

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 849**

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: **27.12.2016** **PCT/JP2016/088843**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.07.2017** **WO17115780**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2016** **E 16828990 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020** **EP 3397619**

54 Título: **Pomada**

30 Prioridad:

28.12.2015 JP 2015256784

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

15.03.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MURAKAMI, YOSHIHIRO;
MATSUSHITA, HITOSHI;
MATSUMOTO, KENGO;
OKADA, MINORU;
YUKI, YOHEI;
KOYAMA, NORIYUKI y
KANAI, NAOHIKO

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 811 849 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

Pomada

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una pomada que comprende un compuesto de oxazol (11).

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. PDE4 es predominante en células inflamatorias. La inhibición de PDE4 aumenta los niveles intracelulares de AMPc, y los niveles aumentados de AMPc regulan por disminución la respuesta inflamatoria a través de la regulación de la expresión de TNF- α , IL-23 u otras citocinas inflamatorias. 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 eccema o dermatitis, incluyendo dermatitis atópica.

Sin embargo, hasta ahora no ha habido ninguna pomada que contenga de manera estable un compuesto de oxazol que tiene actividad inhibidora específica contra PDE4 y que pueda absorberse de manera eficaz en la piel.

20 Lista de referencias

25 Bibliografía de patentes

[PTL 1] Documento de patente WO2007/058338 (JP2009-515872A)

[PTL 2] Documento de patente WO2014/034958 (JP2015-528433A)

30 Sumario de la invención

Problema técnico

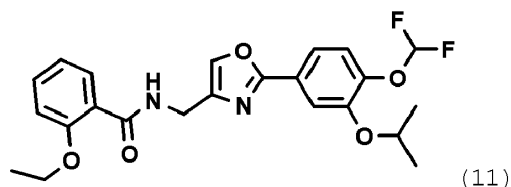
Un objeto de la presente invención es proporcionar una pomada que comprenda de manera estable un compuesto de oxazol que tiene actividad inhibidora específica contra PDE4 y que pueda absorberse de manera eficaz en la piel.

Solución al problema

Los presentes inventores encontraron que disolver un compuesto de oxazol específico, entre compuestos de oxazol que tienen actividad inhibidora específica contra PDE4, en un disolvente específico y disolver o dispersar la disolución resultante en un material de base puede proporcionar una pomada que contiene de manera estable el compuesto de oxazol específico y que puede absorberse de manera eficaz en la piel. Los inventores hicieron además una modificación y completaron la presente invención.

Específicamente, la presente invención abarca, por ejemplo, los siguientes objetos.

Punto 1. Una pomada que comprende un compuesto de oxazol representado por la siguiente fórmula (11):



y un componente de base, en la que el componente de base comprende un disolvente para disolver el compuesto de oxazol en el disolvente, y una base de pomada para dispersar o disolver el disolvente en la base de pomada, en la que el compuesto de oxazol se disuelve en el disolvente para disolver el compuesto de oxazol, y en la que el disolvente para disolver el compuesto de oxazol es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en carbonato de propileno, alcohol bencílico y triacetina.

Punto 2. La pomada según el punto 1, en la que el disolvente para disolver el compuesto de oxazol es (i) sólo carbonato de propileno, o (ii) carbonato de propileno con alcohol bencílico y/o triacetina.

Punto 3. La pomada según el punto 1 ó 2, en la que el componente de base comprende más de 2 partes en peso y 30 partes en peso o menos del disolvente para disolver el compuesto de oxazol en el disolvente, por parte en peso del compuesto de oxazol, y de 5 a 5000 partes en peso de la base de pomada para dispersar o disolver el disolvente en la base de pomada, por parte en peso del compuesto de oxazol.

Punto 4. La pomada según uno cualquiera de los puntos 1-3, en la que la base de pomada comprende un hidrocarburo (preferiblemente, al menos un hidrocarburo seleccionado del grupo que consiste en vaselina, parafina, cera y cera de abejas).

Punto 5. La pomada según uno cualquiera de los puntos 1 a 4, en la que la base de pomada es una base de pomada para dispersar el disolvente en la base de pomada, y el disolvente en forma de gotitas, en el que se disuelve el compuesto de oxazol, se dispersa en la base de pomada.

Punto 6. La pomada según el punto 5, en la que las gotitas tienen un tamaño de partícula medio de 100 μm o menos.

Punto 7. La pomada según uno cualquiera de los puntos 1 a 6, en la que la base de pomada comprende al menos cera de abejas.

Punto 8. La pomada según el punto 7, en la que la cera de abejas no está blanqueada químicamente.

Punto 9. La pomada según uno cualquiera de los puntos 1 a 8, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de eccema y dermatitis (preferiblemente dermatitis atópica).

La pomada según la presente invención contiene de manera estable un compuesto de oxazol que tiene actividad inhibidora específica contra PDE4, y la pomada puede absorberse de manera eficaz en la piel.

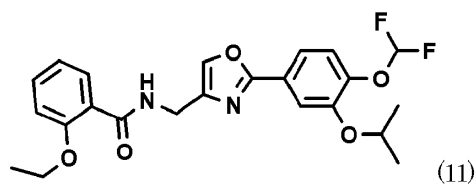
Descripción de las realizaciones

La pomada según la presente invención comprende un compuesto de oxazol específico, que se disuelve preferiblemente en un componente de base. El compuesto de oxazol puede estar contenido en una pomada como componente activo. El componente de base tal como se usa en este caso abarca un disolvente para disolver el compuesto de oxazol en el disolvente, y una o más de otras bases de pomada. La base de pomada es preferiblemente una base de pomada en la que el disolvente puede dispersarse o disolverse.

En otras palabras, la pomada según la presente invención comprende (I) un compuesto de oxazol específico, que se disuelve preferiblemente en un componente de base, y el componente de base incluye (II) un disolvente para disolver el compuesto de oxazol en el disolvente y (III) una base de pomada.

Más preferiblemente, la pomada según la presente invención es una pomada en la que el componente (II) en forma de gotitas, en el que se disuelve el componente (I), se disuelve o se dispersa en componente (III).

El compuesto de oxazol (I) específico es un compuesto de fórmula (11).



Aunque no existe ninguna limitación particular, el compuesto de oxazol (I) está presente en la pomada en una cantidad de preferiblemente 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.

Tal como se indicó anteriormente, el compuesto de oxazol se disuelve preferiblemente en un disolvente (II). El disolvente es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en carbonato de propileno, alcohol bencílico y triacetina, y son preferibles carbonato de propileno y triacetina. De estos, es preferible carbonato de propileno. Estos disolventes pueden usarse individualmente o en una combinación de dos o más. En particular, es preferible usar carbonato de propileno solo, o en combinación con alcohol bencílico y/o triacetina.

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 compuesto de oxazol (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.

El disolvente (II) está presente en la pomada en una cantidad de preferiblemente 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.

Una disolución del compuesto de oxazol en el disolvente se disuelve o se dispersa preferiblemente en forma de gotitas en una base de pomada (III), y se dispersa más preferiblemente en forma de gotitas en una base de pomada (III).

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 no blanqueada químicamente y cera de abejas blanqueada químicamente) y cera de carnauba. 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.

La base de pomada (III) está presente en la pomada en una cantidad de preferiblemente 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 compuesto de oxazol (I).

La base de pomada (III) está presente en la pomada en una cantidad de preferiblemente 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.

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 no está blanqueada químicamente (cera de abejas no blanqueada químicamente) y cera de abejas que no está blanqueada (cera de abejas no blanqueada).

La cera de abejas está presente en la pomada en una cantidad de preferiblemente 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 compuesto de oxazol (I).

La cera de abejas está presente en la pomada en una cantidad de preferiblemente 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 en particular preferiblemente de 1 a 5 partes en peso, por 100 partes en peso de la pomada.

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

Además de la base de pomada, la pomada puede comprender otros aditivos para su uso en pomadas (en particular, aditivos farmacéuticos), tales 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.

Tal como se indicó anteriormente, la pomada de la presente invención es preferiblemente una pomada en la que el disolvente (II), en el que se disuelve el compuesto de oxazol (I), se disuelve o se dispersa en forma de gotitas en una 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.

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.

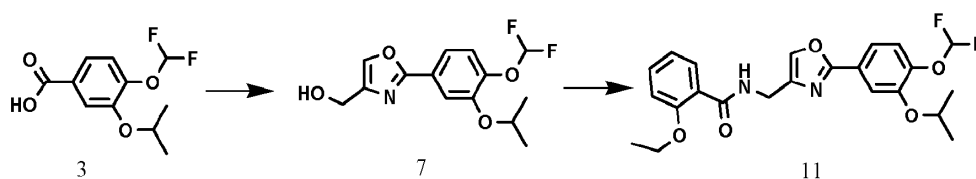
En el caso de una pomada en la que el componente (II), en el que se disuelve el componente (I), se dispersa en forma de gotitas en el componente (III), el tamaño de partícula de las gotitas observadas con un microscopio polarizante es de 100 μm o menos, preferiblemente de aproximadamente 40 μm o menos, más preferiblemente de aproximadamente 25 μm o menos, y todavía más preferiblemente de aproximadamente 20 μm o menos. En particular, preferiblemente no existen 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 logra un tamaño de partícula medio deseado de las gotitas ajustando la tasa de agitación a la que la disolución se mezcla con el componente (III) con agitación.

El compuesto de oxazol representado por la fórmula (11) es un compuesto conocido divulgado en los documentos PTL 1 y 2, y puede producirse según el procedimiento descrito en el documento PTL 1 ó 2.

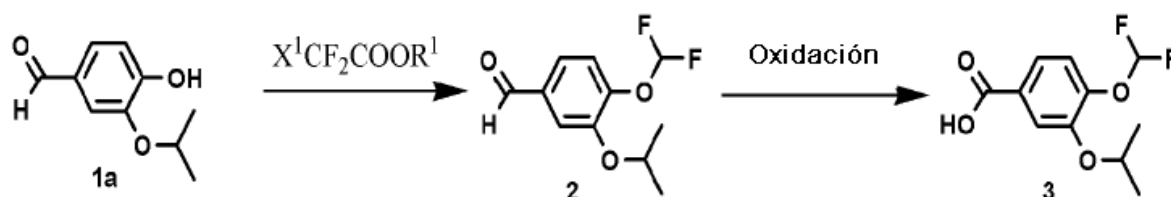
El compuesto de oxazol representado por la fórmula (11) también puede producirse tal como se describe a continuación. Los compuestos usados como materiales de partida a continuación se conocen o se producen fácilmente a partir de compuestos conocidos.

Específicamente, el compuesto (3) se sintetiza en primer lugar, y luego el compuesto (7) se sintetiza a partir del compuesto (3). Posteriormente, el compuesto (11) se sintetiza a partir del compuesto (7). En esta memoria descriptiva, un compuesto representado por la fórmula A puede indicarse como compuesto A o compuesto (A).



Producción del compuesto (3)

El compuesto (3) puede producirse, por ejemplo, a través de las etapas de reacción ilustradas en el siguiente esquema de reacción.



Compuesto (1a) + compuesto $\text{X}^1\text{CF}_2\text{COOR}^1 \rightarrow$ compuesto (2)

El compuesto (2) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (1a) con el compuesto $\text{X}^1\text{CF}_2\text{COOR}^1$ en presencia de una base.

En el compuesto $\text{X}^1\text{CF}_2\text{COOR}^1$, X^1 representa halógeno, y el halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferibles cloro, bromo y yodo, y siendo más preferible cloro.

R^1 representa un metal alcalino o alquilo inferior. El metal alcalino incluye litio, sodio y potasio, siendo preferible sodio. El alquilo inferior incluye alquilo lineal o ramificado C1-C6 (en particular, C1-C4). Los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-etilpropilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo y 3-metilpentilo, siendo preferibles metilo y etilo.

La reacción puede realizarse en presencia de un disolvente común. El disolvente puede ser cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de cetona (por ejemplo, acetona y metil etil cetona), disolventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter y diglima), disolventes de éster (por ejemplo, acetato de metilo y acetato de etilo), disolventes polares apróticos (por ejemplo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida y dimetilsulfóxido), disolventes hidrocarbonados halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno y cloruro de etileno), y combinaciones de estos disolventes. El disolvente es preferiblemente *N,N*-dimetilformamida.

La base para su uso pueden ser bases inorgánicas o bases orgánicas conocidas. Los ejemplos de bases inorgánicas incluyen metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio), hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de cesio), carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio), alcóxidos inferiores (C1-C3) de metales alcalinos (por ejemplo, metóxido de sodio y etóxido de sodio) e hidruros de metales alcalinos (por ejemplo, hidruro de sodio e hidruro de potasio). Los ejemplos de bases inorgánicas incluyen

trialquilaminas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina y *N,N*-diisopropiletilamina), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, 4-dimetilaminopiridina, *N,N*-dimetilanilina, *N*-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Cuando estas bases son un líquido, estas bases también pueden usarse como disolvente. Estas bases se usan individualmente o en una combinación de dos o más. La base es preferiblemente un carbonato de metal alcalino (en particular, carbonato de sodio o carbonato de potasio).

La cantidad de la base para su uso es normalmente de 1 a 10 moles, y preferiblemente de 1 a 6 moles, por mol de compuesto (1a).

La reacción puede realizarse añadiendo opcionalmente un yoduro de metal alcalino, tal como yoduro de potasio o yoduro de sodio, como acelerador de la reacción al sistema de reacción.

Cuando se usa un acelerador de la reacción, la cantidad del acelerador de la reacción es normalmente de al menos 0,01 moles, y preferiblemente de 0,1 a 2 moles, por mol de $X^1CF_2COOR^1$.

La proporción de compuesto (1a) y compuesto $X^1CF_2COOR^1$ es normalmente de al menos 1 mol, preferiblemente de 1 a 5 moles de compuesto $X^1CF_2COOR^1$, por mol de compuesto (1a).

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y la reacción puede realizarse normalmente en cualquiera de las siguientes condiciones: con enfriamiento, a temperatura ambiente o con calentamiento. La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura de 80 a 120°C durante de 1 a 30 h.

Compuesto (2) → compuesto (3)

El compuesto (3) puede producirse oxidando el compuesto (2). Específicamente, por ejemplo, el compuesto (3) se produce sometiendo el compuesto (2) a reacción en un disolvente en presencia de un oxidante.

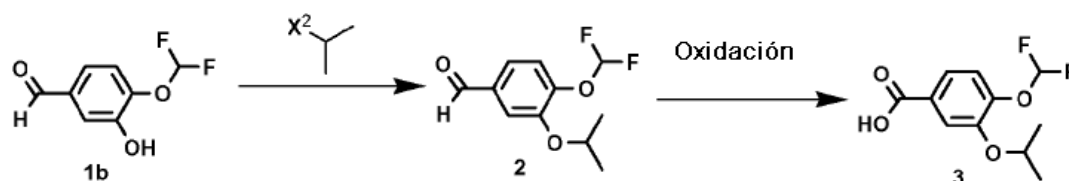
Cuando el compuesto (2) se hace reaccionar en un disolvente en presencia de un oxidante, los ejemplos del disolvente para su uso incluyen agua; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, n-butanol, terc-butanol y etilenglicol; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; éteres, tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, monoglima y diglima; cetonas, tales como acetona y metil etil cetona; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, o-diclorobenceno, tolueno y xileno; ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de butilo; disolventes polares apróticos, tales como acetonitrilo, *N,N*-diisopropiletilamina y triamida hexametilfosfórica; y combinaciones de estos disolventes.

Los oxidantes incluyen ácidos halogenados, tales como ácido cloroso, ácido yodoso y ácido bromoso; sales de metales alcalinos de ácidos halogenados, tales como clorito de sodio, yodito de sodio, bromito de sodio, clorito de potasio, yodito de potasio y bromito de potasio; sales de metales alcalinos de ácido permangánico, tal como permanganato de potasio; ácido crómico o sales de metales alcalinos del mismo, tales como óxido de cromio (VI), dicromato de sodio y dicromato de potasio; y ácido nítrico. Cuando se usa una sal de metal alcalino de ácido permangánico, es preferible realizar la reacción en presencia de una base inorgánica, tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio o carbonato de potasio. Cuando se usa ácido crómico o una sal de metal alcalino del mismo, es preferible realizar la reacción en presencia de un ácido mineral tal como ácido sulfúrico, o un ácido orgánico tal como ácido acético. De estos, en particular, son particularmente preferibles ácidos halogenados y sales de metales alcalinos de ácidos halogenados.

La cantidad del oxidante para su uso es normalmente de 0,5 a 1 mol o más, y preferiblemente de 1 a 10 moles, por mol de compuesto (2).

La temperatura de reacción es normalmente de -20 a 50°C, y preferiblemente de -20°C a temperatura ambiente (25°C). El tiempo de reacción es de 1 a 30 h.

El compuesto (3) puede producirse a través de las etapas de reacción ilustradas en el siguiente esquema de reacción.



Compuesto (1b) + compuesto $X^2CH(CH_3)_2$ → compuesto (2)

El compuesto (2) también puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (1a) con el compuesto $X^2CH(CH_3)_2$ en presencia de una base.

5 En compuesto $X^2CH(CH_3)_2$, X^2 representa halógeno, y el halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferibles cloro, bromo y yodo, y siendo más preferible bromo.

10 La reacción puede realizarse en presencia de un disolvente común. El disolvente puede ser cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de cetona (por ejemplo, acetona y metil etil cetona), disolventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter y diglima), disolventes de éster (por ejemplo, acetato de metilo y acetato de etilo), disolventes polares apróticos (por ejemplo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida y dimetilsulfóxido), disolventes hidrocarbonados halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno y cloruro de etileno), y combinaciones de estos disolventes. El disolvente es preferiblemente *N,N*-dimetilformamida.

15 La base para su uso pueden ser bases inorgánicas o bases orgánicas conocidas. Los ejemplos de bases inorgánicas incluyen metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio), hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de cesio), carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio),
20 alcóxidos inferiores (C1-C3) de metales alcalinos (por ejemplo, metóxido de sodio y etóxido de sodio) e hidruros de metales alcalinos (por ejemplo, hidruro de sodio e hidruro de potasio). Las bases inorgánicas incluyen trialkilaminas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina y *N,N*-diisopropiletilamina), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, 4-dimetilaminopiridina, *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Cuando estas bases son un
25 líquido, estas bases también pueden usarse como disolvente. Estas bases se usan individualmente o en una combinación de dos o más. La base es preferiblemente un carbonato de metal alcalino (en particular, carbonato de sodio o carbonato de potasio).

30 La cantidad de la base para su uso es normalmente de 1 a 10 moles, y preferiblemente de 1 a 6 moles, por mol de compuesto (1b).

La reacción puede realizarse añadiendo opcionalmente un yoduro de metal alcalino, tal como yoduro de potasio o yoduro de sodio, como acelerador de la reacción al sistema de reacción.

35 Cuando se usa un acelerador de la reacción, la cantidad del acelerador de la reacción es normalmente de al menos 0,01 moles, y preferiblemente de 0,1 a 2 moles, por mol de $X^2CH(CH_3)_2$.

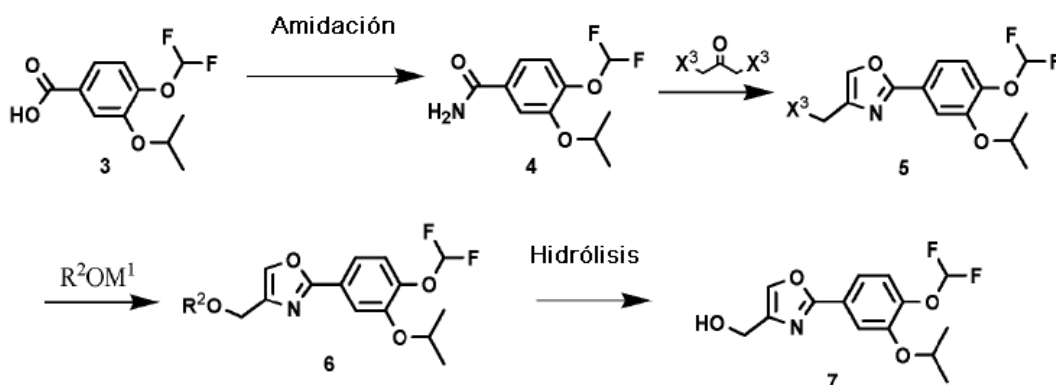
40 La proporción de compuesto (1b) y compuesto $X^2CH(CH_3)_2$ para su uso puede ser normalmente de al menos 1 mol, y preferiblemente de 1 a 5 moles de compuesto $X^2CH(CH_3)_2$, por mol de compuesto (1b).

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y la reacción puede realizarse normalmente en cualquiera de las siguientes condiciones: con enfriamiento, a temperatura ambiente o con calentamiento. La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura dentro del intervalo de alrededor de temperatura ambiente a aproximadamente 85°C durante de 1 a 30 h.

45 El método para producir el compuesto (3) a partir del compuesto (2) es tal como se describió anteriormente.

Producción del compuesto (7)

50 El compuesto (7) puede producirse, por ejemplo, a través de las etapas de reacción ilustradas en el siguiente esquema de reacción.



Compuesto (3) → compuesto (4)

- 5 El compuesto (4) puede producirse sometiendo el compuesto (3) a reacción de condensación con amoníaco (reacción de amidación). La reacción puede realizarse normalmente haciendo reaccionar el compuesto (3) con amoníaco en un disolvente en presencia de un agente de condensación.

10 El disolvente puede ser cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes hidrocarbonados alifáticos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo y cloruro de etileno), disolventes de cetona (por ejemplo, acetona y metil etil cetona), disolventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, dimetoxietano y diglima), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno y xileno), disolventes polares apróticos (por ejemplo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona y dimetilsulfóxido), y combinaciones de estos disolventes. El disolvente es preferiblemente acetonitrilo.

15 Los ejemplos del agente de condensación incluyen 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC o WSC), difenilfosforilazida (DPPA), sales de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (por ejemplo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio) y 2-cloro-4,6-dimetoxitriazina (CDMT). El agente de condensación es preferiblemente CDI.

La cantidad del agente de condensación para su uso es normalmente de al menos 1 mol, y preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol de compuesto (3).

- 25 Junto con el agente de condensación, puede usarse opcionalmente un aditivo (activador), tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y *N*-hidroxisuccinimida (HOSu).

Cuando se usa el aditivo, la cantidad del aditivo es normalmente de al menos 1 mol, y preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol del agente de condensación.

30 La reacción también puede realizarse añadiendo opcionalmente una base. Los ejemplos de la base incluyen aminas terciarias, tales como trietilamina y *N,N*-diisopropiletilamina; y compuestos aromáticos que contienen nitrógeno, tales como piridina y 4-dimetilaminopiridina.

- 35 Cuando se usa una base, la cantidad de la base es normalmente de al menos 1 mol, y preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol de compuesto (5).

El amoníaco se usa normalmente como agua amoniacal. La cantidad de amoníaco para su uso es normalmente de al menos 1 mol, y preferiblemente de 1 a 10 moles, por mol de compuesto (3).

40 La reacción se realiza normalmente haciendo reaccionar el compuesto (3) con un agente de condensación, opcionalmente con un aditivo, para preparar un éster activado, y haciendo reaccionar el éster activado con amoníaco.

45 La temperatura de reacción para la preparación del éster activado y la posterior reacción con amoníaco no está particularmente limitada. La preparación y la reacción pueden realizarse normalmente en cualquiera de las siguientes condiciones: con enfriamiento, a temperatura ambiente o con calentamiento. La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura dentro del intervalo de temperatura de enfriamiento con hielo a aproximadamente temperatura ambiente durante de 1 a 30 h.

- 50 Compuesto (4) → compuesto (5)

El compuesto (5) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (4) con el compuesto $\text{CO}(\text{CH}_2\text{X}^3)_2$.

En el compuesto $\text{CO}(\text{CH}_2\text{X}^3)_2$, X^3 representa halógeno. El halógeno representado por X^3 incluye flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferibles cloro, bromo y yodo.

La reacción puede realizarse en presencia de un disolvente común. El disolvente puede ser cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes hidrocarbonados alifáticos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo y cloruro de etileno), disolventes de cetona (por ejemplo, acetona y metil etil cetona), disolventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, dimetoxietano y diglima), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno y xileno), disolventes polares apróticos (por ejemplo, acetonitrilo, *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilpirrolidona y dimetilsulfóxido), y combinaciones de estos disolventes. El disolvente es preferiblemente un hidrocarburo aromático (por ejemplo, tolueno y xileno).

La proporción de compuesto (4) y compuesto $\text{CO}(\text{CH}_2\text{X}^3)_2$ para su uso es normalmente de al menos 1 mol, preferiblemente de 1 a 5 moles de compuesto $\text{CO}(\text{CH}_2\text{X}^3)_2$, por mol de compuesto (4).

Opcionalmente, puede usarse un agente de deshidratación. Los ejemplos del agente de deshidratación incluyen zeolita sintética, que incluye específicamente tamices moleculares (MS)3A, MS4A, y otra zeolita similar con poros finos.

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y la reacción puede realizarse normalmente en cualquiera de las siguientes condiciones: con enfriamiento, a temperatura ambiente o con calentamiento. La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura dentro del intervalo de alrededor de temperatura ambiente a aproximadamente 200°C durante de 1 a 30 h. El uso de este método permite que se forme el anillo de oxazol a un alto rendimiento.

Compuesto (5) → compuesto (6)

El compuesto (6) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (5) con el compuesto R^2OM^1 . En el compuesto R^2OM^1 , R^2 representa alcanoilo y M^1 representa un metal alcalino.

El alcanoilo representado por R^2 incluye alcanoilo lineal o ramificado C1-C6 (en particular, C1-C4). Los ejemplos específicos del alcanoilo incluyen formilo, acetilo, *n*-propionilo, isopropionilo, *n*-butirilo, isobutirilo, *sec*-butirilo, *terc*-butirilo y hexanoilo, siendo preferibles formilo, acetilo, *n*-propionilo e isopropionilo, y siendo más preferible acetilo.

El metal alcalino representado por M^1 incluye litio, sodio y potasio, siendo preferibles sodio y potasio.

Los ejemplos específicos del compuesto R^2OM^1 incluyen acetato de sodio y acetato de potasio.

La reacción puede realizarse en presencia de un disolvente común. El disolvente puede ser cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de cetona (por ejemplo, acetona y metil etil cetona), disolventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter y diglima), disolventes de éster (por ejemplo, acetato de metilo y acetato de etilo), disolventes polares apróticos (por ejemplo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida y dimetilsulfóxido), disolventes hidrocarbonados halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno y cloruro de etileno), y combinaciones de estos disolventes. El disolvente es preferiblemente *N,N*-dimetilformamida.

La proporción de compuesto (5) y compuesto R^2OM^1 para su uso es normalmente de al menos 1 mol, y preferiblemente de 1 a 5 moles de compuesto R^2OM^1 , por mol de compuesto (5).

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y la reacción puede realizarse normalmente en cualquiera de las siguientes condiciones: con enfriamiento, a temperatura ambiente o con calentamiento. La reacción puede realizarse preferiblemente a una temperatura dentro del intervalo de alrededor de temperatura ambiente a aproximadamente 120°C durante de 1 a 30 h.

Compuesto (6) → compuesto (7)

El compuesto (7) puede producirse hidrolizando el compuesto (6). La hidrólisis del compuesto (6) puede realizarse normalmente en un disolvente en presencia de una base.

El disolvente puede ser cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen agua, disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol y *n*-butanol), disolventes de cetona (por ejemplo, acetona y metil etil cetona), disolventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, dimetoxietano y diglima) y acetonitrilo. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen un disolvente de combinación de agua y un disolvente de alcohol (metanol o etanol). Son preferibles disolventes de alcohol (en particular, metanol y etanol).

Los ejemplos de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio,

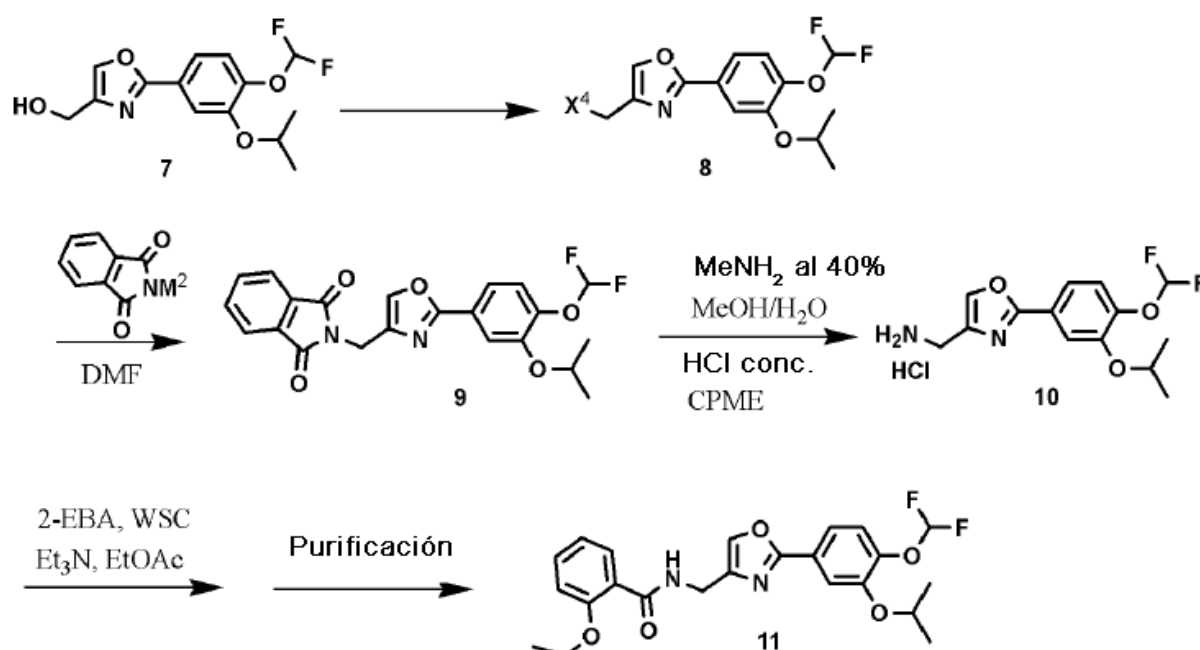
hidróxido de potasio e hidróxido de cesio). Normalmente, pueden usarse hidróxidos de metales alcalinos en forma de una disolución acuosa. Los ejemplos de la disolución acuosa incluyen disolución acuosa de hidróxido de sodio.

La cantidad de la base para su uso es normalmente de al menos 1 mol, y preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol de compuesto (6).

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y la reacción puede realizarse normalmente en cualquiera de las siguientes condiciones: con enfriamiento, a temperatura ambiente o con calentamiento. La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura dentro del intervalo de alrededor de temperatura ambiente a aproximadamente 85°C durante de 1 a 30 h.

Producción del compuesto (11)

El compuesto (11) puede producirse, por ejemplo, a través de las etapas de reacción ilustradas en el siguiente esquema de reacción.



Compuesto (7) → compuesto (8)

El compuesto (8) puede producirse convirtiendo el grupo hidroxilo del compuesto (7) en el grupo saliente (X^4).

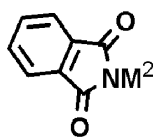
Los ejemplos del grupo saliente representado por X^4 incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo) y sulfoniloxilo orgánico (por ejemplo, *p*-toluenosulfoniloxilo, metanosulfoniloxilo, trifluorometanosulfoniloxilo, nonafluorobutanosulfoniloxilo y *o*-nitrobenzosulfoniloxilo). Es preferible halógeno, y es más preferible bromo.

El compuesto (8'), en el que el grupo saliente representado por X^4 es un sulfoniloxilo orgánico, puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (7) con un haluro de sulfonilo orgánico o anhídrido de ácido sulfónico orgánico que contiene el grupo sulfonilo orgánico en un disolvente en presencia de una base.

El disolvente puede ser cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de cetona (por ejemplo, acetona y metil etil cetona), disolventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, dimetoxietano y diglima), disolventes de éster (por ejemplo, acetato de metilo y acetato de etilo), disolventes polares apróticos (por ejemplo, acetonitrilo, *N,N*-diisopropiletilamina y dimetilsulfóxido), disolventes hidrocarbonados halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno y cloruro de etileno), y combinaciones de estos disolventes. El disolvente es preferiblemente disolventes de éster (en particular, acetato de etilo).

La base para su uso pueden ser bases inorgánicas o bases orgánicas conocidas. Los ejemplos de las bases inorgánicas incluyen hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio), hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de cesio), carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio) e hidruros de metales

- alcalinos (por ejemplo, hidruro de sodio e hidruro de potasio). Las bases inorgánicas incluyen trialkilaminas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina y *N,N*-diisopropiletilamina), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, 4-dimetilaminopiridina, *N,N*-dimetilanilina, *N*-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Cuando estas bases son un líquido, estas bases también pueden usarse como disolvente. Estas bases pueden usarse individualmente o en una combinación de dos o más. La base es preferiblemente *N,N*-diisopropiletilamina y trietilamina, y más preferiblemente *N,N*-diisopropiletilamina. En particular, es preferible *N,N*-diisopropiletilamina ya que el uso de *N,N*-diisopropiletilamina puede aumentar significativamente el rendimiento.
- Los ejemplos del haluro de sulfonilo orgánico incluyen haluro de *p*-toluenosulfonilo, haluro de metanosulfonilo, haluro de trifluorometanosulfonilo, haluro de nonafluorobutanosulfonilo y haluro de *o*-nitrobenzosulfonilo. Los ejemplos del haluro incluyen cloruro y bromuro, siendo preferible cloruro. El haluro de sulfonilo orgánico particularmente preferible incluye cloruro de metanosulfonilo.
- Los ejemplos del anhídrido de ácido sulfónico orgánico incluyen anhídrido de ácido *p*-toluenosulfónico, anhídrido de ácido metanosulfónico, anhídrido de ácido trifluorosulfónico, anhídrido de ácido nonafluorobutanosulfónico y anhídrido de ácido *o*-nitrobenzenosulfónico.
- La cantidad de la base para su uso es normalmente de 1 a 10 moles, y preferiblemente de 1 a 6 moles, por mol de compuesto (7).
- La cantidad del haluro de sulfonilo orgánico o anhídrido de ácido sulfónico orgánico para su uso es normalmente de 1 a 5 moles, y preferiblemente de 1 a 2 moles, por mol de compuesto (7).
- La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y la reacción puede realizarse normalmente en cualquiera de las siguientes condiciones: con enfriamiento, a temperatura ambiente o con calentamiento. La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura de 0 a 60°C durante de 1 a 30 h.
- La reacción descrita anteriormente produce el compuesto (8'), en el que el grupo saliente representado por X⁴ es un sulfoniloxilo orgánico.
- El compuesto (8''), en el que el grupo saliente representado por X⁴ es halógeno, puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (8') con un agente de halogenación en un disolvente. Cuando el grupo saliente representado por X⁴ es halógeno, el halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferibles cloro, bromo y yodo, y siendo más preferible cloro.
- El disolvente puede ser cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de cetona (por ejemplo, acetona y metil etil cetona), disolventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, dimetoxietano y diglima), disolventes de éster (por ejemplo, acetato de metilo y acetato de etilo), disolventes polares apróticos (por ejemplo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida y dimetilsulfóxido), disolventes hidrocarbonados halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno y cloruro de etileno), y combinaciones de estos disolventes.
- Los ejemplos del agente de halogenación incluyen haluros de metales alcalinos (por ejemplo, cloruro de litio, bromuro de litio y yoduro de litio) y haluros de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de tetrabutilamonio y bromuro de tetrabutilamonio). El agente de halogenación es preferiblemente un haluro de metal alcalino (en particular, bromuro de litio).
- La cantidad del agente de halogenación para su uso es normalmente de 1 a 5 moles, y preferiblemente de 1 a 3 moles, por mol de compuesto (8').
- La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y la reacción puede realizarse normalmente en cualquiera de las siguientes condiciones: con enfriamiento, a temperatura ambiente o con calentamiento. La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0 a 60°C durante de 1 a 30 h.
- La etapa de producción del compuesto (8') a partir del compuesto (7) y la etapa de producción del compuesto (8'') a partir del compuesto (8') se realizan cada una independientemente. Alternativamente, ambas etapas pueden realizarse en un solo recipiente.
- El compuesto (8) obtenido (incluyendo los compuestos (8') y (8'')) se somete a la siguiente etapa de reacción.
- Compuesto (8) → compuesto (9)
- El compuesto (9) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (8) con un compuesto representado por la siguiente fórmula:



en la que M² representa un metal alcalino (que puede denominarse a continuación en el presente documento “compuesto M² de ftalimida”). Los ejemplos del metal alcalino representado por M² incluyen litio, sodio y potasio, siendo preferible potasio.

La reacción puede realizarse en un disolvente común. El disolvente puede ser cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de cetona (por ejemplo, acetona y metil etil cetona), disolventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, dimetoxietano y diglima), disolventes de éster (por ejemplo, acetato de metilo y acetato de etilo), disolventes polares apróticos (por ejemplo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida y dimetilsulfóxido), disolventes hidrocarbonados halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno y cloruro de etileno), y combinaciones de estos disolventes. El disolvente es más preferiblemente *N,N*-dimetilformamida.

La proporción de compuesto (8) y compuesto M² de ftalimida es normalmente de al menos 1 mol, y preferiblemente de 1 a 5 moles de compuesto M² de ftalimida, por mol de compuesto (8).

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y la reacción puede realizarse normalmente en cualquiera de las siguientes condiciones: con enfriamiento, a temperatura ambiente o con calentamiento. La reacción se realiza a una temperatura de 0 a 100°C durante de 1 a 30 h.

Compuesto (9) → compuesto (10)

El compuesto (10) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (9) con metilamina.

La reacción puede realizarse en un disolvente común. El disolvente puede ser cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen agua, disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, *n*-butanol, trifluoroetanol y etilenglicol), disolventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, dimetoxietano y diglima), disolventes polares apróticos (por ejemplo, acetonitrilo, *N,N*-diisopropiletilamina y dimetilsulfóxido), y combinaciones de estos disolventes. El disolvente es preferiblemente un disolvente de combinación de agua y un disolvente de alcohol (en particular, metanol o etanol).

La metilamina puede usarse normalmente en forma de una disolución acuosa de metilamina.

La cantidad de metilamina para su uso es normalmente de 1 a 10 moles, y preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol de compuesto (9).

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y la reacción puede realizarse normalmente en cualquiera de las siguientes condiciones: con enfriamiento, a temperatura ambiente o con calentamiento. La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura dentro del intervalo de alrededor de temperatura ambiente a aproximadamente 100°C durante de 10 min a 30 h.

El compuesto (10) obtenido es un compuesto de amina primaria. El compuesto (10) puede convertirse opcionalmente en una sal formada con un ácido desde el punto de vista de la manejabilidad. La sal puede formarse según un método conocido. El ácido puede seleccionarse de una amplia variedad de ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos. Los ácidos orgánicos incluyen ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido láctico, ácido tartárico y ácido succínico; y ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico y ácido naftalenosulfónico. Los ejemplos de los ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico.

El disolvente para su uso en la formación de la sal puede ser cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, *n*-butanol, trifluoroetanol y etilenglicol), disolventes de cetona (por ejemplo, acetona y metil etil cetona), disolventes de éter (por ejemplo, ciclopentil metil éter (CPME), tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, dimetoxietano y diglima), disolventes de éster (por ejemplo, acetato de metilo y acetato de etilo), disolventes polares apróticos (por ejemplo, acetonitrilo, *N,N*-diisopropiletilamina y dimetilsulfóxido), y combinaciones de estos disolventes. El disolvente es preferiblemente disolventes de éter (en particular, CPME).

Compuesto (10) → compuesto (11)

El compuesto (11) puede producirse sometiendo el compuesto (10) a reacción de condensación con ácido 2-etoxibenzoico.

La reacción de condensación se realiza normalmente en un disolvente en presencia de un agente de condensación. Cuando el compuesto (10) es una sal formada con un ácido, el compuesto (10) puede convertirse en una amina primaria libre retirando el ácido de la sal usando una base (por ejemplo, bases inorgánicas, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidrogenocarbonato de sodio; y bases orgánicas, tales como trietilamina y *N,N*-diisopropiletilamina) antes de realizar la reacción.

El disolvente puede ser cualquier disolvente que no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes hidrocarbonados alifáticos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo y cloruro de etileno), disolventes de cetona (por ejemplo, acetona y metil etil cetona), disolventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter, dimetoxietano y diglima), disolventes de éster (por ejemplo, acetato de metilo y acetato de etilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno y xileno), disolventes polares apróticos (por ejemplo, acetonitrilo, *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilpirrolidona y dimetilsulfóxido), y combinaciones de estos disolventes. El disolvente es preferiblemente disolventes de cetona (en particular, acetona y metil etil cetona), disolventes de éter (en particular, tetrahidrofurano, dioxano, dietil éter y dimetoxietano) y disolventes de éster (por ejemplo, acetato de metilo y acetato de etilo).

Los ejemplos del agente de condensación incluyen 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC o WSC), difenilfosforilazida (DPPA), sales de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (por ejemplo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio) y 2-cloro-4,6-dimetoxitriazina (CDMT). El agente de condensación es preferiblemente CDI o WSC.

La cantidad del agente de condensación para su uso es normalmente de al menos 0,5 moles, y preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol de ácido 2-etoxibenzoico.

Junto con el agente de condensación, puede usarse opcionalmente un aditivo (activador), tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu).

La cantidad del aditivo para su uso es normalmente de al menos 1 mol, y preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol del agente de condensación.

La reacción puede realizarse añadiendo opcionalmente una base. Los ejemplos de la base incluyen aminas terciarias, tales como trietilamina y *N,N*-diisopropiletilamina; y compuestos aromáticos que contienen nitrógeno, tales como piridina y 4-dimetilaminopiridina.

Cuando se usa una base, la cantidad de la base puede ser normalmente de al menos 0,5 moles, y preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol del agente de condensación.

La proporción de compuesto (10) y ácido 2-etoxibenzoico es normalmente de al menos 1 mol, y preferiblemente de 1 a 2 moles de ácido 2-etoxibenzoico, por mol de compuesto (10).

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y la reacción puede realizarse normalmente en cualquiera de las siguientes condiciones: con enfriamiento, a temperatura ambiente o con calentamiento. La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura de 0 a 100°C durante de 1 a 30 h.

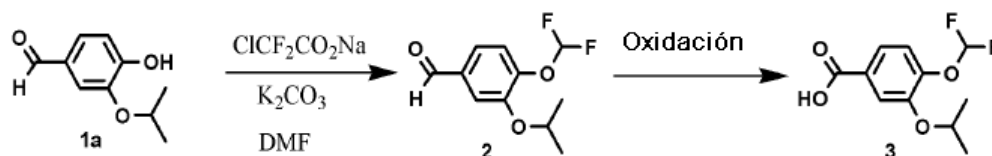
En esta memoria descriptiva, el término "que comprende" incluye "que consiste esencialmente en" y "que consiste en". La presente invención cubre todas las combinaciones de los elementos descritos en esta memoria descriptiva.

Ejemplos

Lo siguiente describe la presente invención en detalle.

Ejemplo de producción 1: producción 1 del compuesto (3)

El compuesto (3) se produjo según el siguiente esquema de reacción.



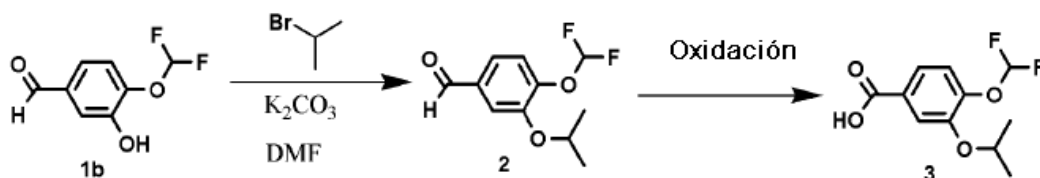
Se añadieron 10,00 g (55,5 mmol) del compuesto (1a) y 9,20 g (66,6 mmol) de carbonato de potasio a 40 ml de

N,N-dimetilformamida y 6 ml de agua, y se agitó la mezcla hasta que la exoterma disminuyó. Se añadieron 16,92 g (111 mmol) de clorodifluoroacetato de sodio a la misma, y se hizo reaccionar la mezcla a de 95 a 110°C durante 3 h. Se añadieron 80 ml de acetato de butilo y 80 ml de agua a la disolución de reacción, y se repartió la disolución. Se añadieron de nuevo 80 ml de agua a la fase orgánica, seguido de reparto. Se añadieron 3 ml de ácido clorhídrico concentrado a la fase orgánica, y se agitó la mezcla a de 60 a 70°C durante 30 min. Se añadieron 40 ml de agua y 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25% a la disolución de reacción, y se repartió la mezcla. Se añadieron 5,93 g (61,1 mmol) de ácido sulfámico y 10 ml de agua a la fase orgánica, y se añadieron gota a gota 22,08 g (61,0 mmol) de una disolución acuosa de clorito de sodio al 25% a la misma a una temperatura de 20°C o menos. Se hizo reaccionar la mezcla a 20°C o menos durante 15 min, y se añadieron gota a gota 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25% a la misma a una temperatura de 20°C o menos, seguido de vertido en 83,95 g (66,6 mmol) de una disolución acuosa de sulfito de sodio al 10%. Adicionalmente, se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico concentrado y se repartió la mezcla, seguido de concentración de la fase orgánica a presión reducida. Se añadieron 40 ml de metanol, 80 ml de agua y 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25% al residuo concentrado para disolver el residuo, y se añadieron gota a gota 5 ml de ácido clorhídrico concentrado al mismo para precipitar los cristales. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración y se secaron a 80°C, obteniendo de ese modo 11,81 g (rendimiento: 86,4%) del compuesto (3) como un polvo blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,70 (2H,dd,J = 6,4 Hz,2,0 Hz),7,22 (1H,d,J = 9,2 Hz),6,66 (1H,t,J = 74,8 Hz),4,66(1H,sept,J = 6,0 Hz),1,39 (6H,d,J = 6,0 Hz).

Ejemplo de producción 2: producción 2 del compuesto (3)

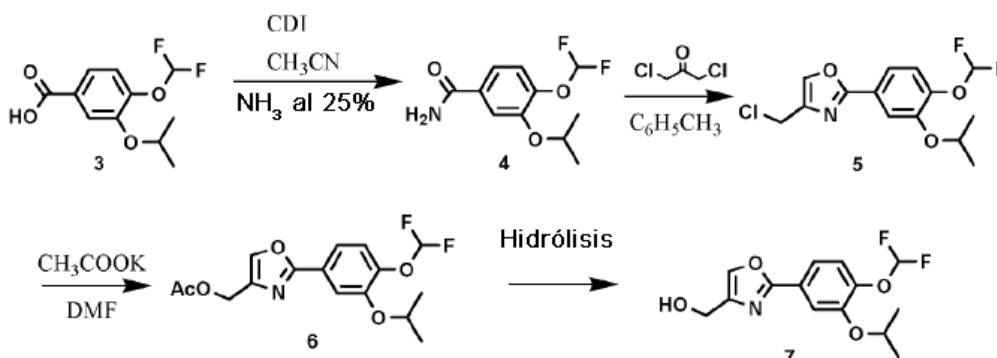
El compuesto (3) se produjo según el siguiente esquema de reacción.



Se añadieron 10,00 g (53,2 mmol) del compuesto (1b), 9,55 g (69,1 mmol) de carbonato de potasio y 8,50 g (69,1 mmol) de bromuro de isopropilo a 40 ml de *N,N*-dimetilformamida, y se hizo reaccionar la mezcla a de 75 a 85°C durante 2 h. Se añadieron 80 ml de acetato de butilo y 80 ml de agua a la disolución de reacción, y se repartió la mezcla. Se añadieron 5,68 g (58,5 mmol) de ácido sulfámico y 10 ml de agua a la fase orgánica, y se añadieron gota a gota 21,15 g (58,5 mmol) de una disolución acuosa de clorito de sodio al 25% a la misma a 20°C o menos, seguido de reacción durante 15 min. Se añadieron 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25% a la misma a 20°C o menos, y posteriormente se vertieron 80,41 g (63,8 mmol) de una disolución acuosa de sulfito de sodio al 10%. Adicionalmente, se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico concentrado y se repartió la mezcla, seguido de concentración de la fase orgánica a presión reducida. Se añadieron 40 ml de metanol, 80 ml de agua y 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25% al residuo concentrado y se disolvió el residuo, seguido de adición gota a gota de 5 ml de ácido clorhídrico concentrado para precipitar los cristales. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración y se secaron a 80°C, obteniendo de ese modo 12,09 g (rendimiento: 92,4%) del compuesto (3) como un polvo blanco.

Ejemplo de producción 3: producción del compuesto (7)

El compuesto (7) se produjo según el siguiente esquema de reacción.



Síntesis del compuesto (4)

Se añadieron 10,00 g (40,6 mmol) del compuesto (3) a 25 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente y se agitó. Se añadieron gradualmente 7,90 g (48,7 mmol) de carbonildiimidazol, y se hizo reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron 10 ml (134 mmol) de agua amoniacal al 25% a 120 ml de agua y se enfrió hasta 10°C o menos, seguido de adición gota a gota de la disolución de reacción a la misma. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración y se secaron a 80°C, obteniendo de ese modo 9,25 g (rendimiento: 92,9%) del compuesto (4) como un polvo blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,54 (1H,d,J = 1,6 Hz), 7,25 (1H,dd,J = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 7,17 (1H,d,J = 8,0 Hz), 6,62 (1H,t,J = 75,0), 5,96 (2H,d a,J = 75,2 Hz), 4,66 (1H,sept,J = 6,13 Hz), 1,36 (6H,d,J = 6,0 Hz).

Síntesis del compuesto (5)

Se añadieron 10,00 g (40,8 mmol) del compuesto (4) y 6,21 g (48,9 mmol) de 1,3-dicloroacetona a 10 ml de tolueno a temperatura ambiente, y se hizo reaccionar la mezcla a reflujo durante 3 h. Se añadieron 60 ml de tolueno, 20 ml de agua y 2 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25% a la disolución de reacción, y se repartió la mezcla. Se concentró la fase orgánica a presión reducida, obteniendo de ese modo el compuesto (5) como un sólido pardusco (después de la recristalización: polvo fino amarillo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,69 (1H,d,J = 0,8 Hz), 7,64 (1H,d,J = 2,0 Hz), 7,58 (1H,dd,J = 8,0 Hz, 1,6 Hz), 7,21 (1H,d,J = 8,0 Hz), 6,61 (1H,t,J = 75,0 Hz), 4,69 (1H,sept,J = 6,1 Hz), 4,56 (2H,s), 1,38 (6H,d,J = 6,0 Hz).

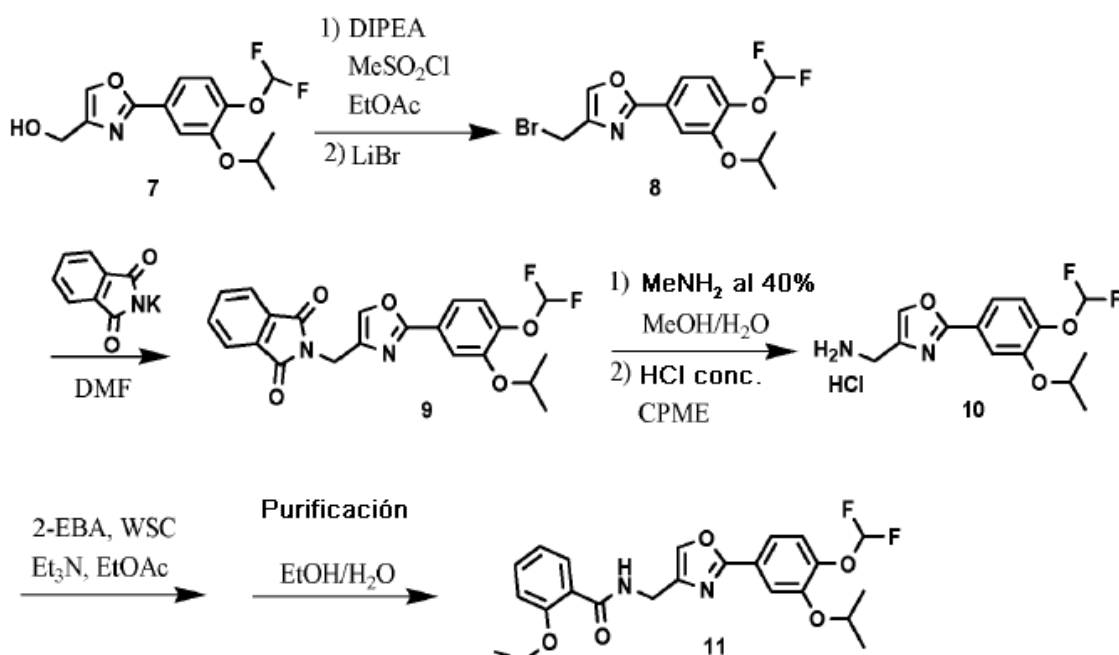
Síntesis del compuesto (7)

Se añadieron 20 ml de *N,N*-dimetilformamida y 4,80 g (48,9 mmol) de acetato de potasio al producto en bruto del compuesto (5) obtenido en la sección anterior, y se hizo reaccionar la mezcla a 90 a 100°C durante 3 h. Se añadieron 20 ml de metanol, 20 ml de agua y 5 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25% a la disolución de reacción, y se hicieron reaccionar a reflujo durante 1 h. Se añadieron 35 ml de agua a la disolución de reacción, y se recogieron los cristales precipitados mediante filtración, seguido de secado a 80°C, obteniendo de ese modo 10,33 g (rendimiento: 84,6%) del compuesto (7) como un polvo pardusco claro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,65-7,63 (2H,m), 7,57 (1H,dd,J = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 7,21 (1H,d,J = 8,0 Hz), 6,61 (1H,t,J = 75,2 Hz), 4,70-4,66 (3H,m), 1,39 (6H,d,J = 6,0 Hz).

Ejemplo de producción 4: producción del compuesto (11)

El compuesto (11) se produjo según el siguiente esquema de reacción.



Síntesis del compuesto (9)

Se añadieron 20,00 g (66,8 mmol) del compuesto (7) y 17,28 g (134 mmol) de *N,N*-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 agitó a de 10 a 30°C durante 1 h. Se añadieron 17,41 g (200 mmol) de bromuro de litio a la misma y se hicieron reaccionar a de 20 a 35°C durante 1 h. Se añadieron 100 ml de agua a la disolución de reacción y se repartió 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 la disolución de nuevo 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 h. Se añadieron 200 ml de agua a la disolución de reacción para precipitar los cristales. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración y se secaron a 80°C, obteniendo de ese modo 25,90 g (rendimiento: 90,5%) del compuesto (9) como un polvo blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,22 (1H,s), 7,94-7,86 (4H,m), 7,58 (1H,d,J = 2,0 Hz), 7,52 (1H,dd,J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 7,30 (1H,d,J = 8,4 Hz), 7,14 (1H,t,J = 74,2 Hz), 4,78-4,69 (3H,m), 1,30 (6H,d,J = 6,0 Hz).

Síntesis del compuesto (10)

Se mezclaron 15,00 g (35,0 mmol) del compuesto (9) con 30 ml de una disolución acuosa de metilamina al 40%, 30 ml de metanol y 75 ml de agua, y se hicieron reaccionar a reflujo durante 30 min. Se añadieron 150 ml de ciclopentil metil éter (CPME) y 15 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25% a la disolución de reacción, y se ajustó la temperatura hasta de 65 a 75°C, seguido de reparto. Se añadió una mezcla de 150 ml de agua y 7,50 g de cloruro de sodio a la fase orgánica, y se ajustó la temperatura hasta de 65 a 75°C de nuevo, seguido de reparto. Se añadieron 3,75 ml de ácido clorhídrico concentrado a la fase orgánica para precipitar los cristales. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración y se secaron a 60°C, obteniendo de ese modo 11,95 g (rendimiento: cuant.) del compuesto (10) como un polvo blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,51 (3H,s a), 8,29 (1H,s), 7,64 (1H,d,J = 2 Hz), 7,59 (1H,dd,J = 8,0 Hz, 1,6 Hz), 7,37 (1H,d,J = 8,4 Hz), 7,18 (1H,t,J = 74,0 Hz), 4,72 (1H,sept,J = 6,1 Hz), 4,03 (2H,s), 1,33 (6H,d,J = 6,4 Hz).

Síntesis del compuesto (11)

Se mezclaron 13,30 g (39,7 mmol) del compuesto (10) con 3,83 g (37,8 mmol) de trietilamina y 108 ml de acetato de etilo, y se agitó a de 20 a 30°C durante 1 h. Se añadieron 9,78 g (58,9 mmol) de ácido 2-etoxibenzoico y 11,28 g (58,8 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC) a la disolución de reacción, y se hicieron reaccionar a de 20 a 30°C durante 1 h. Se añadieron 54 ml de agua y 5,4 ml de ácido clorhídrico concentrado a la disolución de reacción, y se ajustó la temperatura hasta de 40 a 50°C, seguido de reparto. Se añadieron 54 ml de agua y 5,4 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25% a la fase orgánica, y se ajustó la temperatura hasta de 40 a 50°C de nuevo. Se repartió la mezcla, y se concentró la fase orgánica a presión reducida. Se añadieron 45 ml de etanol, 18 ml de agua, 5,4 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25% y 0,54 g de carbón activado al residuo concentrado, y se sometió a reflujo la mezcla durante 30 min. Se retiró el carbón activado mediante filtración, y se lavó el filtrado con 11 ml de etanol. Se enfrió el filtrado, y se añadió un cristal simiente al mismo para precipitar los cristales. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración y se secaron a 35°C, obteniendo de ese modo 12,88 g (72,6%) del compuesto (11) como un polvo blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,56 (1H,s a), 8,23 (1H,dd,J = 7,6 Hz, 1,6 Hz), 7,66 (1H,s), 7,63 (1H,d,J = 2,0 Hz), 7,58 (1H,dd,J = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 7,44-7,39 (1H,m), 7,21 (1H,d,J = 8,0 Hz), 7,08-7,04 (1H,mH), 6,94 (1H,d,J = 8,0 Hz), 6,61 (1H,t,J = 75,2 Hz), 4,68 (1H,sept,J = 6,0 Hz), 4,62 (2H,d,J = 6,0 Hz), 4,17 (2H,q,J = 6,93), 1,48 (3H,t,J = 7,2 Hz), 1,39 (6H,d,J = 5,6 Hz).

Ejemplo de producción 5: producción de formulacionesEstudio del disolvente

Para seleccionar un disolvente para disolver el compuesto (11) en la preparación de una pomada que contiene el compuesto (11), se estudió la solubilidad del compuesto (11) en diversos disolventes. Incluso un disolvente que tiene una alta solubilidad del compuesto (11) presenta una solubilidad reducida del compuesto (11) si tiene compatibilidad con un material de base (base de pomada), tal como vaselina o parafina, y se mezcla con el material de base. Tal caso puede dar como resultado la precipitación del compuesto (11). Por tanto, es relativamente preferible para su uso un disolvente que tenga una alta solubilidad del compuesto (11) pero que no tenga o que tenga una baja miscibilidad (compatibilidad) con vaselina o parafina. La tabla 1 muestra los resultados del estudio.

[Tabla 1]

Disolvente	Miscibilidad de la disolución del	Solubilidad (% p/p)
------------	-----------------------------------	---------------------

	compuesto (11) en disolvente con vaselina	
Triacetina	Inmiscible	32,5
Carbonato de propileno	Inmiscible	56,9
Sebacato de dietilo	Miscible	42,6
Adipato de diisopropilo	Miscible	40,3
Ácido isoesteárico	Miscible	19,8
Aceite de oliva	Miscible	6,1
Miristato de isopropilo	Miscible	6,0
Hexildodecanol	Miscible	5,4
Alcohol isoestearílico	Miscible	5,1
Oleato de decilo	Miscible	2,6
Parafina líquida	Miscible	0,1

La tabla 4 indica que la triacetina y el carbonato de propileno tienen una miscibilidad baja con la vaselina, y también indica que la triacetina y el carbonato de propileno tienen una solubilidad relativamente alta del compuesto (11).

5 Formulación de pomada

Se prepararon pomadas (ejemplos 1 a 10 y ejemplos comparativos 1 a 8) tal como se describe a continuación. Tal como se indicó anteriormente, se encontraron disolventes que disuelven el compuesto (11). Por tanto, la presente invención abarca todas las pomadas preparadas disolviendo el compuesto (11) en un disolvente. Sin embargo, de estas, lo siguiente describe ejemplos particularmente preferibles como ejemplos, y otros como ejemplos comparativos por comodidad. El tamaño de partícula de las gotitas se mide colocando una cantidad adecuada de una pomada preparada sobre un portaobjetos y observando el tamaño de la gotita con un microscopio polarizante.

Ejemplo 1

Se calentaron 73,0 g de vaselina blanca, 10,0 g de parafina líquida, 3,0 g de parafina y 1,0 g de cera de abejas (cera de abejas no blanqueada químicamente) y se disolvieron a 70°C en una homomezcladora Agi. Después de eso, se añadió adicionalmente una disolución de 3,0 g del compuesto (11) en 10,0 g de carbonato de propileno a la misma, y se agitó la mezcla con una homomezcladora a 5000 rpm y con una paleta a 30 rpm. Se apagó entonces la homomezcladora a 45°C, y se apagaron la paleta y el enfriamiento a 40°C para dar un tamaño de gotita de 20 µm o menos. Después de eso, se insertó el producto resultante en tubos de aluminio, 5 g en cada tubo, con una máquina de llenado YS-7, y se sellaron los tubos, obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo 2

Se repitió el procedimiento del ejemplo 1, excepto que se usaron 72,0 g de vaselina blanca y 2,0 g de cera de abejas, obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo 3

Se repitió el procedimiento del ejemplo 1, excepto que se usaron 70,5 g de vaselina blanca y 3,5 g de cera de abejas, obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo 4

Se repitió el procedimiento del ejemplo 1, excepto que se usaron 81,0 g de vaselina blanca, 1,0 g del compuesto (11) y 4,0 g de carbonato de propileno, obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo 5

Se repitió el procedimiento del ejemplo 4, excepto que se usaron 80,0 g de vaselina blanca y 2,0 g de cera de abejas, obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo 6

Se repitió el procedimiento del ejemplo 4, excepto que se usaron 78,5 g de vaselina blanca y 3,5 g de cera de abejas,

obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo 7

- 5 Se repitió el procedimiento del ejemplo 6, excepto que se usaron 79,2 g de vaselina blanca y 0,3 g del compuesto (11), obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo 8

- 10 Se repitió el procedimiento del ejemplo 6, excepto que se usaron 79,4 g de vaselina blanca y 0,1 g del compuesto (11), obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo 9

- 15 Se calentaron 70,5 g de vaselina blanca, 10,0 g de parafina líquida, 3,0 g de parafina y 3,5 g de cera de abejas (cera de abejas blanqueada químicamente) y se disolvieron a 70°C en una homomezcladora Agi. Después de eso, se añadió adicionalmente una disolución de 3,0 g del compuesto (11) en 10,0 g de carbonato de propileno a la misma, y se agitó la mezcla con una homomezcladora a 5000 rpm y con una paleta a 30 rpm. Se apagó entonces la homomezcladora a 45°C, y se apagaron la paleta y el enfriamiento a 40°C para dar un tamaño de gotita de 20 µm o menos. Después de
20 eso, se insertó el producto resultante en tubos de aluminio, 5 g en cada tubo, con una máquina de llenado YS-7, y se sellaron los tubos, obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo 10

- 25 Se repitió el procedimiento del ejemplo 3, excepto que se usaron 73,5 g de vaselina blanca y 7,0 g de carbonato de propileno, obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo comparativo 1

- 30 Se repitió el procedimiento del ejemplo 4, excepto que se usaron 82,0 g de vaselina blanca y no se añadió cera de abejas, obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo comparativo 2

- 35 Se calentaron 58,5 g de vaselina blanca, 6,0 g de parafina, 6,0 g de cera de abejas y 5,0 g de sebacato de dietilo y se disolvieron a 70°C agitando a mano en un vaso de precipitados de 200 ml. Después de enfriar hasta 50°C, se añadieron 17 g de parafina líquida al mismo, y se calentó la mezcla hasta 50°C. Se añadieron 13 g de una pasta que contenía 10 g de parafina líquida y 3 g de compuesto (11) micronizado a la misma y se mezcló bien agitando a mano, con la temperatura mantenida a 50°C. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente con agua helada. Después de eso,
40 se insertó la mezcla en tubos de aluminio, 5 g en cada tubo, con una máquina de llenado YS-7, obteniendo de ese modo pomadas.

Se obtuvo el compuesto (11) micronizado añadiendo el compuesto (11) a parafina líquida y pulverizando la mezcla con un dispositivo DYNO-MILL (molino de perlas). Se usó la pasta así obtenida en la operación anterior.

Ejemplo comparativo 3

Se repitió el procedimiento del ejemplo 3, excepto que se usaron 75,5 g de vaselina blanca y 5,0 g de carbonato de propileno, obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo comparativo 4

Se repitió el procedimiento del ejemplo 6, excepto que se usaron 80,5 g de vaselina blanca y 2,0 g de carbonato de propileno, obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo comparativo 5

Se repitió el procedimiento del ejemplo 6, excepto que se usaron 79,5 g de vaselina blanca y no se añadió compuesto (11), obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo comparativo 6

Se repitió el procedimiento del ejemplo 3, excepto que se agitó la mezcla con una homomezcladora a 1500 rpm y con una paleta a 15 rpm, preparando de ese modo una pomada que tenía un tamaño de gotita de aproximadamente 50 µm.

Ejemplo comparativo 7

Se repitió el procedimiento del ejemplo 6, excepto que se agitó la mezcla con una homomezcladora a 1500 rpm y con una paleta a 15 rpm, preparando de ese modo una pomada que tenía un tamaño de gotita de aproximadamente 50 μm .

5 Ejemplo comparativo 8

Se repitió el procedimiento del ejemplo 7, excepto que se agitó la mezcla con una homomezcladora a 1500 rpm y con una paleta a 15 rpm, preparando de ese modo una pomada que tenía un tamaño de gotita de aproximadamente 50 μm .

10 La tabla 2 muestra las composiciones de las formulaciones descritas anteriormente.

[Tabla 2]

Formulación	Componente y cantidad de componente (% p/p)							Estado de la formulación	Tamaño de la gotita (tamaño de partícula)
	Compuesto (11)	Vaselina blanca	Parafina líquida	Parafina	Cera de abejas	Carbonato de propileno	Sebacato de dietilo		
Ejemplo 1	3	73	10	3	1	10	-	Pomada de dispersión de gotitas homogénea	20 µm o menos
Ejemplo 2	3	72	10	3	2	10	-	Pomada de dispersión de gotitas homogénea	20 µm o menos
Ejemplo 3	3	70,5	10	3	3,5	10	-	Pomada de dispersión de gotitas homogénea	20 µm o menos
Ejemplo 4	1	81	10	3	1	4	-	Pomada de dispersión de gotitas homogénea	20 µm o menos
Ejemplo 5	1	80	10	3	2	4	-	Pomada de dispersión de gotitas homogénea	20 µm o menos
Ejemplo 6	1	78,5	10	3	3,5	4	-	Pomada de dispersión de gotitas homogénea	20 µm o menos
Ejemplo 7	0,3	79,2	10	3	3,5	4	-	Pomada de dispersión de gotitas homogénea	20 µm o menos
Ejemplo 8	0,1	79,4	10	3	3,5	4	-	Pomada de dispersión de gotitas homogénea	20 µm o menos
Ejemplo 9	3	70,5	10	3	3,5	10	-	Pomada de dispersión de gotitas homogénea	20 µm o menos
Ejemplo 10	3	73,5	10	3	3,5	7	-	Pomada de dispersión de gotitas homogénea	20 µm o menos
Ejemplo comparativo 1	1	82	10	3	-	4	-	Pomada de dispersión de gotitas homogénea	20 µm o menos
Ejemplo comparativo 2	3	58,5	27	6	5	-	5	Pomada homogénea en la que se dispersan los cristales	20 µm o menos (tamaño de partícula cristalina)
Ejemplo comparativo 3	3	75,5	10	3	3,5	5	-	Pomada homogénea	-
Ejemplo comparativo 4	1	80,5	10	3	3,5	2	-	Pomada homogénea	-
Ejemplo comparativo 5	-	79,5	10	3	3,5	4	-	Pomada de dispersión de gotitas homogénea	-
Ejemplo comparativo 6	3	70,5	10	3	3,5	10	-	Pomada de dispersión de gotitas no homogénea	Más de 50 µm
Ejemplo comparativo 7	1	78,5	10	3	3,5	4	6	Pomada de dispersión de gotitas no homogénea	Más de 50 µm
Ejemplo comparativo 8	0,3	79,2	10	3	3,5	4	-	Pomada de dispersión de gotitas no homogénea	Más de 50 µm

Estudio de la estabilidad de la formulación 1

Se dejaron en reposo las pomadas preparadas en el ejemplo comparativo 1 y los ejemplos 4, 5 y 6 a 40°C durante 2 meses. Después de eso, se examinó el estado de dispersión de la disolución en carbonato de propileno en cada formulación. La tabla 3 muestra los resultados. La tabla 3 revela que la cera de abejas mantiene el estado de dispersión homogéneo, y por tanto mejora la estabilidad.

[Tabla 3]

Formulación	Cantidad de cera de abejas	Estado de dispersión
Ejemplo comparativo 1	0	El tamaño de partícula se aumentó
Ejemplo 4	1,0	Excelente
Ejemplo 5	2,0	Excelente
Ejemplo 6	3,5	Excelente

Estudio de la estabilidad de la formulación 2

Las pomadas preparadas en el ejemplo comparativo 1 y los ejemplos 1 a 6 son diferentes en la cantidad de cera de abejas añadida. Estas formulaciones se sometieron a una prueba de estabilidad a 50°C durante 2 semanas, 4 semanas o 6 semanas. Para examinar el grado de descomposición del compuesto (11), se midió la cantidad de 3-(2-propoxi-3-difluorometoxi)benzamida generada, que es una de las materias descompuestas, mediante cromatografía de líquidos de alta resolución. La tabla 4 muestra los resultados. Los valores en la tabla 4 indican la concentración (% en peso) del compuesto (11), de la cera de abejas y de la materia descompuesta en cada formulación. Mientras que el ejemplo comparativo 1, al que no se le añadió cera de abejas, generó aproximadamente el 1% de la materia descompuesta, las formulaciones elaboradas añadiendo cera de abejas presentaron una generación reducida de la materia descompuesta.

[Tabla 4]

Formulación	Concentración del compuesto (11) (%)	Cantidad de cera de abejas añadida (%)	Después de 2 semanas	Después de 4 semanas	Después de 6 semanas
Ejemplo comparativo 1	1,0	0	0,90	0,99	0,97
Ejemplo 4	1,0	1,0	0,00	<0,05	<0,05
Ejemplo 5	1,0	2,0	0,00	0,00	0,00
Ejemplo 6	1,0	3,5	0,00	<0,05	<0,05
Ejemplo 1	3,0	1,0	<0,05	0,23	0,18
Ejemplo 2	3,0	2,0	0,00	0,00	<0,05
Ejemplo 3	3,0	3,5	0,00	0,00	<0,05

Estudio de la estabilidad de la formulación 3

Se preparó la formulación de la formulación del ejemplo 3 usando cera de abejas que no estaba blanqueada (cera de abejas no blanqueada), cera de abejas blanqueada mediante purificación no química (cera de abejas no blanqueada químicamente) o cera de abejas que estaba blanqueada químicamente (cera de abejas blanqueada químicamente) como cera de abejas, y se insertó la formulación en tubos de aluminio y se sellaron, seguido de almacenamiento a 50°C durante 2 semanas, 4 semanas u 8 semanas. De la misma manera que antes, con la materia descompuesta generada del compuesto (11) (3-(2-propoxi-3-difluorometoxi)benzamida) como índice, se examinó la estabilidad del compuesto (11). La tabla 5 muestra los resultados. Mientras que el uso de cera de abejas blanqueada químicamente generó una gran cantidad de la materia descompuesta, el uso de cera de abejas no blanqueada químicamente y cera de abejas no blanqueada presentó una generación reducida de la materia descompuesta.

[Tabla 5]

Tipo de cera de abejas	Después de 2 semanas	Después de 4 semanas	Después de 8 semanas
Cera de abejas blanqueada químicamente producida por la empresa A	0,19	0,20	0,16

Cera de abejas no blanqueada químicamente producida por la empresa A	0,00	0,00	0,00
Cera de abejas no blanqueada producida por la empresa A	0,00	0,00	0,00
Cera de abejas no blanqueada químicamente producida por la empresa C	0,00	0,00	0,00
Cera de abejas blanqueada químicamente producida por la empresa D	0,18	0,16	0,25

Estudio de la estabilidad de la formulación 4

Se prepararon pomadas que contenían el compuesto (11) y diferentes cantidades de cera de abejas. Se colocó una cantidad predeterminada de cada pomada sobre un portaobjetos, y se confirmó el tamaño de la gotita de cada pomada con un microscopio polarizante para buscar la cantidad de cera de abejas necesaria para obtener una pomada en la que las gotitas se dispersen de manera excelente. Se prepararon las pomadas (ejemplos 11 a 19 y ejemplos comparativos 9 a 11) tal como se describe a continuación. La presente invención abarca todas las pomadas que contienen cera de abejas. Sin embargo, de estas, lo siguiente describe ejemplos particularmente preferibles como ejemplos, y otros como ejemplos comparativos por comodidad.

Ejemplo 11

Se calentaron 141,0 g de vaselina blanca, 20,0 g de parafina líquida, 6,0 g de parafina y 7,0 g de cera de abejas (cera de abejas no blanqueada químicamente) y se disolvieron a 70°C en una homomezcladora Agi. Después de eso, se añadió adicionalmente una disolución de 6,0 g del compuesto (11) en 20,0 g de carbonato de propileno a la misma, y se agitó la mezcla con una homomezcladora a 5000 rpm y con una paleta a 30 rpm, seguido de enfriamiento. Se apagó la homomezcladora a 45°C y se apagaron la paleta y el enfriamiento a 40°C. Se insertó el producto resultante en tubos de aluminio, 5 g en cada tubo, con una máquina de llenado YS-7, y se sellaron los tubos, obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo 12

Se repitió el procedimiento del ejemplo 11, excepto que se usaron 146,0 g de vaselina blanca y 2,0 g de cera de abejas, obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo 13

Se repitió el procedimiento del ejemplo 11, excepto que se usaron 146,4 g de vaselina blanca y 1,6 g de cera de abejas, obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo 14

Se repitió el procedimiento del ejemplo 11, excepto que se usaron 146,8 g de vaselina blanca y 1,2 g de cera de abejas, obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo comparativo 9

Se repitió el procedimiento del ejemplo 11, excepto que se usaron 147,2 g de vaselina blanca y 0,8 g de cera de abejas, obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo comparativo 10

Se repitió el procedimiento del ejemplo 11, excepto que se usaron 147,6 g de vaselina blanca y 0,4 g de cera de abejas, obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo 15

Se calentaron 157,0 g de vaselina blanca, 20,0 g de parafina líquida, 6,0 g de parafina y 7,0 g de cera de abejas (cera de abejas no blanqueada químicamente) y se disolvieron a 70°C en una homomezcladora Agi. Después de eso, se añadió adicionalmente una disolución de 2,0 g del compuesto (11) en 8,0 g de carbonato de propileno a la misma, y se agitó la mezcla con una homomezcladora a 5000 rpm y con una paleta a 30 rpm, seguido de enfriamiento. Se apagó la homomezcladora a 45°C, y se apagaron la paleta y el enfriamiento a 40°C. Se insertó el producto resultante en tubos de aluminio, 5 g en cada tubo, con una máquina de llenado YS-7, y se sellaron los tubos, obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo 16

Se repitió el procedimiento del ejemplo 15, excepto que se usaron 162,0 g de vaselina blanca y 2,0 g de cera de abejas, obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo 17

Se repitió el procedimiento del ejemplo 15, excepto que se usaron 162,4 g de vaselina blanca y 1,6 g de cera de abejas, obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo 18

Se repitió el procedimiento del ejemplo 15, excepto que se usaron 162,8 g de vaselina blanca y 1,2 g de cera de abejas, obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo 19

Se repitió el procedimiento del ejemplo 15, excepto que se usaron 163,2 g de vaselina blanca y 0,8 g de cera de abejas, obteniendo de ese modo pomadas.

Ejemplo comparativo 11

Se repitió el procedimiento del ejemplo 15, excepto que se usaron 163,6 g de vaselina blanca y 0,4 g de cera de abejas, obteniendo de ese modo pomadas.

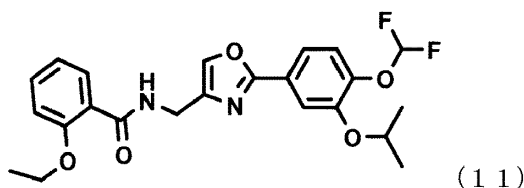
La tabla 9 muestra las formulaciones y el estado de la dispersión de gotitas de las pomadas. La unidad es % en peso. La tabla 6 revela que cuando una pomada que contiene 3 partes en peso de componente (11) contiene 0,6 partes en peso o más de cera de abejas, la pomada presenta una dispersión de las gotitas particularmente excelente, y que cuando una pomada que contiene 1 parte en peso de compuesto (11) contiene 0,4 partes en peso o más de cera de abejas, la pomada presenta una dispersión de las gotitas particularmente excelente.

[Tabla 6]

Formulación	Componente y cantidad de componente (% p/p)						Estado de la formulación
	Compuesto (11)	Vaselina blanca	Parafina líquida	Parafina	Cera de abejas	Carbonato de propileno	
Ejemplo 11	3,0	70,5	10,0	3,0	3,5	10,0	Pomada de dispersión de gotitas que tienen un tamaño de partícula de 20 µm o menos
Ejemplo 12	3,0	73,0	10,0	3,0	1,0	10,0	Pomada de dispersión de gotitas que tienen un tamaño de partícula de 20 µm o menos
Ejemplo 13	3,0	73,2	10,0	3,0	0,8	10,0	Pomada de dispersión de gotitas que tienen un tamaño de partícula de 20 µm o menos
Ejemplo 14	3,0	73,4	10,0	3,0	0,6	10,0	Pomada de dispersión de gotitas que tienen un tamaño de partícula de 20 µm o menos
Ejemplo comparativo 9	3,0	73,6	10,0	3,0	0,4	10,0	Pomada de dispersión de gotitas que tienen un tamaño de partícula de más de 20 µm
Ejemplo comparativo 10	3,0	73,8	10,0	3,0	0,2	10,0	Pomada de dispersión de gotitas que tienen un tamaño de partícula de más de 50 µm
Ejemplo 15	1,0	78,5	10,0	3,0	3,5	4,0	Pomada de dispersión de gotitas que tienen un tamaño de partícula de 20 µm o menos
Ejemplo 16	1,0	81,0	10,0	3,0	1,0	4,0	Pomada de dispersión de gotitas que tienen un tamaño de partícula de 20 µm o menos
Ejemplo 17	1,0	81,2	10,0	3,0	0,8	4,0	Pomada de dispersión de gotitas que tienen un tamaño de partícula de 20 µm o menos
Ejemplo 18	1,0	81,4	10,0	3,0	0,6	4,0	Pomada de dispersión de gotitas que tienen un tamaño de partícula de 20 µm o menos
Ejemplo 19	1,0	81,6	10,0	3,0	0,4	4,0	Pomada de dispersión de gotitas que tienen un tamaño de partícula de 20 µm o menos
Ejemplo comparativo 11	1,0	81,8	10,0	3,0	0,2	4,0	Pomada de dispersión de gotitas que tienen un tamaño de partícula de más de 20 µm

REIVINDICACIONES

1. Pomada que comprende un compuesto de oxazol representado por la siguiente fórmula (11):



y un componente de base,

en la que el componente de base comprende un disolvente para disolver el compuesto de oxazol en el disolvente, y una base de pomada para dispersar o disolver el disolvente en la base de pomada,

en la que el compuesto de oxazol se disuelve en el disolvente para disolver el compuesto de oxazol,

y en la que el disolvente para disolver el compuesto de oxazol es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en carbonato de propileno, alcohol bencílico y triacetina.

2. Pomada según la reivindicación 1, en la que el disolvente para disolver el compuesto de oxazol es (i) sólo carbonato de propileno, o (ii) carbonato de propileno con alcohol bencílico y/o triacetina.

3. Pomada según la reivindicación 1 ó 2, en la que el componente de base comprende más de 2 partes en peso y 30 partes en peso o menos del disolvente para disolver el compuesto de oxazol en el disolvente, por parte en peso del compuesto de oxazol, y de 5 a 5000 partes en peso de la base de pomada para dispersar o disolver el disolvente en la base de pomada, por parte en peso del compuesto de oxazol.

4. Pomada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la base de pomada comprende un hidrocarburo.

5. Pomada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la base de pomada es una base de pomada para dispersar el disolvente en la base de pomada, y el disolvente en forma de gotitas, en el que se disuelve el compuesto de oxazol, se dispersa en la base de pomada.

6. Pomada según la reivindicación 5, en la que las gotitas tienen un tamaño de partícula medio de 100 μm o menos.

7. Pomada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la base de pomada comprende al menos cera de abejas.

8. Pomada según la reivindicación 7, en la que la cera de abejas no está blanqueada químicamente.

9. Pomada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de eccema y dermatitis.