



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년03월21일
(11) 등록번호 10-1960995
(24) 등록일자 2019년03월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A01N 43/90 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7012402
(22) 출원일자(국제) 2012년10월05일
심사청구일자 2017년09월28일
(85) 번역문제출일자 2014년05월08일
(65) 공개번호 10-2014-0082789
(43) 공개일자 2014년07월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/058915
(87) 국제공개번호 WO 2013/055584
국제공개일자 2013년04월18일
(30) 우선권주장
61/546,660 2011년10월13일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2010123791 A1*
WO2010129500 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
이 아이 듀폰 디 네모아 앤드 캄파니
미국 19805 델라웨어주 윌밍톤 피.오. 박스 2915
센터 로드 974 체스트넛 런 플라자
(72) 발명자
버거, 리차드, 에이.
미국 19703 델라웨어주 클레이몬트 더스틴 드라이
브 3
호프만, 크리스티안
미국 19711 델라웨어주 뉴어크 아잘레아 로드 1
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 심미성

전체 청구항 수 : 총 16 항

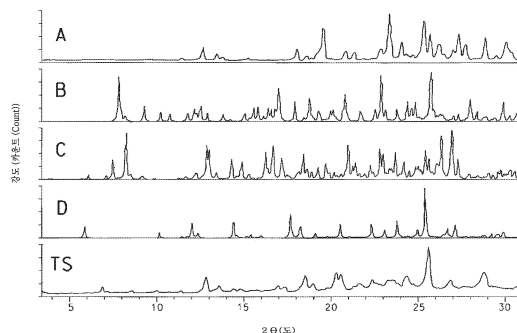
심사관 : 김용원

(54) 발명의 명칭 살선충성 설폰아미드의 고체 형태

(57) 요약

8-클로로-N-[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰닐]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 (화합물 1)의 고체 형태가 개시되어 있다. 화합물 1의 고체 형태를 제조하여, 하나의 화합물 1의 고체 형태를 다른 하나로 전환하는 방법이 개시되어 있다. 살선충적 유효량(nematocidally effective amount)의 화합물 1의 고체 형태, 및 계면활성제, 고체 희석제 및 액체 담체로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 적어도 하나의 추가 성분을 포함하는 살선충 조성물이 개시되어 있다. 화합물 1의 고체 형태와, 적어도 하나의 다른 살선충제, 살충제 및/또는 살진균제의 혼합물을 포함하는 조성물도 개시되어 있다. 식물 또는 이의 부분, 또는 이의 종자, 또는 식물의 생육 배지에, 다형체 형태 A를 포함하는 화합물 1의 살선충적 유효량을 적용하는 것을 포함하는, 선충으로부터 식물을 보호하는 방법도 개시되어 있다.

대표도



(72) 발명자

마샬, 윌리엄, 제이.

미국 19803 델라웨어주 윌밍톤 브렌트우드 드라이브 521

사피로, 라파엘

미국 19803 델라웨어주 윌밍톤 프레스노 로드 1415

명세서

청구범위

청구항 1

적어도 2 θ 반사 위치

<u>2θ</u>	<u>2θ</u>
30.367	25.973
29.131	25.604
27.995	24.285
27.611	23.582
26.49	19.789

를 갖는 실온 분말 Cu(K α 1) X선 회절 패턴을 특징으로 하는, 형태 A로 나타낸 8-클로로-N-[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰일]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드의 다형체.

청구항 2

적어도 2 θ 반사 위치

<u>2θ</u>	<u>2θ</u>
28.913	22.429
26.942	20.325
25.672	19.053
24.451	18.603
23.316	12.871

를 갖는 실온 분말 Cu(K α 1) X선 회절 패턴을 특징으로 하는, 형태 TS로 나타낸 톨루엔과의 1 : 1 용매화물로서의 8-클로로-N-[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰일]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드의 다형체.

청구항 3

(1) 용매화물, 비결정 형태 및/또는 혼합물을 비롯하여 하나 이상의 8-클로로-N-[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰일]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드의 고체 형태의 용매와의 슬러리를 56℃ 내지 96℃의 온도로 가열하는 단계, 및

(2) 8-클로로-N-[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰일]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드의 고체 형태를 다형체 형태 A로 전환시키는 동안에 슬러리를 5℃ 내지 30℃의 온도로 냉각하는 단계

를 포함하는, 제 1 항의 다형체 형태 A의 제조 방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 용매는 톨루엔 및 물의 혼합물을 포함하며, 가열 온도는 95℃ 내지 96℃이고, 냉각 온도는 25℃ 내지 30℃인 방법.

청구항 5

제 3 항에 있어서, 용매는 아세톤을 포함하며, 가열 온도는 56℃이고, 냉각 온도는 5℃인 방법.

청구항 6

제 3 항에 있어서, 슬러리를 교반시키는 방법.

청구항 7

(1) 용매화물, 비결정 형태 및/또는 혼합물을 비롯하여 하나 이상의 8-클로로-N[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰닐]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드의 고체 형태의 용매와의 슬러리를 3시간 동안 환류시키는 단계, 및

(2) 8-클로로-N[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰닐]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드의 고체 형태를 다형체 형태 A로 전환시키는 동안에 슬러리를 25℃의 온도로 냉각하는 단계

를 포함하는, 제 1 항의 다형체 형태 A의 제조 방법.

청구항 8

제 7 항 있어서, 용매는 메탄올, 물 또는 n-헵탄인 방법.

청구항 9

(A) 8-클로로-6-트라이플루오로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르보닐 클로라이드 또는 이의 염 및 2-클로로-5-메톡시벤젠 설폰아미드를 제 1 용매의 존재하에 접촉시켜, 8-클로로-N[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰닐]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드의 중간 고체 형태를 포함하는 반응 혼합물을 형성하는 단계,

(B) 8-클로로-N[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰닐]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드의 중간 고체 형태를 분리하는 단계, 및

(C) 8-클로로-N[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰닐]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드의 중간 고체 형태를 제 2 용매와 접촉시키고, 임의로 30℃ 내지 제 2 용매의 비점의 온도로 가열하여, 중간 고체 형태를 제 1 항의 다형체 형태 A로 전환시키는 단계

를 포함하는, 제 1 항의 다형체 형태 A의 제조 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 8-클로로-N[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰닐]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드의 중간 고체 형태는 용매화물인 방법.

청구항 11

제 9 항에 있어서, 8-클로로-N[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰닐]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드의 중간 고체 형태는 톨루엔과의 용매화물인 방법.

청구항 12

제 9 항에 있어서, 8-클로로-N[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰닐]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드의 중간 고체 형태는 비용매화 다형체 또는 다형체의 혼합물인 방법.

청구항 13

제 9 항에 있어서, 제 1 용매는 톨루엔과 아세트산에틸의 혼합물을 포함하며, 제 2 용매는 물, 메탄올, 아세톤 또는 n-헵탄을 포함하는 방법.

청구항 14

(a) 제 1 항의 다형체 형태 A, 및 (b) 계면활성제, 고체 희석제 및 액체 담체로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 적어도 하나의 추가 성분을 포함하는 살선충 조성물.

청구항 15

(a) 제 1 항의 다형체 형태 A, 및 (b) 적어도 하나의 다른 살선충제, 살충제 또는 살진균제를 포함하는 살선충 조성물.

청구항 16

식물 또는 이의 부분, 또는 이의 종자, 또는 식물의 생육 배지에, 제 1 항의 다형체 형태 A를 포함하는 8-클로로-*N*[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰닐]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르복스아미드의 살선충적 유효량 (nematocidally effective amount)을 적용하는 것을 포함하는, 선충으로부터 식물을 보호하는 방법.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 8-클로로-*N*[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰닐]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르복스아미드의 고체 형태, 이의 제조 방법, 이의 조성물, 및 살선충제로서의 이의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 화합물의 고체 상태는 비결정질 (즉, 원자 위치의 비장거리 질서 (no long-range order)) 또는 결정질 (즉, 규칙적인 반복 패턴으로 배열된 원자)일 수 있다. 용어 "다형체"는 고체 상태로 2개 이상의 결정 형태로 존재할 수 있는 화합물의 특정한 결정 형태 (즉, 결정 격자의 구조)를 말한다. 다형체는 결정의 형상, 밀도, 경도, 색상, 화학적 안정성, 용점, 흡습성, 현탁성, 용해도 및 용해 속도와 같은 화학적 및 물리적 (즉, 물리화학적) 성질, 및 생물학적 이용성, 생물학적 효율 및 독성과 같은 생물학적 성질이 상이할 수 있다.

[0003] 화합물의 고체 상태가 존재할 수 있는 결정 형태의 용점 또는 용해도와 같은 물리화학적 성질의 예측이 불가능하다. 게다가, 심지어는 화합물의 고체 상태가 2개 이상의 결정 형태로 존재할 수 있는지의 예측도 가능하지 않다.

[0004] 국제 특허 공개 제W0 2010/129500호는 살선충성 설폰아미드 8-클로로-*N*[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰닐]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르복스아미드 및 이의 제조 방법, 및 살선충제로서의 이러한 화합물의 유용성을 개시하고 있다. 이러한 화합물의 신규 고체 형태, 및 이의 조성물, 이의 제조 방법 및 용도를 이제 알아냈다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 8-클로로-*N*[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰닐]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르복스아미드 (화합물 1)의 고체 형태에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 적어도 2 θ 반사 위치, 30.367, 29.131, 27.995, 27.611, 26.49, 25.973, 25.604, 24.285, 23.582 및 19.789도를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 특징으로 하는, 형태 A로 나타난 화합물 1의 다형체에 관한 것이다.

[0006] 본 발명은 또한 다양한 화합물 1의 고체 형태의 직접적인 제조 방법 (즉, 다른 화합물 1의 고체 형태를 출발 물질로 하지 않음)에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 2-클로로-5-메톡시벤젠 설폰아미드 및 8-클로로-6-트라이플루오로메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르보닐 클로라이드를 제 1 용매의 존재하에 접촉시켜 반응 혼합물을 형성하여, 화합물 1의 고체 형태를 형성한 다음에, 상기 화합물 1의 고체 형태를 제 2 용매와 혼합하여 상기 고체 형태를 다형체 형태 A로 전환시키는 단계를 포함하는, 원하는 화합물 1의 다형체의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 하나의 화합물 1의 고체 형태를 다른 고체 형태로 전환하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 형태 B, C, D, 용매화물, 비결정 형태, 및 형태 A와의 이들의 혼합물의 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 하나 이상의 화합물 1의 고체 형태의 용매와의 슬러리를 형성하는 단계 및 화합물 1의 고체 형태를 다형체 형태 A로 전환시키는 동안에 슬러리를 유지하는 단계를 포함하는, 형태 A로 나타난 화합물 1의 다형체의 제조 방법에 관한 것이다.

[0007] 본 발명은 또한 화합물 1의 제조 방법에 사용되는 화합물 (즉, 2-클로로-5-메톡시벤젠 설폰아미드 및 8-클로로-

6-트라이플루오로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르보닐 클로라이드)에 관한 것이다.

[0008] 본 발명은 또한 (a) 화합물 1의 다형체 형태 A; 및 (b) 계면활성제, 고체 희석제 및 액체 담체로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 적어도 하나의 추가 성분을 포함하는 살선충 조성물에 관한 것이다.

[0009] 본 발명은 또한 (a) 화합물 1의 다형체 형태 A; 및 (b) 적어도 하나의 다른 살선충제, 살충제 및/또는 살진균제를 포함하는 살선충 조성물에 관한 것이다.

[0010] 본 발명은 또한 식물 또는 이의 부분, 또는 이의 종자, 또는 식물의 생육 배지에, 다형체 형태 A를 포함하는 화합물 1의 살선충적 유효량 (nematocidally effective amount)을 적용하는 것을 포함하는, 선충으로부터 식물을 보호하는 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0011] <도 1>

도 1은 2 θ 반사 위치 (도)에 대해 그래프로 나타내어진 절대 X선 강도 (카운트 (count))를 나타내는 화합물 1의 다형체 형태 A, B, C, D 및 TS의 Cu(K α 1) 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다.

(발명의 상세한 설명)

본 명세서에서 사용되는 용어 "구성하다", "구성하는", "포함하다", "포함하는", "가지다", "갖는", "함유하다" 또는 "함유하는" 또는 임의의 이들의 기타 변형체는 비배타적인 포함 사항을 망라하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 요소들의 목록을 포함하는 조성물, 공정, 방법, 용품, 또는 장치는 반드시 그러한 요소만으로 제한되지는 않고, 명확하게 열거되지 않거나 그러한 조성물, 공정, 방법, 용품, 또는 장치에 내재하는 다른 요소를 포함할 수도 있다. 더욱이, 명백히 반대로 기술되지 않는다면, "또는"은 포괄적인 '또는'을 말하며 배타적인 '또는'을 말하는 것은 아니다. 예를 들어, 조건 A 또는 B는 하기 중 어느 하나에 의해 충족된다: A는 참 (또는 존재함)이고 B는 거짓 (또는 존재하지 않음), A는 거짓 (또는 존재하지 않음)이고 B는 참 (또는 존재함), A 및 B가 모두가 참 (또는 존재함)임.

또한, 본 발명의 요소 또는 성분 앞의 부정 관사 ("a" 및 "an")는 요소 또는 성분의 경우 (즉, 존재)의 수에 관해서는 비제한적인 것으로 의도된다. 따라서, 부정 관사 ("a" 또는 "an")는 하나 또는 적어도 하나를 포함하는 것으로 파악되어야 하며, 당해 요소 또는 성분의 단수형은 그 수가 명백하게 단수임을 의미하는 것이 아니라면 복수형을 또한 포함한다.

단어 "살선충제"는 종종 당업계에서 다른 스펠링 "살선충제 (nematicide)"로 주어진다. 살선충제는 기생 선충을 구제하는데 (예방, 감소 또는 제거 포함) 사용되는 화합물이다.

본 명세서 및 특허청구범위에 사용되는 용어 "선충"은 선형동물문 (Phylum Nematoda)의 생물 (living organism)을 말한다. 통상 정의되는 바와 같이, "기생충"은 "숙주"로서 기재된 다른 생물 (예컨대, 식물) 내에서 생존 또는 성장하거나 이를 먹고 산다. 본 명세서 및 특허청구범위에 언급되는 "기생 선충"은 특히 조직을 해치거나 손상시키거나, 식물에서 기타 형태의 질환을 일으키는 선충이다.

"침입"은 식물에게 위험을 가져오는 선충이 다수로 존재하는 것을 말한다. 환경, 예를 들어, 농작물 또는 다른 종류의 식물에 존재할 수 있다.

본 명세서 및 특허청구범위에 언급되는 용어 "구충의 (parasiticial)" 및 "구충적으로 (parasiticially)"는 선충으로부터 식물을 보호하는 기생 선충에 대한 관찰가능한 효과를 말한다. 구충 효과는 전형적으로 표적 기생 선충의 출현 또는 활성을 감소시키는 것에 관련된다. 선충에 대한 그러한 효과는 피사, 사멸, 성장 지연, 이동성 감소, 또는 숙주 식물에게, 또는 숙주 식물 내에 남아 있는 능력의 감소, 섭식 감소 및 번식 억제를 포함한다. 기생 선충에 대한 이러한 효과는 식물의 기생충 침입의 구제 (예방, 감소 또는 제거 포함)를 제공한다. 따라서, 기생 선충의 "구제"는 선충에 대한 구충 효과를 달성하는 것을 의미한다. 기생 선충을 구제하기 위한 화합물의 적용과 관련하여, 어구 "구충적 유효량" 및 "생물학적 유효량"은 기생 선충을 구제하기에 충분한 화합물의 양을 말한다.

용어 "농경학적"은 식품과 섬유와 같은 농작물의 생산을 말하며, 대두 및 기타 콩류, 곡류 (예를 들어, 밀, 귀리, 보리, 호밀, 쌀, 옥수수/콘), 열채류 (예를 들어, 상추, 양배추, 및 기타 평지 작물 (cole crop)), 과채류 (예를 들어, 토마토, 후추, 가지, 십자화과 식물 및 조롱박), 감자, 고구마, 포도, 목화, 나무 열매류 (예를 들어, 인과류 (pome), 핵과류 (stone) 및 감귤류), 작은 과실 (베리류, 체리류) 및 기타 특수 작물 (예를 들어,

카놀라, 해바라기, 올리브)을 포함한다.

용어 "비농경학적"은 농작물 이외의 것, 예컨대 원예 작물 (예를 들어, 경작지에서 재배되지 않는 온실, 묘상 또는 관상용 식물), 뗏장 (예를 들어, 잔디 농장 (sod farm), 목초지, 골프 코스, 잔디밭, 운동장 등), 산림 농업 및 초목 관리를 말한다.

본 명세서 및 특허청구범위에 언급된 "식물"은 어린 식물 (예를 들어, 모종 (seedling)으로 발달하는 발아 종자) 및 성숙, 생식 단계 (예를 들어, 꽃 및 종자를 생성하는 식물)를 포함하는 모든 생명 단계 (life stage)의 식물계 (Kingdom Plantae), 특히 종자 식물 (종자 식물상문 (Spermatopsida))의 구성원을 포함한다. 식물 부위는 전형적으로 생육 배지 표면 아래에서 성장하는 굴지성 구성원, 예컨대 뿌리, 덩이 줄기, 구근 및 구경을 포함하며, 또한 생육 배지 위에서 성장하는 구성원, 예컨대 경엽 (줄기 및 잎 포함), 꽃, 열매 및 종자도 포함한다. 생육 배지로는 토양, 액체 배양기 (nutrent medium), 겔 배양기, 또는 토탄, 나무껍질, 톱밥, 모래, 부석, 필라이트, 질석 및 기타 유사 제품과의 혼합토를 들 수 있다. 단어 단독으로 사용되거나 단어의 조합으로 사용되는 본 명세서에 언급된 용어 "모종"은 종자 배아로부터 발육되는 어린 식물을 의미한다.

"수산화성 용매"와 관련하여, 용어 "수산화성"은 수산화성 용매를 포함하는 (예를 들어, 반응) 매질의 온도에서 모든 비율로 물에 완전히 용해하는 (그리고 용매 중에서 수용성인) 액체 용매 (용매 화합물의 혼합물 포함)를 의미한다. 메탄올, 에탄올, 아세톤 및 아세토니트릴은 수산화성 용매의 예이다.

역으로, "수불혼화성 유기 화합물", "수불혼화성 액체 성분" 또는 "수불혼화성 액체 담체"인 물질과 관련하여, 용어 "수불혼화성"은 물질이 관련 온도에서 (제형화된 조성물에 대하여 약 실온 정도) 모든 비율로 물 (및 물질 중에 용해된 물)에 용해하지 않는 것을 나타낸다. 전형적으로, 제형화된 조성물에서 액체 담체 또는 다른 액체 성분으로서 사용되는 수불혼화성 물질은 수용해도를 거의 나타내지 않으며, 물은 수불혼화성 물질 중에서 용해도를 거의 나타내지 않는다. 종종 제형에 사용되는 수불혼화성 물질은 약 20℃에서 약 1 중량% 미만, 약 0.1 중량% 미만, 또는 심지어는 약 0.01 중량% 미만의 정도로 물에 용해한다.

액체로 제형화된 조성물과 관련하여, 어구 "연속 액체상"은 액체 담체로 형성된 액체상을 말한다. 연속 액체상은 다른 제형 성분이 용해되거나 분산되거나 (고체 미립자로서) 또는 유화되는 (액적으로서) 벌크 액체 매질을 제공한다. 액체 담체가 수성 (임의로, 용해된 수용성 화합물을 포함하는 물)인 경우에는, 수성 액체 담체 중에서 유화된 액체는 수불혼화성 액체 성분에 의해 형성된다.

본 명세서에 사용되는 용어 "실온"은 약 18℃ 내지 약 26℃의 온도를 말한다.

용어 "다형체"는 고체 상태로 2개 이상의 결정 형태로 존재할 수 있는 화합물의 특정한 결정 형태 (즉, 결정 격자의 구조)를 말한다.

본 발명의 실시 형태는 하기를 포함한다:

실시 형태 1. 적어도 2θ 반사 위치

<u>2θ</u>	<u>2θ</u>
30.367	25.973
29.131	25.604
27.995	24.285
27.611	23.582
26.49	19.789

를 갖는 실온 분말 Cu(Kα1) X선 회절 패턴을 특징으로 하는, 발명의 요약에 형태 A로 나타낸 8-클로로-N-[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰닐]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 (화합물 1)의 다형체.

실시 형태 2. 적어도 2 θ 반사 위치

2θ	2θ
28.242	20.999
25.978	18.981
25.06	18.12
24.583	17.219
23.082	7.998

를 갖는 -100°C 시뮬레이션 $\text{Cu(K}\alpha 1)$ X선 회절 패턴을 특징으로 하는, 발명의 요약에 형태 B로 나타낸 8-클로로-N-[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰닐]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 (화합물 1)의 다형체.

실시 형태 3. 적어도 2 θ 반사 위치

2θ	2θ
27.323	18.398
25.581	17.821
23.958	14.558
22.459	12.182
20.68	5.943

를 갖는 -100°C 시뮬레이션 $\text{Cu(K}\alpha 1)$ X선 회절 패턴을 특징으로 하는, 발명의 요약에 형태 D로 나타낸 8-클로로-N-[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰닐]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 (화합물 1)의 다형체.

실시 형태 4. 적어도 2 θ 반사 위치

2θ	2θ
28.913	22.429
26.942	20.325
25.672	19.053
24.451	18.603
23.316	12.871

를 갖는 실온 분말 $\text{Cu(K}\alpha 1)$ X선 회절 패턴을 특징으로 하는, 발명의 요약에 형태 TS로 나타낸 8-클로로-N-[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰닐]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복스아미드 (화합물 1)의 다형체.

실시 형태 5. 형태 B, C, D, 용매화물, 비결정 형태, 및 형태 A와의 이들의 혼합물의 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 하나 이상의 화합물 1의 고체 형태의 용매와의 슬러리를 형성하는 단계 및 화합물 1의 고체 형태를 다형체 형태 A로 전환시키는 동안에 슬러리를 유지하는 단계를 포함하는, 실시 형태 1의 다형체 형태 A를 제조하기 위한 발명의 요약에 기재된 방법.

실시 형태 6. 화합물 1의 고체 형태가 다형체 형태 B를 포함하는 실시 형태 5의 방법.

실시 형태 7. 화합물 1의 고체 형태가 다형체 형태 C를 포함하는 실시 형태 5의 방법.

실시 형태 8. 화합물 1의 고체 형태가 다형체 형태 D를 포함하는 실시 형태 5의 방법.

실시 형태 9. 화합물 1의 고체 형태가 다형체 형태 TS를 포함하는 실시 형태 5의 방법.

실시 형태 10. 화합물 1의 고체 형태가 다형체 형태 A와 다형체 형태 B의 혼합물을 포함하는 실시 형태 5의 방법.

실시 형태 11. 슬러리를 30°C 내지 용매의 비점의 온도로 가열하여 교반시키는 실시 형태 5 내지 10 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 11a. 슬러리를 55°C 내지 100°C 의 온도로 가열하여 교반시키는 실시 형태 5 내지 11 중 어느 하나의

방법.

실시 형태 11b. 슬러리를 65℃ 내지 95℃의 온도로 가열하여 교반시키는 실시 형태 5 내지 11a 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 12. 슬러리를 교반시키는 실시 형태 5 내지 10 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 13. 용매가 물, C₅-C₈ 알칸, C₁-C₄ 알칸올 또는 C₃-C₄ 케톤을 포함하는 실시 형태 5 내지 12 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 14. 용매가 물, *n*-헥산, 메탄올 또는 아세톤을 포함하는 실시 형태 13의 방법.

실시 형태 15. 용매가 물, 메탄올 또는 아세톤을 포함하는 실시 형태 14의 방법.

실시 형태 16. 용매가 물 또는 메탄올을 포함하는 실시 형태 15의 방법.

실시 형태 17. 용매가 물을 포함하는 실시 형태 16의 방법.

실시 형태 18. (A) 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르보닐 클로라이드 또는 이의 염 및 2-클로로-5-메톡시벤젠 설포나미드를 제 1 용매의 존재하에 접촉시켜, 화합물 1의 중간 고체 형태를 포함하는 반응 혼합물을 형성하는 단계, (B) 화합물 1의 중간 고체 형태를 분리하는 단계, 및 (C) 화합물 1의 중간 고체 형태를 제 2 용매와 접촉시키고, 임의로 30℃ 내지 제 2 용매의 비점의 온도로 가열하여, 중간 고체 형태를 화합물 1의 다형체 형태 A로 전환시키는 단계를 포함하는, 화합물 1의 다형체 형태 A를 제조하기 위한 발명의 요약에 기재된 방법.

실시 형태 19. 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르복실산을 염소화제와 접촉시켜, 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르보닐 클로라이드를 제조하는 실시 형태 18의 방법.

실시 형태 20. 염소화제가 염화티오닐, 염화옥살릴 또는 포스겐인 실시 형태 19의 방법.

실시 형태 21. 염소화제가 염화티오닐인 실시 형태 20의 방법.

실시 형태 21a. 염소화제 대 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르복실산의 몰 비가 약 1.2:1 내지 약 1.5:1의 범위인 실시 형태 19 내지 21 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 22. 염소화 용매 중에서 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르복실산을 염소화시켜, 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르보닐 클로라이드를 제조하는 실시 형태 19 내지 21a 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 23. 염소화 용매가 톨루엔, 자일렌, 클로로벤젠, 아니솔, 메시틸렌 또는 테트라린인 실시 형태 22의 방법.

실시 형태 24. 염소화 용매가 톨루엔, 자일렌 또는 아니솔인 실시 형태 23의 방법.

실시 형태 25. 염소화 용매가 톨루엔인 실시 형태 24의 방법.

실시 형태 26. 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르복실산을 *N,N*-다이메틸포름아미드 또는 *N*-포르밀피페리딘의 존재하에 염소화제와 접촉시키는 실시 형태 19 내지 25 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 27. 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르복실산을 *N*-포르밀피페리딘의 존재하에 염소화제와 접촉시키는 실시 형태 26의 방법.

실시 형태 27a. 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르복실산을 *N,N*-다이메틸포름아미드의 존재하에 염소화제와 접촉시키는 실시 형태 26의 방법.

실시 형태 28. 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르복실산을 0 내지 85℃의 온도 범위에서 염소화제와 접촉시키는 실시 형태 19 내지 27a 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 29. 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르복실산을 75 내지 85℃의 온도 범위에서 염화티오닐과 접촉시키는 실시 형태 28의 방법.

실시 형태 30. 2-클로로-5-메톡시벤젠 설포나미드와 접촉시키기 전에, 과잉량의 염소화제를 8-클로로-6-트라이

플루오로메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르보닐 클로라이드로부터 제거하는 실시 형태 19 내지 29 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 31. 단계 (A)의 8-클로로-6-트라이플루오로메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르보닐 클로라이드가 HCl 염의 형태인 실시 형태 18 내지 30 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 32. 단계 (A)의 8-클로로-6-트라이플루오로메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르보닐 클로라이드가 염 소화 용매 중의 슬러리 형태인 실시 형태 22 내지 31 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 33. 단계 (A)의 8-클로로-6-트라이플루오로메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르복실산과 2-클로로-5-메톡시벤젠 설펜아미드의 물 비가 1:1.1 내지 1:1의 범위인 실시 형태 18 내지 32 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 34. 단계 (A)에서 8-클로로-6-트라이플루오로메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르보닐 클로라이드 및 2-클로로-5-메톡시벤젠 설펜아미드를 염기의 존재하에 접촉시키는 실시 형태 18 내지 33 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 35. 염기가 삼차 아민인 실시 형태 34의 방법.

실시 형태 36. 염기가 트라이부틸아민, 트라이에틸아민 또는 다이아이스프로필에틸아민인 실시 형태 35의 방법.

실시 형태 37. 염기가 트라이부틸아민인 실시 형태 36의 방법.

실시 형태 38. 단계 (A)의 염기 대 2-클로로-5-메톡시벤젠 설펜아미드의 물 비가 2.8:1 내지 3.5:1의 범위인 실시 형태 34 내지 37 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 39. 제 1 용매가 염소화 용매와, 아세트산에틸, 테트라하이드로푸란, 다이클로로메탄 및 다이클로로에탄 중에서 선택되는 적어도 하나의 용매의 혼합물을 포함하는 실시 형태 22 내지 38 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 40. 제 1 용매가 염소화 용매와 아세트산에틸의 혼합물을 포함하는 실시 형태 39의 방법.

실시 형태 40a. 제 1 용매가 톨루엔과 아세트산에틸의 혼합물을 포함하는 실시 형태 40의 방법.

실시 형태 41. 단계 (A)에서 8-클로로-6-트라이플루오로메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르보닐 클로라이드와 2-클로로-5-메톡시벤젠 설펜아미드를 0 내지 25℃의 온도 범위에서 접촉시키는 실시 형태 18 내지 40a 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 42. 단계 (A)에서 8-클로로-6-트라이플루오로메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르보닐 클로라이드와 2-클로로-5-메톡시벤젠 설펜아미드를 15 내지 25℃의 온도 범위에서 접촉시키는 실시 형태 41의 방법.

실시 형태 43. 단계 (A)의 반응이 완료되면, 염기 1당량 당 1당량 이하의 산성 수용액을 첨가하여, 반응 혼합물을 중화시키는 실시 형태 39 내지 42 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 44. 산성 수용액이 염산인 실시 형태 43의 방법.

실시 형태 45. 산성 수용액의 첨가 후에, 반응 혼합물을 1 내지 2시간의 범위 동안에 50 내지 60℃의 범위로 가열시켜, 화합물 1의 중간 고체 형태를 형성하는 실시 형태 43 또는 44의 방법.

실시 형태 46. 반응 혼합물을 산성 수용액의 존재하에 가열시킨 후에, 반응 혼합물을 5 내지 15℃의 범위의 온도로 냉각시키는 실시 형태 43 내지 45 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 47. 단계 (B)에서 반응 혼합물을 여과하여, 화합물 1의 중간 고체 형태를 분리하는 실시 형태 18 내지 46 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 48. 화합물 1의 중간 고체 형태가 용매화물인 실시 형태 47의 방법.

실시 형태 48a. 화합물 1의 중간 고체 형태가 톨루엔 용매화물인 실시 형태 48의 방법.

실시 형태 48b. 화합물 1의 중간 고체 형태가 비용매화 다형체 또는 다형체의 혼합물인 실시 형태 47의 방법.

실시 형태 49. 단계 (B)에서 분리되는 화합물 1의 중간 고체 형태를 단계 (C)에서 제 2 용매와 접촉시켜, 화합물 1의 중간 고체 형태를 다형체 형태 A로 전환시키는 실시 형태 18 내지 48b 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 50. 단계 (C)의 온도가 30℃ 내지 제 2 용매의 비점인 실시 형태 18 내지 49 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 51. 단계 (C)의 온도가 적어도 30℃인 실시 형태 50의 방법.

실시 형태 51a. 단계 (C)의 온도가 적어도 55℃인 실시 형태 50의 방법.

실시 형태 52. 단계 (C)의 온도가 제 2 용매의 비점 이하인 실시 형태 50의 방법.

실시 형태 53. 제 2 용매가 물, 메탄올, 아세톤 또는 *n*-헵탄을 포함하는 실시 형태 18 내지 52 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 54. 제 2 용매가 물 또는 메탄올을 포함하는 실시 형태 53의 방법.

실시 형태 55. 제 2 용매가 물을 포함하는 실시 형태 54의 방법.

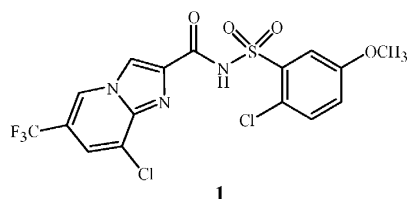
실시 형태 56. 제 2 용매가 물이며, 단계 (C)의 온도가 90 내지 100℃의 범위인 실시 형태 18 내지 55 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 57. 제 2 용매가 메탄올이며, 단계 (C)의 온도가 55 내지 65℃의 범위인 실시 형태 18 내지 54 중 어느 하나의 방법.

실시 형태 58. 단계 (C)에서의 전환이 완료되면, 제 2 용매를 냉각시키고, 다형체 형태 A를 여과에 의해 제 2 용매와 분리하는 실시 형태 18 내지 57 중 어느 하나의 방법.

상기 실시 형태 1 내지 58 및 본 명세서에 기재된 임의의 다른 실시 형태를 비롯한 본 발명의 실시 형태는 임의의 방식으로 조합될 수 있다.

화합물 1은 8-클로로-*N*[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰일]-6-(트라이플루오로메틸)-이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-카르복스아미드이며, 하기 분자 구조를 갖는다:



화합물 1의 고체 상태는 이제 2개 이상의 고체 형태로 제조가능한 것을 알아냈다. 이러한 고체 형태는 분자 (예를 들어, 폼 (foam) 및 글래스)의 위치에서 비장거리 질서로 되어 있는 비결정질 고체 형태를 포함한다. 이러한 고체 형태는 또한 구성 분자가 모두 3차원 공간 차원으로 뻗어 있는 규칙적인 반복 패턴으로 배열된 결정 형태를 포함한다. 용어 "다형체"는 고체 상태로 2개 이상의 결정 구조 (예를 들어, 격자형)로 존재할 수 있는 화합물의 특정한 결정 형태를 말한다. 용어 "충전 다형체"는 결정 충전이 상이한 화합물의 특정한 결정 형태를 말한다. 본 발명의 화합물 1의 결정 형태는 단일 다형체 (즉, 단결정 형태)를 포함하는 실시 형태 및 다형체의 혼합물 (즉, 상이한 결정 형태)을 포함하는 실시 형태와 관련되어 있다. 다형체는 결정의 형상, 밀도, 경도, 색상, 화학적 안정성, 용점, 흡습성, 현탁성, 용해도, 용해 속도 및 생물학적 이용성과 같은 화학적, 물리적 및 생물학적 특성이 상이할 수 있다. 당업자는 화합물 1의 다형체가 화합물 1의 다른 다형체 또는 다형체들의 혼합물에 비하여 유의한 효과 (예를 들어, 유용한 제형의 제조에 있어서의 적합성, 안정성, 생물학적 성능 개선)를 나타낼 수 있음을 이해할 것이다. 화학적 안정성, 여과성, 용해도, 흡습성, 용점, 고체 밀도 및 유동성에 관한 차이는 제조 방법 및 제형화의 개발, 및 선충 구제의 효능에 큰 영향을 미칠 수 있다. 특정한 화합물 1의 다형체의 제조 및 분리가 이제 달성되었다.

다형체 형태 TS로 나타내어지는 하나의 화합물 1의 결정질 다형체 형태는 1:1 (몰 비) 톨루엔 용매화물이다. 다형체 형태 TS는 X선 분말 회절, 단결정 X선 구조 분석 및 시차 주사 열량 측정법으로 특성화할 수 있다.

화합물 1의 다형체 형태 TS의 분말 X선 회절 패턴은 도 1에 나타낸다. 대응하는 2θ 값은 특성 평가예 (Characterization Example) 5의 표 8에 나타낸다. 화합물 1의 다형체 형태 TS는 적어도 2θ 반사 위치 (도)

2θ	2θ
28.913	22.429
26.942	20.325
25.672	19.053
24.451	18.603
23.316	12.871

를 갖는 실은 분말 Cu(K α 1) X선 회절 패턴으로 확인될 수 있다.

단결정 X선 회절은 또한 다형체 형태 TS를 특성화하는데 사용될 수 있다. 다형체 형태 TS의 단결정 X선 회절에 대한 설명은 특성 평가에 10에 주어진다. 다형체 형태 TS의 결정은 삼사정계 단위 격자를 가지며, 전형적으로 침상 형태를 나타낸다.

화합물 1의 다형체 형태 TS는 또한 시차 주사 열량 측정법으로 특성화할 수 있다. DSC에 의하면, 다형체 형태 TS의 용점이 약 217°C인 것으로 나타난다. DSC 실험의 세부 사항은 특성 평가에 11에 주어진다.

다형체 형태 TS는 제조에 1에 기재된 바와 같이, 톨루엔 용매의 존재하에 이의 출발 물질로부터 화합물 1의 제조 시에 직접 제조될 수 있다. 다형체 형태 TS는 또한 톨루엔 중의 화합물 1의 포화 용액의 저속 증발에 의해 제조될 수 있다. 다형체 형태 TS는 제조에 2 내지 4에 기재된 바와 같이, 다른 다형체 형태 또는 형태의 혼합물로 전환될 수 있다.

화합물 1의 제 2 결정질 다형체 형태는 다형체 형태 A로 나타내어진다. 이러한 고체 형태는 비용매화된다. 다형체 형태 A는 X선 분말 회절, 단결정 X선 구조 분석 및 시차 주사 열량 측정법 (DSC)으로 특성화할 수 있다.

화합물 1의 다형체 형태 A의 분말 X선 회절 패턴은 도 1에 나타낸다. 대응하는 2θ 값은 특성 평가에 1의 표 4에 나타낸다. 화합물 1의 다형체 형태 A는 적어도 2θ 반사 위치 (도)

2θ	2θ
30.367	25.973
29.131	25.604
27.995	24.285
27.611	23.582
26.49	19.789

를 갖는 실은 분말 Cu(K α 1) X선 회절 패턴으로 확인될 수 있다.

단결정 X선 회절은 또한 다형체 형태 A를 특성화하는데 사용될 수 있다. 다형체 형태 A의 단결정 X선 회절에 대한 설명은 특성 평가에 6에 주어진다. 다형체 형태 A의 결정은 삼사정계 단위 격자를 가지며, 전형적으로 불규칙성 블록 형태를 나타낸다.

화합물 1의 다형체 형태 A는 또한 시차 주사 열량 측정법으로 특성화할 수 있다. DSC에 의하면, 다형체 형태 A의 용점이 약 219°C인 것으로 나타난다. DSC 실험의 세부 사항은 특성 평가에 11에 주어진다. 다형체 형태 A는 이의 순수한 고체 형태로 물리적으로 화학적으로 안정하다 (특성 평가에 13에 나타냄).

순수한 다형체 형태 A는 제조에 3 및 4에 기재된 바와 같이, 물 또는 메탄올과 같은 용매 중에서의 가열에 의해 톨루엔 용매화물 (형태 TS)을 탈용매화함으로써 제조될 수 있다. 화합물 1의 다형체 형태 A는 또한 제조에 5에 기재된 바와 같이, 용매의 비점 또는 비점 가까이에서 다형체 형태 A와 다형체 형태 B의 혼합물을 가열한 다음에, 다시 실온 이하로 냉각시켜 제조될 수 있다. 메탄올, 물, 아세톤 또는 *n*-헵탄은 이러한 방법에 특히 유용한 용매이다.

또 하나의 화합물 1의 결정질 다형체 형태는 다형체 형태 B로 나타내어진다. 이러한 고체 형태는 비용매화된다. 다형체 형태 B는 X선 분말 회절, 단결정 X선 구조 분석 및 시차 주사 열량 측정법으로 특성화할 수 있다.

단결정 X선 회절은 또한 다형체 형태 B를 특성화하는데 사용될 수 있다. 다형체 형태 B의 단결정 X선 회절에 대한 설명은 특성 평가에 7에 주어진다. 다형체 형태 B의 결정은 삼사정계 단위 격자를 가지며, 전형적으로 프리즘 형태를 나타낸다.

시뮬레이션 분말 패턴을 화합물 1의 다형체 형태 B에 대한 단결정 구조로부터 측정된 원자 좌표 및 셀 파라미터로부터 계산하였으며, 도 1에 나타낸다. 다형체 형태 B의 분말 X선 회절 패턴의 대응하는 2θ 값은 특성 평가에 2의 표 5에 나타낸다. 화합물 1의 다형체 형태 B는 적어도 2θ 반사 위치 (도)

2θ	2θ
28.242	20.999
25.978	18.981
25.06	18.12
24.583	17.219
23.082	7.998

를 갖는 -100°C 시뮬레이션 분말 $\text{Cu}(\text{K}\alpha 1)$ X선 회절 패턴으로 확인될 수 있다.

화합물 1의 다형체 형태 B는 또한 시차 주사 열량 측정법으로 특성화할 수 있다. DSC에 의하면, 다형체 형태 B의 용점이 약 218°C 인 것으로 나타난다. DSC 실험의 세부 사항은 특성 평가에 11에 주어진다.

다형체 형태 B는 제조에 2에 기재된 바와 같이, 톨루엔 용매화물 (형태 TS)의 탈용매화에 의해 다형체 형태 A와의 혼합물로서 얻어질 수 있다. 다형체 형태 B는 제조에 5에 기재된 바와 같이, 다이클로로메탄 중에서의 다형체 형태 A와 다형체 형태 B의 혼합물을 가열하여 제조될 수 있다. 화합물 1의 다형체 형태 B는 또한 160°C 에서의 온도 구배 승화에 의해 제조될 수 있다.

또 하나의 화합물 1의 결정질 다형체 형태는 다형체 형태 C로 나타내어진다. 이러한 고체 형태는 비용매화된다. 다형체 형태 C는 X선 분말 회절 및 단결정 X선 구조 분석으로 특성화할 수 있다.

단결정 X선 회절은 다형체 형태 C를 특성화하는데 사용될 수 있다. -100°C 에서의 다형체 형태 C의 단결정 X선 회절은 특성 평가에 8에, 23°C 에서의 것은 특성 평가에 14에 주어진다. 다형체 형태 C의 결정은 삼사정계 단위 격자를 가지며, 전형적으로 삼각판 형태를 나타낸다.

시뮬레이션 분말 패턴을 -100°C 에서의 화합물 1의 다형체 형태 C에 대한 단결정 구조로부터 측정된 원자 좌표 및 셀 파라미터로부터 계산하였으며, 도 1에 나타낸다. 다형체 형태 C의 -100°C 시뮬레이션 분말 $\text{Cu}(\text{K}\alpha 1)$ X선 회절 패턴의 대응하는 2θ 값은 특성 평가에 3의 표 6에 나타낸다. 다형체 형태 C의 실온 시뮬레이션 분말 $\text{Cu}(\text{K}\alpha 1)$ X선 회절 패턴의 대응하는 2θ 값은 특성 평가에 15의 표 22에 나타낸다.

화합물 1의 다형체 형태 C는 160°C 에서의 온도 구배 승화에 의해 제조될 수 있다.

또 하나의 화합물 1의 결정질 다형체 형태는 다형체 형태 D로 나타내어진다. 이러한 고체 형태는 비용매화된다. 다형체 형태 D는 X선 분말 회절, 단결정 X선 구조 분석 및 시차 주사 열량 측정법으로 특성화할 수 있다.

단결정 X선 회절은 또한 다형체 형태 D를 특성화하는데 사용될 수 있다. 다형체 형태 D의 단결정 X선 회절에 대한 설명은 특성 평가에 9에 주어진다. 다형체 형태 D의 결정은 삼사정계 단위 격자를 가지며, 전형적으로 불규칙성 블록 형태를 나타낸다.

시뮬레이션 분말 패턴을 화합물 1의 다형체 형태 D에 대한 단결정 구조로부터 측정된 원자 좌표 및 셀 파라미터로부터 계산하였으며, 도 1에 나타낸다. 다형체 형태 D의 분말 X선 회절 패턴의 대응하는 2θ 값은 특성 평가에 4의 표 7에 나타낸다. 화합물 1의 다형체 형태 D는 적어도 2θ 반사 위치 (도)

2θ	2θ
27.323	18.398
25.581	17.821
23.958	14.558
22.459	12.182
20.68	5.943

를 갖는 -100°C 시뮬레이션 분말 $\text{Cu}(\text{K}\alpha 1)$ X선 회절 패턴으로 확인될 수 있다.

화합물 1의 다형체 형태 D는 또한 시차 주사 열량 측정법으로 특성화할 수 있다. DSC에 의하면, 다형체 형태 D의 용점이 약 218°C 인 것으로 나타난다. DSC 실험의 세부 사항은 특성 평가에 11에 주어진다.

순수한 다형체 형태 D는 제조에 5 및 6에 기재된 바와 같이, 아세트니트릴 또는 아세트산 중에서 다형체 형태 A와 다형체 형태 B의 혼합물을 가열하여 제조될 수 있다.

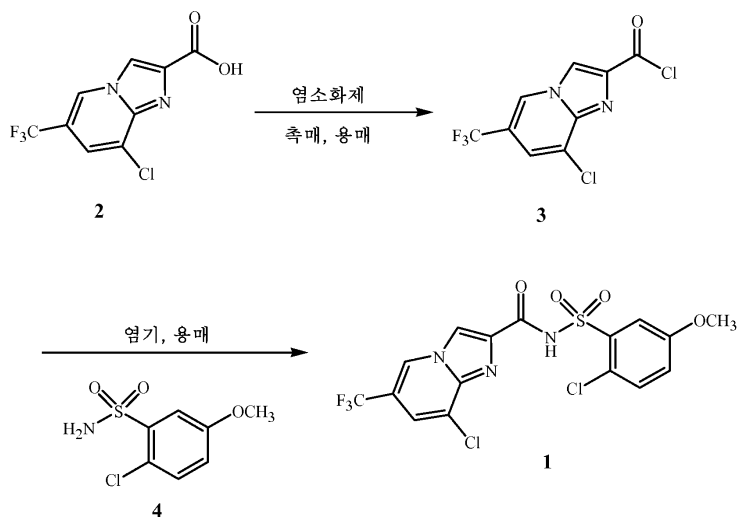
화합물 1은 또한 비결정질 고체로서 존재할 수 있다. 화합물 1의 비결정 형태에 대한 분말 X선 회절 패턴(pXRD)은 뚜렷한 반사 신호가 없이 2 θ 각도에 걸쳐서 광범위한 반사 패턴을 나타내므로, 화합물 1의 결정 형태의 pXRD 패턴과 용이하게 구별된다. 비결정질 고체 형태는 당업계에 공지된 표준 방법, 예컨대 화합물 1을 함유하는 용액의 증발 건조, 용융된 화합물 1의 급속 냉각, 화합물 1의 용액의 분무 건조 또는 화합물 1을 함유하는 동결 용액의 동결 건조에 의해 제조될 수 있다.

화합물 1은 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 하나의 방법은 다수의 아미드 결합 형성 커플링 시약을 사용하여, 출발 산 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산과 2-클로로-5-메톡시벤젠설폰아미드를 커플링하는 것을 포함한다. 특히 유용한 방법은 1-(3-다이메틸-아미노프로필)-3-에틸-카르보다이이미드 하이드로클로라이드를 이용하는 것으로, 국제 특허 공개 제WO 2010/129500호의 합성에 1에 기재되어 있다. 또 하나의 방법은 설폰아미드와 용이한 아미드 결합 형성을 촉진시키는 방법으로서 출발 카르복실산의 혼합 무수물을 이용하는 것이다. 출발 카르복실산의 혼합 무수물을 제조하는데 사용되는 가장 유용한 몇몇 시약으로는 클로로포름산에틸 및 클로로포름산아이스부틸이 있다. 화합물 1을 제조하는 또 하나의 방법은 출발 산의 에스테르의 생성 및 이것과 설폰아미드의 나트륨 염의 반응을 포함한다. 유용한 출발 산의 에스테르는 메틸- 또는 에틸-에스테르이다. 설폰아미드의 나트륨 염은 수소나트륨과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 화합물 1은 또한 제조에 1에 기재된 바와 같이, 출발 카르복실산의 산염화물로부터 설폰아미드와의 커플링에 의해 제조될 수 있다.

화합물 1의 다형체 형태 A의 제법은 화합물 1을 이의 출발 물질 (제조에 1)로부터 초기에 화합물 1의 중간 고체 형태를 수득하여 제조하는 방법에 의해 달성될 수 있다. 초기에 분리된 중간 고체 형태는 화합물 1의 다형체 형태의 혼합물, 형태 A 이외의 다형체 형태 또는 용매화물일 수 있다. 화합물 1의 중간 고체 형태는 다양한 방법 (제조에 2 내지 5 및 특성 평가에 19)에 의해 순수한 다형체 형태 A로 전환될 수 있다.

화합물 1의 다형체 형태 A를 제조하기 위한 특히 유용한 방법은 화합물 1의 중간 고체 형태가 톨루엔 용매화물 (다형체 형태 TS)인 방법이다. 다형체 형태 TS는 반응 도식 1에 나타난 바와 같이, 전구체 출발 물질로부터 직접 제조된다. 상기 방법은 화학식 2의 화합물 (8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산)을 염소화 용매 (톨루엔)의 존재하에 염소화제로 처리하여, 화합물 3의 산염화물을 제조하는 것을 포함한다. 그 다음에, 산염화물 화합물 3을 염기의 존재하에 화학식 4의 화합물 (2-클로로-5-메톡시벤젠설폰아미드)로 처리하여, 화합물 1의 염을 형성한다. 반응이 완료되면, 혼합물을 산성 수용액으로 처리하여, 과잉량의 염기를 중화하여, 반드시 중성 아실 설폰아미드 생성물을 형성한다. 수성 슬러리를 가온시키고, 교반하여, 염을 용해하여, 생성물을 용액으로부터 결정화하는 것을 촉진시킨다. 상기 생성물을 화합물 1의 톨루엔 용매화물 (형태 TS)로서 결정화하여, 고체-액체 분리 (예를 들어, 여과)에 의해 분리하고, 건조시켜, 순수한 용매화물을 생성하거나, 추가로 처리하여 다형체 형태 A를 생성한다.

반응 도식 1



반응 도식 1의 제 1 부분에 해당하는 반응은 전형적으로 화합물 2에 대하여 1 내지 2몰 당량의 염소화제를 사용하여 행해진다. 보다 전형적으로는, 염소화제 대 화합물 2의 화합물의 몰 비는 약 1.2:1 내지 약 1.5:1의 범위이다. 화합물 2가 약간의 잔류수를 포함하는 경우에는 보다 큰 염소화제 대 화합물 2의 비율이 요구된다. 이러한 변환에 유용한 염소화제로는 염화티오닐, 염화옥살릴 또는 포스겐을 들 수 있다. 염화티오닐이 특히 유용하다. 산염화물의 생성은 통상 화합물 2에 대하여 1 내지 10 중량%의 범위의 포름아미드의 첨가에 의해 촉진된다. 산염화물 생성을 위한 유용한 촉매로는 *N,N*-다이메틸포름아미드 및 *N*-포르밀피페리딘을 들 수 있다. 반응 도식 1에서의 염소화에 유용한 용매 (염소화 용매)는 염소화 시약에 불활성인 용매이다. 특히 유용한 용매는 톨루엔, 자일렌, 클로로벤젠, 아니솔, 메시틸렌 및 테트라린이다. 톨루엔은 특히 유용한 용매이다. 산염화물 (화합물 3)의 생성은 통상 0 내지 85°C의 범위 또는 염소화 시약의 비점 가까이의 염소화 시약에 적합한 온도 범위에서 통상 행해진다. 저온은 염화옥살릴 또는 포스겐에 적합하다. 75 내지 85°C의 범위의 온도는 염화티오닐에 유용하다. 반응 진행은 화합물 2의 메틸 에스테르의 생성에 의해 모니터링될 수 있다. 분취량의 반응 혼합물을 메탄올로 처리하고, HPLC로 분석하여, 미반응 화합물 2, 및 화합물 3과 메탄올의 반응으로부터의 에스테르의 비율을 측정한다. 반응 시간은 전형적으로 2 내지 3시간의 범위이다. 최종적으로, 염소화제로부터 산염화물을 분리하기 위해, 반응 혼합물을 반응 혼합물의 비점으로 가열시켜, 과잉량의 염소화제 (염화티오닐)를 제거하여, 용매량을 감소시킨다. 반응 매스 (reaction mass)를 약 2분의 1의 체적으로 농축시켜, 얻어진 슬러리 (염소화 용매 중의 화합물 3)를 실온으로 냉각시킨다. 염화티오닐이 염소화제이고, 톨루엔이 염소화 용매이면, 얻어진 슬러리는 톨루엔 중의 화합물 3의 하이드로클로라이드 염이다.

반응 도식 1의 제 2 부분은 화학식 3의 화합물과 화학식 4의 설폰아미드의 반응에 의해 아실 설폰아미드 화합물 1을 생성하는 것을 포함한다. 반응물의 몰 비는 통상 1 내지 1.1당량의 화합물 4 대 1당량의 화합물 2의 범위이며, 1.05당량의 화합물 4 대 1당량의 화합물 2의 비율이 특히 유용하다. 커플링 반응은 염기의 존재하에 행해져서, 방출된 염화수소의 당량을 중화시킨다. 사용되는 염기의 양은 통상 설폰아미드에 대하여 2.5 내지 4당량의 범위이며, 2.8 내지 3.5의 범위가 특히 유용하다. 염기는 산염화물 염 출발 물질로부터의 HCl의 당량 (화합물 3의 질소 함유 복소환은 강산성 조건에서 하이드로클로라이드 염을 생성함), 및 산염화물과 설폰아미드의 반응에서 발생되는 HCl의 당량을 중화시키는데 사용된다. 염기는 또한 생성물의 산성 아실설폰아미드 작용기로부터 양성자를 제거하여, 생성물의 염을 생성한다. 다양한 삼차 아민은 이러한 커플링 반응을 위한 염기로서 사용될 수 있다. 예로는 트라이부틸아민, 트라이에틸아민, 및 다이아이소프로필에틸아민이 있다. 반응 도식 1의 제 2 부분에 유용한 용매는 설폰아미드 및 화합물 1에 약간의 용해도를 제공하는 극성 비프로톤성 용매이다. 유용한 용매로는 아세트산에틸, 테트라하이드로푸란, 다이클로로메탄 및 다이클로로에탄을 들 수 있다. 아세트산에틸이 특히 유용하다. 부분 A의 산염화물의 슬러리는 통상 약 1배 체적의 톨루엔 슬러리 대 1 내지 2배 체적의 아세트산에틸의 비율의 아세트산에틸로 희석된다. 화합물 1의 다형체 형태 A를 제조하는 프로세스 (단계 (A))의 "제 1 용매"는 염소화 용매와, 커플링 반응에서 용해도를 위해 첨가되는 용매 (예를 들어, 아세트산에틸)의 혼합물이다. 반응 혼합물 (용매 혼합물 중의 화합물 3)을 0 내지 15°C의 범위의 온도로 냉각시켜, 화합물 4로 처리한다. 그 다음에, 삼차 아민 염기를 적가하여, 반응 혼합물을 실온으로 가온시킨다. 반응물을 2 내지 18시간의 범위로 한동안 교반한다. 분취량의 반응 혼합물을 메탄올로 처리하고, 화합물 2, 화합물 4 및 화합물 1의 메틸 에스테르의 상대 비율을 관찰하여, 반응을 다시 모니터링한다.

반응 완료 시에, 반응 혼합물을 통상 물로 희석하여, 염을 용해시키고 생성물의 용해도를 감소시켜, 고순도의 생성물의 결정화를 촉진시킨다. 그 다음에, 산성 수용액을 반응 혼합물에 첨가하여, 과잉량의 삼차 아민의 염을 생성하는데, 이는 이미 하이드로클로라이드 염 형태가 아니었다. 이러한 산성화는 생성물의 산성 아실설폰아미드 작용기와 함께 생성하는 삼차 아민 염으로부터 생성물 화합물 1을 이의 중성 형태로 방출하기 위해 필요하다. 전형적으로, 반응에 사용되는 산염화물의 당량수를 초과하는 삼차 아민 염기의 당량 당 적어도 약 1몰 당량의 산이 첨가된다. 비용 및 폐기물 처리를 최소화하기 위해, 전형적으로 약 0.5 당량 이하의 과잉량의 산이 첨가되지만, 산성 환경을 보장하기 위해, 반응에 사용되는 삼차 아민 염기의 당량 당 1당량을 초과하여 산을 첨가할 수 있다. 다른 수용성 산이 염산 대신에 사용될 수 있다. 다른 적절한 수용성 산의 일례로는 황산이 있다. 다양성 산의 경우, 산의 몰 당량은 이용가능한 양성자의 수에 따라 조절될 수도 있다. 산의 첨가를 완료하면, 반응 혼합물을 통상 50 내지 60°C의 범위로 가열하고, 1 내지 2시간의 범위로 교반한다. 이러한 절차는 보다 큰 크기의 결정 형성을 촉진시켜, 여과를 용이하게 한다. 그 다음에, 반응 슬러리를 5 내지 15°C의 범위의 온도로 냉각시켜 여과한다. 습윤 고체를 수회 수세하여, 미량의 염 및 과잉량의 산을 제거시킨다. 그 다음에 습윤 고체를 또한 톨루엔으로 수회 세정하여, 고체 생성물로부터 잔류수 및 잔류 아세트산에틸을 배출시킨다. 이러한 조 습윤 고체는 화합물 1과 톨루엔의 1:1 (몰 비) 용매화물 (다형체 형태 TS)이다.

생성물의 톨루엔 용매화물 (형태 TS)은 프로세스의 제 1 부분에 사용되는 톨루엔 용매로 형성되며, 화합물 1을 제조하기 위해 프로세스의 제 2 부분으로 옮겨졌다. 염소화를 톨루엔 이외의 용매로 행하는 경우에는, 얻어진 화합물 1의 중간 고체 형태는 톨루엔 용매화물로서 분리되지 않을 것이다. 조 생성물 화합물 1은 강한 용매화물을 생성하는 경우에, 커플링 프로세스에 사용되는 "제 1 용매" 혼합물의 부분인 용매의 용매화물로서 분리될 수 있다. 대안적으로, 화합물 1의 제조 시에 사용되는 용매가 용매화물 (예를 들어, σ -자일렌)을 형성하는 경향을 나타내지 않으면, 화합물 1 생성물의 중간 고체 형태는 비용매화 다형체 또는 다형체의 혼합물로서 분리될 수 있다.

용매화물, 비용매화 다형체 또는 다형체의 혼합물 형태의 화합물 1은 초기에 여과에 의해 반응 혼합물로부터 "분리되어", 습윤 고체 또는 습윤 케이크를 얻는다. 그 다음에, 분리된 화합물 1의 고체 형태는 추가로, 고체의 외부 표면에 부착되는 용매를 건조시키거나 아무런 흔적도 없이 제거하여 "분리될" 수 있다. 그 다음에, 분리된 습윤 고체 또는 분리된 건조 고체는 추가로 다른 다형체 형태로 전환될 수 있다. 분리된 고체는 또한 다양한 분석 방법에 의해 특성화할 수 있다.

조 습윤 고체 다형체 형태 TS는 제조예 3에 기재된 바와 같이, 추가의 전환을 위해 그대로 사용될 수 있다. 다형체 형태 TS는 수중에서 슬러리를 형성하고, 예를 들어, 딘스탁 트랩 (Dean-Stark trap)을 사용하여 공비 증류에 의해 톨루엔을 제거하여 증류액으로 형성하는 장치에서 약 95 내지 96°C로 증류하여, 탈용매화되어, 다형체 형태 A로 전환될 수 있다. 혼합물을 3 내지 5시간 동안 가열하고, 딘스탁 트랩에 수집된 물을 반응물로 반송시켜, 톨루엔이 슬러리로부터 제거되는 동안에 일정한 반응물 체적을 유지시킨다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 여과하여, 진공 하에 (8 내지 15 kPa 절대 압력) 55°C에서 1시간 동안 건조시킨다. 얻어진 생성물은 pXRD로 측정된 바, 순수한 다형체 형태 A이다. 다형체 형태 TS에서 형태 A로의 동일한 전환을 유도하는 이러한 절차의 변화는 제조예 4에 기재되어 있다. 물 및 메탄올, 및 물과 메탄올의 혼합물은 예를 들어, 딘스탁 장치를 이용한 증류에 의한 탈용매화 절차용 용매로서 작용할 수 있다. 탈용매화/다형체 전환 반응은 약 30°C 내지 용매의 비점의 온도에서 수행될 수 있다. 탈용매화/다형체 전환 반응은 제조예 4의 표 2에 나타난 바와 같이, 약 55°C 내지 용매의 비점의 온도에서 특히 효율적이다 (용매의 비점은 사용되는 용매 또는 용매 혼합물에 따라 다르다). 일관된 결과는 순수한 다형체 형태 A가 조사된 반응 조건의 범위에서 가장 안정한 다형체 형태인 것으로 나타난다.

다형체 형태 TS의 조 습윤 고체는 또한 제조예 2에 기재된 바와 같이, 약 90°C의 진공 오븐 (8 내지 15 kPa 절대 압력)에서 약 4일간 건조시켜 탈용매화되어, 다형체 형태 A와 다형체 형태 B의 혼합물이 얻어질 수 있다. 그 다음에, 다형체 형태 TS의 탈용매화로부터 얻어진 다형체 형태 A와 다형체 형태 B의 혼합물은 또한 제조예 5에 기재된 바와 같이, 다른 다형체 형태로 전환될 수 있다. 처음에 형태 TS의 탈용매화로부터 유도된 다형체 형태 A 및 다형체 형태 B의 샘플을 용매에 현탁시키고, 한동안 가열 교반한 다음에, 냉각시켜, 여과하고, 진공 오븐에서 건조시켜 분리한다. 다양한 용매가 이러한 전환 절차에 사용될 수 있으며, 얻어지는 특정 다형체 형태는 사용되는 용매에 따라 다르다. 그 결과는 제조예 5의 표 3에 요약되어 있다. 다양한 용매에 의해 순수한 다형체 형태 A가 얻어진다. 물 또는 n-헵탄 중에서 3시간 동안 95 내지 100°C로 교반 하에 가열하여, 다형체 형태 A를 얻는다. 또한 메탄올 중에서 3시간 동안 60°C로 교반 하에 가열하여, 다형체 형태 A를 얻는다. 출발 다형체 혼합물을 가온과 동시에 일부 용매에 용해시키고, 그리하여 용매의 용액을 주위 온도 이하로 냉각시켜, 결정화를 촉진시켰다. 이러한 용매 중에서의 결정 형태 전환에 의해, 다양한 다형체 형태를 얻었다. 아세트론 (또한 물, 메탄올 및 n-헵탄)으로 다형체 형태 A를 얻고, 다이클로로메탄으로 다형체 형태 B를 얻으며, 아세트 니트릴 및 아세트산으로 다형체 형태 D를 얻었다.

화합물 1의 순수한 다형체 및 다형체의 혼합물의 상대적 안정성을 특성 평가에 12에서 95°C로 가열된 물 또는 55°C로 가열된 메탄올 중에서 조사하였다. 모든 경우에 출발 다형체 또는 다형체의 혼합물은 형태 A로 전환되었다. 이러한 실험은 형태 A가 조사한 조건 하에서 가장 열역학적으로 안정한 다형체 형태임을 나타낸다. 특성 평가에 12의 데이터는 다형체 형태 B 및 다형체 형태 D가 중간체로서 작용하여, 다형체 형태 A를 제조할 수 있음을 보여준다. 다형체 형태 TS는 또한 제조예 3 및 4에서 다형체 형태 A를 제조하기 위한 중간체인 것으로 입증된다.

중자 결정은 상술한 다형체 전환에서는 사용되지 않았으나, 중자 결정은 전환을 촉진시키고/시키거나 하나의 다형체에서 다른 다형체로의 전환 속도를 증가시키는데 사용될 수 있다. 다형체 전환 반응물은 명시되지 않더라도, 종종 다양한 방법에 의해 교반된다. 교반 방식은 반응 용기를 진탕시키거나 자석 교반기 또는 기계식 교반기에 의해 교반하는 것일 수 있다. 다형체 전환 반응물은 또한 용매의 비등 작용에 의해 교반될 수 있다.

추가로 상술함이 없이, 이전의 설명을 이용하는 당업자라면 본 발명을 이용할 수 있을 것으로 여겨진다. 그러므로, 하기 실시예는 단순히 예시적인 것으로 그리고 어떠한 임의의 방식으로든 본 개시 내용을 한정하지 않는 것으로 해석되어야 한다. 실시예에 사용된 약어는 다음과 같다: rpm은 분당 회전수이고, pXRD는 분말 X선 회절이며, 중량%는 HPLC (검량용 표준물질 사용)에 의해 측정된 중량 퍼센트이며, a%는 230 nm의 파장에서 HPLC 로 측정된 면적 퍼센트이고, DSC는 시차 주사 열량 측정법이며, TGA는 열중량 분석이고, KFT는 칼피서 적정이다.

제조예에 사용되는 분석 방법은 후술되거나 특성 평가예에 기재되어 있다.

분말 X선 회절 (p-XRD)

분말 X선 회절을 이용하여, 다양한 화합물 1의 샘플의 결정상을 확인하였다. 필립스 엑스'퍼트 (Philips X'PERT) 자동 분말 회절계, 모델 3040을 사용하여 데이터를 얻었다. 구리 양극 X선원에 의해 발생하는 방사선은 Cu-K(알파1), Cu-K(알파2) 및 Cu-K(베타)를 포함한다. 미가공 데이터에서 Cu-K(알파1) 및 Cu-K(알파2)를 남기고 Cu-K(베타)를 제거시킨 니켈 필터를 회절계에 부착시켰다. Cu-K(알파 2)에서 유래된 피크가 제이드 (Jade) 소프트웨어 (MDI/제이드 소프트웨어 버전 9.1)의 파인드 피크 루틴 (find peaks routine) 동안에 제거되어, Cu-K(알파1)의 기재된 극대값이 남는다. X선 결정학에 관한 국제 테이블에 기재된 Cu-K(알파1) 선 또는 Cu(K α 1) 선의 파장은 0.154056 nm이다. 기재된 2θ X선 극대값은 Cu-K(알파1) 선은 구리 양극 X선원에 의해 생성된 가장 강한 방사선이며, 종종 Cu-K(알파) 또는 Cu-K α 로 간단히 약기된다.

열중량 분석 (TGA)

열중량 분석을 열분석 Q5000 장치에서 행하여, 온도 함수로서의 샘플의 상대 중량 손실을 측정하였다. 테스트 샘플 (2 내지 6 mg)을 샘플 팬 (백금, 100 μL)으로 정확히 칭량하였다. 샘플을 25 mL/min의 질소류 하에 10℃/min의 가열 속도로 개시 온도 (25℃)에서 최종 온도 (250 또는 300℃)로 가열하였다. TGA 스캔을 분석하고, 서멀 애널리시스 어드밴티지 (Thermal Analysis Advantage) 열분석 소프트웨어를 이용하여 플롯하였다.

고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)

HPLC를 사용하여, 화합물 1 및 중간체의 순도를 측정하였다. DAD/UV 검출기 및 역상 컬럼 (애질런트 조르박스 (Agilent Zorbax)® SB C18 (4.6 × 150) mm, 3.5 μm, 부품 번호 863953-902)을 구비한 애질런트 1100/1200 시리즈 HPLC 시스템을 사용하였다. 유량은 1 mL/min, 런 타임은 25분, 주입량 (injection volume)은 3.0 μL이며, 컬럼 오븐 온도는 40℃이었다. 표 1에 따른 이동상 구배를 사용하였으며, 이동상 A가 0.075 체적% 오르토 인산이고, 이동상 B가 아세트니트릴 (HPLC 용)이었다. 오르토인산 (AR 용) 0.75 mL를 탈이온수 (밀리 (Milli)-Q 용) 1000 mL와 완전히 혼합하여, 이동상 A를 준비하고, 박막 필터 (0.45 μm 기공 크기)를 통해 여과하였다. 표준물질 30.0 mg을 100 mL 표준 용량 플라스크로 칭량하여, 용해시키고, 희석제로 희석시켜, 표준물질을 준비하였다. 샘플 30.0 mg을 100 mL 표준 용량 플라스크로 칭량하여, 용해시키고, 희석제로 희석시켜, 샘플을 준비하였다. 분석을 위해, HPLC 시스템 및 컬럼을 초기 이동상과 평형을 유지하도록 하였다. 순서대로, 블랭크 샘플, 표준 샘플 및 테스트 샘플에 대하여 실행하였다. 화합물 1의 체류 시간은 약 14.8분이었다. 블랭크 샘플에 나타나는 피크를 적분하지 않았으며, 모든 다른 피크를 적분하였고, a% 순도를 샘플 크로마토그램으로부터 기록하였다. 중량% 측정을 위해, 테스트 샘플의 농도를 표준 샘플에 대하여 보정하였다.

[표 1]

이동상 구배 표

시간 (min)	이동상 A의 체적 분율 (%)	이동상 B의 체적 분율 (%)
0	80	20
15	30	70
19	10	90
25	10	90

양성자 핵자기 공명 (¹H-NMR)

브루커 어드밴스 (Bruker Advance) 300/400 인스트루먼트 (instrument)에서 양성자 NMR 분석을 행하였다. 동작 주파수는 400 MHz, 스펙트럼 주파수 범위는 0 내지 16 ppm, 지연 시간은 2초간, 펄스 폭은 12 μs, 최소 스캔수는 8이었다. 샘플 또는 표준 샘플 약 0.01 g을 칭량하고, 0.6 mL의 DMSO-d₆를 첨가하여 내용물을

용해시켜, NMR 튜브로 옮겨서, 샘플을 준비하였다. 중수소화 DMSO (DMSO-d₆)는 캠브리지 아이소토프 레보라토리즈 (Cambridge Isotope Laboratory)로부터 입수하였다.

함수량

함수량 분석을 칼피서 적정 (KFT)으로 행하였다.

제조예 1

화합물 1의 톨루엔 용매화물 형태 (형태 TS)의 합성

단계 A: 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르보닐 클로라이드의 제조

23℃에서 질소 분위기 하에, 오버헤드 교반기, 서모 포켓 (thermo pocket), 첨가 깔때기 및 질소 튜브를 갖춘 3000 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 톨루엔 (1000 mL), N-포르밀 피페리딘 (3.54 g, 0.031 mol) 및 염화티오닐 (67 g, 0.559 mol)을 주입하였다. 얻어진 반응 매스를 82℃로 가열하며, 이것에 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (100 g, 0.373 mol) (WO 2010/129500에서와 같이 제조됨)을 60분간에 걸쳐서 로트 (lot) 형으로 (5개의 로트) 주입하였다. 반응기의 벽을 톨루엔 500 mL로 린스하였다. 첨가 후에, 얻어진 반응 매스를 90℃에서 75분간 교반하고, 반응 진행을 HPLC로 모니터링하였다. 이를 위해, 반응 매스 0.5 mL를 메탄올 3 mL로 희석하여, 산업화물의 형성을 HPLC에 의해 이의 대응하는 메틸 에스테르를 검출함으로써 간접적으로 분석하였다. 2시간 후에, HPLC 분석은 약 0.35 a%의 미반응 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 및 약 99.0 a%의 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산메틸 에스테르를 나타내었다. 얻어진 반응 매스를 추가로 140℃ (오일욕 온도)로 가열하여, 대기압 하에서 2.5시간에 걸쳐서 약 109℃ (매스 온도) 및 105 내지 107℃ (증기 온도)에서 증류하여, 반응 매스에 존재하는 톨루엔 (약 600 mL) 및 과잉량의 염화티오닐을 제거하였다. 증류 후에, 반응 매스를 60분간에 걸쳐서 30℃로 서서히 냉각시켰다. 230 nm에서 HPLC로 측정할 때, 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산의 농도는 0.07 a%이고, 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산메틸 에스테르의 농도는 약 99.2 a%이었다.

단계 B: 8-클로로-N-[(2-클로로-5-메톡시페닐)설폰닐]-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복사미드 (화합물 1)의 제조

단계 A로부터의 얻어진 산업화물 용액을 30분간에 걸쳐서 0℃로 냉각하고, 이것에 아세트산에틸 (400 mL)을 질소 분위기 하에 0℃에서 주입하였다. 얻어진 반응 매스를 0℃에서 5분간 교반하고, 이것에 2-클로로-5-메톡시벤젠설폰아미드 (90 g, 0.391 mol) (WO 2010/129500에서와 같이 제조됨)를 주입하였다. 얻어진 반응 매스에, 트라이부틸아민 (242 g, 1.305 mol)을 첨가 깔때기를 사용하여 60분간에 걸쳐서 적가하였다. 첨가 시에 8℃의 온도 증가가 관찰되었다. 첨가 후에, 얻어진 반응 매스를 10℃에서 30분간 교반하여, 온도를 25℃로 서서히 증가시켰다. 반응 진행을 모니터링하였다. 이를 위해, 반응 매스 0.5 mL를 메탄올 3 mL로 희석하여, 230 nm에서 HPLC 분석으로 분석하였다. 25℃에서 약 15분 후에, 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르의 농도는 약 4.30 a%이고, 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산의 농도는 약 1.81 a%이며, 미반응 2-클로로-5-메톡시벤젠설폰아미드의 농도는 약 2.86 a%이고, 화합물 1의 농도는 약 86.5 a%이었다. 얻어진 반응 매스를 25℃에서 하룻밤 동안 교반하여, 반응 진행을 230 nm에서 HPLC로 모니터링하였다. 25℃에서 15시간 후에, 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산메틸 에스테르의 농도는 약 0.84 a%이고, 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산의 농도는 약 1.72 a%이며, 미반응 2-클로로-5-메톡시벤젠설폰아미드의 농도는 약 2.20 a%이고, 화합물 1의 농도는 약 91.9 a%이었다.

반응 매스를 25℃에서 교반하고, 이것에 물 (360 mL)을 25℃에서 60분간에 걸쳐서 주입하였다. 얻어진 반응 혼합물에, 물 200 mL 중의 HCl (32 중량%, 191 g) 용액을 45분간에 걸쳐서 첨가하였다. HCl 첨가 시에, 반응 매스는 초기에 투명한 용액으로 된 다음에, 첨가 종료 시에 서서히 흐릿한 액체가 되었다. 이러한 첨가 시에 9℃의 온도 증가가 관찰되었다. 첨가 후에, 얻어진 반응 매스를 55℃로 가열하고, 60분간 교반하여, 5℃로 서서히 냉각시킨 다음에, 5℃에서 30분간 교반하여, 여과하였다. 습윤 케이크를 수세하여 (3100 mL를 사용하여 3회), 부호너 깔때기에서 진공 건조시켰다. 진공 건조된 물질에 대하여 염화물 함유량을 분석한 바, 다량의 염화물 염의 양이 존재하지 않음을 나타내었다. 습윤 케이크를 톨루엔 (2 × 400 mL)으로 세정하여, 부호너 깔때기에서 약 12시간 동안 진공 건조시켰다. 조생성물을 185 g의 회색을 띤 백색 고체로서 얻었다. 생성물 중의 톨루엔 및 아세트산에틸 함유량은 각각, 17.3 중량% 및 0.855 중량%이었다. 함수량은 0.84 중량%이었다. 조생성물

(습윤 샘플)의 HPLC 순도는 99.8 a% 및 80.0 중량%이었다. HPLC 중량% 분석에 의한 수율은 85%이었다.

$^1\text{H-NMR}$ 은 톨루엔을 포함하는 화합물 1 [(DMSO- d_6) δ 3.86 (s, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.34 (d, 1H)]과 일치하였다. 톨루엔과 화합물 1의 몰 비는 약 1.06으로, 1:1 톨루엔 용매화물을 나타내었다. pXRD 회절 패턴은 화합물 1의 톨루엔 용매화물 (형태 TS)과 일치하였다. 조 습윤 고체를 형태 전환 조사를 위해 사용하였다.

제조예 2

화합물 1의 형태 A와 형태 B의 혼합 형태의 제조

화합물 1의 톨루엔 용매화물을 제조예 1에 기재된 바와 같이 제조하여, 90℃의 진공 오븐 (8 내지 15 kPa 절대 압력)에서 4일간 건조시켜 탈용매화하였다. 생성물 중의 톨루엔 함유량은 0.11 중량%이고, 함유량은 0.09 중량%이었다.

$^1\text{H-NMR}$ 은 화합물 1 [(DMSO- d_6) δ 3.86 (s, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.34 (d, 1H)]와 일치하였다. HPLC에 의한 순도는 99.9 a% 및 99.0 중량%이었다. DSC 서모그램은 피크 온도가 211.1℃ 및 219.1℃인 2개의 흡열 피크를 나타내었다. pXRD 패턴으로 확인한 바, 물질은 결정이며, 형태 A와 형태 B의 결정의 혼합물과 일치하였다.

제조예 3

화합물 1의 톨루엔 용매화물의 형태 A로의 전환

25℃에서 오버헤드 교반기, 오일욕, 덤스탁 장치 및 온도 프로브를 갖춘 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에, 제조예 1에 따라 제조된 화합물 1 습윤 케이크 (톨루엔 함유량 = 17.3 중량%) 25 g 및 물 (75 mL)을 주입하였다. 얻어진 반응 매스를 95℃ (반응 매스 온도)로 가열하여, 약 850 rpm으로 교반하면서 5시간에 걸쳐서 95 내지 96℃로 유지하였다. 톨루엔을 반응 매스로부터 제거하는 동안에, 덤스탁 장치로부터 수집한 물을 재순환하여, 대략 일정한 반응물 체적을 유지하였다. 약 3시간 후에, 더 이상의 톨루엔의 증류는 관찰되지 않았다. 슬러리 샘플을 교반 하에 반응 매스로부터 취하였다. 슬러리의 톨루엔 및 아세트산에틸 함유량을 GC 분석에 의해 각각, 56 ppm 및 17 ppm으로 측정하였다. 샘플 약 10 mL를 반응 혼합물로부터 취해, 25℃로 냉각시키고, 여과하여, 부호너 깔때기에서 15분간 진공 건조시켰다. 습윤 케이크는 톨루엔 약 429 ppm 및 아세트산에틸 36 ppm을 나타내었다. 습윤 케이크를 55℃의 진공 오븐 (8 내지 15 kPa 절대 압력)에서 약 1시간 동안 건조시켜, DSC 및 pXRD로 분석하였다. DSC 및 pXRD 데이터는 화합물 1의 형태 A와 일치하였다.

반응 매스의 샘플 부분이 형태 A로의 전환을 나타내었기 때문에, 전체 반응 매스를 여과하여, 55℃의 진공 오븐 (8 내지 15 kPa 절대 압력)에서 1시간 동안 건조시켰다. 건조된 생성물을 pXRD 및 DSC로 분석하였다. DSC 및 pXRD 데이터는 화합물 1의 형태 A와 일치하였다.

제조예 4

화합물 1의 톨루엔 용매화물 (형태 TS)의 추가의 다형체 전환 조사

제조예 3에 따른 형태 전환 실험을 현탁 매질로서 물, 메탄올 및 이들의 혼합물을 사용하여 행하였다. 사용된 실험 조건 및 장치는 달리 언급하지 않는 한, 제조예 3에 기재한 바와 같았다. 각 실험에서, 제조예 1에 따라 제조된 화합물 1의 습윤 케이크 (톨루엔 함유량 = 17.3 중량%) 25 g을 출발 물질로서 사용하였다. 실험 조건은 표 2에 요약되어 있다. 제조예 3의 조건이 참고로 포함되어 있다. 현탁액을 덤스탁 장치를 사용하여 환류 조건 하에 공비 증류하여, 톨루엔을 제거하였다. 3 내지 5시간 후에, 톨루엔이 더 이상 눈에 띄게 제거되지 않아서, 얻어진 슬러리를 여과하여, 55℃의 진공 오븐 (8 내지 15 kPa 절대 압력)에서 1시간 동안 건조시켜, DSC 및 pXRD로 분석하였다. 표 2에 나타난 모든 제조예의 DSC 및 pXRD 데이터는 화합물 1의 형태 A와 일치하였다.

[표 2]

다형체 전환 조사의 실험 조건 및 얻어진 형태

제조예	화합물 1의 양 (g)	출발 다형체 형태	불의 체적 (mL)	메탄올의 체적 (mL)	슬러리 온도 (°C)	얻어진 다형체 형태
3	25	TS	75	-	95-96	A
4a	25	TS	125	-	95-96	A
4b	25	TS	175	-	95-96	A
4c	25	TS	125	-	95-96	A
4d	25	TS	100	25	95-96	A
4e	25	TS	-	100	63	A
4f	25	TS	125	-	85-87	A
4g	25	TS	125	-	85-87	A

제조예 5

다양한 화합물 1의 결정 형태를 제조하기 위한 용매 스크리닝

화합물 1의 용매화물 형태를 비롯하여 다양한 결정 형태를 제조하기 위해 일련의 용매를 평가하였다. 화합물 1의 출발 물질을 제조예 2에 따라 제조하였다. 이렇게 하여 제조된 화합물 1의 분취량을 표 3에 나타난 용매를 선택하여 용해시키거나 슬러리화하여, 하기 설명에 따라 처리하였다. 얻어진 건조 물질을 $^1\text{H-NMR}$, pXRD, DSC 및 TGA로 분석하였다. 흡열 DSC 이벤트 및 얻어진 결정 형태도 표 3에 기록되어 있다.

제조예 5a에서, 1 g의 화합물 1을 56°C에서 아세톤 6.5 mL에 용해시켰다. 용액을 1시간에 걸쳐서 약 5°C로 서서히 냉각시켰다. 얻어진 결정을 여과하고, 1시간 동안 흡입 건조하여, 65°C 및 8 kPa 절대 압력의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 분석은 형태 A를 나타내었다.

제조예 5b에서, 1 g의 화합물 1을 메탄올 10 mL에서 슬러리화하여, 3시간 동안 환류시키고, 여과하여, 약 25°C로 냉각시키고, 1시간 동안 흡입 건조시켜, 70°C 및 8 kPa 절대 압력의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 분석은 형태 A를 나타내었다.

제조예 5c에서, 1 g의 화합물 1을 탈이온수 10 mL에서 슬러리화하여, 3시간 동안 환류시키고, 약 25°C로 냉각시켜, 여과하고, 1시간 동안 흡입 건조시켜, 70°C 및 8 kPa 절대 압력의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 분석은 형태 A를 나타내었다.

제조예 5d에서, 1 g의 화합물 1을 n-헵탄 10 mL에서 슬러리화하여, 3시간 동안 환류시키고, 약 25°C로 냉각시켜, 여과하고, 1시간 동안 흡입 건조시켜, 70°C 및 8 kPa 절대 압력의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 분석은 형태 A를 나타내었다.

제조예 5e에서, 1 g의 화합물 1을 65°C에서 아세트산에틸 14 mL에 용해시켰다. 용액을 1시간에 걸쳐서 약 5°C로 냉각시켰다. 얻어진 결정을 여과하고, 1시간 동안 흡입 건조하여, 65°C 및 8 kPa 절대 압력의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 분석은 아세트산에틸을 함유하는 용매화물 형태를 나타내었다.

제조예 5f에서, 1 g의 화합물 1을 *아이소*-프로판올 10 mL에서 3시간 동안 환류시키고, 약 25°C로 냉각시켜, 여과하고, 1시간 동안 흡입 건조시켜, 65°C 및 8 kPa 절대 압력의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 분석은 *아이소*-프로판올을 함유하는 용매화물 형태를 나타내었다.

제조예 5g에서, 1 g의 화합물 1을 메틸 *tert*-부틸 에테르 10 mL에서 3시간 동안 환류시키고, 약 25°C로 냉각시켜, 여과하고, 1시간 동안 흡입 건조시켜, 65°C 및 8 kPa 절대 압력의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 분석은 메틸 *tert*-부틸 에테르를 함유하는 용매화물 형태를 나타내었다.

제조예 5h에서, 1 g의 화합물 1을 65°C에서 아세토니트릴 12 mL에 용해시켰다. 용액을 4시간에 걸쳐서 약 5°C

로 서서히 냉각시켰다. 얻어진 결정을 여과하고, 1시간 동안 흡입 건조하여, 65℃ 및 8 kPa 절대 압력의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 분석은 형태 D를 나타내었다.

제조예 5i에서, 1 g의 화합물 1을 65℃에서 테트라하이드로푸란 12 mL에 용해시켰다. 용액을 4시간에 걸쳐서 약 25℃로 서서히 냉각시켰다. 얻어진 결정을 여과하고, 1시간 동안 흡입 건조하여, 65℃ 및 8 kPa 절대 압력의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 분석은 테트라하이드로푸란을 함유하는 용매화물 형태를 나타내었다.

제조예 5j에서, 1 g의 화합물 1을 에탄올 12 mL에서 슬러리화하여, 3시간 동안 환류시키고, 약 25℃로 냉각시켜, 여과하고, 1시간 동안 흡입 건조시켜, 70℃ 및 8 kPa 절대 압력의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 분석은 에탄올을 함유하는 용매화물 형태를 나타내었다.

제조예 5k에서, 1 g의 화합물 1을 데칼린 10 mL에서 슬러리화하여, 3시간 동안 120℃로 가열하고, 약 25℃로 냉각시켜, 여과하고, 1시간 동안 흡입 건조시켜, 90℃ 및 8 kPa 절대 압력의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 분석은 데칼린을 함유하는 용매화물 형태를 나타내었다.

제조예 5l에서, 1 g의 화합물 1을 65℃에서 메틸 아이소-부틸 케톤 12.5 mL에 용해시켰다. 용액을 3시간에 걸쳐서 약 25℃로 냉각시켰다. 얻어진 결정을 여과하고, 1시간 동안 흡입 건조하여, 90℃ 및 8 kPa 절대 압력의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 분석은 메틸 아이소-부틸 케톤을 함유하는 용매화물 형태를 나타내었다.

제조예 5m에서, 1 g의 화합물 1을 120℃에서 메시틸렌 6 mL에 용해시켰다. 얻어진 용액을 4시간에 걸쳐서 약 25℃로 서서히 냉각시켰다. 얻어진 결정을 여과하고, 1시간 동안 흡입 건조하여, 90℃ 및 8 kPa 절대 압력의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 분석은 형태 A와 형태 B의 혼합물을 나타내었다.

제조예 5n에서, 1 g의 화합물 1을 90℃에서 톨루엔 17 mL에 용해시켰다. 얻어진 용액을 4시간에 걸쳐서 약 25℃로 서서히 냉각시켰다. 얻어진 결정을 여과하고, 1시간 동안 흡입 건조하여, 90℃ 및 8 kPa 절대 압력의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 분석은 톨루엔을 함유하는 용매화물 형태를 나타내었다. 잔류 톨루엔이 상기 건조 조건 하에 추가로 12시간 건조시킨 후에도 생성물에 남아 있었다.

제조예 5o에서, 1 g의 화합물 1을 25℃에서 다이클로로메탄 15 mL에 용해시켰다. 얻어진 용액을 약 5℃로 서서히 냉각시켜, 30분간 5℃로 유지하였다. 얻어진 결정을 여과하고, 1시간 동안 흡입 건조하여, 65℃ 및 8 kPa 절대 압력의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 분석은 형태 B를 나타내었다.

제조예 5p에서, 1 g의 화합물 1을 120℃에서 3시간 동안 테트라린 10 mL에서 슬러리화하여, 약 25℃로 서서히 냉각시켜, 여과하고, 1시간 동안 흡입 건조시켜, 90℃ 및 8 kPa 절대 압력의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 분석은 형태 A와 형태 B의 혼합물을 나타내었다.

제조예 5q에서, 1 g의 화합물 1을 65℃에서 1,4-다이옥산 9 mL에 용해시켰다. 얻어진 용액을 4시간에 걸쳐서 약 25℃로 서서히 냉각시켜, 12시간 동안 25℃로 유지하였다. 얻어진 결정을 여과하고, 1시간 동안 흡입 건조하여, 70℃ 및 8 kPa 절대 압력의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 분석은 1,4-다이옥산을 함유하는 용매화물 형태를 나타내었다.

제조예 5r에서, 1 g의 화합물 1을 80℃에서 아세트산 7 mL에 용해시켰다. 얻어진 용액을 4시간에 걸쳐서 약 25℃로 서서히 냉각시켜, 12시간 동안 25℃로 유지하였다. 얻어진 결정을 여과하고, 1시간 동안 흡입 건조하여, 70℃ 및 8 kPa 절대 압력의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 $^1\text{H-NMR}$ 에 의한 분석은 형태 D를 나타내었다.

제조예 5s에서, 1 g의 화합물 1을 70℃에서 *아*/*이*-프로필 아세테이트 7 mL에 용해시켰다. 얻어진 용액을 4시간에 걸쳐서 약 25℃로 서서히 냉각시켜, 12시간 동안 25℃로 유지하였다. 얻어진 결정을 여과하고, 1시간 동안 흡입 건조하여, 70℃ 및 8 kPa 절대 압력의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 ¹H-NMR에 의한 분석은 *아*/*이*-프로필 아세테이트를 함유하는 용매화물 형태를 나타내었다.

제조예 5t에서, 1 g의 화합물 1을 100℃에서 *o*-자일렌 10 mL에서 슬러리화하여, 약 25℃로 냉각시켜, 여과하고, 1시간 동안 흡입 건조시켜, 90℃ 및 8 kPa 절대 압력의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 ¹H-NMR에 의한 분석은 형태 A와 형태 B의 혼합물을 나타내었다.

[표 3]

다양한 용매를 사용한 결정 형태 전환 조사

제조예 번호	용매	얻어진 다형체 형태	DSC 흡열 1 (℃)	DSC 흡열 2 (℃)
5a	아세톤	A	210.9	218.9
5b	메탄올	A	209.9	218.7
5c	물	A	212.1	218.7
5d	<i>n</i> -헵탄	A	212.8	219.1
5e	아세트산에틸	용매화물	210.8	218.6
5f	<i>아</i> / <i>이</i> -프로판올	용매화물	211.4	218.3
5g	메틸 <i>tert</i> -부틸 에테르	용매화물	210.3	218.4
5h	아세토니트릴	D	212.8	219.4
5i	테트라하이드로푸란	용매화물	210.5	218.6
5j	에탄올	용매화물	208.2	218.7
5k	데칼린	용매화물	211.1	218.3
5l	메틸 <i>아</i> / <i>이</i> -소부틸 케톤	용매화물	211.6	218.9
5m	메시틸렌	A + B	211.8	218.4
5n	톨루엔	용매화물	210.6	218.8
5o	다이클로로메탄	B	210.5	218.5
5p	테트라린	A+B	212.9	219.0
5q	1,4-다이옥산	용매화물	210.8	218.9
5r	아세트산	D	213.1	219.5
5s	<i>아</i> / <i>이</i> -프로필 아세테이트	용매화물	211.6	218.9
5t	<i>o</i> -자일렌	A+B	212.0	218.6

제조예 6

화합물 1의 다형체 형태 D의 제조

제조예 2에 따라 제조된 화합물 1을 아세토니트릴과 함께 5분간 65℃로 가열하여, 화합물 1의 다형체 형태 D를 제조하였다. 얻어진 투명한 용액을 4시간에 걸쳐서 5℃로 서서히 냉각시켜, 방해없이 12시간 동안 그 온도를 유지하였다. 형성된 결정을 여과하여, 65℃에서 진공 오븐 (8 kPa 절대 압력)에서 12시간 동안 건조시켰다. 분리된 고체는 뚜렷한 결정 형태 (다형체 형태 D)를 나타내는 독특한 pXRD 회절 패턴을 갖는 것으로 밝혀졌다.

또한 동일한 pXRD 패턴을 나타내는 것으로부터 알 수 있는 바와 같이, 용매로서 아세트산을 사용하여 상기 절차에 따라 형태 D를 제조할 수 있다. 또한 아세토니트릴 및 아세트산으로 결정화되는 샘플을 하기 특성 평가에 기재된 바와 같이 단결정 XRD로 분석하였다.

제조예 7

액체 제형 중의 결정 형태 A와 결정 형태 B의 혼합물의 용해도

화합물 1의 다형체 형태 A와 다형체 형태 B의 혼합물을 제조예 2에 기재된 바와 같이 제조하였다. 두 가지의 다형체 형태의 존재를 pXRD로 확인하였다.

혼합된 다형체 형태 A 및 B로 된 화합물 1을 함유하는 액상 수화제 (suspension concentrate) 제형 X를 제조하였다. 제형 X의 조성은 하기 표에 나타낸다. 모든 성분을 표에 나타낸 성분들의 순으로 배합하여, 총 6.5 g의 양을 얻었다. 배합된 성분의 혼합물을 0.8 내지 1.0 mm 크기의 유리 비드 14.3 g을 사용하여 변속 오버헤드 임

펠러를 갖춘 30 ml 크기의 플라스크에서 마모 분쇄기 (attritor mill)로 분쇄하였다. 플라스크 내용물을 실온에서 5분간 4000 rpm으로, 이어서 13분간 6000 rpm으로 교반하였다. 얻어진 제형을 400 내지 1000배 배율로 광학 현미경 (라이카 (Leica), 모델 DM LS)으로 평가하여, 제형 중의 화합물 1의 입자의 균일성, 크기 및 형상을 평가하였다. 입자는 약 3 내지 10 μm 의 좁은 범위로 불규칙한 형상으로 되어 있는 것으로 밝혀졌다. 샘플을 실온에서 약 15시간 동안 정치시킨 다음에, 현미경으로 재검사하여; 크기 범위가 약 5 내지 30 μm 인 큰 입방정이 형성된 것으로 밝혀졌다. 또한, 길이가 약 50 내지 200 μm 인 수직상 결정의 클러스터가 형성되었다. 이러한 결정 크기 및 형태의 변화는 바람직하지 않은 제형 불안정성을 구성하여, 원하지 않는 효과, 예컨대 활성 화합물 침강 또는 이의 비표면적 감소로 인해 충분히 연장된 생물학적 효율을 제공하지 않는 큰 결정을 유도할 수 있다.

실온에서 총 18시간 동안 정치시킨 후에, 제형 샘플을 상술한 바와 동일한 기기 및 조건을 이용하여 6000 rpm으로 45분간 다시 분쇄하였다. 현미경 관찰에 의해, 화합물 1의 입자가 약 3 내지 10 μm 의 범위로 잘 분산되어 있는 것으로 나타났다. 샘플을 분할하여, 각각 실온 및 54°C에서 14일간 보관하였다. 2개의 보관된 샘플을 현미경으로 재검사한 바, 어떠한 보관 온도에서도 결정 성장 기미도 보이지 않거나 형태 변화를 나타내지 않았으므로, 제형 중에서의 양호한 입자 크기 안정성을 나타낸다는 것이다. 실온 및 54°C로 보관된 샘플 중의 화합물 1의 농도는 각각, 49.7 중량% 및 51.2 중량%로서 HPLC로 측정되었으며, 이는 제형 중에서의 양호한 화학 안정성을 나타낸다.

결정 성장 후에 다시 분쇄된 제형 샘플 중의 화합물 1의 결정 형태를 측정하기 위해, 화합물 1을 다음과 같이 제형으로부터 분리하였다. 분취량의 제형 (0.72 g)을 각각 30분간의 6회 사이클 동안에 1.5 ml 원심분리관에서 원심분리하였다. 각각의 원심분리 후에, 상청액을 제거하고, 탈이온수로 교체하여, 튜브 내용물을 완전히 혼합하였다. 최종 원심분리 사이클 후에, 상청액을 폐기하고, 고형분을 40°C에서 약 70시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD 및 DSC에 의한 분석은 순수한 다형체 형태 A를 나타내었다.

제형에 X

성분

농도 (중량%)

물	40.15
실리콘	0.3
잔탄검	0.2
에터필사이트 점토	0.5
살생물제	0.05
프로필렌 글리콜	1.5
글리세롤	3.0
메틸메타크릴레이트 에톡실화 공중합체	3.0
에틸렌 옥사이드/프로필렌 옥사이드 블록 공중합체 및	2.0
에톡실화 알코올	
화합물 1의 다형체 형태 A 및 B	49.3

제조예 8

8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르보닐 클로라이드의 제조 및 분리

250 mL 4구 둥근 바닥 플라스크에, 질소 분위기 하에 23 내지 25°C에서 톨루엔 (50 mL), *N*-포르밀 피페리딘 (0.177 g, 1.6 mmol) 및 염화티오닐 (3.37 g, 27.8 mmol)을 주입하였다. 얻어진 반응 매스를 20분간에 걸쳐서 82°C로 가열하여, 이것에 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-카르복실산 (5.0 g, 18.6 mmol)을 25분간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 또한 추가의 톨루엔 (25 mL)을 첨가하였다. 산 첨가 시에, 반응 매스는 슬러리에서 연녹색 용액으로 변화되어, HCl 가스를 유리시켰다. 얻어진 매스를 90°C로 가열하고, 90분간 교반하여, 반응 진행을 HPLC로 모니터링하였다 (반응 매스 0.5 mL를 메탄올 3 mL로 희석하여, 이의 대응하는 메틸 에스테르로서의 산염화물의 생성에 대하여 분석하였다). 90분 후에, HPLC 분석 (230 nm)에 의한 바, 미반응 산 0.32 A% 및 메틸 에스테르 99.24 A%를 나타내었다. 얻어진 반응 매스를 ~109°C (매스 온도)에서 대기압 하에서 30분간에 걸쳐서 증류하여, 톨루엔-염화티오닐 혼합물 (~50 mL)을 제거하였다. 증류 시에, 반응 매스는 암갈색으로 변화하였다. 반응 매스를 30분간에 걸쳐서 30°C로 서서히 냉각시켜, 샘플을 HPLC로 분석하였다. HPLC (230 nm에서) 분석에 의한 바, 미반응 산 ~ 0.33 % 및 메틸 에스테르 생성 ~ 99.12 %를 나타내었다. 표제 산염화물을 질소류와 함께 진공 하에 50°C에서 30분간 완전히 건조시켜, 잔류 톨루엔을 제거하여, HPLC 및

^1H NMR로 분석하였다. 표제 산염화물은 회색 고체 (6.5 g)로서 분리되었다. 95.60 % AP (메틸 에스테르로서)의 HPLC 순도 (230 nm).

^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.57 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.56 (s, 1H).

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).

특성 평가예 1

화합물 1의 다형체 형태 A에 대한 X선 분말 회절

분말 X선 회절을 이용하여, 다양한 화합물 1의 샘플의 결정상을 확인하였다. 필립스 엑스'퍼트 자동 분말 회절계, 모델 3040을 이용하여 데이터를 얻었다. 자동 변수 산란 방지 및 발산 슬릿, 엑스'셀레이터 고체 검출기 (X'Celerator solid state detector), 및 Ni 필터를 회절계에 부착시켰다. 방사선은 Cu-K(알파) (45 kV, 40 mA)이었다. 실온에서 0.02도의 등가 스텝 사이즈 (equivalent step size) 및 스텝 당 320초 카운트 시간을 이용한 연속 스캔을 사용하여 3 내지 50도의 2θ 각도로 데이터를 수집하였다. 샘플을 필요에 따라 마노 절구 (agate mortar) 및 막자로 분쇄하여, 저 백그라운드 비결정질 실리카 시료 홀더 상에 분말상 물질의 박층으로서 제조하였다. 상 동정 (phase identification)을 위해, MDI/제이드 소프트웨어 버전 9.1을 국제 회절 데이터 위원회 (International Committee for Diffraction Data)의 데이터베이스 PDF4+ 2008과 함께 사용한다. 화합물 1의 형태 A에 대한 Cu-K(알파1) X선 회절 극대값을 MDI/제이드 "파인드 피크" 루틴을 이용하여 계산하였으며, 표 4에 나타낸다.

[표 4]

화합물 1의 다형체 형태 A에 대한 2θ X선 극대값 (도)

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
11.651	21.026	25.973	30.652	36.967	42.451	47.813
12.854	21.543	26.490	31.905	37.703	42.935	48.167
13.705	23.097	27.308	32.657	37.956	43.538	48.648
14.056	23.582	27.611	33.042	38.607	44.089	49.118
15.426	24.285	27.995	34.629	38.992	44.740	49.502
18.286	24.584	29.131	35.028	39.875	45.926	
18.836	24.954	29.764	35.614	40.443	46.644	
19.789	25.604	30.367	35.982	41.632	47.279	

특성 평가예 2

화합물 1의 다형체 형태 B에 대한 시뮬레이션 X선 분말 회절 패턴

시뮬레이션 분말 패턴을 화합물 1의 다형체 형태 B에 대한 단결정 구조로부터 측정된 원자 좌표 및 셀 파라미터로부터 계산하였다. 이는 -100°C 에서 수집된 데이터에 기초를 두고 있다. X선 패턴을 Cu 파장 (0.154056 nm), 3 내지 50도의 2θ 각도 및 0.02도의 스텝 사이즈와 함께 캠브리지 머큐리 프로그램 (Cambridge Mercury program)을 이용하여 계산하였다. 피크 위치를 MDI/제이드 소프트웨어 버전 9를 이용하여, 계산된 패턴으로부터 선택하였다. 화합물 1의 형태 B에 대한 Cu-K(알파1) X선 회절 극대값을 MDI/제이드 "파인드 피크" 루틴을 이용하여 계산하였으며, 표 5에 나타낸다.

[표 5]

화합물 1의 다형체 형태 B에 대한 2θ X선 극대값 (도)

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
7.998	15.259	20.999	27.283	32.382	37.442	43.139
8.362	15.778	21.880	27.581	32.758	37.903	43.478
9.460	16.038	22.718	28.242	32.961	38.340	44.259
10.417	16.341	23.082	28.642	33.342	38.537	45.199
10.938	16.603	23.341	29.139	33.943	39.340	45.438
11.997	17.219	23.979	29.657	34.400	39.742	46.102
12.339	18.120	24.583	30.177	34.683	39.942	46.399
12.738	18.683	24.822	30.520	35.161	40.241	47.100
13.083	18.981	25.060	30.921	35.358	41.001	48.120
14.020	19.502	25.978	31.479	36.040	42.559	49.097
14.443	20.320	26.519	31.958	36.463	42.782	

특성 평가예 3

화합물 1의 다형체 형태 C에 대한 시뮬레이션 X선 분말 회절 패턴

시뮬레이션 분말 패턴을 화합물 1의 다형체 형태 C에 대한 단결정 구조로부터 측정된 원자 좌표 및 셀 파라미터로부터 계산하였다. 이는 -100℃에서 수집된 데이터에 기초를 두고 있다. X선 패턴을 Cu 파장 (0.154056 nm), 3 내지 50도의 2θ 각도 및 0.02도의 스텝 사이즈와 함께 캠브리지 머큐리 프로그램을 이용하여 계산하였다. 피크 위치를 MDI/제이드 소프트웨어 버전 9를 이용하여, 계산된 패턴으로부터 선택하였다. 화합물 1의 형태 C에 대한 Cu-K(알파1) X선 회절 극대값을 MDI/제이드 "파인드 피크" 루틴을 이용하여 계산하였으며, 표 6에 나타낸다.

[표 6]

화합물 1의 다형체 형태 C에 대한 2θ X선 극대값 (도)

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
6.181	15.442	20.760	25.837	31.279	36.920	42.080
7.222	15.777	21.161	26.300	31.878	37.480	42.662
7.603	16.423	21.585	26.557	32.499	37.719	43.141
8.363	16.859	22.120	27.160	33.061	38.239	44.44
8.657	17.360	22.420	27.520	33.479	38.457	44.899
9.377	17.697	22.996	28.180	33.737	38.956	45.141
11.860	18.340	23.542	28.661	34.418	39.378	46.300
12.421	18.583	23.880	29.281	34.662	39.601	47.319
13.041	19.098	24.379	29.579	35.541	40.360	47.639
13.583	19.420	24.701	30.001	35.961	41.059	48.239
14.479	19.899	25.181	30.502	36.239	41.640	48.825
15.041	20.360	25.622	30.761	36.618	41.861	

특성 평가예 4

화합물 1의 다형체 형태 D에 대한 시뮬레이션 X선 분말 회절 패턴

시뮬레이션 분말 패턴을 화합물 1의 다형체 형태 D에 대한 단결정 구조로부터 측정된 원자 좌표 및 셀 파라미터로부터 계산하였다. 이는 -100℃에서 수집된 데이터에 기초를 두고 있다. X선 패턴을 Cu 파장 (0.154056 nm), 3 내지 50도의 2θ 각도 및 0.02도의 스텝 사이즈와 함께 캠브리지 머큐리 프로그램을 이용하여 계산하였다. 피크 위치를 MDI/제이드 소프트웨어 버전 9를 이용하여, 계산된 패턴으로부터 선택하였다. 화합물 1의 형태 D에 대한 Cu-K(알파1) X선 회절 극대값을 MDI/제이드 "파인드 피크" 루틴을 이용하여 계산하였으며, 표 7에 나타낸다.

[표 7]

화합물 1의 다형체 형태 D에 대한 2θ X선 극대값 (도)

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
5.981	16.160	24.099	28.717	32.343	37.858	46.103
10.342	17.821	24.679	28.921	32.658	39.200	46.420
11.641	18.001	25.121	29.162	33.060	39.521	47.980
12.263	18.478	25.279	29.516	33.442	40.160	48.797
12.520	19.320	25.682	29.801	34.420	40.461	
14.598	20.778	26.120	29.943	35.421	41.160	
14.840	21.281	26.922	30.143	36.683	41.556	
15.378	22.583	27.497	31.219	37.023	42.641	
15.620	23.320	28.460	31.600	37.383	43.620	

특성 평가예 5

화합물 1의 다형체 형태 TS에 대한 X선 분말 회절 패턴

분말 X선 회절을 이용하여, 화합물 1의 톨루엔 용매화물 다형체 형태 (다형체 형태 TS)를 특성화하였다. 필립스 엑스'퍼트 자동 분말 회절계, 모델 3040을 이용하여 데이터를 얻었다. 자동 가변 산란 방지 및 발산 슬릿, 엑스'셀레이터 RTMS 검출기, 및 Ni 필터를 회절계에 부착시켰다. 방사선은 Cu-K(알파) (45 kV, 40 mA)이었다. 실온에서 0.02도의 등가 스텝 사이즈 및 스텝 당 320초 카운트 시간을 이용한 연속 스캔을 사용하여 3 내지 50도의 2θ 각도로 데이터를 수집하였다. 샘플을 필요에 따라 마노 절구 및 막자로 약하게 분쇄하여, 저 백그라운드 실리콘 시료 홀더 상에 분말상 물질의 박층으로서 제조하였다. 상 동정을 위해, MDI/제이드 소프트웨어 버전 9.1을 국제 회절 데이터 위원회의 데이터베이스 PDF4+ 2008과 함께 사용하였다. 화합물 1의 형태 TS에 대한 Cu-K(알파1) X선 회절 극대값을 MDI/제이드 "파인드 피크" 루틴을 이용하여 계산하였으며, 표 8에 나타낸다.

[표 8]

화합물 1의 다형체 형태 TS에 대한 2θ X선 극대값 (도)

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
6.889	14.508	18.603	24.451	32.222	36.906	42.015
8.608	14.908	19.053	25.672	32.671	37.452	43.869
9.997	15.728	20.325	26.942	33.561	38.323	45.173
11.433	16.481	21.643	27.945	33.994	39.057	46.092
12.871	16.998	22.429	28.913	34.528	40.711	47.514
13.606	17.433	23.316	30.951	36.114	41.548	48.148

특성 평가예 6

화합물 1의 다형체 형태 A에 대한 단결정 X선 회절

다형체 형태 A에 대한 적절한 단결정을 메탄올의 저속 증발에 의해 성장시켰다. 데이터 수집을 위해 근사적인 치수가 $0.10 \times 0.10 \times 0.04$ mm인 무색 불규칙한 블록을 선택하여, 폴리머 루프 상에 배치하였다. 단결정 데이터를 아펙스 (Apex)-II 검출기를 구비한 브루커 플랫폼 (Bruker Platform) 각도계를 사용하여 수집하였다. Mo-K α 선 ($\lambda = 0.71073$ Å)을 사용한 입사빔 모노크로메이터 및 모노캡 콜리메이터 (monocap collimator)를 회절계에 부착시켰다. 데이터 수집 시에 결정을 -100°C 질소류에서 냉각시켰다.

데이터를 인덱스하여, 사인플러스 (Sainplus) 및 SADABS를 포함한 프로그램의 아펙스-II 스위트 (suite)를 사용하여 통합하였다. 삼사정계 셀 파라미터는 $a = 8.483(3)$ Å, $b = 10.004(3)$ Å, $c = 11.638(4)$ Å, $\alpha = 86.690(5)^\circ$, $\beta = 87.984(5)^\circ$, $\gamma = 65.114(4)^\circ$, 체적 = $894.4(5)$ Å³인 것으로 측정되었다. 공간군은 P-1인 것으로 측정되었다. 분자량은 468.23 g/mol이며, $Z = 2$ 인 경우에 계산된 밀도는 1.739 g/cm³이고, $\mu(\text{Mo}) = 0.54$ mm⁻¹이었다. 데이터 정리에 의해, 2θ 범위 = 3.50 내지 53.12° 의 3684개의 고유 데이터를 산출하였다. Int. Tab. Vol C 테이블 4.2.6.8 및 6.1.1.4의 산란 인자를 이용한 F²에 기초한 보정 (refinement)과 함께 Shelxtl 프로그램 스위트를 사용하여, 구조 솔루션 및 보정을 행하였다. 최종 보정 통계 데이터는 데

이터/파라미터 비 = 13.90, F^2 에 대한 적합도 (goodness-of-fit) = 1.02, R 인덱스[I>4시그마(I)] $R_1 = 0.0506$, $wR_2 = 0.0977$, R 인덱스(모든 데이터) $R_1 = 0.0951$, $wR_2 = 0.1141$, 극대차 피크 및 홀 (hole) = 0.310 및 $-0.379 \text{ e}/\text{\AA}^3$ 를 포함한다. 원자 부분 좌표 (atomic fractional coordinate) ($\times 10^4$) 및 등가 등방 변위 파라미터 (equivalent isotropic displacement parameter)가 표 9 및 10에 나타나 있다. $U(\text{eq})$ 는 직교화된 U_{ij} 텐서의 트레이스의 3분의 1로서 정의된다. 추정 표준 편차는 괄호 안에 나타나 있다.

[표 9]

화합물 1의 다형체 형태 A에 대한 원자 좌표 ($\times 10^4$) 및 등가 등방 변위 파라미터 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

원자	x	y	z	$U(\text{eq})$
Cl(1)	-561(1)	-1094(1)	6924(1)	43(1)
Cl(2)	2856(2)	1915(1)	10437(1)	62(1)
S(1)	4552(1)	2760(1)	8088(1)	32(1)
F(1)	-6506(2)	2428(2)	4590(2)	44(1)
F(2)	-5576(3)	3508(2)	3277(2)	49(1)
F(3)	-4749(3)	1156(2)	3306(2)	54(1)
O(1)	1474(3)	4766(2)	6746(2)	37(1)
O(2)	5691(3)	1379(3)	8579(2)	49(1)
O(3)	5180(3)	3493(3)	7231(2)	45(1)
N(1)	2988(3)	2445(3)	7517(2)	30(1)
N(2)	403(3)	1635(3)	6768(2)	30(1)
N(4)	-1720(3)	2916(3)	5502(2)	26(1)
C(1)	1618(4)	3510(4)	6917(3)	29(1)
C(2)	373(4)	2995(3)	6476(3)	27(1)
C(3)	-911(4)	3799(4)	5719(3)	28(1)
C(5)	-891(4)	1609(3)	6177(3)	27(1)
C(6)	-1524(4)	513(3)	6103(3)	30(1)
C(7)	-2841(4)	743(4)	5388(3)	32(1)
C(8)	-3613(4)	2086(4)	4711(3)	29(1)
C(9)	-3054(4)	3157(4)	4776(3)	30(1)
C(10)	-5083(4)	2298(4)	3966(3)	36(1)
C(11)	3454(4)	4034(3)	9144(3)	26(1)
C(12)	2725(4)	3667(4)	10134(3)	36(1)
C(13)	1858(5)	4738(5)	10897(3)	51(1)
C(14)	1684(5)	6159(5)	10692(4)	56(1)
C(15)	2388(4)	6525(4)	9708(4)	44(1)
C(16)	3282(4)	5461(3)	8930(3)	33(1)
O(4)	2424(7)	7917(6)	9159(6)	46(2)
C(17)	1161(9)	9199(8)	9661(7)	50(2)
O(4')	2039(6)	7914(5)	9778(5)	39(2)
C(17')	2858(9)	8429(8)	8874(6)	40(2)

[표 10]

화합물 1의 다형체 형태 A에 대한 수소 좌표 ($\times 10^4$) 및 등방 변위 파라미터 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

원자	x	y	z	U(eq)
H(3A)	-1180	4749	5415	34
H(7A)	-3248	18	5337	38
H(9A)	-3563	4037	4338	36
H(13A)	1379	4498	11565	61
H(14A)	1090	6873	11219	67
H(16A)	3765	5705	8266	39
H(1)	3010(40)	1620(40)	7630(30)	26(9)
H(17A)	1226	10061	9297	75
H(17B)	1380	9161	10469	75
H(17C)	23	9242	9556	75
H(17D)	2567	9456	8956	61
H(17E)	2461	8300	8144	61
H(17F)	4095	7877	8916	61

특성 평가예 7

화합물 1의 다형체 형태 B에 대한 단결정 X선 회절

화합물 1의 다형체 형태 B의 적절한 단결정을 160℃에서 온도 구배 승화로부터 성장시켰다. 데이터 수집을 위해 근사적인 치수가 $0.40 \times 0.26 \times 0.13$ mm인 무색 프리즘을 선택하여, 폴리머 루프 상에 배치하였다. 단결정 데이터를 아펙스-II 검출기를 구비한 브루커 플랫폼 각도계를 사용하여 수집하였다. Mo-K α 선 ($\lambda = 0.71073$ Å)을 사용한 입사빔 모노크로메이터 및 모노캡 콜리메이터를 회절계에 부착시켰다. 데이터 수집 시에 결정을 -100℃ 질소류에서 냉각시켰다.

데이터를 인덱싱하여, 사인플러스 및 SADABS를 포함한 프로그램의 아펙스-II 스위트를 사용하여 통합하였다. 삼사정계 셀 파라미터는 $a = 11.6429(17)$ Å, $b = 12.0937(17)$ Å, $c = 14.859(2)$ Å, $\alpha = 109.171(2)^\circ$, $\beta = 92.359(2)^\circ$, $\gamma = 106.342(2)^\circ$, 체적 = $1875.6(5)$ Å³인 것으로 측정되었다. 공간군은 P-1인 것으로 측정되었다. 분자량은 468.23 g/mol이며, $Z = 4$ 인 경우에 계산된 밀도는 1.658 g/cm³이고, $\mu(\text{Mo}) = 0.52$ mm⁻¹이었다. 데이터 정리에 의해, 2θ 범위 = 2.94 내지 54.50° 의 8320개의 고유 데이터를 산출하였다. Int. Tab. Vol C 테이블 4.2.6.8 및 6.1.1.4의 산란 인자를 이용한 F^2 에 기초한 보정과 함께 Shelxtl 프로그램 스위트를 사용하여, 구조 솔루션 및 보정을 행하였다. 최종 보정 통계 데이터는 데이터/파라미터 비 = 13.80, F^2 에 대한 적합도 = 1.06, R 인덱스 [$I > 4\sigma(I)$] $R_1 = 0.0446$, $wR_2 = 0.1012$, R 인덱스(모든 데이터) $R_1 = 0.0732$, $wR_2 = 0.1120$, 극대차 피크 및 홈 = 0.354 및 -0.453 e/Å³를 포함한다. 원자 부분 좌표 ($\times 10^4$) 및 등가 등방 변위 파라미터는 표 11 및 12에 나타나 있다. U(eq)는 직교화된 U_{ij} 텐서의 트레이스의 3분의 1로서 정의된다. 추정 표준 편차는 괄호 안에 나타나 있다.

[표 11]

화합물 1의 다형체 형태 B에 대한 원자 좌표 ($\times 10^4$) 및 등가 등방 변위 파라미터 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

원자	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	9215(1)	2511(1)	5201(1)	40(1)
Cl(2)	12637(1)	398(1)	6790(1)	43(1)
Cl(21)	9857(1)	8175(1)	2427(1)	56(1)
Cl(22)	7769(1)	1721(1)	1632(1)	46(1)
S(1)	14843(1)	2991(1)	7570(1)	27(1)
S(21)	5885(1)	3011(1)	2823(1)	29(1)
F(1)	11222(2)	5634(2)	2620(1)	51(1)
F(2)	9386(2)	5058(2)	2883(1)	47(1)
F(3)	10074(2)	3794(2)	1859(1)	50(1)
F(21)	9708(2)	8703(2)	-1033(2)	50(1)
F(22)	8228(2)	9345(2)	-592(1)	51(1)
F(23)	7908(2)	7651(2)	-1780(1)	50(1)
O(1)	15222(2)	3594(2)	5823(1)	32(1)
O(2)	15978(2)	3936(2)	7792(1)	33(1)
O(3)	14209(2)	2833(2)	8341(1)	35(1)
O(4)	17604(2)	649(2)	6058(2)	40(1)
O(21)	4965(2)	3179(2)	983(1)	33(1)
O(22)	4817(2)	3289(2)	3094(2)	37(1)
O(23)	6841(2)	3215(2)	3546(1)	36(1)
O(24)	2664(2)	-1058(2)	1334(2)	41(1)
N(1)	13905(3)	3245(2)	6861(2)	28(1)
N(2)	12055(2)	3283(2)	5595(2)	27(1)
N(4)	12302(2)	4104(2)	4441(2)	26(1)
N(21)	6521(3)	3877(2)	2211(2)	30(1)
N(22)	7666(2)	5770(2)	1618(2)	29(1)
N(24)	7309(2)	5998(2)	203(2)	26(1)
C(1)	14219(3)	3510(2)	6049(2)	25(1)

C(2)	13250(3)	3662(2)	5486(2)	25(1)
C(3)	13421(3)	4156(3)	4779(2)	27(1)
C(5)	11482(3)	3544(2)	4942(2)	26(1)
C(6)	10240(3)	3303(3)	4650(2)	29(1)
C(7)	9881(3)	3673(3)	3946(2)	32(1)
C(8)	10766(3)	4306(3)	3503(2)	30(1)
C(9)	11950(3)	4518(3)	3741(2)	29(1)
C(10)	10365(3)	4704(3)	2724(2)	35(1)
C(11)	15046(3)	1589(2)	6871(2)	26(1)
C(12)	14097(3)	475(3)	6557(2)	32(1)
C(13)	14335(3)	-598(3)	6047(2)	34(1)
C(14)	15493(3)	-580(3)	5873(2)	34(1)
C(15)	16435(3)	522(3)	6182(2)	30(1)
C(16)	16193(3)	1609(3)	6679(2)	29(1)
C(17)	17922(4)	-453(3)	5647(3)	46(1)
C(21)	5955(3)	3886(2)	1383(2)	28(1)
C(22)	6678(3)	4840(2)	1042(2)	26(1)
C(23)	6447(3)	4944(3)	175(2)	28(1)
C(25)	8026(3)	6471(3)	1101(2)	28(1)
C(26)	8967(3)	7601(3)	1327(2)	34(1)
C(27)	9146(3)	8181(3)	676(2)	36(1)
C(28)	8374(3)	7646(3)	-225(2)	31(1)
C(29)	7485(3)	6573(3)	-461(2)	28(1)
C(30)	8560(3)	8321(3)	-914(2)	36(1)
C(31)	5448(3)	1474(2)	2009(2)	26(1)
C(32)	6258(3)	918(3)	1535(2)	30(1)
C(33)	5848(3)	-318(3)	975(2)	36(1)
C(34)	4655(3)	-1007(3)	883(2)	34(1)
C(35)	3848(3)	-459(3)	1359(2)	30(1)
C(36)	4245(3)	794(3)	1904(2)	29(1)
C(37)	2241(4)	-2352(3)	810(3)	52(1)

[표 12]

화합물 1의 다형체 형태 B에 대한 수소 좌표 ($\times 10^4$) 및 등방 변위 파라미터 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

원자	x	y	z	U(eq)
H(1)	13230(30)	3160(20)	6978(18)	10(7)
H(3)	14080(30)	4460(30)	4550(20)	24(8)
H(7)	9040(30)	3560(30)	3780(20)	44(10)
H(9)	12600(20)	4960(20)	3477(18)	16(7)
H(13)	13680(30)	-1300(30)	5870(20)	28(8)
H(14)	15620(30)	-1310(30)	5560(20)	50(10)
H(16)	16810(30)	2340(30)	6860(20)	29(8)
H(17)	18850(40)	-150(30)	5690(20)	47(10)
H(17A)	17470(30)	-980(30)	5000(30)	47(10)
H(17B)	17690(30)	-990(30)	6000(30)	49(10)
H(21)	7250(30)	4290(30)	2360(30)	50(11)
H(23)	5860(30)	4480(20)	-310(20)	21(7)
H(27)	9760(30)	8870(30)	810(20)	45(10)
H(29)	6950(30)	6140(30)	-1030(20)	36(9)
H(33)	6400(30)	-650(30)	670(20)	43(10)
H(34)	4340(30)	-1920(30)	500(20)	46(9)
H(36)	3700(30)	1180(30)	2210(20)	32(8)
H(37)	1360(40)	-2660(30)	890(30)	60(12)
H(37A)	2670(30)	-2750(30)	1070(30)	50(11)
H(37B)	2260(40)	-2520(40)	100(30)	75(13)

특성 평가예 8

화합물 1의 다형체 형태 C에 대한 단결정 X선 회절

화합물 1의 다형체 형태 C의 적절한 단결정을 160℃에서 온도 구배 승화로부터 성장시켰다. 데이터 수집을 근사적인 치수가 $0.13 \times 0.13 \times 0.06$ mm인 무색 삼각판을 선택하여, 폴리머 루프 상에 배치하였다. 단결정 데이터를 아펙스-II 검출기를 구비한 브루커 플랫폼 각도계를 사용하여 수집하였다. Mo-K α 선 ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$)을 사용한 입사빔 모노크로메이터 및 모노캡 콜리메이터를 회절계에 부착시켰다. 데이터 수집 시에 결정을 -100℃ 질소류에서 냉각시켰다.

데이터를 인텍스하여, 사인플러스 및 SADABS를 포함한 프로그램의 아펙스-II 스위트를 사용하여 통합하였다. 삼사정계 셀 파라미터는 $a = 11.816(4) \text{ \AA}$, $b = 15.036(5) \text{ \AA}$, $c = 21.625(8) \text{ \AA}$, $\alpha = 92.255(6)^\circ$, $\beta = 92.597(5)^\circ$, $\gamma = 107.947(5)^\circ$, 체적 = $3646(2) \text{ \AA}^3$ 인 것으로 측정되었다. 공간군은 P-1인 것으로 측정되었다. 분자량은 468.23 g/mol 이며, $Z = 8$ 인 경우에 계산된 밀도는 1.706 g/cm^3 이고, $\mu(\text{Mo}) = 0.53 \text{ mm}^{-1}$ 이었다. 데이터 정리에 의해, 2θ 범위 = 3.62 내지 48.48° 의 11680개의 고유 데이터를 산출하였다. Int. Tab. Vol C 테이블 4.2.6.8 및 6.1.1.4의 산란 인자를 이용한 F^2 에 기초한 보정과 함께 Shelxtl 프로그램 스위트를 사용하여, 구조 솔루션 및 보정을 행하였다. 최종 보정 통계 데이터는 데이터/파라미터 비 = 11.13, F^2 에 대한 적합도 = 0.97, R 인텍스 [$I > 4\sigma(I)$] $R1 = 0.0595$, $wR2 = 0.1201$, R 인텍스(모든 데이터) $R1 = 0.1454$, $wR2 = 0.1546$, 극대차 피크 및 홀 = 0.890 및 $-0.357 \text{ e/\AA}^3$ 를 포함한다. 원자 부분 좌표 ($\times 10^4$) 및 등방 등방 변위 파라미터는 표 13 및 14에 나타나 있다. U(eq)는 직교화된 U_{ij} 텐서의 트레이스의 3분의 1로서 정의된다. 추정 표준 편차는 괄호 안에 나타나 있다.

[표 13]

화합물 1의 다형체 형태 C에 대한 원자 좌표 ($\times 10^4$) 및 등가 등방 변위 파라미터 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

원자	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	6400(1)	6726(1)	286(1)	44(1)
Cl(2)	8884(2)	9826(1)	2927(1)	60(1)
Cl(21)	4766(2)	4474(1)	1777(1)	64(1)
Cl(22)	3672(1)	5663(1)	-310(1)	47(1)
Cl(41)	-1571(2)	8384(1)	4287(1)	51(1)
Cl(42)	-2104(1)	5101(1)	2310(1)	50(1)
Cl(61)	-2362(1)	7296(1)	2514(1)	44(1)
Cl(62)	1367(1)	9154(1)	5072(1)	44(1)
S(1)	6067(1)	9674(1)	2720(1)	36(1)
S(21)	2573(2)	7356(1)	33(1)	40(1)
S(41)	750(1)	5488(1)	2654(1)	35(1)
S(61)	2152(1)	7311(1)	4686(1)	36(1)
F(1)	6635(4)	9361(3)	-1935(2)	67(1)
F(2)	7359(4)	8227(4)	-1897(2)	94(2)
F(3)	5493(4)	7950(3)	-2006(2)	76(1)
F(21)	5541(3)	6625(3)	4390(2)	62(1)
F(22)	4429(4)	5213(3)	4307(2)	70(1)
F(23)	6251(3)	5541(3)	4114(2)	62(1)
F(41)	-2215(4)	7759(3)	6688(2)	74(1)
F(42)	-3901(4)	6885(3)	6346(2)	69(1)
F(43)	-2665(3)	6280(3)	6762(2)	59(1)
F(61)	-721(3)	8196(3)	192(2)	66(1)
F(62)	749(3)	9422(3)	416(2)	56(1)
F(63)	-1022(3)	9418(3)	586(2)	64(1)
O(1)	6083(4)	10736(3)	1590(2)	42(1)
O(2)	6210(3)	8915(3)	3055(2)	38(1)
O(3)	4969(4)	9858(3)	2708(2)	45(1)
O(4)	7499(5)	13124(3)	3513(2)	67(2)

O(21)	3416(4)	8404(3)	1265(2)	42(1)
O(22)	1805(4)	7893(3)	142(2)	48(1)
O(23)	3604(4)	7755(3)	-300(2)	50(1)
O(24)	-1363(4)	5143(3)	-928(2)	44(1)
O(41)	56(3)	4553(3)	3832(2)	35(1)
O(42)	780(4)	6183(3)	2224(2)	40(1)
O(43)	1826(3)	5342(3)	2871(2)	41(1)
O(44)	186(4)	2227(3)	1824(2)	57(1)
O(61)	3329(4)	8208(3)	3584(2)	36(1)
O(62)	2817(4)	6711(3)	4507(2)	42(1)
O(63)	1163(4)	6960(3)	5056(2)	43(1)
O(64)	6113(3)	8915(3)	5767(2)	39(1)
N(1)	6349(4)	9441(3)	2002(2)	34(1)
N(2)	6290(4)	8632(3)	838(2)	30(1)
N(4)	6322(4)	9259(3)	-80(2)	32(1)
N(21)	2965(5)	7016(4)	698(2)	44(1)
N(22)	4007(4)	6278(3)	1604(2)	32(1)
N(24)	4376(4)	6743(3)	2608(2)	31(1)
N(41)	77(4)	5774(3)	3242(2)	31(1)
N(42)	-936(4)	6537(3)	4124(2)	30(1)
N(44)	-1560(4)	6033(3)	5037(2)	30(1)
N(61)	1602(4)	7655(3)	4062(2)	31(1)
N(62)	310(4)	7796(3)	2988(2)	31(1)
N(64)	1005(4)	8472(3)	2118(2)	31(1)
C(1)	6214(5)	9972(4)	1521(3)	32(2)
C(2)	6259(5)	9528(4)	907(3)	32(2)
C(3)	6282(5)	9940(4)	356(3)	32(2)
C(5)	6318(5)	8484(4)	238(3)	27(1)
C(6)	6379(5)	7676(4)	-107(3)	33(2)
C(7)	6438(5)	7708(5)	-735(3)	39(2)
C(8)	6424(5)	8527(4)	-1034(3)	33(2)
C(9)	6356(5)	9295(5)	-712(3)	37(2)
C(10)	6495(6)	8534(6)	-1718(3)	49(2)

C(11)	7193(6)	10723(4)	2970(3)	37(2)
C(12)	8367(6)	10756(5)	3083(3)	43(2)
C(13)	9183(7)	11568(5)	3341(3)	57(2)
C(14)	8865(7)	12324(6)	3481(3)	57(2)
C(15)	7713(8)	12321(4)	3363(3)	50(2)
C(16)	6822(6)	11500(5)	3092(3)	43(2)
C(17)	6329(6)	13094(5)	3426(3)	53(2)
C(21)	3414(5)	7600(5)	1228(3)	36(2)
C(22)	3792(5)	7111(4)	1715(3)	29(1)
C(23)	4033(5)	7411(4)	2331(3)	32(2)
C(25)	4359(5)	6064(4)	2150(3)	31(2)
C(26)	4720(5)	5308(4)	2339(3)	37(2)
C(27)	5029(5)	5238(4)	2929(3)	41(2)
C(28)	5002(5)	5950(4)	3385(3)	36(2)
C(29)	4684(5)	6676(4)	3223(3)	33(2)
C(30)	5306(6)	5831(5)	4046(3)	47(2)
C(31)	1724(5)	6269(4)	-327(2)	31(2)
C(32)	2190(5)	5557(4)	-485(3)	32(2)
C(33)	1468(5)	4728(4)	-763(3)	35(2)
C(34)	287(6)	4623(5)	-906(3)	39(2)
C(35)	-183(5)	5331(4)	-768(3)	32(2)
C(36)	520(5)	6151(4)	-474(3)	35(2)
C(37)	-1866(5)	5879(5)	-836(3)	46(2)
C(41)	-203(5)	5260(5)	3757(3)	30(1)
C(42)	-807(5)	5681(4)	4205(3)	28(1)
C(43)	-1190(5)	5346(4)	4760(3)	29(1)
C(45)	-1403(5)	6733(4)	4634(3)	28(1)
C(46)	-1717(5)	7546(4)	4813(3)	34(2)
C(47)	-2170(5)	7599(4)	5372(3)	35(2)
C(48)	-2279(5)	6860(4)	5776(3)	33(2)
C(49)	-1989(5)	6085(5)	5617(3)	37(2)
C(50)	-2770(6)	6933(5)	6392(3)	46(2)
C(51)	-230(5)	4393(4)	2346(2)	30(2)

C(52)	-1440(5)	4251(4)	2185(3)	34(2)
C(53)	-2098(6)	3397(5)	1914(3)	41(2)
C(54)	-1611(6)	2699(5)	1789(3)	45(2)
C(55)	-419(6)	2850(4)	1936(3)	40(2)
C(56)	264(5)	3695(4)	2224(3)	35(2)
C(57)	-450(7)	1370(5)	1493(4)	73(2)
C(61)	2255(6)	8011(4)	3571(3)	28(1)
C(62)	1538(5)	8145(4)	3029(3)	31(2)
C(63)	1978(5)	8563(4)	2509(3)	31(2)
C(65)	10(5)	8010(4)	2430(3)	25(1)
C(66)	-1125(5)	7837(4)	2120(3)	28(1)
C(67)	-1205(5)	8116(4)	1546(3)	32(2)
C(68)	-167(5)	8584(4)	1243(3)	36(2)
C(69)	919(5)	8758(5)	1529(3)	37(2)
C(70)	-276(6)	8904(5)	615(3)	45(2)
C(71)	3137(5)	8336(4)	5069(2)	28(1)
C(72)	2789(5)	9102(4)	5244(3)	30(2)
C(73)	3582(5)	9836(4)	5586(2)	31(2)
C(74)	4710(5)	9801(4)	5765(2)	32(2)
C(75)	5043(5)	9037(4)	5603(3)	29(1)
C(76)	4259(5)	8300(4)	5236(2)	29(1)
C(77)	6895(5)	9597(4)	6204(3)	42(2)

[표 14]

화합물 1의 다형체 형태 C에 대한 수소 좌표 ($\times 10^4$) 및 등방 변위 파라미터 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

원자	x	y	z	U(eq)
H(1A)	6596	8954	1925	41
H(21A)	2885	6417	723	53
H(41A)	-119	6292	3227	38
H(61A)	840	7608	4042	37
H(3A)	6273	10558	288	38
H(7A)	6489	7179	-972	47
H(9A)	6332	9839	-915	44
H(13A)	9988	11587	3421	69
H(14A)	9441	12871	3665	68
H(16A)	6023	11489	3001	52
H(17A)	6235	13679	3596	80
H(17B)	5822	12566	3637	80
H(17C)	6096	13018	2981	80
H(23A)	3970	7974	2520	39
H(27A)	5268	4718	3049	49
H(29A)	4668	7148	3524	40
H(33A)	1782	4231	-856	42
H(34A)	-212	4052	-1102	47
H(36A)	192	6637	-370	42
H(37A)	-2714	5656	-970	69
H(37B)	-1455	6407	-1078	69
H(37C)	-1777	6081	-395	69
H(43A)	-1198	4764	4919	35
H(47A)	-2412	8124	5492	42
H(49A)	-2076	5595	5893	44
H(53A)	-2921	3286	1809	49
H(54A)	-2092	2115	1602	54
H(56A)	1081	3793	2337	42

H(57A)	87	996	1427	110
H(57B)	-764	1502	1091	110
H(57C)	-1112	1021	1732	110
H(63A)	2791	8857	2433	37
H(67A)	-1967	7999	1338	39
H(69A)	1615	9074	1327	45
H(73A)	3359	10372	5700	37
H(74A)	5253	10312	6002	38
H(76A)	4497	7778	5103	35
H(77A)	7548	9370	6350	64
H(77B)	6449	9698	6557	64
H(77C)	7222	10188	6004	64

특성 평가예 9

화합물 1의 다형체 형태 D에 대한 단결정 X선 회절

화합물 1의 다형체 형태 D의 적절한 단결정을 아세토니트릴 중의 화합물 1의 포화 용액의 저속 증발에 의해 성장시켰다. 데이터 수집을 위해 근사적인 치수가 $0.50 \times 0.50 \times 0.33$ mm인 무색 불규칙한 블록을 선택하여, 폴리머 루프 상에 배치하였다. 단결정 데이터를 아펙스-II 검출기를 구비한 브루커 플랫폼 각도계를 사용하여 수집하였다. Mo-K α 선 ($\lambda = 0.71073$ Å)을 사용한 입사빔 모노크로메이터 및 모노캡 콜리메이터를 회절계에 부착시켰다. 데이터 수집 시에 결정을 -100°C 질소류에서 냉각시켰다.

데이터를 인덱스하여, 사인플러스 및 SADABS를 포함한 프로그램의 아펙스-II 스위트를 사용하여 통합하였다. 삼사정계 셀 파라미터는 $a = 7.223(3)$ Å, $b = 8.676(4)$ Å, $c = 14.905(6)$ Å, $\alpha = 92.207(6)^\circ$, $\beta = 97.182(7)^\circ$, $\gamma = 99.385(6)^\circ$, 체적 = $912.6(7)$ Å³인 것으로 측정되었다. 공간군은 P-1인 것으로 측정되었다. 분자량은 468.23 g/mol이며, $Z = 2$ 인 경우에 계산된 밀도는 1.704 g/cm³이고, $\mu(\text{Mo}) = 0.53$ mm⁻¹이었다. 데이터 정리에 의해, 2θ 범위 = 4.76 내지 56.88° 의 4449개의 고유 데이터를 산출하였다. Int. Tab. Vol C 테이블 4.2.6.8 및 6.1.1.4의 산란 인자를 이용한 F^2 에 기초한 보정과 함께 Shelxtl 프로그램 스위트를 사용하여, 구조 솔루션 및 보정을 행하였다. 최종 보정 통계 데이터는 데이터/파라미터 비 = 16.66, F^2 에 대한 적합도 = 1.00, R 인덱스 [$I > 4\sigma(I)$] $R1 = 0.0466$, $wR2 = 0.1221$, R 인덱스(모든 데이터) $R1 = 0.0718$, $wR2 = 0.1362$, 극대차 피크 및 홀 = 0.379 및 -0.394 e/Å³를 포함한다. 원자 부분 좌표 ($\times 10^4$) 및 등가 등방 변위 파라미터는 표 15 및 16에 나타나 있다. $U(\text{eq})$ 는 직교화된 U_{ij} 텐서의 트레이스의 3분의 1로서 정의된다. 추정 표준 편차는 괄호 안에 나타나 있다.

[표 15]

화합물 1의 다형체 형태 D에 대한 원자 좌표 ($\times 10^4$) 및 등가 등방 변위 파라미터 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

원자	x	y	z	U(eq)
O(4)	1339(3)	-2648(2)	3615(1)	49(1)
S(1)	4949(1)	2693(1)	3312(1)	36(1)
Cl(1)	12928(1)	5241(1)	1308(1)	43(1)
F(1)	13968(2)	1644(2)	-1576(1)	48(1)
O(1)	4162(2)	1171(2)	1398(1)	41(1)
N(1)	6173(3)	2856(3)	2440(2)	36(1)
C(1)	5682(3)	2018(3)	1619(2)	32(1)
Cl(2)	8842(1)	1369(1)	4055(1)	48(1)
F(2)	12443(2)	3251(2)	-2282(1)	51(1)
O(2)	6042(3)	3790(2)	3997(1)	46(1)
C(2)	7200(3)	2233(3)	1034(2)	32(1)
N(2)	8877(3)	3242(2)	1299(1)	32(1)
F(3)	11181(2)	816(2)	-2290(1)	52(1)
O(3)	3039(3)	2824(2)	2997(1)	44(1)
C(3)	7183(4)	1454(3)	216(2)	39(1)
N(4)	8915(3)	1993(2)	-47(1)	33(1)
C(5)	9893(3)	3085(3)	634(2)	31(1)
C(6)	11726(3)	3857(3)	493(2)	32(1)
C(7)	12457(3)	3499(3)	-271(2)	34(1)
C(8)	11386(3)	2355(3)	-936(2)	33(1)
C(9)	9639(4)	1613(3)	-825(2)	37(1)
C(10)	12227(4)	2016(3)	-1778(2)	39(1)
C(11)	4973(3)	739(3)	3610(2)	32(1)
C(12)	6625(3)	176(3)	3922(2)	35(1)
C(13)	6522(4)	-1388(3)	4108(2)	39(1)
C(14)	4776(4)	-2387(3)	4004(2)	40(1)
C(15)	3129(4)	-1807(3)	3719(2)	36(1)
C(16)	3234(3)	-244(3)	3513(2)	34(1)
C(17)	1087(5)	-4247(3)	3840(2)	52(1)

[표 16]

화합물 1의 다형체 형태 D에 대한 수소 좌표 ($\times 10^4$) 및 등방 변위 파라미터 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

원자	x	y	z	U(eq)
H(1)	7050(40)	3210(30)	2544(18)	24(8)
H(3A)	6187	704	-101	47
H(7A)	13680	4010	-364	41
H(9A)	8933	854	-1269	44
H(13A)	7646	-1781	4308	47
H(14A)	4714	-3459	4128	48
H(16A)	2113	148	3306	41
H(17A)	-266	-4648	3827	79
H(17B)	1746	-4324	4449	79
H(17C)	1608	-4866	3401	79

특성 평가예 10

화합물 1의 다형체 형태 TS에 대한 단결정 X선 회절

화합물 1의 톨루엔 용매화물 (다형체 형태 TS로 나타냄)에 대한 적절한 단결정을 톨루엔 중의 화합물 1의 포화 용액의 저속 증발에 의해 성장시켰다. 데이터 수집을 위해 근사적인 치수가 $0.48 \times 0.13 \times 0.04$ mm인 무색 니들 (needle)을 선택하여, 폴리머 루프 상에 배치하였다. 단결정 데이터를 아펙스-II 검출기를 구비한 브루커 플랫폼 각도계를 사용하여 수집하였다. Mo-K α 선 ($\lambda = 0.71073$ Å)을 사용한 입사빔 모노크로메이터 및 모노

캡 콜리메이터를 회절계에 부착시켰다. 데이터 수집 시에 결정을 -100°C 질소류에서 냉각시켰다.

데이터를 인덱스하여, 사인플러스 및 SADABS를 포함한 프로그램의 아펙스-II 스위트를 사용하여 통합하였다. 삼사정계 셀 파라미터는 $a = 12.547(6) \text{ \AA}$, $b = 15.165(7) \text{ \AA}$, $c = 15.311(7) \text{ \AA}$, $\alpha = 100.594(9)^{\circ}$, $\beta = 109.609(8)^{\circ}$, $\gamma = 110.924(8)^{\circ}$, 체적 = $2405.8(19) \text{ \AA}^3$ 인 것으로 측정되었다. 공간군은 P-1인 것으로 측정되었다. 분자량은 560.36 g/mol 이며, $Z = 4$ 인 경우에 계산된 밀도는 1.547 g/cm^3 이고, $\mu(\text{Mo}) = 0.42 \text{ mm}^{-1}$ 이었다. 데이터 정리에 의해, 2θ 범위 = 3.48 내지 54.44° 의 10653개의 고유 데이터를 산출하였다. Int. Tab. Vol C 테이블 4.2.6.8 및 6.1.1.4의 산란 인자를 이용한 F^2 에 기초한 보정과 함께 Shelxt1 프로그램 스위트를 사용하여, 구조 솔루션 및 보정을 행하였다. 최종 보정 통계 데이터는 데이터/파라미터 비 = 16.31, F^2 에 대한 적합도 = 1.02, R 인덱스[$I > 4\sigma(I)$] $R_1 = 0.0727$, $wR_2 = 0.1676$, R 인덱스(모든 데이터) $R_1 = 0.1546$, $wR_2 = 0.2053$, 극대차 피크 및 홀 = 0.641 및 $-0.637 \text{ e/\AA}^3$ 를 포함한다. 원자 부분 좌표 ($\times 10^4$) 및 등가 등방 변위 파라미터는 표 17 및 18에 나타나 있다. $U(\text{eq})$ 는 직교화된 U_{ij} 텐서의 트레이스의 3분의 1로서 정의된다. 추정 표준 편차는 괄호 안에 나타나 있다.

[표 17]

화합물 1의 다형체 형태 TS에 대한 원자 좌표 ($\times 10^4$) 및 등가 등방 변위 파라미터 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

원자	x	y	z	$U(\text{eq})$
Cl(1)	4975(1)	1411(1)	2566(1)	53(1)
Cl(2)	114(1)	2917(1)	505(1)	58(1)
Cl(21)	1524(1)	1282(1)	-13(1)	50(1)
Cl(22)	7874(1)	3395(1)	3083(1)	58(1)
S(1)	2877(1)	4894(1)	1388(1)	36(1)
S(21)	7216(1)	5258(1)	3748(1)	34(1)
F(1)	5308(3)	2050(2)	6851(2)	60(1)
F(2)	4357(3)	588(2)	5748(2)	63(1)
F(3)	6348(3)	1455(3)	6287(3)	76(1)
F(21)	845(3)	1366(3)	-3764(2)	65(1)
F(22)	1629(3)	350(2)	-3557(2)	66(1)
F(23)	2696(3)	1749(2)	-3651(2)	62(1)
O(1)	3274(3)	5092(2)	3429(2)	40(1)
O(2)	2613(3)	4373(3)	407(2)	47(1)
O(3)	3920(3)	5885(2)	1903(3)	43(1)
O(4)	816(3)	7018(2)	2121(3)	48(1)
O(21)	7020(3)	5485(2)	1840(2)	39(1)
O(22)	6914(3)	4706(2)	4361(2)	44(1)
O(23)	7210(3)	6215(2)	3903(2)	44(1)
O(24)	11876(3)	7562(3)	4794(3)	55(1)
N(1)	3126(3)	4153(3)	2015(3)	32(1)
N(2)	4142(3)	3090(3)	3025(3)	29(1)
N(4)	4399(3)	3041(3)	4535(3)	29(1)
N(21)	6163(3)	4503(3)	2618(3)	31(1)
N(22)	4119(3)	3178(3)	791(3)	30(1)
N(24)	4031(3)	3083(3)	-711(3)	29(1)
C(1)	3403(4)	4405(3)	3013(3)	32(1)
C(2)	3831(4)	3765(3)	3480(3)	26(1)

C(3)	3987(4)	3756(3)	4406(3)	32(1)
C(5)	4478(4)	2654(3)	3673(3)	31(1)
C(6)	4878(4)	1896(3)	3625(4)	35(1)
C(7)	5145(4)	1551(3)	4389(4)	37(1)
C(8)	5029(4)	1963(3)	5241(4)	36(1)
C(9)	4669(4)	2709(3)	5319(3)	33(1)
C(10)	5267(5)	1535(4)	6039(4)	44(1)
C(11)	1509(4)	4968(3)	1392(3)	33(1)
C(12)	332(4)	4134(3)	990(4)	38(1)
C(13)	-702(4)	4273(4)	971(4)	43(1)
C(14)	-582(4)	5230(4)	1334(4)	42(1)
C(15)	579(4)	6052(4)	1731(4)	36(1)
C(16)	1633(4)	5922(3)	1773(4)	36(1)
C(17)	-250(5)	7204(4)	2029(4)	51(1)
C(21)	6202(4)	4726(3)	1797(3)	29(1)
C(22)	5168(4)	3956(3)	854(3)	29(1)
C(23)	5127(4)	3920(3)	-56(3)	31(1)
C(25)	3447(4)	2664(3)	-157(3)	28(1)
C(26)	2271(4)	1776(3)	-689(3)	33(1)
C(27)	1791(4)	1348(3)	-1674(3)	34(1)
C(28)	2456(4)	1803(3)	-2195(3)	31(1)
C(29)	3547(4)	2656(3)	-1715(3)	32(1)
C(30)	1912(5)	1324(4)	-3276(4)	42(1)
C(31)	8710(4)	5430(3)	3815(3)	31(1)
C(32)	8999(4)	4644(4)	3571(4)	39(1)
C(33)	10224(5)	4854(4)	3700(4)	45(1)
C(34)	11158(5)	5834(4)	4098(4)	45(1)
C(35)	10883(4)	6621(4)	4372(4)	42(1)
C(36)	9649(4)	6417(4)	4213(3)	35(1)
C(37)	11653(5)	8372(4)	5147(6)	77(2)
C(40)	582(7)	2435(6)	3159(6)	104(3)
C(41)	1006(5)	1600(5)	3079(5)	72(2)
C(42)	1132(6)	1203(5)	2253(5)	66(2)

C(43)	1515(6)	476(6)	2168(6)	76(2)
C(44)	1832(6)	105(5)	2992(8)	104(3)
C(45)	1677(6)	548(6)	3814(6)	78(2)
C(46)	1282(6)	1266(6)	3819(5)	80(2)
C(50)	6001(8)	1857(6)	-648(9)	144(5)
C(51)	4910(12)	1078(9)	-849(11)	159(5)
C(52)	4059(10)	307(7)	-1675(6)	98(3)
C(53)	2955(10)	-523(8)	-1811(8)	124(3)
C(54)	2697(11)	-556(9)	-1003(8)	125(4)
C(55)	3450(17)	147(14)	-140(10)	181(7)
C(56)	4560(12)	994(9)	-24(8)	116(4)

[표 18]

화합물 1의 다형체 형태 TS에 대한 수소 좌표 ($\times 10^4$) 및 등방 변위 파라미터 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

원자	x	y	z	U(eq)
H(1A)	3082	3582	1708	39
H(21A)	5550	3933	2537	37
H(3A)	3841	4158	4862	39
H(7A)	5409	1037	4353	45
H(9A)	4608	2992	5897	40
H(13A)	-1508	3706	706	52
H(14A)	-1306	5314	1308	50
H(16A)	2444	6489	2065	44
H(17A)	37	7930	2289	76
H(17B)	-658	6875	2403	76
H(17C)	-858	6935	1331	76
H(23A)	5731	4379	-201	37
H(27A)	1015	747	-2022	41
H(29A)	3977	2960	-2066	38
H(33A)	10419	4320	3513	54
H(34A)	11995	5973	4185	54
H(36A)	9448	6954	4376	42
H(37A)	12456	8992	5482	115
H(37B)	11291	8243	5613	115
H(37C)	11059	8445	4591	115
H(40A)	39	2329	3502	156
H(40B)	106	2417	2495	156
H(40C)	1329	3091	3529	156
H(42A)	942	1450	1723	79
H(43A)	1577	210	1585	92
H(44A)	2119	-395	2977	125
H(45A)	1856	335	4370	94
H(46A)	1197	1545	4386	96
H(50A)	5833	2242	-1081	215
H(50B)	6582	1608	-760	215
H(50C)	6388	2292	43	215
H(52A)	4208	312	-2243	117
H(53A)	2410	-1040	-2438	149
H(54A)	1958	-1102	-1079	150
H(55A)	3271	104	410	217
H(56A)	5082	1514	603	140

특성 평가예 11

시차 주사 열량 측정법 실험

화합물 1의 순수한 다형체 형태 A의 DSC 곡선은 212℃에서의 개시 온도 (212.6℃에서의 신호 최대값)를 갖는 급격한 흡열 피크를 나타내는 것으로 관찰되는데, 213℃에서 신호 최대값을 갖는 발열 피크가 그 직후에 나타나거나 이것으로 오버랩되었다. 이러한 흡열-발열 이벤트에 이어서, 218℃의 개시 온도에서의 주요 용융 (main melting) 흡열 (219℃에서의 신호 최대값, 종점 225℃, 전이열 63 J/g)이 일어났다.

화합물 1의 다형체 형태 B의 DSC 곡선은 205℃에서의 개시 온도 (208℃에서의 신호 최대값, 전이열 4 J/g)를 갖는 마이너 흡열 및 217.9℃에서의 개시 온도 (218℃에서의 신호 최대값, 전이열 56 J/g)를 갖는 급격한 메이저 흡열을 나타내는 것으로 관찰되었다.

화합물 1의 다형체 형태 D의 DSC 곡선은 211℃의 개시 온도 (212℃에서의 신호 최대값, 전이열 10 J/g)에서의 마이너 흡열 및 218℃의 개시 온도 (219℃에서의 신호 최대값, 전이열 62 J/g)에서의 급격한 메이저 흡열을 나

타내는 것으로 관찰되었다.

화합물 1의 다형체 형태 TS (톨루엔 용매화물)의 DSC 곡선은 4개의 흡열을 나타내는 것으로 관찰되었다. 흡열 1은 118℃의 개시 온도 (137℃에서의 신호 최대값, 전이열 74 J/g)를 갖는 광범위한 흡열이었다. 흡열 2는 200℃에서의 개시 온도 (202℃에서의 신호 최대값, 전이열 6 J/g)를 나타내었다. 흡열 3은 207℃에서의 개시 온도 (208℃에서의 신호 최대값, 전이열 3 J/g)를 나타내었다. 흡열 4는 216℃에서의 개시 온도 (217℃에서의 신호 최대값, 전이열 42 J/g)를 나타내었다.

제조예 2에 따라 다형체 형태 TS로부터 제조된 화합물 1의 다형체 형태 A와 다형체 형태 B의 혼합물의 DSC 곡선은 208℃에서의 개시 온도 (211℃에서의 신호 최대값, 전이열 4.6 J/g)를 갖는 마이너 흡열 및 218℃에서의 개시 온도 (219℃에서의 신호 최대값, 전이열 58 J/g)를 갖는 급격한 메이저 흡열을 나타내는 것으로 관찰되었다.

특성 평가예 12

상대적 안정성 실험

화합물 1의 다양한 결정 형태의 상대적 안정성에 대하여 비경쟁적 및 경쟁적 상호전환 실험을 행하였다. 비경쟁적 실험의 경우, 단 하나의 출발 결정 형태를 사용하여, 다른 보다 안정한 형태로의 전환 가능성을 조사하였다. 경쟁적 실험의 경우, 2개 이상의 결정 형태를 함께 혼합하여, 보다 안정한 형태로의 전환 가능성을 조사하였다. 실험 조건은 후술되며, 표 19에 요약되어 있다.

특성 평가예 12a에서, 제조예 5c에 따라 제조된 화합물 1 (0.4 g)의 형태 A를 약 95℃에서 3시간 동안 탈이온수 (4 mL) 중에서 환류시켰다. 슬러리를 25 내지 30℃로 냉각시키고, 여과하여, 1시간 동안 흡입 건조시켜, 70℃ 및 8 kPa 절대 압력에서의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 ¹H-NMR에 의한 분석은 결정 형태가 변하지 않은 채로, 즉, 형태 A로 존재하는 것을 나타내었다.

특성 평가예 12b에서, 제조예 5f에 따라 제조된 화합물 1 (0.4 g)의 형태 B를 약 95℃에서 3시간 동안 탈이온수 (4 mL) 중에서 환류시켰다. 슬러리를 25 내지 30℃로 냉각시키고, 여과하여, 1시간 동안 흡입 건조시켜, 70℃ 및 8 kPa 절대 압력에서의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 ¹H-NMR에 의한 분석은 형태 A를 나타내었다.

특성 평가예 12c에서, 제조예 5g에 따라 제조된 화합물 1 (0.4 g)의 형태 D를 약 95℃에서 3시간 동안 탈이온수 (4 mL) 중에서 환류시켰다. 슬러리를 25 내지 30℃로 냉각시키고, 여과하여, 1시간 동안 흡입 건조시켜, 70℃ 및 8 kPa 절대 압력에서의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 ¹H-NMR에 의한 분석은 형태 A를 나타내었다.

특성 평가예 12d에서, 제조예 1에 따라 제조된 화합물 1 (1 g)의 형태 TS를 약 95℃에서 3시간 동안 탈이온수 (10 mL) 중에서 환류시켰다. 슬러리를 25 내지 30℃로 냉각시키고, 여과하여, 1시간 동안 흡입 건조시켜, 65℃ 및 8 kPa 절대 압력에서의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 ¹H-NMR에 의한 분석은 형태 A를 나타내었다.

특성 평가예 12e에서, 각각, 제조예 5c 및 5f에 따라 제조된 화합물 1의 형태 A (0.6 g) 및 형태 B (0.6 g)를 고형분으로서 블렌드하여, 약 95℃에서 3시간 동안 탈이온수 (12 mL) 중에서 환류시켰다. 슬러리를 25 내지 30℃로 냉각시키고, 여과하여, 1시간 동안 흡입 건조시켜, 65℃ 및 8 kPa 절대 압력에서의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC, TGA 및 ¹H-NMR에 의한 분석은 형태 A를 나타내었다.

특성 평가예 12f에서, 각각, 제조예 5f 및 5g에 따라 제조된 화합물 1의 형태 B (0.6 g) 및 형태 D (0.6 g)를 고형분으로서 블렌드하여, 약 95℃에서 3시간 동안 탈이온수 (12 mL) 중에서 환류시켰다. 슬러리를 25 내지 30℃로 냉각시키고, 여과하여, 1시간 동안 흡입 건조시켜, 65℃ 및 8 kPa 절대 압력에서의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC 및 ¹H-NMR에 의한 분석은 형태 A를 나타내었다.

특성 평가예 12g에서, 각각, 제조예 5c 및 5g에 따라 제조된 화합물 1의 형태 A (0.6 g) 및 형태 D (0.6 g)를 고형분으로서 블렌드하여, 약 95℃에서 3시간 동안 탈이온수 (12 mL) 중에서 환류시켰다. 슬러리를 25 내지 30℃로 냉각시키고, 여과하여, 1시간 동안 흡입 건조시켜, 65℃ 및 8 kPa 절대 압력에서의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC 및 ¹H-NMR에 의한 분석은 형태 A를 나타내었다.

특성 평가에 12h에서, 각각 제조에 5c, 5f, 5g, 및 1에 따라 제조된 화합물 1의 형태 A (0.25 g), 형태 B (0.25 g), 형태 D (0.25 g) 및 형태 TS (0.25 g)를 고형분으로서 블렌드하여, 약 95℃에서 3시간 동안 탈이온수 (10 mL) 중에서 환류시켰다. 슬러리를 25 내지 30℃로 냉각시키고, 여과하여, 1시간 동안 흡입 건조시켜, 65℃ 및 8 kPa 절대 압력에서의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC 및 ¹H-NMR에 의한 분석은 형태 A를 나타내었다.

특성 평가에 12i에서, 각각, 제조에 5c, 5f, 5g 및 2에 따라 제조된 화합물 1의 형태 A (0.25 g), 형태 B (0.25 g), 형태 D (0.25 g) 및 혼합된 형태 A 및 형태 B (0.25 g)를 고형분으로서 블렌드하여, 약 95℃에서 3시간 동안 탈이온수 (10 mL) 중에서 환류시켰다. 슬러리를 25 내지 30℃로 냉각시키고, 여과하여, 1시간 동안 흡입 건조시켜, 65℃ 및 8 kPa 절대 압력에서의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC 및 ¹H-NMR에 의한 분석은 형태 A를 나타내었다.

특성 평가에 12j에서, 각각, 제조에 5c, 5f, 5g 및 2에 따라 제조된 화합물 1의 형태 A (0.25 g), 형태 B (0.25 g), 형태 D (0.25 g) 및 혼합된 형태 A 및 B (0.25 g)를 고형분으로서 블렌드하여, 메탄올 (10 mL) 중에서 약 55℃로 3시간 동안 가열하였다. 슬러리를 25 내지 30℃로 냉각시키고, 여과하여, 1시간 동안 흡입 건조시켜, 55℃ 및 1.3 kPa 절대 압력에서의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC 및 ¹H-NMR에 의한 분석은 형태 A를 나타내었다.

특성 평가에 12k에서, 각각 제조에 5c, 5f 및 5g에 따라 제조된 화합물 1의 형태 A (0.9 g), 형태 B (0.9 g) 및 형태 D (0.9 g)를 고형분으로서 블렌드하여, 탈이온수 (27 mL) 중에서 약 55℃로 168시간 동안 가열하였다. 슬러리를 25 내지 30℃로 냉각시키고, 여과하여, 1시간 동안 흡입 건조시켜, 65℃ 및 8 kPa 절대 압력에서의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC 및 ¹H-NMR에 의한 분석은 형태 A를 나타내었다.

특성 평가에 12l에서, 제조에 2에 따라 제조된 화합물 1의 혼합된 형태 A 및 B (2.0 g)를, 자석 교반기 및 온도 프로브를 갖춘 100 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 탈이온수 (40 mL)를 첨가하여, 얻어진 슬러리를 25℃에서 약 168시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하여, 1시간 동안 흡입 건조시켜, 65℃ 및 8 kPa 절대 압력에서의 진공 오븐에서 12시간 동안 건조시켰다. 얻어진 물질의 pXRD, DSC 및 ¹H-NMR에 의한 분석은 형태 A를 나타내었다.

[표 19]

화합물 1의 다양한 결정 형태에 대한 상대적 안정성 실험

특성 평가에	출발 결정 형태	용매	온도 (°C); 시간 (h)	얻어진 결정 형태
12a	A	물	95; 3	A
12b	B	물	95; 3	A
12c	D	물	95; 3	A
12d	TS	물	95; 3	A
12e	A, B	물	95; 3	A
12f	B, D	물	95; 3	A
12g	A, D	물	95; 3	A
12h	A, B, D, TS	물	95; 3	A
12i	A, B, D, A+B	물	95; 3	A
12j	A, B, D, A+B	메탄올	55; 3	A
12k	A, B, D	물	55; 168	A
12l	A+B	물	25; 168	A

특성 평가에 13

화합물 1의 다형체 형태 A에 대한 안정성 실험

화합물 1의 형태 A의 물리적 안정성을 다음과 같이 측정하였다. 제조에 3에 따라 제조된 화합물 1을 pXRD, DSC, HPLC 및 ¹H-NMR에 의해 분석한 바, 99.9 % 순도 (230 nm 검출 파장에서의 HPLC 피크 면적에 의함)의 순수

한 결정 형태 A인 것으로 밝혀졌다. 분취량의 샘플 (3.0 g)을 일차 폴리에틸렌 백에 넣어, 일차 폴리에틸렌 백을 질소 가스로 플러싱하여 밀봉하였다. 그 다음에 일차 폴리에틸렌 백을 이차 폴리에틸렌 백에 넣어, 다시 질소 가스로 플러싱하고, 실리카 겔 사체 (sachet)를 내측 백과 외측 백 사이에 두었다. 그 다음에 이중 백으로 된 물질을 삼중으로 라미네이트된 알루미늄 파우치에 넣어, 40℃에서 30일간 안정성 챔버에 두었다. 얻어진 물질의 HPLC 및 $^1\text{H-NMR}$ 에 의해 분석한 바, 99.9 % 순도 (230 nm에서 HPLC 피크 면적에 의함)의 화합물 1의 순수한 형태 A를 나타내었다. pXRD 및 DSC에 의해 분석한 바, 순수한 다형체 형태 A를 나타내었다. 결과로부터, 조사된 조건 하에서의 화합물 1의 화학적 안정성 및 다형체 형태 A의 안정성이 확인된다.

특성 평가에 14

화합물 1의 다형체 형태 C에 대한 단결정 X선 회절

화합물 1의 다형체 형태 C의 적절한 단결정을 250℃에서 온도 구배 승화에 의해 성장시켰다. 데이터 수집을 위해 근사적인 치수가 $\sim 0.320 \times 0.230 \times 0.060$ mm인 무색 불규칙성 판을 선택하여, 폴리머 루프 상에 배치하였다. 단결정 데이터를 아펙스-II 검출기를 구비한 브루커 플랫폼 각도계를 사용하여 수집하였다. MoK α 선 ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$)을 사용한 입사빔 모노크로메이터 및 모노캡 콜리메이터를 회절계에 부착시켰다. 결정을 실온 (23℃)에서 조사하였다.

데이터를 인텍스하여, 사인플러스 및 SADABS를 포함한 프로그램의 아펙스-II 스위트를 사용하여 통합하였다. 삼사정계 셀 파라미터는 $a = 14.835(7) \text{ \AA}$, $b = 15.216(8) \text{ \AA}$, $c = 18.790(10) \text{ \AA}$, $\alpha = 90.306(7)^\circ$, $\beta = 93.619(7)^\circ$, $\gamma = 113.045(7)^\circ$, 체적 = $3893(3) \text{ \AA}^3$ 인 것으로 측정되었다. 공간군은 P-1인 것으로 측정되었다. 분자량은 468.23 g/mol 이며, $Z = 8$ 인 경우에 계산된 밀도는 1.598 g/cm^3 이고, $\mu(\text{Mo}) = 0.50 \text{ mm}^{-1}$ 이었다. 데이터 정리에 의해, 2θ 범위 = 2.18 내지 48.66° 의 12368개의 고유 데이터를 산출하였다. Int. Tab. Vol C 테이블 4.2.6.8 및 6.1.1.4의 산란 인자를 이용한 F^2 에 기초한 보정과 함께 Shelxtl 프로그램 스위트를 사용하여, 구조 솔루션 및 보정을 행하였다. 최종 보정 통계 데이터는 데이터/파라미터 비 = 11.78, F^2 에 대한 적합도 = 1.29, R 인텍스 [$I > 4\sigma(I)$] $R1 = 0.1124$, $wR2 = 0.2544$, R 인텍스(모든 데이터) $R1 = 0.2440$, $wR2 = 0.2969$, 극대차 피크 및 홀 = 0.656 및 $-0.435 \text{ e/\AA}^3$ 를 포함한다. 비대칭 단위는 4개의 분자를 포함한다. 형태는 결정이 냉각되면, 결정학적 상변화를 행한다. 동일한 결정자는 -100°C 로 냉각되며, 얻어진 단위 셀 파라미터는 삼사정계, P-1, $a = 11.816(4) \text{ \AA}$, $b = 15.036(5) \text{ \AA}$, $c = 21.625(8) \text{ \AA}$, $\alpha = 92.255(6)^\circ$, $\beta = 92.597(5)^\circ$, $\gamma = 107.947(5)^\circ$, 체적 = $3646(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 8$ 이었다. 원자 부분 좌표 ($\times 10^4$) 및 등가 등방 변위 파라미터가 나타나 있으며, $U(\text{eq})$ 는 직교화된 U_{ij} 텐서의 트레이스의 3분의 1로서 정의된다. 추정 표준 편차는 괄호 안에 나타나 있다.

[표 20]

실온에서의 화합물 1 의 다형체 형태 C 에 대한 원자 좌표 ($\times 10^4$) 및 등가 등방 변위 파라미터 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

원자	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	4670(3)	13564(3)	3673(3)	108(1)
S(1)	1417(2)	8900(2)	3990(2)	65(1)
F(1)	8439(7)	14244(9)	4765(8)	181(6)
O(1)	3384(5)	8914(6)	4286(4)	63(2)
N(1)	2497(6)	9779(6)	3957(5)	63(3)
C(1)	3379(8)	9633(10)	4162(6)	59(3)
Cl(2)	1838(3)	9382(3)	2330(2)	107(1)
F(2)	8467(7)	14127(8)	3653(8)	171(5)
O(2)	1334(6)	8480(6)	4678(5)	79(3)
N(2)	4144(6)	11407(7)	3965(5)	53(2)
C(2)	4247(7)	10565(8)	4112(5)	50(3)
F(3)	8678(5)	13101(7)	4328(6)	141(4)
O(3)	740(5)	9310(5)	3776(5)	81(3)
C(3)	5184(8)	10643(8)	4262(6)	56(3)
O(4)	690(7)	5473(7)	3345(6)	100(3)
N(4)	5739(6)	11615(7)	4166(5)	55(2)
C(5)	5081(8)	12039(8)	4010(6)	52(3)
C(6)	5483(9)	13038(9)	3902(7)	68(3)
C(7)	6491(9)	13545(9)	3980(6)	68(3)
C(8)	7099(8)	13062(10)	4151(7)	66(3)
C(9)	6737(8)	12148(9)	4241(6)	66(3)
C(10)	8165(11)	13633(14)	4262(13)	116(6)
C(11)	1374(8)	8024(9)	3354(7)	60(3)
C(12)	1529(8)	8254(9)	2653(8)	71(4)
C(13)	1416(10)	7550(13)	2146(8)	87(4)
C(14)	1127(9)	6643(13)	2348(9)	94(5)
C(15)	987(8)	6381(10)	3064(8)	71(4)

C(16)	1098(7)	7116(9)	3557(7)	65(4)
C(17)	429(12)	4715(11)	2852(10)	142(7)
Cl(21)	-386(3)	768(3)	557(2)	113(1)
S(21)	3458(3)	4973(3)	1524(2)	84(1)
F(21)	-3470(7)	1165(10)	-889(6)	194(6)
O(21)	1767(6)	5507(7)	1015(5)	91(3)
N(21)	2265(7)	4326(8)	1364(6)	84(3)
C(21)	1586(9)	4665(12)	1078(7)	69(4)
Cl(22)	2787(3)	4447(3)	3157(2)	114(1)
F(22)	-3951(8)	871(11)	145(8)	209(7)
O(22)	3845(6)	4303(6)	1803(5)	98(3)
N(22)	514(8)	2977(8)	837(5)	68(3)
C(22)	634(9)	3935(9)	860(6)	63(3)
F(23)	-3741(8)	2247(9)	-295(7)	177(5)
O(23)	3798(7)	5471(6)	903(5)	109(4)
C(23)	-188(11)	4043(10)	647(7)	73(4)
O(24)	4400(8)	8393(8)	2211(6)	110(3)
N(24)	-892(8)	3151(8)	464(5)	72(3)
C(25)	-401(9)	2512(10)	583(6)	65(3)
C(26)	-967(11)	1527(10)	415(7)	73(4)
C(27)	-1900(11)	1273(11)	160(7)	91(5)
C(28)	-2371(11)	1913(12)	29(7)	79(4)
C(29)	-1858(10)	2823(12)	186(7)	76(4)
C(30)	-3393(14)	1514(19)	-229(11)	134(8)
C(31)	3518(9)	5823(10)	2194(8)	74(4)
C(32)	3231(9)	5579(9)	2877(8)	75(4)
C(33)	3283(9)	6314(12)	3353(8)	89(5)
C(34)	3658(9)	7281(12)	3122(9)	85(5)
C(35)	3979(10)	7468(12)	2464(10)	86(4)
C(36)	3868(9)	6762(11)	1969(8)	84(4)
C(37)	4462(11)	9140(11)	2628(9)	117(6)
Cl(41)	12222(2)	12142(3)	2485(2)	92(1)
S(41)	13696(2)	11329(3)	5916(2)	72(1)

F(41)	8722(7)	12391(8)	2197(6)	141(4)
O(41)	11559(6)	10827(6)	5869(4)	69(2)
N(41)	12934(6)	11401(6)	5260(4)	61(3)
C(41)	11946(8)	11132(8)	5315(7)	54(3)
Cl(42)	14434(3)	13607(3)	5610(2)	105(1)
F(42)	8192(7)	10930(8)	2016(6)	160(4)
O(42)	13290(6)	10410(6)	6221(5)	83(3)
N(42)	11841(6)	11547(6)	4061(5)	56(3)
C(42)	11402(8)	11256(7)	4692(6)	44(3)
F(43)	7846(7)	11502(9)	2938(5)	149(4)
O(43)	14622(6)	11639(7)	5610(4)	94(3)
C(43)	10451(8)	11113(7)	4625(6)	55(3)
O(44)	13303(7)	12294(8)	8454(5)	92(3)
N(44)	10263(6)	11316(6)	3941(5)	58(3)
C(45)	11128(8)	11594(8)	3586(7)	53(3)
C(46)	11154(8)	11825(8)	2881(7)	57(3)
C(47)	10330(10)	11825(9)	2555(7)	84(4)
C(48)	9429(9)	11571(9)	2898(7)	70(4)
C(49)	9411(8)	11318(8)	3592(7)	64(3)
C(50)	8555(12)	11585(14)	2526(10)	99(5)
C(51)	13735(7)	12186(9)	6559(7)	56(3)
C(52)	14059(8)	13152(10)	6413(7)	70(4)
C(53)	14149(9)	13814(9)	6983(8)	84(4)
C(54)	13868(9)	13451(11)	7640(8)	86(5)
C(55)	13543(9)	12513(12)	7787(8)	77(4)
C(56)	13458(8)	11865(9)	7232(7)	69(4)
C(57)	12973(14)	11357(13)	8624(9)	135(7)
Cl(61)	2116(3)	798(3)	973(2)	107(1)
S(61)	1366(3)	4063(3)	-1109(2)	73(1)
F(61)	5652(9)	1888(11)	2485(6)	182(6)
O(61)	3563(6)	4694(6)	-937(5)	75(3)
N(61)	2059(7)	3768(7)	-523(5)	64(3)
C(61)	3074(10)	4077(10)	-558(7)	68(4)

Cl(62)	619(3)	1748(3)	-1210(2)	102(1)
F(62)	6661(11)	2798(12)	1845(12)	288(11)
O(62)	1807(7)	5075(6)	-1209(4)	85(3)
N(62)	2901(7)	2719(8)	234(5)	62(3)
C(62)	3502(10)	3547(8)	-65(6)	55(3)
F(63)	6029(13)	1417(15)	1633(7)	249(10)
O(63)	414(6)	3643(7)	-838(5)	98(3)
C(63)	4436(9)	3767(9)	128(7)	59(3)
O(64)	1969(7)	4070(6)	-3699(5)	90(3)
N(64)	4456(7)	3084(8)	586(5)	66(3)
C(65)	3485(11)	2471(10)	625(7)	69(4)
C(66)	3312(10)	1619(9)	1020(7)	74(4)
C(67)	4065(12)	1504(11)	1415(7)	83(4)
C(68)	5007(12)	2198(13)	1416(8)	88(4)
C(69)	5229(10)	2981(11)	995(8)	81(4)
C(70)	5785(14)	2080(20)	1862(13)	127(7)
C(71)	1361(8)	3412(10)	-1888(7)	62(3)
C(72)	1026(8)	2440(9)	-1937(7)	66(3)
C(73)	977(9)	1965(10)	-2579(8)	77(4)
C(74)	1292(8)	2507(10)	-3180(8)	69(4)
C(75)	1620(9)	3487(10)	-3138(7)	67(4)
C(76)	1667(8)	3952(9)	-2495(8)	69(4)
C(77)	1778(12)	3604(11)	-4407(7)	116(6)

[표 21]

실온에서의 화합물 1의 다형체 형태 C에 대한 수소 좌표 ($\times 10^4$) 및 등방 변위 파라미터 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

원자	x	y	z	U(eq)
H(1A)	2536	10329	3817	75
H(3A)	5404	10169	4395	67
H(7A)	6759	14202	3919	82
H(9A)	7160	11845	4358	79
H(13A)	1538	7703	1673	105
H(14A)	1014	6166	2001	113
H(16A)	980	6973	4031	78
H(17A)	193	4123	3096	213
H(17B)	991	4765	2603	213
H(17C)	-79	4732	2517	213
H(21A)	2053	3732	1467	101
H(23A)	-272	4617	627	88
H(27A)	-2268	627	61	110
H(29A)	-2151	3258	109	91
H(33A)	3077	6176	3812	107
H(34A)	3678	7775	3425	102
H(36A)	4020	6904	1500	101
H(37A)	4909	9722	2440	175
H(37B)	4697	9070	3103	175
H(37C)	3825	9162	2638	175
H(41A)	13172	11620	4862	73
H(43A)	10006	10913	4977	66
H(47A)	10339	11997	2080	100
H(49A)	8838	11150	3829	76
H(53A)	14389	14468	6912	101
H(54A)	13903	13879	8007	103
H(56A)	13213	11214	7315	83

H(57A)	12855	11299	9122	203
H(57B)	13458	11109	8527	203
H(57C)	12373	11002	8344	203
H(61A)	1786	3408	-181	77
H(63A)	4972	4282	-18	70
H(67A)	3943	961	1682	100
H(69A)	5871	3427	982	98
H(73A)	741	1302	-2608	93
H(74A)	1280	2202	-3613	83
H(76A)	1899	4615	-2466	83
H(77A)	1957	4081	-4763	173
H(77B)	1093	3203	-4482	173
H(77C)	2159	3223	-4439	173

특성 평가예 15

화합물 1의 다형체 형태 C에 대한 X선 분말 회절 패턴

분말 X선 회절을 이용하여, 화합물 1의 다형체 형태 C를 특성화하였다. 필립스 엑스'퍼트 자동 분말 회절계, 모델 3040을 이용하여 데이터를 얻었다. 자동 변수 산란 방지 및 발산 슬릿, 엑스'셀레이터 RTMS 검출기, 및 Ni 필터를 회절계에 부착시켰다. 방사선은 Cu-K(알파) (45 kV, 40 mA)이었다. 실온에서 0.02도의 등가 스텝 사이즈 및 스텝 당 320초 카운트 시간을 이용한 연속 스캔을 사용하여 3 내지 50도의 2θ 각도로 데이터를 수집하였다. 샘플을 필요에 따라 마노 절구 및 막자로 약하게 분쇄하여, 저 백그라운드 실리콘 시료 홀더 상에 분말상 물질의 박층으로서 제조하였다. 상 동정을 위해, MDI/제이드 소프트웨어 버전 9.1을 국제 회절 데이터 위원회의 데이터베이스 PDF4+ 2008과 함께 사용하였다. 화합물 1의 형태 C에 대한 Cu-K(알파1) X선 회절 극대값을 MDI/제이드 "파인드 피크" 루틴을 이용하여 계산하였으며, 표 22에 나타낸다.

[표 22]

화합물 1의 다형체 형태 C에 대한 2θ X선 극대값 (도)

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
7.691	17.198	20.909	25.371	30.149	36.6	42.498
7.991	18.035	21.797	25.674	30.634	37.389	45.142
11.133	18.636	22.214	25.956	31.272	38.054	45.99
12.587	18.939	23.299	26.409	31.619	38.442	46.229
13.305	19.389	23.547	27.395	32.056	38.651	48.188
13.757	19.889	24.103	28.498	32.898	40.661	49.561
15.463	20.312	24.269	28.728	33.594	40.86	
16.683	20.476	24.438	29.808	33.813	41.721	

제형/유용성

화합물 1의 고체 형태는 일반적으로 계면활성제, 고체 희석제 및 액체 담체 (즉, 활성 성분 및 아마도 다른 성분을 담지하는 액체 유체; 액체 희석제로도 명명됨)로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 적어도 하나의 추가 성분과 함께, 조성물, 즉, 제형 중의 기생 선충 구제 활성 성분으로서 사용될 것이다. 제형 또는 조성물 성분은 활성 성분의 물리적 특성, 적용 방식 및 환경적 요인, 예를 들어, 토양 유형, 수분 및 온도와 부합하도록 선택된다.

살선충성 활성 성분의 유용한 제형은 일반적으로 액체 조성물 및 고체 조성물을 포함한다. 액체 조성물은 용액 (예를 들어, 유제 (emulsifiable concentrate)), 에멀전 (마이크로에멀전 포함), 분산액 및 현탁액, 및 이들 형태의 조합 (예를 들어, 유현탁제 (suspo-emulsion))을 포함한다. 용어 "현탁액"은 특히 활성 성분의 침강을 최소화하거나 중지하기 위해 화학 첨가제의 첨가에 의해 안정화된 미립자의 분산액을 말한다. 미립자의 분산액 또는 현탁액 (예를 들어, 수성 액상 수화제 및 오일 분산액 제형)에서, 액체 담체는 (예를 들어, 화합물 1의 고체 형태의) 미립자가 분산되어 있거나 현탁되어 있는 연속 액체상을 형성한다. 제 2 (불혼화성) 액체 (예를 들어, 유현탁제 제형)를 함유하는 에멀전과 미립자의 현탁액 또는 분산액을 배합한 조성물에서, 액체 담체는 미립자가 현탁될 뿐만 아니라, 제 2 액체의 액적 (즉, 비연속 액체상)이 유화되는 연속 액체상을 형성한다.

분산액 및 현탁액은 연속 액체상을 형성하는 액체 담체의 성질에 따라 수성 (즉, 액체 담체로서 주로 물을 함유) 또는 비수성 (즉, 액체 담체로서, "오일"로도 통상 명명되는 수불혼화성 유기 화합물 포함)일 수 있다. 수성 액체 조성물의 일반적인 유형은 액체 (soluble concentrate), 액상 수화제, 캡슐 현탁제, 농축 에멀전, 마이크로에멀전 및 유현탁제를 포함한다. 따라서, 유현탁제에서 연속 액체상을 형성하는 액체 담체는 수성 (즉, 이의 주성분으로서 물을 함유함)이며, 수불혼화성 액체 성분은 수성 액체 담체에 유화된다. 비수성 액체 조성물의 일반적인 유형은 유제, 마이크로유제 (micro-emulsifiable concentrate), 분산성 액체 (dispersible concentrate) 및 오일 분산액을 포함한다. 액상 수화제는 연속 액체상에 분산된 미립자를 포함하며, 물에 첨가할 때에 미립자 분산액으로서 존재한다. 유현탁제 및 오일 분산액은 물에 첨가할 때에 공존하는 미립자 분산액 및 에멀전을 형성하며, 이들 상들 중 하나 이상은 활성 성분을 함유할 수 있다. (본 발명의 조성물에서, 미립자 분산액은 화합물 1의 고체 형태를 포함한다.)

고체 조성물의 일반적인 유형은 분체 (dust), 분말, 과립, 펠릿, 환약, 향정 (pastille), 정제, 충전 필름 (종자 코팅 포함) 등을 포함하며, 이들은 수분산성 ("습윤성") 또는 수용성일 수 있다. 필름 형성 액체로 형성되는 필름 및 코팅은 일반적으로 액체 및 고체 제형 유형에서의 용도를 갖는 것 이외에도, 종자 처리에 특히 유용하다. 활성 성분은 표적에 적용할 시에 활성 성분을 보호하거나 활성 성분의 방출을 제어하거나 지연시키기 위해, 캡슐화 (마이크로캡슐화 포함)될 수 있으며, 추가로 현탁액 또는 분산액 또는 고체 제형으로 형성될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분을 포함한 전체 제형은 캡슐화 (또는 "오버코팅")될 수 있다. 캡슐화는 또한 활성 성분의 방출을 제어하거나 지연시킬 수 있다. 고강도 조성물은 저장도 액체 및 고체 제형을 제조하는데 후속 사용을 위한 중간체로서 제조되어 사용될 수 있다.

분무형 제형은 전형적으로 분무 전에 적절한 매질에서 증량된다. 그러한 액체 및 고체 제형은 보통 물인 분무 매질에서 용이하게 희석되도록 제형화된다. 분무량 (spray volume)은 헥타르 당 약 1 내지 수천 리터 범위일 수 있으나, 보다 전형적으로는 헥타르 당 약 10 내지 수백 리터 범위이다. 분무형 제형은 공중 또는 지상 적용에 의한 경엽 처리를 위해, 또는 식물의 생육 배지에로의 적용을 위해 물 또는 다른 적절한 매질과 탱크 혼합될 수 있다. 액상 및 건조 제형은 점적 관개 시스템내로 직접 계량되거나 식재 동안 고랑 내로 계량될 수 있다. 액체 및 고체 제형은 전신 흡수 (systemic uptake)를 통해 발육 중인 뿌리 및 다른 지하 식물 부분 및/또는 경엽을 보호하기 위해 식재 이전에 종자 처리로서 작물 종자 및 다른 원하는 조목 상에 적용될 수 있다.

본 발명의 화합물 1의 고체 형태가 고체 형태를 용해하는 용매와 배합하여 용액, 유제 및 에멀전을 제조하는데 사용될 수 있지만, 고체 형태는 다만 고체 (예를 들어, 입자)로서 화합물 1을 함유하는 제형화된 조성물에서 이의 동일성 (identity)을 보유할 수 있다. 따라서, 화합물 1의 적어도 하나의 고체 형태를 포함하는 본 발명의 살선충 조성물은 고체로서 화합물 1을 포함하는 액체 조성물 (예를 들어, 분산액, 현탁액, 유현탁제) 및 화합물 1의 고체 조성물을 포함한다.

화합물 1의 모든 다형체 형태 및 비결정질 고체 형태가 본 발명의 살선충 조성물을 제조하는데 사용될 수 있지만, 다형체 형태 A가 우수한 물리적 안정성 및 화학적 안정성을 갖는 살선충 조성물, 특히 액체 조성물을 생성하는데 특히 유용하다. 화합물 1의 모든 다형체 형태 및 비결정질 고체 형태가 실온 가까이에서 분리 및 유지될 때에 비교적 안정하지만 (준안정), 이들은 그럼에도 불구하고 다형체 형태 A에 비해 열역학적으로 불안정하다. 따라서, 이들은 본질적으로 다형체 형태 A로 전환하기 쉽다. 고온 하에 또는 장기간 수분과 접촉되면, 보다 안정한 결정 형태로의 전환이 촉진될 수 있다. 용매와 접촉되면, 일반적으로 또한 결정 형태의 전환이 촉진된다. 따라서, 화합물 1의 다른 다형체 형태, 다형체 형태의 혼합물 또는 비결정질 고체 형태를 포함하는 액체 조성물은 특히 다형체 형태 A로 자발 재결정이 일어나기 쉽다 (제조에 7 참조). 최소한의 핵형성 및 성장 지체 때문에, 형성된 다형체 형태 A의 결정은 비교적 적으나 클 것이다. 이는 생물학적 효율 저하 및 활성 성분의 침강 증가를 가져올 수 있는데, 높은 생물학적 활성 및 현탁성이 액체 조성물에 분산된 작은 입경의 고체 활성 성분에 좌우되기 때문이다. 살선충 조성물을 제조하는데 다형체 형태 A를 사용하면, 후에 조성물의 재결정이 일어날 위험성을 제거시킨다. 또한, 형태 A보다 덜 안정한 결정 형태를 포함하는 제형은 결정 형태 변화 비율로서 이의 보존 기간 동안에 이의 생물학적 활성을 변화시킬 수 있다. 이는 필요한 사용률 (헥타르 당 활성 성분의 양)이 예측할 수 없게 변화하기 때문에, 일반적으로 매우 바람직하지 않다. 따라서, 화합물 1의 다형체 형태 A를 포함하는 본 발명의 살선충 조성물에 주목해야 한다.

적어도 하나의 화합물 1의 고체 형태를 포함하는 액체 및 고체 제형은 전형적으로 총 100 중량%가 되는 하기의 근사적인 범위 내에서 유효량의 활성 성분, 고체 희석제 또는 액체 담체 및 계면활성제를 함유할 것이다. 적어도 하나의 화합물 1의 고체 형태를 포함하는 본 발명의 조성물의 활성 성분 (즉, 화합물 1의 고체 형태 및 임의

로 다른 활성 성분), 희석제 및 계면활성제 성분의 양의 통상적인 범위는 다음과 같다:

제형 유형	조성 (중량%)		
	활성 성분	희석제	계면활성제
수분산성 과립, 정제 및 분말	0.001-90	0-99.999	0-25
오일 분산액, 수성 현탁액	1-60	40-99	0-50
분제	1-25	70-99	0-5
과립 및 펠릿	0.001-95	5-99.999	0-20
고강도 조성물	90-99	0-10	0-10

고체 희석제는 예를 들어 점토, 예를 들어 벤토나이트, 몬트모릴로나이트, 애터펄자이트 및 카올린, 석고, 셀룰로오스, 이산화티탄, 산화아연, 전분, 텍스트린, 당류 (예를 들어, 락토스, 수크로스), 실리카, 탭크, 운모, 규조토, 우레아, 탄산칼슘, 탄산나트륨 및 중탄산나트륨, 및 황산나트륨을 포함한다. 전형적인 고체 희석제는 문헌 [참조: Watkins et al., *Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers*, 2nd Ed., Dorland Books, Caldwell, New Jersey]에 기재되어 있다.

액체 희석제는 예를 들어, 물, *N,N*-다이메틸알칸아미드 (예를 들어, *N,N*-다이메틸포름아미드), 리모넨, 다이메틸 설펍사이드, *N*-알킬피롤리돈 (예를 들어, *N*-메틸피롤리돈), 에틸렌 글리콜, 트라이에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 다이프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 프로필렌 카르보네이트, 부틸렌 카르보네이트, 파라핀 (예를 들어, 백색 광유, 노르말 파라핀, 아이소파라핀), 알킬벤젠, 알킬나프탈렌, 글리세린, 글리세롤 트리아세테이트, 소르비톨, 트리아세틴, 방향족 탄화수소, 탈방향족 (dearomatized) 지방족 화합물, 알킬벤젠, 알킬나프탈렌, 케톤, 예컨대 사이클로헥사논, 2-헵타논, 아이소포론 및 4-하이드록시-4-메틸-2-펜타논, 아세테이트, 예컨대 아이소아밀 아세테이트, 헥실 아세테이트, 헵틸 아세테이트, 옥틸 아세테이트, 노닐 아세테이트, 트라이데실 아세테이트 및 아이소보르닐 아세테이트, 기타 에스테르, 예컨대 알킬화 락테이트 에스테르, 이염기성 에스테르 및 γ -부티로락톤, 및 직쇄상, 분지상, 포화 또는 불포화될 수 있는 알코올, 예컨대 메탄올, 에탄올, *n*-프로판올, 아이소프로필 알코올, *n*-부탄올, 아이소부틸 알코올, *n*-헥산올, 2-에틸헥산올, *n*-옥탄올, 데칸올, 아이소데실 알코올, 아이소옥타데칸올, 세틸 알코올, 라우릴 알코올, 트라이데실 알코올, 올레일 알코올, 사이클로헥산올, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 다이아세톤 알코올 및 벤질 알코올을 포함한다. 액체 희석제는 또한 포화 및 불포화 지방산의 글리세롤 에스테르 (전형적으로 C₆-C₂₂), 예컨대 식물 종자 및 과일유 (예를 들어, 올리브유, 피마자유, 아마인유, 참기름, 콘유 (옥수수 기름), 낙화생유, 해바라기씨유, 포도씨유, 홍화유, 면실유, 대두유, 평지씨유, 코코넛유 및 팜핵유), 동물성 지방 (예를 들어, 우지, 돈지, 라드, 간유, 어유), 및 이들의 혼합물을 포함한다. 액체 희석제는 또한 알킬화 지방산 (예를 들어, 메틸화, 에틸화, 부틸화)을 포함하며, 여기서 지방산은 식물원 및 동물원으로부터의 글리세롤 에스테르의 가수분해에 의해 얻어질 수 있으며, 증류에 의해 정제될 수 있다. 전형적인 액체 희석제는 문헌 [참조: Marsden, *Solvents Guide*, 2nd Ed., Interscience, New York, 1950]에 기재되어 있다.

본 발명의 고체 및 액체 조성물은 종종 하나 이상의 계면활성제를 포함한다. 액체에 첨가될 때, 계면활성제 ("표면활성제"로도 공지됨)는 일반적으로 액체의 표면 장력을 변경시키며, 가장 흔히 감소시킨다. 계면활성제 분자 중 친수성 및 친유성 기의 성질에 따라, 계면활성제는 습윤제, 분산제, 유화제 또는 소포제로서 유용할 수 있다.

계면활성제는 비이온성, 음이온성 또는 양이온성으로 분류될 수 있다. 본 발명의 조성물에 유용한 비이온성 계면활성제로는 알코올 알콕실레이트, 예컨대 천연 및 합성 알코올 (분지상 또는 직쇄상일 수 있음) 계이며, 알코올 및 에틸렌 옥사이드, 프로필렌 옥사이드, 부틸렌 옥사이드 또는 이들의 혼합물로부터 제조된 알코올 알콕실레이트; 아민 에톡실레이트, 알칸올아미드 및 에톡실화 알칸올아미드; 알콕실화 트라이글리세라이드, 예를 들어 에톡실화 대두유, 피마자유 및 평지씨유; 알킬페놀 알콕실레이트, 예를 들어 옥틸페놀 에톡실레이트, 노닐페놀 에톡실레이트, 다이노닐 페놀 에톡실레이트 및 도데실 페놀 에톡실레이트 (페놀과 에틸렌 옥사이드, 프로필렌 옥사이드, 부틸렌 옥사이드 또는 이들의 혼합물로부터 제조됨); 에틸렌 옥사이드 또는 프로필렌 옥사이드로부터 제조된 블록 중합체 및 역 블록 중합체 (말단 블록이 프로필렌 옥사이드로부터 제조됨); 에톡실화 지방산; 에톡실화 지방 에스테르 및 오일; 에톡실화 메틸 에스테르; 에톡실화 트라이스티릴페놀 (에틸렌 옥사이드, 프로필렌 옥사이드, 부틸렌 옥사이드 또는 이들의 혼합물로부터 제조된 것들을 포함); 지방산 에스테르, 글리세롤 에스테르, 라놀린계 유도체, 폴리에톡실레이트 에스테르, 예컨대 폴리에톡실화 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리에톡실

화 소르비톨 지방산 에스테르 및 폴리에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르; 기타 소르비탄 유도체, 예컨대 소르비탄 에스테르; 폴리머 계면활성제, 예컨대 랜덤 공중합체, 블록 공중합체, 알키드 peg (폴리에틸렌 글리콜) 수지, 그래프트 또는 콤 (comb) 중합체 및 스타 중합체; 폴리에틸렌 글리콜 (peg); 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르; 실리콘계 계면활성제; 및 당 유도체, 예컨대 수크로스 에스테르, 알킬 폴리글리코사이드 및 알킬 폴리사카라이드를 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다.

유용한 음이온성 계면활성제로는 알킬아릴 설포산 및 이의 염; 카르복실화 알코올 또는 알킬페놀 에톡실레이트; 다이페닐 설포네이트 유도체; 리그닌 및 리그닌 유도체, 예를 들어 리그노설포네이트; 말레산 또는 석신산 또는 이들의 무수물; 올레핀 설포네이트; 포스페이트 에스테르, 예컨대 알코올 알콕실레이트의 포스페이트 에스테르, 알킬페놀 알콕실레이트의 포스페이트 에스테르 및 스티릴 페놀 에톡실레이트의 포스페이트 에스테르; 단백질을 계면활성제; 사르코신 유도체; 스티릴 페놀 에테르 설페이트; 오일 및 지방산의 설페이트 및 설포네이트; 에톡실화 알킬페놀의 설페이트 및 설포네이트; 알코올의 설페이트; 에톡실화 알코올의 설페이트; 아미드 및 아민의 설포네이트, 예컨대 *N,N*-알킬타우레이트; 벤젠, 쿠멘, 톨루엔, 자일렌, 및 도데실벤젠 및 트라이데실벤젠의 설포네이트; 축합된 나프탈렌의 설포네이트; 나프탈렌 및 알킬 나프탈렌의 설포네이트; 분별 증류된 (fractionated) 석유의 설포네이트; 설포석시나메이트; 및 설포석시네이트 및 이들의 유도체, 예컨대 다이알킬 설포석시네이트 염을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다.

유용한 양이온성 계면활성제로는 아미드 및 에톡실화 아미드; 아민, 예컨대 *N*-알킬 프로판다이아민, 트라이프로필렌트라이아민 및 다이프로필렌테트라민, 및 에톡실화 아민, 에톡실화 다이아민 및 프로폭실화 아민 (아민과 에틸렌 옥사이드, 프로필렌 옥사이드, 부틸렌 옥사이드 또는 이들의 혼합물로부터 제조됨); 아민 염, 예컨대 아민 아세테이트 및 다이아민 염; 사차 암모늄 염, 예컨대 단순 사차 염, 에톡실화 사차 염 및 이중사차 (diquaternary) 염; 및 아민 옥사이드, 예컨대 알킬다이메틸아민 옥사이드 및 비스-(2-하이드록시에틸)-알킬아민 옥사이드를 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다.

비이온성 계면활성제와 음이온성 계면활성제의 혼합물, 또는 비이온성 계면활성제와 양이온성 계면활성제의 혼합물도 본 발명의 조성물에 유용하다. 비이온성, 음이온성 및 양이온성 계면활성제 및 이들의 추천 용도는 문헌 [참조: *McCutcheon's Emulsifiers and Detergents*, annual American and International Editions published by McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.]; 문헌 [참조: Sisely and Wood, *Encyclopedia of Surface Active Agents*, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964]; 및 문헌 [참조: A. S. Davidson and B. Milwidsky, *Synthetic Detergents*, Seventh Edition, John Wiley and Sons, New York, 1987]을 비롯한 다양한 간행된 참고문헌에 개시되어 있다.

본 발명의 조성물은 당업자에게 제형 조제로 공지된 제형 보조제 및 첨가제를 또한 함유할 수 있다 (이들 중 몇몇은 고체 희석제, 액체 희석제 또는 계면활성제로 또한 기능하는 것으로 간주될 수 있음). 그러한 제형 보조제 및 첨가제는 pH (완충제), 가공 중의 발포 (소포제, 예를 들어, 폴리오르가노실록산), 활성 성분의 침강 (현탁화제), 점도 (요변성 또는 의가소성 (pseudoplastic) 증점제), 용기내 (in-container) 미생물 생장 (항균제), 제품 동결 (부동제), 색상 (염료/안료 분산액), 위시-오프 (필름 형성제 또는 고착제), 증발 (증발 지연제), 및 다른 제형 속성을 제어할 수 있다. 필름 형성제는 예를 들어, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 아세테이트 공중합체, 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 알코올 공중합체 및 왁스를 포함한다. 제형 보조제 및 첨가제의 예로는 문헌 [참조: *McCutcheon's Volume 2: Functional Materials*, annual International and North American editions published by McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.]; 및 국제 특허 출원 공개 제WO 03/024222호에 열거된 것들을 들 수 있다.

화합물 1의 고체 형태 및 임의의 다른 활성 성분은 전형적으로 활성 성분을 용매에 용해시키거나 액체 또는 건조 희석제에서 분쇄함으로써 본 발명의 조성물 내로 혼입된다. 유제를 비롯한 용액은 성분들을 단순히 혼합함으로써 제조될 수 있다. 유제로서 사용하려는 액체 조성물의 용매가 수불혼화성인 경우에는, 물로 희석시에 활성제 함유 용매를 유화시키기 위하여 유화제가 전형적으로 첨가된다. 입경이 2000 μm 이하인 활성 성분 슬러리는 매체 밀을 이용하여 습식 밀링하여, 평균 직경이 3 μm 미만인 입자를 얻을 수 있다. 수성 슬러리는 완성된 액상 수화제로 제조되거나 (예를 들어, 미국 특허 제3,060,084호 참조) 또는 분무 건조에 의해 추가로 가공되어 수분산성 과립을 형성할 수 있다. 건조 제형은 통상 건식 밀링 공정을 필요로 하며, 이것에 의해 2 내지 10 μm 범위의 평균 입경이 형성된다. 분쇄 및 분말은 블렌딩 및 분쇄 (예를 들어, 해머 밀 또는 유체 에너지 밀을 이용)에 의해 제조될 수 있다. 과립 및 펠릿은 활성 물질을 미리 형성된 과립 담체 상에 분무하거나 응집 기술에 의해 제조될 수 있다. 문헌 [Browning, "Agglomeration", *Chemical Engineering*, December 4, 1967,

pages 147-48]; 문헌 [Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, pages 8-57 및 그 이하], 및 국제 특허 출원 공개 제WO 91/13546호를 참조한다. 펠릿은 미국 특허 제4,172,714호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 수분산성 및 수용성 과립은 미국 특허 제4,144,050호, 제3,920,442호 및 독일 특허 제3,246,493호에 교시된 바와 같이 제조될 수 있다. 정제는 미국 특허 제5,180,587호, 제5,232,701호 및 제5,208,030호에 교시된 바와 같이 제조될 수 있다. 필름은 영국 특허 제2,095,558호 및 미국 특허 제3,299,566호에 교시된 바와 같이 제조될 수 있다.

제형화 분야에 관한 추가의 정보에 대해서는, 문헌 [T. S. Woods, "The Formulator's Toolbox - Product Forms for Modern Agriculture" in *Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge*, T. Brooks and T. R. Roberts, Eds., Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, pp. 120-133]을 참조한다. 또한 미국 특허 제3,235,361호, 컬럼 6, 16행 내지 컬럼 7, 19행 및 실시예 10 내지 41; 미국 특허 제3,309,192호, 컬럼 5, 43행 내지 컬럼 7, 62행 및 실시예 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138 내지 140, 162 내지 164, 166, 167 및 169 내지 182; 미국 특허 제2,891,855호, 컬럼 3, 66행 내지 컬럼 5, 17행 및 실시예 1 내지 4; 문헌 [Klingman, *Weed Control as a Science*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, pages 81-96]; 문헌 [Hance et al., *Weed Control Handbook*, 8thEd., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989]; 및 문헌 [Developments in formulation technology, PJB Publications, Richmond, UK, 2000]을 참조한다.

하기 제형예는 본 발명을 더욱더 상세하게 설명하기 위해 제시된 것으로, 어떠한 임의의 방식으로든 본 발명을 한정하지 않는 것은 아니다. 모든 백분율은 중량 기준이며, 모든 제형은 통상적인 기술을 이용하여 제조된다. 더 이상 상술하지 않고도, 상술한 설명 및 참고문헌을 이용하는 당업자라면 본 발명을 최대한으로 이용할 수 있을 것으로 여겨진다.

제형예 A

고강도 농축물

화합물 1의 다형체 형태 A	98.5%
실리카 에어로겔	0.5%
합성 비결정질 미세 실리카	1.0%

제형예 B

습윤성 분말

화합물 1의 다형체 형태 A 및 B	65.0%
도데실페놀 폴리에틸렌 글리콜 에테르	2.0%
소듐 리그닌설포네이트	4.0%
소듐 실리코알루미늄에이트	6.0%
몬트모릴로나이트 (소성됨)	23.0%

제형예 C

과립

화합물 1의 다형체 형태 A	10.0%
에터컬자이트 과립 (저 휘발성 물질, 0.71/0.30 mm; U.S.S. No. 25-50 시브 (sieve))	90.0%

제형예 D

압출 펠릿

화합물 1의 다형체 형태 A	25.0%
무수 황산나트륨	10.0%
조제의 칼슘 리그닌설포네이트	5.0%
소듐 알킬나프탈렌설포네이트	1.0%
칼슘/마그네슘 벤토나이트	59.0%

제형예 E

유제

화합물 1의 다형체 형태 A 및 B	10.0%
폴리옥시에틸렌 소르비톨 헥사올레이트	20.0%
C ₆ -C ₁₀ 지방산 메틸에스테르	70.0%

제형에 F

마이크로에멀전

화합물 1의 다형체 형태 A	5.0%
폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체	30.0%
알킬폴리글리코사이드	30.0%
글리세릴 모노올레이트	15.0%
물	20.0%

제형에 G

종자 처리

화합물 1의 다형체 형태 A	20.00%
폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체	5.00%
몬탄산 왁스	5.00%
칼슘 리그닌설포네이트	1.00%
폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 블록 공중합체	1.00%
스테아릴 알코올 (POE 20)	2.00%
폴리오르가노실란	0.20%
착색제 적색 염료	0.05%
물	65.75%

제형에 H

비료 스택

화합물 1의 다형체 형태 A	2.50%
피롤리돈-스티렌 공중합체	4.80%
트라이스티릴페닐 16-에톡실레이트	2.30%
탈크	0.80%
옥수수 전분	5.00%
니트로포스카 (Nitrophoska) [®] 퍼머넌트 (Permanent) 15-9-15 서방성 비료 (바스프 (BASF))	36.00%
카올린	38.00%
물	10.60%

따라서, 화합물 1의 고체 형태 및 이의 조성물은 기생 선충으로부터 농작물을 보호하는데 농경학적으로 유용하며, 또한 초식성 기생 선충으로부터 다른 원에 작물 및 식물을 보호하는데 비농경학적으로 유용하다. 이러한 유용성은 유리한 형질을 제공하기 위하여 유전 공학에 의해 도입되거나 (즉, 트랜스제닉 (transgenic)) 또는 돌연변이 유발에 의해 변형된 유전 물질을 함유하는 작물 및 기타 식물 (즉, 농경학적 및 비농경학적 둘 모두)을 보호하는 것을 포함한다. 그러한 형질의 예는 제초제에 대한 내성, 초식성 해충 (예를 들어, 곤충, 좀진드기, 진딧물, 거미, 선충류, 달팽이, 식물 병원성 진균, 세균 및 바이러스)에 대한 내성, 개선된 식물 성장, 고온 또는 저온, 낮거나 높은 토양 수분, 및 높은 염도와 같은 불리한 성장 조건에 대한 내성 증가, 증가된 개화 또는 결실, 보다 높은 수확 수율, 더 신속한 성숙, 수확된 생성물의 보다 높은 품질 및/또는 영양가, 또는 수확된 생성물의 개선된 저장 또는 가공 특성을 포함한다. 트랜스제닉 식물은 다수의 형질을 발현하도록 변형될 수 있다. 유전 공학 또는 돌연변이 유발에 의해 제공되는 형질을 포함하는 식물의 예에는 일드 가드 (YIELD GARD)[®], 녹아웃 (KnockOut)[®], 스타링크 (StarLink)[®], 볼가드 (Bollgard)[®], 누코튼 (NuCOTN)[®] 및 뉴리플 (NewLeaf)[®]와 같은 살충성 바실러스 투린지엔시스 (Bacillus thuringiensis) 독소를 발현하는 콩, 목화, 대두 및 감자의 변종, 및 라운드업 레디 (Roundup Ready)[®], 리버티 링크 (Liberty Link)[®], IMI[®], STS[®] 및 클리어필드 (Clearfield)[®]와 같은 콩, 목화, 대두 및 평지씨의 제초제 내성 변종과, 글리포세이트 제초제에 대한 내성을 제공하는 *N*-아세틸트랜스퍼라아제 (GAT)를 발현하는 작물, 또는 아세트라테이트 신타아제 (ALS)를 억제하는 제초제에 대한 내성을 제공하는 HRA 유전자를 함유한 작물이 포함된다. 화합물 1의 고체 형태 및 이의 조성물은 유전 공학에 의해 도입되거나 돌연변이 유발에 의해 변형된 형질들과 상승적으로 상호작용하고, 그에 따라 형질의 표현형 발현 또는 유효성을 향상시키거나 본 발명의 화합물 및 조성물의 기생 선충 구제 유효성을 증가시킬 수 있다. 특히, 화합물 1의 고체 형태 및 이의 조성물은 기생 선충에 대해 유독한 단백질 또는 기타 천연산물의 표현형 발현과 상승적으로 상호작용하여, 상가 작용 이상 (greater-than-additive)의 이들 해충의 구제를 제

공할 수 있다.

본 발명의 조성물은 또한 임의로 식물 영양소, 예를 들어, 질소, 인, 칼륨, 황, 칼슘, 마그네슘, 철, 구리, 붕소, 망간, 아연 및 몰리브덴 중에서 선택되는 적어도 하나의 식물 영양소를 포함하는 비료 조성물을 포함할 수 있다. 질소, 인, 칼륨, 황, 칼슘 및 마그네슘 중에서 선택되는 적어도 하나의 식물 영양소를 포함하는 적어도 하나의 비료 조성물을 포함하는 조성물이 주목된다. 적어도 하나의 식물 영양소를 추가로 포함하는 본 발명의 조성물은 액체 또는 고체 형태일 수 있다. 과립, 작은 스틱 또는 정제 형태의 고체 제형이 주목된다. 비료 조성물을 포함하는 고체 제형은 본 발명의 화합물 또는 조성물을 제형화 성분과 함께 비료 조성물과 혼합하고 이어서 과립화 또는 압출과 같은 방법에 의해 제형을 제조함으로써 제조될 수 있다. 대안적으로는 고체 제형은 휘발성 용매 중의 본 발명의 화합물 또는 조성물의 용액 또는 현탁액을 치수 안정성 혼합물, 예를 들어, 과립, 작은 스틱 또는 정제 형태의 앞서 제조된 비료 조성물 상에 분무하고, 이어서 용매를 증발시켜 제조할 수 있다.

화합물 1의 고체 형태는 식물 (예를 들어, 경엽, 열매, 줄기, 뿌리 또는 종자) 또는 동물 및 인간 (예를 들어, 혈관 또는 소화기 계통 또는 기타 조직) 내에서 생식 또는 증식하거나 이들을 섭식하므로, 재배 중이거나 저장된 농경학적 작물, 숲, 온실 작물, 관상용 및 묘상 작물을 손상시키거나, 동물 및 인간 건강에 피해를 입히는 광범위한 기생 선충에 대하여 활성을 나타낼 수 있다. 특히 중요한 작물로는 열매 야채 (fruiting vegetable), 예컨대 가지과 및 박과 (cucurbit) 작물, 플랜테이션 작물, 예컨대 바나나 및 커피, 근채류, 예컨대 감자, 양파 및 당근, 및 농작물, 예컨대 담배, 땅콩, 목화, 사탕수수 및 대두가 있다.

화합물 1의 고체 형태는 유침목 (Enoplida), 창선충목 (Dorylaimida), 봉선충목 (Rhabditida), 원선충목 (Strongylida), 회충목 (Ascaridia), 요충목 (Oxyurida), 선미선충목 (Spirurida), 식물선충목 (Tylenchida) 및 둥근꼬리선충목 (Aphelenchida)의 경제적으로 중요한 구성원을 비롯하여, 선형동물문 (Phylum Nematoda)의 쌍기충강 (Adenophorea) 및 쌍선충강 (Secernentea)의 2개의 강의 구성원에 대하여 활성을 가질 수 있으며, 예를 들어, 경제적으로 중요한 농해충, 예컨대 멜로이도기네속 (genus *Meloidogyne*)의 뿌리혹 선충류, 헤테로데라속 (genus *Heterodera*) 및 글로보데라속 (genus *Globodera*)의 시스트 선충류, 프라틸렌처스속 (genus *Pratylenchus*)의 썩이 선충류, 로틸렌쿨루스속 (genus *Rotylenchulus*)의 콩팥모양 선충류, 라도폴러스속 (genus *Radopholus*)의 굴파기 선충류, 벨로놀라이머스속 (genus *Belonolaimus*)의 침선충류, 헬리코틸렌쿠스속 (genus *Helicotylenchus*) 및 스쿠텔로네마속 (genus *Scutellonema*)의 나선 선충류, 틸렌쿨루스속 (genus *Tylenchulus*)의 감귤 선충류, 트리코도러스속 (genus *Trichodorus*) 및 파라트리코도러스속 (genus *Paratrichodorus*)의 궁침 선충류, 자이피네마속 (genus *Xiphinema*)의 검선충류, 틸렌코린커스속 (genus *Tylenchorhynchus*)의 위충 선충류, 롱지도루스속 (genus *Longidorus*) 및 파라롱지도루스속 (genus *Paralongidorus*)의 바늘 선충류, 호플로라이머스속 (genus *Hoplolaimus*)의 작살 선충류, 주름 선충과 (family Criconeematidae)의 주름 선충류, 디틸렌쿠스속 (genus *Ditylenchus*) 및 앙구이나속 (genus *Anguina*)의 줄기 선충류, 아펠렌코이데스속 (genus *Aphelenchoides*) 및 라디나펠렌쿠스속 (genus *Rhadinaphelenchus*)의 잎/줄기 (foliar/stem) 선충류; 및 동물 및 인간 건강 기생충 (즉, 경제적으로 중요한 회충, 예컨대 말의 보통 원충 (*Strongylus vulgaris*), 개회충 (*Toxocara canis*), 양의 염전위충 (*Haemonchus contortus*), 개의 심장사상충 (*Dirofilaria immitis*) 등)을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

고구마 뿌리혹 선충 (*Meloidogyne incognita*)을 구제하기 위한 화합물 1의 고체 형태의 용도가 주목된다. 당업자는 화합물 1의 고체 형태가 모든 선충의 모든 성장 단계에 대해 동일하게 효과적이지는 않음을 이해할 것이다.

화합물 1의 고체 형태는 또한 동물 및 인간 건강에 피해를 입히는 기생충 (즉, 경제적으로 중요한 흡충 및 촌충) (예를 들어, 말의 엽상조충 (*Anoplocephala perfoliata*), 반추동물의 간질 (*Fasciola hepatica*) 등)을 비롯하여, 편형동물문 (Phylum Platyhelminthes)의 구성원, 촌충강 (Cestoda) (촌충) 및 흡충강 (Trematoda) (흡충)에 대하여 활성을 나타낼 수 있다.

화합물 1의 고체 형태는 또한 살충제, 살진균제, 살선충제, 살세균제 (bactericide), 진드기 구충제, 제초제, 제초제 완화제, 생장 조절제, 예컨대 곤충 탈피 억제제 (insect molting inhibitor) 및 발근 촉진제 (rooting stimulant), 불임화제, 신호 화합물질 (semiochemical), 방충제, 유인 물질, 페로몬, 섭식 촉진 물질, 다른 생물 활성 화합물 또는 곤충병원성 세균, 곤충병원성 바이러스 또는 곤충병원성 진균을 비롯한 하나 이상의 다른 생물 활성 화합물 또는 생물 활성제와 혼합되어, 훨씬 더 광범위한 농경학적 및 비농경학적 유용성을 부여하는 다성분 농약을 형성할 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 화합물 1의 고체 형태와, 유효량의 적어도 하나의 추가의 생물 활성 화합물 또는 생물 활성제를 포함하는 조성물에 관한 것으로, 추가로 계면활성제, 고체 희석제

또는 액체 희석제 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 본 발명의 혼합물의 경우, 다른 생물 활성 화합물 또는 생물 활성제는 화합물 1의 고체 형태와 함께 제형화되어 프리믹스 (premix)를 형성할 수 있거나, 다른 생물 활성 화합물 또는 생물 활성제는 화합물 1의 고체 형태와 별도로 제형화되고 적용 전에 두 제형이 (예를 들어, 분무 탱크에서) 함께 배합되거나, 연속하여 적용될 수 있다.

화합물 1의 고체 형태와 함께 제형화될 수 있는 이러한 생물 활성 화합물 또는 생물 활성제의 예로는 살충제, 예컨대 아바멕틴, 아세페이트, 아세퀴노실, 아세타미프리트, 아크리나트린, 아미도플루메트, 아미트라즈, 아버멕틴, 아자디라크틴, 아진포스-메틸, 비펜트린, 비페나제이트, 비스트리플루론, 보레이트, 부프로페진, 카두사포스, 카바틸, 카르보푸란, 칼탐, 카졸, 클로란트라닐리프롤, 클로르페나피르, 클로르플루아주론, 클로르피리포스, 클로르피리포스-메틸, 크로마페노자이드, 클로펜테진, 클로티아니딘, 시안트라닐리프롤, 사이플루메토펜, 사이플루트린, 베타-사이플루트린, 사이할로트린, 감마-사이할로트린, 람다-사이할로트린, 사이피메트린, 알파-사이피메트린, 제타-사이피메트린, 사이로마진, 델타메트린, 디아펜티우론, 디아지논, 디엘드린, 디플루벤주론, 디메플루트린, 디메하이포, 디메토에이트, 디노테푸란, 디오페놀란, 에마멕틴, 엔도설판, 에스펜발레레이트, 에티프롤, 에토펜프록스, 에톡사졸, 펜부타딘 옥사이드, 페노티오카브, 페녹시카브, 펜프로파트린, 펜발레레이트, 피프로닐, 플로니카미드, 플루벤디아미드, 플루사이트리네이트, 플루페네람, 플루페녹수론, 플루발리네이트, 타우-플루발리네이트, 포노포스, 포메타네이트, 포스티아제이트, 할로페노자이드, 헥사플루무론, 헥시티아족스, 하이드라메틸논, 이미다클로프리트, 인독사카브, 살충 비누, 아이소펜포스, 루페누론, 말라티온, 메타플루미존, 메트알데히드, 메타미도포스, 메티다티온, 메티오디카브, 메토밀, 메토프렌, 메톡시클로르, 메토프루트린, 모노크로토포스, 메톡시페노자이드, 니텐피람, 니티아진, 노발루론, 노비플루무론, 옥사밀, 파라티온, 파라티온-메틸, 피메트린, 포레이트, 포살론, 포스메트, 포스파미돈, 피리미카브, 프로페노포스, 프로플루트린, 프로파자이트, 프로트리펜부트, 피메트로진, 피라플루프롤, 피레트린, 피리다벤, 피리달릴, 피리플루퀴나존, 피리프롤, 피리프록시펜, 로테논, 리아노딘, 스피네토람, 스피노사드, 스피로디클로펜, 스피로메시펜, 스피로테트라마트, 설프로포스, 테부페노자이드, 테부펜피라드, 테플루벤주론, 테플루트린, 터부포스, 테트라클로르빈포스, 테트라메트린, 티아클로프리트, 티아메톡삼, 티오디카브, 티오설팅-소듐, 톨펜피라드, 트랄로메트린, 트라이아자메이트, 트라이클로르폰, 트라이플루무론, 바실러스 투린지엔시스 델타-내독소, 곤충병원성 세균, 곤충병원성 바이러스 및 곤충병원성 진균이 있다.

살충제, 예컨대 아바멕틴, 아세타미프리트, 아크리나트린, 아미트라즈, 아버멕틴, 아자디라크틴, 비펜트린, 부프로페진, 카두사포스, 카바틸, 칼탐, 클로란트라닐리프롤, 클로르페나피르, 클로르피리포스, 클로티아니딘, 시안트라닐리프롤, 사이플루트린, 베타-사이플루트린, 사이할로트린, 감마-사이할로트린, 람다-사이할로트린, 사이피메트린, 알파-사이피메트린, 제타-사이피메트린, 사이로마진, 델타메트린, 디엘드린, 디노테푸란, 디오페놀란, 에마멕틴, 엔도설판, 에스펜발레레이트, 에티프롤, 에토펜프록스, 에톡사졸, 페노티오카브, 페녹시카브, 펜발레레이트, 피프로닐, 플로니카미드, 플루벤디아미드, 플루페녹수론, 플루발리네이트, 포메타네이트, 포스티아제이트, 헥사플루무론, 하이드라메틸논, 이미다클로프리트, 인독사카브, 루페누론, 메타플루미존, 메티오디카브, 메토밀, 메토프렌, 메톡시페노자이드, 니텐피람, 니티아진, 노발루론, 옥사밀, 피메트로진, 피레트린, 피리다벤, 피리달릴, 피리프록시펜, 리아노딘, 스피네토람, 스피노사드, 스피로디클로펜, 스피로메시펜, 스피로테트라마트, 테부페노자이드, 테트라메트린, 티아클로프리트, 티아메톡삼, 티오디카브, 티오설팅-소듐, 트랄로메트린, 트라이아자메이트, 트라이플루무론, *바실러스 투린지엔시스* 델타-내독소, *바실러스 투린지엔시스*의 모든 균주 및 *해다각체* 바이러스의 모든 균주가 주목된다.

화합물 1의 고체 형태와 혼합하기 위한 생물 작용제의 일 실시 형태는 바실러스 투린지엔시스와 같은 곤충병원성 세균, 및 바실러스 투린지엔시스의 캡슐화된 델타-내독소, 예컨대 셀캡 (Cellcap)[®] 과정에 의해 제조되는 MPV[®] 및 MPVII[®] 생물살충제 (셀캡[®], MPV[®] 및 MPVII[®]는 마이코젠 코퍼레이션 (Mycogen Corporation; Indianapolis, Indiana, USA 소재)의 상표명임); 곤충병원성 진균, 예컨대 녹강균 (green muscardine fungus); 및 바콜로바이러스, 해다각체 바이러스 (NPV), 예를 들어, 헬리코베르파 제아 (*Helicoverpa zea*) 해다각체 바이러스 (HzNPV), 아나그라파 팔시페라 (*Anagrapha falcifera*) 해다각체 바이러스 (AfNPV); 및 과립병 바이러스 (granulosis virus, GV), 예컨대 시디아 포모넬라 (*Cydia pomonella*) 과립병 바이러스 (CpGV)를 비롯한 곤충병원성 (자연 발생 및 유전자 변형된 것 둘 모두) 바이러스를 포함한다.

다른 무척추 해충 구제 활성 성분이 화합물 1의 고체 형태와 상이한 화학적 분류에 속하거나 작용 부위가 상이한 그러한 배합물에 특히 주목해야 한다. 경우에 따라서는, 유사한 구제 범위를 갖지만, 작용 부위가 상이한 적어도 하나의 다른 무척추 해충 구제 활성 성분과의 배합물이 저항성 관리에 특히 유리할 것이다. 따라서, 본

발명의 조성물은 유사한 구체 범위를 갖지만 상이한 화학적 분류에 속하거나 작용 부위가 상이한 적어도 하나의 추가의 무척추 해충 구체 활성 성분을 추가로 포함할 수 있다. 이들 추가의 생물 활성 화합물 또는 생물 활성제는 나트륨 채널 조절제, 예를 들어 비펜트린, 사이페메트린, 사이할로트린, 람다-사이할로트린, 사이플루트린, 베타-사이플루트린, 델타메트린, 디메플루트린, 에스펜발레레이트, 펜발레레이트, 인독사카브, 메토플루트린, 프로플루트린, 피레트린 및 트랄로메트린; 콜린에스테라아제 저해제, 예를 들어 클로르피리포스, 메토밀, 옥사밀, 티오디카브 및 트리아아자메이트; 네오니코티노이드, 예를 들어 아세타미프리트, 클로티아니딘, 디노테푸란, 이미다클로프리트, 니텐피람, 니티아진, 티아클로프리트 및 티아메톡삼; 살충성 거대환식 락톤, 예를 들어 스피네토람, 스피노사드, 아바멕틴, 아버멕틴 및 에마멕틴; GABA (γ -아미노부티르산) 의존성 클로라이드 채널 길항제, 예를 들어, 아버멕틴 또는 차단제, 예를 들어, 에티프롤 및 피프로닐; 키틴 합성 저해제, 예를 들어 부프로페진, 사이로마진, 플루페녹수론, 핵사플루무론, 루페누론, 노발루론, 노비플루무론 및 트라이플루무론; 유약 호르몬 유사체 (juvenile hormone mimic), 예를 들어 디오페놀란, 페녹시카브, 메토프렌 및 피리프록시펜; 옥토팜 수용체 리간드, 예를 들어 아미트라즈; 탈피 억제제 및 액디손 작용제, 예를 들어 아자디아라크틴, 메톡시페노자이드 및 테부페노자이드; 리아노딘 수용체 리간드, 예를 들어 리아노딘, 안트라닐릭 디아미드, 예를 들어 클로란트라닐리프롤, 시안트라닐리프롤 및 플루벤디아미드; 네레이스톡신 유사체, 예를 들어 칼타; 미토콘드리아 전자 수송 저해제, 예를 들어 클로르페나피르, 하이드라메틸논 및 피리다벤; 지질 생합성 저해제, 예를 들어 스피로디클로펜 및 스피로메시펜; 사이클로다이엔 살충제, 예를 들어 디엘드린 또는 엔도설판; 피레트로이드; 카르바메이트; 살충성 우레아; 및 핵다각체병 바이러스 (NPV), 바실러스 투린지엔시스의 구성원, 캡슐화된 바실러스 투린지엔시스 델타-내독소, 및 기타 자연 발생 또는 유전자 변형된 살충성 바이러스를 비롯한 생물 작용제가 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

화합물 1의 고체 형태와 함께 제형화될 수 있는 생물 활성 화합물 또는 생물 활성제의 추가 예로는 살진균제, 예컨대 아시벤졸라, 알디모르프, 아미셀브롬, 아자코나졸, 아족시스트로빈, 베날락실, 베노밀, 벤티아발리카브, 벤티아발리카브-아이소프로필, 비노미알, 비페닐, 비터타놀, 블라스티시딘-S, 보르도액 (Bordeaux mixture) (삼염기성 황산구리), 보스칼리드/니코비펜, 브로무코나졸, 부피리메이트, 부티오베이트, 카르복신, 카르프로파미드, 캡타폴, 캡탄, 카벤다짐, 클로로넵, 클로로탈로닐, 클로졸리네이트, 클로트리마졸, 옥시염화구리, 구리 염, 예컨대 황산구리 및 수산화구리, 시아조파미드, 사이플루나미드, 사이목사닐, 사이프로코나졸, 사이프로디닐, 디클로플루아니드, 디클로사이메트, 디클로메진, 디클로란, 디에토펜카브, 디페노코나졸, 디메토모르프, 디목시스트로빈, 디니코나졸, 디니코나졸-M, 디노캡, 디스코스트로빈, 디티아논, 도데모르프, 도딘, 에코나졸, 에타코나졸, 에디펜포스, 에폭시코나졸, 에타복삼, 에티리몰, 에트리디아아졸, 파목사돈, 페나미돈, 페나리몰, 펜부코나졸, 펜카라미드, 펜푸람, 펜헥사미드, 페녹사닐, 펜피클로닐, 펜프로피딘, 펜프로피모르프, 펜틴 아세테이트, 펜틴 하이드록사이드, 페밤, 페푸라조에이트, 페림존, 플루아지남, 플루디옥소닐, 플루메토버, 플루피콜라이드, 플루옥사스트로빈, 플루퀸코나졸, 플루퀸코나졸, 플루실라졸, 플루실파미드, 플루톨라닐, 플루트리아폴, 폴페트, 포세틸-알루미늄, 푸베리다졸, 푸랄락실, 푸라메트피르, 헥사코나졸, 하이멕사졸, 구아자틴, 이마잘릴, 이미벤코나졸, 이미녹타딘, 요오도카브, 이프로코나졸, 이프로벤포스, 이프로디온, 이프로발리카브, 아이소코나졸, 아이소프로티올란, 카수가마이신, 크레속심-메틸, 만코젠, 만디프로파미드, 마넵, 마파니피림, 메페녹삼, 메프로닐, 메탈락실, 메트코나졸, 메탈설포카브, 메티람, 메토미노스트로빈/페노미노스트로빈, 메파니피림, 메트라페논, 미코나졸, 마이클로부터닐, 네오-아소진 (메탄아르손산제이철 (ferric methanearsonate)), 누아리몰, 옥틸리논, 오프레이스, 오리사스트로빈, 옥사딕실, 옥솔린산, 옥스포코나졸, 옥시카르복신, 파클로부트라졸, 펜코나졸, 펜사이쿠론, 펜티오피라드, 페푸라조에이트, 포스폰산, 프탈라이드, 피코벤즈아미드, 피콕시스트로빈, 폴리옥신, 프로베나졸, 프로클로라즈, 프로사이미돈, 프로파모카브, 프로파모카브-하이드로클로라이드, 프로피코나졸, 프로피넵, 프로퀴나지드, 프로티오코나졸, 피라클로스트로빈, 피라조포스, 피리페녹스, 피리메타닐, 피리페녹스, 피롤니트린, 피로퀼론, 퀸코나졸, 퀸독시펜, 퀸토젠, 실티오팜, 시메코나졸, 스피록사민, 스트렙토마이신, 황, 테부코나졸, 테크라젠, 테클로프탈람, 텍나젠, 테트라코나졸, 티아벤다졸, 티플루자미드, 티오파네이트, 티오파네이트-메틸, 티람, 티아디닐, 톨클로포스-메틸, 톨리플루아니드, 트리아아디메폰, 트리아아디메놀, 트리아리몰, 트리아아족사이드, 트리아데모르프, 트리아모르파미드, 트리아사이클라졸, 트라이플록시스트로빈, 트라이포린, 트라이티코나졸, 유니코나졸, 발리다마이신, 빈클로졸린, 지넵, 지람, 및 족사미드; 살선충제, 예를 들어 알디카브, 이미시아포스, 옥사밀 및 페나미포스; 살세균제, 예컨대 스트렙토마이신; 진드기 구충제, 예컨대 아미트라즈, 키노메티오나트, 클로로벤질레이트, 사이헥사틴, 디코폴, 디에노클로르, 에톡사졸, 페나자퀸, 펜부타틴 옥사이드, 펜프로파트린, 펜피록시메이트, 헥시티아족스, 프로파자이트, 피리다벤 및 테부펜피라드가 있다.

경우에 따라서는, 화합물 1의 고체 형태와 다른 생물 활성 (특히 무척추 해충 구체) 화합물 또는 생물 활성제

(즉, 활성 성분)의 배합물은 상가 작용 이상 (즉, 상승) 효과를 가져올 수 있다. 효과적인 해충 구제를 보장하면서 환경에서 방출되는 활성 성분의 양을 감소시키는 것이 항상 바람직하다. 무척추 해충 구제 활성 성분의 상승 작용이 농학적으로 만족스러운 레벨의 무척추 해충 구제를 부여하는 적용량으로 일어나는 경우에는, 이러한 배합물은 작물 생산비를 감소시키고 환경 부하를 저감시키는데 유리할 수 있다.

화합물 1의 고체 형태 및 이의 조성물은 무척추 해충에 유독한 단백질 (예를 들어, 바실러스 투린지엔시스 델타-내독소)을 발현하도록 유전적으로 형질전환된 식물에 적용될 수 있다. 그러한 응용은 더 넓은 범위의 식물 보호를 제공할 수 있으며 저항성 관리에 유리할 수 있다. 외부로부터 적용된 본 발명의 화합물의 효과는 발현된 독소 단백질로 상승 작용이 일어날 수 있다.

이들 농업용 보호제 (즉, 살충제, 살진균제, 살선충제, 진드기 구충제, 제초제 및 생물 작용제)에 관한 일반적인 참고문헌으로는 문헌 [참조: The Pesticide Manual, 13th Edition, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2003] 및 문헌 [The BioPesticide Manual, 2nd Edition, L. G. Copping, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2001]을 들 수 있다.

이들 다양한 혼합 파트너 중 하나 이상을 사용하는 실시 형태의 경우, 화합물 1의 고체 형태에 대한 이들 다양한 혼합 파트너 (전체)의 중량비는 전형적으로 약 1:3000 내지 약 3000:1이다. 약 1:300 내지 약 300:1 (예를 들어, 약 1:30 내지 약 30:1의 비)의 중량비에 주목해야 한다. 당업자는 원하는 생물학적 활성 범위에 필요한 활성 성분의 생물학적 유효량을 간단한 실험을 통하여 용이하게 결정할 수 있다. 이들 추가의 성분을 포함시키면, 구제되는 기생 선충의 범위를 화합물 1의 고체 형태 단독에 의해 구제되는 범위 이상으로 확대시킬 수 있음이 명백할 것이다.

표 A는 본 발명의 혼합물, 조성물 및 방법을 예시하는 화합물 1의 고체 형태와 다른 무척추 해충 구제제의 구체적인 배합을 열거하며, 적용량에 있어서의 중량비 범위의 추가의 실시 형태를 포함한다. 표 A의 첫 번째 컬럼은 구체적인 무척추 해충 구제제 (예를 들어, 첫 번째 행의 "아바멕틴")를 열거한다. 표 A의 두 번째 컬럼은 무척추 해충 구제제의 작용 모드 (알려진 경우) 또는 화학적 분류를 열거한다. 표 A의 세 번째 컬럼은 무척추 해충 구제제가 화합물 1의 고체 형태에 대하여 적용될 수 있는 비율에 있어서의 중량비의 범위의 실시 형태(들) (예를 들어, 중량 기준으로 "50:1 내지 1:50"의 화합물 1의 고체 형태에 대한 아바멕틴)를 열거한다. 따라서, 예를 들어, 표 A의 첫 번째 행은 구체적으로 화합물 1의 고체 형태와 아바멕틴의 배합이 50:1 내지 1:50의 중량 비로 적용될 수 있음을 개시한다. 표 A의 나머지 행들은 유사하게 해석될 것이다.

[표 A]

무척추 해충 구제제	작용 모드 또는 화학적 분류	전형적인 중량비
아바멕틴	거대환식 락톤	50:1 내지 1:50
아세타미프리드	네오니코티노이드	150:1 내지 1:200
아미트라즈	옥토파민 수용체 리간드	200:1 내지 1:100
아버멕틴	거대환식 락톤	50:1 내지 1:50
아자디라크틴	엑디손 작용제	100:1 내지 1:120
베타-사이클로루트린	나트륨 채널 조절제	150:1 내지 1:200
비펜트린	나트륨 채널 조절제	100:1 내지 1:10
부프로페진	키틴 합성 저해제	500:1 내지 1:50
칼탐	네레이스톡신 유사체	100:1 내지 1:200
클로란트라닐리프롤	리아노딘 수용체 리간드	100:1 내지 1:120
클로르페나피르	미토콘드리아 전자 수송 저해제	300:1 내지 1:200
클로르피리포스	콜린에스테라아제 저해제	500:1 내지 1:200
클로티아니딘	네오니코티노이드	100:1 내지 1:400
시아트라닐리프롤	리아노딘 수용체 리간드	100:1 내지 1:120
사이플루트린	나트륨 채널 조절제	150:1 내지 1:200
사이할로트린	나트륨 채널 조절제	150:1 내지 1:200
사이페메트린	나트륨 채널 조절제	150:1 내지 1:200
사이로마진	키틴 합성 저해제	400:1 내지 1:50
델타메트린	나트륨 채널 조절제	50:1 내지 1:400
디엘드린	사이클로다이엔 살충제	200:1 내지 1:100
디노테푸란	네오니코티노이드	150:1 내지 1:200
디오페놀란	탈피 억제제	150:1 내지 1:200
에마멕틴	거대환식 락톤	50:1 내지 1:10
엔도실판	사이클로다이엔 살충제	200:1 내지 1:100
에스펜발레레이트	나트륨 채널 조절제	100:1 내지 1:400
에티프롤	GABA-조절된 클로라이드 채널 차단제	200:1 내지 1:100
페노티오카브		150:1 내지 1:200
페녹시카브	유약 호르몬 유사체	500:1 내지 1:100

케발레레이트	나트륨 채널 조절제	150:1 내지 1:200
피프로닐	GABA-조절된 클로라이드 채널 차단제	150:1 내지 1:100
플로니카미드		200:1 내지 1:100
플루벤디아미드	리아노딘 수용체 리간드	100:1 내지 1:120
플루페독수론	키틴 합성 저해제	200:1 내지 1:100
헥사플루무론	키틴 합성 저해제	300:1 내지 1:50
하이드라메틸논	미토콘드리아 전자 수송 저해제	150:1 내지 1:250
이미다클로프리드	네오니코티노이드	1000:1 내지 1:1000
인독사카브	나트륨 채널 조절제	200:1 내지 1:50
람다-사이할로트린	나트륨 채널 조절제	50:1 내지 1:250
루페누론	키틴 합성 저해제	500:1 내지 1:250
메타플루미존		200:1 내지 1:200
메토민	콜린에스테라아제 저해제	500:1 내지 1:100
메토프렌	유약 호르몬 유사체	500:1 내지 1:100
메독시페노자이드	엑디손 작용제	50:1 내지 1:50
니텐피람	네오니코티노이드	150:1 내지 1:200
니티아진	네오니코티노이드	150:1 내지 1:200
노발루론	키틴 합성 저해제	500:1 내지 1:150
옥사밀	콜린에스테라아제 저해제	200:1 내지 1:200
피메트로진		200:1 내지 1:100
피레트린	나트륨 채널 조절제	100:1 내지 1:10
피리다벤	미토콘드리아 전자 수송 저해제	200:1 내지 1:100
피리달릴		200:1 내지 1:100
피리프로시펜	유약 호르몬 유사체	500:1 내지 1:100
리아노딘	리아노딘 수용체 리간드	100:1 내지 1:120
스피네토람	거대환식 락톤	150:1 내지 1:100
스피노사드	거대환식 락톤	500:1 내지 1:10
스피로디클로펜	지질 생합성 저해제	200:1 내지 1:200
스피로메시펜	지질 생합성 저해제	200:1 내지 1:200
테부페노자이드	엑디손 작용제	500:1 내지 1:250
티아클로프리드	네오니코티노이드	100:1 내지 1:200
티아메톡삼	네오니코티노이드	1250:1 내지 1:1000
티오디카브	콜린에스테라아제 저해제	500:1 내지 1:400
티오설팅-소듐		150:1 내지 1:100
트랄로메트린	나트륨 채널 조절제	150:1 내지 1:200
트라이아자메이트	콜린에스테라아제 저해제	250:1 내지 1:100
트라이플루무론	키틴 합성 저해제	200:1 내지 1:100
바실러스 투린지엔시스	생물 작용제	50:1 내지 1:10
바실러스 투린지엔시스 델타- 내독소	생물 작용제	50:1 내지 1:10
NPV (예를 들어, 겜스타 (Gemstar))	생물 작용제	50:1 내지 1:10

적어도 하나의 추가의 생물 활성 화합물 또는 생물 활성제가 상기 표 A에 열거된 무척추 해충 구제제 중에서 선택되는 본 발명의 조성물이 주목된다.

추가의 무척추 해충 구제제에 대한 화합물 1의 고체 형태의 중량비는 전형적으로 1000:1 내지 1:1000이며, 일 실시 형태에서는 500:1 내지 1:500이고, 다른 실시 형태에서는 250:1 내지 1:200이며, 또 다른 실시 형태에서는 100:1 내지 1:50이다.

화합물 1의 고체 형태 (다형체 형태 A) 및 추가의 무척추 해충 구제제를 포함하는 특정 조성물의 실시 형태가 하기에 표 B에 기재되어 있다.

[표 B]

혼합물 번호	화합물 1 형태	및	무척추 해충 구제제	전형적인 혼합비 (중량으로)								
B-1	A	및	아바멕틴	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-2	A	및	아세타미프리트	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-3	A	및	아미트라즈	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-4	A	및	아버멕틴	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-5	A	및	아자디라크틴	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-5a	A	및	벤셀탑	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-6	A	및	베타-사이플루트린	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-7	A	및	비펜트린	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-8	A	및	부프로페진	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-9	A	및	칼탑	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-10	A	및	클로란트라닐리프롤	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-11	A	및	클로르페나피르	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-12	A	및	클로르피리프스	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-13	A	및	클로티아니딘	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-14	A	및	시안트라닐리프롤	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-15	A	및	사이플루트린	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-16	A	및	사이할로트린	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-17	A	및	사이퍼메트린	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-18	A	및	사이로마진	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-19	A	및	델타메트린	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-20	A	및	디엘드린	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-21	A	및	디노테푸란	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-22	A	및	디오페놀란	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-23	A	및	에마멕틴	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-24	A	및	엔도설판	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-25	A	및	에스펜발레이트	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-26	A	및	에티프롤	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-27	A	및	페노티오카브	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100

B-28	A	및	페녹시카브	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-29	A	및	펜발레이트	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-30	A	및	피프로닐	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-31	A	및	플로니카미드	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-32	A	및	플루벤디아미드	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-33	A	및	플루페녹수론	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-34	A	및	헥사플루무론	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-35	A	및	하이드라메틸론	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-36	A	및	이미다클로프리드	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-37	A	및	인독사카브	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-38	A	및	람다-사이할로트린	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-39	A	및	루페누론	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-40	A	및	메타플루미존	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-41	A	및	메토밀	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-42	A	및	메토프렌	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-43	A	및	메톡시페노자이드	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-44	A	및	니텐피람	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-45	A	및	니티아진	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-46	A	및	노발루론	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-47	A	및	옥사밀	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-48	A	및	포스메트	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-49	A	및	피메트로진	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-50	A	및	피레트린	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-51	A	및	피리다벤	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-52	A	및	피리달릴	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-53	A	및	피리프록시펜	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-54	A	및	리아노딘	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-55	A	및	스피네토람	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-56	A	및	스피노사드	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-57	A	및	스피로디클로펜	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-58	A	및	스피로메시펜	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-59	A	및	스피로테트라마트	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-59a	A	및	설희사폴로르	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100

B-60	A	및	테부페노자이드	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-60a	A	및	테플루트린	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-61	A	및	티아클로프리드	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-62	A	및	티아메독삼	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-63	A	및	티오디카브	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-64	A	및	티오설택-소듐	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-65	A	및	틀렌피라드	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-66	A	및	트랄로메트린	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-67	A	및	트라이아자메이트	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-68	A	및	트라이플루무론	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-69	A	및	바실러스 투린지엔시스	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-70	A	및	바실러스 투린지엔시스 델타-내독소	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-71	A	및	NPV (예를 들어, 젬스타)	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100

화합물 1의 고체 형태 (다형체 형태 A) 및 추가의 살진균제를 포함하는 특정 조성물의 실시 형태가 하기에 표 C에 기재되어 있다.

[표 C]

혼합물 번호	화합물 1 형태	및	살진균제	전형적인 혼합비 (중량으로)								
				100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-1	A	및	프로베나졸	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-2	A	및	티아디닐	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-3	A	및	아이소티아닐	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-4	A	및	피로퀼론	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-5	A	및	메토미노스트로빈	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-6	A	및	플루톨라닐	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-7	A	및	발리다마이신	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-8	A	및	푸라메트피르	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-9	A	및	펜사이쿠론	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-10	A	및	시메코나졸	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-11	A	및	오리사스트로빈	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-12	A	및	트라이플루오로스트로빈	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-13	A	및	아이소프로티올란	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-14	A	및	아족시스트로빈	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-15	A	및	트라이사이클라졸	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-16	A	및	헥사코나졸	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-17	A	및	디페노코나졸	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-18	A	및	사이프로코나졸	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-19	A	및	프로피코나졸	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-20	A	및	페녹사닐	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-21	A	및	페림존	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-22	A	및	프탈라이드	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-23	A	및	카수가마이신	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-24	A	및	피록시스트로빈	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-25	A	및	펜티오피라드	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-26	A	및	파목사돈	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-27	A	및	사이복사닐	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-28	A	및	프로퀴나지드	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-29	A	및	플루실라졸	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-30	A	및	만코젯	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-31	A	및	수산화구리	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-32	A	및	플루오피람	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-33	A	및	(a)	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100

(a) 1-[4-[4-[5-(2,6-다이플루오로페닐)-4,5-다이하이드로-3-아이속사졸릴]-2-티아졸릴]-1-피페리디닐]-2-[5-메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]에탄온

기생 선충은 전형적으로 조성물 형태인 화합물 1의 고체 형태를 생물학적 유효량으로 농경학적 및/또는 비농경학적 침입 장소를 포함하는 해충 환경에, 보호될 영역에, 또는 구체될 해충에 직접적으로 적용함으로써 농경학적 및 비농경학적 응용에서 구체된다.

따라서, 본 발명은 기생 선충 또는 이의 환경을 생물학적 유효량의 화합물 1의 고체 형태, 또는 적어도 하나의 그러한 화합물을 포함하는 조성물 또는 적어도 하나의 그러한 화합물 및 적어도 하나의 추가의 생물 활성 화합물 또는 생물 활성제를 포함하는 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 농경학적 및/또는 비농경학적 응용에서 기생 선충을 구체하는 방법을 포함한다. 화합물 1의 고체 형태 및 적어도 하나의 추가의 생물 활성 화합물 또는 생물 활성제를 포함하는 적절한 조성물의 예로는 추가의 활성 화합물이 본 발명의 화합물과 동일한 과립 상에 존재하거나 본 발명의 화합물과 별도의 과립 상에 존재하는 과립형 조성물을 포함한다.

기생 선충으로부터 농작물을 보호하기 위하여 본 발명의 화합물 1의 고체 형태 또는 조성물과 접촉시키기 위해서는, 화합물 1의 고체 형태 또는 조성물은 전형적으로 식재 전에 작물의 종자에, 작물 식물의 경엽 (예를 들어, 잎, 줄기, 꽃, 과실)에, 또는 작물이 식재되기 전 또는 후에 토양 또는 다른 성장 매질에 적용된다.

접촉 방법의 일 실시 형태는 분무에 의한 것이다. 대안적으로, 본 발명의 화합물을 포함하는 과립형 조성물은

식물 경엽 또는 토양에 적용될 수 있다. 화합물 1의 고체 형태는 또한 식물용, 액체 제형의 토양 관주액으로서, 토양에의 과립형 제형으로서, 육묘 상자 처리제 또는 이식 침지액으로서 적용되는 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시킴으로써 식물 흡수를 통해 효과적으로 전달될 수 있다. 토양 관주용 액체 제형 형태의 본 발명의 조성물이 주목된다. 또한 기생 선충 또는 이의 환경을 생물학적 유효량의 화합물 1의 고체 형태 또는 생물학적 유효량의 화합물 1의 고체 형태를 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 기생 선충의 구제 방법이 주목된다. 추가로, 환경이 토양이고 조성물이 토양 관주 제형으로서 토양에 적용되는 이러한 방법이 주목된다. 추가로, 화합물 1의 고체 형태가 또한 침입 장소에의 국소 적용에 의해 효과적임이 주목된다. 다른 접촉 방법은 직접 및 잔류 분무, 공기 분무, 젤, 종자 코팅, 마이크로캡슐화, 전신 흡수, 미끼, 귀 태그, 볼루스, 연무기, 훈연제, 에어로졸, 분제 및 다수의 다른 것에 의한 본 발명의 화합물 1의 고체 형태 또는 조성물의 적용을 포함한다. 접촉 방법의 일 실시 형태는 본 발명의 화합물 1의 고체 형태 또는 조성물을 포함하는 치수 안정성 비료 과립, 스틱 또는 정제를 포함한다. 화합물 1의 고체 형태는 또한 무척추 동물 구제 장치 (예를 들어, 포충망)를 제작하기 위한 물질 내로 함침될 수 있다.

화합물 1의 고체 형태는 또한 기생 선충으로부터 종자를 보호하기 위한 종자 처리에 유용하다. 본 발명의 명세서 및 특허청구범위와 관련하여, 종자 처리는 종자를, 전형적으로는 본 발명의 조성물로 제형화된 생물학적 유효량의 화합물 1의 고체 형태와 접촉시키는 것을 의미한다. 이러한 종자 처리로 인해 무척추 토양 해충으로부터 종자가 보호되며, 일반적으로 발아한 종자로부터 발육된 모종의 토양과 접촉하고 있는 뿌리 및 다른 식물 부분이 또한 보호될 수 있다. 종자 처리는 또한 발육하고 있는 식물 내로의 화합물 1 또는 제 2 활성 성분의 전위에 의해 경엽을 보호할 수 있다. 종자 처리는 특수 형질을 발현하도록 유전적으로 형질전환된 식물이 발아될 종자를 비롯한 모든 유형의 종자에 적용될 수 있다. 유전적으로 형질전환된 식물의 대표적인 예로는 기생 선충에 유해한 단백질을 발현하는 것, 예컨대 *바실러스 투린지엔시스* 독소 또는 제초제 내성을 발현하는 것, 예컨대 글리포세이트 내성을 제공하는 글리포세이트 아세트일트랜스퍼라아제를 들 수 있다. 화합물 1의 고체 형태를 사용한 종자 처리는 또한 종자에서 성장하는 식물의 성장력을 증가시킬 수 있다.

종자 처리의 한 방법은 파종 전에 화합물 1의 고체 형태 (즉, 제형화된 조성물로서)를 종자에 분무하거나 살포함에 의한 것이다. 종자 처리용으로 제형화된 조성물은 일반적으로 필름 형성제 또는 고착제 (adhesive agent)를 포함한다. 따라서, 전형적으로 본 발명의 종자 코팅 조성물은 생물학적 유효량의 화합물 1의 고체 형태 및 필름 형성제 또는 고착제를 포함한다. 종자는 유동성 액상 수화제를 직접적으로 종자의 텀블링층 (tumbling bed) 내로 분무한 다음 종자를 건조시킴으로써 코팅될 수 있다. 대안적으로, 수중에서의 습윤 분말, 용액, 유현탁제, 유제 및 에멀전과 같은 다른 제형 유형이 종자 상에 분무될 수 있다. 이러한 방법은 종자 상에 필름 코팅을 적용하는데 특히 유용하다. 다양한 코팅기 및 코팅 방법을 당업자가 이용가능하다. 적절한 방법에는 문헌 [P. Kusters et al., *Seed Treatment: Progress and Prospects*, 1994 BCPC Monograph No. 57] 및 여기에 기재된 참고문헌에 열거된 것들이 포함된다.

화합물 1의 고체 형태 및 이의 조성물은 단독으로나 다른 살충제, 살선충제, 및 살진균제와 병용하여, 옥수수 또는 콩, 대두, 목화, 곡류 (예를 들어, 밀, 귀리, 보리, 호밀 및 쌀), 감자, 채소류 및 평지를 포함하나, 이에 한정되지 않는 작물의 종자 처리에 특히 유용하다.

화합물 1의 고체 형태와 함께 제형화되어, 종자 처리에 유용한 혼합물을 제공할 수 있는 다른 살충제 또는 살선충제로는 아바멕틴, 아세타미프리드, 아크리나트린, 아미트라즈, 아버멕틴, 아자디라크틴, 벤셀탑, 비펜트린, 부프로페진, 카두사포스, 카르바릴, 카르보푸란, 칼탐, 클로란트라닐리프롤, 클로르페나피르, 클로르피리포스, 클로티아니딘, 시안트라닐리프롤, 사이플루트린, 베타-사이플루트린, 사이할로트린, 감마-사이할로트린, 람다-사이할로트린, 사이피메트린, 알파-사이피메트린, 제타-사이피메트린, 사이로마진, 델타메트린, 디엘드린, 디노테푸란, 디오페놀란, 에마멕틴, 엔도설판, 에스펜발레레이트, 에티프롤, 에토펜프로크스, 에톡사졸, 페노티오카브, 페녹시카브, 펜발레레이트, 피프로닐, 플로니카미드, 플루벤디아미드, 플루페녹수론, 플루발리네이트, 포메타네이트, 포스티아제이트, 헥사플루무론, 하이드라메틸논, 이미다클로프리드, 인독사카브, 루페누론, 메타플루미존, 메티오디카브, 메토밀, 메토프렌, 메톡시페노자이드, 니텐피람, 니티아진, 노발루론, 옥사밀, 피메트로진, 피레트린, 피리다벤, 피리달릴, 피리프로시펜, 리아노딘, 스피네토람, 스피노사드, 스피로디클로펜, 스피로메시펜, 스피로테트라마트, 설펝사플로르, 테부페노자이드, 테트라메트린, 티아클로프리드, 티아메톡삼, 티오디카브, 티오설판-소듐, 트랄로메트린, 트라이아자메이트, 트라이플루무론, 바실러스 투린지엔시스 델타-내독소, 바실러스 투린지엔시스의 모든 균주 및 핵다각체병 바이러스의 모든 균주를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

화합물 1의 고체 형태와 함께 제형화되어, 종자 처리에 유용한 혼합물을 제공할 수 있는 살진균제로는 아미셀브

롬, 아족시스트로빈, 보스칼리드, 카르벤다짐, 카르복신, 사이목사닐, 사이프로코나졸, 디페노코나졸, 디메토모르프, 플루아지남, 플루디옥소닐, 플루킨코나졸, 플루오피콜라이드, 플루옥사스트로빈, 플루트리아폴, 플룩사피록사드, 이프로코나졸, 이프로디온, 메탈락실, 메페녹삼, 메트코나졸, 마이클로부타닐, 파클로부트라졸, 펜플루펜, 피콕시스트로빈, 프로티오코나졸, 피라클로스트로빈, 세탁산, 실티오팜, 테부코나졸, 티아벤다졸, 티오파네이트-메틸, 티람, 트라이플록시스트로빈 및 트라이티코나졸을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

종자 처리에 유용한 화합물 1의 고체 형태를 포함하는 조성물은 식물 병원성 진균 또는 세균 및/또는 토양 개재성 동물, 예컨대 선충의 유해성으로부터 보호하는 능력을 갖는 세균 및 진균을 추가로 포함할 수 있다. 살선충성을 나타내는 세균으로는 바실러스 퍼뮤스 (*Bacillus firmus*), 바실러스 세레우스 (*Bacillus cereus*), 바실러스 서브틸리스 (*Bacillus subtilis*) 및 파스테우리아 페네트란스 (*Pasteuria penetrans*)를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 적절한 바실러스 퍼뮤스 균주는 바이오넴 (BioNem)TM으로서 시판 중인 균주 CNCM I-1582 (GB-126)이다. 적절한 바실러스 세레우스 균주는 균주 NCMM I-1592이다. 바실러스 균주는 미국 특허 제 6,406,690호에 개시되어 있다. 살선충 활성을 나타내는 다른 적절한 세균은 바실러스 아밀로리퀴파시엔스 (*B. amyloliquefaciens*) IN937a 및 바실러스 서브틸리스 균주 GB03이다. 살진균성을 나타내는 세균으로는 바실러스 푸밀리스 (*B. pumilus*) 균주 GB34를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 살선충성을 나타내는 진균종으로는 미로테시움 베르루카리아 (*Myrothecium verrucaria*), 패실로마이세스 릴라시누스 (*Paecilomyces lilacinus*) 및 푸르푸레오실리움 릴라시눔 (*Purpureocillium lilacinum*)을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

종자 처리는 또한 하나 이상의 천연 유래의 살선충제, 예를 들어 특정 세균 식물 병원균, 예컨대 에르위니아 아밀로보라 (*Erwinia amylovora*)로부터 단리된 하핀 (harpin)으로 불리우는 엘리시터 (elicitor) 단백질을 포함할 수 있다. 일례로는 N-HibitTM Gold CST로서 이용가능한 하핀-N-Tek 종자 처리 기술이다.

종자 처리는 또한 콩과 식물 뿌리혹 세균, 예컨대 미생물 공생 (microsymbiotic) 질소 고정 세균, 브라디리조비움 자포니쿰 (*Bradyrhizobium japonicum*)의 하나 이상의 종을 포함할 수 있다. 이러한 접종원 (inoculant)은 임의로 하나 이상의 리포 키토올리고사카라이드 (LCO)를 포함할 수 있으며, 콩과 식물의 뿌리혹 형성 개시 시에 뿌리혹 세균에 의해 발생하는 뿌리혹 형성 인자 (nodulation (Nod) factor)이다. 예를 들어, 옵티마이즈 (Optimize)[®] 브랜드 종자 처리 기술은 접종원과 병용되는 LCO 프로모터 테크놀로지 (Promoter Technology)TM를 포함한다.

종자 처리는 또한 균근균에 의해 뿌리 정착 레벨을 증가시킬 수 있는 하나 이상의 아이소플라본을 포함할 수 있다. 균근균은 영양소, 예컨대 물, 황산염, 질산염, 인산염 및 금속의 뿌리 흡수를 증진시켜 식물 성장을 향상시킨다. 아이소플라본의 예로는 제니스테인, 바이오카닌 A, 포르모노네틴, 다이드제인, 글리시테인, 헤스페레틴, 나린제닌 및 프라텐세인을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 포르모노네틴은 균근 접종원 제품, 예컨대 피에이치씨 콜로나이즈 (PHC Colonize)[®] 아게 (AG)의 활성 성분으로서 이용가능하다.

종자 처리는 또한 병원균에 의한 접촉 후에 식물에 전신 획득 저항성을 유도하는 하나 이상의 식물 활성화제를 포함할 수 있다. 이러한 방어 기작 (protective mechanism)을 유도하는 식물 활성화제의 일례로는 아시벤졸라-S-메틸이 있다.

처리된 종자는 전형적으로 종자 100 kg 당 약 0.1 g 내지 1 kg (즉, 처리 전 종자의 약 0.0001 내지 1 중량%)의 양의 화합물 1의 고체 형태를 포함한다. 종자 처리용으로 제형화된 유동성 현탁제는 전형적으로 활성 성분 약 0.5 내지 약 70%, 필름 형성 접착제 약 0.5 내지 약 30%, 분산제 약 0.5 내지 약 20%, 증점제 0 내지 약 5%, 안료 및/또는 염료 0 내지 약 5%, 소포제 0 내지 약 2%, 방부제 0 내지 약 1%, 및 휘발성 액체 희석제 0 내지 약 75%를 포함한다.

화합물 1의 고체 형태는 또한 종자 이외의 식물 번식 물질, 예컨대 열매, 덩이 줄기 또는 식물 모종의 처리에 적합하다. 번식 물질은 식재 전에 화합물로 처리될 수 있거나, 화합물은 번식 물질이 식재 중일 때에 식재지에 적용될 수 있다.

농경학적 응용의 경우, 효과적인 구제에 필요한 적용량 (즉, "생물학적 유효량")은 구제될 선충의 종, 선충의 생활 주기, 생활 단계, 그 크기, 위치, 1년 중 시기, 숙주 작물 또는 동물, 섭식 행동, 교배 행동, 환경 습도, 온도 등과 같은 인자에 의존할 것이다. 통상적인 환경 하에서, 헥타르 당 약 0.01 내지 2 kg의 활성 성분의 적용량이 농경학적 생태계에서 선충을 구제하기에 충분하지만, 0.0001 kg/헥타르만큼 적은 양이 충분할 수 있거나 8 kg/헥타르만큼 많은 양이 요구될 수도 있다. 비농경학적 응용의 경우, 효과적인 사용량은 약 1.0 내지 50 mg/제곱미터의 범위일 것이지만, 0.1 mg/제곱미터만큼 적은 양이 충분할 수 있거나 150 mg/제곱미터만큼 많은 양

이 요구될 수도 있다. 당업자는 원하는 기생 선충 구제 레벨에 필요한 생물학적 유효량을 용이하게 결정할 수 있다.

도면

도면1

