

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042645**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.09

(21) Номер заявки
202092393

(22) Дата подачи заявки
2019.04.03

(51) Int. Cl. **C07D 263/32** (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ ОКСАЗОЛА**(31) **2018-072717**(32) **2018.04.04**(33) **JP**(43) **2021.01.25**(86) **PCT/JP2019/014730**(87) **WO 2019/194211 2019.10.10**

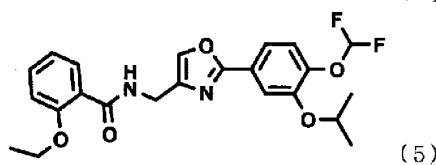
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)**

(72) Изобретатель:
**Канаи Наохико, Ясутоми Такаюки,
Хирота Рёсукэ (JP)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-2007058338
WO-A1-2017115780
WO-A1-2014034958

(57) Предоставлено кристаллическое соединение оксазола, которое обладает определенной ингибирующей активностью в отношении PDE4 и демонстрирует превосходную стабильность. В частности, предоставлено кристаллическое соединение оксазола, представленного формулой (5):



в котором кристаллическое соединение имеет пики при углах дифракции $2\theta(^{\circ})$ $9,6\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$ и $21,2\pm 0,2$ на порошковой рентгеновской дифрактограмме, измеренной с применением характеристических рентгеновских лучей $\text{CuK}\alpha$.

B1**042645****042645****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к новому кристаллическому веществу соединения оксазола, способу его получения и т.д.

Уровень техники

PTL 1 и 2 сообщают о соединении оксазола, обладающем специфической ингибирующей активностью в отношении фосфодиэстеразы 4 (PDE4), и способе получения соединения оксазола. PDE4 преобладает в воспалительных клетках. Ингибирование PDE4 увеличивает внутриклеточные уровни цАМФ, и повышенные уровни цАМФ подавляют воспалительную реакцию за счет регуляции экспрессии ФНО- α , ИЛ-23 или других воспалительных цитокинов. Повышение уровней цАМФ также увеличивает противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-10. Таким образом, считается, что соединение оксазола подходит для использования в качестве противовоспалительного агента. Например, соединение оксазола считается пригодным для уменьшения или устранения экземы или дерматита, включая атопический дерматит. PTL 3 раскрывает мазь, которая стабильно содержит соединение оксазола, обладающее специфической ингибирующей активностью в отношении PDE4, и которая может эффективно всасываться в кожу. Раскрытия PTL 1-3 включены в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки.

Перечень цитирования

Патентная литература

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

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

PTL 3: WO2017/115780

Сущность изобретения

Техническая задача.

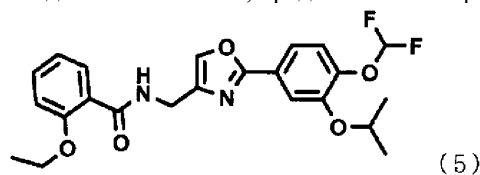
Целью настоящего изобретения является предоставление кристаллического соединения оксазола (в частности, соединения оксазола, представленного формулой (5) ниже), которое обладает специфической ингибирующей активностью в отношении PDE4 и демонстрирует более превосходную стабильность.

Решение задачи.

Авторы настоящего изобретения нашли способ получения нового типа кристаллического соединения, о котором ранее не сообщалось, с использованием определенного соединения оксазола, обладающего ингибирующей активностью в отношении PDE4, и дополнительно обнаружили, что новый тип кристаллического соединения обладает превосходной стабильностью. Изобретатели внесли дополнительные изменения и завершили настоящее изобретение.

В частности, настоящее изобретение охватывает, например, следующий объект.

Пункт 1. Кристаллическое соединение оксазола, представленного формулой (5):

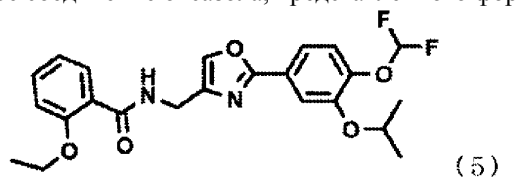


в котором кристаллическое соединение имеет пики при углах дифракции $2\theta(^{\circ})$ $9,6\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$ и $21,2\pm 0,2$ на порошковой рентгеновской дифрактограмме, измеренной с применением характеристических рентгеновских лучей $\text{CuK}\alpha$.

Пункт 2. Кристаллическое соединение по п.1, в котором кристаллическое соединение дополнительно имеет один, два или три пика при одном, двух или трех углах дифракции $2\theta(^{\circ})$, выбранных из группы, состоящей из $12,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$ на порошковой рентгеновской дифрактограмме, измеренной с применением характеристических рентгеновских лучей $\text{CuK}\alpha$.

Пункт 3. Кристаллическое соединение по п.2, в котором кристаллическое соединение дополнительно имеет один или более пиков при одном или более углах дифракции $2\theta(^{\circ})$, выбранных из группы, состоящей из $10,4\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$, $15,0\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$ на порошковой рентгеновской дифрактограмме, измеренной с применением характеристических рентгеновских лучей $\text{CuK}\alpha$.

Пункт 4. Кристаллическое соединение оксазола, представленного формулой (5):



в котором кристаллическое соединение имеет инфракрасные полосы поглощения с волновыми числами (cm^{-1}) 3380 ± 5 , 2980 ± 5 , 1651 ± 2 , 1501 ± 2 , 1258 ± 2 , 1121 ± 2 и 754 ± 2 в инфракрасном спектре поглощения, измеренном с помощью метода с применением прессованных таблеток бромидом калия.

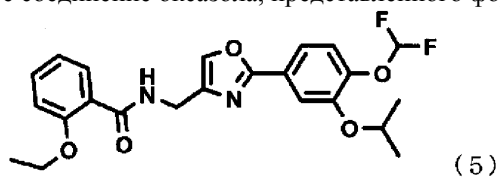
Пункт 5. Кристаллическое соединение по любому одному из пп.1-3, в котором кристаллическое со-

единение имеет инфракрасные полосы поглощения с волновыми числами (см^{-1}) 3380 ± 5 , 2980 ± 5 , 1651 ± 2 , 1501 ± 2 , 1258 ± 2 , 1121 ± 2 и 754 ± 2 в инфракрасном спектре поглощения, измеренном с помощью метода с применением прессованных таблеток бромида калия.

Пункт 6. Кристаллическое соединение по п.4 или 5, в котором кристаллическое соединение дополнительно имеет одну или более инфракрасных полос поглощения с одним или более волновыми числами (см^{-1}), выбранными из группы, состоящей из 1601 ± 2 , 1537 ± 2 , 1302 ± 2 , 1234 ± 2 , 1107 ± 2 , 1026 ± 2 и 627 ± 2 в инфракрасном спектре поглощения, измеренном с помощью метода с применением прессованных таблеток бромида калия.

Пункт 7. Кристаллическое соединение по любому одному из пп.1-6, в котором кристаллическое соединение имеет температуру плавления от 75 до 90°C .

Пункт 8. Кристаллическое соединение оксазола, представленного формулой (5):



в котором кристаллическое соединение имеет температуру плавления от 75 до 90°C .

Пункт 9. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическое соединение по любому одному из пп.1-8.

Пункт 10. Фармацевтическая композиция по п.9 для применения при лечении и/или профилактике экземы или дерматита (предпочтительно атопического дерматита).

Пункт 11. Фармацевтическая композиция по п.9 или 10, которая представляет собой мазь.

Положительные эффекты изобретения

Может быть предоставлено более стабильное кристаллическое соединение определенного соединения оксазола, обладающего ингибирующей активностью в отношении PDE4. В частности, поскольку кристаллическое соединение имеет более высокую температуру плавления, чем кристаллическое соединение стандартного определенного соединения оксазола, оно обладает высокой термической стабильностью и является предпочтительным.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллического соединения типа А соединения (5), которая измерена с применением характеристических рентгеновских лучей $\text{CuK}\alpha$.

На фиг. 2 показан инфракрасный спектр поглощения кристаллического соединения типа А соединения (5), который измерен с помощью метода с применением прессованных таблеток бромида калия.

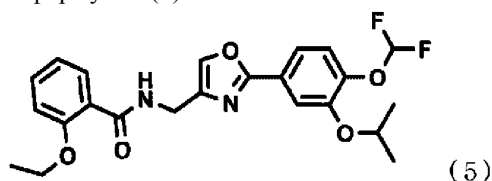
На фиг. 3 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллического соединения типа В соединения (5), которая измерена с применением характеристических рентгеновских лучей $\text{CuK}\alpha$.

На фиг. 4 показан инфракрасный спектр поглощения кристаллического соединения типа В соединения (5), который измерен с помощью метода с применением прессованных таблеток бромида калия.

Описание вариантов осуществления

Варианты осуществления настоящего изобретения подробно описаны ниже.

Кристаллическое соединение оксазола в настоящем изобретении включает кристаллическое соединение оксазола, представленного формулой (5) ниже.



Соединение оксазола обладает определенной ингибирующей активностью в отношении PDE4 и является эффективным в качестве противовоспалительного агента и т.д. В данном описании соединение оксазола, представленное формулой (5), иногда упоминается как соединение (5). Соединение (5) представляет собой N-[2-(4-диформетокси-3-изопропоксифенил)оксазол-4-илметил]-2-этоксibenзамид.

Соединение (5) может быть получено с помощью известного способа (например, способа, описанного в любом одном из PTL 1-3). Однако кристаллические формы соединения (5), полученные с помощью известных способов, отличаются от кристаллической формы соединения (5), охватываемой настоящим изобретением. В данном описании первая кристаллическая форма иногда упоминается как тип А и последняя кристаллическая форма иногда упоминается как тип В. В частности, кристаллическое соединение (5), полученное с помощью известного способа, представляет собой кристаллическое соединение типа А и кристаллическое соединение (5), охватываемое настоящим изобретением, представляет собой кристаллическое соединение типа В.

Кристаллическое соединение типа В представляет собой кристаллическое соединение (5), имеющее

один или более следующих признаков. Среди признаков (i)-(iii) ниже кристаллическое соединение типа В предпочтительно имеет, по меньшей мере, один признак, более предпочтительно имеет, меньшей мере, два признака (т.е. признаки (i) и (ii), признаки (ii) и (iii) или признаки (iii) и (i)) и еще более предпочтительно имеет все три признака.

Признак (i): Характерная порошковая рентгеновская дифрактограмма.

Кристаллическое соединение типа В предпочтительно имеет пики при углах дифракции $2\theta(^{\circ})$ $9,6\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$ и $21,2\pm 0,2$ на порошковой рентгеновской дифрактограмме, измеренной с помощью характеристических рентгеновских лучей $\text{CuK}\alpha$. Из этих трех пиков интенсивность пика при угле дифракции $2\theta(^{\circ})$ $19,1\pm 0,2$ (иногда называемом пиком [12]) является предпочтительно самой низкой. Интенсивность пика при угле дифракции $2\theta(^{\circ})$ $21,2\pm 0,2$ (иногда называемом пиком [16]) является предпочтительно самой высокой. Пик при угле дифракции $2\theta(^{\circ})$ $9,6\pm 0,2$ иногда называют пиком [2].

Степень интенсивности пика [12] и пика [16] (пик [16]/пик [12]) составляет предпочтительно приблизительно от 1,5 до 2,5, более предпочтительно приблизительно от 1,6 до 2,4 или от 1,7 до 2,3 и еще более предпочтительно приблизительно от 1,8 до 2,2 или приблизительно от 1,9 до 2,1. Степень интенсивности пика [12] и пика [2] (пик [2]/пик [12]) составляет предпочтительно приблизительно от 1,5 до 1,75.

Кроме того, предпочтительно иметь один, два или три пика при одном, двух или трех углах дифракции $2\theta(^{\circ})$, выбранных из группы, состоящей из $12,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$, в дополнение к вышеуказанным трем пикам (пики [2], [12] и [16]). Пик при угле дифракции $2\theta(^{\circ})$ $12,6\pm 0,2$ иногда называют пиком [6]. Пик при угле дифракции $2\theta(^{\circ})$ $22,8\pm 0,2$ иногда называют пиком [18]. Пик при угле дифракции $2\theta(^{\circ})$ $26,0\pm 0,2$ иногда называют пиком [20].

В наиболее предпочтительном варианте осуществления кристаллическое соединение типа В имеет все пики [6], [18] и [20] в дополнение к пикам [2], [12] и [16]. В этом случае интенсивность каждого из пиков [6], [18] и [20] является предпочтительно ниже, чем интенсивность пика [12]. Кроме того, интенсивность пика [20] является предпочтительно самой высокой среди интенсивности пиков [6], [18] и [20].

В дополнение к вышеуказанным четырем-шести пикам (три пика из пиков [2], [12] и [16]; и один, два или три пика, выбранных из группы, состоящей из пиков [6], [18], и [20]) дополнительно предпочтительно иметь один или более пиков при одном или более (2, 3, 4, 5, 6 или 7) углах дифракции $2\theta(^{\circ})$, выбранных из группы, состоящей из $10,4\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$, $15,0\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$. Интенсивность каждого из этих от одного до семи пиков является предпочтительно ниже, чем интенсивность каждого из четырех-шести пиков, упомянутых выше. Наиболее предпочтительным является кристаллическое соединение типа В, имеющее пики [2], [12], [16] и пики [6], [18] и [20]; также как пики при углах дифракции $2\theta(^{\circ})$ $10,4\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$, $15,0\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$.

Признак (ii): Характерный инфракрасный спектр поглощения.

Кристаллическое соединение типа В предпочтительно имеет инфракрасные полосы поглощения с волновыми числами (см^{-1}) 3380 ± 5 , 2980 ± 5 , 1651 ± 2 , 1501 ± 2 , 1258 ± 2 , 1121 ± 2 и 754 ± 2 в инфракрасном спектре поглощения, измеренном с помощью метода с применением прессованных таблеток бромида калия. Из этих инфракрасных полос поглощения инфракрасная полоса поглощения с волновым числом (см^{-1}) 1651 ± 2 является в частности полосой, характерной для кристаллического соединения типа В. Эти инфракрасные полосы поглощения получены из инфракрасного поглощения характеристических функциональных групп, присутствующих в соединении (5), что более определенно поясняется ниже. (Длина волны, указанная справа от косой черты "/" в следующем описании, является длиной волны инфракрасной полосы поглощения кристаллического соединения типа А, описанного ниже.)

3380 (см^{-1}): Вторичный амид N-H Валентное колебание связи.

2980 (см^{-1}): $-\text{CH}_2$ Валентное колебание связи.

$1651/1643$ (см^{-1}): Амид C=O Валентное колебание связи.

$1501/1503$ (см^{-1}): Ароматический C=C Валентное колебание связи.

$1258/1261$, $1121/1119$ (см^{-1}): $-\text{CF}_2$ Валентное колебание связи.

$754/758$ (см^{-1}): Бензол C-H Колебание при поперечном изгибе.

В дополнение к таким характерным инфракрасным полосам поглощения кристаллическое соединение типа В предпочтительно имеет одну или более инфракрасных полос поглощения с одним или более (2, 3, 4, 5, 6 или 7) волновыми числами (см^{-1}), выбранными из группы, состоящей из 1601 ± 2 , 1537 ± 2 , 1302 ± 2 , 1234 ± 2 , 1107 ± 2 , 1026 ± 2 и 627 ± 2 .

В инфракрасном спектре поглощения ошибка волнового числа (см^{-1}) одной или более (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13) инфракрасных полос поглощения может составлять ± 4 , ± 3 , ± 2 или ± 1 .

Признак (iii): Характерная температура плавления.

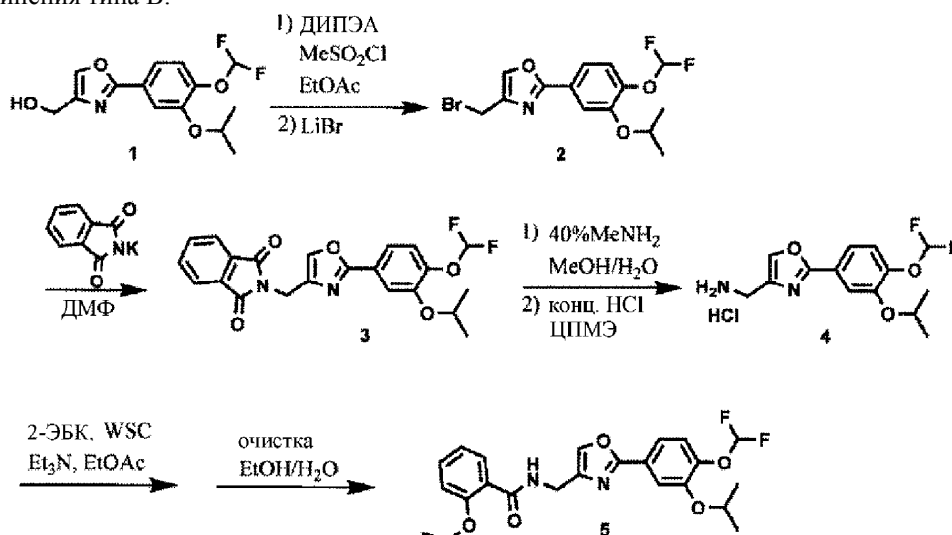
Температура плавления кристаллического соединения типа В составляет предпочтительно от 75 до 90°C . Нижний предел данного диапазона может составлять 76°C , 77°C , 78°C , 79°C или 80°C . Верхний предел данного диапазона может составлять 89°C , 88°C , 87°C , 86°C , 85°C или 84°C . Температура плавления составляет предпочтительно от 77 до 88°C , более предпочтительно от 78 до 86°C , еще более пред-

почтительно от 79 до 85°C и наиболее предпочтительно от 80 до 84°C.

Температура плавления представляет собой значение, измеренное в соответствии со способом 1 в разделе 2.60 японской фармакопеи, семнадцатое издание.

Кристаллическое соединение типа В может быть получено путем выдерживания кристаллического соединения типа А в течение длительного периода времени при температуре выше комнатной. Более определенно, кристаллическое соединение типа В может быть получено путем выдерживания кристаллического соединения типа А при предпочтительно от 40 до 60°C, более предпочтительно от 45 до 55°C и еще более предпочтительно от 48 до 52°C в течение предпочтительно 3 месяцев или более и более предпочтительно 4 месяцев или более или 5 месяцев или более. Верхний предел статического периода особым образом не ограничивается, пока может быть получено кристаллическое соединение типа В; и он представляет собой, например, приблизительно 6 или 7 месяцев. Кристаллическое соединение типа А предпочтительно оставляют в закрытых или плотно закрытых контейнерах. Более того, кристаллическое соединение типа А предпочтительно оставляют при условии, на которое не влияет свет (например, условия защиты от света; более определенно, в светонепроницаемой бутылке из темного стекла).

Кристаллическое соединение типа А может быть получено с помощью известного способа, как описано выше, например, способа, описанного в любом из PTL 1-3. Хотя нет конкретных ограничений, кристаллическое соединение типа А может быть получено с помощью получения соединения (5) в соответствии с формулой реакции, описанной в PTL 3, и осаждения кристаллического соединения (5). Полученное осажденное кристаллическое соединение можно высушивать и затем использовать в качестве кристаллического соединения типа А. Высушенное кристаллическое соединение типа А является наиболее предпочтительным в качестве кристаллического соединения типа А, которое оставляют при температуре выше комнатной в течение длительного периода времени и используют для получения кристаллического соединения типа В.



*ДИПЭА: Диизопропилэтиламин,

ЦПМЭ: Циклопентилметиловый эфир,

ДМФ: N, N-диметилформамид,

2-ЭБК: 2-Этоксibenзойная кислота,

WSC: 1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма, инфракрасный спектр поглощения и температура плавления кристаллического соединения типа А описаны ниже. Кристаллическое соединение типа А в частности имеет характерные пики при углах дифракции $2\theta(^{\circ})$ $5,8\pm 0,2$, $11,6\pm 0,2$, $17,1\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$ и $26,1\pm 0,2$ на порошковой рентгеновской дифрактограмме, измеренной с применением характеристических рентгеновских лучей $\text{CuK}\alpha$. Кристаллическое соединение типа А может дополнительно иметь один или более пиков при одном или более углах дифракции $2\theta(^{\circ})$, выбранных из группы, состоящей из $10,2\pm 0,2$, $13,2\pm 0,2$, $16,1\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, $22,2\pm 0,2$ и $26,7\pm 0,2$. Кристаллическое соединение типа А в частности имеет инфракрасные полосы поглощения с волновыми числами (cm^{-1}) 3380 ± 5 , 2980 ± 5 , 1643 ± 2 , 1503 ± 2 , 1261 ± 2 , 1119 ± 2 и 758 ± 2 в инфракрасном спектре поглощения, измеренном с помощью метода с применением прессованных таблеток бромида калия. Кристаллическое соединение типа А может дополнительно иметь одну или более инфракрасных полос поглощения с одним или более волновыми числами (cm^{-1}), выбранными из группы, состоящей из 1601 ± 2 , 1537 ± 2 , 1296 ± 2 , 1229 ± 2 , 1047 ± 2 , 939 ± 2 и 617 ± 2 . Температура плавления кристаллического соединения типа А (измеренная в соответствии со способом 1 в разделе 2.60 Японской фармакопеи, семнадцатое издание) составляет приблизительно от 56 до 60°C.

Настоящее изобретение также включает фармацевтическую композицию, содержащую кристалли-

ческое соединение типа В. Фармацевтическая композиция, например, содержит фармацевтически приемлемый носитель и кристаллическое соединение типа В. Такие носители особым образом не ограничиваются, и можно использовать известные носители. Фармацевтическую композицию иногда называют фармацевтической композицией настоящего изобретения.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения является наиболее эффективной для уменьшения или устранения экземы и дерматита, в частности для уменьшения или устранения атопического дерматита. Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может быть использована в качестве средства для профилактики и/или лечения данных заболеваний.

Форма фармацевтической композиции настоящего изобретения особым образом не ограничивается. Примеры включают средства для наружного применения для кожи, составы для перорального применения, инъекции и подобное. Из них предпочтительными являются средства для наружного применения для кожи, и наиболее предпочтительными являются мази. В мази предпочтительно, что кристаллическое соединение типа В (I) растворено в базовом компоненте и что базовый компонент содержит мазевую основу (III) и растворитель (II) для растворения соединения (5).

Более предпочтительной является мазь, в которой растворитель (II), содержащий растворенное кристаллическое соединение типа В (I), растворен или диспергирован в форме капель в мазевой основе (III).

Кристаллическое соединение типа В (I) может быть растворено в растворителе (II) при нагревании. Кристаллическое соединение типа В (I) предпочтительно растворяют с помощью нагревания при температуре выше, чем температура плавления кристаллического соединения типа В. Например, нагревание и растворение можно проводить при 75°C или выше, 76°C или выше, 77°C или выше, 78°C или выше, 79°C или выше, 80°C или выше, 81°C или выше, 82°C или выше, 83°C или выше, 84°C или выше, 85°C или выше, 86°C или выше, 87°C или выше, 88°C или выше, 89°C или выше или 90°C или выше. Верхний предел температуры нагревания особым образом не ограничивается, пока достигаются эффекты соединения (5). Например, температура составляет 100°C или ниже, 99°C или ниже, 98°C или ниже, 97°C или ниже, 96°C или ниже, 95°C или ниже, 94°C или ниже, 93°C или ниже, 92°C или ниже или 91°C или ниже.

Хотя нет особых ограничений, кристаллическое соединение типа В (I) присутствует в мази в количестве предпочтительно от 0,01 до 10 массовых частей, более предпочтительно от 0,05 до 7,5 массовых частей, еще более предпочтительно от 0,1 до 5 массовых частей на 100 массовых частей мази.

Как указано выше, кристаллическое соединение типа В (I) предпочтительно растворяют в растворителе (II). Растворитель представляет собой предпочтительно полярное соединение, которое является жидкостью при комнатной температуре. Определенные примеры растворителя включают этиленкарбонат, пропиленкарбонат, бензиловый спирт, триацетин, диэтилсебагинат, диизопропилсебагинат, диэтиладипинат, диизопропиладипинат, изостеариновую кислоту, оливковое масло, гексилдодеканол, децилолеат, изостеариловый спирт и изопропилмирилат. Этиленкарбонат, пропиленкарбонат, бензиловый спирт и триацетин являются более предпочтительными, и пропиленкарбонат и триацетин являются еще более предпочтительными. Из них предпочтительным является пропиленкарбонат. Данные растворители можно использовать отдельно или в комбинации двух или более. В частности, предпочтительно использовать этиленкарбонат или пропиленкарбонат отдельно или комбинацию этиленкарбоната или пропиленкарбоната с бензиловым спиртом и/или триацетином.

Растворитель (II) присутствует в мази в количестве предпочтительно более 2 массовых частей, более предпочтительно 2,1 массовых частей или более и еще более предпочтительно 2,2 массовых частей или более на массовую часть кристаллического соединения типа В (I). Верхний предел количества растворителя (II) особым образом не ограничивается, пока достигается эффект настоящего изобретения. Например, верхний предел составляет предпочтительно 30 массовых частей или менее, более предпочтительно 20 массовых частей или менее и еще более предпочтительно 15 массовых частей или менее.

Растворитель (II) присутствует в мази в количестве предпочтительно от 0,1 до 50 массовых частей, более предпочтительно от 0,2 до 25 массовых частей и еще более предпочтительно от 0,5 до 20 массовых частей на 100 массовых частей мази.

Раствор кристаллического соединения типа В в растворителе предпочтительно растворяют или диспергируют в форме капель в мазевой основе (III) и более предпочтительно диспергируют в форме капель в мазевой основе (III).

В качестве мазевой основы (III) могут быть использованы известные мазевые основы для применения при получении мазей. Примеры мазевых основ включают углеводороды, и более определенные примеры включают жировые основания, в частности натуральный воск, нефтяной воск и другие углеводороды. Примеры натурального воска включают пчелиный воск (например, неотбеленный пчелиный воск, не химически отбеленный пчелиный воск и химически отбеленный пчелиный воск) и карнаубский воск. Примеры нефтяного воска включают парафин и микрокристаллический воск. Примеры других углеводородов включают жидкий парафин и вазелин (например, белый вазелин и желтый вазелин). Данные мазевые основы могут быть использованы по отдельности или в комбинации из двух или более.

Мазевая основа (III) присутствует в мази в количестве предпочтительно от 5 до 5000 массовых частей, более предпочтительно от 10 до 2500 массовых частей и еще более предпочтительно от 20 до 1000 массовых частей на массовую часть кристаллического соединения типа В (I).

Мазевая основа (III) присутствует в мази в количестве предпочтительно от 50 до 99 массовых частей, более предпочтительно от 70 до 98 массовых частей и еще более предпочтительно от 80 до 97 массовых частей на 100 массовых частей мази.

Мазевая основа (III) предпочтительно содержит, по меньшей мере, пчелиный воск. Пчелиный воск для применения представляет собой предпочтительно пчелиный воск, который не подвергается химическому отбеливанию; включая, например, пчелиный воск, который является нехимически отбеленным (нехимически отбеленный пчелиный воск) и пчелиный воск, который не является отбеленным (неотбеленный пчелиный воск).

Пчелиный воск присутствует в мази в количестве предпочтительно от 0,05 до 50 массовых частей, более предпочтительно от 0,1 до 40 массовых частей и еще более предпочтительно от 0,2 до 35 массовых частей на массовую часть кристаллического соединения типа В (I).

Пчелиный воск присутствует в мази в количестве предпочтительно от 0,1 до 10 массовых частей, более предпочтительно от 0,2 до 9 массовых частей, еще более предпочтительно от 0,4 до 8 массовых частей, еще более предпочтительно от 0,5 до 7,5 массовых частей и наиболее предпочтительно от 1 до 5 массовых частей на 100 массовых частей мази.

Когда другие мазевые основы комбинируют с пчелиным воском, комбинация особым образом не ограничивается. Однако, например, комбинация предпочтительно содержит пчелиный воск и, по меньшей мере, один компонент, выбранный из группы, состоящей из вазелина (предпочтительно белого вазелина), жидкого парафина и парафина.

В дополнение к мазевой основе мазь может содержать другие добавки для использования в мазях (в частности, фармацевтические добавки), такие как ароматические компоненты, красители, консерванты, промоторы абсорбции, включая высшие алкеновые кислоты (например, олеиновую кислоту) или лекарственные средства, эффективные для лечения других кожных заболеваний.

Как указано выше, мазь настоящего изобретения представляет собой предпочтительно мазь, в которой растворитель (II), в котором растворено кристаллическое соединение типа В (I), растворен или диспергирован в форме капель в мазевой основе (III). Примеры способа получения данной мази включают способ, включающий получение раствора компонента (I) в компоненте (II) и смешивание раствора с компонентом (III) при перемешивании. Перемешивание с перемешиванием можно проводить, например, с помощью смесителя-гомогенизатора, лопастного смесителя или комбинации данных смесителей.

При использовании нескольких типов мазевых основ (компонент (III)) предпочтительно заранее смешивать несколько мазевых основ. В составе компонента (III), содержащего несколько типов мазевых основ, предпочтительно смешивать мазевые основы при нагревании для плавления твердых веществ, таких как пчелиный воск. Например, когда пчелиный воск и другие мазевые основы используются в комбинации, пчелиный воск и другие мазевые основы предпочтительно смешиваются заранее, предпочтительно при нагревании.

В случае мази, в которой компонент (II), в котором растворен компонент (I), диспергирован в форме капель в компоненте (III), размер частиц капель, наблюдаемых с помощью поляризационного микроскопа, составляет 100 мкм или менее, предпочтительно приблизительно 40 мкм или менее, более предпочтительно приблизительно 25 мкм или менее и еще более предпочтительно приблизительно 20 мкм или менее. В частности, предпочтительно не существует капель с размером частиц более 100 мкм, более предпочтительно не существует капель с размером частиц более 40 мкм, еще более предпочтительно не существует капель с размером частиц более 25 мкм и даже более предпочтительно не существует капель с размером частиц более 20 мкм. Желаемый средний размер частиц капель достигается путем регулирования скорости перемешивания, при которой раствор смешивается с компонентом (III) при перемешивании.

В данном описании термин "содержащий" включает "состоящий по существу из" и "состоящий из". Настоящее изобретение охватывает все комбинации элементов, описанных в данном описании.

Характеристики (свойства, структуры, функции и т.д.), которые объясняются в вариантах осуществления настоящего изобретения, могут быть объединены любым способом для определения объекта, включенного в настоящее изобретение. В частности, настоящее изобретение охватывает весь объект, который включает различные комбинации комбинируемых характеристик, описанных в данном описании.

Примеры

Настоящее изобретение описано ниже более подробно. Однако настоящее изобретение не ограничивается следующими Примерами. В следующих схемах реакций, когда соединение обозначено численно, соединение может называться как "соединение (числовое значение)". Например, соединение, обозначенное как "3", может называться как "соединение (3)". Кроме того, в следующих схемах реакций соединение, обозначенное как "5", является таким же, как соединение (5), описанное выше.

Синтез соединения оксазола (кристаллическое соединение типа А)

Соединение (5) (белый порошок) получали в соответствии со способом, раскрытым в примере 352 PTL 1 (WO2007/058338).

Данные соединения (5)

N-({2-[4-(диформетокси)-3-изопропоксифенил]оксазол-4-ил} метил)-2-этоксibenзамид: белый порошок.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=8,56 (уш.с, 1H, NH), 8,23 (дд, J=7,6 Гц, 1,6 Гц, 1H, ArH), 7,66 (с, 1H, ArH), 7,63 (д, J=2,0 Гц, 1H, ArH), 7,58 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H, ArH), 7,44-7,39 (м, 1H, ArH), 7,21 (д, J=8,0 Гц, 1H, ArH), 7,08-7,04 (м, 1H, ArH), 6,94 (д, J=8,0 Гц, 1H, ArH), 6,61 (т, J=75,2 Гц, 1H, CHF₂), 4,68 (септ, J=6,0 Гц, 1H, CH), 4,62 (д, J=6,0 Гц, 2H, CH₂), 4,17 (кв, J=6,93, 2H, CH₂), 1,48 (т, J=7,2 Гц, 3H, CH₃), 1,39 (д, J=5,6 Гц, 6H, 2CH₃).

Порошковую рентгеновскую дифрактограмму полученного белого порошка соединения (5) измеряли с применением характеристических рентгеновских лучей CuKα. Более определенно, измерение проводили при следующих условиях.

Измерительный прибор - XRD-6000 (Shimadzu Corporation)

Условия эксплуатации - напряжение: 35,0 кВ, ток: 20,0 мА, шаг отбора образца: 0,0200°

На фиг. 1 и в табл. 1 показаны результаты измерений.

Таблица 1

Самые сильные 3 пика

№	номер пика	2 Тета (град)	d (Å)	I/I ₁	FWHM (град)	Интенсивность (число отсчетов)	Интегральная инт. (число отсчетов)
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

Перечень данных пиков

номер пика	2 Тета (град)	d (Å)	I/I ₁	FWHM (град)	Интенсивность (число отсчетов)	Интегральная инт. (число отсчетов)
1	5,8157	15,18438	19	0,1860	169	1999
2	10,2509	8,62243	11	0,2728	93	1422
3	11,1800	7,90788	9	0,1714	77	1471
4	11,5469	7,65742	100	0,2406	869	11021
5	13,2725	6,66548	7	0,3450	59	1156
6	14,7100	6,01718	6	0,2600	49	759
7	15,1487	5,84390	10	0,2254	85	1002
8	15,8200	5,59740	6	0,2400	48	679
9	16,1346	5,48896	16	0,3827	139	2601
10	17,0431	5,19836	23	0,2738	199	3292
11	17,4200	5,08673	4	0,0000	39	0
12	17,7200	5,00128	6	0,2450	53	899
13	18,5686	4,77458	13	0,3293	116	2029
14	19,0800	4,64775	4	0,3600	35	612
15	20,7400	4,27935	17	0,4300	144	2826
16	21,1400	4,19927	13	0,4134	115	2014
17	21,4800	4,13356	9	0,2216	74	844
18	22,2421	3,99362	14	0,3008	124	2136
19	23,0346	3,85799	63	0,3511	544	11211
20	25,2853	3,51945	10	0,5627	85	2603
21	25,9597	3,42952	30	0,3355	262	4458
22	26,5000	3,36081	4	0,2240	35	412
23	26,7020	3,33585	10	0,3040	90	1212
24	27,6400	3,22473	3	0,2000	26	351
25	28,0070	3,18331	4	0,2740	39	598
26	29,2200	3,05386	5	0,4480	41	855
27	29,4600	3,02952	5	0,1658	46	405
28	31,1971	2,86468	5	0,3408	46	1047

Инфракрасный спектр поглощения полученного белого порошка соединения (5) измеряли с помощью метода с применением прессованных таблеток бромида калия. Более определенно, измерение проводили при следующих условиях.

Измерительный прибор - IR Prestige-21 (Shimadzu Corporation).

Условия эксплуатации - общее количество: 16, разрешение: 4 см^{-1} .

На фиг. 2 показаны результаты измерений.

Температуру плавления полученного белого порошка соединения (5) измеряли в соответствии со способом 1 в разделе 2.60 японской фармакопеи, семнадцатое издание.

Более определенно, измерение проводили при следующих условиях.

Измерительный прибор - M-565 (BUCHI).

Условия эксплуатации - белый порошок соединения (5) помещали в сухую капиллярную трубку для образования слоя толщиной от 2,5 до 3,5 мм. Жидкость ванны постепенно нагревали до 48°C и вставляли капиллярную трубку, содержащую белый порошок. В дальнейшем температуру повышали со скоростью приблизительно $3^{\circ}\text{C}/\text{мин}$, и когда температура достигала 53°C , температуру повышали со скоростью приблизительно $1^{\circ}\text{C}/\text{мин}$; затем за образцами наблюдали.

Результаты измерений подтвердили, что температура плавления белого порошка (кристаллического соединения типа А) соединения (5) составляла приблизительно от 56 до 60°C .

Кристаллические соединения (5), полученные в соответствии со способом, раскрытым в PTL 2 (WO2014/034958) (в частности, пример 1 (1-10): соединение 1), и способом, раскрытым в PTL 3 (WO2017/115780) (в частности, пример получения 4 (соединение (11)), с использованием полученного таким образом кристаллического соединения типа А в качестве затравочного кристалла также имели те же характеристики, что и выше, и таким образом считались кристаллическими соединениями типа А.

Получение 1 кристаллического соединения типа В

Кристаллическое соединение типа А (12 г) помещали в бутылку из темного стекла. Стекланную бутылку герметично закрывали и хранили в течение 3 месяцев в инкубаторе $(50 \pm 2)^{\circ}\text{C}$. Порошковая рентгеновская дифрактограмма и инфракрасный спектр поглощения порошка (кристаллического соединения), собранного после хранения, измеряли, как указано выше. На фиг. 3 и в табл. 2 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма, и на фиг. 4 показан инфракрасный спектр поглощения. Температуру плавления также измеряли, как в вышеописанном методе, за исключением того, что " 48°C " было изменено на " 72°C " и " 53°C " было изменено на " 77°C ". Температура плавления, как было обнаружено, составляет приблизительно от 80 до 84°C .

Таблица 2
Самые сильные 3 пика

№	номер пика	2 Тета (град)	d (А)	I/I1	FWHM (град)	Интенсивность (число отсчетов)	Интегральная инт. (число отсчетов)
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

Перечень данных пиков

номер пика	2 Theta (град)	d (Å)	I/I ₁	FWHM (град)	Интенсивность (число отсчетов)	Интегральная инт. (число отсчетов)
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

Данные результаты показали, что порошковая рентгеновская дифрактограмма, спектр инфракрасного поглощения и температура плавления кристаллического соединения, собранного после хранения, все отличались от результатов для кристаллического соединения типа А. Данное кристаллическое соединение получило название "кристаллическое типа В".

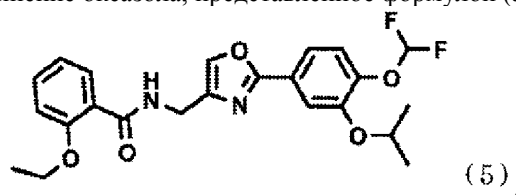
Как описано выше, кристаллическое соединение типа В имеет температуру плавления выше, чем температура кристаллического соединения типа А. Этот факт подтвердил, что кристаллическое соединение типа В имеет более высокую термическую стабильность. Перед этим анализом был выполнен метод перекристаллизации с использованием различных растворителей для поиска кристаллических веществ с более высокой стабильностью, чем кристаллическое соединение типа А; однако не смогли найти различные типы кристаллических веществ. Однако неожиданно выяснилось, что кристаллическое соединение типа В, которое имеет более высокую стабильность (в частности термическую стабильность), может быть получено с помощью выдерживания кристаллического соединения типа А при температуре выше комнатной в течение длительного периода времени.

Получение 2 кристаллического соединения типа В.

Проводили анализ для дополнительного получения кристаллического соединения типа В с использованием полученного кристаллического соединения типа В в качестве затравочного кристалла. Более определенно, кристаллическое соединение типа В получали следующим образом в соответствии со способом, раскрытым в PTL 3 (WO2017/115780).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическое соединение оксазола, представленное формулой (5):



в котором кристаллическое соединение имеет пики при углах дифракции $2\theta(^{\circ})$ $9,6\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$ на порошковой рентгеновской дифрактограмме, измеренной с применением характеристических рентгеновских лучей $\text{CuK}\alpha$.

2. Кристаллическое соединение по п.1, в котором кристаллическое соединение дополнительно имеет один или более пиков при одном или более углах дифракции $2\theta(^{\circ})$, выбранных из группы, состоящей из $10,4\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$, $15,0\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$ на порошковой рентгеновской дифрактограмме, измеренной с применением характеристических рентгеновских лучей $\text{CuK}\alpha$.

3. Кристаллическое соединение по п.1 или 2, в котором кристаллическое соединение имеет инфракрасные полосы поглощения с волновыми числами (см^{-1}) 3380 ± 5 , 2980 ± 5 , 1651 ± 2 , 1501 ± 2 , 1258 ± 2 , 1121 ± 2 и 754 ± 2 в инфракрасном спектре поглощения, измеренном с помощью метода с применением прессованных таблеток бромида калия.

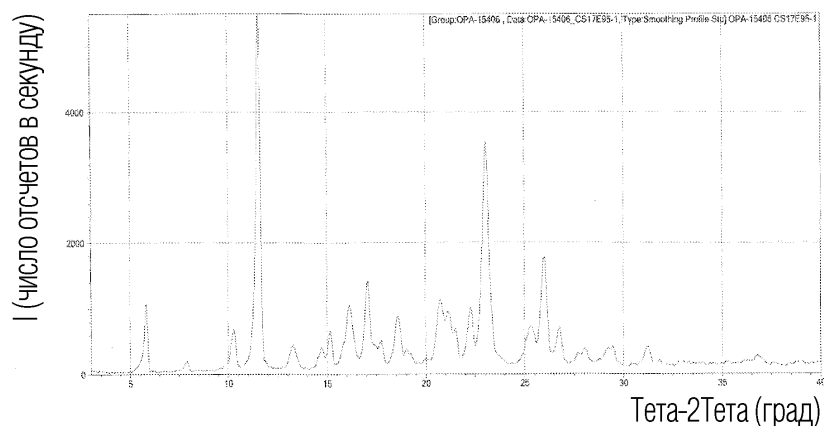
4. Кристаллическое соединение по п.3, в котором кристаллическое соединение дополнительно имеет одну или более инфракрасных полос поглощения с одним или более волновыми числами (см^{-1}), выбранными из группы, состоящей из 1601 ± 2 , 1537 ± 2 , 1302 ± 2 , 1234 ± 2 , 1107 ± 2 , 1026 ± 2 и 627 ± 2 в инфракрасном спектре поглощения, измеренном с помощью метода с применением прессованных таблеток бромида калия.

5. Кристаллическое соединение по любому одному из пп.1-4, в котором кристаллическое соединение имеет температуру плавления от 75 до 90°C .

6. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическое соединение по любому одному из пп.1-5.

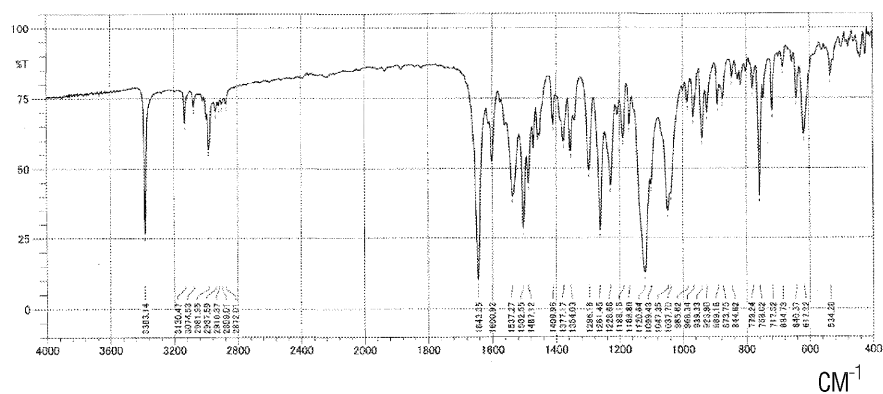
7. Фармацевтическая композиция по п.6 для лечения и/или профилактики экземы или дерматита.

8. Фармацевтическая композиция по п.6 или 7, которая представляет собой мазь.

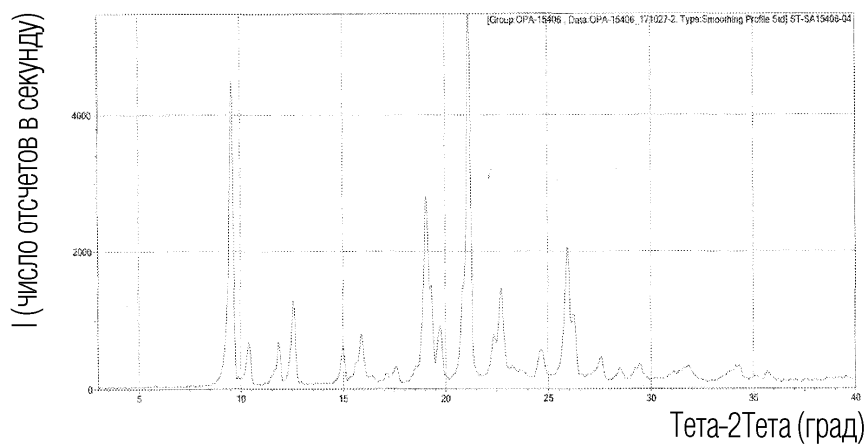


Фиг. 1

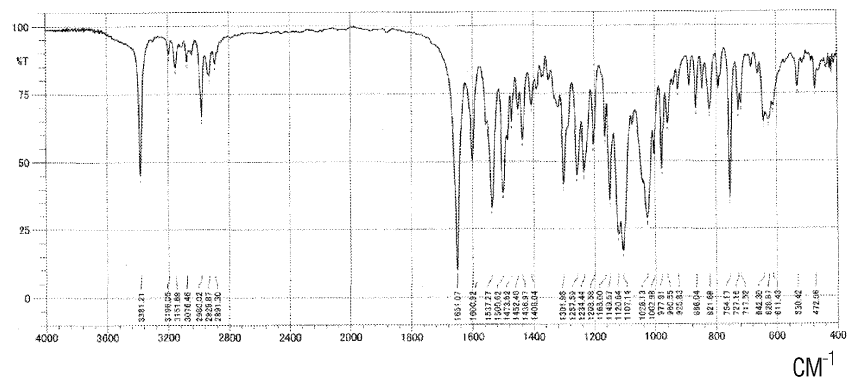
042645



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2