



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 982 586**

⑮ Int. Cl.:

**C07D 263/32** (2006.01)  
**A61K 31/421** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.04.2019 PCT/JP2019/014730**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2019 WO19194211**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2019 E 19718465 (8)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2024 EP 3774745**

---

④ Título: **Cristal de compuesto de oxazol**

⑩ Prioridad:

**04.04.2018 JP 2018072717**

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**16.10.2024**

⑩ Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)**  
2-9, Kanda Tsukasa-machi Chiyoda-ku  
Tokyo 101-8535, JP

⑩ Inventor/es:

**KANAI, NAOHIKO;**  
**YASUTOMI, TAKAYUKI y**  
**HIROTA, RYOSUKE**

⑩ Agente/Representante:

**BERTRÁN VALLS, Silvia**

**ES 2 982 586 T3**

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Cristal de compuesto de oxazol

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo cristal de un compuesto de oxazol, a un método para producir el mismo, etc.

10 **Antecedentes de la técnica**

Los documentos PTL 1 y 2 notifican un compuesto de oxazol que tiene actividad inhibidora específica contra fosfodiesterasa 4 (PDE4) y un método para producir el compuesto de oxazol. La PDE4 es predominante en células inflamatorias. La inhibición de PDE4 aumenta los niveles de AMPc intracelulares, y los niveles de AMPc aumentados regulan por disminución la respuesta inflamatoria a través de la regulación de la expresión de TNF- $\alpha$ , IL-23 u otras citocinas inflamatorias. Los aumentos en los niveles de AMPc también aumentan las citocinas antiinflamatorias, tales como IL-10. Por tanto, se cree que el compuesto de oxazol es adecuado para su uso como agente antiinflamatorio. Por ejemplo, se cree que el compuesto de oxazol es útil para reducir o eliminar el eccema o la dermatitis, incluyendo la dermatitis atópica. El documento PTL 3 divulga una pomada que contiene de manera estable un compuesto de oxazol que tiene actividad inhibidora específica contra PDE4 y que puede absorberse de manera eficaz en la piel. Las divulgaciones de los documentos PTL 1 a 3 se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad.

25 **Lista de referencias**

**Bibliografía de patentes**

PTL 1: documento WO2007/058338 (JP2009-515872A)

30 PTL 2: documento WO2014/034958 (JP2015-528433A)

PTL 3: documento WO2017/115780

35 **Sumario de la invención**

**Problema técnico**

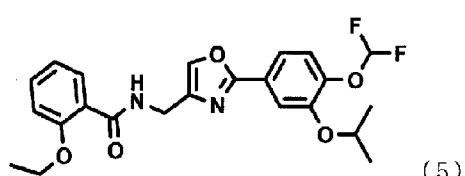
Un objeto de la presente invención es proporcionar un cristal de un compuesto de oxazol (específicamente, un compuesto de oxazol representado por la fórmula (5) a continuación) que tenga actividad inhibidora específica contra PDE4 y que muestre una estabilidad más excelente.

40 **Solución al problema**

Los presentes inventores hallaron un método para preparar un nuevo tipo de cristal no notificado previamente, usando un compuesto de oxazol específico que tiene actividad inhibidora contra PDE4, y hallaron además que el nuevo tipo de cristal tiene una estabilidad excelente. Los inventores realizaron modificaciones adicionales y completaron la presente invención.

45 Específicamente, la presente invención abarca, por ejemplo, el siguiente objeto.

50 Punto 1. Un cristal de un compuesto de oxazol representado por la fórmula (5)



55 en el que el cristal tiene picos a ángulos de difracción 2 $\theta$ ( $^{\circ}$ ) de 9,6 $\pm$ 0,2, 19,1 $\pm$ 0,2 y 21,2 $\pm$ 0,2 en un patrón de difracción de rayos X de polvo medido usando rayos X característicos de CuK $\alpha$ .

60 Punto 2. El cristal según el punto 1, en el que el cristal tiene además uno, dos o tres picos a uno, dos o tres ángulos de difracción 2 $\theta$ ( $^{\circ}$ ) seleccionados del grupo que consiste en 12,6 $\pm$ 0,2, 22,8 $\pm$ 0,2 y 26,0 $\pm$ 0,2 en el patrón de difracción de rayos X de polvo medido usando rayos X característicos de CuK $\alpha$ .

5 Punto 3. El cristal según el punto 2, en el que el cristal tiene además uno o más picos a uno o más ángulos de difracción 20( $^{\circ}$ ) seleccionados del grupo que consiste en 10,4±0,2, 11,9±0,2, 15,0±0,2, 15,9±0,2, 19,7±0,2, 24,7±0,2 y 27,6±0,2 en el patrón de difracción de rayos X de polvo medido usando rayos X característicos de CuK $\alpha$ .

10 Punto 4. El cristal según uno cualquiera de los puntos 1 a 3, en el que el cristal tiene bandas de absorción infrarroja a números de onda (cm $^{-1}$ ) de 3380±5, 2980±5, 1651±2, 1501±2, 1258±2, 1121±2 y 754±2 en un espectro de absorción infrarroja medido mediante un método de disco de bromuro de potasio.

15 Punto 5. El cristal según el punto 4, en el que el cristal tiene además una o más bandas de absorción infrarroja a uno o más números de onda (cm $^{-1}$ ) seleccionados del grupo que consiste en 1601±2, 1537±2, 1302±2, 1234±2, 1107±2, 1026±2 y 627±2 en el espectro de absorción infrarroja medido mediante el método de disco de bromuro de potasio.

20 Punto 6. El cristal según uno cualquiera de los puntos 1 a 5, en el que el cristal tiene un punto de fusión de 75 a 90 °C.

Punto 7. Una composición farmacéutica que comprende el cristal según uno cualquiera de los puntos 1 a 6.

25 Punto 8. La composición farmacéutica según el punto 7, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de eccema o dermatitis (preferiblemente dermatitis atópica).

Punto 9. La composición farmacéutica según el punto 7 u 8, que es una pomada.

#### Efectos ventajosos de la invención

30 Puede proporcionarse un cristal más estable de un compuesto de oxazol específico que tiene actividad inhibidora contra PDE4. En particular, dado que el cristal tiene un punto de fusión superior al de un cristal del compuesto de oxazol específico convencional, tiene alta estabilidad térmica y es ventajoso.

#### Breve descripción de los dibujos

35 [Figura 1] La figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de un cristal de tipo A del compuesto (5), que se mide usando rayos X característicos de CuK $\alpha$ .

40 [Figura 2] La figura 2 muestra un espectro de absorción infrarroja de un cristal de tipo A del compuesto (5), que se mide mediante un método de disco de bromuro de potasio.

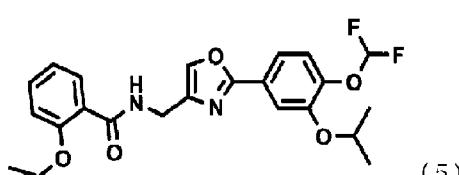
45 [Figura 3] La figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de un cristal de tipo B del compuesto (5), que se mide usando rayos X característicos de CuK $\alpha$ .

50 [Figura 4] La figura 4 muestra un espectro de absorción infrarroja de un cristal de tipo B del compuesto (5), que se mide mediante un método de disco de bromuro de potasio.

#### Descripción de las realizaciones

45 A continuación se detallan realizaciones de la presente invención.

55 El cristal del compuesto de oxazol en la presente invención incluye un cristal del compuesto de oxazol representado por la fórmula (5) a continuación.



55 El compuesto de oxazol tiene actividad inhibidora específica contra PDE4 y es eficaz como agente antiinflamatorio, etc. En esta memoria descriptiva, el compuesto de oxazol representado por la fórmula (5) a veces se denomina compuesto (5). El compuesto (5) es N-[2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida.

60 El compuesto (5) puede producirse mediante un método conocido (por ejemplo, un método descrito en uno cualquiera de los documentos PTL 1 a 3). Sin embargo, las formas cristalinas del compuesto (5) producidas mediante métodos conocidos son diferentes de la forma cristalina del compuesto (5) abarcada en la presente invención. En esta memoria descriptiva, la primera forma cristalina a veces se denomina tipo A y la última forma

cristalina a veces se denomina tipo B. Específicamente, el cristal del compuesto (5) producido mediante un método conocido es un cristal de tipo A y el cristal del compuesto (5) abarcado en la presente invención es un cristal de tipo B.

5 El cristal de tipo B es un cristal del compuesto (5) que tiene una o más de las siguientes características. Entre las características (i) a (iii) a continuación, se requiere que el cristal de tipo B según la presente invención tenga al menos la característica (i); preferiblemente, tenga las características (i) y (ii) o las características (iii) y (i); y todavía más preferiblemente, tenga las tres características.

10 Característica (i): patrón de difracción de rayos X de polvo característico

El cristal de tipo B tiene picos a ángulos de difracción  $2\theta(^{\circ})$  de  $9,6\pm0,2$ ,  $19,1\pm0,2$  y  $21,2\pm0,2$  en el patrón de difracción de rayos X de polvo medido mediante rayos X característicos de  $\text{CuK}\alpha$ . De estos tres picos, la intensidad del pico a un ángulo de difracción  $2\theta(^{\circ})$  de  $19,1\pm0,2$  (a veces denominado pico [12]) es preferiblemente la más baja. La intensidad del pico a un ángulo de difracción  $2\theta(^{\circ})$  de  $21,2\pm0,2$  (a veces denominado pico [16]) es preferiblemente la más alta. El pico a un ángulo de difracción  $2\theta(^{\circ})$  de  $9,6\pm0,2$  a veces se denomina pico [2].

15 La razón de la intensidad del pico [12] y el pico [16] (pico [16]/pico [12]) es preferiblemente de aproximadamente 1,5 a 2,5, más preferiblemente de aproximadamente 1,6 a 2,4 o de 1,7 a 2,3 y todavía más preferiblemente de aproximadamente 1,8 a 2,2 o de aproximadamente 1,9 a 2,1. La razón de la intensidad del pico [12] y el pico [2] (pico [2]/pico [12]) es preferiblemente de aproximadamente 1,5 a 1,75.

20 25 Es preferible además tener uno, dos o tres picos a uno, dos o tres ángulos de difracción  $2\theta(^{\circ})$  seleccionados del grupo que consiste en  $12,6\pm0,2$ ,  $22,8\pm0,2$  y  $26,0\pm0,2$ , además de los tres picos anteriores (picos [2], [12] y [16]). El pico a un ángulo de difracción  $2\theta(^{\circ})$  de  $12,6\pm0,2$  a veces se denomina pico [6]. El pico a un ángulo de difracción  $2\theta(^{\circ})$  de  $22,8\pm0,2$  a veces se denomina pico [18]. El pico a un ángulo de difracción  $2\theta(^{\circ})$  de  $26,0\pm0,2$  a veces se denomina pico [20].

30 35 En la realización más preferible, el cristal de tipo B tiene todos los picos [6], [18] y [20], además de los picos [2], [12] y [16]. En este caso, la intensidad de cada uno de los picos [6], [18] y [20] es preferiblemente menor que la intensidad del pico [12]. Además, la intensidad del pico [20] es preferiblemente la más alta entre la intensidad de los picos [6], [18] y [20].

40 Además de los cuatro a seis picos anteriores (tres picos de los picos [2], [12] y [16]; y uno, dos o tres picos seleccionados del grupo que consiste en los picos [6], [18] y [20]), es preferible además tener uno o más picos a uno o más (2, 3, 4, 5, 6 ó 7) ángulos de difracción  $2\theta(^{\circ})$  seleccionados del grupo que consiste en  $10,4\pm0,2$ ,  $11,9\pm0,2$ ,  $15,0\pm0,2$ ,  $15,9\pm0,2$ ,  $19,7\pm0,2$ ,  $24,7\pm0,2$  y  $27,6\pm0,2$ . La intensidad de cada uno de estos uno a siete picos es preferiblemente menor que la intensidad de cada uno de los cuatro a seis picos mencionados anteriormente. Se prefiere particularmente un cristal de tipo B que tenga los picos [2], [12], [16] y los picos [6], [18] y [20]; así como los picos a ángulos de difracción  $2\theta(^{\circ})$  de  $10,4\pm0,2$ ,  $11,9\pm0,2$ ,  $15,0\pm0,2$ ,  $15,9\pm0,2$ ,  $19,7\pm0,2$ ,  $24,7\pm0,2$  y  $27,6\pm0,2$ .

Característica (ii): espectro de absorción infrarroja característico

45 50 El cristal de tipo B tiene preferiblemente bandas de absorción infrarroja a números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de  $3380\pm5$ ,  $2980\pm5$ ,  $1651\pm2$ ,  $1501\pm2$ ,  $1258\pm2$ ,  $1121\pm2$  y  $754\pm2$  en el espectro de absorción infrarroja medido mediante un método de disco de bromuro de potasio. De estas bandas de absorción infrarroja, una banda de absorción infrarroja a un número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de  $1651\pm2$  es particularmente una banda característica del cristal de tipo B. Estas bandas de absorción infrarroja derivan de la absorción infrarroja de grupos funcionales característicos presentes en el compuesto (5), que se explica específicamente a continuación. (La longitud de onda descrita a la derecha de la barra oblicua “/” en la siguiente descripción es la longitud de onda de la banda de absorción infrarroja del cristal de tipo A descrito a continuación.)

55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 91

bandas de absorción infrarroja a uno o más (2, 3, 4, 5, 6 ó 7) números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) seleccionados del grupo que consiste en  $1601\pm 2$ ,  $1537\pm 2$ ,  $1302\pm 2$ ,  $1234\pm 2$ ,  $1107\pm 2$ ,  $1026\pm 2$  y  $627\pm 2$ .

En el espectro de absorción infrarroja, el error del número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de uno o más (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13) bandas de absorción infrarroja puede ser  $\pm 4$ ,  $\pm 3$ ,  $\pm 2$  o  $\pm 1$ .

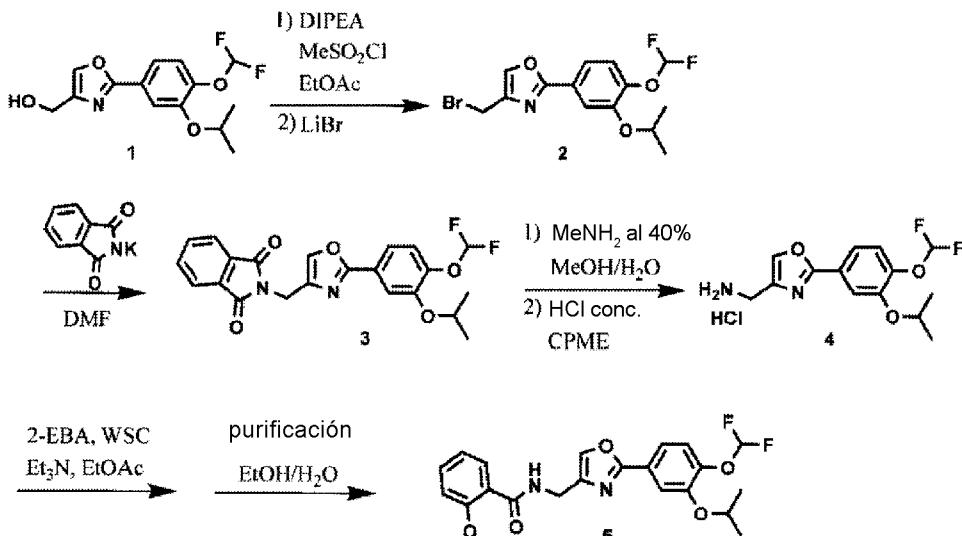
Característica (iii): punto de fusión característico

El punto de fusión del cristal de tipo B es preferiblemente de 75 a 90 °C. El límite inferior de este intervalo puede ser 76 °C, 77 °C, 78 °C, 79 °C u 80 °C. El límite superior de este intervalo puede ser 89 °C, 88 °C, 87 °C, 86 °C, 85 °C u 84 °C. El punto de fusión es preferiblemente de 77 a 88 °C, más preferiblemente de 78 a 86 °C, todavía más preferiblemente de 79 a 85 °C y de manera particularmente preferible de 80 a 84 °C.

El punto de fusión es el valor medido según el método 1 en la sección 2.60 de la Farmacopea Japonesa, decimoséptima edición.

El cristal de tipo B puede prepararse dejando reposar el cristal de tipo A durante un largo periodo de tiempo a una temperatura mayor que la temperatura ambiente. Más específicamente, el cristal de tipo B puede prepararse dejando reposar el cristal de tipo A a preferiblemente de 40 a 60 °C, más preferiblemente de 45 a 55 °C y todavía más preferiblemente de 48 a 52 °C, durante preferiblemente 3 meses o más y más preferiblemente 4 meses o más o 5 meses o más. El límite superior del periodo estático no está particularmente limitado, siempre que pueda obtenerse el cristal de tipo B; y es, por ejemplo, de aproximadamente 6 ó 7 meses. El cristal de tipo A se deja reposar preferiblemente en recipientes sellados o sellados herméticamente. Además, el cristal de tipo A se deja reposar preferiblemente en una condición que no está afectada por la luz (por ejemplo, una condición de protección frente a la luz; más específicamente, en una botella de color ámbar bloqueadora de la luz).

El cristal de tipo A puede prepararse mediante un método conocido tal como se describió anteriormente, por ejemplo, mediante un método descrito en cualquiera de los documentos PTL 1 a 3. Aunque no existe limitación particular, el cristal de tipo A puede prepararse preparando el compuesto (5) según la fórmula de reacción descrita en el documento PTL 3 y precipitando el cristal del compuesto (5). El cristal precipitado resultante puede secarse y luego usarse como cristal de tipo A. El cristal de tipo A seco se prefiere particularmente como cristal de tipo A que se deja reposar a una temperatura mayor que la temperatura ambiente durante un largo periodo de tiempo y se usa para preparar el cristal de tipo B.



\*DIPEA: diisopropiletilamina, CPME: ciclopentil metil éter, DMF: N,N-dimetilformamida, 2-EBA: ácido 2-etoxybenzoico, WSC: clorhidrato de 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

El patrón de difracción de rayos X de polvo, el espectro de absorción infrarroja y el punto de fusión del cristal de tipo A se describen a continuación. El cristal de tipo A tiene particularmente picos característicos a ángulos de difracción  $2\theta(^{\circ})$  de  $5,8\pm 0,2$ ,  $11,6\pm 0,2$ ,  $17,1\pm 0,2$ ,  $23,1\pm 0,2$  y  $26,1\pm 0,2$  en el patrón de difracción de rayos X de polvo medido usando rayos X característicos de  $\text{CuK}\alpha$ . El cristal de tipo A puede tener además uno o más picos a uno o más ángulos de difracción  $2\theta(^{\circ})$  seleccionados del grupo que consiste en  $10,2\pm 0,2$ ,  $13,2\pm 0,2$ ,  $16,1\pm 0,2$ ,  $18,5\pm 0,2$ ,  $22,2\pm 0,2$  y  $26,7\pm 0,2$ . El cristal de tipo A tiene particularmente bandas de absorción infrarroja a números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de  $3380\pm 5$ ,  $2980\pm 5$ ,  $1643\pm 2$ ,  $1503\pm 2$ ,  $1261\pm 2$ ,  $1119\pm 2$  y  $758\pm 2$  en el espectro de absorción infrarroja medido mediante un método de disco de bromuro de potasio. El cristal de tipo A puede tener además una o más bandas de

absorción infrarroja a uno o más números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) seleccionados del grupo que consiste en  $1601\pm 2$ ,  $1537\pm 2$ ,  $1296\pm 2$ ,  $1229\pm 2$ ,  $1047\pm 2$ ,  $939\pm 2$  y  $617\pm 2$ . El punto de fusión del cristal de tipo A (medido según el método 1 en la sección 2.60 de la Farmacopea Japonesa, decimoséptima edición) es de aproximadamente 56 a 60 °C.

- 5 La presente invención también comprende una composición farmacéutica que contiene el cristal de tipo B. La composición farmacéutica, por ejemplo, contiene un portador farmacéuticamente aceptable y el cristal de tipo B. Tales portadores no están particularmente limitados y pueden usarse portadores conocidos. La composición farmacéutica a veces se denomina composición farmacéutica de la presente invención.
- 10 La composición farmacéutica de la presente invención es particularmente eficaz para reducir o eliminar el eccema y la dermatitis, en particular para reducir o eliminar la dermatitis atópica. La composición farmacéutica de la presente invención puede usarse como agente de prevención y/o agente de tratamiento de estas enfermedades.
- 15 La forma de la composición farmacéutica de la presente invención no está particularmente limitada. Los ejemplos incluyen agentes aplicados externamente para la piel, formulaciones orales, inyecciones, y similares. De éstos, se prefieren los agentes aplicados externamente para la piel y se prefieren particularmente las pomadas. En una pomada, es preferible que el cristal de tipo B (I) se disuelva en un componente de base y que el componente de base comprenda base de pomada (III) y disolvente (II) para disolver el compuesto (5).
- 20 Se prefiere más una pomada en la que el disolvente (II) que contiene el cristal de tipo B (I) disuelto se disuelva o se disperse en forma de gotitas de base de pomada (III).
- 25 El cristal de tipo B (I) puede disolverse en el disolvente (II) mediante calentamiento. El cristal de tipo B (I) se disuelve preferiblemente mediante calentamiento a una temperatura mayor que el punto de fusión del cristal de tipo B. Por ejemplo, el calentamiento y la disolución pueden realizarse a 75 °C o más, 76 °C o más, 77 °C o más, 78 °C o más, 79 °C o más, 80 °C o más, 81 °C o más, 82 °C o más, 83 °C o más, 84 °C o más, 85 °C o más, 86 °C o más, 87 °C o más, 88 °C o más, 89 °C o más o 90 °C o más. El límite superior de la temperatura de calentamiento no está particularmente limitado, siempre que se logren los efectos del compuesto (5). Por ejemplo, la temperatura es de 100 °C o menos, 99 °C o menos, 98 °C o menos, 97 °C o menos, 96 °C o menos, 95 °C o menos, 94 °C o menos, 93 °C o menos, 92 °C o menos o 91 °C o menos.
- 30 Aunque no existe ninguna limitación particular, el cristal de tipo B (I) está presente en la pomada en una cantidad preferiblemente de 0,01 a 10 partes en peso, más preferiblemente de 0,05 a 7,5 partes en peso, todavía más preferiblemente de 0,1 a 5 partes en peso, por 100 partes en peso de la pomada.
- 35 Tal como se comentó anteriormente, el cristal de tipo B (I) se disuelve preferiblemente en el disolvente (II). El disolvente es preferiblemente un compuesto polar que es un líquido a temperatura ambiente. Los ejemplos específicos del disolvente incluyen carbonato de etileno, carbonato de propileno, alcohol bencílico, triacetina, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo, adipato de dietilo, adipato de diisopropilo, ácido isoesteárico, aceite de oliva, hexildodecanol, oleato de decilo, alcohol isoestearílico y miristato de isopropilo. Son más preferibles el carbonato de etileno, el carbonato de propileno, el alcohol bencílico y la triacetina, y son todavía más preferibles el carbonato de propileno y la triacetina. De éstos, es preferible el carbonato de propileno. Estos disolventes pueden usarse individualmente o en una combinación de dos o más. En particular, es preferible usar carbonato de etileno o carbonato de propileno solos, o una combinación de carbonato de etileno o carbonato de propileno con alcohol bencílico y/o triacetina.
- 40 El disolvente (II) está presente en la pomada en una cantidad de preferiblemente más de 2 partes en peso, más preferiblemente 2,1 partes en peso o más y todavía más preferiblemente 2,2 partes en peso o más, por parte en peso de cristal de tipo B (I). El límite superior de la cantidad de disolvente (II) no está particularmente limitado, siempre que se produzca el efecto de la presente invención. Por ejemplo, el límite superior es preferiblemente de 30 partes en peso o menos, más preferiblemente 20 partes en peso o menos y todavía más preferiblemente 15 partes en peso o menos.
- 45 El disolvente (II) está presente en la pomada en una cantidad preferiblemente de 0,1 a 50 partes en peso, más preferiblemente de 0,2 a 25 partes en peso y todavía más preferiblemente de 0,5 a 20 partes en peso, por 100 partes en peso de la pomada.
- 50 Una disolución del cristal de tipo B en el disolvente se disuelve o se dispersa preferiblemente en forma de gotitas en la base de pomada (III) y más preferiblemente se dispersa en forma de gotitas en la base de pomada (III).
- 55 Pueden usarse bases de pomada conocidas para su uso en la producción de pomadas como base de pomada (III). Los ejemplos de bases de pomada incluyen hidrocarburos, y los ejemplos más específicos incluyen bases de grasa, particularmente cera natural, cera de petróleo y otros hidrocarburos. Los ejemplos de cera natural incluyen cera de abejas (por ejemplo, cera de abejas no blanqueada, cera de abejas blanqueada no químicamente y cera de abejas blanqueada químicamente) y cera de carnaúba. Los ejemplos de cera de petróleo incluyen parafina y cera microcristalina. Los ejemplos de otros hidrocarburos incluyen parafina líquida y vaselina (por ejemplo, vaselina

blanca y vaselina amarilla). Estas bases de pomada pueden usarse individualmente o en una combinación de dos o más.

5 La base de pomada (III) está presente en la pomada en una cantidad preferiblemente de 5 a 5000 partes en peso, más preferiblemente de 10 a 2500 partes en peso y todavía más preferiblemente de 20 a 1000 partes en peso, por parte en peso de cristal de tipo B (I).

10 La base de pomada (III) está presente en la pomada en una cantidad preferiblemente de 50 a 99 partes en peso, más preferiblemente de 70 a 98 partes en peso y todavía más preferiblemente de 80 a 97 partes en peso, por 100 partes en peso de la pomada.

15 La base de pomada (III) comprende preferiblemente al menos cera de abejas. La cera de abejas para su uso es preferiblemente cera de abejas que no está blanqueada químicamente; incluyendo, por ejemplo, cera de abejas que está blanqueada no químicamente (cera de abejas blanqueada no químicamente) y cera de abejas que no está blanqueada (cera de abejas no blanqueada).

20 La cera de abejas está presente en la pomada en una cantidad preferiblemente de 0,05 a 50 partes en peso, más preferiblemente de 0,1 a 40 partes en peso y todavía más preferiblemente de 0,2 a 35 partes en peso, por parte en peso de cristal de tipo B (I).

25 La cera de abejas está presente en la pomada en una cantidad preferiblemente de 0,1 a 10 partes en peso, más preferiblemente de 0,2 a 9 partes en peso, todavía más preferiblemente de 0,4 a 8 partes en peso, incluso todavía más preferiblemente de 0,5 a 7,5 partes en peso y de manera particularmente preferible de 1 a 5 partes en peso, por 100 partes en peso de la pomada.

30 Cuanto se combinan otras bases de pomada con cera de abejas, la combinación no está particularmente limitada. Sin embargo, por ejemplo, la combinación comprende preferiblemente cera de abejas y al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en vaselina (preferiblemente vaselina blanca), parafina líquida y parafina.

35 Además de la base de pomada, la pomada puede comprender otros aditivos para su uso en pomadas (en particular, aditivos farmacéuticos), tal como componentes de aroma, colorantes, conservantes, promotores de la absorción incluyendo ácidos de alqueno superior (por ejemplo, ácido oleico) o medicamentos eficaces para tratar otras enfermedades de la piel.

40 Tal como se comentó anteriormente, la pomada de la presente invención es preferiblemente una pomada en la que el disolvente (II), en el que se disuelve el cristal de tipo B (I), se disuelve o se dispersa en forma de gotitas en la base de pomada (III). Los ejemplos del método para producir esta pomada incluyen un método que comprende preparar una disolución del componente (I) en el componente (II) y mezclar la disolución con el componente (III) con agitación. Puede realizarse mezclado con agitación con, por ejemplo, una homomezcladora, una mezcladora de paletas, o una combinación de estas mezcladoras.

45 En el uso de múltiples tipos de bases de pomada (componente (III)), es preferible mezclar las múltiples bases de pomada de antemano. En la formulación del componente (III) que contiene múltiples tipos de bases de pomada, es preferible mezclar las bases de pomada con calentamiento para fundir los sólidos, tales como cera de abejas. Por ejemplo, cuando se usan cera de abejas y otras bases de pomada en combinación, la cera de abejas y otras bases de pomada se mezclan preferiblemente de antemano, preferiblemente con calentamiento.

50 En el caso de una pomada en la que el componente (II), en el que se disuelve el componente (I), se dispersa en forma de gotitas en el componente (III), el tamaño de partícula de las gotitas observadas con un microscopio de polarización es de 100  $\mu\text{m}$  o menos, preferiblemente de aproximadamente 40  $\mu\text{m}$  o menos, más preferiblemente de aproximadamente 25  $\mu\text{m}$  o menos y todavía más preferiblemente de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  o menos. En particular, no existen preferiblemente gotitas que tengan un tamaño de partícula de más de 100  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente no existen gotitas que tengan un tamaño de partícula de más de 40  $\mu\text{m}$ , todavía más preferiblemente no existen gotitas que tengan un tamaño de partícula de más de 25  $\mu\text{m}$  e incluso todavía más preferiblemente no existen gotitas que tengan un tamaño de partícula de más de 20  $\mu\text{m}$ . Se consigue un tamaño de partícula medio deseado de las gotitas ajustando la velocidad de agitación a la que se mezcla la disolución con el componente (III) con agitación.

60 En esta memoria descriptiva, el término "que comprende" incluye "que consiste esencialmente en" y "que consiste en". La presente invención cubre todas las combinaciones de los elementos descritos en esta memoria descriptiva.

65 Las características (propiedades, estructuras, funciones, etc.) que se explican en las realizaciones de la presente invención pueden combinarse de cualquiera manera para especificar el objeto incluido en la presente invención. Específicamente, la presente invención cubre todo el objeto que incluye diversas combinaciones de las características combinables descritas en esta memoria descriptiva.

**Ejemplos**

5 La presente invención se describe a continuación en más detalle. Sin embargo, la presente invención no está limitada a los siguientes ejemplos. En los siguientes esquemas de reacción, cuando un compuesto se indica numéricamente, el compuesto puede denominarse "compuesto (número numérico)". Por ejemplo, un compuesto indicado como "3" puede denominarse "compuesto (3)". Además, en los siguientes esquemas de reacción, el compuesto indicado como "5" es el mismo que el compuesto (5) descrito anteriormente.

10 Síntesis del compuesto de oxazol (cristal de tipo A)

Se preparó el compuesto (5) (polvo blanco) según el método divulgado en el ejemplo 352 del documento PTL 1 (documento WO2007/058338).

15 Datos del compuesto (5)

N-({2-[4-(Difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]oxazol-4-il}metil)-2-etoxybenzamida: polvo blanco.

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,56 (s a, 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<sub>2</sub>), 4,68 (sept, J = 6,0 Hz, 1H, CH), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,17 (q, J = 6,93, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,39 (d, J = 5,6 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

25 Se midió el patrón de difracción de rayos X de polvo del polvo blanco obtenido del compuesto (5) usando rayos X característicos de CuK $\alpha$ . Más específicamente, se llevó a cabo la medición en las siguientes condiciones.

Dispositivo de medición - XRD-6000 (Shimadzu Corporation)

30 Condiciones de funcionamiento - tensión: 35,0 kV, corriente: 20,0 mA, paso de muestreo: 0,0200°

La figura 1 y la tabla 1 muestran los resultados de medición.

35 Tabla 1

# Los 3 picos más intensos

n.º	n.º de pico	2Theta (grados)	d (Å)	I/I1	FWHM (grados)	Intensidad (cuentas)	Int. integrada (cuentas)
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

# Lista de datos de picos

n.º de pico.	2Theta (grados)	d (Å)	I/I1	FWHM (grados)	Intensidad (cuentas)	Int. integrada (cuentas)
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

1,4	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

Se midió el espectro de absorción infrarroja del polvo blanco obtenido del compuesto (5) mediante el método de disco de bromuro de potasio. Más específicamente, se llevó a cabo la medición en las siguientes condiciones.

5 Dispositivo de medición - IR Prestige-21 (Shimadzu Corporation)

Condiciones de funcionamiento - número acumulado: 16, resolución: 4 cm<sup>-1</sup>

10 La figura 2 muestra los resultados de medición.

10 Se midió el punto de fusión del polvo blanco obtenido del compuesto (5) según el método 1 en la sección 2.60 de la Farmacopea Japonesa, decimoséptima edición.

15 Más específicamente, se llevó a cabo la medición en las siguientes condiciones.

15 Dispositivo de medición - M-565 (BUCHI)

20 Condiciones de funcionamiento - se colocó el polvo blanco del compuesto (5) en un tubo capilar seco para formar una capa con un grosor de 2,5 a 3,5 mm. Se calentó gradualmente el fluido del baño hasta 48 °C y se insertó el tubo capilar que contenía el polvo blanco. Posteriormente, se aumentó la temperatura a una velocidad de aproximadamente 3 °C por minuto y, cuando la temperatura alcanzó 53 °C, se aumentó la temperatura a una velocidad de aproximadamente 1 °C por minuto; entonces se observaron las muestras.

25 Los resultados de medición confirmaron que el punto de fusión del polvo blanco (cristal de tipo A) del compuesto (5) era de aproximadamente 56 a 60 °C.

30 Los cristales del compuesto (5) preparados según el método divulgado en el documento PTL 2 (documento WO2014/034958) (en particular, ejemplo 1 (1-10): compuesto 1)) y el método divulgado en el documento PTL 3 (documento WO2017/115780) (en particular, ejemplo de producción 4 (compuesto (11)) usando el cristal de tipo A así obtenido como cristal simiente tenían las mismas características que antes y, por tanto, se consideró que eran cristales de tipo A.

Preparación 1 de cristal de tipo B

35 Se colocó el cristal de tipo A (12 g) en una botella de vidrio de color ámbar. Se selló la botella de vidrio y se almacenó durante 3 meses en una incubadora (50±2 °C). Se midieron tal como anteriormente el patrón de difracción de rayos X de polvo y el espectro de absorción infrarroja del polvo (cristal) recogido después del almacenamiento. La figura 3 y la tabla 2 muestran el patrón de difracción de rayos X de polvo y la figura 4 muestra el espectro de absorción infrarroja. También se midió el punto de fusión como en el método anterior, excepto porque "48 °C" se cambió a "72 °C" y "53 °C" se cambió a "77 °C". Se encontró que el punto de fusión era de aproximadamente 80 a 84 °C.

# ES 2 982 586 T3

Tabla 2

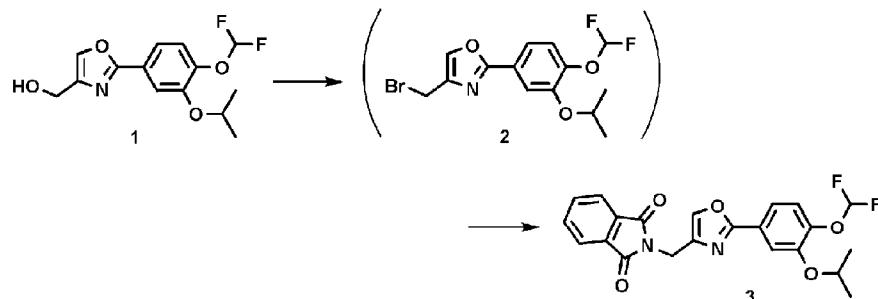
# Los 3 picos más intensos							
n.º	n.º de pico	2Theta (grados)	d (A)	I/I1	FWHM (grados)	Intensidad (cuentas)	Int. integrada (cuentas)
1	16	21,1479	4,19772	100	0,2253	876	9915
2	2	9,5562	9,24764	82	0,2303	717	8537
3	12	19,0600	4,65258	50	0,2757	437	5663
# Lista de datos de picos							
n.º de pico	2Theta (grados)	d (A)	I/I1	FWHM (grados)	Intensidad (cuentas)	Int. integrada (cuentas)	
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	

Estos resultados revelaron que el patrón de difracción de rayos X de polvo, el espectro de absorción infrarroja y el punto de fusión del cristal recogido después del almacenamiento fueron todos diferentes de los del cristal de tipo A. Este cristal se denominó "cristal de tipo B".

Tal como se describió anteriormente, el cristal de tipo B tiene un punto de fusión mayor que el del cristal de tipo A. Este hecho confirmó que el cristal de tipo B tiene una estabilidad térmica más excelente. Antes de este análisis, se realizó un método de recristalización usando diversos disolventes para buscar cristales con una actividad más excelente que el cristal de tipo A; sin embargo, no pudieron encontrarse diferentes tipos de cristal. Sorprendentemente, sin embargo, se aclaró que el cristal de tipo B, que tiene mayor estabilidad (en particular, estabilidad térmica), puede prepararse dejando reposar el cristal de tipo A a una temperatura mayor que la temperatura ambiente durante un largo periodo de tiempo.

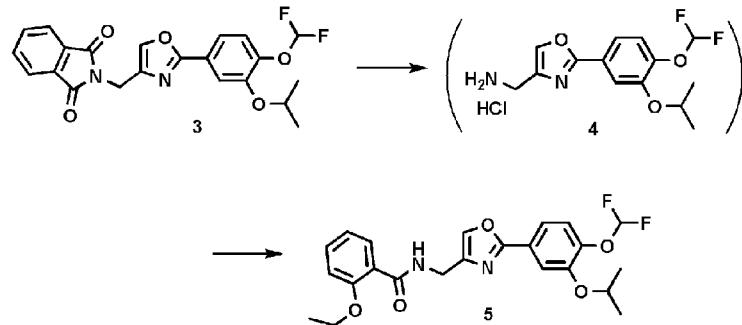
## Preparación 2 de cristal de tipo B

5 Se llevó a cabo un análisis para preparar adicionalmente el cristal de tipo B usando el cristal de tipo B obtenido como cristal simiente. Más específicamente, se preparó el cristal de tipo B de la siguiente manera, según el método divulgado en el documento PTL 3 (documento WO2017/115780).



10 Se añadieron 20,00 g (66,8 mmol) del compuesto (1) y 17,28 g (134 mmol) de diisopropiletilamina a 300 ml de acetato de etilo y se enfrió la mezcla. Se vertieron 11,48 g (100 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y se agitaron a de 10 a 30 °C durante 1 hora. Se le añadieron 17,41 g (200 mmol) de bromuro de litio y se agitó la mezcla a de 20 a 35 °C durante 1 hora. Se añadieron 100 ml de agua a la disolución de reacción y se separó la mezcla, seguido de concentración de la fase orgánica a presión reducida. Se añadieron 300 ml de acetato de etilo al residuo concentrado para disolver el residuo y se concentró de nuevo la disolución a presión reducida. Se añadieron 200 ml de N,N-dimetilformamida y 17,33 g (93,6 mmol) de ftalimida de potasio al residuo concentrado y se hicieron reaccionar a de 75 a 85 °C durante 1 hora. Se añadieron 200 ml de agua a la disolución de reacción para precipitar cristales. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración y se secaron a 80 °C, obteniendo de ese modo 27,20 g (rendimiento: 95,01 %) del compuesto (3).

15 20 Se añadieron 20,00 g (66,8 mmol) del compuesto (3) y 17,28 g (134 mmol) de diisopropiletilamina a 300 ml de acetato de etilo y se enfrió la mezcla. Se vertieron 11,48 g (100 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y se agitaron a de 10 a 30 °C durante 1 hora. Se le añadieron 17,41 g (200 mmol) de bromuro de litio y se agitó la mezcla a de 20 a 35 °C durante 1 hora. Se añadieron 100 ml de agua a la disolución de reacción y se separó la mezcla, seguido de concentración de la fase orgánica a presión reducida. Se añadieron 300 ml de acetato de etilo al residuo concentrado para disolver el residuo y se concentró de nuevo la disolución a presión reducida. Se añadieron 200 ml de N,N-dimetilformamida y 17,33 g (93,6 mmol) de ftalimida de potasio al residuo concentrado y se hicieron reaccionar a de 75 a 85 °C durante 1 hora. Se añadieron 200 ml de agua a la disolución de reacción para precipitar cristales. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración y se secaron a 80 °C, obteniendo de ese modo 27,20 g (rendimiento: 95,01 %) del compuesto (3).



25 Se mezclaron 20,00 g (46,7 mmol) del compuesto (3), 40 ml de una disolución acuosa de metilamina al 40 %, 40 ml de metanol y 100 ml de agua y se hicieron reaccionar durante 30 minutos a reflujo. Se añadieron 200 ml de ciclopentil metil éter (CPME) y 20 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25 % a la disolución de reacción y se ajustó la temperatura a de 65 a 75 °C, seguido de separación. Se añadió una mezcla de 100 ml de agua y 20,00 g de cloruro de sodio a la fase orgánica y se ajustó la temperatura a de 65 a 75 °C de nuevo, seguido de separación. Se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico concentrado a la fase orgánica para precipitar cristales. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración, obteniendo de ese modo 27,58 g del compuesto (4) como cristal húmedo.

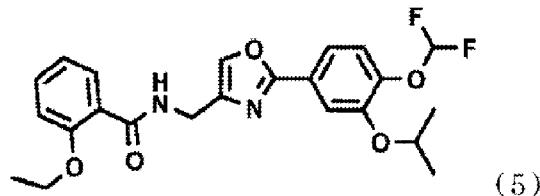
30 Se mezcló el cristal húmedo (46,7 mmol) del compuesto (4) con 120 ml de acetato de etilo y 7,1 ml (51,4 mmol) de trietilamina y se agitó a de 20 a 30 °C durante 1 hora. Se añadieron 10,09 g (60,7 mmol) de ácido 2-etoxibenzoico y 11,63 g (60,7 mmol) de clorhidrato 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC) a la disolución de reacción y se hicieron reaccionar a de 20 a 30 °C durante 1 hora. Se añadieron 60 ml de agua y 6 ml de ácido clorhídrico concentrado a la disolución de reacción y se ajustó la temperatura a de 40 a 50 °C, seguido de separación. Se añadieron 60 ml de agua y 6 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25 % a la fase orgánica y se ajustó la temperatura a de 40 a 50 °C de nuevo. Se separó la mezcla y se concentró la fase orgánica a presión reducida. Se añadieron 50 ml de etanol, 20 ml de agua, 6 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25 % y 0,6 g de carbón activado al residuo concentrado y se sometió a reflujo la mezcla durante 30 minutos. Se retiró el carbón activado mediante filtración y se lavó el filtrado con 12 ml de etanol. Se enfrió el filtrado y se le añadieron 10 mg del cristal de tipo B (un cristal simiente) para precipitar cristales. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración y se secaron a 60 °C, obteniendo de ese modo 18,38 g (88,18 %) del compuesto (5).

45 46 Se midieron tal como anteriormente el patrón de difracción de rayos X de polvo, el espectro de absorción infrarroja y

el punto de fusión del cristal obtenido. Los resultados fueron todos los mismos que los resultados anteriores del cristal de tipo B. Esto confirmó que el cristal de tipo B puede sintetizarse directamente usando el cristal de tipo B como cristal simiente, sin la necesidad de preparar el cristal de tipo B usando el cristal de tipo A.

## REIVINDICACIONES

1. Cristal de un compuesto de oxazol representado por la fórmula (5)

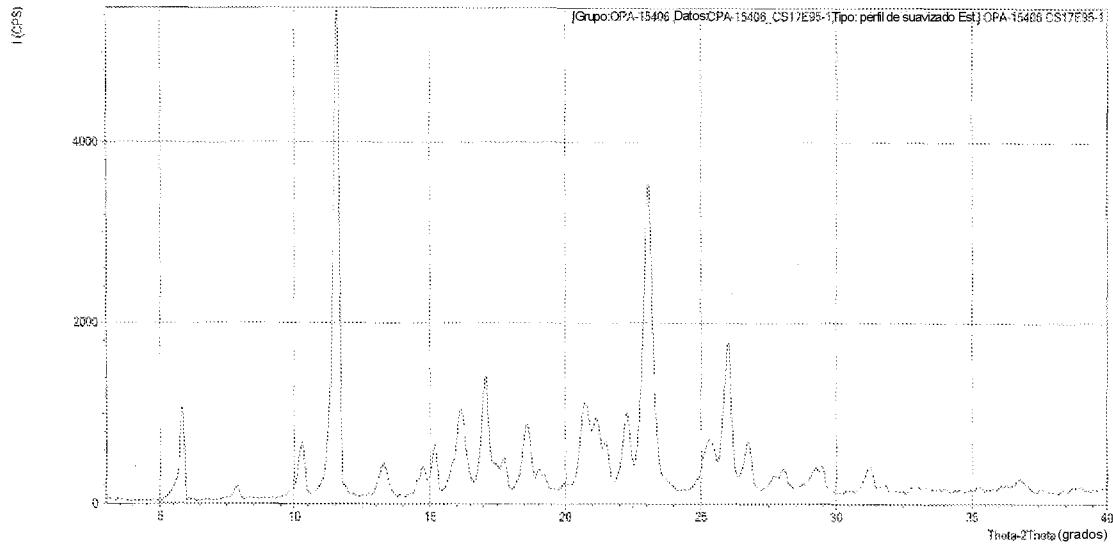


en el que el cristal tiene picos a ángulos de difracción  $2\theta(^{\circ})$  de  $9,6\pm0,2$ ,  $19,1\pm0,2$  y  $21,2\pm0,2$  en un patrón de difracción de rayos X de polvo medido usando rayos X característicos de  $\text{CuK}\alpha$ .

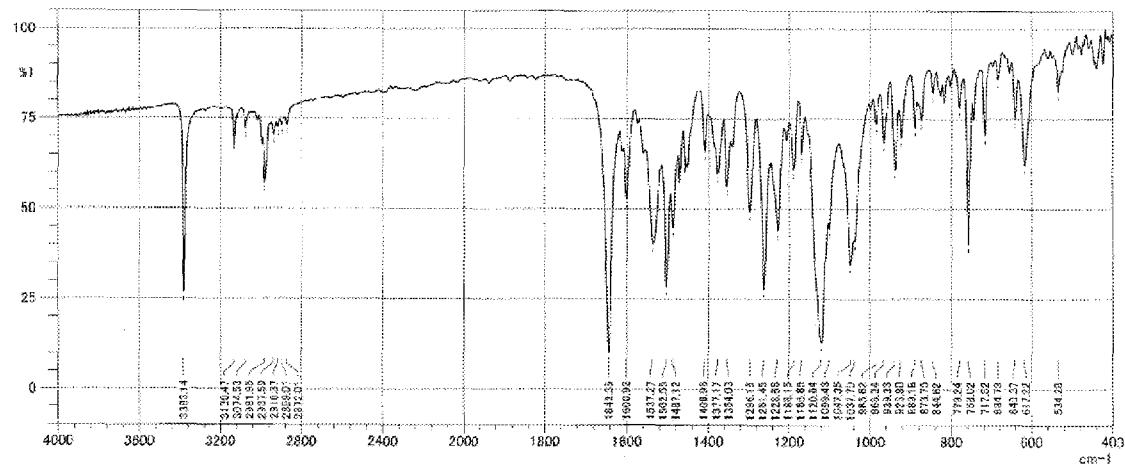
- 10 2. Cristal según la reivindicación 1, en el que el cristal tiene además uno, dos o tres picos a uno, dos o tres ángulos de difracción  $2\theta(^{\circ})$  seleccionados del grupo que consiste en  $12,6\pm0,2$ ,  $22,8\pm0,2$  y  $26,0\pm0,2$  en el patrón de difracción de rayos X de polvo medido usando rayos X característicos de  $\text{CuK}\alpha$ .
- 15 3. Cristal según la reivindicación 2, en el que el cristal tiene además uno o más picos a uno o más ángulos de difracción  $2\theta(^{\circ})$  seleccionados del grupo que consiste en  $10,4\pm0,2$ ,  $11,9\pm0,2$ ,  $15,0\pm0,2$ ,  $15,9\pm0,2$ ,  $19,7\pm0,2$ ,  $24,7\pm0,2$  y  $27,6\pm0,2$  en el patrón de difracción de rayos X de polvo medido usando rayos X característicos de  $\text{CuK}\alpha$ .
- 20 4. Cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el cristal tiene bandas de absorción infrarroja a números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de  $3380\pm5$ ,  $2980\pm5$ ,  $1651\pm2$ ,  $1501\pm2$ ,  $1258\pm2$ ,  $1121\pm2$  y  $754\pm2$  en un espectro de absorción infrarroja medido mediante un método de disco de bromuro de potasio.
- 25 5. Cristal según la reivindicación 4, en el que el cristal tiene además una o más bandas de absorción infrarroja a uno o más números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) seleccionados del grupo que consiste en  $1601\pm2$ ,  $1537\pm2$ ,  $1302\pm2$ ,  $1234\pm2$ ,  $1107\pm2$ ,  $1026\pm2$  y  $627\pm2$  en el espectro de absorción infrarroja medido mediante el método de disco de bromuro de potasio.
- 30 6. Cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el cristal tiene un punto de fusión de 75 a  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ .
7. Composición farmacéutica que comprende el cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de eccema o dermatitis.
- 35 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 7 u 8, que es una pomada.

ES 2 982 586 T3

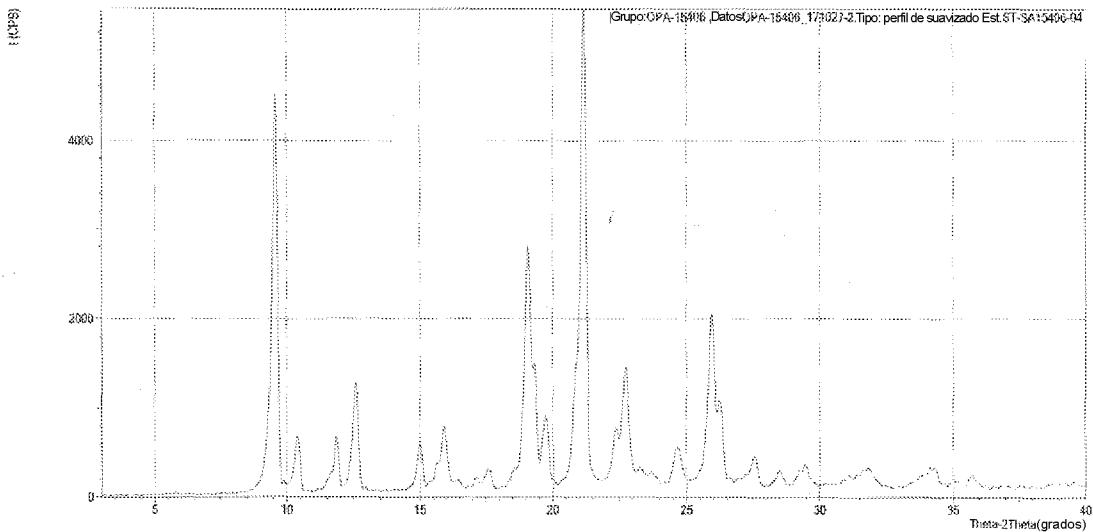
[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]



# ES 2 982 586 T3

[Fig. 4]

