

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 325**

51 Int. Cl.:

C07D 215/36 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2016 PCT/CN2016/083423**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2016 WO16188444**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2016 E 16799331 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 3305768**

54 Título: **Sal de sodio del inhibidor del transportador de ácido úrico y de su forma cristalina**

30 Prioridad:

27.05.2015 CN 201510280720

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.03.2021

73 Titular/es:

**JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (100.0%)
No. 7 Kunlunshan Road Economic and
Technological Development Zone Lianyungang
Jiangsu 222047, CN**

72 Inventor/es:

**WU, GUAILI;
QIU, ZHENJUN;
SU, YUNPENG y
LU, XI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 811 325 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sal de sodio del inhibidor del transportador de ácido úrico y de su forma cristalina

5 Campo de la invención

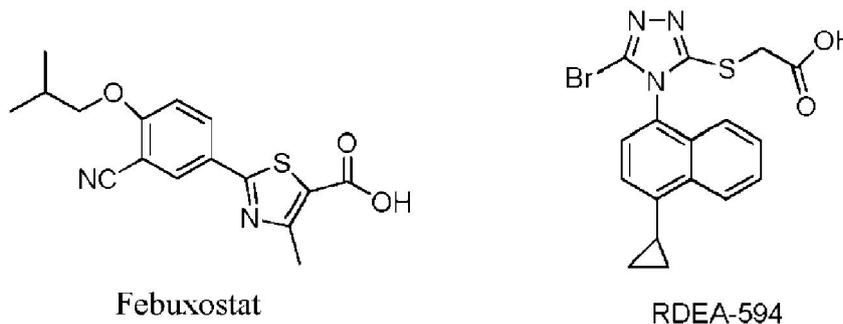
La presente invención se relaciona con 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutano-1-carboxilato de sodio, forma cristalina I, método de preparación y uso de los mismos. El compuesto de fórmula (I) preparado de acuerdo con el método de la presente invención es útil en el tratamiento de la enfermedad de gota.

10 Antecedentes de la invención

Recientemente, la prevalencia de gota ha aumentado año tras año, y la edad de inicio ha mostrado una tendencia de edad más joven debido a la mejora de la calidad de vida. Los hombres y las mujeres menopáusicas son vulnerables a la gota, y la incidencia máxima es de 40 a 50 años. Las características clínicas de gota son hiperuricemia, recurrencia de artritis aguda gotosa, deposición de tofo gotoso, artritis crónica característica y deformidad articular, el riñón generalmente está involucrado para causar nefritis intersticial crónica y nefrolitiasis urática. El prerrequisito de gota es hiperuricemia, es decir, la concentración saturada de ácido úrico en suero a 37 °C es de aproximadamente 420 umol/L (70 mg/L), alguien sufre de hiperuricemia cuando la concentración de ácido úrico de la misma es mayor que el valor anterior mencionado. Sin embargo, solo una parte de los pacientes con hiperuricemia desarrollan gota, y su mecanismo no está claro. Solo se considera que los pacientes con hiperuricemia con deposición de cristales de urato, artritis y/o enfermedad renal, cálculos renales, etc. padecen de gota. Por lo tanto, la hiperuricemia es un importante índice de base bioquímica de la gota y está estrechamente relacionado con el inicio de la gota. La hiperuricemia está estrechamente relacionada con la aparición de hipertensión, hiperlipidemia, aterosclerosis, obesidad y resistencia a la insulina, y se ha convertido en una enfermedad metabólica grave que amenaza la salud humana.

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas en humanos. La uricasa está ausente debido a la mutación genética de la uricasa durante la evolución humana y, por lo tanto, el ácido úrico no se puede metabolizar en alantoína soluble para eliminarlo del cuerpo. Por lo tanto, existe un exceso de concentración sérica de ácido úrico en pacientes con hiperuricemia. El inicio de la hiperuricemia se debe a: (1) el aumento de la producción de ácido úrico, que representa del 15 % al 20 % del inicio de gota, por ejemplo, dietas enriquecidas donde la purina se consumen en exceso o se sintetiza más ácido úrico a partir de aminoácido y nucleótido in vivo, y se produce un exceso de ácido úrico a partir del catabolismo del ácido nucleico; (2) la disminución de la excreción de ácido úrico y el aumento de la reabsorción de ácido úrico son la principal patogénesis de hiperuricemia y gota, que representan aproximadamente del 80 % al 85 %. Aproximadamente 95 % de la reabsorción de ácido úrico se realiza mediante el transportador de ácido úrico 1 (URAT1) ubicado en la célula epitelial del túbulo proximal renal. URAT1 es una proteína de membrana completa ubicada en el riñón, que pertenece a la familia de portadores de solutos 22 (SLC22). Realiza el intercambio urato-anión y es responsable de la regulación del nivel de ácido úrico en la sangre. Por lo tanto, el inhibidor de URAT1 podría potenciar la excreción de ácido úrico al inhibir dicha reabsorción.

Hay muy pocos fármacos contra la gota en el mercado farmacéutico de China, no se ha desarrollado ningún fármaco nuevo y mejor contra la gota. El alopurinol y benzbromarona siguen siendo los principales fármacos. El Febuxostat, aprobado por la FDA en 2009, pertenece a un inhibidor de la xantina oxidasa (XO). Trata la gota al reducir la producción de ácido úrico. RDEA-594 (Lesinurad), desarrollado por Ardea Biosciences Inc., potencia la excreción de ácido úrico al inhibir el transportador de ácido úrico 1 (URAT1), logrando así el propósito de reducir la concentración de ácido úrico en el suero. Su eficacia no se ve afectada por la función renal y la dosificación de alopurinol. No afecta el efecto de transporte del transportador de aniones orgánico 1/3 (OAT1/OAT3) dentro de la dosificación clínica. Además, es más específico para los objetivos en comparación con otros fármacos uricosúricos y tiene menos interacciones con otros fármacos.

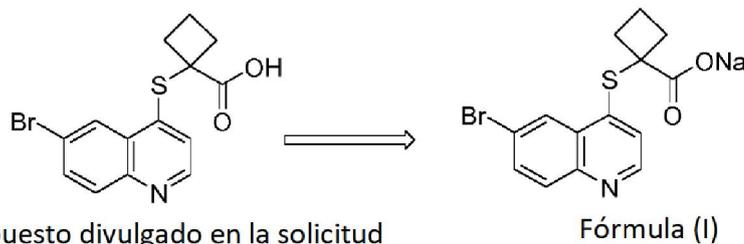


Las fórmulas estructurales de febuxostat y RDEA-594

55

Sin embargo, RDEA-594 se encuentra en el ensayo clínico de fármacos para el tratamiento de la infección por VIH, y su actividad contra el transportador de ácido úrico URAT1 no es alta, IC50 es de aproximadamente 7 μ M. Además, la dosificación en uso clínico es relativamente alta. Por lo tanto, todavía hay mucho espacio de exploración para el transportador de ácido úrico URAT1 objetivo.

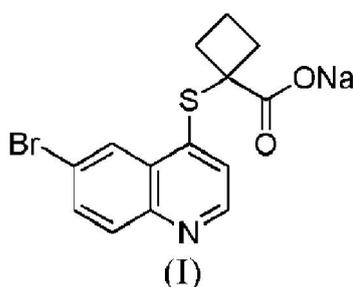
El documento WO2014183555 divulga una serie de compuestos con mayor actividad inhibitoria sobre el transportador de ácido úrico URAT1. Estos compuestos pueden inhibir efectivamente la reabsorción de ácido úrico y excretar ácido úrico del cuerpo, reduciendo así el contenido de ácido úrico en la sangre continuamente para lograr el propósito de tratar la gota. Se incluye un compuesto como se muestra a continuación,



Para mejorar aún más la solubilidad en agua de este compuesto, el solicitante ha desarrollado una sal de sodio de este (fórmula I). La solubilidad en agua ha aumentado de casi insoluble a 0.14 mg/ml. Por otro lado, la estructura cristalina del ingrediente farmacéuticamente activo a menudo afecta la estabilidad química del fármaco. Las diferentes condiciones de cristalización y condiciones de almacenamiento pueden conducir a cambios en la estructura cristalina del compuesto y, a veces, a la producción de otras formas de forma cristalina. En general, un producto farmacológico amorfo no tiene una estructura cristalina regular y, a menudo, tiene otros defectos, como una pobre estabilidad del producto, un tamaño de partícula más pequeño, filtración difícil, aglomeración fácil y poca liquidez. Por lo tanto, es necesario mejorar las diversas propiedades del producto mencionado anteriormente. Sobre la base de encontrar una nueva forma de desarrollo de esta, es necesario buscar una nueva forma de cristal con alta pureza y buena estabilidad química.

Sumario de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de fórmula (I), es decir, 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutano-1-carboxilato de sodio. Este en cierta medida, mejora la propiedad deseada del compuesto divulgado en el documento WO2014183555, utilizado como ingrediente farmacéutico activo.



El compuesto de fórmula (I) se puede obtener haciendo reaccionar ácido 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutano-1-carboxílico con hidróxido de sodio.

El solicitante ha investigado una serie de productos cristalinos del compuesto de fórmula (I) obtenido bajo diversas condiciones de cristalización, y se han realizado mediciones de difracción de rayos X y calorimetría diferencial de barrido (DSC) en los productos de cristal obtenidos. Se encontró que se puede obtener una forma cristalina estable, que se denomina forma cristalina I, bajo condiciones específicas de cristalización. El espectro DSC de la forma cristalina I de la presente solicitud no muestra absorción dentro de 300 $^{\circ}$ C, lo que indica que su punto de fusión es superior a 300 $^{\circ}$ C. El espectro de difracción de rayos X de polvo, que se obtiene utilizando radiación Cu-K α y es representado por un ángulo de 2θ y una distancia interplanar (valor d), se muestra en la Figura 1, en la que hay picos característicos en 9.08 (9.73), 11.73 (7.54), 12.19 (7.26), 15.59 (5.68), 16.28 (5.44), 17.73 (5.00), 18.16 (4.88), 18.80 (4.72), 19.48 (4.55), 20.80 (4.27), 23.16 (3.84), 27.54 (3.24) y 30.37 (2.94).

La presente invención también proporciona un método para preparar la forma cristalina I del compuesto de fórmula (I). Específicamente, el método comprende las siguientes etapas de:

5 (1) disolver un 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutano-1-carboxilato de sodio sólido en cualquier forma cristalina o forma amorfa en una cantidad apropiada de disolvente bajo calentamiento, luego enfriar la solución para precipitar un cristal;

(2) filtrar el cristal, luego lavarlo y secarlo.

10 En la etapa (1), el disolvente es un disolvente mixto de agua y cualquiera de los alcoholes y cetonas que tienen 3 o menos átomos de carbono; más preferiblemente agua/isopropanol, agua/acetona, acetona/agua/acetona, acetona/agua/isopropanol.

15 En una realización de la presente invención, el disolvente mixto preferido es un disolvente mixto de acetona/agua/acetona, y la proporción no está particularmente limitada. En una realización preferida de la presente invención, la proporción de volumen de los tres es 1:1:5. Cuando el disolvente mixto es acetona/agua/acetona, significa que el 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutano-1-carboxilato de sodio se disuelve en un disolvente mixto de acetona/agua hasta que la solución esté transparente, luego se agrega otra parte de acetona para precipitar un cristal. Acetona/agua/isopropanol también se refiere a un significado similar.

20 El método de recristalización no está particularmente limitado y puede llevarse a cabo mediante un proceso de recristalización convencional. Por ejemplo, el material, es decir, el compuesto de fórmula (I), se puede disolver en un disolvente orgánico bajo calentamiento, y luego la solución se enfría lentamente para precipitar un cristal bajo agitación. Una vez completada la cristalización, se puede obtener el cristal deseado mediante filtración y secado. En particular, el cristal obtenido por filtración generalmente se seca al vacío bajo presión reducida a una temperatura de calentamiento de aproximadamente 30~100 °C, preferiblemente 40~60 °C, para eliminar el disolvente de recristalización.

25 La forma cristalina resultante se determina mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) y espectro de difracción de rayos X. Mientras tanto, también se determina el disolvente residual en el cristal obtenido.

30 La forma cristalina del compuesto de fórmula (I) preparado de acuerdo con el método de la presente invención no contiene o contiene solo un contenido relativamente bajo de disolvente residual, que cumple con el requisito de la Farmacopea Nacional con respecto a la limitación del disolvente residual de productos farmacéuticos. Por lo tanto, el cristal de la presente invención es adecuado para uso como ingrediente farmacéutico activo.

35 Los resultados de investigación muestran que la forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) preparado de acuerdo con la presente invención es estable bajo condiciones de iluminación, alta temperatura y alta humedad, la forma cristalina I también es estable bajo condiciones de molienda, presión y calentamiento, que cumple con los requisitos de producción, transporte y almacenamiento de productos farmacéuticos. El proceso de preparación de este es estable, repetible y controlable, lo que es adecuado para la producción industrial.

Descripción de los dibujos

45 La Figura 1 muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina I del compuesto de fórmula (I).

La Figura 2 muestra el espectro DSC de la forma cristalina I del compuesto de fórmula (I).

50 Descripción detallada de la invención

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos en detalle. Los ejemplos de la presente invención están destinados simplemente a describir la solución técnica de la presente invención, y no deben considerarse como limitativos del alcance de la presente invención.

55 Instrumentos de prueba utilizados en los experimentos

1. Espectro DSC

60 Tipo de instrumento: Mettler Toledo DSC 1 Stare® System

Gas de purga: nitrógeno

Rata de calentamiento: 10.0 °C/min

65 Intervalo de temperatura: 40-300 °C

2. Espectro de difracción de rayos X

Tipo de instrumento: difractor de rayos X de polvo Bruker D8 Focus

Rayo: Rayo Cu-K α monocromático ($\lambda = 1.5406$)

Modo de escaneo: $\theta/2\theta$, intervalo de escaneo: 2-40 °

Voltaje: 40 KV, corriente eléctrica: 40 Ma

Ejemplo 1

Se añadió ácido 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutano-1-carboxílico (preparado de acuerdo con el método divulgado en el documento WO 2014/183555) (1.0 g, 2.96 mmol) a un matraz de reacción de tres cuellos de 50 ml a 25 °C, luego se agregaron 4.0 g de etanol anhidro. Se añadió gota a gota bajo agitación una solución acuosa de hidróxido de sodio de 0.5 ml (118 mg, 2.96 mmol), luego se agitó la reacción. La reacción se filtró, la torta del filtro se lavó con etanol anhidro y se secó al vacío a 40 ° C. Se obtuvieron 850 mg de polvo blanco a amarillo pálido con un rendimiento del 84.0 %. El espectro de difracción de rayos X de polvo de la muestra de cristal se muestra en la Figura 1, en la que hay picos característicos a aproximadamente 9.08 (9.73), 11.73 (7.54), 12.19 (7.26), 15.59 (5.68), 16.28 (5.44), 17.73 (5.00), 18.16 (4.88), 18.80 (4.72), 19.48 (4.55), 20.80 (4.27), 23.16 (3.84), 27.54 (3.24) y 30.37 (2.94). El espectro DSC se muestra en la Figura 2, que no muestra absorción dentro de 300 °C, lo que indica que su punto de fusión es superior a 300 °C. La forma cristalina se definió como la forma cristalina I.

Ejemplo 2

El compuesto de fórmula (I) (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1) (1.0 g, 2.78 mmol) se añadió a un matraz de un solo cuello de 250 ml, luego se añadieron 30 ml de agua. La mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución fue transparente, luego se concentró a aproximadamente 3 ml bajo presión reducida. Se añadieron lentamente 150 ml de isopropanol para precipitar un cristal bajo agitación. Al día siguiente, la mezcla se filtró y se secó para obtener 689 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 68.9 %. La muestra de cristal se identificó como forma cristalina I después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

Ejemplo 3

El compuesto de fórmula (I) (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1) (1.0 g, 2.78 mmol) se añadió a un matraz de 150 ml de un solo cuello, luego se añadieron 30 ml de agua. La mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución fue transparente, luego se concentró a sequedad bajo presión reducida. Se añadieron 30 ml de isopropanol directamente para precipitar un cristal bajo agitación. Al día siguiente, la mezcla se filtró y se secó para obtener 812 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 81.2 %. La muestra de cristal se identificó como forma cristalina I después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

Ejemplo 4

El compuesto de fórmula (I) (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1) (1.0 g, 2.78 mmol) se añadió a un matraz de 150 ml de un solo cuello, luego se añadieron 30 ml de agua. La mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución fue transparente, luego se concentró a aproximadamente 3 ml bajo presión reducida. Se añadieron lentamente 30 ml de acetona para precipitar un cristal bajo agitación. Al día siguiente, la mezcla se filtró y se secó para obtener 918 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 91.8 %. La muestra de cristal se identificó como forma cristalina I después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

Ejemplo 5

El compuesto de fórmula (I) (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1) (1.0 g, 2.78 mmol) se añadió a un matraz de 150 ml con un solo cuello, luego se añadieron 24 ml de acetona/agua (v/v = 1:1). La mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución fue transparente, luego se añadieron lentamente 60 ml de acetona. La mezcla se calentó a reflujo continuamente durante 10 minutos antes de que se detuviera el calentamiento. Luego, la mezcla se agitó para precipitar un cristal. Al día siguiente, la mezcla se filtró y se secó para obtener 688 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 68.8 %. La muestra de cristal se identificó como forma cristalina I después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

Ejemplo 6

El compuesto de fórmula (I) (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1) (1.0 g, 2.78 mmol) se añadió a un matraz de 150 ml con un solo cuello, luego se añadieron 24 ml de acetona/agua (v/v = 1:1). La mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución fue transparente, luego se añadieron lentamente 60 ml de isopropanol. La mezcla se calentó a

reflujo continuamente durante 10 minutos antes de que se detuviera el calentamiento. Luego, la mezcla se agitó para precipitar un cristal. Al día siguiente, la mezcla se filtró y se secó para obtener 752 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 75.2 %. La muestra de cristal se identificó como forma cristalina I después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

5

Ejemplo 7

El compuesto de fórmula (I) (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1) (1.0 g, 2.78 mmol) se añadió a un matraz de 500 ml de un solo cuello, luego se añadieron 30 ml de agua. La mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución fue transparente, luego se añadieron lentamente 300 ml de acetona para precipitar un cristal bajo agitación. Al día siguiente, la mezcla se filtró y se secó para obtener 728 mg de un sólido blanco con un rendimiento del 72.8 %. La muestra de cristal se identificó como forma cristalina I después de estudiar y comparar la difracción de rayos X y los espectros DSC.

10

Ejemplo 8

La muestra de forma cristalina I preparada en el Ejemplo 1 se extendió plana en el aire para evaluar su estabilidad bajo condiciones de iluminación (4500 Lux), calentamiento (40 °C, 60 °C) y alta humedad (RH 75 %, RH 90 %). Los muestreos se llevaron a cabo el día 5 y el día 10. La pureza detectada por HPLC se muestra en la Tabla 1.

20

Tabla 1. Estabilidad de la muestra de la forma cristalina I del compuesto de fórmula (I)

Número de lote	Tiempo (día)	Iluminación	40 °C	60 °C	RH 75 %	RH 90 %
S011303130715	0	99.76 %	99.76 %	99.76 %	99.76 %	99.76 %
	5	99.75 %	99.73 %	99.73 %	99.74 %	99.74 %
	10	99.70 %	99.73 %	99.71 %	99.74 %	99.73 %

Los resultados del estudio de estabilidad mostraron que la muestra de forma cristalina I tenía buena estabilidad cuando se extendió plana en el aire bajo condiciones de iluminación, alta temperatura y alta humedad.

25

Ejemplo 9

La forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 1 se molió, calentó y prensó. Los resultados mostraron que la forma cristalina es estable. Los datos experimentales detallados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

30

Tabla 2. Estudio especial de estabilidad de la forma cristalina I del compuesto de fórmula (I)

Número de lote	Proceso de tratamiento	Procedimiento experimental	Forma cristalina	Pico DSC
S011303130715G	Tratamiento de molienda durante 10 min.	1 g de la muestra de la forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) se molió durante 10 minutos en un mortero bajo atmósfera de nitrógeno.	Forma cristalina I	> 300 °C
S011303130715H	Tratamiento de calentamiento durante 3 horas a 80 °C	1 g de la muestra de forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) se extendió plana y se calentó a 80 °C durante 3 horas.	Forma cristalina I	> 300 °C
S011303130715P	Tratamiento de prensado	La muestra de la forma cristalina I del compuesto de fórmula (I) se presionó en una rebanada.	Forma cristalina I	> 300 °C

Ejemplo 10

35

En el ensayo farmacocinético del compuesto del Ejemplo 1 de la presente invención, se usaron ratas Sprague-Dawley (SD) como animales de prueba. El compuesto del Ejemplo 1 se administró intragástrica e intravenosamente a ratas, luego se determinó la concentración de fármaco en plasma en diferentes puntos de tiempo mediante un método LC/MS/MS para estudiar el comportamiento farmacocinético y para evaluar las características farmacocinéticas del compuesto de la presente invención en ratas. Los parámetros farmacocinéticos del compuesto de la presente invención se muestran en la Tabla 3. Los resultados mostraron que: el compuesto de la presente invención se absorbe bien y tiene un notable efecto de absorción oral. De acuerdo con el valor medio de AUC_{0-t}, la

40

biodisponibilidad absoluta del compuesto después de una administración individual intragástrica de 3 mg/kg en ratas se calculó como 74.1 %.

5 Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos del compuesto después de una administración individual intragástrica o intravenosa en ratas (n=6, mitad macho y mitad hembra)

Modo de administración	Dosificación (mg/kg)	Concentración plasmática $C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Área bajo la curva AUC_{0-t} , ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Tiempo de resistencia $MRT_{0-\infty}$ (h)	Vida media $t_{1/2}$ (h)
Administración intragástrica	3	10.5 ± 7.9	41.5 ± 27.2	6.15 ± 1.51	4.58 ± 0.85
	9	22.0 ± 11.0	119 ± 65	7.11 ± 1.75	5.07 ± 2.08
	27	38.8 ± 17.0	336 ± 241	7.09 ± 1.33	4.59 ± 0.50
Administración intravenosa	3	-	56.0 ± 19.6	6.18 ± 1.33	5.50 ± 1.88

Ejemplo 11

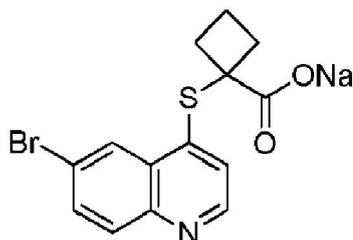
10 En el ensayo farmacocinético del compuesto del Ejemplo 1 de la presente invención, los perros Beagle se usaron como animales de prueba. El compuesto del Ejemplo 1 se administró intragástrica e intravenosamente a perros, luego se determinó la concentración de fármaco en plasma en diferentes puntos de tiempo mediante un método LC/MS/MS para estudiar el comportamiento farmacocinético y para evaluar las características farmacocinéticas del compuesto de la presente invención en perros. Los parámetros farmacocinéticos del compuesto de la presente invención se muestran en la Tabla 4. Los resultados mostraron que: el compuesto de la presente invención se absorbe bien y tiene un notable efecto de absorción oral. De acuerdo con el valor medio de AUC_{0-t} , la biodisponibilidad absoluta del compuesto después de una única administración intragástrica de 3 mg/kg en perros se calculó en 59.5 %

20 Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos del compuesto después de una administración individual intragástrica o intravenosa en perros (n=6, mitad macho y mitad hembra)

Modo de administración	Dosificación(mg/kg)	Concentración plasmática $C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Área bajo la curva AUC_{0-t} , ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Tiempo de resistencia $MRT_{0-\infty}$ (h)	Vida media $t_{1/2}$ (h)
Administración intragástrica	3	8.45 ± 2.1	8.63 ± 3.44	3.03 ± 1.03	3.49 ± 1.20
	9	27.6 ± 4.8	37.5 ± 10.8	3.48 ± 1.36	3.83 ± 2.00
	27	78.6 ± 22.0	105 ± 30.9	3.38 ± 0.96	4.31 ± 1.60
Administración intravenosa	3	-	14.5 ± 3.6	3.57 ± 1.89	4.51 ± 2.25

REIVINDICACIONES

1. 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutano-1-carboxilato de sodio de fórmula (I),



5 (I).

2. Forma cristalina I del 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutano-1-carboxilato de sodio de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el cristal tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo, que se obtiene mediante el uso de radiación Cu-K α y se representa mediante un ángulo de 2 θ y una distancia interplanar, en la que hay picos característicos a aproximadamente 9.08 (9.73), 11.73 (7.54), 12.19 (7.26), 15.59 (5.68), 16.28 (5.44), 17.73 (5.00), 18.16 (4.88), 18.80 (4.72), 19.48 (4.55), 20.80 (4.27), 23.16 (3.84), 27.54 (3.24) y 30.37 (2.94).

3. Forma cristalina I del 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutano-1-carboxilato de sodio de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque la forma cristalina I tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 1.

4. Un método para preparar el 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutano-1-carboxilato de sodio de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una etapa de hacer reaccionar ácido 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutano-1-carboxílico con hidróxido de sodio.

5. Un método para preparar la forma cristalina I de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, que comprende las siguientes etapas de:

1) disolver 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutano-1-carboxilato de sodio sólido en cualquier forma cristalina o forma amorfa en una cantidad apropiada de disolvente bajo calentamiento, luego enfriar la solución para precipitar un cristal, en donde el disolvente es un disolvente mezclado de agua y cualquiera de los alcoholes y cetonas que tienen 3 o menos átomos de carbono;

2) filtrar el cristal, luego lavarlo y secarlo.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el disolvente en la etapa 1) es preferiblemente agua/isopropanol, agua/acetona, acetona/agua/acetona, acetona/agua/isopropanol.

7. Una composición farmacéutica, que comprende el 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutano-1-carboxilato de sodio de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la forma cristalina I de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, y un portador farmacéuticamente aceptable.

8. 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutano-1-carboxilato de sodio de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, la forma cristalina I de acuerdo con la reivindicación 2 o 3 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el transportador de ácido úrico (URAT1).

9. 1-((6-bromoquinolin-4-il)tio)ciclobutano-1-carboxilato de sodio de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, la forma cristalina I de acuerdo con la reivindicación 2 o 3 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la enfermedad es gota.

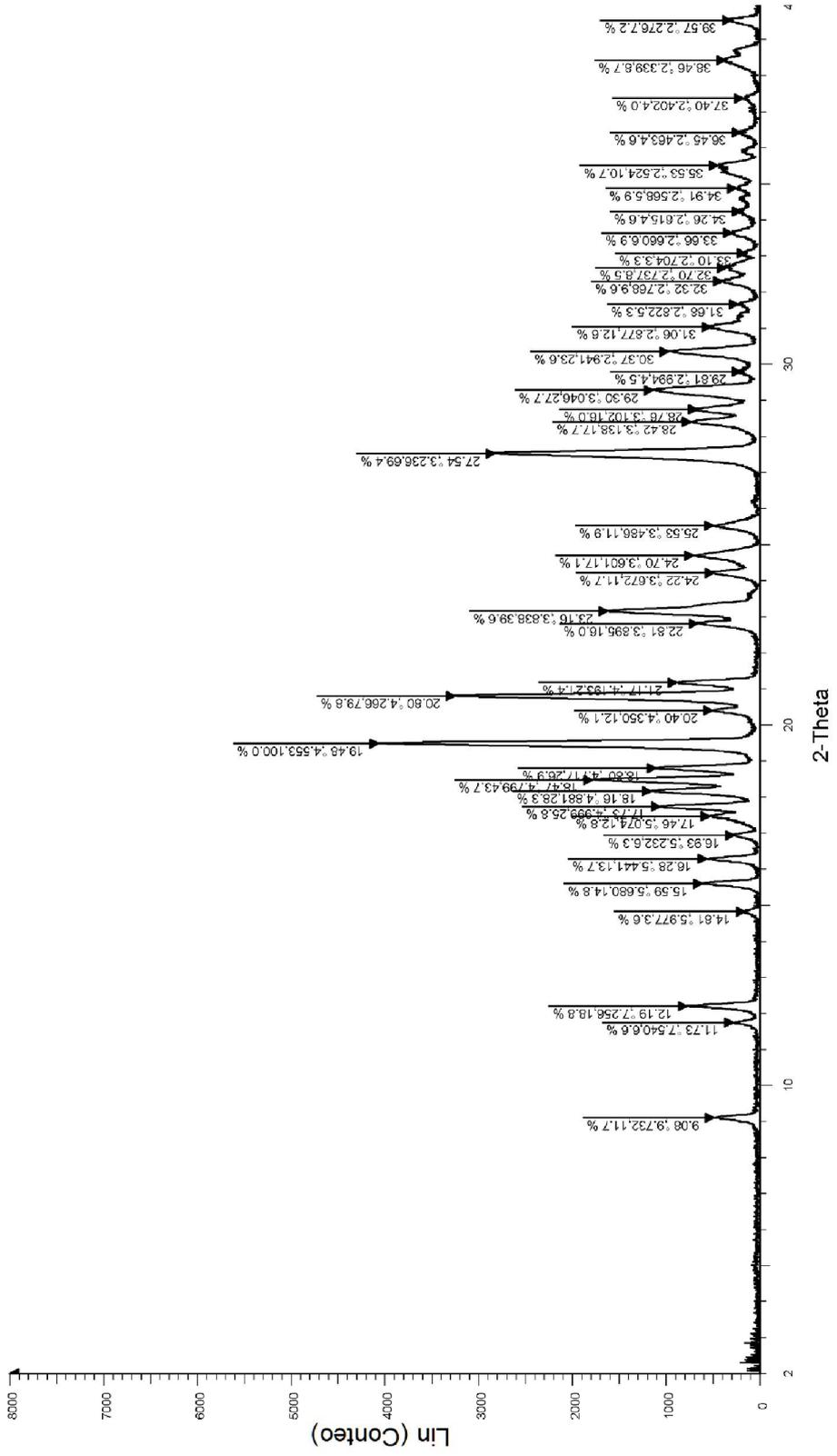


Figura 1

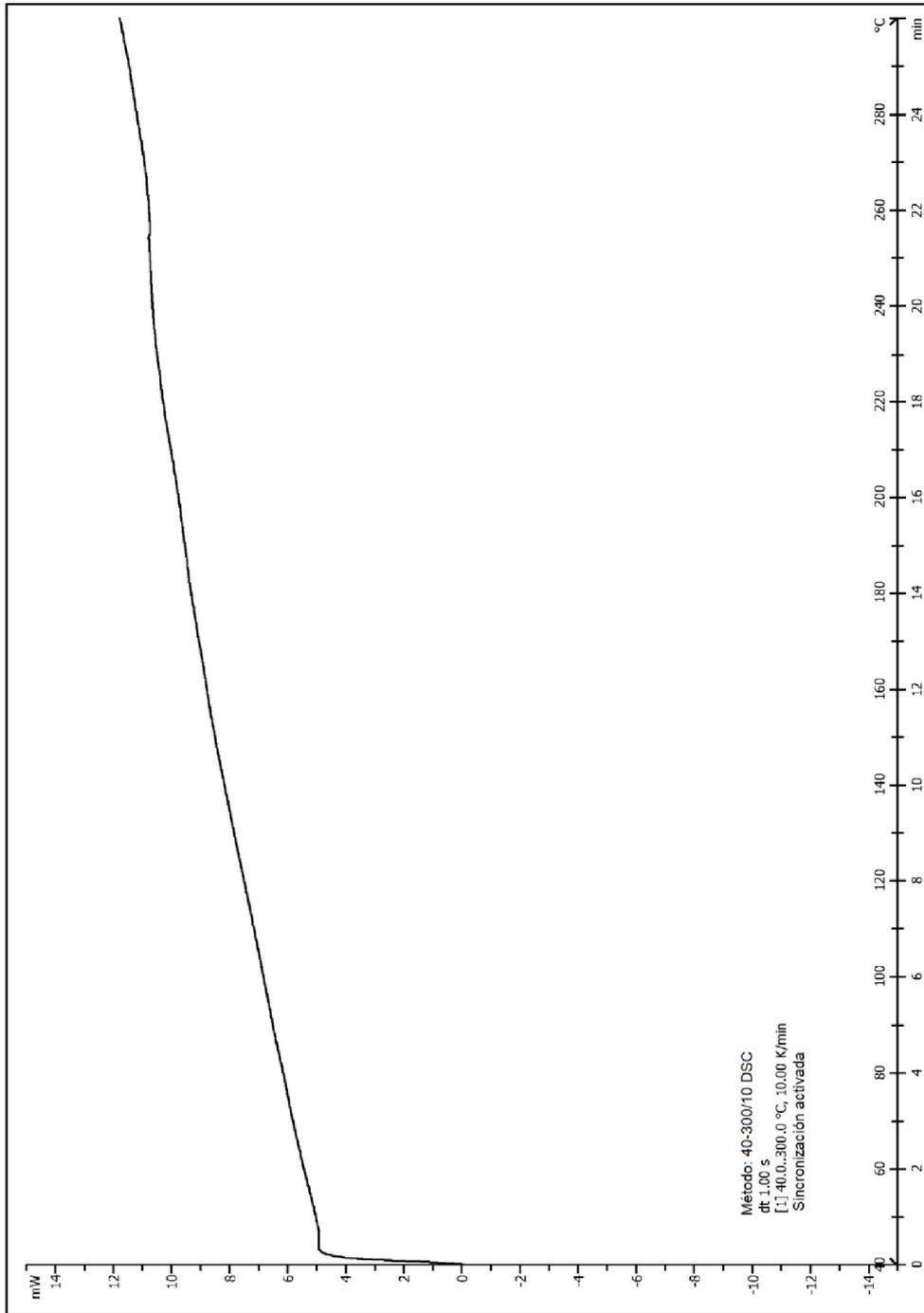


Figura 2