

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成22年9月24日(2010.9.24)

【公表番号】特表2010-513222(P2010-513222A)

【公表日】平成22年4月30日(2010.4.30)

【年通号数】公開・登録公報2010-017

【出願番号】特願2009-523811(P2009-523811)

【国際特許分類】

C 0 7 D 403/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 403/06 C S P

A 6 1 K 31/517

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/10

【手続補正書】

【提出日】平成22年8月3日(2010.8.3)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

形態 I、形態 II、形態 III、形態 IV、形態 V、および形態 VI からなる群から選択される (1 R, 2 R) - 7 - クロロ - 3 - [ 2 - ( 2, 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ( 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル ) プロピル ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンの実質的に純粋な結晶形態。

【請求項 2】

前記 (1 R, 2 R) - 7 - クロロ - 3 - [ 2 - ( 2, 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ( 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル ) プロピル ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンの結晶形態が形態 I であり、

前記形態 I は、

約 4 . 1 1, 8 . 2 2, 9 . 3 9, 1 1 . 2 9, 1 2 . 4 1, 1 3 . 2 1, 1 3 . 6 2, 1 4 . 4 3, 1 4 . 9 3, 1 5 . 7, 1 6 . 7 4, 1 7 . 3, 1 7 . 5 7, 1 8 . 7 9, 2 0 . 8 8, 2 1 . 8 8, 2 2 . 6 2, 2 3 . 6 4, 2 3 . 8 2, 2 5 . 2, 2 6 . 7 7, 2 7 . 2 1, 2 8 . 5 7, 2 9 . 1 6, 2 9 . 9 7, 3 0 . 7 5, 3 1 . 3 5, 4 5 . 2 8, 4 8 . 8 7, および 5 5 . 0 2 + / - 0 . 2 の 2 位置を含む、特有の X 線粉末回折 (XRPD) パターンと、

約 4 . 1 1、8 . 2 2、9 . 3 9、1 1 . 2 9、1 2 . 4 1、1 3 . 6 2、1 6 . 7 4、1 7 . 5 7、1 8 . 7 9、2 3 . 8 2、および 2 5 . 2 + / - 0 . 2 の 2 位置を含む、特有の X 線粉末回折 (XRPD) パターンと、

図 1 に示されるものに実質的に類似した X 線粉末回折パターン

とからなる群より選択される少なくとも一つの特徴を有する、請求項 1 に記載の実質的に純粋な結晶形態。

【請求項 3】

前記(1R, 2R)-7-クロロ-3-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]キナゾリン-4(3H)-オンの結晶形態が形態Iであり、

前記形態Iは、

図2に示されるものに実質的に類似した赤外線スペクトルパターンと、

1673.3, 1600.0, 1557.5, 1501.2, 1462.7, 1403.9, 1319.4, 1273.9, 1254.6, 1139.0, 1101.8, 1061.8, 967.2, 902.7, 801.3, 783.6, 664.1, および 630.1  $\text{cm}^{-1}$  にスペクトル線を含む赤外線スペクトルパターン

とからなる群より選択される少なくとも一つの特徴を有する、請求項1に記載の実質的に純粋な結晶形態。

#### 【請求項4】

前記(1R, 2R)-7-クロロ-3-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]キナゾリン-4(3H)-オンの結晶形態が形態Iであり、前記形態Iは図3に示されるものに実質的に類似した示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項1に記載の実質的に純粋な結晶形態。

#### 【請求項5】

前記(1R, 2R)-7-クロロ-3-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]キナゾリン-4(3H)-オンの結晶形態が形態IIであり、

前記形態IIは、

約2.72, 5.31, 6.35, 7.98, 8.37, 9.01, 11.4, 11.7, 12.6, 13.15, 14.42, 14.98, 15.93, 16.77, 17.56, 17.91, 18.86, 19.37, 21.08, 21.78, 22.31, 22.82, 23.84, 25.32, 26, 26.83, 27.35, 28.5, 28.96, 29.38, 30.14, 31.58, 32.41, 33.63, 34.94, および 46.1 + / - 0.2 の2位置を含む、特有のX線粉末回折(XRPD)パターンと、

約6.35, 7.98, 8.37, 11.4, 11.7, 12.6, 13.15, 14.42, 14.98, 16.77, 17.56, 18.86, 21.08, 23.84, 25.32, 26.83, および 27.35 + / - 0.2 の2位置を含む、特有のX線粉末回折(XRPD)パターンと、

図4に示されるものに実質的に類似したX線粉末回折パターン

とからなる群より選択される少なくとも一つの特徴を有する、請求項1に記載の実質的に純粋な結晶形態。

#### 【請求項6】

前記(1R, 2R)-7-クロロ-3-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]キナゾリン-4(3H)-オンの結晶形態が形態IIであり、

前記形態IIは、

図5に示されるものに実質的に類似した赤外線スペクトルパターンと、

1677.0, 1600.0, 1557.5, 1498.8, 1462.3, 1318.2, 1272.4, 1253.0, 1170.2, 1137.7, 1102.0, 1060.7, 967.0, 932.6, 902.0, 857.2, 801.3, 785.1, 693.5, 664.9, および 630.7  $\text{cm}^{-1}$  にスペクトル線を含む赤外線スペクトルパターン

とからなる群より選択される少なくとも一つの特徴を有する、請求項1に記載の実質的に純粋な結晶形態。

#### 【請求項7】

前記(1R, 2R) - 7 - クロロ - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ( 1H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) プロピル ] キナゾリン - 4 ( 3H ) - オンの結晶形態が形態ⅠⅠであり、前記形態ⅠⅠは図6に示されるものに実質的に類似した示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項1に記載の実質的に純粋な結晶形態。

【請求項8】

前記(1R, 2R) - 7 - クロロ - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ( 1H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) プロピル ] キナゾリン - 4 ( 3H ) - オンの結晶形態が形態ⅠⅠⅠであり、

前記形態ⅠⅠⅠは、

約4.08, 5.73, 6.22, 7.77, 8.15, 8.80, 11.25, 11.47, 12.44, 13.09, 14.33, 14.68, 14.89, 15.57, 16.35, 16.68, 17.27, 17.63, 18.66, 19.32, 20.85, 22.12, 22.49, 23.58, 24.63, 25.02, 26.65, 27.12, 28.74, 29.11, 29.81, 31.35, および33.48 + / - 0.2の2位置を含む、特有のX線粉末回折(XRPD)パターンと、

約4.08, 5.73, 6.22, 7.77, 8.15, 8.80, 11.25, 11.47, 12.44, 13.09, 15.57, 17.63, 18.66, 20.85, 26.65, および27.12 + / - 0.2の2位置を含む、特有のX線粉末回折(XRPD)パターンと、

図7に示されるものに実質的に類似したX線粉末回折パターン

とからなる群より選択される少なくとも一つの特徴を有する、請求項1に記載の実質的に純粋な結晶形態。

【請求項9】

前記(1R, 2R) - 7 - クロロ - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ( 1H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) プロピル ] キナゾリン - 4 ( 3H ) - オンの結晶形態が形態ⅠⅠⅠであり、

前記形態ⅠⅠⅠは、

図8に示されるものに実質的に類似した赤外線スペクトルパターンと、

1677.0, 1600.0, 1557.5, 1498.3, 1462.6, 1403.0, 1318.4, 1272.5, 1254.1, 1170.0, 1138.7, 1101.6, 1060.2, 1016.4, 966.7, 932.7, 902.4, 855.5, 801.5, 785.8, 694.0, 677.9, 665.4, 631.7, 532.7, および411.6 cm<sup>-1</sup>にスペクトル線を含む赤外線スペクトルパターン

とからなる群より選択される少なくとも一つの特徴を有する、請求項1に記載の実質的に純粋な結晶形態。

【請求項10】

前記(1R, 2R) - 7 - クロロ - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ( 1H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) プロピル ] キナゾリン - 4 ( 3H ) - オンの結晶形態が形態ⅠⅠⅠであり、前記形態ⅠⅠⅠは図9に示されるものに実質的に類似した示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項1に記載の実質的に純粋な結晶形態。

【請求項11】

前記(1R, 2R) - 7 - クロロ - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ( 1H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) プロピル ] キナゾリン - 4 ( 3H ) - オンの結晶形態が形態ⅠⅤであり、

前記形態ⅠⅤは、

約3.74, 4.15, 7.5, 8.33, 9.61, 11.16, 11.61, 12.49, 13.29, 13.64, 14.41, 15.43, 15.74, 16.90,

17.71, 18.25, 18.74, 19.30, 20.43, 21.78, 23.20, 24.26, 24.78, 25.11, 26.03, 26.86, 27.25, 28.00, 29.05, 30.07, 30.91, および 32.05 + / - 0.2 の 2 位置を含む、特有の X 線粉末回折 (XRPD) パターンと、

約 4.15, 7.5, 8.33, 9.61, 11.16, 12.49, 13.29, 13.64, 14.41, 16.90, 18.74, 24.78, および 25.11 + / - 0.2 の 2 位置を含む、特有の X 線粉末回折 (XRPD) パターンと、

図 10 に示されるものに実質的に類似した X 線粉末回折パターン

とからなる群より選択される少なくとも一つの特徴を有する、請求項 1 に記載の実質的に純粋な結晶形態。

#### 【請求項 12】

前記 (1R, 2R) - 7 - クロロ - 3 - [2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] キナゾリン - 4 (3H) - オンの結晶形態が形態 IV であり、

前記形態 IV は、

図 11 に示されるものに実質的に類似した赤外線スペクトルパターンと、

1671.0, 1601.0, 1557.5, 1503.3, 1462.7, 1404.1, 1319.8, 1274.4, 1254.9, 1210.2, 1139.1, 1102.1, 1062.2, 967.4, 933.5, 902.8, 845.0, 801.4, 782.9, 693.8, 677.7, 663.6, および 630.2  $\text{cm}^{-1}$  にスペクトル線を含む赤外線スペクトルパターン

とからなる群より選択される少なくとも一つの特徴を有する、請求項 1 に記載の実質的に純粋な結晶形態。

#### 【請求項 13】

前記 (1R, 2R) - 7 - クロロ - 3 - [2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] キナゾリン - 4 (3H) - オンの結晶形態が形態 IV であり、前記形態 IV は図 12 に示されるものに実質的に類似した示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項 1 に記載の実質的に純粋な結晶形態。

#### 【請求項 14】

前記 (1R, 2R) - 7 - クロロ - 3 - [2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] キナゾリン - 4 (3H) - オンの結晶形態が形態 VI であり、

前記形態 VI は、

約 10.1, 12.1, 13.3, 14.5, 15.0, 16.0, 16.6, 17.0, 17.4, 18.8, 19.2, 19.7, 21.1, 22.3, 23.9, 24.2, 24.8, 25.7, 26.7, 27.6, 28.6, 28.9, 29.3, 29.7, 30.0, 30.5, 30.8, 31.3, 33.3, 33.7, 34.3, 35.0, 35.5, 36.5, 36.7, 37.4, および 39.5 + / - 0.2 の 2 位置を含む、特有の X 線粉末回折 (XRPD) パターンと、

約 10.1, 14.5, 16.0, 21.1, 24.8, および 25.7 + / - 0.2 の 2 位置を含む、特有の X 線粉末回折 (XRPD) パターンと、

約 14.5, 16.0, 21.1, 24.8, および 25.7 + / - 0.2 の 2 位置を含む、特有の X 線粉末回折 (XRPD) パターンと、

約 21.1, 24.8, および 25.7 + / - 0.2 の 2 位置を含む、特有の X 線粉末回折 (XRPD) パターンと、

約 10.1 + / - 0.2 の 2 位置を含む、特有の X 線粉末回折 (XRPD) パターンと、

図 16 に示されるものに実質的に類似した X 線粉末回折パターン

とからなる群より選択される少なくとも一つの特徴を有する、請求項 1 に記載の実質的に

に純粋な結晶形態。

【請求項 15】

前記(1R, 2R)-7-クロロ-3-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]キナゾリン-4(3H)-オンの結晶形態が形態ⅠⅤであり、

前記形態ⅠⅤは、

図17a、図17b、図17c、および図17dからなる群より選択される図に示されるものに実質的に類似した赤外線スペクトルパターンと、

1607, 1555, 1468, 1400, 1361, 1316, 1280, 1218, 1165, 1102, 1014, 976, 938, 760, および698 cm<sup>-1</sup>に特徴的な赤外線スペクトル線を含む赤外線スペクトルパターン

とからなる群より選択される少なくとも一つの特徴を有する、請求項1に記載の実質的に純粋な結晶形態。

【請求項 16】

前記(1R, 2R)-7-クロロ-3-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]キナゾリン-4(3H)-オンの結晶形態が形態ⅠⅤであり、前記形態ⅠⅤは図18a、図18b、および図18cからなる群より選択される図に示されるものに実質的に類似した示差走査熱量測定サーモグラムを有する、請求項1に記載の実質的に純粋な結晶形態。

【請求項 17】

重量%に基づき決定される、約10重量%未満の前記(1R, 2R)-7-クロロ-3-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]キナゾリン-4(3H)-オンの異なる結晶形態または非晶形態を有する、請求項1～16のいずれか1項に記載の(1R, 2R)-7-クロロ-3-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]キナゾリン-4(3H)-オンの実質的に純粋な結晶形態。

【請求項 18】

前記(1R, 2R)-7-クロロ-3-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]キナゾリン-4(3H)-オンの結晶形態が、X線粉末回折により決定される少なくとも90%の純度を有する、請求項1～16のいずれか1項に記載の実質的に純粋な結晶形態。

【請求項 19】

約10重量%未満の任意の残留溶媒を有する、請求項1～16のいずれか1項に記載の実質的に純粋な結晶形態。

【請求項 20】

前記(1R, 2R)-7-クロロ-3-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]キナゾリン-4(3H)-オンの結晶形態ⅤⅠが、約25%、相対湿度60%において、少なくとも6ヶ月間の保存安定性を有する、請求項1および14～16のいずれか1項に記載の実質的に純粋な結晶形態。

【請求項 21】

抗細菌または抗真菌に有効な量の、請求項1～16のいずれか1項に記載の(1R, 2R)-7-クロロ-3-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]キナゾリン-4(3H)-オンの実質的に純粋な結晶形態、および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項 22】

哺乳動物における細菌感染もしくは真菌感染および／またはシャーガス病を、処置または予防する薬剤の調製のための、有効量の、請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の、実質的に純粋な結晶形態の (1 R, 2 R) - 7 - クロロ - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) プロピル ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンの使用。

【請求項 2 3】

( 1 R , 2 R ) - 7 - クロロ - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) プロピル ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンの結晶形態 V I を調製するための工程であって、

前記 ( 1 R , 2 R ) - 7 - クロロ - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) プロピル ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンを、前記 ( 1 R , 2 R ) - 7 - クロロ - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) プロピル ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンの、水、ならびにエタノール、メタノール、イソプロパノール、n - プロパノール、およびアセトンからなる群から選択される有機溶媒の溶液または懸濁液から再結晶化するステップを含む、工程。

【請求項 2 4】

( 1 R , 2 R ) - 7 - クロロ - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) プロピル ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンの結晶形態 V I を調製するための工程であって、

前記 ( 1 R , 2 R ) - 7 - クロロ - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) プロピル ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンの、水性溶媒、ならびにエタノール、メタノール、イソプロパノール、n - プロパノール、およびアセトンからなる群から選択される有機溶媒の溶液または懸濁液を形成するステップと、

前記溶液または懸濁液から、前記 ( 1 R , 2 R ) - 7 - クロロ - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) プロピル ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンの形態 V I を結晶化するステップと、

前記 ( 1 R , 2 R ) - 7 - クロロ - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) プロピル ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンの前記結晶形態 V I を分離するステップと、を含む工程。

【請求項 2 5】

前記有機溶媒はエタノールである、請求項 2 3 または 2 4 に記載の工程。

【請求項 2 6】

前記有機溶媒はエタノールであり、かつエタノール：水の体積比が 1 : 1 から 1 : 20 の範囲で水と共存する、請求項 2 3 または 2 4 に記載の工程。

【請求項 2 7】

前記溶液または懸濁液を形成するために使用される前記 ( 1 R , 2 R ) - 7 - クロロ - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) プロピル ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンが、前記 ( 1 R , 2 R ) - 7 - クロロ - 3 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) プロピル ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンの非晶形態、形態 I I I、形態 I V、形態 V、またはこれらの組合せである、請求項 2 3 または 2 4 に記載の工程。

【手続補正 2】

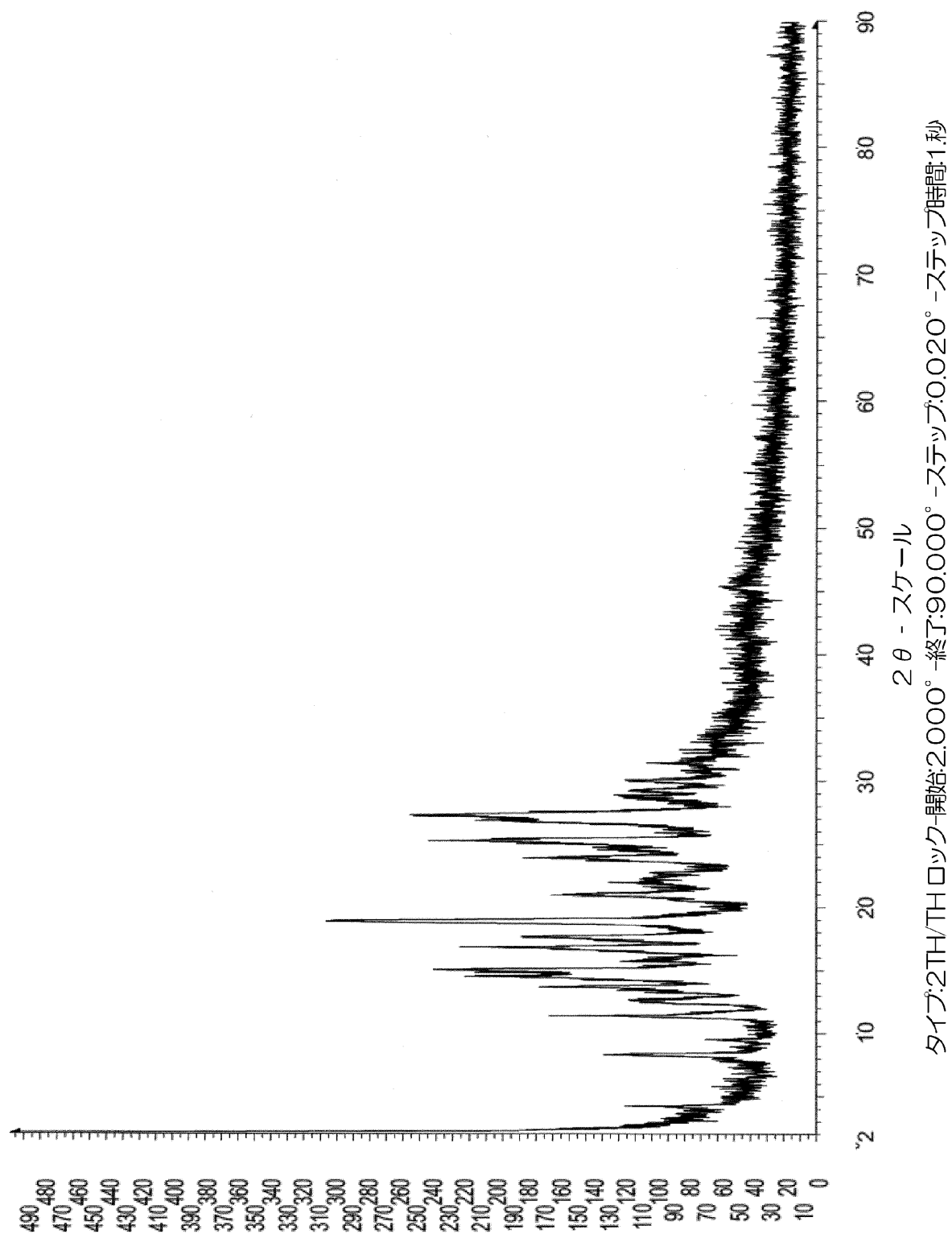
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1】

**FIG.1**

【手続補正 3】

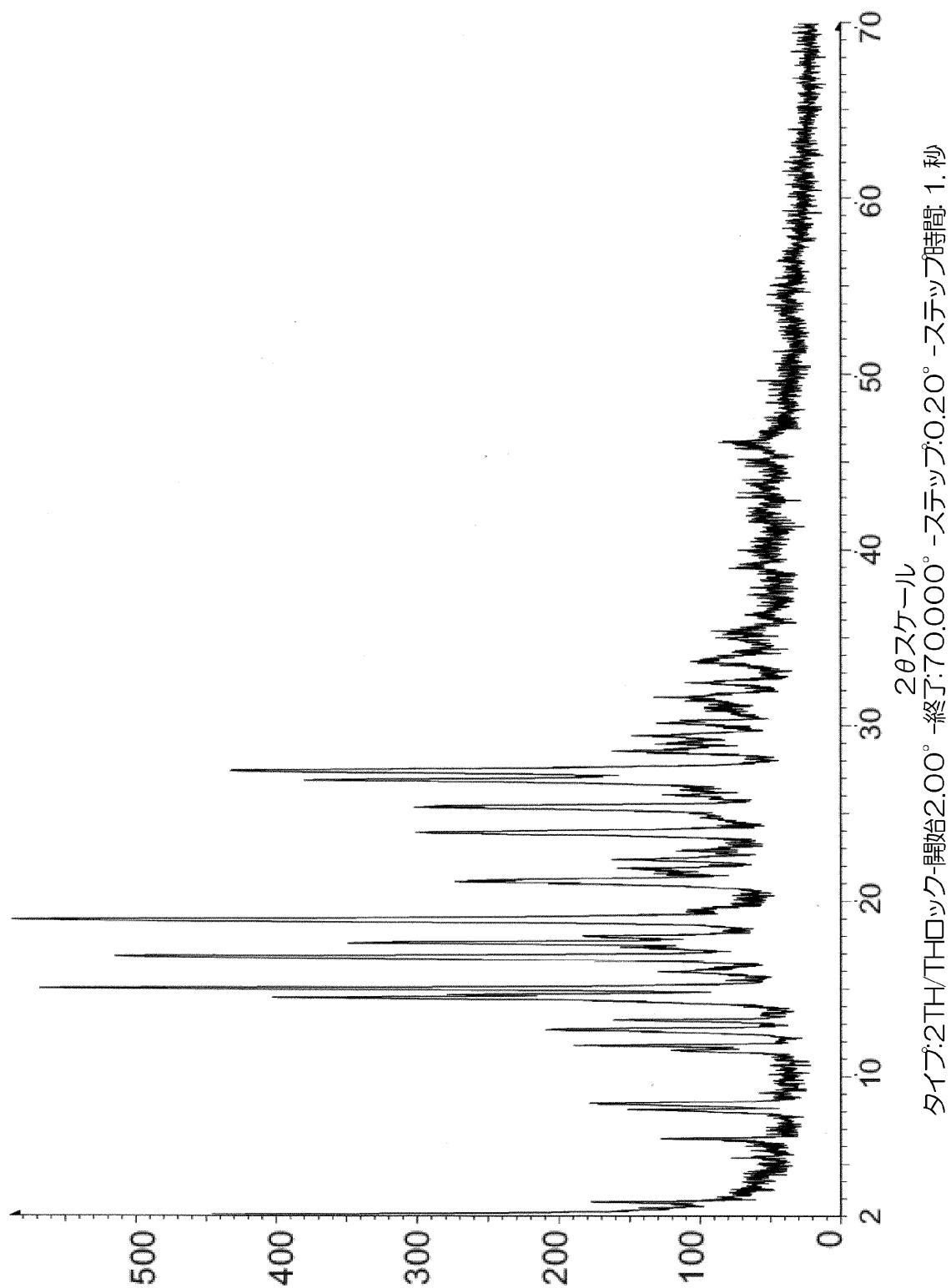
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 図 4 】

**FIG.4**

【 手続補正 4 】

【 補正対象書類名 】 図面

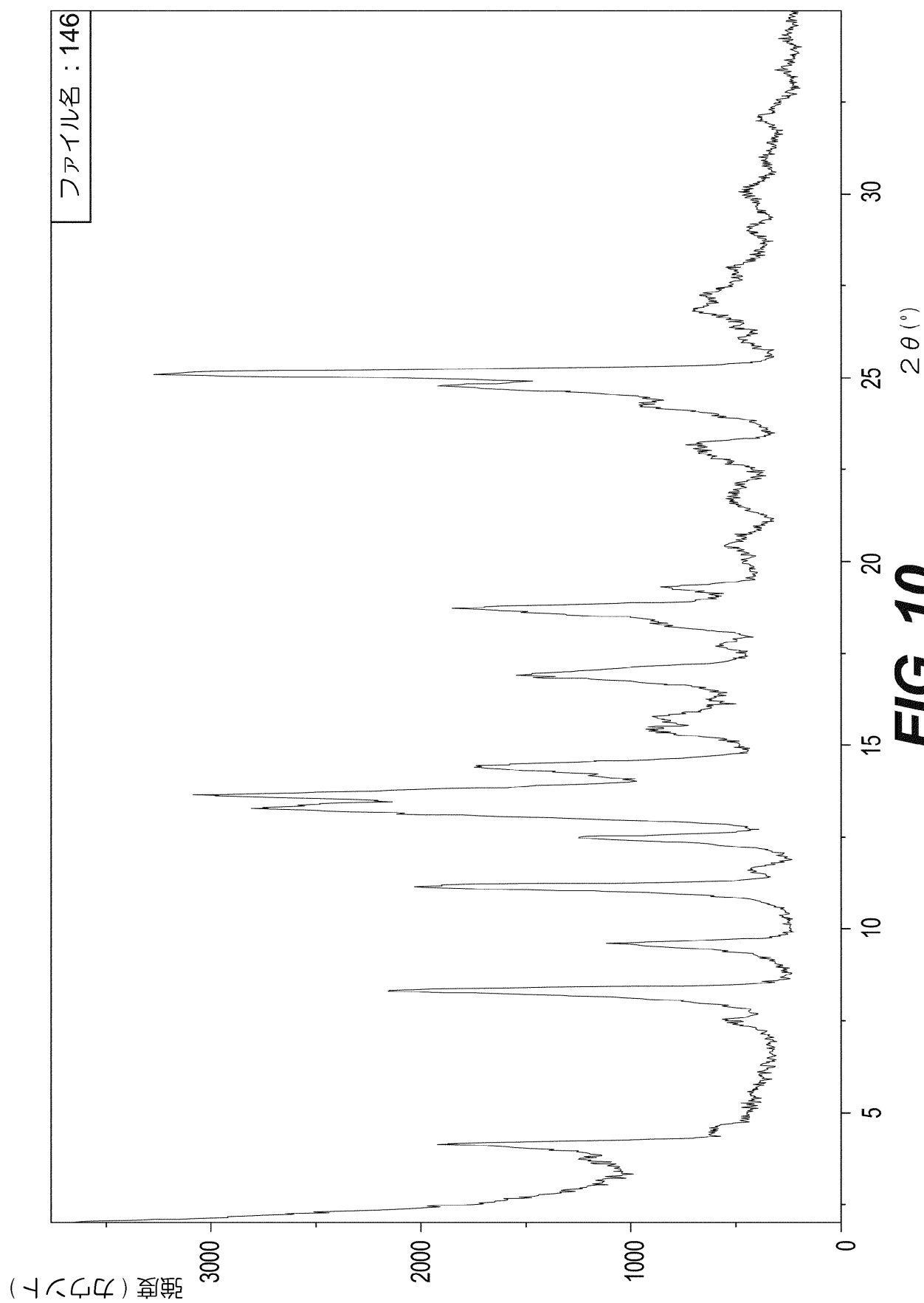
【 補正対象項目名 】 図 1 0

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】



【図 10】



【手続補正 5】

【補正対象書類名】図面  
【補正対象項目名】図 1 4  
【補正方法】変更  
【補正の内容】

ファイル#1: IR14982	モード = 2 (Mid-IR)	16/03/06 14:33
サンプル識別: アルバコナゾール Pat.1		
スキャン= 4	Res = 4 cm-1 17スキャン/分	Apod = コサイン

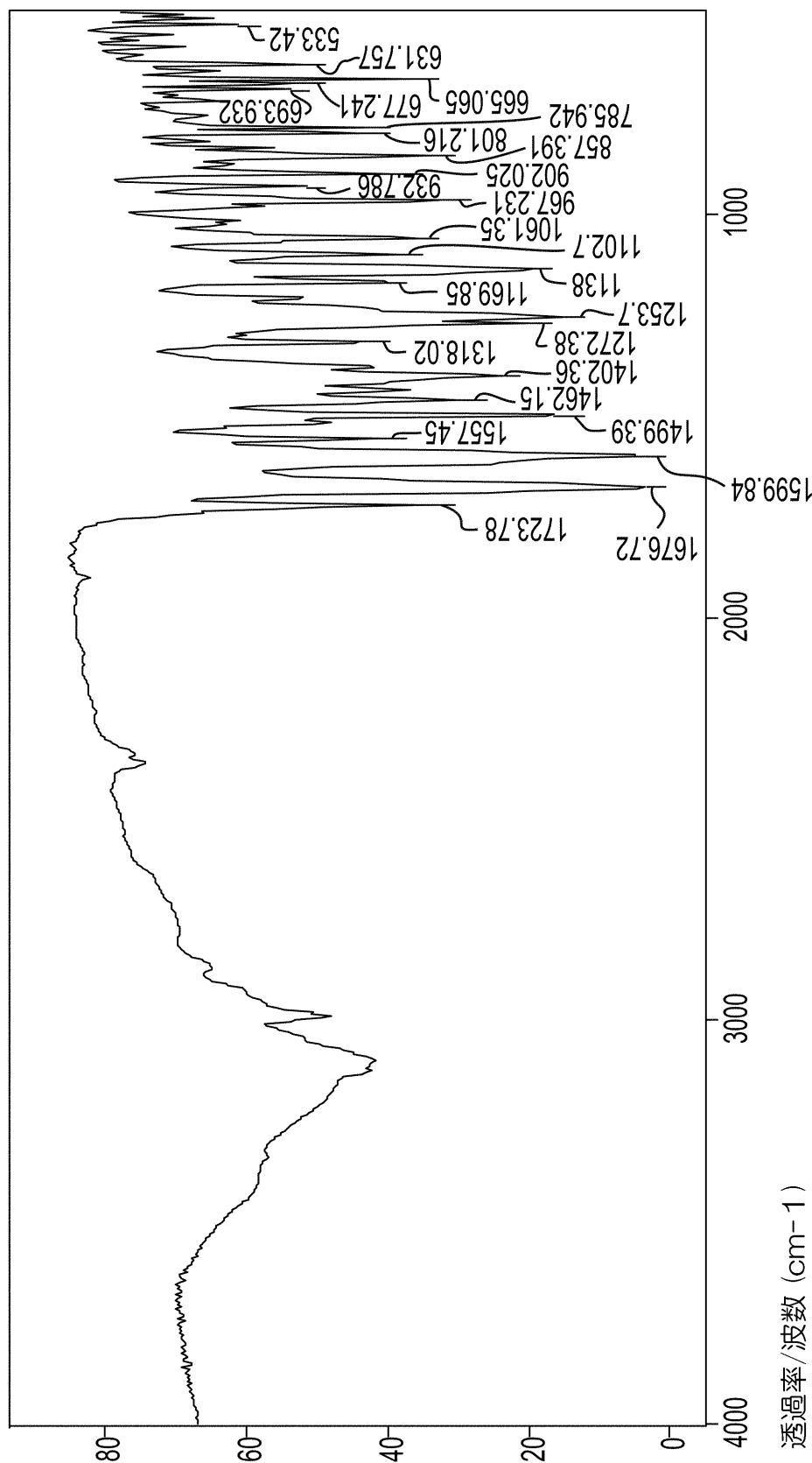


FIG. 14