



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I860993 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：108111946

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 04 月 03 日

(51)Int. Cl. : C07D263/32 (2006.01)

A61K31/421 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/04/04 日本

2018-072717

(71)申請人：日商大塚製藥股份有限公司 (日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本(72)發明人：金井直彦 KANAI, NAHIKO (JP) ; 安富貴之 YASUTOMI, TAKAYUKI (JP) ; 廣
田良輔 HIROTA, RYOSUKE (JP)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

WO 2017/115780A1

期刊 张奇，梅雪锋．固体药物的转晶现象 药学学报 2015，50(5) 药学学报 2015
年，521-527，

審查人員：官速貞

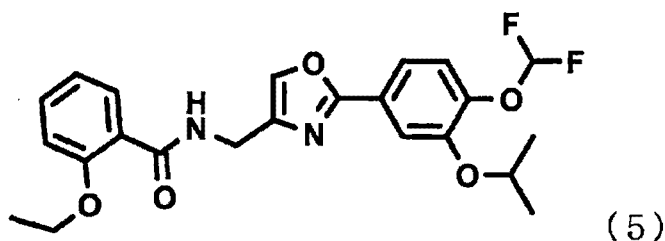
申請專利範圍項數：22 項 圖式數：4 共 27 頁

(54)名稱

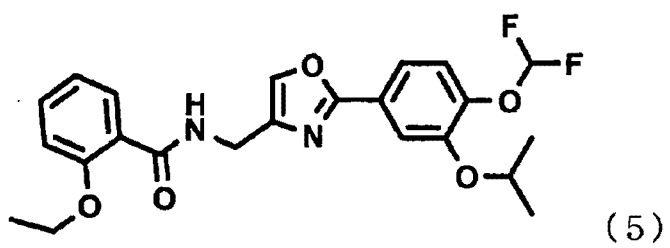
噁唑化合物晶體

(57)摘要

提供了一種特定的噁唑化合物之晶體，其對 PDE4 具有特異性抑制活性並且示出了優異的穩定性。具體地，提供了一種由式(5)表示的噁唑化合物之晶體其中，在使用 CuK α 特性 X 射線測定的 X 射線粉末繞射圖中，該晶體在 9.6 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 和 21.2 ± 0.2 的繞射角 $2\theta(^{\circ})$ 處具有峰。



Provided is a crystal of a specific oxazole compound that has specific inhibitory activity against PDE4, and that shows excellent stability. Specifically, provided is a crystal of an oxazole compound represented by formula (5) wherein the crystal has peaks at diffraction angles $2\theta(^{\circ})$ of 9.6 ± 0.2 , 19.1 ± 0.2 , and 21.2 ± 0.2 in an X-ray powder diffraction pattern measured using CuK α characteristic X-rays.



I860993

【發明摘要】

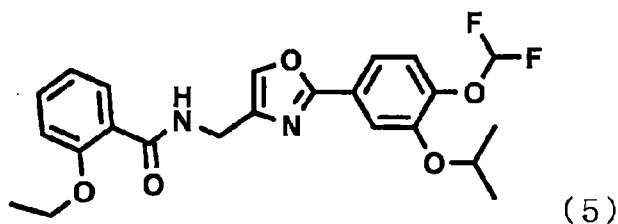
【中文發明名稱】

噁唑化合物晶體

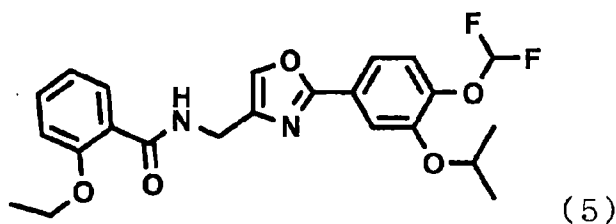
【英文發明名稱】

OXAZOLE COMPOUND CRYSTAL

【中文】提供了一種特定的噁唑化合物之晶體，其對PDE4具有特異性抑制活性並且示出了優異的穩定性。具體地，提供了一種由式(5)表示的噁唑化合物之晶體 其中，在使用CuK α 特性X射線測定的X射線粉末繞射圖中，該晶體在 9.6 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 和 21.2 ± 0.2 的繞射角 2θ (°) 處具有峰。



【英文】 Provided is a crystal of a specific oxazole compound that has specific inhibitory activity against PDE4, and that shows excellent stability. Specifically, provided is a crystal of an oxazole compound represented by formula (5) wherein the crystal has peaks at diffraction angles $2\theta(^{\circ})$ of 9.6 ± 0.2 , 19.1 ± 0.2 , and 21.2 ± 0.2 in an X-ray powder diffraction pattern measured using CuK α characteristic X-rays.



【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

嘮唑化合物晶體

【英文發明名稱】

OXAZOLE COMPOUND CRYSTAL

【技術領域】

【0001】本發明涉及一種新穎的嘮唑化合物之晶體、一種用於產生該晶體的方法等等。

【先前技術】

【0002】[背景技術]

PTL 1和2報告了一種對磷酸二酯酶4 (PDE4) 具有特異性抑制活性的嘮唑化合物以及一種用於產生該嘮唑化合物之方法。PDE4在炎性細胞中是佔優勢的。PDE4的抑制增加了細胞內的cAMP水平，並且增加的cAMP水平藉由TNF- α 、IL-23或其他炎性細胞介素的表現調控下調了炎症應答。cAMP水平的增加還增加了抗炎性細胞介素，如IL-10。因此，該嘮唑化合物被認為適合用作抗炎劑。例如，該嘮唑化合物被認為可用於減少或消除濕疹或皮炎，包括特應性皮炎。PTL 3揭露了一種軟膏，該軟膏穩定地含有對PDE4具有特異性抑制活性的嘮唑化合物，並且可以被有效地吸收進入皮膚。PTL 1至3的揭露內容藉由援引以其全部內部併入本文中。

[引用清單]

[專利文獻]

【0003】PTL 1：WO 2007/058338 (JP 2009-515872 A)

PTL 2：WO 2014/034958 (JP 2015-528433 A)

PTL 3：WO 2017/115780

【發明內容】**【0004】** [技術問題]

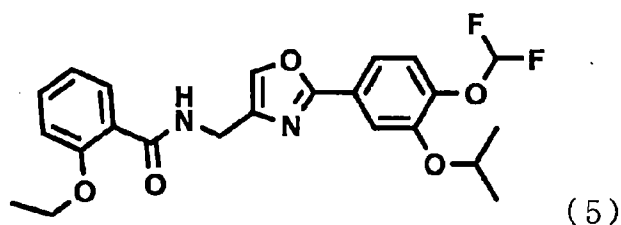
本發明的目的是提供一種嘔唑化合物（具體地，由下式 (5) 表示的嘔唑化合物）的晶體，其對PDE4具有特異性抑制活性並且示出了更優異的穩定性。

[問題的解決方案]

【0005】 本發明的諸位發明人發現了一種用於使用對PDE4具有抑制活性的特定嘔唑化合物製備新穎類型的先前未報導的晶體之方法，並且進一步發現該新穎類型的晶體具有優異的穩定性。諸位發明人進行進一步修改並完成了本發明。

【0006】 特別地，本發明涵蓋例如以下主題。

項目1. 一種由式 (5) 表示的嘔唑化合物之晶體

【0007】

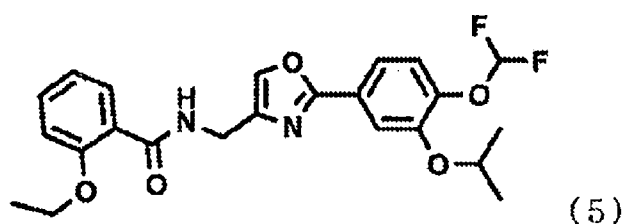
【0008】 其中，在使用CuK α 特性X射線測定的X射線粉末繞射圖中，該晶體在 9.6 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、和 21.2 ± 0.2 的繞射角 2θ (°) 處具有峰。

項目2. 根據項目1所述之晶體，其中，在使用CuK α 特性X射線測定的X射線粉末繞射圖中，該晶體進一步在選自由 12.6 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 和 26.0 ± 0.2 組成的組中的一個、兩個、或三個繞射角 2θ (°) 處具有一個、兩個、或三個峰。

項目3. 根據項目2所述之晶體，其中，在使用CuK α 特性X射線測定的X射線粉末繞射圖中，該晶體進一步在選自由 10.4 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 和 27.6 ± 0.2 組成的組中的一個或多個繞射角 2θ (°) 處具有一個或多個峰。

項目4. 一種由式 (5) 表示的喹唑啉化合物之晶體

【0009】



【0010】其中，在藉由溴化鉀片法測定的紅外吸收光譜圖中，該晶體在 3380 ± 5 、 2980 ± 5 、 1651 ± 2 、 1501 ± 2 、 1258 ± 2 、 1121 ± 2 和 754 ± 2 的波數 (cm^{-1}) 處具有紅外吸收帶。

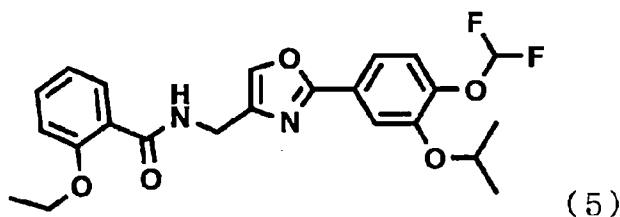
項目5. 根據項目1至3中任一項所述之晶體，其中，在藉由溴化鉀片法測定的紅外吸收光譜圖中，該晶體在 3380 ± 5 、 2980 ± 5 、 1651 ± 2 、 1501 ± 2 、 1258 ± 2 、 1121 ± 2 和 754 ± 2 的波數 (cm^{-1}) 處具有紅外吸收帶。

項目6. 根據項目4或5所述之晶體，其中，在藉由溴化鉀片法測定的紅外吸收光譜圖中，該晶體進一步在選自由 1601 ± 2 、 1537 ± 2 、 1302 ± 2 、 1234 ± 2 、 1107 ± 2 、 1026 ± 2 和 627 ± 2 組成的組中的一個或多個波數 (cm^{-1}) 處具有一個或多個紅外吸收帶。

項目7. 根據項目1至6中任一項所述之晶體，其中，該晶體具有 75°C 至 90°C 的熔點。

項目8. 一種由式 (5) 表示的喹唑啉化合物之晶體

【0011】



【0012】其中，該晶體具有75°C至90°C的熔點。

項目9. 一種藥物組成物，該藥物組成物包括根據項目1至8中任一項所述的晶體。

項目10. 根據項目9所述的藥物組成物，用於在治療和/或預防濕疹和皮炎（較佳的是特應性皮炎）中使用。

項目11. 根據項目9或10所述的藥物組成物，該藥物組成物係軟膏。

【發明的有益效果】

【0013】可以提供一種特定咪唑化合物的更穩定的晶體，該化合物對PDE4具有抑制活性。尤其地，由於該晶體比常規的特定咪唑化合物之晶體具有更高的熔點，所以它具有高的熱穩定性，並且是有益的。

【圖式簡單說明】

【0014】[圖1]圖1示出了化合物(5)的A型晶體之X射線粉末繞射圖，其使用CuK α 特性X射線測定。

[圖2]圖2示出了化合物(5)的A型晶體之紅外吸收光譜圖，其藉由溴化鉀片法測定。

[圖3]圖3示出了化合物(5)的B型晶體之X射線粉末繞射圖，其使用CuK α 特性X射線測定。

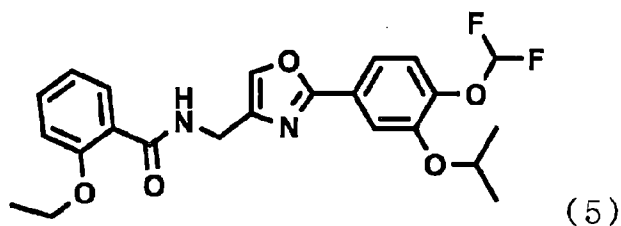
[圖4]圖4示出了化合物(5)的B型晶體之紅外吸收光譜圖，其藉由溴化鉀片法測定。

【實施方式】

【0015】 本發明的實施方式在以下進行詳述。

【0016】 本發明中的噁唑化合物之晶體包括由下式 (5) 表示的噁唑化合物之晶體。

【0017】



【0018】 噁唑化合物對PDE4具有特異性抑制活性，並且作為抗炎劑等係有效的。在本說明書中，由式 (5) 表示的噁唑化合物有時被稱為化合物 (5)。化合物 (5) 係N-[2-(4-二氟甲氧基-3-異丙氧基苯基)噁唑-4-基甲基]-2-乙氧基苯甲醯胺。

【0019】 化合物 (5) 可以藉由已知的方法（例如，在PTL 1至3中的任一項中所描述的方法）產生。然而，藉由已知的方法產生的化合物 (5) 的晶體形式不同於本發明中涵蓋的化合物 (5) 的晶體形式。在本說明書中，前者晶體形式有時被稱為A型，以及後者晶體形式有時被稱為B型。特別地，藉由已知的方法產生的化合物 (5) 的晶體係A型晶體，以及本發明中涵蓋的化合物 (5) 的晶體係B型晶體。

【0020】 B型晶體係具有以下特徵中的一個或多個的化合物 (5) 的晶體。在以下特徵 (i) 至 (iii) 之中，B型晶體較佳的是具有至少一個特徵、更較佳的是具有至少兩個特徵（即，特徵 (i) 和 (ii)、特徵 (ii) 和 (iii)、或特徵 (iii) 和 (i)）、並且還更較佳的是具有全部三個特徵。

【0021】特徵 (i)：特徵X射線粉末繞射圖

在藉由CuK α 特性X射線測定的X射線粉末繞射圖中，B型晶體較佳的是在 9.6 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 和 21.2 ± 0.2 的繞射角 2θ (°) 處具有峰。在這三個峰之中，在 19.1 ± 0.2 的繞射角 2θ (°) 處的峰（有時被稱為峰 [12]）的強度較佳的是最低的。在 21.2 ± 0.2 的繞射角 2θ (°) 處的峰（有時被稱為峰 [16]）的強度較佳的是最大的。在 9.6 ± 0.2 的繞射角 2θ (°) 處的峰有時被稱為峰 [2]。

【0022】峰 [12] 與峰 [16] 的強度比（峰 [16]/峰 [12]）係較佳的是約1.5至2.5、更較佳的是約1.6至2.4或1.7至2.3、並且還更較佳的是約1.8至2.2或約1.9至2.1。峰 [12] 與峰 [2] 的強度比（峰 [2]/峰 [12]）較佳的是約1.5至1.75。

【0023】進一步較佳的是在選自由 12.6 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 和 26.0 ± 0.2 組成的組中的一個、兩個、或三個繞射角 2θ (°) 處具有一個、兩個、或三個峰，除了上述三個峰（峰 [2]、[12]、和 [16]）之外。在 12.6 ± 0.2 的繞射角 2θ (°) 處的峰有時被稱為峰 [6]。在 22.8 ± 0.2 的繞射角 2θ (°) 處的峰有時被稱為峰 [18]。在 26.0 ± 0.2 的繞射角 2θ (°) 處的峰有時被稱為峰 [20]。

【0024】在最較佳的實施方式中，B型晶體具有所有的峰 [6]、[18]、和 [20]，除了峰 [2]、[12]、和 [16]之外。在這種情況下，峰 [6]、[18]、和 [20]中的每一個的強度較佳的是低於峰 [12] 的強度。另外，峰 [20] 的強度較佳的是在峰 [6]、[18]、和 [20] 的強度之中最大的。

【0025】除了上述四至六個峰（峰 [2]、[12]、和 [16] 三個峰；以及選自由峰 [6]、[18]、和 [20] 組成的組中的一個、兩個、或三個峰）之外，進一步較佳的是在選自由 10.4 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 和 27.6 ± 0.2 組成的組中的一個或多個（2、3、4、5、6或7個）繞射角 2θ (°) 處具有一個或多個峰。這些一至七個峰中的每一個的強度較佳的是低於上述四至六個峰中的每一個的強度。特別較佳的是具有峰 [2]、

[12]、[16]、以及峰 [6]、[18]、和 [20]；以及在 10.4 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 和 27.6 ± 0.2 的繞射角 2θ (°) 處的峰的B型晶體。

【0026】特徵 (ii)：特徵紅外吸收光譜圖

在藉由溴化鉀片法測定的紅外吸收光譜圖中，B型晶體較佳的是在 3380 ± 5 、 2980 ± 5 、 1651 ± 2 、 1501 ± 2 、 1258 ± 2 、 1121 ± 2 和 754 ± 2 的波數 (cm^{-1}) 處具有紅外吸收帶。在這些紅外吸收帶之中，在 1651 ± 2 的波數 (cm^{-1}) 處的紅外吸收帶尤其是B型晶體特有的帶。這些紅外吸收帶衍生自化合物 (5) 中存在的特徵官能基的紅外吸收，其在下文進行更具體地說明。（在以下描述中在斜線“/”右邊描述的波長係以下所描述的A型晶體的紅外吸收帶的波長。）

$3380 (\text{cm}^{-1})$ ：二級醯胺N-H 伸縮振動

$2980 (\text{cm}^{-1})$ ： $-\text{CH}_2$ 伸縮振動

$1651/1643 (\text{cm}^{-1})$ ：醯胺C=O 伸縮振動

$1501/1503 (\text{cm}^{-1})$ ：芳香族的C=C 伸縮振動

$1258/1261$ 、 $1121/1119 (\text{cm}^{-1})$ ： $-\text{CF}_2$ 伸縮振動

$754/758 (\text{cm}^{-1})$ ：苯C-H 面外彎曲振動

【0027】除了此類特徵紅外吸收帶之外，B型晶體較佳的是在選自由 1601 ± 2 、 1537 ± 2 、 1302 ± 2 、 1234 ± 2 、 1107 ± 2 、 1026 ± 2 和 627 ± 2 組成的組中的一個或多個（2、3、4、5、6或7個）波數 (cm^{-1}) 處具有一個或多個紅外吸收帶。

【0028】在紅外吸收光譜圖中，一個或多個（2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13個）紅外吸收帶的波數 (cm^{-1}) 的誤差可以是 ± 4 、 ± 3 、 ± 2 或 ± 1 。

【0029】特徵 (iii)：特徵熔點

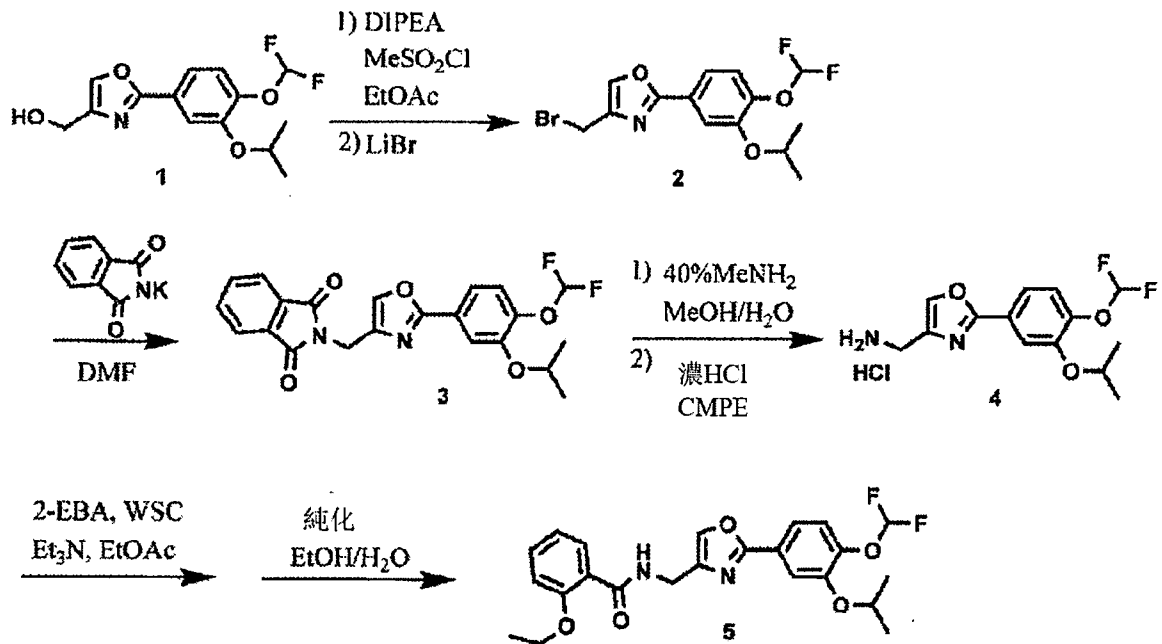
B型晶體的熔點較佳的是75°C至90°C。此範圍的下限可以是76°C、77°C、78°C、79°C或80°C。此範圍的上限可以是89°C、88°C、87°C、86°C、85°C或84°C。熔點係較佳的是77°C至88°C、更較佳的是78°C至86°C、還更較佳的是79°C至85°C、並且特別較佳的是80°C至84°C。

【0030】熔點係根據日本藥典，第十七版，章節2.60中的方法1測定的值。

【0031】B型晶體可以藉由使A型晶體在高於室溫的溫度下長時間靜置來製備。更具體地，B型晶體可以藉由使A型晶體在較佳的是40°C至60°C、更較佳的是45°C至55°C、並且還更較佳的是48°C至52°C下靜置較佳的是3個月或更長時間、並且更較佳的是4個月或更長時間或者5個月或更長時間來製備。靜態時間的上限沒有特別限制，只要可以獲得B型晶體；並且它係例如約6或7個月。較佳的是使A型晶體在密封的或緊密封的容器中靜置。此外，較佳的是使A型晶體在不受光影響的條件（例如遮罩光的條件；更具體地在遮光的琥珀色瓶中）下靜置。

【0032】A型晶體可以藉由如上所述的已知的方法（例如，藉由在PTL 1至3中的任一項中所描述的方法）製備。儘管沒有特別限制，A型晶體可以藉由根據PTL 3中所描述的反應式製備化合物 (5) 並且使化合物 (5) 的晶體沈澱來製備。可以乾燥所得沈澱的晶體，並且然後用作A型晶體。乾燥的A型晶體作為允許在高於室溫的溫度下長時間靜置，並且用於製備B型晶體的A型晶體係特別較佳的。

【0033】



*DIPEA：二異丙基乙胺，CPME：環戊基甲醚，

DMF：N,N-二甲基甲醯胺，2-EBA：2-乙氧基苯甲酸，

WSC：1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽

【0034】在下面描述了A型晶體的X射線粉末繞射圖、紅外吸收光譜圖、以及熔點。在使用CuK α 特性X射線測定的X射線粉末繞射圖中，A型晶體尤其在 5.8 ± 0.2 、 11.6 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 和 26.1 ± 0.2 的繞射角 2θ (°)處具有特徵峰。A型晶體可以進一步在選自由 10.2 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 和 26.7 ± 0.2 組成的組中的一個或多個繞射角 2θ (°)處具有一個或多個峰。在藉由溴化鉀片法測定的紅外吸收光譜圖中，A型晶體尤其在 3380 ± 5 、 2980 ± 5 、 1643 ± 2 、 1503 ± 2 、 1261 ± 2 、 1119 ± 2 和 758 ± 2 的波數(cm^{-1})處具有紅外吸收帶。A型晶體可以進一步在選自由 1601 ± 2 、 1537 ± 2 、 1296 ± 2 、 1229 ± 2 、 1047 ± 2 、 939 ± 2 和 617 ± 2 組成的組中的一個或多個波數(cm^{-1})處具有一個或多個紅外吸收帶。A型晶體的熔點(根據日本藥典，第十七版，章節2.60中的方法1測定)係約 56°C 至 60°C 。

【0035】本發明還包含一種含有B型晶體的藥物組成物。例如，該藥物組成物含有藥學上可接受的載體以及B型晶體。此類載體沒有特別限制，並且可以使用已知的載體。該藥物組成物有時被稱為本發明的藥物組成物。

【0036】本發明的藥物組成物對於減少或消除濕疹和皮炎、尤其對於減少或消除特應性皮炎係特別有效的。本發明的藥物組成物可以用作這些疾病的預防劑和/或治療劑。

【0037】本發明的藥物組成物的形式沒有特別限制。實例包括皮膚外用劑、口服製劑、注射劑等等。在這些中，較佳的是皮膚外用劑，並且特別較佳的是軟膏。在軟膏中，較佳的是，B型晶體 (I) 溶解在基質成分中，並且該基質成分包含軟膏基質 (III) 以及用於溶解化合物 (5) 的溶劑 (II)。

【0038】更較佳的是其中含有溶解的B型晶體 (I) 的溶劑 (II) 以液滴的形式溶解於或分散於軟膏基質 (III) 中的軟膏。

【0039】B型晶體 (I) 藉由加熱可以溶解在溶劑 (II) 中。B型晶體 (I) 較佳的是藉由在高於B型晶體的熔點的溫度下加熱而溶解。例如，加熱以及溶解可以在75°C或更高、76°C或更高、77°C或更高、78°C或更高、79°C或更高、80°C或更高、81°C或更高、82°C或更高、83°C或更高、84°C或更高、85°C或更高、86°C或更高、87°C或更高、88°C或更高、89°C或更高、或90°C或更高下進行。加熱溫度的上限沒有特別限制，只要達到化合物 (5) 的效果。例如，溫度係100°C或更低、99°C或更低、98°C或更低、97°C或更低、96°C或更低、95°C或更低、94°C或更低、93°C或更低、92°C或更低、或91°C或更低。

【0040】儘管沒有特別的限制，B型晶體 (I) 以較佳的是0.01至10重量份、更較佳的是0.05至7.5重量份、還更較佳的是0.1至5重量份/100重量份的軟膏的量在該軟膏中存在。

【0041】如上所述，B型晶體 (I) 較佳的是溶解在溶劑 (II) 中。該溶劑較佳的是室溫下是液體的極性化合物。該溶劑的具體實例包括碳酸乙烯酯、碳酸丙烯酯、苯甲醇、三乙酸甘油酯、癸二酸二乙酯、癸二酸二異丙酯、己二酸二乙酯、己二酸二異丙酯、異硬脂酸、橄欖油、己基十二烷醇、油酸癸酯、異硬脂醇和肉豆蔻酸異丙酯。更較佳的是碳酸乙烯酯、碳酸丙烯酯、苯甲醇和三乙酸甘油酯，還更較佳的是碳酸丙烯酯和三乙酸甘油酯。在這些中，較佳的是碳酸丙烯酯。這些溶劑可以單獨使用或以兩種或更多種的組合使用。特別地，較佳的是單獨使用碳酸乙烯酯或碳酸丙烯酯，或者使用碳酸乙烯酯或碳酸丙烯酯與苯甲醇和/或三乙酸甘油酯的組合。

【0042】溶劑 (II) 以較佳的是多於2重量份、更較佳的是2.1重量份或更多、並且還更較佳的是2.2重量份或更多/重量份的B型晶體 (I) 的量在該軟膏中存在。溶劑 (II) 的量的上限沒有特別限制，只要產生本發明的效果。例如，上限係較佳的是30重量份或更少、更較佳的是20重量份或更少、並且還更較佳的是15重量份或更少。

【0043】溶劑 (II) 以較佳的是0.1至50重量份、更較佳的是0.2至25重量份、並且還更較佳的是0.5至20重量份/100重量份的軟膏的量在該軟膏中存在。

【0044】B型晶體在溶劑中的溶液較佳的是以液滴的形式溶解於或分散於軟膏基質 (III) 中，並且更較佳的是以液滴的形式分散於軟膏基質 (III) 中。

【0045】用於在軟膏生產中使用的已知軟膏基質可以被用作軟膏基質 (III)。軟膏基質的實例包括烴，並且更具體的實例包括油脂基質，特別是天然蠟、石油蠟和其他烴。天然蠟的實例包括蜂蠟（例如，未漂白蜂蠟、非化學漂白蜂蠟和化學漂白蜂蠟）和巴西棕櫚蠟。石油蠟的實例包括石蠟和微晶蠟。其他烴的實例包括液體石蠟和凡士林（例如，白凡士林和黃凡士林）。這些軟膏基質可以單獨使用或以兩種或更多種的組合使用。

【0046】軟膏基質 (III) 以較佳的是5至5000重量份、更較佳的是10至2500重量份、並且還更較佳的是20至1000重量份/重量份的B型晶體 (I) 的量在軟膏中存在。

【0047】軟膏基質 (III) 以較佳的是50至99重量份、更較佳的是70至98重量份、並且還更較佳的是80至97重量份/100重量份的軟膏的量在軟膏中存在。

【0048】軟膏基質 (III) 較佳的是包括至少蜂蠟。供使用的蜂蠟較佳的是沒有化學漂白的蜂蠟；包括，例如，非化學漂白的蜂蠟（非化學漂白蜂蠟）以及未漂白的蜂蠟（未漂白蜂蠟）。

【0049】蜂蠟以較佳的是0.05至50重量份、更較佳的是0.1至40重量份、並且還更較佳的是0.2至35重量份/重量份的B型晶體 (I) 的量在軟膏中存在。

【0050】蜂蠟以較佳的是0.1至10重量份、更較佳的是0.2至9重量份、還更較佳的是0.4至8重量份、甚至還更較佳的是0.5至7.5重量份、並且特別較佳的是1至5重量份/100重量份的軟膏的量在軟膏中存在。

【0051】當其他軟膏基質與蜂蠟組合時，該組合沒有特別的限制。然而，例如，該組合較佳的是包含蜂蠟以及至少一個選自下組的成員，該組由以下各項組成：凡士林（較佳的是白凡士林）、液體石蠟、以及石蠟。

【0052】除了軟膏基質之外，軟膏還可以包含用於在軟膏中使用的其他添加劑（特別是藥物添加劑），如香味成分、色素、防腐劑、包括高級烯烴酸（例如，油酸）的吸收促進劑、或有效治療其他皮膚病的藥物。

【0053】如上所述，本發明的軟膏較佳的是這樣一種軟膏，其中溶解有B型晶體 (I) 的溶劑 (II) 以液滴形式溶解於或分散於軟膏基質 (III) 中。用於生產這種軟膏的方法的實例包括這樣一種方法，該方法包括製備成分 (I) 在成分 (II) 中的溶液，並且在攪拌下將該溶液與成分 (III) 混合。可以使用例如均質混合機、槳葉混合機、或這些混合機的組合進行在攪拌下的混合。

【0054】在使用多種類型的軟膏基質（成分 (III)）時，較佳的是預先混合多種軟膏基質。在含有多種類型的軟膏基質的成分 (III) 的配製物中，較佳的是在加熱下混合軟膏基質以使固體（如蜂蠟）熔化。例如，當蜂蠟與其他軟膏基質組合使用時，較佳的是預先混合蜂蠟和其他軟膏基質，較佳的是在加熱下。

【0055】在其中溶解有成分 (I) 的成分 (II) 以液滴形式分散於成分 (III) 中的軟膏的情況下，用偏光顯微鏡觀察到的液滴的粒徑為100 μm 或更小、較佳的是約40 μm 或更小、更較佳的是約25 μm 或更小、並且還更較佳的是約20 μm 或更小。特別地，較佳的是不存在粒徑超過100 μm 的液滴、更較佳的是不存在粒徑超過40 μm 的液滴、還更較佳的是不存在粒徑超過25 μm 的液滴、並且甚至還更較佳的是不存在粒徑超過20 μm 的液滴。藉由調節溶液與成分 (III) 在攪拌下混合的攪拌速度來實現液滴所需的平均粒徑。

【0056】在本說明書中，術語“包含（comprising）”包括“基本上由...組成（consisting essentially of）”以及“由...組成（consisting of）”。本發明涵蓋本說明書中所描述的元素的所有組合。

【0057】在本發明的實施方式中說明的特徵（特性、結構、官能基等）可以以任意方式組合以指定包括在本發明中的主題。具體地，本發明涵蓋包括在此說明書中所描述的可組合特徵的各種組合的所有主題。

[實例]

【0058】以下更詳細地說明本發明。然而，本發明並不限於以下實例。在以下反應方案中，當化合物以數位表示時，化合物可以被稱為“化合物（數字編號）。”例如，表示為“3”的化合物可以被稱為“化合物 (3)。”另外，在以下反應方案中，表示為“5”的化合物與以上所述的化合物 (5) 相同。

【0059】噁唑化合物（A型晶體）的合成

化合物 (5) (白色粉末) 根據 PTL 1 (WO 2007/058338) 的實例 352 中揭露的方法來製備。

【0060】 化合物 (5) 的數據

N-({2-[4-(二氟甲氧基)-3-異丙氧基苯基]噁唑-4-基} 甲基)-2-乙氧基苯甲醯胺：白色粉末。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ = 8.56 (br s, 1H, NH), 8.23 (dd, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.66 (s, 1H, ArH), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.58 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.44-7.39 (m, 1H, ArH), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.08-7.04 (m, 1H, ArH), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 6.61 (t, J = 75.2 Hz, 1H, CHF_2), 4.68 (sept, J = 6.0 Hz, 1H, CH), 4.62 (d, J = 6.0 Hz, 2H, CH_2), 4.17 (q, J = 6.93, 2H, CH_2), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3), 1.39 (d, J = 5.6 Hz, 6H, 2 CH_3)。

【0061】 獲得的化合物 (5) 的白色粉末的X射線粉末繞射圖係使用CuK α 特性X射線測定的。更具體地，在以下條件下進行測定。

測定裝置 - XRD-6000 (島津公司 (Shimadzu Corporation))

操作條件 - 電壓：35.0 kV，電流：20.0 mA，取樣間隔：0.0200°

圖1和表1示出了測定結果。

【0062】[表1]

# 最強的3個峰		2θ	d	I/I1	FWHM	強度	積分強度
編號	峰編號	(度)	(Å)		(度)	(計數)	(計數)
1	4	11.5469	7.65742	100	0.2406	869	11021
2	19	23.0346	3.85799	63	0.3511	544	11211
3	21	25.9597	3.42952	30	0.3355	262	4458

# 峰數據清單	2θ	d	I/I1	FWHM	強度	積分強度
峰編號	(度)	(Å)		(度)	(計數)	(計數)
1	5.8157	15.18438	19	0.1860	169	1999
2	10.2509	8.62243	11	0.2728	93	1422
3	11.1800	7.90788	9	0.1714	77	1471
4	11.5469	7.65742	100	0.2406	869	11021
5	13.2725	6.66548	7	0.3450	59	1156
6	14.7100	6.01718	6	0.2600	49	759
7	15.1487	5.84390	10	0.2254	85	1002
8	15.8200	5.59740	6	0.2400	48	679
9	16.1346	5.48896	16	0.3827	139	2601
10	17.0431	5.19836	23	0.2738	199	3292
11	17.4200	5.08673	4	0.0000	39	0
12	17.7200	5.00128	6	0.2450	53	899
13	18.5686	4.77458	13	0.3293	116	2029
14	19.0800	4.64775	4	0.3600	35	612
15	20.7400	4.27935	17	0.4300	144	2826
16	21.1400	4.19927	13	0.4134	115	2014
17	21.4800	4.13356	9	0.2216	74	844
18	22.2421	3.99362	14	0.3008	124	2136
19	23.0346	3.85799	63	0.3511	544	11211
20	25.2853	3.51945	10	0.5627	85	2603
21	25.9597	3.42952	30	0.3355	262	4458
22	26.5000	3.36081	4	0.2240	35	412
23	26.7020	3.33585	10	0.3040	90	1212
24	27.6400	3.22473	3	0.2000	26	351
25	28.0070	3.18331	4	0.2740	39	598
26	29.2200	3.05386	5	0.4480	41	855
27	29.4600	3.02952	5	0.1658	46	405
28	31.1971	2.86468	5	0.3408	46	1047

【0063】獲得的化合物 (5) 的白色粉末的紅外吸收光譜圖係藉由溴化鉀片法測定的。更具體地，在以下條件下進行測定。

測定裝置 - IR Prestige-21（島津公司）

操作條件 - 累計次數：16，解析度：4 cm⁻¹

圖2示出了測定結果。

【0064】根據日本藥典，第十七版，章節2.60中的方法1測定獲得的化合物 (5) 的白色粉末的熔點。

更具體地，在以下條件下進行測定。

測定裝置 - M-565 (步琦公司 (BUCHI))

操作條件 - 將化合物 (5) 的白色粉末放入乾燥的毛細管中以形成2.5至3.5 mm厚度的層。將槽流體逐漸加熱至48°C，並且插入含有白色粉末的毛細管。隨後，以約3°C/分鐘的速度升高溫度，並且當溫度達到53°C時，以約1°C/分鐘的速度升高溫度；然後觀察樣品。

【0065】測定結果證實了化合物 (5) 的白色粉末 (A型晶體) 的熔點係約56°C至60°C。

【0066】根據PTL 2 (WO 2014/034958) (尤其，實例1 (1-10)：化合物1) 中揭露的方法以及在PTL 3 (WO 2017/115780) (尤其，產生實例4 (化合物 (11)) 中揭露的方法使用由此獲得的A型晶體作為晶種製備的化合物 (5) 的晶體兩者都還具有與上述相同的特徵，並且因此被認為係A型晶體。

【0067】B型晶體製備1

將A型晶體 (12 g) 放入琥珀色玻璃瓶中。將玻璃瓶密封並且在恒溫箱 (50 ± 2°C) 中儲存3個月。儲存之後收集的粉末 (晶體) 的X射線粉末繞射圖以及紅外吸收光譜圖像如上所述測定的。圖3和表2示出了X射線粉末繞射圖，以及圖4示出了紅外吸收光譜圖。熔點也如上文方法中測定，除了“48°C”變為“72°C”以及“53°C”變為“77°C”之外。發現熔點係約80°C至84°C。

【0068】[表2]

# 最強の3個峰		2θ	d	I/I1	FWHM	強度	積分強度
編號	峰編號	(度)	(Å)		(度)	(計數)	(計數)
1	16	21.1479	4.19772	100	0.2253	876	9915
2	2	9.5562	9.24764	82	0.2303	717	8537
3	12	19.0600	4.65258	50	0.2757	437	5663

#	峰數據清單	2θ	d	I/I1	FWHM	強度	積分強度
	峰編號	(度)	(Å)		(度)	(計數)	(計數)
	1	9.1600	9.64672	6	0.2200	54	1412
	2	9.5562	9.24764	82	0.2303	717	8537
	3	10.3752	8.51941	11	0.2162	99	1244
	4	11.5800	7.63560	3	0.2934	28	456
	5	11.8351	7.47159	11	0.1837	97	881
	6	12.5573	7.04346	22	0.2259	194	2554
	7	14.9711	5.91282	9	0.2178	83	1024
	8	15.6200	5.66862	5	0.2134	42	500
	9	15.8818	5.57576	12	0.2487	109	1469
	10	17.5600	5.04649	4	0.2500	37	688
	11	18.5400	4.78189	4	0.2600	34	765
	12	19.0600	4.65258	50	0.2757	437	5663
	13	19.3000	4.59526	26	0.1952	224	2180
	14	19.6942	4.50416	14	0.2776	127	1874
	15	20.8600	4.25500	25	0.2542	216	3633
	16	21.1479	4.19772	100	0.2253	876	9915
	17	22.3600	3.97283	11	0.2734	94	1318
	18	22.7003	3.91404	24	0.2776	206	3116
	19	24.6375	3.61050	7	0.3250	63	1121
	20	25.9103	3.43595	36	0.2628	312	4427
	21	26.2200	3.39607	17	0.2284	148	1807
	22	27.5105	3.23962	6	0.2510	52	807
	23	28.4600	3.13366	3	0.2400	30	413
	24	29.2200	3.05386	3	0.2200	30	288
	25	29.4183	3.03372	4	0.2367	38	463
	26	31.6000	2.82907	3	0.3000	27	628
	27	31.8200	2.81001	3	0.3466	30	466
	28	34.1400	2.62418	4	0.5200	36	818
	29	34.3200	2.61082	4	0.1534	37	255

【0069】 這些結果揭示了儲存之後收集的晶體的X射線粉末繞射圖、紅外吸收光譜圖、以及熔點全部都不同於A型晶體的那些。此晶體被命名為“B型晶體。”

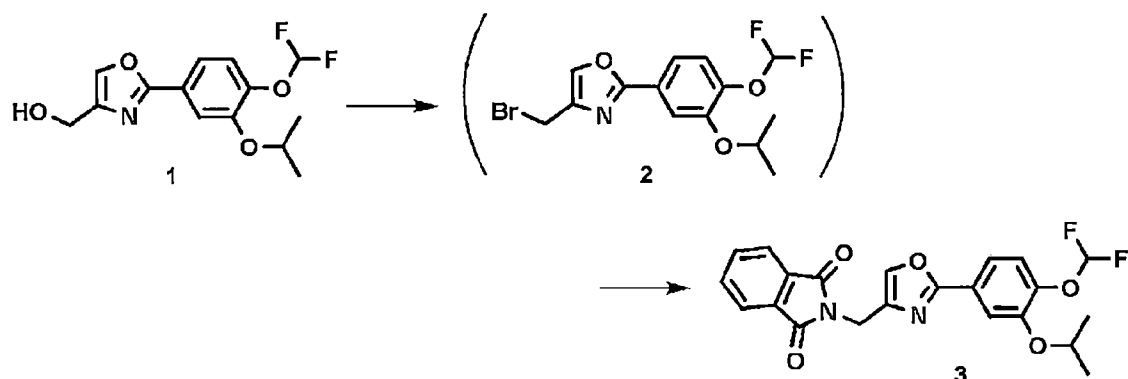
【0070】 如上所述，B型晶體具有的熔點高於A型晶體的熔點。這個事實證實了B型晶體具有更優異的熱穩定性。在此分析之前，使用各種溶劑進行再結晶方法以尋找具有比A型晶體更優異的穩定性的晶體；然而，不能找到不同的晶體類型。然而，出人意料地，清楚的是，具有更高穩定性（尤其，

熱穩定性)的B型晶體可以藉由使A型晶體在高於室溫的溫度下長時間靜置來製備。

【0071】B型晶體製備2

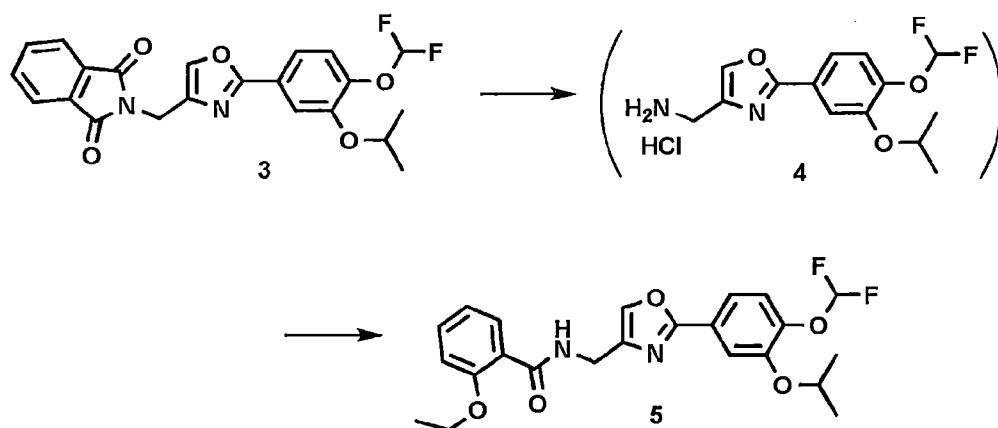
進行分析以進一步使用獲得的B型晶體作為晶種來製備B型晶體。更具體地，根據PTL 3 (WO 2017/115780) 中揭露的方法，如下製備B型晶體。

【0072】



【0073】將20.00 g (66.8 mmol) 的化合物 (1) 和17.28 g (134 mmol) 的二異丙基乙胺添加至300 mL的乙酸乙酯中，並且冷卻混合物。將11.48 g (100 mmol) 的甲磺醯氯倒入其中，並且在10°C至30°C下攪拌1小時。向其中添加17.41 g (200 mmol) 的溴化鋰，並且將混合物在20°C至35°C下攪拌1小時。將100 mL的水添加至反應溶液中，並且使混合物分離，隨後在減壓下濃縮有機層。將300 mL的乙酸乙酯添加至濃縮的殘餘物中以使殘餘物溶解，並且在減壓下再次濃縮溶液。將200 mL的N,N-二甲基甲醯胺和17.33 g (93.6 mmol) 的鄰苯二甲醯亞胺鉀添加至濃縮的殘餘物中，並且在75°C至85°C下反應1小時。將200 mL的水添加至反應溶液中以使晶體沈澱。藉由過濾收集沈澱的晶體並在80°C下乾燥，從而得到27.20 g (產率：95.01%) 的化合物 (3)。

【0074】



【0075】將20.00 g (46.7 mmol) 的化合物 (3)、40 mL的40%甲胺水溶液、40 mL的甲醇、以及100 mL的水混合並在回流下反應30分鐘。將200 mL的環戊基甲醚 (CPME) 和20 mL的25%氫氧化鈉水溶液添加至反應溶液中，並且將溫度調節至65°C至75°C，隨後分離。將100 mL的水和20.00 g的氯化鈉的混合物添加至有機層中，並且再次將溫度調節至65°C至75°C，隨後分離。將5 mL的濃鹽酸添加至有機層中以使晶體沈澱。藉由過濾收集沈澱的晶體，從而得到27.58 g的作為濕晶體的化合物 (4)。

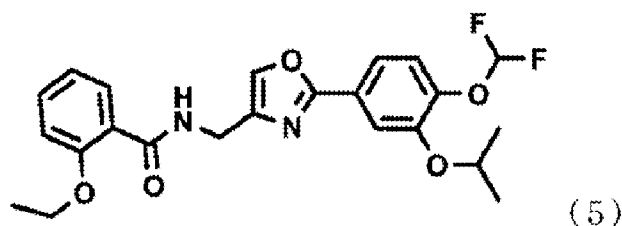
【0076】將化合物 (4)的濕晶體(46.7 mmol)與120 mL的乙酸乙酯以及7.1 mL (51.4 mmol) 的三甲胺混合，並且在20°C至30°C下攪拌1小時。將10.09 g (60.7 mmol) 的2-乙氧基苯甲酸和11.63 g (60.7 mmol) 的1-乙基-3-[3-二甲氨基基丙基]碳二亞胺鹽酸鹽(WSC)添加至反應溶液中，並且在20°C至30°C下反應1小時。將60 mL的水和6 mL的濃鹽酸添加至反應溶液中，並且將溫度調節至40°C至50°C，隨後分離。將60 mL的水和6 mL的25%氫氧化鈉水溶液添加至有機層中，並且再次將溫度調節至40°C至50°C。分離混合物，並且在減壓下濃縮有機層。將50 mL的乙醇、20 mL的水、6 mL的25%氫氧化鈉水溶液和0.6 g的活性炭添加至濃縮的殘餘物中，並且將混合物回流30分鐘。藉由過濾除去活性炭，並且將濾液用12 mL的乙醇洗滌。冷卻濾液，並

且向其中添加10 mg的B型晶體（晶種）以使晶體沈澱。藉由過濾收集沈澱的晶體並在60°C下乾燥，從而得到18.38 g（88.18%）的化合物 (5)。

【0077】獲得的晶體的X射線粉末繞射圖、紅外吸收光譜圖、以及熔點係如上所述測定的。結果與上文的B型晶體的結果完全相同。這證實了B型晶體可以藉由使用B型晶體作為晶種直接合成，沒有藉由使用A型晶體製備B型晶體的必要。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種由式 (5) 表示的嘔唑化合物之晶體



其中，在使用CuK α 特性X射線測定的X射線粉末繞射圖中，該晶體在 9.6 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 和 21.2 ± 0.2 的繞射角 2θ (°) 處具有峰。

【請求項2】 如請求項1所述之的晶體，其中，在使用CuK α 特性X射線測定的X射線粉末繞射圖中，該晶體進一步在選自由 12.6 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 和 26.0 ± 0.2 組成的組中的一個、兩個、或三個繞射角 2θ (°) 處具有一個、兩個、或三個峰。

【請求項3】 如請求項2所述之晶體，其中，在使用CuK α 特性X射線測定的X射線粉末繞射圖中，該晶體進一步在選自由 10.4 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 和 27.6 ± 0.2 組成的組中的一個或多個繞射角 2θ (°) 處具有一個或多個峰。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項所述之晶體，其中，在藉由溴化鉀片法測定的紅外吸收光譜圖中，該晶體在 3380 ± 5 、 2980 ± 5 、 1651 ± 2 、 1501 ± 2 、 1258 ± 2 、 1121 ± 2 和 754 ± 2 的波數 (cm⁻¹) 處具有紅外吸收帶。

【請求項5】 如請求項1至3中任一項所述之晶體，其中，該晶體具有75°C至90°C的熔點。

【請求項6】 如請求項4所述之晶體，其中，在藉由溴化鉀片法測定的紅外吸收光譜圖中，該晶體進一步在選自由 1601 ± 2 、 1537 ± 2 、 1302 ± 2 、 1234

± 2 、 1107 ± 2 、 1026 ± 2 和 627 ± 2 組成的組中的一個或多個波數 (cm^{-1}) 處具有一個或多個紅外吸收帶。

【請求項7】 如請求項4所述之晶體，其中，該晶體具有 75°C 至 90°C 的熔點。

【請求項8】 如請求項6所述之晶體，其中，該晶體具有 75°C 至 90°C 的熔點。

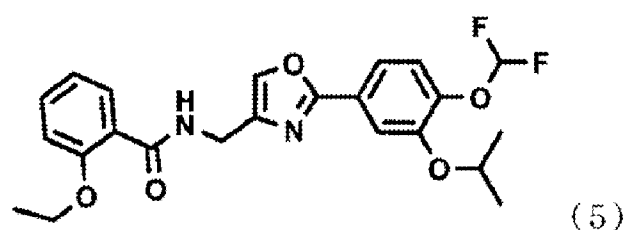
【請求項9】 一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項1至8中任一項所述之晶體。

【請求項10】 如請求項9所述之藥物組成物，該藥物組成物用於在治療和/或預防濕疹或皮炎中使用。

【請求項11】 如請求項9或10所述之藥物組成物，該藥物組成物係軟膏。

【請求項12】 一種如請求項1至8中任一項所述之晶體用於製備一藥品的用途，該藥品係用於治療和/或預防濕疹或皮炎。

【請求項13】 一種用於生產一藥物組成物的方法，該藥物組成物含有由式(5)表示的化合物，



該方法包含溶解如請求項1至8中任一項所述之晶體。

【請求項14】 如請求項13之方法，其包含藉由加熱在等於或高於該晶體之熔點的溫度下溶解該晶體。

【請求項15】 如請求項14之方法，其包含藉由加熱在 85°C 或更高及 91°C 或更低之溫度下於一溶劑中溶解該晶體。

【請求項16】 如請求項13之方法，其包含：

第 2 頁，共 3 頁(發明申請專利範圍)

於一溶劑中溶解該晶體，及

將含有溶解之晶體的該溶劑與一軟膏基質混合。

【請求項17】 如請求項16之方法，其中該藥物組成物中含有溶解之晶體的該溶劑是以液滴的形式溶解於或分散於該軟膏基質中。

【請求項18】 如請求項16之方法，其中該溶劑為一極性化合物，其在室溫下為液體。

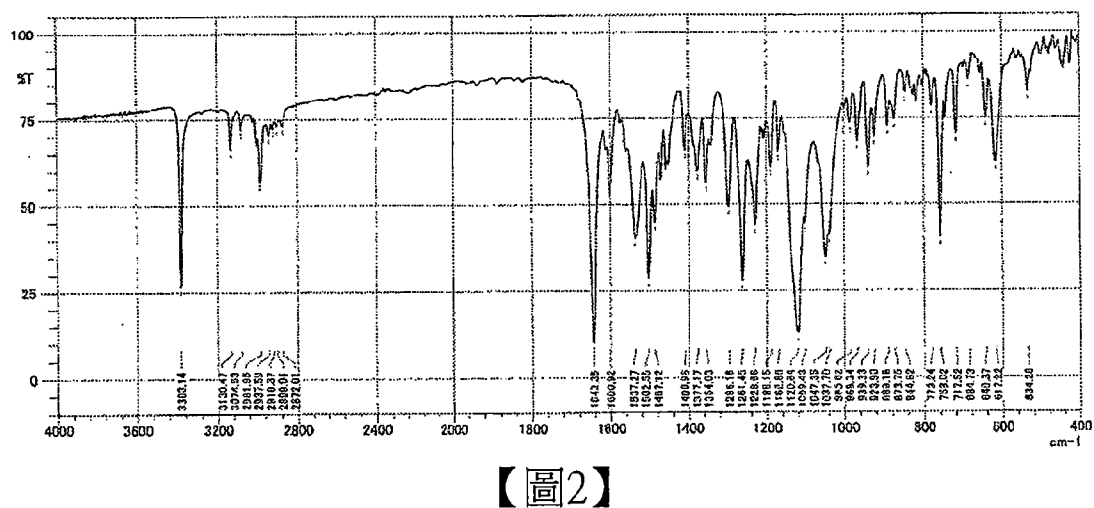
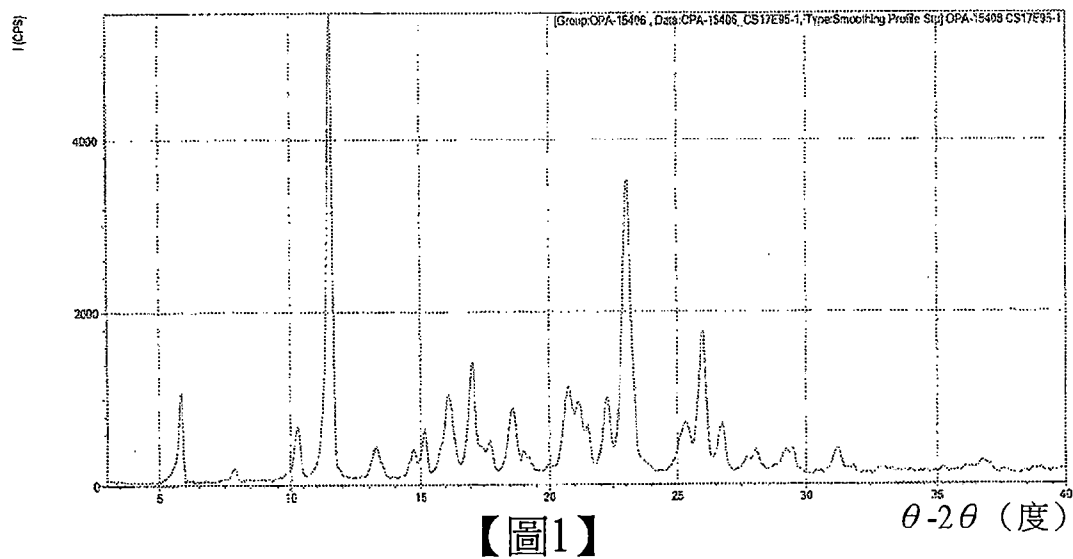
【請求項19】 如請求項16之方法，其中該軟膏基質包括一烴。

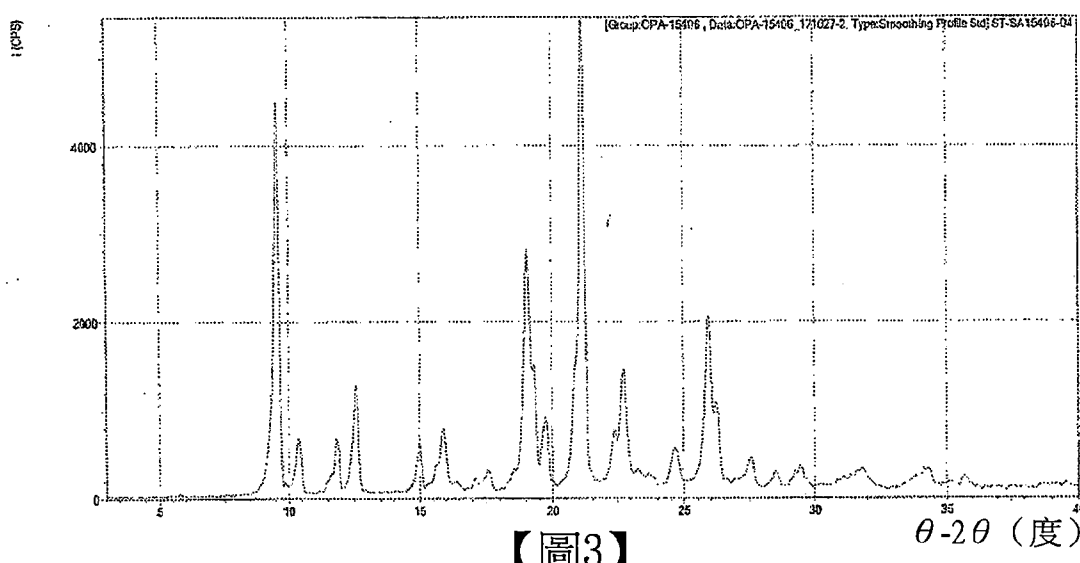
【請求項20】 如請求項16之方法，其中該軟膏基質包括至少蜂蠟。

【請求項21】 如請求項17之方法，其中該液滴具有100 μm 或更小的平均粒徑。

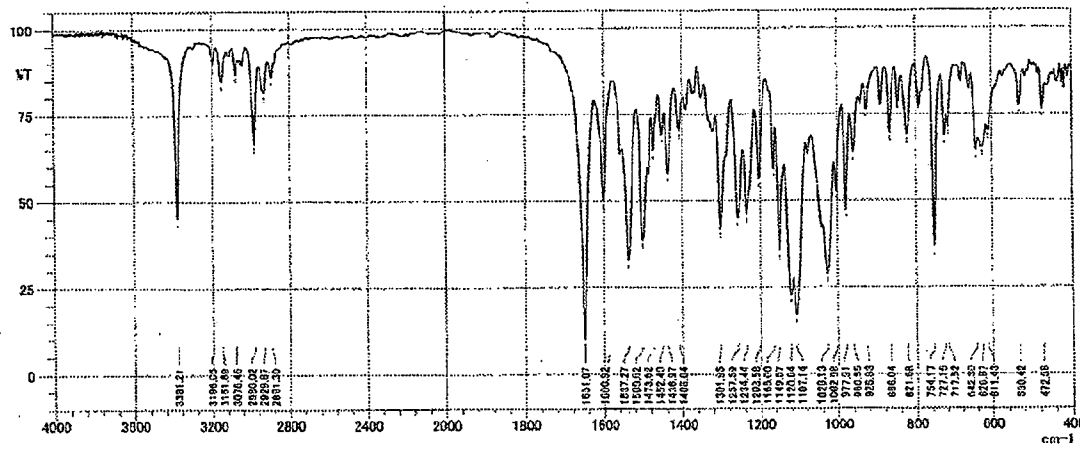
【請求項22】 如請求項13之方法，其為生產軟膏的方法。

【發明圖式】





【圖3】



【圖4】