



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104812758 B

(45)授权公告日 2017.05.03

(21)申请号 201380044821.9

(22)申请日 2013.08.28

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104812758 A

(43)申请公布日 2015.07.29

(30)优先权数据
61/695,410 2012.08.31 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.02.27

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/056945 2013.08.28

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/036056 EN 2014.03.06

(73)专利权人 硕腾服务有限责任公司
地址 美国新泽西

(72)发明人 D·比伦 M·J·伯彻米尔
R·J·万德罗斯特

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038
代理人 于巧玲

(51)Int.Cl.
C07D 491/107(2006.01)
A61P 33/00(2006.01)
A61K 31/4155(2006.01)

(56)对比文件
WO 2012120399 A1, 2012.09.13,
CN 103517907 A, 2014.01.15,
WO 2010084067 A2, 2010.07.29,
CN 102292331 A, 2011.12.21,
WO 2011104089 A1, 2011.09.01,

审查员 黄凯

权利要求书1页 说明书32页 附图7页

(54)发明名称

1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的晶型

(57)摘要

本发明涉及1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的新结晶变体。本发明还描述治疗有此需要的动物的寄生虫感染或侵袭的组合物和方法。本发明还涉及制备所述晶型的方法。

1. (S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的晶型A,其表现出:X-射线衍射图具有以度数 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 表示的在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和28.42下的特征性峰。

2. 组合物,包含治疗有效量的晶型A,其为(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮,及医药学上或兽医学上可接受的赋形剂、稀释剂、载剂或其混合物,其中晶型A表现出:X-射线衍射图具有以度数 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 表示的在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和28.42下的特征性峰。

3. 权利要求2的组合物,其还包含阿巴克丁、司拉克丁、莫昔克丁、伊维菌素、因灭汀、多拉克丁、依立诺克丁、噻嘧啶、阿米曲士、阿苯达唑、坎苯达唑、芬苯达唑、氟苯达唑、甲苯达唑、非班太尔、八缩酚酸肽、奥芬达唑、奥苯达唑、副梅花状青霉酰胺、帕苯达唑、吡喹酮、噻苯达唑、四咪唑、三氯苯达唑、左旋咪唑、奥克太尔、双苯氟脲、莫仑太尔、米尔倍霉素、米尔倍霉素肟、得米地曲、二乙基氨基甲吡啶、芬普尼、烯虫乙酯、烯虫炔酯、烯虫酯、氰氟虫腙、氯硝柳胺、扑灭司林、除虫菊酯、吡丙醚、艾克敌、氨基乙腈衍生物或其任何混合物。

4. 晶型A的化合物在制备用于治疗有此需要的动物的寄生虫感染的药物中的用途,其中晶型A的化合物是(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮,其中晶型A表现出:X-射线衍射图具有以度数 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 表示的在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和28.42下的特征性峰。

5. 权利要求4的用途,其还包括施用选自以下的至少一种另外的兽医学药剂:阿巴克丁、司拉克丁、莫昔克丁、伊维菌素、因灭汀、多拉克丁、依立诺克丁、噻嘧啶、阿米曲士、阿苯达唑、坎苯达唑、芬苯达唑、氟苯达唑、甲苯达唑、非班太尔、八缩酚酸肽、奥芬达唑、奥苯达唑、副梅花状青霉酰胺、帕苯达唑、吡喹酮、噻苯达唑、四咪唑、三氯苯达唑、左旋咪唑、奥克太尔、双苯氟脲、莫仑太尔、米尔倍霉素、米尔倍霉素肟、得米地曲、二乙基氨基甲吡啶、芬普尼、烯虫乙酯、烯虫炔酯、烯虫酯、氰氟虫腙、氯硝柳胺、扑灭司林、除虫菊酯、吡丙醚、艾克敌、氨基乙腈衍生物或其任何混合物。

6. 权利要求4或5的用途,其中所述动物为伴侣动物或家畜,并且施用为口服、局部或通过注射进行。

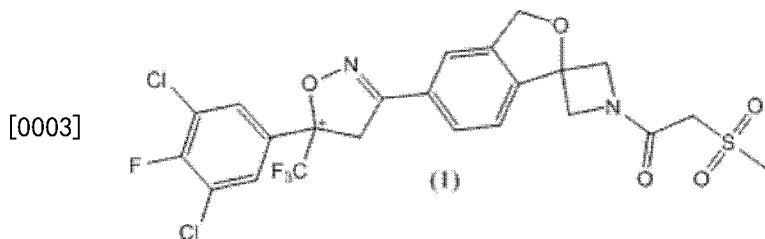
1-(5'- (5- (3,5-二氯-4-氟苯基) -5- (三氟甲基) -4,5-二氢异噁唑-3-基) -3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基) -2-(甲基磺酰基) 乙酮的晶型

技术领域

[0001] 本发明涉及1-(5'- (5- (3,5-二氯-4-氟苯基) -5- (三氟甲基) -4,5-二氢异噁唑-3-基) -3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基) -2-(甲基磺酰基) 乙酮的新晶型,尤其是型A;其制备方法;包含所述晶型的组合物;及所述晶型作为杀寄生虫剂用于治疗有此需要的动物的用途。本发明还预期用于组合物的由型A制备的非晶(S)-1-(5'- (5- (3,5-二氯-4-氟苯基) -5- (三氟甲基) -4,5-二氢异噁唑-3-基) -3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基) -2-(甲基磺酰基) 乙酮作为抗寄生虫剂的用途及其使用方法。

背景技术

[0002] 手性化合物1-(5'- (5- (3,5-二氯-4-氟苯基) -5- (三氟甲基) -4,5-二氢异噁唑-3-基) -3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基) -2-(甲基磺酰基) 乙酮具有以下结构:式(1),其在本文中称作化合物1。“*”代表手性碳。



[0004] 化合物1及其制备描述在W02012/120399(其整体结合在本文中),实施例9中。该W0公告还公开了式(1)化合物为手性的并且其可作为杀寄生虫剂用于治疗具有寄生虫感染或侵袭的动物。在多步方法中,该化合物作为包含约90%的非晶S-对映异构体和约10%的非晶R-对映异构体的沉淀物释放。该非晶S-对映异构体通过沉淀出等摩尔量的S-对映异构体和R-对映异构体,即消旋体而获得。另外,该消旋体通过手性HPLC分离。由该制备获得的S-对映异构体和R-对映异构体通过HPLC(洗脱时间)、¹H-NMR分析和质谱表征。

[0005] 如果化合物将作为医药学药剂或兽医学药剂开发,重要的是提供可以可靠地制备并大规模地纯化并且在储存时不会降解的化合物形式(通常称为药物物质或活性医药/兽医学成分/药剂)。因此期望该化合物的晶型且优选高熔点形式,因为高熔点结晶固体势必易于通过结晶纯化并且比非结晶(非晶)形式更稳定。

[0006] 先前并未描述或表征1-(5'- (5- (3,5-二氯-4-氟苯基) -5- (三氟甲基) -4,5-二氢异噁唑-3-基) -3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基) -2-(甲基磺酰基) 乙酮的晶型。

[0007] 医药或兽医学化合物的不同固态形式可具有本质上不同的物理性质。物理性质的这些差别可例如对医药或兽医学化合物如何制备、加工、配制或施用具有影响。例如,一种化合物的晶型可具有非常不同的性质:溶解度、溶出速率、悬浮稳定性、研磨期间的稳定性、蒸气压力、光学和机械性质、吸湿性、晶体尺寸、过滤性质、干燥、密度、熔点、降解稳定性、防

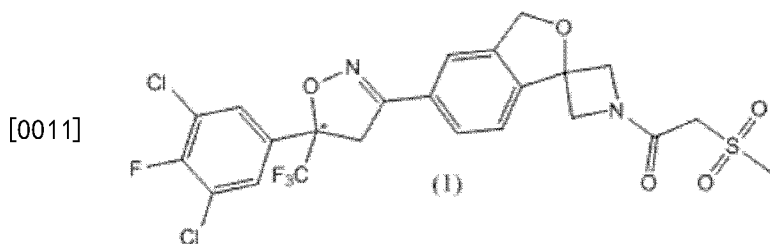
止相转变成其它晶型的稳定性、颜色和甚至化学反应性。因此，期望鉴定在制备、加工、配制或施用该化合物中相对于其它固态形式提供优点的1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的新固态形式(即,晶型或多晶型)。

[0008] 正如所述,在合成时,固态手性化合物1为约90:10(S:R)。固态(晶体)消旋体(等摩尔部分的S-对映异构体和R-对映异构体)的分离产生几乎纯净的非晶S-对映异构体,占最初合成化合物的约80%,其因此可以几乎纯净(约97+%)的晶体状态结晶。该消旋体的S-对映异构体和R-对映异构体还可通过手性HPLC进一步分离并结晶。

[0009] 在结晶时,1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的S-对映异构体和R-对映异构体各自形成单无水晶型。该S-对映异构体的晶型命名为型A。R-对映异构体的晶型与型A类似,并且S/R消旋体的固态晶型命名为“结晶消旋体”。

发明内容

[0010] 本发明涉及下文所示的1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮(即,式1;化合物1)的新晶型,



[0012] “*”代表手性碳。

[0013] 本发明的一方面为1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的晶型A。

[0014] 本发明的另一方面为(R)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的晶型,其为型A(S-对映异构体)的类似晶型。

[0015] 本发明的另一方面为消旋体(S/R)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的晶型。

[0016] 本发明的另一方面为由晶型A制备的1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的非晶S-对映异构体。

[0017] 本发明的另一方面为非晶(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮、其组合物及其用于治疗有此需要的动物的寄生虫感染和侵袭的方法。

[0018] 在一个优选的方面,本发明提供化合物1的特殊晶型。这些晶型各自具有独特的三

维结晶构造,其尤其可通过晶格衍射电磁辐射(例如,粉末X-射线衍射(PXRD或pxrd)和傅里叶转换红外(FT-IR)光谱法)及其熔融特性(例如,差示扫描量热测定(DSC))表征。为了方便起见,这些晶型各自已经分派了用于表征的描述符,尽管这些描述符没有固有的技术意义。如本文所述,1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的晶型包括由S-对映异构体结晶的型A和消旋体的固态晶型。所述R-对映异构体的晶型与型A类似。型A为(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的优选晶型。

[0019] 型A表现出基本如在图1中所示的粉末X-射线衍射图。型A的以度数 2θ [$2-\theta^\circ$] ($\pm 0.2^\circ$)表示的特征性峰、晶面间距(d-间距)和相应强度(%)显示在下表1中。本领域的技术人员应了解,在衍射图中的峰的强度随着样品中晶体的取向而变,因此,对于相同的晶型,例如研磨或手动磨碎的物理变性或从不同溶剂中结晶可影响峰的强度,而它们的位置保持不变。

[0020] 表1. 晶型A的PXRD

峰	2- θ	d-间距	强度(%)	峰	2- θ	d-间距	强度(%)
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
[0021] 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
[0022] 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

[0023] 在本发明的另一方面,晶型A具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的在大约以下位置中的一个或多个处的特征性PXRD峰: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和28.42,其全部具有至少30%的相对强度。在本发明的另一方面,晶型A具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置中的一个或多个处的特征性PXRD峰:17.18、18.83、20.07、21.42、22.54和28.42,其全部具有至少40%的相对强度。在本发明的另一方面,晶型A具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置中的一个或多个处的特征性PXRD峰:17.18、18.83、20.07、21.42和28.42,其全部具有至少50%的相对强度。在本发明的又一方面,晶型A具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置中的一个或多个处的特征性PXRD峰:17.18、18.83和20.07,其全部具有至少58%的相对强度。在本发明的另一方面,晶型A具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:17.18、18.83和20.07。在本发明的另一方面,晶型A具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:17.18、18.83和20.07,并且还包含以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的选自在约4.70、9.39、14.10、15.70、19.12、20.97、22.03、21.42、22.54、23.62和28.42处的峰的至少一个另外的衍射峰。在本发明的另一方面,晶型A具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:17.18、18.83和20.07,并且还包含至少一个以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的选自在约21.42和28.42下的峰的另外衍射峰。在本发明的另一方面,晶型A具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:17.18、18.83、20.07和21.42。在本发明的另一方面,晶型A具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:17.18、18.83、20.07和28.42。在本发明的另一方面,晶型A具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:17.18、18.83、20.07、21.42和28.42。在本发明的另一方面,晶型A具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:17.18、18.83、20.07、21.42、22.54和28.42。在本发明的另一方面,晶型A具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:17.18、18.83、20.07、21.42、22.54和28.42,还包含至少一个以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的选自在约4.70、9.39、14.10、15.70、19.12、20.97、22.03和23.62下的峰的另外衍射峰。在本发明的另一方面,晶型A具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:17.18、18.83、20.07、21.42、22.54、23.62和28.42。在本发明的另一方面,晶型A具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:4.70、17.18、18.83、20.07、21.42、22.54、23.62和28.42。在本发明的另一方面,晶型A具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:4.70、9.39、17.18、18.83、20.07、21.42、22.54、23.62和28.42。在本发明的另一方面,晶型A具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:4.70、9.39、17.18、18.83、19.12、20.07、21.42、22.54、23.62和28.42。在本发明的另一方面,晶型A具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:4.70、9.39、14.10、17.18、18.83、19.12、20.07、21.42、22.54、23.62和28.42。在本发明的另一方面,晶型A具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:4.70、9.39、14.10、15.70、17.18、18.83、19.12、20.07、21.42、22.54、23.62和28.42。在本发明的另一方面,晶型A具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:4.70、9.39、14.10、15.70、17.18、18.83、19.12、20.07、20.97、21.42、22.54、23.62和28.42。在本发明的另一方面,晶型A具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰: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和28.42。

[0024] 在本发明的另一方面,晶型A还表现出基本如在图2中所示的在 $1800-600\text{cm}^{-1}$ 范围

的傅里叶转换红外 (FT-IR) 光谱。型A的特征性FT-IR峰示于下表2中。

[0025] 表2. 晶型A的FT-IR

[0026]

峰(cm^{-1})	绝对强度	相对强度	宽度
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

[0027] 在本发明的另一方面,晶型A表现出在 $1800\text{--}600\text{cm}^{-1}$ 光谱范围内在以下位置中的一个或多个处的特征性FT-IR峰: 1662cm^{-1} 、 1459cm^{-1} 、 1352cm^{-1} 、 1304cm^{-1} 、 1191cm^{-1} 、 1166cm^{-1} 、 1133cm^{-1} 、 1023cm^{-1} 、 984cm^{-1} 、 912cm^{-1} 、 815cm^{-1} 、 757cm^{-1} 、 721cm^{-1} 、 659cm^{-1} 和 625cm^{-1} 。

[0028] 在本发明的另一方面,晶型A表现出在 $1800\text{--}600\text{cm}^{-1}$ 光谱范围内在以下位置中的一个或多个处的特征性FT-IR峰: 1662cm^{-1} 、 1459cm^{-1} 、 1352cm^{-1} 、 1304cm^{-1} 、 1191cm^{-1} 、 1166cm^{-1} 、 1133cm^{-1} 、 1023cm^{-1} 、 984cm^{-1} 、 912cm^{-1} 、 815cm^{-1} 、 757cm^{-1} 、 721cm^{-1} 、 659cm^{-1} 和 625cm^{-1} ,并且具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的在大约以下位置中的一个或多个处的特征性PXRD峰: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和28.42。

[0029] 在本发明的另一方面,晶型A表现出在 $1800\text{--}600\text{cm}^{-1}$ 光谱范围内在以下位置中的一个或多个处的特征性FT-IR峰: 1662cm^{-1} 、 1459cm^{-1} 、 1352cm^{-1} 、 1304cm^{-1} 、 1191cm^{-1} 、 1166cm^{-1} 、 1133cm^{-1} 、 1023cm^{-1} 、 984cm^{-1} 、 912cm^{-1} 、 815cm^{-1} 、 757cm^{-1} 、 721cm^{-1} 、 659cm^{-1} 和 625cm^{-1} ,并且具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:17.18、18.83和20.07,并且还包含至少一个以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的选自在约4.70、9.39、14.10、15.70、19.12、20.97、22.03、21.42、22.54、23.62和28.42下的峰的另外衍射峰。在本发明的另一方面,晶型A表现出在 $1800\text{--}600\text{cm}^{-1}$ 光谱范围内在以下位置中的一个或多个处的特征性FT-IR峰: 1662cm^{-1} 、 1459cm^{-1} 、 1352cm^{-1} 、 1304cm^{-1} 、 1191cm^{-1} 、 1166cm^{-1} 、 1133cm^{-1} 、 1023cm^{-1} 、 984cm^{-1} 、 912cm^{-1} 、 815cm^{-1} 、 757cm^{-1} 、 721cm^{-1} 、 659cm^{-1} 和 625cm^{-1} ,并且具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:17.18、18.83和20.07,并且还包含至少一个以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的选自在约21.42和28.42下的峰的另外衍射峰。在本发明的另一方面,晶型A表现出在 $1800\text{--}600\text{cm}^{-1}$ 光谱范围内在以下位置中的一个或多个处的特征性FT-IR峰: 1662cm^{-1} 、 1459cm^{-1} 、 1352cm^{-1} 、 1304cm^{-1} 、 1191cm^{-1} 、 1166cm^{-1} 、 1133cm^{-1} 、 1023cm^{-1} 、 984cm^{-1} 、 912cm^{-1} 、

815 cm^{-1} 、757 cm^{-1} 、721 cm^{-1} 、659 cm^{-1} 和625 cm^{-1} ，并且具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰：17.18、18.83、20.07、21.42和28.42。在本发明的另一方面，晶型A表现出在1800–600 cm^{-1} 光谱范围内在以下位置中的一个或多个处的特征性FT-IR峰：1662 cm^{-1} 、1459 cm^{-1} 、1352 cm^{-1} 、1304 cm^{-1} 、1191 cm^{-1} 、1166 cm^{-1} 、1133、1023 cm^{-1} 、984 cm^{-1} 、912 cm^{-1} 、815 cm^{-1} 、757 cm^{-1} 、721 cm^{-1} 、659 cm^{-1} 和625 cm^{-1} ，并且具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰：17.18、18.83、20.07、21.42、22.54和28.42。在本发明的另一方面，晶型A表现出在1800–600 cm^{-1} 光谱范围内在以下位置中的一个或多个处的特征性FT-IR峰：1662 cm^{-1} 、1459 cm^{-1} 、1352 cm^{-1} 、1304 cm^{-1} 、1191 cm^{-1} 、1166 cm^{-1} 、1133 cm^{-1} 、1023 cm^{-1} 、984 cm^{-1} 、912 cm^{-1} 、815 cm^{-1} 、757 cm^{-1} 、721 cm^{-1} 、659 cm^{-1} 和625 cm^{-1} ，并且具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰：17.18、18.83、20.07、21.42、22.54和28.42，并且还包含至少一个以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的选自在约4.70、9.39、14.10、15.70、19.12、20.97、22.03和23.62下的峰的另外衍射峰。

[0030] 在本发明的另一方面，晶型A还表现出基本如在图3.1中所示的差示扫描量热测定(DSC)温谱图，其以在约145.53 $^\circ\text{C}$ 下的主导吸热峰为特征。在本发明的另一方面，晶型A还表现出基本如在图3.1中所示的DSC温谱图，其以在约145.53 $^\circ\text{C}$ 下的主导吸热峰为特征，其中在约135.26 $^\circ\text{C}$ 下开始吸热。

[0031] 在本发明的另一方面，晶型A还表现出基本如在图3.2中所示的DSC温谱图，其展示四种不同的晶型A样品，其以在约144.01 $^\circ\text{C}$ 、144.82 $^\circ\text{C}$ 、146.32 $^\circ\text{C}$ 和146.92 $^\circ\text{C}$ 下的主导吸热峰为特征，其中分别在约133.95 $^\circ\text{C}$ 、136.29 $^\circ\text{C}$ 、137.54 $^\circ\text{C}$ 和137.96 $^\circ\text{C}$ 下开始吸热。平均起来，这四种样品的DSC温谱图(图3.2)以在约145.52 $^\circ\text{C}$ 下的主导吸热峰为特征，其中在约136.44 $^\circ\text{C}$ 下开始吸热。

[0032] 在本发明的另一方面，晶型A还表现出具有分别在约133.95 $^\circ\text{C}$ 、136.29 $^\circ\text{C}$ 、137.54 $^\circ\text{C}$ 和137.96 $^\circ\text{C}$ 下开始吸热的DSC温谱图(图3.2)。平均起来，这四种样品的DSC温谱图以在约145.52 $^\circ\text{C}$ 下的主导吸热峰为特征，其中在约136.44 $^\circ\text{C}$ 下开始吸热。

[0033] 在本发明的另一方面，晶型A还表现出基本如在图3.1中所示的差示扫描量热测定温谱图，其以在约145.53 $^\circ\text{C}$ 下的主导吸热峰为特征，或基本如在图3.2中所示的差示扫描量热测定温谱图，其展示在约144.01–146.92 $^\circ\text{C}$ 下的主导吸热峰范围，并且具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的在大约以下位置中的一个或多个处的特征性PXRD峰：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和28.42。在本发明的另一方面，晶型A还表现出基本如在图3.1中所示的DSC温谱图，其以在约145.53 $^\circ\text{C}$ 下的主导吸热峰为特征，或基本如在图3.2中所示的DSC温谱图，其展示在约144.01–146.92 $^\circ\text{C}$ 下的主导吸热峰范围，并且具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰：17.18、18.83和20.07，并且还包含至少一个以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的选自在约4.70、9.39、14.10、15.70、19.12、20.97、22.03、21.42、22.54、23.62和28.42下的峰的另外衍射峰。在本发明的另一方面，晶型A还表现出基本如在图3.1中所示的DSC温谱图，其以在约145.53 $^\circ\text{C}$ 下的主导吸热峰为特征，或基本如在图3.2中所示的DSC温谱图，其展示在约144.01–146.92 $^\circ\text{C}$ 下的主导吸热峰范围，并且具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰：17.18、18.83和20.07，并且还包含至少一个以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的选自在约21.42和28.42下的峰的另外衍射峰。在本发明的另一方面，晶型A还表现出基本如在图3.1中所示的

DSC温谱图,其以在约145.53℃下的主导吸热峰为特征,或基本如在图3.2中所示的DSC温谱图,其展示在约144.01-146.92℃下的主导吸热峰范围,并且具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:17.18、18.83、20.07、21.42和28.42。在本发明的另一方面,晶型A还表现出基本如在图3.1中所示的DSC温谱图,其以在约145.53℃下的主导吸热峰为特征,或基本如在图3.2中所示的DSC温谱图,其展示在约144.01-146.92℃下的主导吸热峰范围,并且具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:17.18、18.83、20.07、21.42、22.54和28.42。在本发明的另一方面,晶型A还表现出基本如在图3.1中所示的DSC温谱图,其以在约145.53℃下的主导吸热峰为特征,或基本如在图3.2中所示的DSC温谱图,其展示在约144.01-146.92℃下的主导吸热峰范围,并且具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:17.18、18.83、20.07、21.42、22.54和28.42,并且还包含至少一个以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的选自在约4.70、9.39、14.10、15.70、19.12、20.97、22.03和23.62下的峰的另外衍射峰。

[0034] 在本发明的另一方面,晶型A表现出以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:17.18、18.83和20.07,并且还包含至少一个以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的选自在约4.70、9.39、14.10、15.70、19.12、20.97、22.03、21.42、22.54、23.62和28.42下的峰的另外衍射峰,和基本如在图2中所示的特征性FT-IR峰,及基本如在图3.1中所示的特征性DSC温谱图,其以在约145.53℃下的主导吸热峰为特征,或基本如在图3.2中所示的DSC温谱图,其展示在约144.01-146.92℃下的主导吸热峰范围。在本发明的另一方面,晶型A表现出以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的在大约以下位置处的特征性PXRD峰:17.18、18.83和20.07,并且还包含至少一个以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$)表示的选自在约21.42、22.54和28.42下的峰的另外衍射峰,和基本如在图2中所示的特征性FT-IR峰,及基本如在图3.1中所示的特征性DSC温谱图,其以在约145.53℃下的主导吸热峰为特征,或基本如在图3.2中所示的DSC温谱图,其展示在约144.01-146.92℃下的主导吸热峰范围。

[0035] 在本发明的另一方面,晶型A表现出基本如在图2中所示的特征性FT-IR峰,和基本如在图3.1中所示的特征性DSC温谱图,其以在约145.53℃下的主导吸热峰为特征,或基本如在图3.2中所示的DSC温谱图,其展示在约144.01-146.92℃下的主导吸热峰范围。

[0036] 在本发明的另一方面,型A单晶表现出基本晶体结构,其为单斜晶的并具有空间群P2(1)。晶型A的晶体结构的特征性数据示于下表3中。

[0037] 表3. 晶型A的单结晶学数据

[0038]

参数	型A
分类	单斜晶
空间群	P2(1)
a	10.5041 Å
b	12.9092 Å
c	18.9353 Å
α	90°
β	95.6890°
γ	90°
体积	2554.97 Å ³
Z	4
温度	273 K
密度(计算)	1.511 mg/m ³
吸收系数	3.661 mm ⁻¹
波长	1.54178 Å

[0039] a、b、c=晶胞棱的长度

[0040] α 、 β 、 γ =晶胞的角度

[0041] Z=在晶胞中的分子的数目

[0042] 本发明的另一方面为1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'-H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的消旋体晶型,命名为消旋体。所述消旋体为沉淀的大致等摩尔浓度的S-对映异构体和R-对映异构体的外消旋混合物的结晶态。晶体消旋体表现出基本如在图4中所示的PXRD图案。晶体消旋体的以度数 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 、晶面间距(d)和相应强度(%)表示的特征性PXRD峰展示在下表4中。

[0043] 表4. 晶体消旋体(固态消旋体)的PXRD

峰	2- θ	d-间距	强度(%)	峰	2- θ	d-间距	强度(%)
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
[0044] 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

[0045] 在本发明的又一方面,所述晶体消旋体具有以度数 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 表示的在以下位置中的一个或多个处的特征性PXRD峰:3.4、4.47、4.74、5.23、17.03、18.94、19.77、20.18、21.17、22.63和24.18。

[0046] 在本发明的又一方面,所述晶体消旋体具有以度数 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 表示的在大约以下位置中的一个或多个处的特征性PXRD峰:3.4、4.47、4.74、18.94、19.77、20.18和22.63,其全部具有至少30%的相对强度。在本发明的又一方面,所述晶体消旋体具有以度数 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 表示的在大约以下位置中的一个或多个处的特征性PXRD峰:3.40、4.47、4.74、18.94和20.18,其全部具有至少50%的相对强度。在本发明的又一方面,所述晶体消旋体具有以

度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的在大约以下位置中的一个或多个处的特征性PXRD峰: 3.40、18.94和20.18, 其全部具有至少75%的相对强度。在本发明的另一方面, 所述晶体消旋体具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的在大约以下位置中的一个或多个处的特征性PXRD峰: 3.40、18.94和20.18, 并且还包含至少一个以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的选自在约4.47和4.74处的峰的另外衍射峰。在本发明的另一方面, 所述晶体消旋体具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的在大约以下位置中的一个或多个处的特征性PXRD峰: 3.40、18.94和20.18, 并且还包含至少一个以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的选自在约4.47、4.74、19.77和22.63处的峰的另外衍射峰。在本发明的另一方面, 所述晶体消旋体具有以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的在大约以下位置中的一个或多个处的特征性PXRD峰: 3.40、18.94和20.18, 并且还包含至少一个以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的选自在约4.47、4.74、5.23、17.03、19.77、21.17、22.63和24.18处的峰的另外衍射峰。

[0047] 在本发明的另一方面, 所述晶体消旋体还表现出基本如在图5中所示的在1800-600 cm^{-1} 范围的FT-IR光谱。所述晶体消旋体的特征性FT-IR峰示于下表5中。

[0048] 表5. 晶体消旋体(固态消旋体)的FT-IR

峰(cm^{-1})	绝对强度	相对强度	宽度
1662	-0.397	0.483	15.67
1465	-0.176	0.247	19.38
1352	-0.035	0.091	10.99
[0049] 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
[0050] 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

[0051] 在本发明的另一方面, 所述晶体消旋体表现出在1800-600 cm^{-1} 光谱范围内在以下位置中的一个或多个处的特征性FT-IR峰: 1662 cm^{-1} 、1465 cm^{-1} 、1352 cm^{-1} 、1301 cm^{-1} 、1190 cm^{-1} 、1175 cm^{-1} 、1132 cm^{-1} 、1024 cm^{-1} 、983 cm^{-1} 、912 cm^{-1} 、811 cm^{-1} 、757 cm^{-1} 、722 cm^{-1} 、686 cm^{-1} 和658 cm^{-1} 。

[0052] 在本发明的另一方面, 所述晶体消旋体还表现出基本如在图6中所示的DSC温谱图, 其以在约241.77 $^\circ\text{C}$ 下的主导吸热峰为特征, 其中在约233.63 $^\circ\text{C}$ 下开始吸热。

[0053] 在本发明的另一方面, 所述晶体消旋体以以下峰为特征: 以度数 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 表示的在以下位置中的一个或多个处的PXRD峰: 3.4、4.47、4.74、5.23、17.03、18.94、19.77、20.18、21.17、22.63和24.18; 在1800-600 cm^{-1} 光谱范围内在以下位置中的一个或多个处的特征性FT-IR峰: 1662 cm^{-1} 、1465 cm^{-1} 、1352 cm^{-1} 、1301 cm^{-1} 、1190 cm^{-1} 、1175 cm^{-1} 、1132 cm^{-1} 、

1024 cm^{-1} 、983 cm^{-1} 、912 cm^{-1} 、811 cm^{-1} 、757 cm^{-1} 、722 cm^{-1} 、686 cm^{-1} 和658 cm^{-1} ；和在约241.77 $^{\circ}\text{C}$ 下的主导吸热峰，其中在约233.63 $^{\circ}\text{C}$ 下开始吸热。

[0054] 在本发明的另一方面，所述晶体消旋体以以下峰为特征：以度数 2θ ($\pm 0.2^{\circ}$) 表示的在以下位置中的一个或多个处的PXRD峰：3.4、4.47、4.74、18.94、19.77、20.18和22.63；在1800–600 cm^{-1} 光谱范围内在以下位置中的一个或多个处的特征性FT-IR峰：1662 cm^{-1} 、1465 cm^{-1} 、1352 cm^{-1} 、1301 cm^{-1} 、1190 cm^{-1} 、1175 cm^{-1} 、1132 cm^{-1} 、1024 cm^{-1} 、983 cm^{-1} 、912 cm^{-1} 、811 cm^{-1} 、757 cm^{-1} 、722 cm^{-1} 、686 cm^{-1} 和658 cm^{-1} ；和在约241.77 $^{\circ}\text{C}$ 下的主导吸热峰，其中在约233.63 $^{\circ}\text{C}$ 下开始吸热。

[0055] 在本发明的另一方面，所述晶体消旋体以以下峰为特征：以度数 2θ ($\pm 0.2^{\circ}$) 表示的在以下位置中的一个或多个处的PXRD峰：3.40、4.47、4.74、18.94和20.18；在1800–600 cm^{-1} 光谱范围内在以下位置中的一个或多个处的特征性FT-IR峰：1662 cm^{-1} 、1465 cm^{-1} 、1352 cm^{-1} 、1301 cm^{-1} 、1190 cm^{-1} 、1175 cm^{-1} 、1132 cm^{-1} 、1024 cm^{-1} 、983 cm^{-1} 、912 cm^{-1} 、811 cm^{-1} 、757 cm^{-1} 、722 cm^{-1} 、686 cm^{-1} 和658 cm^{-1} ；和在约241.77 $^{\circ}\text{C}$ 下的主导吸热峰，其中在约233.63 $^{\circ}\text{C}$ 下开始吸热。

[0056] 在本发明的另一方面，所述晶体消旋体以以下峰为特征：以度数 2θ ($\pm 0.2^{\circ}$) 表示的在以下位置中的一个或多个处的PXRD峰：3.40、18.94和20.18；在1800–600 cm^{-1} 光谱范围内在以下位置中的一个或多个处的特征性FT-IR峰：1662 cm^{-1} 、1465 cm^{-1} 、1352 cm^{-1} 、1301 cm^{-1} 、1190 cm^{-1} 、1175 cm^{-1} 、1132 cm^{-1} 、1024 cm^{-1} 、983 cm^{-1} 、912 cm^{-1} 、811 cm^{-1} 、757 cm^{-1} 、722 cm^{-1} 、686 cm^{-1} 和658 cm^{-1} ；和在约241.77 $^{\circ}\text{C}$ 下的主导吸热峰，其中在约233.63 $^{\circ}\text{C}$ 下开始吸热。

[0057] 本发明的另一方面为组合物，其包含治疗有效量的晶型A和医药学上或兽医学上可接受的赋形剂、稀释剂、载剂或其混合物。

[0058] 本发明的另一方面为组合物，其包含治疗有效量的由晶型A制备的(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮和医药学上或兽医学上可接受的赋形剂、稀释剂、载剂或其混合物。

[0059] 本发明的又一方面为组合物，其包含治疗有效量的由晶型A制备的非晶(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮和医药学上或兽医学上可接受的赋形剂、稀释剂、载剂或其混合物。

[0060] 本发明的又一方面为组合物，其包含治疗有效量的晶型A和由晶型A制备的非晶(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮及医药学上或兽医学上可接受的赋形剂、稀释剂、载剂或其混合物。

[0061] 本发明的又一方面为组合物，其包含治疗有效量的晶型A、由晶型A制备的非晶(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮、由晶型A制备的(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮或1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮。

基) 乙酮的结晶消旋体或其任何混合物及医药学上或兽医学上可接受的赋形剂、稀释剂、载剂或其混合物。

[0062] 在本发明的又一方面,所述组合物为医药学上或兽医学上可接受的组合物。

[0063] 本发明的又一方面为治疗动物的寄生虫感染或侵袭的方法,其包括给所述有此需要的动物施用治疗有效量的晶型A。

[0064] 本发明的又一方面为治疗动物的寄生虫感染或侵袭的方法,其包括给所述有此需要的动物施用治疗有效量的由晶型A制备的(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮。

[0065] 本发明的又一方面为治疗动物的寄生虫感染或侵袭的方法,包括给所述有此需要的动物施用治疗有效量的由晶型A制备的非晶(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮。

[0066] 本发明的又一方面为治疗动物的寄生虫感染或侵袭的方法,包括给所述有此需要的动物施用治疗有效量的晶型A和由晶型A制备的非晶(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮。

[0067] 本发明的又一方面为治疗动物的寄生虫感染或侵袭的方法,包括给所述有此需要的动物施用治疗有效量的晶型A、由晶型A制备的非晶(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮、由晶型A制备的(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮或1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的结晶消旋体或其任何混合物。

[0068] 本发明的又一方面为药物用于治疗有此需要的动物的寄生虫感染或侵袭的用途,所述药物包含治疗有效量的晶型A的化合物、由晶型A制备的非晶(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮、由晶型A制备的(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮或1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的消旋体或其任何混合物。

[0069] 本发明的又一方面为医药或兽医学组合物,其包含治疗有效量的晶型A以及至少一种另外的兽医学药剂和至少一种医药学上或兽医学上可接受的赋形剂、载剂、稀释剂或其混合物。

[0070] 本发明的又一方面为医药或兽医学组合物,其包含治疗有效量的由晶型A制备的(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮以及至少一种另外的兽医学药

剂和至少一种医药学上或兽医学上可接受的赋形剂、载剂、稀释剂或其混合物。

[0071] 本发明的又一方面为医药或兽医学组合物,其包含治疗有效量的由晶型A制备的非晶(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮以及至少一种另外的兽医学药剂和至少一种医药学上或兽医学上可接受的赋形剂、载剂、稀释剂或其混合物。

[0072] 本发明的又一方面为医药或兽医学组合物,其包含治疗有效量的晶型A和由晶型A制备的非晶(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮以及至少一种另外的兽医学药剂和至少一种医药学上或兽医学上可接受的赋形剂、载剂、稀释剂或其混合物。

[0073] 本发明的又一方面为医药或兽医学组合物,其包含治疗有效量的晶型A、由晶型A制备的非晶(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮、由晶型A制备的(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮或1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的消旋体或其任何混合物,以及至少一种另外的兽医学药剂和医药学上或兽医学上可接受的赋形剂、稀释剂、载剂或其混合物。

[0074] 在本发明的又一方面,所述另外的兽医学药剂选自阿巴克丁(abamectin)、司拉克丁(selamectin)、莫昔克丁(moxidectin)、伊维菌素(ivermectin)、因灭汀(emamectin)、多拉克丁(doramectin)、依立诺克丁(epinomectin)、噻嘧啉(pyrantel)、阿米曲士(amitraz)、阿苯达唑(albendazole)、坎苯达唑(cambendazole)、芬苯达唑(fenbendazole)、氟苯达唑(flubendazole)、甲苯达唑(mebendazole)、非班太尔(febantel)、八缩酚酸肽(octadepsipeptides)、奥芬达唑(oxfendazole)、奥苯达唑(oxibendazole)、副梅花状青霉酰胺(paraherquamide)、帕苯达唑(parbendazole)、吡喹酮(praziquantel)、噻苯达唑(thiabendazole)、四咪唑(tetramisole)、三氯苯达唑(triclabendazole)、左旋咪唑(levamisole)、奥克太尔(oxantel)、双苯氟脲(novaluron)、莫仑太尔(morantel)、米尔倍霉素(milbemycin)、米尔倍霉素肟(milbemycin oxime)、得米地曲(demiditraz)、二乙基氨基甲吡嗪(diethylcarbamazine)、芬普尼(fipronil)、烯虫乙酯(hydroprene)、烯虫炔酯(kinoprene)、烯虫酯(methoprene)、氰氟虫脒(metaflumizone)、氯硝柳胺(niclosamide)、扑灭司林(permethrin)、除虫菊酯(pyrethrins)、吡丙醚(pyriproxyfen)、艾克敌(spinosad)、氨基乙腈衍生物或其任何混合物。

[0075] 在本发明的又一方面,所述另外的兽医学药剂选自莫昔克丁或噻嘧啉或其混合物。在本发明的又一方面,所述另外的兽医学药剂选自司拉克丁。在本发明的又一方面,所述另外的兽医学药剂选自莫昔克丁、噻嘧啉和吡喹酮或其任何混合物。在本发明的又一方面,所述另外的兽医学药剂选自噻嘧啉和米尔倍霉素肟或其混合物。在本发明的又一方面,所述另外的兽医学药剂为氨基乙腈衍生物。

[0076] 在本发明的又一方面,所述动物为伴侣动物、家畜或鸟。在本发明的又一方面,所述伴侣动物为马、狗或猫。在本发明的又一方面,家畜为牛、猪或绵羊。

[0077] 在本发明的又一方面,所述组合物口服、局部地或通过注射施用。在本发明的又一

方面,所述组合物口服施用。在本发明的又一方面,所述组合物局部地施用。在本发明的又一方面,所述组合物通过注射施用。在本发明的又一方面,所述注射通过皮下、肌肉内或静脉内施用进行。

[0078] 在本发明的又一方面,型A可通过使1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮从包含乙醇、正庚烷或庚烷的混合异构体、正丁醇、乙酸乙酯或乙酸异丙酯或其任何混合物的溶剂中结晶来制备。另外,型A可通过在甲醇和二异丙醚之间的气相扩散制备。本发明的又一方面为制备1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的晶型A的方法。型A通过将非晶(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮加到含有乙酸乙酯(5%)、正庚烷(35%)和乙醇(60%)的反应容器中来制备。将反应混合物加热到约60°C且随后经约15-20分钟的时间冷却到约45°C。随后可将晶型A晶种加到该混合物中。[晶种通过将非晶(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮溶解在乙醇中并允许二异丙醚的外层气相扩散以在室温下经约5天的时间使该非晶型缓慢转化成型A而制得。]维持反应混合物在约45°C下约2小时,随后以约1.5°C/小时的速率冷却到约30°C,随后经3小时线性地冷却到10°C,随后保持在10°C下约4.5小时。经20分钟将白色浆料冷却到约0-1°C,并保持在约0-1°C下过夜(约23小时)。或者,可将反应混合物经12.5小时线性地冷却到约20°C(约2°C/小时),随后保持在20°C下,同时在1小时内加入正庚烷。保持混合物在20°C下约1小时,随后冷却,接着经10小时冷却到-10°C并保持在-10°C下3小时。将该混合物加到预冷的烧结玻璃过滤器中并在真空下过滤。用含有约40/60至约20/80乙醇/正庚烷的溶剂混合物的混合物冲洗剩余的固体。可将该溶剂混合物预冷到约0°C。剩余固体可用正庚烷再次洗涤。在本文所述的程序中使用的乙醇用0.5%甲苯变性。随后可将固体在真空下在室温下干燥约1小时,随后在真空下在40°C下过夜。或者,可将固体在真空烘箱中在30°C下经2.5天的时间在约150-160托的压力下在氮吹扫下干燥。如通过DSC证实,所得固体为1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的晶型A。

附图说明

- [0079] 图1. 描绘晶型A的说明性PXRD图案;
- [0080] 图2. 描绘晶型A的说明性FT-IR光谱;
- [0081] 图3.1. 描绘单批晶型A的说明性DSC温谱图;
- [0082] 图3.2. 描绘4批晶型A的说明性DSC温谱图;
- [0083] 图4. 描绘晶体消旋体的说明性PXRD图案;
- [0084] 图5. 描绘晶体消旋体的说明性FT-IR光谱;
- [0085] 图6. 描绘晶体消旋体的说明性DSC温谱图。

具体实施方式

[0086] 在使一种或多种医药或兽医活性化合物/剂的固态形式结晶的领域中的技术人员将理解,通用方法包括寻找在其下可溶解所期望的活性医药/兽医学药剂的条件以及不溶解该化合物的其它条件,和改进这些条件,使得溶解度减小并且晶体生长。方法包括改变温度,加入反溶剂,向反溶剂中加入该化合物的浓溶液,改进pH、蒸馏溶剂或其组合。可加入晶种以促进结晶。通用方法可从普通文献中找到,例如Crystallization(结晶),第4版,J.W.Mullin,Butterworth-Heinemann,2001或Crystallization of Organic Compounds: An Industrial Perspective(有机化合物的结晶:工业前景),H.-H.Tung等,2009,Wiley-AIChE。因而,本领域的技术人员可揭露许多方法,可通过这些方法获得晶型A和晶体消旋体,包括其它潜在的晶型。

[0087] 化合物的固态形式在本质上可影响该化合物的以下物理性质,包括:(1) 填充性质,例如摩尔体积、密度和吸湿性,(2) 热力学性质,例如熔融温度、蒸气压和溶解度,(3) 动力学性质,例如溶出速率和稳定性(包括在环境条件下(特别是对于水分)和在储存条件下的稳定性),(4) 表面性质,例如表面积、润湿性、界面张力和形状,(5) 机械性质,例如硬度、拉伸强度、密实性、操作、流动和共混;或(6) 过滤性质。该固态形式的选择和控制对于将作为医药或兽医学药剂使用的化合物特别重要。谨慎选择并控制该固态形式可减少与化合物相关的合成、加工、配制和/或施用问题。

[0088] 式(1)化合物的结晶预期用许多适当的溶剂和反溶剂及其混合物通过通过加入反溶剂冷却或通过蒸馏溶剂来实现。溶剂的非限制性实例包括:甲醇、乙醇、其它醇、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、其它酮、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、其它乙酸酯、甲苯、乙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙酸、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、2,2,2-三氯乙醇、其它氯代有机溶剂等。反溶剂的非限制性实例包括:水、庚烷、己烷、辛烷、叔戊醇、环己烷、叔丁基甲基醚、二异丙醚、乙醚、其它醚及其它烷烃。

[0089] 已经发现,与1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的晶体消旋体或个别非晶对映异构体相比较,根据本发明的(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的特殊晶型(型A)在有机材料中加工期间表现出优势。

[0090] 该晶体消旋体在室温(即,约22°C)下在丙酮中的溶解度小于10mg/mL。相比之下,晶型A在丙酮中的溶解度大于300mg/mL。另外,晶体消旋体和型A在甲基叔丁基醚中的溶解度分别为<1mg/mL和11mg/mL。该溶解度差别也是其它溶剂的特征。

[0091] 这种溶解度的巨大差别具有几个优点。首先,从对映纯S-对映异构体中分离消旋体通过从溶液中过滤消旋体来进行。对映异构纯度因此从约80%对映体过量(90:10)提高到约98%对映体过量(99:1)。其次,S-对映异构体的较高溶解度允许浓度大得多的溶液用于任何液体制剂研究。例如,制备S-对映异构体的喷雾干燥的分散体需要溶解晶型A。溶解度越高,需要的加工时间越少,并且需要的溶剂越少。第三,因为型A比晶体消旋体更易溶解,所以这可与更大的生物利用度相关。

[0092] 在晶体消旋体和晶型A之间的另一关键差别是粒度。晶体消旋体生成通常小于1微米的非常小的一次粒子,它们是团聚的。这些颗粒由于小一次粒度而很难过滤。常使用例如硅藻土的助滤剂来进行晶体消旋体的过滤。晶型A作为较大的颗粒结晶,其在最长的轴上表

现出超过10微米、甚至超过100微米的一次颗粒。不需要助滤剂或例如离心机的专用设备来从在例如乙醇/庚烷混合物或正丁醇中的悬浮液中过滤那些颗粒。使用助滤剂以分离最后的型A将围绕从活性成分(即,型A)中除去助滤剂存在重大挑战。虽然粒度随着晶体如何快速地形成、所采用的溶剂体系、投放晶种和其它因素而变,但在晶体消旋体的粒度与晶型A的粒度之间的重大差别贯穿在许多结晶之中。

[0093] 与通过蒸发溶剂产生泡沫状固体分离的非晶态形成对比,晶型A为可流动的粉末。晶型A还具有比该非晶态高的熔点,如通过热载台显微镜术所观察,其在112-124°C下熔融,因此更易于干燥残留的溶剂。

[0094] 缩写和定义

[0095] 缩写“DSC”是指差示扫描量热测定。

[0096] 缩写“PXRD”或“pxrd”是指粉末X-射线衍射,其也可称作X-射线粉末衍射(XRPD)。

[0097] 缩写“FT-IR”是指傅里叶转换红外光谱学。除非另外陈述,否则本文使用的“另外的兽医学药剂”是指提供治疗有效(药理和/或抗寄生虫活性)量的如本文所述的可用于治疗或控制动物的寄生虫感染或侵袭的所述一种或多种药剂的其它兽医或医药化合物或产品。

[0098] 除非另外陈述,否则本文使用的“动物”是指个别动物,其为哺乳动物、鸟或鱼。具体地讲,哺乳动物是指人类和非人类的脊椎动物,它们是分类学哺乳动物纲的成员。非人类哺乳动物的非排他性实例包括伴侣动物和家畜。伴侣动物的非排他性实例包括:狗、猫、羊驼(llama)和马。优选的伴侣动物为狗、猫和马。更优选为狗。家畜的非排他性实例包括:猪、骆驼、兔、山羊、绵羊、鹿、麋鹿、牛(黄牛)和野牛。优选的家畜为黄牛和猪。具体地讲,鸟是指分类学鸟纲的脊椎动物。鸟长有羽毛、翅膀、双足,是温血的并且产卵。鸟的非排他性实例包括家禽(例如鸡、火鸡、鸭和鹅),其全部在本文中还可称作禽。具体地讲,鱼是指分类学软骨鱼纲(软骨鱼类,例如鲨鱼和鳐鱼)和硬骨鱼纲(硬骨鱼类),它们生活在水中,具有用于呼吸的鳃或粘液覆盖的皮肤、鳍,并且可具有鳞片。鱼的非排他性实例包括鲨鱼、鲑鱼、鳟鱼、白鲑、鲈鱼、罗非鱼、海鲈、金枪鱼、比目鱼、大菱鲆、鳎鱼、板鱼、花条鲈、鳗鱼、黄盖鲽、石斑鱼等。

[0099] 除非另外陈述,否则本文使用的“手性”是指使得不可能与其镜像重叠的分子的结构特性(例如,R-对映异构体和S-对映异构体)。该术语在一些实施例和制备中也描绘为星号(即,*)。

[0100] 除非另外陈述,否则本文使用的“一种或多种本发明化合物”是指晶型1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮,在本文中为晶型A,和晶体消旋体。该短语还指该化合物的非晶S-对映异构形式,其接着由晶型A制备,例如在以固体制剂存在时,作为喷雾干燥分散应用的结果。

[0101] 除非另外陈述,否则本文使用的“晶型”是指1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的特殊固态形式,其中分子布置形成如下可区分的晶格:(i)包含可区分的晶胞和(ii)在经受X射线辐射时产生可区分的衍射峰。

[0102] 除非另外陈述,否则本文使用的“型A”是指1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-

(甲基磺酰基)乙酮的(S)-对映异构体的特殊晶体固态形式,其中分子布置形成如下可区分的晶格:(i)包含可区分的晶胞和(ii)在经受X射线辐射时产生可区分的衍射峰。

[0103] 除非另外陈述,否则本文使用的“晶体消旋体”或“结晶消旋体”是指1-(5'-((3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的(S/R)-消旋体的特殊晶体固态形式,其中分子布置形成如下可区分的晶格:(i)包含可区分的晶胞和(ii)在经受X射线辐射时产生区分的衍射峰。

[0104] 除非另外陈述,否则本文使用的“寄生虫”是指内寄生虫和外寄生虫。内寄生虫为生活在其寄主体内的寄生虫并且包括蠕虫(例如,吸虫、绦虫和线虫)和原生动物。外寄生虫为通过其寄主的皮肤或在其寄主的皮肤上采食的节肢动物门的生物体(例如,蜘蛛和昆虫)。优选的蜘蛛属于蜱螨目,例如蜱类和螨类。优选的昆虫为蚊、蚤、蚊、叮咬蝇(厩螫蝇、角蝇、丽蝇、马蝇等)、臭虫和虱。本发明化合物可用于治疗寄生虫,即治疗寄生虫感染或侵袭。

[0105] 除非另外陈述,否则本文使用的“治疗有效量”是指如下的单独或与至少另一种另外兽医学药剂组合的本发明化合物的量:(i)治疗特定的寄生虫感染或侵袭,(ii)减弱、改善或消除特定寄生虫感染或侵袭的一个或多个症状,或(iii)阻止或延迟本文所述的特定寄生虫感染或侵袭的一个或多个症状的发作。

[0106] 除非另外陈述,否则本文使用的“治疗”等是指逆转、减轻或抑制寄生虫感染、侵袭或病状。本文使用的这些术语还涵盖,根据动物的情况,防止病症或病状或与病症或病状相关的症状发作,包括在遭受所述感染或侵袭之前降低病症或病状或与其相关的症状的严重性。因此,治疗可指给遭受该感染或侵袭的并未处于施用期的动物施用本发明化合物。治疗还涵盖防止感染或侵袭或与其相关的症状重复出现以及指“控制”(例如,杀死、击退、驱除、使其无能力、阻止、消除、减轻、最小化和根除)。

[0107] 除非另外陈述,否则本文使用的“兽医学(或医药学上)可接受的”指示该物质(例如,赋形剂、载剂、稀释剂或其混合物)必须与包括制剂、组合物和/或用其治疗的动物的其它成分在化学上和/或毒理学上相容,并且对动物无害。对于赋形剂、载剂、稀释剂,这些术语是指除本发明化合物以外的任何可接受成分或用以配制最终剂型如片剂、局部溶液剂或混悬剂或可注射溶液剂的最终剂型的任何另外的兽医学药剂。

[0108] 晶型的表征

[0109] 化合物的晶态可通过几种结晶学参数描述,这些结晶学参数包括单晶结构、粉末X-射线衍射图(PXRD)、傅里叶转换红外(FT-IR)吸收光谱图案和差示扫描量热测定(DSC)。

[0110] 单晶X射线分析

[0111] 型A单晶的晶体结构通过单晶X-射线衍射分析测定。数据收集在室温下在Bruker APEX衍射计上进行。结构通过直接法使用SHELX套装软件在空间群P2(1)中解析。该结构接着通过全矩阵最小二乘法推敲。使用各向异性位移参数寻找并推敲所有的非氢原子。由傅里叶落差图寻找位于氮气和氧气中的氢原子并自由地推敲。剩余氢原子置于计算位置并允许搭载在它们的载体原子上。最终推敲包括所有氢原子的各向同性位移参数。绝对构型的分析通过检验flack参数进行。在这种情况下,该参数=0.002,估计标准偏差为0.0018;在绝对构型测定的范围内。最终R-指数为3.7%。最终差值傅里叶揭示没有漏失或错放的电子密度。

[0112] 傅里叶转换红外光谱学 (FT-IR) 的仪器和方法

[0113] 如本文所述的晶型A和晶体消旋体的FT-IR光谱使用装备有Pike Technologies MIRacle ATR单反射ATR附件(锗单反射板)的Bruker FT-IR Vertex 70光谱仪采集。光谱在 4cm^{-1} 分辨率下在共同加入16次扫描下收集。因为FT-IR光谱使用单反射ATR记录,所以不需要制备样品。使用ATR FT-IR将导致红外频带的相对强度与在使用KBr盘或石蜡糊样品制剂的透射FT-IR光谱中见到的那些不同。由于ATR FT-IR的性质,在较低波数下的频带比在较高波数下的那些强。将光谱从空白试验中减去并进行大气补偿和矢量归一化。

[0114] 粉末X-射线衍射 (PXRD) 的仪器和方法

[0115] 如本文所述的晶型A和晶体消旋体的晶体结构使用粉末X-射线衍射 (PXRD) 分析。X射线衍射图使用装备有在固定狭缝下操作的LynxEye检测器和在40kV和40mA、 $K2\alpha$ 波长 1.5406\AA 下操作的Cu源的Bruker AXS [Coventry, UK] Endeavor D4获得。衍射图在 $3-50^\circ 2-\theta$ 的区域获得。步长为 $0.020^\circ 2-\theta$,且每步的采集时间为0.5秒。在采集期间,样品夹持器在20rpm下转动。通过将松散的固体散布在零背景氧化硅晶片上准备样品用于分析,以此方式提供用于分析的水平面。在从Bruker AXS获得的EVA软件包中分析数据。

[0116] 熟练的结晶学家应了解,在本文的表和图中记录的各种峰的相对强度可由于例如晶体在X射线束中的定向效应或所分析材料的纯度或样品的结晶度等许多因素而改变。PXRD峰位置也可对于样品高度的变化而位移,但对于晶型A和晶体消旋体而言,峰位置将分别地保持基本如在表1和表4中所定义。熟练的结晶学家还应了解使用不同波长测量将根据布拉格方程 $n\lambda = 2d \sin\theta$ 产生不同的位移。通过使用备选波长产生的这些另外的PXRD图案被视为本发明结晶材料的PXRD图案的备选表示,因而在本发明的范围内。

[0117] 差示扫描量热测定 (DSC) 的仪器和方法

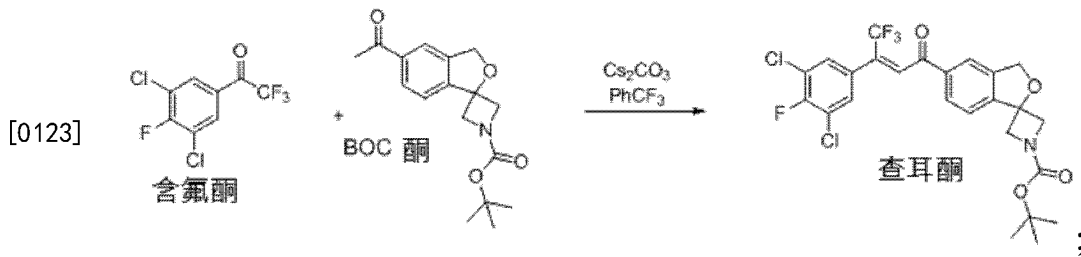
[0118] 分析在Mettler Toledo DSC 823e上在 $40\mu\text{L}$ 铝盘中在具有匹配参考盘的情况下进行。将样品在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 下从 25°C 加热到充分高以实现样品熔融的温度。数据的评价在11版StarE软件包中完成。

[0119] 通用方案-制备

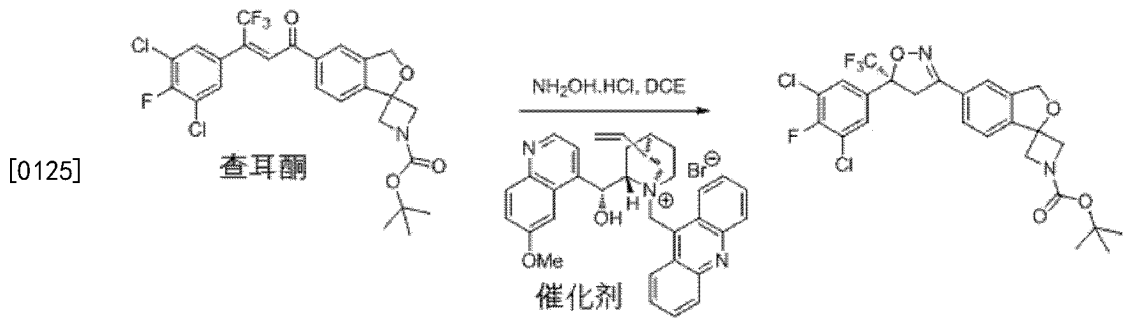
[0120] 在以下方案、制备和实施例,以下催化剂/反应物和各种缩写包括:流动相(MP); N,N-二甲基甲酰胺(DMF);乙醇(EtOH);甲基叔丁基醚(MTBE);甲醇(MeOH);四氢呋喃(THF);乙酸乙酯(EtOAc);三氟乙酸(TFA);1,3-双(二苯基膦基)丙烷(DPPP);酰胺羰基二咪唑(CDI);异丙基氯化镁-氯化锂($i\text{PrMgCl-LiCl}$);叔丁氧基羰基(BOC);乙酸钯(II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$);硼氢化锂(LiBH_4);叔丁基甲基醚(TBME);和1,2-二氯乙烷(DCE)。

[0121] 式(1)化合物1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮可根据如在WO 2012/120399中所述的制备和程序制备。备选、仍类似的制备方案显示如下。

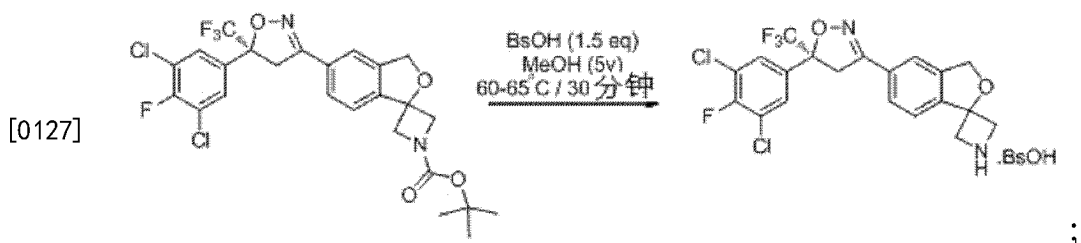
[0122] 步骤1:查耳酮(Chalcone)制备



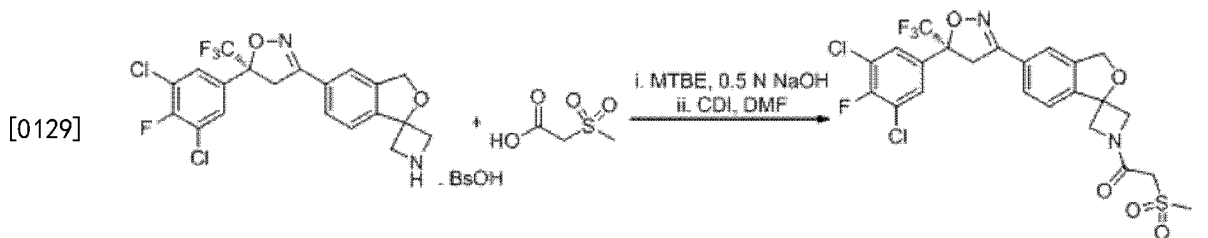
[0124] 步骤2:非对称异噁唑啉合成



[0126] 步骤3:BOC去保护



[0128] 步骤4:酰胺偶合



[0130] 合成1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮。该查耳酮是非手性的。使用手性相转移催化剂来以给出约90%S-对映异构体和约10%R-对映异构体的方式使5-元环闭环。boc基团(叔丁氧基羰基)的去保护在苯磺酸和甲醇存在下发生,其中维持手性纯度。随后将中和的胺与2-(甲基磺基)乙酸偶合,提供期望的化合物,其仍然为约90%S-对映异构体和约10%R-对映异构体。消旋体结晶析出,例如等摩尔量的S-对映异构体和R-对映异构体,其借助于助滤剂(硅藻土)滤出,因此留下作为非晶固体的对映异构纯的S-对映异构体。

[0131] 医药/兽医学组合物

[0132] 本发明化合物可单独地或以制剂施用,以适合预计的特殊用途、所治疗的宿主动物的特定物种和所包括的寄生虫。通常,其将作为与一种或多种医药学上或兽医学上可接受的赋形剂、稀释剂、载剂或其混合物相联的制剂施用。术语“赋形剂”、“稀释剂”或“载剂”在本文中用以描述除本发明化合物或任何另外的兽医学(例如抗寄生虫)药剂外的任何成

分。赋形剂、稀释剂或载剂的选择将在很大程度上取决于例如特定的施用模式、赋形剂、载剂、稀释剂或其混合物对溶解性和稳定性的作用及剂型的性质等因素。除了赋形剂之外，本发明化合物的施用量和用该化合物治疗病状或病症的剂量方案取决于许多因素，包括动物的年龄、体重、性别和医学状况，疾病的严重程度，施用的路径和频率，且因此可以广泛地改变。

[0133] 一方面，该医药组合物包含型A和医药学上或兽医学上可接受的赋形剂、载剂、稀释剂或其混合物。另一方面，该医药组合物包含由晶型A制备的(S)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的非晶型和医药学上可接受的赋形剂、载剂、稀释剂或其混合物。浓度范围将根据组合物(例如，口服、局部或可注射)而改变。活性剂(即，式(1)化合物)的口服剂量范围为约0.1-50mg/kg，优选为约0.5-25mg/kg，且甚至更优选为约0.5-10mg/kg，且最优选为约1-5mg/kg。对于给药，预期1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg和5mg/kg的方案，包括分数量。对于局部溶液剂，活性剂的范围为约0.1-1000mg/mL，且优选为约0.5-500mg/mL，且更优选为约1-250mg/mL，且甚至更优选为约2-200mg/mL。预期局部剂量范围将为约1-50mg/kg，其中优选剂量为约2-40mg/kg，且更优选为约5-30mg/kg，甚至更优选的剂量为约10-25mg/kg。根据局部溶液剂的最终体积，该活性剂的浓度可从上述浓度改变。通常，可注射剂量倾向于但并不一定浓度较低。

[0134] 这些制剂可使用常规溶解和混合程序制备。这样的组合物及其制备方法可例如见于Remington's Veterinary Sciences,第十九版(Mack Publishing Company,1995;和“Veterinary Dosage Forms:Tablets(兽医学药剂型:片剂),第1卷”,H.Lieberman和L.Lachman,Marcel Dekker,N.Y.,1980(ISBN 0-8247-6918-X)。

[0135] 典型的制剂可通过混合1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的型A与医药学上或兽医学上可接受的赋形剂、载剂、稀释剂或其混合物来制备。典型的制剂也可通过混合由晶型A制备的化合物的非晶S-对映异构体与医药学上或兽医学上可接受的赋形剂、载剂、稀释剂或其混合物来制备。合适的赋形剂、载剂和稀释剂为本领域的技术人员所熟知并包括如下材料，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或溶胀性聚合物、亲水或疏水材料、明胶、油、溶剂、水等。特定的赋形剂、载剂、稀释剂、其混合物将取决于施用本发明化合物的手段和目的。溶剂通常基于本领域的技术人员认为安全地施用到动物的溶剂来选择。这些制剂还可包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、乳浊剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂及提供给药物(即，本发明化合物或其兽医学组合物)的精美外观或有助于生产兽医学产品(即，药物)的其它已知添加剂。本发明化合物通常将配制成兽医学剂型，以提供对于施用而言可容易控制的剂型。

[0136] 另外，1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的晶型A或由晶型A制备的化合物的非晶S-对映异构体可用于喷雾干燥的分散体中，以形成固态非晶分散体。本发明化合物可作为纯相、作为均匀地分布在聚合物中的药物固溶体或这些状态的任意组合或处于它们之间的中间状态的那些状态存在于固态非晶分散体内。该分散体优选为基本均

匀的,因此该非晶药物尽可能均匀地分散在聚合物中。本文使用的“基本均匀的”是指存在于固态分散体内相对纯的非晶域中的药物的分数相对较小,大约小于药物总量的20%,且优选小于10%。“非晶”仅指在分散体中的药物是呈非晶态。该固态非晶分散体因此可用于用其它医药学上或兽医学上可接受的赋形剂、载剂、稀释剂或其混合物配制本发明化合物。

[0137] 可施用本发明化合物的方法包括口服、局部或注射(例如,肠胃外和皮下)施用。

[0138] 本发明化合物可通过胶囊剂、大丸剂(bolus)、片剂、粉剂、锭剂、咀嚼剂、多或纳米粒子、凝胶剂、固溶体、薄膜剂、喷雾剂或液体形式口服施用。这是优选的施用方法,因而期望开发用于口服施用的化合物。这样的制剂可作为在软或硬胶囊剂、软或硬可口咀嚼剂中的填料采用,其典型地包含载剂,例如水、乙醇、聚乙二醇、N-甲基吡咯烷酮、丙二醇、甲基纤维素或合适的油,以及一种或多种乳化剂、香料和/或悬浮剂。液体形式包括混悬剂、溶液剂、糖浆剂、灌服剂和酏剂。液体制剂也可通过重构例如来自药囊的固体来制备。口服灌服剂通常通过将本发明化合物溶解或悬浮在合适介质(例如,三乙二醇、苜醇等)中来制备。本发明化合物也可用食品物质如饮食混合物(适于鸟的食品丸剂或粉剂)配制。

[0139] 本发明化合物可局部地施用到皮肤或粘膜,即真皮地或透皮地。这是另一优选的施用方法,因而期望开发适合这样的制剂如液体形式的本发明化合物。用于此目的的典型制剂包括浇淋、多涂、多点涂、条施、梳施、滚涂、浸蘸、喷雾、摩丝、洗发剂、粉末制剂、凝胶剂、水凝胶、洗剂、溶液剂、乳膏剂、软膏剂、扑粉剂、敷料、泡沫剂、膜剂、皮肤贴剂、糯米纸囊剂、植入剂、海绵、纤维、绷带和微乳液。也可使用脂质体。典型的载剂包括醇、水、矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙三醇、N-甲基甲酰胺、乙二醇单甲醚、聚乙二醇、丙二醇等。可加入穿透增强剂,参见例如J Pharm.Sci,88(10),955-958,Finnin和Morgan(1999年10月)。浇淋或点涂制剂可通过将活性成分溶解在例如丁基二甘醇、液体石蜡或非挥发性酯、任选外加挥发性组分如丙-2-醇或二醇醚等可接受的液体载剂中来制备。或者,浇淋、点涂或喷雾制剂可通过包封制备,以将活性剂的残留物留在动物的表面上,这种效果可确保本发明化合物具有增加的作用持续时间并且更持久,例如它们可更耐水。

[0140] 本发明化合物也可经由支撑基质如项圈或耳标形状的合成或天然树脂、塑料、织物、皮革或其它这样的聚合体系局部地施用。所述项圈或耳标可通过任何方式涂覆、浸渍、层压,从而提供兽医学上可接受量的本发明化合物,该化合物为单独的或与兽医学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂以及任选的另外兽医学药剂或其兽医学上可接受的盐一起。这样的制剂以常规方式根据标准医学或兽医学实践制备。另外,这些制剂将关于其中所含的活性化合物的重量而变,这取决于待治疗的宿主动物的物种、感染或侵袭的严重程度和类型及动物的体重。所施用组合物的体积可为约0.2mL/kg至5mL/kg,且优选为约1mL/kg至3mL/kg。

[0141] 可向本发明的制剂中加入试剂,以改善这样的制剂在其要施用的动物表面上的持续时间,例如改善其在动物皮毛上的持续时间。特别优选的是,在要作为浇淋或点涂制剂施用的制剂中包含这样的试剂。这样的试剂的实例包括丙烯酸系共聚物,且尤其是氟代丙烯酸系共聚物。一种特别合适的试剂为商标试剂“Foraperle”(Redline Products Inc, Texas, USA)。某些局部制剂可包含不可口的添加剂,以使口服暴露最小化。

[0142] 可以制备以无菌溶液形式的可注射(例如,皮下或肠胃外)制剂,其可含有其它物质,例如足够的盐或葡萄糖以使该溶液与血液等渗。可接受的液体载剂包括植物油,例如芝

麻油；甘油酯，例如三醋汀；酯，例如苯甲酸苄酯、豆蔻酸异丙酯和丙二醇的脂肪酸衍生物；以及有机溶剂，例如吡咯烷-2-酮和甘油缩甲醛。制剂如下制备：通过将本发明化合物单独地或与另外的兽医学药剂一起溶解或悬浮于液体载剂中，使得最终制剂含有约0.01-30重量%的活性成分。

[0143] 用于注射施用的合适装置包括针（包括显微针）注射器、无针注射器和输注技术。可注射制剂典型地为水溶液，其可含有赋形剂如盐、碳水化合物和缓冲剂（优选pH为3-9），但是对于某些应用，其可更合适地配制为无菌非水溶液或作为与合适的媒剂如无菌无热原的水结合使用的干燥粉末形式。使用本领域的技术人员熟知的标准兽医技术，可以容易地完成在无菌条件下制备可注射制剂，例如通过冷冻干燥。通过使用适当的配制技术，例如加入溶解增强剂，可以增加在可注射溶液的制备中使用的本发明化合物的溶解度。

[0144] 预期本发明化合物每月施用一次。然而，可允许延长持续时间的制剂每2、3、4、5或6个月给药一次。还预期一年给药一次。

[0145] 使用方法

[0146] 本发明还包括通过给有此需要的动物施用治疗有效量的本发明化合物治疗具有寄生虫感染或寄生虫侵袭或对所述感染或侵袭敏感的动物的寄生虫感染或寄生虫侵袭的方法。

[0147] 化合物1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮可作为抗寄生虫剂使用，因此，本发明的另一方面为包含治疗有效量的型A或由晶型A制备的非晶S-对映异构体及任选医药学上或兽医学上可接受的赋形剂、稀释剂、载剂或其混合物的医药或兽医学组合物用于治疗动物的寄生虫感染或侵袭的用途。类似地，1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的型A或由晶型A制备的该化合物的非晶S-对映异构体可用于生产用于本文所述的治疗应用的抗寄生虫药物。

[0148] 本发明的化合物和包含治疗有效量的所述化合物和兽医学上可接受的赋形剂、稀释剂、载剂或其混合物的组合物可作为杀外寄生虫剂使用，以控制或治疗由于所述外寄生虫而在动物中显现的感染或侵袭。本发明化合物具有作为杀外寄生虫、尤其是作为杀螨剂和杀昆虫剂的效用。本发明化合物尤其可用于兽医学、畜牧业和公众卫生维持领域中：对抗寄生在脊椎动物上的螨类和昆虫，所述脊椎动物特别是温血脊椎动物，包括伴侣动物、家畜和禽类。外寄生虫的一些非限制性实例包括：蜱（例如，硬蜱属种（*Ixodes* spp.）（例如，肩突硬蜱（*I. scapularis*）、蓖子硬蜱（*I. ricinus*）、六角硬蜱（*I. hexagonus*）、扇头蜱属种（*Rhipicephalus* spp.）（例如，血红扇头蜱（*R. sanguineus*）、牛蜱属种（*Boophilus* spp.）、钝眼蜱属种（*Amblyomma* spp.）（例如，斑点钝眼蜱（*A. maculatum*）、*A. triste*、小钝眼蜱（*A. parvum*）、卵圆钝眼蜱（*A. ovale*）、*A. oblongoguttatum*、*A. aureolatum*、卡延钝眼蜱（*A. cajennense*）、美洲钝眼蜱（*A. americanum*）、璃眼蜱属种（*Hyalomma* spp.）、血蜱属种（*Haemaphysalis* spp.）、革蜱属种（*Dermacentor* spp.）（例如，变异革蜱（*D. variabilis*）、安氏革蜱（*D. andersoni*）、边缘革蜱（*D. marginatus*）、钝缘蜱属种（*Ornithodoros* spp.）等）；螨类（例如，皮刺螨属种（*Dermanyssus* spp.）、姬螯螨属种（*Cheyletiella* spp.）、疥螨属种（*Sarcoptes* spp.）（例如，人疥螨（*S. scabiei*）、瘙螨属种（*Psoroptes* spp.）（例如，牛

瘙螨(*P. bovis*)、耳疥螨属种(*Otodectes* spp.)、痒螨属种(*Chorioptes* spp.)、蠕形螨属种(*Demodex* spp.) (例如,毛囊蠕形螨(*D. folliculorum*)、犬蠕形螨(*D. canis*)和皮脂蠕形螨(*D. brevis*))等);嚼虱和吸吮虱(例如,畜虱属种(*Damalinia* spp.)、毛虱属种(*Linognathus* spp.)、血虱属种(*Haematopinus* spp.)、管虱属种(*Solenoptes* spp.)、嚼虱属种(*Trichodectes* spp.)、猫羽虱属种(*Felicola* spp.)等);蚤(例如,栉首蚤属种(*Ctenocephalides* spp.)等);叮咬蝇类、蠓和蚊子(例如,虻属种(*Tabanus* spp.)、角蝇属种(*Haematobia* spp.)、家蝇属种(*Musca* spp.)、厩螫蝇属种(*Stomoxys* spp.)、锥蝇属种(*Cochliomyia* spp.)、蚋科种(*Simuliidae* spp.)、蠓科种(*Ceratopogonidae* spp.)、毛蠓科种(*Psychodidae* spp.)、伊蚊属种(*Aedes* spp.)、库蚊属种(*Culex* spp.)、按蚊属种(*Anopheles* spp.)等);臭虫(例如,在臭虫属和臭虫科内的昆虫);和蛆(例如,肤蝇属种(*Dermatobia* spp.)、牛皮蝇(*Hypoderma bovis*)、纹皮蝇(*H. lineatum*))。

[0149] 本发明化合物也可用于治疗内寄生虫,例如绦虫类(绦虫)、线虫类(蛔虫)和吸虫类(吸虫)。线虫类的非排他性实例包括蛔虫、钩虫、鞭虫和恶丝虫。胃肠道蛔虫的非排他性实例包括:奥氏奥斯特线虫(*Ostertagia ostertagi*) (包括抑制的幼虫)、竖琴奥斯特线虫(*O. lyrata*)、帕莱斯血矛线虫(*Haemonchus placei*)、相似血矛线虫(*H. similis*)、捻转血矛线虫(*H. contortus*)、狮弓蛔线虫(*Toxascaris leonine*)、犬弓蛔线虫(*Toxocara canis*)、猫弓蛔线虫(*T. can*)、艾克毛圆线虫(*Trichostrongylus axei*)、蛇形毛圆线虫(*T. colubriformis*)、长刺毛圆线虫(*T. longispicularis*)、肿孔古柏线虫(*Cooperia oncophora*)、蓖形古柏线虫(*C. pecunata*)、点状古柏线虫(*C. punctata*)、*C. surnabada* (异名麦氏古牛白线虫(*C. mcmasteri*))、*C. spatula*、猪蛔虫(*Ascaris suum*)、淡红猪圆线虫(*Hyostromylus rubidus*)、牛仰口线虫(*Bunostomum phlebotomum*)、牛毛细线虫(*Capillaria bovis*)、羊仰口线虫(*B. trionocephalum*)、乳头类圆线虫(*Strongyloides papillosus*)、兰氏类圆线虫(*S. ransomi*)、辐射结节线虫(*Oesophagostomum radiatum*)、有齿结节线虫(*O. dentatus*)、哥伦比亚结节线虫(*O. columbianum*)、四羽结节线虫(*O. quadrispinulatum*)、鞭虫属种(*Trichuris* spp.)等。非排他性实例:钩虫(例如,犬钩口线虫(*Ancylostoma caninum*)、管形钩口线虫(*A. tubaeforme*)、巴西钩口线虫(*A. braziliense*)、狭头刺口钩虫(*Uncinaria stenocephala*)等);肺丝虫(例如,胎生网尾线虫(*Dictyocaulus viviparus*)和后圆线虫属种(*Metastrongylus* spp.));眼丝虫(例如,吸吮线虫属种(*Thelazia* spp.));寄生期蛆(例如,牛皮蝇(*Hypoderma bovis*)、纹皮蝇(*H. lineatum*)、人肤蝇(*Dermatobia hominis*));肾丝虫(例如,有齿肾线虫(*Stephanurus dentatus*));螺旋锥蝇(例如,嗜人锥蝇(*Cochliomyia hominivorax*) (幼虫));丝虫总科(*Filarioidea*)和蟠尾丝虫科(*Onchocercidae*)的丝虫线虫。在蟠尾丝虫科内的丝虫线虫的非限制性实例包括:布鲁丝虫属种(*Brugia* spp.) (即,马来布鲁线虫(*B. malayi*)、彭亨布鲁线虫(*B. pahangi*)、帝汶布鲁线虫(*B. timori*)等)、吴策线虫属种(*Wuchereria* spp.) (即,班氏吴策线虫(*W. bancrofti*)等)、恶丝虫属种(*Dirofilaria* spp.) (犬恶丝虫(*D. immitis*)、厄氏恶丝虫(*D. ursi*)、细弱恶丝虫(*D. tenuis*)、*D. spectans*、*D. lutrae*等)、棘唇线虫属种(*Dipetalonema* spp.) (即,隐现棘唇线虫(*D. reconditum*)、匍行棘唇线虫(*D. repens*)等)、盘尾丝虫属种(*Onchocerca* spp.) (即,牛盘尾丝虫(*O. gibsoni*)、喉瘤盘尾丝虫(*O. gutturosa*)、旋盘尾丝虫(*O. volvulus*)等)、血管丝虫属种(*Elaeophora* spp.) (即,伯氏

血管丝虫 (*E. bohmi*)、*E. elaphi*、牛血管丝虫 (*E. poeli*)、*E. sagitta*、施氏血管丝虫属 (*E. schneideri*) 等)、曼森线虫属种 (*Mansonella* spp.) (即, 奥氏曼森线虫 (*M. ozzardi*)、常现曼森线虫 (*M. perstans*) 等) 和罗阿丝虫属种 (*Loa* spp.) (即, 罗阿丝虫 (*L. loa*))。绦虫类的非排他性实例包括: 牛带绦虫 (*Taenia saginata*)、猪带绦虫 (*T. solium*)、巨颈带绦虫 (*T. taeniaformis*)、微小膜壳绦虫 (*Hymenolepsis nana*)、缩小膜壳绦虫 (*H. diminuta*)、犬复殖孔绦虫 (*Dipylidium caninum*) ; 阔节裂头绦虫 (*Diphyllobothrium latum*) ; 棘球绦虫属种 (*Echinococcus* spp.)、中殖孔绦虫属种 (*Mesocestoides* spp.) 和叠宫绦虫属种 (*Spirometra* spp.)。吸虫类的非排他性实例包括: 猫肺并殖吸虫 (*Paragonimus kellicotti*)、重翼吸虫属种 (*Alaria* spp.)、鲑隐孔吸虫 (*Nanophyetus salmincola*)、美洲异毕吸虫 (*Heterobiharzia Americana*)、法斯特平体吸虫 (*Platynosomum fastosum*)、血吸虫属种 (*Schistosoma* spp.) 和片吸虫属种 (*Fasciola* spp.)。

[0150] 本发明的组合物可以适合预期的特殊用途、特定的宿主动物和正治疗的宿主动物的体重、所包括的一种或多种寄生虫、侵袭程度等的方式根据标准兽医实践施用。执业兽医或本领域的技术人员将能够确定适合特定动物的剂量, 其可随着物种、年龄、体重和反应而改变。平均剂量例示平均的情况。因此, 根据上述因素, 可批准更高或更低的剂量范围, 并且这些范围在本发明的范围内。

[0151] 本发明的化合物或本发明的化合物与至少一种另外兽医学药剂的合适组合可直接给动物施用。也可直接或间接地处理动物居住的局部环境 (例如, 垫料、围栏等) (例如, 给动物施用)。给动物直接施用包括使受试动物的皮肤、毛皮或羽毛与本发明化合物接触或者饲喂 (例如, 胶囊剂、片剂、可口的基料、饮食混合物等) 或注射。本发明化合物及其组合物 (包括包含至少另一种生物药剂的那些组合物) 在治疗和控制处于各种生命周期阶段 (包括卵、若虫期、幼虫期、幼态期和成虫期) 的昆虫和寄生虫方面具有价值。

[0152] 本发明的组合物可如上所述单独施用, 或者与至少另一种另外的抗寄生虫剂组合以形成多组分杀寄生物药而施用, 给出甚至更广谱的医药和/或兽医效用。因此, 本发明还设想包含有效量的本发明化合物以及至少另一种另外的抗寄生虫剂的组合兽医学组合物, 并且还可包含至少一种兽医学上可接受的赋形剂、稀释剂、载剂或其混合物。

[0153] 可与本发明化合物一起使用的另外兽医学药剂的以下列表是用来说明可能的组合, 而不是加以任何限制。另外的兽医学药剂的非限制性实例包括: 阿米曲士、芳基吡唑、氨基乙腈、抗蠕虫剂 (例如, 阿苯达唑、坎苯达唑、敌敌畏、芬苯达唑、氟苯达唑、左旋咪唑、甲苯达唑、莫奈太尔、莫仑太尔、八缩酚酸肽、奥克太尔、奥芬达唑、奥苯达唑、副梅花状青霉酰胺、帕苯达唑、哌嗪、吡啶酮、噻嘧啉、噻苯达唑、四咪唑、三氯苯达唑等)、齐墩螨素 (avermectins) 及其衍生物 (例如, 阿巴克丁、多拉克丁、因灭汀、依立诺克丁、伊维菌素、莫昔克丁、司拉克丁、米尔倍霉素、米尔倍霉素肟等)、DEET、得米地曲、二乙基氨基甲吡啶、芬普尼、昆虫生长调节剂 (例如, 氯芬奴隆 (*lufenuron*)、双苯氟脲 (*novaluron*)、烯虫乙酯、烯虫炔酯、烯虫酯等)、氰氟虫腙、氯硝柳胺、硝胺烯啉 (*nitenpyram*)、扑灭司林、除虫菊酯、吡丙醚、艾克敌等。在某些情况下, 本发明化合物与至少一种另外的兽医学药剂的组合可产生大于累加效应。组合的非限制性实例包括但不限于: 本发明化合物与噻嘧啉、本发明化合物与大环内酯、本发明组合与大环内酯和左旋咪唑、本发明化合物与大环内酯和噻嘧啉。

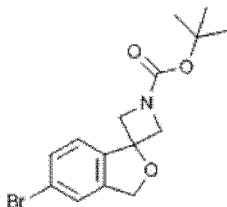
[0154] 应用到动物的兽医学组合物可根据用于施用本发明化合物或其组合的方法而以

多种方式包装。通常,用于分配的制品包括具有沉积在其中的以适当形式的兽医学组合物的容器。合适的容器为本领域的技术人员所熟知并且包括例如瓶(塑料和玻璃)、药囊、安瓿、塑料袋、金属筒等材料。该容器还可包含防干扰组装以防止轻易地触及包装的内含物。另外,该容器具有覆在其上的描述容器的内含物的标签。该标签也可包括适当的警告。

[0155] 实施例

[0156] 制备1:5'-溴-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-甲酸叔丁酯

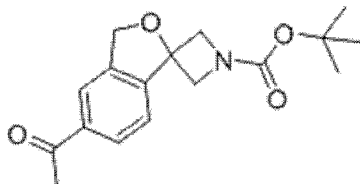
[0157]



[0158] 将4-溴-2-(氯甲基)-1-碘苯(500g,1.509摩尔)溶解于四氢呋喃(3750mL)中并冷却到-20℃。在低于-15℃下加入*i*-PrMgCl-LiCl(1.3M的THF溶液)(1275ml,1.66摩尔)。将反应混合物冷却到-20℃。加入作为在四氢呋喃(750mL)中的溶液的3-氧代-吡啶-1-甲酸叔丁酯(310g,1.81摩尔)。将反应物经90分钟温到室温,且随后搅拌过夜。加入1M柠檬酸水溶液(2L),接着加入叔丁基甲基醚(2L)。振荡混合物。将有机相分离,经无水硫酸镁干燥,过滤并蒸干以给出橙色油。将该油溶解于乙醇(2.5L)中,并将溶液用水(1L)稀释。使混合物在室温下静置过夜。将5'-溴-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-甲酸叔丁酯的所得晶体在减压下过滤并在真空下在50℃下干燥,给出290g。¹H NMR(CDCl₃) δppm:1.49(9H,s),4.15(2H,d),4.34(2H,d),5.11(2H,s),7.38(2H,m),7.56(1H,d)。

[0159] 制备2:5'-乙酰基-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-甲酸叔丁酯

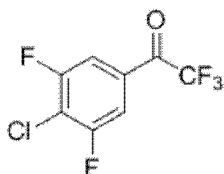
[0160]



[0161] 在装有15mL乙醇的闪烁管中加入Pd(OAc)₂(8.3mg,0.037mmol)和DPPP(31mg,0.073mmol)。将反应容器用氮气净化,加盖并加热到60℃,历时18小时。向其中加入5'-溴-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-甲酸叔丁酯(制备1,250mg,0.74mmol)和三乙胺(205μL,1.5mmol),并将混合物加热到90℃,历时5分钟。接着加入丁基乙烯基醚(190μL,1.5mmol),并将反应物在氮气下加热到90℃,历时4小时。将反应物冷却,并在室温下加入1.0N HCl(2mL)并搅拌2小时。将反应物用饱和NaHCO₃中和,并用EtOAc萃取。将有机相干燥(Na₂SO₄)并在真空下浓缩。将粗物质色谱分离(12gRedi-Sep柱),从100%己烷到35:65EtOAc:己烷中洗脱,以提供作为固体的中间体(172mg,77%)。¹H NMR(CDCl₃) δppm: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]⁺)。

[0162] 制备3:1-(4-氯-3,5-二氟苯基)-2,2,2-三氟乙酮

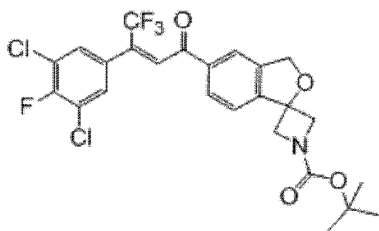
[0163]



[0164] 将5-溴-2-氯-1,3-二氟苯(2000mg, 8.2mmol)在室温下在THF中在N₂下搅拌并在约1分钟内加入*i*-PrMgCl-LiCl(1.3M的THF溶液),注意到非常轻微地放热到约30℃。将反应物在室温下搅拌30分钟,接着在约1分钟内加入三氟乙酸甲酯(1580mg, 12.3mmol, 1.24mL),轻微放热到约40℃。在减压下蒸发溶剂以提供期望的产物。¹H NMR(CDCl₃) δppm:8.05(s, 2H)。

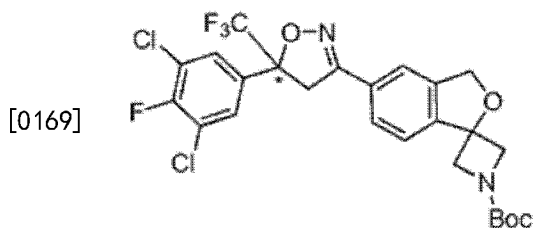
[0165] 制备4:5'-(3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酰基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-甲酸叔丁酯

[0166]



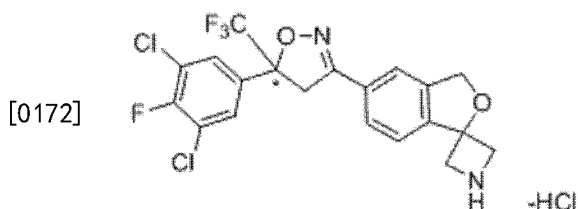
[0167] 在1L三颈烧瓶中将1-(3,5-二氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酮(制备3, 59.4g, 227mmol)和5'-乙酰基-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-甲酸叔丁酯(制备2, 60.0g, 198mmol)在甲苯和三氟甲苯的1:1混合物(250ml)中混合。一个颈装备有在顶部具有冷凝器的改进的短程Dean-Stark头,并且另一颈具有极低流速的氮气输入流(氮气输入流在反应开始时停止)。将反应物加热到110℃。将起始材料快速地溶解,随后加入Cs₂CO₃(5g, 16mmol)。观察到强烈冒泡,并连接氮气流。将反应物搅拌1小时,根据需要使Dean-Stark阱排空。HPLC-MS显示约75%进行。向粗混合物中另外加入1g Cs₂CO₃,并将反应物另外搅拌1小时。HPLC-MS显示转化率>95%。随后将粗反应物倾入500mL TBME中并经2"氧化硅饼过滤。在真空下除去溶剂,并将所得褐色胶再溶解于TBME:己烷的1:1混合物中,经5英寸氧化硅饼过滤,并用2L相同溶液洗脱。将有机物浓缩至干。将固体溶解在热庚烷:TBME的95:5混合物(约250mL)中。随后在搅拌下将溶液缓慢冷却到0℃,并用来自先前批次的固体播种。在30分钟之后形成米色固体。留下浆料在0℃下搅拌2小时。过滤出浅米色固体(90g, 产率83%), HPLC显示纯度>99%,并且双键异构体比率85:15。将剩余母液浓缩成油(约30g)并在氧化硅滤芯(400g, 10-100%TBME的己烷, 超过12CV, 100ml/分钟, 约254nm)上纯化。另外分离出13g材料。分析方法:Xbridge苯基柱(250mm×3.0mm); 70%-100%, 经25分钟, 在具有0.1% TFA的水中的具有0.1% TFA的甲醇, 约254nm: 16.019分钟(84.5%主要异构体)和16.439分钟(14.9%次要异构体)。LC-MS方法:Xbridge C18柱; 具有水的90%-100%乙腈/甲醇1:1; [546] Ms+约4.970分钟, 约254nm(单峰)。

[0168] 制备5:手性-5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噻唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-甲酸叔丁酯



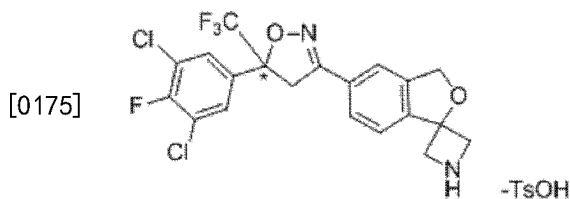
[0170] 将(Z)-5'-((3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酰基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-甲酸叔丁酯(制备4,1.0g,1.83mmol)在二氯乙烷(8mL)中的溶液冷却到-2℃。加入催化剂溴化(2S)-1-(吡啶-9-基甲基)-2-((R)-羟基(6-甲氧基喹啉-4-基)甲基)-5-乙基乙烯基奎宁环-1-鎓(180mg,0.37mmol)并搅拌以溶解。在单独的烧瓶中,将10N氢氧化钠水溶液(0.42mL)冷却到5℃并加入50重量%羟胺水溶液(254mg,3.84mmol)并搅拌10分钟。将该碱性溶液一次性加到反应溶液中。将所得溶液在0℃下搅拌1小时。将反应混合物用水(2×10mL)洗涤。将溶液浓缩到体积为3mL,且随后加入15mL甲基叔丁基醚,并且将不均匀的混合物在周围温度下搅拌15分钟。通过过滤除去沉淀的催化剂。此时有机溶液含有异噁唑啉对映异构体的90:10混合物。将有机物浓缩到体积为3mL,并允许产物在周围温度下缓慢结晶且随后冷却到0℃。产物通过过滤分离以提供910mg(89%)白色晶体。结晶通常提供对映异构升级,使得活性异构体的百分数为>95%。手性LC:Chiralpak AD 250×3.0mm柱,70:30己烷:乙醇(0.2%二乙胺),1.0mL/分钟,260nm检测。保留时间:5.4分钟和12.4分钟。¹H NMR,600MHz (CDCl₃) δppm: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)。星号(*)描绘手性中心。

[0171] 制备6:手性-5'-((5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]盐酸盐



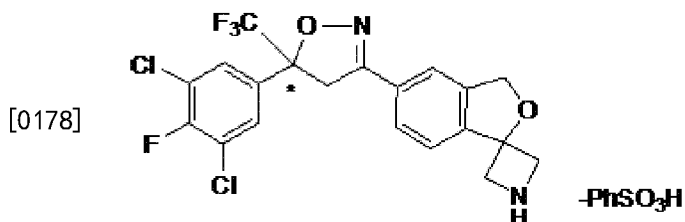
[0173] 将手性-5'-((5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-甲酸叔丁酯(制备5,1.1g,2.0mmol)溶解于甲醇(50mL)中。加入HCl的甲醇溶液(5mL 1.25M溶液)并将反应物加热到65℃历时18小时。将反应物冷却并在真空下浓缩以提供中间体(980mg,100%)固体。¹H NMR,300MHz (d₆-DMSO) δ ppm:9.86 (1H),9.45 (1H),8.14 (1H),7.82 (3H),7.70 (1H),5.15 (2H),4.41-4.30 (6H);m/z (Cl) 461 [M+H] (游离胺)。星号(*)描绘手性中心。

[0174] 制备7:手性-5'-((5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]对甲苯磺酸盐



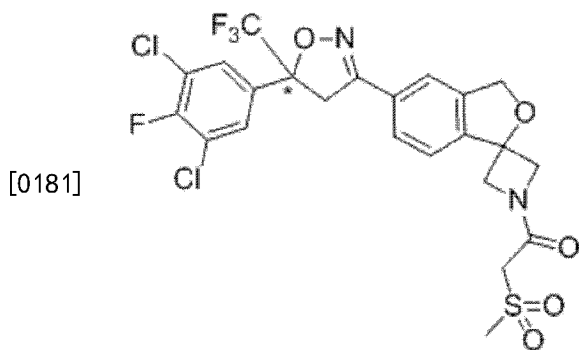
[0176] 将手性-5'- (5- (3,5-二氯-4-氟苯基) -5- (三氟甲基) -4,5-二氢异噁唑-3-基) -3'-H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-甲酸叔丁酯(制备29,162g,289mmol) 溶解于乙醇(1800mL) 和水(200mL) 中。加入对甲苯磺酸单水合物(113g,577mmol) 并将溶液加热到75℃ 历时3小时。将反应物冷却到20℃ 并过滤以分离产物。将产物干燥以提供167.4g (92%) 白色粉末。¹H NMR,600MHz (d₆-DMSO) δppm:8.98 (br s,2H) ,7.92 (d,1H) ,7.80 (m,3H) ,7.70 (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] (游离胺)。星号(*) 描绘手性中心。

[0177] 制备8.手性-5'- (5- (3,5-二氯-4-氟苯基) -5- (三氟甲基) -4,5-二氢异噁唑-3-基) -3'-H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃] 苯磺酸盐



[0179] 将手性-5'- (5- (3,5-二氯-4-氟苯基) -5- (三氟甲基) -4,5-二氢异噁唑-3-基) -3'-H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-甲酸叔丁酯(制备5,80g,140mmol) 溶解于乙醇(280mL) 中。加入苯磺酸(28.5g,178mmol) 并将溶液加热到62℃ 历时30分钟。将反应物冷却到5℃ 并过滤以分离产物。将产物干燥以提供81g (92%) 白色粉末。¹H NMR,600MHz (d₆-DMSO) δppm: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] (游离胺)。星号(*) 描绘手性中心。

[0180] 实施例1:1- (5'- (5- (3,5-二氯-4-氟苯基) -5- (三氟甲基) -4,5-二氢异噁唑-3-基) -3'-H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基) -2- (甲基磺酰基) 乙酮



[0182] 将手性-5'- (5- (3,5-二氯-4-氟苯基) -5- (三氟甲基) -4,5-二氢异噁唑-3-基) -3'-H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃] (制备7,157g,248mmol) 作为在甲基叔丁基醚(700mL) 中的浆料在周围温度下搅拌。向其中加入0.5N氢氧化钠水溶液(600mL,300mmol) ,并将混合物搅拌15分钟,此时两层为澄清的。分离水层并将有机物用饱和盐水(200mL) 洗涤并用硫酸钠(5克) 干燥。过滤有机物以除去固体。

[0183] 在单独的烧瓶中,在周围温度下将43.2g (297mmol) 2-甲烷磺酰基乙酸溶解于DMF (300mL) 中。在15分钟内向该溶液中逐份加入羰基二咪唑(45.1g,271mmol) 以控制起泡。在添加之后,将溶液在周围温度下搅拌15分钟。将胺的上述醚溶液以一份加到该反应物中。将所得溶液在周围温度下搅拌30分钟。加入水(800mL) 以淬灭反应。在搅拌2分钟之后,使水层沉降并将其除去。将有机层在周围温度下搅拌1小时。在此期间,消旋体从反应混合物中沉

淀。随后将混合物经助滤剂(硅藻土545)过滤以除去外消旋材料。保留在溶液中的磺酰胺是大于99%的单异构体(即,S)。将有机溶液用水洗涤两次(2×1L)并浓缩成灰白色固体(109.5g,76%)。残留的颜色通过将材料溶解在乙醇中,用10重量%木炭(Darco G-60)搅拌,过滤并浓缩成固体而除去。星号(*)描绘手性中心。

[0184] 或者,使用正丙基膦酸酐经由简化的单釜法代替CDI双釜法将手性(5′-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3′H-螺[氮杂环丁烷-3,1′-异苯并呋喃])的苯磺酸盐与甲烷磺酰基乙酸偶合。在约18-22℃下经1分钟将三乙胺(0.825g,1.3当量)逐滴加到在9.3mL乙酸乙酯(EtOAc)中的甲烷磺酰基乙酸(0.615g,1.3当量)和手性-5′-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3′H-螺[氮杂环丁烷-3,1′-异苯并呋喃](制备8,2.1g,3.39mmol)中。将加料漏斗用0.5mL EtOAc冲洗,并将所得混合物搅拌至少2小时并冷却到<10℃。在15分钟内在<10℃下向该混合物中逐滴加入50%正丙基膦酸的EtOAc(4.313g,2.0当量)。随后将加料漏斗用1.5mL EtOAc冲洗。将反应混合物温至35℃并搅拌过夜。(HPLC>97%,起始材料<1%)。向反应物中加入1.0g硅藻土助滤剂并在15mL粗糙玻璃料玻璃漏斗中经1g硅藻土柱塞过滤,并且用4mL EtOAc(2×)冲洗。在过程中,手性HPLC为98.8%S-对映异构体和1.2%R-对映异构体;HPLC>97%。将滤液用4mL水(3×)、4mL 10%NH₄Cl、4mL水洗涤并将有机层浓缩成1-(5′-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3′H-螺[氮杂环丁烷-3,1′-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的非晶S形式(泡沫状物,产率70-80%)。¹H NMR,600MHz (d₆-CDCl₃) δppm: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 (CI) 581 [M+H]。

[0185] 实施例2:1-(5′-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3′H-螺[氮杂环丁烷-3,1′-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的晶型A的制备-非晶S-对映异构体的结晶

[0186] 最初,晶型A晶种通过在室温下将100mg-200mg 1-(5′-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3′H-螺[氮杂环丁烷-3,1′-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的非晶S形式溶解在甲醇中来制备。将该溶液的小等分试样置于开盖的4-mL玻璃小瓶中。将4-mL玻璃小瓶置于装有几毫升二异丙醚的较大20-mL琥珀色小瓶内,且随后将20mL小瓶加盖。允许溶剂蒸气蒸发/扩散历时5天的时间,此时注意到固体。在偏振光显微镜术下检验固体,揭示出高度双折射性的结晶颗粒。通过热载台显微镜术分析说明熔点为130-170℃。进一步检验证实型A(例如,晶种)。

[0187] 晶型A可通过将溶解于92mL乙醇和7.7mL乙酸乙酯中的15.4克上述非晶S-对映异构体装到装备有塔顶搅拌、测温探头/读数、程序控制的冷却器、氮气顶部空间吹扫和水冷的塔顶冷凝器的预加热的1-L夹套反应器中来制备。紧接着,加入54mL正庚烷。将所得体系加热到60℃并产生溶液。将溶液经15分钟冷却到45℃,并产生浑浊且乳白色的溶液,而没有形成结晶固体的任何迹象。随后加入308mg用研钵和研棒手动磨碎的晶型A。晶种继续存在于反应器中。将体系保持在45℃下,随后将反应器的内含物以1.5℃/小时线性地冷却到30℃,随后经3小时线性地冷却到10℃,随后保持在10℃下4.5小时。产生白色可搅拌的浆料。浆料经20分钟冷却到0-1℃并保持在0-1℃下过夜(约23小时)。将反应器的内含物转移到烧结的玻璃过滤器中,并施加真空,直至观察到固体饼。将饼在过滤器上用约40mL用0.5%甲

苯变性的60%正庚烷/40%乙醇洗涤。将饼用约300mL正庚烷进一步洗涤。该饼通过抽真空用空气干燥约1小时,随后将饼在真空烘箱中在40℃下进一步干燥过夜。通过DSC证实所得的9.26克1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的型A。

[0188] 或者,晶型A可通过将4克非晶S-对映异构体(通过旋转蒸发分离,得到泡沫状物)装到装备有夹套加热/冷却、塔顶搅拌、热电偶和分配箱的50-mL MultiMax反应器中。加入24mL由60体积%乙醇(用0.5体积%甲苯变性)、35%庚烷和5%乙酸乙酯组成的溶剂混合物。将混合物加热到60℃,并产生澄清溶液。经20分钟冷却到45℃,随后加入晶型A的晶种(约40mg)。晶种继续存在于反应器容器中。保持在45℃下2小时,随后经12.5小时(约2℃/小时)线性地冷却到20℃,随后保持在20℃下,同时使用分配箱在1小时内加入庚烷(16mL)。此时,形成白色浆料。随后保持在20℃下1小时,且接着经10小时冷却到-10℃并保持在-10℃下3小时。在预冷的烧结玻璃过滤器上过滤所得浆料,且随后用10mL预冷到约0℃的80%庚烷/20%乙醇(用0.5体积%甲苯变性)洗涤。将饼在真空烘箱中在30℃、约150-160托的绝对压力下在氮气吹扫下干燥2.5天。通过DSC证实从过滤器中得到的所得3.45克1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的型A。

[0189] 或者,晶型A可通过将非晶S装到含有约18mL二异丙醚、1.1mL甲醇和型A晶种的小瓶中来制备。搅拌反应混合物。将混合物加热并从40℃冷却到2℃,冷却用时约4小时,而加热用时约1小时,持续6次加热和冷却循环。将反应混合物保持在约1℃下1天。将混合物从1℃再加热到55℃,且随后经约3.3小时(约200分钟)的时间冷却到约25℃,且随后经约1小时的时间再次冷却到约1℃。将混合物保持在室温下约24小时,随后经约30分钟冷却到约1℃。将反应混合物保持在1℃下数小时。将固体转移到烧结的玻璃料漏斗中并用环己烷洗涤。将固体真空干燥。

[0190] 实施例3: (R)-1-(5'-(5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-3'H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-异苯并呋喃]-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙酮的晶型的制备-非晶R-对映异构体的结晶

[0191] 该晶型可通过将来自以上的50mg非晶R-对映异构体与乙醚一起加到20-mL玻璃小瓶中来制备。将样品加热并在超声处理浴中超声处理约1小时。非晶固体在加热/超声处理下似乎溶解,且随后观察到固体从溶液中析出。通过偏振光显微镜术检查固体指示非常细小的颗粒,这可指示双折射(结晶度的指示剂)。从20-mL玻璃小瓶中取出悬浮液并置于具有聚四氟乙烯(Teflon™)涂布的磁力搅拌棒的15-mL密封压力管中。将该管在磁力搅拌下重复地加热并从60℃冷却到-10℃,用时约20小时,总共5次加热/冷却循环,加热用时约1小时,冷却用时约3小时。通过偏振光显微镜术检验所得悬浮液揭示晶体比加热/冷却循环之前大得多。通过过滤从悬浮液中分离所得固体的小等分试样,将其在30℃下在真空中在约160托绝对压力下干燥过夜,并通过PXRD分析,给出与型A类似的衍射图。该固体还通过DSC分析,并表现出围绕146℃的宽熔点(峰吸热)。

[0192] HPLC测定法

[0193] 约(90/10(S/R))的磺酰胺对映异构体的手性HPLC:Chiralpak IA柱(250×3.0mm),具有0.2%二乙胺的等度的50/50甲基叔丁基醚/乙醇,流速1.0mL/分钟,在260nm下

检测。保留时间：8.5分钟(S对映异构体)和16.5分钟(R对映异构体)。分离的固体为约99%S和约1%或更少的无活性异构体(R)。进一步的对映异构富集可通过在MTBE(例如)中搅拌并过滤形成的任何固体来获得。产物与在先前描述的制备型手性SFC条件下第一次洗脱的消旋体的对映异构体相同。¹H NMR, 600MHz (d₆-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 (CI) 582 [M+H] 。

[0194] 另外的手性HPLC测定法:

[0195] Chiracel AD-3R, 150×4.6mm, 3微米柱。使用75:25甲醇:乙腈的等度溶剂混合物, 流速1.5mL/分钟。柱温40℃。在260nm下检测。洗脱时间为:S-异构体(4.0分钟), R-异构体(7.8分钟)。运行时间:15分钟。

[0196] S-异构体的HPLC测定法:

[0197] ACE Excel 2C18-AR, 150×4.6mm柱。柱温50℃。在260nm下检测。流速为1.5mL/分钟。流动相A:0.1%三氟乙酸的水。流动相B:0.1%TFA的乙腈。在如下梯度下运行:起始时间45%B, 4.5分钟55%B, 20分钟100%B。S-异构体的洗脱时间为9.8分钟。

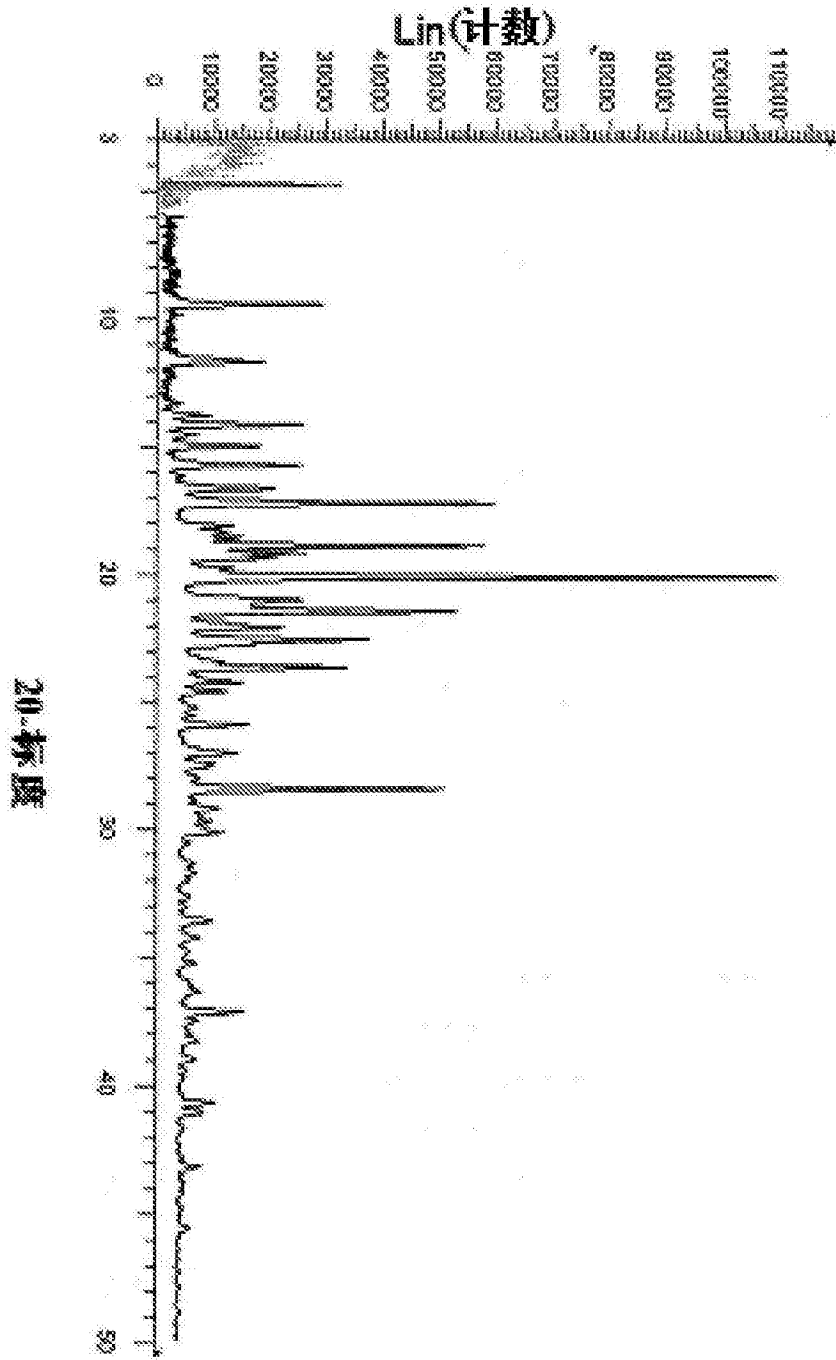


图1

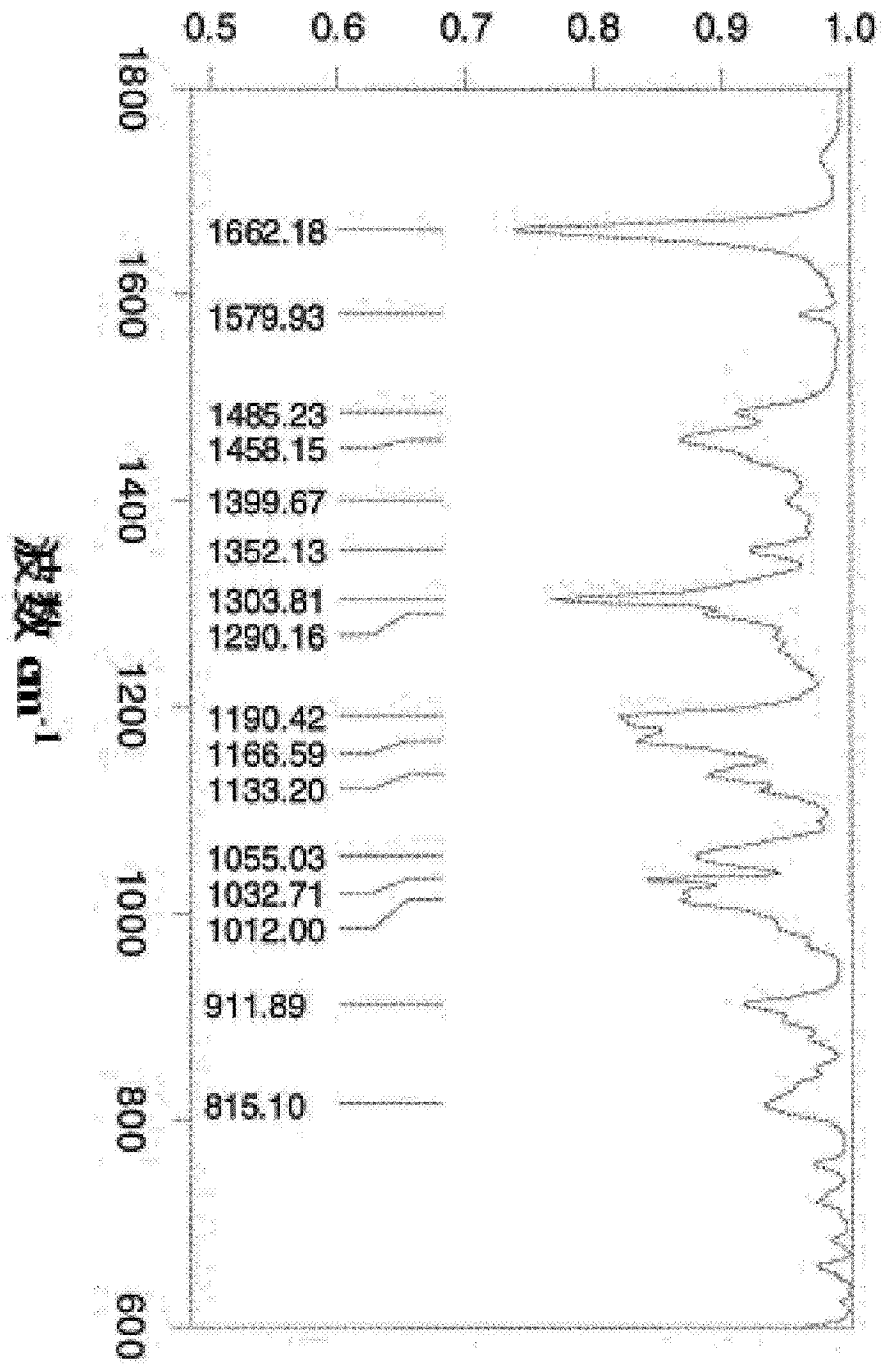


图2

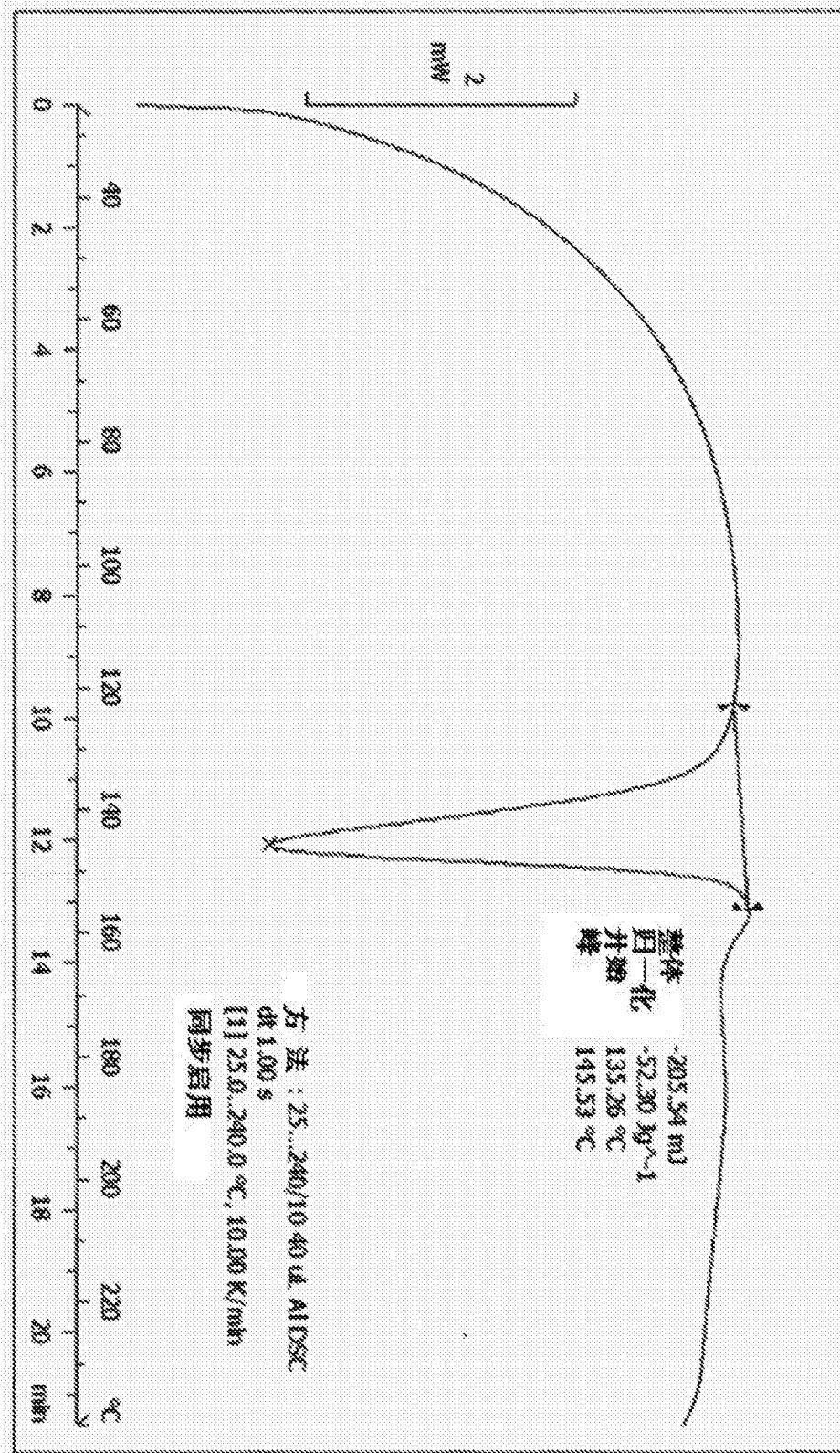


图3.1

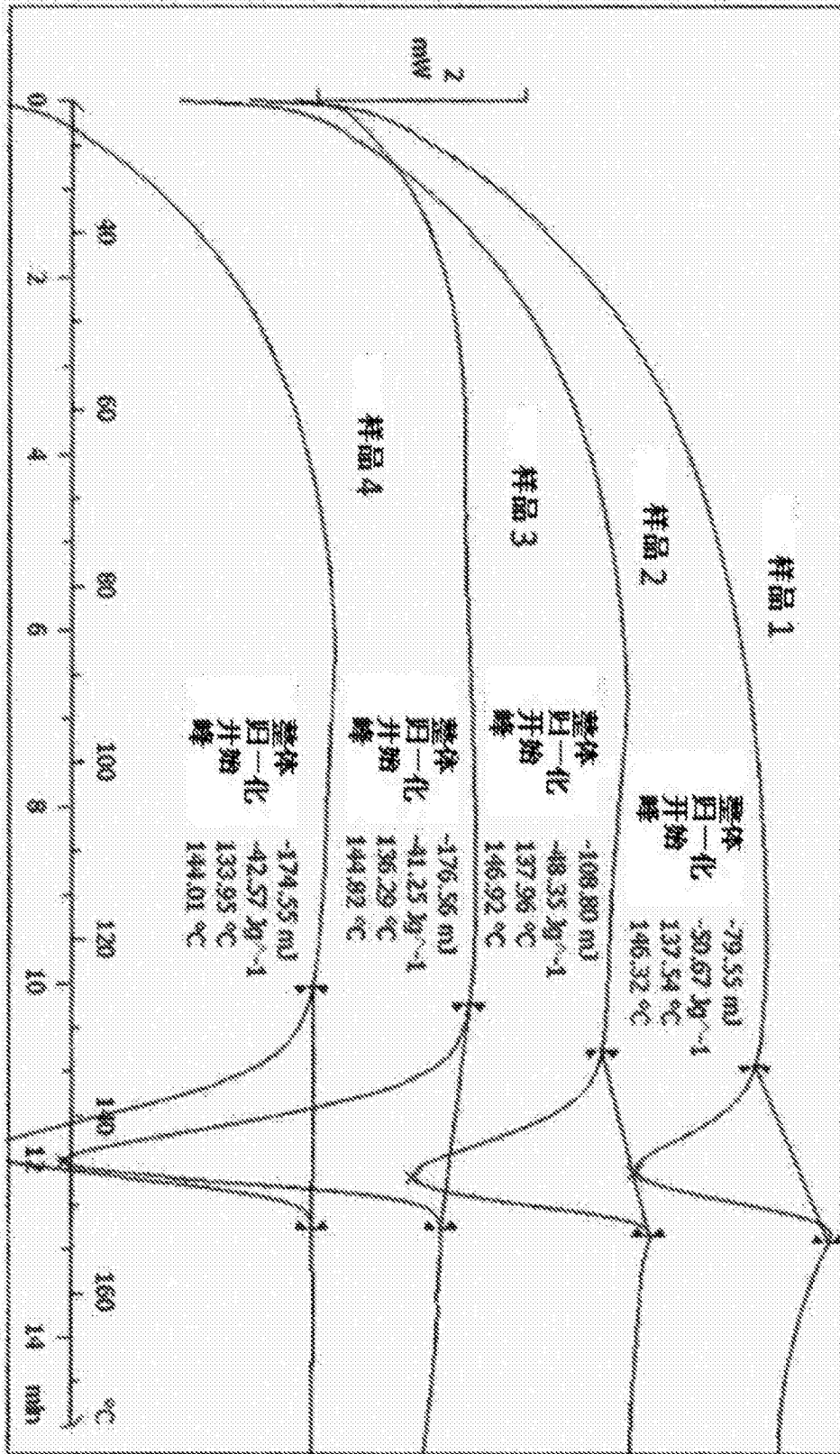


图3.2

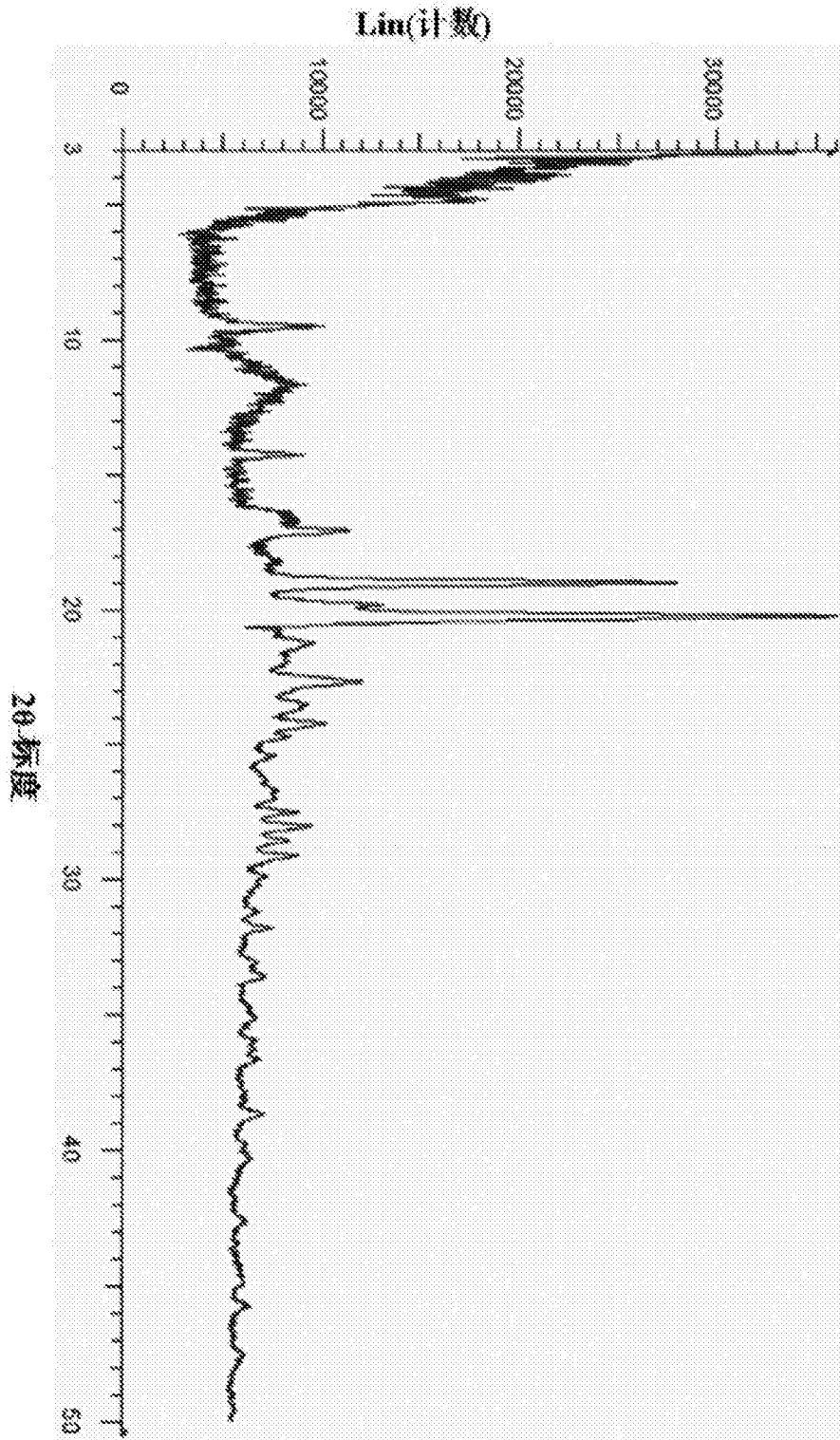


图4

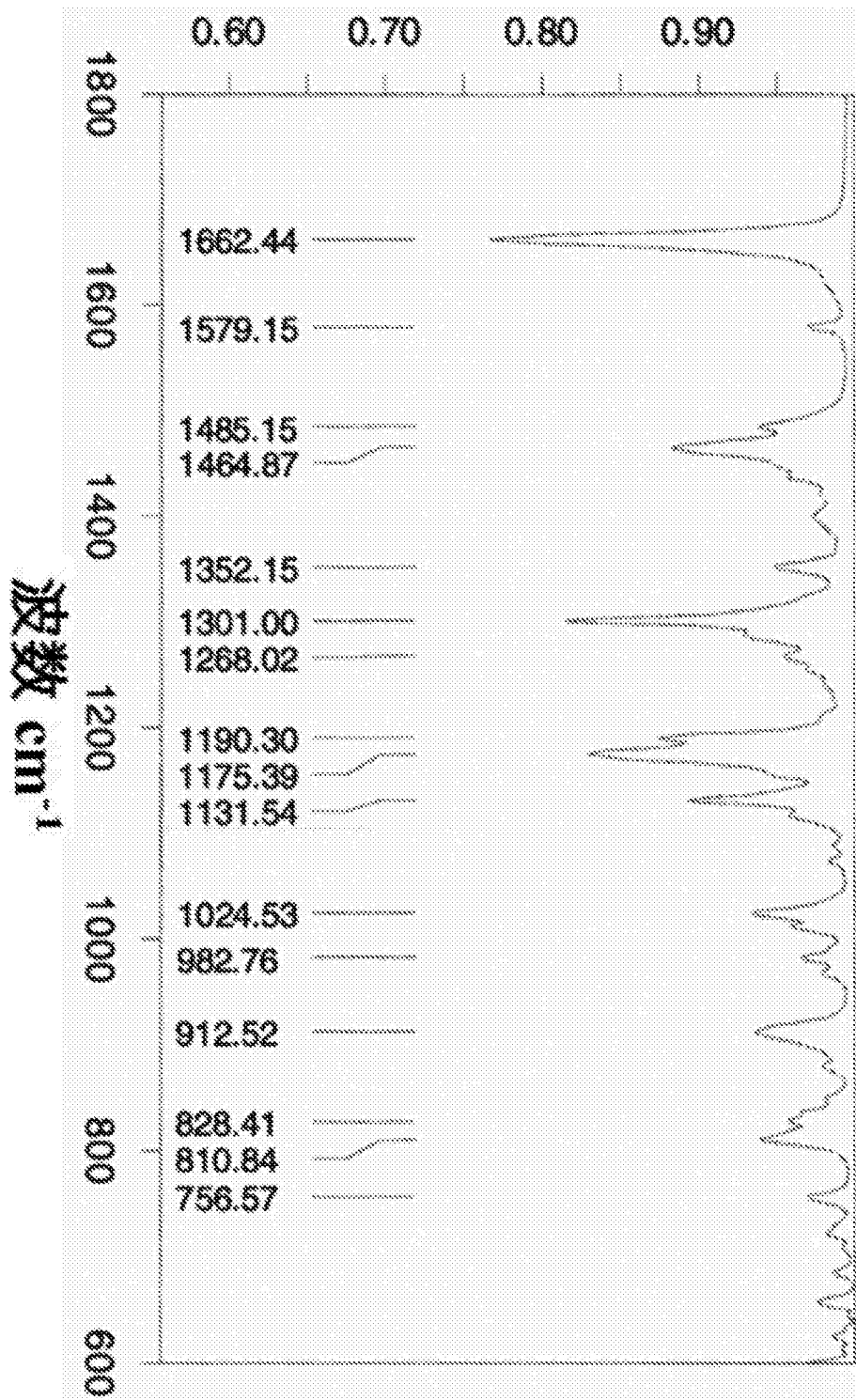


图5

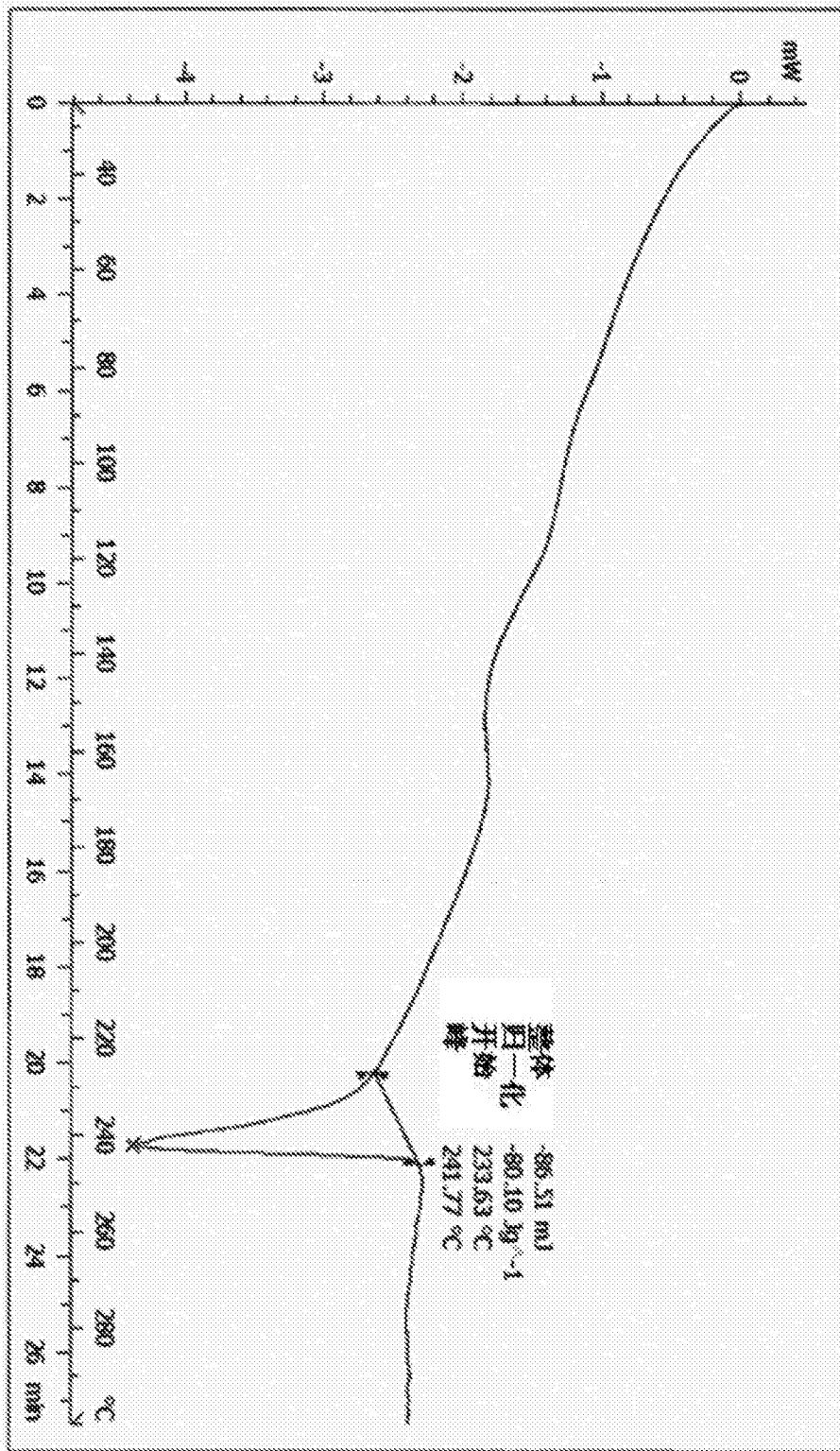


图6