

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 011 357**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2018 E 21180717 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2024 EP 3909956**

54 Título: **Sal de clorhidrato 1.5 hidrato de un compuesto derivado heterocíclico**

30 Prioridad:

25.05.2017 KR 20170064914

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.04.2025

73 Titular/es:

JW PHARMACEUTICAL CORPORATION
(100.00%)
2477 Nambusunhwan-ro, Seocho-gu
Seoul 137-864, KR

72 Inventor/es:

PYUN, DO KYU y
OO, KYOUNG JIN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 3 011 357 T3

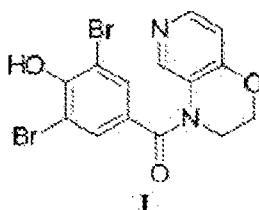
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Sal de clorhidrato 1.5 hidrato de un compuesto derivado heterocíclico

5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere al clorhidrato cristalino 1.5 hidrato (sesquihidrato) del compuesto de Fórmula I. Se divulgan además en la presente un nuevo proceso para preparar un compuesto derivado heterociclo de la siguiente Fórmula I; un nuevo compuesto intermediario utilizado en el proceso anterior; una composición para el tratamiento o la prevención de la hiperuricemia, enfermedad de gota, nefritis, insuficiencia renal crónica, nefrolitiasis, uremia, urolitiasis o una enfermedad asociada al ácido úrico, que comprende el compuesto de Fórmula I a una dosis de más de 2 mg a 10 mg o menos y se administra por vía oral una vez al día.



15

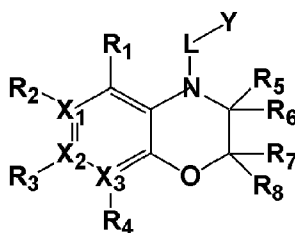
[Antecedentes de la invención]

Entre los agentes utilizados actualmente para el tratamiento o la profilaxis de la hiperuricemia y la gota se encuentran la benzbromarona, que es un agente uricosúrico con actividad inhibitora del transportador 1 del anión urato humano (hURAT1), así como el Probenecid y la Sulfinpirazona. Sin embargo, estos fármacos no tienen suficiente actividad sobre URAT1. En particular, la benzbromarona tiene algunos deméritos en el aspecto de los efectos adversos. La benzbromarona muestra una fuerte función inhibitora de la proteína 2C9 entre las proteínas del citocromo P450 (CYP450) y, por lo tanto, tiene una posibilidad de interacción fármaco-fármaco. También se ha informado de la formación de metabolitos reactivos a partir de experimentos de formación de conjugados de glutatión (GSH) [Dermot F. McGinnity et al., Drug Metabolism and Disposition, 33, págs. 1700-1707 (2005)].

Además, dado que Benzbromarona tiene una cadena principal de benzofurano similar a las estructuras de los fármacos Benziodarona, Benzarona y Amiodarona que son fármacos de los que se ha informado que muestran hepatotoxicidad, tiene un problema de incidencia de casos de muerte debido a la inducción de hepatotoxicidad así como de efecto adverso de lesión hepática. Por lo tanto, la función hepática de los pacientes que pretendan tomar este fármaco debe examinarse antes de la administración, e incluso durante la administración se recomienda en terapia comprobar durante un cierto periodo (seis meses) si se ha inducido o no hepatotoxicidad. De ahí que en el ámbito médico se requiera un fármaco que resuelva estos problemas [Hautekeete M. L., et al., Liver, 15, págs. 25-29 (1995); Makoto Arai, et al., Journal of Gastroenterology and Hepatology 17, págs. 625-626 (2002); Saitama Medical College Magazine, 30, págs. 187-194 (2003); Priska Kaufmann, et al., HEPATOLOGY, 41, págs. 925-935 (2005)].

La publicación PCT No. WO 2009/145456 (C&C Research Laboratories) divulga compuestos derivados heterociclo de la siguiente [Fórmula I], entre cuyos ejemplos específicos se encuentra la (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)-(2,3-dihidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (Compuesto 4):

[Fórmula I]



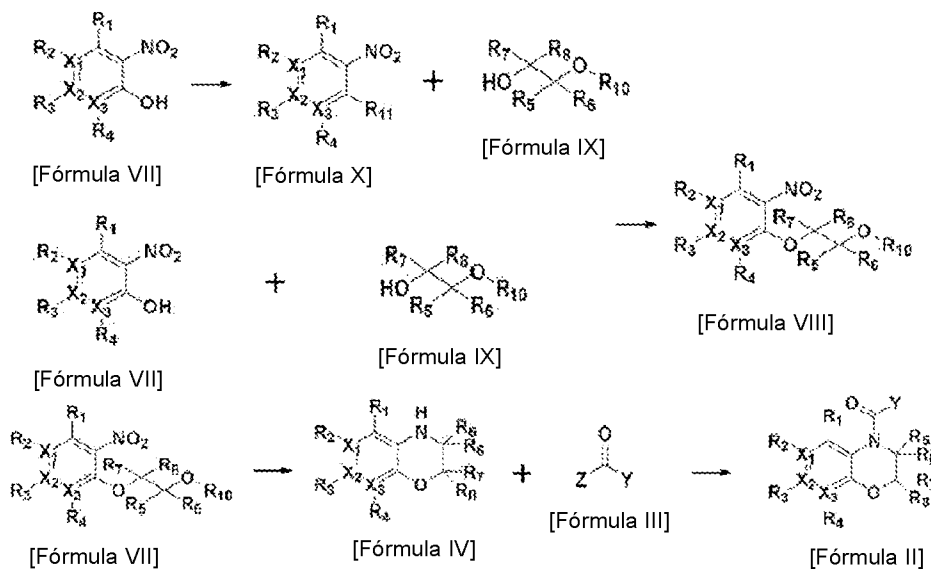
La publicación PCT No. WO 2009/145456 (publicado en Europa como EP 2 266 989 A2) divulga que los compuestos derivados de heterociclo mencionados muestran una fuerte actividad inhibitora sobre el transportador humano de aniones urato 1 (hURAT1) en comparación con los inhibidores convencionales de la actividad de hURAT1 y, por lo tanto, son útiles como inhibidores, específicamente como inhibidores selectivos, de la recaptación de ácido úrico. También divulga que los compuestos no muestran ninguna interacción fármaco-fármaco sobre el citocromo P450 (CYP450), muestran una selectividad entre los transportadores de aniones orgánicos, tienen una

solubilidad y una estabilidad metabólica superiores para mostrar una farmacocinética ventajosa, y muestran así un efecto excelente en comparación con los fármacos convencionales en el tratamiento o la profilaxis de la hiperuricemia, artritis gotosa aguda, artritis gotosa crónica, tofo (nódulo gotoso), nefrosis por gota, nefritis, insuficiencia renal crónica, nefrolitiasis, uremia, urolitiasis y las complicaciones que, según los informes, se acompañan de un aumento del ácido úrico en la sangre, tales como hiperlipidemia, cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, arteriosclerosis, infarto cerebral, enfermedad cerebrovascular, diabetes y hipertensión.

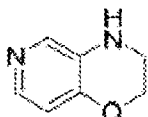
El documento anterior describe un experimento en el que los compuestos derivados de heterociclos mencionados se administraron por vía oral a monos *Cebus* a dosis de 3,75 mg/kg, 7,5 mg/kg y 15 mg/kg. Cuando estas dosis se convierten teóricamente en un valor de dosis aplicable a los seres humanos, ascienden a aproximadamente 15 mg a 60 mg, y a dosis tan elevadas el riesgo de efectos secundarios es considerable.

Además, en el caso de la sal clorhidrato de los compuestos derivados de heterociclos mencionados, debido a su propiedad higroscópica existía una limitación en la formulación de su preparación para la administración oral mediante un método de granulación húmeda.

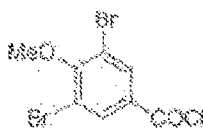
Además, como método para sintetizar los compuestos derivados de heterociclo, el documento anterior también divulga un proceso para preparar los compuestos derivados de heterociclo de Fórmula I, que comprende los siguientes pasos: (1) halogenar un compuesto de la siguiente Fórmula VII para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula X y hacer reaccionar a continuación el compuesto de Fórmula X obtenido con un compuesto de la siguiente Fórmula IX para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula VIII, o alternativamente llevar a cabo una reacción de Mitsunobu del compuesto de Fórmula VII y el compuesto de Fórmula IX para obtener el compuesto de Fórmula VIII; (2) ciclizar el compuesto de Fórmula VIII obtenido para obtener un compuesto de la siguiente Fórmula IV; y (3) llevar a cabo una reacción de acoplamiento peptídico del compuesto de Fórmula IV obtenido con un compuesto de la siguiente Fórmula III:



Sin embargo, entre los derivados de oxazina de [Fórmula IV] obtenidos como intermedio en el método de preparación anterior, el derivado de 3,4-dihidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazina que tiene la siguiente estructura es líquido e inestable, y su degradación causa un problema de generación de impurezas que probablemente causen carcinogenicidad o mutagénesis. Dado que se requiere un proceso adicional para purificar estas impurezas, el método de preparación anterior no es adecuado para la producción a gran escala.

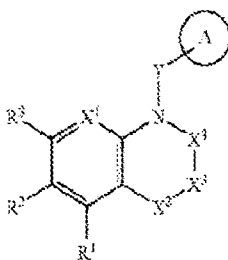


Además, el cloruro de 3,5-dibromo-4-metoxibenzoilo que tiene la siguiente estructura, que es el compuesto de la [Fórmula III] anterior en el método de preparación mencionado, se obtiene a partir del material de partida caro, el ácido 3,5-dibromo-4-metoxibenzoico. Además, el proceso de síntesis del compuesto de la [Fórmula III] con el derivado de oxazina de la [Fórmula IV] tiene la posibilidad de generar una mutación genética, por lo que se requiere un proceso capaz de minimizar dicha posibilidad.



La publicación de patente estadounidense No. US 2007-0010670 A1 (Japan Tobacco Inc.) divulga un compuesto derivado de la oxazina de la siguiente fórmula eficaz para el tratamiento de hiperuricemia, gota y similares, y un método de síntesis del mismo:

5



La presente invención proporciona clorhidrato cristalino 1.5 hidrato (sesquihidrato) del compuesto de Fórmula I.

10

[Solución técnica al problema]

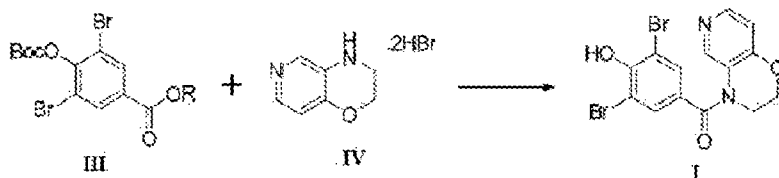
La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. La siguiente descripción está sujeta a esta limitación. Todos los aspectos y realizaciones que se etiquetan como pertenecientes a la invención pero que no están cubiertos por las reivindicaciones son meros aspectos de la presente divulgación y no forman parte de la invención. El siguiente proceso para preparar el compuesto de Fórmula I no está comprendido en el alcance de las reivindicaciones y se incluye únicamente a título ilustrativo.

15

La presente divulgación incluye un proceso para preparar un compuesto de los siguientes

20

Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, que comprende acoplar-reaccionar un compuesto de la siguiente Fórmula III con un compuesto de la siguiente Fórmula IV:

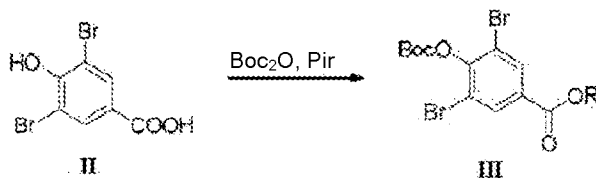


25

en donde R es hidrógeno o terc-butiloxycarbonilo (Boc).

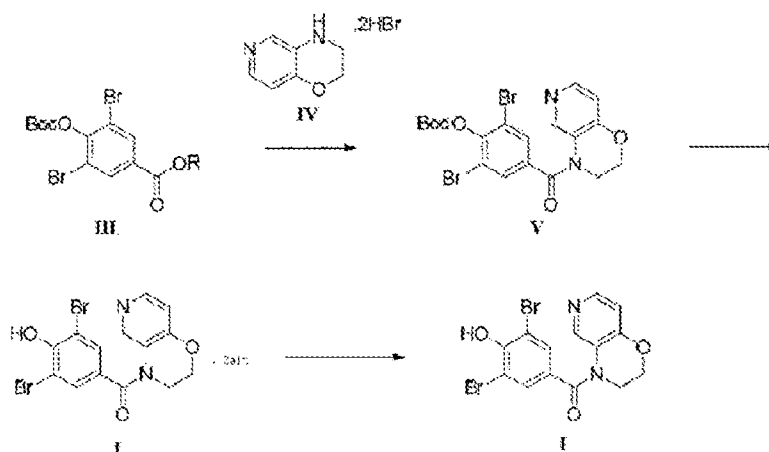
Dentro de dicho proceso, el compuesto de Fórmula III puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la siguiente Fórmula II con dicarbonato de di-terc-butilo y piridina.

30



El proceso anterior para preparar el compuesto de Fórmula I puede comprender los siguientes pasos: (1) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula III con el compuesto de Fórmula IV para obtener un compuesto de Fórmula V; (2) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula V con un alcohol en presencia de un ácido para obtener una sal del compuesto de Fórmula I; y (3) hacer reaccionar la sal del compuesto de Fórmula I con una base en primer lugar y después con un ácido en segundo lugar:

35



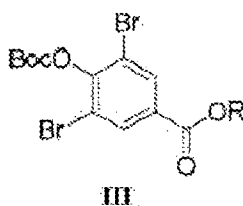
Además, los pasos (1) y (2) anteriores pueden llevarse a cabo como una reacción *in situ*.

5 Además, el paso anterior de obtención del compuesto de Fórmula III a partir del compuesto de Fórmula II, y los pasos anteriores (1) y (2) pueden llevarse a cabo como una reacción *in situ*.

Por último, el compuesto de Fórmula IV obtenido haciendo reaccionar 3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina con ácido bromico en ácido acético.

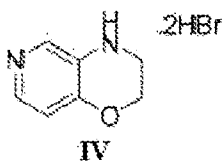
10

La presente divulgación también incluye un compuesto intermediario de la siguiente Fórmula III:



15 en donde R es hidrógeno o Boc.

Además, la presente divulgación incluye además un compuesto intermediario de la siguiente Fórmula IV:



20

La presente divulgación incluye además una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de hiperuricemia, enfermedad de gota, nefritis, insuficiencia renal crónica, nefrolitiasis, uremia, urolitiasis o una enfermedad asociada al ácido úrico, que comprende como principio activo el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo a una dosis de más de 2 mg a 10 mg o menos basada en la base libre del compuesto de Fórmula I y se administra por vía oral una vez al día.

25

La presente divulgación también incluye el uso del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo para el tratamiento o prevención de hiperuricemia, enfermedad de gota, nefritis, insuficiencia renal crónica, nefrolitiasis, uremia, urolitiasis, o una enfermedad asociada con el ácido úrico, en donde dicho compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo se administra por vía oral una vez al día a una dosis de más de 2 mg a 10 mg o menos basado en la base libre del compuesto de Fórmula I.

30

La presente divulgación incluye además un método para tratar o prevenir hiperuricemia, enfermedad de gota, nefritis, insuficiencia renal crónica, nefrolitiasis, uremia, urolitiasis o una enfermedad asociada al ácido úrico en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite por vía oral una vez al día el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo a una dosis de más de 2 mg a 10 mg o menos basada en la base libre del compuesto de Fórmula I.

35

En un caso, la dosis del compuesto de Fórmula I puede ser de 3 mg a 8 mg a partir de la base libre del compuesto.

En otro caso, el compuesto de Fórmula I puede estar en forma de clorhidrato del compuesto de Fórmula I o de su 1.5 hidrato (sesquihidrato).

5 La presente invención proporciona clorhidrato cristalino 1.5 hidrato (sesquihidrato) del compuesto de Fórmula I.

10 En una realización de la presente invención, el clorhidrato 1.5 hidrato del compuesto de Fórmula I puede mostrar picos característicos en las siguientes posiciones 2θ (dos-teta) en el análisis de difracción de rayos X (XRD) en polvo:

11,48° ± 0,5°, 24,11° ± 0,5°, 24,76° ± 0,5°, 27,99° ± 0,5°, 31,43° ± 0,5°, 34,20° ± 0,5°.

15 En una realización de la presente invención, el clorhidrato 1.5 hidrato del compuesto de Fórmula I puede mostrar además picos característicos en las siguientes posiciones 2θ (dos-teta) en el análisis de difracción de rayos X (XRD) en polvo:

6,89° ± 0,5°, 17,61° ± 0,5°, 21,42° ± 0,5°, 23,27° ± 0,5°.

20 La presente invención también proporciona un proceso para preparar el clorhidrato 1.5 hidrato del compuesto de Fórmula I, que comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula I con ácido acético, disolución acuosa de ácido clorhídrico y acetona para formar cristales.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica formulada para administración oral, que comprende el clorhidrato 1.5 hidrato del compuesto de Fórmula I.

25 En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica puede presentarse en forma de un comprimido.

[Efecto de la invención]

30 El clorhidrato anterior del compuesto de Fórmula I resultaba problemático en la formulación de su preparación para la administración oral por un método de granulación húmeda debido a su propiedad higroscópica. El clorhidrato 1.5 hidrato del compuesto de Fórmula I de acuerdo con la presente invención resuelve este problema y presenta una estabilidad adecuada para formulaciones de administración oral (especialmente comprimidos).

35 [Breve descripción de los dibujos]

La FIGURA 1 muestra los datos de RMN de la sal HBr de 3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina (dihidrobromuro, 2HBr) preparada en el Ejemplo ilustrativo 1.

40 La FIGURA 2 muestra los resultados de la termogravimetría (TG)/análisis térmico diferencial (DTA) de la sal de 3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina HBr (2HBr) preparada en el Ejemplo ilustrativo 1.

La FIGURA 3 muestra los datos de RMN del compuesto de Fórmula I de acuerdo con la presente invención preparado en el Ejemplo 1.

45 La FIGURA 4 muestra los resultados del análisis de difracción de rayos X (XRD) en polvo del clorhidrato 1.5 hidrato del compuesto de Fórmula I de acuerdo con la presente invención preparado en el Ejemplo 2.

La FIGURA 5 muestra los datos de RMN del sulfato de 3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina.

La FIGURA 6 muestra los resultados TG/DTA del sulfato de 3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina.

La FIGURA 7 muestra los datos de RMN de la forma de base libre de 3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina.

La FIGURA 8 muestra los resultados TG/DTA de la forma de base libre de 3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina.

50 La FIGURA 9 muestra los resultados del análisis de difracción de rayos X (XRD) en polvo del clorhidrato no solvatado del compuesto de Fórmula I (a) y del clorhidrato 1.5 hidrato del compuesto de Fórmula I de acuerdo con la presente invención (b).

La FIGURA 10 muestra los resultados de TG/DTA del clorhidrato no solvatado del compuesto de Fórmula I (a) y del clorhidrato 1.5 hidrato del compuesto de Fórmula I de acuerdo con la presente invención (b).

55 La FIGURA 11 muestra la isoterma de sorción de agua del clorhidrato no solvatado del compuesto de Fórmula I (a) y del clorhidrato 1.5 hidrato del compuesto de Fórmula I de acuerdo con la presente invención (b).

La FIGURA 12 muestra la solubilidad del clorhidrato 1.5 hidrato del compuesto de Fórmula I de acuerdo con la presente invención en comparación con la del clorhidrato no solvatado del mismo compuesto.

60 La FIGURA 13 muestra el porcentaje de pacientes cuyo nivel sérico de ácido úrico descendió por debajo de <5,0 mg/dL (barra derecha) y el porcentaje de pacientes cuyo nivel sérico de ácido úrico descendió por debajo de <6,0 mg/dL (barra izquierda) tras la administración del compuesto de Fórmula I de acuerdo con la presente invención a dosis bajas (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg) y a una dosis de 2 mg.

65 La FIGURA 14 muestra el porcentaje de pacientes cuyo nivel sérico de ácido úrico descendió por debajo de <5,0 mg/dL (barra derecha) y el porcentaje de pacientes cuyo nivel sérico de ácido úrico descendió por debajo de <6,0 mg/dL (barra izquierda) tras la administración del compuesto de Fórmula I de acuerdo con la presente invención a dosis dentro del régimen de dosificación reivindicado (3 mg, 5 mg, 7 mg, 10 mg).

[Realizaciones específicas para llevar a cabo la invención]

La presente invención se define en las reivindicaciones anexadas. A continuación, se explicará con más detalle la presente invención.

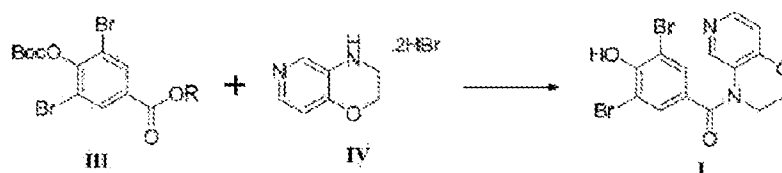
5

Proceso de preparación del compuesto de Fórmula I, su sal o su hidrato

10

Se divulga en la presente un proceso para preparar el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, que comprende acoplar-reaccionar un compuesto de la siguiente Fórmula III con un compuesto de la siguiente Fórmula IV:

[Esquema de reacción 1]



en donde R es hidrógeno o Boc.

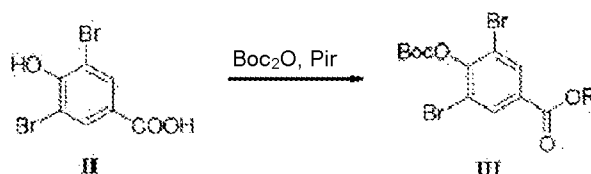
15

Específicamente, se añade una base al compuesto de Fórmula III, y éste se somete a una reacción de acoplamiento con la sal de 3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina HBr (2HBr), que es el compuesto de Fórmula IV. El compuesto intermediario resultante se somete a un postratamiento para obtener el compuesto de Fórmula I, (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

El compuesto de Fórmula III puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la siguiente Fórmula II con dicarbonato de di-terc-butilo y piridina:

[Esquema de reacción 2]



25

Específicamente, se añade un disolvente al reactor y, a continuación, se añade al mismo el ácido 3,5-dibromo-4-hidroxibenzoico de Fórmula II, se añade dicarbonato de di-terc-butilo y piridina, y se lleva a cabo la reacción para obtener el compuesto de Fórmula III.

30

El ácido 3,5-dibromo-4-hidroxibenzoico, el compuesto de la Fórmula II, que se utiliza como material de partida de bajo costo, puede prepararse siguiendo métodos conocidos o puede comprarse comercialmente a una empresa de reactivos.

35

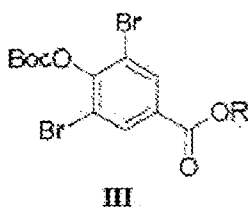
Puede utilizarse cualquier disolvente convencional que, por lo general, no afecte negativamente a la reacción. Ejemplos preferibles de disolventes son, entre otros: disolventes de éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima, etc.; disolventes de hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, hexano, xileno, etc.; disolventes de hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.; disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol terc-butílico, etc.; disolventes éster, tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, etc.; y disolventes polares, tales como acetona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etc. También puede utilizarse un disolvente mixto de dos disolventes seleccionados entre los anteriores. El tetrahidrofurano es preferible para esta reacción.

40

45

Específicamente, se añade tetrahidrofurano (THF) al reactor y, a continuación, se añade ácido 3,5-dibromo-4-hidroxibenzoico, el compuesto de Fórmula II, y se añade dicarbonato de di-terc-butilo. Se añade piridina bajo atmósfera de nitrógeno y se lleva a cabo la reacción para obtener el compuesto de Fórmula III. La reacción puede llevarse a cabo con agitación a una temperatura de 25-30°C durante aproximadamente 1-3 horas.

El compuesto resultante de Fórmula III es un compuesto intermediario de ácido benzoico novedoso. Por lo tanto, la presente divulgación también describe el compuesto de la siguiente Fórmula III:



5

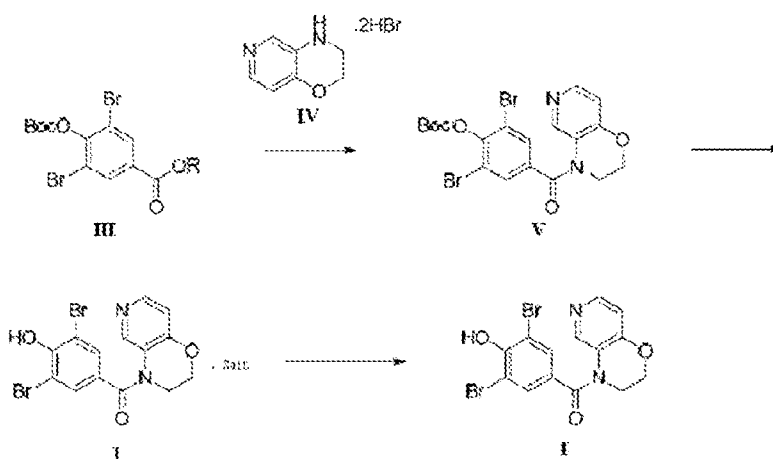
en donde R es hidrógeno o Boc.

El proceso de preparación del compuesto de Fórmula I puede comprender los siguientes pasos:

10

- (1) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula III con el compuesto de Fórmula IV para obtener un compuesto de Fórmula V;
- (2) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula V con un alcohol en presencia de un ácido para obtener una sal del compuesto de Fórmula I; y
- (3) hacer reaccionar la sal del compuesto de Fórmula I con una base primero y con un ácido después:

[Esquema de reacción 3]



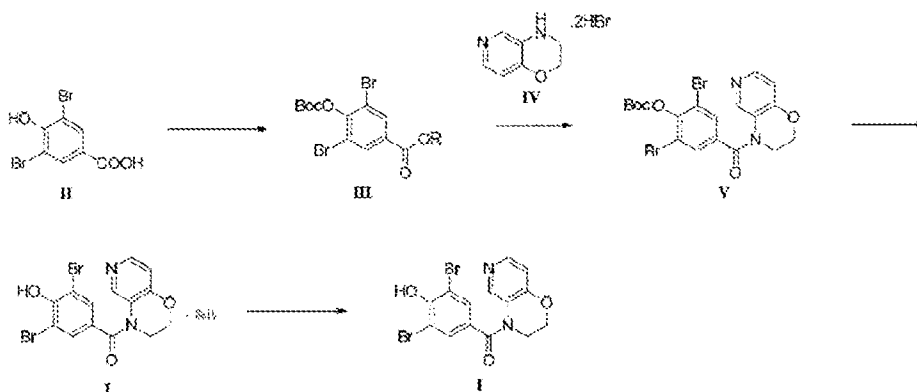
15

en donde R es hidrógeno o Boc.

El proceso puede comprender además un paso de reacción del compuesto de Fórmula II con dicarbonato de di-terc-butilo y piridina, antes del paso (1). En este caso, el proceso de preparación del compuesto de Fórmula I puede representarse mediante el siguiente esquema de reacción:

20

[Esquema de reacción 4]



25

en donde R es hidrógeno o Boc.

Además, los pasos anteriores (1) y (2) pueden llevarse a cabo como una reacción *in situ*.

Además, el paso anterior de obtención del compuesto de Fórmula III a partir del compuesto de Fórmula II, y los pasos anteriores (1) y (2) pueden llevarse a cabo como una reacción *in situ*.

El término "reacción *in situ*" significa llevar a cabo reacciones químicas sucesivas en un reactor, y también se denomina "reacción de un solo paso". Una reacción *in situ* es muy económica y adecuada para la producción a gran escala porque permite llevar a cabo inmediatamente una reacción posterior (siguiente) sin el paso de separación y el paso de purificación de los compuestos intermedios.

El proceso de preparación se explicará con más detalle a continuación.

Paso (1): Hacer reaccionar el compuesto de Fórmula III con el compuesto de Fórmula IV para obtener el compuesto de Fórmula V

Se añade una base al compuesto de Fórmula III, y éste se hace reaccionar con la sal 3,4-dihidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazina HBr (dihidrobromuro, 2HBr), que es el compuesto de Fórmula IV.

Entre los ejemplos de bases utilizadas en la reacción se incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, piridina, 4-metilaminopiridina, 4-metilmorfolina, piperazina, N-metilpiperazina, etc.; hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, etc.; hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.; e hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, etc.; y fosfato de potasio. La trietilamina es preferible para esta reacción.

Específicamente, se añade trietilamina a la disolución de reacción y, a continuación, se añade sal de 3,4-dihidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazina HBr (2HBr) de Fórmula IV a la disolución de reacción, y ésta se agita a una temperatura de 25-30°C durante aproximadamente 5-7 horas. Tras eliminar las sales formadas (precipitado), se recolecta el filtrado y, a continuación, éste se concentra a una temperatura de 25-30°C para dar terc-butil-(2,6-dibromo-4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-1-carbonil)fenil)carbonato, que es el compuesto de Fórmula V.

Paso (2): Hacer reaccionar el compuesto de Fórmula V con un alcohol en presencia de un ácido para obtener una sal del compuesto de Fórmula I

Se añade un alcohol al reactor que contiene terc-butil-(2,6-dibromo-4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridina-1-carbonil)fenil)carbonato, que es el compuesto de Fórmula V, y la mezcla se hace reaccionar en presencia de un ácido para obtener una sal de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)-metanona.

Entre los ejemplos de ácidos utilizados en la reacción se incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, etc.; ácidos carbónicos orgánicos, tales como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético o ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico, etc.; y ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido naftalsulfónico. El ácido clorhídrico es preferible para esta reacción.

Entre los ejemplos de alcohol utilizados en la reacción se incluyen metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol terc-butílico, etc., siendo preferible el alcohol isopropílico para esta reacción.

Más específicamente, se añade alcohol isopropílico al reactor a una temperatura de 25-30°C que contiene terc-butil-(2,6-dibromo-4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridina-1-carbonil)fenil)carbonato que es el compuesto de Fórmula V, y después se añade lentamente ácido clorhídrico concentrado a 45°C o menos. La disolución de reacción se enfría a 25-30°C y se agita durante aproximadamente 1-2 horas. Se añade alcohol isopropílico a la disolución de reacción a 25-30°C y se sigue agitando durante aproximadamente 1 hora; a continuación, la disolución de reacción se enfría a 20-25°C. Los cristales resultantes se filtran y se secan para dar clorhidrato de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)metanona.

Paso (3): Hacer reaccionar la sal del compuesto de Fórmula I con una base primero y luego con un ácido después para obtener el compuesto de Fórmula I

Se añade agua a un reactor limpio, y la sal de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)metanona se añade al reactor, y después se hace reaccionar la disolución con una base y un ácido sucesivamente. Los cristales resultantes se filtran para obtener (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)metanona que es el compuesto de Fórmula I.

Entre los ejemplos de bases utilizadas en la reacción se incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, piridina,

4-metilaminopiridina, 4-metilmorfolina, piperazina, N-metilpiperazina, etc.; hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, etc.; hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.; e hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, etc.; y fosfato de potasio. El hidróxido de sodio es preferible para esta reacción.

Entre los ejemplos de ácidos utilizados en la reacción se incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, etc.; ácidos carbónicos orgánicos, tales como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético o ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico, etc.; y ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido naftalsulfónico. El ácido clorhídrico es preferible para esta reacción.

Más específicamente, se añade agua a un reactor limpio, y el clorhidrato de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)metanona obtenido en el paso (2) anterior se añade al reactor a 25-30°C, y después se agita la disolución de reacción a 25-30°C durante aproximadamente 15 minutos. Se añade lentamente la disolución acuosa de hidróxido de sodio a 25-30°C hasta que el pH alcance 10,0, se filtra la disolución de reacción y se recolecta el filtrado. Se añade acetato de etilo al reactor y se agita para separar la capa acuosa, y se añade la disolución acuosa de ácido clorhídrico a 20-25°C hasta que el pH alcance de 6,4 a 6,7. Los cristales resultantes se filtran para obtener (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona que es el compuesto de Fórmula I.

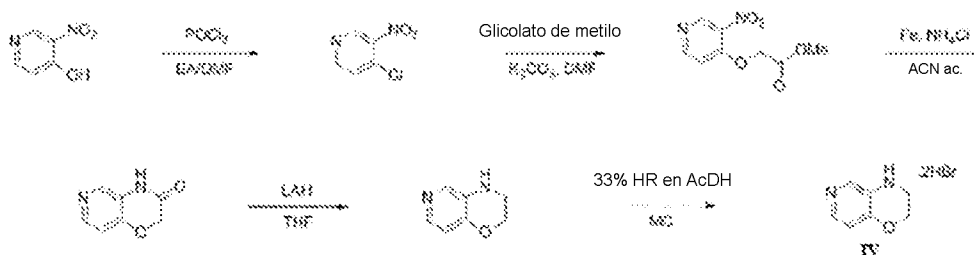
El proceso de preparación del compuesto de Fórmula I, tal como se ha explicado anteriormente, se describirá con más detalle en los siguientes ejemplos de trabajo.

Proceso de preparación del compuesto de Fórmula IV

De acuerdo con la presente divulgación, el compuesto de Fórmula IV puede producirse mediante un método de preparación que comprende un paso de reacción de 3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina con ácido bromico en ácido acético.

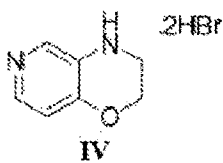
El compuesto de Fórmula IV puede producirse mediante los siguientes pasos:

[Esquema de reacción 1]



- Específicamente, el método de preparación anterior es el siguiente.
- (1) Se añade cloruro de fosforilo a 4-hidroxi-nitropiridina para obtener 4-cloro-3-nitropiridina.
 - (2) Se añaden metilglicolato y carbonato de potasio a 4-cloro-3-nitropiridina para obtener 2-((3-nitropiridin-4-il)oxi)acetato de metilo.
 - (3) Se añaden cloruro de amonio (NH₄Cl) y hierro (Fe) al 2-((3-nitropiridin-4-il)oxi)acetato de metilo para obtener 2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona.
 - (4) Se añade hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄, LAH) a la 2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona para obtener 3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina.
 - (5) Se añade ácido bromhídrico en ácido acético a la 3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina para obtener finalmente la sal de 3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina HBr (2HBr), que es el compuesto de Fórmula IV.

Por lo tanto, la presente divulgación también describe un compuesto intermediario novedoso de la siguiente Fórmula IV:



El proceso de preparación del compuesto intermediario de Fórmula IV, tal como se ha explicado anteriormente, se describirá con más detalle en los siguientes ejemplos de trabajo.

5

Uso del compuesto de la Fórmula I

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de hiperuricemia, enfermedad de la gota, nefritis, insuficiencia renal crónica, nefrolitiasis, uremia, urolitiasis o una enfermedad asociada al ácido úrico, que comprende como principio activo el clorhidrato 1.5 hidrato (sesquihidrato) del compuesto de Fórmula I, a una dosis de más de 2 mg a 10 mg o menos basada en la base libre del compuesto de Fórmula I y se administra por vía oral una vez al día.

10

Además, la presente invención se refiere al clorhidrato 1.5 hidrato (sesquihidrato) del compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento o la prevención de hiperuricemia, enfermedad de gota, nefritis, insuficiencia renal crónica, nefrolitiasis, uremia, urolitiasis o una enfermedad asociada al ácido úrico, en donde dicho clorhidrato 1.5 hidrato (sesquihidrato) del compuesto de Fórmula I se administra por vía oral una vez al día a una dosis de más de 2 mg a 10 mg o menos basado en la base libre del compuesto de Fórmula I.

15

Además, la presente divulgación también incluye un método para tratar o prevenir hiperuricemia, enfermedad de gota, nefritis, insuficiencia renal crónica, nefrolitiasis, uremia, urolitiasis o una enfermedad asociada con el ácido úrico en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesita por vía oral una vez al día el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo a una dosis de más de 2 mg a 10 mg o menos basado en la base libre del compuesto de Fórmula I.

20

En un caso, el compuesto de fórmula I, que se incluye como principio activo en la composición farmacéutica, el uso y el método, puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo.

25

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales de adición ácida preparadas por ácidos que forman sales de adición ácida no tóxicas que contienen aniones farmacéuticamente aceptables; por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, etc.; ácidos carbónicos orgánicos, tales como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético o ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico, etc.; y ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido naftalsulfónico. También se incluyen las sales con metales alcalinos, tales como sodio, potasio o similares. Además, pueden incluirse sales con otros ácidos o bases conocidos y utilizados convencionalmente en el campo técnico de los derivados aromáticos de amidina o los derivados lactámicos. Además, las formas de hidrato pueden incluir hemihidrato, monohidrato, 1.5 hidrato (sesquihidrato), dihidrato, trihidrato y similares.

30

35

Específicamente, de acuerdo con la presente invención, la sal farmacéuticamente aceptable es el clorhidrato, y el hidrato es el 1.5 hidrato.

40

La hiperuricemia es el nivel anormalmente alto de ácido úrico en sangre. Se define como una condición en la que el nivel de ácido úrico en suero es superior al normal (7-8 mg/dl para los hombres, 6 mg/dl para las mujeres) debido a una infraexcreción de ácido úrico en el riñón o a una sobreproducción de ácido úrico en el hígado. La enfermedad de la gota presenta un nivel de ácido úrico en sangre notablemente superior al normal (7-8 mg/dl para los hombres, 6 mg/dl para las mujeres) debido a una sobreproducción de ácido úrico o a una infraexcreción de ácido úrico. Los cristales de ácido úrico pueden depositarse en los tejidos blandos conectivos, tales como las articulaciones y los ligamentos, y los cristales de ácido úrico en forma de aguja pueden pinchar (clavarse) los músculos que rodean las articulaciones. Entonces, el sistema inmunológico del organismo ataca los cristales de ácido úrico, lo que provoca dolor intenso e hinchazón alrededor de las articulaciones. Estas formas paroxísticas e inflamatorias de artritis se denominan gota. Los cristales de ácido úrico se depositan principalmente en la articulación metatarsofalángica del dedo gordo del pie, y raramente en la columna lumbar [Vervaeck M., et al., Clinical Neurology and Neurosurgery, 93, págs. 233-236 (1991)].

45

50

55

La gota es un factor muy peligroso debido a que puede provocar una complicación de diversas enfermedades metabólicas, tales como la diabetes, la hipertensión, las cardiopatías, la obesidad, la nefrolitiasis, la urolitiasis y otras similares. El pico de incidencia de la gota se observa predominantemente en hombres de entre 40 y 50 años y aumenta en pacientes femeninas posmenopáusicas. Además, la frecuencia de aparición es alta en las personas obesas y en las que realizan un ejercicio muy vigoroso.

60

La incidencia del ataque gotoso está estrechamente relacionada con los pacientes que han padecido hiperuricemia durante años. Se ha informado de que la incidencia de ataque gotoso es del 4,9% cuando el nivel de ácido úrico en el organismo es de 9 mg/dl o superior, del 0,5% cuando el nivel de ácido úrico en el organismo es de 7,0-8,9 mg/dl y del 0,1% cuando el nivel de ácido úrico en el organismo es de 7,0 mg/dl o inferior, y la incidencia acumulada de ataque gotoso durante 5 años es de aproximadamente el 22% en pacientes con un nivel de ácido úrico en el organismo de 9 mg/dl o superior [Campion E. W. et al., Am. J. Med., 82, p421-426 (1987)].

Reducir el nivel sérico de ácido úrico (AU) por debajo de <6,0 mg/dL, más preferiblemente por debajo de <5,0 mg/dL, es clínicamente significativo para el tratamiento de pacientes con gota grave. El régimen de dosificación de acuerdo con la presente invención en el que el clorhidrato 1.5 hidrato (sesquihidrato) del compuesto de Fórmula I se administra por vía oral una vez al día a una dosis de más de 2 mg a 10 mg o menos basada en la base libre del compuesto de Fórmula I, tiene un efecto significativo en la reducción del nivel de ácido úrico sérico del paciente por debajo de <5,0 mg/dL.

Específicamente, como puede verse en el Ejemplo Experimental 3 que se describirá más adelante, en el caso de la administración de 3 mg, 5 mg, 7 mg y 10 mg de acuerdo con el régimen de dosificación de la presente invención, los porcentajes de pacientes cuyo nivel de ácido úrico sérico descendió por debajo de <5,0 mg/dL fueron aproximadamente del 23%, 64%, 80% y 73%, respectivamente, es decir, en el rango de aproximadamente 23% a 80% (véase la FIGURA 14). Sin embargo, en el caso de la administración del mismo compuesto en dosis de 0,25 mg, 0,5 mg y 1 mg, ningún paciente presentó el nivel de ácido úrico sérico por debajo de <5,0 mg/dL, y sólo en el caso de la dosis de 2 mg el porcentaje fue meramente de aproximadamente 8% (véase la FIGURA 13). A partir de los resultados experimentales anteriores, puede entenderse que se produce un efecto significativo a una dosis superior a 2 mg, que es el límite inferior del rango de dosis del régimen de dosificación de acuerdo con la presente invención.

Además, el régimen de dosificación de acuerdo con la presente invención en el que el compuesto de Fórmula I se administra por vía oral una vez al día a una dosis de más de 2 mg a 10 mg o menos muestra una potente actividad inhibidora sobre el transportador humano de aniones urato 1 (hURAT1), por lo que es útil para el tratamiento o la prevención de hiperuricemia, enfermedad de gota, tal como artritis gotosa aguda, artritis gotosa crónica, nódulos gotosos y nefropatía gotosa; nefritis, insuficiencia renal crónica, nefrolitiasis, uremia, urolitiasis, y una enfermedad asociada al ácido úrico, tal como hiperlipidemia, cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, infarto cerebral, enfermedad cerebrovascular, diabetes, hipertensión y similares.

En una realización de la presente invención, la dosis del clorhidrato 1.5 hidrato (sesquihidrato) del compuesto de Fórmula I puede variar en función de la enfermedad, la condición, la edad, el peso corporal del paciente y la forma de dosificación dentro del rango de más de 2 mg a 10 mg o menos por administración oral una vez al día. Específicamente, el compuesto puede administrarse por vía oral una vez al día a una dosis de 3 mg a 8 mg, y más específicamente, una vez al día a una dosis de 3 mg a 6 mg. El rango de dosis anterior se basa en la forma de base libre del compuesto de Fórmula I, que es el principio activo, y el compuesto de Fórmula I se administra en forma de clorhidrato 1.5 hidrato. Específicamente, cuando el compuesto de Fórmula I se administra en su forma de clorhidrato 1.5 hidrato, la dosis puede ser superior a 2,3 mg hasta 11,5 mg o menos.

A dosis iguales o inferiores a 2 mg, no se ejerce un efecto suficiente para el tratamiento de las enfermedades mencionadas. A una dosis de 10 mg, ya se exhibe el efecto máximo. Además, aunque las dosis superiores a 10 mg muestran un efecto de disminución de la concentración de ácido úrico, tales dosis pueden inducir artralgia, hinchazón de las articulaciones y similares durante el proceso de tratamiento, lo que puede causar dolor en el paciente, y existe la posibilidad de otros efectos secundarios. Estos efectos secundarios incluyen el aumento de los niveles de creatinina, que puede causar enfermedades mortales, especialmente en los riñones. Como puede verse en el Ejemplo Experimental 4 que se describirá a continuación, puede deducirse que cuando la dosis supera los 10 mg, que es la dosis máxima del régimen de dosificación de la presente invención, existe un mayor riesgo de que aumente la incidencia de acontecimientos adversos, tales como artralgia e hinchazón articular, y de que aumente la concentración de creatinina en orina.

El sujeto del compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención es un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano.

Clorhidrato de 1.5 hidrato del compuesto de Fórmula I

La presente invención se refiere al clorhidrato cristalino de 1.5 hidrato (sesquihidrato) del compuesto de Fórmula I.

La presente invención también proporciona un proceso para preparar el clorhidrato 1.5 hidrato del compuesto de Fórmula I, que comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula I con ácido acético, disolución acuosa de ácido clorhídrico y acetona para formar cristales.

En concreto, el compuesto de Fórmula I, (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-

metanona, se coloca en un reactor a 25°C, se le añade inmediatamente ácido acético a la misma temperatura y se añade agua al reactor. Tras añadir una disolución acuosa de ácido clorhídrico al reactor a 25°C, se añade acetona a la disolución de reacción para formar cristales, y los cristales resultantes se filtran y se secan al vacío para obtener clorhidrato de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)-metanona 1.5 hidrato.

El proceso de preparación del clorhidrato 1.5 hidrato del compuesto de Fórmula I, tal como se ha explicado anteriormente, se describirá con más detalle en los siguientes ejemplos de trabajo.

En una realización de la presente invención, el clorhidrato 1.5 hidrato del compuesto de Fórmula I puede mostrar picos característicos en las siguientes posiciones 2θ (dos-teta) en el análisis de difracción de rayos X (XRD) en polvo:

11,48° ± 0,5°, 24,11° ± 0,5°, 24,76° ± 0,5°, 27,99° ± 0,5°, 31,43° ± 0,5°, 34,20° ± 0,5°.

En una realización de la presente invención, el clorhidrato 1.5 hidrato del compuesto de Fórmula I puede mostrar además picos característicos en las siguientes posiciones 2θ (dos-teta) en el análisis de difracción de rayos X (XRD) en polvo:

6,89° ± 0,5°, 17,61° ± 0,5°, 21,42° ± 0,5°, 23,27° ± 0,5°.

En una realización de la presente invención, el clorhidrato 1.5 hidrato del compuesto de Fórmula I puede mostrar picos característicos en las siguientes posiciones 2θ (dos-teta) en el análisis de difracción de rayos X (XRD) en polvo:

6,89° ± 0,5°, 10,84° ± 0,5°, 11,48° ± 0,5°, 13,73° ± 0,5°, 15,85° ± 0,5°, 17,61° ± 0,5°, 18,51° ± 0,5°, 19,98° ± 0,5°, 21,42° ± 0,5°, 22,99° ± 0,5°, 23,27° ± 0,5°, 24,11° ± 0,5°, 24,76° ± 0,5°, 27,37° ± 0,5°, 27,99° ± 0,5°, 31,43° ± 0,5°, 34,20° ± 0,5°.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica formulada para administración oral, que comprende el clorhidrato 1.5 hidrato del compuesto de Fórmula I.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede prepararse mezclando una cantidad eficaz del clorhidrato 1.5 hidrato del compuesto de Fórmula I como un principio activo con un portador, vehículo, aglutinante, estabilizante y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede fabricarse como una forma de dosificación unitaria o incluirse en un envase multidosis mediante formulación con portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables de acuerdo con un método que podrían llevar a cabo fácilmente los expertos en la materia. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos y pueden ser uno o más seleccionados entre excipientes, antioxidantes, disolventes amortiguadores, bacteriostáticos, dispersantes, adsorbentes, tensoactivos, aglutinantes, conservantes, desintegrantes, edulcorantes, aromatizantes, deslizantes, agentes de control de la liberación, agentes humectantes, estabilizantes, agentes suspensores y lubricantes. Además, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse entre disolución salina, agua esterilizada, disolución de Ringer, disolución salina amortiguada, disolución de dextrosa, disolución de maltodextrina, glicerol, etanol y mezclas de los mismos.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede prepararse en formas de formulación farmacéutica adecuadas para la administración oral. Las preparaciones farmacéuticas mencionados pueden administrarse por vía oral en forma de polvo, gránulo, comprimido, cápsula, jarabe o suspensión, y específicamente pueden presentarse en forma de comprimidos. Además, en una realización, la preparación farmacéutica anterior puede formularse de modo que recubra el principio activo farmacéutico o lo proteja de la degradación en el estómago.

A continuación, la presente invención se explicará con más detalle mediante ejemplos de trabajo. No obstante, los siguientes ejemplos de trabajo sólo pretenden ilustrar una o varias realizaciones y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo ilustrativo 1

Síntesis de la sal de 3,4-dihidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazina HBr (dihidrobromuro, 2HBr) que es el compuesto de Fórmula IV

(1) Preparación de 4-cloro-3-nitropiridina

Se añadieron 50 g (0,356 mmol) de 4-hidroxi-nitropiridina a 50 mL (1 T) de DMF (dimetilformamida) y 450 mL (9 T) de acetato de etilo, y se agitó. Se añadieron 42,5 mL de cloruro de fosforilo (POCl₃, 1,3 eq) y la mezcla se calentó a reflujo a 70-80°C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la disolución de reacción se enfrió a 40°C y se añadieron 200 mL de agua para terminar la reacción. La capa orgánica separada se lavó con 200 mL de

bicarbonato de sodio saturado (NaHCO₃) y 200 mL de salmuera, respectivamente, y la capa orgánica recolectada se secó sobre sulfato de magnesio (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 60 g de cristales concentrados de 4-cloro-3-nitropiridina de color amarillo pálido.

5 (2) Preparación de 2-((3-nitropiridin-4-il)oxi)acetato de metilo

Se disolvieron 60 g (0,356 mmol) de 4-cloro-3-nitropiridina obtenida en el paso anterior (1) en 300 mL (5 T) de DMF, y se añadieron 36 mL (1,3 eq) de glicolato de metilo y 74 g (1,5 eq) de carbonato de potasio (K₂CO₃) en polvo, y la mezcla se calentó y se hizo reaccionar a 70-80°C durante 1-2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se disolvió y neutralizó añadiendo 150 mL de HCl al 10%, y se extrajo con 500 mL de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con 150 mL de salmuera, y la capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida y se secó al vacío para obtener 62 g (82%) de 2-((3-nitropiridin-4-il)oxi)acetato de metilo en un sólido marrón pálido.

15 (3) Preparación de 2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

Se disolvieron 62 g (0,291 mmol) de 2-((3-nitropiridin-4-il)oxi)acetato de metilo obtenido en el paso anterior (2) en 480 mL de acetonitrilo (ACN) y 120 mL de agua (H₂O), y se añadieron 16 g (1,0 eq) de cloruro de amonio (NH₄Cl) y 33 g (2,0 eq) de polvo de hierro (Fe), y la mezcla se calentó y reaccionó a 70-80°C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le añadieron 30 mL de conc-HCl y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La disolución de reacción se filtró para eliminar las sustancias insolubles. La disolución de reacción resultante se concentró hasta que se generó un sólido. El concentrado se añadió en metanol, se agitó y se filtró para obtener clorhidrato de 2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona. El mismo se disolvió en agua y después se neutralizó con hidróxido de sodio (NaOH) al 10% (pH 6-7), y el sólido resultante se filtró y se secó para obtener 2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona.

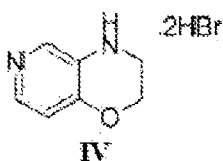
¹H-RMN (300MHz, MeOD-*d*): δ = 8,06(m, 2H), 6,97(s, 1H), 4,72(s, 2H).

30 (4) Preparación de 3,4-dihidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazina

Se disolvieron 38 g (0,251 mmol) de 2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona obtenida en el paso anterior (3) en 570 mL de tetrahidrofurano (THF) (15 T), y la temperatura de la disolución de reacción se enfrió a 0°C. se añadieron 15 g (1,5 eq) de hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄, LAH) varias veces, y la disolución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a 0°C, se añadieron lentamente 40 mL de H₂O gota a gota y se agitó durante 10 minutos. Se añadieron gota a gota 80 mL de disolución de NaOH al 5% y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La disolución de reacción se filtró para eliminar las sustancias insolubles en Al(OH)₃. El filtrado se neutralizó (pH 7) con HCl al 10%, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 3,4-dihidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazina (30 g, 90%).

40 (5) Preparación de la sal de 3,4-dihidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazina HBr (2HBr)

Se agitaron 100 g (0,666 mol) de 2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona en 570 mL de THF (15 T), y la temperatura de la disolución de reacción se enfrió a 0°C. se añadieron 38 g (0,999 mol, 1,5 eq) de hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄, LAH) varias veces, y la disolución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y se templó a 0°C, se filtró y se concentró, se agitó con MC (cloruro de metileno) y se filtró. El MC utilizado en la presente fue de 1,000 mL (10 v/p) de 2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona. A la disolución de 3,4-dihidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]-oxazina/MC se añadió ácido bromhídrico en 294 g (210 mL) de ácido acético al 33% (d, 1,40 g/mL), lo que corresponde a 1,8 equivalentes (basados en 2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]-oxazina-3(4*H*)-ona, 1,199 mmol), gota a gota a 20-30°C durante 20-30 minutos. La disolución cristalina resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se enfrió a 5-10°C y se agitó durante otros 30 minutos. La disolución cristalina se filtró, se lavó con 300-500 mL de MC y se secó al vacío durante 5 horas a temperatura ambiente para dar un rendimiento del 95% de sal de 3,4-dihidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazina HBr (2HBr) que es el compuesto de la siguiente Fórmula IV:



Los datos de RMN del compuesto anterior se muestran en la FIGURA 1, y los resultados de la termogravimetría (TG)/análisis térmico diferencial (DTA) del mismo compuesto se muestran en la FIGURA 2.

Ejempl□ 1

Síntesis de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)-metanona que es el compuesto de Fórmula I

Se añadió 1 L de tetrahidrofurano (THF) a un reactor a 25-30°C y, a continuación, se añadieron 139 g (0,470 mol) de ácido 3,5-dibromo-4-hidroxibenzoico y 278 g (1,27 mol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo al reactor. Se añadieron 125 g (1,58 mol) de piridina en atmósfera de nitrógeno y la disolución de reacción se agitó a 25-30°C durante 2 horas para obtener una disolución de reacción que contiene ácido 3,5-dibromo-4-((*tert*-butoxicarbonilo)oxi-benzoico y anhídrido 3,5-dibromo-4-((*tert*-butoxicarbonil)oxi)benzoico(*tert*-butilcarbonilo).

A la disolución de reacción anterior se añadieron 170 g (1,68 mol) de trietilamina a una temperatura de 25-30°C, y se añadieron 100 g de sal HBr de 3,4-dihidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazina (2HBr) preparada en el Ejemplo ilustrativo 1 anterior. La disolución de reacción se agitó a 25-30°C durante 6 horas. Tras eliminar las sales formadas (precipitado), se recolectó el filtrado y se concentró a una temperatura de 25-30°C para obtener *tert*-butil-(2,6-dibromo-4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridina-1-carbonil)fenil)carbonato.

Se añadieron 500 mL de alcohol isopropílico al reactor a una temperatura de 25-30°C que contiene *tert*-butil-(2,6-dibromo-4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridina-1-carbonil)fenil)carbonato, y después se añadieron lentamente 500 mL de ácido clorhídrico concentrado a 45°C o menos. La disolución de reacción se enfrió a 25-30°C y se agitó durante 1-2 horas. Se añadieron 3 L de alcohol isopropílico a la disolución de reacción a 25-30°C y se agitó durante 1 hora más; a continuación, la disolución de reacción se enfrió a 20-25°C. Los cristales resultantes se filtraron y se secaron para dar clorhidrato de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)metanona.

Se añadió agua a un reactor limpio, y el clorhidrato de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)metanona obtenido en lo anterior se añadió al reactor a 25-30°C, y después se agitó la disolución de reacción a 25-30°C durante 15 minutos. Se añadieron lentamente 100 mL de disolución acuosa 4N de hidróxido de sodio a 25-30°C hasta que el pH alcanzó 10,0, se filtró la disolución de reacción y se recolectó el filtrado. Se añadió acetato de etilo al reactor y se agitó para separar la capa acuosa, y se añadió disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10% a 20-25°C hasta que el pH alcanzó de 6,4 a 6,7. Los cristales resultantes se filtraron para obtener (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)-metanona que es el compuesto de Fórmula I (rendimiento: 60%, pureza: 98,0% o más). Los datos de RMN del compuesto anterior se muestran en la FIGURA 3.

Ejempl□ 2

Síntesis del clorhidrato de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)-metanona 1.5 hidrato

Se colocaron 83 g de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)-metanona preparada en el Ejemplo 1 anterior en un reactor a 25°C, se añadieron inmediatamente 584 mL de ácido acético a la misma temperatura y se añadieron 83 mL de agua al reactor. Tras añadir 111 mL de disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 M al reactor a 25°C, se añadieron 688 mL de acetona a la disolución de reacción para formar cristales, y los cristales resultantes se filtraron y se secaron al vacío durante 12 horas para obtener clorhidrato de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)-metanona 1.5 hidrato (rendimiento: 90%, pureza: 99,9%).

En la FIGURA 4 se muestran los resultados del análisis de difracción de rayos X (XRD) en polvo del clorhidrato de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)-metanona 1.5 hidrato obtenido. Como muestra la FIGURA 4, el clorhidrato de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)-metanona 1.5 hidrato muestra picos característicos en las siguientes posiciones 2θ (dos-teta): 6,89° ± 0,5°, 10,84° ± 0,5°, 11,48° ± 0,5°, 13,73° ± 0,5°, 15,85° ± 0,5°, 17,61° ± 0,5°, 18,51° ± 0,5°, 19,98° ± 0,5°, 21,42° ± 0,5°, 22,99° ± 0,5°, 23,27° ± 0,5°, 24,11° ± 0,5°, 24,76° ± 0,5°, 27,37° ± 0,5°, 27,99° ± 0,5°, 31,43° ± 0,5°, 34,20° ± 0,5°.

Ejempl□ experimental ilustrativ□ 1

Estabilidad de la sal de 3,4-dihidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazina HBr (dihidrobromuro, 2HBr)

Se realizaron experimentos de comparación de estabilidad para la sal de 3,4-dihidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazina HBr (2HBr) preparada en el Ejemplo ilustrativo 1 y diferentes formas de sal preparadas por el mismo proceso. El fosfato de 3,4-dihidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazina se obtuvo en forma de gel y no en forma sólida. El clorhidrato de 3,4-dihidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazina también era inestable en una forma semisólida. Sólo se obtuvieron en forma sólida la sal de 3,4-dihidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazina HBr (2HBr) y el sulfato de 3,4-dihidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazina.

Como se muestra en la Tabla 1, en el caso de la forma de sulfato, no sólo la pureza del material obtenido fue inferior a la de la forma de base libre de 3,4-dihidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazina, sino que también se produjo un fenómeno en la prueba de estabilidad en el que el sólido volvió a fundirse hasta convertirse en líquido. En cambio, en el caso de la sal de HBr, no sólo se mejoró la pureza respecto a la de la forma de base libre, sino que la prueba de estabilidad durante 4 semanas no mostró cambios significativos en comparación con la pureza inicial.

[Tabla 1] Resultados del experimento de comparación de la estabilidad

No.	Tipo	Pureza inicial	Condición	1 semanas	2 semanas	4 semanas	Nota
1	Base libre	99,36 %	30°C, 65%HR	97,72 %	97,96 %	98,18 %	> 97,5%
			40°C, 75%HR	97,74 %	97,91 %	98,10 %	
2	Bromato	99,79 %	30°C, 65%HR	99,89 %	99,61 %	99,58 %	estable
			40°C, 75%HR	99,89 %	99,61 %	99,56 %	
3	Sulfato	98,88 %	30°C, 65%HR	99,05 %	99,85 %	fundido	inestable
			40°C, 75%HR	fundido	fundido	fundido	

Además, para la forma de sal HBr, la forma de sulfato y la forma de base libre, se midió la RMN y se realizaron análisis termogravimétricos (TG) y análisis térmicos diferenciales (DTA).

Los datos de RMN de la sal de HBr (2HBr) se muestran en la FIGURA 1, y los resultados de termogravimetría (TG) / análisis térmico diferencial (DTA) de la misma se muestran en la FIGURA 2.

Además, los datos de RMN del sulfato se muestran en la FIGURA 5, y los resultados de TG/DTA del mismo se muestran en la FIGURA 6.

Además, los datos de RMN de la base libre se muestran en la FIGURA 7, y los resultados de TG/DTA de la misma se muestran en la FIGURA 8.

Ejemplo Experimental 1

Estabilidad del clorhidrato de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)-metanona 1.5 hidrato

Para el clorhidrato de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)-metanona 1.5 hidrato de acuerdo con la presente invención preparado en el Ejemplo 2 y el clorhidrato no solvato del mismo compuesto, se midieron el análisis de difracción de rayos X (XRD) en polvo, el TG/DTA y la isoterma de sorción de agua, y los resultados se muestran en las FIGURAS 9 a 11.

Específicamente, en la FIGURA 9 se muestran los resultados de los análisis de difracción de rayos X (XDR) en polvo del no solvato (a) y del 1.5 hidrato (b).

Los resultados TG/DTA del no solvato (a) y del 1.5 hidrato (b) se muestran en la FIGURA 10.

Las isotermas de sorción de agua del no solvato (a) y del 1.5 hidrato (b) se muestran en la FIGURA 11.

Además, se compararon la estabilidad física frente a los factores de transformación en la preparación del 1.5 hidrato anterior y el no solvato, y los resultados se muestran a continuación en la Tabla 2.

[Tabla 2] Comparación de la estabilidad física con los factores de procesamiento

Condiciones de prueba	Evaluación tras el procesamiento	Forma de HCl no solvatado	Forma de HCl 1.5 hidrato
Molienda*	Cambio de cristalinidad****	Δ8% (97→89%)	Δ3% (94→91%)
Granulación con agua**	Forma sólida	Mezcla con forma de HCl 1.5 hidrato	Sin cambios
Granulación con 1:1 de agua y etanol**	Forma sólida	Mezcla con forma de HCl 1.5 hidrato	Sin cambios
Formación de comprimidos***	Cambio de cristalinidad****	Δ8% (97→90%)	Δ5% (94→89%)

Condiciones de prueba	Evaluación tras el procesamiento	Forma de HCl no solvatado	Forma de HCl 1.5 hidratado
<p>*: Las muestras se molieron durante aproximadamente 2 minutos utilizando un mortero. **: Tras añadir un 30% v/p de disolvente, las muestras se granularon durante aproximadamente 2 minutos utilizando un mortero. Tras almacenar las muestras granuladas en viales cerrados durante aproximadamente 1 h, las muestras se secaron a 50°C durante aproximadamente 3 h. ***: Las muestras se prensaron a 2 toneladas de presión durante 5 s utilizando punzones de cara plana de 7 mm. ****: Las cristalinidades se evaluaron con un difractómetro de rayos X en polvo.</p>			

Como se muestra en la Tabla 2, al comparar los cambios de cristalinidad en la trituración y formación de comprimidos, el de 1.5 hidrato era mucho más estable que el no solvatado. Además, como resultado de la comparación de las formas sólidas en la granulación, se observó que el no solvato se transformaba parcialmente en el 1,5, hidrato mientras que el 1.5 hidrato no mostraba ningún cambio. Por lo tanto, se entendió que el 1.5 hidrato muestra una mejor estabilidad física que el no solvatado.

Ejemplo Experimental 2

10 Solubilidad del clorhidrato de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)-metanona 1.5 hidrato

15 Se comparó la solubilidad entre el clorhidrato de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)-metanona 1.5 hidrato de acuerdo con la presente invención preparado en el Ejemplo 2 y el clorhidrato no solvatado del mismo compuesto. La prueba de solubilidad se llevó a cabo utilizando 50 mL de FeSSIF (pH 5,0) como un medio y fijando la velocidad de la paleta en 50 rpm en la condición de funcionamiento a 37°C. La solubilidad se midió utilizando como muestra una mezcla física de 10 mg del compuesto y 100 mg de lactosa. Los resultados se muestran en la Figura 12. A los 240 minutos, la solubilidad del clorhidrato 1.5 hidrato era de aproximadamente 125 µg/mL, mientras que la solubilidad del no solvato disminuía a aproximadamente 112,5 µg/mL.

Ejemplo Experimental 3

25 Comparación de los efectos por dosis de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)-metanona

30 Para un total de 60 pacientes con gota, se administró el clorhidrato de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)-metanona 1.5 hidrato de acuerdo con la presente invención preparado en el Ejemplo 2. El compuesto se administró por vía oral en dosis de 0,25 mg (N = 12), 0,5 mg (N = 12), 1 mg (N = 12) y 2 mg (N = 12) con base en el principio activo (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)-metanona (Fórmula I), y placebo (N = 12), durante 14 días. Se evaluó la eficacia y la seguridad del compuesto sobre el nivel sérico de ácido úrico (AU) en comparación con el placebo.

35 Los niveles séricos de ácido úrico se midieron el decimoquinto día después de la administración y se determinaron los porcentajes de pacientes cuyo nivel de ácido úrico sérico cayó por debajo de <6,0 mg/dL y por debajo de <5,0 mg/dL, que se muestran en la FIGURA 13. Como se muestra en la FIGURA 13, en el caso de la administración del compuesto en dosis de 0,25 mg, 0,5 mg y 1 mg, ningún paciente presentó el nivel de ácido úrico en suero por debajo de <5,0 mg/dL, y sólo en el caso de la dosis de 2 mg el porcentaje fue meramente de aproximadamente 8%. A partir de los resultados anteriores, podría entenderse que una dosis inferior a 2 mg no es eficaz en el tratamiento de enfermedades, tales como la hiperuricemia y la gota.

45 Además, a un total de 68 pacientes con gota se les administró clorhidrato de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)-metanona 1.5 hidrato de acuerdo con la presente invención. El compuesto se administró por vía oral en dosis de 3 mg (N = 13), 5 mg (N = 14), 7 mg (N = 15) y 10 mg (N = 15) con base en el principio activo (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-4-il)-metanona (Fórmula I), y placebo (N = 11), durante 14 días. Se evaluó la eficacia y la seguridad del compuesto sobre el nivel sérico de ácido úrico en comparación con el placebo.

50 Los niveles séricos de ácido úrico se midieron el decimoquinto día después de la administración y se determinaron los porcentajes de pacientes cuyo nivel de ácido úrico sérico cayó por debajo de <6,0 mg/dL y por debajo de <5,0 mg/dL, que se muestran en la FIGURA 14. Como se muestra en la FIGURA 14, en el caso de la administración del compuesto en dosis de 3 mg, 5 mg, 7 mg y 10 mg, los porcentajes de pacientes cuyo nivel de ácido úrico sérico descendió por debajo de <5,0 mg/dL fueron aproximadamente del 23%, 64%, 80% y 73%, respectivamente, es decir, en el rango de aproximadamente 23% a 80%. Los pacientes cuyo nivel sérico de ácido úrico cayó por debajo de <6,0 mg/dL también aparecieron en todas las dosis experimentales.

A partir de los resultados experimentales anteriores, podría entenderse que se produce un efecto significativo a una dosis superior a 2 mg, que es el límite inferior del rango de dosis del régimen de dosificación de acuerdo con la presente invención.

5 **Ejemplo Experimental 4**

Revisión de los efectos secundarios por dosis de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona

10 Para un total de 76 pacientes con gota, se administró el clorhidrato de (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona 1.5 hidrato de acuerdo con la presente invención preparado en el Ejemplo 2. El compuesto se administró por vía oral en dosis de 3 mg (N = 14), 5 mg (N = 15), 7 mg (N = 17) y 10 mg (N = 17) con base en el principio activo (3,5-dibromo-4-hidroxifenil)(2,3-dihidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-metanona (Fórmula I), y placebo (N = 13), durante 14 días, y se investigó la reacción adversa al fármaco. Como resultado, tal y como se muestra en la Tabla 3, el régimen de dosificación anterior no mostró ninguna o muy baja incidencia de eventos adversos como artralgia e hinchazón articular.

[Tabla 3] Reacción adversa al fármaco

Tip	Placebo (N=13)	3mg (N=14)	5mg (N=15)	7mg (N=17)	10mg (N=17)
artralgia	0	0	0	0	2 personas (11,76%) [3 casos]
inflamación articular	0	0	0	0	1 persona (5,88%) [1 caso]

20 Además, también se midieron los niveles de creatinina urinaria en los mismos pacientes. El número de casos en los que la creatinina aumenta más de 0,3 mg/dL o más de 1,5 veces en comparación con el valor inicial se muestra a continuación en la Tabla 4.

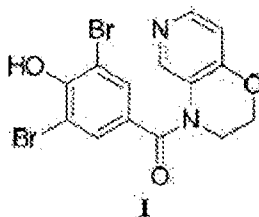
[Tabla 4] Número de casos en los que la creatinina aumenta más de 0,3 mg/dL o más de 1,5 veces en comparación con el valor inicial

Dosis	Número de casos
Placebo	1
5 mg	1
10 mg	3

30 Como se muestra en la Tabla 4, sólo se observó un caso común en el grupo placebo y en el grupo de dosis de 5 mg, mientras que se observaron 3 casos en el grupo de dosis de 10 mg, que es la dosis máxima. De los resultados anteriores se deduce que el riesgo de aumento de la concentración de creatinina urinaria es mayor cuando la dosis supera la dosis máxima de 10 mg.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de clorhidrato 1.5 hidrato (sesquihidrato) de un compuesto de la siguiente Fórmula I:



5

2. El clorhidrato 1.5 hidrato del compuesto de Fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, que presenta picos característicos en las siguientes posiciones 2θ (dos-teta) en el análisis de difracción de rayos X (XRD) en polvo: $11,48^\circ \pm 0,5^\circ$, $24,11^\circ \pm 0,5^\circ$, $24,76^\circ \pm 0,5^\circ$, $27,99^\circ \pm 0,5^\circ$, $31,43^\circ \pm 0,5^\circ$, $34,20^\circ \pm 0,5^\circ$.

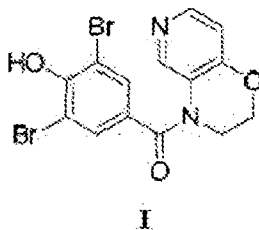
10

3. El clorhidrato 1.5 hidrato del compuesto de Fórmula I de conformidad con la reivindicación 2, que presenta además picos característicos en las siguientes posiciones 2θ (dos-teta) en el análisis de difracción de rayos X (XRD) en polvo:

$6,89^\circ \pm 0,5^\circ$, $17,61^\circ \pm 0,5^\circ$, $21,42^\circ \pm 0,5^\circ$, $23,27^\circ \pm 0,5^\circ$.

15

4. Un proceso para preparar un clorhidrato cristalino 1.5 hidrato del compuesto de la siguiente Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula I con ácido acético, disolución acuosa de ácido clorhídrico y acetona para formar cristales:



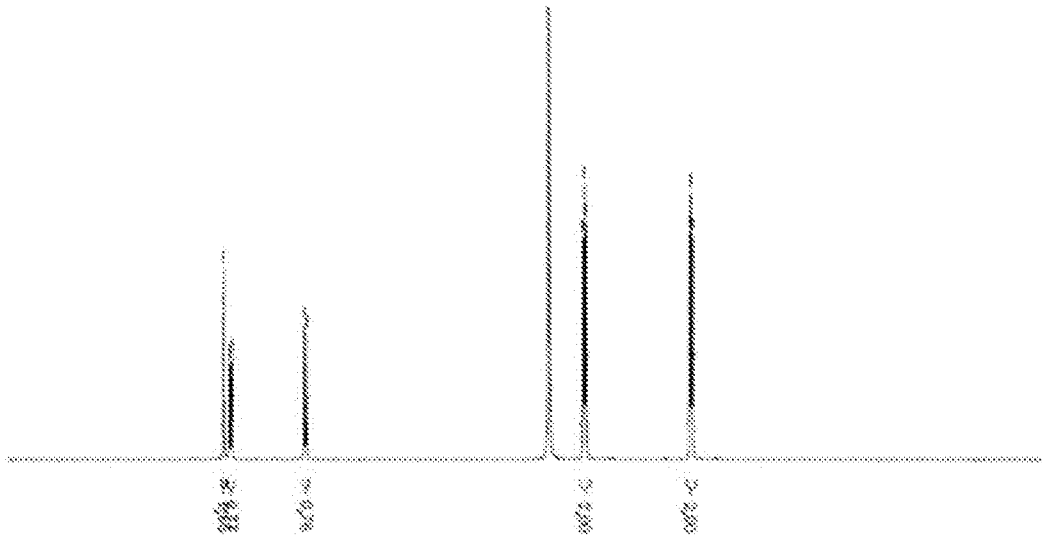
20

5. Una composición farmacéutica formulada para administración oral, que comprende el clorhidrato cristalino 1.5 hidrato del compuesto de Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

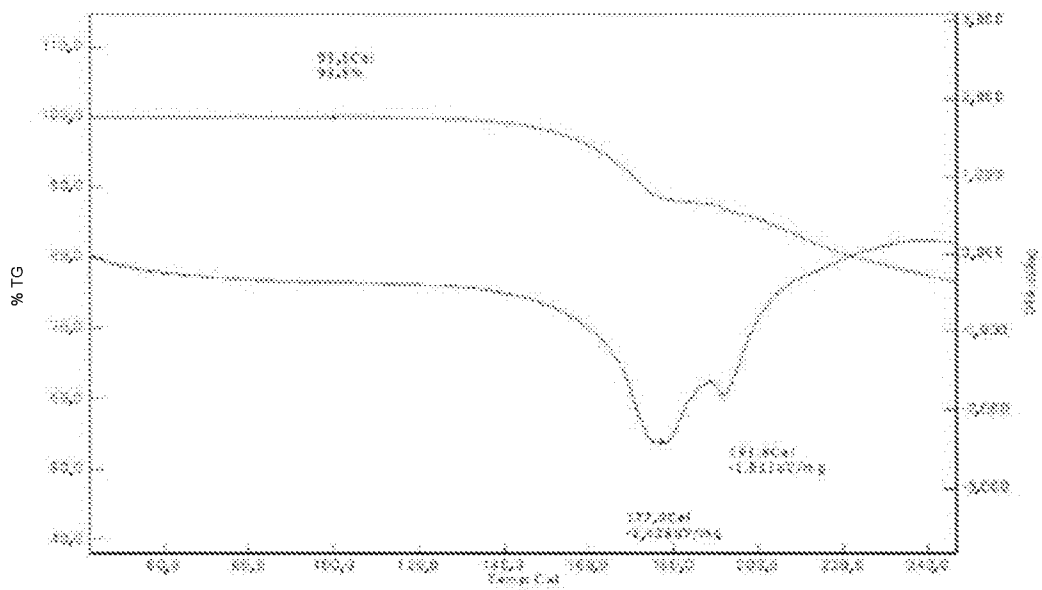
25 6. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, que se presenta en forma de un comprimido.

DIBUJOS

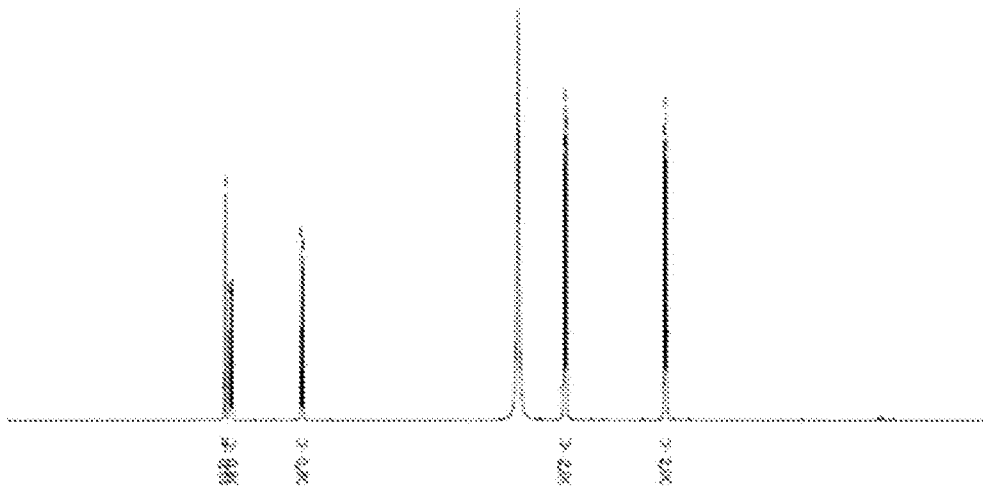
[Figura 1]



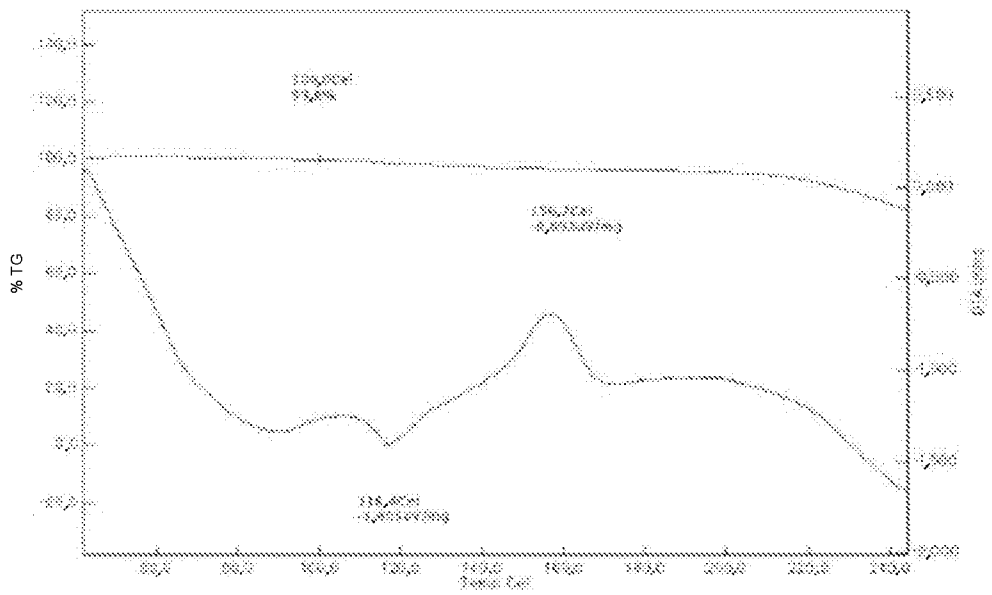
[Figura 2]



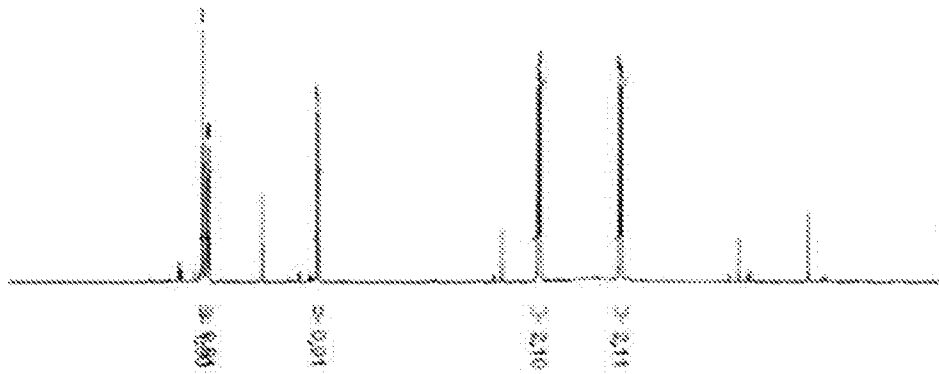
[Figura 5]



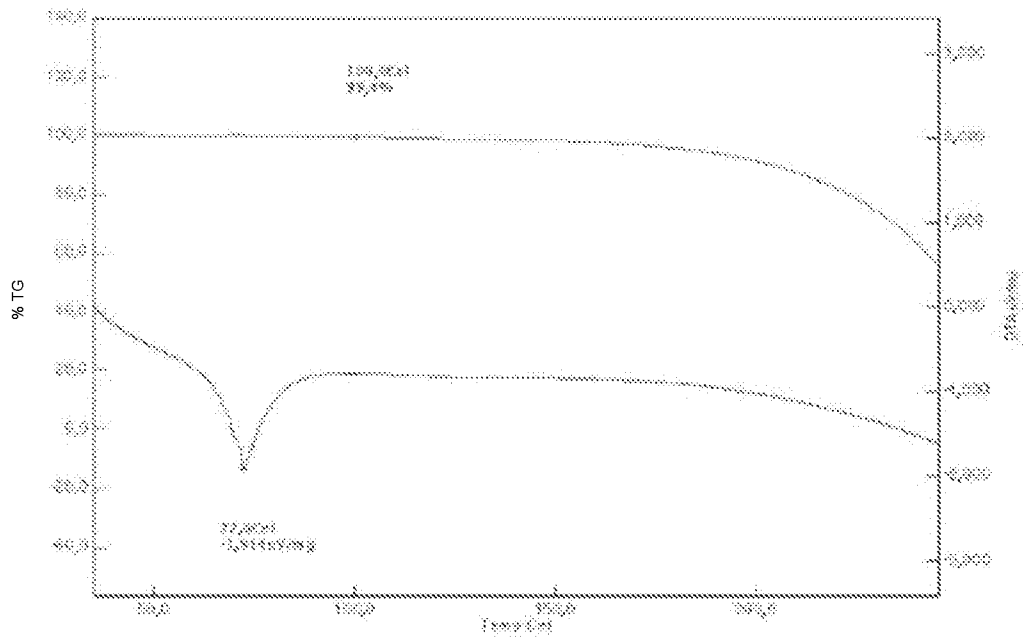
[Figura 6]



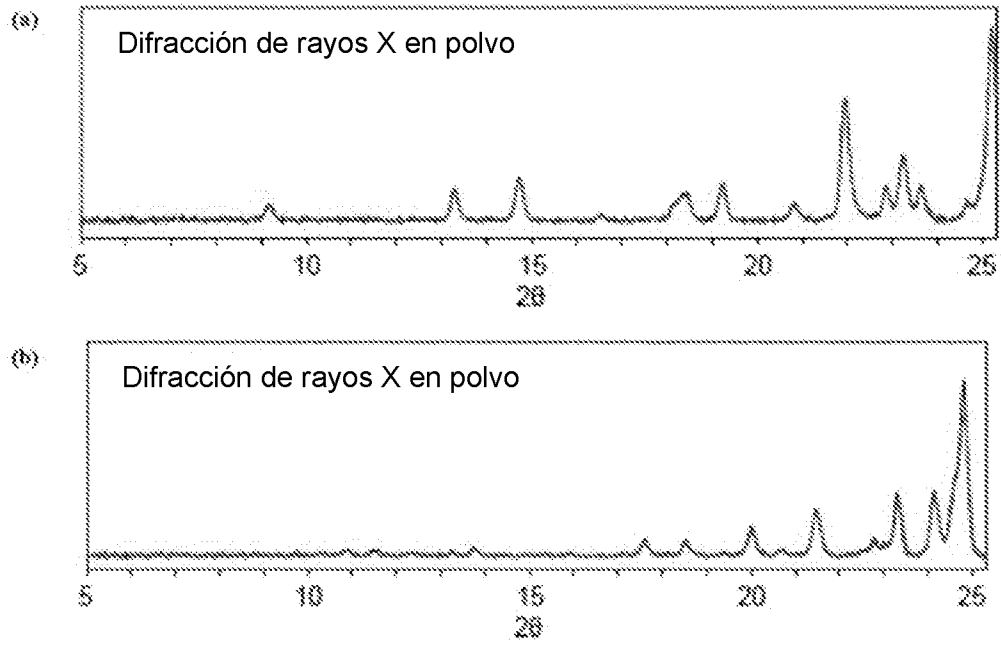
[Figura 7]



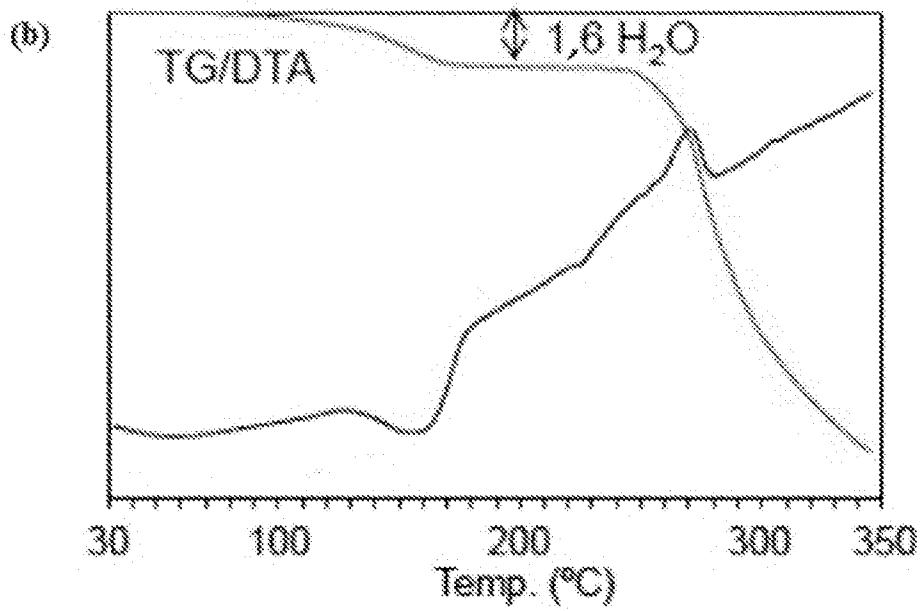
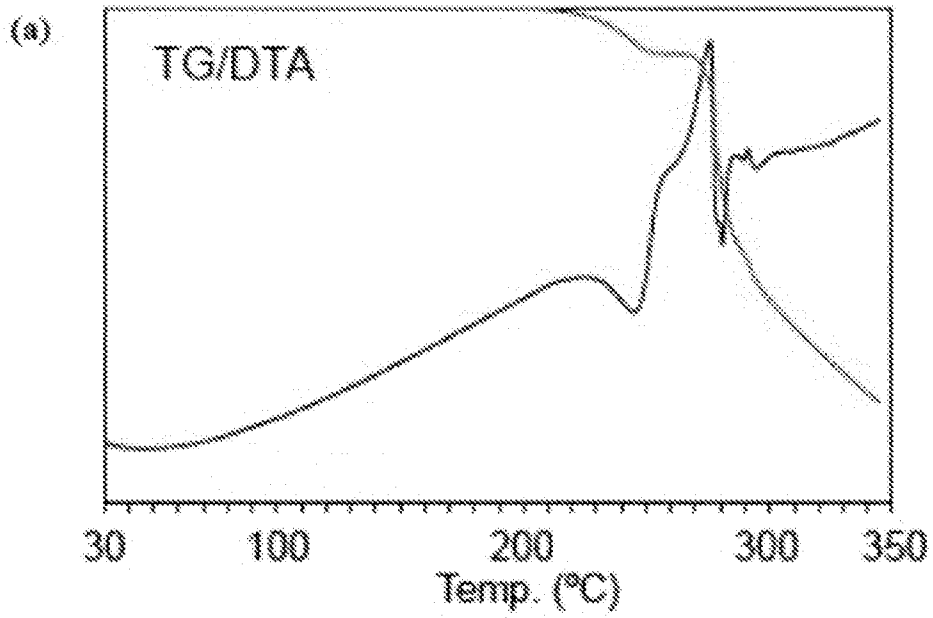
[Figura 8]



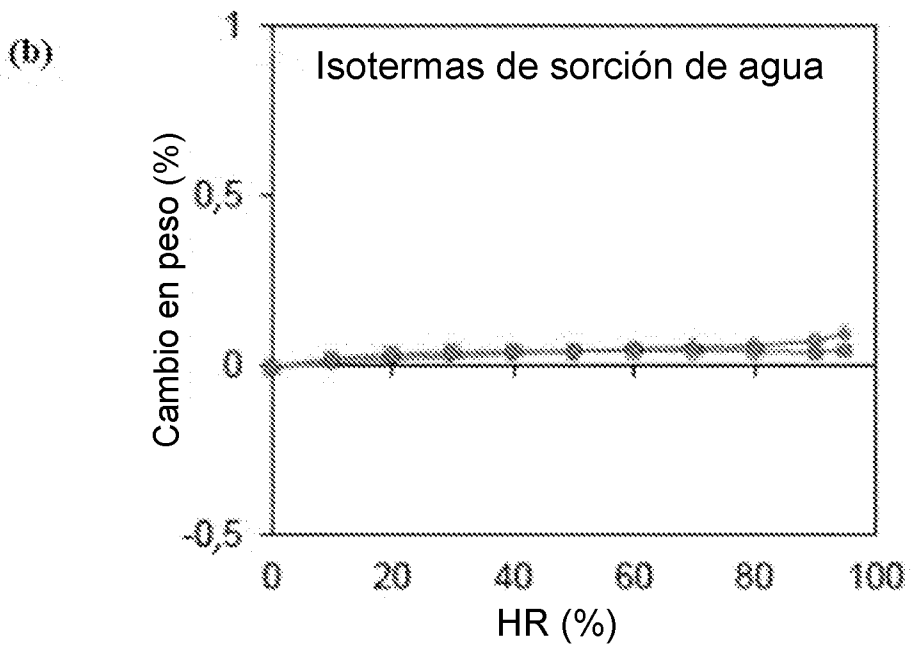
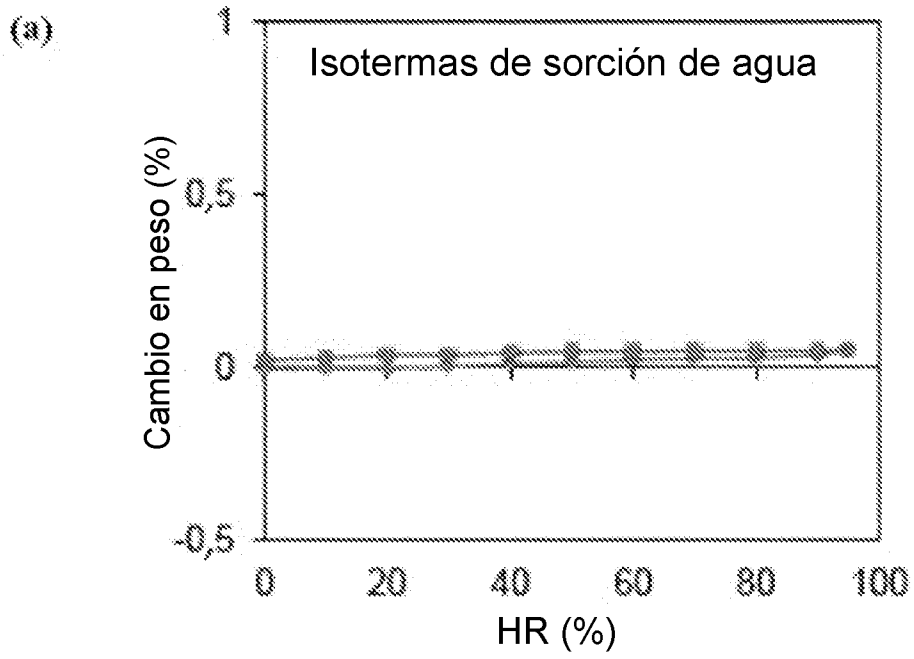
[Figura 9]



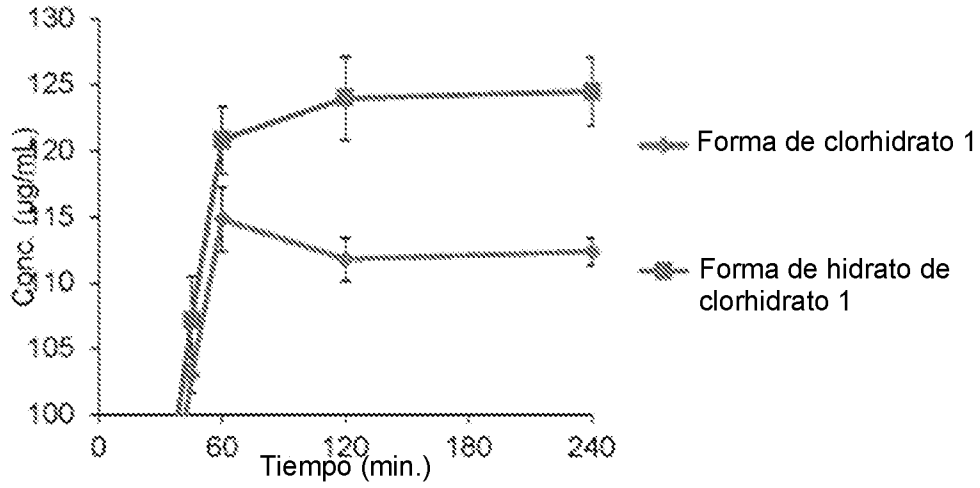
[Figura 10]



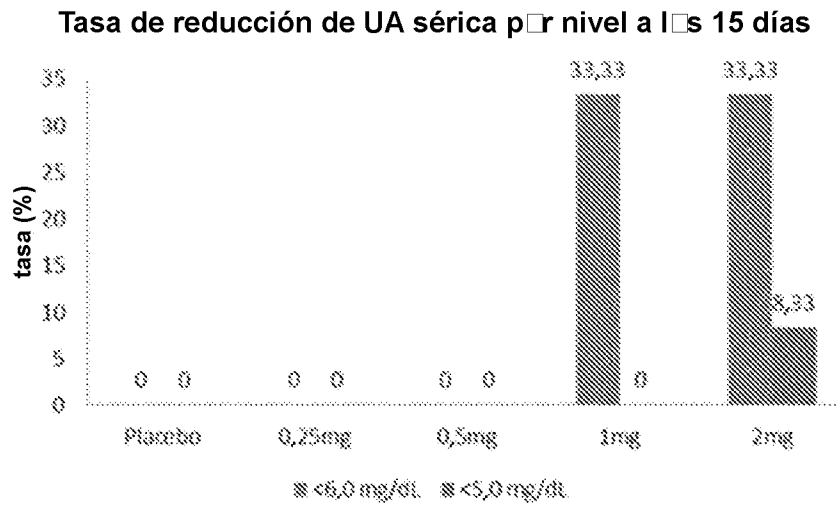
[Figura 11]



[Figura 12]



[Figura 13]



[Figura 14]

