

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7446222号  
(P7446222)

(45)発行日 令和6年3月8日(2024.3.8)

(24)登録日 令和6年2月29日(2024.2.29)

(51)国際特許分類

C 0 7 D 261/04 (2006.01)	F I
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	C 0 7 D 261/04
A 6 1 P 33/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/42
	A 6 1 P 33/00

請求項の数 23 (全29頁)

(21)出願番号	特願2020-524272(P2020-524272)
(86)(22)出願日	平成30年11月6日(2018.11.6)
(65)公表番号	特表2021-501755(P2021-501755)
	A)
(43)公表日	令和3年1月21日(2021.1.21)
(86)国際出願番号	PCT/EP2018/080230
(87)国際公開番号	WO2019/091940
(87)国際公開日	令和1年5月16日(2019.5.16)
審査請求日	令和3年11月1日(2021.11.1)
(31)優先権主張番号	62/608,904
(32)優先日	平成29年12月21日(2017.12.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)
(31)優先権主張番号	62/582,381
(32)優先日	平成29年11月7日(2017.11.7)
	最終頁に続く

(73)特許権者	510000976 インターベット インターナショナル ベ ー・フェー・ オランダ国、5831・アー・エヌ・ボ ツクスメール、ウイム・ドウ・コルベル ストラート・35
(74)代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(74)代理人	100119253 弁理士 金山 賢教
(74)代理人	100124855 弁理士 坪倉 道明
(74)代理人	100129713 弁理士 重森 一輝
(74)代理人	100137213

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 大きいサイズのイソキサゾリン粒子の調製方法

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

イソキサゾリン化合物粒子の製造方法であって、  
ここで、イソキサゾリン化合物は、フルララネルであるか、その塩又は溶媒和物であり、  
該方法は、

- a) イソキサゾリン化合物を、晶析容器内でイソキサゾリン化合物の温度依存性溶解度を有する溶媒で溶解させて、イソキサゾリン化合物溶液のバッチを生成し；
- b) 次の方法で結晶化を開始し；  
晶析容器を過飽和に冷却し、次いで

- i) 晶析容器を振動する、および／又は
- ii) 晶析容器にイソキサゾリン化合物の結晶種を添加してもよく；
- c) バッチの一部を除去し、除去した部分を加熱してイソキサゾリン化合物粒子を溶媒に完全に溶解し、溶解したイソキサゾリン化合物溶液を晶析容器に戻し；ここで、返還速度は、除去速度に等しく、毎時0.25～0.75バッチ体積であり、そしてここで、バッチ体積は、工程a)で生成されたイソキサゾリン化合物溶液の体積であり；そして
- d) 所望の寸法のイソキサゾリン化合物粒子を得るために晶析容器を冷却する；工程を含み、

ここで、前記所望の寸法の粒子は、光散乱装置で測定して50 μmと150 μmの間の体積加重粒子サイズ分布(d50)、及び、走査型電子顕微鏡で測定して10 μmより大きく、好ましくは20 μmより大きい平均粒子厚を有する粒子である、製造方法。

## 【請求項 2】

イソキサゾリン化合物粒子の製造方法であって、  
ここで、イソキサゾリン化合物は、フルララネルであるか、その塩又は溶媒和物であり、  
該方法は、

- a ) 晶析容器中で、イソキサゾリン化合物とイソキサゾリン化合物の温度依存性溶解度  
を有する溶媒とを組み合わせ；
- b ) イソキサゾリン化合物が溶媒に溶解するまで晶析容器を加熱し；
- c ) 晶析容器を 48 ~ 55 に冷却して、溶媒中に過飽和のイソキサゾリン化合物のバ  
ッヂを形成し；
- i ) イソキサゾリン化合物の結晶種を晶析容器に添加し、結晶化及び粒子の成長を  
開始させ；

- i i ) 晶析容器内でイソキサゾリン化合物粒子及び溶媒のスラリーを形成させ；
- d ) 晶析容器の温度を 48 ~ 55 に維持し；
- e ) バッヂの一部を除去し、除去された部分を加熱して、イソキサゾリン化合物粒子を  
溶媒に完全に溶解させ；ここで、除去速度は、毎時 0.25 ~ 0.75 バッヂ体積の速度  
であり；そしてここで、バッヂ体積は、工程 c ) で生成された過飽和イソキサゾリン化合物溶液の体積であり；
- f ) 溶解したイソキサゾリン化合物溶液を晶析容器に戻し；ここで、返還速度は、工程 e ) の除去速度に等しく；そして
- g ) 所望の寸法のイソキサゾリン化合物粒子を得るために晶析容器を冷却する、工程を  
含み；

ここで、前記所望の寸法の粒子は、静的光散乱装置で測定して 50  $\mu\text{m}$  と 150  $\mu\text{m}$  の間  
の体積加重粒子サイズ分布 (d50)、及び、走査型電子顕微鏡 (SEM) で測定して 10  $\mu\text{m}$  より大きく、好ましくは 20  $\mu\text{m}$  より大きい平均粒子厚を有する粒子である、製造  
方法。

## 【請求項 3】

溶媒が、イソプロパノールであるか、または、トルエンと酢酸エチルの混合物である、  
請求項 1 または 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

溶媒がイソプロパノールである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

## 【請求項 5】

溶媒が、トルエンと酢酸エチルの混合物である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

## 【請求項 6】

工程 b の晶析容器が、60 を超える温度、好ましくは 65 に加熱される、請求項 2  
に記載の方法。

## 【請求項 7】

除去された部分が、60 を超える温度、好ましくは 65 に加熱される、請求項 1 ~  
6 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 8】

除去された部分が、熱交換器を介して又は第 2 の容器内で加熱される、請求項 1 ~ 7 の  
いずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 9】

工程 e ) における除去速度が、毎時 0.40 ~ 0.46 バッヂ体積である、請求項 2 に  
記載の方法。

## 【請求項 10】

除去速度が 4 ~ 24 時間、好ましくは 6 時間維持される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項  
に記載の方法。

## 【請求項 11】

工程 g ) の晶析容器が、0 以下、好ましくは -10 の温度に冷却される、請求項 2  
に記載の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 12】**

晶析容器を 10 ~ 48 時間、好ましくは 12 ~ 20 時間にわたって冷却する、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 13】**

工程 g ) のイソキサゾリン化合物粒子を濾過する工程をさらに含む、請求項 2 に記載の方法。

**【請求項 14】**

濾過の温度が 0 以下、好ましくは -10 に維持される、請求項 13 に記載の方法。

**【請求項 15】**

濾過されたイソキサゾリン粒子が乾燥される、請求項 13 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。 10

**【請求項 16】**

静的光散乱装置で測定して 50  $\mu\text{m}$  と 150  $\mu\text{m}$  の間の体積加重粒子サイズ分布 (d 50) 、及び、走査型電子顕微鏡 (SEM) で測定して 10  $\mu\text{m}$  より大きく、好ましくは 20  $\mu\text{m}$  より大きい平均粒子厚を有する粒子を含む、イソキサゾリン化合物粒子組成物であつて、

イソキサゾリン化合物がフルララネルである、組成物。

**【請求項 17】**

圧力滴定で測定した機械的弾性率が 1 から 3 バールの分散圧力に増加したとき、粒子の静的光散乱装置で測定した体積加重粒子サイズ分布 (d 50) が 40 % を超えては減少しない、請求項 16 に記載のイソキサゾリン化合物粒子組成物。 20

**【請求項 18】**

粒子の粒子サイズ分布 (d 50) が、1 ~ 3 バールの分散圧力から 35 % を超えて減少しない、請求項 16 ~ 17 のいずれか一項に記載のイソキサゾリン化合物粒子組成物。

**【請求項 19】**

工程 c ) における除去速度が、毎時 0.40 ~ 0.46 バッチ体積である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 20】**

工程 d ) の晶析容器が、0 以下、好ましくは -10 の温度に冷却される、請求項 1 に記載の方法。 30

**【請求項 21】**

工程 d ) のイソキサゾリン化合物粒子を濾過する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 22】**

濾過の温度が 0 以下、好ましくは -10 に維持される、請求項 21 に記載の方法。

**【請求項 23】**

濾過されたイソキサゾリン粒子が乾燥される、請求項 21 に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

イソキサゾリン化合物は当技術分野で公知であり、これらの化合物及びそれらの抗寄生虫としての使用が、例えば、米国特許の出願 US 2007/0066617、及び国際特許出願 WO 2005/085216、WO 2007/079162、WO 2009/002809、WO 2009/024541、WO 2009/003075、WO 2010/070068、及び WO 2010/079077 に記載されており、これらの開示並びに本明細書に引用された参考文献は、参照により組み込まれる。この種の化合物は外部寄生生物、すなわちノミやダニのような寄生昆虫や、ダニ、線虫のような内部寄生生物に対して優れた活性を有することが知られている。 40

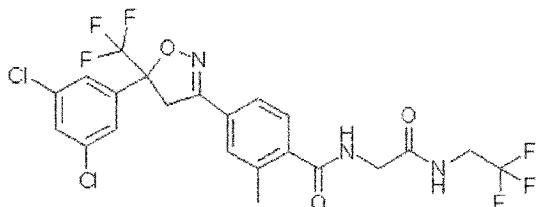
**【0002】**

イソキサゾリン化合物の例はカルバモイルベンズアミドフェニルイソキサゾリン (CB

50

PI) 化合物である。C B P I 化合物の具体例は、4 - [ 5 - ( 3、5 - ジクロロフェニル ) - 5 - トリフルオロメチル - 4、5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル ] - 2 - メチル - N - [ ( 2、2、2 - トリフルオロ - エチルカルバモイル ) - メチル ] - ベンズアミド ( C A S R N [ 864731 - 61 - 3 ] ) - U S A N フルララネルである。

【化 1】



フルララネル

10

【0003】

C B P I 化合物フルララネルは、特許出願 WO 2005 / 085216 に開示されている。ブラベクト (登録商標) は、イヌに発生するノミの治療と予防、ダニの治療と抑制に認可されたフルララネルを含むチュアブル錠である ( N A D A 141 - 426、2014 年 5 月 15 日参照)。

【0004】

結晶化は、化学物質及び医薬物質の精製のために一般的に使用される技術である。溶液から固体を分離するのは、分離技術である。固体 (溶質) を液体溶媒と混合して攪拌すると、溶質は溶媒に溶解して溶液となる。より多くの溶質が溶媒に加えられると、それ以上は溶質が溶媒に溶けない点に到達する。この点は飽和点として知られており、溶液を飽和溶液という。ほとんどの物質では、溶媒に溶ける溶質の量は温度の関数である。溶媒の温度が上昇すると、溶解できる溶質の量が増加する。加熱した飽和溶液を冷却すると、溶解した溶質の一部が溶液から出て溶質の結晶が形成され始める。この過程で形成される結晶の大きさは冷却速度に依存する。溶液が速い速度で冷却される場合、多数の小さな結晶を形成する。遅い冷却速度では大きな結晶が形成される。(「結晶化：物質の分離」、2017 年 10 月 31 日アクセス、<https://byjus.com/chemistry/crystallization/>)。

20

【0005】

結晶形成の温度依存の理論的説明を以下に示し、図 1 に図示する。

【0006】

「図の点 A から始めて、飽和状態になっているとしよう。この領域の溶液に添加されたいずれの結晶も溶解する。もし A と B の間の点まで冷やせば、既存の結晶は成長するが、新しい結晶は生成しない準安定領域に入る。さらに冷却すると、点 B で不安定な溶液が得られ、そこでは新しい結晶の自発的形成、すなわち核形成が起こる。これにより、濃度が劇的に減少し、点 C に到達する。さらに冷却すると、B と C の間で形成された結晶が成長し、冷却によって生じた過飽和度を消費する。したがって、D 点で結晶化の終わりに到達するまで、準安定領域にとどまる」

30

出典: 「Practica in Process Engineering II 結晶化」 Spring 2014 <https://www.ethz.ch/content/dam/ethz/special-interest/mavt/process-engineering/separation-processes-laboratory-dam/documents/practica%20in%20process%20engineering%202/crystallization.pdf>, 2017 年 12 月 19 日アクセス。

40

【0007】

これらの文献のいずれにも、イソキサゾリン化合物結晶の粒子サイズを制御する方法の

50

開示はない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【文献】U.S. 2007/0066617号

【文献】国際特許公開WO 2005/085216号

【文献】国際特許公開WO 2007/079162号

【文献】国際特許公開WO 2009/002809号

【文献】国際特許公開WO 2009/024541号

【文献】国際特許公開WO 2009/003075号

【文献】国際特許公開WO 2010/070068号

【文献】国際特許公開WO 2010/079077号

10

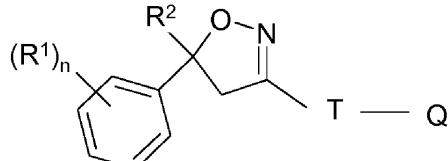
【発明の概要】

【0009】

イソキサゾリン化合物粒子の製造方法であって、

ここで、イソキサゾリン化合物は式(I)

【化2】



(式I)

20

【0010】

ここで、

R<sup>1</sup>は、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>又はCNであり；

nは、0から3までの整数であり；

mは、1又は2であり；

30

R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>ハロアルキルであり；

Tは、環構造:5又は6員環、又は二環であり、これは、任意に1以上の基Yで置換されており；

Yは、メチル、ハロメチル、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>-C=Sであるか、又は隣接する2つの基Yが一緒になって鎖を形成し；

Qは、X-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、NR<sup>5</sup>-NR<sup>6</sup>-X-R<sup>3</sup>、X-R<sup>3</sup>又は5員N-ヘテロアリール環であり、これは、1以上の基によって任意に置換されており；

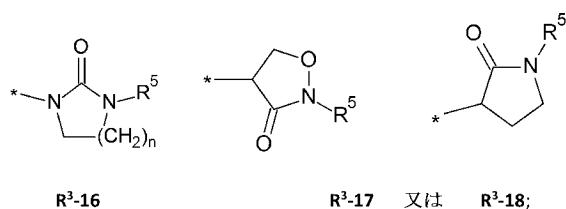
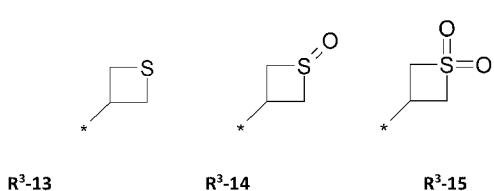
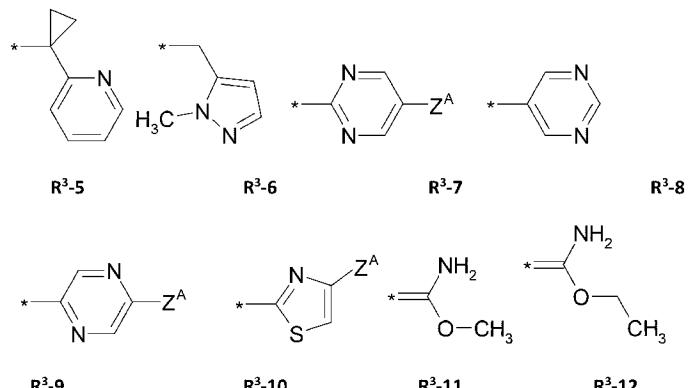
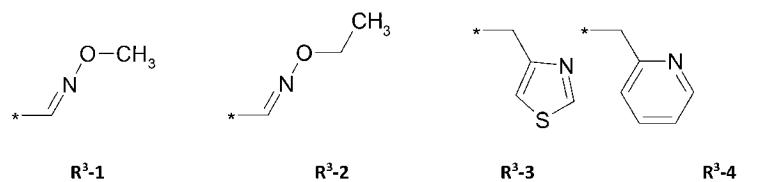
Xは、CH<sub>2</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)、CH(CN)、CO、CSであり；

R<sup>3</sup>は、水素、メチル、ハロエチル、ハロプロピル、ハロブチル、メトキシメチル、メトキシエチル、ハロメトキシメチル、エトキシメチル、ハロエトキシメチル、プロポキシメチル、エチルアミノカルボニルメチル、エチルアミノカルボニルエチル、ジメトキシエチル、プロピニルアミノカルボニルメチル、N-フェニル-N-メチル-アミノ、ハロエチルアミノカルボニルメチル、ハロエチルアミノカルボニルエチル、テトラヒドロフリル、メチルアミノカルボニルメチル、(N,N-ジメチルアミノ)-カルボニルメチル、プロピルアミノカルボニルメチル、シクロプロピルアミノカルボニルメチル、プロペニルアミノカルボニルメチル、ハロエチルアミノカルボニルシクロプロピル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、シクロアルキル、

40

50

## 【化 3】



であり、ここで、Z<sup>A</sup>は、水素、ハロゲン、シアノ又はハロメチル(CF<sub>3</sub>)であり；R<sup>4</sup>は、水素、エチル、メトキシメチル、ハロメトキシメチル、エトキシメチル、ハロエトキシメチル、プロポキシメチル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、シクロプロピルカルボニル、メトキカルボニル、メトキシメチルカルボニル、アミノカルボニル、エチルアミノカルボニルメチル、エチルアミノカルボニルエチル、ジメトキシエチル、プロピニルアミノカルボニルメチル、ハロエチルアミノカルボニルメチル、シアノメチルアミノカルボニルメチル又はハロエチルアミノカルボニルエチルであり；R<sup>5</sup>は、H、アルキル又はハロアルキルであり；R<sup>6</sup>は、H、アルキル又はハロアルキルであり；又は、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は一緒になって、

10

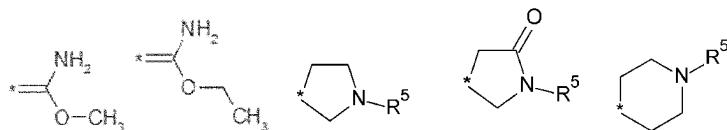
20

30

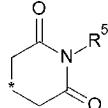
40

50

## 【化4】



及び



10

よりなる群から選択される置換基を形成する、

の化合物であるか、その塩又は溶媒和物であって、該方法は、

a ) イソキサゾリン化合物を、晶析容器内でイソキサゾリン化合物の温度依存性溶解度を有する溶媒で溶解させて、イソキサゾリン化合物溶液のバッチを生成し；

b ) 次の方法で結晶化を開始し；

i ) 晶析容器を過飽和に冷却する、又は

ii ) 晶析容器を振動する、又は

iii ) 晶析容器にイソキサゾリン化合物の結晶種を添加する、又は

iv ) 上記の1以上の組み合わせ；

20

c ) バッチの一部を除去し、除去した部分を加熱してイソキサゾリン化合物粒子を溶媒に完全に溶解し、溶解したイソキサゾリン化合物溶液を晶析容器に戻し；ここで、返還速度は、除去速度に等しく、毎時約0.25～0.75バッチ体積であり；そしてここで、バッチ体積は、工程a ) で生成されたイソキサゾリン化合物溶液の体積であり；そして

d ) 所望の寸法のイソキサゾリン化合物粒子を得るために晶析容器を冷却する；工程を含み、

ここで、前記所望の粒子の寸法は、光散乱装置で測定して75 μmと120 μmの間の体積加重粒子サイズ分布(d50)、及び、走査型電子顕微鏡で測定して10 μmより大きく、好ましくは20 μmより大きい平均粒子厚を有する粒子である、方法である。

30

## 【0011】

走査型電子顕微鏡(SEM)で測定して10 μmより大きく、好ましくは20 μmより大きい厚さ、及び、Sympatec HELIOSを用いた圧力滴定で測定して機械的弾性を有する粒子を含むイソキサゾリン化合物粒子組成物は、粒子の粒子サイズ分布(d50)は、1ないし3バールの分散圧力からは、40%を超えては減少しない。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0012】

【図1】図1は、結晶形成の温度依存性を示す。

【図2】図2は、イソプロパノール(IPA)中のフルララネルの溶解度の温度依存性を示す。

40

【図3】図3は、晶析容器とシステムの他の構成の概略図を示す。

【図4】図4は、(3A)本発明の方法によって製造されなかったフルララネル結晶の粒子サイズ分布；及び(3B)同じ結晶のSEM画像を示す。

【図5】図5は、本発明の方法によっては製造されないフルララネル結晶の圧力滴定を示す。シンパテック圧力滴定：圧力が1～3バール増加するにつれて、粒子サイズ(d50)は50 μmから25 μmに減少する。最適化されていない再循環プロセスから作られた材料である。この場合、結晶は薄く、圧力滴定実験から分かるように、機械的に強固ではなく、この実験では、1バールで分散した圧力と3バールで分散した圧力との間で、×50が1バールで110 μmから、2バールで80 μmに減少し、3バールで60 μmに減少し、或いは1バールから3バールまでサイズが46%減少している。

50

【図 6】図 6 は、本発明の方法により製造されたフルララネル結晶の粒子サイズ分布及び圧力滴定を示す。シンパテック圧力滴定：圧力が 1 ~ 3 バールから増加すると、粒子サイズ (d 50) が 100 μm から 73 μm に減少する。

【図 7】図 7 は、本発明の方法により製造されたフルララネル結晶の粒子サイズ分布及び圧力滴定を示す。

【図 8】図 8 は、本発明のプロセスではないプロセスによって生成されたフルララネル結晶の SEM 画像を示す。

【図 9】図 9 は、本発明のプロセスによって生成されたフルララネル結晶の SEM 画像を示す。

【図 10】図 10 は、実施例 3 で作成した材料の粒子サイズ分布を示す。得られた材料は、108 の × 50 を有し、圧力滴定により 1 バールから 3 バールに × 50 が約 24 % 減少した。

【図 11】図 11 は、実施例 3 で作製した材料の SEM を示す。

【図 12】図 12 は、実施例 4 で使用したパイロットスケール機器の概略図を示す。

【図 13】図 13 は、実施例 4 から作製された材料の粒子サイズ分布を示す。得られた材料は、103 μm の d 50 及び 47.3 μm の d 10 及び 158.8 μm の d 90 を有していた。このサンプルの粒子サイズ測定は、Microtrac 静的光散乱システムを使用した湿式法で行った。

【図 14】図 14 は、実施例 4 から作製された材料の SEM を示す。

【図 15】図 15 は、実施例 5 で作成した材料の粒子サイズ分布を示す。得られた材料の平均 d 50 は 99 μm であり、圧力滴定により 1 バールから 3 バールに d 50 が約 20 % 減少した。

【図 16】図 16 は、実施例 5 から作製された材料の SEM を示す。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0013】

大きなイソキサゾリン化合物粒子を製造する改良された方法であって、結晶化を開始し、次いで、溶媒の一部を除去し、再加熱し、再循環することによって準安定領域における結晶化の温度を維持し、それによって、既存の結晶をより大きく成長させながら、より新しい小型の結晶の形成を最小限に抑えることを含む方法である。

##### 【0014】

結晶化は核形成によって開始され、これは自発的に起こるか、又は、振動又は種粒子によって誘起される。核結晶は、飽和溶液の温度が低下したときに形成される小さな結晶である。核形成があまりにも早く起こると、より小さな結晶がより多く成長する。

##### 【0015】

イソキサゾリン化合物、特にフルララネルの場合、種結晶は典型的には 10 μm 長未満である。

##### 【0016】

結晶化のプロセスは、イソキサゾリン化合物の溶液に、溶液中、核形成物質（種結晶）を添加し、成長しやすい出発結晶の表面特性を達成することから始まる。結晶化が開始されると、溶液中でイソキサゾリン化合物粒子のスラリーが形成される。この初期スラリーは、合理的な成長速度を促進し、さらなる核形成を回避するために、比較的高温（52 ~ 54 ℃）に維持される。低温では、成長速度は著しく遅く、核形成のリスクはより大きい。イソキサゾリン化合物粒子スラリーのバッチの一部を除去し、加熱し、形成された任意の結晶を溶解し、晶析容器に戻して連続的な過飽和を与え、結晶成長を起こす。このような成長条件下では薄い板が優先的に形成され、これは、破損に影響されやすいので、このリサイクル速度はあまり遅くはなり得ない。これらの条件下では核形成又は凝集のいずれかが起こり得るので、再循環速度は高すぎてはならない。出発スラリーが十分な点まで成長すると、スラリーは、所望の結晶寸法が達成される温度まで核形成を回避する速度で冷却される。溶解したイソキサゾリン化合物溶液の晶析容器への戻しは、イソキサゾリン化合物粒子の連続的な結晶成長を達成するために、毎時約 0.25 から 0.75 バッチ体積

10

20

30

40

50

の速度で行われる。

【0017】

スラリー材料を繰り返し除去し、溶解したイソキサゾリンを晶析容器に戻すことによって十分な粒子サイズ成長が達成された後、晶析容器を10～48時間、好ましくは12～20時間かけて、約0、好ましくは約-10に冷却して過飽和をさらに緩和し、所望の寸法に成長させる。

【0018】

本発明の方法によって製造された規定された粒子サイズを有するイソキサゾリン化合物の粒子を含む注射可能な組成物は、望ましい生物学的利用能と有効期間を示し、一方で、注射部位での最小限の刺激を引き起こすことが見出されている。このような組成物はまた、温血動物及び鳥動物レシピエントに対して望ましい安全プロフィールを提供する。加えて、このような組成物の単回投与は、一般に、一つ以上の寄生虫（例えば、外部寄生者、例えばノミ、ダニ又はダニ）に対して強力な活性を提供することが発見されており、一方、活性の迅速な開始、活性の長時間、及び/又は望ましい安全プロフィールをも提供する傾向がある。

10

【0019】

定義

走査型電子顕微鏡（SEM）は、高エネルギー電子の集束ビームを用いて固体試料表面に種々の信号を発生させる分析装置である。信号は、外部形態（集合組織）、化学組成及び試料を構成する材料の結晶構造と方位を含む試料に関する情報を明らかにする。

20

【0020】

溶質の温度依存性溶解度を有する溶媒は、溶媒中で溶質の溶解度が温度によって変化することを意味する。一般に、これは溶解度が温度の上昇と共に増加することを意味する。

【0021】

イソプロパノール（IPA）に対するフルララネルの溶解度の温度感受性を図1に示し、x軸は温度を示し、y軸はmg/mLで表されるフルララネルの溶解度を示す。

【0022】

溶解度温度曲線の準安定領域は、既存の結晶が成長するが、新しい結晶が形成されない領域である。

【0023】

30

晶析容器は、結晶化が起こる容器である。

【0024】

飽和は、所定の温度で溶解物質の最大平衡量を保持するときの溶液の状態である。

【0025】

過飽和は、溶液が平衡状態で飽和溶液よりも多くの溶質を含むときである。

【0026】

スラリーは薄い懸濁液である。

【0027】

バッチは、溶媒+溶質である。

【0028】

40

バッチボリュームは、バッチの体積（volume）である。

【0029】

本明細書で使用される場合、報告される粒子サイズデータは、静的光散乱（レーザー回折とも呼ばれる）、画像分析又は篩分けのような当業者に周知の従来の粒子技術によって測定されるように、体積加重（volume weighted）である。粒子サイズ測定の議論については、以下に示す。

【0030】

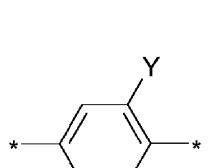
機械的弾性とは、圧力又は他の原因からのストレスにさらされたときに、結晶又は粒子がより小さな結晶又は粒子に破壊される抵抗である。機械的弾性は、Sympatec HELIOSを用いた圧力滴定により測定できる。この装置は、粒子サイズ分布を同時に測

50

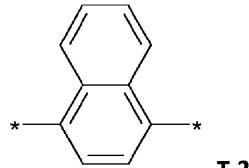
定できる。この実験では、結晶を互いに分散又は分離するために圧力を適用する。結晶への圧力を1バールから3バールに増加させたときのd50の粒子サイズ分布測定の変化を監視した。好ましくは、本発明のイソキサゾリン化合物の粒子は、分散圧力が1から3バールに増加したとき、d50の粒子サイズ分布測定値を30～40%を超えては減少しない。

## 【0031】

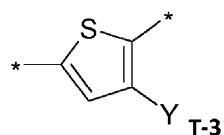
本発明で使用するためのイソキサゾリンの実施形態において、Tは、以下から選択され  
【化5】



T-1

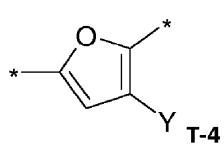


T-2

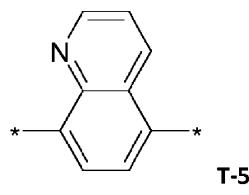


T-3

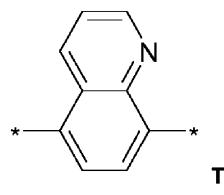
10



T-4

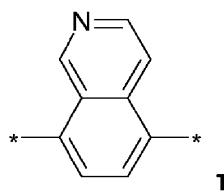


T-5

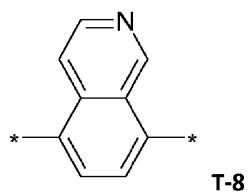


T-6

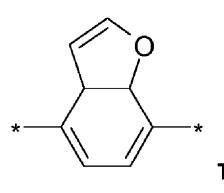
20



T-7

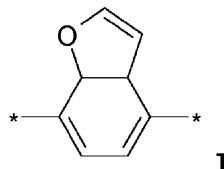


T-8

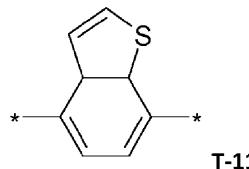


T-9

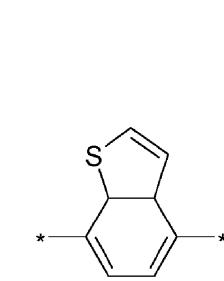
30



T-10



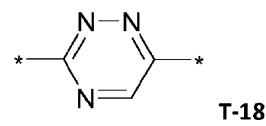
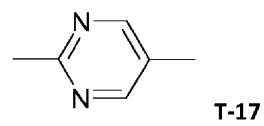
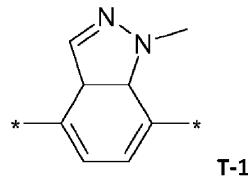
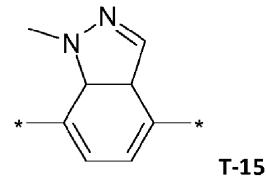
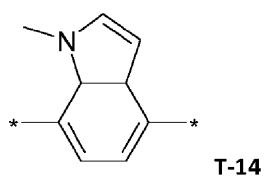
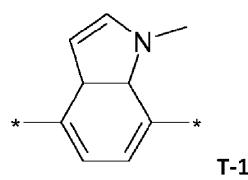
T-11



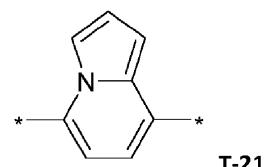
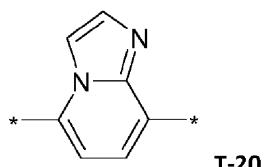
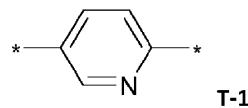
T-12

40

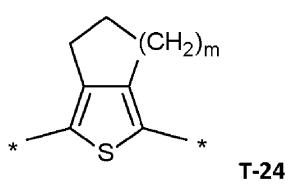
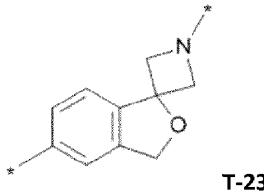
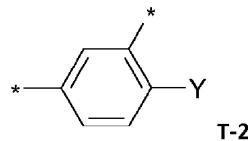
50



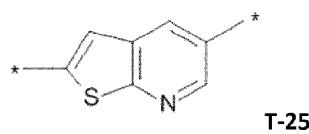
10



20



30



ここで、T-1、T-3及びT-4において、基Yは、水素、ハロゲン、メチル、ハロメチル、エチル又はハロエチルである。

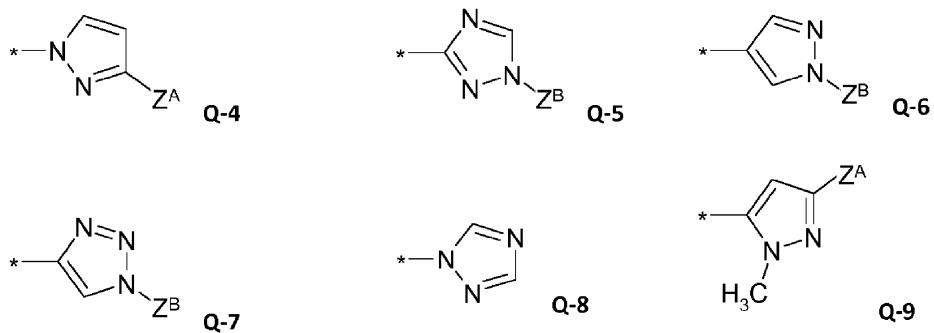
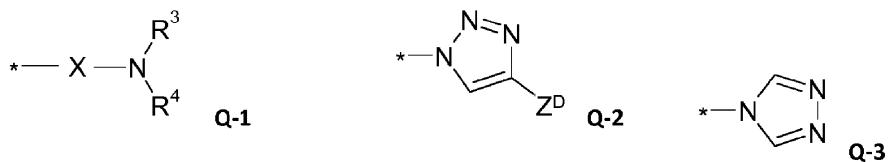
【0032】

本発明で使用するためのイソキサゾリンの実施形態において、Qは以下から選択され、

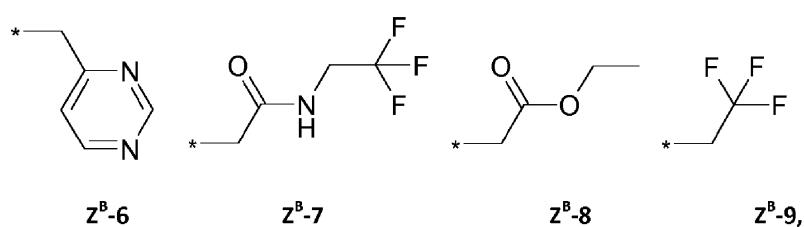
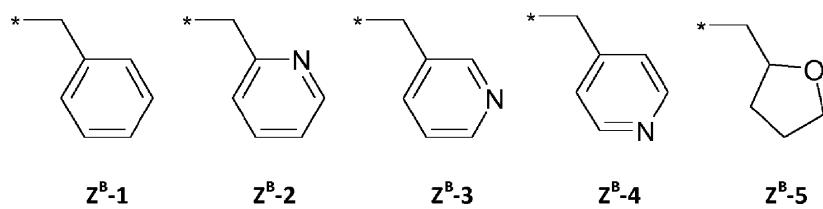
40

50

【化 6】



ここで、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X$  及び  $Z^A$  は上記で定義されたとおりであり、 $Z^B$  は、  
【化 7】



であり、 $Z^D$  は、

10

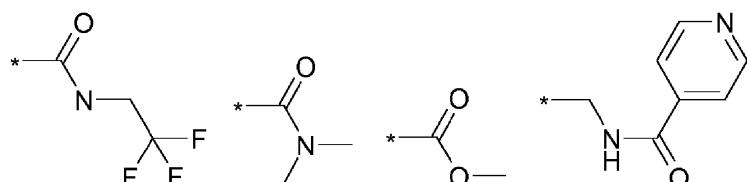
20

30

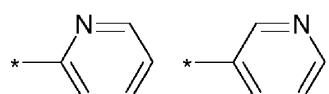
40

50

## 【化 8】

 $Z^D =$ Z<sup>D</sup>-1Z<sup>D</sup>-2Z<sup>D</sup>-3Z<sup>D</sup>-4

10

Z<sup>D</sup>-5Z<sup>D</sup>-6

である。

## 【0033】

20

一実施形態において、本発明で使用するためのイソキサゾリンは、表1に示すとおりである。

## 【0034】

## 【表1】

表1

(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	-	T-2	-	Q-6	Z <sup>D</sup> -7	CO	
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	-	-	T-2	-	Q-7	Z <sup>B</sup> -7	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	-	-	T-2	-	Q-5	Z <sup>B</sup> -7	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	-	-	T-2	-	Q-2	Z <sup>D</sup> -1	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CC	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CN	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO

30

40

50

3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO	
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO	
3-Cl, 5-Cl	4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	4-F, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	4-F, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-20	-	Q-1	-	CO	
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-20	-	Q-1	-	CO	
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	T-20	-	Q-1	-	CO	
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	T-20	-	Q-1	-	CO	
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-20	-	Q-1	-	CO	
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-20	-	Q-1	-	CO	
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	CO	
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	CO	
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	CO	
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	CO	
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	CO	

10

20

(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	T	Y	Q	Z	X	
3-Cl, 5-Cl	4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 5-Cl	4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 5-Cl	4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)-シクロプロピル	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 5-Cl	4-F, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 5-Cl	4-F, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 5-Cl	4-F, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-1	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO	
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-1	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO	
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	R <sup>3-1</sup> (Z)	H	T-1	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO	
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	R <sup>3-1</sup> (E)	H	T-1	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO	

30

40

## 【0035】

一実施形態において、本発明で使用するためのイソキサゾリンは、表2に示すとおりである。

## 【0036】

50

【表 2】

表 2

(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> C F <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> C F <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> C F <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	-		T-2	-	Q-6	Z <sup>B-7</sup>	
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	-		T-2	-	Q-7	Z <sup>B-7</sup>	
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	-		T-2	-	Q-5	Z <sup>B-7</sup>	
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	-		T-2	-	Q-2	Z <sup>B-1</sup>	
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> C F <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> C C	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> C N	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> C F <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> C F <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> C F <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> C F <sub>3</sub>	H	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> C F <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> C	H	T-20	-	Q-1	-	CO

10

20

30

40

50

		F <sub>3</sub>						
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> C F <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> C F <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)-シクロブロビ ル	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	H	T-22	C1	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> C F <sub>3</sub>	H	T-1	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	R <sup>3-1</sup> (Z)	H	T-1	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	R <sup>3-1</sup> (E)	H	T-1	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	CO

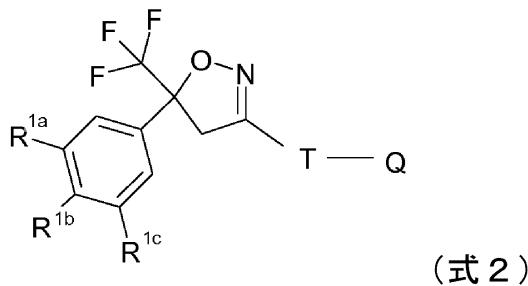
10

20

## 【0037】

—実施形態において、本発明で使用するためのイソキサゾリンは、化合物：

## 【化9】



30

であり、

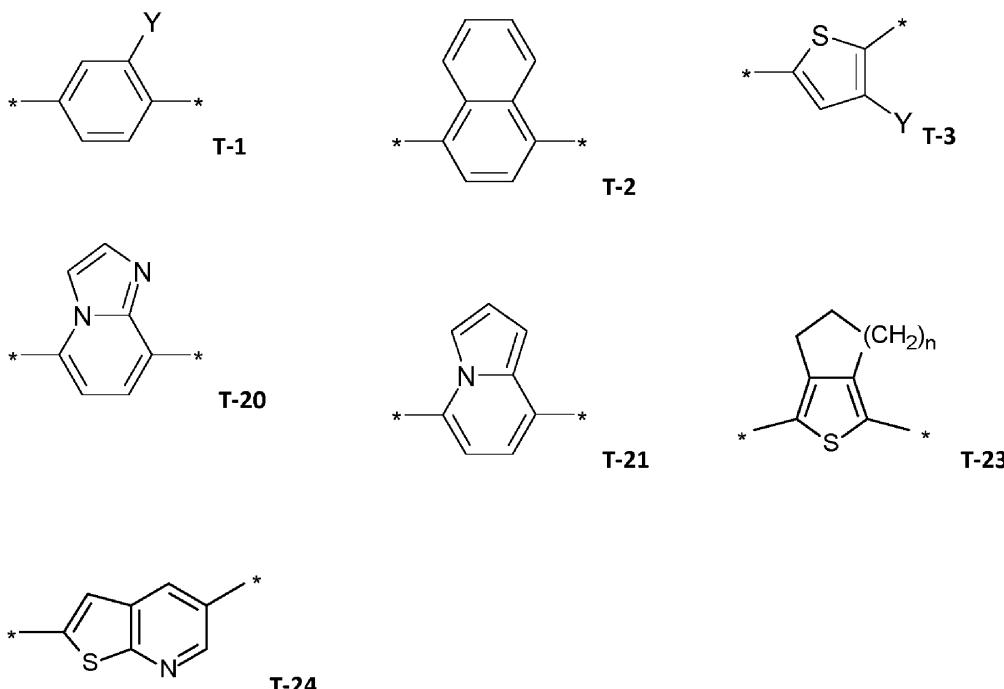
ここで、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>は、互いに独立して：水素、Cl又はCF<sub>3</sub>である。好ましくは、R<sup>1a</sup>及びR<sup>1c</sup>は、Cl又はCF<sub>3</sub>であり、R<sup>1b</sup>は水素であり、Tは、

## 【0038】

40

50

## 【化10】



10

20

であり、ここで、Yはメチル、臭素、C1、F、CN又はC(S)NH<sub>2</sub>であり、n=1又は2であり；Qは上記の通りである。

## 【0039】

本明細書中で定義されるイソキサゾリンの実施形態において、R<sup>3</sup>はHであり、そしてR<sup>4</sup>は：-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>又は-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>である。

## 【0040】

本発明で使用するためのイソキサゾリンはまた、その薬学的に許容される塩、エステル及び/又はN-オキシドを含む。加えて、イソキサゾリン化合物への言及は、その多形形態又は立体異性体のいずれも等しく指す。

## 【0041】

立体特異的形態に関して、本発明による医薬組成物は、本発明で使用するためのイソキサゾリンのラセミ混合物を使用することができ、上記のようなイソキサゾリン化合物のエナンチオマーの等量を含有する。或いは、医薬組成物は、本明細書中で定義されるイソキサゾリンのエナンチオマーの1つにおいてラセミ混合物と比較して濃縮された立体異性体を含有するイソキサゾリン化合物を使用してもよい。また、医薬組成物は、そのようなイソキサゾリン化合物の本質的に純粋な立体異性体を使用してもよい。本発明で使用するためのイソキサゾリンのそのような富化又は精製された立体異性体調製物は、当技術分野で公知の方法によって調製することができる。例としては、触媒的不斉合成を利用する化学プロセス、又はジアステレオマー塩の分離である（例えば、WO 2009/063910及びJP 2011/051977をそれぞれ参照されたい。）。

## 【0042】

本発明に係る医薬組成物の一実施形態において、イソキサゾリンは、フルララネル、アフォキソラネル、ロチラネル又はサロラネルからなる群より選択される1種以上である。

## 【0043】

一実施形態において、式(I)の化合物は、4-[5-(3,5-ジクロロフェニル)-5-トリフルオロメチル-4、5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]-2-メチル-N-[(2,2,2-トリフルオロ-エチルカルバモイル)-メチル]-ベンズアミ

30

40

50

ド ( C A S R N 8 6 4 7 3 1 - 6 1 - 3 - U S A N フルララネル ) である。

【 0 0 4 4 】

一実施形態において、フルララネルは S - フルララネルである。

【 0 0 4 5 】

別の実施形態において、式 ( I ) の化合物は、 W O 2 0 0 7 / 0 7 9 1 6 2 に開示された 4 - [ 5 - [ 3 - クロロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - イソオキサゾリル ] - N - [ 2 - オキソ - 2 - [ ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アミノ ] エチル ] - 1 - ナフタレンカルボキサミド ( C A S R N 1 0 9 3 8 6 1 - 6 0 - 9 、 U S A N - アフォキソラネル ) である。

【 0 0 4 6 】

本発明による医薬組成物の一実施形態において、イソキサゾリンはロチラネル ( C A S R N : 1 3 6 9 8 5 2 - 7 1 - 0 ; 3 - メチル - N - [ 2 - オキソ - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミノ ) エチル ] - 5 - [ ( 5 S ) - 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリクロロフェニル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 4 H - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル ] チオフェン - 2 - カルボキサミド ) である。

10

【 0 0 4 7 】

本発明による医薬組成物の一実施形態において、イソキサゾリンは、サロラネル ( C A S R N : 1 3 9 8 6 0 9 - 3 9 - 6 ; 1 - ( 5 ' - ( ( 5 S ) - 5 - ( 3 , 5 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 ' - H - スピロ ( アゼチジン - 3 , 1 ' - ( 2 ) ベンゾフラン ) - 1 - イル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エタノン ) である。

20

【 0 0 4 8 】

別の実施形態において、式 ( I ) の化合物は、 ( Z ) - 4 - [ 5 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 5 - トリフルオロメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル ] - N - [ ( メトキシイミノ ) メチル ] - 2 - メチルベンズアミド ( C A S R N 9 2 8 7 8 9 - 7 6 - 8 ) である。

20

【 0 0 4 9 】

別の実施形態において、式 ( I ) の化合物は、 W O 2 0 0 9 / 0 0 8 0 2 5 0 に開示された 4 - [ 5 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 4 H - イソキサゾール - 3 - イル ] - 2 - メチル - N - ( チエタン - 3 - イル ) ベンズアミド ( C A S R N 1 1 6 4 2 6 7 - 9 4 - 0 ) である。

30

【 0 0 5 0 】

一実施形態において、本発明の化合物は、 W O 2 0 1 0 / 0 7 0 0 6 8 に開示された 5 - [ 5 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - イソオキサゾリル ] - 3 - メチル - N - [ 2 - オキソ - 2 - [ ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) アミノ ] エチル ] - 2 - チオフェンカルボキサミド ( C A S R N : 1 2 3 1 7 5 4 - 0 9 - 8 ) である。

【 0 0 5 1 】

本発明の一実施形態は、イソキサゾリン化合物粒子を調製する方法であり、ここで、イソキサゾリン化合物は、式 ( I ) の化合物であり、該方法は；

40

- イソキサゾリン化合物を、晶析容器中でイソキサゾリン化合物の温度依存性溶解度を有する溶媒と組み合わせ；
- イソキサゾリン化合物が溶媒に溶解するまで晶析容器を加熱し；
- 晶析容器を 4 8 ~ 5 5 に冷却して、溶媒中に過飽和のイソキサゾリン化合物のバッヂを形成し；

i ) イソキサゾリン化合物の結晶種を晶析容器に添加し、結晶化及び粒子の成長を開始させ；

i i ) 晶析容器内のイソキサゾリン化合物粒子及び溶媒のスラリーを形成させ；

d ) 晶析容器の温度を 4 8 ~ 5 5 に維持し；

e ) バッヂの一部を除去し、除去された部分を加熱して、イソキサゾリン化合物粒子を

50

溶媒に完全に溶解させ；ここで、除去速度は、毎時約0.25～0.75バッチ体積の速度であり；そしてここで、バッチ体積は、工程c)で生成された過飽和のイソキサゾリン化合物溶液の体積であり；

f) 溶解したイソキサゾリン化合物溶液を晶析容器に戻し；ここで、返還速度は、工程e)の除去速度に等しく；そして

g) 所望の寸法のイソキサゾリン化合物粒子を得るために晶析容器を冷却する、工程を含み；

ここで、前記所望の粒子サイズは、光散乱装置で測定して75μmと120μmの間の体積加重粒子サイズ分布(d50)、及び、10μmより大きく、好ましくは20μmより大きい平均粒子厚を有する粒子である。

10

【0052】

一実施形態において、イソキサゾリン化合物はフルララネルである。

【0053】

一実施形態において、溶媒はメタノール又はアセトンである。さらに別の態様において、溶媒は、アセテート又はアセトニトリルである。一実施形態において、溶媒は、ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N、N-ジエチルエーテル-m-トルアミド(DEET)、2-ピロリドン、アセトン、g-ヘキサラクトン、グリコフロール(テトラグリコール)、メチルエチルケトン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(Transcutol登録商標)、乳酸エチル、ジメチルイソソルビド、酢酸エチル、マクロゴールグリセロールカプリルカブラー(ラブラソール登録商標)、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル(ダウアノール商標DPM)、グリセロールホルマール、ベンジルアルコール、メタノール、ポリエチレングリコール200、プロピレンカーボネート、1-メトキシ-2-プロピルアセテート(ドノール商標PMA)、イソプロピリデングリセロール(ソルケトール)、エチルアルコール、グリセロールトリアセテート(トリアセチン)、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、トリグリセリド中鎖(ミグリオール登録商標812)、オレイン酸エチル、トルエン、酢酸エチル又はこれらの混合物の群から選択される。

20

【0054】

一実施形態において、溶媒はイソプロパノールである。

【0055】

30

一実施形態において、溶媒はトルエンと酢酸エチルの混合物である。

【0056】

一実施形態において、工程bの晶析容器は、60を超える温度、好ましくは約65に加熱される。

【0057】

一実施形態において、ステップc)においては、晶析容器は、過飽和を達成するよう冷却され、好ましくは約48～55の温度、より好ましくは約52～54の温度に冷却される。

【0058】

一実施形態において、除去された部分は、60を超える温度、好ましくは約65に加熱される。

40

【0059】

一実施形態において、除去された部分は、熱交換器を介して又は第2の容器内で加熱される。

【0060】

一実施形態において、工程e)における除去速度は、毎時0.40から0.46バッチボリュームである。

【0061】

一実施形態において、除去速度は約4～24時間、好ましくは約6時間維持される。

【0062】

50

一実施形態において、工程 g ) の晶析容器は、約 0 以下、好ましくは約 - 1 0 の温度に冷却される。

【 0 0 6 3 】

上記方法のいずれかの追加の態様では、工程 g ) のイソキサゾリン化合物粒子を濾過する工程をさらに含む。

【 0 0 6 4 】

一実施形態において、濾過の温度は、0 以下、好ましくは - 1 0 に維持される。

【 0 0 6 5 】

一実施形態において、濾過されたイソキサゾリン粒子は乾燥される。

【 0 0 6 6 】

本発明の実施形態は、本明細書に開示される任意の方法によって製造されるイソキサゾリン化合物粒子である。

【 0 0 6 7 】

本発明の一実施形態は、走査型電子顕微鏡 ( S E M ) によって測定して  $10 \mu m$  よりも大きい、好ましくは  $20 \mu m$  よりも大きい厚さの粒子、及び S y m p a t e c H E L O S を用いた圧力滴定によって測定して機械的弾性を有する粒子を含むイソキサゾリン化合物粒子組成物であり、ここで、粒子の粒子サイズ分布 ( d 5 0 ) は、1 ~ 3 バール分散圧力から 4 0 % よりも大きくは減少しない。

【 0 0 6 8 】

一実施形態において、粒子の粒子サイズ分布 ( d 5 0 ) は、1 ~ 3 バールの分散圧力から 3 5 % よりも大きくは減少しない。

【 0 0 6 9 】

一実施形態において、粒子の粒子サイズ分布 ( d 5 0 ) は、1 ~ 3 バールの分散圧力から 3 0 % よりも大きくは減少しない。

【 0 0 7 0 】

一実施形態において、イソキサゾリン化合物粒子組成物は、走査型電子顕微鏡 ( S E M ) で測定して、 $10 \mu m$  超  $100 \mu m$  未満、好ましくは  $20 \mu m$  超  $90 \mu m$  未満、好ましくは  $30 \mu m$  超  $80 \mu m$  未満の厚さを有する粒子を含む。

【 0 0 7 1 】

一実施形態において、イソキサゾリン化合物粒子組成物は、 $10 \mu m$  より大きく、好ましくは  $20 \mu m$  より大きい厚さの粒子を含む。

【 0 0 7 2 】

一実施形態において、イソキサゾリン化合物は、約 2 5 ミクロンから約 2 5 0 ミクロンの静的光散乱器具によって測定される D 5 0 の粒子サイズ分布、約 1 1 ミクロンから約 2 5 0 ミクロンの粒子サイズ、約 5 0 ミクロンから約 1 5 0 ミクロンの粒子サイズ、約 7 5 ミクロンから約 1 2 5 ミクロンの粒子サイズ、約 7 5 ミクロンから約 1 5 0 ミクロンの粒子サイズ、約 9 0 ミクロンから約 1 1 0 ミクロンの粒子サイズ、又は約 3 0 ミクロンから約 1 0 0 ミクロンの粒子サイズを有する。

【 0 0 7 3 】

粒子サイズ分布は、サイズに従って存在する粒子の相対量を表す。D 1 0 は、粒子の 1 0 % がより小さいサイズを表す粒子サイズ分布である。D 5 0 は、粒子の 5 0 % がより小さいサイズを表す粒子サイズ測定分布である。D 9 0 は、粒子の 9 0 % がより小さいサイズを表す粒子サイズ測定分布である。

【 0 0 7 4 】

特定の実施形態において、粒子サイズの D 1 0 は、約  $10 \mu m$  、約  $20 \mu m$  、約  $30 \mu m$  、約  $40 \mu m$  、約  $50 \mu m$  、約  $60 \mu m$  又は約  $80 \mu m$  である。

【 0 0 7 5 】

特定の実施形態において、粒子サイズの D 5 0 は、約  $50 \mu m$  、約  $75 \mu m$  、約  $80 \mu m$  、約  $90 \mu m$  、約  $100 \mu m$  、約  $110 \mu m$  、約  $120 \mu m$  、約  $130 \mu m$  、約  $140 \mu m$  又は約  $150 \mu m$  である。

10

20

30

40

50

**【0076】**

特定の実施形態において、粒子サイズのD90は、約100μm、約130μm、約150μm、約175μm、約200μm又は約250μmである。

**【0077】**

特定の実施形態において、粒子サイズのD10は約20から35μmであり、粒子サイズのD50は約90から105μmであり、そして、粒子サイズのD90は約155から175μmである。

**【0078】**

特定の実施形態において、粒子サイズのD10は約25から30μmであり、粒子サイズのD50は約95から100μmであり、そして、粒子サイズのD90は約160から170μmである。

10

**【0079】**

特定の実施形態において、粒子サイズのD10は約10から20μmであり、粒子サイズのD50は約85から110μmであり、そして、粒子サイズのD90は約170から185μmである。

**【0080】**

特定の実施形態において、粒子サイズのD10は約10から15μmであり、粒子サイズのD50は約95から105μmであり、そして、粒子サイズのD90は約175から180μmである。

20

**【0081】**

特定の実施形態において、粒子サイズのD10は約10から25μmであり、粒子サイズのD50は約40から60μmであり、そして、粒子サイズのD90は約95から100μmである。

**【0082】**

特定の実施形態において、粒子サイズのD10は約15から20μmであり、粒子サイズのD50は約45から55μmであり、そして、粒子サイズのD90は約90から95μmである。

**【0083】**

特定の実施形態において、粒子サイズのD10は約30から50μmであり、そして、粒子サイズのD50は約70から130μmである。

30

**【0084】**

特定の実施形態において、粒子サイズのD10は約35から45μmであり、そして、粒子サイズのD50は約90から110μmである。

**【0085】**

特定の実施形態において、粒子サイズのD10は約40μmであり、そして、粒子サイズのD50は約100μmである。

**【0086】**

体積加重粒子サイズは、篩分け、顕微鏡観察又はレーザー回折（マルバーン又は症状）によって測定することができる。体積加重粒子サイズ測定は、Hydro 2000 G 測定セルを備えたMalvern Mastersizer 2000又はHoriba LA-910レーザー散乱粒子サイズ分布アナライザーを用いて行うことができる。体積加重粒子サイズは、Sympatec Helios 装置によって測定することができる。

40

**【0087】**

一実施形態において、イソキサゾン化合物はフルララネルである。

**【実施例】****【0088】**

実施例1 - 大きな粒子サイズのフルララネルを形成する工程

フルララネルをIPA中100mg/mLの濃度で添加し、60gを600mLのイソプロパノールに添加した。この組成物を1時間かけて65℃に加熱し、1時間熟成して完全に溶解させた。この溶液を20分間かけて50℃に冷却し、0.6gの結晶性フルララ

50

ネル種を播種した。バッチをさらに2時間かけて20まで冷却して、出発粒子を確立した。バッチを54に加熱し、その時点でバッチのストリームを除去し、完全に溶解するまで高温に加熱した(>65)。除去速度及び晶析容器への戻り速度を約4.4~4.8 mL/分に設定した。リサイクルループは6時間続き、その時点で $\times 50$ 粒子サイズ寸法は約40 μmである。バッチを54で6時間熟成して過飽和をさらに軽減し、次いで6時間かけて45に冷却し、さらに16時間かけて0に冷却した。プロセス装置の概略図は図3を参照のこと。得られたスラリーをろ過し、乾燥してフルララネル粒子を得た。乾燥フルララネル粒子を測定し、粒子寸法と機械的弾性を決定した。

#### 【0089】

実施例2 - フルララネル粒子の粒子サイズ及び機械的弾性の測定

10

フルララネル結晶の体積加重粒子サイズをレーザー回折(Sympatec Helos)により測定し、粒子サイズ分布を決定した。機械的弾性も圧力滴定実験中に測定した。図4は、本発明の方法によっては製造されない粒子サイズ分布フルララネル結晶を示す図である。この場合、この物質は、酢酸エチル、トルエン溶媒系からの播種されていない分離した結晶化法を使用する、従前の商業的方法の生成物である。注目すべきは、粒子サイズが小さく、粒子サイズの分布が一般的に広いことである。

#### 【0090】

本発明の方法を代表しない粒子の脆弱な性質は、圧力滴定実験の結果を示す図5に示されている。この実験では、粒子が1バールから3バールに増大する圧力に曝露されるので、粒子サイズ分布を監視した。図5は、圧力が増大するにつれて、粒子サイズ中央値(d50)が110 μmから60 μmに減少し、約45%の損失を示す。さらに、粒子サイズ分布曲線は広がり、より小さい粒子サイズに向かってシフトした。これは、これらの粒子が増大した圧力の下で破壊されている証拠であり、粒子が非常に薄かったことを示す。

20

#### 【0091】

対照的に、図10は、本発明の方法によって製造されるフルララネル結晶の粒子サイズ分布を示す。これらの粒子は、図5の粒子よりも大きなd50を有する。さらに、圧力滴定試験では、本発明の方法により製造された粒子について、d50は元の値の約25%しか減少しなかった。これは、これらの粒子の機械的弾性が増大していることを示している。また、上昇した圧力下では、分布は、図5に示される最適化されていないプロセスからの粒子と同じ様式では広がらないという事実も注目される。図7は、本発明の方法によって生成されたフルララネル粒子の追加バッチの粒子サイズ分布及び圧力滴定を示す。この場合、約103 μmの元のd50は約67 μmに減少し、約35%の損失となった。図8は、本発明の方法では製造されなかったフルララネル粒子の走査型電子顕微鏡画像である。注目すべきは、これらの結晶がかなり薄いことである。図9は、本発明の方法によって生成されたフルララネル粒子の走査型電子顕微鏡像である。図8に示した粒子とは対照的に、これらの粒子は大きく(約100 μm)、厚い(約10~20 μm)。

30

#### 【0092】

実施例3 - 6 Lスケールでの大きな粒子サイズのフルララネルを形成するプロセス

フルララネルを、イソプロパノール(IPA)中100 mg/mLの濃度で加え、600 gをイソプロパノール6 Lに加えた。この組成物を1時間かけて65に加熱し、1時間熟成して完全に溶解させた。この溶液を20分間かけて50に冷却し、6 gの結晶性フルララネル種を播種し、この例では約10 μmのd50を有する粉碎していない種を播種した。バッチをさらに2時間かけて20まで冷却して、出発粒子を確立した。バッチを54に加熱し、その時点でバッチの1.2 Lを除去し、全ての固体が完全に溶解するまで高温に加熱した(>65)。次いで、再循環ループを開始し、除去速度及び晶析容器への返還速度を約4.4~4.8 mL/分に設定した。リサイクルループは3時間続き、その時点でd50粒子サイズ寸法は約45 μmである。バッチを54で6時間熟成し、過飽和をさらに軽減し、その後、6時間かけて45に冷却し、さらに16時間かけて0に冷却した。得られたスラリーをろ過し、乾燥してフルララネル粒子を得た。乾燥したフルララネル粒子を測定して粒子の寸法を決定し、粒子の機械的弾性を告知し、図10に示

40

50

した。得られた粒子のSEM画像については図11を参照のこと。

【0093】

実施例4 - パイロットスケールで大きな粒子サイズのフルララネルを形成するプロセス: フルララネルをIPA中100mg/mLの濃度で添加し、60kgを600Lのイソプロパノールに添加した。この組成物を1時間かけて65℃に加熱し、1時間熟成して完全に溶解させた。この溶液を20分間かけて50℃に冷却し、600gの結晶性フルララネル種を、再び約10μmのd50を有する粉碎していない種で播種した。バッチをさらに2時間かけて20℃まで冷却して、出発粒子を確立した。バッチを54℃に加熱し、その時点でのバッチの120Lを除去し、完全に溶解するまで高温に加熱した(>65℃)。除去速度及び晶析容器への返還速度は約4.4~4.8L/minに設定した。リサイクルループは2.75時間続き、その時点でd50粒子サイズ寸法は約40μmである。バッチを54℃で6時間熟成して過飽和をさらに軽減し、次いで6時間かけて45℃に冷却し、さらに16時間かけて0℃に冷却した。プロセス装置の概略図は図12を参照のこと。得られたスラリーをろ過し、乾燥してフルララネル粒子を得た。濾過及び乾燥中、攪拌は制限された。材料を円錐ミル中で低速で溶融した。乾燥フルララネル粒子を測定し、粒子寸法と機械的弾性を決定した。粒子サイズ分布及び機械的弾性については図13を参照のこと。得られた粒子のSEM画像については図14を参照のこと。

【0094】

実施例5 - 代替溶媒系から大きな粒子サイズのフルララネルを形成する工程:

フルララネルを、トルエン:酢酸エチルの5:3(体積基準)中、100mg/mLの濃度で添加し、60gを溶媒600mLに添加した。この組成物を1時間かけて65℃に加熱し、1時間熟成して完全に溶解させた。この溶液を20分間かけて50℃に冷却し、0.6gのフルララネル結晶種を播種し、再び約10μmのd50を有する粉碎していない結晶種を播種した。バッチをさらに2時間かけて20℃まで冷却して、出発粒子を確立した。バッチを54℃に加熱し、その時点でバッチ120mLを除去し、完全に溶解するまで高温に加熱した(>65℃)。除去速度及び晶析容器への返還速度を約4.3mL/分に設定した。リサイクルループは2.2時間続き、その時点で×50粒子サイズ寸法は約50μmであった。バッチを54℃で5時間熟成して過飽和をさらに軽減し、次いで6時間かけて45℃に冷却し、さらに16時間かけて0℃に冷却した。乾燥フルララネル粒子を測定し、粒子寸法と機械的弾性を決定した。Sympatec静的光散乱システムを用いた圧力滴定で測定した粒子サイズ分布及び機械的弾性については図15を参照のこと。得られた粒子のSEM画像については図16を参照のこと。これらの結果は、再循環プロセスを用いて、目標粒子サイズと機械的弾性を達成できることを示す。図16で観察されるように、溶媒は形態に影響を与え、結晶の表面はイソプロパノールから成長させた結晶の表面からはわずかに修飾されることに留意されたい。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

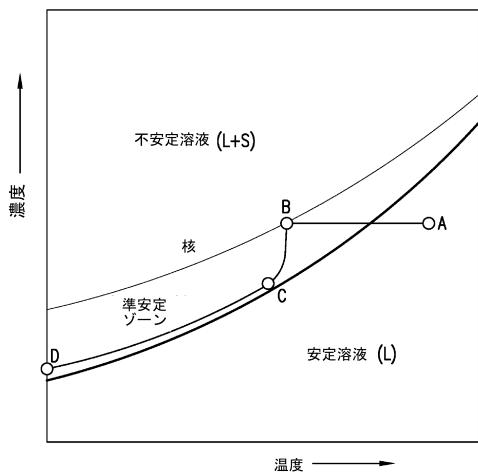
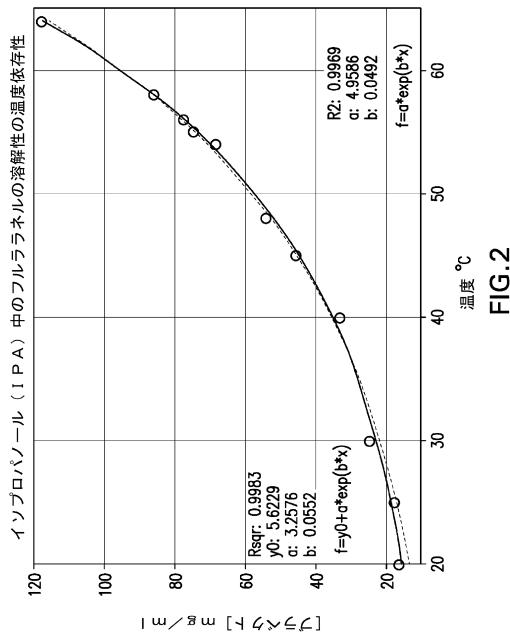


FIG.1

【図 2】



10

20

【図 3】

システム中の晶析容器及び他の構成の概略図

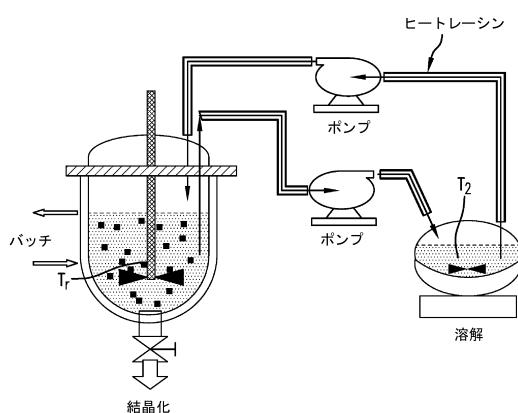
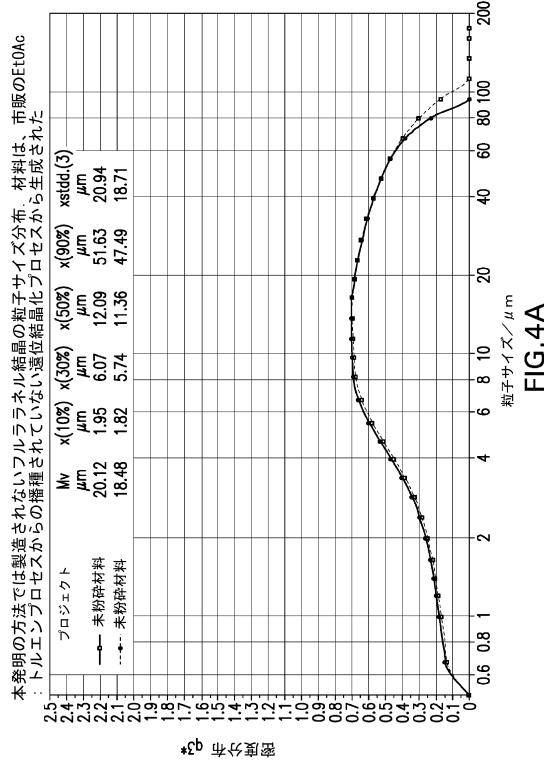


FIG.3

【図 4 A】



30

40

50

【図 4 B】

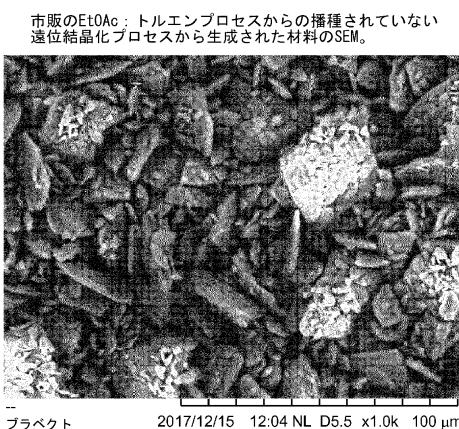


FIG.4B

【図 5】

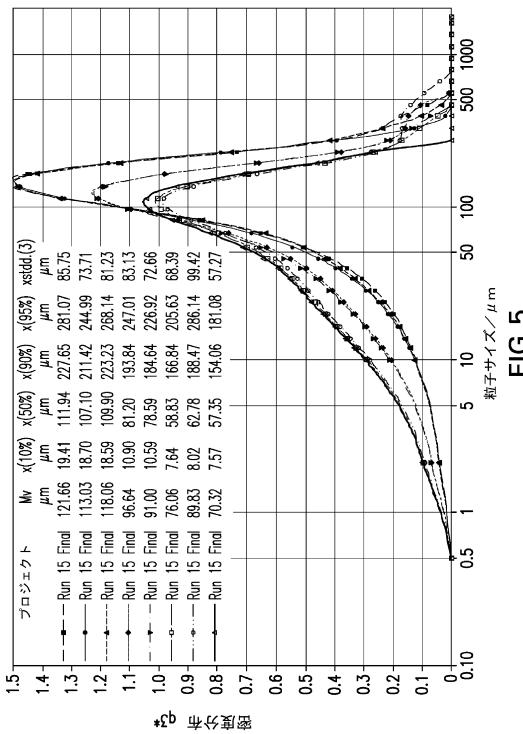


FIG.5

10

20

30

【図 6】

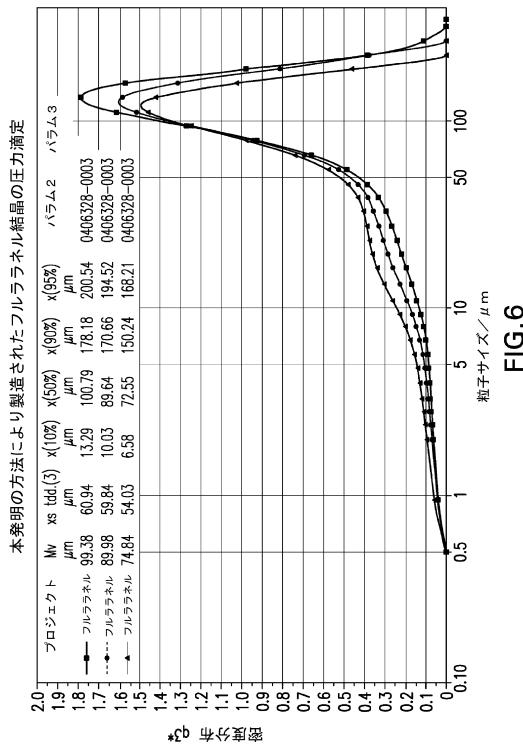


FIG.6

【図 7】

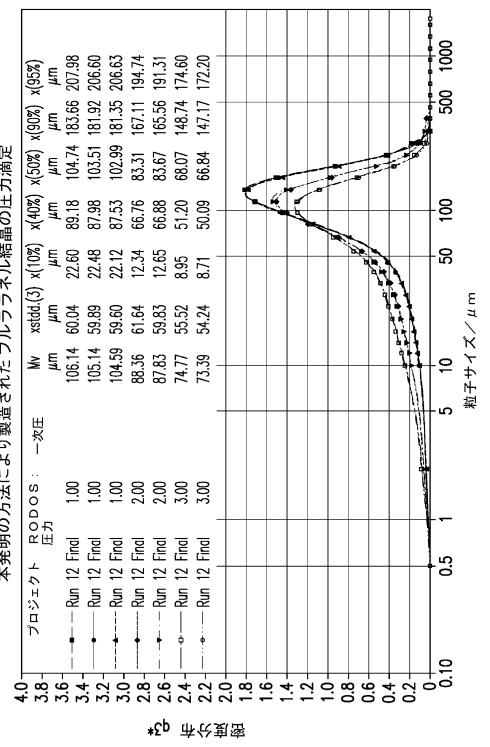


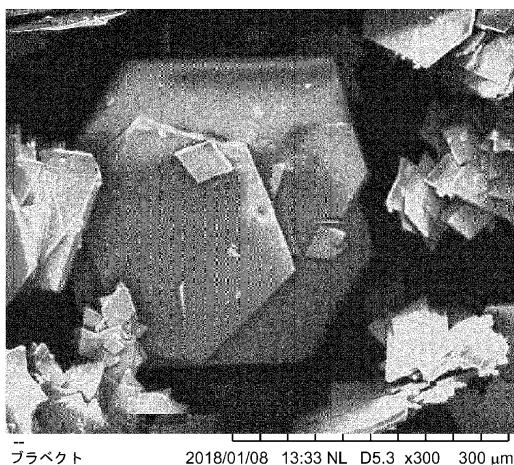
FIG.7

40

50

【図 8】

本発明の方法ではないプロセスによって生成されたフルララル結晶のSEM画像。



最適化されていない再循環プロセスで作られた材料のSEMであり、  
ここで、粒子は最適化されたプロセスの粒子よりも薄く、  
機械的に弾力性がないことがわかる。  
これは粒子のSEMであることに注意すべき。

FIG.8

10

【図 9】

本発明の方法によって生成されたフルララル結晶のSEM画像。

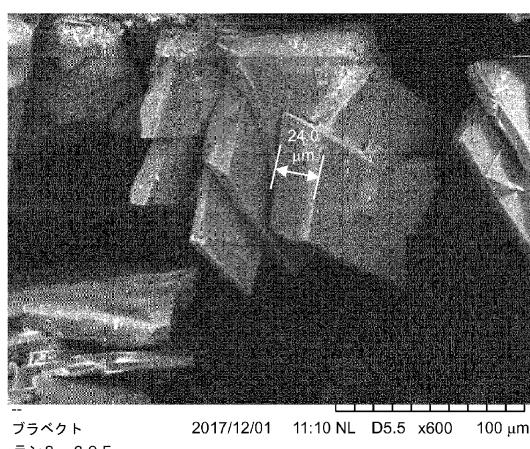


FIG.9

20

【図 10】

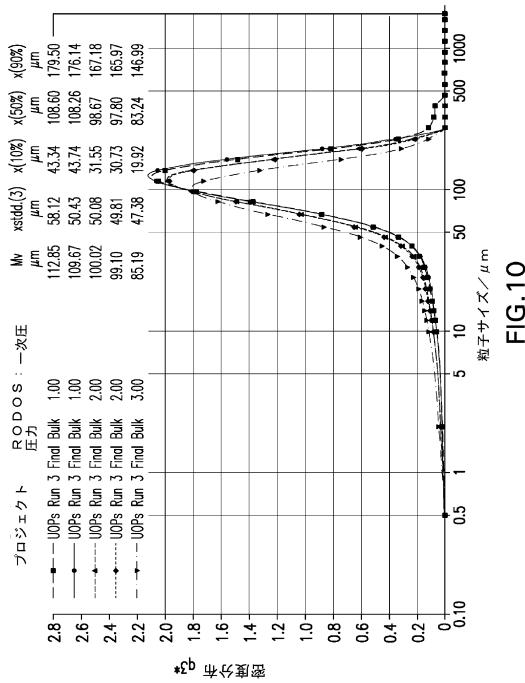


FIG.10

30

【図 11】

実施例3で作製した材料のSEM。  
得られた材料のd50は10.8で、圧力滴定により1barから  
3barにd50が約24%減少した

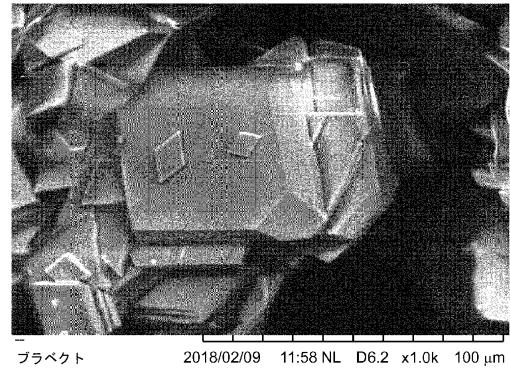


FIG.11

40

50

【図12】

## 実施例4で概説されている材料を生成するために使用されたパイロットスケール装置とプロセスの概略図

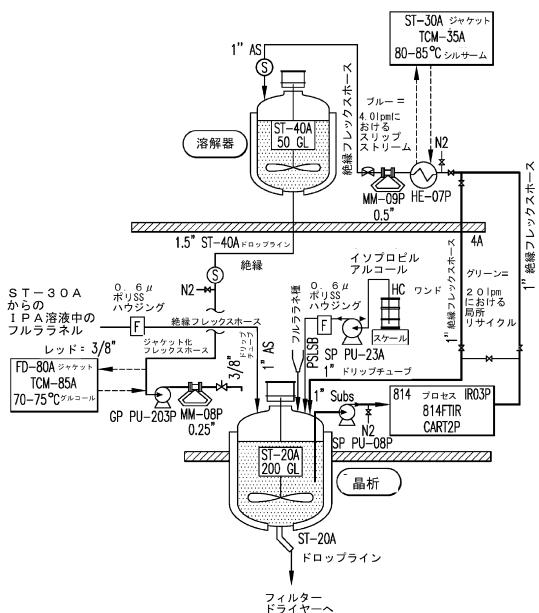


FIG. 12

【図13】

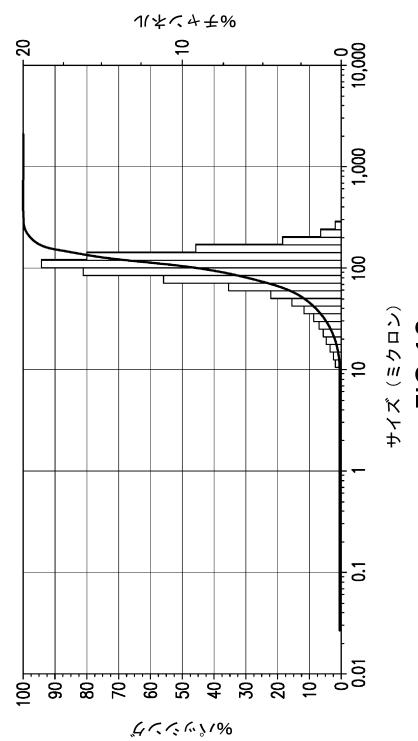


FIG. 13

### 【図14】

【図15】

#### 実施例 4 から調製された材料の SEM

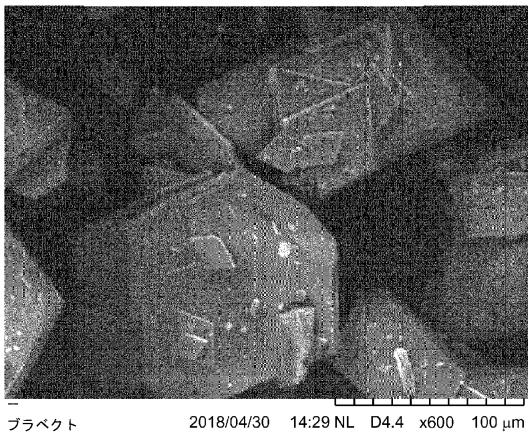


FIG. 14

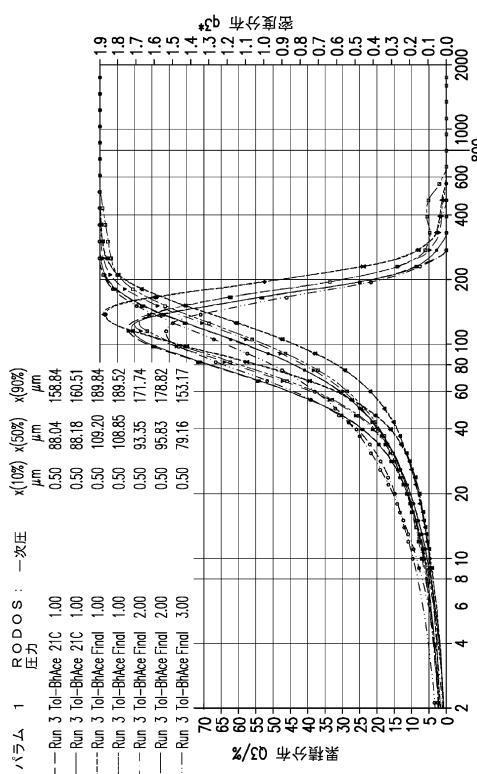
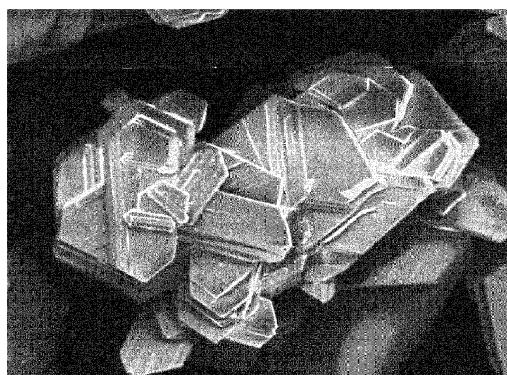


FIG. 15

## 【図 1 6 】

実施例5から作製された材料のSEM、異なる溶媒系に起因する形態学的差異を示す。



プラベクト 2018/03/06 09:27 NL D5.2 x600 100 μm

FIG.16

20

30

40

50

## フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823

弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100203035

弁理士 五味渕 琢也

(74)代理人 100185959

弁理士 今藤 敏和

(74)代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100202267

弁理士 森山 正浩

(74)代理人 100182132

弁理士 河野 隆

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 ジョウ , ゲオルグ・エックス

アメリカ合衆国、07033-1310・ニュー・ジャージー、ケニルワース、ギャロッピング・  
ヒル・ロード・2000

(72)発明者 コート , アーロン

アメリカ合衆国、07065・ニュー・ジャージー、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニ  
ュー・126

(72)発明者 シェンク , ルーク・ライアン

アメリカ合衆国、07065・ニュー・ジャージー、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニ  
ュー・126

(72)発明者 コイノフ , アサーナス

アメリカ合衆国、07065・ニュー・ジャージー、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニ  
ュー・126

審査官 土橋 敬介

(56)参考文献 国際公開第2010/005048 (WO , A1 )

特表2013-528177 (JP , A )

国際公開第2014/126208 (WO , A1 )

特開2015-028006 (JP , A )

特開2014-111578 (JP , A )

(58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

C07D 261/04

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )