

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



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

51 Int. Cl.:

C07D 263/32 (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

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

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

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

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

54 Título: **Cristal de compuesto de oxazol**

30 Prioridad:

04.04.2018 JP 2018072717

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

16.10.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KANAI, NAHIKO;
YASUTOMI, TAKAYUKI y
HIROTA, RYOSUKE

74 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- α , 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)

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

PTL 3: documento WO2017/115780

35 **Sumario de la invención****Problema técnico**

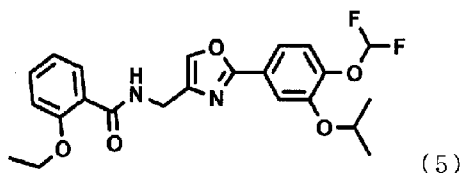
Un objeto de la presente invención es proporcionar un cristal de un compuesto de oxazol (específicamente, un compuesto de oxazol representado por la fórmula (5) a continuación) que tenga actividad inhibidora específica contra PDE4 y que muestre una estabilidad más excelente.

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.

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

Punto 1. Un 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 $9,6\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$ y $21,2\pm 0,2$ en un patrón de difracción de rayos X de polvo medido usando rayos X característicos de $\text{CuK}\alpha$.

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 $\text{CuK}\alpha$.

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 $2\theta(^{\circ})$ seleccionados del grupo que consiste en $10,4\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$, $15,0\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$ y $27,6\pm 0,2$ en el patrón de difracción de rayos X de polvo medido usando rayos X característicos de $\text{CuK}\alpha$.

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.

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.

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.

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

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

[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 $\text{CuK}\alpha$.

[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.

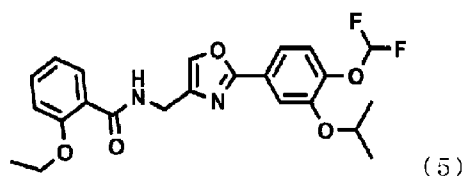
[Figura 3] La figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de un cristal de tipo B del compuesto (5), que se mide usando rayos X característicos de $\text{CuK}\alpha$.

[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

A continuación se detallan realizaciones de la presente invención.

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



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.

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

crystalina 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 $9,6\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$ y $21,2\pm 0,2$ 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 $19,1\pm 0,2$ (a veces denominado pico [12]) es preferiblemente la más baja. La intensidad del pico a un ángulo de difracción $2\theta(^{\circ})$ de $21,2\pm 0,2$ (a veces denominado pico [16]) es preferiblemente la más alta. El pico a un ángulo de difracción $2\theta(^{\circ})$ de $9,6\pm 0,2$ a veces se denomina pico [2].

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.

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 $12,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ y $26,0\pm 0,2$, además de los tres picos anteriores (picos [2], [12] y [16]). El pico a un ángulo de difracción $2\theta(^{\circ})$ de $12,6\pm 0,2$ a veces se denomina pico [6]. El pico a un ángulo de difracción $2\theta(^{\circ})$ de $22,8\pm 0,2$ a veces se denomina pico [18]. El pico a un ángulo de difracción $2\theta(^{\circ})$ de $26,0\pm 0,2$ a veces se denomina pico [20].

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].

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 $10,4\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$, $15,0\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$ y $27,6\pm 0,2$. 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 $10,4\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$, $15,0\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$ y $27,6\pm 0,2$.

Característica (ii): espectro de absorción infrarroja característico

El cristal de tipo B tiene preferiblemente 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 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 (cm^{-1}) de 1651 ± 2 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.)

3380 (cm^{-1}): vibración de tensión de N-H de amida secundaria

2980 (cm^{-1}): vibración de tensión de $-\text{CH}_2$

1651/1643 (cm^{-1}): vibración de tensión de $\text{C}=\text{O}$ de amida

1501/1503 (cm^{-1}): vibración de tensión de $\text{C}=\text{C}$ aromático

1258/1261, 1121/1119 (cm^{-1}): vibración de tensión de $-\text{CF}_2$

754/758 (cm^{-1}): vibración de flexión fuera de plano de C-H de benceno

Además de tales bandas de absorción infrarroja características, el cristal de tipo B tiene preferiblemente una o más

bandas de absorción infrarroja a uno o más (2, 3, 4, 5, 6 ó 7) 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, el error del número de onda (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 ± 4 , ± 3 , ± 2 o ± 1 .

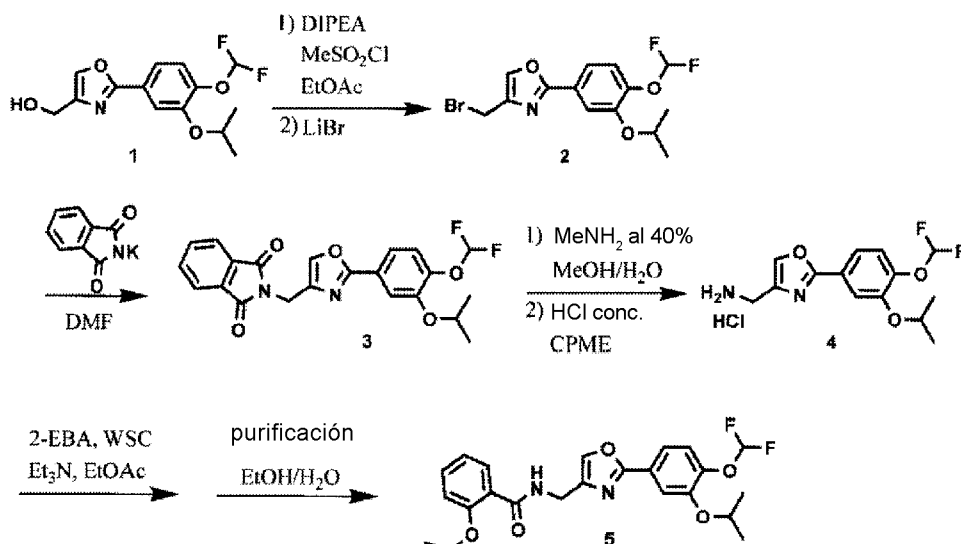
Característica (iii): punto de fusión característico

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 secado 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-etoxibenzoico, WSC: clorhidrato de 1-etil-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 (cm^{-1}) de 3380 ± 5 , 2980 ± 5 , 1643 ± 2 , 1503 ± 2 , 1261 ± 2 , 1119 ± 2 y 758 ± 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 (cm^{-1}) seleccionados del grupo que consiste en 1601 ± 2 , 1537 ± 2 , 1296 ± 2 , 1229 ± 2 , 1047 ± 2 , 939 ± 2 y 617 ± 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 isoesteárico 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.

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.

30 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.

35 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 μm o menos, preferiblemente de aproximadamente 40 μm o menos, más preferiblemente de aproximadamente 25 μm o menos y todavía más preferiblemente de aproximadamente 20 μm o menos. En particular, no existen preferiblemente gotitas que tengan un tamaño de partícula de más de 100 μm , más preferiblemente no existen gotitas que tengan un tamaño de partícula de más de 40 μm , todavía más preferiblemente no existen gotitas que tengan un tamaño de partícula de más de 25 μm e incluso todavía más preferiblemente no existen gotitas que tengan un tamaño de partícula de más de 20 μm . 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-etoxibenzamida: polvo blanco.

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 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, CHF₂), 4,68 (sept, J = 6,0 Hz, 1H, CH), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂), 4,17 (q, J = 6,93, 2H, CH₂), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₃), 1,39 (d, J = 5,6 Hz, 6H, 2CH₃).

25 Se midió el patrón de difracción de rayos X de polvo del polvo blanco obtenido del compuesto (5) usando rayos X característicos de CuKα. 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.

Tabla 1

35

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⁻¹

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.

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.

Tabla 2

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	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

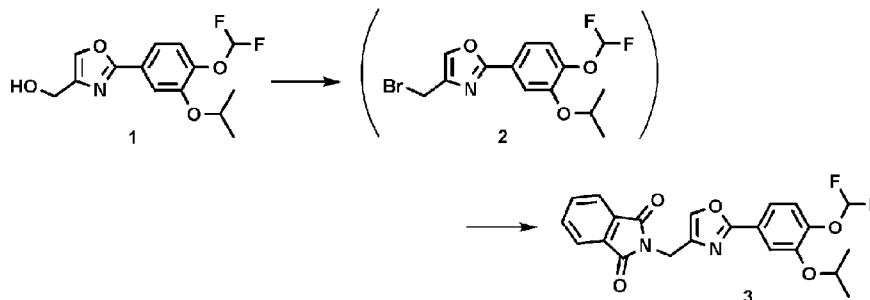
n.º	n.º de pico	2Theta (grados)	d (Å)	I/I1	FWHM (grados)	Intensidad (cuentas)	Int. integrada (cuentas)
1	1	9,1600	9,64672	6	0,2200	54	1412
2	2	9,5562	9,24764	82	0,2303	717	8537
3	3	10,3752	8,51941	11	0,2162	99	1244
4	4	11,5800	7,63560	3	0,2934	28	456
5	5	11,8351	7,47159	11	0,1837	97	881
6	6	12,5573	7,04346	22	0,2259	194	2554
7	7	14,9711	5,91282	9	0,2178	83	1024
8	8	15,6200	5,66862	5	0,2134	42	500
9	9	15,8818	5,57576	12	0,2487	109	1469
10	10	17,5600	5,04649	4	0,2500	37	688
11	11	18,5400	4,78189	4	0,2600	34	765
12	12	19,0600	4,65258	50	0,2757	437	5663
13	13	19,3000	4,59526	26	0,1952	224	2180
14	14	19,6942	4,50416	14	0,2776	127	1874
15	15	20,8600	4,25500	25	0,2542	216	3633
16	16	21,1479	4,19772	100	0,2253	876	9915
17	17	22,3600	3,97283	11	0,2734	94	1318
18	18	22,7003	3,91404	24	0,2776	206	3116
19	19	24,6375	3,61050	7	0,3250	63	1121
20	20	25,9103	3,43595	36	0,2628	312	4427
21	21	26,2200	3,39607	17	0,2284	148	1807
22	22	27,5105	3,23962	6	0,2510	52	807
23	23	28,4600	3,13366	3	0,2400	30	413
24	24	29,2200	3,05386	3	0,2200	30	288
25	25	29,4183	3,03372	4	0,2367	38	463
26	26	31,6000	2,82907	3	0,3000	27	628
27	27	31,8200	2,81001	3	0,3466	30	466
28	28	34,1400	2,62418	4	0,5200	36	818
29	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".

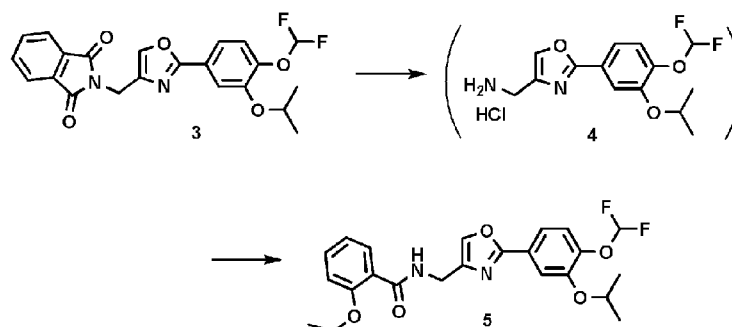
Tal como se describió anteriormente, el cristal de tipo B tiene un punto de fusión mayor que el del cristal de tipo A. Este hecho confirmó que el cristal de tipo B tiene una estabilidad térmica más excelente. Antes de este análisis, se realizó un método de recristalización usando diversos disolventes 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

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).



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).



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.

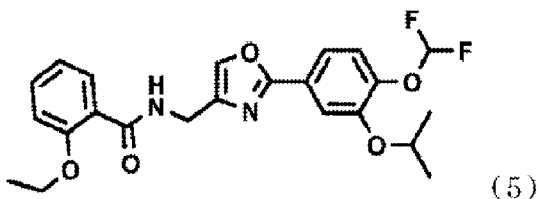
Se mezcló el cristal húmedo (46,7 mmol) del compuesto (4) con 120 ml de acetato de etilo y 7,1 ml (51,4 mmol) de trietilamina y se agitó a de 20 a 30 °C durante 1 hora. Se añadieron 10,09 g (60,7 mmol) de ácido 2-etoxibenzoico y 11,63 g (60,7 mmol) de clorhidrato 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (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).

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 $9,6\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$ y $21,2\pm 0,2$ en un patrón de difracción de rayos X de polvo medido usando rayos X característicos de $\text{CuK}\alpha$.

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 $12,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ y $26,0\pm 0,2$ en el patrón de difracción de rayos X de polvo medido usando rayos X característicos de $\text{CuK}\alpha$.

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 $10,4\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$, $15,0\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$ y $27,6\pm 0,2$ en el patrón de difracción de rayos X de polvo medido usando rayos X característicos de $\text{CuK}\alpha$.

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 (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.

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 (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.

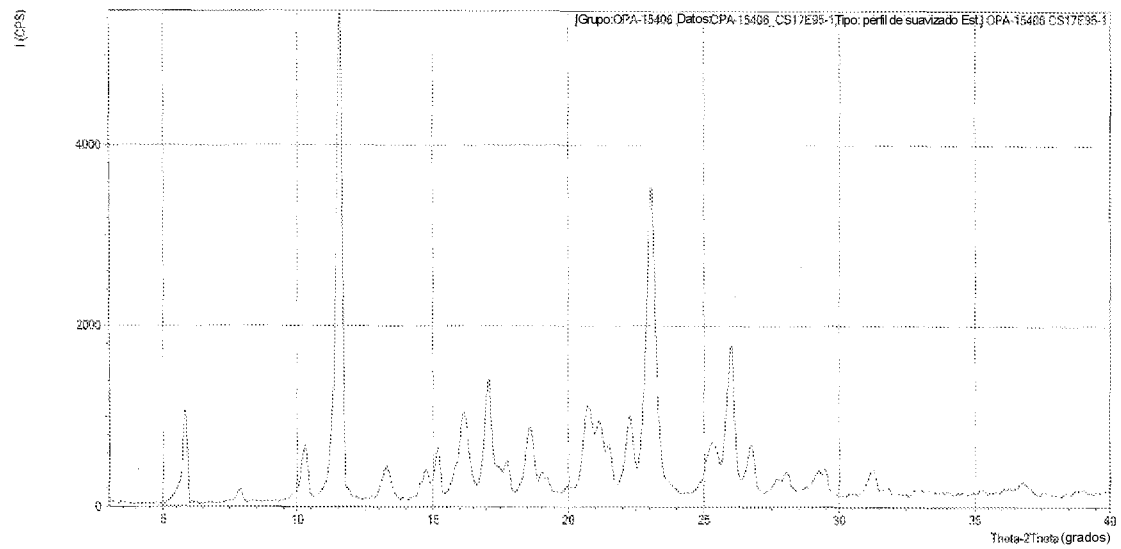
6. Cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el cristal tiene un punto de fusión de 75 a 90°C .

7. Composición farmacéutica que comprende el cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

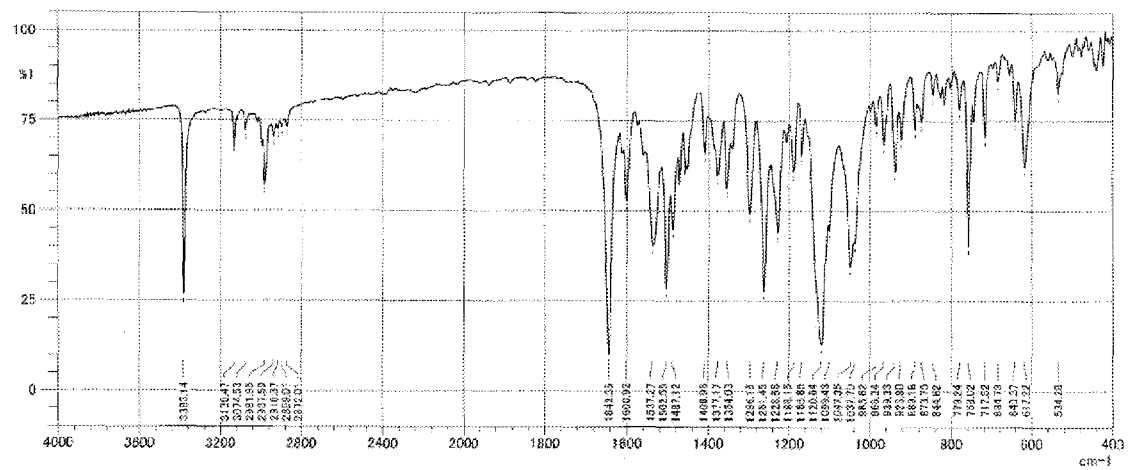
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de eccema o dermatitis.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 7 u 8, que es una pomada.

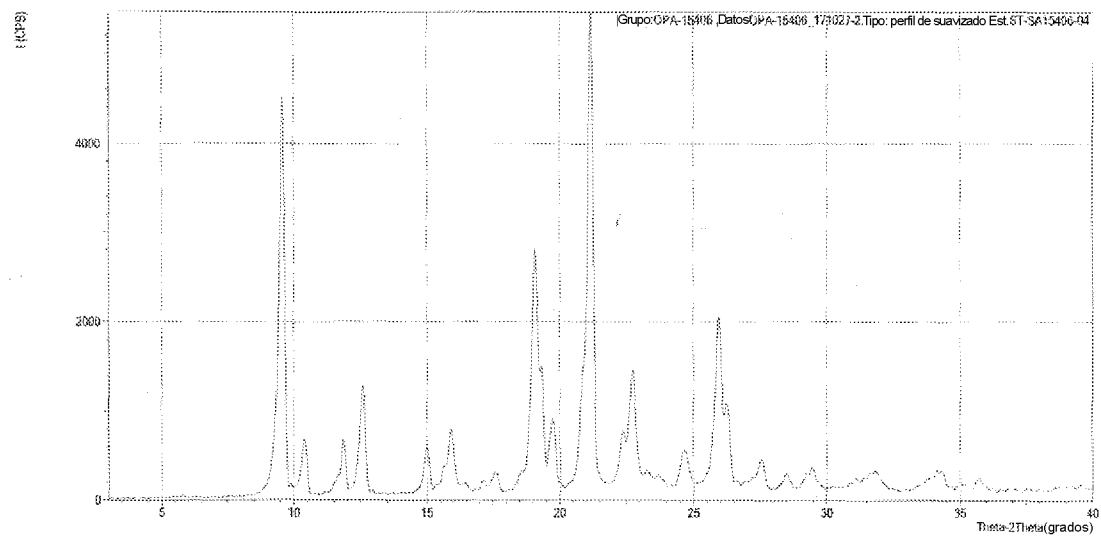
[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]

