



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I818001 B

(45) 公告日：中華民國 112 (2023) 年 10 月 11 日

(21) 申請案號：108110774

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 03 月 27 日

(51) Int. Cl. : *C07D213/70 (2006.01)* *A61K31/4418 (2006.01)*
 A61P19/02 (2006.01) *A61P19/04 (2006.01)*
 A61P13/04 (2006.01) *A61P13/12 (2006.01)*
 A61P9/12 (2006.01) *A61P9/10 (2006.01)*
 A61P39/02 (2006.01) *A61P5/20 (2006.01)*
 A61P17/06 (2006.01)

(30) 優先權：2018/03/28 世界智慧財產權組織 PCT/CN2018/080889

(71) 申請人：大陸商益方生物科技(上海)有限公司 (中國大陸) INVENTISBIO SHANGHAI LTD.
(CN)

中國大陸

(72) 發明人：代 星 DAI, XING (US)；江 岳恒 JIANG, YUEHENG (US)

(74) 代理人：劉法正；尹重君

(56) 參考文獻：

WO 2016/023460A1

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：4 共 62 頁

(54) 名稱

URAT-1 抑制劑的新型鹽形式

(57) 摘要

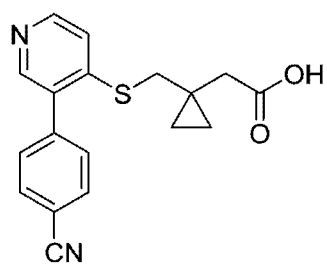
本發明提供了與硫代丁酸酯化合物有關的化合物、鹽、結晶形式和藥物組合物，例如化合物 1 及其鹽(例如鈉、鉀和鈣鹽)，以及它們的製備方法。本文還提供了使用所述化合物、鹽、結晶形式和藥物組合物治療疾病或病症(如痛風和高尿酸血症)的方法。

Provided herein are compounds, salts, crystalline forms, and pharmaceutical compositions that are related to thiobutyrate compounds, such as Compound 1 and its salts (such as sodium, potassium, and calcium salt), as well as methods of preparing the same. Also provided herein are methods of using the compounds, salts, crystalline forms, and pharmaceutical compositions for the treatment of diseases or disorders, such as gout and hyperuricemia.

特徵化學式：

I818001

TW I818001 B



(化合物 1-Na)



I818001

【發明摘要】

【中文發明名稱】

URAT-1抑制劑的新型鹽形式

【英文發明名稱】

NOVEL SALT FORMS OF URAT-1 INHIBITORS

【中文】

本發明提供了與硫代丁酸酯化合物有關的化合物、鹽、結晶形式和藥物組合物，例如化合物1及其鹽(例如鈉、鉀和鈣鹽)，以及它們的製備方法。本文還提供了使用所述化合物、鹽、結晶形式和藥物組合物治療疾病或病症(如痛風和高尿酸血症)的方法。

【英文】

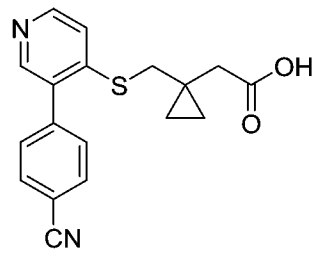
Provided herein are compounds, salts, crystalline forms, and pharmaceutical compositions that are related to thiobutyrate compounds, such as Compound 1 and its salts (such as sodium, potassium, and calcium salt), as well as methods of preparing the same. Also provided herein are methods of using the compounds, salts, crystalline forms, and pharmaceutical compositions for the treatment of diseases or disorders, such as gout and hyperuricemia.

【指定代表圖】 (無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】



(化合物 1-Na)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

URAT-1 抑制劑的新型鹽形式

【英文發明名稱】

NOVEL SALT FORMS OF URAT-1
INHIBITORS

【技術領域】

【0001】本申請案主張於2018年3月28日提申之國際申請案第PCT/CN2018/080889號之優先權，其整體內容係以參考之方式併入本文。

發明領域

【0002】在各種實施方式中，本發明總體上涉及 URAT-1 抑制劑的新型鹽、包含該鹽的藥物組合物，及該鹽的製備方法和用途。

【先前技術】

【0003】發明背景

尿酸是嘌呤在人體中的最終代謝產物。尿酸於血液中主要以其鈉鹽的形式存在。人體中的血清尿酸水準一般低於6 mg/dL。當血清中的尿酸水準超過7 mg/dL時(Shi, 等人, Nature 2003, 425 : 516-523), 尿酸的鈉鹽會結晶並沉澱在關節和身體的其他部位處, 這可能導致諸如痛風、尿結石和腎結石等的疾病或病症。患有這些疾病或病症的患者通常伴有其他併發症。例如, 痛風患者通常也有諸如高血壓、糖尿病、高脂血症、血脂異常、動脈粥樣硬化、肥胖、代謝疾病、腎病、心血管疾病和呼吸系統疾病等的

併發症(Rock等人, Nature Reviews Rheumatology 2013, 9 : 13-23)。

【0004】2002年，日本科學家(Endou小組)報導陰離子轉運通道蛋白URAT1是在腎臟中負責尿酸重吸收的主要蛋白質。該小組還發現，具有導致較低蛋白質濃度或無功能蛋白質的某種URAT1基因突變的患者中的血尿酸水準僅為正常人群中觀察到的十分之一(Enomoto等人, Nature 2002 417 : 447- 452)。這些人類遺傳學證據進一步證明腎臟中的URAT1陰離子轉運蛋白在調節血液中尿酸濃度中起著非常重要的作用。

【0005】人尿酸陰離子轉運蛋白1，hURAT1，為陰離子轉運蛋白家族的成員，位於腎近曲小管的上皮細胞的腔表面側，主要參與腎近曲小管中的尿酸的重吸收。URAT1通過用腔內尿酸交換細胞內單價陰離子來完成尿酸的重吸收和少量尿酸的排泄。位於腎近曲小管中的陰離子轉運通道蛋白也包含陰離子轉運通道蛋白OAT4，其與URAT1具有42%的相似性(蛋白質的氨基酸)。通常，URAT1抑制劑還對OAT4和一些其他也將尿酸從腎小管重吸收回血液的陰離子轉運通道蛋白具有抑制作用。

【0006】以上顯示抑制URAT1是降低血尿酸水準和治療相關疾病或病症(例如痛風)的非常好的且特異性的策略。某些藥物和候選藥物，如苯溴馬隆、丙磺舒和萊茵寧是腎URAT1陰離子轉運通道蛋白的抑制劑，其可以在治療痛風及其伴隨的併發症中說明實現一個目的，即將血尿酸

水準降低到不大於 6 mg/dL。這代表了除了通過例如別嘌呤醇和非布索坦等的化合物(它們通過減少尿酸的產生來降低血尿酸水準)抑制黃嘌呤氧化酶的方法以外的另一種方法。

【發明內容】

【0007】發明概要

美國專利第 9,809,580 號描述了各種硫取代的羧酸，例如硫代丁酸化合物，其有效抑制 URAT1 並且可用于治療諸如痛風和高尿酸血症的疾病或病症。在各種實施方式中，本發明涉及硫取代的羧酸及其藥學上可接受的鹽，例如，以結晶形式和/或為基本上純的分離的鹽，包含其的藥物組合物，其製備方法，以及其使用方法。

【0008】本發明的某些具體實施方式涉及化合物 1(2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸)或其藥學上可接受的鹽，如鈉鹽、鉀鹽或鈣鹽。

【0009】本文的化合物 1 及其藥學上可接受的鹽可以是基本上純的。例如，在一些實施方式中，本發明提供基本上純的化合物 1。在一些實施方式中，本發明提供化合物 1 的基本上純的鹽，例如化合物 1 的基本上純的鈉鹽(化合物 1-Na)、化合物 1 的基本上純的鉀鹽(化合物 1-K)，或化合物 1 的基本上純的鈣鹽(例如，化合物 1-Ca)。

【0010】在本文所述的任何實施方式中，化合物 1 或其藥學上可接受的鹽可以是結晶形式。例如，在一些實施方式中，基本上純的化合物 1 可包含下述成分，基本上由下

述成分組成，或由下述成分組成：化合物1的I型。在一些實施方式中，基本上純的化合物1-Na可包含下述成分，基本上由下述成分組成，或由下述成分組成：化合物1-Na的II型。在一些實施方式中，基本上純的化合物1-K可包含下述成分，基本上由下述成分組成，或由下述成分組成：化合物1-K的III型。在一些實施方式中，基本上純的化合物1-Ca可包含下述成分，基本上由下述成分組成，或由下述成分組成：化合物1-Ca的IV型。I、II、III和IV型的結晶形式如本文所定義。

【0011】 在一些實施方式中，本發明提供了包含化合物1或其藥學上可接受的鹽的藥物組合物。例如，在一些實施方式中，所述藥物組合物可包含下述成分，基本上由下述成分組成，或由下述成分組成：一種或多種本文的基本上純的化合物(例如，化合物1、化合物1-Na、化合物1-K或化合物1-Ca)，和任選的藥學上可接受的賦形劑或載體。在一些實施方式中，所述藥物組合物可包含下述成分，基本上由下述成分組成，或由下述成分組成：選自化合物1的I型、化合物1-Na的II型、化合物1-K的III型和化合物1-Ca的IV型的一種或多種結晶形式，和任選的藥學上可接受的賦形劑或載體。

【0012】 某些具體的實施方式涉及藥物組合物，其包含治療有效量的化合物1-Na，例如結晶形式II。在一些實施方式中，藥物組合物的活性成分可包含下述成分，基本上由下述成分組成，或由下述成分組成：化合物1-Na。在

一些實施方式中，藥物組合物中的化合物 1-Na 以 II 型存在。在一些實施方式中，藥物組合物基本上不含 II 型以外的固體形式的化合物 1-Na。在一些實施方式中，藥物組合物基本上不含化合物 1。在一些實施方式中，藥物組合物基本上不含化合物 1 的非鈉鹽。

【0013】 可將本文所述的藥物組合物配製為用於任何合適的給藥途徑。在一些實施方式中，所述藥物組合物可以配製為口服給藥。例如，在本文所述的任何實施方式中，所述藥物組合物可以以片劑或膠囊的形式配製。在一些實施方式中，所述藥物組合物可以是腸溶包衣的。然而，在一些實施方式中，所述藥物組合物可以是非腸溶包衣的。

【0014】 本文所述的化合物、鹽和結晶形式可以單獨使用，彼此組合使用，或與第二藥劑組合使用。例如，在一些實施方式中，本文所述的藥物組合物可包含選自黃嘌呤氧化酶抑制劑、黃嘌呤脫氫酶抑制劑、黃嘌呤氧化還原酶抑制劑及其組合的第二藥劑。在本文所述的任何實施方式中，所述第二藥劑可以是別嘌呤醇、非布索坦或其組合。

【0015】 本發明的某些實施方式涉及使用本文的化合物、鹽、結晶形式和/或藥物組合物治療與異常尿酸水準相關的疾病或病症的方法。在一些實施方式中，所述方法包括向有此需要的受試者施用治療有效量的一種或多種本文中所述的化合物(例如化合物 1、化合物 1-Na、化合物 1-K 或化合物 1-Ca)，例如本文中所述的基本上純的化合物，本文中所述的結晶形式；或治療有效量的本文中所述的任

何藥物組合物。在一些實施方式中，所述方法用於治療選自以下各項中一種或多種疾病或病症：痛風、痛風性關節炎、復發性痛風發作、高尿酸血症、關節炎症、關節炎、尿石病、腎病、腎結石、腎衰竭、高血壓、心血管疾病、冠心病、Lesch-Nyhan綜合征、Kelley-Seegmiller綜合征、鉛中毒、甲狀旁腺功能亢進、牛皮癬和結節病。在一些實施方式中，所述方法用於降低血液中的尿酸水準或促進尿酸的排泄。在一些具體實施方式中，所述方法用於治療痛風。在一些具體實施方式中，所述方法用於治療高尿酸血症。本文描述的方法不限於任何特定的給藥途徑。例如，在本文所述的任何實施方式中，給藥可以是口服給藥。

【0016】 在一些實施方式中，本文的方法可以進一步包括向有此需要的受試者施用第二藥劑(例如，本文所述)。在一些實施方式中，所述第二藥劑可以同時或依次施用。

【圖式簡單說明】

【0017】 圖1A顯示化合物1(2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸)的結晶形式I的代表性X-射線粉末衍射(XRPD)光譜。圖1B顯示化合物1的結晶形式I的代表性熱重分析(TGA)和差示掃描量熱法(DSC)分析。

【0018】 圖2A顯示化合物1-Na(2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸鈉)的結晶形式II的代表性XRPD光譜。圖2B顯示化合物1-Na的結晶形式II的代表性TGA和DSC分析。圖2C顯示化合物1-Na的代表性

動態水分吸附(dynamic moisture sorption, DVS)譜。

【0019】圖3A顯示化合物1-K(2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸鉀)的結晶形式III的代表性XRPD光譜。圖3B顯示化合物1-K的結晶形式III的代表性TGA和DSC分析。圖3C顯示化合物1-K的代表性DVS譜。

【0020】圖4A顯示化合物1-Ca(2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸鈣)的結晶形式IV的代表性XRPD光譜。圖4B顯示化合物1-Ca的結晶形式IV的代表性TGA和DSC分析。圖4C顯示化合物1-Ca的代表性DVS譜。

【實施方式】

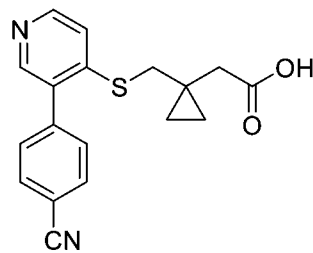
【0021】較佳實施例之詳細說明

在各種實施方式中，提供硫取代的羧酸化合物和藥學上可接受的鹽，例如以結晶形式或為基本上純的化合物。還提供了藥物組合物，製備方法及其用法。更具體的實施方式涉及2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸及其藥學上可接受的鹽，例如鈉鹽、鉀鹽或鈣鹽。化合物/鹽

【0022】在各種實施方式中，本發明涉及硫取代的羧酸化合物的鹽(例如鈉鹽、鉀鹽或鈣鹽)，所述硫取代的羧酸化合物是URAT-1的有效抑制劑並且可用於治療各種疾病和病症，如痛風或高尿酸血症。此類羧酸化合物的實例先前描述於美國專利第9,809,580號中，其內容通過引用

整體併入本文。

【0023】 在一些具體實施方式中，本發明提供化合物 1 的鹽(例如鈉鹽、鉀鹽或鈣鹽)。化合物 1，化學名稱 2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸，結構如下所示，是 URAT-1 的有效抑制劑，可用於治療各種疾病和病症，例如痛風或高尿酸血症。



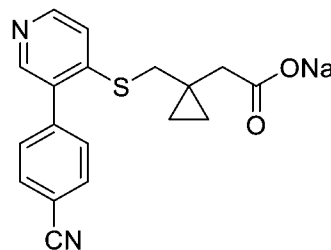
(化合物 1)

【0024】 在一些實施方式中，提供了化合物 1 的分離的鹽(例如鈉鹽、鉀鹽或鈣鹽)。在一些實施方式中，分離的鹽是鈉鹽。在一些實施方式中，分離的鹽是鉀鹽。在一些實施方式中，分離的鹽是鈣鹽。

【0025】 本文的分離的鹽可以是基本上純的。例如，在一些實施方式中，化合物 1 的分離的鹽(例如，鈉鹽或鉀鹽)的特徵在於重量和/或 HPLC 面積純度為至少 70%(例如，至少 75%，至少 80%，至少 85%，至少 90%，至少 95%，至少 97%，或至少 99%)。在一些實施方式中，化合物 1 的分離的鹽(例如，鈉鹽或鉀鹽)的特徵在於重量和/或 HPLC 面積純度為約 70%，約 75%，約 80%，約 85%，約 90%，約 95%，約 97%，約 99%，或這些指定值之間的任何範圍。除非從上下文中另外指明，否則為了計算化合物

/鹽在基本上純的化合物或鹽中的重量百分比，除了化合物或鹽，或其溶劑化物或水合物形式之外的任何物質被認為是雜質，包括，例如殘留溶劑、水分等。為避免疑義，包含本文中基本上純的化合物或其鹽和一種或多種其他成分的組合物應理解為通過將本文中基本上純的化合物或鹽與一種或多種其他成分，例如水、藥學上可接受的賦形劑等混合而直接或間接獲得的組合物。

【0026】 在一些具體實施方式中，本發明涉及化合物 1 的鈉鹽，在本文中稱為化合物 1-Na，其化學名稱為 2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸鈉，結構表示如下：



(化合物 1-Na)。

【0027】 在一些實施方式中，本發明提供基本上純的化合物 1-Na。在一些實施方式中，基本上純的化合物 1-Na 具有至少 70% (例如，至少 75%，至少 80%，至少 85%，至少 90%，至少 95%，至少 97%，或至少 99%) 的重量和/或 HPLC 面積純度。在一些實施方式中，基本上純的化合物 1-Na 具有約 70%，約 75%，約 80%，約 85%，約 90%，約 95%，約 97%，約 99%，或這些指定值之間的任何範圍的重量和/或 HPLC 面積純度。

【0028】基本上純的化合物1-Na可以由基本上純的化合物1製備。化合物1可以根據本文公開的方法以高純度製備。通常，通過HPLC測量，根據本文方法製備的化合物1具有小於1%(例如，小於0.8%，小於0.5%，小於0.2%)的總雜質。在一些實施方式中，通過HPLC測量，化合物1不含有大於1%(例如，不大於0.8%，不大於0.5%，不大於0.2%)的量的單一雜質。如實施例部分所示，化合物1可以製備成結晶形式，例如I型。在一些實施方式中，基本上純的化合物1-Na可以由化合物1的I型製備。如本文所用，I型指化合物1的一結晶形式，其特徵在於：XRPD圖與圖1A基本相同；XRPD光譜具有圖1A的主要峰(例如，相對強度為20%以上，30%以上，40%以上，50%以上，60%以上，70%以上，80%以上，或者90%以上的峰)；XRPD圖具有以下峰中的一個或多個(例如，1，2，3，4，5，6，7，8或全部)：7.0，10.2，10.6，14.0，20.4，21.9，23.4，24.9，和25.9度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ ；DSC圖具有峰值溫度為約175.9°C的吸熱峰；DSC曲線圖與圖1B中所示基本相同；TGA曲線圖與圖1B中所示基本相同；或其組合。如本文所用的XRPD光譜的主要峰是指衍射角在4-30度(2θ)之間，相對強度為10%以上的峰。在一些實施方式中，XRPD光譜的主要峰可以指相對強度為20%以上，30%以上，40%以上，50%以上，60%以上，70%以上，80%以上，或90%以上的峰。

【0029】本文中基本上純的化合物1-Na的鈉含量通

常接近基於化合物 1-Na 的通式計算的理論鈉含量。在一些實施方式中，基本上純的化合物 1-Na 的特徵在於化合物 1-Na 的鈉與羧酸根部分的摩爾比為約 1:1。在一些實施方式中，基本上純的化合物 1-Na 具有理論鈉含量的約 80% 至約 125% 的鈉含量。在一些實施方式中，基本上純的化合物 1-Na 具有約 6.0% 至約 7.3% 的鈉含量。

【0030】本文中基本上純的化合物 1-Na 可以不含或基本上不含化合物 1，和/或可以不含或基本上不含化合物 1 的其他鹽。在一些實施方式中，基本上純的化合物 1-Na 基本上不含化合物 1，例如，其量小於 5 重量% (例如，小於 3%，小於 1%，小於 0.2%，小於 0.1% 或小於 0.05%)。在一些實施方式中，除了可通過平衡存在的量之外，基本上純的化合物 1-Na 不含化合物 1。在一些實施方式中，基本上純的化合物 1-Na 沒有可檢測量的化合物 1。在一些實施方式中，基本上純的化合物 1-Na 基本上不含化合物 1 的其他鹽，例如，其量小於 5 重量% (例如，小於 3%，小於 1%，小於 0.2%，小於 0.1% 或小於 0.05%)。在一些實施方式中，基本上純的化合物 1-Na 不包含可檢測量的化合物 1 的其他鹽。

【0031】在一些實施方式中，本發明提供化合物 1-Na 的結晶形式 II。化合物 1-Na 的 II 型表現出所需的穩定性、溶解性和其它物理化學特徵，其中一些在實施例部分中舉例說明。如本文所用，II 型是指化合物 1-Na 的一結晶形式，其特徵在於：XRPD 圖與圖 2A 基本相同；XRPD 光譜具有

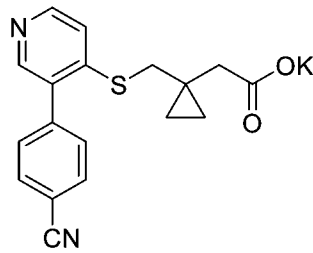
圖2A的主要峰(例如，相對強度為20%以上，30%以上，40%以上，50%以上，60%以上，70%以上，80%以上，或90%以上的峰)；XRPD光譜具有以下峰中的一個或多個(例如，1，2，3，4，5，6，7，8，9，10，11，12，13，14)：8.8，15.2，16.2，17.2，17.6，18.6，20.2，20.9，21.7，22.2，23.1，25.2，25.9和26.4度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ ；DSC圖具有峰值溫度為約301.3°C的吸熱峰；DSC曲線圖與圖2B中所示基本相同；TGA曲線圖與圖2B中所示基本相同；或其組合。例如，在一些實施方式中，化合物1-Na的結晶形式II的特徵在於XRPD光譜具有以下峰中的四個或更多個：8.8，15.2，16.2，17.2，17.6，18.6，20.2，20.9，21.7，22.2，23.1，25.2，25.9和26.4度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。在一些實施方式中，化合物1-Na的結晶形式II的特徵在於XRPD光譜具有以下峰中的八個或更多個：8.8，15.2，16.2，17.2，17.6，18.6，20.2，20.9，21.7，22.2，23.1，25.2，25.9和26.4度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。在一些實施方式中，化合物1-Na的結晶形式II的特徵在於XRPD光譜具有以下所有峰：8.8，15.2，16.2，17.2，17.6，18.6，20.2，20.9，21.7，22.2，23.1，25.2，25.9和26.4度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。在一些實施方式中，化合物1-Na的結晶形式II的特徵在於XRPD光譜與圖2A中所示基本相同。在本文所述的任何實施方式中，基本上純的化合物1-Na可基本上由化合物1-Na的II型組成。在本文所述的任何實施方式中，化合物1-Na可以以II型存在。在本文所述的任何實施方式中，基本上

純的化合物 1-Na 或包含化合物 1-Na 的藥物組合物可以僅包含以 II 型的形式的化合物 1-Na，即，沒有可通過 XRPD 鑒定的化合物 1-Na 的其他固體形式。

【0032】 本文描述了製備結晶化合物 1-Na 的示例性方法。通常，將基本上純的化合物 1 (例如，I 型) 溶解在溶劑 (例如 THF) 中以形成溶液；向該溶液中加入約 1 eq 的 NaOH (或另一種鹼)，形成化合物 1-Na；然後可以例如通過蒸發減少溶劑的量使化合物 1-Na 沉澱出。NaOH (或另一種鹼) 可以以固體或以水或醇 (例如甲醇或乙醇) 溶液加入。在實施例部分中提供了化合物 1-Na 的 II 型的製備實例。

【0033】 在一些實施方式中，化合物 1-Na 可以在合適的條件下重結晶。用於重結晶的合適溶劑包括但不限於 THF、甲苯、MeOH、乙醇、正丙醇、異丙醇、異丁醇、甲基叔丁基醚、乙醚、異戊醇、乙酸丁酯、甲酸乙酯、1,4-二噁烷、正丁醇、叔丁醇、正庚烷、環己烷、甲基異丁基酮、二甲基苯、乙酸異丁酯、2-丁酮、乙腈、丙酮、乙酸乙酯、乙酸異丙酯和水。所述溶劑可以單獨使用或以各種組合使用。重結晶技術通常是本領域已知的。

【0034】 在一些具體實施方式中，本發明還提供化合物 1 的鉀鹽，在本文中稱為化合物 1-K，其化學名稱為 2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸鉀，結構表示如下：



(化合物 1-K)。

【0035】 在一些實施方式中，本發明提供基本上純的化合物1-K。在一些實施方式中，基本上純的化合物1-K具有至少70%(例如，至少75%，至少80%，至少85%，至少90%，至少95%，至少97%，或至少99%)的重量和/或HPLC面積純度。在一些實施方式中，基本上純的化合物1-K具有約70%，約75%，約80%，約85%，約90%，約95%，約97%，約99%，或這些指定值之間的任何範圍的重量和/或HPLC面積純度。

【0036】 基本上純的化合物1-K也可以由基本上純的化合物1製備。例如，在一些實施方式中，基本上純的化合物1-K可以由化合物1的I型製備。

【0037】 本文中基本上純的化合物1-K的鉀含量通常接近基於化合物1-K的通式計算的理論鉀含量。在一些實施方式中，基本上純的化合物1-K的特徵在於化合物1-K的鉀與羧酸根部分的摩爾比為約1:1。在一些實施方式中，基本上純的化合物1-K具有的鉀含量為理論鉀含量的約80%至約125%。

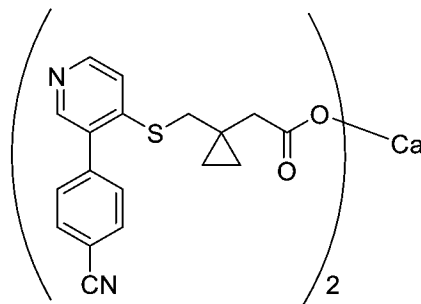
【0038】 本文中基本上純的化合物1-K可以不含或基本上不含化合物1，和/或可以不含或基本上不含化合物1的

其它鹽。在一些實施方式中，基本上純的化合物 1-K 基本上不含化合物 1，例如，其量小於 5 重量%(例如，小於 3%，小於 1%，小於 0.2%，小於 0.1%，或小於 0.05%)。在一些實施方式中，除了可通過平衡存在的量之外，基本上純的化合物 1-K 不含化合物 1。在一些實施方式中，基本上純的化合物 1-K 沒有可檢測量的化合物 1。在一些實施方式中，基本上純的化合物 1-K 基本上不含化合物 1 的其他鹽，例如，其量小於 5 重量%(例如，小於 3%，小於 1%，小於 0.2%，小於 0.1% 或小於 0.05%)。在一些實施方式中，基本上純的化合物 1-K 不包含可檢測量的化合物 1 的其他鹽。

【0039】 在一些實施方式中，本發明提供化合物 1-K 的結晶形式 III。化合物 1-K 的 III 型表現出所需的穩定性、溶解性和其它物理化學特徵，其中一些在實施例部分中舉例說明。如本文所用，III 型是指化合物 1-K 的一結晶形式，其特徵在於：XRPD 圖與圖 3A 基本相同；XRPD 光譜具有圖 3A 的主要峰(例如，相對強度為 20% 以上，30% 以上，40% 以上，50% 以上，60% 以上，70% 以上，80% 以上，或者 90% 以上的峰)；XRPD 光譜具有以下峰中的一個或多個(例如，1，2，3，4，5，6，7，8，9，10 或全部)：8.3，14.5，14.8，15.6，16.7，17.0，18.2，19.6，20.2，22.2，22.6 和 25.1 度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ ；DSC 圖具有峰值溫度為約 299.9°C 的吸熱峰；DSC 曲線圖與圖 3B 中所示基本相同；TGA 曲線圖與圖 3B 中所示基本相同；或其組合。例如，在一些實施方式中，化合物 1-K 的結晶形式 III 的特徵在於

XRPD 光譜具有以下峰中的四個或更多個：8.3，14.5，14.8，15.6，16.7，17.0，18.2，19.6，20.2，22.2，22.6 和 25.1 度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。在一些實施方式中，化合物 1-K 的結晶形式 III 的特徵在於 XRPD 光譜具有以下峰中的八個或更多個：8.3，14.5，14.8，15.6，16.7，17.0，18.2，19.6，20.2，22.2，22.6 和 25.1 度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。在一些實施方式中，化合物 1-K 的結晶形式 III 的特徵在於 XRPD 光譜具有以下所有峰：8.3，14.5，14.8，15.6，16.7，17.0，18.2，19.6，20.2，22.2，22.6 和 25.1 度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。在一些實施方式中，化合物 1-K 的結晶形式 III 的特徵在於 XRPD 光譜與圖 3A 中所示基本相同。在本文所述的任何實施方式中，基本上純的化合物 1-K 可基本上由化合物 1-K 的 III 型組成。在本文所述的任何實施方式中，化合物 1-K 可以以 III 型存在。在一些實施方式中，基本上純的化合物 1-K 或包含化合物 1-K 的藥物組合物可以僅包含以 III 型的形式的化合物 1-K，即，沒有通過 XRPD 可鑒定的化合物 1-K 的其他固體形式。

【0040】 在一些具體實施方式中，本發明還提供化合物 1 的鈣鹽。在一些實施方式中，鈣鹽是化合物 1-Ca，其化學名稱為 2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸鈣，結構表示如下：



(化合物 1-Ca)。

【0041】 在一些實施方式中，本發明提供基本上純的化合物1-Ca。在一些實施方式中，基本上純的化合物1-Ca具有至少70%(例如，至少75%，至少80%，至少85%，至少90%，至少95%，至少97%，或至少99%)的重量和/或HPLC面積純度。在一些實施方式中，基本上純的化合物1-Ca具有約70%，約75%，約80%，約85%，約90%，約95%，約97%，約99%，或這些指定值之間的任何範圍的重量和/或HPLC面積純度。

【0042】 基本上純的化合物1-Ca也可以由基本上純的化合物1製備。例如，在一些實施方式中，基本上純的化合物1-Ca可以由化合物1的I型製備。或者，基本上純的化合物1-Ca也可以通過鹽交換反應製備，例如，用化合物1-K鹽交換。

【0043】 本文中基本上純的化合物1-Ca的鈣含量通常接近基於化合物1-Ca的通式計算的理論鈣含量。在一些實施方式中，基本上純的化合物1-Ca的特徵在於化合物1-Ca的鈣與羧酸根部分的摩爾比為約1:2。在一些實施方式中，基本上純的化合物1-Ca的鈣含量為理論鈣含量的約80%至約125%。

【0044】本文中基本上純的化合物 1-Ca 可以不含或基本上不含化合物 1，和/或可以不含或基本上不含化合物 1 的其它鹽。在一些實施方式中，基本上純的化合物 1-Ca 基本上不含化合物 1，例如其量小於 5 重量% (例如，小於 3%，小於 1%，小於 0.2%，小於 0.1% 或小於 0.05%)。在一些實施方式中，除了可通過通過平衡存在的量之外，基本上純的化合物 1-Ca 不含化合物 1。在一些實施方式中，基本上純的化合物 1-Ca 沒有可檢測量的化合物 1。在一些實施方式中，基本上純的化合物 1-Ca 基本上不含化合物 1 的其他鹽，例如，其量小於 5 重量% (例如，小於 3%，小於 1%，小於 0.2%，小於 0.1% 或小於 0.05%)。在一些實施方式中，基本上純的化合物 1-Ca 不包含可檢測量的化合物 1 的其他鹽。

【0045】在一些實施方式中，本發明提供化合物 1-Ca 的結晶形式 IV。化合物 1-Ca 的 IV 型也可以表現出某種所需的穩定性、溶解性和其他物理化學特徵，其中一些在實施例部分中舉例說明。如本文所用，IV 型是指化合物 1-Ca 的一結晶形式，其特徵在於：XRPD 圖與圖 4A 基本相同；XRPD 光譜具有圖 4A 的主要峰 (例如，相對強度為 20% 以上，30% 以上，40% 以上，50% 以上，60% 以上，70% 以上，80% 以上，或者 90% 以上的峰)；XRPD 光譜具有以下峰中的一個或多個 (例如，1，2，3，4，5，6，7，8，9，10，11，12，13 或全部)：4.4，6.5，9.1，12.3，13.0，13.4，13.7，14.5，16.0，16.8，18.2，19.8，21.0 和 21.6

度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ ；DSC圖具有峰值溫度為約 145.1°C 的吸熱峰；DSC曲線圖與圖4B中所示基本相同；GA曲線圖與圖4B中所示基本相同；或其組合。例如，在一些實施方式中，化合物1-Ca的結晶形式IV的特徵在於XRPD光譜具有以下峰中的四個或更多個：4.4，6.5，9.1，12.3，13.0，13.4，13.7，14.5，16.0，16.8，18.2，19.8，21.0和21.6度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。在一些實施方式中，化合物1-Ca的結晶形式IV的特徵在於XRPD光譜具有以下峰中的八個或更多個峰：4.4，6.5，9.1，12.3，13.0，13.4，13.7，14.5，16.0，16.8，18.2，19.8，21.0和21.6度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。在一些實施方式中，化合物1-Ca的結晶形式IV的特徵在於XRPD光譜具有以下所有峰：4.4，6.5，9.1，12.3，13.0，13.4，13.7，14.5，16.0，16.8，18.2，19.8，21.0和21.6度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。在一些實施方式中，化合物1-Ca的結晶形式IV的特徵在於XRPD光譜與圖4A中所示基本相同。在本文所述的任何實施方式中，基本上純的化合物1-Ca可基本上由化合物1-Ca的IV型組成。在本文所述的任何實施方式中，化合物1-Ca可以以IV型存在。在一些實施方式中，基本上純的化合物1-Ca或包含化合物1-Ca的藥物組合物可以僅包含以IV型的形式的化合物1-Ca，即，沒有通過XRPD可鑒定的化合物1-Ca的其他固體形式。

【0046】 在一些實施方式中，本文所述的化合物(例如，化合物1、化合物1-Na、化合物1-K或化合物1-Ca)可以以溶劑化物或水合物的形式存在，例如，在一些實施方

式中，本文所述的化合物(例如，化合物1、化合物1-Na、化合物1-K或化合物1-Ca)可以以藥學上可接受的溶劑化物的形式存在。在一些實施方式中，本文所述的化合物(例如，化合物1、化合物1-Na、化合物1-K或化合物1-Ca)可以以水合物形式存在。在一些實施方式中，本文所述的化合物(例如，化合物1、化合物1-Na、化合物1-K或化合物1-Ca)可以以無水形式存在。

藥物組合物

【0047】 在一些實施方式中，本發明提供藥物組合物，其包含一種或多種本文所述的化合物(例如，化合物1、化合物1-Na、化合物1-K或化合物1-Ca)。通常，所述藥物組合物包含治療有效量的一種或多種本文所述化合物(例如，化合物1、化合物1-Na、化合物1-K或化合物1-Ca)和任選的藥學上可接受的賦形劑或載體。在一些實施方式中，所述藥物組合物包含一種或多種如本文所述的基本上純的化合物1、化合物1-Na、化合物1-K和化合物1-Ca。在一些實施方式中，所述藥物組合物包含一種或多種選自化合物1的I型、化合物1-Na的II型、化合物1-K的III型和化合物1-Ca的IV型的結晶形式。可以將所述藥物組合物配製為任何給藥途徑，例如口服給藥。

【0048】 本發明的某些具體實施方式涉及藥物組合物，其包含治療有效量的化合物1-Na和任選的藥學上可接受的賦形劑或載體。在一些實施方式中，包含化合物1-Na的藥物組合物可以配製為口服、腸胃外、鼻、肺、口腔、

局部或透皮給藥。例如，在一些實施方式中，包含化合物 1-Na 的藥物組合物可以是口服製劑，例如膠囊、片劑或水溶液。在一些實施方式中，藥物組合物包含如本文所述的基本上純的化合物 1-Na。在一些實施方式中，化合物 1-Na 以 II 型存在。在一些實施方式中，藥物組合物不含或基本上不含 II 型以外的任何固體形式的化合物 1-Na。例如，在一些實施方式中，在藥物組合物中不存在除 II 型之外的化合物 1-Na 的 XRPD 可檢測的固體形式。

【0049】 包含化合物 1-Na 的藥物組合物通常是儲存穩定的。例如，在一個實例中，當通過在 40°C，相對濕度 75% 下儲存長達 6 個月或更長時間(例如，1，2，3，4，5 或 6 個月)來測試穩定性時，藥物組合物(a)通過 HPLC 測定，含有基本上相同量的化合物 1-Na，(b)通過 HPLC 測定沒有增加量的雜質或降解物，和/或(c)具有與通過本文所述的溶出方法測定的基本相同的溶出曲線。

【0050】 包含化合物 1-Na 的藥物組合物還可以通過體外溶出曲線表徵。在一些實施方式中，藥物組合物可以配製成固體劑型，例如膠囊或片劑。在一些實施方式中，固體劑型可以配製為速釋製劑，例如，當使用 USP II 漿法在 pH 為約 6.8 的溶出介質(900mL)(使用磷酸二氫鈉緩衝液)中以 50rpm 的漿速測試時，在 45 分鐘內釋放至少 70% (例如，至少 80%，至少 85%，至少 90%，或基本上全部)的化合物 1-Na。

【0051】 通常，將包含化合物 1-Na 的藥物組合物配製

成固體劑型。在一些實施方式中，固體劑型是口服固體劑型。在一些實施方式中，固體劑型是膠囊或片劑。在一些實施方式中，膠囊或片劑是腸溶包衣的。在一些實施方式中，膠囊或片劑是非腸溶包衣的。在本文所述的任何實施方式中，藥物組合物可以是非腸溶包衣的。

【0052】 本文的藥物組合物可以各種量包含化合物 1-Na，例如，以有效治療本文所述疾病或病症(例如痛風或高尿酸血症)的量，本文描述了其他合適的量。

【0053】 在一些實施方式中，藥物組合物中的活性成分可基本上由化合物 1-Na 組成。例如，本文的藥物組合物可包括化合物 1-Na 及其游離酸形式作為唯一的活性成分。儘管化合物 1-Na 是鈉鹽，但本領域技術人員會理解某些游離酸形式例如通過平衡可以存在於藥物組合物中。在一些實施方式中，藥物組合物包含化合物 1-Na 及其游離酸形式作為唯一的活性成分。通常，藥物組合物基本上不含化合物 1，例如，其量小於 5 重量%(例如，小於 3%，小於 1%，小於 0.2%，小於 0.1%，小於 0.05%，或檢測不到)。在一些實施方式中，藥物組合物還基本上不含化合物 1 的其他鹽，例如，其量小於 5 重量%(例如，小於 3%，小於 1%，小於 0.2%，小於 0.1%，小於 0.05%，或檢測不到)。然而，在一些實施方式中，本文的藥物組合物還可包含其他活性成分，例如本文所述的其他化合物或可用于治療本文所述疾病或病症(例如痛風或高尿酸血症)的其他活性成分。

【0054】 在一些實施方式中，藥物組合物包含第二藥

劑。在一些實施方式中，第二藥劑是黃嘌呤氧化酶抑制劑、黃嘌呤脫氫酶抑制劑、黃嘌呤氧化還原酶抑制劑或其組合。在一些實施方式中，第二藥劑是別嘌呤醇、非布索坦或其組合。在一些實施方式中，第二藥劑以有效治療痛風或高尿酸血症的量包含在藥物組合物中。

【0055】 在一些實施方式中，將第二藥劑和本文所述的化合物(例如化合物 1-Na)配製成單一劑型，例如單一片劑或單一膠囊。在一些實施方式中，提供了試劑盒，其包括含有一種或多種本文所述化合物(例如化合物 1-Na)的單位劑型和含有第二藥劑的另外的單位劑型。本文所述化合物(例如化合物 1-Na)和第二藥劑的量可以變化，只要聯合給藥(例如同時或依次)是治療有效的，例如治療痛風或高尿酸血症。

【0056】 各種賦形劑或載體可包含在本文所述的藥物組合物中。通常，本文的藥物組合物可包含一種或多種賦形劑或載體，其選自填充劑(例如乳糖、微晶纖維素、甘露醇等)、崩解劑(例如交聯羧甲基纖維素鈉)、助流劑(例如膠體二氧化矽)、潤滑劑(例如、硬脂醯富馬酸鈉)、抗氧化劑、穩定劑、防腐劑、稀釋劑、溶劑、甜味劑、增粘劑、螯合劑、表面活性劑、調味劑、包衣劑、膠凝劑、粘合劑和釋放改性劑。當根據預期用途配製本文化合物時，本領域技術人員將知道，也可以使用其他賦形劑/載體並知道如何選擇合適的賦形劑/載體。在一些具體實施方式中，藥物組合物包含一種或多種(例如，1，2，3，4，5，6或7種)以

下物質：乳糖、微晶纖維素、甘露醇、交聯羧甲基纖維素鈉、膠體二氧化矽和硬脂醯富馬酸鈉。可以使用任何合適量的此類賦形劑和載體。還可以調節賦形劑和/或載體的量，例如，以實現本文所述的所需速釋溶出曲線。在一些實施方式中，賦形劑和載體的使用量等於或低於美國食品和藥物管理局或其他相應的主管機構已確定其對人類使用是安全的各自賦形劑或載體的上限。可以在“Remington's Pharmaceutical Sciences”，Mack Pub. Co.，New Jersey(1991)，和“Remington：The Science and Practice of Pharmacy”，Lippincott Williams & Wilkins，Philadelphia，第20版(2003)和第21版(2005)中找到賦形劑或載體的其他合適的實例，其內容通過引用整體併入本文。

【0057】 本文所述的其他化合物，例如，化合物1、1-K和1-Ca中的任何一種或多種，可與本文對化合物1-Na描述的類似進行配製。例如，這些化合物也可以配製成固體劑型(例如腸溶包衣片劑或膠囊或非腸溶包衣片劑或膠囊)。

【0058】 例如，化合物1-K可以包含在其中化合物1-Na被指明是合適的本文所述的任何藥物組合物中。在一些實施方式中，化合物1-K可以替代化合物1-Na作為其中化合物1-Na被指明是合適的本文所述的任何藥物組合物中的活性成分。在一些實施方式中，化合物1-K的III型包含在藥物組合物中。在一些實施方式中，藥物組合物中的化

合物1-K為III型，並且基本上不含其他固態形式。

【0059】 在一些實施方式中，化合物1可以包含在其中化合物1-Na被指明是合適的任何藥物組合物中。在一些實施方式中，化合物1可以替代化合物1-Na作為其中化合物1-Na被指明是合適的本文所述的任何藥物組合物中的活性成分。在一些實施方式中，化合物1的I型包含在藥物組合物中。在一些實施方式中，藥物組合物中的化合物1為I型，並且基本上不含其他固態形式。

【0060】 在一些實施方式中，化合物1-Ca可以包含在其中化合物1-Na被指明是合適的任何藥物組合物中。在一些實施方式中，化合物1-Ca可以替代化合物1-Na作為其中化合物1-Na被指明是合適的本文所述的任何藥物組合物中的活性成分。在一些實施方式中，化合物1-Ca的IV型包含在藥物組合物中。在一些實施方式中，藥物組合物中的化合物1-Ca為IV型，並且基本上不含其他固態形式。

治療方法

【0061】 本文所述的化合物和藥物組合物可用於治療各種疾病和病症。如美國專利第9,809,580號所示，羧酸化合物，如化合物1是URAT-1的有效抑制劑，可用於治療各種由異常尿酸水準介導的疾病和病症。

【0062】 在一些實施方式中，提供了治療有此需要的受試者的疾病或病症的方法。在一些實施方式中，所述疾病或病症由異常水準的尿酸介導。在一些實施方式中，抑制URAT-1有益於治療該疾病或病症。在一些實施方式中，

所述疾病或病症是選自痛風、痛風性關節炎、復發性痛風發作、高尿酸血症、關節炎症、關節炎、尿石病、腎病、腎結石、腎衰竭、高血壓、心血管疾病、冠心病、Lesch-Nyhan綜合征、Kelley-Seegmiller綜合征、鉛中毒、甲狀旁腺功能亢進、牛皮癬和結節病中的一種或多種。在一些實施方式中，所述疾病或病症是痛風。在一些實施方式中，所述疾病或病症是高尿酸血症。

【0063】 在一些實施方式中，提供了降低有此需要的受試者中血液尿酸水準的方法。

【0064】 在一些實施方式中，提供了促進有此需要的受試者中尿酸排泄的方法。

【0065】 通常，本文所述的方法包括向受試者施用治療有效量的一種或多種本文所述化合物(例如，化合物1、化合物1-Na、化合物1-K或化合物1-Ca)或本文所述的藥物組合物(例如，包含化合物1-Na或1-K的那些)。所述化合物和藥物組合物可以通過任何給藥途徑施用於受試者。例如，在一些實施方式中，可將所述化合物和藥物組合物口服施用於受試者。

【0066】 在一些具體實施方式中，所述方法用於治療痛風。在一些實施方式中，所述方法包括向受試者口服施用治療有效量的化合物1-Na，例如本文所述的任何基本上純的化合物1-Na。在一些實施方式中，所述方法包括向受試者口服施用治療有效量的本文所述的任何包含化合物1-Na的藥物組合物。在一些實施方式中，化合物1-Na可以以

II型存在。在一些實施方式中，藥物組合物包含化合物1-Na的II型並且基本上不含化合物1-Na的任何其他形式，例如XRPD不可檢測的。在一些實施方式中，藥物組合物的活性成分基本上由化合物1-Na組成。然而，在一些實施方式中，所述方法可以進一步包括向受試者施用如本文所述的第二藥劑，例如黃嘌呤氧化酶抑制劑、黃嘌呤脫氫酶抑制劑、黃嘌呤氧化還原酶抑制劑或其組合。在一些實施方式中，第二藥劑可以是別嘌呤醇、非布索坦或其組合。在一些實施方式中，第二藥劑可被同時(例如，以單一劑型)或依次(例如，以分開的劑型)施用於受試者。本文所述化合物(例如化合物1-Na)和第二藥劑的量可以變化，只要聯合給藥(例如，同時或依次)是治療有效的，例如，用於治療痛風或高尿酸血症。

定義

【0067】 如本文所用，與本發明相關的修飾量的術語“約”是指例如通過以下情形發生的數量的變化：常規測試和處理；這種測試和處理中的無意錯誤；本發明中所用成分的製造、來源或純度的差異；等等。如本文所用，“約”具體值還包括該具體值，例如，約10%包括10%。無論是否被術語“約”修飾，申請專利範圍包括提及的量的等同物。在一個實施方式中，術語“約”意指在報導的數值的20%內。

【0068】 如本文所用，術語“治療”等是指消除、減輕或改善疾病或病症，和/或與其相關的症狀。儘管不排除，

但治療疾病或病症不需要完全消除疾病、病症或與其相關的症狀。如本文所用，術語“治療”等可包括“預防性治療”，其是指在沒有所述疾病或病症，但有風險或疾病或病症易於再發展，或疾病或病症易於復發的受試者中，降低疾病或病症再發展的可能性，或降低先前控制的疾病或病症復發的可能性。術語“治療”和同義詞包括將治療有效量的本文所述化合物施用於此治療需要的受試者。

【0069】 如本文所用，本文所用的術語“治療有效量”是指治療劑(例如，本文所述的任何一種或多種化合物)的量足以導致疾病或病症(例如，痛風、高尿酸血症)的一種或多種症狀改善，或預防疾病或病症的出現或進展，或引起病症或病症的消退或治癒。

【0070】 本文使用的術語“受試者”(在本文中可替代地稱為“患者”)是指已成為治療、觀察或實驗對象的動物，優選哺乳動物，最優選人。在本文描述的任何實施方式中，受試者可以是人。

可選實施方式

【0071】 實施方式1. 化合物1、化合物1-Na、化合物1-K或化合物1-Ca的結晶形式。

【0072】 實施方式2. 實施方式1的結晶形式，其是化合物1的結晶形式I，其中所述結晶形式的特徵在於XRPD圖具有以下峰中的一個或多個(例如，1，2，3，4，5，6，7，8或所有)：7.0，10.2，10.6，14.0，20.4，21.9，23.4，24.9和25.9度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。

【0073】實施方式3. 實施方式2的結晶形式，其中所述結晶形式的特徵在於XRPD圖具有以下峰中的四個或更多個(例如，4，5，6，7，8或全部)：7.0，10.2，10.6，14.0，20.4，21.9，23.4，24.9和25.9度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。

【0074】實施方式4. 實施方式2的結晶形式，其中所述結晶形式的特徵在於XRPD圖具有以下峰中的六個或更多個：7.0，10.2，10.6，14.0，20.4，21.9，23.4，24.9和25.9度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。

【0075】實施方式5. 實施方式2的結晶形式，其中所述結晶形式的特徵在於XRPD圖與圖1A中所示基本相同。

【0076】實施方式6. 實施方式2-5中任一項的結晶形式，其中所述結晶形式的特徵在於：(1)差示掃描量熱法(DSC)圖具有峰值溫度為約175.9°C的吸熱峰；(2)差示掃描量熱法(DSC)圖與圖1B所示基本相同；或其組合。

【0077】實施方式7. 實施方式1的結晶形式，其為化合物1-Na的結晶形式II，其特徵在於X射線粉末衍射(XRPD)圖具有以下峰中的一個或多個：8.8，15.2，16.2，17.2，17.6，18.6，20.2，20.9，21.7，22.2，23.1，25.2，25.9和26.4度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。

【0078】實施方式8. 實施方式7的結晶形式，其特徵在於XRPD圖具有以下峰中的四個或更多個：8.8，15.2，16.2，17.2，17.6，18.6，20.2，20.9，21.7，22.2，23.1，25.2，25.9和26.4度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。

【0079】實施方式9. 實施方式7的結晶形式，其特徵

在於 XRPD 圖具有以下峰中的八個或更多個：8.8，15.2，16.2，17.2，17.6，18.6，20.2，20.9，21.7，22.2，23.1，25.2，25.9 和 26.4 度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。

【0080】實施方式 10. 實施方式 7 的結晶形式，其特徵在於 XRPD 圖與圖 2A 中所示基本相同。

【0081】實施方式 11. 實施方式 7-10 中任一項的結晶形式，其特徵在於：(1) 差示掃描量熱法 (DSC) 圖具有峰值溫度為約 301.3°C 的吸熱峰；(2) 差示掃描量熱法 (DSC) 圖與圖 2B 中所示基本相同，或其組合。

【0082】實施方式 12. 實施方式 1 的結晶形式，其為化合物 1-K 的 III 型，其中所述結晶形式的特徵在於 XRPD 圖具有以下峰中的一個或多個 (例如，1，2，3，4，5，6，7，8，9，10 或全部)：8.3，14.5，14.8，15.6，16.7，17.0，18.2，19.6，20.2，22.2，22.6 和 25.1 度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。

【0083】實施方式 13. 實施方式 12 的結晶形式，其中所述結晶形式的特徵在於 XRPD 圖具有以下峰中的四個或更多個 (例如，4，5，6，7，8，9，10 或全部)：8.3，14.5，14.8，15.6，16.7，17.0，18.2，19.6，20.2，22.2，22.6 和 25.1 度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。

【0084】實施方式 14. 實施方式 12 的結晶形式，其中所述結晶形式的特徵在於 XRPD 圖具有以下峰中的八個或更多個 (例如，8，9，10 或全部)：8.3，14.5，14.8，15.6，16.7，17.0，18.2，19.6，20.2，22.2，22.6 和 25.1 度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。

【0085】實施方式15. 實施方式12的結晶形式，其中所述結晶形式的特徵在於XRPD圖與圖3A中所示基本相同。

【0086】實施方式16. 實施方式12-15中任一項的結晶形式，其中所述結晶形式的特徵在於：(1)差示掃描量熱法(DSC)圖具有峰值溫度為約299.9°C的吸熱峰；(2)差示掃描量熱法(DSC)圖與圖3B中所示基本相同，或其組合。

【0087】實施方式17. 實施方式1的結晶形式，其為化合物1-Ca的IV型的結晶形式，其中所述結晶形式的特徵在於XRPD圖具有以下峰中的一個或多個(例如，1，2，3，4，5，6，7，8，9，10，11，12，13或全部)：4.4，6.5，9.1，12.3，13.0，13.4，13.7，14.5，16.0，16.8，18.2，19.8，21.0和21.6度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。

【0088】實施方式18. 實施方式17的結晶形式，其中所述結晶形式的特徵在於XRPD圖具有以下峰中的四個或更多個(例如，4，5，6，7，8，9，10，11，12，13，或全部)：4.4，6.5，9.1，12.3，13.0，13.4，13.7，14.5，16.0，16.8，18.2，19.8，21.0和21.6度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。

【0089】實施方式19. 實施方式17的結晶形式，其中所述結晶形式的特徵在於XRPD圖具有以下峰中的八個或更多個(例如，8，9，10，11，12，13或全部)：4.4，6.5，9.1，12.3，13.0，13.4，13.7，14.5，16.0，16.8，18.2，19.8，21.0和21.6度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。

【0090】實施方式20. 實施方式17的結晶形式，其中

所述結晶形式的特徵在於 XRPD 圖與圖 4A 中所示基本相同。

【0091】 實施方式 21. 實施方式 17-20 中任一項的結晶形式，其中所述結晶形式的特徵在於：(1) 差示掃描量熱法(DSC)圖具有峰值溫度為約 145.1°C 的吸熱峰；(2) 差示掃描量熱法(DSC)圖與圖 4B 中所示基本相同，或其組合。

【0092】 實施方式 22. 一種基本上純的化合物，其選自：(1) 基本上純的化合物 1，其包含實施方式 2-6 中任一項的結晶形式；(2) 基本上純的化合物 1-Na，其包含實施方式 7-11 中任一項的結晶形式；(3) 基本上純的化合物 1-K，其包含實施方式 12-16 中任一項的結晶形式；(4) 基本上純的化合物 1-Ca，其包含實施方式 17-21 中任一項的結晶形式。

【0093】 實施方式 23. 藥物組合物，其包含實施方式 1-21 的結晶形式或實施方式 22 的基本上純的化合物中的任何一種或多種和任選的藥學上可接受的賦形劑或載體。

【0094】 實施方式 24. 實施方式 23 的藥物組合物，其包含根據實施方式 2-6 中任一項的化合物 1 的 I 型並且基本上不含(例如，通過 XRPD 不可檢測的)化合物 1 的其他固體形式，或其藥學上可接受的鹽的藥學組合物。

【0095】 實施方式 25. 實施方式 23 的藥物組合物，其包含根據實施方式 7-11 中任一項的化合物 1-Na 的 II 型並且基本上不含(例如，通過 XRPD 不可檢測的)化合物 1-Na 的其他固體形式。

【0096】 實施方式 26. 實施方式 25 的藥物組合物，其

基本上不含化合物1，其非鈉鹽，或其組合。

【0097】實施方式27. 實施方式23的藥物組合物，其包含根據實施方式12-16中任一項的化合物1-K的III型並且基本上不含(例如，通過XRPD不可檢測的)化合物1-K的其他固體形式。

【0098】實施方式28. 實施方式27的藥物組合物，其基本上不含化合物1，其非鉀鹽，或其組合。

【0099】實施方式29. 實施方式23的藥物組合物，其包含根據實施方式17-21中任一項的化合物1-Ca的IV型並且基本上不含(例如，通過XRPD不可檢測的)化合物1-Ca的其他固體形式。

【0100】實施方式30. 實施方式29的藥物組合物，其基本上不含化合物1，其非鈣鹽，或其組合。

【0101】實施方式31. 實施方式23-30中任一項的藥物組合物，其不是腸溶包衣的。

【0102】實施方式32. 實施方式23-30中任一項的藥物組合物，其是腸溶包衣的。

【0103】實施方式33. 實施方式23-32中任一項的藥物組合物，其為片劑或膠囊的形式。

【0104】實施方式34. 實施方式23-33中任一項的藥物組合物，其中所述藥物組合物的活性成分基本上由化合物1、化合物1-Na、化合物1-K或化合物1-Ca組成。

【0105】實施方式35. 治療選自以下各項的一種或多種疾病或病症的方法：痛風、痛風性關節炎、復發性痛風

發作、高尿酸血症、關節炎症、關節炎、尿石病、腎病、腎結石、腎衰竭、高血壓、心血管疾病、冠心病、Lesch-Nyhan綜合征、Kelley-Seegmiller綜合征、鉛中毒、甲狀旁腺功能亢進、牛皮癬和結節病，所述方法包括向有此需要的受試者施用治療有效量的實施方式1-21中任一項的結晶形式或實施方式22的基本純上的化合物或實施方式23-34中任一項的藥物組合物。

【0106】 實施方式36. 治療高尿酸血症的方法，其包括向有此需要的受試者施用治療有效量的實施方式1-21中任一項的結晶形式或實施方式22的基本上純的化合物或實施方式23-34中任一項的藥物組合物。

【0107】 實施方式37. 治療痛風的方法，其包括向有此需要的受試者施用治療有效量的實施方式1-21中任一項的結晶形式或實施方式22的基本上純的化合物或實施方式23-34中任一項的藥物組合物。

【0108】 實施方式38. 實施方式37的方法，其進一步包括向所述受試者施用有效治療痛風的第二藥劑。

【0109】 實施方式39. 實施方式38的方法，其中第二藥劑是黃嘌呤氧化酶抑制劑、黃嘌呤脫氫酶抑制劑、黃嘌呤氧化還原酶抑制劑，或其組合。

【0110】 實施方式40. 實施方式38的方法，其中第二藥劑是別嘌呤醇、非布索坦或其組合。

【0111】 實施方式41. 降低血液中尿酸水準的方法，其包括向有此需要的受試者施用有效量的實施方式1-21

中任一項的結晶形式或實施方式22的基本上純的化合物或實施方式23-34中任一項的藥物組合物。

【0112】 實施方式42.促進尿酸排泄的方法，其包括向有此需要的受試者施用有效量的實施方式1-21中任一項的結晶形式或實施方式22的基本上純的化合物或實施方式23-34中任一項的藥物組合物。

【0113】 實施方式43. 實施方式35-42中任一項的方法，其中向受試者口服施用所述結晶形式或藥物組合物。

實施例

實施例1. 一般方法

【0114】 材料：起始材料，試劑，溶劑等通常可通過商業來源獲得。

【0115】 粉末X射線衍射(XRPD)：使用X射線衍射儀(Bruker D8 advance)檢測固體樣品。該系統配備LynxEye檢測器。X射線波長為 1.5406\AA 。樣品以 3 至 40° 2θ 掃描，步長為 0.02° 2θ 。管電壓和電流分別為 40 KV 和 40 mA 。將樣品從樣品容器轉移到零背景XRPD-托(XRPD-holder)上並輕輕研磨。

【0116】 TGA分析：TGA分析在TA儀器公司(TA Instruments)的TGA Q500上進行。將樣品置於塗有焦油的鉑或鋁盤中，自動稱重，並插入TGA爐中。將樣品以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 的速率加熱至最終溫度。吹掃氣體是氮氣，平衡速度和樣品速度分別為 $40\text{ ml}/\text{min}$ 和 $60\text{ ml}/\text{min}$ 。

【0117】 DSC分析：DSC分析在TA儀器公司 Q200上

進行。校準標準物是鈦。將重量樣品放入TA DSC盤中，準確記錄重量。將折邊盤用於分析，並將樣品在氮氣(50 ml/min)下以10°C/min的速率加熱，直至最終溫度。

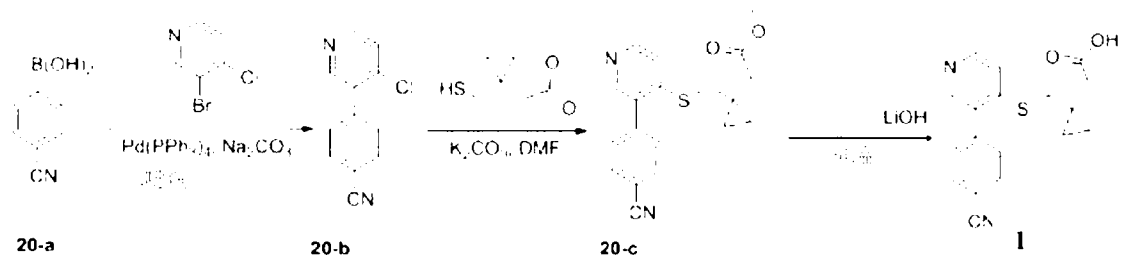
【0118】動態水分吸附：動態水分吸附及脫附是使用 IGA sorp (英國沃靈頓Hiden Isochema公司)來研究。將約3~5 mg的經製備之樣品放置在樣品籃中並懸掛在IGA Sorp的測量腔室內。對於等溫測試，藉由水浴將腔室溫度維持在恆定的 $25\pm 1^\circ\text{C}$ 。於10至90%之目標RH中在步驟模式充分循環下測試樣品。在10% RH遞增中進行分析。每個RH的持續時間設定為最少30分鐘至最多120分鐘，使得樣品可與腔室環境達到平衡。在3分鐘遞增中收集資料。

【0119】HPLC分析：以下顯示代表性的HPLC方法，其可用于例如分析本文化合物的純度。

儀器： Agilent 1260系列
流速： 1.2 mL/min
流動相： A：0.1%TFA的水溶液
B：0.1%TFA的MeOH溶液
注射量： 2 μL
色譜柱： Agilent Eclipse plus C18，3.5 μm ，4.6 * 100 mm
柱溫： 40°C
檢測波長： 255 nm
執行時間： 8分鐘(下次注射延遲2分鐘)
梯度(T/B%)： 0.0/30，6.0/70和8.0/90

實施例2. 2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環

丙基)乙酸的製備



【0120】步驟 1：4-(4-氯吡啶-3-基)苜腈(20-b)的合成

【0121】在 N_2 氣氛下，將1,4-二噁烷(10 v)、3-溴-4-氯吡啶(1400.0g, 1.0 eq)、4-氰基苯硼酸(1.02 eq)、 Na_2CO_3 (2 M aq, 2.0 eq)和KOAc(1.0 eq)加入反應器中。用氮氣惰化反應器，然後加入Pd(PPh₃)₄(0.02 wt)。將所得混合物在 $90 \pm 5^\circ C$ 下加熱24小時，直至3-溴-4-氯吡啶的含量為NMT 5.0%。將反應混合物冷卻至 $20 \pm 5^\circ C$ ，過濾並用1,4-二噁烷(2 v)洗滌濾餅。將合併的濾液在減壓下濃縮至10 v，然後加入H₂O(20 v)，導致形成白色固體。過濾混合物，濾餅用H₂O(2 v)洗滌。將濾餅溶解在DCM(5 v)中，分離所得混合物以除去殘留的水。加入3-巰基丙基乙基硫醚二氧化矽(0.15 wt)，過濾混合物並用DCM(2 v)洗滌。將3-巰基丙基乙基硫醚二氧化矽(0.15 wt)再次加入到合併的濾液中，過濾混合物並用DCM(2 v)洗滌。將所得濾液濃縮至2-3 v並加入純化水(8 v)。將混合物攪拌至少30分鐘並過濾。濾餅用H₂O(2 v)洗滌，並在 $50 \pm 5^\circ C$ 的真空烘箱中乾燥，得到粗產物，為白色固體(純度：90.4%)，其不經進一步純化用於下一步反應。

【0122】步驟2：2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸甲酯(**20-c**)的合成

【0123】在N₂氣氛下，將DMF(6 v)加入反應器中，然後加入化合物**20-b**(1313.6 g，1.0 eq)、2-(1-(巰基甲基)環丙基)乙酸甲酯(1.05 eq)和K₂CO₃(1.2 eq)。將所得混合物在80 ± 5°C下加熱3小時，直到化合物**20-b**的含量為NMT 1.0%。將反應混合物冷卻至20 ± 5°C，過濾並用EA(2 v)洗滌濾餅。將合併的濾液加入H₂O(10 v)中，並用EA(5 v)萃取。將合併的有機層用飽和的NaHCO₃和NaCl水溶液洗滌。將得到的有機相在減壓下濃縮至2-3 v，並加入正庚烷(10 v)。過濾所得混合物並用正庚烷(2 v)洗滌。將濾餅溶解在EA(10 v)中，並將所得有機相在50 ± 5°C(水溫)下減壓濃縮至2-3 v，然後將正庚烷(10 v)加入到混合物中，在40 ± 5°C下攪拌1小時後，過濾收集固體並用正庚烷(2 v)洗滌。將濾餅在50 ± 5°C下溶於MTBE(10 v)中，並加入3-巰基丙基乙基硫醚二氧化矽(0.20 wt)。將所得混合物在50 ± 5°C下攪拌至少5小時，過濾並用MTBE(2 v)洗滌。將3-巰基丙基乙基硫醚二氧化矽(0.20 wt)再次加入到合併的濾液中，在50 ± 5°C下攪拌至少5小時，並過濾。將濾餅用MTBE(2 v)洗滌，並將合併的有機相在減壓下濃縮至2-3 v。向混合物中加入正庚烷(10 v)，過濾收集固體。將濾餅在50 ± 5°C的真空烘箱中乾燥，得到粗化合物**20-c**，為白色固體(純度：95.2%)。

【0124】2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲

基)環丙基)乙酸(1)的合成

【0125】在N₂氣氛下，向化合物**20-c**(1533.0 g，1.0 eq)在THF(10 v)中的攪拌溶液中加入LiOH的溶液(1.1 eq，2 M水溶液)。將所得混合物在25 ± 3°C下攪拌2小時，直到化合物**20-c**的含量為NMT 1.0%。將反應混合物用H₂O(10 v)淬滅後，用MTBE萃取。將水相冷卻至0 ± 5°C並在0 ± 5°C下緩慢加入20%HOAc水溶液以將pH調節至5.0-6.0。過濾收集所得固體，用H₂O(5 v)洗滌並乾燥，得到化合物1的I型，為灰白色固體，用XRPD表徵(純度：99.6%)。HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 12.17 (bs, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.25 (s, 2H), 0.49-0.59 (m, 4H)。

【0126】表1. 化合物1的結晶形式I的XRPD衍射角

角	強度	角	強度	角	強度
2-θ/°	%	2-θ/°	%	2-θ/°	%
6.964	40.1	23.719	3.4	32.705	2.5
10.158	11.5	24.041	0.9	33.112	0.9
10.582	5.4	24.894	7.5	33.599	0.9
12.608	0.8	25.709	4.8	34.002	0.7
13.966	100	25.933	11.1	35.006	0.7
14.641	1.6	26.337	1.1	35.582	1.6
15.677	2	26.715	3.8	36.421	1.1
18.386	2.5	27.094	2.6	36.661	1.2
19.3	1.5	28.074	2.6	36.949	1.1
19.602	6.8	28.832	1	37.572	1.7
19.86	5	29.597	5.7	37.894	0.7

20.405	31.4	30.042	5.7	38.719	1.6
21.028	2.4	30.317	1.6	39.686	1.6
21.26	1.6	30.814	3.5		
21.549	1.6	31.245	1.3		
21.859	8	31.737	1.2		
22.941	3.6	32.116	1.1		
23.426	16.1	32.371	1.3		

實施例3. 2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸鈉的製備

【0127】將2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸(2.003 g)加入玻璃燒瓶中。然後加入THF(80 mL)以形成澄清溶液。然後將NaOH(264.2 mg)加入燒瓶中，攪拌混合物4小時直至出現黃色沉澱。過濾鈉鹽固體，用THF洗滌並真空乾燥。HNMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 0.34-0.42 (m, 4H)。

【0128】然後分析獲得的固體。代表性的XRPD光譜顯示在圖2A中，代表性的DSC光譜顯示在圖2B中。獲得的鈉鹽被確定為無水的，起始熔點為約297.2°C。

【0129】表2. 化合物1-Na的結晶形式II的XRPD衍射角

角	強度	角	強度	角	強度
2- θ /°	%	2- θ /°	%	2- θ /°	%
4.03	12	23.089	34.6	31.957	11.9
5.521	7.6	23.912	4.8	32.629	5.6
8.421	9	25.247	27.2	33.003	6.2
8.803	20.2	25.88	52.1	33.25	5.9

14.275	7.9	26.354	30.8	33.862	12.8
15.241	65.6	26.75	10.3	34.731	26.4
16.235	69.8	27.139	17.1	35.551	6.3
16.796	6.9	27.866	6.8	36.018	5.4
17.196	43.2	28.466	7	36.687	7.7
17.592	17.2	28.805	21.5	37.241	5.9
18.576	27	29.248	17.1	37.552	6.1
20.197	100	29.803	17.4	38.267	10.5
20.895	32.3	30.363	10.7	38.905	3.9
21.666	30.9	31.156	5.4	39.214	5.3
22.227	67.1	31.669	11.8	39.616	5.3

實施例4. 2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸鉀的製備

【0130】將2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸(50.04 mg)加入小瓶中。然後加入THF(2 mL)，在超聲處理後形成澄清溶液。然後將KOH(0.1 mol/L，1.54 mL)的甲醇溶液加入到小瓶中。將混合物攪拌2小時，蒸發溶劑至幾乎乾燥。最後，攪拌下加入1.0 mL乙酸乙酯，出現黃色沉澱。攪拌30分鐘後過濾懸浮液。收集固體並真空乾燥。HNMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.39 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.32 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 0.32-0.41 (m, 4H)。

【0131】然後分析獲得的固體。代表性的XRPD光譜顯示在圖3A中，代表性的DSC光譜顯示在圖3B中。得到的鉀鹽被確定為無水的，起始熔點為約293.40°C。

【0132】表3. 化合物1-K的結晶形式III的XRPD衍射角

角	強度	角	強度	角	強度
2- θ /°	%	2- θ /°	%	2- θ /°	%
4.038	48.1	21.473	15	30.984	12
8.332	43.8	22.199	62.8	31.487	7.1
13.758	9	22.556	33.2	32.203	11.3
14.522	15.8	25.138	100	33.167	8.2
14.774	29.7	25.515	23	33.722	27.8
15.625	24	25.919	20	34.252	9.5
16.681	19.7	26.28	11.3	34.818	8.9
16.973	26.6	27.732	16.3	35.716	7.1
18.151	20.3	28.41	12.9	36.318	8.3
19.614	55	28.899	13.6	37.05	9.4
20.224	21.1	29.321	19.4	38.915	9.5
21.265	15.5	30.364	21.8	39.543	12.7

實施例5. 2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸鈣的製備

【0133】將2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸鉀(79.92 mg)加入到小瓶中。然後加入氯化鈣(12.27 mg，在1.0 mL水中)。將混合物攪拌2.5小時，出現白色沉澱。過濾得到鈣鹽固體，然後用水洗滌並真空乾燥。HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 8.42 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 0.38-0.49 (m, 4H)。

【0134】然後分析獲得的固體。代表性的XRPD光譜顯示在圖4A中，代表性的DSC光譜顯示在圖4B中。鈣鹽的結晶形式被確定為水合物。DSC顯示可能由於失水產生的

起始溫度為約131.98°C的吸熱峰。

【0135】或者，可以通過使用甲醇鈣製備鈣鹽。

【0136】表4. 化合物1-Ca的結晶形式IV的XRPD衍射角

角	強度	角	強度	角	強度
2-θ/°	%	2-θ/°	%	2-θ/°	%
3.256	67.1	15.175	14	21.558	28.7
4.44	100	15.962	15.2	22.63	9.2
6.449	93.3	16.265	14	23.396	8
9.094	21.2	16.795	17.2	24.294	8.1
12.256	25.9	18.193	21.4	26.343	14.2
12.927	15.5	19.564	12.1	27.29	15.4
13.385	23	19.776	16.2	28.344	11.1
13.745	15.4	20.161	18.5	31.027	7.7
14.487	19.3	20.974	29.5	36.86	6.5

實施例6. 2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸及其鹽的性質

Na鹽、K鹽、Ca鹽和游離酸的溶解度測試

【0137】稱取5 mg樣品固體(Ca鹽/游離酸)到8 mL玻璃小瓶中，然後分別加入1 mL 各pH緩衝溶液(pH 6.8和水)。將懸浮液置於振盪器中，在25°C下以200 rpm振盪，並在0.5小時和2小時時取出0.3 mL - 0.5 mL。在每個時間點，過濾懸浮液以除去固體。在每個時間點通過HPLC分析濾液。

【0138】Na鹽和K鹽的溶解度非常高，因此通過目視觀察確定溶解度。稱取約5 mg樣品固體(Na鹽/K鹽)到2 mL小瓶中，然後每次加入5 μL pH緩衝溶液(pH 6.8和水)直至固體溶解。

【0139】在 pH 6.8 緩衝液和水中研究游離酸和這三種鹽的溶解度。在 pH 6.8 的緩衝液和水中 2 小時觀察到這些鹽相對於游離酸提高的溶解度。詳細資料總結在表 5 中。

【0140】表 5 鹽和游離酸的溶解度 (mg/mL)

介質	Na 鹽	K 鹽	Ca 鹽		游離酸	
	0.5 h	0.5 h	0.5 h	2 h	0.5 h	2 h
pH 6.8 緩衝液	> 400 mg/mL	> 400 mg/mL	0.264	0.279	0.083	0.084
水	> 400 mg/mL	> 400 mg/mL	1.657	1.625	0.019	0.034

【0141】溶解度結果顯示，在水和緩衝液 (pH 6.8) 中均觀察到那些鹽相對於游離酸的溶解度提高。在這三種鹽中，鈉鹽和鉀鹽的溶解度 (> 400 mg/mL) 遠高於鈣鹽。

Na 鹽、K 鹽和 Ca 鹽的固體穩定性試驗

【0142】稱取 20 mg 鹽材料 (Na 鹽 / K 鹽 / Ca 鹽) 到 20 mL 玻璃小瓶中，並置於加速條件 (40°C / 75% RH) 下。在 1 周和 2 周後，稱取 5 mg 固體到 10 mL 容量瓶中並加入稀釋劑 (甲醇:水 = 1:1) 以溶解並稀釋至體積。在 0 周、1 周和 2 周進行 HPLC 和 XRPD 分析。

【0143】所有這三種鹽在 40°C / RH75% 下穩定 2 周。HPLC 分析顯示峰面積沒有變化。

【0144】在固態穩定性測試中，所有這三種鹽在 40°C / RH75% 下物理和化學穩定 2 周。

【0145】溶解度結果顯示，在水和緩衝液 (pH 6.8) 中均觀察到那些鹽相對於游離酸的溶解度提高。在這三種鹽中，鈉鹽和鉀鹽的溶解度 (> 400 mg/mL) 遠高於鈣鹽。另

外，在 80%RH 下，Na 鹽吸收 8.28% 的水，K 鹽吸收 50.63% 的水。因此，至少在吸濕性方面，Na 鹽顯示出優於鉀鹽的優點。

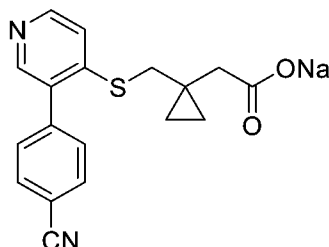
【0146】 應當理解，不是概述和摘要部分，而是詳細描述部分意圖用於解釋申請專利範圍。發明內容和摘要部分可以闡述發明人所預期的本發明的一個或多個實施方式，但不是所有示例性實施方式，因此，不旨在以任何方式限制本發明和所附的申請專利範圍。

【0147】 上文已經借助於示出特定功能及其關係的實施的功能構建模組描述了本發明。為了便於描述，本文任意定義了這些功能構建模組的邊界。可以定義替代邊界，只要適當地執行指定的功能及其關係即可。

【0148】 具體實施方式的前述描述將如此充分地揭示本發明的一般性質，在不脫離本發明的一般概念的情況下，其他人可通過應用本領域技術範圍內的知識，容易地修改和/或適應各種應用，例如這些具體實施方式，而無需過多的實驗。因此，基於本文給出的教導和指導，這些適應和修改旨在落入所公開實施方式的等同物的含義和範圍內。應理解，本文中的措辭或術語是出於描述而非限制的目的，使得本說明書的術語或措辭將由本領域技術人員根據教導和指導來解釋。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種 2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸鈉的結晶形式II(化合物 1-Na)，



(化合物 1-Na)，

其特徵在於，X 射線粉末衍射(XRPD)圖具有以下峰中的一個或多個：8.8、15.2、16.2、17.2、17.6、18.6、20.2、20.9、21.7、22.2、23.1、25.2、25.9 和 26.4 度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項2】 如請求項1所述的結晶形式II，其特徵在於，XRPD圖具有以下峰中的四個或更多個：8.8、15.2、16.2、17.2、17.6、18.6、20.2、20.9、21.7、22.2、23.1、25.2、25.9和26.4度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項3】 如請求項1所述的結晶形式II，其特徵在於，XRPD圖具有以下峰中的八個或更多個：8.8、15.2、16.2、17.2、17.6、18.6、20.2、20.9、21.7、22.2、23.1、25.2、25.9和26.4度 2θ ， $\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項4】 一種藥物組合物，其包含請求項1-3中任一項的結晶形式II和任選的藥學上可接受的賦形劑或載體，其中該藥物組合物為口服固體劑型。

【請求項5】 如請求項4所述的藥物組合物，其基本上不含2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸鈉的其它固體形式。

【請求項6】 如請求項4或5所述的藥物組合物，其基本上不含2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸。

【請求項7】 如請求項4或5所述的藥物組合物，其不是腸溶包衣的。

【請求項8】 如請求項4或5所述的藥物組合物，其為片劑或膠囊劑的形式。

【請求項9】 如請求項4或5所述的藥物組合物，其中，所述藥物組合物的活性成分基本上由2-(1-(((3-(4-氰基苯基)吡啶-4-基)硫基)甲基)環丙基)乙酸鈉組成。

【請求項10】 一種治療有效量的請求項1-3中任一項的結晶形式II或如請求項4-9中任一項的藥物組合物於製備藥物之用途，所述藥物是用於治療一種或多種疾病或病症，其選自痛風、高尿酸血症、關節炎症(joint inflammation)、關節炎(arthritis)、尿石病、腎病、心血管疾病、Lesch-Nyhan綜合征、Kelley-Seegmiller綜合征、鉛中毒、甲狀旁腺功能亢進、牛皮癬和結節病，其中，所述結晶形式II或藥物組合物將被施用至有需要的受試者。

【請求項11】 一種治療有效量的請求項1-3中任一項的結晶形式II或如請求項4-9中任一項的藥物組合物於製備藥物之用途，所述藥物是用於治療一種或多種疾病或病

症，其選自痛風性關節炎、復發性痛風發作、腎結石、腎衰竭、高血壓和冠心病，其中所述結晶形式II或藥物組合物將被施用至有需要的受試者。

【請求項12】 一種治療有效量的請求項1-3中任一項的結晶形式II或請求項4-9中任一項的藥物組合物於製備藥物之用途，所述藥物是用於治療高尿酸血症，其中，所述結晶形式II或藥物組合物將被施用至有需要的受試者。

【請求項13】 一種治療有效量的請求項1-3中任一項的結晶形式II或請求項4-9中任一項的藥物組合物於製備藥物之用途，所述藥物是用於治療痛風，其中，所述結晶形式II或藥物組合物將被施用至有需要的受試者。

【請求項14】 如請求項13所述的用途，所述受試者將進一步被施用一有效治療痛風的第二藥劑。

【請求項15】 如請求項14所述的用途，其中，所述第二試劑是黃嘌呤氧化酶抑制劑、黃嘌呤脫氫酶抑制劑、黃嘌呤氧化還原酶抑制劑或其組合。

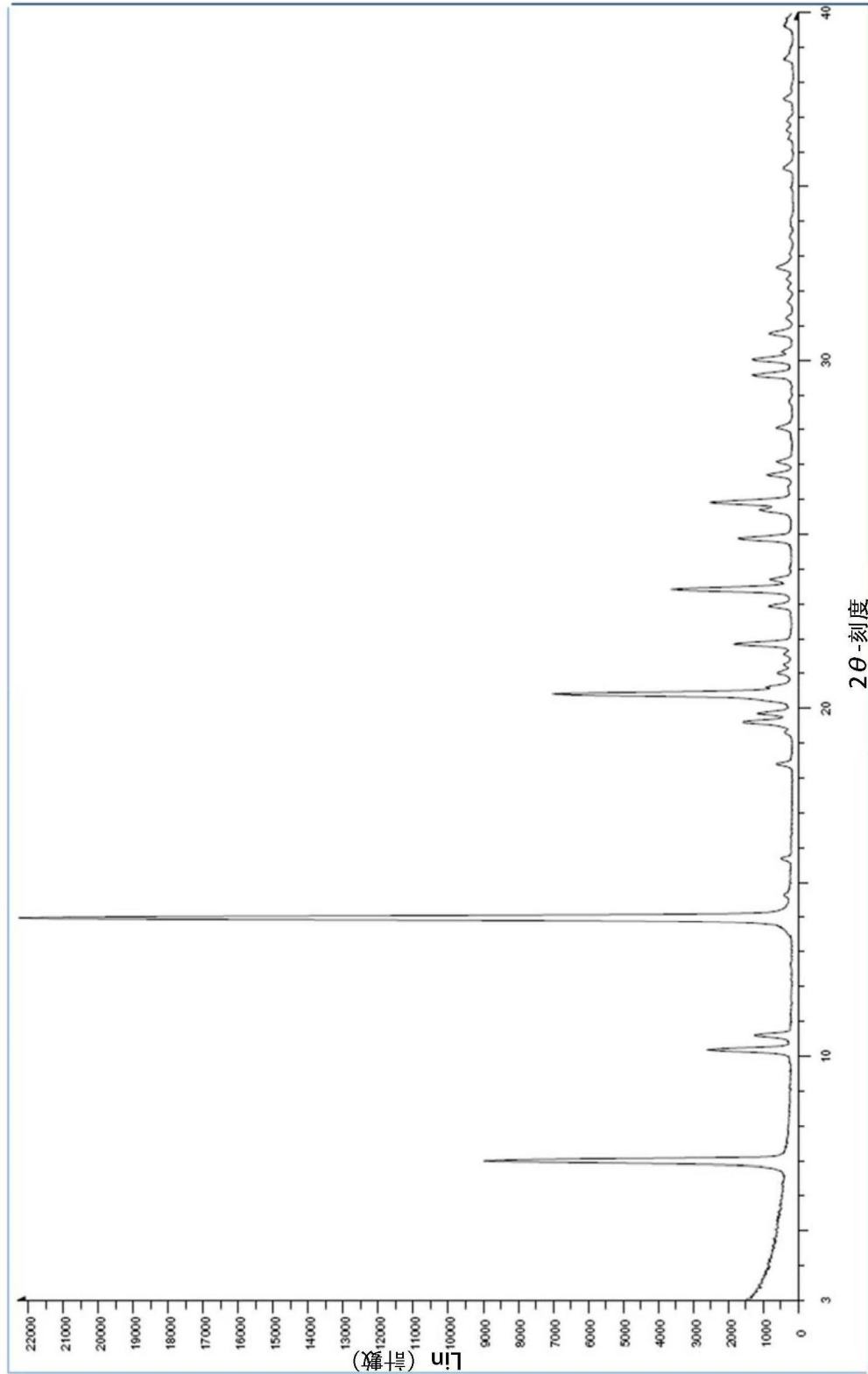
【請求項16】 如請求項15所述的用途，其中，所述第二藥劑是別嘌呤醇、非布索坦或其組合。

【請求項17】 一種有效量的請求項1-3中任一項的結晶形式II或請求項4-9中任一項的藥物組合物於製備藥物之用途，所述藥物是用於降低血液中尿酸水準或促進尿酸排泄，其中，所述結晶形式II或藥物組合物將被施用至有需要的受試者。

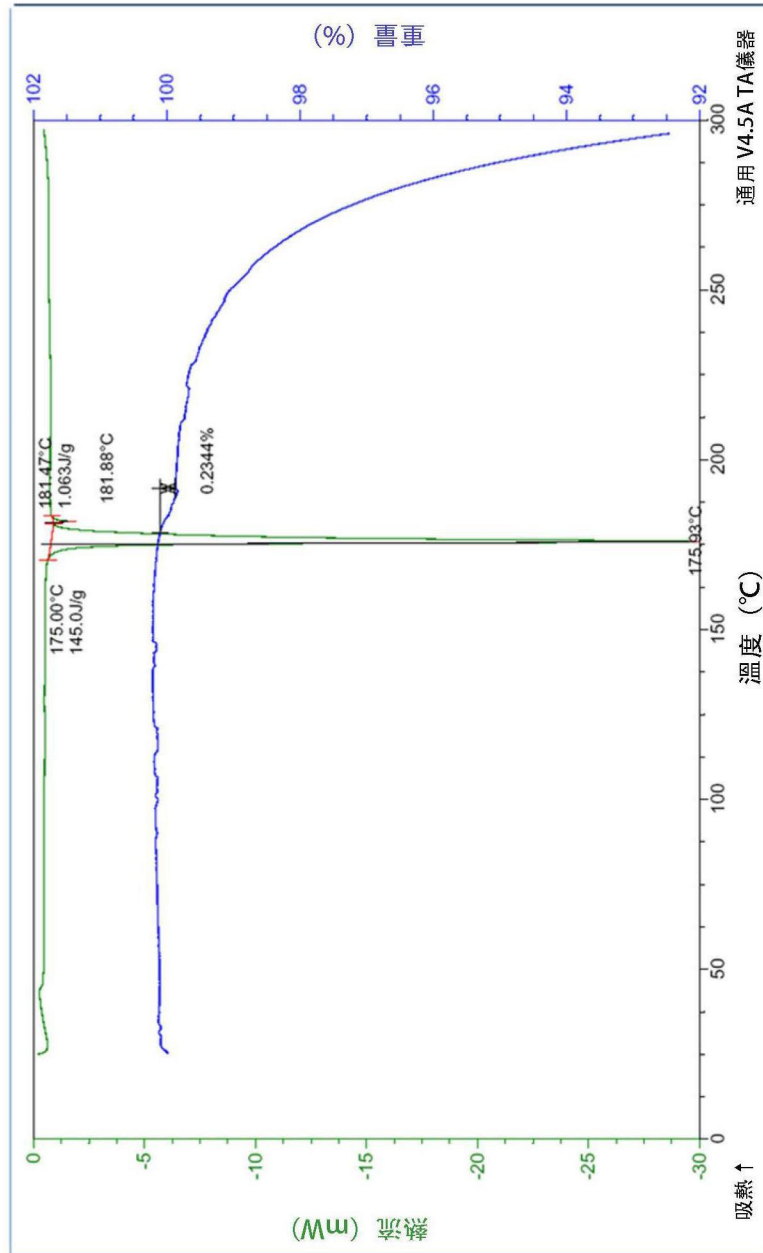
【請求項18】 如請求項10-17中任一項所述的用途，

其中，所述結晶形式II或藥物組合物將被口服施用至所述受試者。

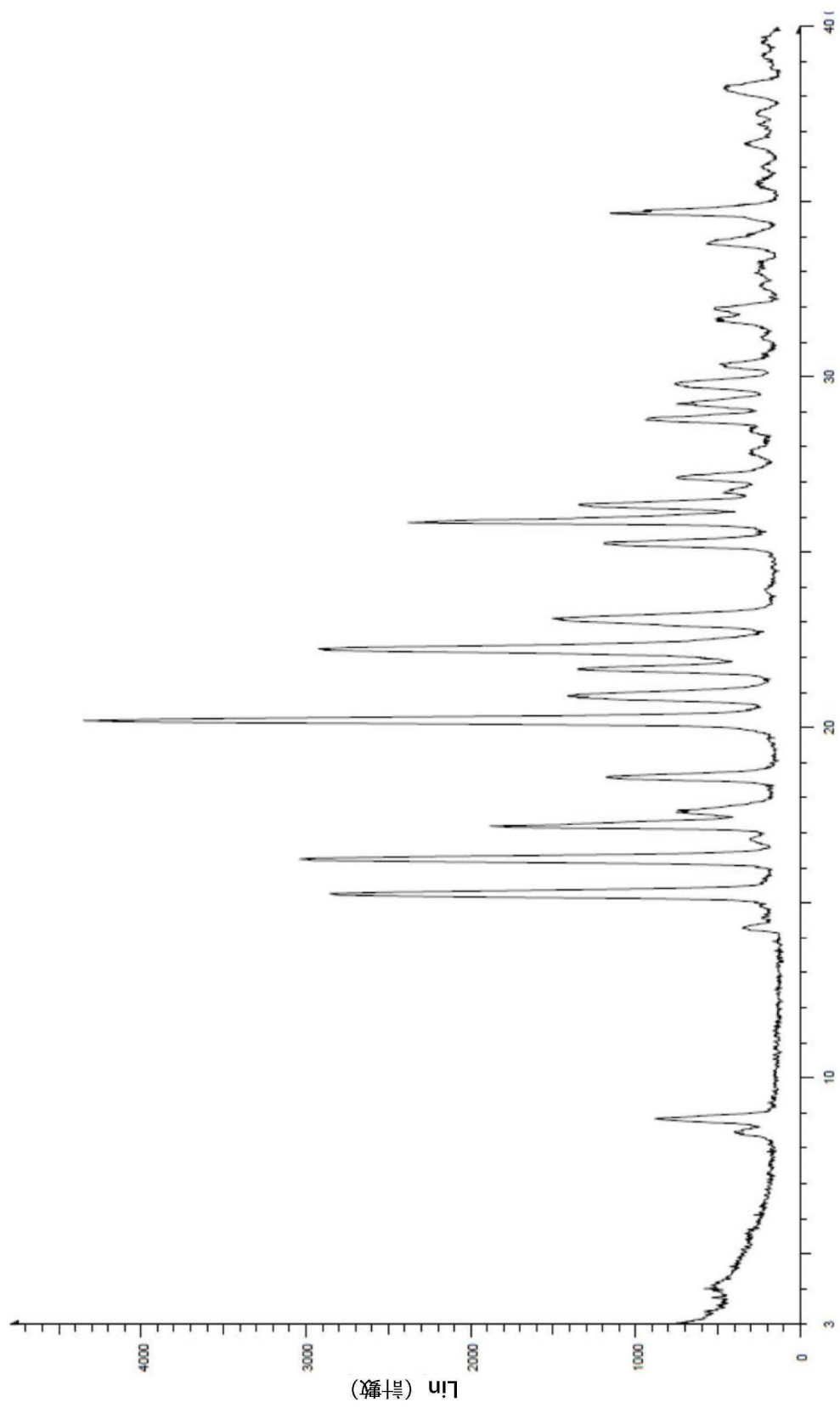
【發明圖式】



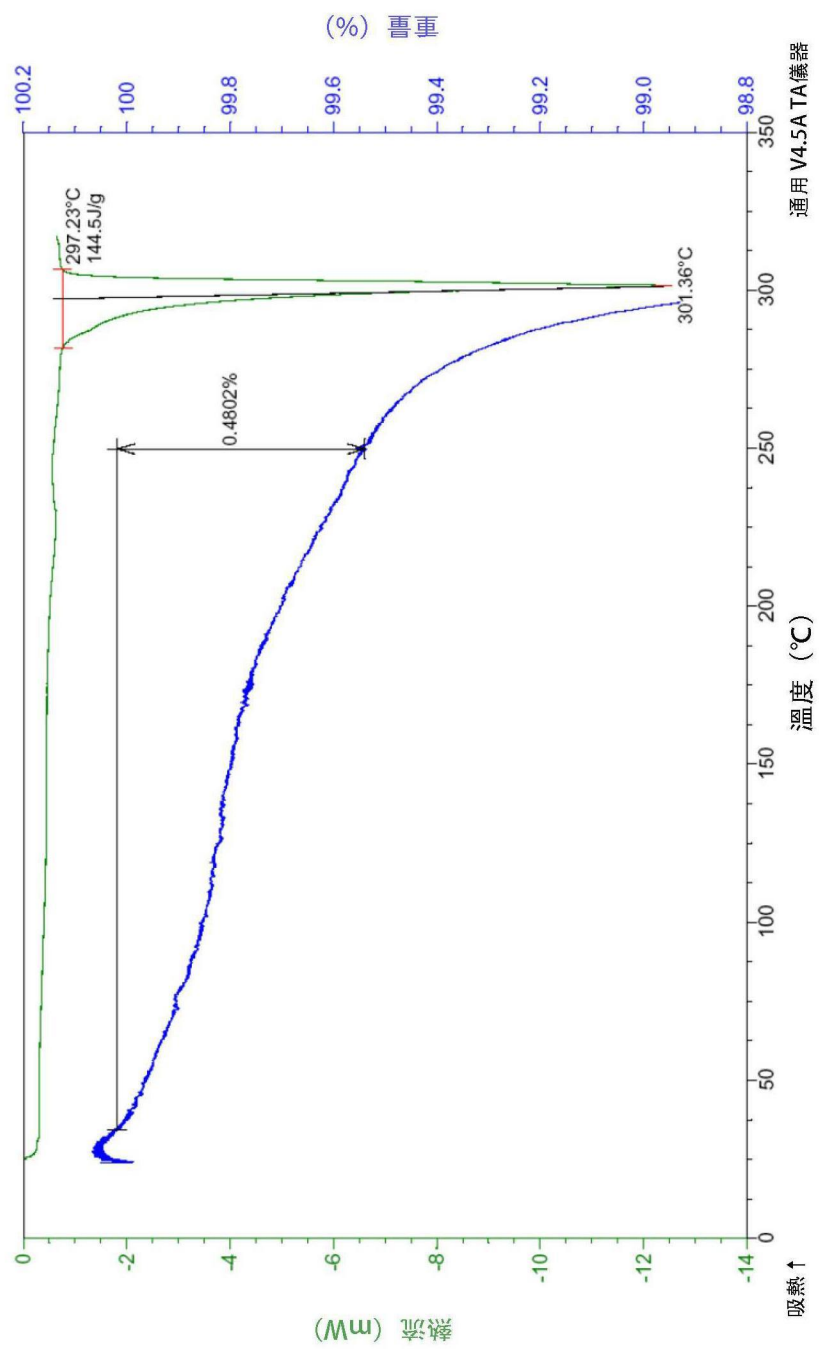
【圖 1A】



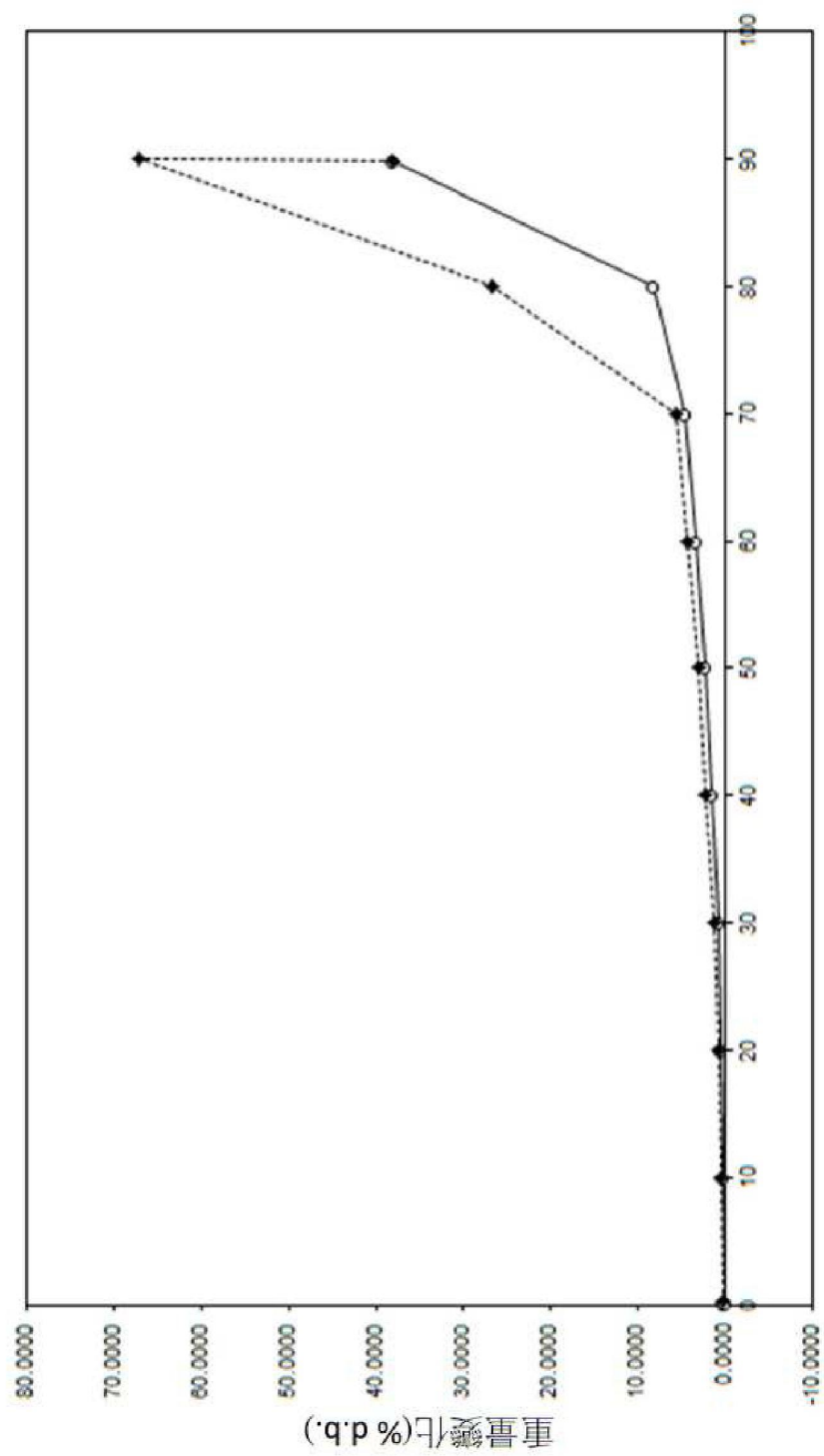
【圖 1B】



【圖 2A】

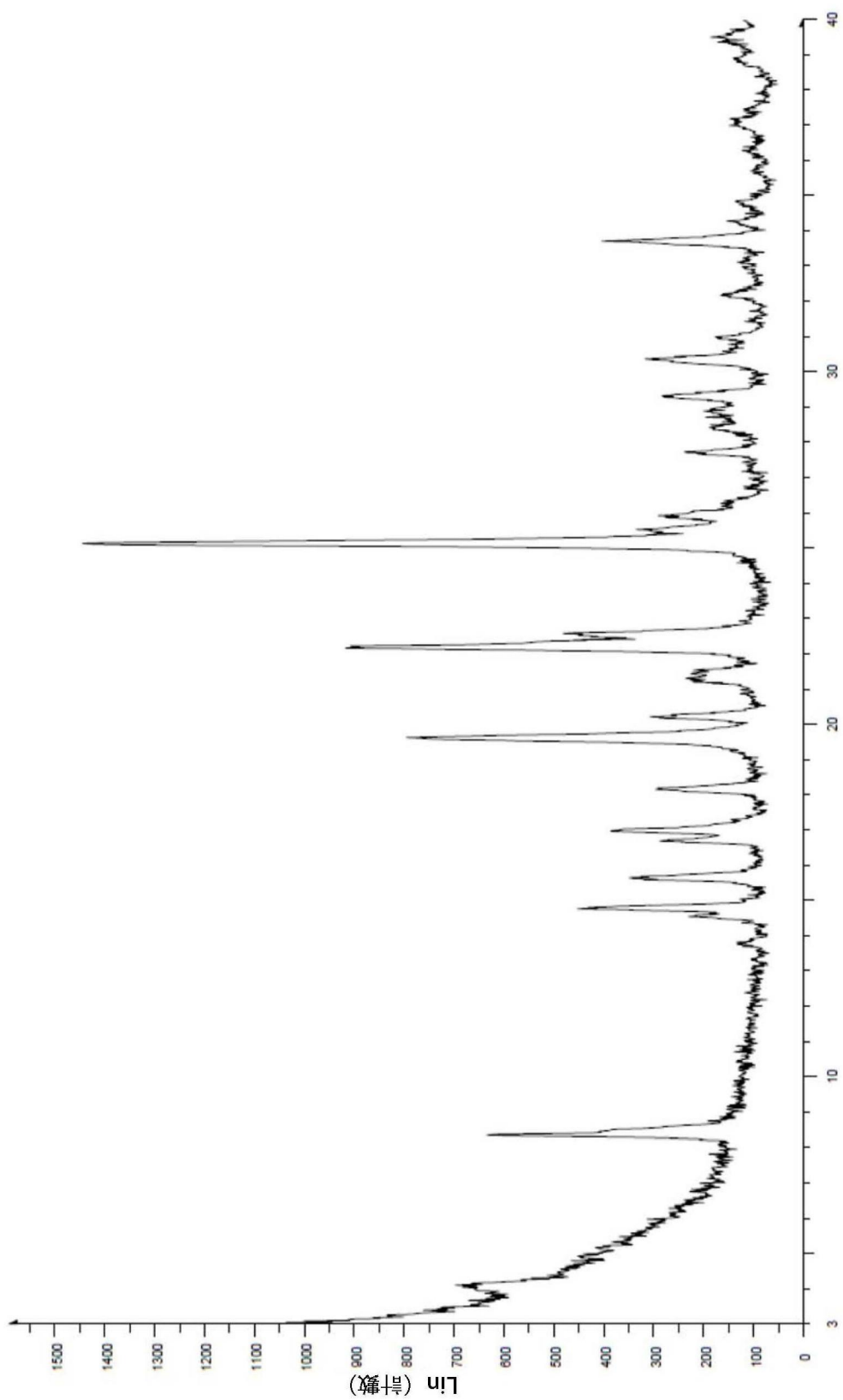


【圖 2B】

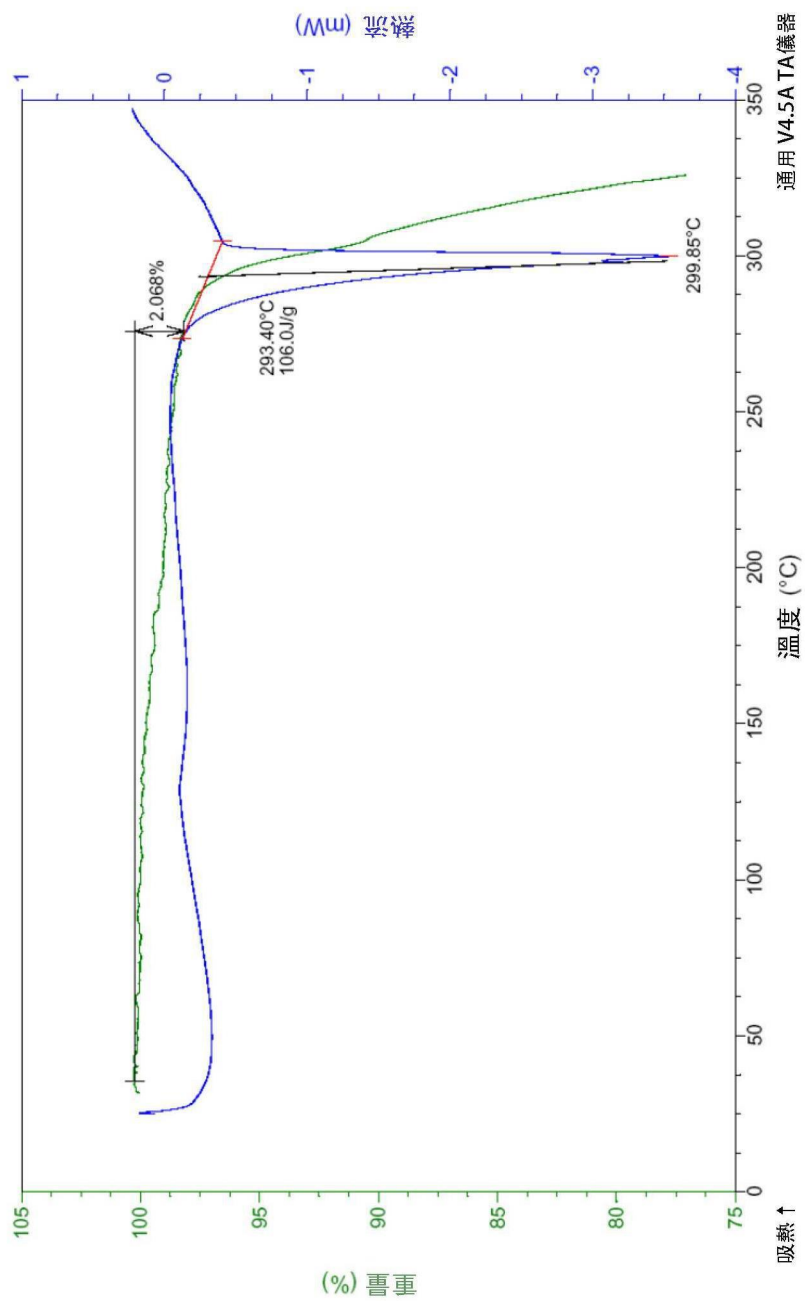


相對濕度(%)

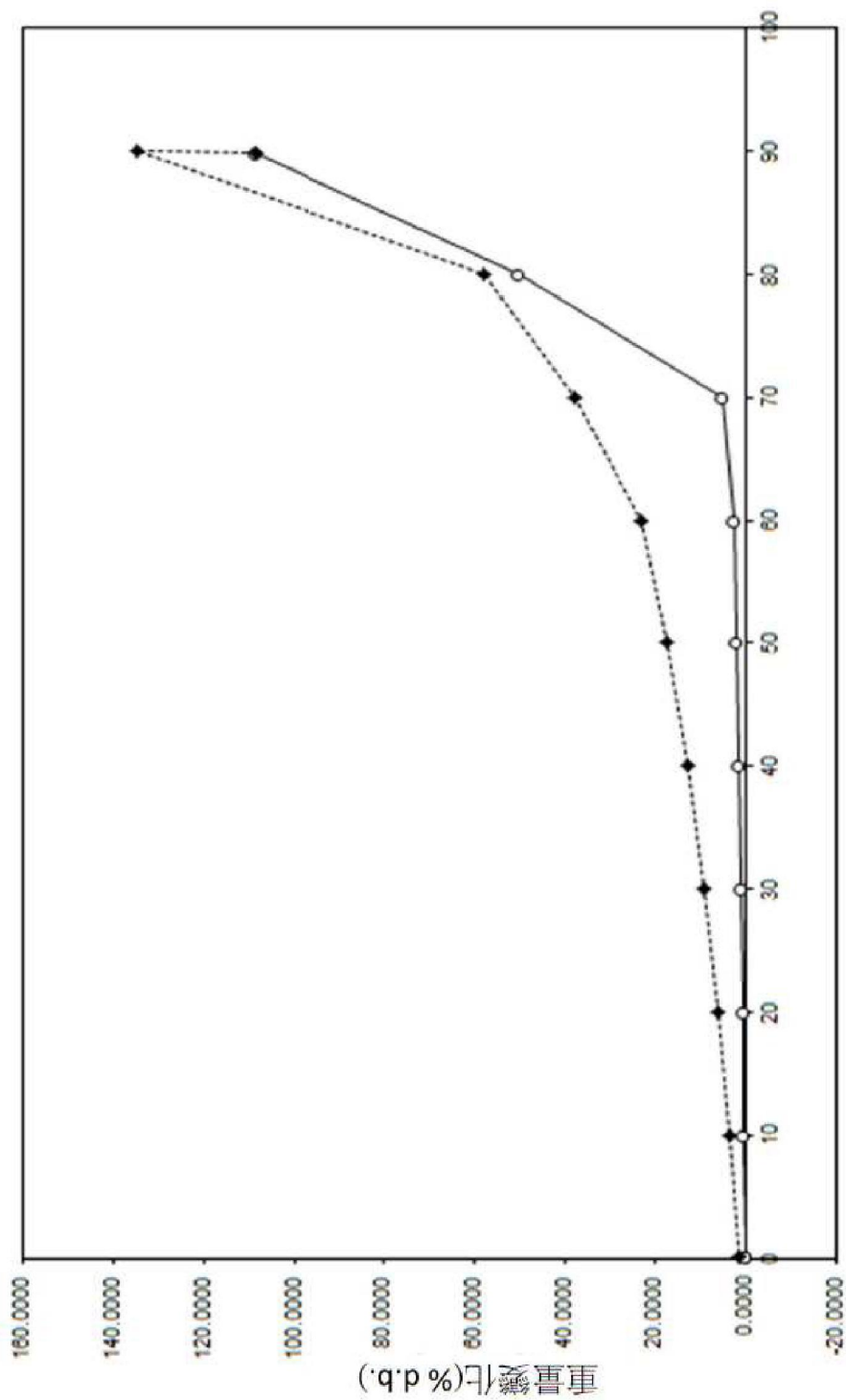
【圖 2C】



【圖 3A】

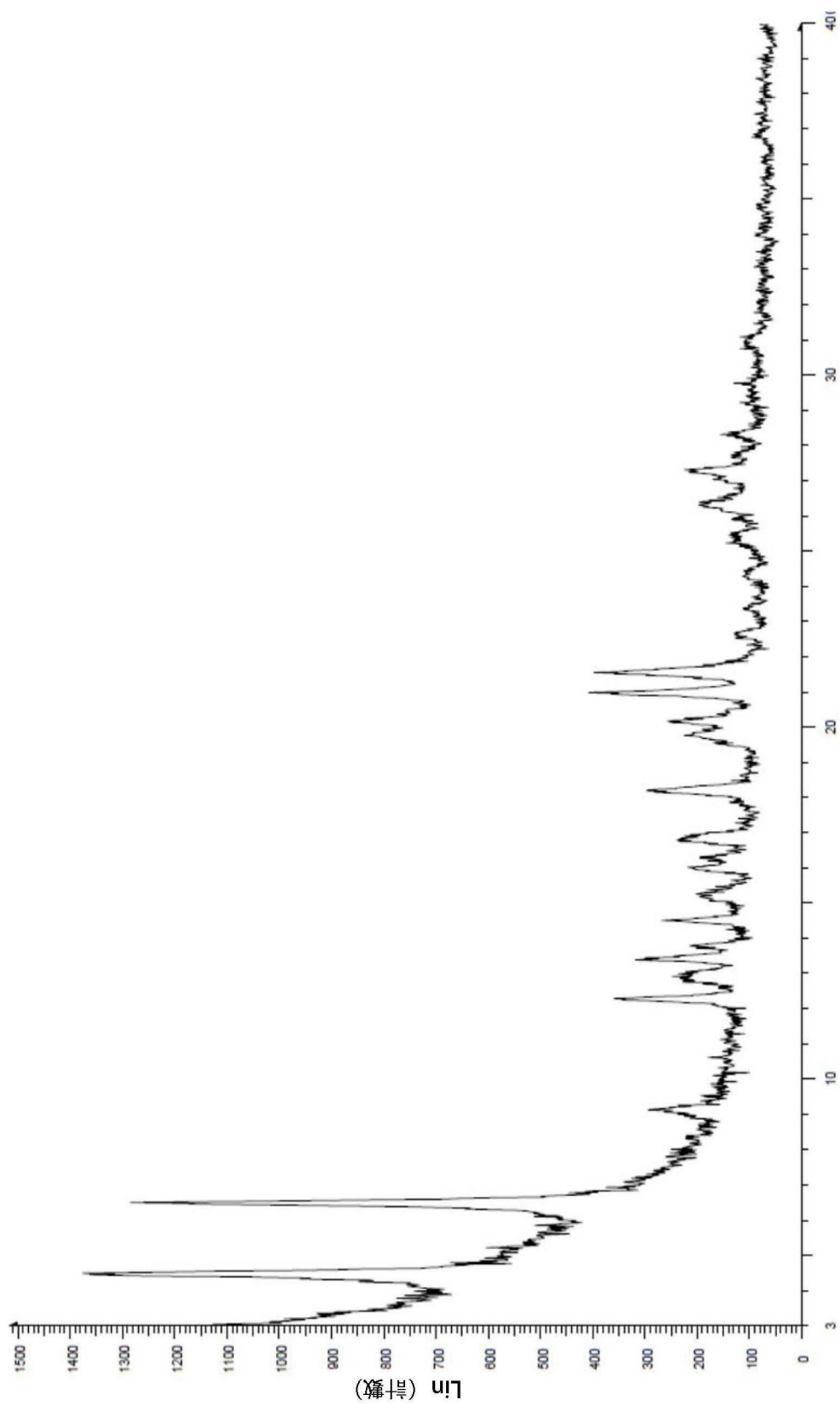


【圖 3B】

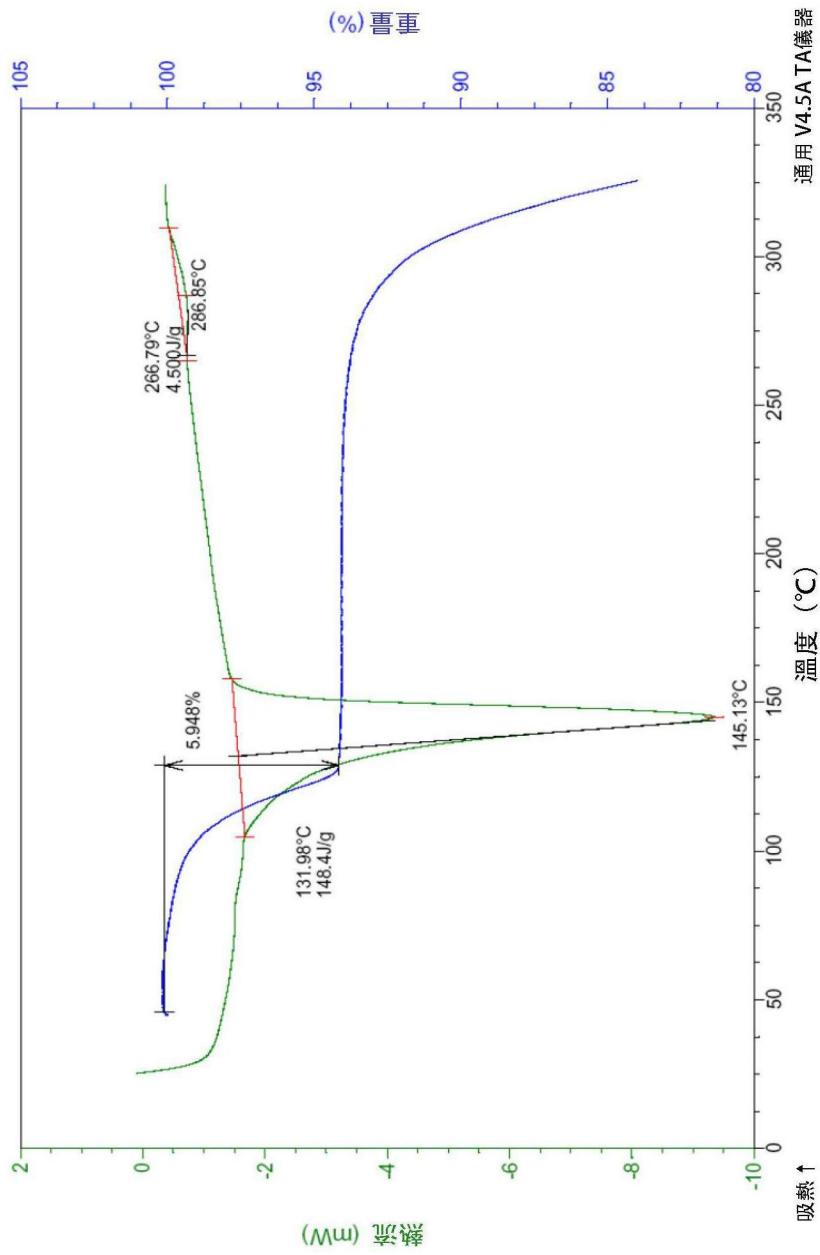


相對濕度(%)

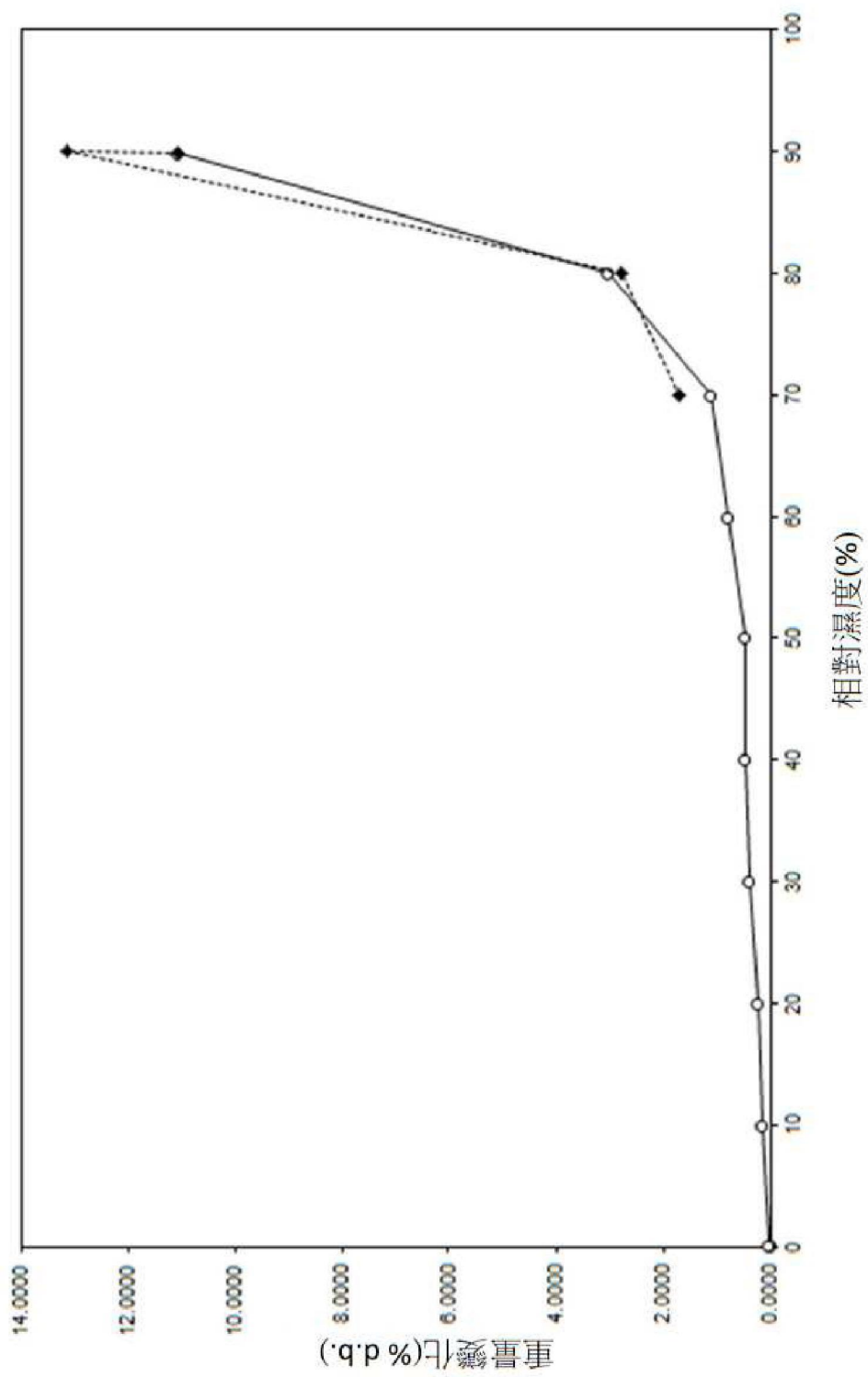
【圖 3C】



【圖 4A】



【圖 4B】



【圖 4C】