(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292365 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.30

(22) Дата подачи заявки
2018.05.24

(51) Int. Cl. ***C07D 498/04*** (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО, КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ УКАЗАННОЕ СОЕДИНЕНИЕ, И ГИДРАТА УКАЗАННОГО СОЕДИНЕНИЯ

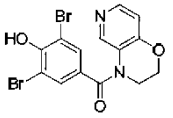
(31) **10-2017-0064914**
(32) **2017.05.25**
(33) **KR**
(62) **201992801; 2018.05.24**

(71) Заявитель:
ДЖЕЙ ДАБЛЮ ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОРПОРЭЙШН (KR)

(72) Изобретатель:
Пиун До Киу, Оо Киоунг Дзин (KR)

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

(57) Изобретение относится к новому способу получения соединения гетероциклического производного химической формулы I ниже; к новому промежуточному соединению, используемому в способе получения; к композиции для лечения или предупреждения гиперурикемии, подагры, нефрита, хронической почечной недостаточности, нефролитиаза, уремии, уролитиаза или заболевания, ассоциированного с мочевой кислотой, которая содержит соединение формулы I в дозе от более чем 2 до 10 мг или менее и вводится перорально один раз в сутки; и к 1,5-гидрату (сесквигидрату) гидрохлорида нового соединения химической формулы I.



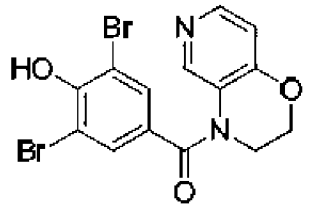
202292365 A1

202292365 A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО, КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ УКАЗАННОЕ СОЕДИНЕНИЕ, И ГИДРАТА УКАЗАННОГО СОЕДИНЕНИЯ

[Область техники]

Настоящее изобретение относится к новому способу получения соединения гетероциклического производного формулы I, приведенной ниже; к новому промежуточному соединению, используемому в этом способе; к композиции для лечения или предупреждения гиперурикемии, подагры, нефрита, хронической почечной недостаточности, нефролитиаза, уремии, уролитиаза или заболевания, ассоциированного с мочевой кислотой, которая содержит соединение формулы I в дозе от более чем 2 мг до 10 мг или менее и вводится перорально один раз в сутки; и к новому 1,5–гидрату (сесквигидрату) гидрохлорида соединения формулы I:



I

[Уровень техники]

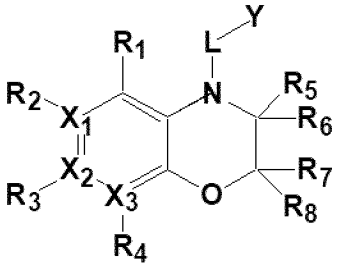
Средства, используемые в настоящее время для лечения или профилактики гиперурикемии и подагры, включают бензбромарон, который представляет собой средство, способствующее выведению мочевой кислоты, обладающее активностью ингибирования урат–анионного переносчика 1 (hURAT1), а также пробенецид и сульфинпиразон. Однако эти лекарственные средства не обладают достаточной активностью в отношении URAT1. В частности, бензбромарон обладает некоторыми недостатками с точки зрения неблагоприятных эффектов. Бензбромарон демонстрирует выраженную ингибиторную функцию в отношении белка 2C9 среди белков семейства цитохрома P450 (CYP450) и, таким образом, имеет возможность взаимодействия лекарственное средство–лекарственное средство. Также описано образование реактивных метаболитов в экспериментах по образованию конъюгатов глутатиона (GSH) [Dermot F. McGinnity et al., Drug Metabolism and Disposition, 33, p1700–1707 (2005)].

Более того, поскольку бензбромарон обладает бензофурановым остовом, сходным со структурами лекарственных средств бензиодарона, бензарона и амиодарона, которые представляют собой лекарственные средства, для которых показано наличие гепатотоксичности, он имеет проблему возникновения смертельных случаев вследствие индукции гепатотоксичности, а также неблагоприятного эффекта в виде повреждения печени. Таким образом, функцию печени пациентов, которым намереваются назначить это лекарственное средство, необходимо исследовать перед введением, и даже в ходе введения в процессе терапии рекомендуется проверять в течение определенного периода

(шести месяцев), индуцируется ли гепатотоксичность или нет. Таким образом, в области медицины требуется лекарственное средство, которое решает эти проблемы [Hautekeete M. L., et al., Liver, 15, p25–29 (1995); Makoto Arai, et al., Journal of Gastroenterology and Hepatology 17, p625–626 (2002); Saitama Medical College Magazine, 30, p187–194 (2003); Priska Kaufmann, et al., HEPATOLOGY, 41, p925–935 (2005)].

В публикации PCT № WO 2009/145456 (C&C Research Laboratories) описаны соединения гетероциклических производных, имеющие приведенную ниже [формулу I], конкретным примером которых является (3,5–дибром–4–гидроксифенил)–(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанон (соединение 4):

[Формула I]



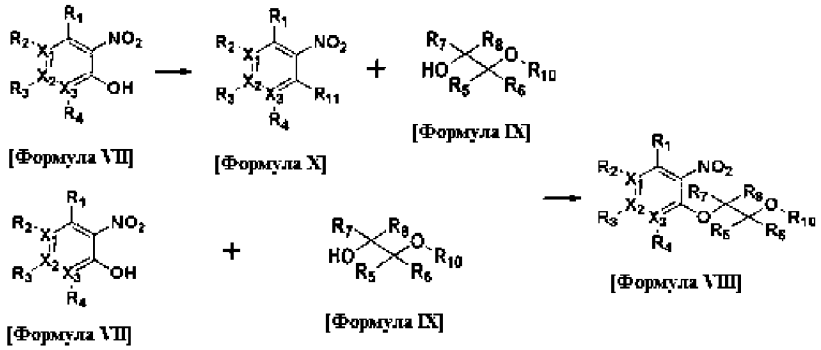
В публикации PCT № WO 2009/145456 описано, что описанные выше соединения гетероциклических производных демонстрируют выраженную ингибиторную активность в отношении урат–анионного переносчика 1 человека (hURAT1) по сравнению с общепринятыми ингибиторами активности hURAT1, и, таким образом, они являются пригодными в качестве ингибиторов, в частности, селективных ингибиторов обратного захвата мочевой кислоты. Также в ней описано, что соединения не демонстрируют взаимодействия лекарственное средство–лекарственное средство в отношении цитохрома P450 (CYP450), проявляют селективность между переносчиками органических анионов, обладают высокой растворимостью и метаболической стабильностью, тем самым демонстрируя преимущественную фармакокинетику, и, таким образом, демонстрируют превосходный эффект по сравнению с традиционными лекарственными средствами для лечения или профилактики гиперурикемии, острого подагрического артрита, хронического подагрического артрита, тофуса (подагрический узел), подагрического нефроза, нефрита, хронической почечной недостаточности, нефролитиаза, уремии, уролитиаза и осложнений, которые по имеющейся информации сопровождаются увеличением уровня мочевой кислоты в крови, таких как гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, артериосклероз, церебральный инфаркт, цереброваскулярное заболевание, диабет и гипертензия.

В описанном выше документе описан эксперимент, в котором описанные выше соединения гетероциклических производных перорально вводили обезьянам Cebus в дозе 3,75 мг/кг, 7,5 мг/кг и 15 мг/кг. Когда эти дозы теоретически конвертировали в дозу, которая применима для человека, она достигала приблизительно от 15 мг до 60 мг, и в таких высоких дозах риск побочных эффектов является значительным.

Кроме того, в случае гидрохлоридов описанных выше гетероциклических

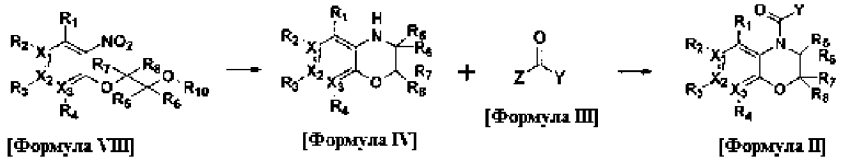
производных, вследствие их гигроскопического свойства существуют ограничения при составлении их препарата для перорального введения способом влажного гранулирования.

Кроме того, в качестве способа синтеза соединений гетероциклических производных, в описанном выше документе также описан способ получения соединений гетероциклических производных формулы I, включающий стадии: (1) галогенирования соединения формулы VII, ниже, для получения соединения формулы X, ниже, а затем реакции полученного соединения формулы X с соединением формулы IX, ниже, с получением соединения формулы VIII ниже, или альтернативно проведения реакции Мицунобу между соединением формулы VII и соединением формулы IX с получением соединения формулы VIII; (2) циклизации полученного соединения формулы VIII с получением соединения формулы IV, ниже; и (3) проведения реакции сочетания пептидов между полученным соединением формулы IV и соединением формулы III, ниже:



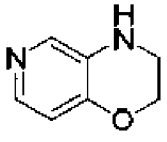
[Формула VII] [Формула X] [Формула IX]

[Формула VII] [Формула IX] [Формула VIII]

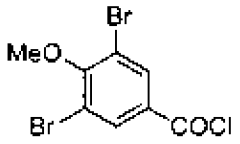


[Формула VIII] [Формула IV] [Формула III] [Формула II]

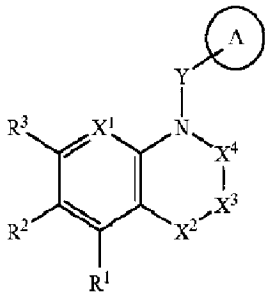
Однако среди производных оксазина описанной выше [формулы IV], полученных в качестве промежуточного соединения в описанном выше способе получения, производное 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина, имеющее приведенную ниже структуру, является жидким и нестабильным, и его деградация вызывает проблему образования примесей, которые могут быть канцерогенными или мутагенными. Поскольку требуется дополнительный способ очистки от этих примесей, описанный выше способ получения является непригодным для крупномасштабного получения.



Более того, 3,5–дибром–4–метокси–бензоилхлорид, имеющий приведенную ниже структуру, который представляет собой соединение приведенной выше [формулы III] в упомянутом выше способе получения, получают из дорогостоящего исходного материала 3,5–дибром–4–метоксибензойной кислоты. Кроме того, способ синтеза соединения [формулы III] с использованием производного оксазина [формулы IV] может приводить к внесению генетической мутации, и, таким образом, требуется способ, способный минимизировать такую вероятность.



В публикации патента США № US 2007–0010670 A1 (Japan Tobacco Inc.) описано соединение производного оксазина приведенной ниже формулы, эффективного для лечения гиперурикемии, подагры и т.п., и способ его синтеза:



[ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ]

[Проблема, подлежащая решению]

Предшествующий способ получения соединения гетероциклического производного формулы I имеет проблему, состоящую в том, что деградация производного оксазина, полученного в качестве промежуточного соединения, образует примеси, которые вероятно будут вызывать канцерогенность или мутагенез, и другую проблему, состоящую в том, что реакция синтеза описанного выше производного оксазина с 3,5–дибром–4–метокси–бензоилхлоридом приводит к токсичным промежуточным соединениям, которые индуцируют генетическую мутацию. Также он имеет недостаток, состоящий в том, что требуются дополнительные стадии очистки для удаления примесей на каждой стадии и, таким образом, способ получения должен проходить ряд стадий, и, тем самым, не пригоден для крупномасштабного получения. Для решения этих проблем настоящее изобретение предусматривает новый способ получения соединения гетероциклического производного формулы I, характеризующийся использованием нового производного оксазина, соли HBr (дигидробромид, 2HBr), которое представляет собой стабилизированную форму описанного выше производного оксазина, и нового промежуточного соединения бензойной кислоты, которое не образует индуцирующих токсичных веществ и способно к реакции *in situ*, тем самым уменьшая количество стадий получения и, таким образом, он является пригодным для крупномасштабного получения.

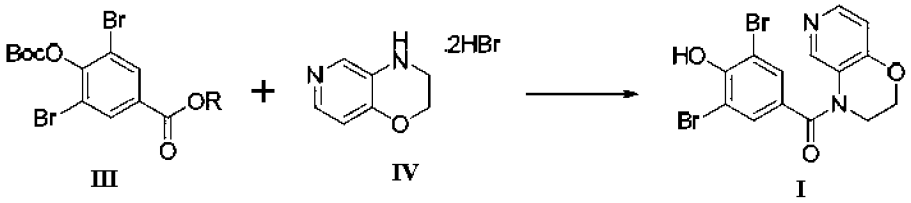
Более того, настоящее изобретение относится к новым промежуточным соединениям, используемым в описанном выше способе получения.

Более того, настоящее изобретение относится к предоставлению композиции для применения для лечения или предупреждения гиперурикемии, подагры, нефрита, хронической почечной недостаточности, нефролитиаза, уремии, уролитиаза или заболевания, ассоциированного с мочевой кислотой, которая содержит в качестве активного ингредиента соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат в дозе от более чем 2 мг до 10 мг или менее, в расчете на свободное основание соединения формулы I, и вводится перорально один раз в сутки.

Более того, настоящее изобретение относится к новому 1,5–гидрату гидрохлорида (сесквигидрат) соединения формулы I.

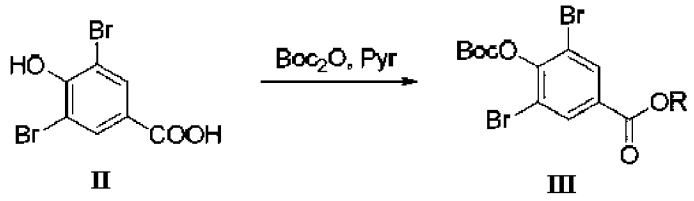
[Техническое решение проблемы]

Настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы I ниже или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата, включающему реакцию сочетания соединения формулы III ниже с соединением формулы IV ниже:

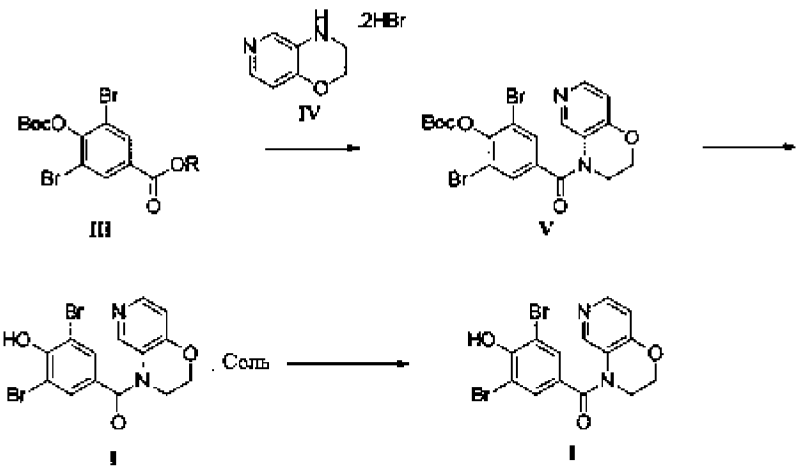


где R представляет собой водород или трет–бутилоксикарбонил (Boc).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы III можно получать путем реакции соединения формулы II, ниже, с ди–трет–бутилдикарбонатом и пиридином.



В одном варианте осуществления настоящего изобретения описанный выше способ получения соединения формулы I может включать следующие стадии: (1) реакция соединения формулы III с соединением формулы IV с получением соединения формулы V; (2) реакция соединения формулы V со спиртом в присутствии кислоты с получением соли соединения формулы I; и (3) реакция соли соединения формулы I сначала с основанием, а затем с кислотой:

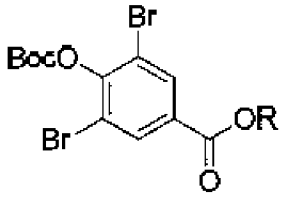


В одном варианте осуществления настоящего изобретения описанные выше стадии (1) и (2) можно проводить в качестве реакции *in situ*.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения описанную выше стадию получения соединения формулы III из соединения формулы II, и описанные выше стадии (1) и (2) можно проводить в качестве реакции *in situ*.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы IV получают путем реакции 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина с бромноватой кислотой в уксусной кислоте.

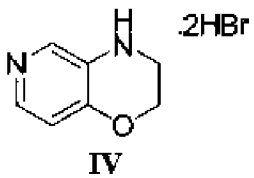
Настоящее изобретение также относится к промежуточному соединению следующей формулы III:



III

где R представляет собой водород или Boc.

Более того, настоящее изобретение относится к промежуточному соединению следующей формулы IV:



IV

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения или предупреждения гиперурикемии, подагры, нефрита, хронической почечной

недостаточности, нефролитиаза, уремии, уролитиаза или заболевания, ассоциированного с мочевой кислотой, которая содержит в качестве активного ингредиента соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или их гидрат в дозе от более чем 2 мг до 10 мг или менее, в расчете на массу свободного основания соединения формулы I, и вводится перорально один раз в сутки.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или их гидрата для лечения или предупреждения гиперурикемии, подагры, нефрита, хронической почечной недостаточности, нефролитиаза, уремии, уролитиаза или заболевания, ассоциированного с мочевой кислотой, где указанное соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или их гидрат вводят перорально один раз в сутки в дозе от более чем 2 мг до 10 мг или менее в расчете на массу свободного основания соединения формулы I.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или предупреждения гиперурикемии, подагры, нефрита, хронической почечной недостаточности, нефролитиаза, уремии, уролитиаза или заболевания, ассоциированного с мочевой кислотой, у индивидуума, включающему пероральное введение индивидууму, нуждающемуся в этом, соединения формулы I один раз в сутки или его фармацевтически приемлемой соли или их гидрата в дозе от более чем 2 мг до 10 мг или менее, в расчете на массу свободного основания соединения формулы I.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения доза соединения формулы I может составлять от 3 мг до 8 мг в расчете на массу свободного основания соединения.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы I может иметь форму гидрохлорида соединения формулы I или его 1,5 гидрата (сесквигидрат).

Настоящее изобретение также относится к 1,5–гидрату гидрохлорида (сесквигидрат) соединения формулы I.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения 1,5–гидрат гидрохлорида соединения формулы I может демонстрировать характеристические пики при следующих положениях 2θ (два–тета) в анализе с использованием порошковой рентгенодифракции (XRD):

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

В одном варианте осуществления настоящего изобретения 1,5–гидрат гидрохлорида соединения формулы I, кроме того, может иметь характеристические пики при следующих положениях 2θ (два–тета) в анализе с использованием порошковой рентгенодифракции (XRD):

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

Настоящее изобретение также относится к способу получения 1,5–гидрата гидрохлорида соединения формулы I, включающему реакцию соединения формулы I с уксусной кислотой, водным раствором хлористоводородной кислоты и ацетоном с

образованием кристаллов.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, составленной для перорального введения, содержащей 1,5–гидрат гидрохлорида соединения формулы I.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция может иметь форму таблетки.

[Эффект изобретения]

Способ получения соединения гетероциклического производного формулы I в соответствии с настоящим изобретением решает проблему образования примесей, которые могут вызывать канцерогенез или мутагенез, с использованием вместо производного оксазина его формы стабилизированной соли HBr (дигидробромид, 2HBr). Способ по настоящему изобретению также решает другую проблему образования токсичных промежуточных соединений, которые индуцируют генетическую мутацию, с использованием нового промежуточного соединения бензойной кислоты вместо 3,5–дибром–4–метоксибензоилхлорида. Таким образом, способ по настоящему изобретению устраняет необходимость в дополнительных стадиях очистки для удаления примесей на каждой стадии, что является преимущественным для крупномасштабного получения посредством реакции *in situ*.

Более того, режим дозирования в соответствии с настоящим изобретением, в котором соединение формулы I вводят перорально один раз в сутки в дозе от более чем 2 мг до 10 мг или менее, демонстрирует превосходный эффект при лечении или предупреждении гиперурикемии, подагры, нефрита, хронической почечной недостаточности, нефролитиаза, уремии, уролитиаза или заболевания, ассоциированного с мочевой кислотой, и минимизирует вероятность побочных эффектов.

Более того, предшествующий гидрохлорид соединения формулы I имел проблему составления его препарата для перорального введения способом влажного гранулирования вследствие его высокой гигроскопичности. 1,5–гидрат гидрохлорида соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением решает эту проблему и демонстрирует стабильность, пригодную для составов для перорального введения (особенно таблеток).

[Краткое описание чертежей]

На фиг.1 представлены данные ЯМР 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оказина, соль HBr (дигидробромид, 2HBr), в соответствии с настоящим изобретением, полученного согласно примеру 1.

На фиг.2 представлены результаты термогравиметрического анализа (TG)/дифференциального термического анализа (DTA) 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина, соль HBr (2HBr), в соответствии с настоящим изобретением, полученного согласно примеру 1.

На фиг.3 представлены данные ЯМР для соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением, полученного согласно примеру 2.

На фиг.4 представлены результаты анализа с использованием порошковой рентгенодифракции (XRD) 1,5–гидрата гидрохлорида соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением, полученного согласно примеру 3.

На фиг.5 представлены данные ЯМР для сульфата 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина.

На фиг.6 представлены результаты TG/DTA для сульфата 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина.

На фиг.7 представлены данные ЯМР для формы свободного основания 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина.

На фиг.8 представлены результаты TG/DTA для формы свободного основания 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина.

На фиг.9 представлены результаты анализа с использованием порошковой рентгенодифракции (XRD) для не сольвата гидрохлорида соединения формулы I (a) и 1,5–гидрата гидрохлорида соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением (b).

На фиг.10 представлены результаты TG/DTA для не сольвата гидрохлорида соединения формулы I (a) и 1,5–гидрата гидрохлорида соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением (b).

На фиг.11 представлена изотерма водопоглощения для не сольвата гидрохлорида соединения формулы I (a) и 1,5–гидрата гидрохлорида соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением (b).

На фиг.12 представлена растворимость 1,5–гидрата гидрохлорида соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением по сравнению с не сольватом гидрохлорида того же соединения.

На фиг.13 представлен процент пациентов, чей сывороточный уровень мочевой кислоты снижался до уровня ниже <5,0 мг/дл (правый столбик), и процент пациентов, чей сывороточный уровень мочевой кислоты снижался до уровня ниже <6,0 мг/дл (левый столбик), при введении соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением в низких дозах (0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг) и в дозе 2 мг.

На фиг.14 представлен процент пациентов, чей сывороточный уровень мочевой кислоты снижался до уровня ниже <5,0 мг/дл (правый столбик) и процент пациентов, чей сывороточный уровень мочевой кислоты снижался до уровня ниже <6,0 мг/дл (левый столбик) при введении соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением в дозах в пределах заявленного режима дозирования (3 мг, 5 мг, 7 мг, 10 мг).

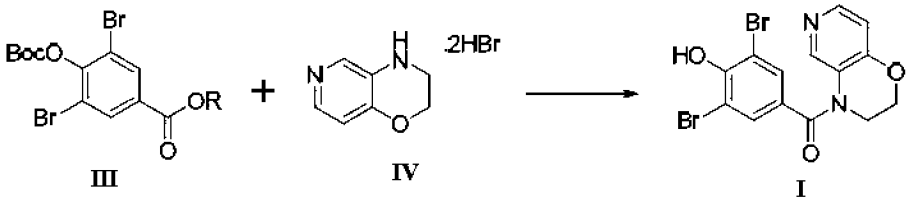
[Конкретные варианты осуществления изобретения]

Ниже настоящее изобретение поясняется более подробно.

Способ получения соединения формулы I, его соли или гидрата

Настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или их гидрата, включающему реакцию сочетания соединения приведенной ниже формулы III и соединения приведенной ниже формулы IV:

[Схема реакции 1]

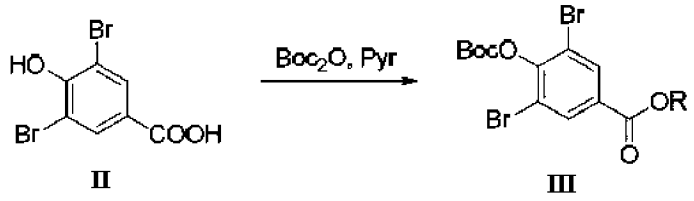


где R представляет собой водород или Boc.

В частности, основание добавляют к соединению формулы III и соединение подвергают реакции сочетания с 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазином, соль HBr (2HBr), который представляет собой соединение формулы IV. Полученное промежуточное соединение подвергают последующей обработке с получением соединения формулы I (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы III можно получать путем реакции соединения приведенной ниже формулы II с ди–трет–бутилдикарбонатом и пиридином:

[Схема реакции 2]



В частности, растворитель добавляют в реактор, а затем добавляют 3,5–дибром–4–гидроксибензойную кислоту формулы II, ди–трет–бутилдикарбонат и пиридин, и проводят реакцию с получением соединения формулы III.

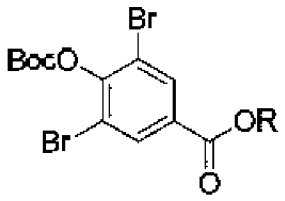
3,5–дибром–4–гидроксибензойную кислоту, соединение формулы II, которую используют в качестве низкозатратного исходного материала, можно получать с использованием известных способов, или можно приобретать у коммерческой компании, поставляющей реагенты.

Можно использовать любые общепринятые растворители, которые обычно не оказывают неблагоприятного влияния на реакцию. Предпочтительные примеры растворителей включают, но не ограничиваются ими: простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, 1,2–диметоксиэтан, диглим и т.д.; углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, гексан, ксилол и т.д.; галогенированные углеводородные растворители, такие как дихлорметан, хлороформ, тетрахлорметан, 1,2–дихлорэтан и т.д.; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропиловый спирт, трет–бутиловый спирт и т.д.; сложноэфирные растворители, такие как этилацетат, метилацетат, бутилацетат и т.д.; и полярные растворители, такие как ацетон, N, N–диметилформамид, N, N–диметилацетамид,

диметилсульфоксид, ацетонитрил и т.д. Также можно использовать смешанный растворитель из двух растворителей, выбранных из приведенных выше растворителей. Предпочтительным для этой реакции является тетрагидрофуран.

В частности, тетрагидрофуран (THF) добавляют в реактор, а затем добавляют 3,5–дибром–4–гидроксибензойную кислоту, соединение формулы II, и ди–трет–бутилдикарбонат. Добавляют пиридин в атмосфере азота и проводят реакцию с получением соединения формулы III. Реакцию можно проводить при перемешивании при температуре 25–30°C в течение приблизительно 1–3 часов.

Полученное соединение формулы III представляет собой новое промежуточное соединение бензойной кислоты. Таким образом, настоящее изобретение также относится к соединению приведенной ниже формулы III:



III

где R представляет собой водород или Boc.

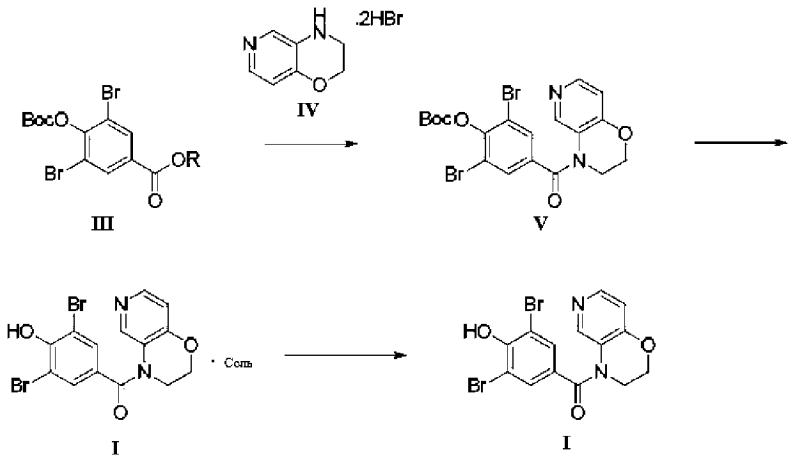
Способ получения соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением может включать следующие стадии:

(1) реакция соединения формулы III с соединением формулы IV с получением соединения формулы V;

(2) реакция соединения формулы V со спиртом в присутствии кислоты с получением соли соединения формулы I; и

(3) реакция соли соединения формулы I сначала с основанием, а затем с кислотой:

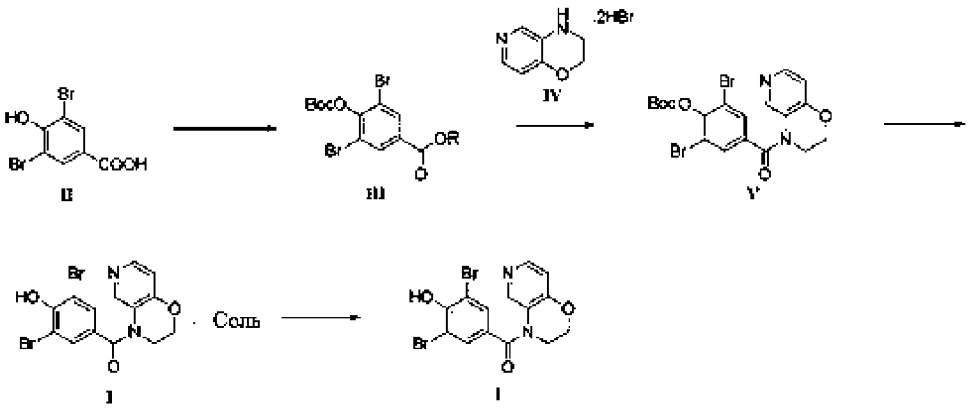
[Схема реакции 3]



где R представляет собой водород или Boc.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения способ, кроме того, может включать стадию реакции соединения формулы II с ди–трет–бутилдикарбонатом и пиридином перед стадией (1). В этом случае процесс получения соединение формулы I может быть представлен следующей схемой реакции:

[Схема реакции 4]



где R представляет собой водород или Boc.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения описанные выше стадии (1) и (2) можно проводить в качестве реакции *in situ*.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения описанную выше стадию получения соединения формулы III из соединения формулы II и описанные выше стадии (1) и (2) можно проводить в качестве реакции *in situ*.

Термин "реакция *in situ*" означает проведение последовательных химических реакций в одном реакторе, и также ее называют "реакцией в одном реакторе". Реакция *in situ* является очень экономичной и пригодной для крупномасштабной продукции, поскольку она позволяет проведение другой (следующей) реакции сразу без стадии выделения и очистки промежуточных соединений.

Способ получения пояснен ниже более подробно.

Стадия (1): Реакция соединения формулы III с соединением формулы IV с получением соединения формулы V

Основание добавляют к соединению формулы III и соединение подвергают реакции с 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазином, соль HBr (дигидробромид, 2HBr), который представляет собой соединение формулы IV.

Примеры оснований, используемых в этой реакции, включают органические основания, такие как триэтиламин, пиридин, 4–метиламинопиридин, 4–метилморфолин, пиперазин, N–метилпиперазин и т.д.; гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция и т.д.; гидриды щелочных металлов, такие как гидрид натрия, гидрид калия и т.д.; карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и т.д.; и гидрокарбонаты щелочных металлов, такие как гидрокарбонат натрия, гидрокарботнат

калия и т.д.; и фосфат калия. Для этой реакции предпочтительным является триэтиламин.

В частности, триэтиламин добавляют в реакционный раствор, а затем в реакционный раствор добавляют 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин, соль HBr (2HBr), формулы IV и реакционный раствор перемешивают при температуре 25–30°C в течение приблизительно 5–7 часов. После удаления образовавшихся солей (преципитата), фильтрат собирают, а затем фильтрат концентрируют при температуре 25–30°C с получением трет–бутил–(2,6–дибром–4–(1,2,3,4–тетрагидро–1,7–нафтиридин–1–карбонил)фенил)карбоната, который представляет собой соединение формулы V.

Стадия (2): Реакция соединения формулы V со спиртом в присутствии кислоты с получением соли соединения формулы I

Спирт добавляют в реактор, который содержит трет–бутил–(2,6–дибром–4–(1,2,3,4–тетрагидро–1,7–нафтиридин–1–карбонил)фенил)карбонат, который представляет собой соединение формулы V, и смесь подвергают реакции в присутствии кислоты с получением соли (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона.

Примеры кислоты, используемой в реакции, включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота и т.д.; органические карбоновые кислоты, такие как виннокаменная кислота, муравьиная кислота, лимонная кислота, уксусная кислота, трихлоруксусная кислота или трифторуксусная кислота, глюконовая кислота, бензойная кислота, молочная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота и т.д.; и сульфоновые кислоты, такие как метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п–толуолсульфоновая кислота или нафталсульфоновая кислота. Предпочтительной для этой реакции является хлористоводородная кислота.

Примеры спирта, используемого в этой реакции, включают метанол, этанол, изопропиловый спирт, трет–бутиловый спирт и т.д., и предпочтительным для этой реакции является изопропиловый спирт.

Более конкретно, изопропиловый спирт добавляют в реактор при температуре 25–30°C, который содержит трет–бутил–(2,6–дибром–4–(1,2,3,4–тетрагидро–1,7–нафтиридин–1–карбонил)фенил)карбонат, который представляет собой соединение формулы V, а затем медленно добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту при 45°C или ниже. Реакционный раствор охлаждают до 25–30°C и перемешивают в течение приблизительно 1–2 часов. В реакционный раствор добавляют изопропиловый спирт при 25–30°C и дополнительно перемешивают в течение приблизительно 1 часа, а затем реакционный раствор охлаждают до 20–25°C. Полученные кристаллы фильтруют и сушат с получением гидрохлорида (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона.

Стадия (3): реакция соли соединения формулы I сначала с основанием, а затем с кислотой с получением соединения формулы I

Воду добавляют в чистый реактор, и в реактор добавляют соль 3,5–дибром–4–

гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона, а затем раствор последовательно подвергают реакции с основанием и кислотой. Полученные кристаллы фильтруют с получением (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона, который представляет собой соединение формулы I.

Примеры основания, используемого в реакции, включают органические основания, такие как триэтиламин, пиридин, 4–метиламинопиридин, 4–метилморфолин, пиперазин, N–метилпиперазин и т.д.; гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция и т.д.; гидриды щелочных металлов, такие как гидрид натрия, гидрид калия и т.д.; карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и т.д.; и гидрокарбонаты щелочных металлов, такие как гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и т.д.; и фосфат калия. Предпочтительным для этой реакции является гидроксид натрия.

Примеры кислоты, используемой в этой реакции, включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота и т.д.; органические карбоновые кислоты, такие как виннокаменная кислота, муравьиная кислота, лимонная кислота, уксусная кислота, трихлоруксусная кислота или трифторуксусная кислота, глюконовая кислота, бензойная кислота, молочная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота и т.д.; и сульфоновые кислоты, такие как метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п–толуолсульфоновая кислота или нафталсульфоновая кислота. Предпочтительной для этой реакции является хлористоводородная кислота.

Более конкретно, воду добавляют в чистый реактор и в реактор добавляют гидрохлорид (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона, полученный на описанной выше стадии (2), при 25–30°C, а затем реакционный раствор перемешивают при 25–30°C в течение приблизительно 15 минут. Медленно добавляют водный раствор гидроксида натрия при 25–30°C до тех пор, пока pH не достигнет 10,0, и реакционный раствор фильтруют и фильтрат собирают. В реактор добавляют этилацетат и перемешивают для отделения водного слоя, и добавляют водный раствор хлористоводородной кислоты при 20–25°C до тех пор, пока pH не достигнет 6,4–6,7. Полученные кристаллы фильтруют с получением (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона, который представляет собой соединение формулы I.

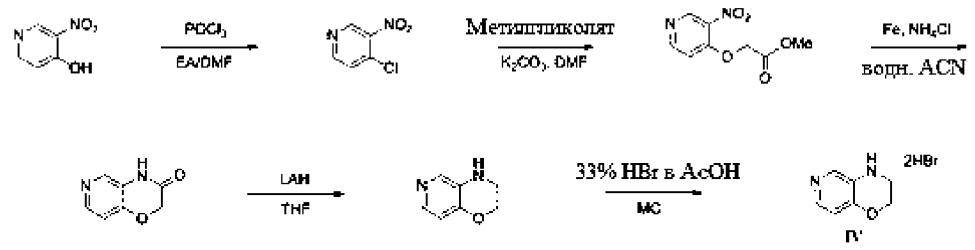
Процесс получения соединения формулы I, поясненный выше, описан более подробно в приведенных ниже демонстрационных примерах.

Способ получения соединения формулы IV

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы IV можно получать способом получения, который включает стадию реакции 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина с бромноватой кислотой в уксусной кислоте.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы IV можно получать посредством следующих стадий:

[Схема реакции 5]



В частности, описанный выше способ получения является следующим.

(1) Фосфорилоксихлорид добавляют к 4–гидроксинитропиридину с получением 4–хлор–3–нитропиридина.

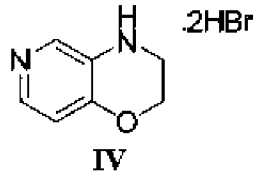
(2) Метилгликолят и карбонат калия добавляют к 4–хлор–3–нитропиридину с получением метил 2–((3–нитропиридин–4–ил)окси)ацетата.

(3) Хлорид аммония (NH_4Cl) и железо (Fe) добавляют к метил 2–((3–нитропиридин–4–ил)окси)ацетату с получением 2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–3(4*H*)–она.

(4) Алюмогидрид лития ($LiAlH_4$, LAH) добавляют к 2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–3(4*H*)–ону с получением 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина.

(5) Бромноватую кислоту в уксусной кислоте добавляют к 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазину с получением в итоге 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина, соль HBr (2HBr), который представляет собой соединение формулы IV.

Таким образом, настоящее изобретение также охватывает новое промежуточное соединение следующей формулы IV:



IV

Способ получения промежуточного соединения формулы IV, поясненный выше, более подробно описан в приведенных ниже демонстрационных примерах.

Применение соединения формулы I

Более того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения или предупреждения гиперурикемии, подагры, нефрита, хронической почечной недостаточности, нефролитиаза, уремии, уролитиаза или заболевания, ассоциированного с мочевой кислотой, которая содержит в качестве активного ингредиента соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или их гидрат в дозе от более чем от 2 мг до 10 мг или менее в расчете на массу свободного основания соединения формулы

I и вводится перорально один раз в сутки.

Более того, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или их гидрата для лечения или предупреждения гиперурикемии, подагры, нефрита, хронической почечной недостаточности, нефролитиаза, уремии, уролитиаза или заболевания, ассоциированного с мочевой кислотой, где указанное соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или их гидрат вводят перорально один раз в сутки в дозе от более чем 2 мг до 10 мг или менее в расчете на массу свободного основания соединения формулы I.

Более того, настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения гиперурикемии, подагры, нефрита, хронической почечной недостаточности, нефролитиаза, уремии, уролитиаза или заболевания, ассоциированного с мочевой кислотой, у индивидуума, включающему пероральное введение индивидууму, нуждающемуся в этом, один раз в сутки соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или их гидрата, в дозе от более чем 2 мг до 10 мг или менее в расчете на массу свободного основания соединения формулы I.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы I, которое включено в качестве активного ингредиента в фармацевтическую композицию, применение и способ, может быть в форме фармацевтически приемлемой соли или ее гидрата.

Фармацевтически приемлемые соли могут включать кислотно–аддитивные соли, полученные с использованием кислот, которые образуют нетоксичные кислотно–аддитивные соли, содержащие фармацевтически приемлемые анионы, например, неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота и т.д.; органические карбоновые кислоты, такие как виннокаменная кислота, муравьиная кислота, лимонная кислота, уксусная кислота, трихлоруксусная кислота или трифторуксусная кислота, глюконовая кислота, бензойная кислота, молочная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота и т.д.; и сульфоновые кислоты, такие как метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п–толуолсульфоновая кислота или нафталсульфоновая кислота. Также включены соли с щелочным металлом, такие как соли натрия, калия и т.п. Кроме того, могут быть включены соли с другими кислотами или основаниями, которые известны и обычно используются в данной области техники, относящиеся к ароматическим производным амидина или производным лактама. Более того, формы гидрата могут включать гемигидрат, моногидрат, 1,5–гидрат (сесквигидрат), дигидрат, тригидрат и т.п.

В частности, фармацевтически приемлемая соль может представлять собой гидрохлорид и гидрат может представлять собой 1,5–гидрат.

Гиперурикемия представляет собой аномально высокий уровень мочевой кислоты в крови. Ее определяют как состояние, при котором сывороточный уровень мочевой кислоты превышает нормальный (7~8 мг/дл для мужчин, 6 мг/дл для женщин) вследствие

сниженной экскреции мочевой кислоты в почках или сверхпродукции мочевой кислоты в печени. Подагра имеет значительно превышающий норму (7~8 мг/дл для мужчин, 6 мг/дл для женщин) уровень мочевой кислоты в крови вследствие сверхпродукции мочевой кислоты или сниженной экскреции мочевой кислоты. Кристаллы мочевой кислоты могут откладываться в соединительных мягких тканях, таких как суставы и связки, и кристаллы мочевой кислоты игольчатой формы могут колоть (прокалывать) мышцы вокруг суставов. Затем иммунная система организма атакует кристаллы мочевой кислоты, что вызывает сильную боль и опухание суставов. Такие пароксизмальные и воспалительные формы артрита называют подагрой. Кристаллы мочевой кислоты откладываются в основном в плюсне–фаланговом суставе большого пальца и редко в поясничном отделе позвоночника [Vervaeck M., et al., Clinical Neurology and Neurosurgery, 93, p233–236 (1991)].

Подагра является очень опасным фактором, поскольку она может вызывать осложнение различных метаболических заболеваний, таких как диабет, гипертензия, заболевание сердца, ожирение, нефролитиаз, уролитиаз и т.п. Пик встречаемости подагры наблюдают в основном у мужчин в возрасте 40–50 лет, и увеличение встречаемости наблюдают у женщин в постменопаузальном периоде. Также частота возникновения является высокой у индивидуумов с ожирением и индивидуумов, которые интенсивно занимаются силовыми упражнениями.

Встречаемость подагрической атаки тесно ассоциирована с пациентами, которые имели гиперурикемию в течение нескольких лет. Было описано, что встречаемость подагрической атаки составляет 4,9%, когда уровень мочевой кислоты в организме составляет 9 мг/дл или выше, 0,5%, когда уровень мочевой кислоты в организме составляет 7,0~8,9 мг/дл, и 0,1%, когда уровень мочевой кислоты в организме составляет 7,0 мг/дл или ниже, и совокупная встречаемость подагрических атак в течение 5 лет составляет приблизительно 22% у пациентов, имеющих уровень мочевой кислоты в организме 9 мг/дл или выше [Campion E. W. et al., Am. J. Med., 82, p421–426 (1987)].

Снижение уровня сывороточной кислоты (UA) ниже <6,0 мг/дл, более предпочтительно ниже <5,0 мг/дл является клинически значимым для лечения пациентов с тяжелой подагрой. Режим дозирования в соответствии с настоящим изобретением, в котором соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат перорально вводят один раз в сутки в дозе от более чем 2 мг до 10 мг или менее в расчете на массу свободного основания соединения формулы I, имеет значительный эффект для снижения сывороточного уровня мочевой кислоты у пациента до <5,0 мг/дл.

В частности, как можно видеть в экспериментальном примере 4, описанном ниже, в случае введения 3 мг, 5 мг, 7 мг и 10 мг в соответствии с режимом дозирования по настоящему изобретению, проценты пациентов, чей сывороточный уровень мочевой кислоты снизился до уровня ниже <5,0 мг/дл, составляли приблизительно 23%, 64%, 80% и 73%, соответственно, иными словами, находились в диапазоне приблизительно от 23% до 80% (см. фиг.14). Однако в случае введения того же соединения в дозах 0,25 мг, 0,5 мг и 1 мг, отсутствовали пациенты с сывороточным уровнем мочевой кислоты ниже <5,0

мг/дл, и только в случае дозы 2 мг этот процент составлял только приблизительно 8% (см. фиг.13). Из приведенных выше экспериментальных результатов, можно понять, что значительный эффект возникает в дозе более 2 мг, которая является нижним пределом диапазона дозировок в режиме дозирования в соответствии с настоящим изобретением.

Более того, режим дозирования в соответствии с настоящим изобретением, в котором соединение формулы I вводят перорально один раз в сутки в дозе от более чем 2 мг до 10 мг или менее, демонстрирует выраженную ингибиторную активность в отношении урат–анионного переносчика 1 человека (hURAT1), и, таким образом, он является пригодным для лечения или предупреждения гиперурикемии, подагры, нефрита, хронической почечной недостаточности, нефролитиаза, уремии, уролитиаза или заболевания, ассоциированного с мочевой кислотой, такого как гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, церебральный инфаркт, цереброваскулярное заболевание, диабет, гипертензия и т.п.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения доза соединения формулы I может варьироваться в зависимости от заболевания, состояния, возраста, массы тела пациента и дозированной формы в диапазоне от более чем 2 мг до 10 мг или менее, вводимой перорально один раз в сутки. В частности, соединение можно вводить перорально один раз в сутки в дозе от 3 мг до 8 мг, и, более конкретно, один раз в сутки в дозе от 3 мг до 6 мг. Описанный выше диапазон основан на форме свободного основания соединения формулы I, которое представляет собой активный ингредиент, и соединение формулы I можно вводить в форме гидрохлорида или его формы 1,5–гидрата. В частности, когда соединение формулы I вводят в его форме 1,5–гидрата гидрохлорида, доза может составлять от более чем 2,3 мг до 11,5 мг или менее.

В дозах, равных или меньших 2 мг, не демонстрировался достаточный эффект в отношении лечения упомянутых выше заболеваний. В дозе 10 мг уже демонстрировался максимальный эффект. Кроме того, в то время как дозы выше 10 мг демонстрируют эффект снижения концентрации мочевой кислоты, такие дозы могут индуцировать артралгию, опухание суставов и т.п в ходе лечения, которые могут вызывать боль у пациента, и существует возможность других побочных эффектов. Эти побочные эффекты включают повышенные уровни креатинина, которые могут вызывать фатальные заболевания, особенно в почках. Как можно видеть в экспериментальном примере 5, описанном ниже, можно сделать заключение, что, когда доза превышает 10 мг, что является максимальной дозой режима дозирования по настоящему изобретению, существует более высокий риск встречаемости неблагоприятных эффектов, таких как артралгия и опухание суставов, и увеличенной концентрации креатинина в моче.

Индивидуумом для применения в соответствии с настоящим изобретением является животное, предпочтительно млекопитающее, наиболее предпочтительно человек.

1,5–гидрат гидрохлорида соединения формулы I

Настоящее изобретение также относится к 1,5–гидрату (сесквигидрат) гидрохлорида соединения формулы I.

Настоящее изобретение также относится к способу получения 1,5–гидрата гидрохлорида соединения формулы I, включающему реакцию соединения формулы I с уксусной кислотой, водным раствором хлористоводородной кислоты и ацетоном с образованием кристаллов.

В частности, соединение формулы I, (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанон, помещают в реактор при 25°C, сразу в него добавляют уксусную кислоту при той же температуре, и в реактор добавляют воду. После добавления водного раствора хлористоводородной кислоты в реактор при 25°C, в реакционный раствор добавляют ацетон для формирования кристаллов и полученные кристаллы фильтруют и сушат в вакууме с получением 1,5–гидрата гидрохлорида (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона.

Способ получения 1,5–гидрата гидрохлорида соединения формулы I, как объяснено выше, более подробно описан в приведенных ниже демонстрационных примерах.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения 1,5–гидрат гидрохлорида соединения формулы I может иметь характеристические пики при следующих положениях 2θ (два–тета) в анализе с использованием порошковой рентгенодифракции (XRD):

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

В одном варианте осуществления настоящего изобретения 1,5–гидрат гидрохлорида соединения формулы I может далее демонстрировать характеристические пики при следующих положениях 2θ (два–тета) в анализе с использованием порошковой рентгенодифракции (XRD):

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

В одном варианте осуществления настоящего изобретения 1,5–гидрат гидрохлорида соединения формулы I может демонстрировать характеристические пики при следующих положениях 2θ (два–тета) в анализе с использованием порошковой рентгенодифракции (XRD):

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°.

Более того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, составленной для перорального введения, содержащей 1,5–гидрат гидрохлорида соединения формулы I.

Фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением можно получать путем смешения эффективного количества 1,5–гидрата гидрохлорида соединения формулы I в качестве активного ингредиента с фармацевтически приемлемым носителем, наполнителем, связующим веществом, стабилизатором и/или разбавителем. Фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением можно производить в качестве единичной дозированной формы, или она может быть включена в многодозовый контейнер путем составления с фармацевтически приемлемыми

носителями и/или эксципиентами в соответствии со способом, который могут без труда осуществить специалисты в данной области. Фармацевтически приемлемые носители могут быть твердыми или жидкими, и могут представлять собой один или несколько носителей, выбранных из эксципиентов, антиоксидантов, буферов, бактериостатических средств, диспергирующих средств, адсорбенов, поверхностно–активных веществ, связующих веществ, консервантов, разрыхлителей, подсластителей, вкусовых добавок, веществ, способствующих скольжению, контролирующих высвобождение средств, смачивающих веществ, стабилизаторов, суспендирующих веществ и смазывающих веществ. Кроме того, фармацевтически приемлемые носители могут быть выбраны из солевого раствора, стерилизованной воды, раствора Рингера, забуференного солевого раствора, раствора декстрозы, раствора мальтодекстрина, глицерина, этанола и их смесей.

Фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением можно получать в форме фармацевтического состава, пригодного для перорального введения. Описанные выше фармацевтические препараты можно вводить перорально в форме порошка, гранул, таблеток, капсул, сиропа или суспензии, и, в частности, они могут быть в форме таблеток. Также в одном варианте осуществления описанный выше фармацевтический препарат можно составлять так, чтобы он покрывал активный ингредиент или защищал его от деградации в желудке.

Далее настоящее изобретение объяснено более подробно посредством демонстрационных примеров. Однако приведенные ниже демонстрационные примеры предназначены только для иллюстрации одного или нескольких вариантов осуществления и не предназначены для ограничения объема изобретения.

Примеры

Пример 1

Синтез 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина, соль HBr (дигидробромид, 2HBr), который представляет собой соединение формулы IV

(1) Получение 4–хлор–3–нитропиридина

50 г (0,356 ммоль) 4–гидроксинитропиридина добавляли к 50 мл (1 Т) DMF (диметилформамид) и 450 мл (9 Т) этилацетата, и перемешивали. Добавляли 42,5 мл фосфорилоксихлорида ($POCl_3$, 1,3 экв.) и смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником при 70–80°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до 40°C и добавляли 200 мл воды для завершения реакции. Отделенный органический слой промывали 200 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия ($NaHCO_3$) и 200 мл рассола, соответственно, и собранный органический слой сушили над сульфатом магния ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 60 г концентрированных кристаллов 4–хлор–3–нитропиридина светло–желтого цвета.

(2) Получение метил 2–((3–нитропиридин–4–ил)окси)ацетата

60 г (0,356 ммоль) 4–хлор–3–нитропиридина, полученного на описанной выше стадии (1), растворяли в 300 мл (5 Т) DMF, и добавляли 36 мл (1,3 экв.) метилгликолята и

74 г (1,5 экв.) порошкового карбоната калия (K_2CO_3), и смесь нагревали и подвергали реакции при 70–80°C в течение 1–2 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворяли и нейтрализовывали добавлением 150 мл 10% HCl, и экстрагировали 500 мл этилацетата. Полученный органический слой промывали 150 мл рассола и полученный органический слой концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением 62 г (82%) метил 2–((3–нитропиридин–4–ил)окси)ацетата в виде светло–коричневого твердого вещества.

(3) Получение 2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–3(4*H*)–она

62 г (0,291 ммоль) метил 2–((3–нитропиридин–4–ил)окси)ацетата, полученного на описанной выше стадии (2), растворяли в 480 мл ацетонитрила (ACN) и добавляли 120 мл воды (H_2O) и 16 г (1,0 экв.) хлорида аммония (NH_4Cl) и 33 г (2,0 экв.) порошкового железа (Fe), и смесь нагревали и подвергали реакции при 70–80°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 30 мл концентрированной HCl и смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционный раствор фильтровали для удаления нерастворимых веществ. Полученный реакционный раствор концентрировали до тех пор, пока не получали твердое вещество. Концентрат добавляли в метанол, перемешивали и фильтровали с получением 2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–3(4*H*)–она гидрохлорида. Его растворяли в воде, а затем нейтрализовывали 10% гидроксидом натрия (NaOH) (pH 6–7), и полученное твердое вещество фильтровали и сушили с получением 2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–3(4*H*)–она.

^{1}H–ЯМР (300 МГц, MeOD–d): δ=8,06(м, 2H), 6,97(с, 1H), 4,72(с, 2H).

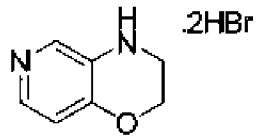
(4) Получение 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина

38 г (0,251 ммоль) 2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–3(4*H*)–она, полученного на описанной выше стадии (3), растворяли в 570 мл тетрагидрофурана (THF) (15 Т), и температуру реакционного раствора охлаждали до 0°C. Добавляли 15 г (1,5 экв.) алюмогидрида лития ($LiAlH_4$, LAH) несколько раз, и реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакции смесь охлаждали до 0°C, медленно капельно добавляли 40 мл H_2O и смесь перемешивали в течение 10 минут. К смеси капельно добавляли 80 мл 5% раствора NaOH и смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционный раствор фильтровали для удаления нерастворимых веществ $Al(OH)_3$. Фильтрат нейтрализовывали (pH 7) 10% HCl, экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия (Na_2SO_4) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина (30 г, 90%).

(5) Получение 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина, соль HBr (2HBr)

100 г (0,666 моль) 2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–3(4*H*)–она перемешивали в 570 мл THF (15 Т), и температуру реакционного раствора снижали до 0°C. Добавляли 38 г (0,999 моль, 1,5 экв.) алюмогидрида лития ($LiAlH_4$, LAH) несколько раз и реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. После

завершения реакции реакционную смесь охлаждали и гасили при 0°C, фильтровали и концентрировали, перемешивали с МС (метиленхлорид) и фильтровали. МС, использованный в этой реакции, представлял собой 1000 мл раствора (10 об./масс.) 2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–3(4*H*)–она. К раствору 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]–оксазин/МС добавляли бромноватую кислоту в 294 г (210 мл) 33% уксусной кислоты (d, 1,40 г/мл), которая соответствует 1,8 эквивалентам (в расчете на 2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]–оксазин–3(4*H*)–он, 1,199 ммоль) капельно при 20–30°C в течение 20–30 минут. Полученный кристаллический раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, охлаждали до 5–10°C, а затем перемешивали в течение дополнительных 30 минут. Кристаллический раствор фильтровали, промывали 300–500 мл МС и сушили вакуумной сушкой в течение 5 часов при комнатной температуре, достигая 95% выхода 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина, соль HBr (2HBr), который представляет собой соединение следующей формулы IV:



IV

Данные ЯМР описанного выше соединения представлены на фиг.1, и результаты термогравиметрического (TG)/дифференциального термического анализа (DTA) указанного соединения представлены на фиг.2.

Пример 2

Синтез (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона, который представляет собой соединение формулы I

1 л тетрагидрофурана (THF) добавляли в реактор при 25–30°C, а затем в реактор добавляли 139 г (0,470 моль) 3,5–дибром–4–гидроксибензойной кислоты и 278 г (1,27 моль) ди–трет–бутилдикарбоната. Добавляли 125 г (1,58 моль) пиридина в атмосфере азота и реакционный раствор перемешивали при 25–30°C в течение 2 часов с получением реакционного раствора, который содержит 3,5–дибром–4–трет–бутоксикарбонилоксибензойную кислоту и (трет–бутилкарбонил)ангидрид 3,5–дибром–4–((трет–бутоксикарбонил)окси)бензойной кислоты.

К описанному выше реакционному раствору добавляли 170 г (1,68 моль) триэтиламина при температуре 25–30°C и к нему добавляли 100 г 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина, соль HBr (2HBr), полученного согласно примеру 1, выше. Реакционный раствор перемешивали при 25–30°C в течение 6 часов. После удаления образовавшихся солей (преципитат), фильтрат собирали и концентрировали при температуре 25–30°C с получением трет–бутил–(2,6–дибром–4–(1,2,3,4–тетрагидро–1,7–нафтиридин–1–карбонил)фенил)карбоната.

500 мл изопропилового спирта добавляли в реактор при температуре 25–30°C который содержал трет–бутил–(2,6–дибром–4–(1,2,3,4–тетрагидро–1,7–нафтиридин–1–

карбонил)фенил)карбонат, а затем в него медленно добавляли 500 мл концентрированной хлористоводородной кислоты при 45°C или ниже. Реакционный раствор охлаждали до 25–30°C и перемешивали в течение 1–2 часов. В реакционный раствор при 25–30°C добавляли 3 л изопропилового спирта и далее перемешивали в течение дополнительного 1 часа, а затем реакционный раствор охлаждали до 20–25°C. Полученные кристаллы фильтровали и сушили с получением гидрохлорида (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона.

В чистый реактор добавляли воду и в реактор добавляли гидрохлорид (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона, полученный, как описано выше, при 25–30°C, а затем реакционный раствор перемешивали при 25–30°C в течение 15 минут. Медленно добавляли 100 мл 4 Н водного раствора гидроксида натрия при 25–30°C до тех пор, пока значение pH не достигало 10,0, и реакционный раствор фильтровали и фильтрат собирали. Этилацетат добавляли в реактор и перемешивали для отделения водного слоя и добавляли 10% водный раствор хлористоводородной кислоты при 20–25°C до тех пор, пока значение pH не достигало от 6,4 до 6,7. Полученные кристаллы фильтровали с получением (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона, который представляет собой соединение формулы I (выход: 60%, чистота: 98,0% или более). Данные ЯМР описанного выше соединения представлены на фиг.3.

Пример 3

Синтез 1,5–гидрата гидрохлорида (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона

83 г (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанон, полученный согласно примеру 2 выше, помещали в реактор при 25°C, и сразу к нему добавляли 584 мл уксусной кислоты при той же температуре и в реактор добавляли 83 мл воды. После добавления в реактор 111 мл 2 М водного раствора хлористоводородной кислоты при 25°C в реакционный раствор добавляли 688 мл ацетона для образования кристаллов, и полученные кристаллы фильтровали и сушили в вакууме в течение 12 часов с получением 1,5–гидрата гидрохлорида (3,5–дибром–4–гидрокси–фенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона (выход: 90%, чистота: 99,9%).

Результаты анализа с использованием порошковой рентгенодифракции (XRD) полученного 1,5–гидрата гидрохлорида (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона представлены на фиг.4. Как показано на фиг.4, 1,5–гидрат гидрохлорида (3,5–дибром–4–гидрокси–фенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона демонстрирует характеристические пики при следующих положениях 2θ (два–тета):

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°.

Экспериментальный пример 1

Стабильность 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина, соль HBr (дигидробромид, 2HBr)

Эксперименты по сравнению стабильности проводили для 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина, соль HBr (2HBr), в соответствии с настоящим изобретением, полученного согласно примеру 1, и различных солевых форм, полученных тем же способом. Фосфат 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина получали в форме геля, а не в твердой форме. Гидрохлорид 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина также был нестабильным в полутвердой форме. Только 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин, соль HBr (2HBr), и сульфат 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина получали в твердой форме.

Как показано в таблице 1 ниже, в случае формы сульфата не только чистота полученного материала становилась более низкой по сравнению с формой свободного основания 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина, но также в испытании стабильности происходил феномен, когда твердое вещество вновь расплавлялось в жидкость. Напротив, в случае соли HBr, не только чистота повышалась относительно чистоты в форме свободного основания, но также испытание стабильности в течение 4 недель продемонстрировало отсутствие значительных изменений по сравнению с исходной чистотой.

[Таблица 1] Результаты эксперимента по сравнению стабильности

№	Тип	Исходная чистота	Условия	1 неделя	2 недели	4 недели	Примечание
1	Свободное основание	99,36%	30°C, 65%RH	97,72%	97,96%	98,18%	> 97,5%
			40°C, 75%RH	97,74%	97,91%	98,10%	
2	Бромат	99,79%	30°C, 65%RH	99,89%	99,61%	99,58%	Стабильный
			40°C, 75%RH	99,89%	99,61%	99,56%	
3	Сульфат	98,88%	30°C, 65%RH	99,05%	99,85%	Расплав–ленный	Не стабильный
			40°C, 75%RH	Расплав–ленный	Расплав–ленный	Расплав–ленный	

Кроме того, для формы соли HBr, формы сульфата и формы свободного основания проводили определение с использованием ЯМР и проводили термогравиметрический (TG) анализ и дифференциально–термический анализ (DTA).

Данные ЯМР для соли HBr (2HBr) представлены на фиг.1, и результаты

термогравиметрического (TG) анализа /дифференциального термического анализа (DTA) для нее представлены на фиг.2.

Кроме того, данные ЯМР для сульфата представлены на фиг.5, и результаты TG/DTA для него представлены на фиг.6.

Кроме того, данные ЯМР для свободного основания представлены на фиг.7, и результаты TG/DTA для него представлены на фиг.8.

Экспериментальный пример 2

Стабильность 1,5–гидрата гидрохлорида (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона

Для 1,5–гидрата гидрохлорида (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона в соответствии с настоящим изобретением, полученного согласно примеру 3, и не сольвата гидрохлорида того же соединения проводили анализ с использованием порошковой рентгенодифракции (XRD), TG/DTA и измерение изотермы сорбции воды, и результаты представлены на фиг.9–11.

В частности, результаты анализа с использованием порошковой рентгенодифракции (XRD) для не сольвата (a) и 1,5–гидрата (b) представлены на фиг.9.

Результаты TG/DTA для не сольвата (a) и 1,5–гидрата (b) представлены на фиг.10.

Изотермы сорбции воды для не сольвата (a) и 1,5–гидрата (b) представлены на фиг.11.

Кроме того, проводили сравнение физической стабильности в отношении факторов переработки для описанного выше 1,5–гидрата и не сольвата и результаты представлены в таблице 2 ниже.

[Таблица 2] Сравнение физической стабильности в отношении факторов переработки

Условия тестирования	**Оценка после переработки**	**Форма не сольвата HCl**	**Форма 1,5–гидрата HCl**
Растирание*	Изменение кристалличности ****	□Δ8% (97→89%)	Δ3% (94→91%)
Гранулирование с водой **	Твердая форма	Смесь с формой 1,5–гидрата HCl	Неизмененная
Гранулирование с водой и этанолом 1:1 **	Твердая форма	Смесь с формой 1,5–гидрата HCl	Неизмененная
Таблетирование***	Изменение кристалличности ****	Δ8% (97→90%)	Δ5% (94→89%)

*: Образцы ступки в течение приблизительно 2 мин с использованием ступки.

**: После добавления 30% об./масс. растворителя образцы гранулировали в

течение приблизительно 2 мин с использованием ступки. После хранения гранулированных образцов в закрытых флаконах в течение приблизительно 1 ч образцы сушили при 50°C в течение приблизительно 3 ч.

***: Образцы прессовали под давлением 2 тонны в течение 5 секунд с использованием 7 мм пуансонов с плоской поверхностью.

****: Кристаллические вещества оценивали с использованием порошкового рентгеновского дифрактометра.

Как показано в таблице 2, выше, в результате сравнения изменений кристалличности при растирании и таблетировании, 1,5–гидрат был значительно более стабильным, чем не сольват. Кроме того, в результате сравнения твердых форм при гранулирования наблюдалось, что не сольват частично преобразовывался в 1,5–гидрат, в то время как 1,5–гидрат демонстрировал отсутствие изменений. Таким образом, было понятно, что 1,5–гидрат демонстрирует лучшую физическую стабильность, чем не сольват.

Экспериментальный пример 3

Растворимость 1,5–гидрата гидрохлорида (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона

Проводили сравнение растворимости между 1,5–гидратом гидрохлорида (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона в соответствии с настоящим изобретением, полученным согласно примеру 3, и не сольвата гидрохлорида того же соединения. Испытание растворимости проводили с использованием 50 мл FeSSIF (pH 5,0) в качестве среды и со скоростью лопасти 50 об/мин в рабочих условиях при 37°C. Растворимость определяли с использованием физической смеси 10 мг соединения и 100 мг лактозы в качестве образца. Результаты представлены на фиг.12. Через 240 минут растворимость 1,5–гидрата гидрохлорида составляла приблизительно 125 мкг/мл, в то время как растворимость не сольвата снижалась до приблизительно 112,5 мкг/мл.

Экспериментальный пример 4

Сравнение эффектов на дозу (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона

1,5–гидрат гидрохлорида (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона в соответствии с настоящим изобретением, полученного согласно примеру 3, вводили всего 60 пациентам с подагрой. Соединение вводили перорально в дозах 0,25 мг (N=12), 0,5 мг (N=12), 1 мг (N=12) и 2 мг (N=12) в расчете на массу активного ингредиента (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона (формула I) и плацебо (N=12), в течение 14 суток. Эффективность и безопасность соединения в отношении сывороточного уровня мочевой кислоты (UA) оценивали по сравнению с плацебо.

Сывороточные уровни мочевой кислоты количественно определяли на 15–е сутки после введения и определяли проценты пациентов, чей сывороточный уровень мочевой

кислоты снижался до уровня ниже <6,0 мг/дл и ниже <5,0 мг/дл, и он представлен на фиг.13. Как показано на фиг.13, в случае введения соединения в дозах 0,25 мг, 0,5 мг и 1 мг, ни один пациент не продемонстрировал сывороточный уровень мочевой кислоты ниже <5,0 мг/дл и только в случае дозы 2 мг процент составлял только приблизительно 8%. Из описанных выше результатов можно было понять, что доза менее 2 мг не является эффективной при лечении заболеваний, таких как гиперурикемия и подагра.

Кроме того, 1,5–гидрат гидрохлорида (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона в соответствии с настоящим изобретением вводили всего 68 пациентам с подагрой. Соединение перорально вводили в дозах 3 мг (N=13), 5 мг (N=14), 7 мг (N=15) и 10 мг (N=15) в расчете на массу активного ингредиента (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона (формула I), и плацебо (N=11), в течение 14 суток. Проводили оценку эффективности и безопасности соединения в отношении сывороточного уровня мочевой кислоты по сравнению с плацебо.

Определение сывороточных уровней мочевой кислоты проводили на 15–е сутки после введения и определяли проценты пациентов, чей сывороточный уровень мочевой кислоты снижался до уровня ниже <6,0 мг/дл и ниже <5,0 мг/дл, и они представлены на фиг.14. Как показано на фиг.14, в случае введения соединения в дозах 3 мг, 5 мг, 7 мг и 10 мг, проценты пациентов, чей сывороточный уровень снижался до уровня ниже <5,0 мг/дл, составляли приблизительно 23%, 64%, 80% и 73%, соответственно, иными словами, он находился в диапазоне приблизительно от 23% до 80%. Пациенты, чей сывороточный уровень мочевой кислоты снижался ниже <6,0 мг/дл, также присутствовали в группах всех экспериментальных доз.

Из приведенных выше экспериментальных результатов можно понять, что значительный эффект происходит в дозе более 2 мг, которая является нижний пределом диапазона дозировок режима дозирования в соответствии с настоящим изобретением.

Экспериментальный пример 5

Обзор побочных эффектов на дозу (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона

1,5–гидрат гидрохлорида (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона в соответствии с настоящим изобретением, полученный согласно примеру 3, вводили всего 76 пациентам с подагрой. Соединение перорально вводили в дозах 3 мг (N=14), 5 мг (N=15), 7 мг (N=17) и 10 мг (N=17) в расчете на массу активного ингредиента (3,5–дибром–4–гидроксифенил)(2,3–дигидро–4*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазин–4–ил)метанона (формула I) и плацебо (N=13) в течение 14 суток и исследовали неблагоприятные реакции на это лекарственное средство. В результате, как показано в таблице 3 ниже, описанный выше режим дозирования продемонстрировал отсутствие или очень низкую встречаемость неблагоприятных явлений, таких как артралгия и опухание суставов.

[Таблица 3] Неблагоприятные реакции на лекарственное средство

Тип	Плацебо (N=13)	3 мг (N=14)	5 мг (N=15)	7 мг (N=17)	10 мг (N=17)
Артралгия	0	0	0	0	2 человека (11,76%) [3 случая]
Опухание суставов	0	0	0	0	1 человек (5,88%) [1 случай]

Более того, также у тех же пациентов проводили определение уровней креатинина в моче. Число случаев, когда уровень креатинина возрастал более чем на 0,3 мг/дл или более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем, представлено в таблице 4 ниже.

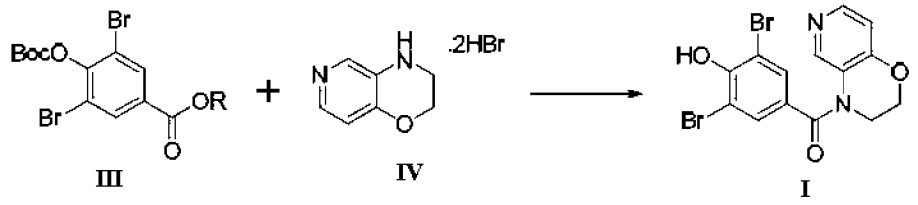
[Таблица 4] Число случаев, когда уровень креатинина возрастал более чем на 0,3 мг/дл или более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем

Доза	**Число случаев**
Плацебо	1
5 мг	1
10 мг	3

Как представлено в таблице 4 выше, только по одному случаю наблюдалось в группе плацебо и в группе дозы 5 мг, в то время как 3 случая наблюдали в группе дозы 10 мг, которая является максимальной дозой. Из приведенных выше результатов можно сделать заключение, что риск повышения концентрации креатинина в моче является более высоким, когда доза превышает максимальную дозу 10 мг.

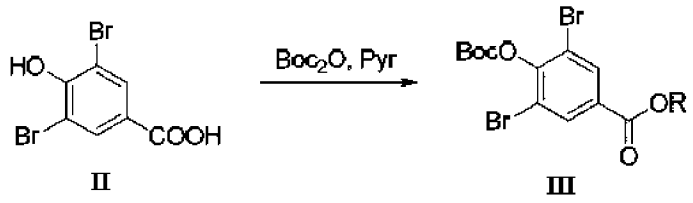
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения следующей формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или их гидрата, включающий реакцию сочетания соединения приведенной ниже формулы III и соединения приведенной ниже формулы IV:



где R представляет собой водород или трет–бутилоксикарбонил (Boc).

2. Способ по п.1, где соединение формулы III получают путем реакции соединения приведенной ниже формулы II и ди–трет–бутилдикарбоната и пиридина:

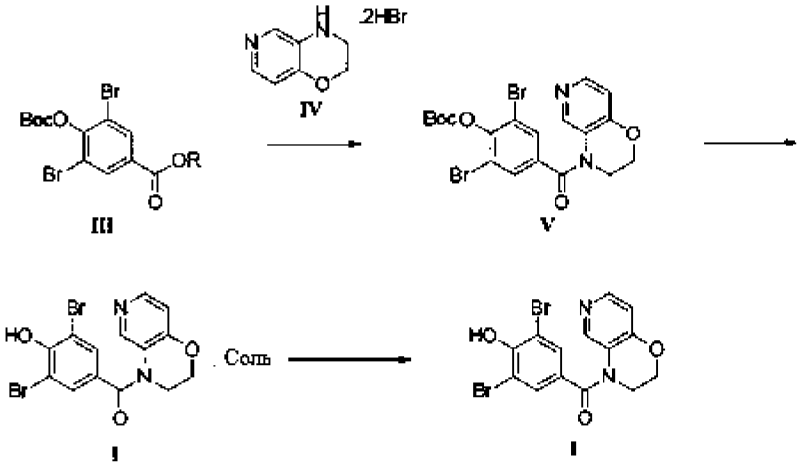


3. Способ по п.1, где указанный способ включает следующие стадии:

(1) реакция соединения формулы III с соединением формулы IV с получением соединения формулы V;

(2) реакция соединения формулы V со спиртом в присутствии кислоты с получением соли соединения формулы I; и

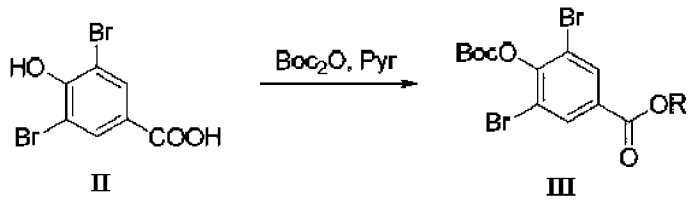
(3) реакция соли соединения формулы I сначала с основанием, а затем с кислотой:



4. Способ по п.3, где стадии (1) и (2) проводят в качестве реакции *in situ*.

5. Способ по п.3, где соединение формулы III получают путем реакции соединения

формулы II с ди–трет–бутилдикарбонатом и пиридином:



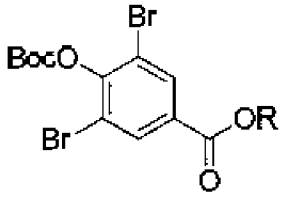
II III

;

и описанную выше стадию и стадии (1) и (2) проводят в качестве реакции *in situ*.

6. Способ по п.1, где соединение формулы IV получают путем реакции 3,4–дигидро–2*H*–пиридо[4,3–*b*][1,4]оксазина с бромноватой кислотой в уксусной кислоте.

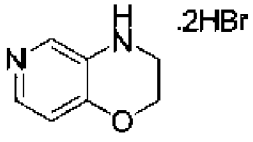
7. Соединение следующей формулы III:



III

где R представляет собой водород или Boc.

8. Соединение следующей формулы IV:

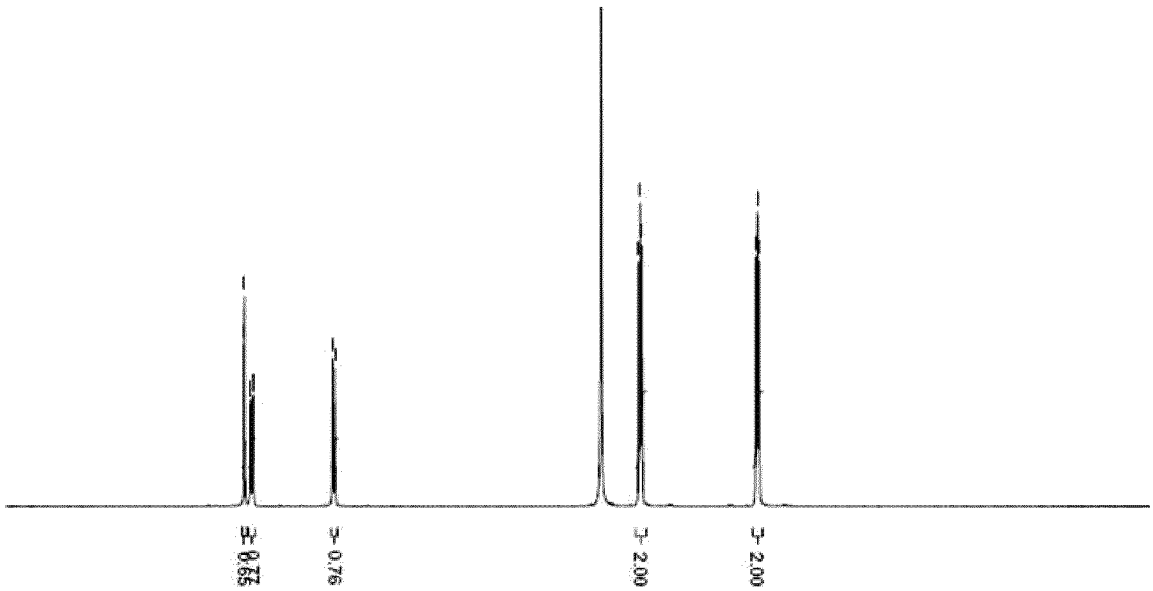


IV

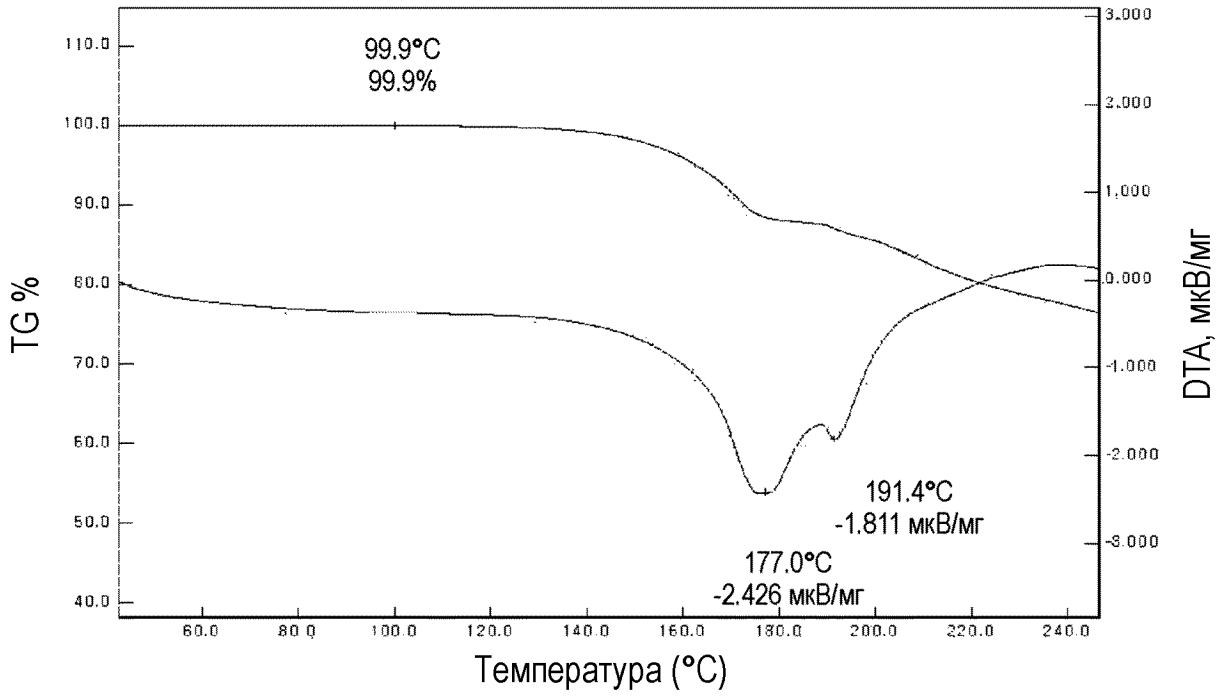
.

По доверенности

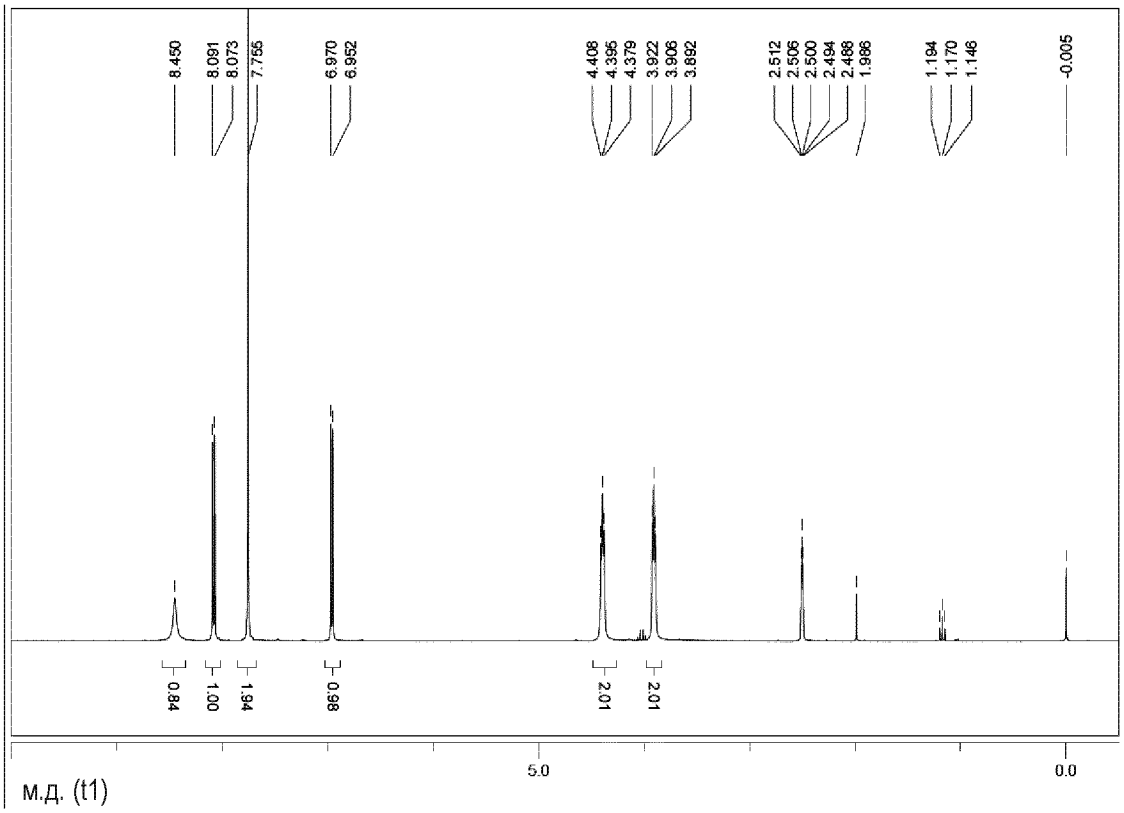
ФИГ.1


0.65
0.76
2.00
2.00

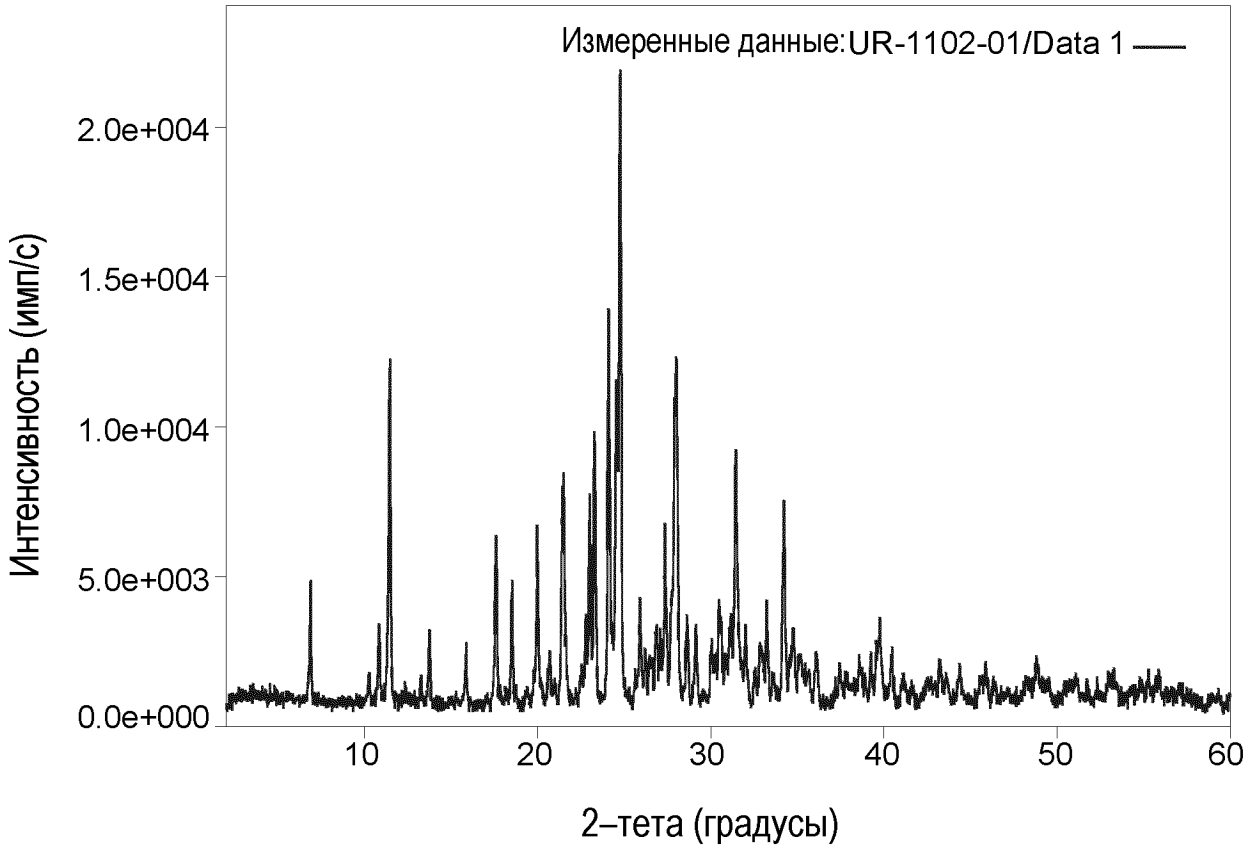
ФИГ.2


99.9°C
99.9%
191.4°C
-1.811 мкВ/мг
177.0°C
-2.426 мкВ/мг
TG %
DTA, мкВ/мг
Температура (°C)
110.0
100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
3.000
2.000
1.000
0.000
-1.000
-2.000
-3.000
60.0
80.0
100.0
120.0
140.0
160.0
180.0
200.0
220.0
240.0

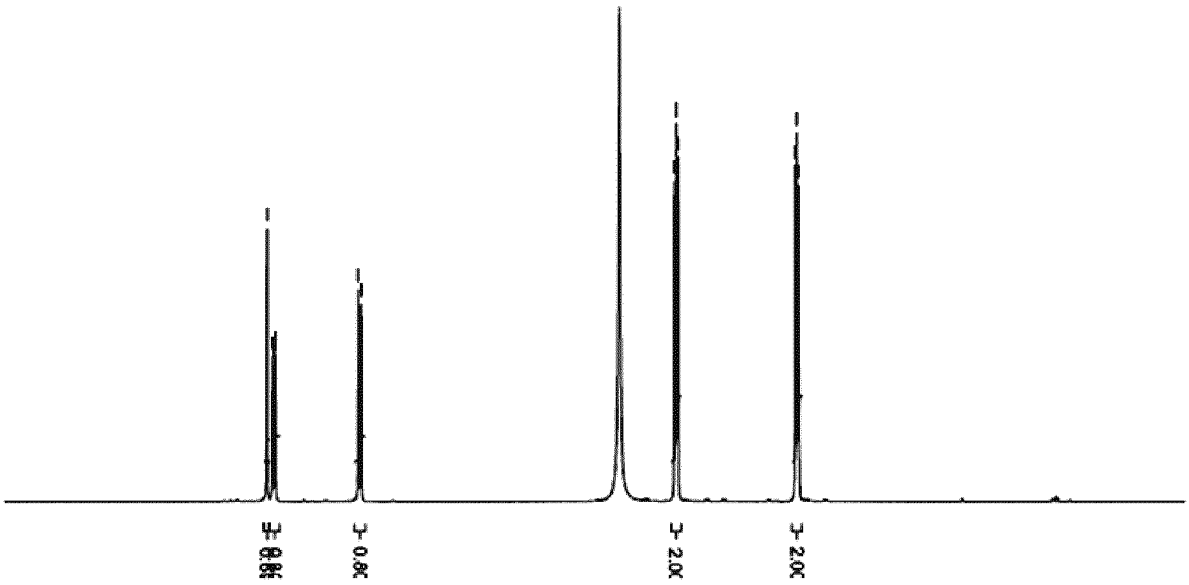
ФИГ.3


8.450
8.091
8.073
7.755
6.970
6.952
4.408
4.395
4.379
3.922
3.906
3.892
2.512
2.506
2.500
2.494
2.488
1.986
1.194
1.170
1.146
-0.005
0.84
1.00
1.94
0.98
2.01
2.01
5.0
0.0
м.д. (t1)

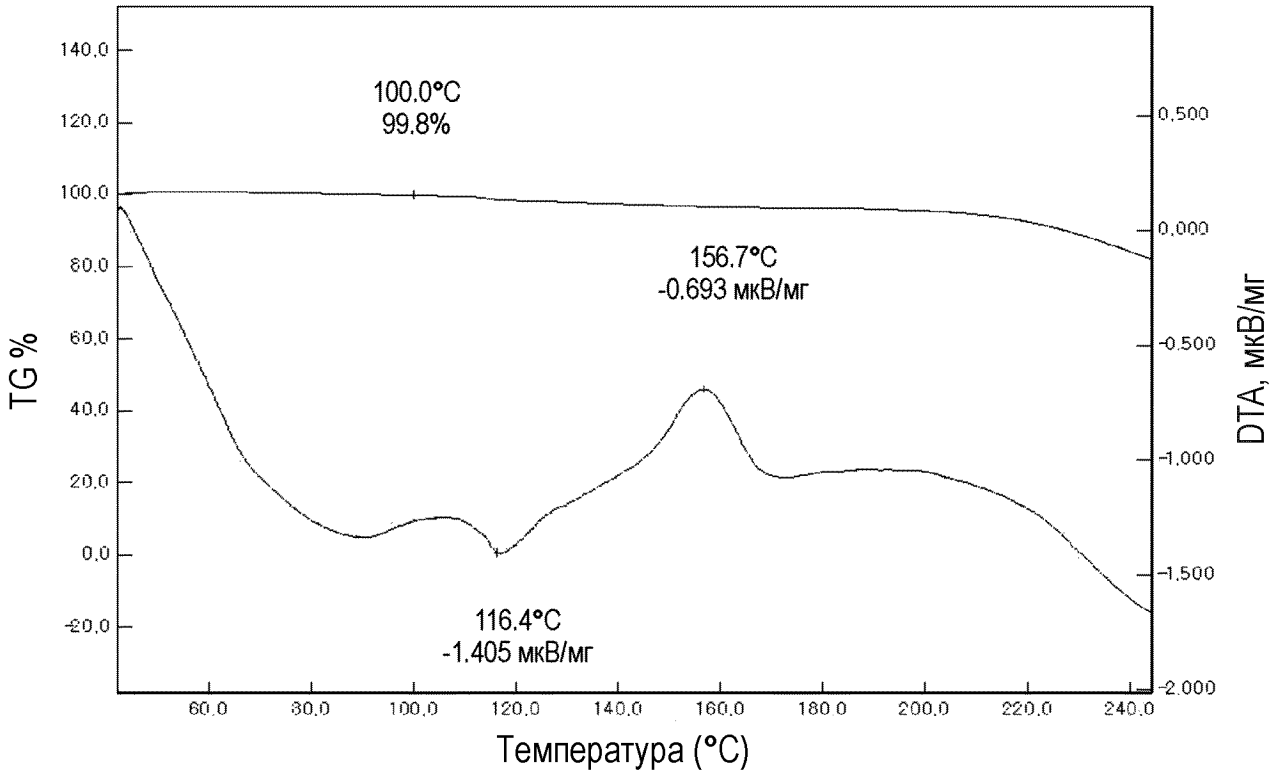
ФИГ.4


Измеренные данные:UR-1102-01/Data 1
2.0e+004
1.5e+004
1.0e+004
5.0e+003
0.0e+000
Интенсивность (имп/с)
10
20
30
40
50
60
2–тета (градусы)

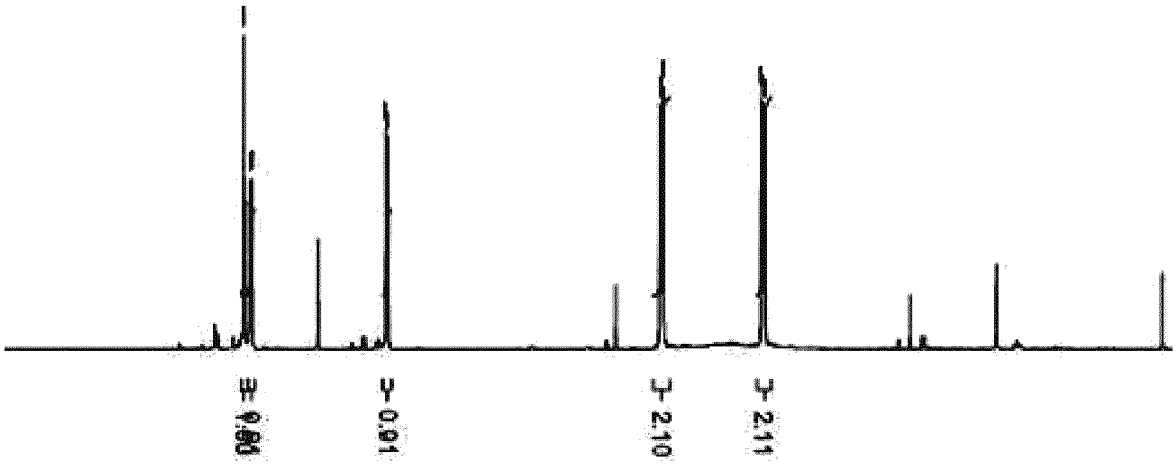
ФИГ.5


0.8X
0.8X
2.0X
2.0X

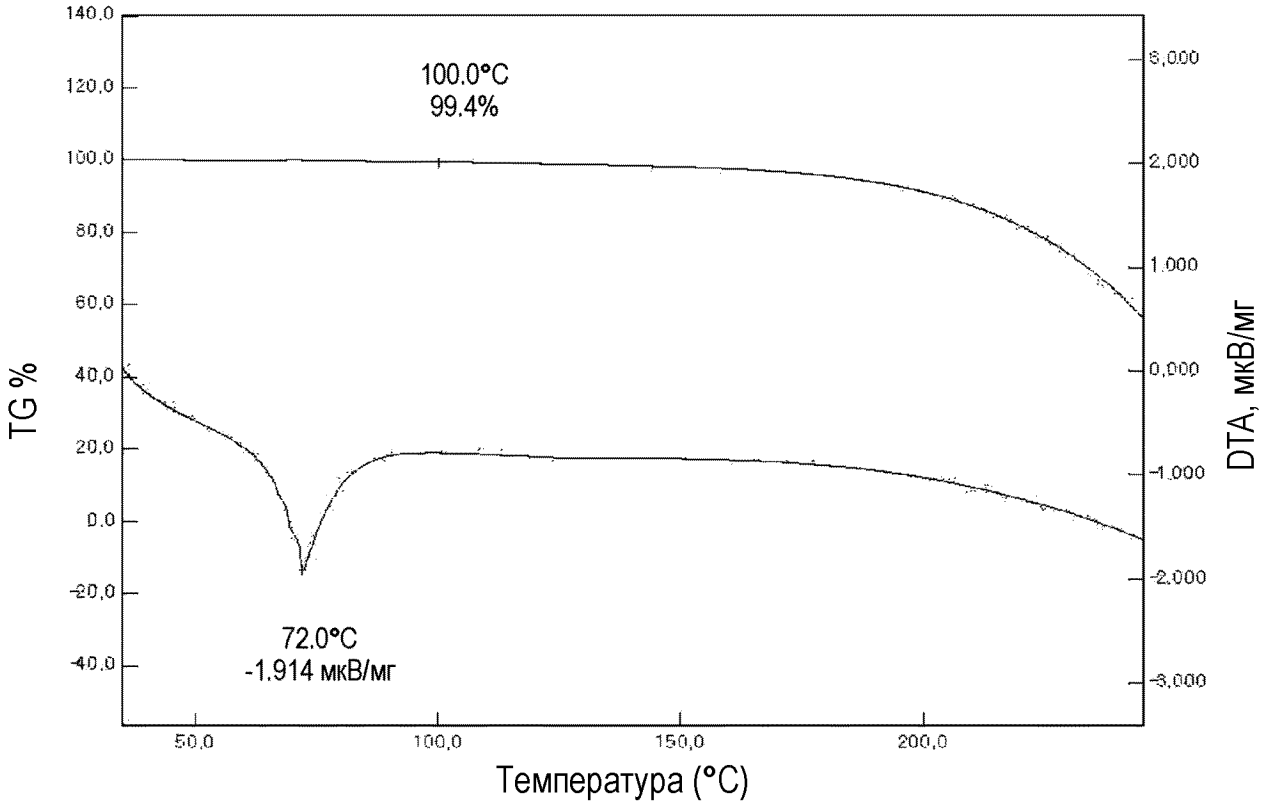
ФИГ.6


100.0°C
99.8%
156.7°C
-0.693 мкВ/мг
116.4°C
-1.405 мкВ/мг
TG %
DTA, мкВ/мг
Температура (°C)
140,0
120,0
100,0
80,0
60,0
40,0
20,0
0,0
-20,0
0,500
0,000
-0,500
-1,000
-1,500
-2,000
60,0
80,0
100,0
120,0
140,0
160,0
180,0
200,0
220,0
240,0

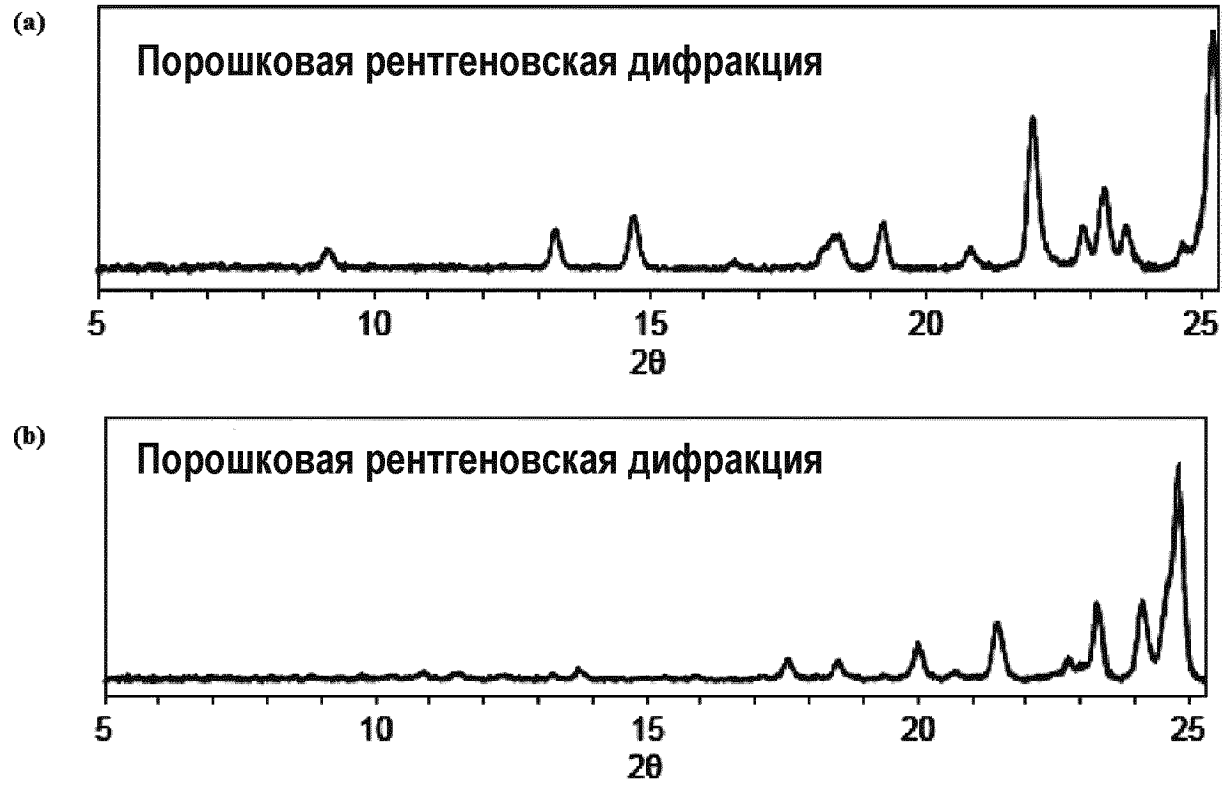
ФИГ.7


Y 0.91
Y 2.10
Y 2.11

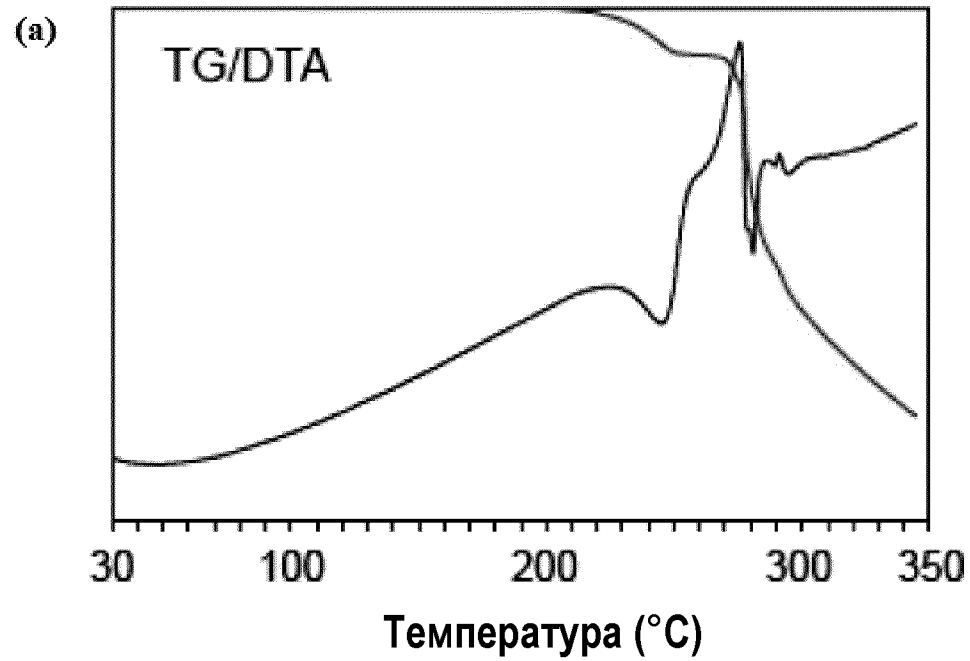
ФИГ.8

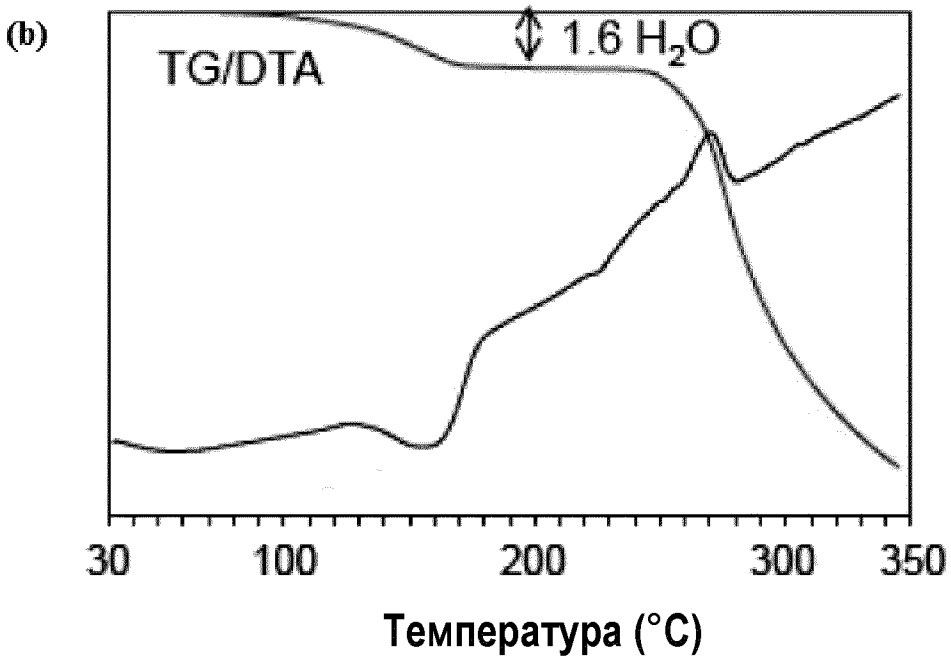

100.0°C
99.4%
72.0°C
-1.914 мкВ/мг
TG %
DTA, мкВ/мг
Температура (°C)
140,0
120,0
100,0
80,0
60,0
40,0
20,0
0,0
-20,0
-40,0
50,0
100,0
150,0
200,0
3,000
2,000
1,000
0,000
-1,000
-2,000
-3,000

ФИГ.9

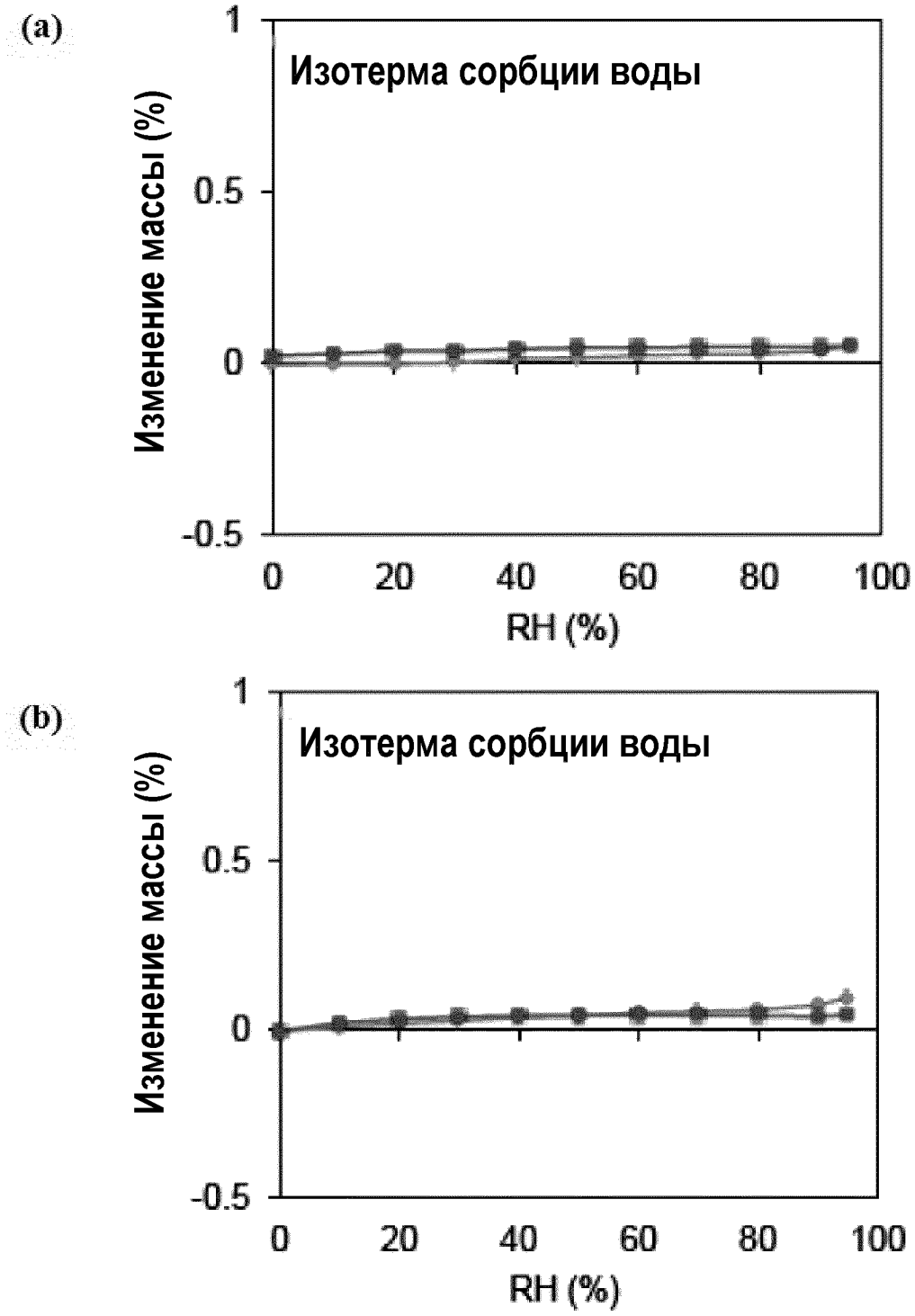

(a)
Порошковая рентгеновская дифракция
5
10
15
20
25
2θ
(b)
Порошковая рентгеновская дифракция
5
10
15
20
25
2θ

ФИГ.10

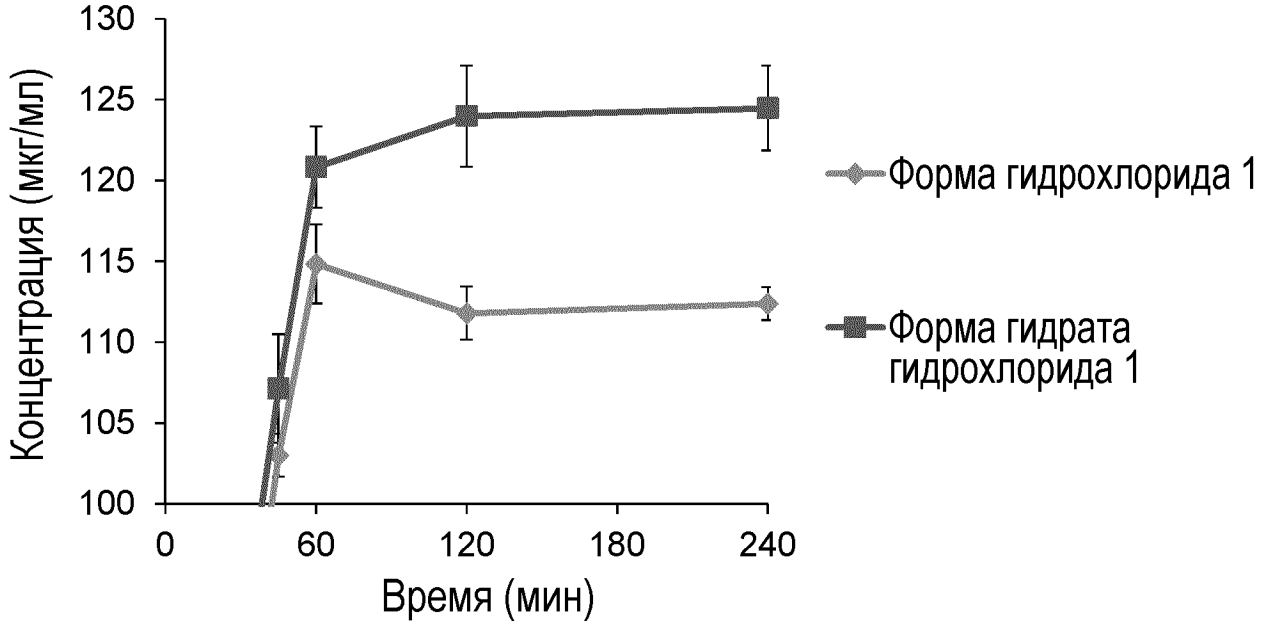

(a)
TG/DTA
30
100
200
300
350
Температура (°C)


(b)
TG/DTA
1.6 H2O
30
100
200
300
350
Температура (°C)

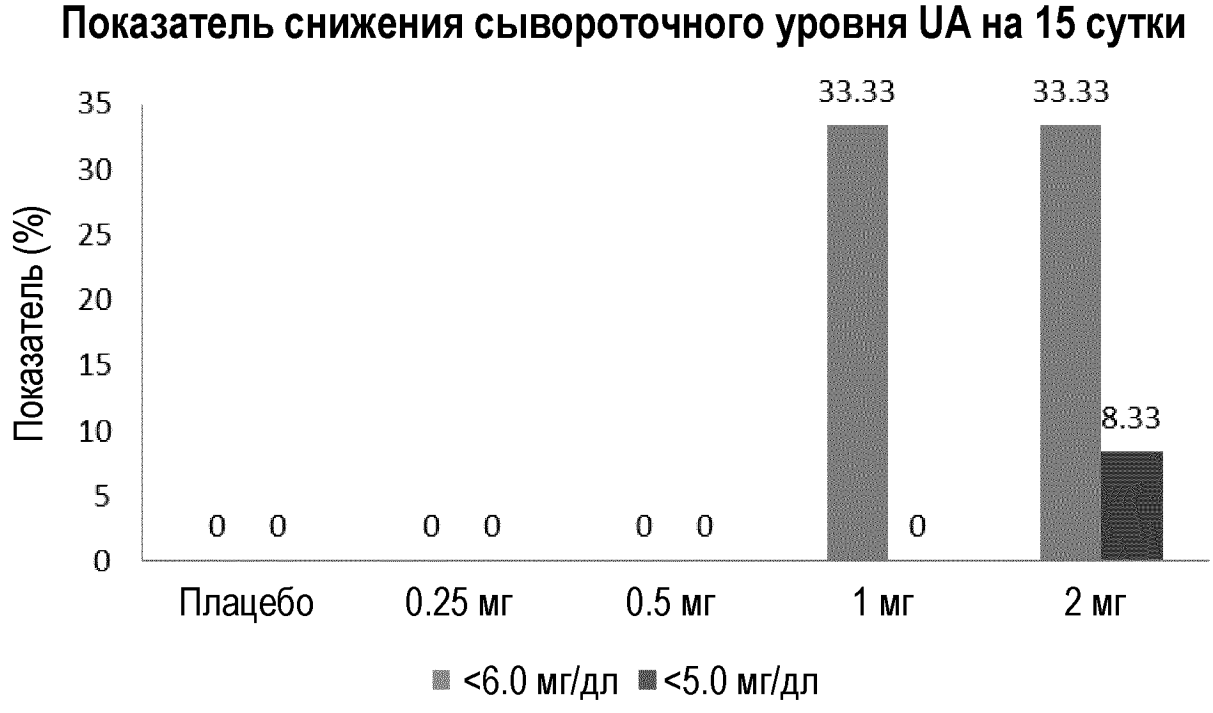
ФИГ.11


(a)
Изотерма сорбции воды
Изменение массы (%)
1
0.5
0
-0.5
0
20
40
60
80
100
RH (%)
(b)
Изотерма сорбции воды
Изменение массы (%)
1
0.5
0
-0.5
0
20
40
60
80
100
RH (%)

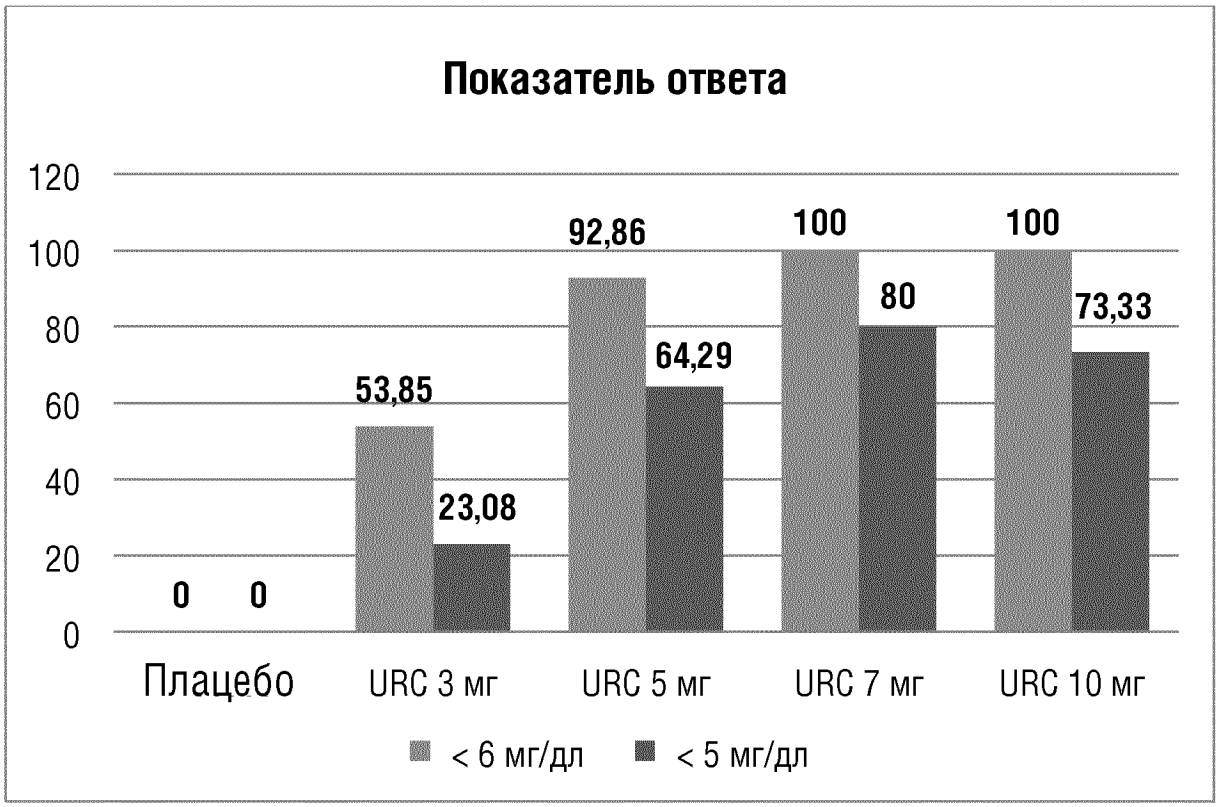
ФИГ.12


130
125
120
115
110
105
100
Концентрация (мкг/мл)
0
60
120
180
240
Время (мин)
Форма гидрохлорида 1
Форма гидрата гидрохлорида 1

ФИГ.13


Показатель снижения сывороточного уровня UA на 15 сутки
35
30
25
20
15
10
5
0
Показатель (%)
0
0
0
0
0
0
33.33
0
33.33
8.33
Плацебо
0.25 мг
0.5 мг
1 мг
2 мг
<6.0 мг/дл
<5.0 мг/дл

ФИГ.14


Показатель ответа
120
100
80
60
40
20
0
0
0
53,85
23,08
92,86
64,29
100
80
100
73,33
Плацебо
URC 3 мг
URC 5 мг
URC 7 мг
URC 10 мг
< 6 мг/дл
< 5 мг/дл

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2018/005932

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 498/04(2006.01)i, A61K 31/5383(2006.01)i, A61K 9/20(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 498/04; A61K 31/5383; C07D 265/36; A61K 31/498; A61K 9/36; C07D 487/00; A61K 9/28; A61K 9/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Caplus, Casreact) & Keywords: heterocycle derivative, uric acid, hydrate

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2011-0005688 A (C&C RESEARCH LABORATORIES) 18 January 2011 See abstract; examples 3, 4, 33; paragraphs [0289], [1230], [1232], [1336]-[1343]; and claims 1, 16, 18, 27.	1-17
X	US 2008-0064871 A1 (HIRATA, K. et al.) 13 March 2008 See abstract; paragraphs [0863], [0906]; and claims 1-20.	1-17
X	US 2008-0305169 A1 (MIKI, K. et al.) 11 December 2008 See paragraphs [0618], [0700], [0706], [0757]; and claims 1- 36.	1-17
X	CHO, H. et al., "Synthesis of a Human Urate Transporter-1 Inhibitor, an Arginine Vasopressin Antagonist, and a 17β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type-3 Inhibitor, Using Ring-Expansion of Cyclic Ketoximes with DIBALH", Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2014, vol. 62, no. 4, pages 354-363 See compound 1; pages 354, 358; and chart 1.	1-17
X	WO 2008-062740 A1 (JAPAN TOBACCO INC. et al.) 29 May 2008 See abstract; and claims 1-26.	9-17
A	Chemical Abstract compound, STN express, RN 1955558-27-6 (Entered STN: 19 July 2016) See the structures.	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
07 SEPTEMBER 2018 (07.09.2018)	**07 SEPTEMBER 2018 (07.09.2018)**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2018/005932

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2011-0005688 A	18/01/2011	AU 2009-252166 A1	03/12/2009
		AU 2009-252166 B2	10/10/2013
		AU 2009-252166 B9	13/02/2014
		BR PI0909691 A2	04/08/2015
		BR PI0909691 A8	02/01/2018
		CA 2718709 A1	03/12/2009
		CA 2718709 C	09/08/2016
		CN 102015726 A	13/04/2011
		CN 102015726 B	23/07/2014
		DK 2266989 T3	23/11/2015
		EA 018521 B1	30/08/2013
		EA 201071144 A1	30/06/2011
		EP 2266989 A2	29/12/2010
		EP 2266989 A4	12/10/2011
		EP 2266989 B1	02/09/2015
		ES 2552311 T3	27/11/2015
		HK 1148283 A1	10/06/2016
		HR P20151098 T1	01/01/2016
		HU E026261 T2	28/06/2016
		IL 208203 A	30/12/2010
		JP 2011-516468 A	26/05/2011
		JP 5314123 B2	16/10/2013
		KR 10-1250297 B1	03/04/2013
		MX 2010010366 A	30/11/2010
		MY 155517 A	30/10/2015
		NZ 587880 A	29/06/2012
		PT 2266989 E	23/11/2015
		SI 2266989 T1	31/12/2015
		TW 201000488 A	01/01/2010
		TW 201522347 A	16/06/2015
		TW I500622 B	21/09/2015
		TW I613203 B	01/02/2018
		US 2011-0028467 A1	03/02/2011
		US 8394792 B2	12/03/2013
		WO 2009-145456 A2	03/12/2009
		WO 2009-145456 A3	21/01/2010
		ZA 201006475 B	26/10/2011
US 2008-0064871 A1	13/03/2008	JP 2008-001691 A	10/01/2008
		WO 2007-139002 A1	06/12/2007
US 2008-0305169 A1	11/12/2008	JP 2008-001689 A	10/01/2008
		JP 2008-056702 A	13/03/2008
		JP 4108729 B2	25/06/2008
		WO 2007-138998 A1	06/12/2007
WO 2008-062740 A1	29/05/2008	NONE	