

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **042271**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.01.30**

(21) Номер заявки  
**201992801**

(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 ЛЕЧЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ СОЕДИНЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО**


---

(31) **10-2017-0064914**

(32) **2017.05.25**

(33) **KR**

(43) **2020.03.19**

(86) **PCT/KR2018/005932**

(87) **WO 2018/217050 2018.11.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**Джей Даблю ФАРМАСЬЮТИКАЛ  
КОРПОРЭЙШН (KR)**

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

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

(56) **KR-A-1020110005688**  
**US-A1-20080064871**  
**US-A1-20080305169**  
CHO, H. et al., "Synthesis of a Human Urate Transporter-1 Inhibitor, an Arginine Vasopressin Antagonist, and a 17 $\beta$ -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  
**WO-A1-2008062740**  
Chemical Abstract compound, STN express, RN 1955558-27-6 (Entered STN: 19 July 2016), See the structures

(57) Изобретение относится к способу лечения или предупреждения гиперурикемии, подагры, нефрита, хронической почечной недостаточности, нефролитиаза, уремии, уrolитиаза или заболевания, ассоциированного с мочевой кислотой, выбранной из группы, состоящей из гиперлипидемии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, атеросклероза, церебрального инфаркта, цереброваскулярных заболеваний, диабета и гипертонии, включающему пероральное введение один раз в сутки нуждающемуся в этом человеку в качестве активного ингредиента соединения приведенной ниже формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или их гидрата в дозе для человека, составляющей от более чем 2 до 10 мг или менее в расчете на массу свободного основания соединения формулы I:



**042271**  
**B1**

**042271**  
**B1**

### Область техники

Настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения гиперурикемии, подагры, нефрита, хронической почечной недостаточности, нефролитиаза, уремии, уролитиаза или заболевания, ассоциированного с мочевой кислотой, выбранной из группы, состоящей из гиперлипидемии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, атеросклероза, церебрального инфаркта, цереброваскулярных заболеваний, диабета и гипертонии, включающему пероральное введение один раз в сутки нуждающемуся в этом человеку в качестве активного ингредиента соединения приведенной ниже формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или их гидрата в дозе для человека, составляющей от более чем 2 до 10 мг или менее в расчете на массу свободного основания соединения формулы I:



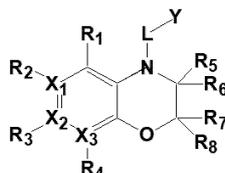
I

### 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, p. 1700-1707 (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, p. 25-29 (1995); Makoto Arai, et al., *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 17, p. 625-626 (2002); Saitama Medical College Magazine, 30, p. 187-194 (2003); Priska Kaufmann, et al., *HEPATOLOGY*, 41, p. 925-935 (2005)].

В публикации РСТ № 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-4Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-4-ил)метанон (соединение 4):



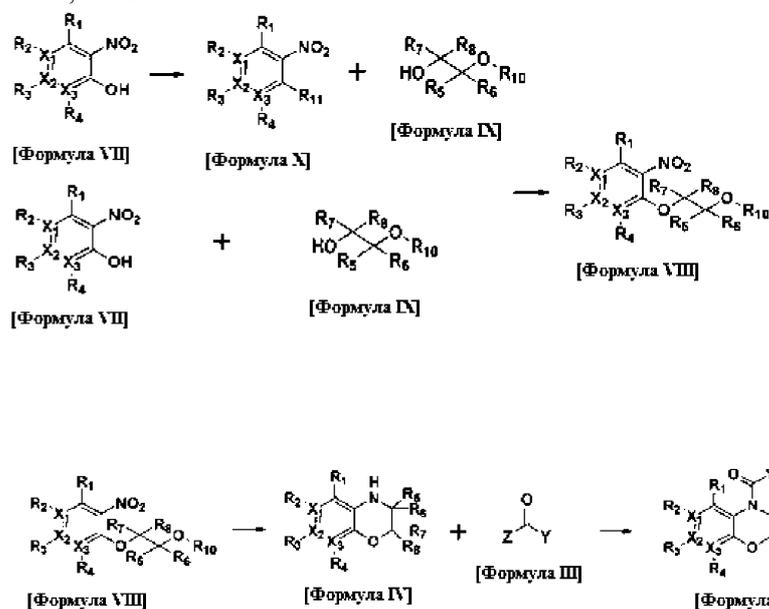
Формула I

В публикации РСТ № WO 2009/145456 описано, что приведенные 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, атеросклероз, церебральный инфаркт, цереброваскулярное заболевание, диабет и гипертония.

В приведенном выше документе описан эксперимент, в котором описанные выше соединения гетероциклических производных перорально вводили обезьянам Sebus в дозе 3,75, 7,5 и 15 мг/кг. Когда эти дозы теоретически конвертировали в дозу, которая применима для человека, она достигала приблизительно от 15 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.

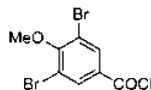
Кроме того, в качестве способа синтеза соединений гетероциклических производных в описанном выше документе также описан способ получения соединений гетероциклических производных формулы I, включающий стадии (1) галогенирования соединения формулы VII, ниже, для получения соединения формулы X, ниже, а 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:



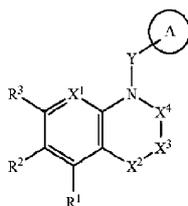
Однако среди производных оксазина описанной выше формулы IV, полученных в качестве промежуточного соединения в описанном выше способе получения, производное 3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазина, имеющее приведенную ниже структуру, является жидким и нестабильным, и его деградация вызывает проблему 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-метоксибензоилхлорид, 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.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения гиперурикемии, подагры, нефрита, хронической почечной недостаточности, нефролитиаза, уремии, уролитиаза или заболевания, ассоциированного с мочевой кислотой, выбранной из группы, состоящей из гиперлипидемии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, атеросклероза, церебрального инфаркта, цереброваскулярных заболеваний, диабета и гипертонии, включающему пероральное введение один раз в сутки нуждающемуся в этом человеку в качестве активного ингредиента соединения приведенной ниже формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или их гидрата в дозе для человека, составляющей от более чем 2 до 10 мг или менее в расчете на массу свободного основания соединения формулы I.

Техническое решение проблемы.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения гиперурикемии, подагры, нефрита, хронической почечной недостаточности, нефролитиаза, уремии, уролитиаза или заболевания, ассоциированного с мочевой кислотой, выбранной из группы, состоящей из гиперлипидемии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, атеросклероза, церебрального инфаркта, цереброваскулярных заболеваний, диабета и гипертонии, включающему пероральное введение один раз в сутки нуждающемуся в этом человеку в качестве активного ингредиента соединения приведенной ниже формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или их гидрата в дозе для человека, составляющей от более чем 2 до 10 мг или менее в расчете на массу свободного основания соединения формулы I:



В одном варианте осуществления настоящего изобретения в описанном выше способе лечения доза для человека составляет от 3 до 8 мг.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в описанном выше способе активный ингредиент представляет собой гидрохлорид соединения формулы I или его 1,5-гидрат (сесквигидрат).

Эффект изобретения.

Режим дозирования в соответствии с настоящим изобретением, в котором соединение формулы I вводят перорально один раз в сутки в дозе от более чем 2 до 10 мг или менее в расчете на массу свободного основания, демонстрирует превосходный эффект при лечении или предупреждении гиперурикемии, подагры, нефрита, хронической почечной недостаточности, нефролитиаза, уремии, уролитиаза или заболевания, ассоциированного с мочевой кислотой, выбранной из группы, состоящей из гиперлипидемии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, атеросклероза, церебрального инфаркта, цереброваскулярных заболеваний, диабета и гипертонии, 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-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазина, соль HBr (дигидробромид, 2HBr), в соответствии с настоящим изобретением, полученного согласно примеру 1.

На фиг. 2 представлены результаты термогравиметрического анализа (ТГ)/дифференциального термического анализа (ДТА) 3,4-дигидро-2H-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-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазина.

На фиг. 6 представлены результаты ТГ/ДТА для сульфата 3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазина.

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

На фиг. 8 представлены результаты TG/DTA для формы свободного основания 3,4-дигидро-2Н-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 (а) 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 (а) 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 (а) 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, 0,5, 1 мг) и в дозе 2 мг.

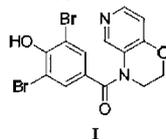
На фиг. 14 представлен процент пациентов, чей сывороточный уровень мочевой кислоты снижался до уровня ниже <5,0 мг/дл (правый столбик) и процент пациентов, чей сывороточный уровень мочевой кислоты снижался до уровня ниже <6,0 мг/дл (левый столбик) при введении соединения формулы I в соответствии с настоящим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

#### Конкретные варианты осуществления изобретения

Ниже настоящее изобретение поясняется более подробно.

Применение соединения формулы I.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения гиперурикемии, подагры, нефрита, хронической почечной недостаточности, нефролитиаза, уремии, уролитиаза или заболевания, ассоциированного с мочевой кислотой, выбранной из группы, состоящей из гиперлипидемии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, атеросклероза, церебрального инфаркта, цереброваскулярных заболеваний, диабета и гипертензии, включающему пероральное введение один раз в сутки нуждающемуся в этом человеку в качестве активного ингредиента соединения приведенной ниже формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или их гидрата в дозе для человека, составляющей от более чем 2 до 10 мг или менее в расчете на массу свободного основания соединения формулы I:



В одном варианте осуществления настоящего изобретения в описанном выше способе лечения доза для человека составляет от 3 до 8 мг.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в описанном выше способе активный ингредиент представляет собой гидрохлорид соединения формулы I или его 1,5-гидрат (сесквигидрат).

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, *p*-толуолсульфоновая кислота или нафталисульфоновая 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, p. 233-236 (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, p. 421-426 (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 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, 5, 7 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, 0,5 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 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 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 до 8 мг и, более конкретно, один раз в сутки в дозе от 3 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 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 арт-

ралгия и опухание суставов, и увеличенной концентрации креатинина в моче.

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

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-2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазина, соль НВг (дигидробромид, 2НВг), который представляет собой соединение формулы IV.

##### (1) Получение 4-хлор-3-нитропиридина.

50 г (0,356 ммоль) 4-гидрокси-3-нитропиридина добавляли к 50 мл (1 Т) DMF (диметилформамид) и 450 мл (9 Т) этилацетата и перемешивали. Добавляли 42,5 мл фосфорилхлорида ( $\text{POCl}_3$ , 1,3 экв.) и смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником при 70-80°C в течение 2 ч. 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 ( $\text{NaHCO}_3$ ) и 200 мл рассола соответственно и собранный органический слой сушили над сульфатом магния ( $\text{MgSO}_4$ ), 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, добавляли 36 мл (1,3 экв.) метилгликолята и 74 г (1,5 экв.) порошкового карбоната калия ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) и смесь нагревали и подвергали реакции при 70-80°C в течение 1-2 ч. 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 2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-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 ( $\text{H}_2\text{O}$ ), 16 г (1,0 экв.) хлорида аммония ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) и 33 г (2,0 экв.) порошкового железа (Fe) и смесь нагревали и подвергали реакции при 70-80°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 30 мл концентрированной HCl и смесь перемешивали в течение 30 мин. 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 2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-она гидрохлорида. Его растворяли в воде, а затем нейтрализовывали 10% гидроксидом натрия (NaOH) (pH 6-7), полученное твердое вещество фильтровали и сушили с получением 2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-она.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{MeOD-d}$ ):  $\delta$  = 8,06 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 4,72 (с, 2H).

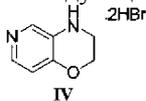
##### (4) Получение 3,4-дигидро-2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазина.

38 г (0,251 ммоль) 2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-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 ( $\text{LiAlH}_4$ , LAH) несколько раз и реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до 0°C, медленно капельно добавляли 40 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и смесь перемешивали в течение 10 мин. К смеси капельно добавляли 80 мл 5% раствора NaOH и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционный раствор фильтровали для удаления нерастворимых веществ  $\text{Al}(\text{OH})_3$ . Фильтрат нейтрализовывали (pH 7) 10% HCl, экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3,4-дигидро-2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазина (30 г, 90%).

(5) Получение 3,4-дигидро-2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазина, соль НВг (2НВг), 100 г (0,666 моль) 2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-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 ( $\text{LiAlH}_4$ , LAH) несколько раз и реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали и гасили при 0°C, фильтровали и концентрировали, перемешивали с МС (метилхлорид) и фильтровали. МС, использованный в этой реакции, представлял собой 1000 мл раствора (10 об./мас.) 2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-она. К раствору 3,4-дигидро-2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазин/МС добавляли бромоватую кислоту в 294 г (210 мл) 33% уксусной кислоты (d, 1,40 г/мл), которая соответст-

вует 1,8 экв. (в расчете на 2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-он, 1,199 ммоль) капельно при 20-30°C в течение 20-30 мин. Полученный кристаллический раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, охлаждали до 5-10°C, а затем перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Кристаллический раствор фильтровали, промывали 300-500 мл МС и сушили вакуумной сушкой в течение 5 ч при комнатной температуре, достигая 95% выхода 3,4-дигидро-2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазина, соль НВг (2НВг), который представляет собой соединение следующей формулы IV:



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

Пример 2.

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

1 л тетрагидрофурана (ТНФ) 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 ч 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-2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазина, соль НВг (2НВг), полученного согласно примеру 1. Реакционный раствор перемешивали при 25-30°C в течение 6 ч. 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 ч. В реакционный раствор при 25-30°C добавляли 3 л изопропилового спирта и далее перемешивали в течение дополнительного 1 ч, 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-4Н-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-4Н-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 мин. Медленно добавляли 100 мл 4н. водного раствора гидроксида натрия при 25-30°C до тех пор, пока значение рН 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 рН не достигало от 6,4 до 6,7. Полученные кристаллы фильтровали с получением (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2,3-дигидро-4Н-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-4Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-4-ил)метанона.

83 г (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2,3-дигидро-4Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-4-ил)метанон, полученный согласно примеру 2, 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 ч с получением 1,5-гидрата гидрохлорида (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2,3-дигидро-4Н-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-4Н-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-гидроксифенил)(2,3-дигидро-4Н-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-2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазина, соль НВг (дигидробромид, 2НВг).

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

Как показано в табл. 1, в случае формы сульфата не только чистота полученного материала становилась более низкой по сравнению с формой свободного основания 3,4-дигидро-2Н-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 НВг 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				Примечание
			1 неделя	2 недели	4 недели		
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%	Расплавленный	Не стабильный
			40°C, 75%RH	Расплавленный	Расплавленный	Расплавленный	

Кроме того, для формы соли НВг 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 НВг (2НВг) 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-4Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-4-ил)метанона.

Для 1,5-гидрата гидрохлорида (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2,3-дигидро-4Н-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 (а) и 1,5-гидрата (б) представлены на фиг. 9.

Результаты TG/DTA для не сольвата (а) и 1,5-гидрата (б) представлены на фиг. 10.

Изотермы сорбции воды для не сольвата (а) и 1,5-гидрата (б) 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 табл. 2.

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	Неизменная
Гранулирование с водой и этанолом 1:1 **	Твердая форма	Смесь с формой 1,5-гидрата HCl	Неизменная
Таблетирование***	Изменение кристалличности ****	Δ8% (97→90%)	Δ5% (94→89%)

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

\*\* После добавления 30% об./мас. 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 т в течение 5 секунд с использованием 7 мм пуансонов с плоской поверхностью.

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

Как показано в табл. 2, 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 гранулировании 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-4Н-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-4Н-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 мин 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-4Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-4-ил)метанона.

1,5-Гидрат гидрохлорида (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2,3-дигидро-4Н-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-4Н-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 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, 0,5 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-4Н-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-4Н-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 и ниже <5,0 мг/дл, и они представлены на фиг. 14. Как показано на фиг. 14, в случае введения соединения в дозах 3, 5, 7 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 нижним пределом диапазона дозирования режима дозирования в соответствии с настоящим изобретением.

Экспериментальный пример 5.

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

1,5-Гидрат гидрохлорида (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2,3-дигидро-4Н-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-4Н-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 табл. 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 табл. 4.

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

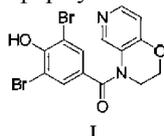
Доза	Число случаев
Плацебо	1
5 мг	1
10 мг	3

Как представлено в табл. 4, только по одному случаю наблюдалось в группе плацебо и в группе дозы 5 мг, в то время как три 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.

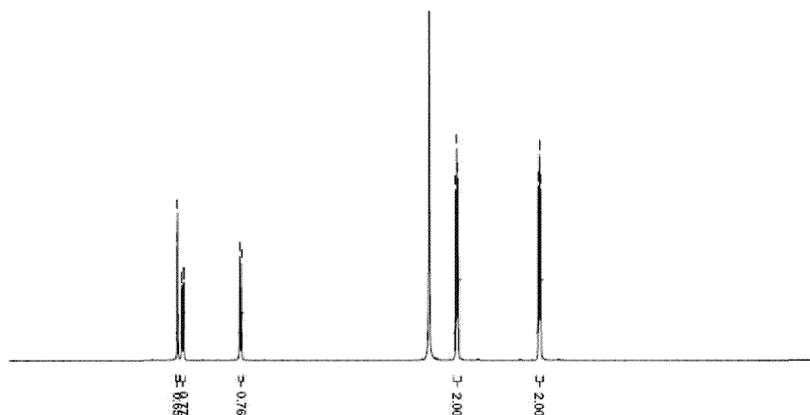
#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или предупреждения гиперурикемии, подагры, нефрита, хронической почечной недостаточности, нефролитиаза, уремии, уролитиаза или заболевания, ассоциированного с мочевой кислотой, выбранной из группы, состоящей из гиперлипидемии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, артериосклероза, церебрального инфаркта, цереброваскулярных заболеваний, диабета и гипертензии, включающий пероральное введение один раз в сутки нуждающемуся в этом человеку в качестве активного ингредиента соединения приведенной ниже формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или их гидрата в дозе для человека, составляющей от более чем 2 до 10 мг или менее в расче-

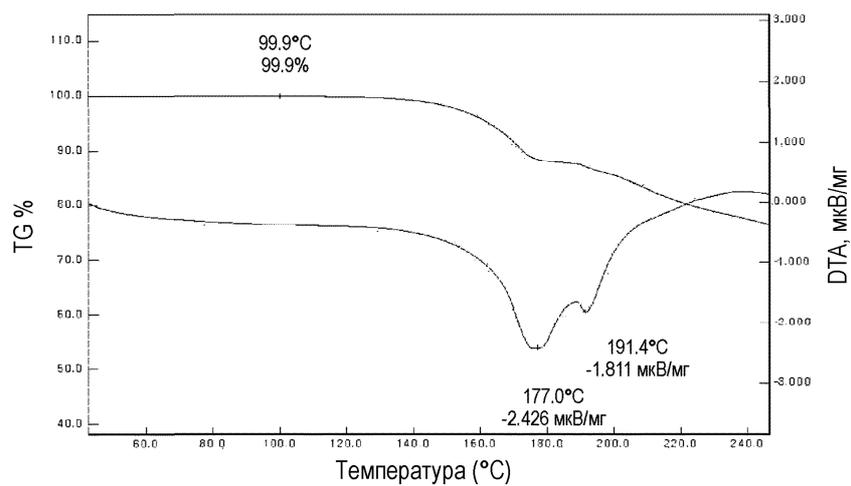
те на массу свободного основания соединения формулы I:



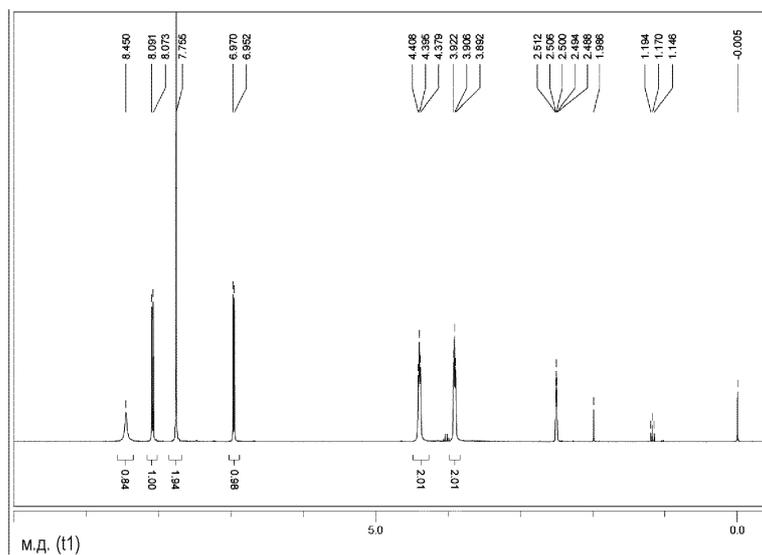
2. Способ по п.1, где доза для человека составляет от 3 до 8 мг.
3. Способ по п.1, где активный ингредиент представляет собой гидрохлорид соединения формулы I или его 1,5-гидрат (сесквигидрат).



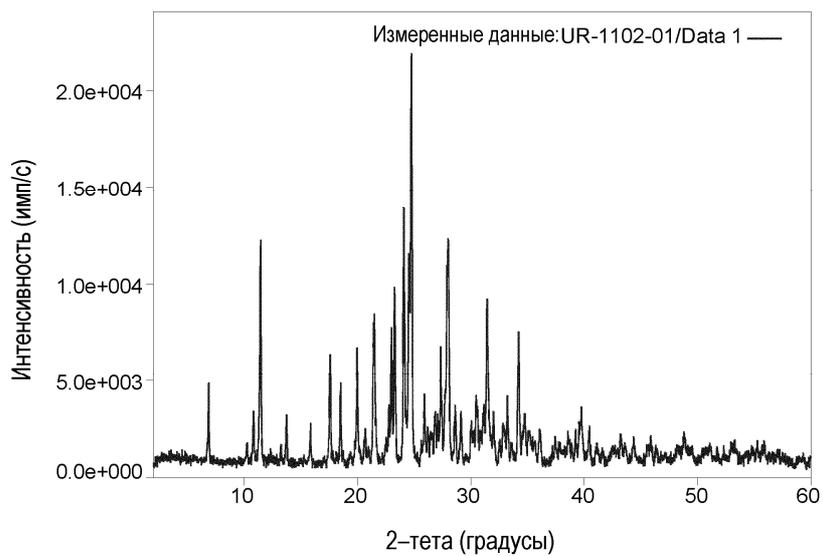
Фиг. 1



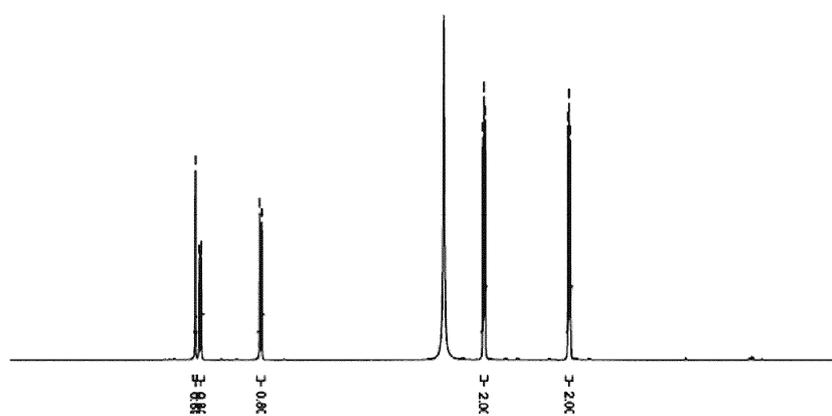
Фиг. 2



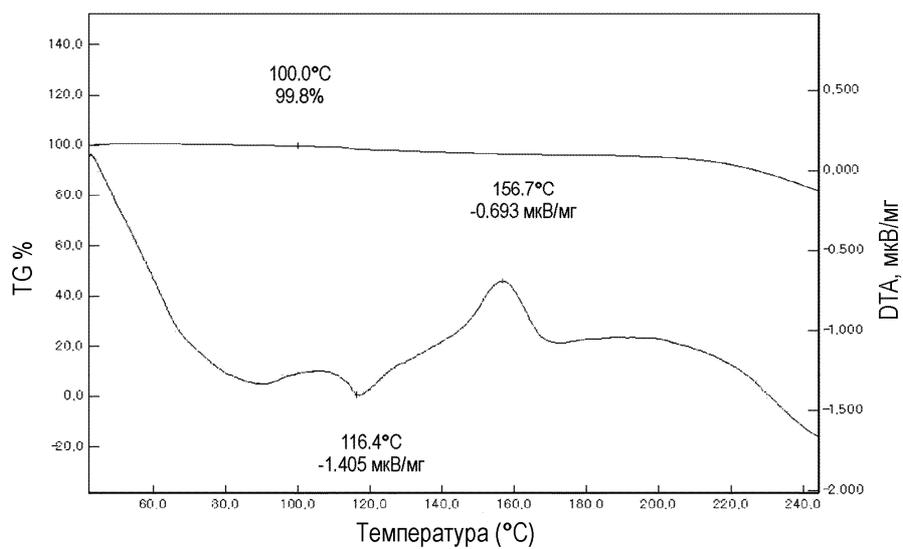
Фиг. 3



Фиг. 4

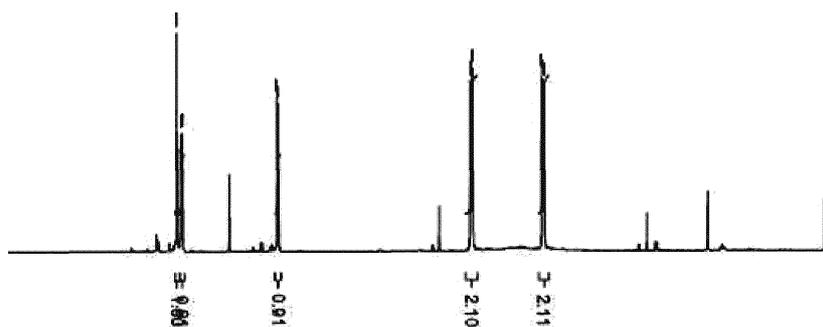


Фиг. 5

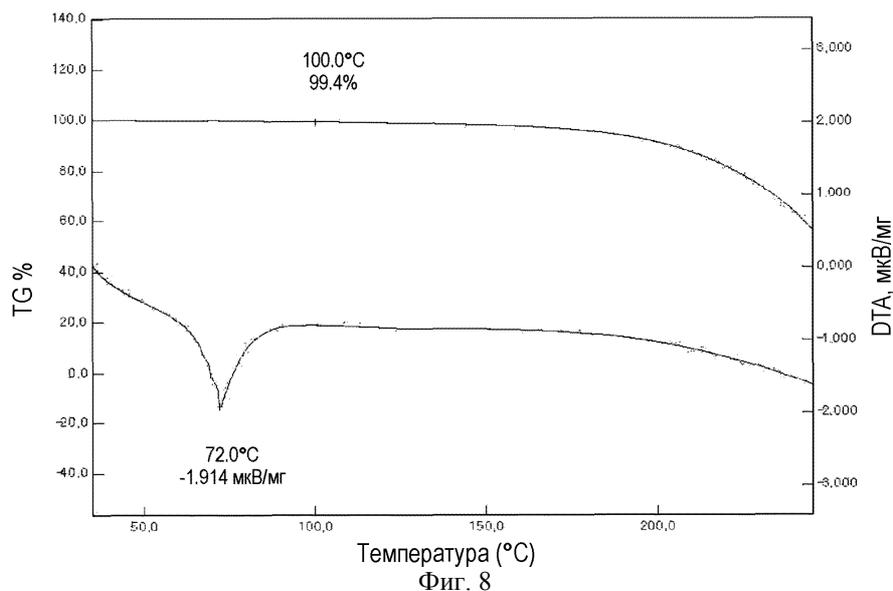


Фиг. 6

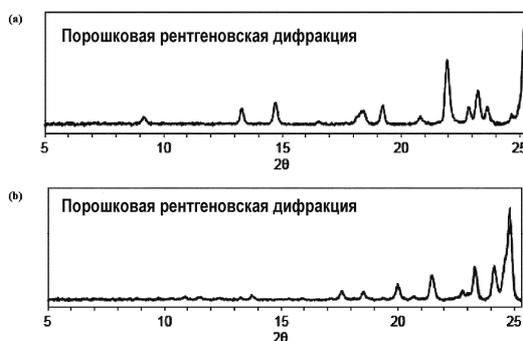
042271



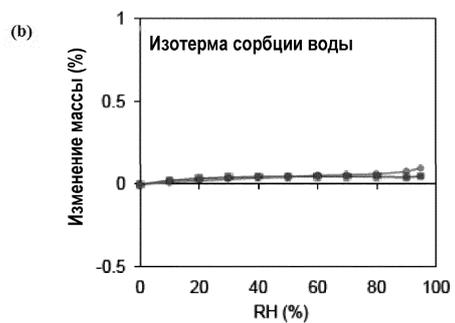
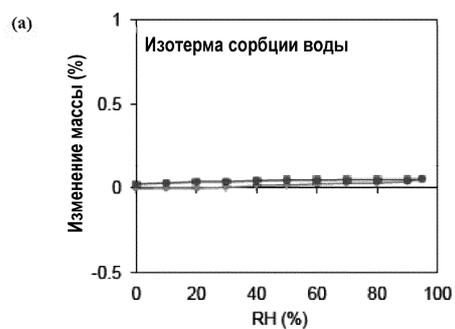
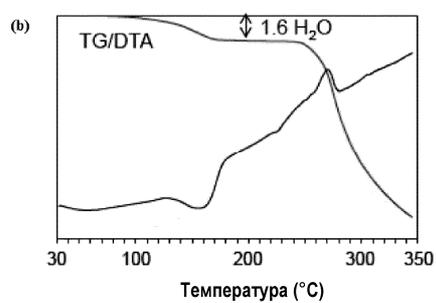
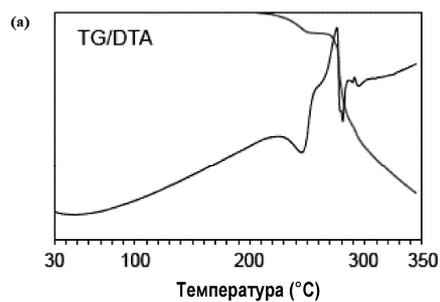
Фиг. 7



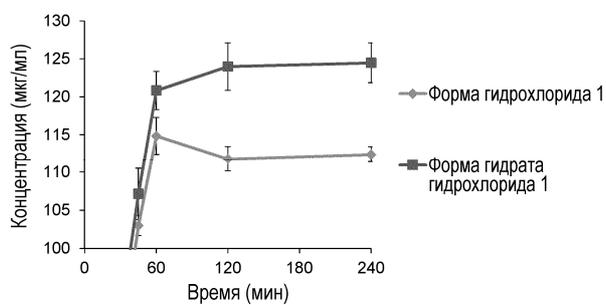
Фиг. 8



Фиг. 9

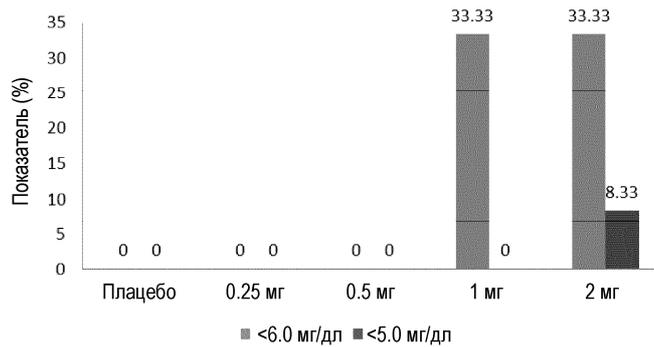


Фиг. 11

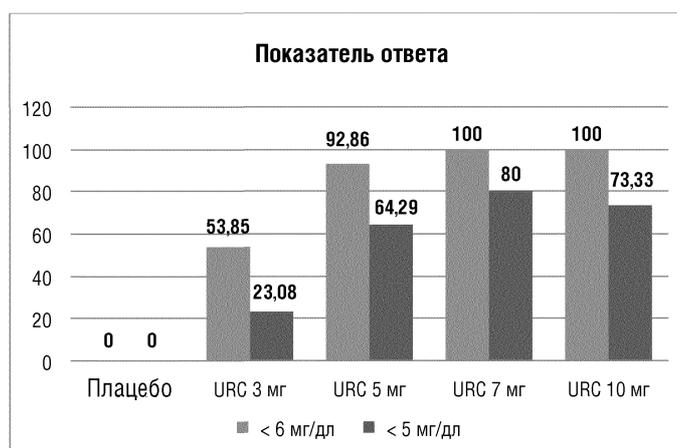


Фиг. 12

## Показатель снижения сывороточного уровня UA на 15 сутки



Фиг. 13



Фиг. 14

