

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 612**

51 Int. Cl.:

A61P 11/06 (2006.01)

C07D 239/88 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.01.2010 PCT/EP2010/050243**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.07.2010 WO10084050**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2010 E 10701640 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2387440**

54 Título: **Derivados de quinazolinona útiles como antagonistas de vanilloides**

30 Prioridad:

13.01.2009 US 144250 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.06.2017

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CHEN, WEICHUN;
KIM, HONG-YONG;
LIANG, JESSICA;
MUTZ, MICHAEL;
PRASHAD, MAHAVIR;
TOWLER, CHRISTOPHER y
WU, RUOQIU**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 614 612 T3

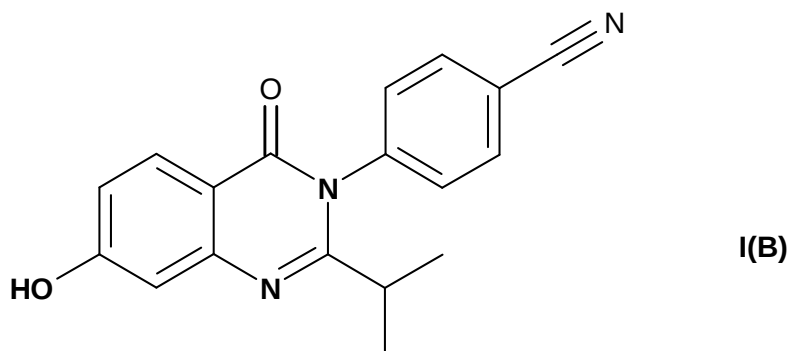
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Derivados de quinazolinona útiles como antagonistas de vanilloides

La presente invención se refiere a una nueva forma polimórfica de un derivado de quinazolinona de 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo que tiene la fórmula estructural I(B), y a un método para su preparación. La invención se refiere además a un proceso o método para la elaboración de derivados de quinazolinona útiles, por ejemplo, como antagonistas de vanilloides, así como a nuevos intermediarios útiles en este proceso o método, y a procesos y métodos para su elaboración.

El 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo que tiene la fórmula estructural I(B):



se da a conocer en la Solicitud de Patente Internacional Número WO 2005/120510.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a la forma de cristal B de 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo, caracterizada por un patrón de difracción de rayos-X obtenido usando radiación CuK_α que tiene tres o más picos en valores 2θ seleccionados a partir de $9,3^\circ$, $10,6^\circ$, $14,4^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, preferiblemente, $9,3^\circ$, $10,6^\circ$, $14,4^\circ$, $15,5^\circ$, $17,9^\circ$, $19,9^\circ$, $23,4^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$, o más preferiblemente, $9,3^\circ$, $10,6^\circ$, $12,8^\circ$, $14,4^\circ$, $15,5^\circ$, $17,9^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$, $23,4^\circ$, y $28,0^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

Un compuesto de la invención en forma del cristal B puede prepararse a partir de una disolución del mismo en un disolvente orgánico polar, tal como una mezcla de agua y etanol.

Por consiguiente, según un aspecto adicional, la invención proporciona un método para la preparación de un compuesto de fórmula I(B) en forma del cristal B, como se define anteriormente en la presente, que comprende cristalizar el compuesto de fórmula I(B) como se define anteriormente en la presente, a partir de una disolución del mismo en agua y etanol.

La cristalización puede llevarse a cabo a una temperatura de menos de $30 \pm 3^\circ\text{C}$, o desde 15 hasta $30 \pm 3^\circ\text{C}$, o desde 20 hasta $30 \pm 3^\circ\text{C}$, por ejemplo, de $20 \pm 3^\circ\text{C}$.

La forma del cristal B puede prepararse como se describe posteriormente en la presente en el Ejemplo 1 y Ejemplo 2.

Para la preparación de cada una de las formas de cristal, el procesamiento puede llevarse a cabo en términos generales empleando los procedimientos conocidos para la separación del cristalizado a partir del licor madre, por ejemplo mediante filtración, con o sin la asistencia de presión y/o vacío, o mediante centrifugación, y el secado subsiguiente del cristalizado.

El compuesto de fórmula I(B) puede prepararse según el método dado en el Ejemplo 29 de la Solicitud de Patente Internacional Número WO 2005/120510, o mediante el proceso descrito posteriormente en la presente.

Dada su actividad de receptor de vanilloides, el compuesto de fórmula I(B) en forma del cristal B es útil en el tratamiento o en la prevención de una enfermedad o estado en donde tenga una función o esté implicada la activación de los receptores de vanilloides.

Por consiguiente, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I(B) en forma del cristal B, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado en donde tenga una función o esté implicada la activación de los receptores de vanilloides.

El compuesto de fórmula I(B) en forma del cristal B, tiene una actividad farmacológica beneficiosa y ,por tanto, es útil como agente farmacéutico.

El compuesto de fórmula I(B) en forma del cristal B, por ejemplo, el compuesto de los Ejemplos, muestra una actividad antagonista de los receptores de TRPV1.

- 5 Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 muestra una potente inhibición de la estimulación del TRPV1 humano por un bajo pH, por capsaicina, por anandamida, y por NADA, con valores de CI_{50} de 5, 12, 10 y 27 nM, respectivamente. La actividad antagonista en el TRPV1 humano no es competitiva y es reversible.

- 10 En vista de lo anterior, el compuesto de fórmula I(B) en forma del cristal B, es útil como bloqueador de los receptores de vanilloides, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades y estados en donde tenga una función o esté implicada la activación de los receptores de vanilloides. Estas condiciones incluyen, en particular, dolor, por ejemplo, dolor de huesos y articulaciones (osteoartritis), dolor por cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), y dolor perioperativo (cirugía general, cirugía ginecológica).

- 15 El compuesto de fórmula I(B) en forma del cristal B, es particularmente útil en el tratamiento o la prevención de dolor crónico o dolor agudo, en especial inflamatorio, por ejemplo dolor inflamatorio crónico; enfermedades inflamatorias, por ejemplo, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), o en asma; tos; incontinencia urinaria; migraña; trastornos viscerales, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino; rinitis; cistitis, por ejemplo, cistitis intersticial; pancreatitis; uveítis; trastornos inflamatorios de la piel; y artritis reumatoide.

- 20 El compuesto de fórmula I(B) en forma del cristal B, por consiguiente, es útil como antagonista de los receptores de vanilloides, por ejemplo, para el tratamiento de dolor de diversa génesis o etiología, y como agentes anti-inflamatorios y/o anti-edémicos, para el tratamiento de reacciones, enfermedades o estados inflamatorios, así como para el tratamiento de las respuestas alérgicas. Teniendo consideración de su perfil analgésico / anti-inflamatorio, es útil para el tratamiento de dolor inflamatorio, para el tratamiento de hiperalgesia y, en particular, para el tratamiento de dolor crónico grave. Por ejemplo, es útil para el tratamiento de dolor, inflamación y/o edema a consecuencia de trauma, por ejemplo, asociado con quemaduras, esguinces, fracturas o similares, subsiguiente a intervención quirúrgica, por ejemplo, como analgésicos post-operativos, así como para el tratamiento de dolor inflamatorio de diversa génesis, por ejemplo, para el tratamiento de osteoartritis y de artritis reumatoide, y de enfermedad reumática, tenosinovitis, y gota. Además es adecuado como analgésico para el tratamiento de dolor asociado con, por ejemplo, angina, menstruación o cáncer. Como agente anti-inflamatorio / anti-edema, además es útil, por ejemplo, para el tratamiento de los trastornos inflamatorios de la piel, por ejemplo, psoriasis y eczema.

Como bloqueadores de los receptores de vanilloides, el compuesto de fórmula I(B) en forma del cristal B, también es útil como relajante de músculo liso, por ejemplo, para el tratamiento de espasmos del tracto gastrointestinal o del útero, por ejemplo, en la terapia de enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa o pancreatitis.

- 35 El compuesto de fórmula I(B) en forma del cristal B, es particularmente útil como agente para la terapia de hiper-reactividad de las vías respiratorias, y para el tratamiento de los eventos inflamatorios asociados con las enfermedades de las vías respiratorias, en particular, asma. En adición, los agentes de la invención, por ejemplo, pueden utilizarse para el control, la restricción, o la reversión de la hiper-reactividad de las vías respiratorias en asma. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo asma tanto intrínseco como en especial extrínseco.
- 40 Por consiguiente, el compuesto de fórmula I(B) en forma del cristal B, es útil para el tratamiento de asma alérgico, así como, por ejemplo, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional, asma inducido detrás una infección bacteriana, otros asmas no alérgicos, y "síndrome de bebé jadeante".

- 45 La eficacia en el tratamiento de asma será evidenciada por una frecuencia o severidad reducida del ataque sintomático, por ejemplo del ataque asmático o broncoconstrictor agudo, y por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática, por ejemplo otra terapia anti-inflamatoria, por ejemplo corticosteroide; o broncodilatadora, por ejemplo adrenérgica- β_2 .

- 50 Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen además neumonosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, frecuentemente acompañada por una inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, y en particular bisinosis.

Enfermedades y estados inflamatorios u obstructivos de las vías respiratorias adicionales para los que pueden utilizarse el compuesto de fórmula I(B) en forma del cristal B, incluyen síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), enfermedad obstructiva crónica pulmonar o de las vías respiratorias (EPOC), y bronquitis. El compuesto de fórmula I(B) en forma del cristal B, también puede utilizarse para el tratamiento de rinitis alérgica y

vasomotora.

En adición a lo anterior, el compuesto de fórmula I(B) en forma del cristal B, también se indica para utilizarse en la terapia de choque séptico, por ejemplo como agentes anti-hipovolémicos y/o anti-hipotensivos; en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino; edema cerebral; dolor de cabeza; migraña; enfermedad inflamatoria de la piel, tal como eczema y soriasis; trastornos inflamatorios del intestino, por ejemplo síndrome de intestino irritable; enfermedad de Crohn; colitis ulcerativa; y cistitis, por ejemplo cistitis intersticial, nefritis, y uveítis.

El agente de la invención es útil en la prevención y el tratamiento de enfermedades y estados en donde tenga un papel o esté implicada la activación del VR1 humano, y por consiguiente, que sean susceptibles al tratamiento mediante la modulación (preferiblemente el antagonismo) de los receptores VR1. Estos estados incluyen dolor crónico con un componente inflamatorio, tal como artritis reumatoide; dolor de huesos y articulaciones (osteoartritis); dolor post-quirúrgico; dolor músculo-esquelético tal como fibromialgia; síndromes de dolor miofascial; dolor de cabeza, incluyendo migraña, dolor de cabeza agudo o crónico por tensión, dolor de cabeza por acumulación, dolor temporomandibular, y dolor del seno maxilar; dolor de oído, dolor de episiotomía; quemaduras, y en especial hiperalgesia primaria asociada con las mismas; dolor profundo y visceral, tal como dolor de corazón, dolor muscular, dolor de ojos, dolor orofacial, dolor abdominal, dolor ginecológico, tal como dismenorrea, y dolor de parto; dolor asociado con el tracto urogenital, tal como cistitis y vulvadinitis; trastornos inflamatorios de la piel, por ejemplo soriasis y eczema, o urticaria de origen no específico; dolor crónico asociado con lesión y/o enfermedades de los nervios que afecten al sistema nervioso, tal como dolor neuropático asociado con neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, amputaciones ("dolor de miembro fantasma"), atrape de nervio y avulsiones del plexo braquial, dolor de la espalda baja, ciática y espondilitis anquilosante, distrofia simpática refleja, y otras lesiones crónicas de nervios; síndromes de dolor regional complejo; dolor del sistema nervioso central, tal como dolor debido a daño de médula espinal o del tallo cerebral, o embolia; gota; dolor de cicatrización; dolor asociado con carcinoma, con frecuencia referido como dolor por cáncer; enfermedades respiratorias, incluyendo asma, aluminosis, antracosis, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, por ejemplo Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; bronquitis crónica, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, bisinosis; rinitis, incluyendo rinitis alérgica, tal como rinitis de temporada y perenne, y rinitis no alérgica; tos, ya sea idiopática o asociada con enfermedades respiratorias, tales como EPOC, asma, fibrosis quística, cáncer, o alteraciones gastrointestinales, tales como reflujo gastroesofágico; enfermedades autoinmunes; trastornos gastrointestinales, incluyendo, pero no restringiéndose a, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, pancreatitis, enfermedad inflamatoria del intestino. Enfermedades del tracto urogenital, en particular cistitis; incontinencia urinaria, incluyendo hiper-reflexia detrusora de la vejiga e hipersensibilidad de la vejiga.

Según un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto fórmula I(B) en forma del cristal B, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de dolor crónico o agudo.

Para las indicaciones anteriormente mencionadas, la dosificación apropiada, por supuesto, variará dependiendo, por ejemplo, del compuesto empleado, del huésped, del modo de administración, y de la naturaleza y severidad del estado que se esté tratando.

El compuesto de fórmula I(B) en forma del cristal B, puede administrarse *in vivo* ya sea solo o en combinación con otros agentes farmacéuticos efectivos en el tratamiento de enfermedades y estados en donde tenga un papel o esté implicada la activación de los receptores de vanilloides.

Las composiciones farmacéuticas, por ejemplo, tienen las composiciones mencionadas en las Publicaciones Internacionales Números WO 2007/065662 A2 o WO 2005/120510 A1, y se pueden preparar como se describe en las mismas.

Según otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende, como componente activo, una cantidad eficaz del compuesto de fórmula 1(B) en forma del cristal B, como se define anteriormente en la presente, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de fórmula 1(B) en forma del cristal B como se define anteriormente en la presente, puede administrarse *in vivo* ya sea solo o en combinación con otros agentes farmacéuticos, por ejemplo, los agentes efectivos en el tratamiento de las enfermedades y estados en donde tenga una función o esté implicada la activación del VR1 humano. Una combinación adecuada consiste en un compuesto de fórmula 1(B) en forma del cristal B, con uno o más compuestos seleccionados a partir del grupo que consiste en antagonistas de los receptores de dopamina D2, antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT4, agonistas de los receptores de serotonina 5-HT3, antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT3, antagonistas de los receptores de CCKA, agonistas de los receptores de motilina, antagonistas de los receptores de opioides, agonistas de los receptores de opioides y opiatos, antagonistas de los receptores de CRF-1, antagonistas de los receptores de glutamato, antagonistas de los receptores de neuroquinina, antagonistas de los receptores de histamina H2, antagonistas de los receptores de histamina H4, inhibidores de la bomba de protones, activadores del canal de cloruro, activadores de ciclase-c de guanilato, antagonistas de los receptores muscarínicos, anti-espasmódicos, laxantes estimulantes, laxantes

osmóticos, reblandecedores fecales, absorbentes y suplementos de fibra, antiácidos, relajantes gastrointestinales, compuestos de bismuto, antagonistas de los receptores de vanilloides, anti-convulsionantes, AINE, inhibidores de Cox-2, moduladores de los receptores GABA_B, ligandos de los receptores de CB, bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores del canal de sodio, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la reabsorción de serotonina y de norepinefrina, benzodiazepinas, agonistas de los receptores alfa-2, y agonistas de los receptores de grelina.

Por consiguiente, según un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula 1(B) en forma del cristal B, como se define anteriormente en la presente, en combinación con otro componente terapéuticamente activo, opcionalmente en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De una manera más específica, un compuesto de fórmula 1(B) en forma del cristal B, puede administrarse como una combinación con uno o más compuestos seleccionados a partir del grupo que consiste en antagonistas de los receptores de dopamina D₂, tales como, clorpromazina, proclorperazina, haloperidol, alizaprida, domperidona, metoclopramida e itoprida; antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT₄, tales como cisaprida, cinitaprida, mosaprida, renzaprida, prucaloprida, tegaserod, y los compuestos descritos en las Patentes Números WO 2005068461 [AT-7505, Aryx], US 2005228014 y WO 2005080389, US 2006100426, US 2006100236, US 2006135764, US 2005277671, WO 2005092882, WO 2005073222, JP 2005104896, JP 2005082508, WO 2005021539, JP 2004277319, JP 2004277318, WO 2004026869, EP 1362857, WO 2006108127, US20060183901, WO 2006127815, US 20060276482, WO 2007005951, WO 2007010390 y WO 2007005951; agonistas de los receptores de serotonina 5-HT₃, tales como pimesotrag, y los compuestos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2007004041; antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT₃, tales como alosetron, cilansetron, ramosetron, azasetron, ondansetron, granisetron, tropisetron, DDP225, y los compuestos descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 2006183769, WO 2006105117 y WO 2007004041; antagonistas de los receptores de CCKA, tales como devazepida, loxiglumida y dexloxiglumida; agonistas de los receptores de motilina, tales como motilina, atilmotilina, eritromicina, alemcinal, mitemcinal, KOS-2187, y los compuestos descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 2005060693, WO 2006127252 y WO 2007007018; antagonistas de los receptores de m-opioides, tales como naloxona, alvimopan y metilnaltrexona; agonistas de los receptores de opioides y opiatos, tales como, morfina, buprenorfina, diamorfina, dihidrocodeína, fentanilo, petidina, asimadolina, loperamida y codeína; antagonistas de los receptores de CRF-1, tales como GSK876008, y los compuestos descritos en las Patentes Números WO2004069257, WO 9940089, US 6844351, WO 2005013997, WO 2005014557, WO 2005023806, WO 2005026126, Publicación WO 2005028480, WO 005044793, WO 2005051954, WO 2005051954, WO 2005115399, WO 2005028480, WO 2005023806 y WO 2006044958, WO 2006044821 y US 20060211710; antagonistas de los receptores de glutamato, tales como AZD9272, AFQ056, y los compuestos descritos en las Patentes Números WO 9902497, WO 2000020001, WO 200304758 y WO 2005030723, WO 2005077345, US 2006009443, EP 1716152, WO 2005080397, US 2006019997, WO 2005066155, WO 2005082884, WO 2005044266, WO 2005077373, EP 1713791, EP 1720860, WO 2005080379, EP 1716130, US 2006235024, WO 2005080363, WO 2006114264, WO 2006114260, WO 2006089700, WO 2006114262, WO 2006123257, WO 2005272779, WO 2006048771, WO 2006123249, US 2006009477, WO 2006014185, EP 1723144, US 2006025414, US 2006004021, US 2006160857, WO 2006074884, WO 2006129199, WO 2006123244, WO 2006123255, WO 2007040982, WO 2007023290, WO 2007023242, WO 2007050050, WO 2007039781, WO 2007039782 y WO 2007023245; antagonistas de los receptores de neuroquinina, tales como taletant, osanetant, casopitant, nepadutrent, saredutant, DNK-333, SLV-317, SLV321, SLV317 y los compuestos descritos en las Patentes Números EP 96-810237, WO 2006137790, WO 2006137791, WO 2006094934, WO 2007037742 y WO 2007037743; antagonistas de los receptores de histamina H₂, tales como famotidina, cimetidina, ranitidina y nizatidina; antagonistas de los receptores de histamina H₄, tales como JNJ7777120, JNJ10191584, y los compuestos descritos en las Patentes Números US 2006111416, WO 2006050965, WO 2005092066, WO 2005054239 US 2005070550, US 2005070527, EP 1505064, WO 2007090852, WO 2007090853, WO 2007090854, US 20070232616, US 20070238771, WO 2007117399, WO 2007031529 y WO2007072163; inhibidores de la bomba de protones, tales como omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol, revaprazan, soraprazan, y AGN201904; activadores del canal de cloruro, tales como lubiprostona; activadores de ciclase-c de guanilato, tales como linaclotida; antagonistas de los receptores muscarínicos, tales como darifenacina, solifenacina, atropina, diciclovelina, butil-bromuro de hicosina, propantelina, oxibutinina, bromuro de cimetropio, bromuro de pinaverio, y bromuro de otilonio; anti-espasmódicos, tales como mebeverina, tiopramida, alverina, y aceite de hierbabuena; laxantes estimulantes, tales como bisacodilo; laxantes osmóticos, tales como carbón activado con sorbitol, lactulosa, hidróxido de magnesio, y suero regulado con fosfato; reblandecedores fecales, tales como concentrado de senna, parafina líquida, y aceite de araquís; absorbentes y suplementos de fibra, tales como laxantes de fibra en volumen, tales como salvado, metil-celulosa, cáscara de ispaghula, y esterculia; antiácidos, tales como antiácidos de aluminio, magnesio y calcio, preparaciones que contienen simeticona y alginato; relajantes gastrointestinales, tales como resina de colestiramina; compuestos de bismuto, tales como subsalicilato de bismuto; antagonistas de los receptores de vanilloides, tales como SB-705498, y los compuestos descritos en las Patentes Números WO 2002076946, WO 2004033435, WO 2005121116 y WO 2005120510, WO 2006006740, WO 2006006741, WO 2006010445, WO 2006016218, US 2006058308, WO 2006033620, WO 2006038871, US 2006084640, US 2006089360, WO 2006058338, WO 2006063178, US 2006128689, WO 2006062981, WO 2006065646, WO 2006068618, WO 2006068592, WO 2006068593, WO 2006076646, US 2006160872, WO 200608082, US 2006183745, WO

2006095263, WO 2006102645, WO 2006100520, US 2006241296, WO 2006122200, WO 2006120481, WO 2006122250, de 102005044814, WO 2006122772, WO 2006122777, WO 2006124753, WO 2006122799, WO 2006122770, WO 2006122769, WO 2006136245, WO 2007030761, US 20070088072, US 20070088073, US 20070105920, WO 2007042906, WO 2007045462 y WO 2007050732; anti-convulsionantes, tales como carbamazepina, oxcarbamazepina, lamotrigina, gabapentina, y pregabalina; fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs), tales como aspirina, acetometafeno, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, flurbiprofeno, indometacina, piroxicam, quetoprofeno, sulindaco, y diflunisal; inhibidores de Cox-2, tales como celecoxib, rofecoxib, lumiracoxib, valdecoxib, etoricoxib, y los compuestos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004048314; moduladores de los receptores GABA_B, tales como, baclofeno racémico y (R)-baclofeno, AZD3355, XP19986, y los compuestos descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 2006001750 y WO 2004000856; ligandos de los receptores de CB, tales como dronabinol, nabilona, cannabidiol, rimonabant, y los compuestos descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 2002042248 y WO 2003066603; bloqueadores del canal de calcio, tales como ziconotida, AGI0-003, PD-217014, y los compuestos descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 2006038594, WO 2006030211 y WO 2005068448; bloqueadores del canal de sodio, tales como lamotrigina, y los compuestos descritos en las Patentes Números WO 2006023757, WO 2005097136, JP 2005206590 y WO 2005047270; antidepresivos tricíclicos, tales como clomipramina, amoxapina, nortriptilina, amitriptilina, imipramina, desipramina, doxepina, trimipramina, y protriptilina; inhibidores de la reabsorción de serotonina y de norepinefrina, tales como milnaciprán, desvenlafaxina, sibutramina, duloxetine, fluoxetine, paroxetine, citalopram, sertralina, y fluvoxamina; benzo-diazepinas, tales como levotofisopam, diazepam, lorazepam, clonazepam, y alprazolam; agonistas de los receptores alfa-2, tales como clonidina, tizanidina y guanfacina; agonistas de los receptores de grelina, tales como ibutamoreno, capromorelina, tabimorelina, ipamorelina, 2-metilalanil-N-[1(R)-formamido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-D-triptofanamida, TZP-101, TZP-102, LY-444711, y los compuestos descritos en las Patentes Números US 6525203, US 20050154043, WO 2005097788, WO2006036932, WO 2006135860, US 20060079562, WO 2006010629, WO 2006009674, WO 2006009645, US 20070021331, WO 2007020013, US 20070037857, WO 2007014258, WO 2007113202 y WO 2007118852.

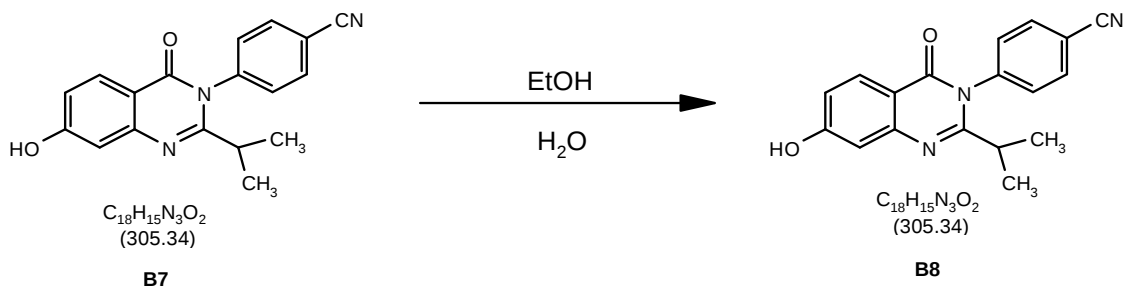
En los Ejemplos que siguen, se utilizan las siguientes abreviaturas:

	AcCN	acetonitrilo
	Reactor Argónaut	Reactor Argónaut (Serie Advantage ^{MR} 4100 Reactor Escalador de Procesos), Biotage, Charlottesville, VA, EUA
30	Celite	Celite® (auxiliar de filtración basado en tierra diatomácea, Celite Corporation, Santa Bárbara, CA, EUA)
	t-BuOH	terc-butanol
	EtOH	etanol
	EtOAc	acetato de etilo
35	DCM	dicloro-metano
	LOD	Límite de Detección
	NMM	N-metil-morfolina
	RTD	Detector de Temperatura de Resistencia
	THF	tetrahidrofurano
40	torr	Torr (1 Torr es la presión estática causada por una columna de mercurio de una altura de 1 milímetro); 1 Torr corresponde a aproximadamente 133,322 Pa
	~	aproximadamente

Cuando subsiguientemente se utiliza la expresión "recolectar ... ml de disolvente", esto significa que se elimina la cantidad de disolvente correspondiente.

45 Ejemplo 1:

Preparación de la forma del cristal B de 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo



Etapa 1:

Se preparó una pasta acuosa de siembra de la forma del cristal B de 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo mediante la adición de 0,0792 g (0,3% en peso) de la forma B de 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo, a un frasco de vidrio. Se agregó etanol/agua (1:5, v/v) (1 ml), el frasco se tapó, y la mezcla se sonicó durante ~1 min a 20°C, para obtener una pasta acuosa blanca homogénea.

Etapa 2:

Un recipiente adaptado con un agitador, se cargó con el 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo (26,4 g), etanol (312,5 g), y agua (44,0 g). El agitador se encendió, y con presión de nitrógeno positiva, se calentó el volumen a una temperatura interna de $78 \pm 3^\circ\text{C}$ (reflujo) durante 30 minutos, y entonces se enfrió hasta $20 \pm 3^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 1 h. La temperatura del lote se mantuvo a una temperatura de $20 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 10 min, y se cargó rápidamente utilizando una pipeta de transferencia, se agregaron al lote 0,0792 g de la siembra de Forma B de la etapa 1 en 1 ml de etanol/agua (1:5, v/v), y el lote se mantuvo a $20 \pm 3^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 0,5 h. El lote se enfrió hasta $0 \pm 3^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 0,5 h, y se mantuvo durante aproximadamente 0,5 h. Se cargó agua (300 g) dentro del recipiente, utilizando un embudo adicional durante aproximadamente 1 h, mientras que se mantuvo el lote a una temperatura de $0 \pm 7^\circ\text{C}$.

La pasta acuosa se agitó a $0 \pm 3^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 0,5 h, y la suspensión se filtró a vacío. La torta resultante se enjuagó con una mezcla de etanol (25,3 g), y agua (16,0 g). La torta húmeda se recolectó y se secó a 55°C a vacío a 10 mbar con purga de nitrógeno durante la noche (18 h), para obtener 24,7 g de 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo (B8) como un sólido blanco.

El polvo aislado se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X. El patrón de polvo de rayos-X registrado que se muestra en la Figura 1 es el polimorfo B. El patrón de polvo de rayos-X (XRPD) se registró en un difractómetro Bruker D8 Advance utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$, el patrón de difracción en polvo de rayos-X se registró entre 2° y 40° (2-teta).

Peso del producto:	24,7 g
Rendimiento Teórico:	26,4 g
Rendimiento:	93,6%
Pureza:	100% (según la HPLC)
Polimorfo	Forma B

Tabla-1 Picos de Difracción en Polvo de Rayos-X para el Polimorfo B de 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo

$^\circ$ Grados 2θ	Espacio-d	Intensidad Relativa (%)
9,31	9,491	28
10,60	8,341	100
12,82	6,898	13

ES 2 614 612 T3

° Grados 2 θ	Espacio-d	Intensidad Relativa (%)
14,41	6,140	60
15,58	5,683	35
17,90	4,952	49
19,96	4,446	35
21,31	4,167	16
23,40	3,799	55
24,21	3,673	16
24,72	3,598	18
25,37	3,508	19
28,06	3,178	59

Datos del Cristal Individual del Polimorfo B

Fórmula molecular: $C_{18}H_{15}N_3O_2$

Peso molecular (ácido libre): 305,34

Parámetros de la Celosía:

Simetría de espacio monoclinico

Grupo de espacio P21/n

Volumen de Celda ($\text{\AA}^3$) 1618,8

Densidad del Cristal (g/cm^3) 1,254

a ($\text{\AA}$) 8,812

b ($\text{\AA}$) 12,279

c ($\text{\AA}$) 15,398

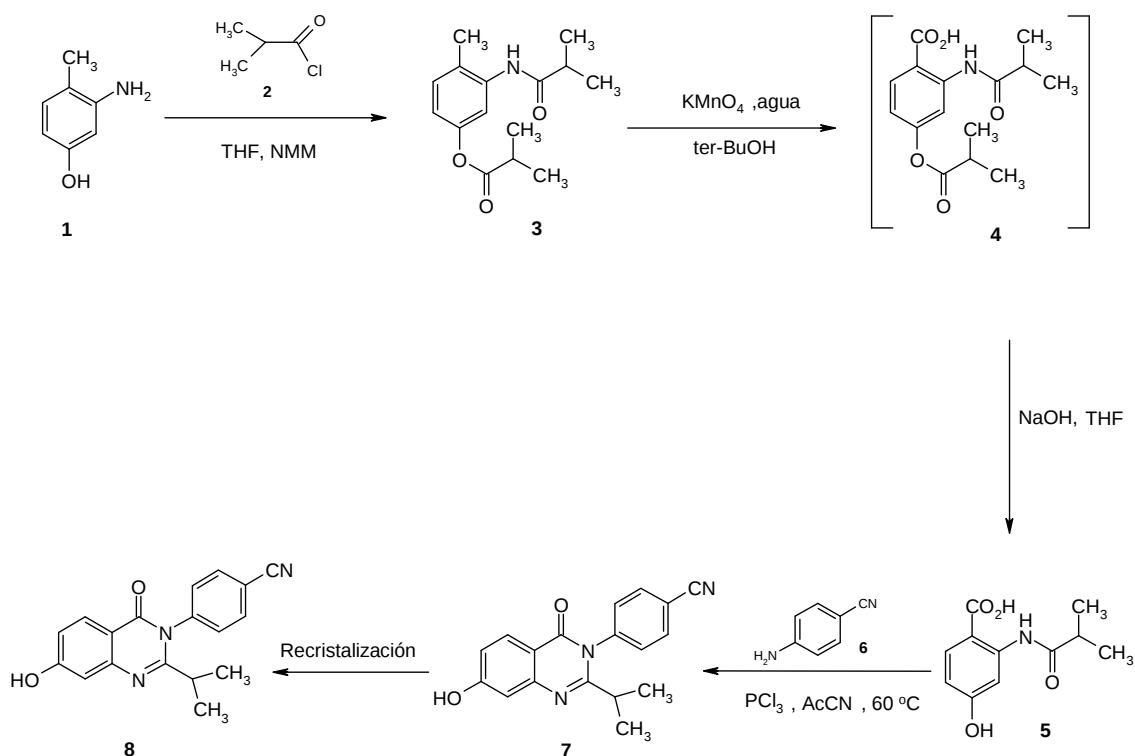
beta ($^\circ$) 103,976

z 4

Ejemplo 2:

- 5 Preparación de 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo

Panorama de la síntesis:



En resumen, la síntesis involucra 3 etapas principales con más del 50 por ciento de rendimiento. Se utiliza el 3-amino-4-metil-fenol **1** comercialmente disponible como material de partida. Se obtiene la amida **3** fácilmente a partir del **1** con cloruro de isobutilo **2** como un agente acoplamiento y protector simultáneamente. Se forma el intermediario clave novedoso de hidroxi-ácido **5** a partir del compuesto novedoso **3** por medio del intermediario novedoso **4** utilizando oxidación de KMnO_4 , seguida por hidrólisis del grupo funcional de éster del **4**. El hidroxi-ácido **5** se trata entonces con 4-amino-benzonitrilo **6** en la presencia de PCl_3 a aproximadamente 60°C . El producto en bruto resultante se purifica entonces mediante recrystalización a partir de una mezcla de EtOH y H_2O , para dar la sustancia de fármaco **8** en aproximadamente un 75% de rendimiento.

Procedimiento Detallado

Etapas 1 → 3

Un reactor Argónaut de 2 l, equipado con agitador mecánico, entrada-salida de nitrógeno, termómetro digital, y camisa de calentamiento, se cargó con 100 g de 3-amino-4-metil-fenol (**1**) (AK Scientific, Inc., Mountain View, CA, EUA), 700 ml de tetrahidrofurano, y 188,9 g (2,3 equivalentes, 204,8 ml) de NMM. La disolución se agitó a $-15 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 10 min, y se agregaron 199,0 g (2,3 equivalentes, 197,2 ml) de cloruro de isobutilo (**2**) (Sigma-Aldrich, Inc., St. Louis, MO, EUA) durante un período de 2 horas, mientras que se mantenía una temperatura interna de $-15 \pm 5^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a $-15 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 1 h, y entonces se agregaron 200 g de agua durante un período de 20 min, mientras que se mantenía una temperatura interna de $-10 \pm 5^\circ\text{C}$. La disolución resultante se agitó a $-10 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 20 min. El disolvente se concentró a vacío (de 100 a 50 torr) a una temperatura interna de 20°C a 30°C , para recolectar aproximadamente 700 ml de disolvente (volumen del lote de aproximadamente 700 ml). Entonces se agregaron 400 ml de tolueno. La capa orgánica se recolectó y se lavó con 80 ml de una disolución de NaOH 0,5 N (0,05 equivalentes), (opcional, sólo si la reacción no se termina y se encontró algún monómero (compuesto N-acilado) generado según la HPLC $> 0,3\%$), y 100 ml de agua. El disolvente se concentró a vacío (de 100 a 40 torr) a una temperatura interna de $25\text{--}35^\circ\text{C}$, para recolectar ≈ 250 ml de disolvente (volumen del lote de ≈ 450 ml), y se agregaron 850 ml de heptanos lentamente durante un período de una hora, mientras se agitaba rápidamente, y se mantenía una temperatura interna de $37 \pm 3^\circ\text{C}$. Entonces la disolución se enfrió lentamente a 15°C durante un período de 1 hora, mientras se agitaba rápidamente. El sólido se recolectó mediante filtración sobre un embudo Büchner, y la torta del filtro se lavó con 200 ml de heptanos. El sólido resultante se secó a vacío (de 100 a 50 torr) a $35\text{--}40^\circ\text{C}$ con purga de nitrógeno hasta una LOD $< 1\%$ (8 h) para obtener 191,0 g del **3** como un sólido ligeramente amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,78 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,30 (d, 6H), 1,26 (d, 6H); ESI-MS: m/z : 264,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Etapas 3 → [4] → 5

Un reactor Argónaut de 2 l, equipado con un agitador mecánico, embudo adicional, y entrada-salida de nitrógeno, se cargó con 180,6 g (4,0 equivalentes) de KMnO_4 y 525 g de H_2O . La mezcla se agitó a $20 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 30 min. Se agregó una disolución de 75 g (285,2 mmol) de 3-isobutiril-amino-4-metil-fenil-éster de ácido isobutírico (**3**) en 293 g de t-BuOH durante un período de 1 h, mientras que se mantenía la temperatura interna a $25 \pm 3^\circ\text{C}$. La suspensión se agitó a $25 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 6 h, y a $20 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 16 h. Se tomaron muestras de 1 ml para el control de la dirección del proceso. Se agregaron 400 g de disolución de NaHSO_3 al 30% (en peso) mientras que se mantenía la temperatura interna a $20 \pm 10^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a $20 \pm 10^\circ\text{C}$ durante 60 min. Se agregaron 328 g de acetato de isopropilo. La disolución resultante se recolectó mediante filtración sobre un lecho de Celite en un embudo Büchner con succión, y la torta del filtro se lavó con 66 g de acetato de isopropilo y 75 g de agua. Siguió la adición de 75 g de disolución de HCl 6 N al filtrado, mientras que se mantenía la temperatura interna a $20 \pm 10^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó durante 10 min, y la capa orgánica se separó. Se agregaron 375 g de agua a la capa orgánica, y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. La capa orgánica se separó. El disolvente se concentró a vacío (de 100 a 50 torr) a una temperatura interna de $25 \pm 5^\circ\text{C}$, para recolectar aproximadamente 450 ml de disolvente (volumen del lote de aproximadamente 150 ml). Entonces se agregaron 176 g de tetrahidrofurano al residuo. El disolvente se volvió a concentrar a vacío (de 100 a 50 torr) a una temperatura interna de $25 \pm 5^\circ\text{C}$, para recolectar aproximadamente 200 ml de disolvente (volumen del lote de aproximadamente 150 ml). Se volvieron a agregar 176 g de tetrahidrofurano. El disolvente se concentró a vacío (de 100 a 50 torr) a una temperatura interna de $25 \pm 5^\circ\text{C}$, para recolectar ~200 ml de disolvente (volumen del lote de ~150 ml), para obtener 150 g de una disolución del ácido 2-isobutiril-amino-4-isobutiriloxi-benzoico **4** en bruto en tetrahidrofurano (que contenía aproximadamente 75 g del **4**).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 11,04 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz), 8,14 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 6,87 (dd, 1H, $J = 10,0$, 5,0 Hz), 2,80 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 1,31 (d, 6H, $J = 5,0$ Hz), 1,28 (d, 6H, $J = 5,0$ Hz).

ESI-MS: m/z 294,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$

A esta disolución se le agregaron 330 g de tetrahidrofurano y 285 g de disolución de NaOH 3 N (3 equivalentes). La mezcla se agitó a $20 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 2 h. Se tomaron las muestras para el control de la dirección del proceso. El disolvente se concentró a vacío (de 100 a 50 torr) a una temperatura interna de $25 \pm 5^\circ\text{C}$, para recolectar aproximadamente 375 ml de disolvente (volumen del lote de aproximadamente 300 ml). A la disolución restante se le agregaron 100 g de H_2O y 315 g de disolución de HCl 3 N, mientras que se mantenía la temperatura interna a $20 \pm 10^\circ\text{C}$. Siguió la agitación durante 30 min adicionales. El sólido se recolectó mediante filtración sobre un papel filtro de polipropileno en un embudo Büchner con succión. La torta del filtro se lavó con 50 g de H_2O dos veces. El sólido se secó a vacío (de 100 a 150 mbar) de $40\text{--}45^\circ\text{C}$ con purga de nitrógeno hasta una LOD del $<1\%$ (24 h), para obtener 47,7 gramos del ácido 4-hidroxi-2-isobutiril-amino-benzoico (**5**) como un sólido blanco.

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 13,04 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 6,52 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 2,55 (m, 1H), 1,18 (d, 6H, $J = 7,5$ Hz).

ESI-MS: m/z 224,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Etapas 5 + 6 → 8

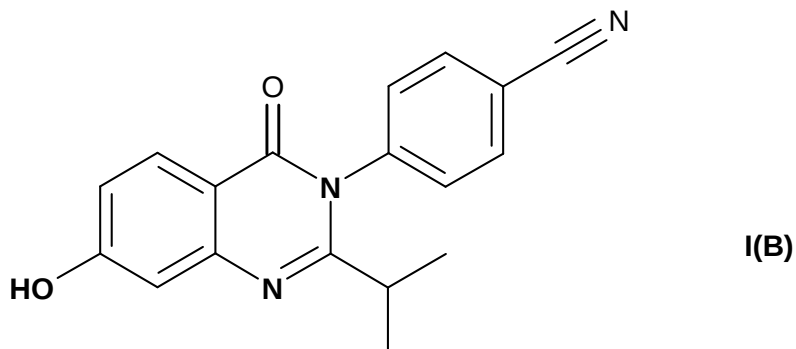
Un reactor Argónaut de 2 l, equipado con una hélice de aspas escalonadas, un sensor RTD, condensador de reflujo, embudo de adición, y entrada-salida de nitrógeno, se cargó con 54,90 g (246,0 mmol) del ácido 4-hidroxi-2-isobutiril-amino-benzoico (**5**), 31,96 g (270,6 mmol) de 4-amino-benzonitrilo (**6**), y 919,2 g (1,177 l) de AcCN. La suspensión se agitó a $22 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 30 min con una mezcla eficiente, y se agregaron 70,97 g (45,09 ml, 516,7 mmol) de PCl_3 , mientras que se mantenía una temperatura interna de $22 \pm 10^\circ\text{C}$. La suspensión entonces se calentó hasta una temperatura interna de $60 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 1 h, y la mezcla se agitó a $60 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 20 h con una mezcla eficiente. La suspensión se enfrió hasta una temperatura interna de $15 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 30 min, y entonces se agregaron 54,275 g (1356,87 mmol) de NaOH en 220 g de agua, mientras que se mantenía una temperatura interna de $15 \pm 10^\circ\text{C}$. La suspensión se calentó hasta una temperatura interna de $75 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 1 h, y entonces la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. Luego la mezcla se enfrió hasta una temperatura interna de $30 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 45 min, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica entonces se filtró en línea mediante presión (de 300 a 500 mbar), y el disolvente se concentró a vacío (de 100 a 50 torr) a una temperatura interna de $20\text{--}30^\circ\text{C}$, para recolectar ~950 ml de disolvente (volumen del lote de ~200 ml). Se agregaron 875 ml de agua al concentrado. Nuevamente, el disolvente se concentró a vacío (de 200 a 150 torr), a una temperatura interna de $20\text{--}30^\circ\text{C}$, para recolectar ~200 ml de disolvente (volumen del lote de ~820 ml). La suspensión restante se agitó a $20 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 2 h, y el sólido se eliminó mediante filtración sobre un papel filtro de polipropileno en un embudo Büchner con succión. La torta del filtro se lavó 2 veces con 100 ml de H_2O . El sólido se secó a vacío (de 100 a 150 mbar) a $50 \pm 5^\circ\text{C}$ con purga de nitrógeno hasta una LOD del $\leq 1\%$ (15 h), para obtener 56,5 gramos de 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo (**7**) como un sólido blanco.

Un reactor Argónaut de 2 l, equipado con hélice de aspas escalonadas, sensor RTD, condensador de reflujo, embudo de adición, y entrada-salida de nitrógeno, se cargó con 50,0 g de 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo (**7**), y 750,0 ml de EtOH. La suspensión se calentó hasta una temperatura interna de $78 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 30 min (o hasta que se obtuvo una disolución transparente). La disolución se enfrió hasta una temperatura interna de $65 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 20 min, y la disolución se filtró en línea mediante presión (de 300 a 500 mbar). El disolvente se concentró a vacío (de 100 a 50 torr), a una temperatura interna de $20\text{--}30^\circ\text{C}$, para recolectar aproximadamente 280 ml de disolvente (volumen del lote de aproximadamente 450 ml). La suspensión restante se calentó hasta una temperatura interna de $78 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 30 min. Se le agregaron 50 ml de H_2O durante un período de 30 min, mientras que se mantenía una temperatura interna de $78 \pm 5^\circ\text{C}$. La mezcla entonces se enfrió hasta una temperatura interna de $20 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Entonces se agregaron 175 ml de H_2O durante un período de 30 min, mientras que se mantenía una temperatura interna de $20 \pm 5^\circ\text{C}$. La suspensión resultante se agitó a $20^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ durante 8 horas, y el sólido se recolectó mediante filtración sobre un papel filtro de polipropileno en un embudo Büchner con succión. La torta del filtro se lavó 2 veces con 100 ml de una mezcla de etanol y H_2O (2 : 1, volumen/volumen). Entonces el sólido se secó a vacío (de 100 a 150 mbar) a $50 \pm 5^\circ\text{C}$ con purga de nitrógeno, hasta una LOD de $<1\%$ (12 horas), para obtener el producto puro final, 40,0 g de 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo (**8**), el cual se obtuvo como un sólido blanco. El 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo en bruto (**8**) se recrystalizó a partir de EtOH/ H_2O (1:5), para proporcionar el polimorfo B como la forma deseada. Rendimiento del 76%, y pureza del 100%.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,10-7,95 (m, 3H), 7,7,67-7,60 (m, 2H), 7,13-6,95 (m, 2H), 3,35 (s, 1H), 2,67-2,52 (m, 1H), 1,26 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz); ESI-MS: m/z : 306,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$

REIVINDICACIONES

1. Forma del cristal B de 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo, que tiene la fórmula estructural I(B):



- 5 2. Caracterizada por un patrón de difracción de rayos-X obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene tres o más picos en valores 2θ seleccionados a partir de 9,3, 10,6 y $14,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$.
- 10 3. Forma del cristal B de 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo, que tiene la fórmula estructural I(B) según la reivindicación 1, caracterizada por un patrón de difracción de rayos-X obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene tres o más picos en valores 2θ seleccionados a partir de 9,3, 10,6, 14,4, 15,5, 17,9, 19,9, $23,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$.
- 15 4. Método para la preparación de un compuesto de fórmula I(B) en forma del cristal B, según la reivindicación 1, que comprende cristalizar el compuesto de fórmula I(B) a partir de una disolución del mismo en agua y etanol.
- 20 5. Uso de un compuesto de fórmula I(B) en forma del cristal B, según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado en donde tenga una función o esté implicada la activación de los receptores de vaniloides.
- 20 6. Composición farmacéutica, que comprende, como componente activo, una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I(B) en forma del cristal B, según la reivindicación 1, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 7. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula I(B) en forma del cristal B, según la reivindicación 1, en combinación con otro componente terapéuticamente activo, opcionalmente en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

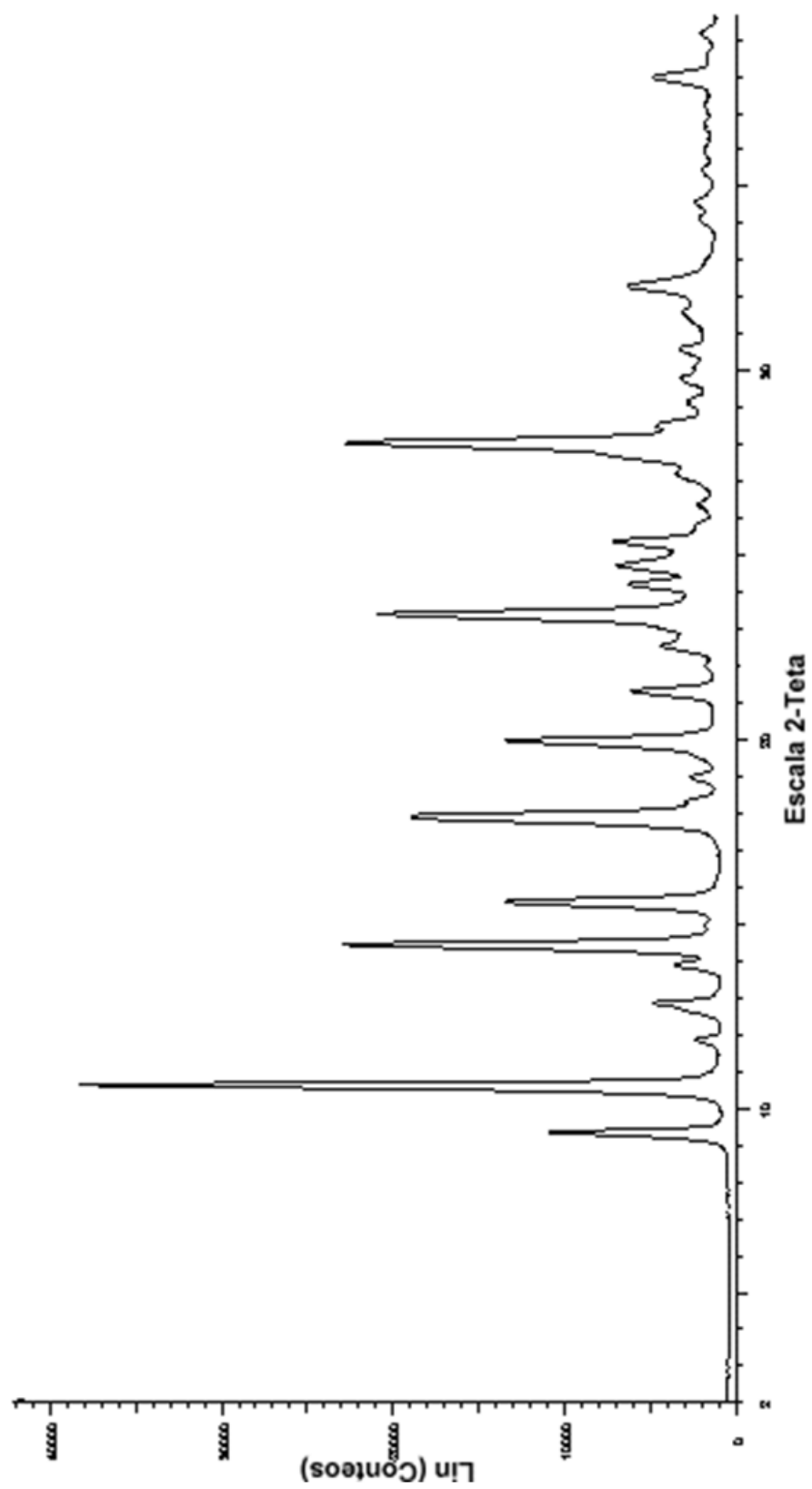


FIG. 1