

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96128916

C07D 403/02 (2006.01)

※ 申請日期：96/8/6

※IPC 分類：A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

抗黴菌組合物

A61P 31/10 (2006.01)

(Crystalline Antifungal Compounds)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

寶拉藥品公司 (PALAU PHARMA, S. A.)

代表人：(中文/英文)

伊納修

住居所或營業所地址：(中文/英文)

西班牙

國 籍：(中文/英文)

西班牙

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 安東尼奧 培瑞德(Antonio Canovas Paredes)

2. 捷菲 奧皮(Javier Bartroli Orpi)

3. 野利 葛老(Elies Molins Grau)

4. 安娜 社拉(Anna Roig Serra)

5. 其芬 米亞(Kevin Meyer)

6. 凱斯 羅利蒙(Keith Lorimer)

國 籍：(中文/英文)

1. 2. 3. 4. 皆為西班牙 5. 為美國 6. 為英國

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國 2006/8/7 60/835,863
2. 美國 2007/6/26 60/929,408
3. 歐洲專利局 2006/8/7 06 380 225.0
4. 歐洲專利局 2007/6/26 07 380 186.2

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

(1R, 2R)-7- 氯 -3-[2-(2, 4- 二 氟 苯 基)-2- 羥 基 -1- 甲 基 -3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的新穎結晶型式，包含這些結晶型式的藥劑組成物，使用這些結晶型式作為治療和/或預防各種微生物和/或黴菌感染或疾病的方法，以及得到這些結晶型式的程序。特別是，本發明係有關於(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的特殊結晶體結構 I、II、III、IV、V、和 VI。

六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (一) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

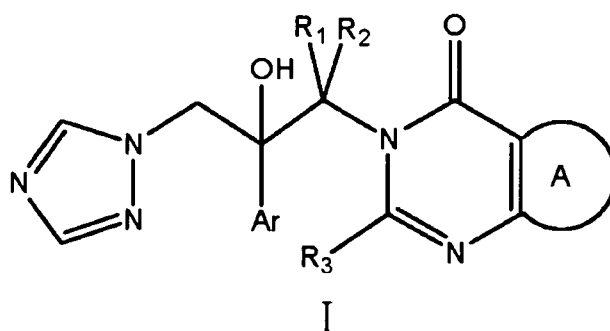
[1]

本發明係有關於 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮 ((1R, 2R)-7-chloro-3-[2-(2, 4-difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1, 2, 4-triazol-1-yl)propyl]quinazolin-4(3H)-one) 的新穎結晶體型式；含此類結晶體型式、使用此類結晶體型式來治療及/或預防各種微生物及/或黴菌感染或疾病的藥劑組成物；以及得到此類結晶體型式的製造程序。特別是，本發明係有關於(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的特殊結晶體結構 (crystalline Forms) I、II、III、IV、V 和 VI。

【先前技術】

[2]

美國專利案號第 5, 807, 854 號揭露化學式 I 的各種新穎抗黴菌化合物、



製造這些化合物的方法、含有這些化合物的藥劑組成物、以及其在動物方面的治療或預防黴菌感染的用途。這些化合物中的一個特殊例示化合物，其學名為阿巴康納唑 (albaconazole)，該化合物也有一個化學名為(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮 ((1R, 2R)

-7-chloro-3-[2-(2, 4-difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1, 2, 4-triazol-1-yl) propyl]quinazolin-4(3H)-one)。然而，該專利案並未揭露、參考、或甚至建議取得化學式 I 之化合物的結晶型式的利益。

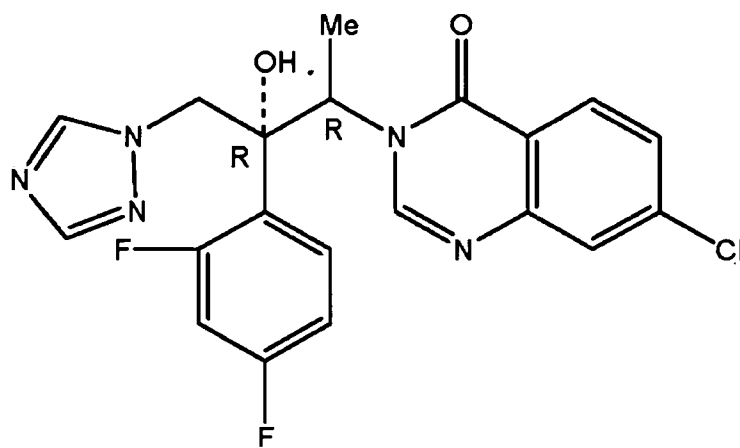
[3]

為了製備含有(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的藥劑組成物，依照現行美國健康管理要件及國家健康管理當局如美國食品藥物管理局 (U. S. Food and Drug Administration) 的“優良製造規範 (Good Manufacturing Practice (“GMP”))”要件，作為哺乳類給藥，則必須儘可能製造(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的純淨結晶型式，特別是一個具有不變且持久的物理性質的結晶型式。

【發明內容】

[4]

因此，本發明提供化學式 II 所代表之(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮 ((1R, 2R)-7-chloro-3-[2-(2, 4-difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1, 2, 4-triazol-1-yl)propyl]quinazolin-4(3H)-one) 的各種不同的結晶型式，



II

[5]

本化合物已知係一種無晶形的型式，現已證實本化合物有六種結晶型式而可以其中任一種型式存在，所以此處可以專注於這個化合物的一種結晶型式，例如一個純淨的結晶型式、實質地沒有化合物的無晶形和任何殘留溶劑。關於這一點，就(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的純淨結晶型式的每一種結構 I、II、III、IV、V、和 VI 都是此處所要專注的對象。

[6]

在這一方面，本發明的一個理想具體模式例係有關於一個
 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
 -3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮結晶型式，包
 含(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
 -3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮和一個有機溶
 劑的反應產物。在一個更理想的具體模式例中，本發明係有關於
 一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
 -3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮結晶型式，包
 含(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
 -3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮和一個有機溶
 劑於水的存在下的反應產物。

[7]

另一個本發明之理想具體模式例係有關於一個選自結構 I、結
 構 II、結構 III、結構 IV、結構 V、和結構 VI 所組成之群類的
 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
 -3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結
 晶型式。

[8]

本發明另一個理想具體模式例係有關於一個藥劑組成物，包
 含一個有效數量之抗微生物 (anti-microbially) 或抗黴菌
 (anti-fungally) 的完全純淨結晶結構 I、II、III、IV、V、或

VI 的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮，或一個藥劑學上可接受的鹽類或其衍生物；以及一個藥劑學上可接受的載體(carrier)。結晶體結構 III、結構 IV 或結構 VI 於此方面特別合於理想。

[9]

本發明還有另一個理想具體模式例係有關於一個治療和/或預防一個哺乳類的微生物和/或黴菌感染的方法，包括投與給哺乳類一個必要的有效數量的完全純淨結晶體結構 I、II、III、IV、V、或 VI 的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮，或一個藥劑學上可接受的鹽類或其衍生物。結晶體結構 III、結構 IV 或結構 VI 於此方面特別合於理想。

[10]

本發明還有另一個理想具體模式例係有關於一個治療和/或預防一個哺乳類的查加斯氏病(Chagas Disease)的方法，包括投與給哺乳類一個必要的有效數量的完全純淨結晶體結構 I、II、III、IV、V、或 VI 的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮，或一個藥劑學上可接受的鹽類或其衍生物。結晶體結構 III、結構 IV 或結構 VI 於此方面特別合於理想。

[11]

還有在另一個理想具體模式例中，本發明係有關於一個製備
(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 I
或 II 的程序，包含：

從無晶形型式的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥
基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮，
運用超臨界二氧化碳結晶條件，形成一個(1R, 2R)-7-氯
-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)
丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 I 或 II 的結晶體。

[12]

還有本發明另一個理想具體模式例係有關於一個製備
(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構
III 的程序，包含：

將無晶形型式的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥
基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮加
入一個溶劑中，該溶劑選自以下群類：乙醇、醋酸乙酯、二氯甲
烷、及組合併用的乙醇與醋酸乙酯，形成溶液或懸浮液；以及

從所稱之溶液或懸浮液形成(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟
苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉

-4(3H)-酮的結晶結構 III。

[13]

再者，本發明之另一個理想具體模式例係有關於有關於一個製備(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 III 的程序，包含：

將無晶形型式的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮加入一個溶劑中，該溶劑選自以下群類：乙醇、醋酸乙酯、二氯甲烷、及組合併用的乙醇與醋酸乙酯，形成溶液；以及

形成(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 III 的結晶體；並且

將所稱之(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 III 的結晶體加以乾燥。

[14]

在這方面的一個理想具體模式例中，溶解於溶劑的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮係無晶形型式的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基

-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮，然而，任何型式的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮都可以是合適於此目的。

[15]

還有本發明另一個理想具體模式例，係有關於一個製備(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構III的程序，包含：

將(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮加入乙醇中，形成一個溶液或懸浮液；

形成(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構III的結晶體；並且

將所稱之(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構III的結晶體加以乾燥。

[16]

於另一個理想具體模式例中，本發明係有關於一個製備(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基

-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 IV 的程序，包含：

將無晶形的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮貯存於 40°C 和 75%溼度條件下 3 個月；

在貯存期間，部分所稱之無晶形(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮變性為結晶體結構 IV 的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮；以及

得到所稱之結晶體結構 IV 的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮。

[17]

於另一個理想具體模式例中，本發明係有關於一個製備(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 IV 的程序，包含：

將 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮溶解於乙醇中，形成一個溶液；

將溶液加入水中，形成一個懸浮液；

攪拌懸浮液超過 30 分鐘；

得到 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 IV；以及

分離所稱之(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 IV。

[18]

在這方面的一個理想具體模式例中，溶解於溶劑的 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮係無晶形型式或結構 III 的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮，然而，任何型式的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮都可以是合適於此目的。

[19]

於另一個理想具體模式例中，本發明係有關於一個製備 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構

V 的程序，包含：

將 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮溶解於醋酸乙酯中，形成一個溶液；

溶液中加入己烷 (hexane)；

選擇性地在溶液中加入二乙基乙醚 (diethyl ether)；

形成 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 V 的結晶體；並且

分離所稱之 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 V。

[20]

在這方面的一個理想具體模式例中，溶解於溶劑的 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮係無晶形型式或結構 III 的 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮，然而，任何型式的 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮都可以是合適於此目的。

[21]

於另一個理想具體模式例中，本發明係有關於一個製備
(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構
VI 的程序，包含：

在水性乙醇溶劑中，形成一個 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二
氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉
-4(3H)-酮溶液或懸浮液；

從所稱之溶液或懸浮液形成(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟
苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉
-4(3H)-酮的結晶結構 VI 的結晶體；並且

分離所稱之(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-
甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體
結構 VI。

[22]

在一個具體模式例中，本發明係有關於在某些有機溶劑和水
中，製造一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲
基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨
結晶體單水合物的程序，單水合物型式的(1R, 2R)-7-氯
-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)
丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮也已知係(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟

苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結構 VI。在這方面的一個具體模式例中，本發明係有關於在某些有機溶劑和水中，製造一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶體結構 VI 的程序。於一個本發明之特殊具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶體結構 VI，包含(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的反應產物和有機溶劑及水。在一個理想具體模式例中，有機溶劑是一個極性溶劑。在一個更理想具體模式例中，極性溶劑是丙酮 (acetone) 或一種醇類。此方面的一個理想具體模式例中，醇類係選自乙醇、甲醇、異丙醇 (isopropanol)、正-丙醇 (n-propanol)、及丙酮。在一個特別理想具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 VI，包含(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的反應產物和乙醇及水。在另一個理想具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶型式包含(1R, 2R)-7-氯

-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的單水合物。

[23]

於另一個具體模式例中，本發明係有關於一個製備 (1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI 的程序，包含：

在水性溶劑或一個選自乙醇、甲醇、異丙醇、正-丙醇、及丙酮之群類的有機溶劑中，形成一個 (1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮溶液或懸浮液；

從所稱之溶液或懸浮液形成 (1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 VI 的結晶體；並且

分離所稱之 (1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI。

[24]

於另一個具體模式例中，本發明係有關於一個製備 (1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構

VI 的程序，包含：

將 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮加入水性乙醇中，形成一個溶液或懸浮液；

從所稱之溶液或懸浮液，形成(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 VI 的結晶體；並且

分離所稱之(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI。

[25]

於另一個理想具體模式例中，本發明係有關於一個製備(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI 的程序，包含：

將 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮加入乙醇中，形成一個混合物；

將所稱的混合物加入水中形成一個溶液或懸浮液；

從所稱之溶液或懸浮液，形成(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉

-4(3H)-酮的結晶結構 VI 的結晶體；並且

分離所稱之(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 VI 的結晶體。於一個特別理想具體模式例中，阿巴康納唑 (albaconazole) 和乙醇的混合物是一個阿巴康納唑的乙醇溶液。
[26]

在這方面的一個理想具體模式例中，用來形成混合物、或溶液或懸浮液的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮，係無晶形式、結構 III、結構 IV、結構 V、或其組合的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮。然而，任何型式的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮都可以是合適於此目的。

【圖式簡單說明】

[27]

附圖 1 表示一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 I 的具特徵的 X 射線粉末繞射 (X-ray powder diffraction (XRPD)) 圖形。

[28]

附圖 2 表示一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H- 1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 I 的具特徵的紅外線光譜 (infrared (IR) spectrum) 圖形。

[29]

附圖 3 表示一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H- 1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 I 的具特徵的微差掃描熱量儀 (differential scanning calorimetry (DSC)) 溫度自記圖 (thermogram)。

[30]

附圖 4 表示一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H- 1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 II 的具特徵的 X 射線粉末繞射 (XRPD) 圖形。

[31]

附圖 5 表示一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H- 1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 II 的具特徵的紅外線 (IR) 光譜圖形。

[32]

附圖 6 表示一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基

-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉
-4(3H)-酮的結晶結構 II 的具特徵的微差掃描熱量儀
(DSC) 溫度自記圖 (thermogram)。

[33]

附圖 7 表示一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基
-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉
-4(3H)-酮的結晶結構 III 的具特徵的 X 射線粉末繞射
(XRPD) 圖形。

[34]

附圖 8 表示一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基
-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉
-4(3H)-酮的結晶結構 III 的具特徵的紅外線 (IR) 光
譜圖形。

[35] 附圖 9 表示一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基
-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉
-4(3H)-酮的結晶結構 III 的具特徵的微差掃描熱量
儀 (DSC) 溫度自記圖 (thermogram)。

[36]

附圖 10 表示一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基
-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉
-4(3H)-酮的結晶結構 IV 的具特徵的 X 射線粉末繞射

(XRPD) 圖形。

[37]

附圖 11 表示一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H- 1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 IV 的具特徵的紅外線 (IR) 光譜圖形。

[38]

附圖 12 表示一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H- 1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 IV 的具特徵的微差掃描熱量儀 (DSC) 溫度自記圖 (thermogram)。

[39]

附圖 13 表示一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H- 1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 V 的具特徵的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖形。

[40]

附圖 14 表示一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H- 1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 V 的具特徵的紅外線 (IR) 光譜圖形。

[41]

附圖 15 表示一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 V 的具特徵的微差掃描熱量儀 (DSC) 溫度自記圖 (thermogram)。

[42]

附圖 16 表示一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 VI 的具特徵的 X 射線粉末繞射 (XRPD) 圖形。

[43]

附圖 17a-c 表示一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 VI 的具特徵的紅外線 (IR) 光譜圖形。附圖 17-a 的完整紅外線光譜以高解析度於附圖 17b、17c、和 17d 呈現具特徵的高峰。

[44]

附圖 18a-c 表示三個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 VI 的具特徵的微差掃描熱量儀 (DSC) 溫度自記圖 (thermogram)。

[45] 附圖 19 表示一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥

基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 VI 的具特徵的橡樹嶺熱橢積繪圖 (ORTEP drawing) 圖形。原子係以 50% 或然率的非均向性橢圓體 (anisotropic ellipsoids) 來表示。

[46]

附圖 20 表示一個 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 VI 的堆砌排列 (packing) 圖形，係沿著 *a* 結晶體軸 (*a* crystallographic axis) 來看。為使其清晰省略氫離子。

[47]

附圖 21 表示一個 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 VI 的堆砌排列圖形，係沿著 *b* 結晶體軸 (*b* crystallographic axis) 來看。為使其清晰省略氫離子。

[48] 附圖 22 表示一個 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 VI 的堆砌排列圖形，係沿著 *c* 結晶體軸 (*c* crystallographic axis) 來看。為使

其清晰省略氫離子。

[49]

附圖 23 表示一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H- 1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 VI 的堆砌排列 (packing) 圖形，係沿著 *a* 結晶體軸 (*a* crystallographic axis) 來看且用虛線表示氫鍵 (hydrogen bonding)。相鄰的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H- 1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮分子和水分子之間的氫鍵產生一個三維網絡 (three-dimensional network)，水分子留駐於和 *a* 結晶體軸平行的通道中。

【實施方式】

定義

[50]

如同此處所用，名詞『投與 (給藥)』("administering"、"administration") 及類似名詞，在合理的醫療或化妝執業上，係指以一種提供治療效果的方式遞送組成份給一個個體的任何方法。

[51]

此處所用片語『水性溶劑』("aqueous solvent")，係指一

種溶劑諸如水或含有水，其它溶解的成分只有極小數量存在，例如鹽類、緩衝物、及一般技術水準業界可以了解的任意地存在水溶液中之其他成分。

[52]

此處所用片語『結晶型式』(“crystalline form”)，係指相同分子的結晶，因為在結晶格子(crystal lattice)的分子秩序(order)而導致具有不同物理性質。所以，此處所用片語『結晶型式』強調係指不同結晶型式、多晶型(polymorphs)、假多晶型(pseudopolymorphs)、和一個單一分子實存物(single molecular entity)的溶劑化物型式(solvate forms)。一個單一化合物的不同結晶型式可能互相之間有不同的化學的、物理的、機械的、電學的、熱力學的、和/或生物學的性質。從結晶型式所顯示的物理性質的差異影響藥劑學參數，諸如儲存安定性、壓縮性(compressibility)、密度【在配方及產品製造上很重要】、溶解速率【決定生體可用率(bio-availability)的一個重要因子】、可溶性、熔點、化學安定性、物理安定性、粉末流動性(powder flowability)、緊壓性(compaction)、和粒子形態(particle morphology)。一個單獨化合物的每一個獨特的結晶型式都顯示一致的化學的、物理的、機械的、電學的、熱力學的、和生物學的性質。

[53]

此處所用片語『衍生物』(“derivative”)，係指一個特定的化學化合物或分子的任何水合物(hydrate)、溶劑化物、鹽類、消旋物(racemate)、同分異構物(isomer)、對映物(enantiomer)、前驅藥(prodrug)、代謝物(metabolite)、酯類、或其他類比物(analog)或衍生物。名詞『衍生物』也意指一個已揭露的化合物的改良，包括但不侷限於：該已揭露化合物的水解(hydrolysis)、還原、或氧化產物。水解、還原、和氧化反應細一般業界所熟知者。

[54]

安定性的差異係起因於化學反應性(chemical reactivity)【亦即，差別的氧化，諸如用某一種結晶型式的配藥劑型比用另一種結晶型式的配藥劑型變色較快】、或機械性改變【亦即，因為一個動力好的結晶型式轉換為熱力學上較安定的結晶型式，錠劑在儲存時崩散】、或二者皆有【亦即，一種結晶型式的錠劑再高濕度時較易於破裂】。作為可溶性/溶解差異的結果，某些結晶型式轉變影響藥效強度(potency)和/或毒性(toxicity)。除此之外，結晶的物理性質在製造程序中也可能很重要；舉例來說，某一種結晶型式或許較容易形成溶劑化物或可能難以過濾及洗去不純物【亦即，可能在一種結晶型式與另一種之間，粒子形狀和大小分布可能不同】。

[55]

此處所用片語，一個活性作用物 (active agent) 或成份 (ingredient) 的『有效數量』(“effective amount”) 或『治療上有效數量』(“therapeutically effective amount”)，此處係同義語，係指一個藥劑學上活性作用物的數量投與時充分足夠地具有治療效果。一個藥劑學上活性作用物的治療上有效數量可能、將、或被期望引發一個症狀的緩解。藥劑學上活性作用物的有效數量係隨著特殊的情形、被治療的情形、情形的嚴重性、治療的期間、使用的組成物的特別成分、及類似因素等而改變。

[56]

此處所用片語『藥劑學上可接受之鹽類』("pharmaceutically acceptable salts")，係指某些成分的鹽類，這些成分還是尚未改變的化合物時具有相同的活性，而且它們既不是在生物學上的也不是在其他方面有不合理想之處。一個鹽類可以和諸如有機或無機酸一起形成。合適的酸的例子未受侷限地包括：醋酸、乙醯水楊酸 (acetylsalicylic acid)、己二酸 (adipic acid)、藻朊酸 (alginic acid)、抗壞血酸 (ascorbic acid)、門冬氨酸 (aspartic acid)、安息香酸 (benzoic acid)、苯磺酸 (benzenesulfonic acid)、酸式硫酸 (bisulfic acid)、硼酸、丁酸 (butyric acid)、樟腦酸 (camphoric acid)、樟腦磺酸 (camphorsulfonic acid)、碳酸 (carbonic acid)、檸檬酸 (citric acid)、環戊烷丙酸 (cyclopentanepropionic acid)、雙葡萄糖酸

(digluconic acid)、十二烷酸式硫酸 (dodecylsulfic acid)、
 乙烷磺酸 (ethanesulfonic acid)、甲酸 (formic acid)、富馬
 酸 (fumaric acid)、甘油酸 (glyceric acid)、甘油磷酸
 (glycerophosphoric acid)、甘氨酸 (glycine)、葡庚酸
 (glucoheptanoic acid)、葡糖酸 (gluconic acid)、谷氨酸
 (glutamic acid)、戊二酸 (glutaric acid)、乙醇酸 (glycolic
 acid)、半酸式硫酸 (hemisulfic acid)、庚酸 (heptanoic acid)、
 己酸 (hexanoic acid)、馬尿酸 (hippuric acid)、氫溴酸
 (hydrobromic acid)、鹽酸、氫碘酸 (hydroiodic acid)、羥基
 乙烷磺酸 (hydroxyethanesulfonic acid)、乳酸 (lactic acid)、
 馬來酸 (maleic acid)、蘋果酸 (malic acid)、丙二酸 (malonic
 acid)、扁桃酸 (mandelic acid)、甲烷磺酸 (methanesulfonic
 acid)、黏酸 (mucic acid)、萘烷磺酸 (naphthylanesulfonic
 acid)、萘酸 (naphthyllic acid)、菸酸 (nicotinic acid)、亞
 硝酸 (nitrous acid)、草酸 (oxalic acid)、壬酸 (pelargonic
 acid)、磷酸 (phosphoric acid)、丙酸 (propionic acid)、糖
 精 (saccharin)、水楊酸 (salicylic acid)、山梨酸 (sorbic acid)、
 琥珀酸 (succinic acid)、硫酸 (sulfuric acid)、酒石酸 (tartaric
 acid)、硫氰酸 (thiocyanic acid)、氫硫基醋酸 (thioglycolic
 acid)、硫代硫酸 (thiosulfuric acid)、甲苯磺酸 (tosylic
 acid)、十一烷酸 (undecylenic acid)、及天然和人工合成的衍

生胺基酸。

[57]

若使用有機鹼類，不易揮發的鹼類是較合於理想使用的，例如低分子量的烷醇胺類 (alkanolamines)，諸如乙醇胺 (ethanolamine)、雙乙醇胺 (diethanolamine)、N-乙基乙醇胺 (N-ethylethanolamine)、N-甲基雙乙醇胺 (N-methyldiethanolamine)、三乙胺 (triethanolamine)、二乙基胺乙醇 (diethylaminoethanol)、2-氨基-2-甲基-n-丙醇 (2-amino-2-methyl-n-propanol)、二甲基氨基丙醇 (dimethylaminopropanol)、2-氨基-2-甲基丙二醇 (2-amino-2-methyl propanediol)、及三異丙基胺 (triisopropanolamine)。在這一方面，乙醇胺是特別理想的。更不易揮發的鹼類此處也提出，例如乙撐二胺 (ethylenediamine)、六甲撐二胺 (hexamethylenediamine)、嗎啉 (morpholine)、哌啶 (piperidine)、哌嗪 (piperazine)、環己胺 (cyclohexylamine)、三丁胺 (tributylamine)、十二烷胺 (dodecylamine)、N,N-二甲基十二烷胺 (N,N-dimethyldodecylamine)、硬脂胺 (stearylamine)、油胺 (oleylamine)、苄胺 (benzylamine)、雙胺 (dibenzylamine)、N-乙基苄胺 (N-ethylbenzylamine)、二甲基硬脂胺 (dimethylstearylamine)、N-甲基嗎啉 (N-methylmorpholine)、

N-甲基哌嗪 (N-methylpiperazine)、4-甲基環己胺 (4-methylcyclohexylamine)、及 N-羥基乙基嗎啉 (N-hydroxyethyl morpholine)。

[58]

也可以使用四級銨氫氧化物 (quaternary ammonium hydroxides)，諸如三甲基苄基銨氫氧化物 (trimethylbenzylammonium hydroxide)、四甲基苄基銨氫氧化物、或四乙基銨氫氧化物，如同胍 (guanidine) 和其衍生物、特別是其烷化產物。然而，也可以使用鹽形成劑，例如低分子量烷基胺 (alkylamines)，諸如甲胺 (methylamine)、乙胺 (ethylamine)、或三乙胺 (triethylamine)。依據本發明，適合使用作為組成份的鹽類係帶有無機陽離子者，例如鹼金屬鹽，特別是鈉、鉀、或銨鹽；鹼土金屬鹽類特別如鎂或鈣鹽類，及帶有二或四價陽離子的鹽類，例如鋅、鋁、或鋇的鹽類。同樣受到矚目的是有機鹼類所形成的鹽類，諸如雙環己基胺 (dicyclohexylamine) 鹽類、甲基-D-葡糖胺 (methyl-D-glucamine)；以及胺基酸所形成的鹽類，諸如精氨酸 (arginine)、賴氨酸 (lysine) 等。鹼性含氮族群也能夠四價化，這類作用物，如低烷基鹵化物 (lower alkyl halides) 例如氯化、溴化、和碘化甲基、乙基、丙基、和丁基；二烷基硫酸鹽 (dialkyl sulfates) 例如二甲基、二乙基、二丁基、和二戊基硫酸鹽；長

鏈鹵化物 (long chain halides) 例如氯化、溴化、和碘化癸基、月桂基、肉豆蔻基、和硬脂基；氣喘鹵化物 (asthma halides) 例如苜基和苯乙基 (phenethyl) 溴和碘；以及其他。因此得到水或油溶、或者可分散的產物。

[59]

此處所用片語『反應產物』(“reaction product”), 係指從此處所描述之程序所得到的任何結晶型式, 包括但不是侷限於: 無水物、水合物、多晶型、溶劑化物、N-氧化物、和/或這些結晶型式的鹽類。

[60]

此處所用片語『完全純淨』(“substantially pure”), 係指一個單獨結晶型式其中完全沒有其他的結晶型式、和結晶型式的分解產物、無晶形物、及任何殘留溶劑, 並且以%重量為基準, 除非另有特定, 至少 85%純度。理想的是, 以%重量為基準, 結晶型式至少 90%純度。更理想的是, 以%重量為基準, 結晶型式至少 93%純度。再更理想的是, 以%重量為基準, 結晶型式至少 95%純度。又再更理想的是, 以%重量為基準, 結晶型式至少 97%純度。

[61]

此處所用片語『治療』(“treating”), 係指在一個有機體的生物活動、功能、健康、或狀況上製造一個效果的過程, 維持、加強、減少、或應用這樣的活動, 與有機體整體健康一致。

[62]

其他此處所用之名詞，係依照一般業界技術水準者已熟知的意義來定義。

(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶型式

[63]

化合物(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的六個不同的結晶型式目前已經確認了：結晶體結構 I、II、III、IV、V、和 VI。這些不同的結晶型式中，最理想的一個，和其他結晶型式或無晶形型式相比，將可供作為一個抗黴菌、抗微生物藥物，含有最少的不純內容物、最一致的產品品質、最一致的物理特徵包括顏色、溶解速率、和容易處理、以及最大的長時間安定性。

[64]

所以，本發明係有關於一個確認、取得、及純化不同的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶型式的方法。這些結晶型式，也就是結構 I-VI，將被確認為六個獨特不同的結晶型式。在結晶化研究時，這些結晶型式產生的某些物理特徵如下：

● 結構 I：一般係使用超臨界二氧化碳結晶條件

(supercritical CO₂ crystallization conditions)，將無晶形式結晶化而得到。

● 結構 II：一般係使用超臨界二氧化碳結晶條件

(supercritical CO₂ crystallization conditions)，將無晶形式結晶化而得到。此型式顯示一個具特徵的 X 射線粉末繞射 (XRPD) 圖形、一個具特徵的紅外線光譜、和一個具特徵的微差掃描熱量儀 (DSC) 圖表。

● 結構 III：一般係在標準結晶條件下得到，使用各種不同溶劑如乙醇、醋酸乙酯、二氯甲烷、和一個乙醇與醋酸乙酯的合併使用。這個型式呈現一個具特徵的 X 射線粉末繞射 (XRPD) 圖形、一個具特徵的紅外線光譜、和一個具特徵的微差掃描熱量儀 (DSC) 圖表，並在 99°C 時產生一個強烈的吸熱高峰 (endothermic peak)。在 30°C/65%溼度及 25°C/60%溼度的條件下儲存 6 個月後，結構 III 沒有檢測出惡化降解 (degradation) 產物。

● 結構 IV：一般係先溶解任何型式在乙醇中，然後將此溶液懸浮於水中並攪拌一段時間而得到。這個型式可以直接從 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的無晶形式得到、或從 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結構 III 或 VI 儲存一段相當長的時間後，例如在 40°C 和 75%濕度儲存 3 個月，

有些但非全部原型式轉化為結構 IV，而可得到。此型式呈現呈現一個具特徵的 X 射線粉末繞射 (XRPD) 圖形、一個具特徵的紅外線光譜、和一個具特徵的微差掃描熱量儀 (DSC) 圖表，並在 121°C 時產生一個強烈的吸熱高峰。

● 結構 V：一般係在標準結晶條件下得到，通常先溶解無晶形型式在醋酸乙酯中，然後加入己烷。然後選擇性地加入二乙基醚 (Diethyl ether)。本型式呈現呈現一個具特徵的 X 射線粉末繞射 (XRPD) 圖形、一個具特徵的紅外線光譜、和一個具特徵的微差掃描熱量儀 (DSC) 圖表，並在 108°C 時產生一個強烈的吸熱高峰。結構 V 作為結晶相的最佳特徵係包含約 2 和 7% 重量比的醋酸乙酯，以及約 0.5 至約 2.5% 重量比的己烷。

● 結構 VI：一般得到的方法，係將 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮在水性乙醇中攪和成泥漿狀、或慢慢冷卻一個已加入晶種的飽和水性乙醇溶液。當泥漿狀液包含其他的 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構，如無晶形、結構 III、結構 IV、結構 V、或其組合時，也可以得到本型式。在乙醇-水 (1:9) 中經過 3 小時後，觀察到，於 45°C，一個結構 III 泥漿完全轉化為結構 VI。用於製備結構 VI 需要高的水活性，以確保不會生成結構 III 和/或結構 V。本型式呈現呈現

一個具特徵的 X 射線粉末繞射 (XRPD) 圖形、一個具特徵的紅外線光譜、和一個具特徵的微差掃描熱量儀 (DSC) 圖表，並在 102°C 至 108°C 時產生一個強烈的吸熱高峰。結構 VI 能以一個非吸濕性的單水合物 (non-hygroscopic monohydrate) 為最佳特徵。

純度

[65]

本發明專注於(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨和/或分離的結晶體結構 I、II、III、IV、V、和/或 VI。在這一方面，本發明致力於這些結晶型式的每一個，以重量百分比基礎上，它們完全沒有無晶形式和任何殘留溶劑，除非另有說明。在一個理想具體模式例中，本發明特別專注於這些結晶型式的每一個沒有任何殘留溶劑，除非另有說明。雖然如此，此處所強調的結晶型式可能是一個水合型式，因此可能含有某個數量的水。這方面的理想具體模式例中，結晶型式可以水合物來形成，含有約 10% 或更少的水。在另外的理想具體模式例中，本發明則致力使這些結晶型式的每一個更進一步地完全沒有其他的結晶型式。

[66]

在一個理想具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉

-4(3H)-酮的完全純淨結晶型式，比起一個不同結晶型式或一個無晶形型式的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮，以百分重量比基礎來計算，係較少約 10%重量比。

[67]

在另一個理想具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶型式，用 X-射線粉末繞射來定義時，至少有 90%純度。

[68]

在另一個理想具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶型式，有低於 10%重量比的任何殘留溶劑。

[69]

在另一個理想具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 VI，在 25°C 和 60%濕度下，儲存安定性係至少有 6 個月。

[70]

舉例來說，本發明專注(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯

基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉

-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 I，以百分重量比基礎來計算，含有低於 10%重量比的任何殘留溶劑、及(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的無晶形型式；(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉

-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 II，以百分重量比基礎來計算，含有低於 10%重量比的任何殘留溶劑、及(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的無晶形型式；(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉

-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 III，以百分重量比基礎來計算，含有低於 10%重量比的任何殘留溶劑、及(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)

丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的無晶形型式；(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基]

喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 IV，以百分重量比基礎來計算，含有低於 10%重量比的任何殘留溶劑、及(1R, 2R)-7-氯

-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的無晶形型式；(1R, 2R)-7-氯

-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)

丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 V，以百分重量比基礎來計算，含有低於 10%重量比的任何殘留溶劑、及(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的無晶形型式；(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 VI，以百分重量比基礎來計算，含有低於 10%重量比的任何殘留溶劑、及(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的無晶形型式。所以，本發明企圖要使這些結晶型式的每一個，在 X-射線粉末繞射來定義時，至少有 90%純度。

[71]

在另一個實施例中，本發明專注於：(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 I，以百分重量比基礎來計算，含有低於 10%重量比的 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶型式 II、III、IV、V、或 VI；(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 II，以百分重量比基礎來計算，含有低於 10%重量比的 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯

基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶型式 I、III、IV、V、或 VI；(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 III，以百分重量比基礎來計算，含有低於 10%重量比的 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶型式 I、II、IV、V、或 VI；(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 IV，以百分重量比基礎來計算，含有低於 10%重量比的 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶型式 I、II、III、V、或 VI；(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 V，以百分重量比基礎來計算，含有低於 10%重量比的 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶型式 I、II、III、IV、或 VI；(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 VI，以百分重量比基礎來計算，含有低於 10%重量比的 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉

-4(3H)-酮的結晶型式 I、II、III、IV、或 V。

[72]

在一個理想具體模式例中，本發明致力於(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 I、II、III、IV、V、和 VI 的每一個，以百分重量比基礎來計算，含有低於 7%重量比的任何殘留溶劑和(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的無晶形式，或者具有一個以 X-射線粉末繞射定義的 93%純度。在這一方面的另一個理想具體模式例，本發明更進一步致力於(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 I、II、III、IV、V、和 VI 的每一個，以百分重量比基礎來計算，含有低於 7%重量比的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的其他結晶型式。

[73]

在一個特別理想具體模式例中，本發明致力於(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 I、II、III、IV、V、和 VI 的每一個，以百分重量比基礎來計算，含有低於 5%重量比的任何

殘留溶劑和(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的無晶形型式；或者，以 X-射線粉末繞射來定義，有 95% 的純度。在這一方面，的另一個理想具體模式例，本發明更進一步致力於(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 I、II、III、IV、V、和 VI 的每一個，以百分重量比基礎來計算，含有低於 5% 重量比的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的其他結晶型式。

[74]

在另一個理想具體模式例中，本發明致力達到(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 I、II、III、IV、V、和 VI 的每一個，含有低於 10% 重量比的任何殘留溶劑。在這方面的另一個更理想具體模式例，本發明更致力做到(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 I、II、III、IV、V、和 VI 的每一個，含有低於 7% 重量比、更好是低於 5% 重量比的任何殘留溶劑。在這方面的另一個更理想具體模式例，沒有殘留溶劑的是結晶體結構 VI。儘管如前述，此處結構 VI 係一個單水合物型式，

並且因此含有某個數量的水。這方面的一個理想具體模式例，結構 VI 係一個單水合物含有 4% 水。

[75]

在一個具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶型式具有一個有特徵的 X-射線粉末繞射 (XRPD) 圖形，可能包含至少 1 個、更理想是至少 3 個、最理想是至少 5 個，選自以下群類的 $2-\theta$ (2-theta) 位置，包含位在 2.72、3.74、4.08、4.11、4.15、4.17、5.31、5.73、5.83、6.22、6.28、6.35、7.5、7.77、7.96、7.98、8.15、8.22、8.33、8.35、8.37、8.80、9.01、9.39、9.61、10.1、11.16、11.25、11.29、11.35、11.4、11.47、11.61、11.66、11.7、12.1、12.41、12.44、12.49、12.57、12.6、13.06、13.09、13.15、13.21、13.29、13.3、13.34、13.62、13.64、14.11、14.33、14.34、14.41、14.42、14.43、14.5、14.52、14.68、14.89、14.93、14.98、15.0、15.09、15.43、15.57、15.7、15.74、15.93、15.95、16.0、16.35、16.6、16.68、16.74、16.77、16.90、16.98、17.0、17.21、17.27、17.3、17.4、17.49、17.56、17.57、17.63、17.71、17.91、18.25、18.66、18.74、18.79、18.8、18.82、18.86、18.9、19.2、19.30、19.32、19.37、19.7、20.36、20.43、20.85、20.88、21.08、21.1、21.47、21.78、21.79、21.88、22.12、22.27、22.3、22.31、22.49、22.62、

22.82、22.88、23.20、23.58、23.64、23.82、23.84、23.86、
 23.9、24.2、24.26、24.63、24.78、24.8、25.02、25.11、25.2、
 25.3、25.32、25.7、25.95、26、26.03、26.2、26.65、26.7、
 26.74、26.77、26.83、26.86、27.04、27.12、27.21、27.25、
 27.35、27.44、27.6、28.00、28.43、28.5、28.57、28.6、28.74、
 28.9、28.96、28.98、29.05、29.11、29.16、29.3、29.38、29.41、
 29.7、29.81、29.97、30.0、30.07、30.13、30.14、30.5、30.73、
 30.75、30.8、30.91、30.98、31.3、31.35、31.35、31.58、31.78、
 32.05、32.36、32.41、33.3、33.48、33.61、33.63、33.7、33.9、
 34.3、34.35、34.62、34.94、35.0、35.5、36.5、36.7、37.4、
 39.5、45.28、46.1、48.87、及 55.02 $\pm$ 0.2。

[76]

在一個具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶型式具有一個有特徵的 X-射線粉末繞射 (XRPD) 圖形，可能包含至少 1 個、更理想是至少 3 個、最理想是至少 5 個，選自以下群類的 2- θ (2-theta) 位置，該群類包含那些位於 4.08、4.11、4.15、4.17、5.73、5.83、6.22、6.28、6.35、7.5、7.77、7.96、7.98、8.15、8.22、8.33、8.35、8.37、8.8、9.39、9.61、10.1、11.16、11.25、11.29、11.35、11.4、11.47、11.66、11.7、12.41、12.44、12.49、12.57、12.6、13.09、

13.15、13.29、13.62、13.64、14.34、14.41、14.42、14.5、14.89、14.98、15.57、15.95、16.0、16.74、16.77、16.9、17.49、17.56、17.57、17.63、18.66、18.74、18.79、18.86、18.9、20.85、21.08、21.2、21.2、21.2、23.82、23.84、23.86、24.78、24.8、25.3、25.11、25.2、25.32、25.7、26.65、26.83、27.04、27.12、27.35、27.44、及 30.13 ± 0.2 。在其他具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶型式具有二個或更多個的 X-射線粉末繞射 (XRPD) 高峰確認如前述。在更多具體模式例中，結晶型式有三個或更多個的 X-射線粉末繞射確認如前述。還有更多具體模式例中，結晶型式有四個或更多個的 X-射線粉末繞射確認如前述。

[77]

在一個具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶型式具有一個紅外線光譜 (infrared spectra) 圖形，可能包含至少1個光譜線位置，選自以下群類，含有位於1723.8、1677.0、1676.0、1673.3、1671.0、1607、1601.0、1600.0、1599.0、1557.5、1555、1503.3、1501.2、1499.4、1498.8、1498.3、1468、1462.7、1462.6、1462.3、1462.2、1404.1、1403.9、1403.0、1402.4、1400、1361、1319.8、1319.4、1318.4、1318.2、

1318.0、1316、1280、1274.4、1273.9、1272.5、1272.4、1254.9、
 1254.6、1254.1、1253.7、1253.0、1218、1210.2、1170.2、1170.0、
 1169.9、1165、1139.1、1139.0、1138.7、1138.0、1137.7、1102.7、
 1102.1、1102、1101.8、1101.6、1062.2、1061.8、1061.4、1060.7、
 1060.2、1016.4、1014、976、967.4、967.2、967.0、966.7、938、
 933.5、932.8、932.7、932.6、902.8、902.7、902.4、902.0、
 857.4、857.2、855.5、845.0、801.5、801.4、801.3、801.3、
 801.2、785.9、785.8、785.1、783.6、782.9、760、698、694.0、
 693.9、693.8、693.5、677.9、677.7、677.2、665.4、665.1、
 664.9、664.1、663.6、631.8、631.7、630.7、630.2、630.1、
 533.4、532.7、及411.6 公分⁻¹ (cm⁻¹)。在一個具體模式例中，
 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
 -3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結
 晶型式具有一個紅外線光譜 (infrared spectra) 圖形作為其特
 徵，有至少二個有特徵的紅外線光譜線位置，確認如前述。還有
 其他具體模式例，完全純淨結晶型式具有一個紅外線光譜
 (infrared spectra) 圖形作為其特徵，有至少三個有特徵的紅
 外線光譜線位置，確認如前述。更多的具體模式例，完全純淨結
 晶型式具有一個紅外線光譜 (infrared spectra) 圖形作為其特
 徵，有至少四個有特徵的紅外線光譜線位置，確認如前述。

[78]

在一個理想具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氯苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶型式具有一個有特徵的 X-射線粉末繞射 (XRPD) 圖形，選自以下群類，係由 (A) $2-\theta$ (2-theta) 位置，位在約 4.11、8.22、9.39、11.29、12.41、13.62、16.74、17.57、18.79、23.82、及 25.2 ± 0.2 ；(B) $2-\theta$ (2-theta) 位置，位在約 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、及 27.35 ± 0.2 ；(C) $2-\theta$ (2-theta) 位置，位在約 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、及 27.12 ± 0.2 ；(D) $2-\theta$ (2-theta) 位置，位在約 4.15、7.5、8.33、9.61、11.16、12.49、13.29、13.64、14.41、16.90、18.74、24.78、及 25.11 ± 0.2 ；(E) $2-\theta$ (2-theta) 位置，位在約 4.17、5.83、6.28、7.96、8.35、11.35、11.66、12.57、14.34、14.89、15.95、16.74、17.49、18.9、21.1、23.86、25.3、27.04、27.44、和 30.13 ± 0.2 ；以及 (F) $2-\theta$ (2-theta) 位置，位在約 21.1、24.8、和 25.7 ± 0.2 ；所組成之群類。

[79]

在一個具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氯苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 I 具有一個有特徵的 X-射線粉末

繞射 (XRPD) 圖形，包含至少一個 $2-\theta$ 位置，選自以下由位在約 4.11、8.22、9.39、11.29、12.41、13.21、13.62、14.43、14.93、15.7、16.74、17.3、17.57、18.79、20.88、21.88、22.62、23.64、23.82、25.2、26.77、27.21、28.57、29.16、29.97、30.75、31.35、45.28、48.87、和 55.02 ± 0.2 之處所組成的群類。

[80]

在一個理想具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 I 具有一個有特徵的 X-射線粉末繞射 (XRPD) 圖形，包含至少一個 $2-\theta$ 位置，選自以下由位在約 4.11、8.22、9.39、11.29、12.41、13.62、16.74、17.57、18.79、23.82、和 25.2 ± 0.2 之處所組成的群類。於另一個理想具體模式例中，完全純淨結晶結構 I 具有二個或更多的 X-射線粉末繞射高峰，確認如前述。於另一個更理想具體模式例中，完全純淨結晶結構 I 具有三個或更多的 X-射線粉末繞射高峰，確認如前述。

[81]

在一個具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 I 具有一個紅外線光譜圖形，包含至少一個光譜線 (spectral line) 位置，選自以下由位在 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、和 630.1 公分^{-1} (cm^{-1}) 所組成的群類。

[82]

在另一個具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 II 具有一個有特徵的 X-射線粉末繞射 (XRPD) 圖形，包含至少一個 $2-\theta$ 位置，選自以下由位在約 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、和 46.1 $\pm$ 0.2 之處所組成的群類。

[83]

在一個理想具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 II 具有一個有特徵的 X-射線粉末繞射 (XRPD) 圖形，包含至少一個 $2-\theta$ 位置，選自以下由位在約 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、和 27.35 $\pm$ 0.2 之處所組成的群類。於另一個理想具體模式例中，完全純淨結晶結構 II 具有二個或更多的 X-射線粉末繞射高峰，確認如前述。

於另一個更理想具體模式例中，完全純淨結晶結構 II 具有三個或更多的 X-射線粉末繞射高峰，確認如前述。

[84]

在一個具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 II 具有一個紅外線光譜圖形，包含至少一個光譜線位置，選自以下由位在 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、和 630.7 公分⁻¹ (cm⁻¹) 所組成的群類。

[85]

在另一個具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 III 具有一個有特徵的 X-射線粉末繞射 (XRPD) 圖形，包含至少一個 2- θ 位置，選自以下由位在約 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、和 33.48 +/- 0.2 之處所組成的群類。

[86]

在一個理想具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 III 具有一個有特徵的 X-射線粉末繞射 (XRPD) 圖形，包含至少一個 $2-\theta$ 位置，選自以下由位在約 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、和 27.12 $\pm$ 0.2 之處所組成的群類。於另一個理想具體模式例中，完全純淨結晶結構 III 具有二個或更多的 X-射線粉末繞射高峰，確認如前述。於另一個更理想具體模式例中，完全純淨結晶結構 III 具有三個或更多的 X-射線粉末繞射高峰，確認如前述。

[87]

在一個具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 III 具有一個紅外線光譜圖形，包含至少一個光譜線位置，選自以下由位在 1677.0、1600.0、1557.5、1498.8、1462.3、1403.0、1318.2、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、532.7、和 411.6 cm^{-1} 所組成的群類。

[88]

在另一個具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯

基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 IV 具有一個有特徵的 X-射線粉末繞射 (XRPD) 圖形，包含至少一個 $2-\theta$ 位置，選自以下由位在約 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、和 32.05 $\pm$ 0.2 之處所組成的群類。

[89]

在一個理想具體模式例中，(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 IV 具有一個有特徵的 X-射線粉末繞射 (XRPD) 圖形，包含至少一個 $2-\theta$ 位置，選自以下由位在約 4.15、7.5、8.33、9.61、11.16、12.49、13.29、13.64、14.41、16.90、18.74、24.78、和 25.11 $\pm$ 0.2 之處所組成的群類。於另一個理想具體模式例中，完全純淨結晶結構 IV 具有二個或更多的 X-射線粉末繞射高峰，確認如前述。於另一個更理想具體模式例中，完全純淨結晶結構 IV 具有三個或更多的 X-射線粉末繞射高峰，確認如前述。於另一個更理想具體模式例中，完全純淨結晶結構 IV 具有四個或更多的 X-射線粉末繞射高峰，確認如前述。

[90]

在一個具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 IV 具有一個紅外線光譜圖形，包含至少一個光譜線位置，選自以下由位在 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、和 630.2 公分⁻¹ (cm⁻¹) 所組成的群類。

[91]

在另一個具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 V 具有一個有特徵的 X-射線粉末繞射 (XRPD) 圖形，包含至少一個 2- θ 位置，選自以下由位在約 4.17、5.83、6.28、7.96、8.35、11.35、11.66、12.57、13.06、13.34、14.11、14.34、14.52、14.89、15.09、15.95、16.74、16.98、17.21、17.49、17.91、18.82、18.9、20.36、21.1、21.47、21.79、22.27、22.88、23.86、25.3、25.95、26.2、26.74、27.04、27.44、28.43、28.98、29.41、30.13、30.73、30.98、31.78、32.36、33.61、33.9、34.35、和 34.62 $\pm$ 0.2 之處所組成的群類。

[92]

在一個理想具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 V 具有一個有特徵的 X-射線粉末繞射 (XRPD) 圖形，包含至少一個 $2-\theta$ 位置，選自以下由位在約 4.17、5.83、6.28、7.96、8.35、11.35、11.66、12.57、14.34、14.89、15.95、16.74、17.49、18.9、21.1、23.86、25.3、27.04、27.44、和 30.13 ± 0.2 之處所組成的群類。於另一個理想具體模式例中，完全純淨結晶結構 V 具有二個或更多的 X-射線粉末繞射高峰，確認如前述。於另外更多具體模式例中，完全純淨結晶結構 V 具有三個或更多的 X-射線粉末繞射高峰，確認如前述。還有另外更多具體模式例中，完全純淨結晶結構 V 具有四個或更多的 X-射線粉末繞射高峰，確認如前述。

[93]

在一個具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 V 具有一個紅外線光譜圖形，包含至少一個光譜線位置，選自以下由位在 1723.8、1676.0、1599.0、1557.5、1499.4、1462.2、1402.4、1318.0、1272.4、1253.7、1169.9、1138.0、1102.7、1061.4、967.2、932.8、902.0、857.4、801.2、785.9、693.9、677.2、665.1、631.8、和 533.4 cm^{-1} (cm^{-1}) 所組成的群類。

[94]

在另一個具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 VI 具有一個有特徵的 X-射線粉末繞射 (XRPD) 圖形，包含至少一個 $2-\theta$ 位置，選自以下由位在約 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、和 39.5 $\pm$ 0.2 之處所組成的群類。於另一個理想具體模式例中，完全純淨結晶結構 VI 具有二個或更多的 X-射線粉末繞射高峰，確認如前述。於另外更多具體模式例中，該結晶型式具有三個或更多的 X-射線粉末繞射高峰，確認如前述。

[95]

在一個理想具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 VI 具有一個有特徵的 X-射線粉末繞射 (XRPD) 圖形，包含至少一個 $2-\theta$ 位置，選自以下由位在約 10.1、14.5、16.0、21.1、24.8、和 25.7 $\pm$ 0.2 之處所組成的群類。於另一個更理想具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑

啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 VI 具有一個有特徵的 X-射線粉末繞射 (XRPD) 圖形，選自以下位置所組成之群類：(F1) $2-\theta$ 位置位在約 10.1、14.5、16.0、21.1、24.8、和 25.7 ± 0.2 之處；(F2) $2-\theta$ 位置位在約 14.5、16.0、21.1、24.8、和 25.7 ± 0.2 之處；(F3) $2-\theta$ 位置位在約 16.0、21.1、24.8、和 25.7 ± 0.2 之處；以及(F4) $2-\theta$ 位置位在約 10.1 ± 0.2 之處。

[96]

在一個具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶結構 VI 具有一個紅外線光譜圖形，包含至少一個光譜線位置，選自以下位在 1607、1555、1468、1400、1361、1316、1280、1218、1165、1102、1014、976、938、760、和 698 公分^{-1} (cm^{-1}) 所組成的群類。

[97]

在其他理想具體模式例中，任何此處揭露的具體模式例中的結晶型式都可以確認具有二個或更多的 X-射線粉末繞射高峰。在更進一步的具體模式例中，任何此處揭露的具體模式例中的結晶型式都可以確認具有三個或更多的 X-射線粉末繞射高峰。在更進一步的具體模式例中，任何此處揭露的具體模式例中的結晶型式都可以確認具有四個或更多的 X-射線粉末繞射高峰。

[98]

在一個具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶型式係有至少一項以下性質作為其特徵：一個 X-射線粉末繞射，實質地與呈現於附圖中的圖形相同，附圖係選自附圖 1、附圖 4、附圖 7、附圖 10、附圖 13、和附圖 16；一個微差掃描熱量儀溫度自記圖，實質地與呈現於附圖中的圖形相同，附圖係選自附圖 3、附圖 6、附圖 9、附圖 12、附圖 15、附圖 18a、附圖 18b、和附圖 18c；或、一個紅外線光譜，實質地與呈現於附圖中的圖形相同，附圖係選自附圖 17a、附圖 17b、附圖 17c 和附圖 17d。

[99]

在一個具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶型式係有至少一項以下性質作為其特徵：一個微差掃描熱量儀溫度自記圖，顯示在約 102°C 有一個大的吸熱線 (endotherm)，並且有一個開始溫度 (onset temperature) 約為 87°C；或，一個紅外線光譜，具有一個特徵的紅外線光譜峰位置，位於 1607、1555、1468、1400、1361、1316、1280、1218、1165、1102、1014、976、938、760、和 698 公分⁻¹ (cm⁻¹)。在一個理想具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的

完全純淨結晶型的特徵是具有一個紅外線光譜，該光譜至少有二個紅外線光譜峰位置，位於 1607、1555、1468、1400、1361、1316、1280、1218、1165、1102、1014、976、938、760、和 698 公分^{-1} (cm^{-1})。在另一個理想具體模式例中，完全純淨結晶型的特徵是具有一個紅外線光譜，該光譜至少有三個作為特徵的紅外線光譜峰位置。還有其他理想具體模式例中，完全純淨結晶型的特徵是具有一個紅外線光譜，該光譜至少有四個作為特徵的紅外線光譜峰位置。

[100]

在一個特別理想具體模式例，本發明專注於完全純淨結晶體結構 VI，其中 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI，具有一個作為特徵的 X-射線粉末繞射的 $2-\theta$ 位置約在 21.1、24.8、和 25.7 ± 0.2 。在另一個理想具體模式例，本發明專注於完全純淨結晶體結構 VI，其中 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI，具有一個作為特徵的 X-射線粉末繞射的 $2-\theta$ 位置約在 14.5、16.0、21.1、24.8、和 25.7 ± 0.2 。在另一個更理想具體模式例，本發明專注於完全純淨結晶體結構 VI，其中 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構

VI，具有一個作為特徵的 X-射線粉末繞射的 $2-\theta$ 位置約在 $10.1 \pm 0.2^\circ$ 。

[101]

在一個特別理想具體模式例中，本發明專注於完全純淨結晶體結構 VI，其中 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶體結構 VI 係有至少一項以下性質作為其特徵：一個 X-射線粉末繞射，實質地與呈現於附圖 16 中的圖形相同；一個微差掃描熱量儀溫度自記圖，實質地與呈現於附圖 18a、附圖 18b、和附圖 18c 中的圖形相同；或、一個紅外線光譜，實質地與呈現於附圖 17a、附圖 17b、附圖 17c 和附圖 17d 中的圖形相同。

[102]

在一個理想具體模式例中，本發明專注於完全純淨結晶體結構 VI，其中 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶體結構 VI 的特徵是一個微差掃描熱量儀溫度自記圖，顯示溫度範圍約在 102°C 至 108°C 時，因為融解而有一個大的吸熱線。在一個特別理想具體模式例中，本發明專注於完全純淨結晶體結構 VI，其中 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶體結構 VI 的特徵是一個微差掃描熱量儀溫度自記圖，顯示溫度

約在 102°C 時，因為融解而有一個大的吸熱線，以及其中開始溫度是在約 87°C。

[103]

在一個特別理想具體模式例中，本發明專注於完全純淨結晶體結構 VI，其中 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶體結構 VI 具有一個作為特徵的傅立爾轉換 (Fourier transform) 紅外線光譜高峰位置在 1607、1555、1468、1400、1361、1316、1280、1218、1165、1102、1014、976、938、760、和 698 公分⁻¹ (cm⁻¹)。

[104]

除此之外，本發明專注於 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶型式，沒有 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的降解產物。在這一方面，本發明更進一步致力做到一個完全純淨結晶體結構 I、II、III、IV、V、或 VI 的 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮，就化合物的其他型式或任何降解產物，具有不低於 97% 的純度。

物理特徵

[105]

(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的六個結晶型式命名為結構 I、II、III、IV、V、和 VI，藉由檢驗它們各自的具特徵的 X-射線粉末繞射 (XRPD) 圖形【分別參閱附圖 1、4、7、10、13 和 16】、具特徵的紅外線光譜【分別參閱附圖 2、5、8、11、14 和 17a-c】、或微差掃描熱量儀 (DSC) 溫度自記圖【分別參閱附圖 3、6、9、12、15、和 18 a-c】，可以迅速地區分每一個。結構 VI 也能夠用其物理結構和原子鍵定向 (atomic bond orientation)【參閱附圖 19】，和藉結構 VI 沿著 *a*、*b*、和 *c* 的晶體軸之堆砌排列圖形【參閱附圖 20、21、22、和 23】，作為其特徵。

結構 I

[106]

(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 I 藉由其特徵的 X-射線粉末繞射圖形而部分被確認。用來測量結構 I 的 X-射線粉末繞射圖形係在一個 D5000 西門子 X-射線繞射儀 (D5000 Siemens X-ray Diffractometer) 上測得，該儀器具有一個石墨二級單光儀 (graphite secondary monochromator) 和一個閃爍檢測器 (scintillation detector)。

[107]

結構 I 的一個有特徵的 X-射線粉末繞射圖形可以觀察到其獨特性，如附圖 1 所示。該特定圖形被觀察到的顯著的 $2-\theta$ 位置和對應的強度摘要於下列附表 1。

附表 1 結構 I 有特徵的 X-射線粉末繞射圖形的 $2-\theta$ 位置和對應強度

有特徵的X-射線粉末繞射圖形的 $2-\theta$ 位置 (± 0.2)	特徵的X-射線粉末繞射圖形 對應強度(讀數)
4.11	115
8.22	128
9.39	66
11.29	161
12.41	102
13.21	95
13.62	160
14.43	206
14.93	231
15.7	104
16.74	215
17.3	134
17.57	178
18.79	296
20.88	151
21.88	125
22.62	98
23.64	119
23.82	177
25.2	234
26.77	206
27.21	245
28.57	116
29.16	113
29.97	110
30.75	81
31.35	93
45.28	56
48.87	42
55.02	36

[108]

結構 I 被觀察到的此特定 X-射線粉末繞射圖形最有關聯的 $2-\theta$ 位置和對應強度摘要於附表 2。

附表 2 結構 I 有關聯的 X-射線粉末繞射圖形之 $2-\theta$ 位置和對應強度

有特徵的X-射線粉末繞射圖形的 $2-\theta$ 位置 (± 0.2)	特徵的X-射線粉末繞射圖形 對應強度(讀數)
4.11	115
8.22	128
9.39	66
11.29	161
12.41	102
13.62	160
16.74	215
17.57	178
18.79	296
23.82	177
25.2	234

[109]

一組單一地描述結構 I 的特徵之 X-射線粉末繞射峰值 (peak)，有 $2-\theta$ 位置，位於 4.11、8.22、9.39、11.29、12.41、13.62、16.74、17.57、18.79、23.82、和 25.2 ± 0.2 。

[110]

結晶體結構 I 的完整紅外線光譜顯示於附圖 2，而摘要描述特徵於附表 3。此處所得到的和所討論的所有紅外線光譜分析，除非另有指明，均係以包曼 BM-100 分光光度計 (Bomem BM-100 spectrophotometer) 來產生。

附表 3 結構 I 的紅外線光譜

頻率 (公分 ⁻¹) (+/-0.1)
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
630.1

[111]

運用微差掃描熱量儀分析，更進一步觀察到結構 I，具有一個顯著的吸熱峰值，如附圖 3 所示。此處所得到的微差掃描熱量儀分析，除非另有指明，均係在麥勒—特雷多 DSC-20 儀器所測得。將樣品(每一個約 1 毫克)封在有精確秤量小孔的鋁盤(aluminium pans)中，在一個氮氣純環境下，以一分鐘 10° 為一個掃描速率，加熱到一個溫度範圍 40 至 180°C。儀器用銦(indium)【99.9%純度】來校準。

結構 II

[112]

(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 II

同樣地藉由其特色的 X-射線粉末繞射圖形而部分地被確認。用來測量結構 II 的 X-射線粉末繞射圖形係在一個 D5000 西門子 X-射線繞射儀 (D5000 Siemens X-ray Diffractometer) 上測得，該儀器具有一個石墨二級單光儀 (graphite secondary monochromator) 和一個閃爍檢測器 (scintillation detector)。陽極是銅 (波長 $\text{CuK}\alpha$: 1.541838 Å, $V=50\text{ kV}$, $I=20\text{ mA}$) 且環境溫度保持在 21°C 。

[113]

結構 II 的一個具特徵的 X-射線粉末繞射圖形可以觀察到其獨特性，如附圖 4 所示。該特定圖形可觀察到的顯著的 $2-\theta$ 位置和對應的強度摘要於下列附表 4。

附表 4 結構 II 具特徵的 X-射線粉末繞射圖形的 $2-\theta$ 位置和強

度

有特徵的X-射線粉末繞射圖形的 $2-\theta$ 位置 (+/-0.2)	特徵的X-射線粉末繞射圖形 對應強度(讀數)
2.72	176
5.31	62
6.35	126
7.98	124
8.37	177
9.01	56
11.4	112
11.7	188
12.6	208
13.15	160
14.42	402
14.98	568
15.93	128
16.77	511
17.56	348
17.91	181
18.86	589
19.37	108
21.08	272
21.78	147

22.31	161
22.82	115
23.84	300
25.32	294
26	125
26.83	379
27.35	432
28.5	161
28.96	122
29.38	147
30.14	120
31.58	131
32.41	109
33.63	105
34.94	77
46.1	85

[114]

所觀察到的結構 II 之特別 X-射線粉末繞射圖形最有關聯的
2- θ 位置和對應強度摘要於附表 5。

**附表 5 結構 II 最有關聯的 X-射線粉末繞射圖形之 2- θ 位置和
強度**

有特徵的X-射線粉末繞射圖形的 2- θ 位置 (+/-0.2)	特徵的X-射線粉末繞射圖形 對應強度(讀數)
6.35	126
7.98	124
8.37	177
11.4	112
11.7	188
12.6	208
13.15	160
14.42	402
14.98	568
16.77	511
17.56	348
18.86	589

21.08	272
23.84	300
25.32	294
26.83	379
27.35	432

[115]

一組單一地描述結構 II 的特徵之 X-射線粉末繞射峰值 (peak)，有 $2-\theta$ 位置，位於 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、和 27.35 $\pm$ 0.2。

[116]

結晶體結構 II 的完整紅外線光譜顯示於附圖 5，而摘要描述於附表作為其特徵。

附表 6 結構 II 的紅外線光譜

頻率 (公分 ⁻¹) ($\pm$ 0.1)
1677.0
1600.0
1557.5
1498.8
1462.3
1403.9
1318.2
1272.4
1253.0
1170.2
1137.7
1060.7
967.0
932.6
902.0
857.2

801.3
785.1
693.5
664.9
630.7

[117]

運用微差掃描熱量儀分析，更進一步觀察到結構 II，具有一個顯著的吸熱峰值，如附圖 6 所示。

結構 III

[118]

(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 III 藉由其特色的 X-射線粉末繞射圖形而部分地被確認。測量結構 III 的 X-射線粉末繞射圖形係在室溫，用菲利普 X' 超繞射儀 (Philips X' Pert Diffractometer) 測得，該儀器裝配一個 $\theta/2\theta$ 測角器 ($\theta/2\theta$ goniometer)、一個銅管 (Cu tube) 作用於 50 kV 及 40 mA 【CuK α radiation, $\lambda = 1.5419 \text{ \AA}$ 】、一個逸出狹縫 (divergence slit) = $1/4^\circ$ 、蘇萊爾狹縫 = 0.04 弧度 (Soller slits = 0.04 rad)、一個抗散射狹縫 (anti-scatter slit) = $1/4^\circ$ 、一個接受狹縫 = 0.10 毫米 (receiving slit = 0.10 mm)、和一個二級的彎曲的石墨單光儀 (secondary curved graphite monochromator)。數據係在 2θ 的 $2-35^\circ$ 範圍內收集，運用分段掃描技術，每分段 = 0.02° 、且每分段時間 = 20 秒。

[119]

可以觀察到結構 III 獨特的具特徵的 X-射線粉末繞射圖形，顯示於附圖 7。此圖形所觀察到的顯著 $2-\theta$ 位置和對應的強度摘要於下列附表 7。

附表 7 結構 III 顯著的 X-射線粉末繞射圖形的 $2-\theta$ 位置和強度

有特徵的X-射線粉末繞射圖形的 2- θ 位置 (+/-0.2)	有特徵的X-射線粉末繞射圖形 相對強度(讀數)
4.08	51
5.73	34
6.22	13
7.77	36
8.15	60
8.80	30
11.25	61
11.47	29
12.44	48
13.09	17
14.33	46
14.68	98
14.89	60
15.57	68
16.35	43
16.68	58
17.27	29
17.63	40
18.66	100
19.32	12
20.85	71
22.12	25
22.49	18
23.58	29
24.63	20
25.02	24
26.65	48
27.12	77
28.74	15
29.11	17
29.81	23
31.35	10
33.48	8

[120]

所觀察到結構 III 獨特的 X-射線粉末繞射圖形的最有關聯
2- θ 位置和對應的強度摘要於下列附表 8。

附表 8 結構 III 最有關聯的 X-射線粉末繞射圖形之 $2-\theta$ 位置和
強度

有特徵的X-射線粉末繞射圖形的 $2-\theta$ 位置 (± 0.2)	有特徵的X-射線粉末繞射圖形 相對強度(讀數)
4.08	51
5.73	34
6.22	13
7.77	36
8.15	60
8.80	30
11.25	61
11.47	29
12.44	48
13.09	17
15.57	68
17.63	40
18.66	100
20.85	71
26.65	48
27.12	77

[121]

一組 X-射線粉末繞射峰值單一地作為結構 III 的特徵，有 $2-\theta$ 位置，位於約 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、和 27.12 ± 0.2 。

[122]

結晶體結構 III 的完整紅外線光譜顯示於附圖 8，並摘要於附表 9 作為特徵。

附表 9 結構 III 的紅外線光譜

頻率 (公分 ⁻¹) (+/-0.1)
1677.0
1600.0
1557.5
1498.3
1462.6
1403.0
1318.4
1272.5
1254.1
1170.0
1138.7
1060.2
966.7
932.7
902.4
855.5
801.5
785.8
694.0
677.9
665.4
631.7
532.7
411.6

[123]

運用微差掃描熱量儀分析，更進一步觀察到結構 III，具有一個顯著的吸熱峰值，也觀察到其開始約在 99 +/- 5°C，如附圖 9 所示。

結構 IV

[124]

(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構

IV，同樣地，可以藉由其特色的X-射線粉末繞射圖形而部分地被確認。測量結構IV的X-射線粉末繞射圖形，係在室溫、用菲利普X' 超繞射儀(Philips X' Pert Diffractometer)測得，該儀器裝配一個 $\theta/2\theta$ 測角器($\theta/2\theta$ goniometer)、一個銅管(Cu tube)作用於50 kV 及40 mA【CuK α radiation, $\lambda = 1.5419 \text{ \AA}$ 】、一個逸出狹縫(divergence slit) = $1/4^\circ$ 、蘇萊爾狹縫= 0.04 弧度(Soller slits = 0.04 rad)、一個抗散射狹縫(anti-scatter slit) = $1/4^\circ$ 、一個接受狹縫= 0.10 毫米(receiving slit = 0.10 mm)、和一個二級的彎曲的石墨單光儀(secondary curved graphite monochromator)。數據係在 2θ 的 $2-35^\circ$ 範圍內收集，運用分段-掃描技術，每分段= 0.02° 、且每分段時間= 20 秒。

[125]

可以觀察到專屬於結構IV之具特徵的X-射線粉末繞射圖形，顯示於附圖10。此特定圖形所觀察到的顯著 $2-\theta$ 位置和對應的強度摘要於下列附表10。

附表10 結構IV的顯著X-射線粉末繞射圖形之 $2-\theta$ 位置和對應

強度

有特徵的X-射線粉末繞射圖形的 $2-\theta$ 位置 (+/-0.2)	有特徵的X-射線粉末繞射圖形 相對強度(讀數)
3.74	14
4.15	39
7.5	8
8.33	64
9.61	30
11.16	60
11.61	7
12.49	34
13.29	84
13.64	96
14.41	51
15.43	22
15.74	22
16.90	42

有特徵的X-射線粉末繞射圖形的 2- θ 位置 (+/-0.2)	有特徵的X-射線粉末繞射圖形 相對強度(讀數)
17.71	12
18.25	20
18.74	51
19.30	21
20.43	11
21.78	10
23.20	15
24.26	24
24.78	57
25.11	100
26.03	8
26.86	16
27.25	15
28.00	10
29.05	7
30.07	8
30.91	5
32.05	5

[126]

所觀察到結構 IV 獨特的 X-射線粉末繞射圖形的最有關聯

2- θ 位置和對應的強度摘要於下列附表 11。

附表 11 結構 IV 最有關聯的 X-射線粉末繞射圖形之 2- θ 位置和

強度

有特徵的X-射線粉末繞射圖形的 2- θ 位置 (+/-0.2)	有特徵的X-射線粉末繞射圖形 相對強度(讀數)
4.15	39
7.5	8
8.33	64
9.61	30
11.16	60
12.49	34
13.29	84
13.64	96

有特徵的X-射線粉末繞射圖形的 2- θ 位置 (+/-0.2)	有特徵的X-射線粉末繞射圖形 相對強度(讀數)
14.41	51
16.90	42
18.74	51
24.78	57
25.11	100

[127]

一組 X-射線粉末繞射峰值單一地作為結構 IV 的特徵，有 2- θ 位置，位於約 4.15、7.5、8.33、9.61、11.16、12.49、13.29、13.64、14.41、16.90、18.74、24.78、和 25.11 +/- 0.2。

[128]

結晶體結構 IV 的完整紅外線光譜顯示於附圖 11，並且摘要於以下附表 12 作為其特徵。

附表 12 結構 IV 的紅外線光譜

頻率 (公分 ⁻¹) (+/-0.1)
1671.0
1601.0
1557.5
1503.3
1462.7
1404.1
1319.8
1274.4
1254.9
1210.2
1139.1
1102.1
1062.2
967.4
933.5
902.8
845.0

801.4
782.9
693.8
677.7
663.6
630.2

[129]

運用微差掃描熱量儀分析，更進一步觀察到結構 IV，具有一個顯著的吸熱峰值，也觀察到其開始約在 $121 \pm 5^\circ\text{C}$ ，如附圖 12 所示。

結構 V

[130]

(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 V，同樣地，可以藉由其特色的 X-射線粉末繞射圖形而部分地被確認。測量結構 V 的 X-射線粉末繞射圖形，係在室溫、用菲利普 X' 超繞射儀 (Philips X' Pert Diffractometer) 測得，該儀器裝配一個 $\theta/2\theta$ 測角器 ($\theta/2\theta$ goniometer)、一個銅管 (Cu tube) 作用於 50 kV 及 40 mA 【CuK α radiation, $\lambda = 1.5419 \text{ \AA}$ 】、一個逸出狹縫 (divergence slit) = $1/4^\circ$ 、蘇萊爾狹縫 = 0.04 弧度 (Soller slits = 0.04 rad)、一個抗散射狹縫 (anti-scatter slit) = $1/4^\circ$ 、一個接受狹縫 = 0.10 毫米 (receiving slit = 0.10 mm)、和一個二級的彎曲的石墨單光儀 (secondary curved graphite monochromator)。數據係在 2θ 的 $2-35^\circ$ 範圍內收集，運用分段-掃描技術 (step-scan technique)，每分段 = 0.02° 、且每分段時間 = 20 秒。

[131]

可以觀察到一個專屬於結構 V 之具特徵的 X-射線粉末繞射圖形，顯示於附圖 13。此特定圖形所觀察到的顯著 $2-\theta$ 位置和對應

的強度摘要於下列附表 13。

附表 13 結構 V 的顯著 X-射線粉末繞射圖形之 $2-\theta$ 位置和對應

強度

有特徵的X-射線粉末繞射圖形的 $2-\theta$ 位置 (± 0.2)	有特徵的X-射線粉末繞射圖形 相對強度(讀數)
4.17	5
5.83	12
6.28	51
7.96	21
8.35	23
11.35	13
11.66	36
12.57	59
13.06	2
13.34	1
14.11	3
14.34	7
14.52	4
14.89	12
15.09	7
15.95	5
16.74	14
16.98	2
17.21	3
17.49	12
17.91	11
18.82	25
18.9	27
20.36	1
21.1	37
21.47	4
21.79	4
22.27	4
22.88	4
23.86	28
25.3	100
25.95	5
26.2	3

有特徵的X-射線粉末繞射圖形的 2- θ 位置 (+/-0.2)	有特徵的X-射線粉末繞射圖形 相對強度(讀數)
26.74	7
27.04	16
27.44	25
28.43	2
28.98	2
29.41	6
30.13	13
30.73	1
30.98	1
31.78	7
32.36	1
33.61	2
33.9	1
34.35	1
34.62	2

[132]

所觀察到結構 V 獨特的 X-射線粉末繞射圖形的最有關聯 2- θ 位置和對應的強度摘要於下列附表 14。

附表 14 結構 V 最有關聯的 X-射線粉末繞射圖形之 2- θ 位置和強度

有特徵的X-射線粉末繞射圖形的 2- θ 位置 (+/-0.2)	有特徵的X-射線粉末繞射圖形 相對強度(讀數)
4.17	5
5.83	12
6.28	51
7.96	21
8.35	23
11.35	13
11.66	36
12.57	59
14.34	7
14.89	12
15.95	5

有特徵的X-射線粉末繞射圖形的 2- θ 位置 (+/-0.2)	有特徵的X-射線粉末繞射圖形 相對強度(讀數)
16.74	14
17.49	12
18.9	27
21.1	37
23.86	28
25.3	100
27.04	16
27.44	25
30.13	13

[133]

一組 X-射線粉末繞射峰值單一地作為結構 V 的特徵，有 2- θ 位置，位於約 4.17、5.83、6.28、7.96、8.35、11.35、11.66、12.57、14.34、14.89、15.95、16.74、17.49、18.9、21.1、23.86、25.3、27.04、27.44、和 30.13 $\pm$ 0.2。

[134]

結晶體結構 V 的完整紅外線光譜顯示於附圖 14，並且摘要於以下附表 15 作為其特徵。

附表 15 結構 V 的紅外線光譜

頻率 (公分 ⁻¹) (+/-0.1)
1723.8
1676.0
1599.0
1557.5
1499.4
1462.2
1402.4
1318.0
1272.4
1253.7
1169.9

1138.0
1102.7
1061.4
967.2
932.8
902.0
857.4
801.2
785.9
693.9
677.2
665.1
631.8
533.4

[135]

運用微差掃描熱量儀分析，更進一步觀察到結構 V，具有一個顯著的吸熱峰值，其開始約在 $108 \pm 5^\circ\text{C}$ ，如附圖 15 所示。

結構VI

[136]

(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 VI，同樣地，可以藉由其特色的 X-射線粉末繞射圖形而部分地被確認。用來分析結構 VI 的 X-射線粉末繞射圖形方法，可供選擇的有需要使用顯示於下的 t 方法(1)，旋壓一個毛細管；或者需要使用顯示於下的方法(2)，旋壓一個扁平樣本。

[137]

(1)結構VI的X-射線粉末繞射圖形係用一個美國愛達荷國家工程實驗室XRG-3000繞射儀 (Inel XRG-3000 diffractometer)

所測得，並配備一個附有一個 120° 的 2θ 之曲線位置偵察器 (CPS (Curved Position Sensitive) detector)。管電壓和電流分別定在40 kV和30 mA，單光儀狹縫以160微米單位定為5毫米，圖形的顯示係從 2.5 至 40° 的 2θ ，供分析的樣本係藉由堆砌排列到薄壁玻璃毛細管 (thin-walled glass capillaries) 中來製備，每一個毛細管架在一個量角器頭部，該量角器在收集數據時，可以馬達驅動旋壓毛細管，用300秒分析樣本，用一個矽 (silicon) 為參考標準來校準設備。

[138]

(2)另一種方法，使用一個運用Cu $K\alpha$ 輻射 (Cu $K\alpha$ radiation) 的島津XRD-6000 X-射線粉末繞射儀 (Shimadzu XRD-6000 X-ray powder diffractometer) 來進行X-射線粉末繞射 (XRPD) 分析，該設備裝配一個長又精細焦距X-射線管，管電壓和電流分別定在40 kV和30 mA，逸出狹縫和抗散射狹縫設定為 1° 且接收狹縫設定為0.15毫米。繞射的輻射用碘化鈉閃爍偵測器 (NaI scintillation detector) 偵測，應用一個 θ - 2θ 連續掃描，以 1° /分鐘 ($1^\circ/\text{min}$) 【0.4 秒/ 0.02° 分段】掃描 2.5 至 40° 的 2θ 。樣本係以每分鐘25轉 (25 rpm) 的速率旋轉，分析一個矽標準來查核設備正確性。數據的收集和分析係使用XRD-6100/7000 v. 5.0，樣本係放在一個有矽壁的鋁容器中供作分析。

[139]

運用前述方法(1)所觀察到的結構 VI 獨有的 X-射線粉末繞射圖形顯示於附圖 16。此特定圖形的顯著 $2-\theta$ 位置和對應強度摘要於下之附表 16 做為其特徵。

附表 16 結構 VI 之顯著 X-射線粉末繞射圖形的 $2-\theta$ 位置和對應

強度

有特徵的X-射線粉末繞射圖形的 $2-\theta$ 位置 (± 0.2)	有特徵的X-射線粉末繞射圖形 相對強度(讀數)
10.1	20
12.1	26
13.3	31
14.5	60
15.0	13
16.0	100
16.6	32
17.0	14
17.4	29
18.8	12
19.2	12
19.7	15
21.1	63
22.3	45
23.9	12
24.2	12
24.8	24
25.7	39
26.7	23
27.6	39
28.6	35
28.9	13
29.3	16
29.7	10
30.0	12
30.5	15
30.8	13
31.3	19
33.3	9

有特徵的X-射線粉末繞射圖形的 2- θ 位置 (+/-0.2)	有特徵的X-射線粉末繞射圖形 相對強度(讀數)
33.7	8
34.3	8
35.0	11
35.5	8
36.5	9
36.7	8
37.4	10
39.5	8

[140]

所觀察到結構 VI 獨特的 X-射線粉末繞射圖形的最有關聯
2- θ 位置和對應的強度摘要於下列附表 17。

**附表 17 結構 VI 之 X-射線粉末繞射圖形的最有關聯 2- θ 位置和
對應強度**

有特徵的X-射線粉末繞射圖形的 2- θ 位置 (+/-0.2)	有特徵的X-射線粉末繞射圖形 相對強度(讀數)
10.1	20
14.5	60
16.0	100
16.6	32
17.0	14
17.4	29
19.7	15
21.1	63
22.3	45
24.8	24
25.7	39
26.7	23
27.6	39
28.6	35
28.9	13
29.3	16
30.5	15
30.8	13
31.3	19

[141]

第一組特有顯示結構 VI 的 X-射線粉末繞射峰值，具有 $2-\theta$ 位置，位於約 21.1、24.8、和 25.7 ± 0.2 。第二組特有顯示結構 VI 的 X-射線粉末繞射峰值，具有 $2-\theta$ 位置，位於約 14.5、16.0、21.1、24.8、和 25.7 ± 0.2 。第三組特有顯示結構 VI 的 X-射線粉末繞射峰值，具有 $2-\theta$ 位置，位於約 10.1、14.5、16.0、21.1、24.8、和 25.7 ± 0.2 。第四組特有顯示結構 VI 的 X-射線粉末繞射峰值，具有 $2-\theta$ 位置，位於約 10.1 ± 0.2 。

[142]

在一個裝配有一個中/遠距紅外線來源 (Ever-Glo mid/far IR source)、一個廣域溴化鉀分光鏡 (extended range potassium bromide (KBr) beamsplitter)、和一個氘化的硫酸三甘氨酸的偵測器 (deuterated triglycine sulfate (DTGS) detector) 的馬納-IR860® (Magna-IR 860®) 傅立爾轉換紅外線分光光譜儀

(Fourier transform infrared (FT-IR) spectrophotometer)【廠牌：Thermo Nicolet】上取得紅外線光譜。使用一個漫反射附件 (diffuse reflectance accessory)【商品名：the Collector™, Thermo Spectra-Tech 製造】來取樣。每一個譜幅 (spectrum) 代表以 2 cm^{-1} 的光譜解像 (spectral resolution) 收集到的掃描的 256 個累加。將樣本放入一個 13 毫米直徑的杯中並用一個磨砂玻片壓平材料來製備樣本，用一個適當地成直線鏡子得到背景數

據組，拿這兩組數據間相互的比值求得 $\text{Log } 1/R$ (R = 反射) 光譜，應用聚苯乙烯進行波長的校準。

[143]

結晶體結構 VI 的紅外線光譜顯示於附圖 17a-c，並顯示其摘要於附表 18。

附表 18 結構 VI 的紅外線光譜

頻率 (公分 ⁻¹) (+/-0.1)
1607
1555
1468
1400
1361
1316
1280
1218
1165
1102
1014
976
938
760
698

[144]

應用微差掃描熱量儀分析，可以更進一步觀察到結構 VI 有一個顯著的吸熱峰值，開始於溫度約 102°C 至 108 +/- 5°C，如附圖 18a-c 所示。

[145]

結構 VI 也進行熱階顯微鏡分析 (Hot stage Microscopic Analysis)，將結構 VI 的樣本夾在兩片蓋玻片之間成三明治狀，

並放在熱階上，用一個控制下的速率加熱樣本，並用一個有交互偏振光 (crossed-polarized light) 的顯微鏡肉眼觀察，結構 VI 的融解溫度是 100 至 103°C，並且在 154°C 時沒有發現更進一步的變化。

[146]

用一個架在萊卡 DMLP 顯微鏡 (Leica DMLP microscope) 上的林坎熱階 (Linkam hot stage, 型式: FTIR 600) 進行熱階顯微鏡 (Hot stage microscopy (HSM)), 用交互偏振光觀察樣本, 再用附有絲柏特軟體 4.5.9. 版的絲柏特彩色數位相機 (SPOT Insight™ color digital camera) 擷取影像, 熱階係用美國藥典融點標準 (USP melting point standards) 加以校準。

* 結構 VI 的構造確定

[147]

用來訂出結構 VI 的構造所用的結晶數據 (Crystal Data) 和數據收集參數 (Data Collection Parameters) 已提出【附表 19】，計算過的位置參數 (positional parameters) 和它們的估計標準誤差【附表 20】，計算過的非均向性溫度因子係數 (anisotropic temperature factor coefficients)【附表 21】，計算過的鍵距離 (bond distances)【附表 22】，計算過的鍵角度 (bond angles)【附表 23】，計算過的扭力角度 (torsion angles)【附表 24】，以及計算過的氫鍵距離和角度 (hydrogen bond distances and

angles)【附表 25】。

* 數據收集

[148]

從 1 : 1 的乙醇-水的混懸濁液中分離出無色針狀的 $C_{20}H_{16}ClF_2N_5O_2 \cdot H_2O$ ，並用單結晶 X-射線繞射 (single crystal X-ray diffraction) 來確定其構造。針狀物的維度大約為 0.45 x 0.13 x 0.13 毫米，以隨機方向架在一個玻璃纖維上。在一個配備石墨結晶、入射光束單色儀 (graphite crystal, incident beam monochromator) 的四環單晶儀 (Nonius KappaCCD) 上使用鉬 $K\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073\text{\AA}$)，進行最初的檢查和數據收集。

[149]

用於數據收集的電極常數 (cell constants) 係從最小平方精煉 (least-squares refinement) 得到，在 $3 < \theta < 25^\circ$ 的範圍運用設定角度的 6937 反射，而得到。從 DENZO/SCALEPACK 程式得到【Z. Otwinowski 和 W. Minor, *Methods Enzymol.*, 276, 307, 1997；其內容此處併入作為參考】的精煉嵌鑲性 (refined mosaicity) 是 1.24° ，顯示不好的結晶品質。空間群 (space group) 係用程式 XPREP【XPREP 於 SHELXTL version 6.12, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2002；程式的內容、及使用者手冊的內容，此處併入作為參考】來確定，從系統的表現為 $h00\ h=2n$ 、 $0k0\ k=2n$ 、 $00l\ l=2n$ 、以及其後的最小平方精煉，空

間群卻訂為 $P2_12_12_1$ (19 號)。

[150]

數據係在溫度 150K 收集，收集的最大 2θ 為 50.1° 。

*數據約化 (Data Reduction)

[151]

全部的 6937 反射收集起來，其中 3516 係獨一無二。用 DENZO-SMN 整合組織其結構【Z. Otwinowski 和 W. Minor, *Methods Enzymol.*, 276、307, 1997】。

[152]

將勞侖茲和偏振校正 (Lorentz and polarization corrections) 應用到數據，對於鉬 $K\alpha$ 輻射的線性吸收係數 (linear absorption coefficient) 為 2.3 /公分，運用一個用 SCALEPACK【Z. Otwinowski 和 W. Minor, *Methods Enzymol.*, 276、307, 1997】的實驗上的吸收校正，透射係數 (Transmission coefficients) 的範圍從 0.934 至 0.970，將等效反射 (equivalent reflections) 的強度平均，基於強度對該平均的一致性因子 (agreement factor) 是 14.2%。

*構造解明和精煉 (Structure Solution and Refinement)

[153]

運用 SIR2004【M. C. Burla, R. Caliandro, M. Camalli, B.

Carrozzini, G. L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, 和 R. Spagna., *J. Appl. Cryst.*, 38, 381, 2005, 其內容於此處併入作為參考】以直接方法將結構加以解明，隨後的差分傅立爾綜合法 (difference Fourier syntheses) 將剩餘原子定位，氫原子包括在精煉中但受限須在它們鍵結的原子上，其構造藉由極小化函數而精煉成為全矩陣最小平方 (full-matrix least-squares)：

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

重量 w 係定義為 $1/[\sigma^2(F_o^2) + 1.9322P]$ 其中 $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ [154]

散射因子係取自『國際晶體學表』("International Tables for Crystallography", Vol. C, Kluwer Academic Publishers, Utrecht, The Netherlands, 1992, 表 4.2.6.8 及 6.1.1.4, 其內容於此處併入作為參考)，在精煉所使用的 3516 反射中，只有 2654 反射有 $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$ ，被用在計算 R_1 ，精煉的最後循環包括 293 可變參數並會聚 (converge) 未權重和權重的一致性因子：

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

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

[155]

一個單位重量觀察到的標準偏差是 1.09，在最後的差分傅立

爾中的最高峰值的高度是 $0.26 \text{ e}/\text{\AA}^3$ ，最小的負峰值的高度是 $-0.30 \text{ e}/\text{\AA}^3$ 。用來確定絕對構造(absolute structure)【H. D. Flack, *Acta Cryst.*, A39, 876, 1983，其內容於此處併入作為參考】的因子精煉至 0.02。

[156]

精鍊係在一個 LINUX PC 上進行，使用 SHELX-97 程式【G. M. Sheldrick, SHELXL97. *A Program for Crystal Structure Refinement*. Univ. of Gottingen, Germany, 1997；其程式內容、及程式之使用者手冊，於此處併入作為參考】。使用 ORTEP【C. K. Johnson, ORTEP II, Report ORNL-5138, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA, 1976；其報告內容、程式內容、及程式之使用者手冊，於此處併入作為參考】，和 Mercury【Mercury 1.4.1, Cambridge Crystallographic Diffraction Center, Cambridge, 2005；其程式內容、及程式之使用者手冊，於此處併入作為參考】做晶體學繪圖。

[157]

正交晶系元室參數 (orthorhombic cell parameters) 和計算的體積是：

$$a = 12.0968(15) \text{\AA}, b = 12.6245(16) \text{\AA}, c = 13.3520(19) \text{\AA}, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ,$$

$$V = 2039.1(5) \text{\AA}^3. \text{ 當 } Z = 4 \text{ 且配方重量} = 449.85 \text{ 公克/莫耳 (g/mol)}$$

時，計算的密度是 1.47 公克/立方公分 (g/cm³)。所得到的構造的品質是適度的，如同其 R-值為 6.9%所示，通常 R-值在 2 至 6%的範圍係被引用為最可靠地確定構造【J. Glusker, K. Trueblood, *Crystal Structure Analysis: A Primer*, 2nd ed.; Oxford University press: New York, 1985；整本書的內容於此處併入作為參考】。

***構造繪圖和堆砌排列 (Structure Drawings and Packing) 一覽圖**

[158]

結構 VI 的一個 ORTEP 繪圖顯示於附圖 19。顯示於附圖 19 的不對稱單位包含一個結構 VI 的分子和一個水分子。

[159]

附圖 20、附圖 21、附圖 22 分別顯示沿著 a、b、和 c 晶體軸所看到的堆砌排列一覽圖。相鄰的結構 VI 和水分子之間的氫鍵產生一個三維網絡 (three-dimensional network)，水分子停駐在與晶體 a 軸平行的通道 (channels) 內 (附圖 23)。堆砌排列圖形則用水星模型軟體 (Mercury modeling software) 來製作，氫鍵係以虛線表示之。

附表 19 結構 VI 的結晶數據集數據收集參數

化學式	C ₂₀ H ₁₈ ClF ₂ N ₅ O ₃
化學式量	449.85
空間群	<i>P2₁2₁2₁</i> (編號. 19)
<i>a</i> , Å	12.0968(15)
<i>b</i> , Å	12.6245(16)

c , Å	13.3520(19)
V , Å ³	2039.1(5)
Z	4
密度計算的(公克/立方公分)	1.465
結晶次元, 毫米	0.45x0.13x0.13
溫度, K	150
輻射(波長, Å)	鉬 K α (0.71073)
單光儀	石墨
線性吸收係數, 毫米 ⁻¹	0.234
吸收校正應用	實驗 ^a
透射因子, 最小、最大	0.93, 0.97
繞射儀	Nonius KappaCCD
h, k, l 範圍	-14 to 13; -13 to 15; -15 to 14
2θ 範圍, deg	6.10-50.06
嵌鑲性, deg	1.24
使用程式	SHELXTL
F_{000}	928.0
加權 $1/[\sigma^2(F_o^2)+1.9322P]$ 其中 $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$ 數據收集	6937
獨一數據	3516
R 指示(R _{ind})	0.142
用於精煉的數據	3516
用於 R-因子計算的截點	$F_o^2 > 2.0\sigma(F_o)$
數據帶有 $I > 2.0\sigma(I)$	2654
可變數之數量	293
最後循環估計之最大移轉	0.00
$R(F_o)$	0.069
$R_w(F_o^2)$	0.102
最佳配合 (goodness of fit)	1.090
絕對構造確定	Flack 參數 ^b (0.0(1))

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

^b Flack, H. D. *Acta Cryst., Sect. A* **1983**, A39, 876。

以上所述之每一文件的內容於此處併入作為參考。

附表 20 結構 VI 的位置參數及其估計標準偏差

原子	x	y	z	U(Å ²)
Cl(6)	0.38011(12)	0.06405(10)	0.20395(11)	0.0426(4)
F(122)	0.1484(2)	-0.7003(2)	-0.0092(2)	0.0421(9)

F(124)	0.2838(3)	-1.04231(19)	-0.0623(2)	0.0380(9)
O(2)	0.1710(3)	-0.4220(2)	0.1181(2)	0.0254(9)
O(1W)	0.5178(3)	-0.6048(3)	-0.2666(2)	0.0177(9)
O(121)	0.4677(2)	-0.5746(2)	-0.0753(2)	0.0142(8)
N(1)	0.3503(3)	-0.4423(3)	0.0691(3)	0.0164(10)
N(9)	0.4826(3)	-0.3028(3)	0.0776(3)	0.0257(12)
N(14)	0.2910(3)	-0.4375(3)	-0.1488(2)	0.0154(10)
N(15)	0.2114(3)	-0.3697(3)	-0.1160(3)	0.0187(10)
N(17)	0.3499(3)	-0.2784(3)	-0.1897(3)	0.0247(12)
C(2)	0.2617(4)	-0.3816(4)	0.1032(3)	0.0183(14)
C(3)	0.2891(4)	-0.2712(3)	0.1223(3)	0.0200(12)
C(4)	0.2081(4)	-0.2000(4)	0.1565(3)	0.0297(15)
C(5)	0.2348(4)	-0.0974(4)	0.1799(3)	0.0310(15)
C(6)	0.3431(4)	-0.0648(4)	0.1691(3)	0.0267(14)
C(7)	0.4250(4)	-0.1310(4)	0.1345(3)	0.0267(15)
C(8)	0.3984(4)	-0.2358(3)	0.1100(3)	0.0207(12)
C(10)	0.4543(4)	-0.3990(4)	0.0599(3)	0.0240(15)
C(11)	0.3343(4)	-0.5585(3)	0.0555(3)	0.0177(12)
C(12)	0.3568(3)	-0.5985(3)	-0.0518(3)	0.0137(10)
C(13)	0.2799(3)	-0.5508(3)	-0.1335(3)	0.0147(12)
C(16)	0.2501(4)	-0.2765(3)	-0.1432(3)	0.0207(14)
C(18)	0.3719(4)	-0.3820(3)	-0.1928(3)	0.0220(14)
C(111)	0.4023(4)	-0.6178(4)	0.1350(3)	0.0287(15)
C(121)	0.3371(3)	-0.7191(3)	-0.0559(3)	0.0147(10)
C(122)	0.2358(4)	-0.7645(4)	-0.0344(4)	0.0230(14)
C(123)	0.2148(4)	-0.8713(4)	-0.0346(3)	0.0280(15)
C(124)	0.3019(4)	-0.9365(4)	-0.0591(3)	0.0243(15)
C(125)	0.4059(4)	-0.8976(4)	-0.0816(3)	0.0240(15)
C(126)	0.4207(4)	-0.7891(3)	-0.0799(3)	0.0167(12)
H(121)	0.472(5)	-0.597(5)	-0.140(5)	0.09(2)*
H(1W1)	0.450(6)	-0.606(5)	-0.305(5)	0.08(2)*
H(1W2)	0.554(6)	-0.671(6)	-0.281(5)	0.10(2)*

有星號*的原子係各向同性地 (isotropically) 精煉，

$$U_{eq} = (1/3) \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i \cdot a_j$$

附表21 結構VI的非均向性溫度因子係數-U' s

名稱	U(1, 1)	U(2, 2)	U(3, 3)	U(1, 2)	U(1, 3)	U(2, 3)
C1(6)	0.0667(10)	0.0160(6)	0.0452(8)	0.0063(7)	-0.0101(7)	-0.0137(6)
	)				)	)
F(122)	0.0162(15)	0.0290(17)	0.081(2)	0.0003(14)	0.0181(15)	0.0111(15)

)	)	)	.	)	)	)
F(124)	0.065(2)	0.0081(14)	0.0408(17)	-0.0112(1 4)	-0.0032(1 6)	0.0013(12)
O(2)	0.0259(19)	0.0216(18)	0.0286(19)	0.0062(16)	0.0115(15)	0.0013(15)
O(1W)	0.0132(17)	0.0184(18)	0.0216(19)	0.0062(15)	0.0012(14)	-0.0012(1 4)
O(121)	0.0086(15)	0.0142(16)	0.0197(18)	-0.0045(1 4)	0.0019(13)	-0.0024(1 4)
N(1)	0.0129(19)	0.0162(19)	0.020(2)	0.0030(19)	0.0018(16)	-0.0032(1 7)
N(9)	0.022(2)	0.015(2)	0.040(3)	0.0064(19)	-0.0055(1 9)	-0.0124(1 8)
N(14)	0.0161(19)	0.0140(19)	0.016(2)	0.0026(19)	0.0006(16)	0.0007(17)
N(15)	0.019(2)	0.016(2)	0.021(2)	0.0089(18)	-0.0013(1 7)	-0.0018(1 6)
N(17)	0.022(2)	0.013(2)	0.039(3)	-0.0065(1 9)	-0.001(2)	0.0042(18)
C(2)	0.013(3)	0.028(3)	0.014(2)	0.007(2)	0.0034(19)	-0.001(2)
C(3)	0.028(3)	0.017(2)	0.015(2)	0.008(2)	-0.005(2)	-0.0020(1 9)
C(4)	0.038(3)	0.025(3)	0.026(3)	0.010(3)	0.012(2)	0.002(2)
C(5)	0.047(3)	0.018(3)	0.028(3)	0.017(3)	0.009(3)	-0.001(2)
C(6)	0.040(3)	0.016(2)	0.024(3)	0.008(3)	-0.004(2)	-0.009(2)
C(7)	0.033(3)	0.021(3)	0.026(3)	0.000(2)	-0.011(2)	-0.007(2)
C(8)	0.026(3)	0.018(2)	0.018(2)	0.005(2)	-0.005(2)	-0.006(2)
C(10)	0.020(3)	0.023(3)	0.029(3)	0.014(2)	-0.001(2)	-0.005(2)
C(11)	0.020(2)	0.012(2)	0.021(3)	0.001(2)	0.002(2)	0.000(2)
C(12)	0.010(2)	0.012(2)	0.019(2)	0.0033(19)	0.0014(19)	0.0011(18)
C(13)	0.016(2)	0.005(2)	0.023(3)	0.000(2)	0.001(2)	0.0005(19)
C(16)	0.030(3)	0.005(2)	0.027(3)	0.003(2)	-0.005(2)	-0.001(2)
C(18)	0.015(2)	0.024(3)	0.027(3)	-0.002(2)	0.002(2)	0.007(2)
C(111)	0.042(3)	0.027(3)	0.017(3)	0.003(3)	0.002(2)	0.002(2)
C(121)	0.013(2)	0.015(2)	0.016(2)	-0.003(2)	-0.0034(1 9)	-0.0021(1 9)
C(122)	0.011(2)	0.025(3)	0.033(3)	0.001(2)	0.006(2)	0.004(2)

C(123))	0.027(3)	0.022(3)	0.035(3)	-0.017(3)	-0.002(2)	0.010(2)
C(124)	0.038(3)	0.013(3)	0.022(3)	-0.006(3)	-0.009(2)	0.000(2)
C(125)	0.036(3)	0.018(3)	0.018(3)	0.008(2)	-0.003(2)	-0.003(2)
C(126)	0.015(2)	0.021(3)	0.014(2)	0.004(2)	-0.0002(19)	-0.0050(19)

非均向性溫度因子是：

$\exp[-2\pi h^2a^{*2}U(1,1) + k^2b^{*2}U(2,2) + l^2c^{*2}U(3,3) + 2hka^*b^*U(1,2) + 2hla^*c^*U(1,3) + 2klb^*c^*U(2,3)]$ ，其中 a^* 、 b^* 、和 c^* 是倒晶格常數 (reciprocal lattice constants)。

附表22 結構VI的鍵距離（埃）

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

C4	C5	1.371(6)	C125	C126	1.382(6)
C4	H4	0.950	C125	H125	0.950
C5	C6	1.381(7)	C126	H126	0.950
C5	H5	0.950	--	--	--

括弧內的數字係最小位數的估計標準偏差值。

附表 23 結構 VI 的鍵角度（度）

原子1	原子2	原子3	角度	原子1	原子2	原子3	角度
H1W1	O1W	H1W2	105(5)	O121	C12	C11	107.7(3)
C12	O121	H121	102(4)	C121	C12	C11	109.2(3)
C10	N1	C2	120.8(3)	O121	C12	C13	109.3(3)
C10	N1	C11	119.9(4)	C121	C12	C13	105.4(3)
C2	N1	C11	118.8(3)	C11	C12	C13	114.7(3)
C10	N9	C8	115.9(4)	N14	C13	C12	115.2(3)
C18	N14	N15	109.2(3)	N14	C13	H13A	108.50
C18	N14	C13	130.2(4)	C12	C13	H13A	108.50
N15	N14	C13	120.7(3)	N14	C13	H13B	108.50
C16	N15	N14	102.8(3)	C12	C13	H13B	108.50
C18	N17	C16	102.1(4)	H13A	C13	H13B	107.50
O2	C2	N1	120.8(4)	N15	C16	N17	115.2(4)
O2	C2	C3	124.9(4)	N15	C16	H16	122.40
N1	C2	C3	114.2(4)	N17	C16	H16	122.40
C8	C3	C4	119.4(4)	N17	C18	N14	110.7(4)
C8	C3	C2	119.9(4)	N17	C18	H18	124.70
C4	C3	C2	120.7(4)	N14	C18	H18	124.70
C5	C4	C3	120.9(5)	C11	C111	H11A	109.50
C5	C4	H4	119.50	C11	C111	H11B	109.50
C3	C4	H4	119.50	H11A	C111	H11B	109.50
C4	C5	C6	118.8(5)	C11	C111	H11C	109.50
C4	C5	H5	120.60	H11A	C111	H11C	109.50
C6	C5	H5	120.60	H11B	C111	H11C	109.50
C7	C6	C5	122.5(4)	C126	C121	C122	115.6(4)
C7	C6	C16	118.0(4)	C126	C121	C12	121.8(4)
C5	C6	C16	119.4(4)	C122	C121	C12	122.6(4)
C6	C7	C8	119.1(4)	C123	C122	F122	116.0(4)
C6	C7	H7	120.40	C123	C122	C121	124.8(4)
C8	C7	H7	120.40	F122	C122	C121	119.2(4)
N9	C8	C7	118.6(4)	C122	C123	C124	116.6(4)
N9	C8	C3	122.1(4)	C122	C123	H123	121.70

C7	C8	C3	119.3(4)	C124	C123	H123	121.70
N9	C10	N1	127.1(4)	F124	C124	C123	118.3(4)
N9	C10	H10	116.40	F124	C124	C125	119.3(4)
N1	C10	H10	116.40	C123	C124	C125	122.4(4)
N1	C11	C111	109.0(3)	C126	C125	C124	117.8(4)
N1	C11	C12	114.4(3)	C126	C125	H125	121.10
C111	C11	C12	112.8(3)	C124	C125	H125	121.10
N1	C11	H11	106.70	C121	C126	C125	122.9(4)
C111	C11	H11	106.70	C121	C126	H126	118.50
C12	C11	H11	106.70	C125	C126	H126	118.50
O121	C12	C121	110.5(3)				

括弧內的數字係最小位數的估計標準偏差值。

附表 24 結構 VI 的扭轉角度（度）

原子1	原子2	原子3	原子4	角度
C(10)	N(1)	C(2)	O(2)	-174.81 (0.39)
C(10)	N(1)	C(2)	C(3)	2.77 (0.57)
C(11)	N(1)	C(2)	O(2)	-2.80 (0.60)
C(11)	N(1)	C(2)	C(3)	174.78 (0.35)
C(2)	N(1)	C(10)	N(9)	-1.77 (0.69)
C(11)	N(1)	C(10)	N(9)	-173.69 (0.42)
C(2)	N(1)	C(11)	C(12)	121.76 (0.42)
C(2)	N(1)	C(11)	C(111)	-110.99 (0.43)
C(10)	N(1)	C(11)	C(12)	-66.15 (0.51)
C(10)	N(1)	C(11)	C(111)	61.10 (0.50)
C(10)	N(9)	C(8)	C(3)	-0.18 (0.61)
C(10)	N(9)	C(8)	C(7)	177.40 (0.39)
C(8)	N(9)	C(10)	N(1)	0.30 (0.66)
C(13)	N(14)	N(15)	C(16)	-179.88 (0.34)
C(18)	N(14)	N(15)	C(16)	0.23 (0.44)
N(15)	N(14)	C(13)	C(12)	-106.76 (0.39)
C(18)	N(14)	C(13)	C(12)	73.10 (0.49)
N(15)	N(14)	C(18)	N(17)	0.70 (0.46)
C(13)	N(14)	C(18)	N(17)	-179.17 (0.36)
N(14)	N(15)	C(16)	N(17)	-1.11 (0.49)
C(18)	N(17)	C(16)	N(15)	1.51 (0.51)
C(16)	N(17)	C(18)	N(14)	-1.27 (0.46)

O(2)	C(2)	C(3)	C(4)	-2.88 (0.65)
O(2)	C(2)	C(3)	C(8)	174.82 (0.39)
N(1)	C(2)	C(3)	C(4)	179.65 (0.38)
N(1)	C(2)	C(3)	C(8)	-2.64 (0.56)
C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	176.35 (0.39)
C(8)	C(3)	C(4)	C(5)	-1.36 (0.61)
C(2)	C(3)	C(8)	N(9)	1.44 (0.61)
C(2)	C(3)	C(8)	C(7)	-176.12 (0.38)
C(4)	C(3)	C(8)	N(9)	179.18 (0.39)
C(4)	C(3)	C(8)	C(7)	1.62 (0.59)
C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	0.13 (0.63)
C(4)	C(5)	C(6)	C(6)	-177.11 (0.32)
C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	0.87 (0.64)
C(6)	C(6)	C(7)	C(8)	177.41 (0.32)
C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	-0.59 (0.64)
C(6)	C(7)	C(8)	N(9)	-178.31 (0.38)
C(6)	C(7)	C(8)	C(3)	-0.67 (0.60)
N(1)	C(11)	C(12)	O(121)	60.12 (0.44)
N(1)	C(11)	C(12)	C(13)	-61.82 (0.47)
N(1)	C(11)	C(12)	C(121)	-179.83 (0.35)
C(111)	C(11)	C(12)	O(121)	-65.16 (0.42)
C(111)	C(11)	C(12)	C(13)	172.90 (0.34)
C(111)	C(11)	C(12)	C(121)	54.88 (0.44)
O(121)	C(12)	C(13)	N(14)	-56.58 (0.41)
C(11)	C(12)	C(13)	N(14)	64.51 (0.43)
C(121)	C(12)	C(13)	N(14)	-175.33 (0.31)
O(121)	C(12)	C(121)	C(122)	178.91 (0.39)
O(121)	C(12)	C(121)	C(126)	-0.02 (0.76)
C(11)	C(12)	C(121)	C(122)	60.61 (0.52)
C(11)	C(12)	C(121)	C(126)	-118.32 (0.42)
C(13)	C(12)	C(121)	C(122)	-63.16 (0.50)
C(13)	C(12)	C(121)	C(126)	117.91 (0.40)
C(12)	C(121)	C(122)	F(122)	0.62 (0.68)
C(12)	C(121)	C(122)	C(123)	-178.33 (0.43)
C(126)	C(121)	C(122)	F(122)	179.61 (0.39)
C(126)	C(121)	C(122)	C(123)	0.66 (0.71)
C(12)	C(121)	C(126)	C(125)	178.31 (0.38)
C(122)	C(121)	C(126)	C(125)	-0.69 (0.63)
F(122)	C(122)	C(123)	C(124)	-179.60 (0.38)
C(121)	C(122)	C(123)	C(124)	-0.62 (0.72)

C(122)	C(123)	C(124)	F(124)	-178.55 (0.39)
C(122)	C(123)	C(124)	C(125)	0.59 (0.63)
F(124)	C(124)	C(125)	C(126)	178.50 (0.36)
C(123)	C(124)	C(125)	C(126)	-0.64 (0.61)
C(124)	C(125)	C(126)	C(121)	0.70 (0.62)

附表25 結構VI的氫鍵距離和角度

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

藥劑組成物

[160]

於另一個理想具體模式例中，本發明係有關於藥劑組成物，包含一個抗微生物或抗黴菌的有效數量的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮之任何純淨結晶多型物 (crystalline polymorphs) I、II、III、IV、V、或VI，或一個藥劑上可接受的鹽類或其衍生物；以及一個藥劑上的載體。結晶體結構III、結構IV、或結構VI在這方面是特別合於理想，而結構VI是最合於理想的。本發明也專注於包含此處所稱的一或更多的結晶型式的組成物。在一個特別理想的具體模式例中，這些藥劑組成物包含任何一個純淨結晶結構I、II、III、IV、V、或VI，有至少85%重量比的純度、或是不超過15%重量比的化合物其他型式和任何殘留溶劑。在一個較理想的具體模式例中，這些藥劑組成物包含任何一個純淨結晶結構I、II、III、IV、V、或VI，有至少90%重量比的

純度；有至少95%重量比的純度，是最理想的。在另一個較理想的具體模式例中，這些藥劑組成物包含任何一個純淨結晶結構I、II、III、IV、V、或VI，其純度範圍以一個%重量比為基準，約有85%至99.99%重量比。更理想的是，組成物包含結晶型式所具有的純度範圍以一個%重量比為基準，約有93%至99.99%重量比。還有更理想的，組成物包含結晶型式所具有的純度範圍以一個%重量比為基準，約有95%至99.99%重量比。甚至更理想的，組成物包含結晶型式所具有的純度範圍以一個%重量比為基準，約有97%至99.99%重量比。在這些具體模式例中，結構VI所構成的組成物是特別合於理想的。

[161]

用於此處的片語『藥劑學上可接受的載體』

("pharmaceutically acceptable carrier") 係指任何出現在此處描述的組成物之內的情性成分，其數量有效於加強所稱組成物的安定性、有效性、或其他。未侷限範圍的此類藥劑學上可接受的載體之實例包括稀釋劑、賦形劑 (excipients)、懸浮劑、潤滑劑、輔助劑 (adjuvants)、賦形藥 (vehicles)、遞送系統 (delivery systems)、乳化劑、分解劑 (disintegrants)、吸收劑 (absorbants)、吸附劑 (adsorbents)、防腐劑 (preservatives)、表面活性劑、著色劑 (colorants)、矯味劑 (flavorants)、軟化劑 (emollients)、緩衝劑、酸鹼值調

節劑 (pH modifiers)、濃化劑 (thickeners)、軟水劑 (water softening agents)、濕潤劑 (humectants)、香料 (fragrances)、安定劑 (stabilizers)、調整劑 (conditioning agents)、螯合劑 (chelating agents)、甘味劑 (sweeteners)、推進劑 (propellants)、抗結塊劑 (anticaking agents)、增稠劑 (viscosity increasing agents)、增溶劑 (solubilizers)、可塑性加強劑 (plasticizers)、滲透加強劑 (penetration enhancing agents)、助流劑 (glidants)、膜形成劑 (film forming agents)、充填劑 (fillers)、包覆劑 (coating agents)、黏合劑 (binders)、抗氧化劑 (antioxidants)、硬化劑 (stiffening agents)、潤濕劑 (wetting agents) 或這些組成份的任何混合。

[162]

此處有用的載體可以更進一步包括一個或更多的相容的固體或液體充填劑 (filler)、稀釋劑、或適合人類或動物投與的膠囊材料。

[163]

此處所用的生體可相容性載體 (Biocompatible carriers)，係在一般使用者環境下，不會引起任何會實質降低藥劑組成物效用的交互作用的組成份。可能的藥劑上載體必須有充分的低毒性，使它們適合給予治療對象。

[164]

一些能在此處做為載體的物質，其未局限之實例包括糖 (sugar)、澱粉、纖維素及其衍生物、磨粉的紫雲英樹膠 (powered tragacanth)、麥芽 (malt)、動物膠 (gelatin)、滑石粉 (talc)、硬脂酸 (stearic acid)、硬脂酸鎂 (magnesium stearate)、硫酸鈣 (calcium sulfate)、植物油 (vegetable oils)、多元醇 (polyols)、藻朊酸 (alginic acid)、無熱精水 (pyrogen-free water)、等滲透壓食鹽水 (isotonic saline)、磷酸鹽緩衝溶液 (phosphate buffer solutions)、椰子油 (栓劑基劑) (cocoa butter (suppository base))、乳化劑和其他用在藥劑配方的無毒性藥劑相容性物質。濕潤劑和潤滑劑諸如十二烷基硫酸鈉 (sodium lauryl sulfate)，及著色劑、矯味劑、賦形劑、和防腐劑也都可能出現。

[165]

任何無毒性、惰性、且有效的載體都可以用來配方此處所致力的組成物，此方面之適當的藥劑學上可接受的載體、賦形劑、和稀釋劑係業界所熟知者，諸如記載於『默克指引』【The Merck Index】、第13版 (Budavari 等人, Eds., Merck & Co., Inc., Rahway, N. J. (2001))；CTFA (化妝品、衛生用品、及香水協會)【Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association】國際化妝用成分辭典及手冊【International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook】第10版(2004)；以及『不具活性成分

指引』【“Inactive Ingredient Guide”】，（美國藥物食品檢驗局（U.S. Food and Drug Administration (FDA)）藥物評估及研究中心管理辦公室，網址

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>

，其全部內容於此處併入作為參考）。對於本組成物有用的理想藥劑學上可接受的賦形劑、載體、和稀釋劑包括：蒸餾水、生理食鹽水、林格氏液（Ringer's solution）、六碳醣溶液、漢克溶液（Hank's solution）、及二甲基亞砷（DMSO (Dimethyl Sulfoxide)）。

[166]

這些添加的不具活性成分，如同有效配方和給藥步驟一樣，係為一般業界熟知，並且描述於標準教科書中，諸如『治療學的藥理基礎』第8版【Goodman and Gillman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics, 8th Ed., Gilman 等人 Eds. Pergamon Press (1990)】、和『雷明頓藥劑科學』第18版【Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1990)】二者皆於此處併入作為參考。

[167]

載體可以包含，總共，約從0.1%至99.99999%重量比的出現於此之藥劑組成物。

[168]

這裡所謂理想的組成物可以是口服或局部用組成物，此處所指的口服組成物可能採以下型式，錠劑、膠囊劑、軟凝膠、硬凝膠、溶液、懸浮液、粉末、分散小顆粒、藥包 (cachets)、其組合型式、或任何其他一般業界所知的口服藥劑劑型。

[169]

一個固體載體可以是一種或更多的物質，可以當作稀釋劑、矯味劑、助溶劑、潤滑劑 (lubricants)、懸浮劑、黏合劑、或錠劑崩散劑 (tablet disintegration agents)；它也可以是一種作成膠囊的原料。粉末狀態時，載體可以是一種細小地分離固體，與活性化合物混合一起。在錠劑中，活性化合物可以和於適當比例時具有必需的黏合性質之載體混合，並緊壓成所希望的大小和形狀。適當的固體載體的未局限實例包括：碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠 (pectin)、糊精 (dextrin)、澱粉、動物膠 (gelatin)、紫雲英樹膠、甲基纖維素 (methyl cellulose)、羧甲基纖維素鈉 (sodium carboxymethylcellulose)、羥基丙基甲基纖維素 (hydroxypropyl methylcellulose)、羥基乙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、其他纖維素衍生物、一個低熔點臘、椰子油、及其類似物。

[170]

同樣地，此處所謂局部用組成物可以是凝膠、霜劑 (cream)、洗劑 (lotion)、懸浮劑、乳劑 (emulsion)、噴霧劑 (aerosol)、

軟膏劑 (ointment)、泡沫劑 (foam)、慕斯 (mousse)、洗髮精 (shampoo)、指甲油 (nail lacquer)、指甲用產品 (nail product)、陰道用產品 (vaginal product)、其組合物、或業界所知的任何其他局部用藥劑劑型。業界所知的其它藥劑的和化妝的治療組成物，包括液體和香脂 (balms)，也額外地包含在本發明之範圍內。更進一步，本發明亦提供用一個供藥器來使用這些組成物之任一個，在這方面，有用的供藥器之未侷限實例包括一個小拭子 (pledget)、一個墊子 (pad)、和其組合。此外，本發明更進一步致力於這些局部用組成物之任何一個可以做成一個低於5公克的包裝，作為局部用組成物之單一劑量使用。

[171]

用於局部用配方中，可以選用乳劑 (Emulsions) — 例如水包油 (oil-in-water) 或油包水 (water-in-oil) 系統，和一個基劑 (賦形藥或載體)，來提供活性成分的效用、和/或避免因基劑成份或活性成分所引起的過敏及刺激反應 (亦即，接觸性皮膚炎)。

[172]

在嚴重的病例中，此處封閉性治療 (occlusive therapy) 可能有效，用一個無孔封閉藥布覆蓋治療區域可以增加此處描述的化合物和組成物的吸收和效果。通常，應用一個聚乙烯薄膜 (塑膠的家用包巾) 蓋住霜劑或軟膏劑整夜，因為霜劑或軟膏在封閉性治療時，和洗劑相比，通常刺激性較低。塑膠繃帶可以浸滿藥

物，特別方便用來治療須分離或難治的損傷；兒童和（通常較少的）成人可能在長時間封閉性治療一個大區域後受到甲狀腺和腎上腺抑制結果。

[173]

可能對本發明組成物有用的適合做為凝膠的物質包括，但未侷限，水性凝膠物質，諸如中性、陰離子、及陽離子聚合物，和其混合物。可能有用於目前組成物的例示聚合物包括羧基乙烯基聚合物（carboxy vinyl polymers），如羧基聚甲烯

（carboxypolymethylene）。一個理想的凝膠物質是Carbopol[®]商品名之聚合物（Noveon Inc., Cleveland, OH公司製造），Carbopol[®]聚合物是高分子量、交聯的丙烯酸（acrylic acid）為基礎的聚合物，Carbopol[®]均勻聚合物（Carbopol[®] homopolymers）是丙烯酸與烯丙基蔗糖（allyl sucrose）或烯丙基季戊四醇

（allylpentaerythritol）相互交聯（crosslinked）而成。

Carbopol[®]共聚合物（Carbopol[®] copolymers）是丙烯酸的聚合物，經長鏈（C₁₀-C₃₀）烯丙基丙烯酸鹽修改，並與烯丙基季戊四醇交聯。

[174]

其他合適的凝膠物質包括纖維素製成的聚合物，如阿拉伯樹膠（gum arabic）、紫雲英樹膠（gum tragacanth）、刺槐豆膠（locust bean gum）、瓜耳豆膠（guar gum）、黃原膠（xanthan gum）、纖維素膠（cellulose gum）、甲基纖維素、羥基乙基纖

維素、羥基丙基纖維素、和羥基丙基甲基纖維素。

治療方法

[175]

在其他理想具體模式例中，本發明係有關於在一個哺乳類的一個治療和/或預防微生物或黴菌感染或疾病的方法，包含投與給一個哺乳類所需要有效數量之任何一個結晶型式I、II、III、IV、V、或VI的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮、或一個藥劑上可接受的鹽類或其衍生物。在一個特別理想具體模式例中，這些方法包含使用任何一個純淨結晶結構I、II、III、IV、V、或VI，具有至少85%重量比的純度、或不超過15%重量比的化合物其他型式及任何殘留溶劑；若至少90%重量比的純度則更理想。在一個特殊理想具體模式例中，本結晶結構I、II、III、IV、V、或VI可以應用在一個治療和/或預防哺乳類的查加斯氏病（Chagas Disease）方法，包含投與哺乳類所需的一個有效數量之大致純淨結晶形式的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮或其鹽類或其衍生物。在這方面，結晶結構III、結構IV、或結構VI應用於這些方法中之任一者都是特別合於理想的，而結構VI是最合於理想的。本發明也可以應用一個或更多個結晶形式之合併適用作為此處描述之治療方法。]

[176]

在另一個具體模式例中，本發明之治療方法可以產生病人病情改善、症狀緩解、病人外表改善、或多項結果。另一個理想具體模式例，本治療方法包括使用(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶型式I、II、III、IV、V、或VI的任一個、或一個藥劑上可接受的鹽類或衍生物，作為治療和/或預防微生物或黴菌感染或疾病的藥劑製備，或者作為必要時治療和/或預防哺乳類的查加斯氏病。

[177]

在理想具體模式例中，投與本發明組成物可以降低微生物的數目，特別是存在於所投與哺乳類身上的致病性微生物。本發明組成物所能作用的微生物係選自包含黴菌、絲狀菌 (molds)、和混合型的群類，本發明組成物更進一步能夠治療寄生蟲克氏錐蟲 (*Trypanosoma cruzi*) 的感染。

[178]

此類黴菌中較常見、但非侷限於這些的實例，係選自以下群類，包括：卵形癰 (*P. ovale*)、*P. oviculare*、馬拉塞氏斑點糠疹菌 (*M. furfur*)、新形隱球菌 (*C. neoformans*)、足放線病菌屬 (*S. prolificans*)、申克氏孢子絲狀菌 (*S. schenkii*)，絮狀表皮黴菌 (*Epidermophyton floccosum*)、犬小芽胞菌

(*Microsporum canis*)、念珠菌屬 (*Candida* sp.)、髮癬菌屬 (*Trichophyton* sp.) 和它們混合類型。

[179]

念珠菌屬中較常見、但非侷限於這些的實例，係選自以下群類，包括：念珠菌屬 (*Candida* sp.) 各種菌株，如白色念珠菌 (*C. albicans*)、*C. krusei*、*C. glabrata*、*C. guilliermondii*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*，和它們的混合型態。

[180]

髮癬菌屬中較常見、但非侷限於這些的實例，係選自以下群類，包括：髮癬菌屬各種菌株，如紅色髮癬菌 (*T. rubrum*)、髮瘡髮癬菌 (*T. mentagrophytes*)、白癬菌 (*T. tonsurans*)、堇色髮癬菌 (*T. violaceum*)，和它們的混合型態。

[181]

絲狀菌中較常見、但非侷限於這些的實例，係麴菌屬 (*Aspergillus* sp.)。

[182]

麴菌屬中較常見、但非侷限於這些的實例，係選自以下群類，包括：黃麴菌 (*A. flavus*)、煙麴菌 (*A. fumigatus*)、黑麴菌 (*A. niger*)，和它們的混合型態。

[183]

依據本發明之方法，也可以治療數種特殊的皮膚疾病，這些

皮膚疾病中的舉例有：脂漏性皮膚炎 (seborrheic dermatitis)、瓶形酵母菌 (*Pityrosporum*) 感染、花斑癬 (tinea versicolor)、足癬 (tinea pedis)、股圓癬股癬 (tinea cruris)、錢癬 (tinea corporis)、皮下念珠菌病 (cutaneous candidiasis)、甲黴菌病 (onychomycosis)、和這些的混合疾病。其它業界所知的皮膚病，其藉由一種抗微生物或抗黴菌組成物而有效的治療則更進一步包括在本發明的範圍內。

[184]

再者，本發明之方法提供抗黴菌生長的活性，對抗瓶形酵母菌株，如環狀皮膚芽胞菌 (*Pityrosporum ovale*) 和變色糠疹 (*Pityriasis versicolor*)。

[185]

在這方面，本組成物對於治療特定皮膚菌 (dermatophytes) 的癬和/或念珠菌屬黴菌係特別有效。

併用治療

[186]

在另一個理想具體模式例中，本發明理想組成物可以和額外的藥物劑型合併使用，以加強其治療微生物或黴菌感染或疾病的效果。在這一方面，本發明理想組成物可以作為一個另外包括任何其他一般業界所知的藥劑或藥劑劑型的治療的一部分，一樣有效於治療微生物和/或黴菌感染。同樣地，此處特定以外的一個藥

劑上活性成分可以加入本發明理想組成物中，以加強它們在治療微生物和/或黴菌感染或疾病的效果。因此，這個另外增加的藥劑上活性成分或增加的藥劑劑型可以和此處所描述之理想組成物一起，直接或間接投與給一個病人，並且同時或連續地投與。

[187]

在這一方面，前面所討論的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮以外的抗微生物藥劑，將另外致力使其能應用在此處討論的合併治療。包括這些其他的抗微生物藥劑，係選自以下群類：咪唑(imidazoles)、烯丙胺(allylamines)、三唑(triazoles)、葡聚糖合成酶抑制劑(glucan synthase inhibitors)、殼質(chitin)合成酶抑制劑、多烯羥(polyenes)、灰黃黴素(griseofulvin)、嗎啉衍生物(morpholine derivatives)、三嗪(triazines)、嘧啶(pyrimidines)、任何其他抗微生物唑(azole)、它們的藥劑上可接受的鹽類或衍生物，以及其混合物。其它投與病人有效的一般業界所知的抗微生物藥劑，更進一步在本發明中呈現有效。

[188]

在一個理想具體模式例中，這些其他的抗微生物藥劑係選自以下群類：阿莫羅芬(amorolfine)、脂黴素(amphotericin B)、崔西桿菌素(bacitracin)、氯化苯二甲烴銨(benzalkonium

chloride)、氯化苯銨松寧 (benzethonium chloride)、百弗那挫
 (bifonazole)、百停那芬 (butenafine)、浦康納唑
 (butoconazole)、氯喔星 (chloroxine)、西洛芬淨
 (cilofungin)、氯單通 (chlordantoin)、氯四環素
 (chlortetracycline)、西克羅皮洛 (ciclopirox)、克林達黴素
 (clindamycin)、克歐奎 (clioquinol)、氯三瑪唑
 (clotrimazole)、易康納唑 (econazole)、易露比 (elubiol)、
 法瑞芬淨 (faeriefungin)、費拉剔 (fezatione)、氟康納唑
 (fluconazole)、氟胞嘧啶 (flucytosine)、抗真菌黴素
 (fungimycin)、健達黴素 (gentamicin)、灰黃黴素
 (griseofulvin)、鹵丙炔氧苯 (haloprogin)、己基雷瑣辛
 (hexylresorcinol)、逸瑤康納唑 (itraconazole)、克托康納唑
 (ketoconazole)、甲基氯化苯銨松寧 (methylbenzethonium
 chloride)、密康納唑 (miconazole)、睦披羅新 (mupirocin)、
 那伏惕分 (naftifine)、尼可黴素 (nikkomycin Z)、尼斯達汀
 (nystatin)、1-氧氟沙星 (1-ofloxacin)、氧康納唑
 (oxiconazole)、氧基四環素 (oxytetracycline)、酚 (phenol)、
 多粘菌素 B (polymyxin B)、吡啶並[3,4-e]-1,2,4-三嗪
 (pyrido[3,4-e]-1,2,4-triazine)、吡咯尼群 (pyrrolnitrin)、
 四級銨化合物 (quaternary ammonium compounds)、水楊酸
 (salicylic acid)、沙康唑 (saperconazole)、蘇康唑

(sulconazole)、茶樹油 (tea tree oil)、特賓納分 (terbinafine)、特康唑 (terconazole)、四環素 (tetracyclines)、噻本唑 (thiabendazole)、替克拉酮 (ticlatone)、替康唑 (tioconazole)、妥那特 (tolnaftate)、三醋精 (triacetin)、三氯化苯氨酯 (triclocarbon)、三氯沙 (triclosan)、十一碳烯酸 (undecylenic acid)、伏立康唑 (voriconazole)、焦磷酸鋅和鈉 (zinc and sodium pyrithione)、其藥劑上可接受的鹽類或衍生物，及它們的混合物。前述抗微生物藥劑或它們藥劑上可接受的鹽類或衍生物的任何一個的合併使用此處也包括進來。

[189]

在這方面的一個具體模式例中，本發明理想的組成物和其他藥劑劑型可以同時投與給一個病人。在另一個具體模式例中，一個本發明理想的組成物和其他藥劑劑型可以一者在早上投與而另一者在晚上投與。

[190]

在另一個理想具體模式例中，目前描述的組成物能夠用多次藥劑劑型投與給一個有需要的病人。這種合併治療可以使本組成物在治療微生物或黴菌感染或疾病方面達到最大效益。在這方面的一個理想具體模式例中，一個口服和一個局部用組成物，二者的每一個都包含(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-

甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結構 VI，能夠同時或分開先後地投與給一個有微生物和/或黴菌感染或疾病的病人；另外一種方式，口服和局部用組成物，能夠包含不同的無晶形和/或結晶型式的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的化合物。

製造的方法

[191]

(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的每一種結晶體結構 I、II、III、IV、V、和 VI 可以用一個個自的過程來製造，以達到個自的結晶體型式。

[192]

舉例來說，本發明係有關於製備一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 I 或 II 的程序，包含：

從無晶形型式的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮，運用超臨界二氧化碳結晶條件，形成一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 I 或 II 的結晶體。

[193]

同樣地，本發明係有關於製備一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 III 的程序，包含：

從(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮在一個有機溶劑中的溶液或懸浮液，將(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮再結晶出來，特別是該有機溶劑係選自以下群類：乙醇、醋酸乙酯、二氯甲烷、及乙醇與醋酸乙酯的合併液。在大多數的理想具體模式例中，有機溶劑是乙醇。在一個更理想的具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮係在有機溶劑中形成溶液。

[194]

再者，溶液或懸浮液最好是在溫度至少 40°C 時形成，然後這個容易或懸浮液可以選擇性地降溫至約 10°C 至約 20°C，因此，本發明係有關於一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶型式，包含(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的反應產物

和一個有機溶劑，特別是一個有機溶劑選自以下群類：乙醇、醋酸乙酯、二氯甲烷、及乙醇與醋酸乙酯的合併液；而乙醇是最合於理想的。任何一個本技術領域的專業人士都可以了解，二個或以上個的有機溶劑合併使用，無論需水或無需水，都可能在製造一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶型式的目的上有所幫助。在一個理想的具體模式例中，合併使用二個或以上個的有機溶劑，無需水，在製造一個(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶型式的目的上是有幫助的。

[195]

在這方面一個更理想的具體模式例中，本發明係有關於一個製備(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構III 的程序，包含：

將 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮加入一個溶劑中，該溶劑選自以下群類：乙醇、醋酸乙酯、二氯甲烷、及合併的乙醇與醋酸乙酯，形成溶液或懸浮液；以及

從所稱之溶液或懸浮液，結晶出(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑

啉-4(3H)-酮的結晶體結構 III。

[196]

在這方面一個特別理想的具體模式例中，加入溶劑中的
(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹啉-4(3H)-酮是無晶形的
(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹啉-4(3H)-酮。在另一個更
特別理想的具體模式例中，溶劑是乙醇且用來形成一個
(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹啉-4(3H)-酮的溶液。

[197]

還有另一個理想的具體模式例中，本發明係有關於一個製備
(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹啉-4(3H)-酮的結晶體結構
III 的程序，包含：

將 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹啉-4(3H)-酮溶解於一個溶
劑中，該溶劑選自以下群類：乙醇、醋酸乙酯、二氯甲烷、及合
併的乙醇與醋酸乙酯，形成一個溶液；

結晶出(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹啉-4(3H)-酮的結晶體結構

III；以及

將所稱之(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 III 加以乾燥。

[198]

在一個理想具體模式例中，加入溶劑中的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮是無晶形的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮。在這方面更進一步，在溶劑中的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮最好先過濾並且隨後在真空下加熱至約 65°C 至約 75°C 以減少溶劑的含量。在一個理想的具體模式例中，在溶劑中的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮加熱至約 70°C，並且這方面仍然以乙醇為最理想的溶劑。

[199]

在另一個具體模式例中，本程序更進一步包含在析出結構 III 之前將溶液回流的步驟。另外一個具體模式例中，本程序更包含額外的一在溶液回流後加以過濾的步驟。

[200]

在一個更理想的具體模式例中，本發明係有關於一個製備
(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構
III 的程序，包含：

將 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮加入一個乙醇
溶劑中，形成溶液或懸浮液；

結晶出(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構
III；以及

將所稱之(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲
基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結
構 III 加以乾燥。

[201]

此外，本發明也係有關於一個製備(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-
二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑
啉-4(3H)-酮的結晶體結構 IV 的程序，包含：

在溫度約40°C及溼度約75%的條件下，儲存無晶形的
(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮3個月；

在儲存時，一些所稱之無晶形的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-

二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮轉變為結晶體結構IV的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮；以及

得到所稱之結晶體結構IV的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮。

[202]

在這方面，本程序產生一個有無晶形和結構IV的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的混合物。

[203]

在另一個理想的具體模式例中，本發明係有關於另外一個製備(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構IV的程序，包含：

將(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮溶解於乙醇中，形成溶液；

將該溶液加入水中，形成懸浮液；

將懸浮液攪拌超過30分鐘；

得到(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 IV；以及

將所稱之(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 IV 加以分離。

[204]

在一個此方面特別理想的具體模式例中，溶解於溶劑中的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮是無晶形型式的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮。但是，任何型式的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮都適合用在此目的上。

[205]

關於此方面，無晶形型式的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮是最適合溶解於熱乙醇—亦即乙醇溫度至少有 40°C，然後該溶液可以合於理想地加入到溫度約 5°C 至 10°C 的水中。在另外的一個具體模式例中，該溶液可以加入到溫度為室溫的水中，

進而將懸浮液攪拌至少 6 小時。此方面的一個理想具體模式例中，該懸浮液攪拌至少 18 小時。此方面的另外一個理想具體模式例中，該懸浮液在約 28°C 的室溫攪拌約 4-5 小時。

[206]

在另一個理想的具體模式例中，本發明係有關於一個製備 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 V 的程序，包含：

將 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮溶解於醋酸乙酯中，形成溶液；

將己烷 (hexane) 加入該溶液中；

選擇性地將二乙基醚 (diethyl ether) 加入溶液中；

將懸浮液攪拌超過 30 分鐘；

析出 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 V；以及

將所稱之 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 V 加以分離。

[207]

在一個此方面特別理想的具體模式例中，溶解於溶劑中的
(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮是無晶形型式
的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮。但是，任何
型式的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮都適合用在此
目的上。

[208]

關於此方面，無晶形型式的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯
基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉
-4(3H)-酮是最適合溶解於熱醋酸乙酯—亦即醋酸乙酯溫度至少
有 40°C，然後該溶液可以合於理想地藉由加入己烷而冷卻。

[209]

本發明也係有關於一個製備(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟
苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉
-4(3H)-酮的結晶體結構 VI 的程序，包含：從一個在有機溶劑和
水中的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-
(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的溶液或懸浮液
中，再結晶析出(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-
甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮。一個具

體模式例中，有機溶劑是一種極性溶劑 (polar solvent)。在更理想具體模式例中，有機溶劑是一種醇類。在一個特別的具體模式例中，有機溶劑係選自以下群類：乙醇、甲醇、異丙醇、正丙醇、和丙酮。在一個最合於理想的具體模式例中，有機溶劑是乙醇。任何一個此技術領域的專業人士都會了解二種或更多的有機溶劑與水的併用，對於製造(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI 之目的上，也是有用的。在其他的具體模式例中，乙醇和水一起存在，乙醇：水的比例範圍從 1：1 至 1：20 體積比。在一個更理想具體模式例中，乙醇和水一起存在，乙醇：水的比例範圍從 1：4 至 1：10 體積比。關於此方面，在製造結構 VI 的本程序中，乙醇的使用可以選擇性地用任何特定有機溶劑來替代。在一個更理想具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮係在有機溶劑中形成一個溶液。

[210]

在其他理想的具體模式例中，本發明係有關於一個製備(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI 的程序，包含：

在一個水性溶劑和一個有機溶劑中，使(1R, 2R)-7-氯

-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮形成溶液或懸浮液，有機溶劑係選自乙醇、甲醇、異丙醇、正丙醇、和丙酮；

從所稱之溶液或懸浮液，結晶析出(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI；以及

將所稱之(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI 加以分離。在一個理想的具體模式例中，有機溶劑係乙醇。
[211]

乙醇：水的比例有相當廣的範圍，都可能有用於製備結構 VI，包括，例如 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11、1:12、1:13、1:14、1:15、1:16、1:17、1:18、1:19 及 1:20 體積比。在其他理想具體模式例中，乙醇對水的比例範圍從 1:4 至 1:10 體積比。在更多的具體模式例中，乙醇：水的比例也可以應用此處討論過的其他有機溶劑。

[212]

在另一個理想的具體模式例中，本發明係有關於一個製備(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI 的程序，包含：

將 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮加入到水性乙醇中，形成溶液或懸浮液；

從所稱之溶液或懸浮液，結晶析出(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI；以及

將所稱之(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI 加以分離。

在一個上述方法的理想具體模式例中，溶液或懸浮液係在溫度約 25°C 至 65°C 形成。在一個特別理想的具體模式例中，溶液或懸浮液係在溫度約 45°C 形成。在一個上述方法的理想具體模式例中，乙醇對水的比例範圍係從 1:1 至 1:20 體積比。在其他的理想具體模式例中，乙醇對水的比例範圍係從 1:4 至 1:8 體積比。

[213]

在另一個理想具體模式例中，本發明係有關於一個製備 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI 的程序，包含：

將 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮加入到乙醇

中，形成一個混合物；

將所稱之混合物加入到水中，形成一個溶液或懸浮液；

從所稱之溶液或懸浮液，結晶析出(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氯苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI；以及

將所稱之(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氯苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI 加以分離。

在一個特別理想的具體模式例中，阿巴康納唑和乙醇的混合物是一個阿巴康納唑在乙醇中的溶液。在一個上述方法的理想具體模式例中，乙醇對水的比例範圍係從 1:1 至 1:20 體積比。在其他的理想具體模式例中，乙醇對水的比例範圍係從 1:4 至 1:8 體積比。

[214]

在一個上述方法的理想具體模式例中，經由該程序，首先將阿巴康納唑加到乙醇中，作成一個混合物，隨後將該混合物加入到水中，這個程序更加上額外的步驟：在將混合物加入到水之前，先回流該阿巴康納唑的乙醇溶液或懸浮液。於另外一個理想具體模式例中，此程序更加上額外的步驟：在將混合物加入到水之前，先過濾該阿巴康納唑的乙醇溶液。

[215]

關於此方面的另一個理想具體模式例中，(1R, 2R)-7-氯

-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的懸濁漿狀物可能是結構 III、結構 IV、或結構 V、無晶形型式、或者其混合型式存在魚水性乙醇中。無論如何，任何形式的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮都可以適用於此目的。

[216]

在另一個理想具體模式例中，本發明係有關於一個製備(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI 的程序，包含從一個(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮之乙醇和水的溶液或懸浮液中，將(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮再結晶析出。於一個理想具體模式例中，乙醇混合物是一個溶液。更進一步的具體模式例中，其程序更進一步包含：在將混合物加入到水中以前，回流(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮之溶液或懸浮液和乙醇。於另一個更理想具體模式例中，其程序還進一步包含：在將混合物加入到水中以前，過濾(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基

-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮之溶液或懸浮液和乙醇。

[217]

經由將阿巴康納唑在水性乙醇中做成懸濁漿狀物、或經由慢慢冷卻一個已種下晶種的飽和水性乙醇溶液，可以製備結構 VI。為了預測轉換比率，一個結構 III 的懸濁漿狀物實驗於 45°C 建立在乙醇：水（1：9）中，以結構 VI 為晶種並定期以整除數方式移除。從第一個 3 小時後之整除數方式移除的固體，用 X-射線粉末繞射分析，只有結構 VI 的組成。另外慢慢冷卻的方法係藉由冷卻一個種有晶種的飽和阿巴康納唑的水性乙醇溶液，也可以達到目的。結構 VI 固體經分離後，其產率約 41%。

[218]

進一步觀察，可以發現製造結構 VI 的程序與製造結構 IV 的程序相同，二者程序的具體模式例可以使用相同或相似比例的乙醇：水，並且有相似的混合與攪拌方法，因此，此處特別強調，於一個製造結構 VI 的程序中，當使用相同的水性溶劑—
(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮之混合物開始時，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基
-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮在持續變成結構 VI 之前，起先經過結構 IV 再繼續前行。於一個具體模式例中，

結構 IV 是製造結構 VI 的中間產物，而其轉化速率 (rate of the transformation) 是一個溶劑比例、溫度、攪拌、和時間的函數，一般來說，較短的攪拌時間及較低的溫度對結構 IV 的形成有利，但是，較長的攪拌時間及較高的溫度則對結構 VI 的形成有利，舉例來說，在 22°C 經過約 6 小時的攪拌、或在 28°C 經過約 5 小時的攪拌，從水性乙醇可以得到結構 VI；或者也可以將程序進行的更長，例如 18-24 小時，仍然得到結構 VI。溶劑的選擇也會影響從結構 IV 轉化為結構 VI 的時間，舉例來說，在某些具體模式例中，水性乙醇或水性丙酮中形成結構 VI 可能 3-7 小時；而水性甲醇或水性異丙醇或水性正丙醇中形成結構 VI 卻要 7-18 小時以後。在一個理想具體模式例中，製備結構 VI 需要的最少攪拌時間為 5 小時。為了確定最佳的分離時間/狀況，結構 IV 或結構 VI 的存在可以藉由適當的技術加以檢測，諸如顯微鏡或 X-射線繞射。

[219]

無晶形材料的 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮可以藉由熔融淬火技術 (melt-quench technique) 而製造，且在 75°C 有玻璃化轉變 (glass transition)。懸浮漿狀物實驗中的無晶形式式的互換 (Interconversion) 顯示佔優勢的最終結晶體型式是結構 III、IV、V、及 VI。

劑型劑量

[220]

對於任何活性成分和/或其特定結晶型式的每一結晶體形式，其最適當的劑量範圍係一般技術水準的專業人士所熟知，並且選擇以達到最大化治療前述微生物和/或黴菌感染。劑量範圍從每公斤體重 0.001 毫克到 5000 毫克的活性原料成份，已知都可用於治療此處所強調的疾病、和情況。通常，此有效數量的活性藥劑一般是以每天每公斤體重 0.001 毫克至 100 毫克的範圍來組成，再者，應了解此劑量之成份可以用單一或多次單位劑量投與以提供所預期的效果。

[221]

如有需要，其他治療藥劑可以與前述組成物一起使用，將藥劑活性成分的數量與載體材料結合而製造為一個單一劑量型式，係隨著接受治療的病人、疾病的本質、障礙、或情況、及活性成分的本質而改變。

[222]

理想的藥劑組成物可能是每日投與單一或多次劑量，在一個理想具體模式例中，藥劑組成物係每日一次到每日三次來投與，以一個低劑量每日投與二次來開始，並且若有需要再慢慢增加至較高的劑量，是一種理想的策略，藥劑活性成分可以和載體材料結合以產生一個劑量型式，其數量會因為接受治療的病人、疾病的本質、障礙、或情況、及活性成分的本質而改變。

[223]

然而，吾人已知對任何一個特殊病人的特定劑量係隨著許多因素包括特定藥劑活性物質的作用性、年齡、體重、一般健康情形、病人的性別和飲食、給藥的時間；排泄速率；可能的藥物併用；待治療病情的嚴重度；及投與的型式等而改變。一個業界一般技術水準之人能正確判斷這類因素的變化並且能夠運用一般規則來建立特定的劑量水準。

[224]

一個業界專業人士依據各種考量如特殊藥劑活性物質併用和所欲劑量，可以決定適當的藥劑配方，舉例來說，參閱『雷明頓藥劑科學』第18版【Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1990, 默克出版公司、Easton, PA 18042)】1435頁—1712頁，其所揭露內容於此處一起併入作為參考。此類配方可能影響物理狀態、安定性、生體內(*in vivo*)釋出速率、及生體內主要脂肪的廓清(clearance)速率。

實施例

[225]

本處所例示化合物可以依據以下實施例、使用市面可以取得的原材料(starting materials)來製備，用於以下實施例中的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氯苯基)-2-羥基-1-甲基

-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮可以藉由任何目前為業界所知的可用的程序來得到，諸如描述於 Bartoli 等人，發表於 *J. Med. Chem.* 【Vol. 41, No. 11, 頁 1869-1882 (1998)】中的程序，其內容於此處一起併入作為參考。

[226]

在溶液中，沒有結晶形式存在，且因此物理化學容易特徵，亦即，(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的 ^1H 核磁共振光譜 (^1H NMR spectra)、紫外線光譜 (ultraviolet spectra)、及結晶體的特定旋光度 (rotations) 和無晶形型式是相同的。

實施例 1

[227]

製備(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 I。

[228]

將 1.5 公克的無晶形的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮分散置於一個充填有作為抗聚團劑 (disaggregating agent) 的玻璃珠的筒柱中，將筒柱插入到一個萃取器 (extractor) 中，並將助熔劑 (flux) 的超臨界二氧化碳 (supercritical CO_2)

(SCCO²) 通過【壓力=250 巴，溫度=45°C】，在萃取器出口裝設一個過濾器，用來收集被超臨界二氧化碳溶解的物質，只有 0.15 公克物質留存於筒柱中，此物質是結晶體，並且顯示具有結構 I。

實施例 2

製備(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 II。

[229]

將 0.5 公克的無晶形的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮溶解於 200 毫升的乙醇中，將該溶液放在一個反應器中，該反應器以二氧化碳加壓，壓力=100 巴、溫度=40°C（超臨界狀態），將反應器減壓，將任何重要的產物收集在外面的過濾器中，乙醇蒸乾後，收集到 0.52 公克的結果物質，此樣本的 X-射線粉末繞射顯示係一個結晶體類型，此物質顯示具有結晶體結構 II。

實施例 3

[230]

重複實施例 1 的步驟，但使用硅砂 (silica sand) 代替玻璃珠，超臨界條件是：壓力=250 巴、溫度=52°C。於此例中，樣本可以收集在外部的過濾器，其中是結晶體結構 II，以及收集在內部的反應器，其中是結晶體結構 I。

實施例 4

製備(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 III。

[231]

將無晶形的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮溶解於乙醇中並且再結晶，原始的 ^1H 核磁共振光譜 (^1H NMR spectra) 顯示約有 $\frac{1}{2}$ 莫耳的乙醇。將樣本於室溫下保存在有蓋小瓶中 7 年，7 年以後，樣本的 ^1H 核磁共振光譜顯示乙醇完全消失，該樣本隨後證明顯示具有結晶體結構 III。

實施例 5**[232]**

重複實施例 4 的步驟，但將乙醇用乙醇和醋酸乙酯、醋酸乙酯、或二氯甲烷取代。於每一例中，再結晶的樣本顯示具有結晶體結構 III。

實施例 6

製備(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 III。

[233]

將 6.785 公克的 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮溶解於 17.3 公升的乙醇中，將容易冷卻在 10-20°C 維持約 2 小時，於真空下在 70°C，將所得到的產物離心並乾燥，得到 5.796 公克的原始的 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體，該樣本隨後證明具有結晶體結構 III。

實施例 7

製備 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 III。

[234]

將 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮溶解於過量的熱乙醇中，加入炭 (Charcoal) 後過濾溶液，過濾後的溶液在真空下濃縮至最後體積為每公斤的 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮是 2.5-3 公升 (2.5-3 L/kg)，將濃縮溶液冷卻至 5-10°C，並使 (1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮結晶析出，過濾所得到之產物並且於真空下在 70°C 乾燥，得到結晶體的

(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮，該產物隨後證明具有結晶體結構 III。

實施例 8

製備(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 IV。

[235]

將 8.10 公克的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮溶解於 65 毫升的熱乙醇中，於約 5-10°C 時，將溶液加入 400 毫升的水中，所得到的懸浮液加以攪拌 18 小時，得到 7.07 公克的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮，該產物隨後證明具有結晶體結構 IV。

實施例 9

製備(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 IV。

[236]

將 18.15 公克的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基

-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮溶解於 130 毫升的熱乙醇中，在室溫時，將溶液加入 800 毫升的水中，所得到的懸浮液在室溫下攪拌 25 小時，過濾產物並在真空下 50°C 乾燥 18 小時，得到 16.98 公克的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮，該產物隨後證明具有結晶體結構 IV。

實施例 10

製備(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 IV。

[237]

15.0 公克的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基]喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 III 於 70°C 溶解於 90 毫升的 96%乙醇中，過濾此溶液並且加入到裝在反應器內的 810 毫升的水中，該反應器裝配有連接到一個恒溫槽 (thermostatic bath) 的一個加熱套 (heating jacket)、回流冷卻器 (reflux cooler)、位在底部的放泄閥 (discharge valve) 及機械攪拌器 (mechanical stirrer)。將懸浮液在 28°C 以每分鐘 160 轉 (160rpm) 的速度攪拌 4 小時 30 分鐘，過濾其生成物 (濕重量：73.34 公克) 並在真空下 50°C 乾燥之，得到 13.59 公克的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基

-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮，隨後藉由 X-射線粉末繞射和微差掃描熱量儀確認該生成物具有結晶體結構 IV。

實施例 11

製備(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 V。

[238]

10.0 公克的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮溶解於 30 毫升的熱醋酸乙酯，然後加入 10 毫升的己烷 (Hexane) 並將溶液稍微冷卻，馬上可以觀察結晶作用，然後加入 20 毫升的二乙基醚，在冰浴中攪拌該懸浮液 1 小時，過濾所得到之生成物並在真空下 40°C 乾燥 8 小時，然後將生成物在真空下 60°C 乾燥 24 小時，該生成物隨後證明具有結晶體結構 V。

實施例 12

製備(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI。

[239]

1:1 體積比的比例的乙醇和水 100 毫升，加熱到 45°C，當溫度穩定時，加入 5.0 公克的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結構 III，在 45°C，用一個磁性攪拌器攪拌該懸浮液 18 小時；於 45°C，用一個燒結盤過濾漏斗(sintered disc filter funnel) 過濾該懸浮液，保持真空 20 分鐘。得到 3.38 公克的濕生成物，將該生成物在真空烤箱中於室溫下進行乾燥 24 小時，該生成後隨後確認具有結晶體結構 VI。

實施例 13

製備(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI。

[240]

30.0 公克的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 III 溶解於 210 毫升的 65°C 的絕對乙醇中，將 70°C 的該溶液加入到 1270 毫升的室溫的水中，在室溫下攪拌該懸浮液 8 小時，將生成物於真空中、50°C 溫度進行乾燥。該生成後隨後確認具有結晶體結構 VI。

實施例 14

製備(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI。

[241]

將 254.4 毫克的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮加到一個玻璃小瓶中，接著加入 2.04 毫升的乙醇並且加熱以幫助溶解，固體溶解且形成的溶液經過 0.2 微米尼龍過濾器到一個裝有 12.24 毫升水的乾淨小瓶中，形成一個沉澱物並移除大約一半體積的懸浮液，剩餘的懸浮液在 60°C 振搖，6 小時以後，移除全體並以過濾法收集固體，生成物顯示具有結晶體結構 VI。

實施例 15

製備阿巴康納唑((1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮)的結晶體結構 VI。

[242]

將 150 毫升的乙醇-水(10:90)加熱至 45°C，當溫度穩定後，加入 20.0 公克的阿巴康納唑結構 III，於 45°C 用一個磁力攪拌器攪拌該懸浮液 18 小時，將該懸浮液在約 20 分鐘內冷卻至 35°C，然後用冰浴冷卻至 5-10°C 約 1 小時，得到 21.53 公克的濕生成物，將該生成物在真空烤箱中於 50°C 乾燥 24 小時，該生成物後來證明

具有結晶體結構 VI。

實施例 16

[243]

將足量的(1R, 2R)-7-氯-3-[2-(2, 4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮結構 III 加入到(9:1)的水-乙醇混合液 3 毫升中使過量的固體留下來，該混合物在普通溫度中振搖過一夜，然後經過 0.2 微米尼龍過濾器過濾到一個乾淨小瓶中。加入大約相等數量的阿巴康納唑結構 III、IV、和 V，產生的混合物攪成泥狀整夜，然後移除整個並以過濾法分離固體，生成物其後顯示具有結晶體結構 VI。

實施例 17

[244]

10.0 公克的阿巴康納唑 (Albaconazole) 在大約回流溫度時溶解於 60 毫升的甲醇，然後過濾該溶液，將溶液加入到放在一個反應器中的 540 毫升水中，該反應器裝配有連接到一個恆溫槽 (thermostatic bath) 的一個加熱套 (heating jacket)、回流冷卻器 (reflux cooler)、位在底部的放泄閥 (discharge valve) 及機械攪拌器。將懸浮液於 28°C 以每分鐘 160 轉的速度攪拌，依照程序取得樣本，23 小時以後過濾生成物並於 50°C 真空乾燥，生成物藉由其 X-射線粉末繞射和微差掃描熱量儀確認是結構 VI。

實施例 18

[245]

10.0 公克的阿巴康納唑 (Albaconazole) 在大約回流溫度時溶解於 60 毫升的異丙醇 (iso-propanol)，然後過濾該溶液，將溶液加入到放在一個反應器內的 540 毫升水中，該反應器裝配有連接到一個恆溫槽 (thermostatic bath) 的一個加熱套 (heating jacket)、回流冷卻器 (reflux cooler)、位在底部的放泄閥 (discharge valve) 及機械攪拌器。將懸浮液於 28°C 以每分鐘 160 轉的速度攪拌，依照程序取得樣本，8 小時以後過濾生成物並於 50°C 真空乾燥，生成物藉由其 X-射線粉末繞射和微差掃描熱量儀確認是結構 VI。

實施例 19

[246]

10.0 公克的阿巴康納唑 (Albaconazole) 在大約回流溫度時溶解於 60 毫升的丙酮 (acetone)，然後過濾該溶液，將溶液加入到放在一個反應器內的 540 毫升水中，該反應器裝配有連接到一個恆溫槽 (thermostatic bath) 的一個加熱套 (heating jacket)、回流冷卻器 (reflux cooler)、位在底部的放泄閥 (discharge valve) 及機械攪拌器。使用 10 毫升丙酮洗滌額外的漏斗，然後加入額外的 90 毫升水，將懸浮液於 28°C 以每分鐘 160 轉的速度攪拌，1 小時後觀察到生成物凝極成塊，將變轉速增加為每分鐘 200 轉，溫度為 30°C。6 小時以後過濾生成物並於 50°C 真空乾燥，生

成物藉由其 X-射線粉末繞射和微差掃描熱量儀卻認為結構 VI。

實施例 20

[247]

10.0 公克的阿巴康納唑 (Albaconazole) 在大約回流溫度時溶解於 60 毫升的正丙醇 (n-propanol)，然後過濾該溶液，將溶液加入到放在一個反應器內的 540 毫升水中，該反應器裝配有連接到一個恆溫槽 (thermostatic bath) 的一個加熱套 (heating jacket)、回流冷卻器 (reflux cooler)、位在底部的放泄閥 (discharge valve) 及機械攪拌器。將懸浮液於 28°C 以每分鐘 160 轉的速度攪拌，1 小時後觀察到生成物凝極成塊，將變轉速增加為每分鐘 200 轉，溫度為 35°C。懸浮液攪拌 17 小時 30 分鐘，過濾生成物並於 50°C 真空乾燥，生成物藉由其 X-射線粉末繞射和微差掃描熱量儀卻認為結構 VI。

實施例 21

[248]

一個患有甲黴菌病 (onychomycosis) 的病人，將此處之理想組成物投與該病人，可以預期將改善病人他/她的情況或治癒。

實施例 22

[249]

一個患有查加斯氏病 (Chagas Disease) 的病人，將此處之理想組成物投與該病人，可以預期將改善該病人他/她的情況或治癒。

癒。

[250]

本發明如此之描述，顯然地在許多方面也同樣會被修改或改變，這些修改(modifications)或改變(variations)並不認為背離本發明之精神和範圍，並且所有的修改和改變都包含在本發明申請專利事項之範圍內。

第 96128916 號申請專利範圍修正本

本『申請專利範圍項目』係取代先前提出之全部申請專利範圍之版本及項目。

十、申請專利範圍

- 1、一個完全純淨結晶型式 (substantially pure crystalline form)，係：
(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的完全純淨結晶型式，選自包含結構 I (Form I)、結構 II、結構 III、結構 IV、及結構 VI 之群類；其中結構 I 具有至少一個性質，係選自含有以下性質之群類，包含：
 - 一個具特徵的 X-射線粉末繞射 (X-ray powder diffraction；XRPD) 圖形，包含 $2-\theta$ (2-theta) 位置，約位於 4.11, 8.22, 9.39, 11.29, 12.41, 13.21, 13.62, 14.43, 14.93, 15.7, 16.74, 17.3, 17.57, 18.79, 20.88, 21.88, 22.62, 23.64, 23.82, 25.2, 26.77, 27.21, 28.57, 29.16, 29.97, 30.75, 31.35, 45.28, 48.87, 及 55.02 ± 0.2 ;
 - 一個具特徵的 X-射線粉末繞射圖形，包含 $2-\theta$ 位置，約位於 $2-\theta$ (2-theta) 位置位於 4.11, 8.22, 9.39, 11.29, 12.41, 13.62, 16.74,

17.57, 18.79, 23.82, and 25.2 +/- 0.2;

一個 X-射線粉末繞射圖形大致相同於第一圖所表示者;

一個紅外線光譜 (infrared spectra) 圖形, 實際上相同於附圖 2 所呈現者;

一個紅外線光譜圖形, 其所包含光譜線位置為 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, 及 630.1 公分 cm^{-1} ;以及

一個微差掃描熱量儀溫度自記圖, 實際上相同於附圖 3 所呈現者; 其中結構 II 具有至少一個性質, 係選自含有以下性質之群類, 包含:

一個具特徵的 X-射線粉末繞射圖形, 包含 $2-\theta$ 位置, 約位於 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, 及 46.1 +/- 0.2; 一個具特徵的 X-射線粉末繞射圖形, 包含 $2-\theta$ 位置, 約位於 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, 和 27.35 +/- 0.2; 以及

一個 X-射線粉末繞射圖形, 係實際上相同於附圖 4 所呈現者;

一個紅外線光譜圖形，實際上相同於附圖 5 所呈現者；以及

一個紅外線光譜圖形，其所包含光譜線位置為 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、和 630.7 公分⁻¹；以及

一個微差掃描熱量儀溫度自記圖，實際上相同於附圖 6 所呈現者；

其中

結構 III 具有至少一個性質，係選自含有以下性質之群類，包含：

一個具特徵的 X-射線粉末繞射圖形，包含 $2-\theta$ 位置，約位於 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、和 33.48 $\pm$ 0.2；

一個具特徵的 X-射線粉末繞射圖形，包含 $2-\theta$ 位置，約位於 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、和 27.12 $\pm$ 0.2；以及

一個 X-射線粉末繞射圖形，係實際上相同於附圖 7 所呈現者；

一個紅外線光譜圖形，實際上相同於附圖 8 所呈現者；以及

一個紅外線光譜圖形，其所包含光譜線位置為 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、和 411.6 公分⁻¹;

其中結構 III 具有一個微差掃描熱量儀溫度自記圖，實際上相同
於附圖 9 之結構 III 所呈現者

其中

結構 IV 具有至少一個性質，係選自含有以下性質之群類，包含：

一個具特徵的 X-射線粉末繞射圖形，包含 $2-\theta$ 位置，約位於
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、和 32.05 $\pm$ 0.2；

一個具特徵的 X-射線粉末繞射圖形，包含 $2-\theta$ 位置，約位於
4.15、7.5、8.33、9.61、11.16、12.49、13.29、13.64、14.41、16.90、
18.74、24.78、和 25.11 $\pm$ 0.2；以及

一個 X-射線粉末繞射圖形，係實際上相同於附圖 10 所呈現者；

一個紅外線光譜圖形，實際上相同於附圖 11 所呈現者；以及

一個紅外線光譜圖形，其所包含光譜線位置為 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、和 630.2 公分⁻¹;以及

一個微差掃描熱量儀溫度自記圖，實際上相同於附圖 12 所呈現者;

其中

結構 VI 具有至少一個性質，係選自含有以下性質之群類，包含：

一個具特徵的 X-射線粉末繞射(XRPD)圖形，包含 $2-\theta$ 位置，約位於 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, 及 39.5 ± 0.2 ;

一個具特徵的 X-射線粉末繞射(XRPD)圖形，包含 $2-\theta$ 位置，約位於 10.1, 14.5, 16.0, 21.1, 24.8, and 25.7 ± 0.2 ;

一個具特徵的 X-射線粉末繞射(XRPD)圖形，包含 $2-\theta$ 位置，約位於 14.5, 16.0, 21.1, 24.8, 和 25.7 ± 0.2 ;

一個具特徵的 X-射線粉末繞射(XRPD)圖形，包含 $2-\theta$ 位置，約位於 21.1, 24.8, 和 25.7 ± 0.2 ;

一個具特徵的 X-射線粉末繞射(XRPD)圖形，包含 $2-\theta$ 位置，約位於

10.1 $\pm$ 0.2;以及

一個 X-射線粉末繞射圖形，係實際上相同於附圖 16 所呈現者;

一個紅外線光譜圖形，實際上相同於附圖 17a、附圖 17b、附圖 17c、和附圖 17d 所呈現者；以及

一個紅外線光譜圖形，其所包含光譜線位置為 1607、1555、

1468、1400、1361、1316、1280、1218、1165、1102、1014、976、

938、760、和 698 公分⁻¹;以及

一個微差掃描熱量儀溫度自記圖，實際上相同於附圖 18a、附圖 18b、和附圖 18c 所呈現者。

2、如申請專利範圍第 1 項所述之完全純淨結晶型式，其中所述之結晶型式的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基

-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹啉-4(3H)-酮係結構 I；其中

結構 I 具有至少一個性質，係選自含有以下性質之群類，包含：

一個具特徵的 X-射線粉末繞射 (X-ray powder diffraction; XRPD)

圖形，包含 2- θ (2-theta) 位置，約位於 4.11、8.22、9.39、11.29、

12.41、13.21、13.62、14.43、14.93、15.7、16.74、17.3、17.57、

18.79、20.88、21.88、22.62、23.64、23.82、25.2、26.77、27.21、

28.57、29.16、29.97、30.75、31.35、45.28、48.87、55.02 $\pm$ 0.2；

一個具特徵的 X-射線粉末繞射圖形，包含 $2-\theta$ 位置，約位於 4.11、8.22、9.39、11.29、12.41、13.62、16.74、17.57、18.79、23.82、和 25.2 ± 0.2 ；以及

一個 X-射線粉末繞射圖形，係實際上相同於附圖 1 所呈現者。

- 3、如申請專利範圍第 1 項所述之完全純淨結晶型式，其中所述之結晶型式的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹啉-4(3H)-酮係結構 I；其中結構 I 具有至少一個性質，係選自含有以下性質之群類，包含：
- 一個紅外線光譜圖形，實際上相同於附圖 2 所呈現者；以及
- 一個紅外線光譜圖形，其所包含光譜線位置為 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、和 630.1 cm^{-1} 。

- 4、如申請專利範圍第 1 項所述之完全純淨結晶型式，其中所述之結晶型式的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹啉-4(3H)-酮係結構 I；其中結構 I 具有一個微差掃描熱量儀溫度自記圖，實際上相同於附圖 3 所

呈現者。

- 5、如申請專利範圍第 1 項所述之完全純淨結晶型式，其中所述之結晶型式的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮係結構 II；其中結構 II 具有至少一個性質，係選自含有以下性質之群類，包含：
- 一個具特徵的 X-射線粉末繞射圖形，包含 $2-\theta$ 位置，約位於 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、和 46.1 ± 0.2 ；
- 一個具特徵的 X-射線粉末繞射圖形，包含 $2-\theta$ 位置，約位於 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,和 27.35 ± 0.2 ；以及
- 一個 X-射線粉末繞射圖形，係實際上相同於附圖 4 所呈現者。

- 6、如申請專利範圍第 1 項所述之完全純淨結晶型式，其中所述之結晶型式的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮係結構 II；其中

結構 II 具有至少一個性質，係選自含有以下性質之群類，包含：
一個紅外線光譜圖形，實際上相同於附圖 5 所呈現者；以及
一個紅外線光譜圖形，其所包含光譜線位置為 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、和 630.7 公分⁻¹。

7、如申請專利範圍第 1 項所述之完全純淨結晶型式，其中所述之結晶型式的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮係結構 II；其中結構 II 具有一個微差掃描熱量儀溫度自記圖，實際上相同於附圖 6 所呈現者。

8、如申請專利範圍第 1 項所述之完全純淨結晶型式，其中所述之結晶型式的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮係結構 III；其中結構 III 具有至少一個性質，係選自含有以下性質之群類，包含：
一個具特徵的 X-射線粉末繞射圖形，包含 2- θ 位置，約位於 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、和 33.48 $\pm$ 0.2；

一個具特徵的 X-射線粉末繞射圖形，包含 $2-\theta$ 位置，約位於
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、和 27.12 $\pm$ 0.2；以及

一個 X-射線粉末繞射圖形，係實際上相同於附圖 7 所呈現者。

9、如申請專利範圍第 1 項所述之完全純淨結晶型式，其中所述之結
晶型式的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基

-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹啉-4(3H)-酮係結構 III；其中

結構 III 具有至少一個性質，係選自含有以下性質之群類，包含：

一個紅外線光譜圖形，實際上相同於附圖 8 所呈現者；以及

一個紅外線光譜圖形，其所包含光譜線位置為 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、和 411.6 cm^{-1} 。

10、如申請專利範圍第 1 項所述之完全純淨結晶型式，其中所述之結

晶型式的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮係結構 III；其中結構 III 具有一個微差掃描熱量儀溫度自記圖，實際上相同於附圖 9 之結構 III 所呈現者。

- 11、如申請專利範圍第 1 項所述之完全純淨結晶型式，其中所述之結晶型式的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮係結構 IV；其中結構 IV 具有至少一個性質，係選自含有以下性質之群類，包含：
- 一個具特徵的 X-射線粉末繞射圖形，包含 $2-\theta$ 位置，約位於 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、和 32.05 ± 0.2 ；
- 一個具特徵的 X-射線粉末繞射圖形，包含 $2-\theta$ 位置，約位於 4.15、7.5、8.33、9.61、11.16、12.49、13.29、13.64、14.41、16.90、18.74、24.78、和 25.11 ± 0.2 ；以及
- 一個 X-射線粉末繞射圖形，係實際上相同於附圖 10 所呈現者。

- 12、 如申請專利範圍第 1 項所述之完全純淨結晶型式，其中所述之結晶型式的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮係結構 IV；其中結構 IV 具有至少一個性質，係選自含有以下性質之群類，包含：一個紅外線光譜圖形，實際上相同於附圖 11 所呈現者；以及一個紅外線光譜圖形，其所包含光譜線位置為 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、和 630.2 公分⁻¹。
- 13、 如申請專利範圍第 1 項所述之完全純淨結晶型式，其中所述之結晶型式的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮係結構 IV；其中結構 IV 具有一個微差掃描熱量儀溫度自記圖，實際上相同於附圖 12 所呈現者。
- 14、 如申請專利範圍第 1 項所述之完全純淨結晶型式，其中所述之結晶型式的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮係結構 VI；其中

結構 VI 具有至少一個性質，係選自含有以下性質之群類，包含：

一個具特徵的 X-射線粉末繞射圖形，包含 $2-\theta$ 位置，約位於 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、和 32.05 ± 0.2 ；

一個具特徵的 X-射線粉末繞射圖形，包含 $2-\theta$ 位置，約位於 10.1、14.5、16.0、21.1、24.8、和 25.7 ± 0.2 ；

一個具特徵的 X-射線粉末繞射圖形，包含 $2-\theta$ 位置，約位於 14.5、16.0、21.1、24.8、和 25.7 ± 0.2 ；

一個具特徵的 X-射線粉末繞射圖形，包含 $2-\theta$ 位置，約位於 21.1、24.8、和 25.7 ± 0.2 ；

一個具特徵的 X-射線粉末繞射圖形，包含 $2-\theta$ 位置，約位於 10.1 ± 0.2 ；以及

一個 X-射線粉末繞射圖形，係實際上相同於附圖 16 所呈現者。

- 15、如申請專利範圍第 1 項所述之完全純淨結晶型式，其中所述之結晶型式的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基

-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮係結構 VI；其中結構 VI 具有至少一個性質，係選自含有以下性質之群類，包含：一個紅外線光譜圖形，實際上相同於附圖 17a、附圖 17b、附圖 17c、和附圖 17d 所呈現者；以及一個紅外線光譜圖形，其所包含光譜線位置為 1607、1555、1468、1400、1361、1316、1280、1218、1165、1102、1014、976、938、760、和 698 公分⁻¹。

16、如申請專利範圍第 1 項所述之完全純淨結晶型式，其中所述之結晶型式的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮係結構 VI；其中結構 VI 具有一個微差掃描熱量儀溫度自記圖，實際上相同於附圖 18a、附圖 18b、和附圖 18c 所呈現者。

17、如申請專利範圍第1項至第16項之任一項所述之完全純淨結晶型式的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮，以重量百分比(%)為計算基礎時，係具有少於10%重量比的其他結晶型式或無晶形型式的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑

-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮。

- 18、如申請專利範圍第 1 項至第 16 項之任一項所述之完全純淨結晶型式，其中(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶型式用 X-射線粉末繞射確定時，至少具有 90%純度。
- 19、如申請專利範圍第 1 項至第 16 項之任一項所述之完全純淨結晶型式，其中任何殘留溶劑少於 10%重量比。
- 20、如申請專利範圍第 1 項及第 14 項至第 16 項之任一項所述之完全純淨結晶型式，其中(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI，係在約 25°C 和 60%相對溼度下，可以安定儲存至少 6 個月。
- 21、一個藥劑組成物，包含：
- 一個有效的抗微生物（anti-microbially）或抗黴菌（antifungally）劑量的如申請專利範圍第 1 項至第 16 項之任一項所述之完全純淨結晶型式的(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基

-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮；以及
一個藥劑學上可接受的載體。

22、一種醫藥製劑，係用於治療及／或預防一個哺乳類的微生物或
黴菌感染、及／或查加斯氏病 (Chagas Disease) 的醫藥製劑應用，
係將一個有效劑量的如申請專利範圍第 1 項至第 16 項之任一項
所述之完全純淨結晶型式的(1R,2R)-7-氯-3-[2- (2,4-二氟苯基)-2-
羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮應用於
醫藥製劑。

23、一個製備申請專利範圍第 1 項及第 14-16 項之任一項的製程，係
製備(1R,2R)-7-氯-3-[2- (2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-
三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的一個結晶體結構 VI 的製程，
包含：

從水和一個有機溶劑混合之(1R,2R)-7-氯-3-[2- (2,4-二氟苯基)-2-
羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的一個
溶液或懸浮液中，結晶析出(1R,2R)-7-氯-3-[2- (2,4-二氟苯基)-2-
羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮；

有機溶劑係選自包含有乙醇 (ethanol)、甲醇 (methanol)、異丙

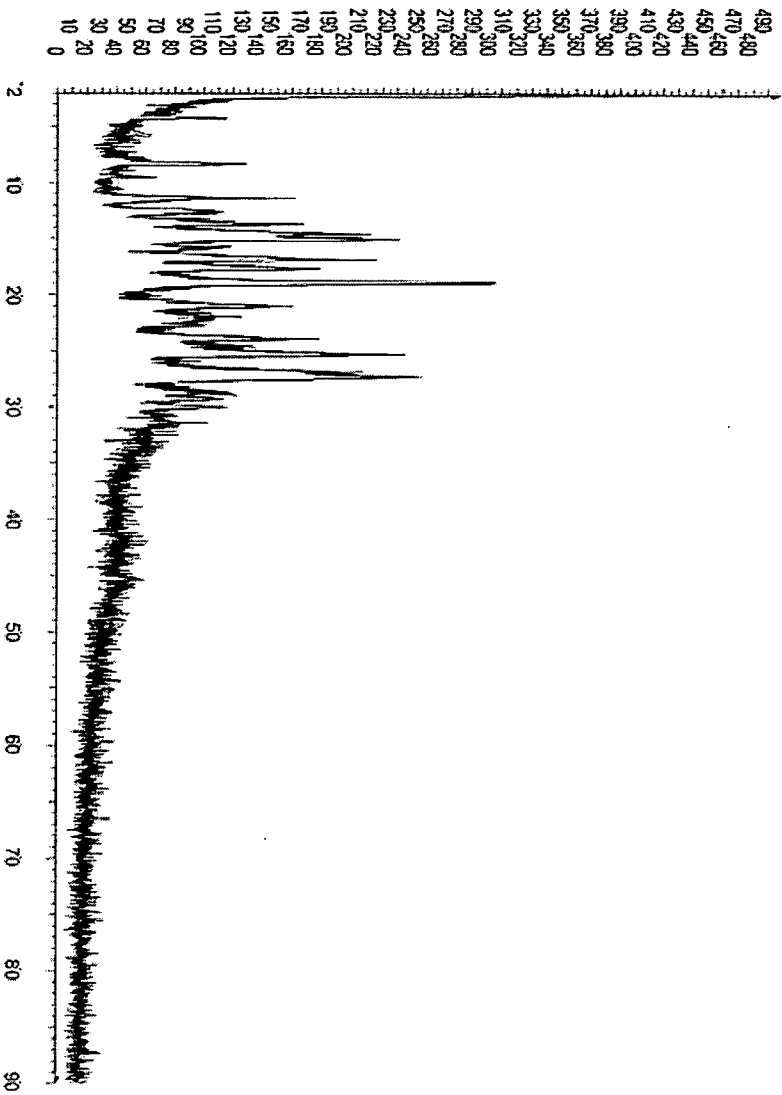
醇 (isopropanol)、正丙醇 (n-propanol)、和丙酮 (acetone) 之群類。

- 24、一個製備申請專利範圍第 1 項及第 14-16 項之任一項的製程，係製備(1R,2R)-7-氯-3-[2- (2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的一個結晶體結構 VI 的製程，包含：

形成一個溶液或懸浮液，係(1R,2R)-7-氯-3-[2- (2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的一個水性溶劑和一個有機溶劑混合之溶液或懸浮液；有機溶劑係選自包含有乙醇 (ethanol)、甲醇 (methanol)、異丙醇 (isopropanol)、正丙醇 (n-propanol)、和丙酮 (acetone) 之群類；析出結晶體結構 VI，係從所述之溶液或懸浮液將 (1R,2R)-7-氯-3-[2- (2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮結晶析出；以及分離結晶體結構 VI，係將所述之(1R,2R)-7-氯-3-[2- (2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的結晶體結構 VI 分離出來。

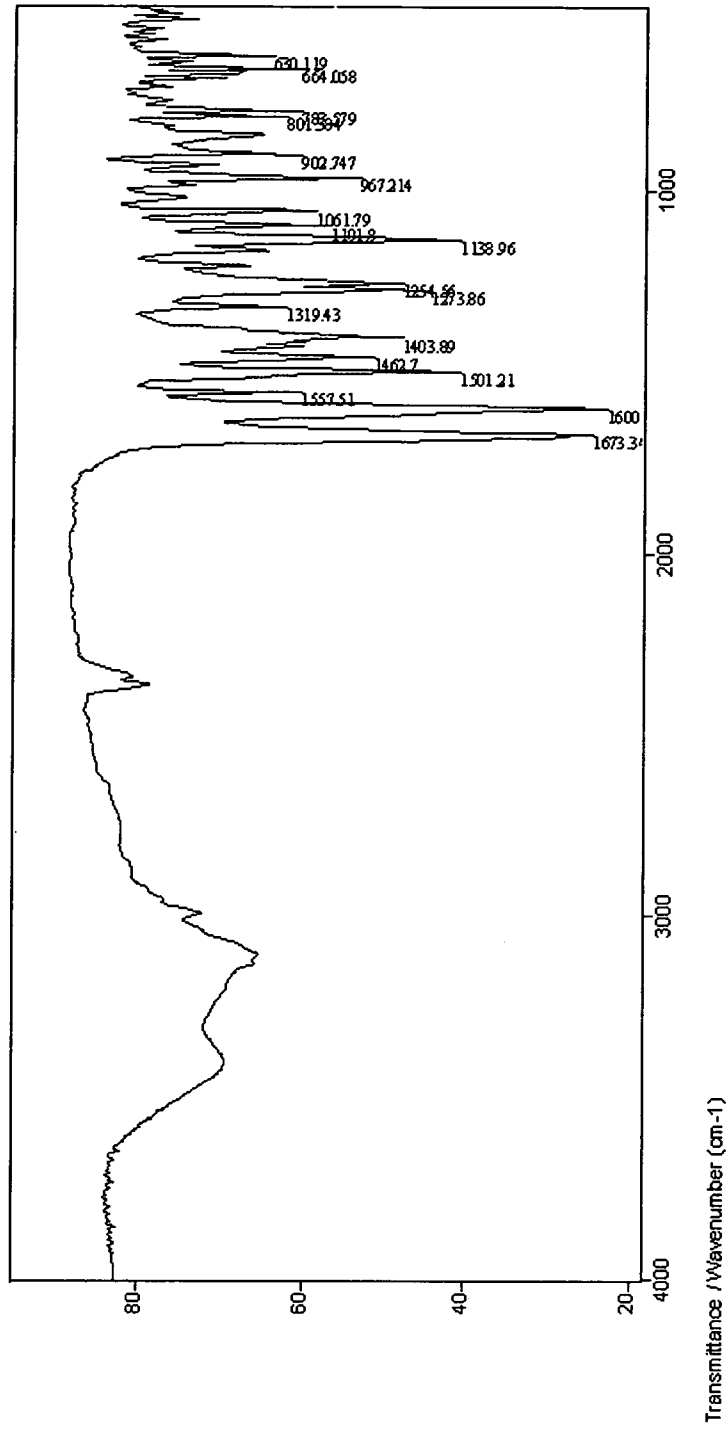
- 25、 如申請專利範圍第 23 項或第 24 項所述之製程，其中所述之有機溶劑係乙醇。
- 26、 如申請專利範圍第 23 項或第 24 項所述之製程，其中所述之有機溶劑係乙醇，且係以乙醇：水之體積比範圍 1：1 至 1：20 與水混合並存。
- 27、 如申請專利範圍第 23 項或第 24 項所述之製程，其中用來作成溶液或懸浮液的(1R,2R)-7-氯-3-[2- (2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮，係一個(1R,2R)-7-氯-3-[2- (2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮的無晶形、結構 III、結構 IV、結構 V、或其組合。

97年8月2日修正替換頁



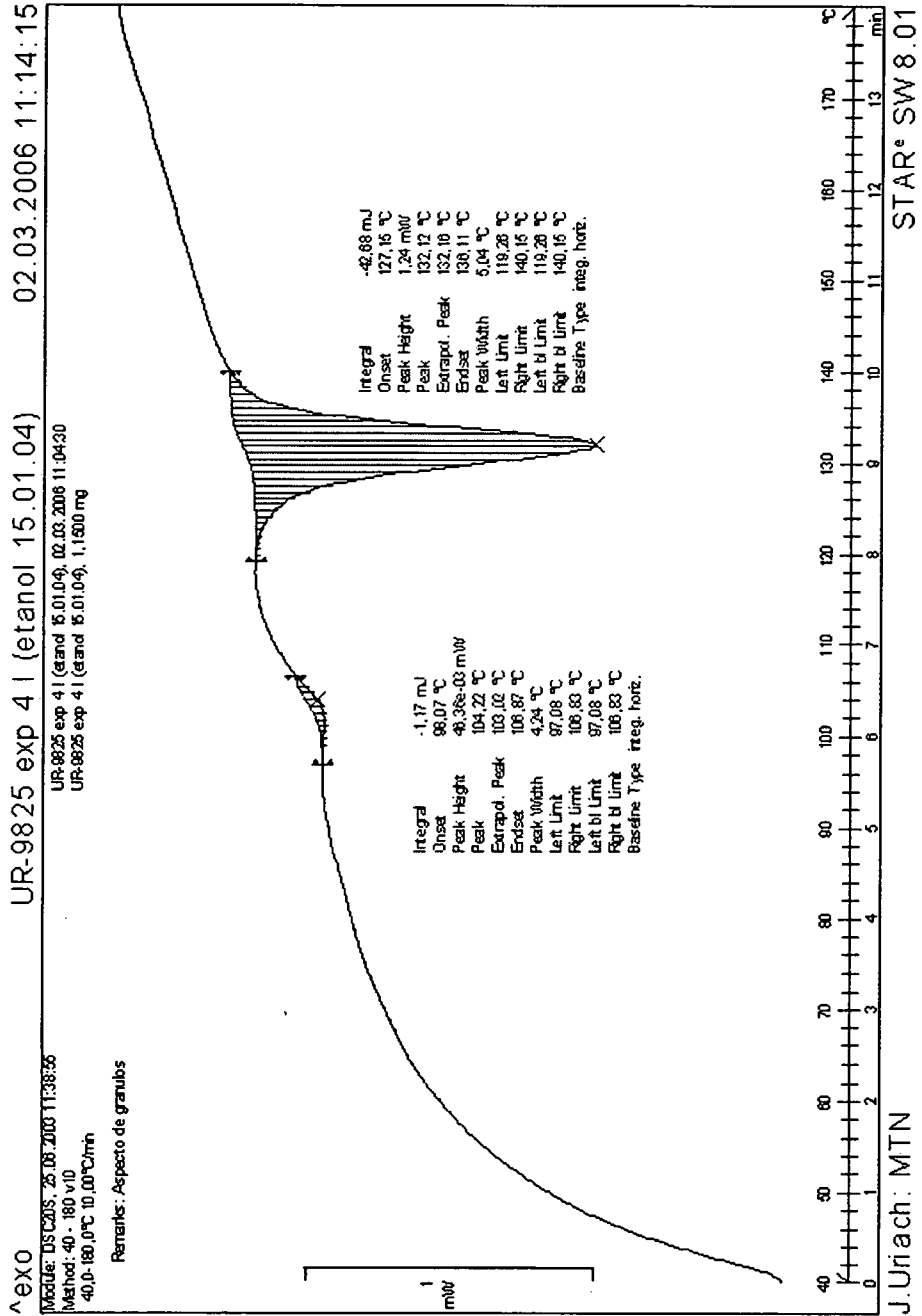
型式: 2D/1H locked 起始: 2.000° 終點: 90.000° 間隔: 0.020° 間隔時間: 1秒
附圖 1 [更新版]

File # 1 = IR14986	Mode = 2 (Mid-IR)	1603/06 15:15
Sample Description: Albaconazol exp 4 column (forma I)		
Scans = 4	Res = 4 cm ⁻¹ 17 scans/min	Apod = Cosine



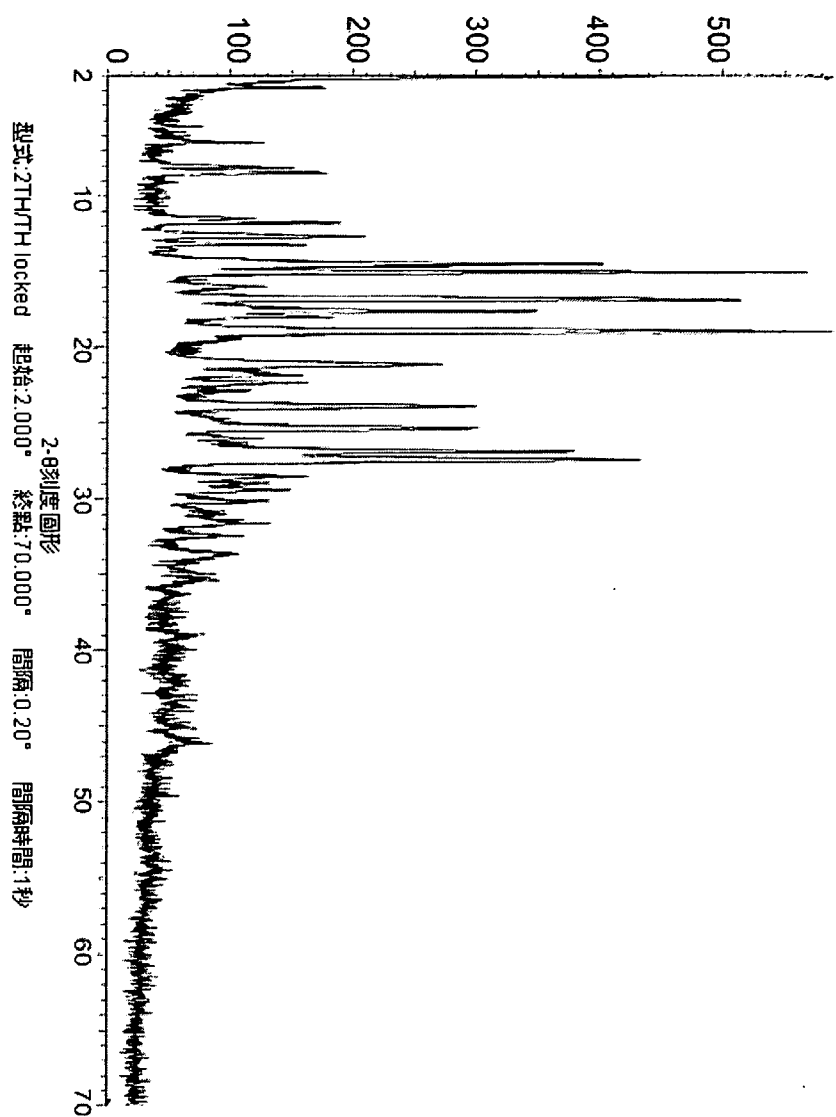
附圖 2

(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 噻唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 I
紅外線光譜圖形



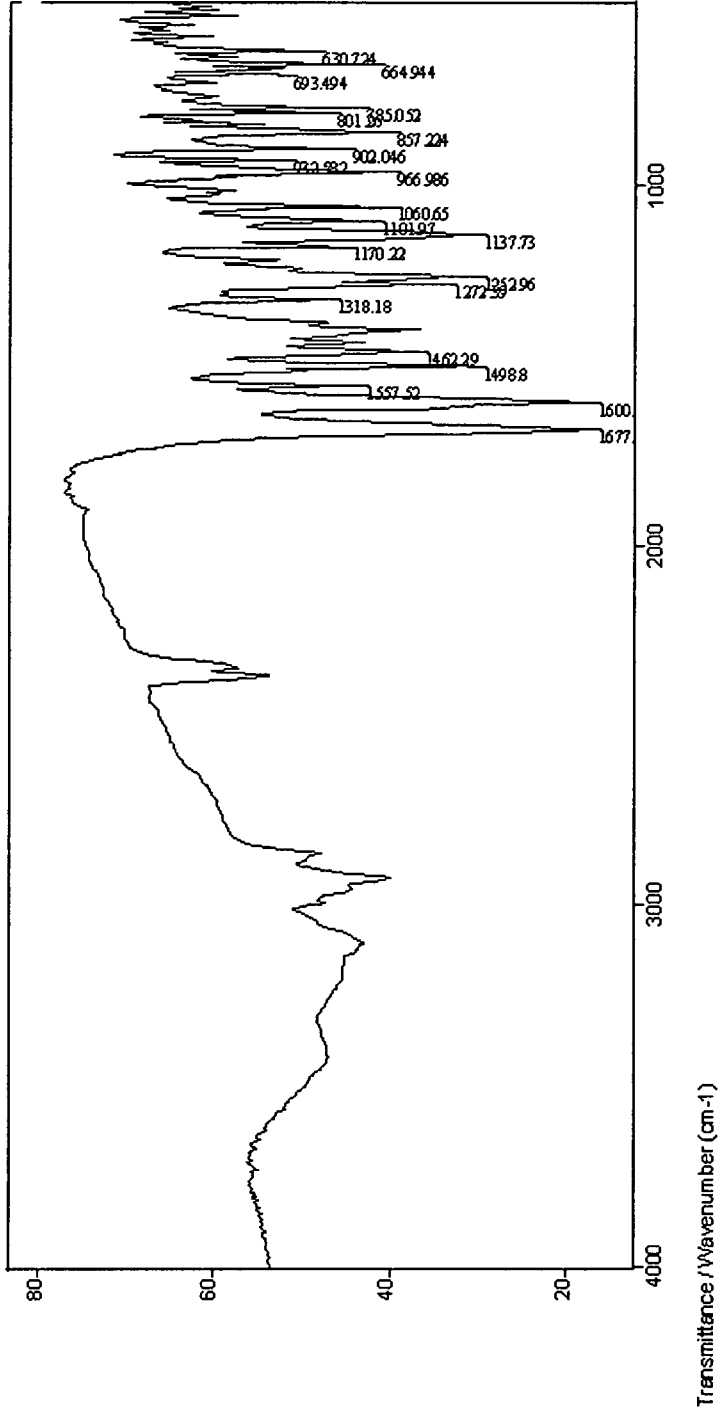
附圖 3
(1R,2R)-7-氧-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]喹唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 I
微差掃描熱量儀溫度自記圖

99年8月2日修正替換頁



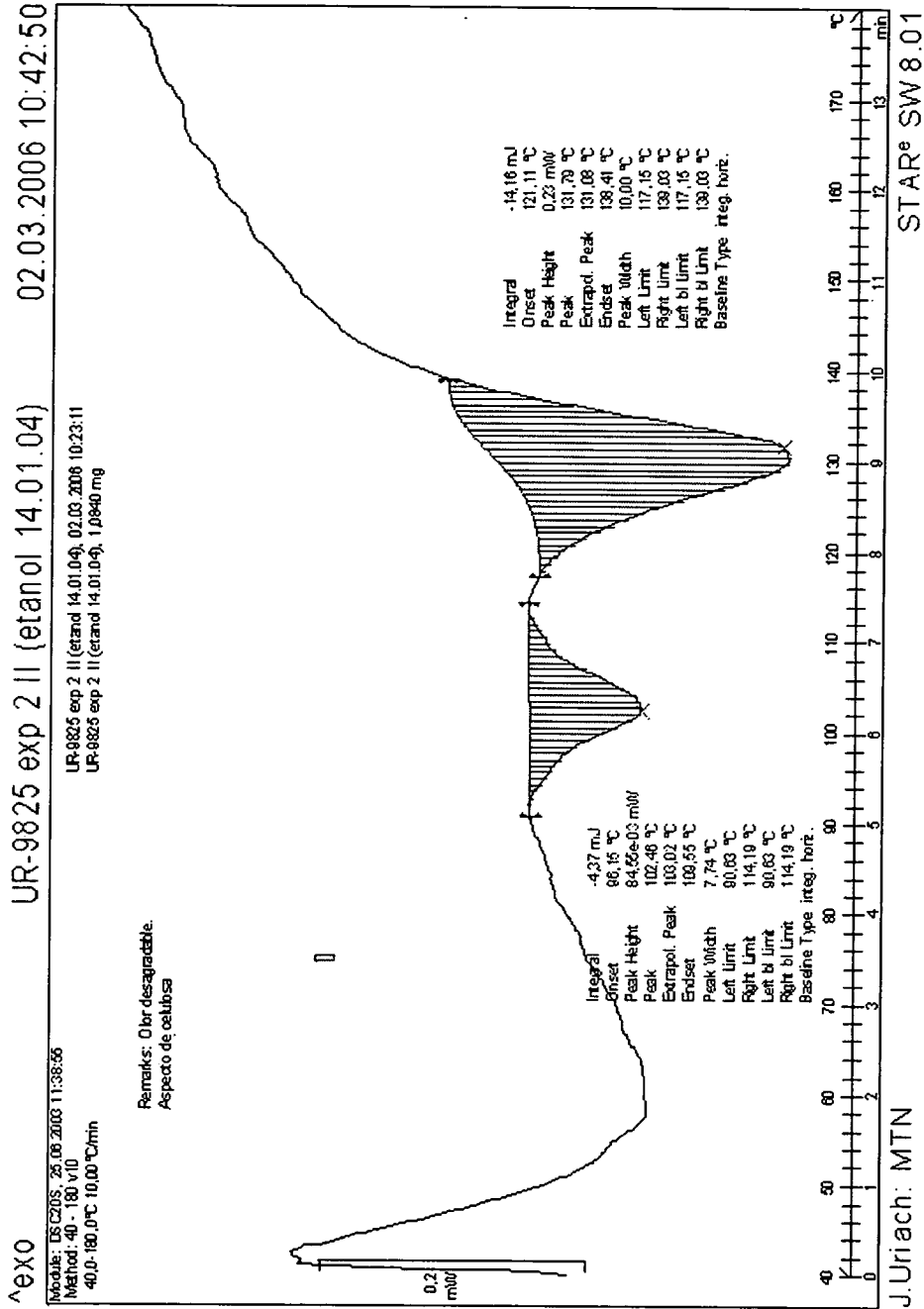
附圖 4 [更新版]

File #1 = IR14987	Mode = 2 (Mid-IR)	16/03/06 15:22
Sample Description: Albaconazol exp.2 etanol (forma II)	Res= 4 cm ⁻¹	17 scans/min
Scans= 4		Apod = Cosine



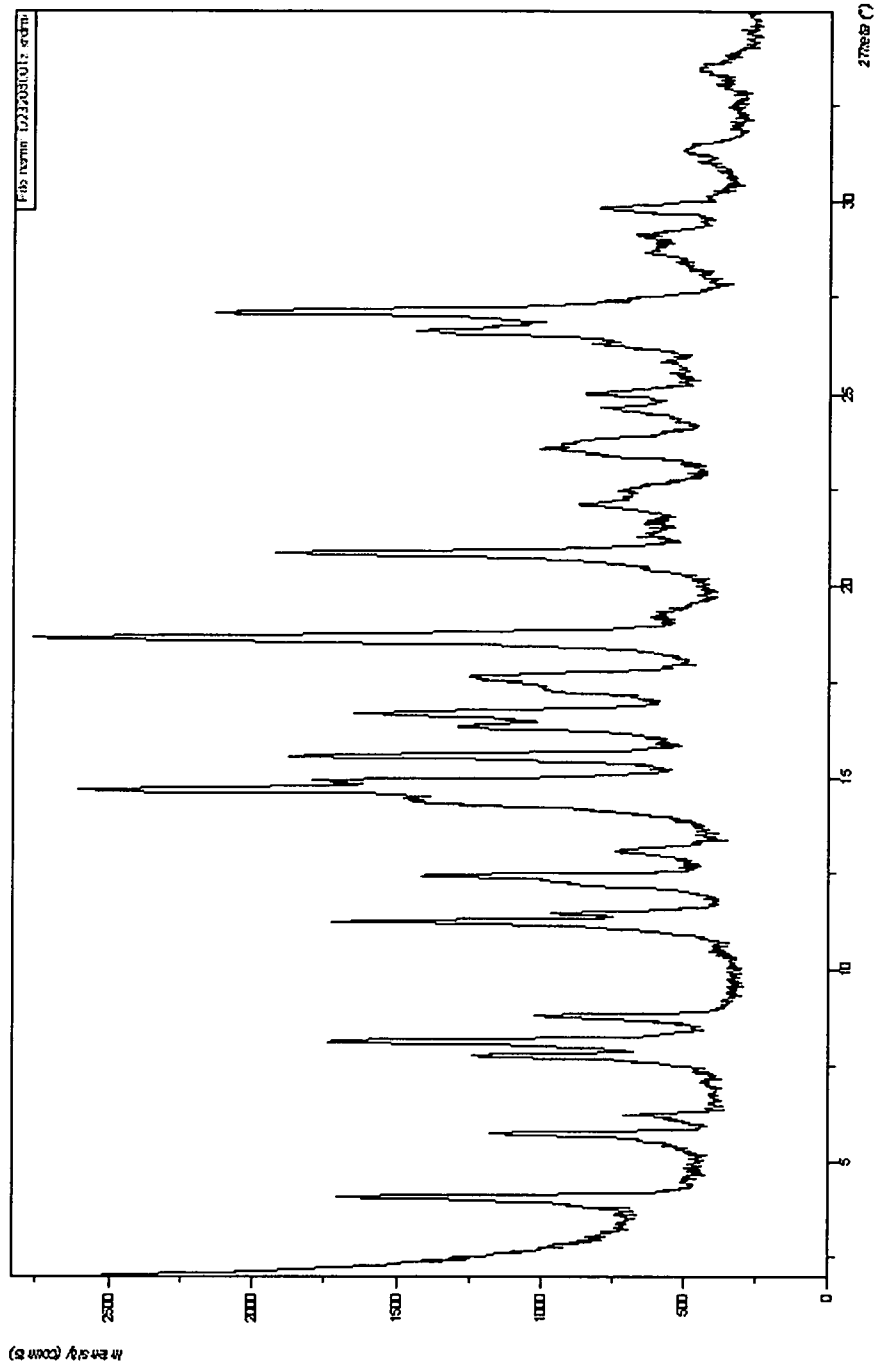
附圖 5

(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氯苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]噻唑啉-4(3H)-酮
晶結構 II 的紅外線光譜圖形



附圖 6

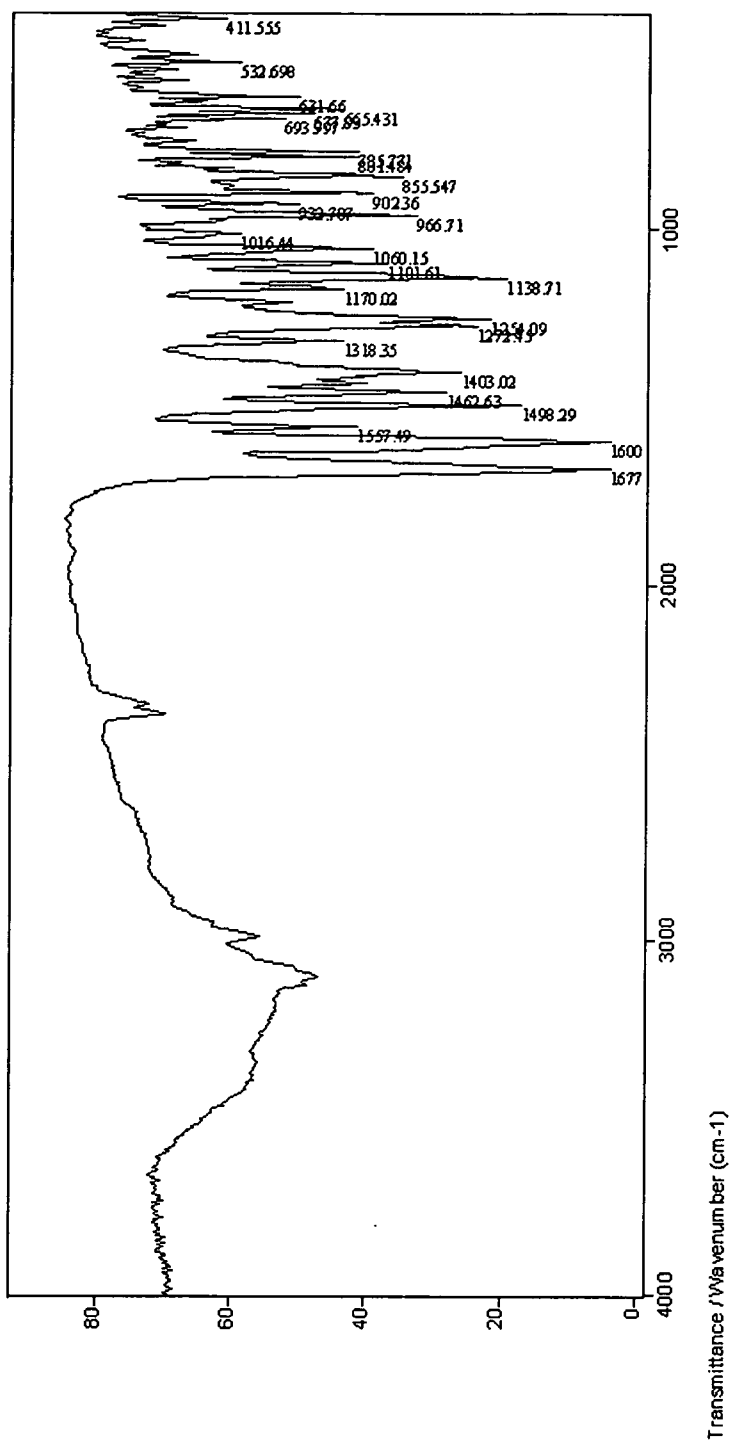
(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氯苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]噻唑啉-4(3H)-酮
晶結構 II 的微量掃描熱重溫度自記圖



附圖 7

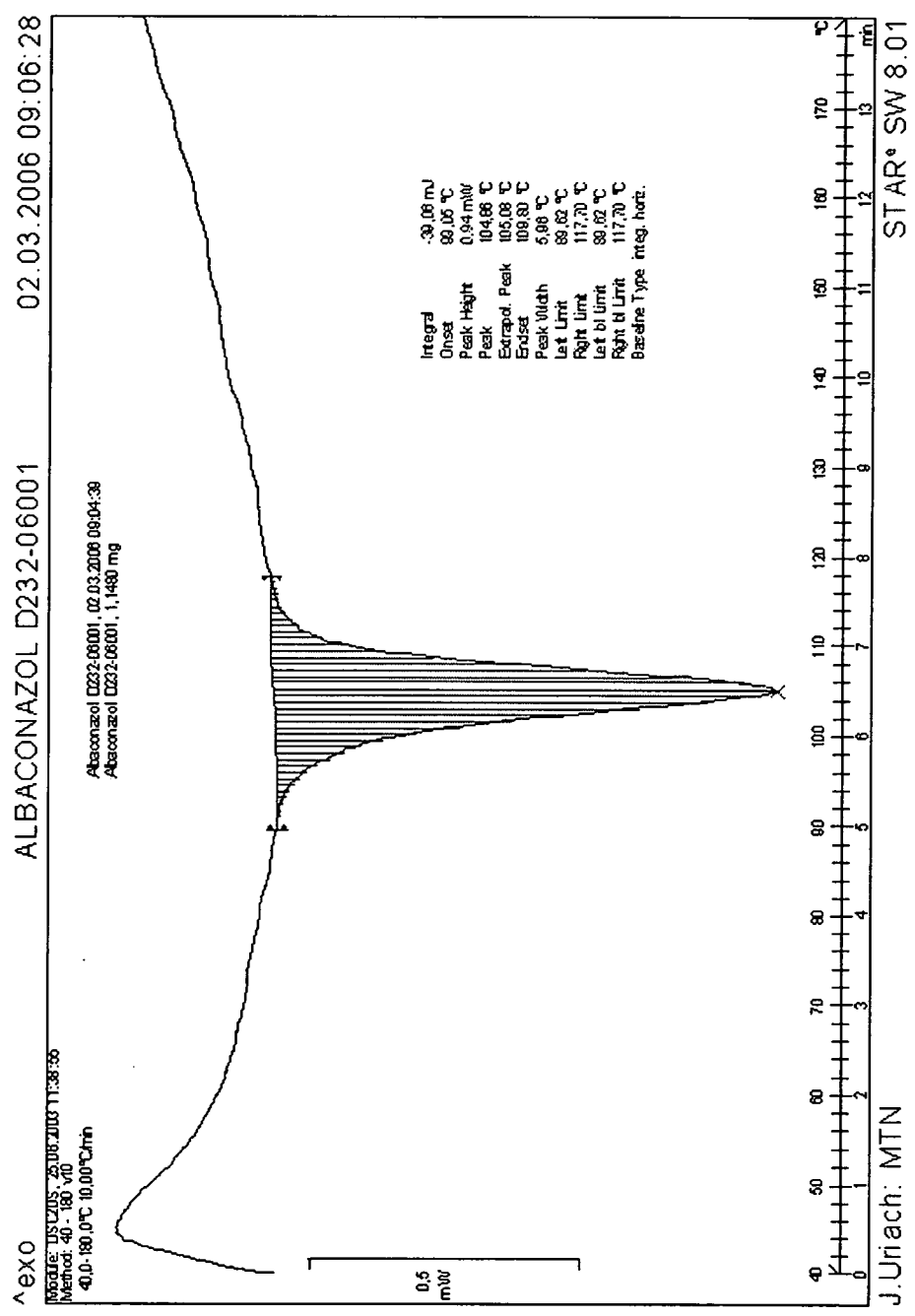
(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 噻唑啉-4(3H)-酮
晶結構 III 的X射線粉末繞射圖形

File # 1 = IR14022
Sample Description: Albaconazol obt.1003/93 (MJC)
Scans = 4
Mode = 2 (Mid-IR)
Res = 4 cm⁻¹ 17 scans/min
Apod = Cosine
16/07/04 8:47



附圖 8

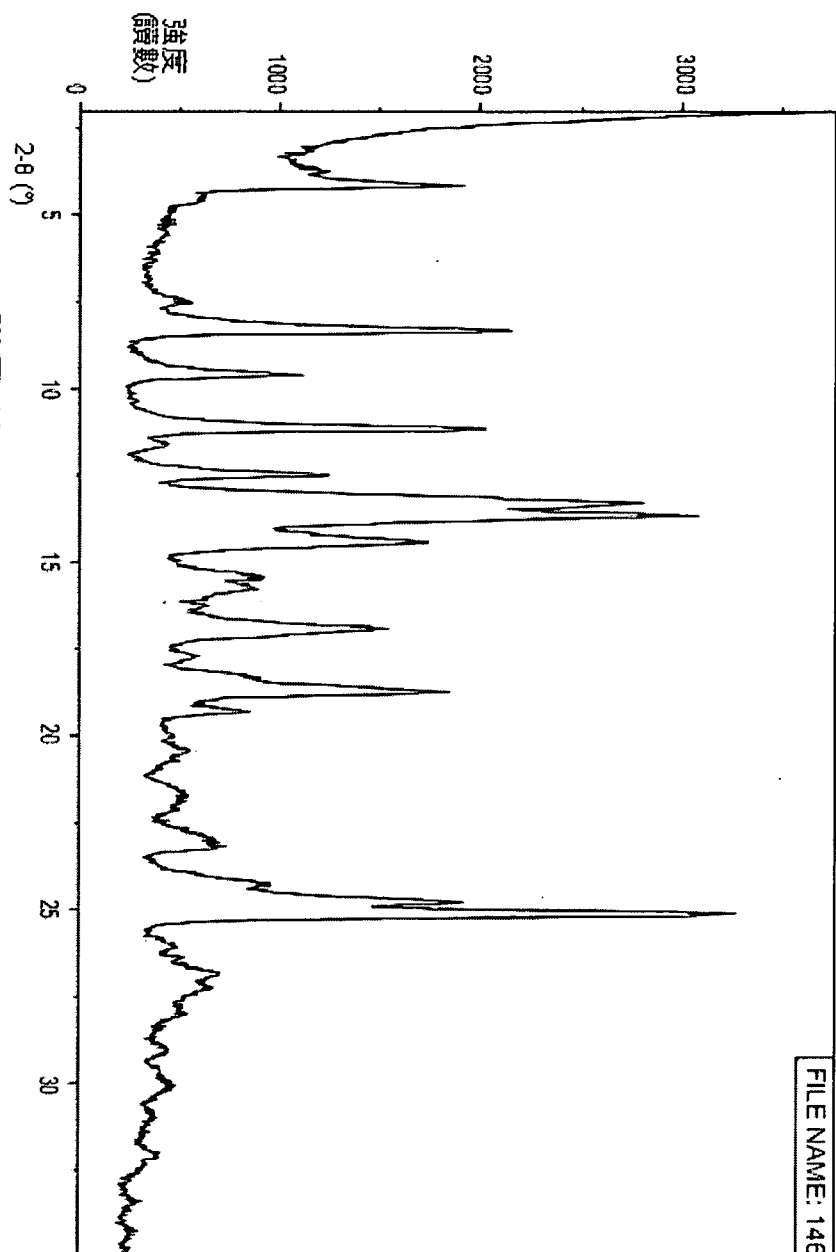
(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氯苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]噻唑啉-4(3H)-酮
晶結構 III 的紅外線光譜圖形



附圖 9

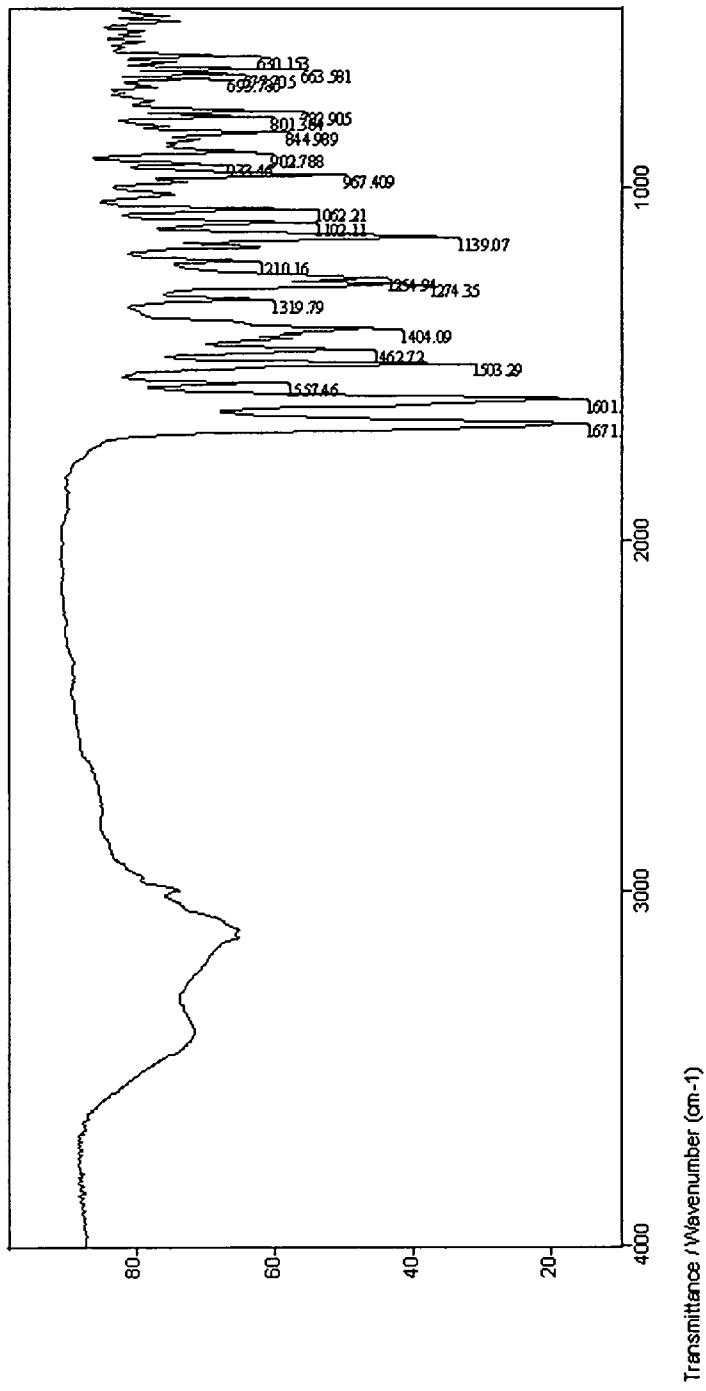
(1R,2R)-7-氨基-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]喹唑啉-4(3H)-酮
結晶結構 III 的微差掃描熱量儀溫度自記圖

99年8月2日修正替换頁



附圖 10 [更新版]

File # 1 = IR14980
Sample Description: Albonazol obt.14.6
Scans = 4
Mode = 2 (MidIR)
Res = 4 cm-1 18 scans/min
Apod = Cosine
16/03/06 14:17

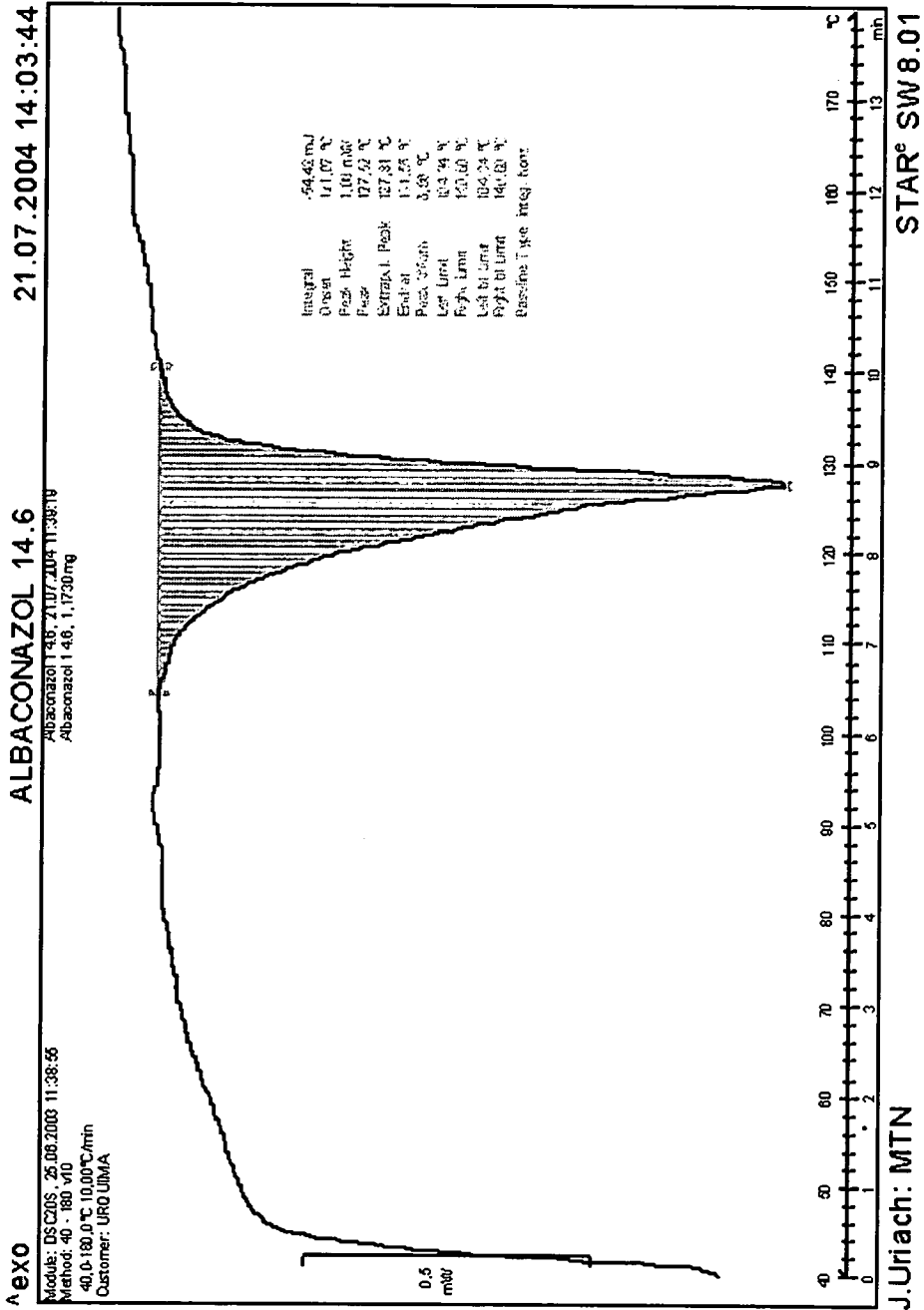


附圖 11

(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氯苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]喹唑啉-4(3H)-酮
晶結構 IV 的紅外線光譜圖形

11/26

P-1722 附圖

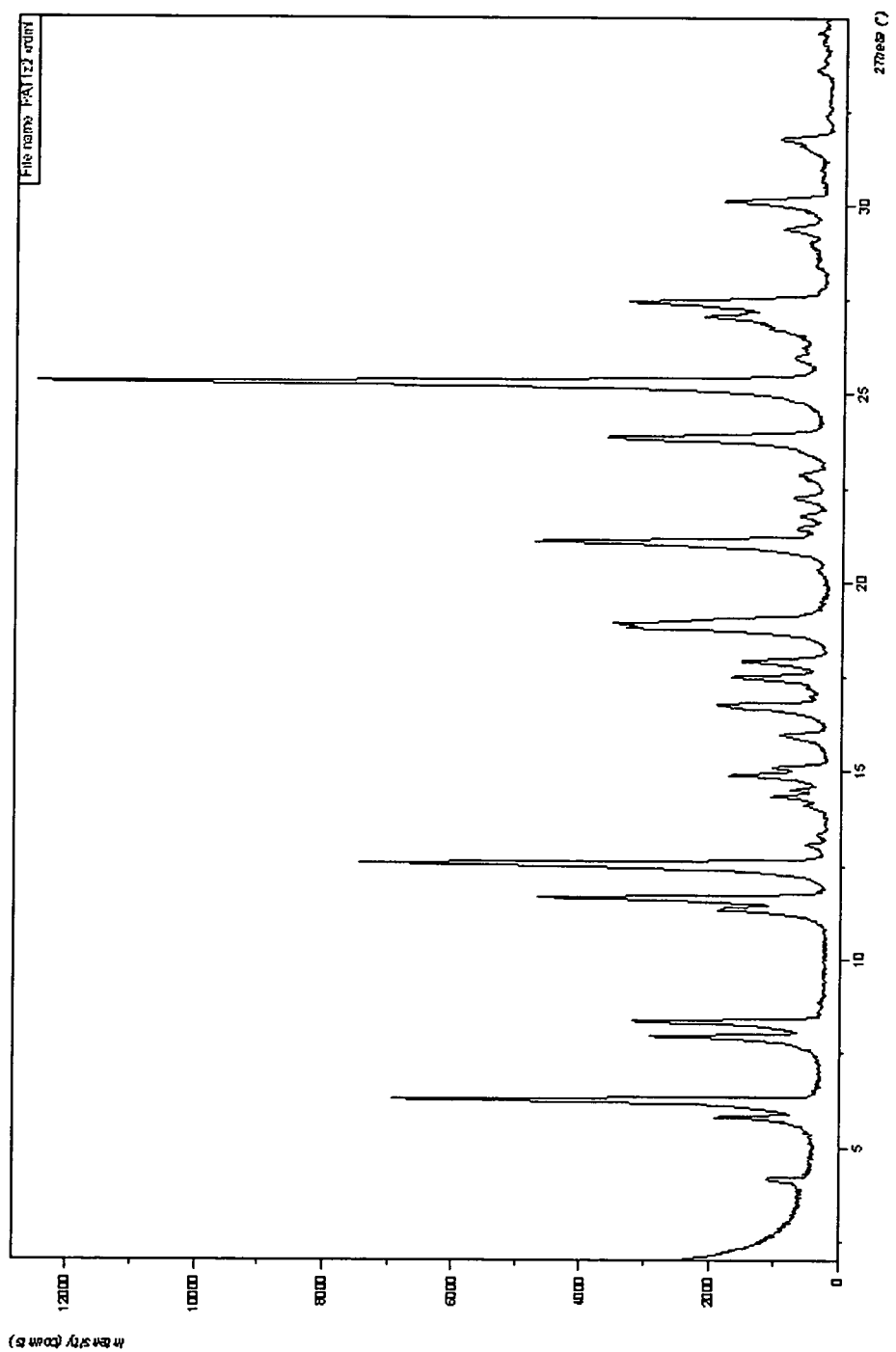


附圖 12

(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氯苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]啞唑啉-4(3H)-酮
晶結構 IV 的微差掃描熱量儀溫度自記圖

12/26

P-1722 附圖



附圖 13

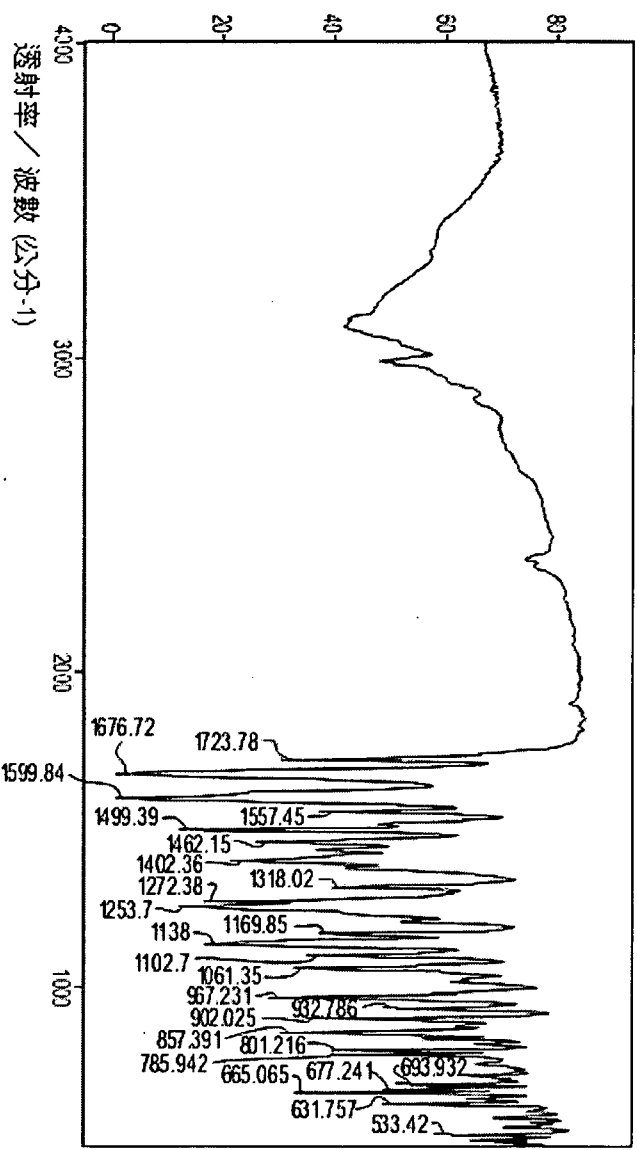
(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羟基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]喹唑啉-4(3H)-酮
晶結構 V 的X射線粉末繞射圖形

99年8月2日修正替换頁

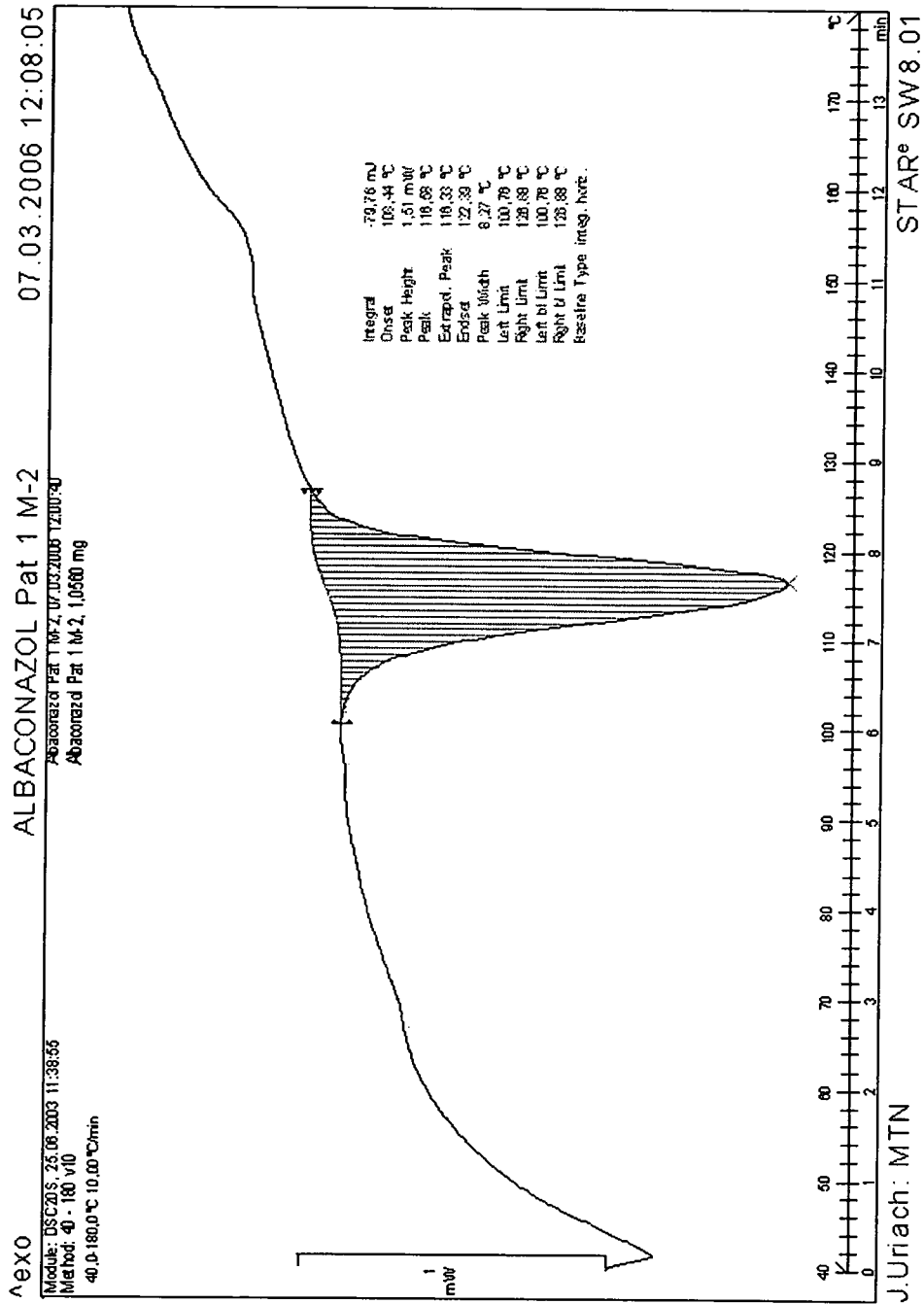
File # 1 : IR14982
Sample Description: Albacornazol Pal 1
Scans = 4

Mode = 2 (Mid-IR)
Res = 4 cm-1 17 scans/min

18/03/06 14:33
Acad = Cosine

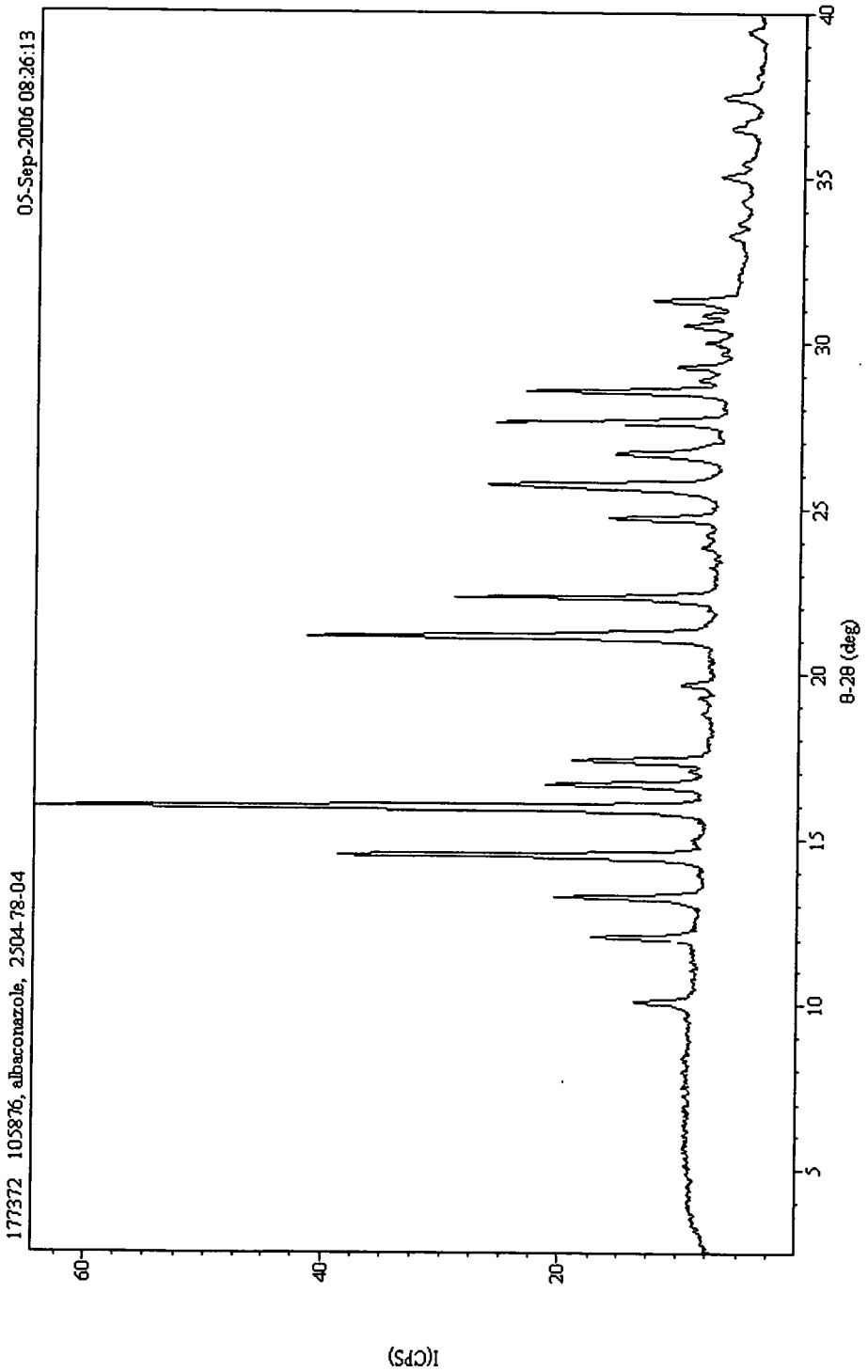


附圖 14 (更新版)



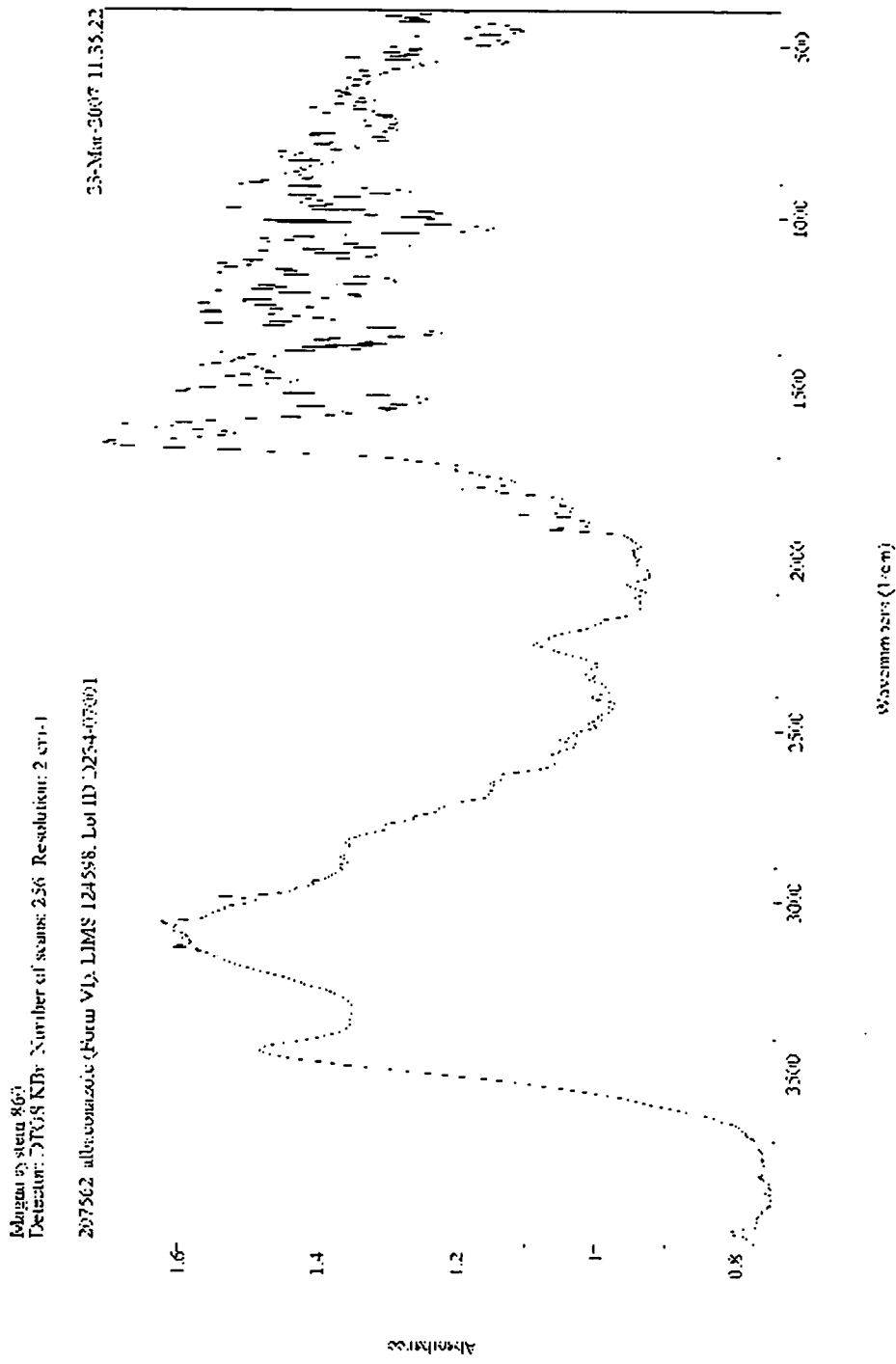
附圖 15

(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氯苯基)-2-羟基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 噻唑啉-4(3H)-酮
晶結構 V 的微差掃描熱量儀溫度自記圖



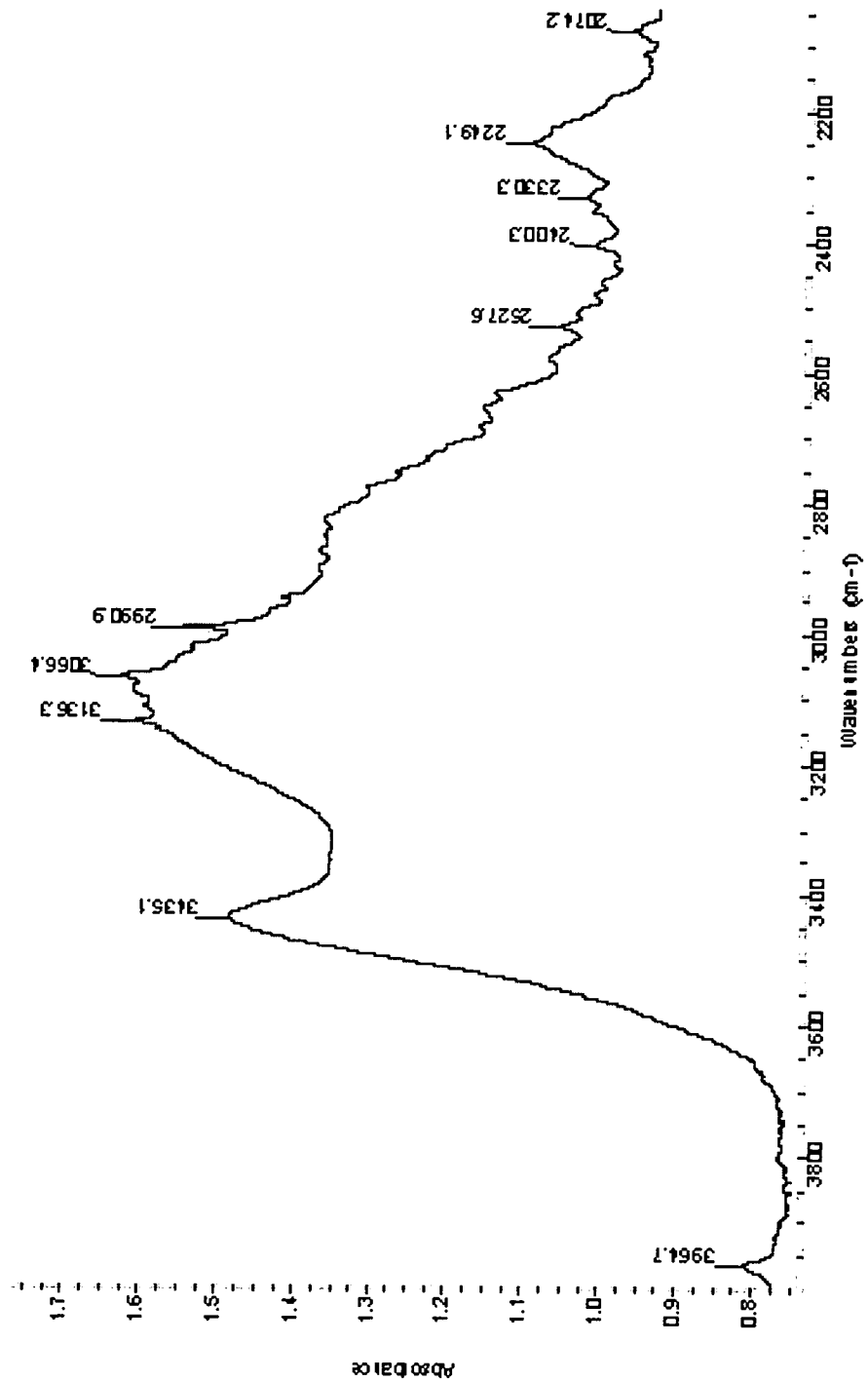
附圖 16

(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氯苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]喹唑啉-4(3H)-酮
結晶結構 VI 的X射線粉末繞射圖形

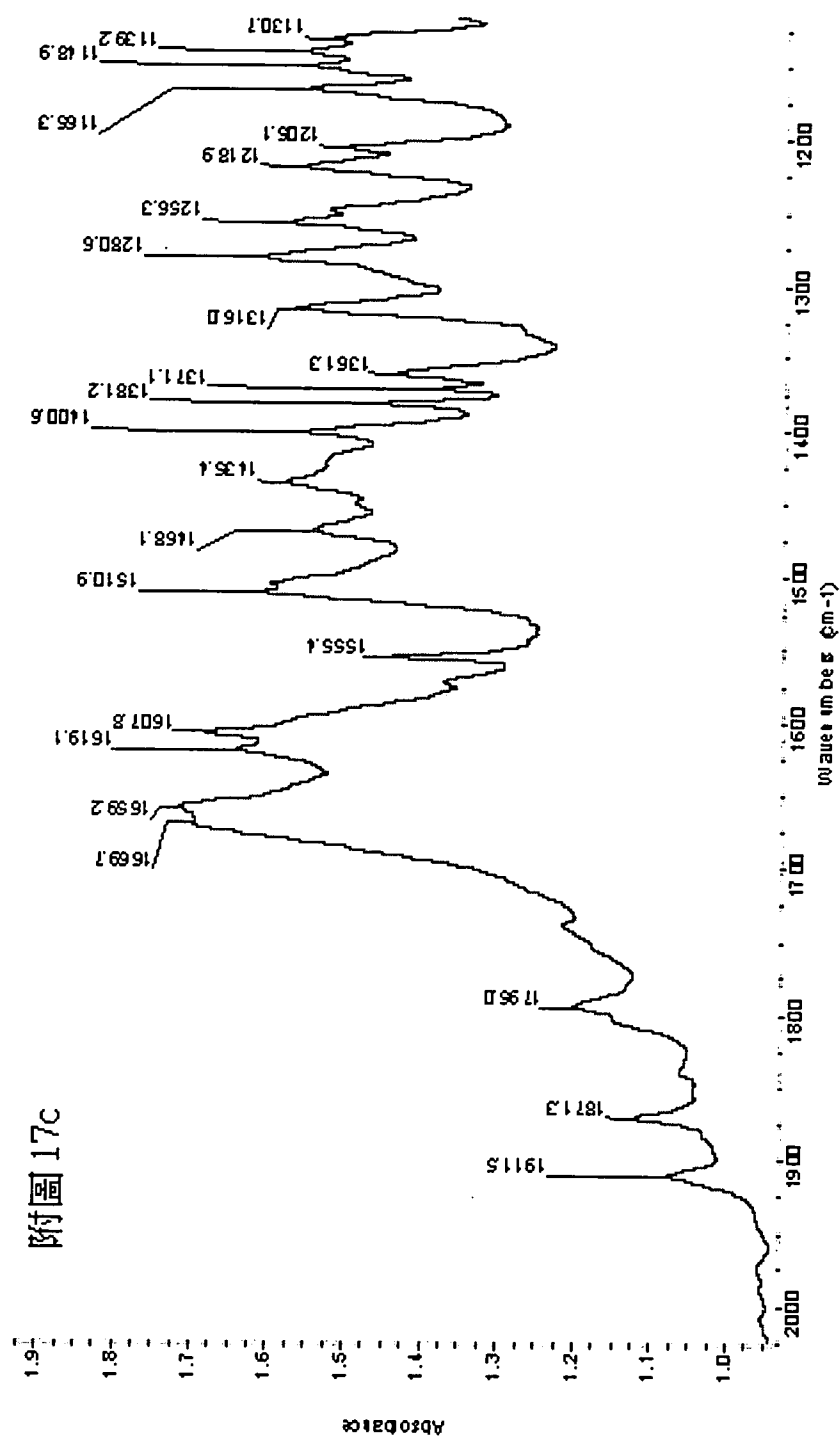


附圖 17a

(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮
晶結構 VI 的完整紅外線光譜圖形



附圖 17b

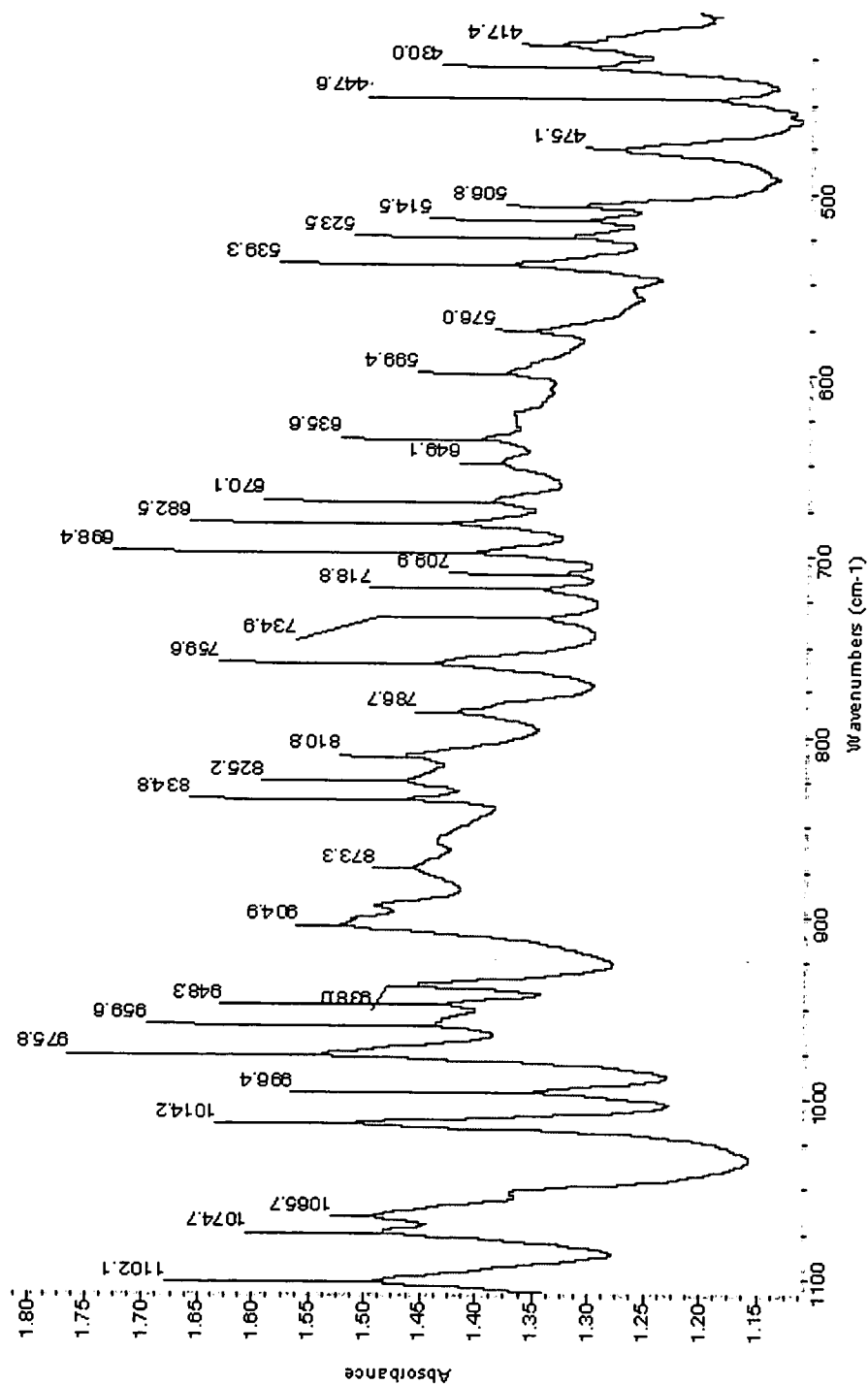


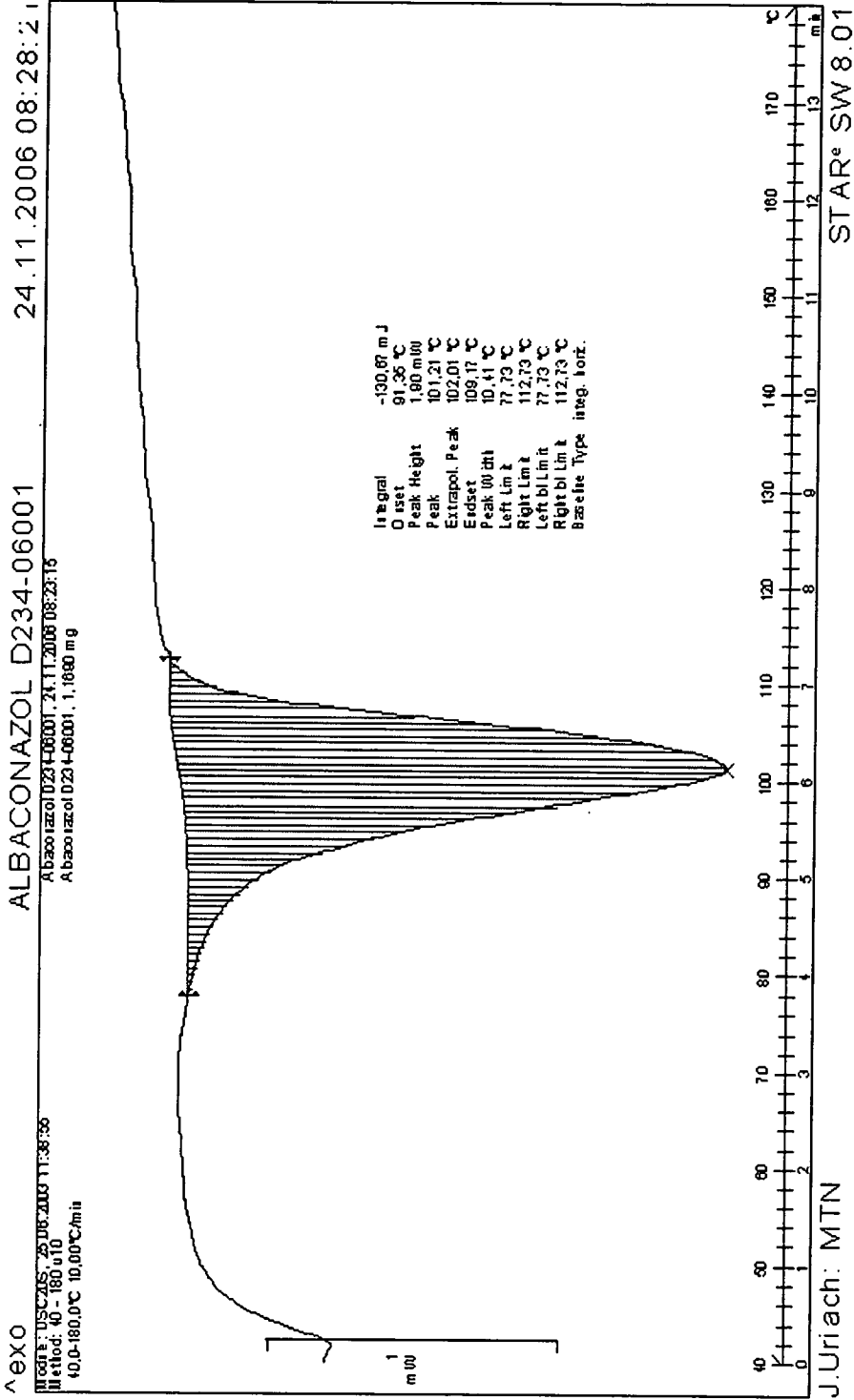
附圖 17c

附圖 17a 的完整紅外線光譜以高解析度
於附圖 17b、17c、和 17d 呈現其特徵的高峰

附圖 17d

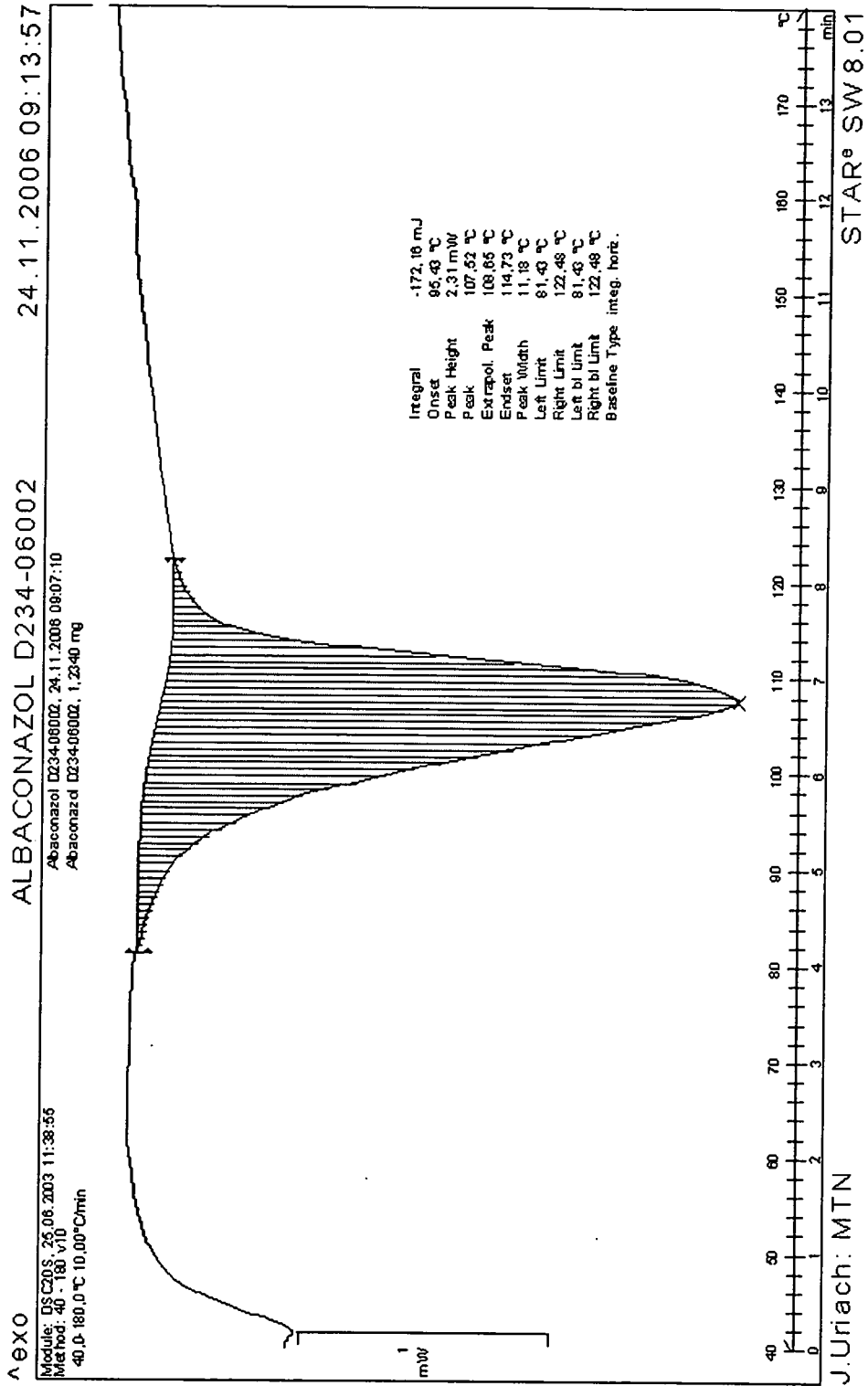
附圖17a的完整紅外線光譜以高解析度於附圖17b、17c、和17d呈現具特徵的高峰





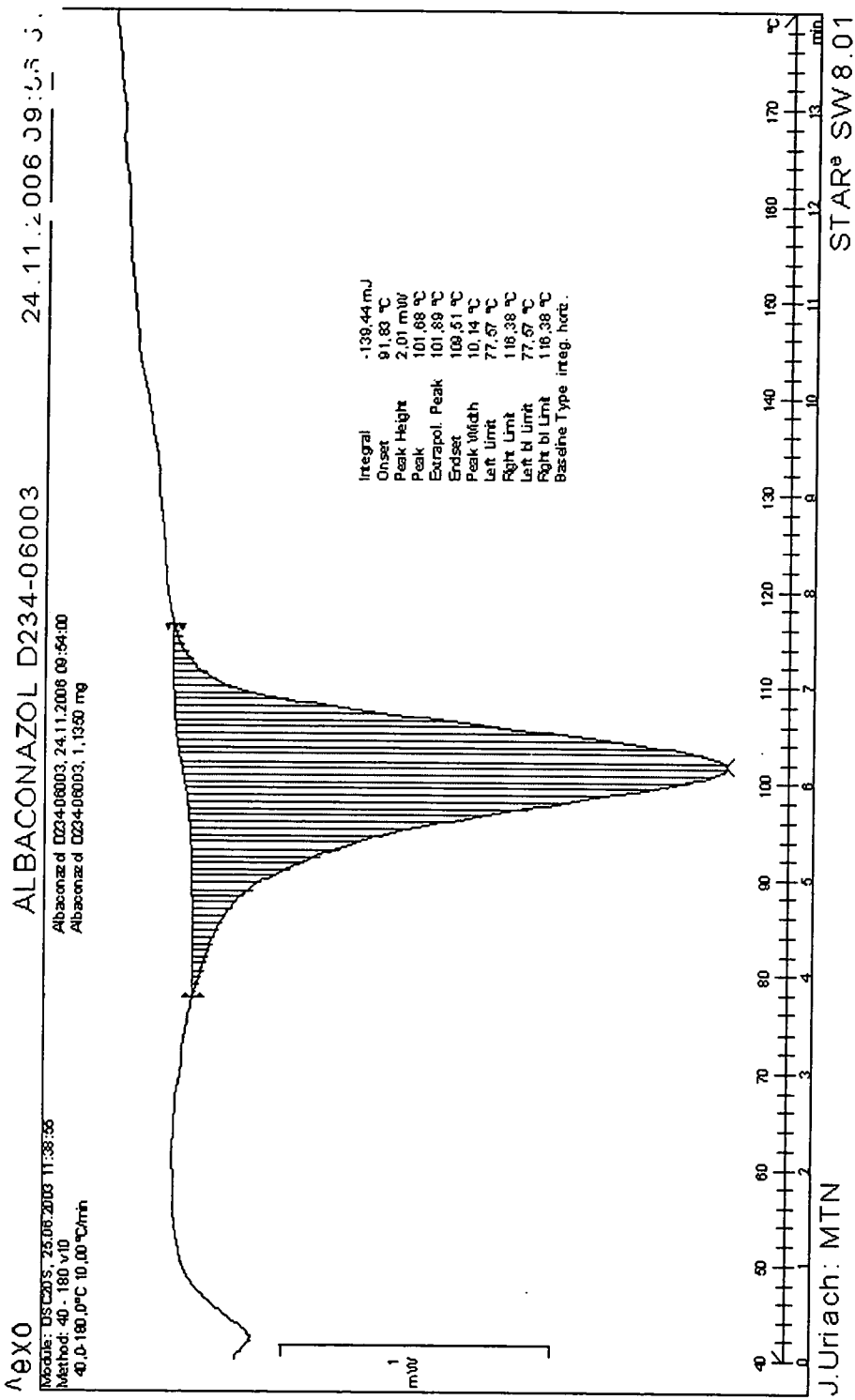
附圖 18a

(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氯苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]喹唑啉-4(3H)-酮
結晶結構 VI 的微差掃描熱量儀溫度自記圖 (之一)



附圖 18b

(1R,2R)-7-氯-3-[2-(4,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]噻唑啉-4(3H)-酮
結晶結構 VI 的微差掃描熱量儀溫度自記圖 (之二)

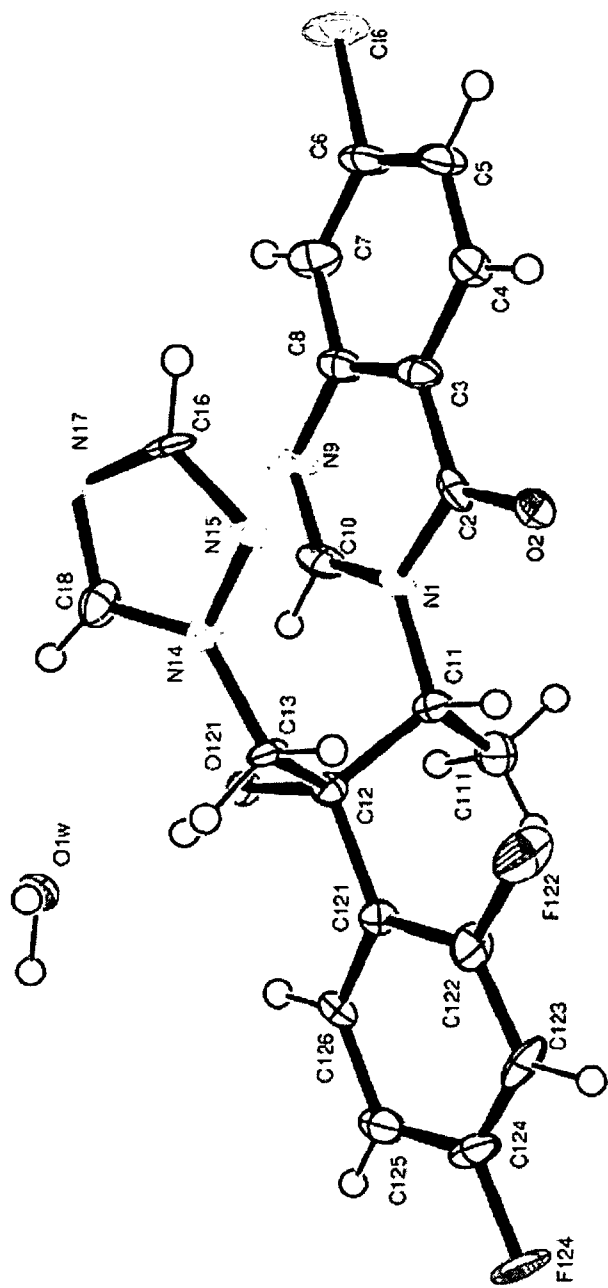


附圖 18c

(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 喹唑啉-4(3H)-酮
結晶結構 VI 的微差掃描熱量儀溫度自記圖 (之三)

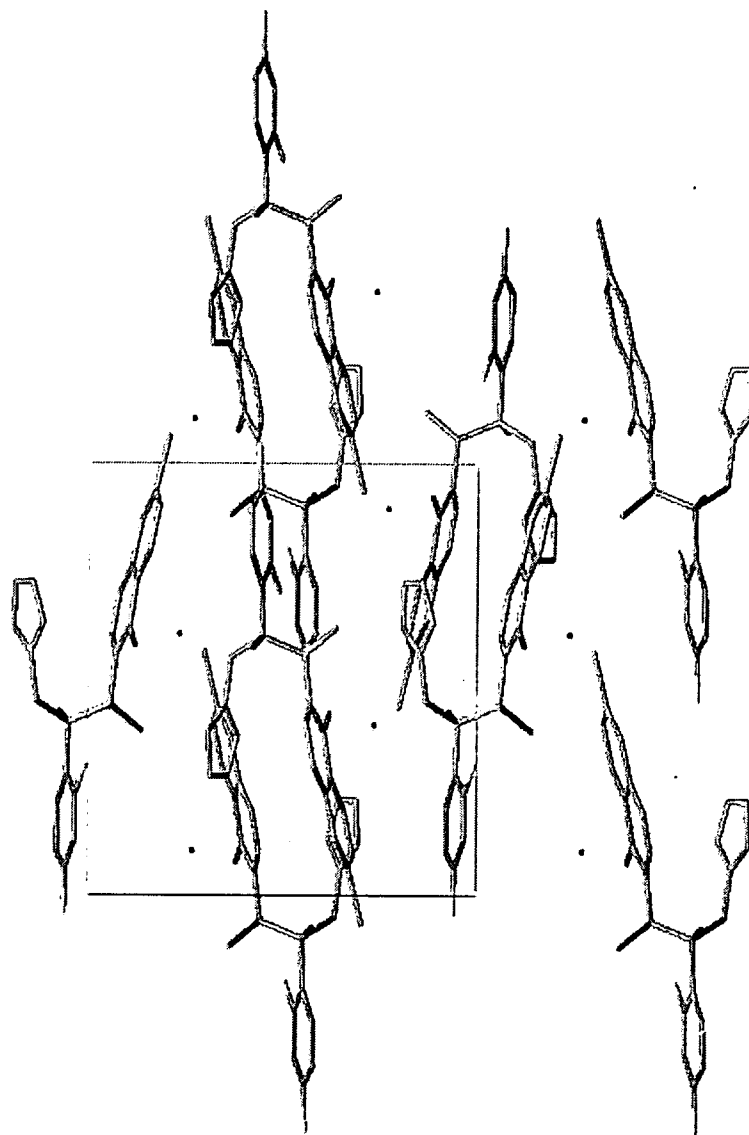
附圖 19

(1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氯苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]噻唑啉-4(3H)-酮的結晶結構 VI 的
橡樹嶺熱核繪圖 (ORTEP drawing) 圖形
原子係以50%或然率的非均向性橢圓體 (anisotropic ellipsoids) 來表示



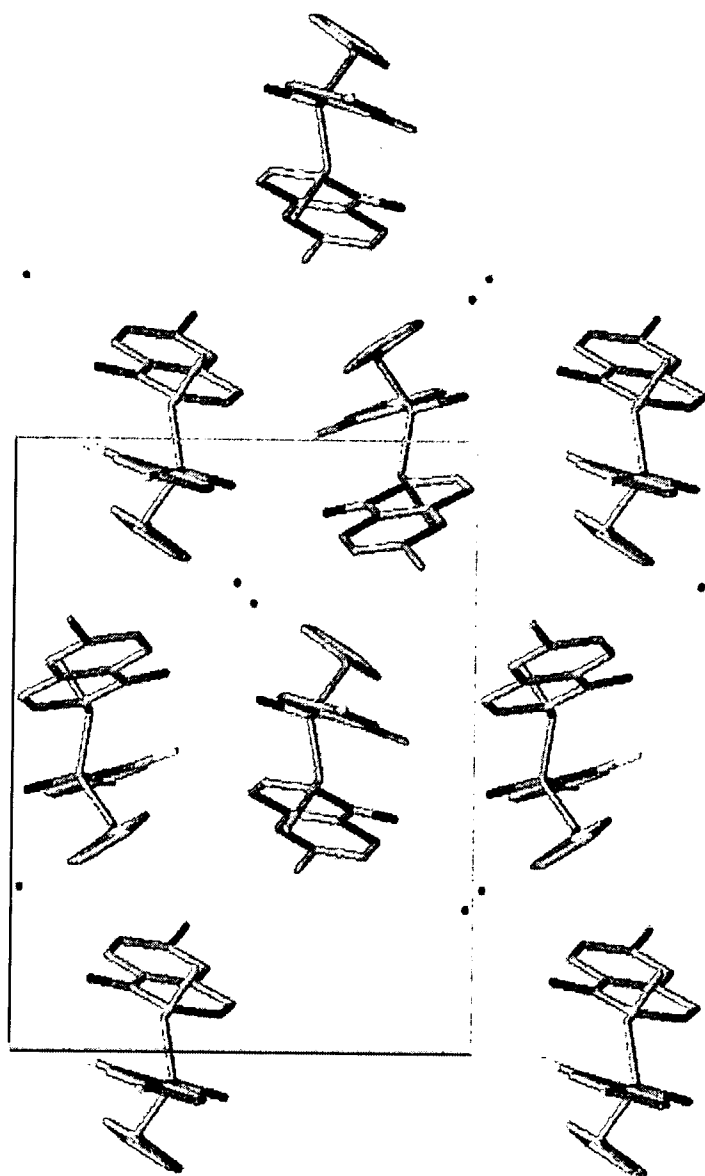
附圖 20

沿著 a 結晶體軸所見的結晶結構 VI 的堆砌排列圖形
爲使其清晰省略氫離子



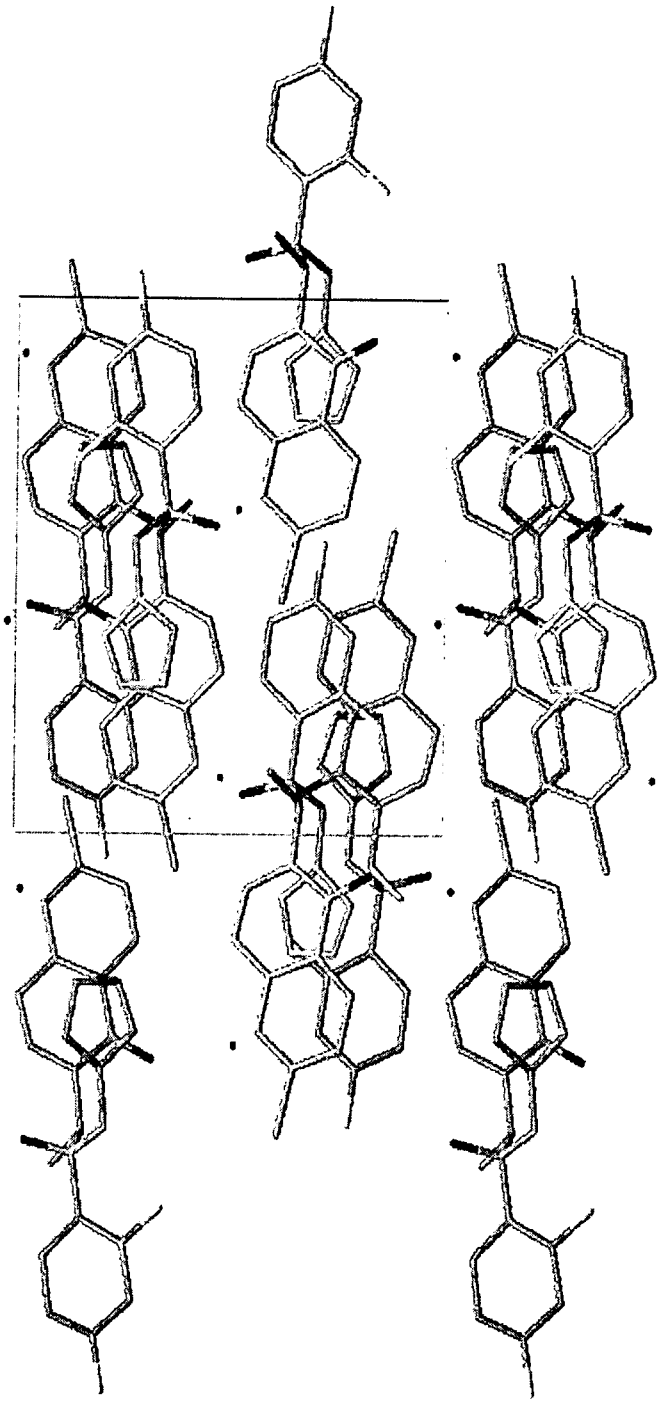
附圖21

沿著 b 結晶體軸所見之結晶結構 VI 的堆砌排列圖形
爲使其清晰省略氫離子



附圖22

沿著 c 結晶體軸所見之結晶結構VI的堆砌非列圖形
為使其清晰省略氫離子



附圖23

沿著 a 結晶體軸所見且用虛線表示氫鍵之 (1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氯苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 啶啉 4(3H)-酮的結晶結構 VI 的堆砌排列圖形

相鄰的 (1R,2R)-7-氯-3-[2-(2,4-二氯苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基] 啶啉 4(3H)-酮分子和水分子之間的氫鍵產生一個三維網絡，水分子留駐於和 a 結晶體軸平行的通道中

