



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0053903
(43) 공개일자 2009년05월28일

(51) Int. Cl.

C07D 239/90 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01) A61P 33/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7004839

(22) 출원일자 2009년03월06일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2009년03월06일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/017476

국제출원일자 2007년08월06일

(87) 국제공개번호 WO 2008/021049

국제공개일자 2008년02월21일

(30) 우선권주장

06380225.0 2006년08월07일

유럽특허청(EPO)(EP)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

스티펠 래버리토리즈, 인코포레이티드(어 렐라웨어 코포레이션)

미국, 33134, 플로리다, 코랄 게이블즈, 알함브라서클 255

팔라우 파르마 에스에이

스페인 이-08184 팔라우-솔리타 아이 플레가만스리에라 데 칼데스 아베뉴 카미 레이알 51-57 폴. 른드.

(72) 발명자

페레데스, 안토니오, 카노바스

스페인, 토나 이-08551 씨/세인트 앤드루 19

올피, 야비에르, 바트롤리

스페인, 바르셀로나 이-08034 씨/엔릭 지메네즈 16

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

황이남

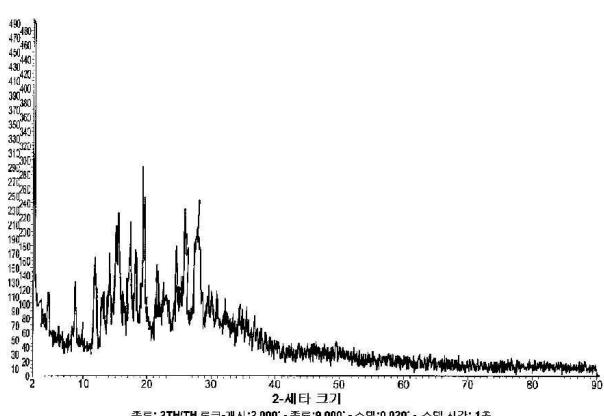
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 결정성 항진균 화합물

(57) 요 약

본 발명은 신규의 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온, 상기 결정형 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 상기 결정형 화합물을 각종 세균성 및/또는 진균성 감염이나 질환의 치료 및/또는 예방에 이용하는 방법, 및 상기 결정형 화합물을 수득하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 특정의 결정형 I, II, III, IV, V 및 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시 1 메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

그라우, 엘리즈, 몰린스

스페인, 벨라테라 이-08193, 드 바르셀로나 아우토
노마 대학캠퍼스, 인스티튜트 드 씨엔시아 아이 머
테리알즈 드 바르셀로나

세라, 안나, 로이그

스페인, 벨라테라 이-08193, 드 바르셀로나 아우토
노마 대학캠퍼스, 인스티튜트 드 씨엔시아 아이 머
테리알즈 드 바르셀로나

메이어, 케빈

미국, 인디아나 46052, 레바논, 1929 라파예떼 애
비뉴, 아파트 1에이

로리머, 케이스

미국, 인디아나 47906, 웨스트 라파예떼, 2109 웨
이크 로빈 닉터

(30) 우선권주장

07380186.2 2007년06월26일

유럽특허청(EPO)(EP)

60/835,863 2006년08월07일 미국(US)

60/929,408 2007년06월26일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온.

청구항 2

(1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온 및 (1) 유기 용매 또는 (2) 유기 용매와 물의 반응 산물을 포함하는 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 유기 용매는 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, n-프로판올 및 아세톤으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 결정형 화합물.

청구항 4

결정형 I, II, III, IV, V 및 VI로 이루어진 군에서 선택된 실질적으로 순수한 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은, 약 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, 및 30.13 +/- 0.2에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 2-세타 위치를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴특성을 갖는 것을 특징으로하는 결정형 화합물.

청구항 6

제 4항에 있어서, 상기 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은, (A) 약 4.11, 8.22, 9.39, 11.29, 12.41, 13.62, 16.74, 17.57, 18.79, 23.82 및 25.2 +/- 0.2에서의 2-세타(theta) 위치; (B) 약 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 및 27.35 +/- 0.2에서의 2-세타 위치; (C) 약 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 및 27.12 +/- 0.2에서의 2-세타 위치; (D) 약 4.15, 7.5, 8.33, 9.61, 11.16, 12.49, 13.29, 13.64, 14.41, 16.90, 18.74, 24.78 및 25.11 +/- 0.2에서의 2-세타 위치; (E) 약 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 및 30.13 +/- 0.2에서의 2-세타 위치; 및 (F) 약 21.1, 24.8 및 25.7 +/- 0.2에서의 2-세타 위치로 이루어진 군에서 선택된 XRPD 패턴특성을 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 화합물.

청구항 7

제 4항에 있어서, 상기 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은, (F1) 약 10.1, 14.5, 16.0, 21.1, 24.8 및 25.7 +/- 0.2에서의 2-세타 위치; (F2) 약 14.5, 16.0, 21.1, 24.8 및 25.7 +/- 0.2에서의 2-세타 위치; (F3) 약 21.1, 24.8 및 25.7 +/- 0.2에서의 2-세타 위치; 또한 (F4) 약 10.1 +/- 0.2에서의 2-세타 위치로 이루어진 군에서 선택된 XRPD 패턴특성을 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 화합물.

청구항 8

제 4항에 있어서, 상기 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은:

도 1, 4, 7, 10, 13 및 16으로 이루어진 군에서 선택된 도면에 나타낸 바와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴;

도 3, 6, 9, 12, 15, 18a, 18b 및 18c로 이루어진 군에서 선택된 도면에 나타낸 바와 실질적으로 유사한 시차 주사 열량계 열분석도; 또는

도 17a, 17b 및 17c로 이루어진 군에서 선택된 도면에 나타낸 바와 실질적으로 유사한 적외선 스펙트럼 중에서 하나 이상의 특성을 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 화합물.

청구항 9

제 7항에 있어서, 상기 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은:

약 102°C에서 고흡열성을 나타내고 약 87°C에서 온셋 온도를 갖는 시차 주사열량계 열분석도; 또는

1607, 1555, 1468, 1400, 1361, 1316, 1280, 1218, 1165, 1102, 1014, 976, 938, 760 및 698cm⁻¹에서 적외선 스펙트럼 피크 위치를 갖는 적외선 스펙트럼 중에서 하나 이상의 특성을 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 화합물.

청구항 10

제 4항에 있어서, 중량 기준으로 측정시 10중량% 미만의 다른 결정형 혹은 무정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 함유하는 것을 특징으로 하는 결정형 화합물.

청구항 11

제 4항에 있어서, 상기 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 XRPD 분석에 의해 규정된 적어도 90%의 순도를 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 화합물.

청구항 12

제 4항에 있어서, 약 10중량% 미만의 잔류 용매를 함유하는 것을 특징으로 하는 결정형 화합물.

청구항 13

제 4항에 있어서, 상기 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 약 25°C 및 60% RH의 조건에서 적어도 6개월간 보관 안정성을 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 화합물.

청구항 14

약제학적으로 허용가능한 담체와 함께, 제 4항에 따른 실질적으로 순수한 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이나 유도체를 항균 또는 항진균 작용에 효과적인 양으로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 15

제 14항에 있어서, 상기 실질적으로 순수한 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 적어도 95중량%의 실질적으로 순수한 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 16

치료가 필요한 포유동물에게, 유효량의 제 4항에 따른 실질적으로 순수한 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이나 유도체를 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 세균 혹은 진균성 감염의 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 17

치료가 필요한 포유동물에게, 유효량의 제 4항에 따른 실질적으로 순수한 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이나 유도체를 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 샤가스 질병(Chagas diseases)의 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 18

물; 과 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, n-프로판올 및 아세톤으로 이루어진 군에서 선택된 유기용매 속에서 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 용액 또는 혼탁액으로부터 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 재결정화하는 것을 포함하는 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 제조방법.

청구항 19

제 17항에 있어서, 상기 유기 용매는 에탄올인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 20

제 18항에 있어서, 상기 에탄올은, 1:1 내지 1:20의 에탄올:물의 부피비로서 물과 함께 존재하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 21

제 18항에 있어서, 상기 에탄올은, 1:4 내지 1:8의 에탄올:물의 부피비로서 물과 함께 존재하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 22

수성 용매; 와 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, n-프로판올 및 아세톤으로 이루어진 군에서 선택된 유기 용매; 속에서 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 용액 또는 혼탁액을 형성하고;

상기 용액 또는 혼탁액으로부터 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 결정화하고;

상기 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 분리하는 것을 포함하는 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 제조방법.

청구항 23

제 22항에 있어서, 상기 유기 용매는 에탄올이며, 1:1 내지 1:20의 에탄올:물의 부피비로서 물과 함께 존재하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 24

제 22항에 있어서, 상기 유기 용매는 에탄올이며, 1:4 내지 1:8의 에탄올:물의 부피비로서 물과 함께 존재하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 25

제 22항에 있어서, 용액 또는 혼탁액의 제조에 이용된 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 무정형, 결정형 III, IV 또는 V의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온, 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 26

제 22항에 있어서, 상기 유기 용매는 에탄올이고, 또한 상기 용액 또는 혼탁액은 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 수성 에탄올에 가하여 형성하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 27

제 22항에 있어서, 상기 유기 용매는 에탄올이고, 또한 상기 용액 또는 혼탁액은 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 에탄올에 가하여 혼합물을 형성한 후, 상기 혼합물을 다시 물에 가하여 형성하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 28

제 27항에 있어서, (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온과 에탄올의 혼합물은 용액인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 29

제 27항에 있어서, 상기 혼합물을 물에 가하기 전에 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온과 에탄올의 용액 또는 혼탁액을 환류(refluxing)하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 30

제 27항에 있어서, 상기 혼합물을 물에 가하기 전에 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온과 에탄올의 용액 또는 혼탁액을 여과하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

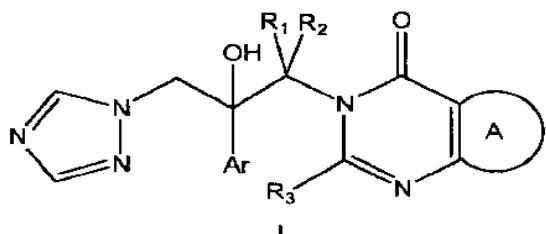
명세서**기술분야**

<1>

본 발명은 신규의 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온(one), 상기 결정형 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 상기 결정형 화합물을 각종 세균성 및/또는 진균성 감염이나 질환의 치료 및/또는 예방에 이용하는 방법, 및 이들 결정형 화합물을 수득하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 특정의 결정형 I, II, III, IV, V 및 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온(one)에 관한 것이다.

배경기술

<2> 미국 특허 제5,807,854호는 다음 식(I)의 신규한 항진균 화합물:



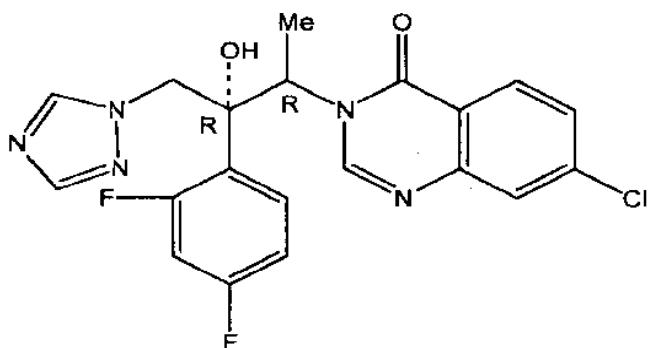
<3>

<4> 이의 제조방법, 상기 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 및 동물의 진균성 감염의 치료나 예방에 상기 화합물을 사용하는 방법에 대해 소개하고 있다. 이러한 분야에 속하는 것으로 구체적으로 예시된 화합물 중 하나는 알바코나졸(albaconazole)로서, 이의 화학명은 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이다. 그러나, 상기 특허는 특정한 결정 형태의 상기 식(I)의 화합물을 얻는 것에 대한 장점에 관해서는 개시, 언급, 또는 제안하고 있지 않다.

<5> 미국 및 국제 보건 등록인정 기관의 올바른 건강 등록 요건, 예를 들어 미국 식품의약청의 제품 제조 시행규칙 ("GMP")의 요건에 따라 포유동물에 대한 투여 용도의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 함유하는 약제학적 조성물의 제조를 위하여, (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 가능한 순물질 형태로, 특히 소정의 일관된 물성을 갖는 형태로 제조할 필요가 있다.

발명의 상세한 설명

<6> 따라서, 본 발명은 다음의 식(II)으로 표현되는 각종 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온(one)을 제공한다:



<7>

<8> 이 화합물은 무정형으로 존재하는 것으로 공지되어 있었다. 현재 확인된 바에 따르면, 6가지 결정 형태 중 하나로 존재할 수 있다고 인지되고 있다. 따라서, 이 결정형 화합물은 무정형 화합물 및 어떤 잔류 용매가 실질적으로 제거된 순수 결정 형태로 생각한다. 이 경우, 본원에서 실질적인 순수 결정형은 I, II, III, IV, V 및 VI 형의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 뜻한다.

<9> 이에 관한 본원의 바람직한 구현예는 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온 및 유기용매의 반응 산물을 포함하는 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온에 관한 것이다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 본원은 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온 및 유기용매를 물의 존재하에 반응시켜 얻은 산물을 포함하는 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온에 관한 것이다.

<10> 본원의 또 다른 바람직한 구현예는 결정형 I, II, III, IV, V 및 VI로 이루어진 군에서 선택된 실질적으로 순수한 결정형

(1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온에 관한 것이다.

<11> 또다른 바람직한 구현예는, 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께, 실질적으로 순수한 결정형 I, II, III, IV, V 또는 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이나 유도체를 항균 혹은 항진균 작용에 효과적인 양으로 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 여기서는 상기 결정형 III, IV 또는 VI이 특히 바람직하다.

<12> 그 밖의 또다른 바람직한 구현예는, 실질적으로 순수한 결정형 I, II, III, IV, V 또는 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이나 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 항균 혹은 항진균 작용에 효과적인 양으로 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 세균성 및/또는 진균성 감염의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것이다. 여기서는 상기 결정형 III, IV 또는 VI이 특히 바람직하다.

<13> 본원의 또다른 바람직한 구현예는, 실질적으로 순수한 결정형 I, II, III, IV, V 또는 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이나 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 항균 혹은 항진균 작용에 효과적인 양으로 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 샤가스 질병(Chagas Disease)을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 여기서는 상기 결정형 III, IV 또는 VI이 특히 바람직하다.

<14> 또다른 바람직한 구현예는, 결정형 I 또는 II의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서:

<15> 초임계 CO_2 결정화 조건을 이용하여 무정형의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온으로부터 결정형 I 또는 II의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 결정화하는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다.

<16> 또다른 바람직한 구현예는, 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서:

<17> 무정형의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 에탄올, 에틸아세테이트, 디클로로메탄 및 에탄올과 에틸아세테이트의 조합물로 이루어진 군에서 선택된 용매에 첨가하여 용액 또는 혼탁액을 형성하고; 및

<18> 상기 용액 또는 혼탁액으로부터 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 결정화하는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다.

<19> 또한 본원의 또다른 바람직한 구현예는, 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서:

<20> (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 에탄올, 에틸아세테이트, 디클로로메탄 및 에탄올과 에틸아세테이트의 조합물로 이루어진 군에서 선택된 용매에 용해시켜 용액을 형성하고;

<21> 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 결정화하고; 및

<22> 상기 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 건조시키는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다.

<23> 이에 관한 하나의 특정 구현예에 따르면, 용매에 용해시킨 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 무정형의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이다. 그러나, 어떤 형태의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이라도 상술한 목적에 적합할 수 있다.

<24> 본원의 또다른 바람직한 구현예는, 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메

틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서:

- <25> (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 에탄올에 가하여 용액이나 혼탁액을 형성하고;
- <26> 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 결정화하고; 및
- <27> 상기 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 건조시키는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다.
- <28> 또다른 바람직한 구현예는, 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서:
- <29> 무정형의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 40°C 및 75% HR의 조건에서 3개월간 보관하고;
- <30> 상기 무정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온 중 일부가 보관 과정에서 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온으로 전환되고; 및
- <31> 상기 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 수득하는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다.
- <32> 또다른 바람직한 구현예는, 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서:
- <33> (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 에탄올에 용해하여 용액을 형성하고;
- <34> 상기 용액을 물에 가하여 혼탁액을 형성하고;
- <35> 상기 혼탁액을 30분 이상 교반하고;
- <36> 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 수득하고; 및
- <37> 상기 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 분리하는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다.
- <38> 이에 관한 하나의 특정 구현예에 따르면, 용매에 용해된 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 무정형 혹은 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이다. 그러나, 어떤 형태의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이라도 상술한 목적에 적합할 수 있다.
- <39> 또다른 바람직한 구현예는, 결정형 V의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서:
- <40> (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 에틸아세테이트에 용해하여 용액을 형성하고;
- <41> 헥산을 상기 용액에 가하고;
- <42> 선택적으로 디에틸에테르를 상기 용액에 가하고;
- <43> 결정형 V의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 결정화하고; 및
- <44> 상기 결정형 V의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-

일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 분리하는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다.

<45> 이에 관한 하나의 특정 구현예에 따르면, 용매에 용해된 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 무정형의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이다. 그러나, 어떤 형태의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이라도 상술한 목적에 적합할 수 있다.

<46> 또다른 바람직한 구현예는, 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서:

<47> 수성 용탄을 용매에서 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 용액 혹은 혼탁액을 형성하고;

<48> 상기 용액 혹은 혼탁액으로부터 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 결정화하고; 및

<49> 상기 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 분리하는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다.

<50> 하나의 구현예에서, 본원은 실질적으로 순수한 결정성 모노히드레이트형의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 소정의 유기 용매 및 물에 용해시켜 제조하는 방법에 관한 것이다. 이 모노히드레이트형의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 또한 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이라고 할 수 있다. 이에 관한 하나의 구현예에서, 본원은 소정의 유기 용매 및 물에 용해된 실질적으로 순수한 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이다. 이에 관한 하나의 특정 구현예에서, 상기 실질적으로 순수한 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온과 유기 용매 및 물의 반응 산물을 포함한다. 하나의 바람직한 구현예에서, 상기 유기 용매는 아세톤 또는 알코올이다. 이에 관한 하나의 구현예에서, 상기 알코올은 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, n-프로판올 및 아세톤으로 이루어진 군에서 선택된다. 특히 바람직한 구현예에서, 상기 실질적으로 순수한 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 모노히드레이트를 포함한다. 또다른 바람직한 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 모노히드레이트를 포함한다.

<51> 또다른 구현예에서, 본원은 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서:

<52> 수성 용매 및 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, n-프로판올 및 아세톤으로 이루어진 군에서 선택된 유기 용매에 용해된 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 용액 또는 혼탁액을 형성하고;

<53> 상기 용액 또는 혼탁액으로부터 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 결정화하고; 및

<54> 상기 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 분리하는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다.

<55> 또다른 바람직한 구현예에서, 본원은 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서:

- <56> (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 수성 에탄올에 가하여 용액이나 혼탁액을 형성하고;
- <57> 상기 용액 또는 혼탁액으로부터 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 결정화하고; 및
- <58> 상기 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 분리하는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다.
- <59> 또다른 바람직한 구현예에서, 본원은 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서:
- <60> (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 에탄올에 가하여 혼합물을 형성하고;
- <61> 상기 혼합물을 물에 가하여 용액이나 혼탁액을 형성하고;
- <62> 상기 용액 또는 혼탁액으로부터 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 결정화하고; 및
- <63> 상기 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 분리하는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다. 특정의 구현예에서, 알바코나졸과 에탄올의 혼합물은 에탄올에 알바코나졸을 용해한 용액이다.
- <64> 이에 관한 하나의 특정 구현예에서, 상기 혼합물, 용액 또는 혼탁액을 형성하기 위해 이용된 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 무정형, 결정형 III, IV 또는 V의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이거나 이들의 혼합물이다. 그러나, 어떤 형태의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이라도 상술한 목적에 적합할 수 있다.

실시예

- <88> 정의
- <89> 여기서 사용한 바와 같이, "투여하는," "투여," 및 유사한 용어는 의학 또는 화장품 관련 실무에 있어서 조성물을 특정 대상에게 치료적 효과를 얻기 위한 방식으로 전달하는 방법을 뜻한다.
- <90> 여기서 사용한 바와 같이, "수성 용매"란 물을 함유하거나 물과 같은 용매를 말한다. 용해된 그 밖의 성분들은 염류나 완충액처럼 소량으로 존재하며, 또한 당업자에게 명백한 그 밖의 성분들이 선택적으로 수성 용액에 존재할 수 있다.
- <91> 여기서 사용한 바와 같이, "결정형" 이란 결정 격자 내에 분자들이 배열된 결과로 상이한 물성을 가진 동일한 분자로 된 결정들을 말한다. 따라서, 본원에서의 "결정형"은 단일 분자물의 상이한 결정 형태들, 다형체, 유사다형체 용매화물 형태 등을 모두 일컫는다. 단일 화합물의 상이한 결정 형태는 서로 다른 화학적, 물리적, 기계적, 전기적, 열역학적 및/또는 생물학적 성질을 가질 수 있다. 결정 형태에 의해 나타나는 물성의 차이는 저장 안정성, 압축성, 밀도 (제형 및 제품 생산에 중요한 변수), 용해율 (생체 이용성의 결정에 중요한 변수), 용해도, 용점, 화학 안정성, 물리적 안정성, 분말 유동성, 치밀성 및 입자 형태성 등의 약제학적 변수에 영향을 미친다. 개별 화합물의 각 결정 형태는 화학적, 물리적, 기계적, 전기적, 열역학적 및 생물학적 성질에 있어서 일관성을 보여준다.
- <92> 여기서 사용한 바와 같이, "유도체"란 특정 화학 화합물이나 분자의 수화물, 용매화물, 염, 라세미체, 이성체, 에난시오머, 전구약물, 대사물, 에스테르 또는 다른 유사체나 유도물을 포함한다. 또한, "유도체"란 용어는 언급된 화합물의 변형을 의미하나, 이에 한정되지 않고, 이들 화합물의 가수분해, 환원 또는 산화 산물도 포함한다. 가수분해, 환원 및 산화 반응은 공지되어 있다.
- <93> 활성 차이는 화학 반응성의 변화 (예컨대, 한가지 결정 형태로 이루어진 것이 또다른 결정 형태로 이루어진 것

보다 더 신속하게 투약 형태가 변색되는 방식의 차등적 산화반응) 또는 기계적 변화 (예컨대, 반응역학적으로 유리한 결정 형태인 가루 상태로 보관되는 태블릿이 열역학적으로 더 안정한 결정 형태로 변환되는 것) 혹은 이를 양쪽 (예컨대, 결정 형태의 태블릿이 고습도에서 분쇄되는 것)에 의한 결과로 나타날 수 있다. 용해도/용해율 차이의 결과로, 일부 결정 형태의 전이 현상은 효능 및/또는 독성에 영향을 미친다. 또한, 결정의 물성은 처리 공정에 중요할 수 있다: 예를 들어, 소정의 결정 형태는 용매화물을 형성하는데 더 용이하거나, 불순물 여과 및 세정 제거에 더 어려울 수 있다 (예, 입자 형태 및 크기 분포는 결정 형태별로 차이가 있을 수 있다).

<94> 여기서 사용한 바와 같이, 활성 작용제나 성분, 약제학적 활성 작용제나 성분 등의 "유효량" 또는 "치료학적으로 효과적인 양"이란 본원에서 유사어로 사용되며, 투여시 치료학적 효과를 제공하기에 충분한 약제학적 활성 작용제의 양을 말한다. 약제학적 유효량의 약제학적 활성 작용제는 증상의 완화를 가져오는 것으로 예상할 수 있다. 유효량의 약제학적 활성 작용제는 특정의 치료 조건, 상태의 위중도, 치료기간, 사용된 조성물의 특정 성분, 기타 변수들에 따라 달라질 수 있다.

<95> 여기서 사용한 바와 같이, "약제학적으로 허용가능한 염"이란 무변형 화합물(들)과 동일한 활성을 갖고 생물학적이나 기타의 측면에서 부적절함이 없는 소정 성분(들)의 염류를 말한다. 염은 예를 들면 유기 혹은 무기산으로 형성될 수 있다. 적절한 산의 비제한적인 예는, 아세트산, 아세틸살리실산, 아디프산, 알긴산, 아스코르빈산, 아스파트산, 벤조산, 벤젠술폰산, 중황산, 봉산, 부티르산, 카포산, 카포술폰산, 탄산, 시트르산, 시클로펜탄프로피온산, 디글루콘산, 도데실황산, 에탄술폰산, 포름산, 푸마르산, 글리세린산, 글리세로인산, 글리신, 글루코헵탄산, 글루콘산, 글루탐산, 글루타르산, 글리콜산, 헤미황산, 헵탄산, 헥산산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염화수소산, 요오드화수소산, 히드록시에탄술폰산, 락트산, 말레이산, 말산, 말론산, 만넬린산, 메탄술폰산, 점액산, 나프틸렌술폰산, 나프틸산, 니코틴산, 아질산, 옥살산, 펠라곤산, 인산, 프로피온산, 사카린, 살리실산, 소르브산, 숙신산, 황산, 타르타르산, 티오시아닌산, 티오글리콜산, 티오황산, 토실산, 운데실렌산 및 기타의 천연 및 합성 유도 아미노산류 등을 포함한다.

<96> 유기 염기를 사용하는 경우 휘발성이 낮은 염기가 바람직하게 이용되며, 예를 들면, 에탄올아민, 디에탄올아민, N-에틸에탄올아민, N-메틸디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디에틸아미노에탄올, 2-아미노-2-메틸-n-프로판올, 디메틸아미노프로판올, 2-아미노-2-메틸프로판디올 및 트리이소프로판올아민 등의 저분자량 알칸올아민류가 바람직하다. 본원의 경우 에탄올아민이 특히 바람직하다. 상술한 바와 같은 또다른 저휘발성 염기는 가령, 에틸렌디아민, 헥사메틸렌디아민, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 시클로헥실아민, 트리부틸아민, 도데실아민, N,N-디메틸도데실아민, 스테아릴아민, 올레일아민, 벤질아민, 디벤질아민, N-에틸벤질아민, 디메틸스테아릴아민, N-메틸모르폴린, N-메틸피페라진, 4-메틸시클로헥실아민 및 N-히드록시에틸모르폴린 등을 예로 들 수 있다.

<97> 구아니딘 및 그의 유도체 특히 그의 알킬화 반응 산물과 마찬가지로, 수산화 트리메틸벤질암모늄, 수산화 테트라메틸암모늄 혹은 수산화 테트라에틸암모늄 등의 4차 암모늄 수산화물의 염류도 사용할 수 있다. 그러나, 염형성제로서 저분자량 알킨아민류, 예를 들어, 메틸아민, 에틸아민 혹은 트리에틸아민 등을 사용할 수도 있다. 본원에서 이용되는 성분들의 적절한 염류는 또한 무기 양이온을 갖는 염류, 예컨대 특히 나트륨, 칼륨 혹은 암모늄염 같은 알칼리금속염, 특히 마그네슘이나 칼슘염 같은 알칼리토금속염, 또한 2가나 3가 양이온을 포함하는 염류, 예컨대 아연, 알루미늄 혹은 지르코늄염 등이다. 또한, 디시클로헥실아민염 같은 유기염기를 갖는 염, 메틸-D-글루카민, 및 아르기닌, 리신 등과 같은 아미노산을 갖는 염을 고려할 수 있다. 또한 염기성 질소함유기를 예컨대: 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 염화물, 브롬화물 및 요오드화물 같은 저급 알킬 할로겐화물; 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 황산염 같은 디알킬 황산염; 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 염화물, 브롬화물 및 요오드화물 같은 장쇄(長鎖) 할로겐화물; 벤질 및 페네틸 브롬화물 같은 천식용 (asthma) 할로겐화물 등의 작용제를 이용하여 4차화 반응시킬 수도 있다. 따라서, 물 또는 유용성이나 분산성 산물이 수득된다.

<98> 여기서 사용한 바와 같이, "반응 산물"이란 본원에서 기술한 공정을 통해 수득한 결정 형태를 뜻하나, 이에 한정되지 않고, 상기한 결정 형태의 무수물, 수화물, 다형성체, 용매화물, N-산화물 및/또는 염류도 포함한다.

<99> 여기서 사용한 바와 같이, "실질적으로 순수한"이란 다른 결정 형태 및 결정형, 무정형 및 기타 잔류 용매의 분해 산물이 실질적으로 제거된 독립된 결정 형태를 뜻하며, 별도의 언급이 없을 경우 중량 기준으로 적어도 85중량%의 순도를 갖는다. 바람직하게, 상기 결정 형태는 중량 기준으로 적어도 90중량%, 더 바람직하게는 93중량% 이상, 더욱 바람직하게는 95중량% 이상, 특히 더욱 바람직하게는 97중량% 이상의 순도를 갖는다.

<100> 여기서 사용한 바와 같이, "치료하는"이란 용어는 유기체의 전반적인 건강과 쾌적한 생활에 부합하는 방식으로 상기 유기체의 생물학적 활성이 유지, 개선, 진정 혹은 적응되는 형태로 유기체의 생물학적 활성, 기능, 건강 또는 상태에 영향을 미치는 과정을 말한다.

- <101> 본원에 사용된 기타의 용어는 당해 분야에 널리 공지된 뜻에 따라 정의된다.
- <102> 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온
- <103> 6가지 상이한 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온 화합물이 현재 확인되었다: 즉, 결정형 I, II, III, IV, V 및 VI이다. 이들 중 가장 바람직한 화합물은, 기타의 결정형 혹은 무정형 화합물과 비교할 때, 가장 낮은 불순물 함량, 가장 적합한 품질, 색, 용해율 및 취급 용이성 등을 포함하는 가장 적합한 물성, 또한 가장 우수한 장기 안정성을 가진 항진균성 및 항균성 약물을 제공하는 것이다.
- <104> 따라서, 본원은 각종 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 확인, 수득 및 정제하는 방법에 관한 것이다. 이들 결정형 즉, 결정형 I 내지 VI는 6가지의 서로 상이한 결정 형태로 확인되었다. 결정화 연구에서 생성된 이들 결정 형태의 물성은 다음과 같다:
- <105> 결정형 I: 통상적으로 초임계 CO_2 결정화 조건을 이용하여 무정형 화합물을 결정화하여 수득한다. 이 화합물은 XRPD 패턴, 특성 IR 스펙트럼 및 특성 DSC 프로파일을 나타낸다.
- <106> 결정형 II: 통상적으로 초임계 CO_2 결정화 조건을 이용하여 무정형 화합물을 결정화하여 수득한다. 이 화합물은 XRPD 패턴, 특성 IR 스펙트럼 및 특성 DSC 프로파일을 나타낸다.
- <107> 결정형 III: 통상적으로 표준 결정화 조건에서 에탄올, 에틸아세테이트, 디클로로메탄 및 에탄올과 에틸아세테이트의 조합물 등 각종 용매를 이용하여 수득한다. 이 화합물은 XRPD 패턴, 특성 IR 스펙트럼 및, 약 99°C에서 강한 흡열 피크 온셋을 갖는 DSC 프로파일을 나타낸다. 30°C/65% RH 및 25°C/60% RH에서 6개월간 보관후에도 결정형 III의 분해 산물은 검출되지 않았다.
- <108> 결정형 IV: 통상적으로 어떤 형태의 화합물을 에탄올에 1차 용해한 후 이 용액을 물에 혼탁 및 소정 시간 동안 교반하여 수득한다. 이 화합물은 또한, 예를 들어 40°C 및 75% RH에서 3개월 보관한 후 무정형이나 결정형 III 또는 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온으로부터 직접 수득할 수도 있으며, 모든 화합물의 원형이 결정형 IV로 전환되는 것은 아니다. 상기 결정형 화합물은 XRPD 패턴, 특성 IR 스펙트럼 및, 약 121°C에서 강한 흡열 피크 온셋을 갖는 DSC 프로파일을 나타낸다.
- <109> 결정형 V: 통상적으로 표준 결정형 조건에서 1차로 무정형 화합물을 에틸아세테이트에 용해한 후 헥산을 이 용액에 첨가함으로써 제조한다. 그 후 선택적으로 디에틸에테르를 첨가할 수 있다. 상기 결정형 화합물은 XRPD 패턴, 특성 IR 스펙트럼 및, 약 108°C에서 강한 흡열 피크 온셋을 갖는 DSC 프로파일을 나타낸다. 결정형 V는 약 2 내지 7중량%의 에틸아세테이트 및 약 0.5 내지 2.5중량%의 헥산을 함유하는 결정상(phase) 형태인 것을 특징으로 한다.
- <110> 결정형 VI: 통상적으로 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 수성 에탄올에 넣어 슬러리로 만들거나 또는 시드화된 포화 수성 에탄올 용액을 천천히 냉각함으로써 제조한다. 이 화합물은 슬러리가 또 다른 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온, 예를 들면, 무정형, 결정형 III, IV, V 화합물 또는 이들의 조합물을 포함할 때도 수득될 수 있다. 45°C에서 결정형 III 슬러리는 에탄올-물의 조합 (1:9) 내에서 3시간 후에 결정형 VI로 모두 전환된 것으로 나타났다. 결정형 VI 화합물의 형성 시 수분 활성도가 크면 결정형 III 및/또는 V가 생성되지 않으므로 바람직하다. 상기 결정형 화합물은 XRPD 패턴, 특성 IR 스펙트럼 및, 약 102°C 및 108°C에서 강한 흡열 피크를 갖는 DSC 프로파일을 나타낸다. 결정형 VI는 비흡습성 모노히드레이트가 가장 특징적이다.
- <111> 순도
- <112> 본원은 실질적으로 순수한 및/또는 독립된 결정형 I, II, III, IV, V 및/또는 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온에 관한 것이다. 여기서, 본원은 별도의 언급이 없을 경우 중량 %를 기준으로, 실질적으로 무정형 및 기타의 잔류 용매가 존재하

지 않는 결정 형태의 화합물에 대해 기술한다. 바람직한 구현예에서, 본원은 특히 별도의 언급이 없을 경우 기타의 잔류 용매가 존재하지 않는 결정 형태의 화합물을 기술한다. 상술한 내용에도 불구하고, 상기 결정 형태는 수화물 형태일 수도 있으며 따라서 소량의 물을 함유하기도 한다. 이에 관한 바람직한 구현예에서, 결정형 화합물은 약 10% 이하의 물을 함유하는 수화물로 형성될 수도 있다. 또다른 바람직한 구현예에서, 본원은 또한 실질적으로 다른 결정 형태가 존재하지 않는 각각의 독립된 결정형 화합물을 기술한다.

<113> 바람직한 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은, 중량% 기준으로, 약 10중량% 미만의 다른 결정형 혹은 무정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 함유한다.

<114> 또다른 바람직한 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 X-선 분말 회절에서 확인된 바와 같이 적어도 90%의 순도를 갖는다.

<115> 또다른 바람직한 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 약 10중량% 미만의 어떤 잔류 용매를 함유한다.

<116> 또다른 바람직한 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 약 25°C 및 60% RH의 조건에서 보관시 적어도 6개월간 안정하다.

<117> 본원은 예를 들면: 중량% 기준으로 측정시, 약 10중량% 미만의 어떤 잔류 용매 및 무정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 함유하는 결정형 I의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온; 약 10중량% 미만의 어떤 잔류 용매 및 무정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 함유하는 결정형 II의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온; 약 10중량% 미만의 어떤 잔류 용매 및 무정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 함유하는 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온; 약 10중량% 미만의 어떤 잔류 용매 및 무정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 함유하는 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온; 약 10중량% 미만의 어떤 잔류 용매 및 무정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 함유하는 결정형 V의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온; 또한 약 10중량% 미만의 어떤 잔류 용매 및 무정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 함유하는 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제공한다. 따라서, 본원은 X-선 분말 회절에서 확인된 적어도 90%의 순도를 가진 결정형 화합물에 대해 기술한다.

<118> 또다른 구현예에서, 본원은 중량% 기준으로: 약 10중량% 미만의 결정형 II, III, IV, V 또는 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 함유하는 결정형 I의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온; 약 10중량% 미만(less than)의 결정형 I, III, IV, V 또는 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온; 약 10중량% 미만의 결정형 I, II, IV, V 또는 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온; 약 10중량% 미만의 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온; 약 10중량% 미만의 결정형 I, II, III, V 또는 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 함유하는 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 함유하는 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제공한다.

(1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온; 약 10중량% 미만의 결정형 I, II, III, IV 또는 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 함유하는 결정형 V의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온; 약 10중량% 미만의 결정형 I, II, III, IV 또는 V의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 함유하는 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제공한다.

<119> 하나의 바람직한 구현예에서, 본원은 중량%를 기준으로 약 7중량% 미만의 어떤 잔류 용매 및 무정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 함유하거나 또는 X-선 분말 회절에서 확인된 93% 순도를 갖는 독립된 결정형 I, II, III, IV, V 및 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제공한다. 이에 관한 또다른 바람직한 구현예에서, 본원은 또한 중량%를 기준으로 약 7중량% 미만의 다른 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 함유하는 각각의 결정형 I, II, III, IV, V 및 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제공한다.

<120> 특정의 구현예에서, 본원은 중량%를 기준으로 약 5중량% 미만의 어떤 잔류 용매 및 무정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 함유하거나 또는 X-선 분말 회절에서 확인된 95%의 순도를 갖는 각각의 결정형 I, II, III, IV, V 및 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제공한다. 이에 관한 또다른 바람직한 구현예에서, 본원은 또한 중량% 기준으로 약 5중량% 미만의 다른 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 함유하는 각각의 결정형 I, II, III, IV, V 및 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제공한다.

<121> 또다른 바람직한 구현예에서, 본원은 약 10중량% 미만의 다른 잔류 용매를 함유하는 각각의 결정형 I, II, III, IV, V 및 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제공한다. 이에 관한 또다른 바람직한 구현예에서, 본원은 7중량% 미만, 더 바람직하게 5중량% 미만의 어떤 잔류 용매를 함유하는 각각의 결정형 I, II, III, IV 및 V의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제공한다. 이에 관한 또다른 바람직한 구현예에서, 본원은 7중량% 미만, 더 바람직하게 5중량% 미만의 어떤 잔류 용매를 함유하는 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제공한다. 가장 바람직한 구현예에서, 잔류 용매가 제거된 결정형 화합물은 결정형 VI이다. 상술한 내용에도 불구하고 결정형 VI의 화합물은 모노히드레이트 형태이며 따라서 소정량의 물을 함유한다. 이에 관한 바람직한 구현예에서, 결정형 VI의 화합물은 약 4% 수분 함량의 모노히드레이트이다.

<122> 한 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은, 약 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, 및 55.02 +/- 0.2에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나, 바람직하게는 적어

도 3개, 더 바람직하게는 적어도 5개의 2-세타 위치(2-theta position)를 가진 X-선 분말 회전 (XRPD) 패턴특성을 갖는다.

<123> 바람직한 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은, 약 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, 및 30.13 +/- 0.2에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나, 바람직하게는 적어도 3개, 더 바람직하게는 적어도 5개의 2-세타 위치를 가진 XRPD 패턴특성을 갖는다. 또다른 바람직한 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 상기와 같이 규정된 2개 이상의 XRPD 피크를 갖는다. 또다른 구현예에서, 상기 결정형 화합물은 상기와 같이 규정된 3개 이상의 XRPD 피크를 갖는다. 그 밖의 또다른 구현예에서, 상기 결정형 화합물은 상기와 같이 규정된 4개 이상의 XRPD 피크를 갖는다.

<124> 한 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은, 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, 및 411.6cm⁻¹에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 스펙트럼선 위치를 함유하는 적외선 스펙트럼 패턴특성을 갖는다. 또다른 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 상기에서 규정된 특성 적외선 스펙트럼 피크 위치 중 적어도 2개를 가진 적외선 스펙트럼특성을 갖는 것을 특징으로 한다. 그 밖의 또다른 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 화합물은 상기에서 규정된 특성 적외선 스펙트럼 피크 위치 중 적어도 4개를 가진 적외선 스펙트럼특성을 갖는 것을 특징으로 한다.

<125> 하나의 바람직한 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은, (A) 약 4.11, 8.22, 9.39, 11.29, 12.41, 13.62, 16.74, 17.57, 18.79, 23.82 및 25.2 +/- 0.2에서의 2-세타 위치; (B) 약 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 및 27.35 +/- 0.2에서의 2-세타 위치; (C) 약 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 및 27.12 +/- 0.2에서의 2-세타 위치; (D) 약 4.15, 7.5, 8.33, 9.61, 11.16, 12.49, 13.29, 13.64, 14.41, 16.90, 18.74, 24.78 및 25.11 +/- 0.2에서의 2-세타 위치; (E) 약 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 및 30.13 +/- 0.2에서의 2-세타 위치; 및 (F) 약 21.1, 24.8 및 25.7 +/- 0.2에서의 2-세타 위치로 이루어진 군에서 선택된 XRPD 패턴특성을 갖는다.

<126> 하나의 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 I의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은, 약 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, 및 55.02 +/- 0.2에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 1개의 2-세타 위치를 포함할 수 있는 XRPD 패턴특성을 갖는다.

<127> 하나의 바람직한 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 I의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 약 4.11, 8.22, 9.39, 11.29, 12.41,

13.62, 16.74, 17.57, 18.79, 23.82 및 25.2 \pm 0.2에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 1개의 2-세타 위치를 포함할 수 있는 XRPD 패턴특성을 갖는다. 또다른 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 I은 상기 규정된 2개 이상의 XRPD 피크를 갖는다. 또다른 구현예에서, 상기 결정형 화합물은 상기 규정된 3개 이상의 XRPD 피크를 갖는다. 그 밖의 또다른 구현예에서, 상기 결정형 화합물은 상기 규정된 4개 이상의 XRPD 피크를 갖는다.

<128> 하나의 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 I의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은, 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, 및 630.1 cm^{-1} 에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 스펙트럼선 위치를 포함하는 적외선 스펙트럼 패턴특성을 갖는다.

<129> 또다른 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 II의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은, 약 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, 및 46.1 \pm 0.2에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 2-세타 위치를 포함할 수 있는 XRPD 패턴특성을 갖는다.

<130> 바람직한 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 II의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 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 및 27.35 \pm 0.2에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 2-세타 위치를 포함할 수 있는 XRPD 패턴특성을 갖는다. 또다른 바람직한 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 II 화합물은 상기 규정된 XRPD 피크를 2개 이상 갖는다. 또다른 구현예에서, 결정형 화합물은 상기 규정된 XRPD 피크를 3개 이상 갖는다. 그 밖의 또다른 구현예에서, 결정형 화합물은 상기 규정된 XRPD 피크를 4개 이상 갖는다.

<131> 하나의 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 II의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 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 및 630.7 cm^{-1} 에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 스펙트럼선 위치를 포함하는 적외선 스펙트럼 패턴특성을 갖는다.

<132> 또다른 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은, 약 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, 및 33.48 \pm 0.2에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 2-세타 위치를 포함할 수 있는 XRPD 패턴특성을 갖는다.

<133> 하나의 바람직한 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 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 및 27.12 \pm 0.2에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 2-세타 위치를 포함할 수 있는 XRPD 패턴특성을 갖는다. 또다른 바람직한 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 III 화합물은 상기 규정된 XRPD 피크를 2개 이상 갖는다. 또다른 구현예에서, 결정형 화합물은 상기 규정된 XRPD 피크를 3개 이상 갖는다. 그 밖의 또다른 구현예에서, 결정형 화합물은 상기 규정된 XRPD 피크를 4개 이상 갖는다.

<134> 하나의 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 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 및 411.6 cm^{-1} 에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 스펙트럼선 위치를 포함하는 적외선 스펙트럼 패턴특성을 갖는다.

<135> 또다른 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-

1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은, 약 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, 및 32.05 +/- 0.2에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 2-세타 위치를 포함할 수 있는 XRPD 패턴특성을 갖는다.

<136> 하나의 바람직한 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 4.15, 7.5, 8.33, 9.61, 11.16, 12.49, 13.29, 13.64, 14.41, 16.90, 18.74, 24.78 및 25.11 +/- 0.2에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 2-세타 위치를 포함할 수 있는 XRPD 패턴특성을 갖는다. 또다른 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 IV 화합물은 상기 규정된 XRPD 피크를 2개 이상 갖는다. 또다른 구현예에서, 상기 결정형 화합물은 상기 규정된 XRPD 피크를 3개 이상 갖는다. 또다른 구현예에서, 결정형 화합물은 상기 규정된 XRPD 피크를 4개 이상 갖는다.

<137> 하나의 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은, 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, 및 630.2 cm^{-1} 에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 스펙트럼선을 포함하는 적외선 스펙트럼 패턴특성을 갖는다.

<138> 또다른 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 V의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은, 약 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, 및 34.62 +/- 0.2에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 2-세타 위치를 포함할 수 있는 XRPD 패턴특성을 갖는다.

<139> 하나의 바람직한 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 V의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은, 약 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, 및 30.13 +/- 0.2에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 2-세타 위치를 포함할 수 있는 XRPD 패턴특성을 갖는다. 또다른 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 V 화합물은 상기 규정된 XRPD 피크를 2개 이상 갖는다. 또다른 구현예에서, 결정형 화합물은 상기 규정된 XRPD 피크를 3개 이상 갖는다. 또다른 구현예에서, 결정형 화합물은 상기 규정된 XRPD 피크를 4개 이상 갖는다.

<140> 하나의 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 V의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은, 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, 및 533.4 cm^{-1} 에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 스펙트럼선 위치를 포함하는 적외선 스펙트럼 패턴특성을 갖는다.

<141> 또다른 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은, 약 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, 및 39.5 +/- 0.2에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 2-세타 위치를 포함할 수 있는 XRPD 패턴특성을 갖는다. 또다른 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 VI 화합물은 상기 규정된 XRPD 피크를 2개 이상 갖는다. 또다른 구현예에서, 상기 결정형 화합물은 상기 규정된 XRPD 피크를 3개 이상 갖는다.

<142> 하나의 바람직한 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 10.1, 14.5, 16.0, 21.1, 24.8 및 25.7 +/- 0.2에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 2-세타 위치를 포함할 수 있는 XRPD 패턴특성을 갖는다. 또다른 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은, (F1) 약 10.1, 14.5, 16.0, 21.1, 24.8 및 25.7 +/- 0.2에서의 2-세타 위치; (F2) 약 14.5, 16.0,

21.1, 24.8 및 25.7 +/- 0.2에서의 2-세타 위치; (F3) 약 21.1, 24.8 및 25.7 +/- 0.2에서의 2-세타 위치; 또한 (F4) 약 10.1 +/- 0.2에서의 2-세타 위치로 이루어진 군에서 선택된 XRPD 패턴특성을 갖는다.

<143> 하나의 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 1607, 1555, 1468, 1400, 1361, 1316, 1280, 1218, 1165, 1102, 1014, 976, 938, 760 및 698cm⁻¹에서의 것들로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 스펙트럼선 위치를 포함하는 적외선 스펙트럼 패턴특성을 갖는다.

<144> 또 다른 바람직한 구현예에서, 결정형 화합물은 상술한 구현예들 중 하나에서 규정된 XRPD 피크 중 2개 이상을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 결정형 화합물은 상술한 구현예들 중 하나에서 규정된 XRPD 피크 중 3개 이상을 갖는다. 그 밖의 또 다른 구현예에서, 결정형 화합물은 상기 구현예들 중 하나에서 규정된 XRPD 피크 중 4개 이상을 갖는다.

<145> 또 다른 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 다음 중 적어도 하나의 특성을 갖는다: 도 1, 도 4, 도 7, 도 10, 도 13 및 도 16으로 이루어진 군에서 선택된 도면에 나타낸 바와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴; 도 3, 도 6, 도 9, 도 12, 도 15, 도 18a, 도 18b 및 도 18c로 이루어진 군에서 선택된 도면에 나타낸 바와 실질적으로 유사한 시차 주사 열량계 열분석도; 또는 도 17a, 17b, 17c 및 17d로 이루어진 군에서 선택된 도면에 나타낸 바와 실질적으로 유사한 적외선 스펙트럼.

<146> 또 다른 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 다음 중 적어도 하나의 특성을 갖는다: 약 102°C에서 고흡열성을 나타내고 87°C에서 특정 적외선 스펙트럼 피크 위치를 갖는 시차 주사열량계 열분석도; 또는 1607, 1555, 1468, 1400, 1361, 1316, 1280, 1218, 1165, 1102, 1014, 976, 938, 760 및 698cm⁻¹에서 특정 적외선 스펙트럼 피크 위치를 갖는 적외선 스펙트럼. 바람직한 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 화합물은 1607, 1555, 1468, 1400, 1361, 1316, 1280, 1218, 1165, 1102, 1014, 976, 938, 760 및 698cm⁻¹에서 적어도 2개의 특성 적외선 스펙트럼 피크 위치를 갖는 적외선 스펙트럼특성을 특징으로 한다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 화합물은 적어도 3개의 특정 적외선 스펙트럼 피크 위치를 갖는 적외선 스펙트럼특성을 특징으로 한다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 실질적으로 순수한 결정형 화합물은 적어도 4개의 적외선 스펙트럼 피크 위치를 갖는 적외선 스펙트럼특성을 특징으로 한다.

<147> 특정의 구현예에서, 본원은 실질적으로 순수한 결정형 VI 화합물로서, 21.1, 24.8 및 25.7 +/- 0.2에서 XRPD 2-세타 위치를 갖는 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본원은 실질적으로 순수한 결정형 VI 화합물로서, 14.5, 16.0, 21.1, 24.8 및 25.7 +/- 0.2에서 XRPD 2-세타 위치를 갖는 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본원은 실질적으로 순수한 결정형 VI 화합물로서, 10.1, 14.5, 16.0, 21.1, 24.8 및 25.7 +/- 0.2에서 XRPD 2-세타 위치를 갖는 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제공한다. 그 밖의 또 다른 구현예에서, 본원은 실질적으로 순수한 결정형 VI 화합물로서, 10.1 +/- 0.2에서 XRPD 2-세타 위치를 갖는 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제공한다.

<148> 하나의 특정 구현예에서, 본원은 실질적으로 순수한 결정형 VI 화합물로서, 다음 중 적어도 하나의 특성을 갖는 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제공한다: 도 16에 나타낸 것과 유사한 XRPD 패턴; 도 18a, 18b 또는 18c에 나타낸 것과 유사한 시차 주사 열량계 열분석도; 또는 도 17a, 17b 또는 17c에 나타낸 것과 유사한 적외선 스펙트럼.

<149> 하나의 바람직한 구현예에서, 본원은 실질적으로 순수한 결정형 VI 화합물로서, 약 102 내지 108°C 범위의 온도에서 용융으로 인해 고흡열성을 나타낸 시차 주사 열량계 열분석도특성을 특징으로 하는 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제공한다. 특정의 구현예에서, 본원은 실질적으로 순수한 결정형 VI 화합물로서 약 102°C에서 용융으로 인해 고흡열성을 나타내는 시차 주사 열량계 열분석도특성을 가지며 온셋 온도는 약 87°C인 것을 특징으로 하는 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]

필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제공한다.

<150> 하나의 특정 구현예에서, 본원은 실질적으로 순수한 결정형 VI 화합물로서 1607, 1555, 1468, 1400, 1361, 1316, 1280, 1218, 1165, 1102, 1014, 976, 938, 760 및 698cm⁻¹에서 특정 푸리에 변환 적외선 스펙트럼 피크 위치를 갖는 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제공한다.

<151> 또한, 본원은 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 분해 산물이 제거된 실질적으로 순수한 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제공한다. 이 경우, 본원은 또한 다른 형태의 화합물 혹은 분해 산물에 관하여 97% 이상의 순도를 갖는 실질적으로 순수한 결정형 I, II, III, IV, V 또는 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제공한다.

물성

<153> 6가지의 결정형 화합물 즉, 결정형 I, II, III, IV, V 및 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 이들의 XRPD 패턴 (도 1, 4, 7, 10, 13 및 16을 각각 참조), 특정 IR 스펙트럼 (도 2, 5, 8, 11, 14 및 17a 내지 17c를 각각 참조), 또는 시차 주사 열량계 (DSC) 열분석도 (도 3, 6, 9, 12, 15 및 18a 내지 18c를 각각 참조) 등을 조사하면 쉽게 구분할 수 있다. 결정형 VI 화합물은 또한 이의 물리적 구조 및 원자 결합의 배향성 (도 19 참조) 또한 a, b 및 c 결정화 그래프축을 따라 도시한 결정형 VI의 패킹 다이어그램 (도 20, 21, 22 및 23)을 특징으로 한다.

결정형 I

<155> 결정형 I의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 이의 XRPD 패턴에 의해 일부 확인되었다. 결정형 I의 XRPD 패턴은 흑연 2차 단색화기 (monochromator) 및 신틸레이션 검출기를 장착한 D5000 시멘스 X-선 회절계로 측정했다. 양극은 동 재질이며 (파장 CuK α : 1.541838 Å, V=50 kV, I=20mA) 주변 온도는 21°C로 유지했다.

<156> 도 1에서 나타낸 바와 같이 결정형 I를 나타내는 XRPD 패턴특성을 관측하였다. 2-세타 위치특성 및 이 특정 패턴에서 관측된 상응하는 강도를 하기의 표 1과 같이 요약한다.

표 1

<157> 결정형 I의 XRPD 2-세타 위치특성 및 강도특성

XRPD 2-세타 위치특성 (+/- 0.2)	XRPD 강도특성 (갯수)
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

<158> 결정형 I의 특이적 XRPD 패턴에서 관측된 가장 적절한 2-세타 위치특성 및 강도특성을 다음의 표 2와 같이 요약한다.

표 2

<159> 가장 적절한 결정형 I의 XRPD 2-세타 위치특성 및 강도특성

XRPD 2-세타 위치특성 (+/- 0.2)	XRPD 강도특성 (갯수)
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

<160> 결정형 I를 특징짓는 XRPD 피크군은 약 4.11, 8.22, 9.39, 11.29, 12.41, 13.62, 16.74, 17.57, 18.79, 23.82 및 25.2 +/- 0.2의 2-세타 위치를 갖는다.

<161> 결정형 I의 완전한 적외선 (IR) 스펙트럼은 도 2에 나타낸 바와 같고 다음의 표 3과 같이 요약된다. 별도의 언급이 없을 경우, 본원에서의 IR 스펙트럼 분석치는 모두 Bomem BM-100 분광광도계를 이용하여 수득 및 검토한 것이다.

표 3

<162> 결정형 I의 적외선 스펙트럼

주파수 (cm^{-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

<163> 결정형 I는 도 3에 나타낸 바와 같이 DSC 분석을 통해 특징적 흡열 피크를 갖는 것으로 관측되었다. 별도의 언급이 없으면 본원의 DSC 분석은 메틀러-톨레도(Mettler-Toledo) DSC-20 기기로 측정한 것이다. 시료 (각각 1mg)를 작은 구멍이 난 알루미늄 팬에 담고 정확히 칭량한 후, 40 내지 180°C의 온도에서 질소 퍼지 기체하에 10 °/분의 주사속도로 가열하였다. 사용 장비는 인듐 (99.9% 순도)으로 눈금 보정했다.

<164> 결정형 II

<165> 결정형 II의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 상기와 마찬가지로, 이의 XRPD 패턴에 의해 일부 확인되었다. 결정형 II의 XRPD 패턴은 흑연 2차 단색화기 및 신틸레이션 검출기를 장착한 D5000 시멘스 X-선 회절계로 측정했다. 양극은 동 재질이며 (파장 CuK α : 1.541838 Å, V=50 kV, I=20mA) 주변 온도는 21°C로 유지했다.

<166> 도 4에서 나타낸 바와 같이 결정형 I를 나타내는 XRPD 패턴특성을 관측하였다. 특성 2-세타 위치 및 이 특정 패턴에서 관측된 상응하는 강도를 하기의 표 4과 같이 요약한다.

표 4

<167> 결정형 II의 XRPD 2-세타 위치특성 및 강도특성

XRPD 2-세타 위치특성 (+/- 0.2)	XRPD 강도특성 (갯수)
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

<168> 결정형 II의 특이적 XRPD 패턴에서 관측된 가장 적절한 2-세타 위치특성 및 강도특성을 다음의 표 5와 같이 요약한다.

표 5

<169> 가장 적절한 결정형 II의 XRPD 2-세타 위치특성 및 강도특성

XRPD 2-세타 위치특성 (+/- 0.2)	XRPD 강도특성 (갯수)
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

<170> 결정형 II를 특징짓는 XRPD 피크군은 약 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 및 27.35 +/- 0.2의 2-세타 위치를 갖는다.

<171> 결정형 II의 완전한 IR 스펙트럼은 도 5에 나타낸 바와 같고 다음의 표 6과 같이 요약된다.

<172>

표 6

<173> 결정형 II의 적외선 스펙트럼

주파수 (cm^{-1}) (+/- 0.1)
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
630.7

<174> 결정형 II는 도 6에 나타낸 바와 같이 DSC 분석을 통해 특징적 흡열 피크를 갖는 것으로 관측되었다.

<175> 결정형 III

<176> 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 이의 XRPD 패턴에 의해 일부 확인되었다. 결정형 III의 XRPD 패턴은 $\Theta/2\Theta$ 측각기, 50kV 및 40mA (Cu K α 조사, $\lambda=1.5419\text{\AA}$)에서 조작되는 Cu관, 분기 슬릿=1/4°, 솔러 슬릿=0.04 rad, 분산방지 슬릿=1/4° 및 허용 슬릿=0.10mm, 및 2차 곡선형 흑연 단색화기를 장착한 필립스 X'Pert 회절계로 측정했다. 스텝 크기=0.02° 및 스텝당 시간=20초의 스텝-스캔법을 이용하여 2-세타의 2 내지 35°에서 데이터를 수집하였다.

<177> 도 7에서 나타낸 바와 같이 결정형 III를 나타내는 XRPD 패턴특성을 관측하였다. 특성 2-세타 위치 및 이 특정 패턴에서 관측된 상응하는 강도를 하기의 표 7과 같이 요약한다.

표 7

<178> 결정형 III의 XRPD 2-세타 위치특성 및 강도특성

XRPD 2-세타 위치특성 (+/- 0.2)	XRPD 상대강도특성 (%)
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

<179> 결정형 III의 특이적 XRPD 패턴에서 관측된 가장 적절한 2-세타 위치특성 및 강도특성을 다음의 표 8과 같이 요약한다.

표 8

<180> 가장 적절한 결정형 III의 XRPD 2-세타 위치특성 및 강도특성

XRPD 2-세타 위치특성 (+/- 0.2)	XRPD 상대 강도특성 (%)
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

<181> 결정형 III를 특징짓는 XRPD 피크군은 약 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 및 27.12 +/- 0.2에서의 2-세타 위치를 갖는다.

<182> 결정형 III의 완전한 IR 스펙트럼은 도 8에 나타낸 바와 같고 다음의 표 9와 같이 요약된다.

표 9

<183>

결정형 III의 적외선 스펙트럼

주파수 (cm^{-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
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
411.6

<184>

결정형 III는 도 9에 나타낸 바와 같이 DSC 분석을 통해 약 99 +/-5°C에서 특징적 흡열 피크를 갖는 것으로 관측되었다.

<185>

결정형 IV

<186>

결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 이의 XRPD 패턴에 의해 일부 확인되었다. 결정형 IV의 XRPD 패턴은 $\Theta/2\Theta$ 측각기, 50kV 및 40mA (Cu K α 조사, $\lambda=1.5419\text{\AA}$)에서 조작되는 Cu관, 분기 슬릿=1/4°, 솔러 슬릿=0.04 rad, 분산방지 슬릿=1/4° 및 허용 슬릿=0.10mm, 또한 2차 곡선형 흑연 단색화기를 장착한 필립스 X'Pert 회절계로 측정했다. 스텝 크기=0.02° 및 스텝당 시간=20초의 스텝-스캔법을 이용하여 2-세타의 2 내지 35°에서 데이터를 수집하였다.

<187>

도 10에서 나타낸 바와 같이 결정형 IV를 나타내는 XRPD 패턴특성을 관측하였다. 특성 2-세타 위치 및 이 특정 패턴에서 관측된 상응하는 강도를 하기의 표 10과 같이 요약한다.

표 10

<188>

결정형 IV의 XRPD 2-세타 위치특성 및 강도특성

XRPD 2-세타 위치특성 (+/- 0.2)	XRPD 상대 강도특성 (%)
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
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

<189> 결정형 IV의 특이적 XRPD 패턴에서 관측된 가장 적절한 2-세타 위치특성 및 강도특성을 다음의 표 11과 같이 요약한다.

표 11

<190> 가장 적절한 결정형 IV의 XRPD 2-세타 위치특성 및 강도특성

XRPD 2-세타 위치특성 (+/- 0.2)	XRPD 상대 강도특성 (%)
4.15	39
7.5	8
8.33	64
9.61	30
11.16	60
12.49	34
13.29	84
13.64	96
14.41	51
16.90	42
18.74	51
24.78	57
25.11	100

<191> 결정형 IV를 특징짓는 XRPD 피크군은 약 4.15, 7.5, 8.33, 9.61, 11.16, 12.49, 13.29, 13.64, 14.41, 16.90,

18.74, 24.78 및 25.11 +/- 0.2에서의 2-세타 위치를 갖는다.

<192> 결정형 IV의 완전한 IR 스펙트럼은 도 11에 나타낸 바와 같고 다음의 표 12와 같이 요약된다.

표 12

<193> 결정형 IV의 적외선 스펙트럼

주파수 (cm^{-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

<194> 결정형 IV는 도 12에 나타낸 바와 같이 DSC 분석을 통해 약 121 +/- 5°C에서 특징적 흡열 피크 온셋을 갖는 것으로 관측되었다.

결정형 V

<195> 결정형 V의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 상기와 마찬가지로, 이의 XRPD 패턴에 의해 일부 확인되었다. 결정형 V의 XRPD 패턴은 $\Theta/2\Theta$ 측각기, 50kV 및 40mA (Cu K α 조사, $\lambda=1.5419\text{\AA}$)에서 조작되는 Cu관, 분기 슬릿=1/4°, 솔러 슬릿=0.04 rad, 분산방지 슬릿=1/4° 및 허용 슬릿=0.10mm, 또한 2차 곡선형 흑연 단색화기를 장착한 필립스 X'Pert 회절계로 측정했다. 스텝 크기=0.02° 및 스텝당 시간=20초의 스텝-스캔법을 이용하여 2-세타의 2 내지 35°에서 데이터를 수집하였다.

<196> 도 13에서 나타낸 바와 같이 결정형 V를 나타내는 XRPD 패턴특성을 관측하였다. 특성 2-세타 위치 및 이 특정 패턴에서 관측된 상응하는 강도를 하기의 표 13과 같이 요약한다.

표 13

<197> 결정형 V의 XRPD 2-세타 위치특성 및 강도특성

XRPD 2-세타 위치특성 (+/- 0.2)	XRPD 상대 강도특성 (%)
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
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

<199>

결정형 V의 특이적 XRPD 패턴에서 관측된 가장 적절한 2-세타 위치특성 및 강도특성을 다음의 표 14와 같이 요약한다.

표 14

<200> 가장 적절한 결정형 V의 XRPD 2-세타 위치특성 및 강도특성

XRPD 2-세타 위치특성 (+/- 0.2)	XRPD 상대 강도특성 (%)
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
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

<201> 결정형 V를 특징짓는 XRPD 피크군은 약 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 및 30.13 +/- 0.2에서의 2-세타 위치를 갖는다.

<202> 결정형 V의 완전한 IR 스펙트럼은 도 14에 나타낸 바와 같고 다음의 표 15와 같이 요약된다.

표 15

결정형 V의 적외선 스펙트럼

주파수 (cm^{-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

<204> 결정형 V는 도 15에 나타낸 바와 같이 DSC 분석을 통해 약 108 +/-5°C에서 특징적 흡열 피크 온셋을 갖는 것으로 관측되었다.

<205> 결정형 VI

<206> 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 상기와 마찬가지로, 이의 XRPD 패턴에 의해 일부 확인되었다. 결정형 VI를 분석하는 최적 XRPD 법은, 하기에 기술되는 t 방법 (1)을 이용하여 모세관 (Inel사)을 스피닝하거나 또는 역시 하기에 기술되는 방법 (2)을 이용하여 편평한 샘플 (시마즈사)를 스피닝하는 것을 수반할 수 있다. 도 16은 상기 방법 (1)을 이용하여 얻은 것이다.

<207> (1) 결정형 VI의 XRPD 패턴 특성을, 120°의 2θ 범위를 가진 CPS (곡선 위치 감지)검출기를 장착한 Inel XRG-3000 회절계를 이용하여 측정했다. 실시간 데이터를 Cu K α 조사를 통해 수집했다. 관의 전압 및 전류값은 각각 40kV 및 30mA로 설정했다. 단색화기 슬릿을 5mm x 160 μ m로 설정했다. 패턴은 2.5 내지 40° 2θ에서 표시된다. 샘플은 박막 유리 모세관에 이것을 충전하여 분석 용도로 준비했다. 각 모세관을 측각기 헤드에 설치하고 데이터 수집시 이를 구동시켜 모세관 스피닝을 행한다. 샘플을 300초간 분석하였다. 기기 보정은 실리콘 표준물을 이용하여 행하였다.

<208> (2) 또는, Cu K α 조사를 이용하는 시마즈 XRD-6000 X-선 분말 회절기를 통해 XRPD 분석을 실시했다. 기기에는 긴 정밀 초점 X-선관이 장착되어 있다. 관의 전압 및 전류값은 각각 40kV 및 40mA로 설정했다. 분기 슬릿 및 분산 슬릿은 1°로 설정하고 허용 슬릿은 0.15mm로 설정했다. NaI 신틸레이션 검출기로 회절 방사선을 검출했다. 1°/분의 θ-2θ 연속 스캔 (0.4초/0.02° 스텝)을 2.5 내지 40° 2θ에서 이용했다. 샘플은 25rpm으로 스펀시켰다. 실리콘 표준물은 기기의 조립 상태를 점검하기 위해 분석했다. XRD-6100/7000 v. 5.0을 이용하여 데이터를 수집 분석했다. 샘플은 실리콘 웨이 구비된 알루미늄 홀더에 샘플을 넣어 분석 용도로 준비했다.

<209> 도 16과 같이 상술한 방법 (1)에 따라 결정형 VI를 나타내는 XRPD 패턴 특성을 관측하였다. 2-세타 위치특성 및 이 특성 패턴에서 관측된 상응하는 강도를 하기의 표 16과 같이 요약한다.

표 16

<210> 결정형 VI의 XRPD 2-세타 위치특성 및 강도특성

XRPD 2-세타 위치특성 (+/- 0.2)	XRPD 상대 강도특성 (%)
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
33.7	8
34.3	8
35.0	11
35.5	8
36.5	9
36.7	8
37.4	10
39.5	8

<211> 결정형 VI의 특이적 XRPD 패턴에서 관측된 가장 적절한 2-세타 위치특성 및 강도특성을 다음의 표 17와 같이 요약한다.

표 17

<212> 가장 적절한 결정형 VI의 XRPD 2-세타 위치특성 및 강도특성

XRPD 2-세타 위치특성 (+/- 0.2)	XRPD 상대 강도특성 (%)
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

<213> 결정형 VI를 특징짓는 첫번째 XRPD 피크군은 약 21.1, 24.8 및 25.7 +/- 0.2의 2-세타 위치를 갖는다. 결정형 VI를 특징짓는 두번째 XRPD 피크군은 약 14.5, 16.0, 21.1, 24.8 및 25.7 +/- 0.2에서의 2-세타 위치를

갖는다. 결정형 VI를 특징짓는 세번째 XRPD 피크군은 약 10.1, 14.5, 16.0, 21.1, 24.8 및 25.7 +/- 0.2의 2-세타 위치를 갖는다. 또한, 결정형 VI를 특징짓는 네번째 XRPD 피크군은 약 10.1 +/- 0.2의 2-세타 위치를 갖는다.

<214> 적외선 스펙트럼은 Ever-Glo 중거리/원거리 IR 광원, 광역 브롬화칼륨(KBr) 광선 분할기 및 중수소화 황산 트리글리신 (DTGS) 검출기를 장착한 마그나-IR 860[®] 푸리에 변형 적외선 (FR-IR) 분광광도계 (Thermo Nicolet사)로 수득하였다. 확산 반사 분광계 (컬렉터TM, 서모 스펙트라-테크사)로 시료를 샘플링하였다. 각 스펙트럼은 2cm⁻¹의 분광해상도에서 수집된 256개의 추가(co-added) 스캔 데이터를 나타낸다. 샘플을 13mm 직경의 컵에 담아 냉동 유리 슬라이드로 레밸링 처리하여 준비했다. 기초 데이터군은 조립용 미러(mirror)를 샘플 대신 이용하여 수집했다. 상기 두 데이터군 간의 부피비를 구하여 Log 1/R (R=반사율) 스펙트럼특성을 얻었다. 파장의 눈금 보정은 폴리스티렌을 이용하여 행하였다.

<215> 결정형 VI의 IR 스펙트럼은 도 17a 내지 17c에 나타낸 바와 같이 다음의 표 18와 같이 요약된다.

표 18

<216> 결정형 VI의 적외선 스펙트럼

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

<217> 결정형 VI는 도 18a 내지 18c에 나타낸 바와 같이 DSC 분석을 통해 약 102 내지 108 +/-5°C의 온도 범위에서 특징적 흡열 피크 온셋을 갖는 것으로 관측되었다.

<218> 결정형 VI에 대해 다음과 같이 핫스테이지(hot stage) 현미경 분석을 실시했다. 결정형 VI의 샘플을 유리 커버 슬립 사이에 끼워넣고 이것을 열판 위에 올려놓았다. 샘플을 소정 속도로 가열하고 교차 편광을 이용한 현미경을 통해 시각적으로 관측했다. 샘플의 가시적 변화를 기록했다. 결정형 VI의 융점은 100 내지 103°C이었으며 154°C에서는 추가적인 변화가 확인되지 않았다.

<219> 핫스테이지 현미경법 (HSM)은 라이카 DMLP 현미경에 설치한 린кам 핫스테이지 (모델 FTIR 600)를 이용하여 행했다. 교차 편광으로 샘플을 관측했다. SPOT 소프트웨어 버전 4.5.9의 SPOT 인사이트TM 컬러 디지털 카메라로 화상을 캡처했다. 핫스테이지는 USP 융점 표준에 따라 보정했다.

<220> **결정형 VI의 구조 결정**

<221> 결정형 VI의 구조를 확인 결정하는데 이용하는 결정 데이터 및 데이터 수집 파라미터를 제공하고 (표 19), 위치 변수 및 이들의 표준 편차 (표 20), 비등방성 온도 계수 (표 21), 결합 거리 (표 22), 결합 각도 (표 23), 비틀림 각도 (표 24) 및 수소결합 거리와 각도 (표 25)를 각각 계산한다.

<222> **데이터 수집**

- <223> $C_{20}H_{16}ClF_2N_5O_2 \cdot H_2O$ 의 무색 바늘을 1:1 에탄올-물 슬러리에서 분리하고 단일 결정 X-선 회절법으로 그 구조를 확인 측정했다. 대체로 $0.45 \times 0.13 \times 0.13$ mm 치수의 바늘을 유리 섬유 상에 임의 방향으로 설치했다. 흑연 결정 입사 광 단색화기를 장착한 노니우스 카파 CCD 상에서 Mo K α 조사 ($=0.71073\text{\AA}$)를 이용하여 예비 실험 및 데이터 수집을 시행했다.
- <224> 데이터 수집을 위한 셀 상수는, 6937개 반사값의 설정 각도를 $3 < \Theta < 25^\circ$ 범위로 설정하여 최소 제곱 개량법에 의해 구했다. DENZO/SCALEPACK의 개량 모자이크도 (Z. Otwinowski and W. Minor, Methods Enzymol., 276. 307, 1997, 이의 내용을 본원에 참고로서 수록함)는 1.24° 로 저품질의 결정을 나타내었다. 프로그램 XPREP (SHELXTL 버전 6.12의 XPREP, 브루커 AXS사, 미국 위스콘신 매디슨, 2002년, 이의 내용을 본원에 참고로서 수록함)을 이용하여 공간군을 측정했다. $h00$ $h=2n$, $0k0$, $k=2n$, 001 $I=2n$ 의 계통 조건 및 후속의 최소 제곱 개량법을 통해 공간군은 $P2_12_12_1$ (No. 19)로 확인 결정되었다.
- <225> 데이터를 150K 온도에서 수집했다. 데이터는 최대 $2\Theta = 50.1^\circ$ 로 수집되었다.
- <226> 데이터 정리
- <227> 총 6937개의 반사값을 수집했고 이중 3516개는 동일했다. 프레임을 DENZO-SMN으로 통합했다 (Z. Otwinowski and W. Minor, Methods Enzymol., 276. 307, 1997).
- <228> 로렌츠 및 편광 보정치를 데이터에 적용했다. 선형 흡수계수는 Mo K α 조사에 대해 $2.3/\text{cm}$ 이다. SCALEPACK (Z. Otwinowski and W. Minor, Methods Enzymol., 276. 307, 1997)를 이용한 흡수 보정의 실측값을 적용했다. 전달 계수는 0.934 내지 0.970이었다. 등가의 반사 강도를 평균화했다. 평균화를 위한 일치계수는 강도를 기준으로 14.2% 이었다.
- <229> 구조 해석 및 개량
- <230> SIR2004 (M.C. Burla, R. Caliandro, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, and R. Spagna, J. Appl. Cryst., 38, 381, 2005, 이의 내용을 본원에 참고로서 수록함)를 이용한 직접법에 의해 구조를 결정했다. 남아있는 원자들은 후속의 미분 푸리에 합성에 이용했다. 수소 원자는 개량 대상이었으나, 이들이 결합된 원자에 구속되어 있다. 다음의 함수를 최소화하여 풀매트릭스 최소 제곱법에 따라 구조를 개량했다:
- $$\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2$$
- <231>
- <232> 여기서 w 는 중량값으로서 $P=(F_o^2 + 2F_c^2)/3$ 일 경우 $1/[\sigma^2(F_o^2) + 1.9322P]$ 로 규정된다.
- <233> 산란계수는 "국제 결정화 그래프표" ("International Tables for Crystallography" Vol. C, Kluwer Academic Publishers, Utrecht, 네덜란드, 1992, 표 4.2.6.8 및 6.1.1.4, 이의 내용을 본원에 참고로서 수록함)로부터 구했다. 개량에 이용된 3516개의 반사값 중에서 $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$ 인 2654개의 반사값만 R1 계산에 이용했다. 최종 개량 순환시 293개의 가변 변수가 포함되며, 다음의 무중량 및 중량 일치 계수에 수렴한다 (최대 변수 변동치는 표준편차 계산치의 0.01배 미만임).
- $$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0.069$$
- $$R_w = \sqrt{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2} = 0.102$$
- <234>
- <235> 단위 중량 관측시 표준 편차는 1.09이었다. 최종 미분 푸리에식에서 최고 피크의 높이는 $0.26e/\text{\AA}^3$ 이었다. 최소 음성 피크의 높이는 $-0.30e/\text{\AA}^3$ 이었다. 절대 구조 결정계수는 0.02로 규정되었다. (H, D, Flack, Acta Cryst., A39, 876, 1983, 이의 내용을 본원에 참고로서 수록함).
- <236> SHELX-97를 이용하여 LINUX PC로 개량 처리했다 (G. M. Sheldrick, SHELXL 97, A Program for Crystal

Structure Refinement, 괴팅겐 대학, 독일, 1997, 상기 프로그램의 내용 및 프로그램의 사용자 매뉴얼을 본원에 참고로서 수록함). ORTEP 프로그램 (C. K. Johnson, ORTEPII, Report ORNL-5138, Oak Ridge National Laboratory, 테네시, 미국, 1976, 상기 보고서, 프로그램의 내용 및 프로그램의 사용자 매뉴얼을 본원에 참고로서 수록함) 및 머큐리 (Mercury 1.4.1, Cambridge Crystallographic Diffraction Center, 캠브리지, 2005, 프로그램의 내용 및 프로그램의 사용자 매뉴얼을 본원에 참고로서 수록함)를 이용하여 결정화 그래프를 작성하였다.

<237> 사방정계 셀 변수 및 계산 용적은 다음과 같았다:

<238> $a = 12.0968 (15) \text{ \AA}$, $b = 12.6245 (16) \text{ \AA}$, $c = 13.3520 (19) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 2039.1 (5) \text{ \AA}^3$.

<239> $Z = 4$ 및 화학식량 = 449.85g/mol의 경우, 밀도 계산치는 1.47 g/cm^3 이었다. 수득된 구조의 품질은 R 값이 6.9%로서 적절한 수준이었다. R 값이 2 내지 6% 이면 대체로 신뢰할 수 있는 수준의 구조로 본다 (J. Glusker, K. Trueblood, Crystal Structure Analysis: A Primer, 2nd ed.: 옥스퍼드 대학, 발행: New York, 1985; p.87, 이 책의 전체 내용을 본원에 참고로서 수록함).

<240> 구조의 도해 및 패킹 다이어그램

<241> 결정형 VI 화합물의 ORTEP 도면을 도 19에 나타낸다. 도 19에 나타낸 비대칭 단위는 결정형 VI의 분자 1개 및 1개의 물분자를 함유한다.

<242> a , b 및 c 결정화 그래프축을 따라 도시한 패킹 다이어그램을 도 20, 21 및 22에 각각에 나타낸다. 인접한 결정형 VI 및 물 분자 간의

<243> .. 수소결합이 3차원 망을 형성한다. 물분자는 결정화 그래프의 a 축에 평행한 채널에 존재한다 (도 23). 머큐리 모델링 소프트웨어를 이용하여 패킹 다이어그램을 작성했다. 수소결합은 점선으로 표시되어 있다.

표 19

결정형 VI의 결정 데이터 및 데이터 수집 변수

화학식	$C_{20}H_{18}ClF_2N_6O_3$
화학식량	449.85
공간군	$P2_12_12_1$ (No. 19)
$a, \text{\AA}$	12.0968(15)
$b, \text{\AA}$	12.6245(16)
$c, \text{\AA}$	13.3520(19)
$V, \text{\AA}^3$	2039.1(5)
Z	4
$d_{\text{calc.}}, \text{g cm}^{-3}$	1.465
결정크기, mm	0.45x0.13x0.13
온도,K	150.
방사선 (파장, \AA)	Mo $K\alpha$ (0.71073)
단색화기	흑연
선형 흡수계수, mm^{-1}	0.234
흡수 보정 적용값	실측치 ^a
투과계수; 분, 최대치	0.93, 0.97
회절계	노니우스 카파 CCD (Nonius KappaCCD)
h, k, l 범위	-14 대지 13 -13 대지 15 -15 대지 14
2θ 범위, °	6.10 대지 50.06
모자이크, °	1.24
사용 프로그램	SHELXTL
F_{obs}	928.0
무게 측정식	
	$P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ 일 경우 $1/[\sigma^2(F_o^2) + 1.9322P]$
수집 데이터	6937
고유 데이터	3516
R_{int}	0.142
개량에 사용된 데이터	3516
R 상수 계산시 컷오프	$F_o^2 > 2.0\sigma(F_o^2)$
$>2.0\sigma(I)$ 의 데이터	2654
변수 갯수	293
최대 변이/최종 순환시	0.00
$R(F_o)$	0.069
$R_w(F_o^2)$	0.102
적합도	1.090
절대 구조 측정자	플랙 변수 ^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.

상기 자료에 관한 각각의 내용을 본원에 참고로서 수록한다.

표 20

결정형 VI의 위치 변수 및 이의 표준 편차 계산치

원자	X	Y	Z	U(Å ²)
C(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)	-0.2686(2)	0.0177(9)
O(121)	0.4877(2)	-0.6746(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)	0.2817(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)	-0.0848(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)	-0.3890(4)	0.0589(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)	-0.2785(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)	-0.0659(3)	0.0147(10)
C(122)	0.2358(4)	-0.7845(4)	-0.0344(4)	0.0230(14)
C(123)	0.2148(4)	-0.8713(4)	-0.0348(3)	0.0280(15)
C(124)	0.3019(4)	-0.9365(4)	-0.0581(3)	0.0243(15)
C(125)	0.4059(4)	-0.8978(4)	-0.0816(3)	0.0240(15)
C(126)	0.4207(4)	-0.7891(3)	-0.0799(3)	0.0187(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)*

Starr 원자는 등방성으로 개량 처리됨

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

표 21

비등방성 온도계수 - 결정형 VI의 U 값

원자명	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(1,2)	U(1,3)	U(2,3)
Cl(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(14)	-0.0032(16)	0.0013(12)
O(2)	0.0258(19)	0.0216(18)	0.0288(19)	0.0062(16)	0.0115(15)	0.0013(15)
O(1W)	0.0132(17)	0.0184(18)	0.0218(19)	0.0062(15)	0.0012(14)	-0.0012(14)
O(121)	0.0088(15)	0.0142(16)	0.0197(18)	-0.0045(14)	0.0019(13)	-0.0024(14)
N(1)	0.0129(19)	0.0162(18)	0.020(2)	0.0030(19)	0.0016(16)	-0.0032(17)
N(9)	0.022(2)	0.016(2)	0.040(3)	0.0084(19)	-0.0055(19)	-0.0124(18)
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(17)	-0.0018(16)
N(17)	0.022(2)	0.013(2)	0.039(3)	-0.0085(19)	-0.001(2)	0.0042(16)
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(19)
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)	0.028(3)	0.000(2)	-0.011(2)	-0.007(2)
C(8)	0.028(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(18)	0.0011(18)
C(13)	0.018(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(19)	-0.0021(19)
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)	-0.008(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)

비등방성 온도계수의 함수는 다음과 같다:

$$\exp[-2\pi h^2 a^2 U(1,1) + k^2 b^2 U(2,2) + l^2 c^2 U(3,3) + 2hka^* b^* U(1,2) + 2hla^* c^* U(1,3)$$

+ $2klb^* c^* U(2,3)$] 여기서 a^* , b^* , 및 c^* 는 역격자 상수이다.

표 22

결정형 VI의 결합거리 표 (Å)

<u>원자1</u>	<u>원자2</u>	<u>거리</u>	<u>원자1</u>	<u>원자2</u>	<u>거리</u>
C16	C6	1.760(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	0.98(7)	C11	C111	1.538(6)
O1W	H1W2	0.98(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)	C18	H16	0.950
N9	C8	1.393(5)	C18	H18	0.950
N14	C18	1.340(5)	C111	H11A	0.980
N14	N15	1.381(5)	C111	H11B	0.980
N14	C13	1.451(5)	C111	H11C	0.980
N15	C18	1.317(5)	C121	C128	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	1.458(6)	C123	C124	1.376(7)
C3	C8	1.408(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			

괄호안의 숫자는 최소 유효숫자 단위의 표준 편차 계산값이다.

표 23

결정형 VI의 결합각 표 (°)

원자1	원자2	원자3	각도	원자1	원자2	원자3	각도
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	119.8(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	124.8(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	C8	118.8(5)	C11	C111	H11C	109.50
C4	C5	H5	120.60	H11A	C111	H11C	109.50
C8	C5	H5	120.60	H11B	C111	H11C	109.50
C7	C6	C5	122.5(4)	C128	C121	C122	115.8(4)
C7	C6	C16	118.0(4)	C128	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	118.6(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)				

괄호안의 숫자는 최소 유효숫자 단위의 표준 편차 계산값이다.

표 24

결정형 VI의 비틀림 각도 표 (°)

원자1	원자2	원자3	원자4	각도	원자1	원자2	원자3	원자4	각도
C(10)	N(1)	C(2)	O(2)	-174.81 (0.39)	C(4)	C(5)	C(6)	C(6)	-177.11 (0.32)
C(10)	N(1)	C(2)	C(3)	2.77 (0.57)	C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	0.87 (0.64)
C(11)	N(1)	C(2)	O(2)	-2.80 (0.60)	C(6)	C(6)	C(7)	C(8)	177.41 (0.32)
C(11)	N(1)	C(2)	C(3)	174.78 (0.35)	C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	-0.59 (0.64)
C(2)	N(1)	C(10)	N(9)	-1.77 (0.69)	C(6)	C(7)	C(8)	N(9)	-178.31 (0.38)
C(11)	N(1)	C(10)	N(9)	-173.69 (0.42)	C(6)	C(7)	C(8)	C(3)	-0.67 (0.60)
C(2)	N(1)	C(11)	C(12)	121.76 (0.42)	N(1)	C(11)	C(12)	O(121)	60.12 (0.44)
C(2)	N(1)	C(11)	C(111)	-110.99 (0.43)	N(1)	C(11)	C(12)	C(13)	-61.82 (0.47)
C(10)	N(1)	C(11)	C(12)	-66.15 (0.51)	N(1)	C(11)	C(12)	C(121)	-179.83 (0.35)
C(10)	N(1)	C(11)	C(111)	61.10 (0.50)	C(111)	C(11)	C(12)	O(121)	-65.16 (0.42)
C(10)	N(9)	C(6)	C(3)	-0.18 (0.61)	C(111)	C(11)	C(12)	C(13)	172.90 (0.34)
C(10)	N(9)	C(6)	C(7)	177.40 (0.38)	C(111)	C(11)	C(12)	C(121)	54.88 (0.44)
C(8)	N(9)	C(10)	N(1)	0.30 (0.66)	O(121)	C(12)	C(13)	N(14)	-58.58 (0.41)
C(13)	N(14)	N(15)	C(18)	-178.88 (0.34)	C(11)	C(12)	C(13)	N(14)	64.51 (0.43)
C(18)	N(14)	N(15)	C(16)	0.23 (0.44)	C(121)	C(12)	C(13)	N(14)	-175.33 (0.31)
N(15)	N(14)	C(13)	C(12)	-106.76 (0.38)	O(121)	C(12)	C(121)	C(122)	178.91 (0.39)
C(18)	N(14)	C(13)	C(12)	73.10 (0.49)	O(121)	C(12)	C(121)	C(128)	-0.02 (0.76)
N(15)	N(14)	C(18)	N(17)	0.70 (0.46)	C(11)	C(12)	C(121)	C(122)	60.81 (0.52)
C(13)	N(14)	C(18)	N(17)	-179.17 (0.36)	C(11)	C(12)	C(121)	C(128)	-118.92 (0.42)
N(14)	N(15)	C(16)	N(17)	-1.11 (0.49)	C(13)	C(12)	C(121)	C(122)	-63.16 (0.50)
C(18)	N(17)	C(16)	N(15)	1.51 (0.51)	C(13)	C(12)	C(121)	C(128)	117.91 (0.40)
C(16)	N(17)	C(18)	N(14)	-1.27 (0.46)	C(12)	C(121)	C(122)	F(122)	0.82 (0.68)
O(2)	C(2)	C(3)	C(4)	-2.88 (0.65)	C(12)	C(121)	C(122)	C(123)	-178.33 (0.43)
O(2)	C(2)	C(3)	C(8)	174.82 (0.39)	C(128)	C(121)	C(122)	F(122)	179.81 (0.39)
N(1)	C(2)	C(3)	C(4)	179.65 (0.38)	C(128)	C(121)	C(122)	C(123)	0.88 (0.71)
N(1)	C(2)	C(3)	C(8)	-2.84 (0.56)	C(12)	C(121)	C(128)	C(125)	178.31 (0.38)
C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	176.35 (0.39)	C(122)	C(121)	C(128)	C(125)	-0.89 (0.63)
C(8)	C(3)	C(4)	C(5)	-1.36 (0.61)	F(122)	C(122)	C(123)	C(124)	-179.60 (0.38)
C(2)	C(3)	C(8)	N(9)	1.44 (0.61)	C(121)	C(122)	C(123)	C(124)	-0.62 (0.72)
C(2)	C(3)	C(8)	C(7)	-176.12 (0.38)	C(122)	C(123)	C(124)	F(124)	-178.56 (0.39)
C(4)	C(3)	C(8)	N(9)	179.18 (0.39)	C(122)	C(123)	C(124)	C(125)	0.59 (0.63)
C(4)	C(3)	C(8)	C(7)	1.62 (0.59)	F(124)	C(124)	C(125)	C(126)	178.50 (0.36)
C(3)	C(4)	C(5)	C(8)	0.13 (0.63)	C(123)	C(124)	C(125)	C(126)	-0.64 (0.61)
					C(124)	C(125)	C(126)	C(121)	0.70 (0.62)

<249>

표 25

결정형 VI의 수소 결합거리 및 각도 표

<u>D</u>	<u>H</u>	<u>A</u>	<u>D-H</u>	<u>A-H</u>	<u>D-A</u>	<u>D-H-A</u>
O(121)	H(121)	O(1W)	0.91(7)	1.78(7)	2.853(5)	159(8)
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)

<250>

<251> **약제학적 조성물**

또다른 바람직한 구현예에서 본원은 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께, 항균성 혹은 항진균성 유효량의 순수 결정형 다형체 I, II, III, IV, V 또는 VI의 [1R,2R]-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이나 유도체를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 이 경우 결정형 III, IV 또는 VI이 특히 바람직하다. 이 경우 결정형 VI이 가장 바람직하다. 본원은 또한 하나 이상의 상술한 결정형 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 특히 바람직한 구현예에서, 상기 약제학적 조성물은 적어도 85중량%의 순도를 갖거나 또는 15중량% 이하의 다른 형태의 화합물 및 잔류 용매를 함유하는 순수 결정형 I, II, III, IV, V 또는 VI 화합물을 포함한다. 더 바람직한 구현예에서, 이들 약제학적 조성물은 적어도 90중량%의 순도를 갖는 순수 결정형 I, II, III, IV, V 또는 VI 화합물을 포함하며, 95중량% 이상의 순도를 갖는 것이 가장 바람직하다. 또다른 바람직한 구현예에서, 상기 약제학적 조성물은 중량 기준으로 85 내지 99.99중량% 범위의 순도를 갖는 순수 결정형 I, II, III, IV, V 또는 VI 화합물을 포함한다. 더 바람직하게, 상기 조성물은 중량 기준으로 약 90 내지 99.99중량% 범위의 순도를 갖는 결정형 화합물을 포함한다. 더욱 바람직하게, 결정형 화합물은 중량 기준으로 약 93 내지 99.99중량%의 순도를 갖는다. 또한 바람직하게, 상기 조성물은 중량 기준으로 95 내지 99.99중량%의 순도를 갖는 결정형 화합물을 포함한다. 더욱 바람직하게, 상기 조성물은 중량 기준으로 97 내지 99.99중량%의 순도를 갖는 결정형 화합물을 포함한다. 이들 구현예 중에서, 특히 결정형 VI 화합물을 포함하는 조성물이 특히 바람직하다.

<253> 여기서 사용한 바와 같이, "약제학적으로 허용가능한 담체"란 조성물의 안정성, 효능 혹은 그 밖의 특성을 개선하는데 효과적인 양으로 상술한 조성물 중 어느 하나에 존재하는 불활성 성분을 말한다. 이러한 약제학적으로 허용가능한 담체의 비제한적인 예는, 희석제, 부형제, 혼탁제, 윤활제, 형성, 비히클, 전달계, 유화제, 봉괴제, 흡수제, 흡착제, 보존제, 계면활성제, 착색제, 향미제, 유연제, 완충제, pH 조정제, 농후제, 물, 연화제, 습윤제, 향료, 안정화제, 조절제, 퀼레이트제, 감미제, 추진제, 항응고제, 증점제, 가용화제, 가소제, 침투 강화제, 유동화제, 막형성제, 충진제, 코팅제, 결합제, 항산화제, 경화제, 습윤제, 또는 이들 성분의 혼합물 등을 포함한다.

<254> 여기서 이용가능한 담체는 또한 하나 이상의 상용성 고형 혹은 액상 충진제, 희석제 또는 인간이나 동물 투여에 적합한 캡슐화 물질을 포함할 수 있다.

<255> 여기서 사용한 바와 같이, 생체적합성 담체는, 일반 사용자 환경에서 실질적으로 약제학적 조성물의 효능을 감소시키는 반작용을 일으키지 않는 성분이다. 사용가능한 약제학적 담체는 치료 대상에게 투여하기에 적합할 정도로 충분히 그 독성이 낮아야 한다.

<256> 여기서 담체 역할을 할 수 있는 물질의 일부 비제한적인 예는, 설탕, 전분, 셀룰로오스 및 그의 유도체, 분체 트라가칸트, 말트, 젤라틴, 활석, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 황산 칼슘, 식물성 오일, 폴리올, 알긴산, 발열원 제거수, 등장성(等張性) 식염수, 인산염 완충액, 코코아 완충액 (좌약의 기제), 유화제 및, 기타의 약제학적 제형에 이용되는 비독성 약제학적 상용 물질을 포함한다. 습윤제 및 황산라우릴 나트륨 같은 윤활제, 및 착색제, 향료, 부형제, 태블릿제, 안정화제, 항산화제 및 보존제도 존재할 수 있다.

<257> 무독성, 불활성 및 유효한 담체를 상기 조성물의 제형화에 이용할 수 있다. 적절한 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 및 희석제는 당해 분야에 널리 공지되어 있으며, 예를 들면: The Merck Index (13판, Budavari et al., Eds., Merck & Co., Inc., Rahway, N.J. (2001); the CTFA (Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association) International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook (10판, 2004); 또한 "Inactive Ingredient Guide", U.S. Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Office of Management <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm> 등을 들 수 있고, 이들의 내용은 모두 본원에 참고로서 수록한다. 본 조성물에 유용한 바람직한 약제학적으로 허용가능한 부형제, 담체 및 희석제의 예는, 희석수, 생리학적 염수, 립거액, 텍스트로스 용액, 헹크액 및 DMSO 등을 들 수 있다.

<258> 이러한 부가적인 불활성 성분들, 및 유효한 제형 및 투여 방식 등은 당해 분야에 공지되어 있으며, 또한 관련 서적, 예를 들어 Goodman and Gillman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics (8th Ed., Gilman et al. Eds. Pergamon Press (1990)) 및 Remington's Pharmaceutical Sciences (18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1990)) 등에 기술되어 있다. 이들의 내용은 모두 본원에 참고로서 수록한다.

<259> 담체는 본원의 약제학적 조성물 전체에 대해 0.1 내지 약 99.9999중량%의 범위로 포함된다.

- <260> 본원의 바람직한 조성물은 경구 혹은 국소형 조성물의 형태일 수 있다. 상기 경구 조성물은 태블릿, 캡슐, 연성겔, 경성겔, 용액, 혼탁액, 분말, 분산형 파립, 교감물(cachet), 또는 이들의 조합 형태이거나 또는 기타 당해 분야에서 통용되고 있는 약제학적 경구 투약 형태일 수 있다.
- <261> 고형 담체는 또한 희석제, 착향제, 가용화제, 윤활제, 혼탁제, 결합제 또는 태블릿 봉해제 등의 역할도 할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있으며, 또한, 캡슐화 물질도 될 수 있다. 분말의 경우, 상기 담체는 활성 화합물과 혼합되는 미세분할형 고체가 되기도 한다. 태블릿의 경우, 활성 화합물은 필요한 결합성을 갖는 담체와 적정 비율로 혼합될 수 있으며, 원하는 크기 및 형태로 압축 제작이 가능하다. 적절한 고형 담체의 비제한적 예는, 탄산 마그네슘, 스테아르산 마그네슘, 활석, 설탕, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 기타 셀룰로오스 유도체, 저 용점 왁스, 코코아 버터 등을 포함한다.
- <262> 이와 유사하게, 상기 국소형 조성물은 젤, 크림, 로션, 혼탁액, 유액, 에어로졸, 연고, 밤포제, 무스, 샴푸, 매니큐어, 손톱용 제품, 질용 제품, 이들의 조합물, 또는 기타 당해 분야에서 통용되는 약제학적 국소 투약 형태를 취할 수 있다. 공지의 다른 약제학적 및 화장용 치료 조성물은 액체와 향유를 포함하여, 본원의 범위에 속하는 것으로 본다. 또한, 본원은 이들 조성물을 도포기구로 도포하는 것도 포함한다. 사용되는 도포기구의 비제한적인 예는, 플레젯(pledget), 패드 및 이의 조합을 포함한다. 또한, 본원은 국소 조성물을 5g 미만의 사용 단위로 포장하는 것도 제공할 수 있다.
- <263> 수중 유액계 (oil-in-water) 또는 유중 수액계 (water-in-oil) 같은 에멀션, 및 국소 제형용 기제 (비히클이나 담체)는, 활성 성분의 효능 제공 및/또는 상기 기제의 성분이나 활성 성분에 의해 야기되는 알러지 혹은 자극 반응 (예, 접촉성 피부염) 등을 피하기 위해 적절한 것을 선택할 수 있다.
- <264> 심각한 경우, 폐색 치료법이 본원에 유용할 수도 있다. 비다공성 밀폐 드레싱으로 치료 부위를 덮어 상기 화합물 및 조성물의 흡수성 및 효능을 증가시킬 수 있다. 대체로, 폴리에틸렌 필름 (가정용 플라스틱 랩)을 크림이나 연고에 하룻밤 덮어두는데, 이는 로션보다 크림이나 연고가 폐색 치료법에 덜 자극적이기 때문이다. 플라스틱 테이프에 약물을 침투시켜 사용할 수 있으며, 이는 독립 혹은 치료에 불응인 병변을 치료하기에 편리하다. 어린이 및 (때로는) 성인도 광범위한 부위에 장기간 폐색 치료법을 적용하면 뇌하수체 및 부신의 억제 작용이 있을 수 있다.
- <265> 본 조성물에 유용한 적절한 젤화제는 비제한적인 예로서, 수성 젤화제, 예컨대 중성, 음이온성 및 양이온성 폴리머, 및 이의 혼합물을 포함한다. 본 조성물에 유용한 예시적인 폴리머는 카르복시 폴리메틸렌 같은 카르복시 비닐 폴리머를 포함한다. 바람직한 젤화제로는 오하이오 클리블랜드 소재의 노베론사에서 구입할 수 있는 카르보폴® 브랜드 폴리머가 있다. 이 카르보폴® 폴리머는 고분자량의 가교 아크릴산계 폴리머이다. 카르보폴® 호모폴리머는 알릴 수크로스나 알릴 펜타에리트리톨과 가교된 아크릴산의 폴리머이며, 카르보폴® 코폴리머는 장쇄 (C10 내지 C30) 알킬 아크릴레이트에 의해 변형 및 알릴 펜타에리트리톨과 가교된 아크릴산의 폴리머이다.
- <266> 기타 적절한 젤화제는, 아라비아 겸, 트라가칸스 겸, 로쿠스트 빈 겸, 구아겸, 크산탄겸, 셀룰로오스 겸, 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스 및 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 등의 셀룰로오스 폴리머를 포함한다.
- <267> 치료 방법
- <268> 또다른 바람직한 구현예에서, 본원은 유효량의 어떤 결정형 I, II, III, IV, V 또는 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이나 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 세균성 혹은 진균성 감염이나 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 특정의 바람직한 구현예에서, 이 방법은 적어도 85중량%의 순도를 갖거나 혹은 15중량% 이하의 다른 형태의 화합물 및 어떤 잔류 용매를 함유하는 순수한 결정형 I, II, III, IV, V 또는 VI 화합물을 사용하는 것을 포함하고, 특히 90중량% 이상의 순도를 갖는 것이 바람직하다. 특히 바람직한 구현예에서, 본원의 결정형 I, II, III, IV, V 또는 VI는 실질적으로 순수한 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이나 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 유효량으로 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 사가스 질병 치료 및/또는 예방 방법에 이용할 수 있다. 결정형 III, IV 또는 VI는 특히 이러한 방법에 바람직하며 결정형 VI이 가장 바람직하다. 본원은 또한 상술한 치료 방법에 상기 결정형 화합물을 하나 이상 조합하여 사용하는 것을 고려한다.

- <269> 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 치료 방법은 환자의 상태를 개선, 증세를 완화 및 환자의 외관을 향상시키거나, 또는 이의 복합적인 결과를 가져온다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 치료 방법은 치료가 필요한 동물의 세균성 또는 진균성 감염이나 질환의 치료 및/또는 예방, 혹은 샤파스 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서, 결정형 I, II, III, IV, V 또는 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이나 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 사용하는 것을 포함한다.
- <270> 바람직한 구현예에서, 본 발명의 조성물을 투여하면, 이를 투여한 동물의 세균수, 특히 병원성 세균수를 감소시킬 수 있다. 본 조성물에 작용하는 세균은 진균, 곰팡이 및 이의 조합물로 이루어진 군에서 선택된다. 본 조성물은 기생충 *Trypanosoma cruzi* 의 감염을 치료할 수 있다.
- <271> 바람직한, 이러한 진균의 비제한적인 예는 *P. ovale*, *P. oviculare*, *M. furfur*, *C. neoformans*, *S. prolificans*, *S. shenkii*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Candida sp.*, *Trichophyton sp.*, 및 이들의 조-합으로 이루어진 군에서 선택된다.
- <272> 상기 *Candida sp.* 의 바람직한 비제한적인 예는 *C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. guillermondi*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.
- <273> 상기 *Trichophyton sp.*의 바람직한 비제한적인 예는 *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *T. violaceum* 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.
- <274> 상기 곰팡이의 바람직한 비제한적인 예는 *Aspergillus sp.* 이다.
- <275> 이러한 *Aspergillus sp.*의 바람직한 비제한적인 예는 *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. niger* 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.
- <276> 특정의 피부 질환은 또한 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있다. 이러한 피부질환의 예를 들면, 지루성 피부염, *Pityrosporum* 감염, 족부 백선, 완선, 체부 백선, 피부 칸디다증, 조갑 백선 및 이들의 조합 등이다. 항세균 혹은 항진균성 조성물에 의해 효과적으로 치료될 수 있는 당업자에게 공지된 기타의 피부 질환도 본 발명의 범위에 포함된다.
- <277> 또한, 본 발명은 *Pityrosporum ovale* 및 *Pityriasis versicolor* 같은 *Pityrosporum* 균주에 대한 항사상균 활성을 제공한다.
- <278> 이에 관하여, 본 조성물은 특히 특정의 피부 사상균, 백선 및/또는 칸디다 균의 치료에 효과적이다.
- <279> 복합 치료법**
- <280> 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명의 바람직한 조성물은 세균성 혹은 진균성 감염이나 질환의 치료시 효능의 개선을 위하여 추가의 약제학적 투약 형상물과 조합하여 사용할 수 있다. 이 경우, 상기 조성물은 당해 분야에서 세균성 및/또는 진균성 감염의 치료에 효과적인 것으로 공지되어 있는 약제학적 투약 형상물을 추가로 포함하는 처방전의 일부로서 투여할 수 있다. 마찬가지로, 상술한 것 이외의 약제학적 활성 성분을 세균성 및/또는 진균성 감염이나 질환의 치료시 효능의 개선을 위하여 본 발명의 조성물에 첨가할 수 있다. 따라서, 이를 부가의 약제학적 활성 성분이나 투약 형상물은 환자에게 직간접적으로 또한 상기 조성물과 동시에 또는 순차적으로 투여할 수 있다.
- <281> 이 경우, 상기 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온 이외의 항균 작용제는 상술한 복합 치료법에 유리하므로 추가로 포함할 수 있다. 이러한 추가의 항균 작용제 중에는 이미다졸, 알릴아민, 트리아졸, 글루칸 합성효소 억제제, 키틴 합성효소 억제제, 폴리엔, 그리세오플린, 모르풀린 유도체, 트리아진, 페리미딘, 기타의 항균 아졸, 이들의 약제학적 염이나 유도체, 또한 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다. 환자에 투여시 효과적인 것으로 당해 분야에서 공지되어 있는 다른 항균 작용제를 추가로 포함하는 것도 본원의 범위에 포함된다.
- <282> 바람직한 구현예에서, 상기 추가적인 항균 작용제는 아모록파인, 암포테리신 B, 바시트라신, 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 비포나졸, 부테나파인, 부토코나졸, 클로록신, 실로펜진, 클로드안토인, 클로르테트라사이클린, 시클로피록스, 클린다마이신, 클리오퀴놀, 클로트리마졸, 에코나졸, 엘루비올, 파에리에펜진, 페자티오네, 플루코나졸, 플루사이토신, 펜기마이신, 젠타마이신, 그리세오플린, 할로프로진, 헥실레조르시놀, 이트라코나졸, 케토코나졸, 메틸벤제토늄 클로라이드, 미코나졸, 뮤피로신, 나프티파인, 니코마이신 Z, 나이스타틴,

1-오플록사신, 옥시코나졸, 옥시테트라사이클린, 폐놀, 폴리마이신 B, 피리도[3,4-e]-1,2,4-트리아진, 피롤니트린, 4차 암모늄 화합물, 살리실산, 사페르코나졸, 술코나졸, 차나무 오일, 테르비나핀, 테르코나졸, 테트라사이클린, 티아벤다졸, 티클라톤, 티오코나졸, 톨나프테이트, 트리아세틴, 트리클로카본, 트리클로산, 운데실렌산, 보리코나졸, 아연 및 소듐 파이리티온, 이들의 약제학적으로 허용가능한 염이나 유도체 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다. 상술한 항균 작용제나 이들의 약제학적으로 허용가능한 염이나 유도체의 조합도 본 발명에 포함된다.

<283> 이에 관한 하나의 구현예에서, 본 발명의 바람직한 조성물 및 추가의 약제학적 투약 형상물은 환자에게 동시에 투여할 수 있다. 또다른 구현예에서 본 발명의 바람직한 조성물 및 추가의 약제학적 투약 형상물 중 어느 하나를 오전에 또한 다른 것을 오후에 투여할 수도 있다.

<284> 또다른 바람직한 구현예에서, 상술한 화합물을 치료가 필요한 환자에게 다수의 약제학적 투약 형상물과 함께 투여할 수 있다. 이러한 복합 치료법은 세균성 혹은 진균성 감염이나 질환의 치료시 본 조성물의 효능을 극대화할 수 있다. 이에 관한 하나의 바람직한 구현예에서, 각각 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 함유하는 경구용 및 국소용 조성물을 동시에 또는 차례대로 세균성 및/또는 진균성 감염이나 질환의 환자에게 투여할 수 있다. 이와 달리, 경구용 및 국소용 조성물은 상이한 무정형 및/또는 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온 화합물을 함유할 수 있다.

제조 방법

<286> 결정형 I, II, III, IV, V 또는 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 각각 독립된 방법에 따라 독립된 결정 형태로 형성할 수 있다.

<287> 예를 들어, 본원은 결정형 I 또는 II의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서,

<288> 초임계 CO_2 결정화 조건을 이용하여 무정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온으로부터 결정화 반응을 통해 결정형 I 또는 II의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 형성하는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다.

<289> 마찬가지로, 본원은 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서,

<290> 유기 용매 특히, 에탄올, 에틸아세테이트, 디클로로메탄 및 에탄올과 에틸아세테이트의 조합물로 이루어진 군에서 선택된 유기 용매 속에서 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 용액이나 현탁액으로부터 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 재결정화하는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다. 가장 바람직한 구현예는 상기 유기 용매에 에탄올인 경우이다. 또다른 바람직한 구현예에서, (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 유기 용매 속에서 용액을 형성한다.

<291> 또한, 상기 용액이나 현탁액은 바람직하게 적어도 40°C의 온도에서 형성된다. 이 용액이나 현탁액은 그 후 선택적으로 약 10 내지 20°C까지 냉각할 수 있다. 따라서, 본원은 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온과 유기 용매 특히, 에탄올, 에틸아세테이트, 디클로로메탄 및 에탄올과 에틸아세테이트의 조합물로 이루어진 군에서 선택된 유기 용매, 가장 바람직하게는 에탄올 용매 간의 반응 산물을 포함하는 것으로서, 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온에 관한 것이다. 당업자라면 물의 존재하에 혹은 존재 없이 2개 이상의 유기 용매의 조합물이 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 제조에 유용하다는 사실을 숙지하고 있다. 하나의 바람직한 구현예에서, 물이 존재하지 않는 2개 이상의 유기 용매의 조합물도 상술한 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 제조에 유용할 수 있다

- <292> 이에 관한 또다른 바람직한 구현예에서, 본원은 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서:
- <293> 에탄올, 에틸아세테이트, 디클로로메탄 및 에탄올과 에틸아세테이트의 조합물로 이루어진 군에서 선택된 용매에 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 가하여 용액 또는 혼탁액을 형성하고; 및
- <294> 상기 용액이나 혼탁액으로부터 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 결정화하는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다.
- <295> 이에 관한 특정의 구현예에서, 상기 용매에 가해진 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 무정형의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이다. 또다른 특정의 구현예에서, 상기 용매는 에탄올이고 이는 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 용액의 제조에 이용된다.
- <296> 또다른 바람직한 구현예에서, 본원은 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서:
- <297> 에탄올, 에틸아세테이트, 디클로로메탄 및 에탄올과 에틸아세테이트의 조합물로 이루어진 군에서 선택된 용매에 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 용해시켜 용액을 형성하고;
- <298> 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 결정화하고; 및
- <299> 상기 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 건조시키는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다.
- <300> 하나의 바람직한 구현예에서, 상기 용매에 가해진 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 무정형의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이다. 여기서 또한 상기 용매에 용해된 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 바람직하게는, 1차로 여과하고 후속으로 65 내지 75°C의 온도까지 감압하에 가열하여 용매 함량을 감소시킨다. 하나의 바람직한 구현예에서, 상기 용매에 용해된 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 약 70°C까지 가열된다. 또한 여기서 사용되는 가장 바람직한 용매는 에탄올이다.
- <301> 또다른 구현예에서, 상기 방법은 또한 결정형 III 화합물의 결정화 반응에 앞서 상기 용액을 환류시키는 단계를 더 포함한다. 또다른 구현예에서, 이 방법은 환류후 용액을 여과하는 추가 단계를 더 포함한다.
- <302> 또다른 바람직한 구현예에서 본원은 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서:
- <303> 에탄올 용매에 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 가하여 용액 또는 혼탁액을 형성하고;
- <304> 상기 용액 또는 혼탁액으로부터 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 결정화하고; 및
- <305> 상기 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 건조하는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다.
- <306> 마찬가지로, 본원은 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서:
- <307> 무정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 약 40°C 및 75% RH 조건하에 3개월간 보관하고;
- <308> 상기 무정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로

필]퀴나졸린-4(3H)-온 중 일부가 상기 보관 기간 동안 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온으로 전환되고; 및

<309> 상기 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 수득하는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다.

<310> 이 경우, 상기 방법에 따라 무정형 및 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 혼합물이 결과로서 얻어진다.

<311> 이에 관한 또다른 바람직한 구현예에서, 본원은 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서:

<312> (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 에탄올에 용해시켜 용액을 형성하고;

<313> 상기 용액을 물에 가하여 혼탁액을 형성하고;

<314> 상기 혼탁액을 30분 이상 교반하고;

<315> 상기 혼탁액으로부터 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 수득하고; 및

<316> 상기 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 분리하는 것을 포함하는 또다른 제조방법에 관한 것이다.

<317> 이에 관한 특정의 구현예에서, 상기 용매에 용해된 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 무정형의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이다. 그러나, 어떤 형태의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이라도 상술한 목적에 적합할 수 있다.

<318> 여기서, 무정형의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 바람직하게 적어도 40°C 이상의 고온 에탄올에 용해된다. 다음에, 이 용액은 약 5 내지 10°C의 물에 첨가할 수 있다. 또다른 구현예에서, 상기 용액은 실온의 물에 첨가할 수 있다. 상기 혼탁액은 바람직하게 약 6시간 동안 교반한다. 이에 관한 바람직한 구현예에서, 상기 혼탁액은 약 18시간 동안 교반한다. 또다른 구현예에서 상기 혼탁액은 약 28°C의 온도에서 약 4 내지 5시간 동안 교반한다.

<319> 또다른 바람직한 구현예에서, 본원은 결정형 V의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서,

<320> 에틸아세테이트에

<321> (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 용해하여 용액을 형성하고;

<322> 혼탁적으로 디에틸에테르를 상기 용액에 가하며;

<323> 결정형 V의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 결정화하고; 및

<324> 상기 결정형 V의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 분리하는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다

<325> 이에 관한 특정의 구현예에서, 상기 용매에 용해되는 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 무정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이다. 그러나, 어떤 형태의

(1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이라도 상술한 목적에 적합할 수 있다.

<326> 이 경우, 무정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 바람직하게 적어도 40°C 이상의 고온 에틸아세테이트에 용해된다. 상기 용액은 바람직하게 헥산 첨가후 냉각할 수 있다.

<327> 본원은 또한 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서:

<328> 유기 용매 및 물 속에서 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 용액 또는 혼탁액으로부터 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 재결정화하는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다. 하나의 구현예에서, 상기 유기 용매는 극성 용매, 바람직하게는 알코올이다. 특정의 구현예에서, 상기 유기 용매는 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, n-프로판올 및 아세톤으로 이루어진 군에서 선택된다. 가장 바람직한 구현예에서, 상기 유기 용매는 에탄올이다. 당업자라면 물의 존재하에 2개 이상의 유기 용매의 조합물을 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 제조 목적에 적합하게 이용할 수 있을 숙지할 것이다. 또다른 구현예에서, 에탄올이 물과 함께 부피 기준으로 1:1 내지 1:20의 부피비로 에탄올:물의 혼합물을 형성할 수 있다. 또다른 바람직한 구현예에서, 에탄올을 물과 함께 부피 기준으로 1:4 내지 1:10의 부피비로 에탄올:물의 혼합물을 형성할 수 있다. 이 경우, 결정형 VI를 제조하는 본원의 방법에서 에탄올 사용은 선택적으로 상기 특정의 유기 용매 중 하나로 대체할 수 있다. 또다른 구현예에서, (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 유기 용매에 용액을 형성한다.

<329> 또다른 바람직한 구현예에서, 본원은 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서:

<330> 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, n-프로판올 및 아세톤으로 이루어진 군에서 선택된 유기 용매와 또한 수성 용매 속에서 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 용액 또는 혼탁액을 형성하고;

<331> 상기 용액이나 혼탁액으로부터 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 결정화하고; 및

<332> 상기 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 분리하는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다. 바람직한 구현예에서, 상기 유기 용매는 에탄올이다.

<333> 광범위한 에탄올:물의 부피비를 결정형 VI의 고형물 제조에 응용할 수 있으며 예를 들면 부피를 기준으로 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 및 1:20의 부피비가 이용된다. 하나의 바람직한 구현예에서, 물에 대한 에탄올의 비율은 부피를 기준으로 1:4 내지 1:10 범위이다. 또다른 구현예에서, 상기 에탄올:물의 부피비는 상술한 다른 용매에도 적용될 수 있다.

<334> 또다른 바람직한 구현예에서, 본원은 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서:

<335> 수성 에탄올에 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온를 가하여 용액이나 혼탁액을 형성하고;

<336> 상기 용액이나 혼탁액으로부터 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 결정화하고; 및

<337> 상기 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 분리하는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다. 이에 관한 구현예에서, 용액이나 혼탁액은 약 25 내지 65°C의 온도에서 형성된다. 특정의 구현예에서, 상기 용액이나 혼탁액은 45°C에서 형성된다. 상기 방법의 바람직한 구현예에서, 물에 대한 에탄올의 부피비는 부피 기준으로 1:1 내지 1:20의 범위이다. 또다른 바람직

한 구현예에서, 물에 대한 에탄올의 부피비는 부피 기준으로 1:4 내지 1:8 이다.

<338> 또 다른 바람직한 구현예에서, 본원은 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서:

<339> 에탄올에 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 가하여 혼합물을 준비하고;

<340> 상기 혼합물을 물에 가하여 용액이나 혼탁액을 형성하고;

<341> 상기 용액이나 혼탁액으로부터 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 결정화하고; 및

<342> 상기 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 분리하는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다. 특정의 구현예에서, 알바코나졸 및 에탄올의 혼합물은 에탄올에 알바코나졸을 용해시킨 용액이다. 상기 방법의 바람직한 구현예에서, 물에 대한 에탄올의 부피비는 부피 기준으로 1:1 내지 1:20의 범위이다. 또 다른 구현예에서, 물에 대한 에탄올의 부피비는 부피 기준으로 1:4 내지 1:8의 범위이다.

<343> 상기 방법의 하나의 바람직한 구현예에서, 알바코나졸이 1차 에탄올에 부가되어 혼합물을 만들고, 이 혼합물을 다시 물에 가하는 공정이 실행된다. 상기 방법은 또한 혼합물을 물에 가하기 전에 에탄올에 알바코나졸의 용액이나 혼탁액을 환류하는 추가 단계를 포함한다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 상기 공정은 또한 혼합물을 물에 가하기 전에 에탄올에서 바코나졸의 용액이나 혼탁액을 여과하는 추가 단계를 포함한다.

<344> 이에 관한 또 다른 구현예에서, (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 슬러리는 수성 에탄올에 결정형 III, IV, V, 무정형 혹은 이들의 조합물을 용해하여 얻을 수 있다. 그러나, 어떤 형태의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온이라도 상술한 목적에 적합할 수 있다.

<345> 또 다른 바람직한 구현예에서, 본원은 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조하는 것으로서:

<346> 에탄올과 물 속에서 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 용액 또는 혼탁액으로부터 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 재결정화하는 것을 포함하는 제조방법에 관한 것이다. 바람직한 구현예에서, 상기 에탄올 혼합물은 용액이다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 혼합물을 물에 가하기 전 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 용액이나 혼탁액을 환류시키는 추가 단계를 더 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 또한 혼합물을 물에 가하기 전 에탄올과 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 용액이나 혼탁액을 여과하는 단계를 더 포함한다.

<347> 결정형 VI는 수성 에탄올에 알바코나졸을 넣어 슬러리를 형성하거나 또는 시드화된 포화 수성 에탄올 용액을 천천히 냉각함으로써 형성할 수 있다. 전환율을 산출하기 위해 결정형 III의 슬러리 실험을 45°C 및 에탄올:물 (1:9)에서 행하고, 결정형 VI를 시드하고 또한 분취물을 주기적으로 분리하였다. 약 3시간 후에 분리된 제1 분취물에서 수득한 고체물은 XRPD 분석에서 결정형 VI만으로 구성됨을 확인하였다. 저속 냉각법은 시드화된 수성 에탄올에 알바코나졸을 용해시킨 포화 용액을 냉각함으로써 행해졌다. 결정형 VI의 고체는 41%의 수율로 분리되었다.

<348> 또한, 결정형 VI의 제조방법은 결정형 IV의 제조방법과 유사하다. 양측 방법의 구현예는, 동일하거나 유사한 에탄올:물 부피비를 이용하고, 또한 유사한 혼합 및 교반법을 응용할 수 있다. 이때, 결정형 VI의 제조 방법에서 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 동일한 용매 및 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 혼합물로 시작할 경우, 결정형 VI의 제조를 지속하기에 앞서서 결정형 IV를 통해 우선 진행한다. 하나의 구현예에서, 결정형 IV은 결정형 VI의 제조에서 중간 산물이며 변형율은 용매의 부피비, 온도, 교반 및 시간 등의 함수이다. 일반적으로, 짧은 교반 시간 및 낮은 교반 온도는 결정형 IV

의 형성에 선호적인 한편, 긴 교반시간 및 높은 교반 온도는 결정형 VI의 형성에 선호적으로 작용한다. 예를 들어, 상기 경우 결정형 VI는 6시간 교반후 22°C의 수성 에탄올 내에서 또한 5시간 교반후 28°C에서 수득할 수 있다. 또한 예를 들어, 18시간 내지 24시간 동안 반응을 진행할 수 있으며, 여전히 결정형 VI가 수득된다. 용매 선택은 또한 결정형 IV에서 VI로 전환되는 시간에 영향을 줄 수 있다. 예를 들면, 특정의 구현예에서 결정형 VI는 3 내지 7시간 내에 수성 에탄올 혹은 수성 아세톤 내에서 형성될 수 있으며, 또는 결정형 VI는 7 내지 18시간 직후 수성 메탄올이나 수성 이소프로판올, 수성 n-프로판올 내에서 형성될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 최소 교반 시간인 5시간은 결정형 VI를 형성하는데 필요한 값이다. 결정형 IV 혹은 VI의 존재 여부는 적절한 방법, 예를 들어, 현미경 관측이나 X-선 회절법 등을 통해 관찰할 수 있으며, 이에 따라 분리를 위한 최적의 시간/조건을 결정한다.

<349> 무정형의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 용융-냉각 기술에 의해 형성될 수 있고 75°C의 유리 전이 온도를 나타냈다. 슬리리 실험에서 무정형 화합물의 상호전환에서 예측대로 얻은 결정형은 결정형 III, IV, V 및 VI 이었다.

투약(Dosage)

<351> 각 결정형 활성 성분의 적절한 투약량 및/또는 이들의 특정한 결정 형태는 당업자에게 잘 알려져 있으며, 상술한 세균성 및/또는 진균성 병리상태를 최적으로 치료할 수 있도록 선택된다. 체중 1kg 당 약 0.001 내지 약 5,000mg의 활성 성분 정도의 투약량은 질병, 질환 및 상술한 병리상태의 치료에 유용한 것이 공지되어 있다. 통상적으로, 유효량의 활성 작용제는 환자 체중 1kg 당 일일 약 0.001 내지 약 100mg 정도를 포함한다. 또한 상기 활성 성분 투약량은 원하는 치료 효과를 얻기 위해 단일 혹은 다수의 투약 단위로 투여할 수 있다.

<352> 필요할 경우, 기타의 치료 작용제를 상술한 조성물과 함께 이용할 수 있다. 단일 투약 형상물을 제조하기 위해 담체물과 조합하여 사용할 수 있는 약제학적 활성 성분의 양은, 치료 대상 숙주, 질병, 질환 혹은 병리 상태의 성질, 및 상기 활성 성분의 특성 등에 따라 달라진다.

<353> 바람직한 약제학적 조성물은 매일 1회 또는 다수회 투약에 이용할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 상기 약제학적 조성물은 매일 1회 내지 3회 제공된다. 필요시 소량을 일일 2회 투약으로 시작하여 천천히 그 양을 늘려가는 것도 바람직한 방법이다. 단일 투약 형상물을 제조하기 위해 담체물과 조합하여 사용할 수 있는 약제학적 활성 성분의 양은, 치료 대상 숙주, 질병, 질환 혹은 병리 상태의 성질, 및 상기 활성 성분의 특성 등에 따라 달라진다.

<354> 그러나, 각 환자에 대한 구체적인 투약량은 다양한 변수, 예를 들어, 특정의 약제학적 활성제의 활성; 환자의 나이, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별 및 식이조건; 투여 시간; 배설량; 가능한 약물 조합성; 치료할 병리 상태의 위중도; 및 투여 형태 등에 따라 달라진다. 당업자라면 이러한 변수의 가변성을 이해할 수 있으며, 또한 규정에 따른 실험을 응용하여 구체적인 투약량을 결정할 수 있을 것이다.

<355> 최적의 약제학적 제형은 특정의 약제학적 활성제 조합 및 필요한 투약량 등에 따라 당업자가 결정한다. 예를 들어, "Remington's Pharmaceutical Sciences," 18th ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042), pp. 1435-1712를 참조한다. 이의 전체 내용은 본원에 참고로서 수록한다. 이러한 제형은 물리적 상태, 안정성, 체내 방출속도, 및 필수 지질의 체내 소거율 등에 영향을 줄 수 있다.

실시예

<357> 본원의 화합물은 상용의 출발물질을 이용하여 다음의 실시예에 따라 제조할 수 있다. 상술한 구현예에서 이용된 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 당해 분야에 널리 공지되어 있는 통상의 방법에 따라 제조할 수 있다. 예를 들면, Bartroli et al., J. Med. Chem., Vol. 41, No. 11, pp. 1869-1882 (1998)에 기술된 방법이 있으며, 이의 전체 내용은 본원에 참고로서 수록한다.

<358> 용액 내에 아무런 결정형 물질이 존재하지 않으면, 결정형 및 무정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온은 물리화학적 용액 특성 즉, ¹H NMR 스펙트럼, 자외선 스펙트럼 및 특이적 회전성 등이 서로 동일하다.

실시예 1

<360> 결정형 I의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로

필]퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

- <361> 1.5g의 무정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 탈응집제 역할을 하는 유리 비드가 충전된 컬럼에 분산시켰다. 컬럼을 추출기에 삽입하고 초임계 CO_2 (SCCO_2)의 플럭스를 통과시켰다 ($\rho=250$ 바아, $T=45^\circ\text{C}$). 필터를 추출기의 출구에 설치하여 SCCO_2 에 용해된 물질을 수거하였다. 상기 물질 중 0.15g만 컬럼 내에 남아있다. 이 물질은 결정상이며, 특히 결정형 I인 것으로 확인되었다.
- <362> 실시예 2
- <363> 결정형 II의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 제조
- <364> 0.5g의 무정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 200mL의 에탄올에 용해했다. 용액을 CO_2 로 $\rho=100$ 바아 및 $T=40^\circ\text{C}$ (초임계 조건)으로 가압화한 반응기에 넣었다. 반응기를 감압 처리하고 상당량의 생성물을 외측 필터를 통해 수거했다. 에탄올을 모두 비운 후, 결과로 얻은 0.52g의 물질을 수거했다. 이 샘플의 X-선 회절 그래프에서 결정형 패턴특성을 확인하였다. 이 물질은 결정형 II로 나타났다.
- <365> 실시예 3
- <366> 유리 비드를 석영 모래로 대체하여 실시예 1의 방법을 반복 시행했다. 초임계 조건은 $\rho=250$ 바아 및 $T=52^\circ\text{C}$ 이었다. 여기서의 샘플은 외측 필터에 수거했으며, 이것은 결정형 II이었고 반응기 내부의 물질은 결정형 I이었다.
- <367> 실시예 4
- <368> 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 제조
- <369> 무정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 에탄올에 용해하고 재결정화 처리했다. 초기 ^1H NMR 스펙트럼에서 약 1/2몰의 에탄올을 확인하였다. 샘플은 실온에서 캡을 씌운 유리병에 넣어 7년간 보관했다. 7년 후, 이 샘플을 NMR 스펙트럼 관찰하여 에탄올 총 손실량을 확인하였다. 이 샘플은 결정형 III으로 확인되었다.
- <370> 실시예 5
- <371> 에탄올을 에틸아세테이트의 조합, 에틸아세테이트 혹은 디클로로메탄으로 대체하여 실시예 4의 방법을 반복 시행했다. 여기서의 재결정화 샘플은 결정형 III으로 확인되었다.
- <372> 실시예 6
- <373> 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 제조
- <374> 6.785kg의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 17.3L의 에탄올에 용해했다. 용액을 10 내지 20°C 에서 2시간 동안 냉각했다. 수득한 산물을 원심분리 및 70°C 의 감압 상태에서 건조하여 5.796kg의 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 얻었다. 최종 산물은 결정형 III으로 확인되었다.
- <375> 실시예 7
- <376> 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 제조
- <377> (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 과량의 고온 에탄올에 용해했다. 속을 가하여 용액을 여과했다. 여과된 용액을 다시 감압 농축하여

최종 부피 2.5 내지 3L/kg의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 얻었다. 농축액을 다시 5 내지 10°C로 냉각하여 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 결정화했다. 수득된 산물을 여과 및 70°C에서 감압 건조하여 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 제조했다. 최종 산물은 결정형 III으로 확인되었다.

<378> 실시예 8

<379> 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

<380> 8.10g의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 65mL의 고온 에탄올에 용해했다. 이 용액을 약 5 내지 10°C에서 400mL의 물에 가했다. 수득된 혼탁액을 18시간 동안 교반했다. 7.07g의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 수득했다. 최종 산물은 결정형 IV로 확인되었다.

<381> 실시예 9

<382> 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

<383> 18.15g의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 130mL의 고온 에탄올에 용해했다. 이 용액을 실온에서 800mL의 물에 가했다. 수득된 혼탁액을 25시간 동안 교반했다. 이 산물을 여과 및 50°C에서 18시간 동안 감압 건조하였다. 16.98g의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 수득했다. 최종 산물은 결정형 IV로 확인되었다.

<384> 실시예 10

<385> 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

<386> 15.0g의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 70°C에서 96° 순도의 에탄올(EtOH) 90mL에 용해했다. 이 용액을 여과한 후 항온조, 환류 냉각기, 하단의 배출 벨브 및 기계적 교반기에 연결된 가열 재킷을 장착한 반응기에 담긴 810mL의 물에 첨가했다. 혼탁액을 28°C에서 160rpm의 속도로 4시간 30분간 교반했다. 수득된 산물을 여과하고(순중량: 73.34g), 50°C에서 감압 건조했다. 13.59g의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 수득했다. 상기 산물은 XRPD 및 DSC 분석 결과 결정형 IV로 확인되었다.

<387> 실시예 11

<388> 결정형 V의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

<389> 10.0g의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 30mL의 고온 에틸아세테이트에 용해했다. 10mL의 헥산을 가하고 이 용액을 약간 냉각했다. 즉시 결정화 현상이 관측되었다. 20mL의 디에틸에테르를 다시 가하여 얻은 혼탁액을 열음조에서 1시간 동안 교반했다. 수득된 산물은 여과 및 40°C에서 8시간 동안 감압 건조했다. 이 산물은 다시 60°C에서 24시간 동안 감압 건조했다. 최종 산물은 결정형 V로 확인되었다.

<390> 실시예 12

<391> 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

<392> 에탄올 및 물을 부피 기준으로 1:1의 비율로 혼합한 100mL의 혼합물을 45°C까지 가열했다. 온도가 안정화 되면 5.0g의 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-

1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 상기 혼합물에 첨가했다. 이 혼탁액을 자기 교반기로 45°C에서 18시간 동안 교반했다. 결과로 얻은 혼탁액을 45°C에서 소결 디스크 필터 깔때기에 통과시켜 여과하고 감압 상태로 20분간 유지했다. 3.38g의 습윤 산물을 얻었다. 이 산물을 실온에서 감압 오븐에 넣어 24시간 동안 건조했다. 최종 산물은 결정형 VI으로 확인되었다.

<393> 실시예 13

<394> 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

<395> 30.0g의 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 65°C에서 210mL의 무수 에탄올에 용해했다. 70°C의 온도인 이 용액을 실온에서 1270mL의 물에 가했다. 결과로 얻은 혼탁액을 실온에서 8시간 동안 교반했다. 수득 산물을 50°C에서 감압 건조했다. 최종 산물은 결정형 VI으로 확인되었다.

<396> 실시예 14

<397> 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

<398> (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온 (254.4mg)을 유리병에 담고 에탄올 (2.04mL)을 가한후 70°C까지 가온하여 용해를 도왔다. 고형물이 녹아 형성된 용액을 0.2μm의 나일론 필터에 통과시켜 물(12.24mL)이 담긴 깨끗한 유리병에 수집했다. 침전물 형성 후 혼탁액 전체 부피의 약 절반을 제거했다. 나머지 혼탁액을 약 60°C에서 교반하였다. 6시간이 지난 후, 분취물을 분리 및 여과하여 고형물을 수득했다. 최종 산물은 결정형 VI으로 확인되었다.

<399> 실시예 15

<400> 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 제조

<401> 에탄올 및 물의 혼합물(10:90) 150mL를 45°C까지 가열했다. 온도가 안정화 되자 20.0g의 알바코나졸 결정형 III 화합물을 상기 혼합물에 첨가했다. 이 혼탁액을 자기 교반기로 45°C에서 18시간 동안 교반했다. 결과로 얻은 혼탁액을 20분에 걸쳐 35°C로 냉각한 후 다시 얼음조에서 1시간 동안 5 내지 10°C로 냉각하였다. 21.53g의 습윤 산물을 얻었다. 이 산물을 50°C에서 감압 오븐에 넣어 24시간 동안 건조했다. 최종 산물은 결정형 VI으로 확인되었다.

<402> 실시예 16

<403> 충분한 양의 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온을 잉여량의 고형물이 잔존하는 방식으로 물-에탄올 혼합물 (9:1)(3mL)에 가했다. 이 혼합물을 하룻밤동안 실온에서 교반하고 0.2μm의 나일론 필터에 통과시켜 깨끗한 유리병에 수집했다. 대체로 등량의 알바코나졸 결정형 III, IV 및 V을 여기에 가하여 결과로 얻은 혼합물을 하룻밤동안 슬러리화했다. 다음에, 분취물을 분리 및 여과하여 고형물을 수득했다. 최종 산물은 결정형 VI으로 확인되었다.

<404> 실시예 17

<405> 10.0g의 알바코나졸을 환류 온도에서 60mL의 메탄올(MeOH)에 용해시켜 이 용액을 여과한 후, 항온조, 환류 냉각기, 하단의 배출 벨브 및 기계적 교반기에 연결된 가열 재킷을 장착한 반응기에 담긴 540mL의 물에 첨가했다. 혼탁액을 28°C에서 160rpm의 속도로 교반했다. 다음의 처리를 위해 샘플을 취했다. 23시간 후, 결과로 얻은 산물을 여과 및 50°C에서 감압 건조했다. 최종 산물은 XRPD 및 DSC 분석 결과 결정형 VI로 확인되었다.

<406> 실시예 18

<407> 10.0g의 알바코나졸을 환류 온도에서 60mL의 이소프로판올에 용해시켜 이 용액을 여과한 후, 항온조, 환류 냉각기, 하단의 배출 벨브 및 기계적 교반기에 연결된 가열 재킷을 장착한 반응기에 담긴 540mL의 물에 첨가했다. 혼탁액을 28°C에서 160rpm의 속도로 교반했다. 다음의 처리를 위해 샘플을 취했다. 8시간 후, 결과로 얻은 산물을 여과 및 50°C에서 감압 건조했다. 최종 산물은 XRPD 및 DSC 분석 결과 결정형 VI로 확인되었다.

<408> 실시예 19

<409> 10.0g의 알바코나졸을 환류 온도에서 60mL의 이소프로판올에 용해시켜 이 용액을 여과한 후, 항온조, 환류 냉각기, 하단의 배출 밸브 및 기계적 교반기에 연결된 가열 재킷을 장착한 반응기에 담긴 540mL의 물에 첨가했다. 10mL의 아세톤을 깔때기 세정에 이용하고 90mL의 물을 추가로 공급했다. 혼탁액을 28°C에서 160rpm의 속도로 교반했다. 1시간 후, 수득 산물이 응집하므로 교반 속도를 200rpm으로 온도를 30°C로 증가시켰다. 6시간 후, 결과로 얻은 산물을 여과 및 50°C에서 감압 건조했다. 최종 산물은 XRPD 및 DSC 분석 결과 결정형 VI로 확인되었다.

<410> 실시예 20

<411> 10.0g의 알바코나졸을 환류 온도에서 60mL의 n-프로판올에 용해시켜 이 용액을 여과한 후, 항온조, 환류 냉각기, 하단의 배출 밸브 및 기계적 교반기에 연결된 가열 재킷을 장착한 반응기에 담긴 540mL의 물에 첨가했다. 혼탁액을 28°C에서 160rpm의 속도로 교반했다. 1시간 후, 수득 산물이 응집하므로 교반 속도를 200rpm으로, 그리고 온도를 35°C로 증가시켰다. 혼탁액을 17시간 30분간 교반했다. 결과로 얻은 산물을 여과 및 50°C에서 감압 건조했다. 최종 산물은 XRPD 및 DSC 분석 결과 결정형 VI로 확인되었다.

<412> 실시예 21

<413> 조갑진균증 환자를 대상으로 한다. 상기 바람직한 조성물을 환자에게 투여한다. 환자의 상태가 개선 및/또는 회복할 것으로 예상된다.

<414> 실시예 22

<415> 샤가스 질병 환자를 대상으로 한다. 상기 바람직한 조성물을 환자에게 투여한다. 환자의 상태가 개선 및/또는 회복할 것으로 예상된다.

산업상 이용 가능성

<416> 상술한 바와 같이, 본 발명에 따른 결정형 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온 및 이 결정형 물질을 함유하는 약제학적 조성물은 각종 세균성 및/또는 진균성 감염이나 질환의 치료 및/또는 예방에 바람직하게 이용할 수 있다.

<417> 본원 발명에 대하여 상술하였으나, 이는 다양한 방식으로 변형 또는 변경될 수 있음이 명백하다. 이러한 변형 및 변경은 본 발명의 사상 및 범위에 속하는 것으로 간주하며, 모든 변형 및 변경은 첨부된 특허청구범위에 포함되는 것으로 해석해야 한다.

도면의 간단한 설명

<65> 도 1은 결정형 I의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 X선 분말 회절 (X-ray powder diffraction; XRPD) 패턴특성을 나타내고;

<66> 도 2는 결정형 I의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 적외선(infrared; IR) 스펙트럼특성을 나타내고;

<67> 도 3은 결정형 I의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 시차 주사열량계 (differential scanning calorimetry; DSC) 열분석도특성을 나타내고;

<68> 도 4는 결정형 II의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 XRPD 패턴특성을 나타내고;

<69> 도 5는 결정형 II의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 IR 스펙트럼특성을 나타내고;

<70> 도 6은 결정형 II의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 DSC 열분석도특성을 나타내고;

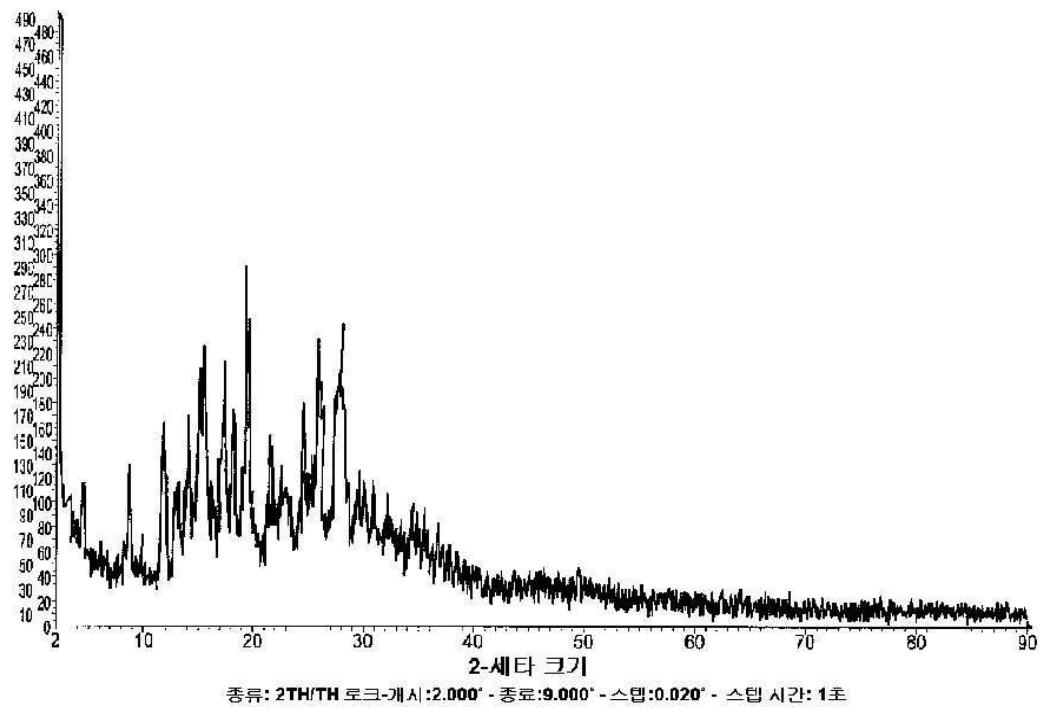
<71> 도 7는 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 XRPD 패턴특성을 나타내고;

<72> 도 8는 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 IR 스펙트럼특성을 나타내고;

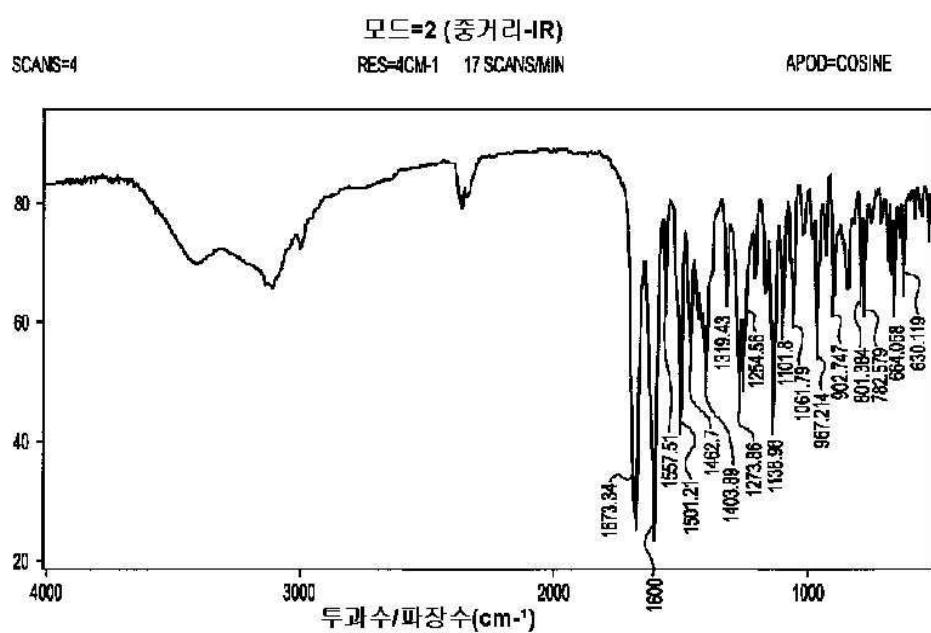
- <73> 도 9은 결정형 III의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 DSC 열분석도특성을 나타내고;
- <74> 도 10은 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 XRPD 패턴특성을 나타내고;
- <75> 도 11은 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 IR 스펙트럼특성을 나타내고;
- <76> 도 12는 결정형 IV의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 DSC 열분석도특성을 나타내고;
- <77> 도 13은 결정형 V의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 XRPD 패턴특성을 나타내고;
- <78> 도 14는 결정형 V의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 IR 스펙트럼특성을 나타내고;
- <79> 도 15는 결정형 V의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 DSC 열분석도특성을 나타내고;
- <80> 도 16은 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 XRPD 패턴특성을 나타내고;
- <81> 도 17a 내지 17c는 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 IR 스펙트럼특성을 나타내고, 특히 도 17a의 전체 IR 스펙트럼은 도 17b, 17c 및 17d의 더 높은 해상도에서 피크특성을 나타내며;
- <82> 도 18a 내지 18c는 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 3개의 DSC 열분석도특성을 나타내고;
- <83> 도 19는 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 ORTEP 분석도를 나타내고, 여기서 원자들은 약 50%의 비등방성 타원체로 표시되며;
- <84> 도 20은 a 결정화 그래프축을 따라 도시한 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 패킹 다이어그램을 나타내고, 여기서 수소원자들은 명확한 도시를 위해 생략하며;
- <85> 도 21은 b 결정화 그래프축을 따라 도시한 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 패킹 다이어그램을 나타내고, 여기서 수소원자들은 명확한 도시를 위해 생략하며;
- <86> 도 22는 c 결정화 그래프축을 따라 도시한 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 패킹 다이어그램을 나타내고, 여기서 수소원자들은 명확한 도시를 위해 생략하며; 또한
- <87> 도 23은 수소 결합을 점선으로 표시한 a 결정화 그래프축을 따라 도시한 결정형 VI의 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 패킹 다이어그램을 나타내고, 여기서 (1R,2R)-7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]퀴나졸린-4(3H)-온의 인접한 분자들과 물 분자들 간의 수소 결합은 3차원 그물망을 형성하며, 또한 물 분자는 a 결정화 그래프축과 평행한 채널 안에 체류한다.

도면

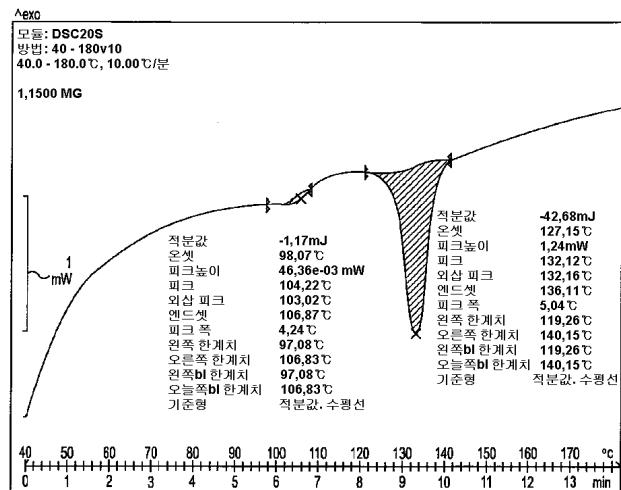
도면1



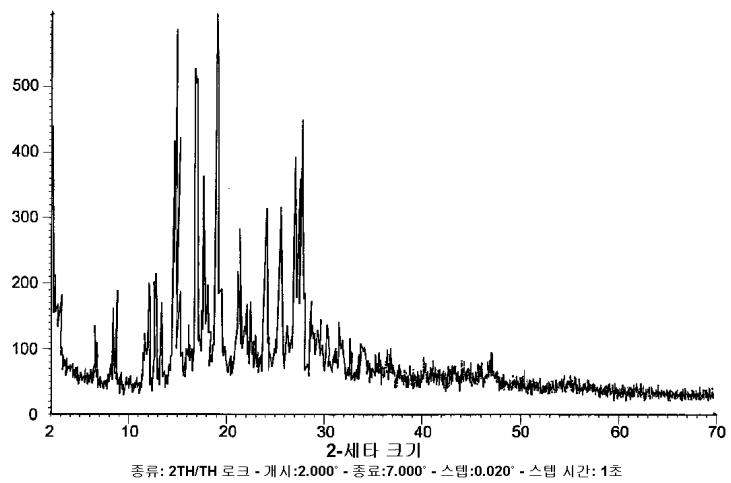
도면2



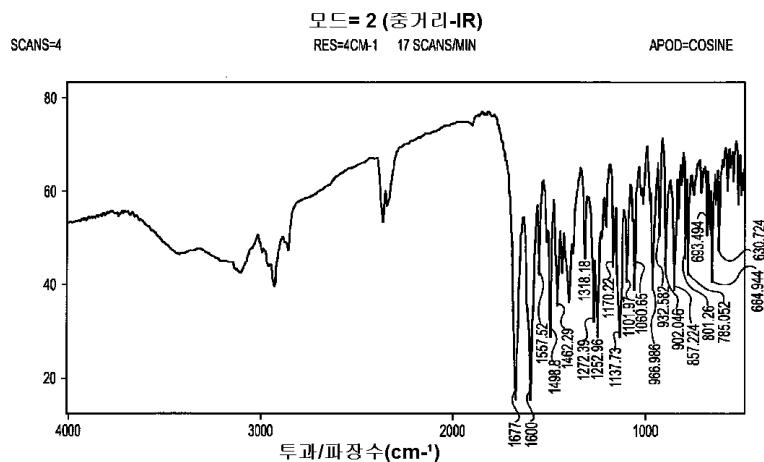
도면3



도면4

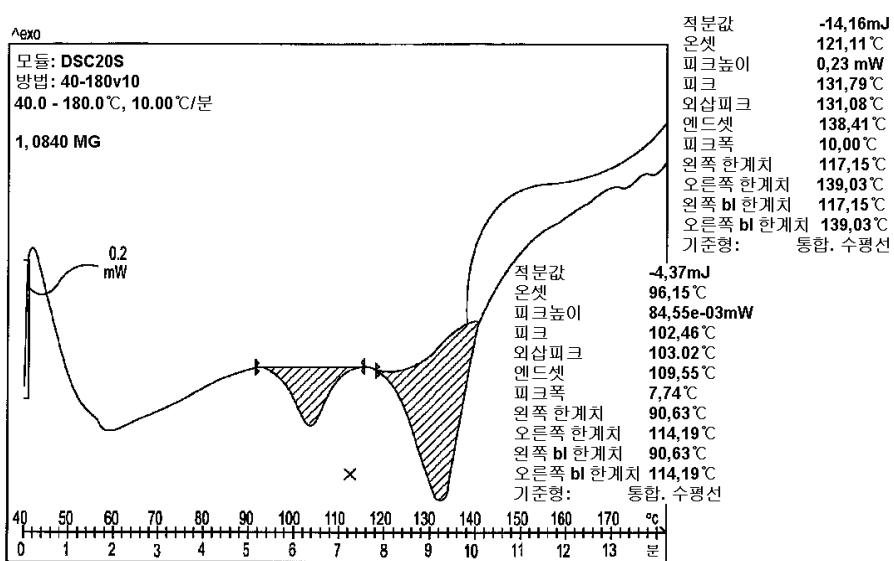


도면5

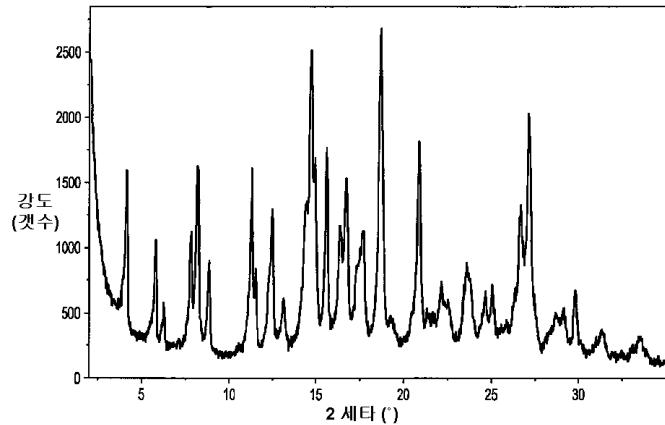


도면6

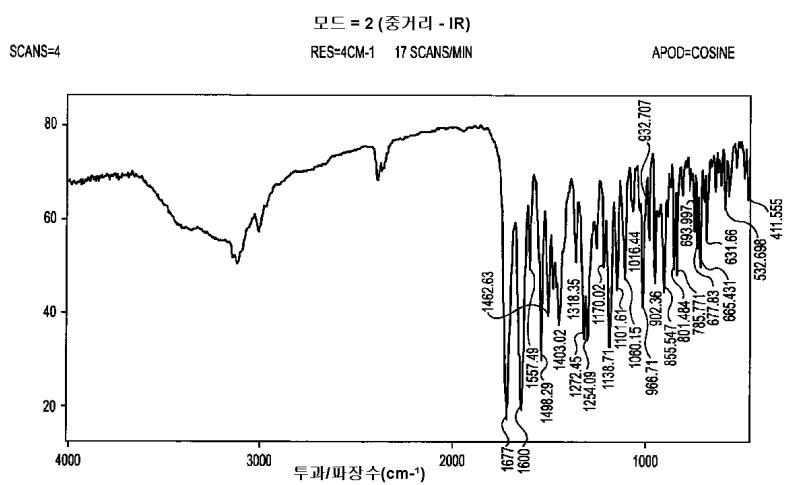
SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)



도면7

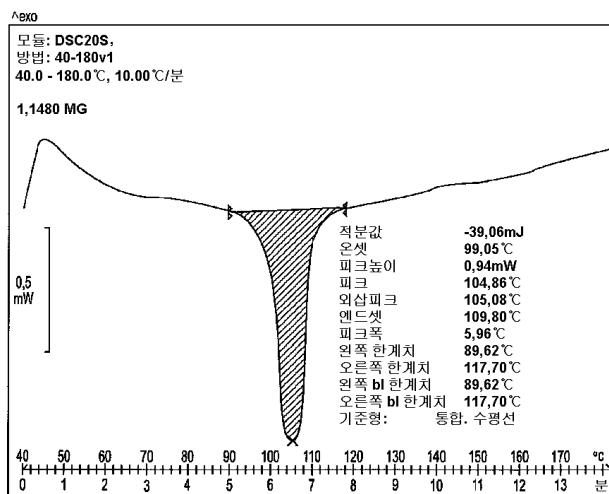


도면8

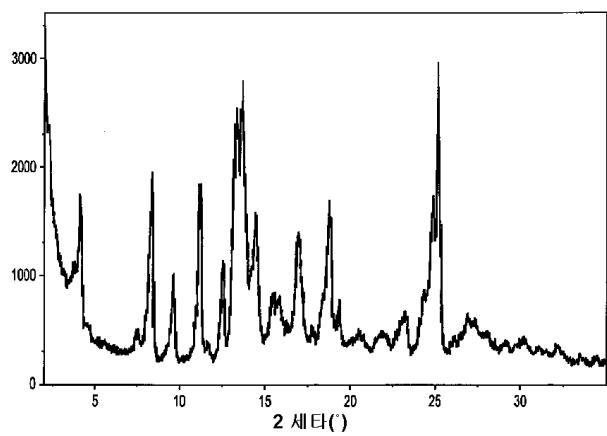


도면9

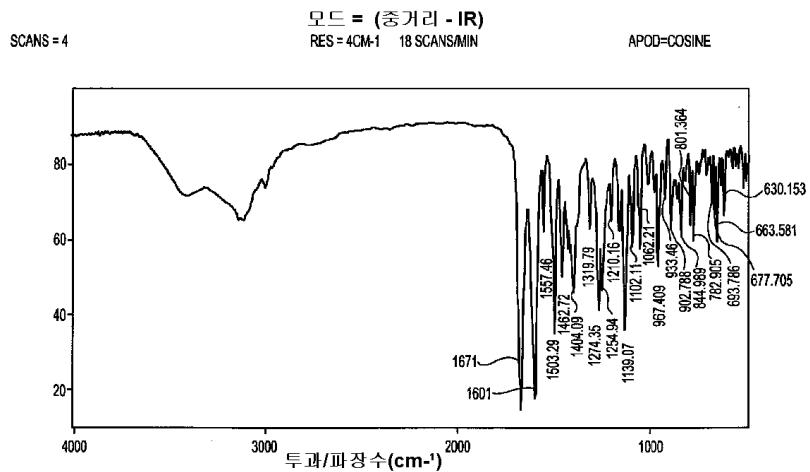
SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)



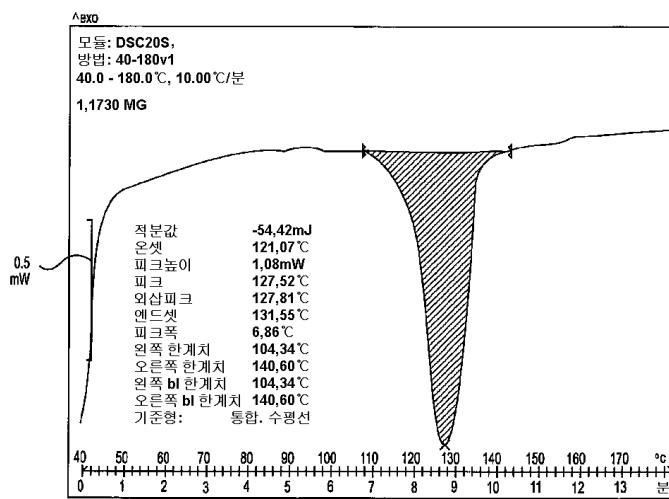
도면10



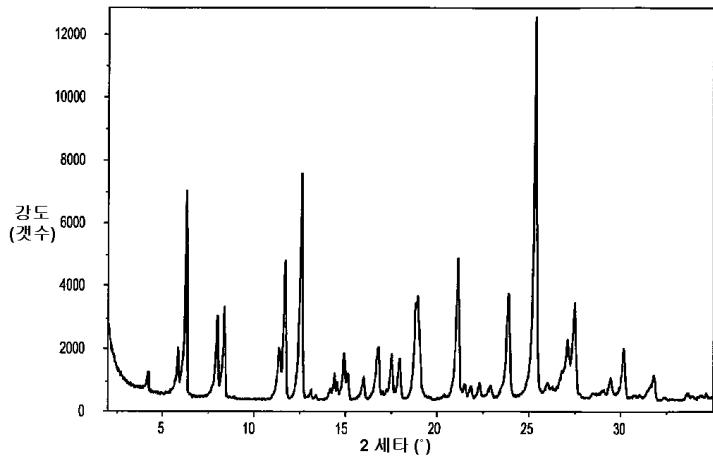
도면11



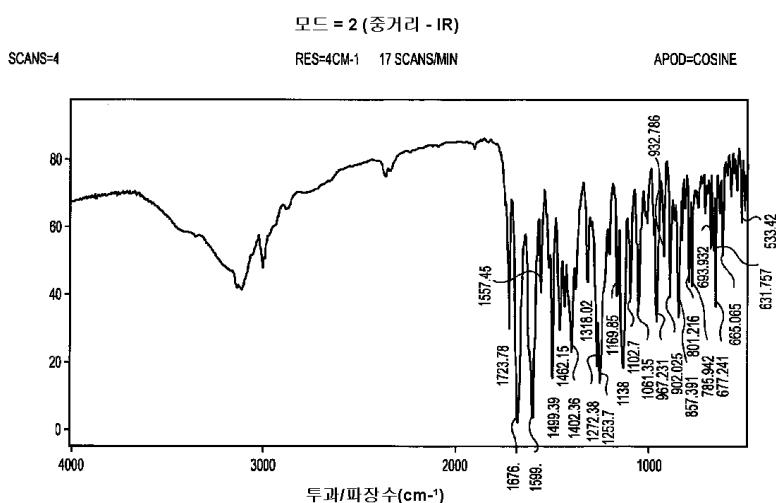
도면12



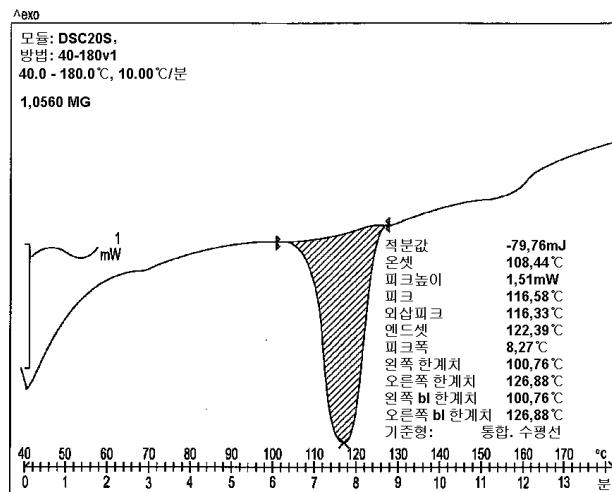
도면13



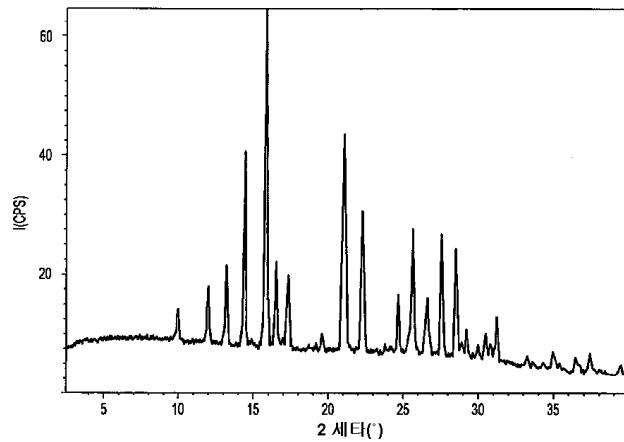
도면14



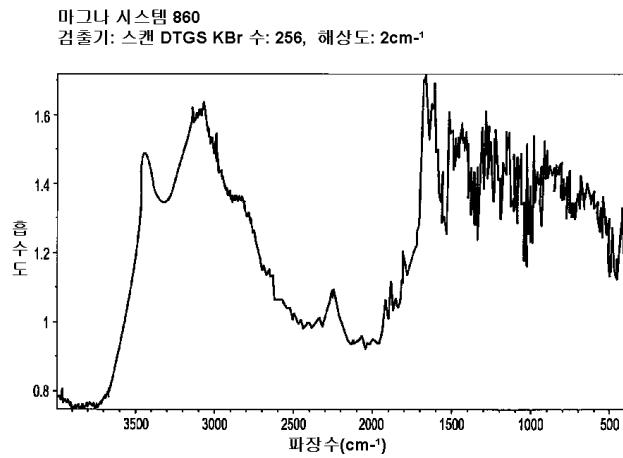
도면15



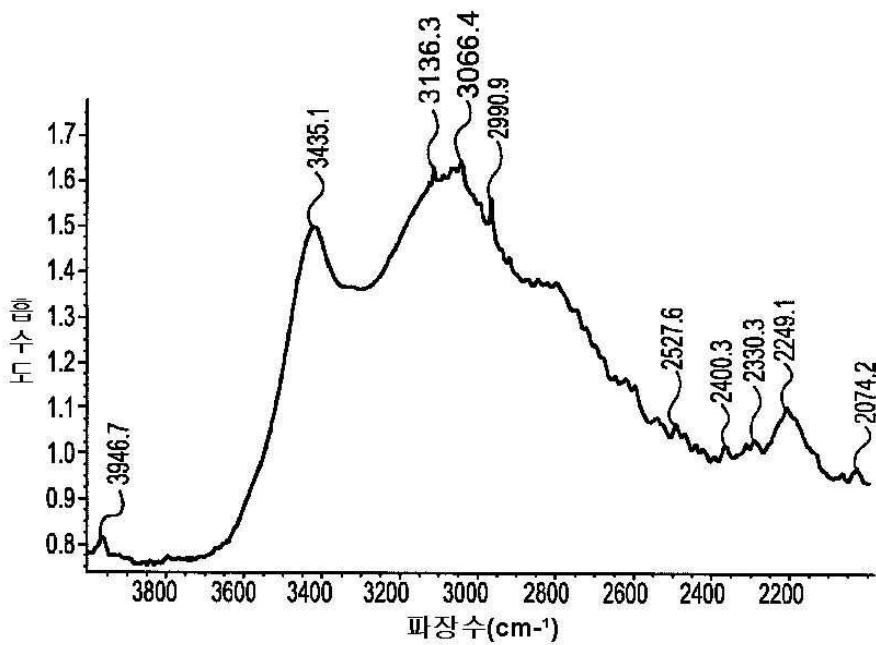
도면16



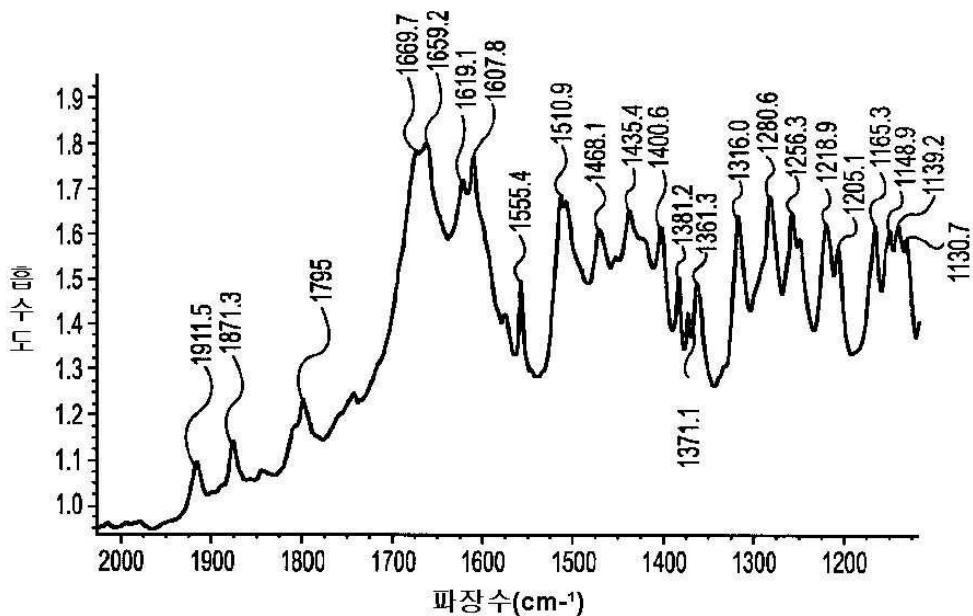
도면17a



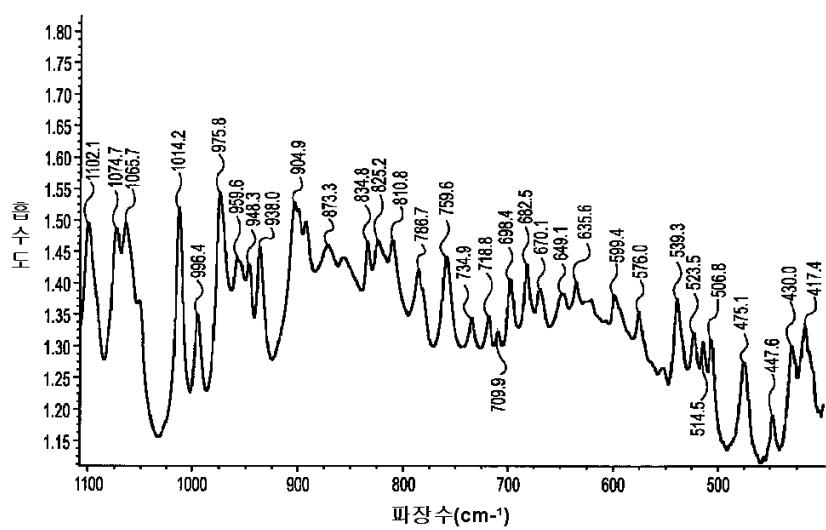
도면17b



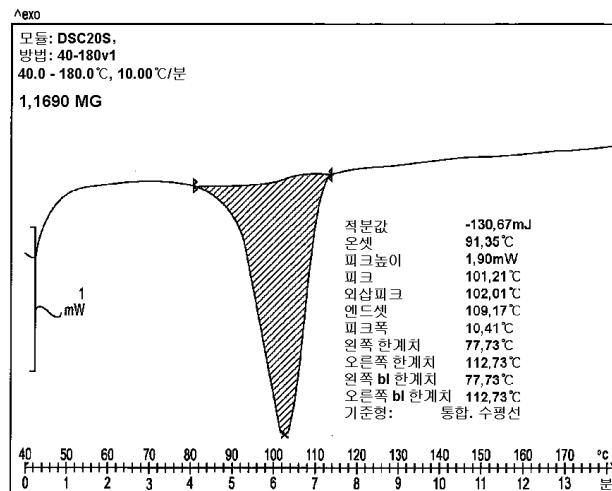
도면17c



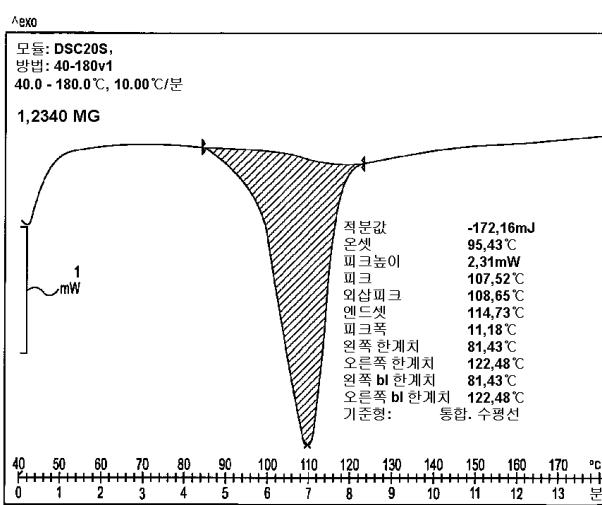
도면17d



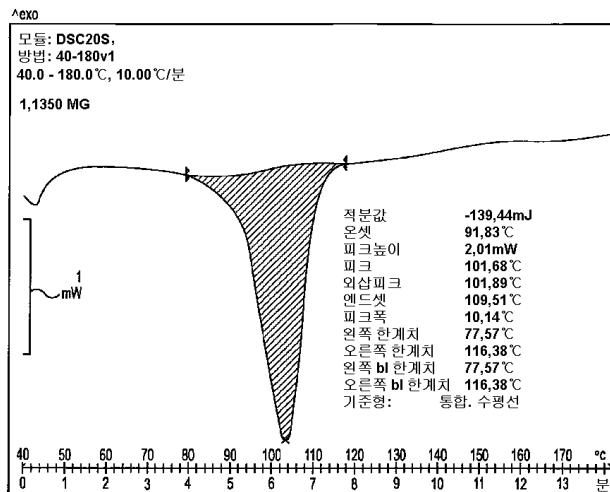
도면18a



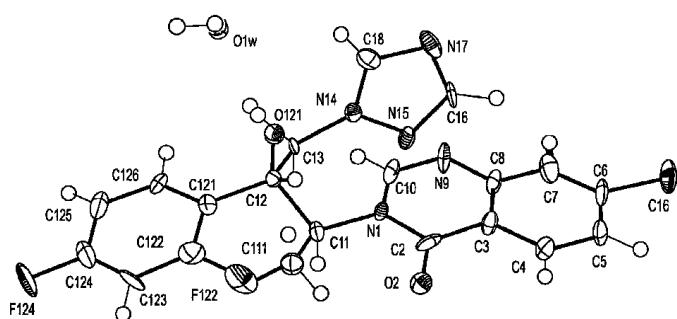
도면18b



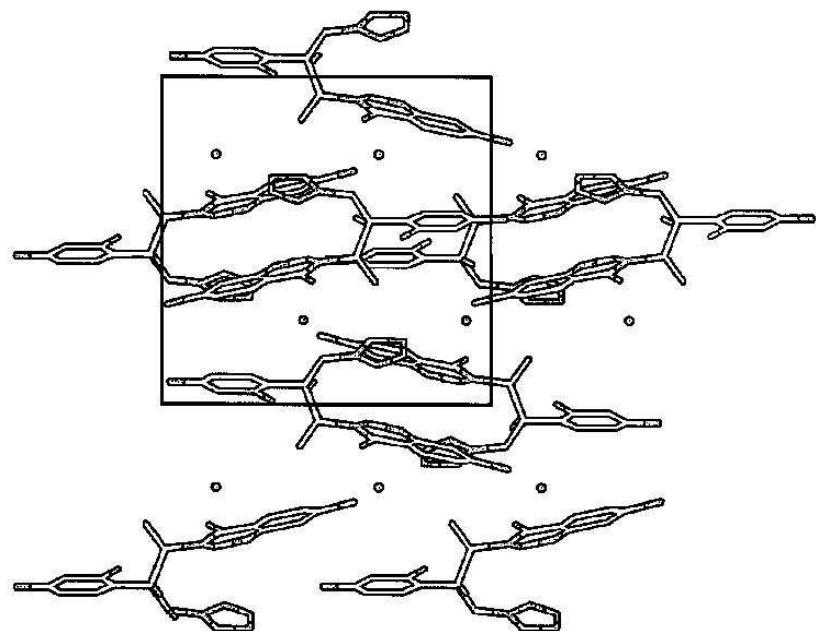
도면18c



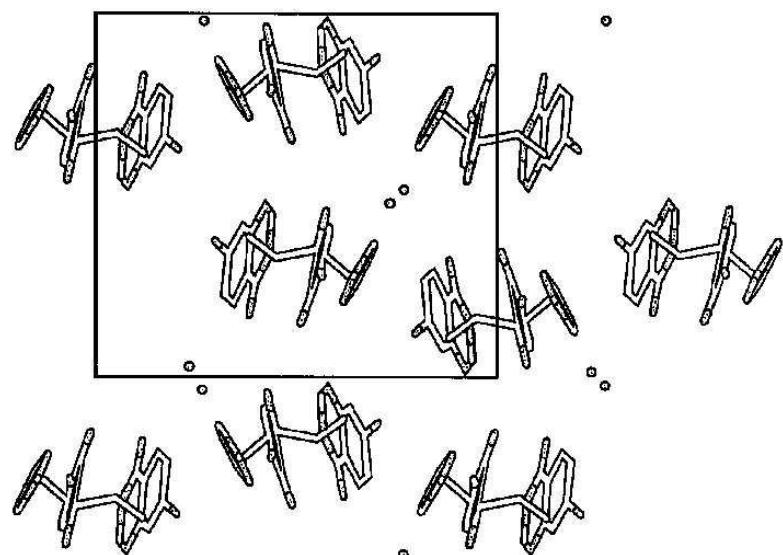
도면19



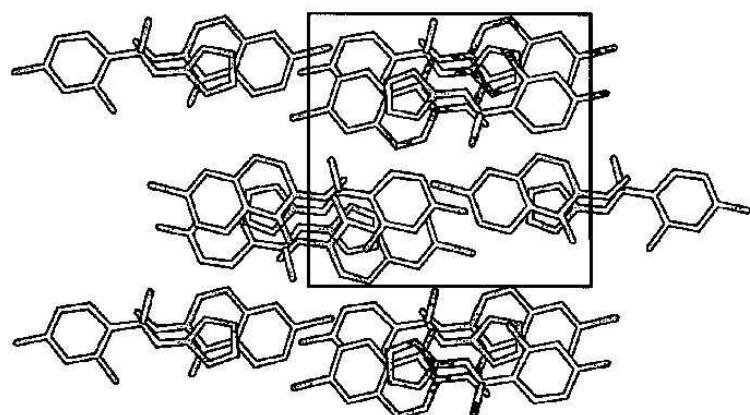
도면20



도면21



도면22



도면23

