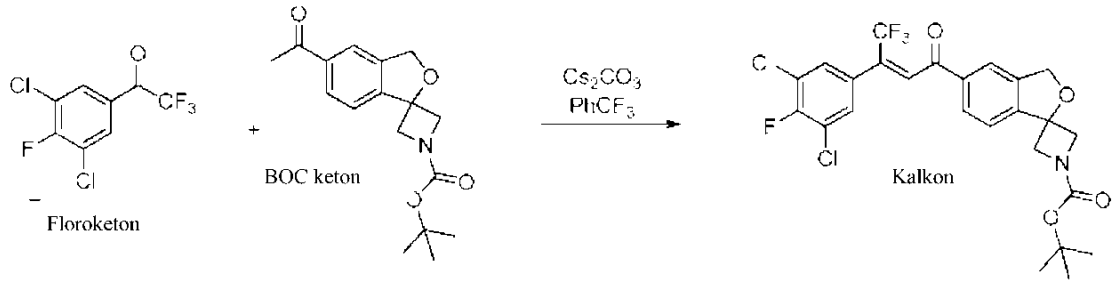
Genel Şema-Preparasyon

Aşağıdaki Şema, preparasyon ve örneklerde aşağıdaki katalizörler/reaktanlar ve çeşitli kısaltmalar şunlardır: mobil faz (MP); N,N-dimetil formamid (DMF); etanol (EtOH); metil tert-butil eter (MTBE); metanol (MeOH), tetrahidrofuran (THF); etil asetat (EtOAc); trifloroasetik asit (TFA); 1,3-bis(difenilfosfino)propan

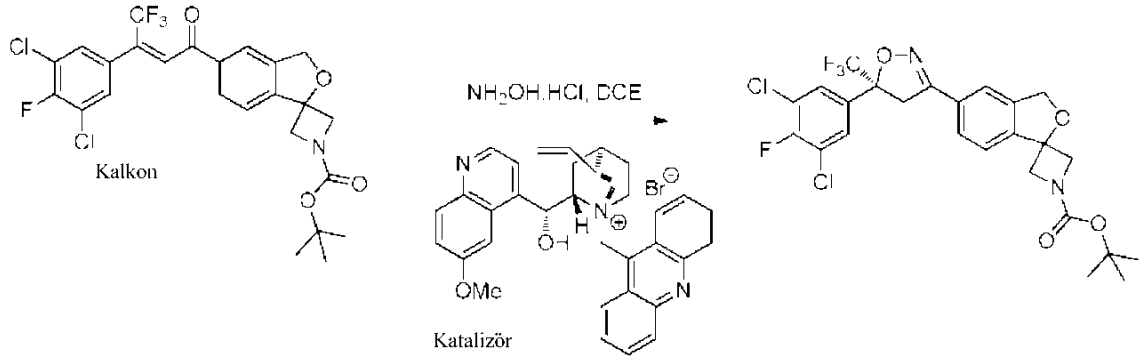
(DPPP); amidkarbonildiimidazol (CDI); izopropilmagnezyum klorid-lityum klorid (iPrMgCI-LiCI); t-butiloksikarbonil (BOC); paladyum(II) asetat ($Pd(OAc)_2$); lityum borohidrid ($LiBH_4$); tert-butil metil eter (TBME); ve 1,2-dikloroetan (DCE).

Formül (1) bileşiği 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon, WO2012/120399'da tarif edilen preparasyonlara ve prosedürlere uygun olarak hazırlanabilir. Alternatif yine de benzer bir hazırlayıcı şema, aşağıda gösterilmiştir.

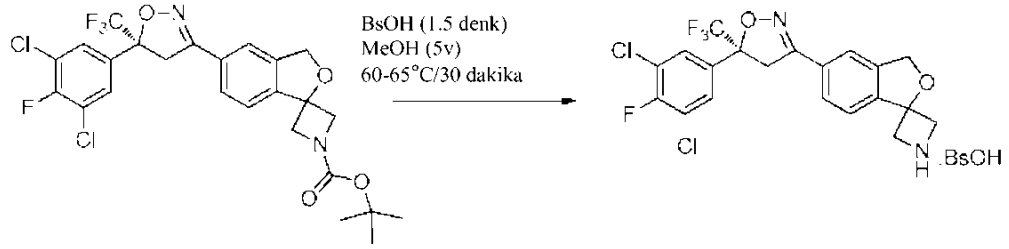
Adım 1: Kalkon preparasyonu



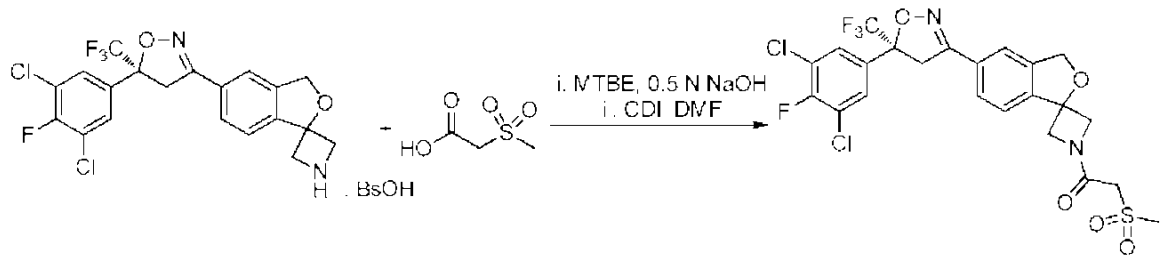
Adım 2: Asimetrik izoksazolin sentezi



Adım 3: BOC koruma bozma



Adım 4: Amid birleştirme



1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun sentezi. Kalkon, aşiraldir. Şiral faz transfer katalizörü, 5 üyeli bir halkayı, yaklaşık %90 S enantiyomeri ve yaklaşık %10 R enantiyomeri verecek bir şekilde kapamak için kullanılır. Boc grubunun (tert-butoksikarbonil) korumasının bozulması, benzene sülfonik asit ve metanol varlığında meydana gelir; bu durumda şiral saflık korunur. Nötralize edilmiş amin daha sonra 2-(metilsülfonik)asetik asit ile birleştirilerek hala yaklaşık %90 S enantiyomeri ve yaklaşık %10 R enantiyomeri olan arzu edilen bileşik elde edilir. Rasemat, örn., eşit molar miktarlarda S ve R enantiyomeri halinde kristalleşir; bu, bir filtre yardımı (Celite) yardımıyla filtre edilerek enantiyomerik açıdan saf S enantiyomerini, amorf bir katı halinde bırakır.

Farmasötik/Veterinerlik Kompozisyonları

Mevcut buluşa ait bileşik, tek başına veya öngörülen spesifik kullanıma, tedavi edilmekte olan özel konakçı hayvan türüne ve ilgili parazite uygun bir formülasyon içinde uygulanabilir. Genellikle bu, bir veya daha fazla farmasötik veya veterinerlik açısından kabul gören eksipiyan, seyreltici, taşıyıcı veya bunların karışımları ile bağlantılı bir formülasyon şeklinde uygulanacaktır. "Eksipiyan", "seyreltici" veya "taşıyıcı" terimi burada, mevcut buluşa ait bileşik haricindeki her türlü muhteviyatı veya herhangi bir ilave veterinerlik (yani anti-parazitik) ajanı açıklamak için kullanılır. Eksipiyan, seyreltici veya taşıyıcı seçimi büyük ölçüde, özel uygulama modu, eksipiyanın, taşıyıcının, seyrelticinin veya bunların karışımının çözünürlük ve stabilite üzerindeki etkisi ve dozaj formunun doğası gibi faktörlere bağlı olacaktır. Eksipiyanlara ek olarak mevcut buluşa ait bileşiğin uygulanan miktarı ve bir durum veya bozukluğun bileşik ile tedavi edilmesi için dozaj rejimi, hayvanın yaşı, kilosu, cinsiyeti ve tıbbi durumu, hastalığın şiddeti, uygulama yolu ve sıklığı dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır ve bu nedenle geniş çapta değişkenlik gösterebilir.

Bir yönde farmasötik kompozisyon, Form A ve farmasötik veya veterinerlik açısından kabul gören bir eksipiyan, taşıyıcı, seyreltici veya bunlarının karışımını içerir. Bir başka yönde farmasötik kompozisyon, (S)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4- florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun kristal Form A'dan hazırlanmış amorf formunu ve farmasötik açıdan kabul gören bir eksipiyan, taşıyıcı, seyreltici veya bunların karışımını içerir. Konsantrasyon aralığı,

kompozisyona (örn., oral, topikal veya enjektabl) bağlı olarak değişkenlik gösterecektir. Aktifin (yani Formül (1) bileşiğinin) oral doz aralıkları, kg başına yaklaşık 0.1 ila 50 mg, tercihen kg başına yaklaşık 0.5 ila 25 mg ve daha fazla tercihen kg başına yaklaşık 0.5 ila 10mg ve en fazla tercihen de kg başına yaklaşık 1 ila 5 mg'dir. Dozlama için kesirli miktarlar dahil olmak üzere 1 mg/kg, 2mg/kg, 3mg/kg, 4mg/kg ve 5mg/kg'lik bir rejim tasarlanır. Bir topikal solüsyon için aktifin aralığı, mL başına yaklaşık 0.1 ila 1000 mg ve tercihen mL başına yaklaşık 0.5 ila 500 mg ve daha fazla tercihen mL başına yaklaşık 1 ila 250 mg ve çok daha fazla tercihen mL başına yaklaşık 2 ila 200 mg'dir. Beklenen topikal doz, kg başına yaklaşık 1 ila 50 mg aralığında olmak üzere tercih edilen bir doz, kg başına yaklaşık 2 ila 40m aralığında ve daha fazla tercih edilen, kg başına yaklaşık 5 ila 30mg aralığında, çok daha fazla tercih edilen bir doz, kg başına yaklaşık 10 ila 25 mg aralığında olacaktır. Topikal solüsyon(lar)ın son hacimlerine bağlı olarak aktifin konsantrasyonu, yukarıda açıklananlardan değişik olabilir. Genellikle enjektabl dozlar, her zaman olmamakla birlikte konsantrasyon bakımından daha düşük olma eğilimi gösterir.

Formülasyonlar, klasik çözündürme ve karıştırma prosedürleri kullanılarak hazırlanabilir. Bu tür kompozisyonlar ve bunların preparasyon yöntemleri, örneğin 'Remington's Veterinary Sciences', 19uncu Baskı (Mack Publishing Company, 1995; ve "Veterinary Dosage Forms: Tablets, Cilt 1", H. Lieberman ve L. Lachman,, Marcel Dekker, N.Y, 1980 (ISBN 0-8247-6918-X)'de bulunabilir.

Tipik bir formülasyon, 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4- florofenil)-5-

(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun Form A'sının farmasötik açıdan veya veterinerlik açısından kabul gören bir eksipiyan, taşıyıcı, seyreltici veya bunların karışımı ile karıştırılmasıyla hazırlanabilir. Tipik bir formülasyon ayrıca bileşiğin kristal Form A'dan hazırlanmış amorf S enantiyomerinin, farmasötik açıdan veya veterinerlik açısından kabul gören bir eksipiyan, taşıyıcı, seyreltici veya bunların karışımı ile karıştırılmasıyla da hazırlanabilir. Uygun eksipiyanlar, taşıyıcılar ve seyrelticiler, bu konuda uzman kişilerce iyi bilinir ve bunlar arasında karbohidratlar, mumlar, suyla çözülebilir ve/veya şişebilir polimerler, hidrofilik veya hidrofobik materyaller, jelatin, sıvı yağlar, solventler, su ve benzeri gibi materyaller yer alır. Özel eksipiyan, taşıyıcı, seyreltici veya bunların karışımı, mevcut buluşa ait bileşiğin uygulanma yoluna ve amacına bağlı olacaktır. Solventler genellikle bu konuda uzman kişilerce bir hayvana uygulanmak üzere güvenli kabul edilen solventler baz alınarak seçilir. Formülasyonlar ayrıca bir veya daha fazla tampon, stabilize edici ajan, surfektan, nemlendirici ajan, yağlayıcı ajan, emülsifer, süspanse edici ajan, prezervatif, antioksidan, matlaştırıcı ajan, glidan, işleme yardımı, renklendirici, tatlandırıcı, parfüm ajanı, aroma ajanı ve ilacın (yani mevcut buluşa ait bir bileşik veya bunun veterinerlik kompozisyonu) hoş bir şekilde sunulmasını sağlamak veya veterinerlik ürününün (yani ilacın) üretimine yardımcı olmak için bilinen diğer katkı maddelerini de içerebilir. Mevcut buluşa ait bileşik tipik olarak uygulama için kolayca kontrol edilebilir bir dozaj formu sağlamak üzere veterinerlik dozaj formlarında formüle edilecektir.

Ek olarak 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanona ait kristal Form A veya bileşiğin kristal Form A'dan hazırlanmış amorf S enantiyomeri, katı amorf dispersiyonlar oluşturmak için spreyle kurutma dispersiyonlarında kullanılabilir. Buluşa ait bileşik, katı amorf dispersiyon içerisinde bir saf faz halinde, polimerin tamamına homojen şekilde dağılmış bir katı ilaç çözeltisi halinde veya bu hallerin ve bunlar arasında ortada yer alan hallerin herhangi bir kombinasyonu halinde mevcut olabilir. Dispersiyon tercihen önemli ölçüde homojendir, böylelikle amorf ilaç, polimerin tamamına mümkün olduğu kadar homojen şekilde disperse olur. Burada kullanıldığı gibi "önemli ölçüde homojen", katı dispersiyon içerisinde nispeten saf amorf alanlarda bulunan ilaç fraksiyonunun, toplam ilaç miktarının %20'sinden az ve tercihen %10'undan az olmak üzere nispeten küçük olduğu anlamına gelir. "Amorf" ile basitçe dispersiyon içerisindeki ilacın, kristal olmayan bir halde olması kast edilir. Bu katı amorf dispersiyon daha sonra mevcut buluşa ait bileşiği farmasötik açıdan veya veterinerlik açısından kabul gören diğer eksipiyanlar, taşıyıcılar, seyrelticiler veya bunların karışımları ile formüle etmede kullanılabilir.

Mevcut buluşa ait bileşiğin uygulanabileceği yöntemler arasında oral, topikal ve enjektabl (örn., parenteral ve subkütan) uygulama yer alır.

Mevcut buluşa ait bileşik, kapsül, bolus, tablet, toz, pastil, çiğneme tableti, multi ve nanopartiküller, jeller, katı çözelti, filmler, spreyler veya sıvı formla oral yoldan uygulanabilir. Bu, tercih edilen bir uygulama yöntemidir ve bu nedenle oral uygulamaya yönelik bileşik

geliştirilmesi arzu edilebilir. Bu tür formülasyonlar, yumuşak veya sert kapsüllerde, yumuşak veya sert lezzetli çiğneme tabletlerinde, tipik olarak bir taşıyıcı, örneğin su, etanol, polietilen glikol, N-metilpirolidon, propilen glikol, metilselüloz, veya uygun bir sıvı yağ ve bir veya daha fazla emülsife edici ajan, aroma ve/veya süspanse edici ajan içeren dolgu maddeleri olarak kullanılabilir. Sıvı formlar arasında süspansiyonlar, solüsyonlar, şuruplar, dirençler ve iksirler bulunur. Sıvı formülasyonlar, örneğin bir saşeden gelen bir katının yeniden biçimlendirilmesi suretiyle de hazırlanabilir. Oral dirençler yaygın şekilde mevcut buluşa ait bileşiğin uygun bir ortam (örn., trietilen glikol, benzil alkol ve benzeri) içinde çözündürülmesi veya süspanse edilmesi yoluyla hazırlanır. Mevcut buluşa ait bileşik ayrıca bir gıda maddesi ile de formüle edilebilir, örn., bir diyet karışımı (kuşlar için gıda peletleri veya toz).

Mevcut buluşa ait bileşik, deriye veya mukozaya topikal şekilde yani dermal veya transdermal yoldan uygulanabilir. Bu, tercih edilen bir başka uygulama yöntemidir ve bu nedenle bu tür formülasyonlara uygun mevcut buluşa ait bileşik, örneğin sıvı formlar geliştirilmesi arzu edilebilir. Bu amaca yönelik tipik formülasyonlar arasında dökmelik, damlatmalık, çok damlatmalık, şeritlik, taramalık, sürmelik, damlatmalık, sprey, köpük, şampuan, toz formülasyonu, jeller, hidrojeller, losyonlar, çözeltiler, kremler, merhemler, serpme tozlar, sargılar, köpükler, filmler, cilt yamaları, waferler, implantlar, süngerler, fiberler, bandajlar ve mikroemülsiyonlar bulunur. Lipozomlar da kullanılabilir. Tipik taşıyıcılar arasında alkol, su, mineral yağ, sıvı vazelin, beyaz vazelin, gliserin, N-metil formamid, glikol monometil eterler, polietilen glikol, propilen glikol ve benzeri

yer alır. Penetrasyon arttırıcılar dahil edilebilir -bakınız örneğin J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, Finnin ve Morgan (Ekim 1999). Dökmelik veya damlatmalık formülasyonlar, aktif muhteviyatların butil digol, sıvı parafin veya uçucu olmayan bir ester gibi kabul edilebilir bir sıvı taşıyıcı içinde, isteğe bağlı olarak propan-2-ol veya bir glikol eter gibi uçucu bir bileşenin ilave edilmesi ile çözündürülmesi suretiyle hazırlanabilir. Alternatif olarak dökmelik, damlatmalık veya sprey formülasyonları, kapsül haline getirme yoluyla hazırlanarak aktif ajanın bir kalıntısı hayvanın yüzeyi üzerinde bırakılabilir, bu etki de mevcut buluşa ait bileşiğin daha yüksek tesir kalıcılığına sahip olmasını ve daha dayanıklı örneğin daha fazla suya dayanıklı olmasını sağlayabilir.

Mevcut buluşa ait bileşikler ayrıca bir destek matrisi, örneğin sentetik veya doğal bir resin, plastik, bez, deri veya bir yaka veya kulak takısı biçiminde bu tür başka bir polimerik sistem yoluyla topikal olarak da uygulanabilir. Adı geçen yaka veya kulak takısı, tek başına veya veterinerlik açısından kabul gören bir eksipiyan, seyreltici veya taşıyıcı ve isteğe göre ilave bir veterinerlik ajanı veya bunun veterinerlik açısından kabul gören bir tuzu ile birlikte veterinerlik açısından kabul gören bir miktarda mevcut buluşa ait bileşik sağlayacak herhangi bir vasıtayla kaplanabilir, emprenye edilebilir, katmanlaştırılabilir. Bu gibi formülasyonlar, standart tıbbi veya veterinerlik uygulamalarına uygun olarak klasik bir tarzda hazırlanır. Ayrıca bu formülasyonlar, içinde bulunan aktif bileşiğin ağırlığı bağlamında, tedavi edilecek konakçı hayvanın türüne, enfeksiyonun veya enfestasyonun şiddetine ve tipine ve hayvanın vücut ağırlığına bağlı olarak değişiklik gösterecektir. Uygulanan kompozisyonun

hacmi, yaklaşık 0.2 mL/kg ila 5 mL/kg ve tercihen yaklaşık 1 mL/kg ila 3mL/kg arasında olabilir.

Ajanlar, mevcut buluşa ait formülasyonlara ilave edilerek bu tür formülasyonların, uygulandıkları hayvanın yüzeyi üzerindeki kalıcılığı geliştirilebilir örneğin bunların hayvanın derisi üzerindeki kalıcılığı geliştirilebilir. Bu tür ajanların, bir dökmelik veya damlatmalık formülasyon halinde uygulanacak bir formülasyona dahil edilmesi özellikle tercih edilir. Bu gibi ajanların örnekleri arasında akrilik kopolimerler ve özellikle de florine edilmiş akrilik kopolimerler yer alır. Özellikle uygun bir reaktif madde, "Foraperle" ticari markalı reaktiftir (Redline Products Inc, Texas, ABD). Bazı topikal formülasyonlar, oral maruz kalmayı en aza indirmek için tadı hoş olmayan katkı maddeleri içerebilir.

Enjeksiyonluk (örn., subkütan ve parenteral) formülasyonlar, başka maddeler örneğin çözeltiyi kan ile izotonik hale getirmek için yeterli tuzlar veya glukoz ihtiva edebilen bir steril çözelti formunda hazırlanabilir. Kabul edilebilir sıvı taşıyıcılar arasında susam yağı gibi bitkisel yağlar, triasetin gibi gliseridler, benzil benzoat, izopropil miristat ve propilen glikolün yağ asidi türevleri gibi esterler ve ayrıca pirolidin-2-on ve gliserol formal gibi organik solventler bulunur. Formülasyonlar, mevcut buluşa ait bileşiklerin tek başlarına veya ilave bir veterinerlik ajanı ile birlikte sıvı taşıyıcı içinde, nihai formülasyon ağırlık olarak %0.01 ila %30 arasında aktif muhteviyat ihtiva edecek şekilde çözündürülmesi veya süspanse edilmesi yoluyla hazırlanır.

Enjeksiyonluk uygulama için uygun cihazlar arasında iğneli (mikro-

iğne dahil) enjektörler, iğnesiz enjektörler ve infüzyon teknikleri bulunur. Enjeksiyonluk formülasyonlar tipik olarak, tuzlar, karbonhidratlar ve tamponlama ajanları (tercihen 3 ila 9 arası bir pH için) gibi eksipiyanlar ihtiva edebilen sulu çözeltilerdir ancak bazı uygulamalarda bunlar, steril, sulu olmayan bir çözelti şeklinde veya steril, pirojensiz su gibi uygun bir araç ile birlikte kullanılmak üzere kuru bir toz formunda daha uygun şekilde formüle edilebilir. Enjeksiyonluk formülasyonların steril koşullar altında, örneğin liyofilizasyon yoluyla preparasyonu, bu konuda uzman kişilerce iyi bilinen standart veterinerlik teknikleri kullanılarak kolayca gerçekleştirilebilir. Bir enjeksiyonluk çözeltinin preparasyonunda kullanılan mevcut buluşa ait bir bileşiğin çözünürlüğü, çözünürlük arttırıcı ajanların dahil edilmesi gibi uygun formülasyon teknikleri kullanılarak arttırılabilir.

Mevcut buluşa ait bileşiğin uygulanması, ayda bir kez olacak şekilde tasarlanır. Bununla birlikte süresi uzatılmış bir formülasyon, her 2, 3, 4, 5 veya 6 ayda bir dozlama sağlayabilir. Yılda bir kezlik bir doz da tasarlanır.

Kullanım Yöntemi

Mevcut buluş ayrıca bir parazit enfeksiyonu veya parazit enfestasyonuna sahip veya buna yatkın bir hayvanda bu tür bir enfeksiyonun veya enfestasyonun, buna ihtiyacı olan hayvana, terapötik açıdan etkin miktarda mevcut buluşa ait bir bileşik uygulanmasıyla tedavi edilmesine yönelik yöntemleri de kapsar.

Bileşik 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-

dihidroizoksazol-3-il)-3'H- spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon, bir anti-parazit ajanı olarak faydalıdır, bu yüzden mevcut buluşun bir başka yönü, terapötik açıdan etkin miktarda Form A veya kristal Form A'dan hazırlanmış amorf S enantiyomeri ve isteğe göre farmasötik açıdan veya veterinerlik açısından kabul gören bir eksipiyan, seyreltici, taşıyıcı veya bunların karışımını içeren bir farmasötik veya veterinerlik kompozisyonunun, bir hayvanda bir parazit enfeksiyonu veya enfestasyonunun tedavisinde kullanımıdır. Benzer şekilde 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanona ait Form A veya kristal Form A'dan hazırlanmış bileşiğin amorf S enantiyomeri, burada tarif edilen terapötik uygulamalar için bir anti-parazit ilacı üretiminde de kullanılabilir.

Mevcut buluşa ait bileşik ve terapötik açıdan etkin miktarda adı geçen bileşiği ve veterinerlik açısından kabul gören bir eksipiyan, seyreltici, taşıyıcı veya bunların karışımını içeren kompozisyonlar, bir hayvanda adı geçen ektoparazitin ortaya çıkardığı enfeksiyonların veya enfestasyonların kontrolü ve tedavisi için ektoparazitisitler olarak faydalıdır. Mevcut buluşa ait bileşik, bir ektoparazitisit, özellikle de bir akarisit ve insektisit olarak fayda gösterir. Mevcut buluşa ait bileşik özellikle veterinerlik tıbbı, hayvancılık ve kamu sağlığının korunması alanlarında şunlara karşı kullanılabilir: omurgalılar, özellikle sıcakkanlı omurgalılar, örneğin evcil hayvanlar, çiftlik hayvanları ve kümes hayvanları üzerinde parazitik olan akaridler ve böcekler. Ektoparazitlerin bazı sınırlayıcı olmayan örnekleri şunlardır: keneler (örn., Ixodes spp. (örn., I.scapularis, I. ricinus, I. hexagonus),

Rhipicephalus spp. (örn., R. sanguineus), Boophilus spp., Amblyomma spp. (örn., A. maculatum, A. triste, A. parvum, A. ovale, A. oblongoguttatum, A. aureolatum, A. cajennense, A.americanum), Hyalomma spp., Haemaphysalis spp., Dermacentor spp. (örn., D. variabilis, D. andersoni, D. marginatus), Ornithodorus spp. ve benzeri); akarlar (örn., Dermanyssus spp., Cheyletiella spp., Sarcoptes spp. (örn., S. scabiei), Psoroptes spp. (örn., P. bovis), Otodectes spp., Chorioptes spp., Demodex spp., (örn., D. folliculorum, D. canis ve D. brevis) ve benzeri); yapışan ve emen bitler (örn., Damalinia spp., Linognathus spp., Haematopinus spp., Solenoptes spp., Trichodectes spp., Felicola spp. ve benzeri); pireler (örn., Ctenocephalides spp. ve benzeri); ısıran sinekler, tatarcıklar ve sivrisinekler (örn., Tabanus spp., Haematobia spp., Musca spp., Stomoxys spp., Cochliomyia spp., Simuliidae spp., Ceratopogonidae spp., Psychodidae spp., Aedes spp., Culex spp., Anopheles spp. ve benzeri); tahtakuruları (örn., Cimex türü ve Cimicidae familyasından böcekler); ve tırtıllar (örn., Dermatobia spp., Hypoderma bovis, H. lineatum).

Buluşa ait bileşikler ayrıca endoparazitlerin, örneğin sestodlar (tenyalar), nematodlar (yuvarlak kurtlar) ve trematodların (yaprak solucanları) tedavisinde de kullanılabilir. Nematodların ayrıcalıklı olmayan örnekleri arasında yuvarlak kurtlar, kancalı kurtlar, kamçı kurtları ve kalp kurtları yer alır. Gastrointestinal yuvarlak kurtların ayrıcalıklı olmayan örnekleri arasında şunlar bulunur: Ostertagia ostertagi (inhibe edilmiş larvalar dahil), O. lyrata, Haemonchus placei, H. similis, H. contortus, Toxascarisleonine, Toxocara canis, T. cati, Trichostrongylus axei, T. colubriformis, T. longispicularis, Cooperia oncophora, C. pectinata, C. punctata, C. surnabada (eş anlamlısı

mcmasteri), C. spatula, Ascaris suum, Hyostrongylus rubidus, Bunostomum phlebotomum, Capillaria bovis, B. trigonocephalum, Strongyloides papillosus, S. ransomi, Oesophagostomum radiatum, O. dentatum, O. columbianum, O. quadrispinulatum, Trichuris spp. ve benzeri. Kancalı kurtların (örn., Ancylostoma caninum, A.tubaeforme, A.braziliense, Uncinaria stenocephala ve benzeri) arasında akciğer kurdu (örn., Dictyocaulus viviparus ve Metastrongylus spp); göz kurdu (örn., Thelazia spp.); parazit evresinde tırtıllar (örn., Hypoderma bovis, H. lineatum, Dermatobia hominis); böbrek kurtları (örn., Stephanurus dentatus); vidalı kurtlar (örn., Cochliomyia hominivorax (larvalar); Filarioidea süperfamilyası ve Onchocercidae Familyasından filarial nematodlar yer alır. Onchocercidae Familyasından filarial nematodların ayrıcalıklı olmayan örnekler arasında Brugia spp. (yani B.malayi, B. pahangi, B. timori ve benzeri), Wuchereria spp. (yani W. bancrofti ve benzeri), Dirofilaria spp. (yani D. immitis, D. ursi, D. tenuis, D.spectans, D. lutrae ve benzeri), Dipetalonema spp. (yani D reconditum, D. repens ve benzeri), Onchocerca spp. (yani O. gibsoni, O. gutturosa, O. volvulus ve benzeri), Elaeophora spp. (yani E.bohmi, E. elaphi, E. poeli, E. sagitta, E. schneideri ve benzeri), Mansonella spp. (yani M. ozzardi, M. perstans ve benzeri) ve Loa spp. (yani L. loa) türleri yer alır. Sestodların ayrıcalıklı olmayan örnekleri arasında şunlar yer alır: Taenia saginata, T.solium, T. taeniaformis, Hymenolepsis nana, H.diminuta, Dipilidium caninum; Diphillobothrium latum; Echinococcus spp., Mesocestoides spp. ve Spirometra spp. Trematodların ayrıcalıklı olmayan örnekleri arasında şunlar yer alır: Paragonimus kellicotti, Alaria spp., Nanophyetus salmincola, Heterobiharzia Americana, Platynosomum fastosum, Schistosoma

spp. ve Fasciola spp.

Buluşa ait kompozisyonlar, öngörülen spesifik kullanım, özel konakçı hayvan ve tedavi edilmekte olan konakçı hayvanın ağırlığı, ilgili parazit veya parazitler, enfestasyon derecesi, vb. için uygun bir yoldan standart veterinerlik uygulamalarına göre uygulanabilir. Veteriner pratisyen veya bu konuda uzman bir kişi, özel hayvan için uygun, tür, yaş, ağırlık ve tepkiye göre değişebilecek olan dozajı belirleyebilecektir. Ortalama dozlar, ortalama durum örnekleridir. Buna göre daha yüksek veya daha düşük dozaj aralıkları, yukarıdaki faktörlere bağlı olarak verilebilir ve bu buluşun kapsamı dahilindedir.

Mevcut buluşa ait bileşik veya mevcut buluşa ait bir bileşik ve en az bir ilave veterinerlik ajanından oluşan uygun bir kombinasyon, hayvana direkt olarak uygulanabilir. Hayvanın yaşadığı lokal ortam (örn., yatak, kapalı yer ve benzeri) da doğrudan veya dolaylı olarak (örn., hayvana uygulama) işleme tabi tutulabilir. Hayvana doğrudan uygulama, bir süje hayvanın derisi, kürkü veya tüylerinin mevcut buluşa ait bileşik ile temas ettirilmesini veya besleme (örn., kapsül, tablet, lezzetli matris, diyet karışımı ve benzeri) veya enjeksiyonu kapsar. Mevcut buluşa ait bileşik ve bunun, en az bir başka biyolojik ajan içeren kompozisyonlar dahil olmak üzere bir kompozisyonu, böceklerin ve parazitlerin, yumurta, nimfa, larva, gençlik ve yetişkinlik evreleri dahil olmak üzere çeşitli yaşam evrelerinin tedavisi ve kontrolünde değerlidir.

Mevcut buluşa ait kompozisyon, yukarıda tarif edildiği gibi tek başına veya çok daha geniş spektrumlu bir farmasötik ve/veya veterinerlik

faydası verecek çok bileşenli bir parazitisit oluşturmak üzere en az bir başka ilave anti-parazit ajanı ile kombinasyon halinde uygulanabilir. Bu yüzden mevcut buluş, mevcut buluşa ait etkin miktarda bir bileşik ile kombinasyon halinde en az bir başka ilave anti-parazit ajanı içeren ve ayrıca veterinerlik açısından kabul gören en az bir eksipiyan, seyreltici, taşıyıcı veya bunların karışımını da içerebilen bir kombinasyon veterinerlik kompozisyonunu da göz önünde bulundurur.

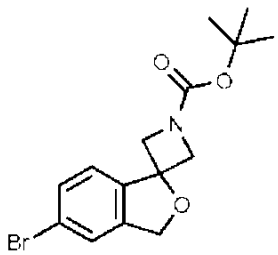
Mevcut buluşa ait bileşiğin birlikte kullanılabileceği ilave veterinerlik ajanlarından oluşan aşağıdaki listenin, herhangi bir sınırlama konulmaksızın olası kombinasyonları göstermesi amaçlanır. İlave veterinerlik ajanlarının sınırlayıcı olmayan örnekleri arasında şunlar yer alır: amitraz, arilpirazoller, amino asetonitriller, antelmintikler (örn., albendazol, kambendazol, diklorvos, fenbendazol, flubendazol, levamizol, mebendazol, monepantel, morantel, oktadepsipeptitler, oksantel, oksfendazol, oksibendazol, paraherkamid, parbendazol, piperazinler, prazikantel, pirantel, tiyabendazol, tetramizol, triklabendazol ve benzeri), avermektinler ve bunların türevleri (örn., abamektin, doramektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin, moksidektin, selamektin, milbemisin, milbemisin oksim ve benzeri), DEET, demiditraz, dietilkarbamazin, fipronil, böcek büyüme regülatörleri (örn., lufenuron, novaluron, hidropren, kinopren, metopren ve benzeri), metaflumizon, niklosamid, nitenpiram, permetrin, piretrinler, piriproksifen, spinosad ve benzeri. Bazı durumlarda mevcut buluşa ait bir bileşiğin en az bir ilave veterinerlik ajanı ile kombinasyonları, katkı etkisinden fazlasına neden olabilir. Kombinasyonların sınırlayıcı olmayan örnekleri arasında, bunlarla

sınırlı olmamak üzere, şunlar bulunur: mevcut buluşa ait bileşik ile birlikte pirantel, mevcut buluşa ait bileşik ile birlikte makrosiklik lakton, mevcut buluşun makrosiklik lakton ve levemizol ile kombinasyonu, mevcut buluşa ait bileşik ile birlikte makrosiklik lakton ve pirantel.

Bir hayvana uygulama amaçlı veterinerlik kompozisyonu, mevcut buluşa ait bileşiğin veya bunun kombinasyonunun uygulanması için kullanılan yönteme bağlı olarak çeşitli yollarla ambalajlanabilir. Genellikle dağıtımı yapılacak bir mamul madde, içine uygun bir formda veterinerlik kompozisyonu konulan bir kap içerir. Uygun kaplar, bu konuda uzman kişilerce iyi bilinir ve bunlar arasında şişeler (plastik ve cam), saşeler, ampuller, plastik poşetler, metal silindirler ve benzeri gibi materyaller yer alır. Kap ayrıca ambalajın içindekilere gereksiz erişimi engellemek için kurcalamaya dayanıklı bir düzenek de içerebilir. Ek olarak kabın üzerinde, kabın içindekileri açıklayan bir etiket de yer alır. Etiket ayrıca uygun uyarılar da içerebilir.

ÖRNEKLER

Preparasyon 1: tert-butil 5'-bromo-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-karboksilat

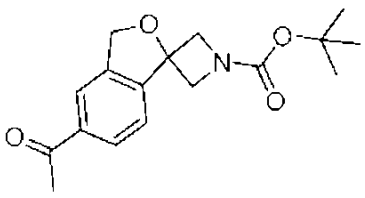


4-bromo-2-(klorometil)-1-iyodobenzen (500g, 1.509 mol),

tetrahidrofuran (3750mL) içerisinde çözündürüldü ve -20°C'ye kadar soğutuldu. i-PrMgCl-LiCl (THF içinde 1.3M çözelti) (1275ml, 1.66 mol), -15°C'nin altında ilave edildi. Reaksiyon karışımı, -20°C'ye kadar soğutuldu. 3-Okso-azetidin-1-karboksilik asit, tert-butil ester (310g, 1.81 mol), tetrahidrofuran (750 mL) içinde bir çözelti halinde ilave edildi. Reaksiyon, 90 dakika zarfında oda sıcaklığına kadar ılıtıldı sonra bir gece süreyle karıştırıldı. 1 M Sulu sitrik asit çözeltisi (2 L) ilave edildikten sonra tert-butilmetileter (2L) eklendi. Karışım çalkalandı. Organik faz ayrıldı, susuz magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtre edildi ve kuruyana kadar buharlaştırılarak turuncu bir yağ elde edildi. Yağ, etanol (2.5L) içinde çözündürüldü ve çözelti, su (1L) ile seyreltildi. Karışım, oda sıcaklığında bir gece süreyle bekletildi. Nihai tert-butil 5'-bromo-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-karboksilat kristalleri, indirgenmiş basınç altında filtre edildi ve 50°C'de vakum altında kurutularak 290g elde edildi.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.49 (9H,s), 4.15 (2H, d), 4.34 (2H, d), 5.11 (2H, s), 7.38 (2H, m), 7.56(1H, d).

Preparasyon 2: tert-butil 5'-asetil-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-karboksilat

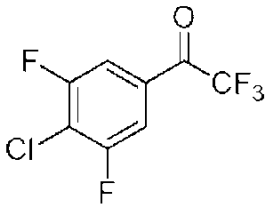


15 mL etanol içeren bir sintilasyon şişesine, $Pd(OAc)_2$ (8.3mg, 0.037mmol) ve DPPP (31 mg, 0.073mmol) ilave edildi. Reaksiyon

kabı, nitrojen gazı ile temizlendi, kapatıldı ve 18 saat süreyle 60°C'ye kadar ısıtıldı. Buna, tert-butil 5'-bromo-3'H-spiro[azetidin-3,1 '-izobenzofuran]-1-karboksilat (Preparasyon 1, 250mg, 0.74mmol) ve trietilamin (205 µL, 1.5mmol) ilave edildi ve karışım, 5 dakika süreyle 90°C'ye kadar ısıtıldı. Müteakiben butil vinil eter (190uL, 1.5mmol) ilave edildi ve reaksiyon, nitrojen altında 4 saat süreyle 90°C'ye kadar ısıtıldı. Reaksiyon soğutuldu ve oda sıcaklığında 1.0N HCl (2mL) ilave edildi ve 2 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon, doymuş $NaHCO_3$ ile nötralize edildi ve EtOAc ile özümlendi. Organik faz kurutuldu (Na_2SO_4) ve vakum altında konsantre edildi. Ham materyal, %100 heksanlar ila 35:65 EtOAc:heksanlar ile elüte edilerek kromatografiye tabi tutuldu (12g Redi-Sep kolonu) ve böylece ara madde (172mg, %77), bir katı halinde elde edildi.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 8.01 (1H), 7.83 (1H), 7.58 (1H), 5.17 (2H) 4.35 (2H), 4.16 (2H), 2.64 (3H), 1.51 (9H); m/z (CI) 204 ([M+H-100]+.

Preparasyon 3: 1-(4-kloro-3,5-diflorofenil)-2,2,2-trifloroetanon

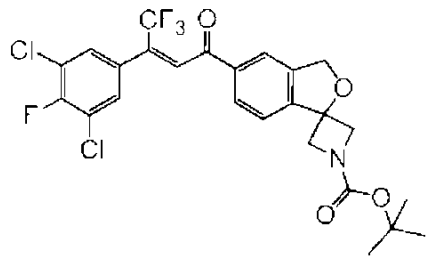


5-bromo-2-kloro-1,3-diflorobenzen (2000 mg, 8.2 mmol), oda sıcaklığında THF içinde N_2 altında karıştırıldı ve yaklaşık 1 dakika zarfında i-PrMgCl-LiCl (THF içinde 1.3M'lik çözelti) ilave edildi - ~30°C'ye kadar çok hafif eksoterm fark edildi. Reaksiyon, oda

sıcaklığında 30 dakika süreyle karıştırıldıktan sonra yaklaşık 1 dakika zarfında metil trifloroasetat (1580 mg, 12.3 mmol, 1.24 mL) ilave edildi - ~40°C'ye kadar hafif eksoterm. Solventler, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılarak arzu edilen ürün elde edildi.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 8.05 (s, 2H).

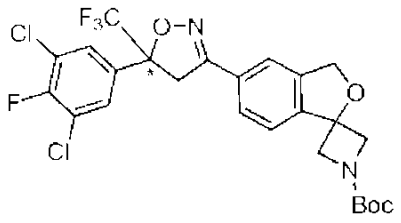
Preparasyon 4: tert-butil 5'-(3-(3,5-dikloro-4-florofenil)-4,4,4-triflorobut-2-enoil)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-karboksilat



1-(3,5-dikloro-4-florofenil)-2,2,2-trifloroetanon (Preparasyon 3, 59.4g, 227 mmol) ve tert-butil 5'-asetil-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-karboksilat (Preparasyon 2, 60.0g, 198 mmol), 1 L'lik üç boğumlu bir şişede 1:1'lik bir tolüen ve triflorometilbenzen karışımı (250ml) içerisinde karıştırıldı. Bir boğuma, tepede bir kondenser olmak üzere modifiye edilmiş kısa yolaklı bir Dean-Stark kafası yerleştirildi; diğerine, çok zayıf akışlı nitrojen girişi (nitrojen girişi, reaksiyonun başında kapalıdır) yerleştirildi. Reaksiyon, 110°C'ye kadar ısıtıldı. Başlangıç materyali çabucak çözündü ve sonra Cs_2CO_3 (5g, 16 mmol) ilave edildi. Kuvvetli efervesan gözlendi ve nitrojen akışı bağlandı. Reaksiyon, 1 saat süreyle karıştırılarak gerektiğinde Dean-Stark tuzağı boşaltıldı. HPLC-MS, yaklaşık %75

ilerleme gösterir. Ham karışıma, 1 g daha Cs_2CO_3 ilave edildi ve reaksiyon, 1 saat daha karıştırıldı. Bir HPLC-MS, >%95 dönüşüm gösterir. Ham reaksiyon sonra 500mL TBME içerisine döküldü ve 2"'lik bir silika kekinden filtre edildi. Solventler, vakum altında çıkarıldı ve nihai kahverengi zamk, 1:1'lik bir TBME:heksanlar karışımı içinde yeniden çözündürüldü, 5 inçlik bir silika keki üzerinden filtre edildi ve aynı çözeltinin 2L'si ile elüte edildi. Organikler, kuruyana kadar konsantre edildi. Katılar, 95:5'lik bir sıcak heptan:TBME (yakl. 250 ml) karışımı içerisinde çözündürüldü. Çözelti sonra bir taraftan karıştırılarak yavaş yavaş 0°C'ye kadar soğutuldu ve önceki kümelerden gelen katılarla tohumlandı. 30 dakika sonra bir bej katı oluştu. Bulamaç, 0°C'de 2 saat süreyle karışmaya bırakıldı. Uçuk bej bir katı filtre edildi (90g, %83 verim), HPLC'ye göre >%99 saflık ve 85:15 oranında çift bağlı izomerler gösterildi. Geriye kalan ana likör, bir yağ (yakl. 30g) haline gelene kadar konsantre edildi ve bir silika kartuşu üzerinde saflaştırıldı. (400g, 12CV üzerinden heksanlar içinde %10-100 TBME, 100ml/dakika, ~254nm). İlave 13g'lik bir materyal izole edilir. Analitik yöntem: Xbridge fenil kolonu (250mmx3.0mm); 25 dakika zarfında %70 ila %100, %0.1 TFA'lı su içinde %0.1 TFA'lı metanol, ~254nm: 16.019 dakika (%84.5 majör izomer) ve 16.439 dakika (%14.9, minör izomer). LC-MS yöntemi: Xbridge C18 kolonu; su ile %90 ila %100 Asetonitril/Metanol 1:1; [546] Ms+ ~ 4.970 dakika, ~254nm (tek pik).

Preparasyon 5: Şiral-tert-butil 5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-karboksilat



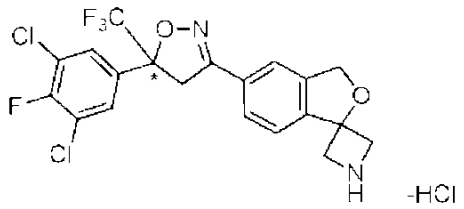
Dikloroetan (8 mL) içerisinde (Z)-tert-butil 5'-(3-(3,5-dikloro-4-florofenil)-4,4,4-triflorobut-2-enoil)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-karboksilat (Preparasyon 4, 1.0 g, 1.83 mmol) içeren bir çözelti, -2°C'ye kadar soğutuldu. Katalizör, (2S)-1-(akridin-9-ilmetil)-2-((R)-hidroksi(6-metoksikinolin-4-il)metil)-5-vinilkinüklidin-1-yum bromid (180mg, 0.37mmol) ilave edildi ve çözünmesi için karıştırıldı. Ayrı bir şişede 10N sulu sodyum hidroksid (0.42mL), 5°C'ye kadar soğutuldu ve %50 wt sulu hidroksilamin (254mg, 3.84mmol) ilave edildi ve 10 dakika karıştırıldı. Bu bazik çözelti, reaksiyon çözeltisine tek seferde ilave edildi. Nihai çözelti, 0°C'de 1 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, su (2x10mL) ile yıkandı. Çözelti, 3mL'lik bir hacme kadar konsantre edildi ve sonra 15mL metil tert-butil eter ilave edildi ve heterojen karışım, ortam sıcaklığında 15 dakika süreyle karıştırıldı. Çöken katalizör, filtreleme yoluyla çıkarıldı. Bu noktada organik çözelti, 90:10'luk bir izoksazolin enantiyomerleri karışımı içeriyordu. Organikler, 3mL'lik bir hacme kadar konsantre edildi ve ürün, ortam sıcaklığında yavaş yavaş kristalleşmeye bırakıldı ve sonra 0°C'ye kadar soğutuldu. Ürün, filtreleme yoluyla izole edilerek 910mg (%89) beyaz kristal elde edildi. Kristalleştirme genellikle enantiyomerik iyileşme sağladı, öyle ki aktif izomer yüzdesi, >%95 oldu. Şiral LC: Chiralpak AD 250x3.0mm kolonu, 70:30 heksan:etanol (%0.2 dietilamin),

1.0mL/dakika, 260nm'de saptama. Tutulma süreleri: 5.4 dakika ve 12.4 dakika.

^{1}H NMR, 600MHz ($CDCl_3$) δ ppm: 7.70 (d, 1H), 7.60 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 4.36 (d, 2H), 4.15 (m, 3H), 3.72 (d, 1H), 1.55 (s, 9H). m/z 462 ([M+H]-Boc).

Asterisk (*), bir şiral merkezi işaret eder.

Preparasyon 6: Şiral -5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]hidroklorid

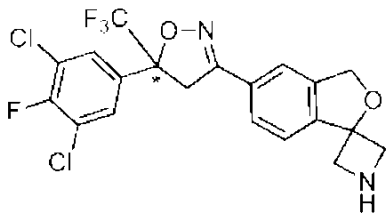


Şiral-tert-butil 5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-karboksilat (Preparasyon 5, 1.1g, 2.0mmol), metanol (50 mL) içerisinde çözündürüldü. Metanolik bir HCl çözeltisi (1.25M'lik bir çözeltiden 5mL) ilave edildi ve reaksiyon, 18 saat süreyle 65°C'ye kadar ısıtıldı. Reaksiyon soğutuldu ve vakum altında konsantre edilerek ara madde (98mg, %100), bir katı halinde elde edildi.

^{1}H NMR, 300MHz (d_6-DMSO) δ ppm: 9.86 (1H), 9.45 (1H), 8.14 (1H), 7.82 (3H), 7.70 (1H), 5.15 (2H), 4.41-4.30 (6H); m/z (CI) 461 [M+H] (serbest amin).

Asterisk (*), bir şiral merkezi işaret eder.

Preparasyon 7: Şiral-5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]para-tolüen sülfonat



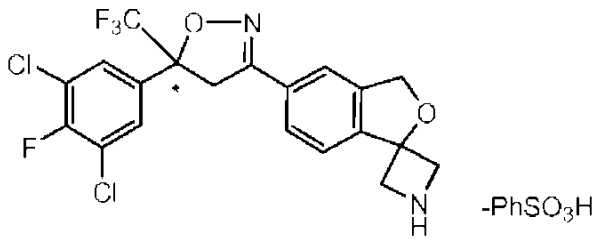
-TsOH

Şiral-tert-butil 5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-karboksilat (Preparasyon 29, 162g, 289mmol), etanol (1800 mL) ve su (200 mL) içerisinde çözündürüldü. p-Tolüensülfonik asit monohidrat (113 g, 577 mmol) ilave edildi ve çözelti, 3 saat süreyle 75°C'ye kadar ısıtıldı. Reaksiyon, 20°C'ye kadar soğutuldu ve filtre edilerek ürün izole edildi. Ürün kurutularak 167.4g (%92) beyaz toz elde edildi.

^{1}H NMR, 600MHz (d_6-DMSO) δ ppm: 8.98 (br s, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.40 (m, 6H), 2.25 (s, 3H); m/z (Cl) 461 [M+H] (serbest amin).

Asterisk (*), bir şiral merkezi işaret eder.

Preparasyon 8. Şiral-5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]benzen sülfonat

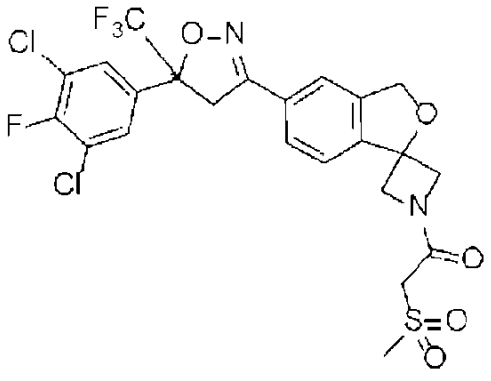


Şiral-tert-butil 5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-karboksilat (Preparasyon 5, 80g, 140mmol), etanol (280 mL) içerisinde çözündürüldü. Benzensülfonik asit (28.5 g, 178 mmol) ilave edildi ve çözelti, 30 dakika süreyle 62°'ye kadar ısıtıldı. Reaksiyon, 5°C'ye kadar soğutuldu ve filtre edilerek ürün izole edildi. Ürün kurutularak 81 g (%92) beyaz toz elde edildi.

^{1}H NMR, 600MHz (d_6-DMSO) δ ppm: 9.10 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H) 7.95 (d, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.34 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.35 (m, 6H); m/z (Cl) 461 [M+H] (serbest amin).

Asterisk (*), bir şiral merkezi işaret eder.

Örnek 1: 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'- izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanon



Şiral-5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]'ın p-tolüensülfonik asit tuzu (Preparasyon 7, 157 g, 248 mmol), ortam sıcaklığında metil tert-butil eter (700mL) içinde bir bulamaç şeklinde karıştırıldı. Buna, 0.5N sulu sodyum hidroksid (600mL, 300mmol) ilave edildi ve karışım, 15 dakika karıştırıldı; bu sırada iki katman berraktı. Sulu katman ayrıldı ve organikler, doymuş brin (200mL) ile yıkandı ve sodyum sülfat (5 gram) ile kurutuldu. Organikler filtre edilerek katılar çıkarıldı.

Ayrı bir şişede 43.2gm (297mmol) 2-metansülfonilasetik asit, ortam sıcaklığında DMF (300mL) içerisinde çözündürüldü. Çözeltiye 15 dakika zarfında kısım kısım karbonildiimidazol (45.1gm, 271 mmol) ilave edilerek köpürme kontrol altına alındı. İlave işleminden sonra çözelti, ortam sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı. Yukarıdaki amin içerikli eterli çözelti, bu reaksiyona tek parça halinde ilave edildi. Nihai çözelti, ortam sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyonu söndürmek için su (800 mL) ilave edildi. İki dakika karıştırıldıktan sonra sulu katman çöktü ve çıkarıldı. Organik katman, ortam sıcaklığında bir saat karıştırıldı. Bu sırada reaksiyon karışımından rasemat çöktü. Karışım sonra filtre yardımından (Celite 545) filtre edilerek rasemik materyal çıkarıldı. Çözelti içinde kalan sülfonamid, tek bir izomerin (yani S) %99'undan daha fazladır. Organik çözelti, suyla iki kez (2x1 L) yıkanır ve konsantre edilerek tam beyaz olmayan bir katı elde edilir (109.5gm, %76). Rezidual renk, meteryalin etanol içinde çözündürülmesi, %10 wt mangal kömürü (Darco G-60) ile karıştırılması, filtre edilmesi ve bir katı haline gelene kadar konsantre edilmesiyle çıkarılabilir. Asterisk (*), bir şiral merkezi işaret eder.

Alternatif olarak şiral 5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]'ın besilat tuzu, CDI iki potlu yöntemi yerine basitleştirilmiş tek potlu bir prosesle n-propil-fosfonik anhidrid kullanılarak metansülfonilasetik asit ile birleştirilebilir. Trietilamin (0.825g, 1.3denk), 9.3 mL etil asetat (EtOAc) içinde metansülfonilasetik asit (0.615g, 1.3denk) ve şiral-5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]'a (Preparasyon 8, 2.1g, 3.39 mmol) yaklaşık 18-22°C'de 1 dakika zarfında damla damla ilave edildi. İlave hunisi, 0.5 mL EtOAc ile durulandı ve elde edilen karışım, minimum 2 saat süreyle karıştırıldı ve <10°C'ye soğutuldu. Bu karışıma, EtOAc içinde %50 n-propilfosfonik anhidrid (4.313g, 2.0denk), <10°C'de 15 dakika zarfında damla damla ilave edildi. Sonra ilave hunisi, 1.5 mL EtOAc ile durulandı. Reaksiyon karışımı, 35°C'ye kadar ılıtıldı ve bir gece süreyle karıştırıldı. (HPLC <%1 başlangıç materyali ile >%97). Reaksiyona, 1.0g Celite filtre yardımı ilave edildi ve 15 mL'lik kaba sırlı bir cam huni içinde 1 g'lik bir celite tamponundan geçirilerek filtre edildi ve 4 mL EtOAc (2x) ile durulandı. Proseste şiral HPLC, %98.8 S enantiyomeri ve %1.2 R enantiyomeri idi; HPLC >%97. Filtrat, 4mL su (3x), 4mL %10 NH_4Cl, 4mL su ile yıkandı ve organik katman, 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H- spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun amorf S formunu verene kadar konsantre edildi (köpük, %70-80 verim).

^{1}H NMR, 600MHz (d_6-$CDCl_3$) δ ppm: 7.65 (m, 5H), 5.19 (br s, 2H), 4.70 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.90 (d, 2H),

3.72 (d, 1H), 3.23 (s, 3H); m/z (Cl) 581 [M+H].

Örnek 2: 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(trifloromethil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanona ait Kristal Form A'nın Preparasyonu – Örnek 1'e ait Amorf S Enantiyomerinin Kristalleştirilmesi.

Orijinal olarak kristal Form A tohumları, 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(trifloromethil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun 100 mg ile 200 mg arasında amorf S formunun, oda sıcaklığında metanol içinde çözündürülmesiyle hazırlandı. Bu çözeltinin küçük bir bölüntüsü, kapaklı olmayan 4 mL'lik bir cam şişeye konuldu. 4 mL'lik cam şişe, birkaç mL diizopropil eter içeren daha büyük 20 mL'lik bir amber şişe içerisinde konuldu ve sonra 20mL'lik şişe kapatıldı. Solvent buharları, 5 günlük bir süre boyunca buharlaşmaya/difüze olmaya bırakıldı; bu sırada katılar kaydedildi. Katıların polarize ışık mikroskopisi altında incelenmesi, yüksek düzeyde çift kırınımlı kristal partiküller ortaya çıkardı. Sıcak ever mikroskopisiyle analiz, 130 ile 170°C arasında bir erime noktası gösterdi. Başka bir inceleme, Form A'yı (örn., tohum kristaller) doğruladı.

Kristal Form A, 92 mL etanol ve 7.7 mL etil asetat içerisinde çözündürülmüş yukarıda tarif edilen amorf S enantiyomerinden 15.4 gramın, kafa üstü karıştırıcı, sıcaklık probu/okuması, programlanabilir soğutucu, nitrojen tepe boşluğu temizlemesi ve suyla soğutulan kafa üstü kondenser ile donatılmış önceden ısıtılmış 1L'lik bir giydirilmiş reaktöre yüklenmesiyle hazırlanabilir. Sonra 54 mL n-heptan ilave

edilir. Elde edilen sistem, 60°C'ye kadar ısıtılır ve bir çözelti elde edilir. Çözelti, 15 dakika zarfında 45°C'ye kadar soğutulur ve kristal katıların oluştuğuna dair herhangi bir işaret olmaksızın bulanık veya sütsü bir çözelti elde edilir. Sonra bir havan ve tokmak ile elle öğütülmüş olan form A kristalinin 308 mg'si eklenir. Tohumlar, reaktörde kalmaya devam eder. Sistem, 45°C'de tutulur, sonra reaktörün içindekiler, saatte 1.5°C olmak üzere lineer bir şekilde 30°C'ye kadar soğutulur, sonra üç saat zarfında lineer bir şekilde 10°C'ye kadar soğutulur, ardından 4.5 saat süreyle 10°C'de tutulur. Beyaz, karıştırılabilir bir bulamaç elde edilir. Bulamaç, 20 dakika zarfında 0-1°C'ye soğutulur ve bir gece süreyle (yaklaşık 23 saat) 0-1°C'de tutulur. Reaktörün içindekiler, sinterlenmiş bir cam filtreye aktarılır ve bir katı kek gözlenene kadar vakum uygulanır. Kek, filtre üzerinde %0.5 tolüen ile denatüre edilmiş yaklaşık 40 mL %60 n-heptan/%40 etanol ile yıkanır. Kek ayrıca yaklaşık olarak 300 mL n-heptan ile de yıkanır. Kek, yaklaşık 1 saat süreyle vakum çekilerek hava ile kurutulur, sonra kek, vakumlu bir fırında 40°C'de bir gece süreyle de kurutulur. Elde edilen 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanona ait 9.26 gram Form A, DSC yoluyla doğrulandı.

Alternatif olarak kristal Form A, 4 gram amorf S enantiyomerinin (bir köpüğe rotovaplama yapılarak izole edilmiş), giydirilmiş ısıtma/soğutma, kafa üstü karıştırıcı, termokupl ve bir dispense edici kutu ile donatılmış 50 mL'lik bir MultiMax reaktöre yüklenmesiyle hazırlanabilir. Hacme göre %60 etanol (hacme göre %0.5 tolüen ile

denatüre edilmiş), %35 heptan ve %5 etil asetattan oluşan 24 mL'lik bir solvent karışımı ilave edin. Karışımı, 60°C'ye kadar ısıtın ve berrak bir çözelti elde edin. 20 dakika zarfında 45°C'ye kadar soğutun, sonra form A kristali tohumlarını (yaklaşık olarak 40 mg) ekleyin. Tohumlar, reaktör kabında kalmaya devam eder. 2 saat süreyle 45°C'de tutun, sonra 12.5 saat zarfında lineer şekilde 20°C'ye kadar soğutun (saatte yaklaşık 2°C), sonra 20°C'de tutarken dispense edici kutu kullanarak 1 saat zarfında heptan (16 mL) ilave edin. Bu noktada beyaz bir bulamaç oluştu. Sonra 1 saat süreyle 20°C'de tutun ve sonra 10 saat zarfında -10°C'ye soğutun ve 3 saat süreyle -10°C'de tutun. Elde edilen bulamacı, önceden soğutulmuş, sinterlenmiş bir cam filtre üzerine filtre edin ve sonra önceden yaklaşık olarak 0°C'ye kadar soğutulmuş %80 heptan/%20 etanolden (hacme göre %0.5 tolüen ile denatüre edilmiş) 10 mL ile yıkayın. Keki, 2.5 gün zarfında vakumlu fırında 30°C'de, bir nitrojen temizlemesi ile yaklaşık 150-160 torr mutlak basınçta kurutun. Filtreden elde edilen 1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanona ait 3.45 gram Form A, DSC yoluyla doğrulandı.

Alternatif olarak kristal Form A, amorf S formunun, yaklaşık 18 mL diizopropil eter, 1.1 mL metanol ve Form A tohumları içeren bir şişeye yüklenmesiyle de hazırlanabilir. Reaksiyon karışımı karıştırıldı. Reaksiyon karışımı ısıtıldı ve altı ısıtma ve soğutma döngüsünden oluşan bir süre boyunca yaklaşık 4 saat soğutma ve yaklaşık 1 saat ısıtma olmak üzere 40°C ile 2°C arasında ısıtma ve soğutma yapıldı. Reaksiyon karışımı, 1 gün süreyle yaklaşık 1°C'de tutuldu. Karışım

tekrar 1°C'den 55°C'ye ısıtıldı ve sonra yaklaşık 3.3 saatlik bir süre zarfında (yaklaşık olarak 200 dakika) yaklaşık 25°C'ye soğutuldu ve sonra tekrar yaklaşık 1 saatlik bir süre zarfında yaklaşık 1°C'ye soğutuldu. Karışım, yaklaşık 24 saat süreyle oda sıcaklığında tutulduktan sonra yaklaşık 30 dakika zarfında yaklaşık 1°C'ye soğutuldu. Reaksiyon karışımı, birkaç saat süreyle 1°C'de tutuldu. Katılar, sinterlenmiş sırlı bir cam huniye aktarıldı ve sikloheksan ile yıkandı. Katılar, vakumla kurutuldu.

Örnek 3 (referans): (R)-1-(5'-(5-(3,5-dikloro-4-florofenil)-5-(triflorometil)-4,5-dihidroizoksazol-3-il)-3'H-spiro[azetidin-3,1'-izobenzofuran]-1-il)-2-(metilsülfonil)etanonun Kristal Formunun Preparasyonu – Amorf R Enantiyomerinin Kristalleştirilmesi

Kristal form, yukarıdan gelen amorf R enantiyomerinden 50 mg'nin dietil eterli 20 mL'lik bir cam şişeye ilave edilmesiyle hazırlanabilir. Örnek ısıtıldı ve bir sonikleme banyosunda yaklaşık 1 saat süreyle soniklendi. Amorf katılar, ısıtma/sonikleme ile çözünüyor gibi göründü ve sonra katıların çözeltiden geri geldiği gözlendi. Katıların polarize ışık mikroskopisiyle incelenmesi, çift kırılım işareti (kristallik göstergesi) olabilen çok ince partiküller gösterdi. Süspansiyon, 20 mL'lik cam şişeden çıkarıldı ve PTFE (Teflon™) kaplı manyetik bir karıştırma çubuğu içeren 15 mL'lik kapalı bir basınç tüpüne konuldu. Bu tüp ısıtıldı ve yaklaşık 20 saat zarfında manyetik karıştırma ile yaklaşık 1 saat ısıtma, yaklaşık 3 saat soğutma olmak üzere toplam 5 ısıtma/soğutma döngüsüyle tekrar tekrar 60°C'den -10°C'ye soğutuldu. Elde edilen süspansiyonun polarize ışık mikroskopisiyle incelenmesi, ısıtma/soğutma döngülerinden öncesine göre çok daha

büyük kristaller ortaya çıkardı. Elde edilen katıların küçük bir bölüntüsü, filtreleme yoluyla süspansiyondan izole edildi, vakum altında 30°C'de yaklaşık olarak 160 torr basınçta bir gece süreyle kurutuldu ve PXRD ile analiz edilerek Form A'ya benzer bir kırınım paterni elde edildi. Karılar ayrıca DSC ile de analiz edildi ve 146°C (pik endoterm) civarında geniş bir erime noktası gösterdi.

HPLC Deney Yöntemleri

Sülfonamid enantiyomerlerinin (yaklaşık olarak 90/10 (S/R)) Şiral HPLC'si: Chiralpak IA kolonu (250x3.0mm), %0.2 dietilamin ile izokratik 50/50 metil tert-butil eter/etanol, akış hızı 1.0mL/dakika, saptama 260nm'de. Tutulma süreleri: 8.5 dakika (S enantiyomeri) ve 16.5 dakika (R enantiyomeri). İzole edilen atı, yaklaşık %99 S ve yaklaşık %1 veya daha az eylemsiz izomer (R)'dir. Ayrıca enantiyomerik zenginlik, MTBE (örneğin) içerisinde karıştırma yapılarak ve oluşan her katının filtre edilmesiyle de elde edilebilir. Ürün, daha önceden tarif edilen preparatif şiral SFC koşulları altında rasematın ilk elüte olan enantiyomerine özdeşti.

^{1}H NMR, 600MHz (d_6-DMSO): 7.88 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.73 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.62 (dd, 2H), 4.42 (dd, 2H), 4.28 (m, 4H), 3.20 (s, 3H); m/z(Cl) 582 [M+H].

İlave Şiral HPLC Deney Yöntemi:

Chiracel AD-3R, 150 x 4.6mm, 3 mikron kolon. Akış hızı, 75:25 metanol:asetonitrilden oluşan bir izokratik solvent karışımı kullanılarak dakikada 1.5 mL. Kolon sıcaklığı 40°C. Saptama 260 nm'de. Elüsyon süreleri şöyledir: S izomeri (4.0 dakika), R izomeri (7.8 dakika). Akış Süresi 15 dakika.

S izomeri için HPLC Deney Yöntemi:

ACE Excel 2 C18-AR, 150 x 4.6mm kolon. Kolon sıcaklığı 50°C. Saptama 260 nm'de. Akış hızı, dakikada 1.5 mL'dir. Mobil faz A: %0.1 su içinde trifloroasetik asit. Mobil faz B: %0.1 asetonitril içinde TFA. Akış gradyanı: ilk anda %45B, 4.5 dakika %55 B, 20 dakika %100 B. S izomerinin elüsyon süresi, 9.8 dakikadır.

TARİFNAME İÇERİSİNDE ATIF YAPILAN REFERANSLAR

Başvuru sahibi tarafından atıf yapılan referanslara ilişkin bu liste, yalnızca okuyucunun yardımı içindir ve Avrupa Patent Belgesinin bir kısmını oluşturmaz. Her ne kadar referansların derlenmesine büyük önem verilmiş olsa da, hatalar veya eksiklikler engellenememektedir ve EPO bu bağlamda hiçbir sorumluluk kabul etmemektedir.

Tarifname içerisinde atıfta bulunulan patent dökümanları:

- WO 2012120399 A **[0003] [0072]**
- WO 2011104089 A **[0004]**
- WO 2010084067 A **[0004]**

Tarifnamede belirtilen patentleştirilmemiş literatür:

- **J. W. MULLIN.** Crystallization. Butterworth-Heinemann,2001 **[0045]**
- Crystallization of Organic compounds. **H.-H. TUNGet al.** An Industrial Perspective. Wiley-AIChE, 2009 **[0045]**
- Remington's Veterinary Sciences. Mack Publishing Company, 1995 **[0076]**
- **H. LIEBERMAN ; L. LACHMAN.** Veterinary Dosage Forms: Tablets. Marcel Dekker, 1980, vol. 1 **[0076]**
- **FINNIN ; MORGAN.** J Pharm. Sci, October 1999, vol.88 (10), 955-958 **[0081]**

ŞEKİLLERDEKİ YAZILARIN ANLAMLARI

ŞEKİL 1.

A = Kristalli Form A'nın PXRD'si

B = Lin (Sayılar)

C = 2-Teta - Ölçek

ŞEKİL 2.

D = Kristalli Form A'nın FT-IR'si

E = Dalga sayısı cm^{-1}

ŞEKİL 3.1

F = Kristalli Form A'nın DSC'si

G = Entegral

H = Normalize edilmiş

I = Başlangıç

J = Pik

K = Yöntem

L = Dakika

M = Senkronizasyon sağlanır

ŞEKİL 3.2

N = Çoklu Kristalli Form A Partilerinin DSC'si

O = Örnek

ŞEKİL 4.

P = Kristal rasematın PXRD'si

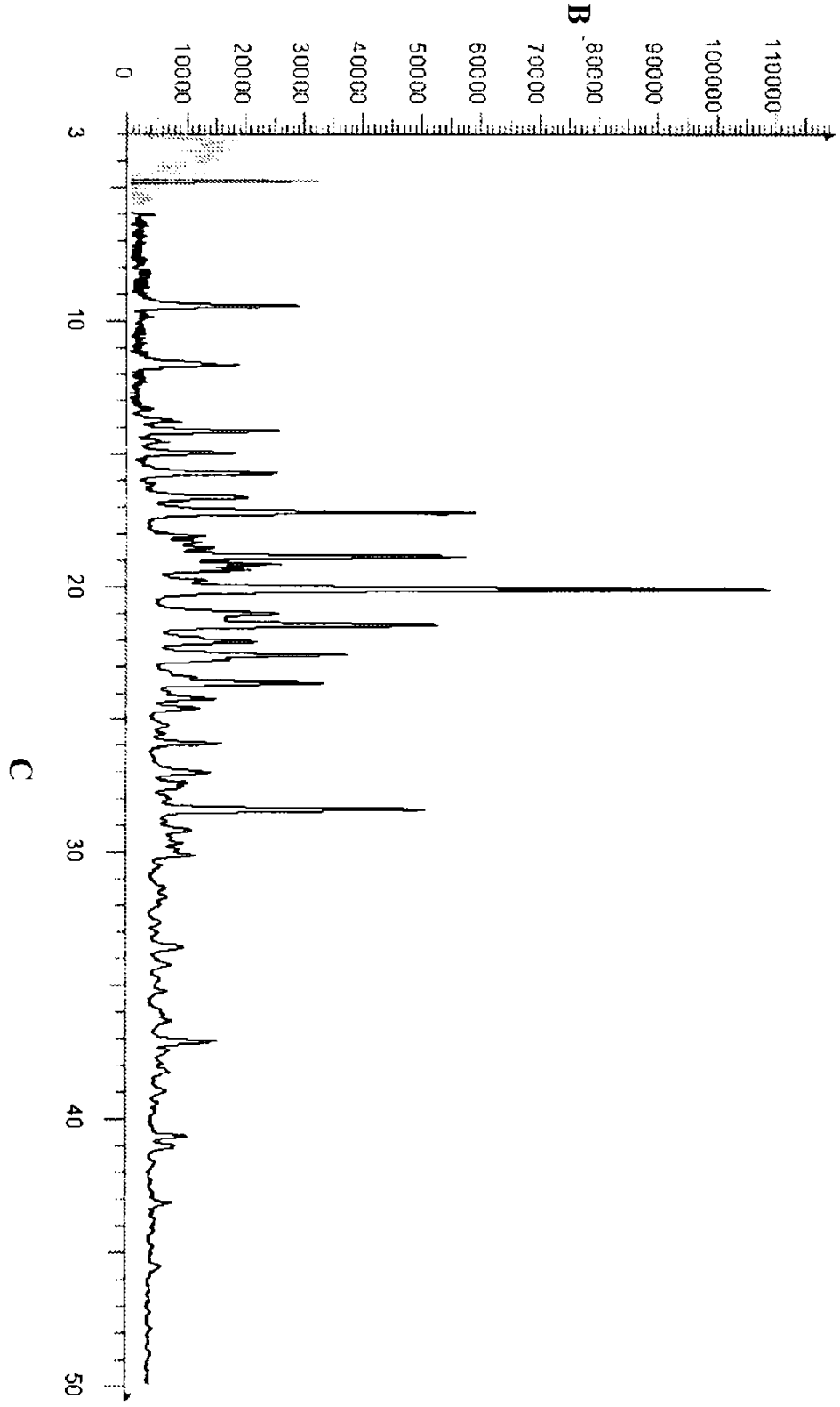
ŞEKİL 5.

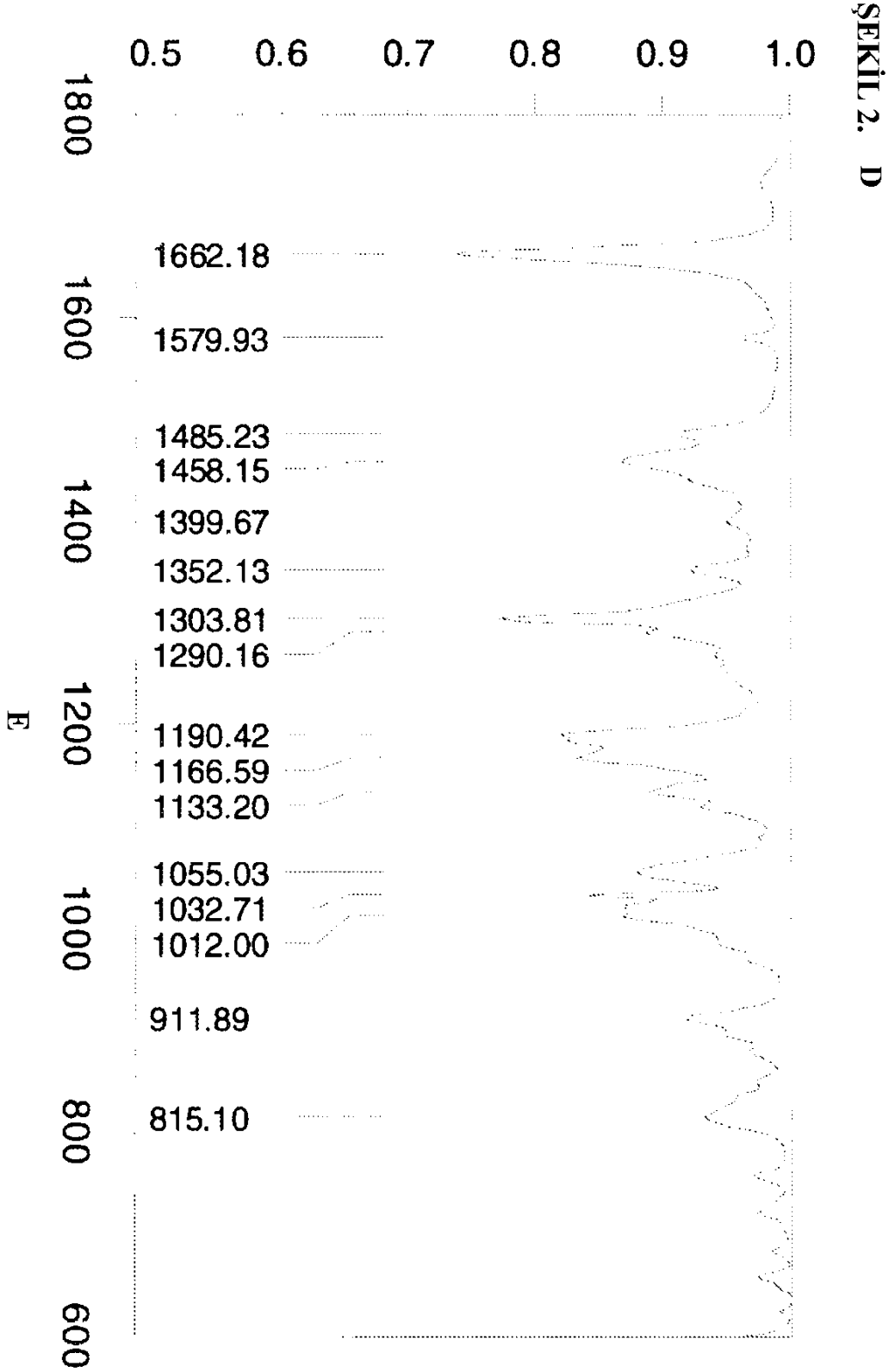
R = Kristal rasematın FTIR'si

ŞEKİL 6.

S = Kristal rasematın DSC'si

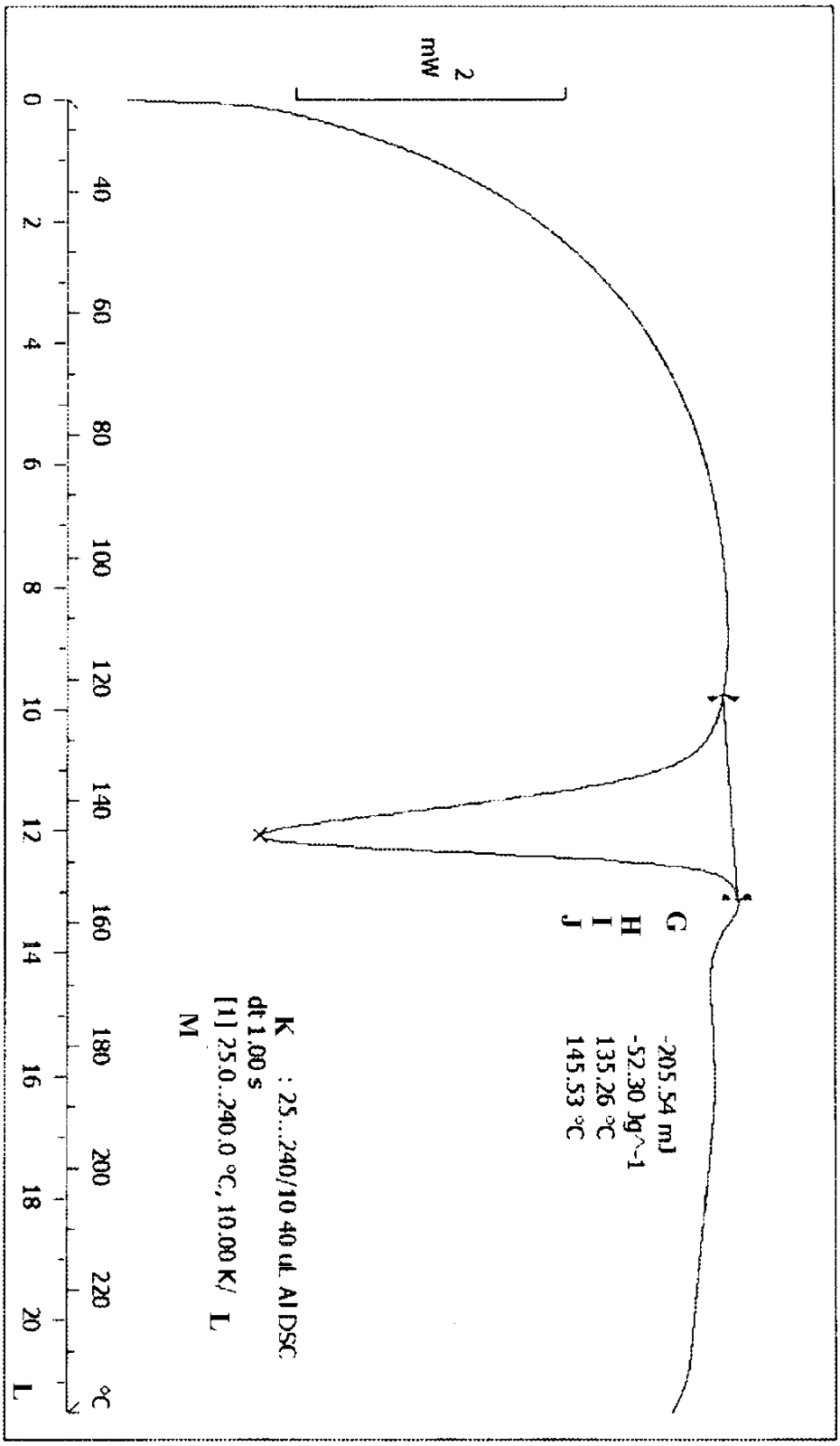
ŞEKİL 1. A


B
0
10000
20000
30000
40000
50000
60000
70000
80000
90000
100000
110000
C
3
10
20
30
40
50

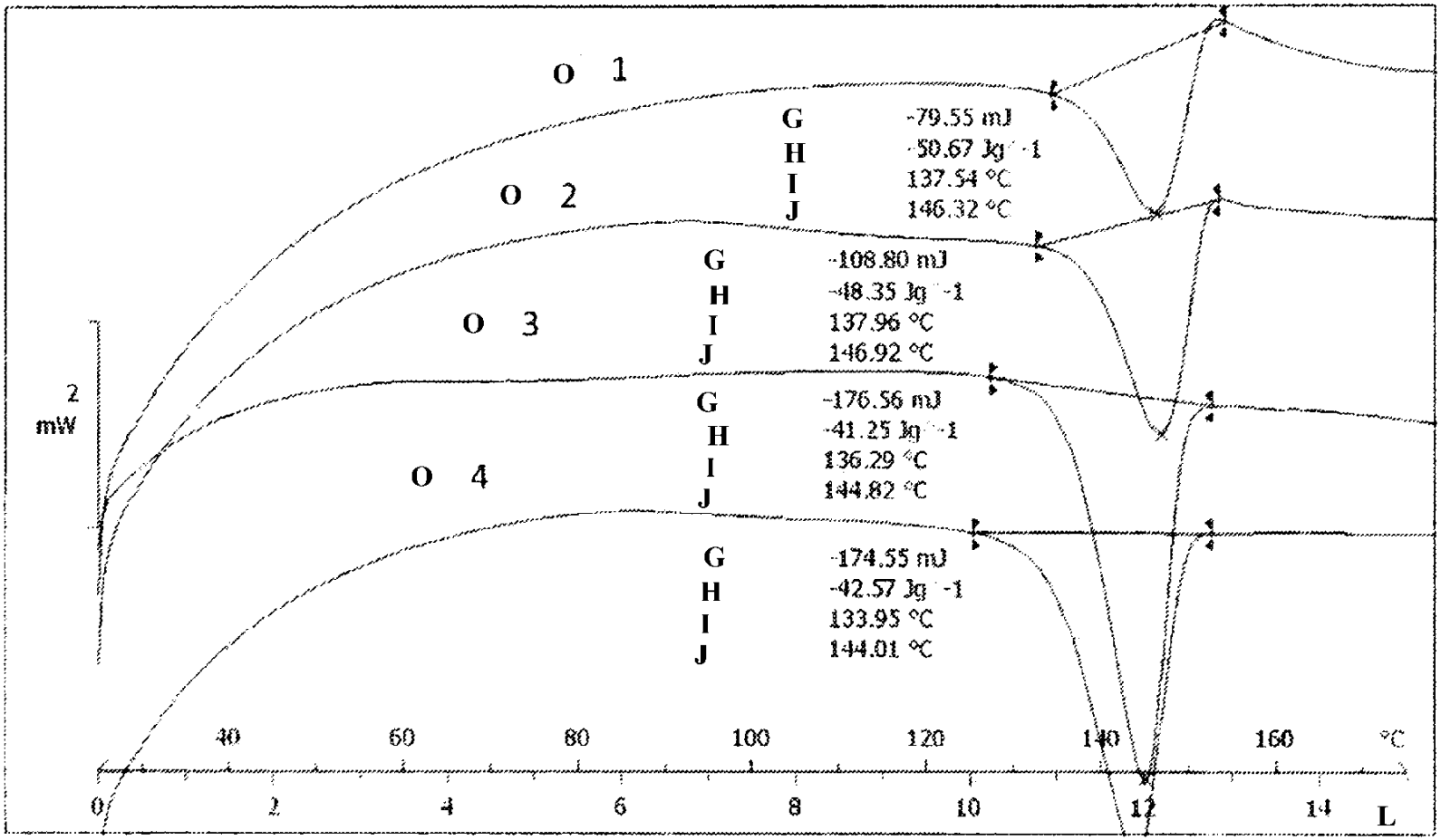

0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1.0
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
E
1662.18
1579.93
1485.23
1458.15
1399.67
1352.13
1303.81
1290.16
1190.42
1166.59
1133.20
1055.03
1032.71
1012.00
911.89
815.10

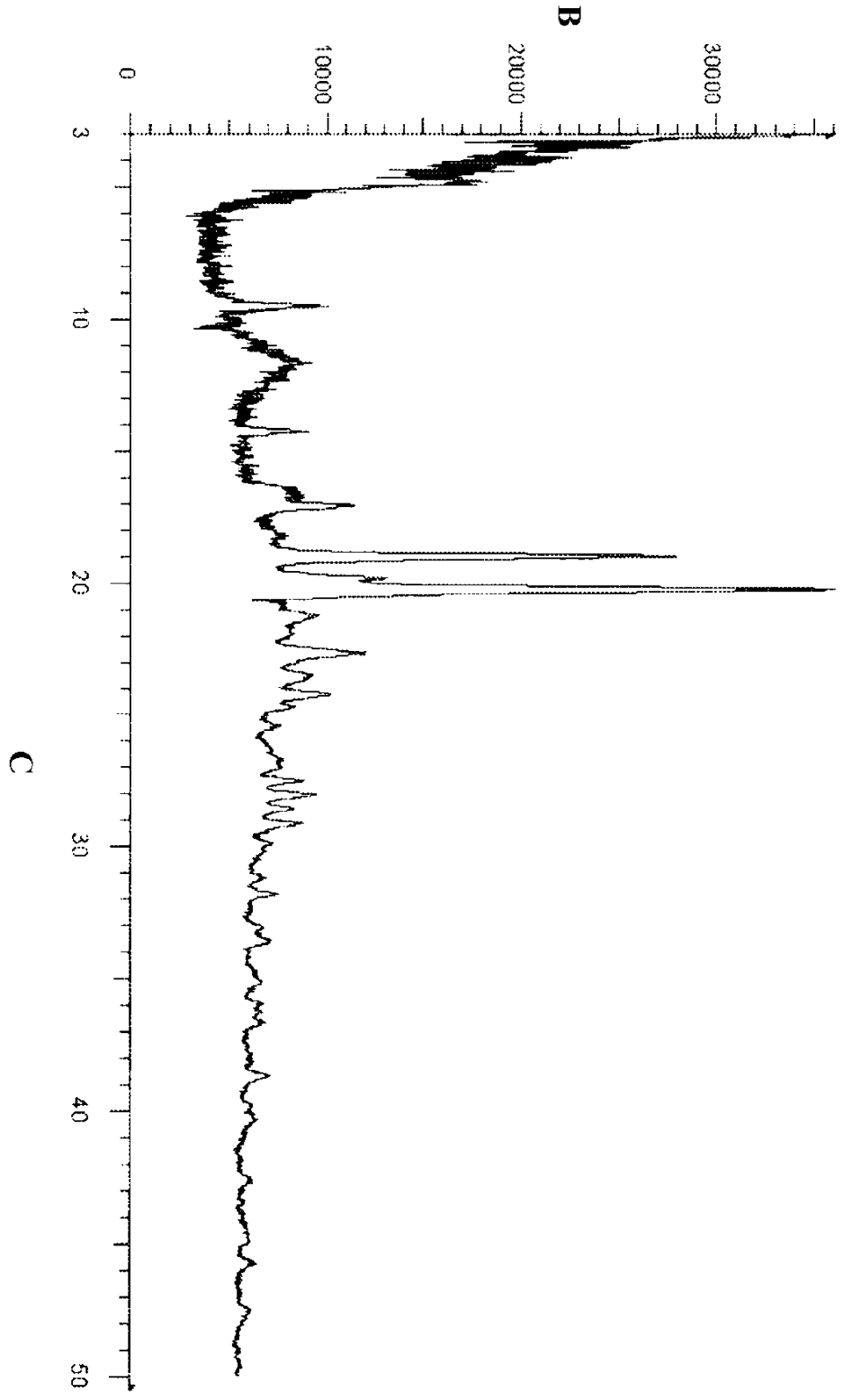
ŞEKİL 2. D

ŞEKİL 3.1. F

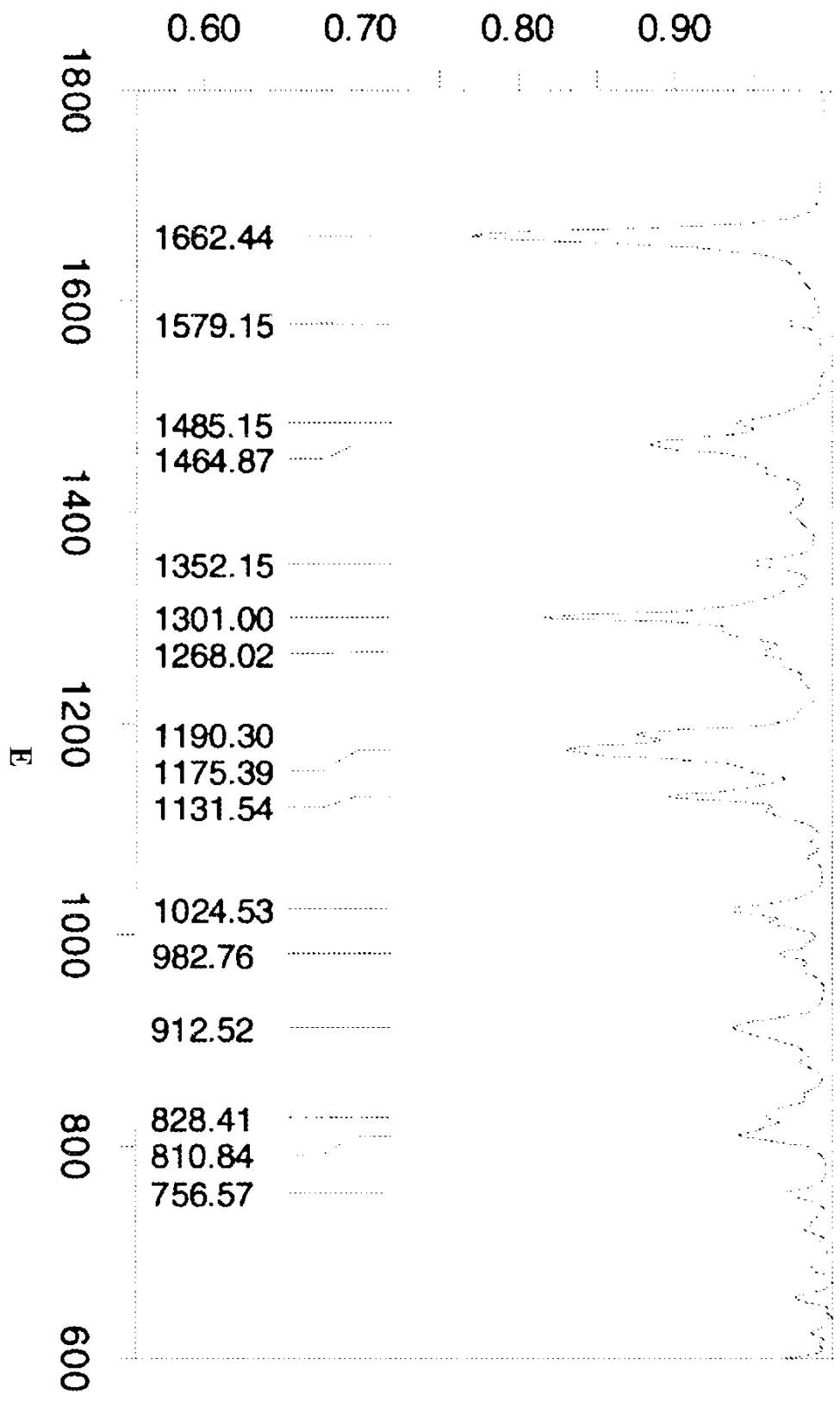

G
H
I
J
-205.54 mJ
-52.30 Jg^-1
135.26 °C
145.53 °C
K : 25...240/10 40 uL Al DSC
dt 1.00 s
[1] 25.0..240.0 °C, 10.00 K/ L
M
2
mW
0
40
2
60
4
80
6
100
8
120
10
140
12
160
14
180
16
200
18
220
20
°C
L

ŞEKİL 3.2. N


O 1
G -79.55 mJ
H -50.67 Jg^-1
I 137.54 °C
J 146.32 °C
O 2
G -108.80 mJ
H -48.35 Jg^-1
I 137.96 °C
J 146.92 °C
O 3
G -176.56 mJ
H -41.25 Jg^-1
I 136.29 °C
J 144.82 °C
O 4
G -174.55 mJ
H -42.57 Jg^-1
I 133.95 °C
J 144.01 °C
2
mW
40
60
80
100
120
140
160
°C
0
2
4
6
8
10
12
14
L

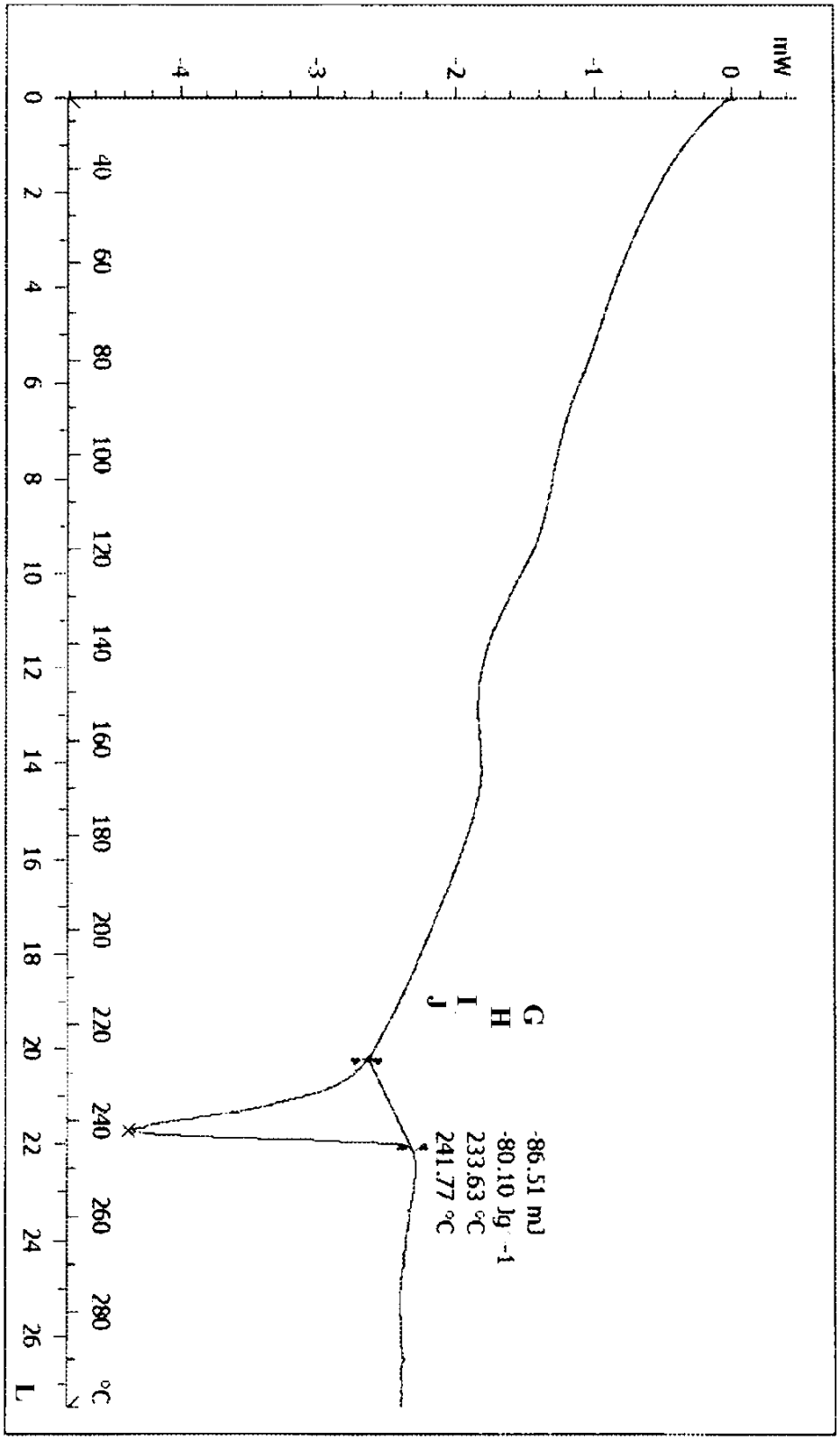


ŞEKİL 4. P


0.60
0.70
0.80
0.90
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
E
1662.44
1579.15
1485.15
1464.87
1352.15
1301.00
1268.02
1190.30
1175.39
1131.54
1024.53
982.76
912.52
828.41
810.84
756.57

ŞEKİL 5. R

ŞEKİL 6. S


mW
0
-1
-2
-3
-4
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
L
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
°C
G
H
I
J
-86.51 mJ
-80.10 Jg⁻¹
233.63 °C
241.77 °C