

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105418599 A

(43) 申请公布日 2016.03.23

(21) 申请号 201510919689.2 *A61K 31/427*(2006.01)

(22) 申请日 2012.10.19 *A61P 29/00*(2006.01)

(30) 优先权数据 *A61P 25/00*(2006.01)

61/549,823 2011.10.21 US *A61P 19/06*(2006.01)

61/700,582 2012.09.13 US *A61P 13/12*(2006.01)

(62) 分案原申请数据 *A61P 13/04*(2006.01)

201280051625.X 2012.10.19

(71) 申请人 辉瑞有限公司

地址 英国肯特

(72) 发明人 Z·阿里 K·J·布彻 R·P·巴特

S·J·费尔斯特德 S·格拉特

R·M·麦克南 M·帕内萨

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 袁志明

(51) Int. Cl.

C07D 417/12(2006.01)

C07C 309/30(2006.01)

权利要求书1页 说明书25页 附图8页

(54) 发明名称

新盐及医药用途

(57) 摘要

本发明提供 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐,其用于治疗与尿酸含量升高相关的疾病,例如高尿酸血症或痛风。另一方面,本发明提供 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺的甲苯磺酸盐。

1. 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺酰胺甲苯磺酸盐。

2. 根据权利要求1的4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺酰胺甲苯磺酸盐,其是结晶固体。

3. 根据权利要求2的结晶固体,其特征在于使用CuK α 1X射线辐射(波长=1.5406 Å)的粉末X射线衍射(PXRD)图案,该图案显示选自由以下2- θ (2 θ)特征峰组成的组中的三个、四个、五个或六个2- θ 特征峰:9.0°、9.3°、10.0°、10.7°、11.6°、12.5°、12.9°、13.2°、13.8°、14.4°、16.0°、16.6°、17.5°、17.8°、18.1°、21.4°及23.4° (+/-0.2° 2 θ)。

4. 一种药物组合物,其包含权利要求1至3中任一项的4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺酰胺甲苯磺酸盐,以及药学上可接受的载体。

5. 根据权利要求4的药物组合物,其是呈片剂或胶囊的形式。

6. 权利要求1至3中任一项的4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺酰胺甲苯磺酸盐,其用作药剂。

7. 根据权利要求6的4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺酰胺甲苯磺酸盐,其用于治疗Na_v1.7抑制剂适用的病症。

8. 根据权利要求7的4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺酰胺甲苯磺酸盐,其中所述Na_v1.7抑制剂适用的病症是疼痛。

9. 根据权利要求8的4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺酰胺甲苯磺酸盐,其中所述疼痛是神经病性疼痛、伤害性疼痛或炎性疼痛。

10. 根据权利要求6的4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺酰胺甲苯磺酸盐,其用于治疗与尿酸含量升高相关的疾病。

11. 根据权利要求1至3中任一项的4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺酰胺甲苯磺酸盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗疼痛。

12. 根据权利要求11的用途,其中所述疼痛是神经病性疼痛、伤害性疼痛或炎性疼痛。

新盐及医药用途

[0001] 本申请是申请号为201280051625.X、申请日为2012年10月19日、发明名称为“新盐及医药用途”的专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺的新颖医药用途、4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺的经改良的药学上可接受的盐及其组合物。

背景技术

[0003] 化合物4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺是电压门控钠通道(Na_v)抑制剂,更具体而言是 $\text{Na}_v1.7$ 抑制剂,且作为实施例788被公开于国际专利申请公开第W0 2010/079443号中,该专利申请公开的全部内容以引用方式并入本申请中。作为 $\text{Na}_v1.7$ 抑制剂,该化合物潜在地可用于治疗宽范围的病症,尤其是疼痛,包括:急性疼痛;慢性疼痛;神经病性疼痛;炎性疼痛;内脏痛;包含术后疼痛在内的伤害性疼痛;以及混合疼痛类型,其涉及内脏、胃肠道、颅结构、肌骨骼系统、脊柱、泌尿生殖系统、心血管系统及CNS,其包括癌症疼痛、背痛及口面疼痛。

[0004] 尿酸是人类中嘌呤新陈代谢的最终产物。在人类中,与许多其他动物不同,尿酸不进一步分解,而主要(70%)排泄至尿液中,剩余30%在粪便中排泄。高尿酸血症被定义为尿酸过量产生或尿酸排泄减少,且可以血清尿酸(sUA)的过度产生或排泄不良或二者的组合形式发生。在约90%的病例中肾脏尿酸排泄不良是高尿酸血症的主要原因,而过度产生是小于10%的病例中的原因。大于6.8mg/dL的增加的sUA浓度导致尿酸以盐形式(例如尿酸单钠)发生结晶,且导致这些晶体在关节中、腱上及周围组织中沉淀。这些晶体(称为痛风石)触发局部免疫介导的炎性反应,从而导致痛风。痛风的风险随着sUA含量的增加而增加。

[0005] 在约90%的病例中肾脏尿酸排泄不良是高尿酸血症的主要原因,而过度产生始小于10%的病例中的原因。痛风的风险随着尿酸含量的增加而增加。

[0006] 痛风是可以许多形式存在的疼痛状况,但最常见的是通常发生于大脚趾、脚跟、膝、手腕及手指中的急性炎性关节炎(红肿、易伤、热、肿胀关节)的复发性发作。

[0007] 用药剂治疗痛风以减少尿酸晶体炎症及疼痛的病因及效应二者。

[0008] 通常用疼痛及抗炎药物(例如非类固醇抗炎药物(NSAIDs)、秋水仙碱及类固醇)治疗与痛风相关的疼痛。可使用减小sUA含量的药剂治疗痛风的病因。这些药剂包括用于以下方面的药剂:抑制那些导致尿酸产生的酶,例如黄嘌呤氧化酶抑制剂(例如别嘌醇(allopurinol)、非布司他(febuxostat)或巯异嘌呤(tisopurine))或嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)抑制剂(例如乌尔德辛(ulodesine));使尿酸新陈代谢,例如尿酸氧化酶-亦称为尿酸酶(例如培戈洛酶(pegloticase));或增加尿液中尿酸的排泄(促尿酸尿药(uricosuric)),促尿酸尿药包括抑制负责肾脏重吸收尿酸回血液中的转运蛋白的药剂,例

如苯碘达隆 (benziodarone)、依溴二酮 (isobromindione)、丙磺舒 (probenecid) 及磺吡酮 (sulphinpyrazone), 及 URAT-1 抑制剂 (例如苯溴马隆 (benzbromarone))。

[0009] URAT-1 亦称为溶质载体家族 22 (有机阴离子 / 阳离子转运蛋白) 成员 12, 且由基因 SLC22A12 编码。人类遗传分析已证实 SLC22A12 基因的多态性与血清尿酸的变化直接相关。因此, 尿酸转运的抑制剂 (例如 URAT-1) 可有效治疗痛风。

[0010] 对提供更有效和 / 或耐受更好的痛风的新颖治疗存在持续的需求。

发明内容

[0011] 令人意外的是, 现已发现 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基) 苯磺酰胺降低血尿酸含量。如本申请中所显示, 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基) 苯磺酰胺是 URAT-1 的抑制剂。下文参考表 5 至 9 以及图 7 和 8 中的数据更详细论述此尿酸降低效应。这些数据是使用由 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基) 苯磺酰胺及其甲苯磺酸盐制备的口服分散体获得的。

[0012] 因此, 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基) 苯磺酰胺可用于治疗与血尿酸含量升高相关的疾病, 例如高尿酸血症, 包括与高尿酸血症相关的肾脏病症 (例如尿路结石); 以及痛风, 包括痛风石及痛风性关节炎。由此亦得出 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基) 苯磺酰胺可用于治疗 URAT-1 抑制剂适用的疾病。

[0013] 第一方面, 本发明提供用于治疗与血尿酸含量升高相关的疾病的 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基) 苯磺酰胺或其药学上可接受的盐。

[0014] 在一个实施方案中, 所述与血尿酸含量升高相关的疾病是高尿酸血症。

[0015] 在另一个实施方案中, 所述与血尿酸含量升高相关的疾病是痛风。

[0016] 另一方面, 本发明提供用于治疗 URAT-1 抑制剂适用的疾病的 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基) 苯磺酰胺或其药学上可接受的盐。

[0017] 另一方面, 本发明提供 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基) 苯磺酰胺或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗与血尿酸含量升高相关的疾病。

[0018] 另一方面, 本发明提供 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基) 苯磺酰胺或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗 URAT-1 抑制剂适用的疾病。

[0019] 另一方面, 本发明提供一种治疗与血尿酸含量升高相关的疾病的方法, 该方法包括施用有效量的 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基) 苯磺酰胺或其药学上可接受的盐。

[0020] 另一方面, 本发明提供一种治疗 URAT-1 抑制剂适用的疾病的方法, 该方法包括施用有效量的 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻

唑-4-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐。

[0021] 令人意外的是,已发现4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺的甲苯磺酸盐具有许多意想不到的特性,使得它尤其适合于制备药学上可接受的制剂。所述甲苯磺酸盐相对于游离碱而言显示出提高的化学稳定性,尤其在配制及储存方面。其亦可以结晶形式制得,提供比游离碱更好的固体形式稳定性。令人意外的是,所述甲苯磺酸盐显示其解离方面的稳定性大于其他盐,且亦证实具有良好水溶解度。

[0022] 因此,另一方面,本发明提供4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺的甲苯磺酸盐。

[0023] 在一个实施方案中,4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺的甲苯磺酸盐是结晶固体。

[0024] 在又一个实施方案中,通过粉末X射线衍射(PXRD)图案表征所述结晶固体,该图案通过使用CuK α 1X射线辐射(波长=1.5406 Å)显示选自由下表4及4a所限定的峰组的2- θ (2 θ)特征峰中的三个、四个、五个或六个。

[0025] 在又一个实施方案中,通过PXRD图案表征所述结晶固体,该图案通过使用CuK α 1X射线辐射(波长=1.5406 Å)显示选自由以下峰组成的组中的任意三个、四个、五个或六个2 θ 特征峰:9.0°、9.3°、10.0°、10.7°、11.6°、12.5°、12.9°、13.2°、13.8°、14.4°、16.0°、16.6°、17.5°、17.8°、18.1°、21.4°及23.4° (+/-0.2° 2 θ),更优选选自由以下峰组成的组:9.0°、9.3°、10.0°、10.7°、11.6°、12.9°、13.2°、16.0°、16.6°、17.5°、17.8°、18.1°、21.4°及23.4° (+/-0.2° 2 θ),最优选选自由以下峰组成的组:11.6°、12.9°、16.0°、17.5°、17.8°、18.1° (+/-0.2° 2 θ)。

[0026] 在又一个实施方案中,通过粉末X射线衍射(PXRD)图案表征所述结晶固体,该图案通过使用CuK α 1X射线辐射(波长=1.540562 Å)显示在9.0°、10.7°、16.0°、21.4°及23.4° (+/-0.1° 2 θ)处的主要2- θ (2 θ)峰。

[0027] 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐(例如甲苯磺酸盐)通常以与一种或多种药学上可接受的赋形剂结合的制剂形式被施用。本申请中使用术语“赋形剂”描述除上述苯磺酰胺以外的任意成分。赋形剂的选择在很大程度上将取决于诸如以下等因素:具体给药方式、赋形剂对溶解度及稳定性的影响及剂型的性质。

[0028] 另一方面,本发明提供药物组合物,其包含4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺的甲苯磺酸盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0029] 对本领域技术人员来说,适合于递送4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐(例如甲苯磺酸盐)的药物组合物以及制备它们的方法是非常显而易见的。这些组合物及方法可发现于(例如)“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第19版(Mack Publishing公司,1995)中。

[0030] 适合的给药方式包括经口、肠胃外、局部、吸入 / 鼻内、直肠 / 阴道内及经眼 / 经耳给药。

[0031] 可将适合于上述给药方式的制剂配制成直接释放和 / 或修饰释放制剂。修饰释放的制剂包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、受控释放、靶向释放及程序性释放制剂。

[0032] 可经口施用 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐(例如甲苯磺酸盐)。经口给药可涉及吞咽,使得药物进入胃肠道,或可采用经颊或舌下给药,由此药物直接自口腔进入血流。适合于经口给药的制剂包括固体制剂(例如片剂)、含有微粒、液体或粉末的胶囊、锭剂(包含液体填充的锭剂)、咀嚼剂、多微粒及纳米微粒、凝胶、固溶体、脂质体、膜剂剂、阴道栓剂、喷雾剂、液体制剂及颊 / 粘膜粘着贴剂。

[0033] 液体制剂包括混悬剂、溶液、糖浆及酏剂。这些制剂可用作软质或硬质胶囊中的填充物且通常包含载体(例如,水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纤维素或适宜的油),及一种或多种乳化剂和 / 或悬浮剂。液体制剂亦可通过(例如)重构药囊中的固体来制备。

[0034] 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐(例如甲苯磺酸盐)亦可以快速溶解、快速崩解剂型,例如由 Liang 及 Chen(2001)描述于 Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986 中的剂型使用。

[0035] 对于片剂剂型而言,根据剂量,作为药物的 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐(例如甲苯磺酸盐)可占剂型的 1 重量%至 80 重量%,更通常占剂型的 5 重量%至 60 重量%。除药物外,片剂通常含有崩解剂。崩解剂的实例包括羟乙基淀粉钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交联维酮、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、微晶纤维素、低碳烷基取代的羟丙基纤维素、淀粉、预胶凝淀粉及海藻酸钠。通常,崩解剂将占剂型的 1 重量%至 25 重量%,优选 5 重量%至 20 重量%。

[0036] 通常使用粘合剂赋予片剂制剂粘着特性。适宜的粘合剂包括微晶纤维素、明胶、糖类、聚乙二醇、天然及合成树胶、聚乙烯吡咯烷酮、预胶凝淀粉、羟丙基纤维素及羟丙基甲基纤维素。片剂亦可含有稀释剂,例如乳糖(单水合物、经喷雾干燥的单水合物、无水物及诸如此类)、甘露醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨醇、微晶纤维素、淀粉及二水合磷酸氢钙。

[0037] 片剂亦可视情况包括表面活性剂(例如月桂基硫酸钠及聚山梨酯 80)及助流剂(例如二氧化硅及滑石粉)。当存在时,表面活性剂可占片剂的 0.2 重量%至 5 重量%,且助流剂可占片剂的 0.2 重量%至 1 重量%。

[0038] 片剂通常亦含有润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂基富马酸钠及硬脂酸镁与月桂基硫酸钠的混合物。润滑剂通常占片剂的 0.25 重量%至 10 重量%,优选 0.5 重量%至 3 重量%。其他可能成分包含抗氧化剂、着色剂、矫味剂、防腐剂及遮味剂。

[0039] 实例性片剂含有至多约 80% 的药物、约 10 重量%至约 90 重量%的粘合剂、约 0 重量%至约 85 重量%的稀释剂、约 2 重量%至约 10 重量%的崩解剂及约 0.25 重量%至约 10 重量%的润滑剂。可直接压制或辊式压制片剂掺合物来形成片剂。或者,片剂掺合物或掺合物部分可在制片前经湿法、干法或熔融制粒、熔融凝结或挤出。最终制剂可包括一个或多个层,且可被包衣或不被包衣;甚至其可被囊封。片剂制剂论述于“Pharmaceutical Dosage

Forms:Tablets”,第1卷,H.Lieberman及L.Lachman(Marcel Dekker,纽约,1980)中。

[0040] 出于本发明之目的适宜修饰释放的制剂描述于美国专利第6,106,864号中。其他适宜释放技术的细节(例如高能量分散体及渗透性和经包衣的颗粒)发现于“Pharmaceutical Technology On-line”,25(2),1-14,Verma等人(2001)中。使用口香糖获得受控释放描述于WO 00/35298中。

[0041] 亦可将4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐(例如甲苯磺酸盐)直接给药至血流、肌肉或内部器官中。适用于肠胃外给药的方式包括静脉内、动脉内、腹膜腔内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内及皮下给药。适用于肠胃外给药的装置包含针式(包含微型针)注射器、无针式注射器及输注技术。

[0042] 肠胃外制剂通常是可含有赋形剂(例如盐、碳水化合物)及缓冲剂(优选pH为3至9)的水溶液,但对于一些应用而言,可更适宜地将其配制为无菌非水性溶液或干燥形式以与适宜介质(例如无菌、无热原的水)组合使用。

[0043] 无菌条件下的肠胃外制剂的制备(例如通过冷冻干燥法)可容易地使用本领域技术人员熟知的标准医药技术完成。

[0044] 可通过使用适当配制技术(例如纳入增溶剂)增加用于制备肠胃外溶液的4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐(例如甲苯磺酸盐)的溶解度。可以将肠胃外给药的制剂配制成为直接释放和/或修饰释放制剂。修饰释放的制剂包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、受控释放、靶向释放及程序性释放制剂。

[0045] 亦可将4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐(例如甲苯磺酸盐)局部给药至皮肤或粘膜,即经皮或透皮给药。用于此目的的典型制剂包括凝胶、水凝胶、洗剂、溶液、霜剂、软膏、撒布粉、敷料、泡沫剂、膜剂、皮肤贴片、糯米纸囊剂、植入物、海绵剂、纤维剂、绷带及微乳剂。亦可使用脂质体。典型载体包括醇、水、矿物油、液体矿脂、白色矿脂、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可纳入渗透促进剂-参见(例如)J Pharm Sci,88(10),955-958,Finnin及Morgan,(1999年10月)。

[0046] 其他局部给药方式包括通过电穿孔、离子电渗法、声透法、超声促渗法及微型针或无针(例如,Powderject™、Bioject™等)注射的递送。

[0047] 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐(例如甲苯磺酸盐)亦可经鼻内给药或通过吸入给药,这些给药通常是以如下形式进行:来自干粉吸入器的干粉(单独;或作为混合物,例如,呈与乳糖的干燥掺合物形式;或作为混合的组分颗粒,例如与诸如卵磷脂等磷脂混合),或来自加压容器、泵、喷雾器、雾化器(优选是使用电流体动力学以生成细雾的雾化器)或喷射器的喷雾剂(其中使用或未使用适宜推进剂,例如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)。对于鼻内应用而言,粉末可包含生物粘着剂,例如脱乙酰壳多糖或环糊精。

[0048] 加压容器、泵、喷雾器、雾化器或喷射器含有本发明化合物的溶液或悬浮液,其包含(例如)乙醇、乙醇水溶液或用于活性物质分散、溶解或延长其释放的适宜可替代的物

质、作为溶剂的推进剂及任选的表面活性剂（例如三油酸山梨坦、油酸或寡聚乳酸）。

[0049] 在以干粉或悬浮液制剂使用之前，将药物产品微粉化至适合于通过吸入递送的大小（通常小于 5 微米）。此可通过任意适当粉碎方法（例如螺旋喷射研磨）、流化床喷射研磨、用来形成纳米粒子的超临界流体处理、高压均化或喷雾干燥而达成。

[0050] 用于吸入器或吹入器中的胶囊（例如，由明胶或羟丙基甲基纤维素制造）、泡罩及药筒可经配制以含有药品的粉末混合物、适宜粉末基质（例如乳糖或淀粉）及性能改良剂（例如 L-亮氨酸、甘露醇或硬脂酸镁）。乳糖可以是无水形式或呈单水合物形式，优选为后者。其他适宜赋形剂包含葡聚糖、葡萄糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。

[0051] 可将适宜矫味剂（例如薄荷醇或左薄荷醇）或甜味剂（例如糖精或糖精钠）添加至那些意欲经吸入 / 鼻内给药的本发明的制剂中。

[0052] 在干粉吸入器及气溶胶的情形下，剂量单位是借助递送计量数量的阀来确定的。本发明的单位通常经配置以给予计量剂量或含有 1 μ g 至 100mg 列表 (I) 的化合物的“一喷 (puff)”。总日剂量通常在 1 μ g 至 200mg 范围内，其可以单剂量给药或更通常作为分开剂量在一天内给药。

[0053] 亦可将 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐（例如甲苯磺酸盐）直接给药至眼或耳，其通常是以等渗、pH 调节的无菌盐水中的微粉化悬浮液或溶液的滴剂形式。其他适合于经眼及经耳给药的制剂包括软膏、生物可降解（例如可吸收性凝胶海绵、胶原）及不可生物降解（例如聚硅氧烷）的植入物、糯米纸囊剂、晶状体 (lenses) 及微粒或囊泡系统（例如囊泡 (niosomes) 或脂质体）。聚合物，诸如交联聚丙烯酸、聚乙烯醇、透明质酸、纤维素聚合物（例如羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素或甲基纤维素）或杂多糖聚合物（例如结兰胶 (gelan gum)）可与防腐剂（例如苯扎氯铵）一起纳入。这些制剂亦可通过离子电渗递送。

[0054] 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐（例如甲苯磺酸盐）可与可溶性大分子实体（例如环糊精及其适宜衍生物或含有聚乙二醇的聚合物）组合，以改良其溶解度、溶解速率、遮味性、生物利用度和 / 或稳定性以用于任一上述给药方式。

[0055] 例如，已发现药物-环糊精复合物通常可用于大多数剂型及给药途径。可使用包合络合物及非包合络合物。作为与药物直接复合的替代形式，环糊精可用作辅助添加剂，即作为载体、稀释剂或增溶剂。最通常用于这些目的是 α 环糊精、 β 环糊精及 γ 环糊精，其实例可发现于国际专利申请 WO 91/11172 号、WO 94/02518 号及 WO 98/55148 号中。

[0056] 对于对人类患者给药而言，4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐（例如甲苯磺酸盐）的总日剂量通常在 1mg 至 10g（例如 10mg 至 1g，例如 25mg 至 500mg）的范围内，当然这取决于给药方式及功效。总日剂量可以单剂量或分开剂量给药，且可由医师决定超出本申请所给出的典型范围，此取决于具体患者的年龄、体重及反应。

[0057] 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐（例如甲苯磺酸盐）可适用与另一种药理活性化合物或与两种或更多种其他药理活性化合物组合，用于治疗痛风。这些组合可能提供包括患者顺从性、给药简易性及协同活性的显著优点。

[0058] 在以下组合中,可与一种或多种其他治疗剂组合同时、依次或单独给予本发明化合物。

[0059] 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐(例如甲苯磺酸盐)可与一种或多种选自以下的药剂组合给药:

[0060] ● 抗炎药物,例如 NSAID(例如塞来考昔(celecoxib))、秋水仙碱或类固醇;

[0061] ● 黄嘌呤氧化酶抑制剂(例如别嘌呤、非布司他或巯异嘌呤)或嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)抑制剂(例如乌尔德辛);

[0062] ● 尿酸酶(例如培戈洛酶或拉布立酶(rasburicase));或

[0063] ● 促尿酸尿药,例如抑制负责肾脏重吸收尿酸回血液中的转运蛋白的药剂,例如苯碘达隆、依溴二酮、丙磺舒及磺吡酮;或 URAT-1 抑制剂(例如苯溴马隆)。

[0064] 应了解,本申请所有提及的治疗皆包括根治性治疗、姑息性治疗及预防性治疗。

[0065] 可通过本领域已知用于制备相似结构的化合物的任意方法,具体而言通过描述于 WO 2010/079443 中的特定方法(例如实施例 788 中描述的方法)制备 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺。

[0066] 附图简要说明

[0067] 图 1 显示 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺甲苯磺酸盐的 FT-IR 光谱(单反射 ATR)。

[0068] 图 2 显示 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺甲苯磺酸盐的 ES+ 质谱。

[0069] 图 3 显示 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺甲苯磺酸盐的 ES- 质谱。

[0070] 图 4 显示 DMSO-d₆ 中的 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺甲苯磺酸盐的 ¹H NMR 光谱。

[0071] 图 5 显示甲醇中的 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺甲苯磺酸盐的 UV/可见光光谱。

[0072] 图 6 显示 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺甲苯磺酸盐的 PXRD 图案。

[0073] 图 7 显示在多个剂量的 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺 SDD 分散体后的平均尿酸含量与时间。

[0074] 图 8 显示在多个口服剂量的 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺 TS 分散体后的尿液中的尿酸排泄分数百分数。

具体实施方式

[0075] 通过以下非限制性实施例来阐释本发明。

[0076] 实施例 1

[0077] 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺甲苯磺酸盐的制备

[0078] 将甲醇 (3mL/g, 110.25mL) 添加至乙酸乙酯 (20mL/g, 735mL) 中的 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺 (实施例 788W02010/079443, 36.75g, 73.45mmol) 中, 且将混合物加热至 50℃。在 6 分钟内经由滴液漏斗将甲醇 (2mL/g, 73.50mL) 中的对甲苯磺酸单水合物 (13.27g, 69.77mmol) 溶液添加至反应混合物中, 然后再添加甲醇 (1mL/g, 36.75mL)。将反应混合物冷却至室温、在真空下过滤且用乙酸乙酯: 甲醇 (9:1, 2×37mL) 洗涤固体。在 50℃下真空过夜干燥固体以提供自由流动的灰白色固体状标题化合物 (43.99g, 65.41mmol, 89%)。

[0079] 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺的甲苯磺酸盐的光谱分析的细节如下:

[0080] 红外 (IR) 光谱

[0081] 使用单反射衰减全反射 (ATR) 记录红外吸收光谱。在 4cm⁻¹ 分辨率下使用 ThermoNicolet Avatar 360FT IR 光谱仪及 Smart Golden Gate™附件获取光谱。该方法不需要样品制备。光谱显示于图 1 中。

[0082] 质谱 (MS)

[0083] 全扫描质谱呈现于图 2 及图 3 中, 且分别是通过电喷雾正 (ES+) 及电喷雾负 (ES-) 离子化获得的。使用配备有电喷雾源的 Bruker Maxis Quadrupole 时间飞行质谱仪记录数据。使用甲酸钠溶液实施内部校准, 其给出在质量范围 m/z 113 至 m/z 997 中所观察的最大质量偏差为 0.2mDa (ES+) 及 0.3mDa (ES-)。

[0084] ES+ 及 ES- 数据的所观察的加合物及片段离子的精确质量测量值、理论单同位素质量及分子式分别显示于表 1 及 2 中。相应质谱分别显示于图 2 及 3 中。

[0085] 表 1. ES+ 精确质量数据

[0086]

质量测量值 (m/z)	离子指定	离子式	理论单同位 素质量(m/z)	质量偏差 (mDa)
499.9820	[M+H] ⁺	C ₁₈ H ₁₃ Cl ₂ FN ₅ O ₃ S ₂ ⁺	499.9815	0.5
521.9634	[M+Na] ⁺	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ FN ₅ O ₃ S ₂ Na ⁺	521.9635	0.1

[0087] 表 2. ES- 精确质量数据

[0088]

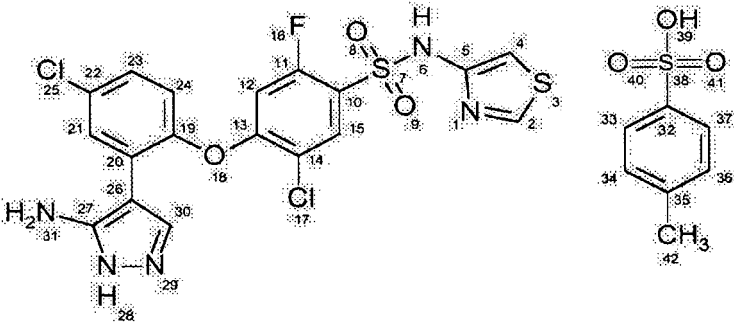
质量测量值 (m/z)	离子指定	离子式	理论单同位 素质量(m/z)	质量偏差 (mDa)
171.0123	对甲苯磺酸的 [M-H]-	C ₇ H ₇ O ₃ S-	171.0121	0.2
365.0138	对甲苯磺酸的 [2M+Na-2H]-	C ₁₄ H ₁₄ O ₆ S ₂ Na-	365.0135	0.3
477.9609	[M-H-HF]-	C ₁₈ H ₁₀ Cl ₂ N ₅ O ₃ S ₂ -	477.9608	0.1
497.9673	[M-H]-	C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ FN ₅ O ₃ S ₂ -	497.9670	0.3
519.9491	[M+Na-2H]-	C ₁₈ H ₁₀ Cl ₂ FN ₅ O ₃ S ₂ Na-	519.9489	0.2
669.9865	[M+ 对 甲 苯 磺 酸 H]-	C ₂₅ H ₁₉ Cl ₂ FN ₅ O ₆ S ₃ -	669.9864	0.1
691.9684	[M+ 对 甲 苯 磺 酸 +Na-2H]-	C ₂₅ H ₁₈ Cl ₂ FN ₅ O ₆ S ₃ Na-	691.9683	0.1

[0089] 核磁共振 (NMR) 光谱

[0090] 在 DMSO d₆ 溶液中获取质子 (¹H) NMR 光谱。在 30℃ 下于配备有在 599.77MHz 下针对质子进行调整的三重共振低温探针的 Bruker AVANCE III 600MHz NMR 光谱仪上获得数据。光谱以 DMSO d₅ (2.50ppm) 作为参照。

[0091] 显示于图 4 中且参照以下结构标记的 ¹H NMR 光谱显示存在 12 个芳香族质子及 3 个脂肪族 (一个 CH₃ 基团) 质子。¹H 化学位移指定总结于表 3 中。

[0092]



[0093] 表 3. DMSO d₆ 中的 1H 指定

[0094]

原子编号	¹ H 化学位移 (ppm)	¹ H 多重性	¹ H 编号	J (Hz)
42	2.29	单峰	3	-
12	6.95	双重峰	1	10.8
4	7.10	双重峰	1	2.2
34、36	7.11	双重峰	2	7.9
24	7.22	双重峰	1	8.7
37、33、23	7.43-7.50	多重峰	3	-
21	7.65	双重峰	1	2.6
15	7.91	双重峰	1	7.1
30	7.94	单峰	1	-
2	8.91	双重峰	1	2.2

[0095] 紫外 / 可见光 (UV/Vis) 分光光度法

[0096] 在浓度为 1.09mg/100mL 的甲醇中使用 Hitachi U-3000 分光光度计获取 UV/ 可见光光谱, 且将其显示于图 5 中。观察 281 及 240nm 处的两个 $\lambda_{\max}$ 。

[0097] 通过 PXRD 表征 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺酰胺甲苯磺酸盐

[0098] 使用配备有自动样品更换器、 $\theta-\theta$ 测角计几何光学、自动光束发散狭缝及 PSD Vantec-1 检测器的 Bruker-AXS 有限公司 D4ENDEAVOR 粉末 X 射线衍射仪, 测定 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺酰胺甲苯磺酸盐的粉末 X 射线衍射图案。通过放置于具有 0.5mm 腔室的低背景硅晶片样本支架上来准备样品以供分析。旋转样本, 同时用在 35kV/40mA 下操作的 X 射线管用铜 $K\alpha_1$ X 射线 (波长 = 1.5406 埃) 辐射。以连续模式设置分析以用于在室温下于 2° 至 55° 的 2θ 范围内以 0.2 秒计数 / 0.018° 步长进行数据获取。在通过 Bruker-AXS 发布的 Eva 软件中使用分别设定为 1 及 0.3 的阈值参数及宽度参数实施峰搜索。使用刚玉参考标准 (NIST:SRM 1976XRD 平板强度标准) 验证仪器校准。

[0099] 因仪器、样品及样品制备方面的差异, 本申请在估计峰值可变性的情形下报告峰值。因为峰值中固有的变异, 这是固态化学技术中的通常实践。粉末 X 射线衍射的 2θ 轴值的典型可变性约为 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 的级别。

[0100] 峰强度的可变性是个体晶体在样品容器中相对于外部 X 射线源 (被称为“优选定向”) 如何定向的结果。此定向效应不提供关于晶体的结构信息。

[0101] 此外, 本领域技术人员亦将意识到, 在本发明的结晶物质与其他组分 (例如药物赋形剂) 混合或用其稀释时, 上述特征峰的强度将会改变。出于此原因, 本领域技术人员将了解必须稍微优化上述 PXRD 方法, 使得能够在组分的混合物中检测特征峰。此优化可包括

使用更强的 X 射线源 (波长 = 1.5406 埃)、稍微不同的步长或稍微不同的步时。

[0102] 本领域技术人员亦将了解, 根据布拉格 (Bragg) 方程 $n\lambda = 2d \sin \theta$, 使用不同波长的测量将产生不同位移。将通过使用替代波长所产生的这些其他 PXRD 图案视为本发明结晶物质的 PXRD 图案的替代表现形式, 因此也属于本发明的范畴。

[0103] PXRD 图案显示于图 6 中。主要 2θ 峰位置及相对强度列示于表 4 及 4a 中。

[0104] 表 4: 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺甲苯磺酸盐的特征衍射峰 ($\pm 0.2^\circ$ 2θ), 其中相对强度截止值为 $\geq 10\%$

[0105]

角度(°2 θ)	强度%		角度(°2 θ)	强度%
9.0	10.8		29.5	18.9
10.7	16.6		29.7	32.1
12.5	17.6		30.0	12.5
12.9	18.1		30.6	20.9
16.0	68.0		31.4	13.5
16.6	16.7		32.9	10.8
17.5	27.0		33.5	10.8
17.8	85.4		33.7	15.8
18.1	16.3		34.1	18.9
20.2	31.8		34.4	12.1
20.8	69.1		35.0	13.9
21.1	69.1		35.3	16.6
21.4	100.0		35.6	16
21.7	66.7		36.6	11.5
22.9	15.8		37.7	10.3
23.4	89.3		38.0	12.7
24.0	50.1		38.3	12.7
24.5	17.7		39.7	10.8
24.8	24.0		41.0	10.3
25.3	15.4		41.5	10.3
25.7	12.1		41.8	11.1
26.0	10.4		42.4	11.3
26.6	42.0		43.6	11.1
27.4	29.6		44.0	11.2
28.5	16.5		45.1	10.9
29.2	14.4		47.1	11.2

[0106] 表 4a : 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺甲苯磺酸盐的特征衍射峰 ($\pm 0.2^\circ$ 2θ), 其中相对强度小于 10%

[0107]

角度 (° 2 θ)	强度 %
9.3	3.6
10.0	5.7
11.6	6.9
13.2	7.2
13.8	3.8
14.4	4.1

[0108] 实施例 2

[0109] 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺喷雾干燥的分散体 (SDD) 的制备

[0110] 将四氢呋喃 (未经稳定, 14.5kg) 及水 (0.76kg) 添加至配备有顶置式混合器的不锈钢罐中。然后将 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺 (742.4g) 添加至溶液中, 且混合至少 1 小时直至所有固体完全溶解。将琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素 (中级颗粒, 1338.4g) 添加至溶液中, 且混合直至完全溶解。然后在氮气下使用下表中所示的条件喷雾干燥所述溶液。

[0111]

过程	过程参数	目标	目标范围
(A) 预热	氮气干燥气体流量	1850 g/min	1550 至 2150 g/min
	干燥器入口温度(T_{in})	110°C	100°C 至 120°C
(B) 升温 / 停止	氮气干燥气体流量	1850 g/min	1550 至 2150 g/min
	T_{in}	110°C	100°C 至 120°C
	干燥器出口温度(T_{out})	52°C	47°C 至 57°C
	溶剂雾化压力	600 psi	450 至 750 psi
	溶剂进料速率	140 g/min	115 至 165 g/min
(C) 进料溶液处理	氮气干燥气体流量	1850 g/min	1550 至 2150 g/min
	T_{in}	110°C	100°C 至 120°C
	T_{out}	45°C	40°C 至 50°C
	溶液雾化压力	500 psi	400 至 600 psi
	溶液进料速率	155 g/min	130 至 180 g/min

[0112] NB:使用 95:5 (w/w%) 的四氢呋喃 (未经稳定): 水以供系统开启 / 停止。

[0113] 然后在 40°C / 50% 相对湿度 (RH) 下, 在对流盘式干燥器中, 将 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基) 苯磺酰胺的所得 SDD 盘式干燥最少 6 小时, 然后斜升至 40°C / 75% RH 再盘式干燥最少 25 小时。

[0114] 将 SDD 储存在 2°C 至 8°C 下直至需要。

[0115] 实施例 3

[0116] 经口给药的分散体的制备:

[0117] (a) 使用 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基) 苯磺酰胺的甲苯磺酸盐

[0118] 如下所述制备甲基纤维素介质 (0.5% w/v)。在烧杯中将冲洗用水 (600mL) 加热至介于 80°C 与 90°C 之间。边搅拌边添加甲基纤维素 (5g) 粉末, 直至粉末完全分散。然后将分散体转移至冰浴中且快速冷却, 同时添加冲洗用的急冷水 (400mL) 以获得澄清溶液。

[0119] 通过以下方式制备经口给药的分散体: 将所需要量的 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基) 苯磺酰胺甲苯磺酸盐 (10mg 至 2400mg) 称重至适当大小的琥珀色玻璃给药瓶中, 且添加一定体积的介质 (0.5% (w/v) 的甲基纤维素)。所添加介质的体积取决于剂量: 药物剂量范围为 10mg 至小于 30mg 时添加 15mL; 药物剂量范围为 30mg 至 2400mg 时添加 50mL, 以使得药物浓度在 0.6 至 50mg/mL 的范围内。

[0120] 将分散体储存在 2°C 至 8°C 下且在 72 小时内直接自给药容器给药。给药后用两份大约等份的饮用水冲洗玻璃给药瓶, 使得给药的总体积 (包含给药体积) 为 240mL。

[0121] (b) 使用 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺的 SDD

[0122] 使用以上实施例 3(a) 中所述的程序制备 0.5% (w/v) 的甲基纤维素介质。

[0123] 通过称量所需量的 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺 SDD 至适当大小的琥珀色玻璃给药瓶中且添加一定体积的介质 (0.5% (w/v) 的甲基纤维素) 制备经口给药的分散体。所添加的介质的体积取决于剂量: 对于剂量范围 10mg 至 2400mg, 添加 20mL 至 100mL, 使得药物浓度系在 0.6 至 50mg/mL 的范围内。

[0124] 将分散体储存在 2°C 至 8°C 且在 72 小时内直接自给药容器给药。给药后用两份大约等份的饮用水冲洗玻璃给药瓶, 使得给药的总体积 (包含给药体积) 为 240mL。

[0125] 生物活性

[0126] 在以下实验中证实了 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺及其药学上可接受的盐 (例如甲苯磺酸盐) 降低血尿酸含量的能力。使用市售比色分析试剂盒 (Beckman Coulter) 实施尿酸测量。

[0127] 实施例 4

[0128] 单剂量研究: 6 个群组的健康受试者的双盲、随机化、安慰剂对照的、交叉研究。

[0129] 研究了 10mg 至 2400mg 范围的单剂量的 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺 SDD (“SDD”) 的经口给药的分散体。此外, 亦研究了 200mg 至 1,000mg 范围的单剂量的 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺甲苯磺酸盐 (“TS”) 的经口给药的分散体。

[0130] 研究了以下剂量且给出了禁食状态下除 200mg 及 1000mg SDD 分散体外的所有剂量, 其是在禁食状态下及高脂肪膳食 (“进食”) 后给出。

[0131] 群组 1: 10mg SDD、100mg SDD、300mg SDD、200mg TS、安慰剂

[0132] 群组 2: 30mg SDD、300mg SDD、200mg SDD (进食)、安慰剂

[0133] 群组 3: 100mg SDD、200mg SDD、300mg SDD、安慰剂

[0134] 群组 4: 450mg SDD、600mg SDD、800mg SDD、1000mg SDD、安慰剂

[0135] 群组 5: 600mg TS、1000mg TS、1000mg SDD (进食)

[0136] 群组 6: 1250mg SDD、1600mg SDD、2000mg SDD、2400mg SDD、安慰剂

[0137] 总计 61 个受试者 (全为男性) 参加了研究, 且他们全部接受至少一次剂量的经口给药的 SDD 或 TS 分散体。

[0138] 下面给出了每剂量组的尿酸含量的平均数据:

[0139] ● SDD 禁食: 表 5

[0140] ● SDD 进食及禁食 表 6

[0141] ● TS 表 7

[0142] 表 5

[0143]

剂量(mg)	时间(小时)	平均尿酸(mg/dl)
0	0	5.54
0	48	5.68
10	0	5.59
10	48	5.04
30	0	5.64
30	48	5.85
100	0	5.70
100	48	5.46
200	0	5.62
200	48	5.10
300	0	5.63
300	48	4.77
450	0	5.78
450	48	4.47
600	0	6.00
600	48	4.55
800	0	5.88
800	48	4.15
1000	0	5.87
1000	48	3.73

[0144]

剂量(mg)	时间(小时)	平均尿酸(mg/dl)
1250	0	5.81
1250	48	3.65
1600	0	5.52
1600	48	3.64
2000	0	5.40
2000	48	3.55

[0145] 表 6

[0146]

剂量(mg)	时间(小时)	平均尿酸(mg/dL)
0	0	5.59
0	48	5.71
10	0	5.59
10	48	5.04
30	0	5.64
30	48	5.85
100	0	5.70
100	48	5.46
200	0	5.62
200	48	5.10
200 进食	0	5.92
200 进食	48	4.92
300	0	5.63
300	48	4.77
450	0	5.78
450	48	4.47
600	0	6.00

[0147]

剂量(mg)	时间(小时)	平均尿酸(mg/dL)
600	48	4.55
800	0	5.88
800	48	4.15
1000	0	5.87
1000	48	3.73
1000 进食	0	6.41
1000 进食	48	4.13
1250	0	5.81
1250	48	3.65
1600	0	5.52
1600	48	3.64
2000	0	5.48
2000	48	3.82
2400	0	5.68
2400	48	3.60

[0148] 表 7

[0149]

剂量 (mg)	时间 (小时)	平均尿酸 (mg/dL)
200	0	5.92
200	48	5.43
600	0	6.21
600	48	5.04
1000	0	6.40
1000	48	4.86

[0150] 在给药后 48 小时,记录血液中剂量相关的尿酸减少。尽管在 10 至 1000mg 的剂量下所测值通常保持在正常范围 (3.5 至 7.2mg/dL) 内,但在 1250 至 2400mg 的剂量下尿酸

含量的降低较为显著,其中在给药后 48 小时,至少一半受试者的这些值低于正常值的下限 (LLN)。所有给药前的值及随访值皆大于 LLN。除一个在给药后 48 小时刚好低于 LLN 的受试者外,接受安慰剂的所有受试者 (n = 42) 都具有正常范围内的尿酸值。

[0151] 实施例 5

[0152] 多剂量研究:健康受试者中的双盲、随机化、安慰剂对照的研究。

[0153] 在 14 天内,研究了 100mg (每天两次 (BID))、300mg BID 及 600mg BID 的多个口服剂量的经口给药的 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺 SDD 分散体,以及安慰剂。在早上给药之前,使受试者禁食过夜,且在晚上给药之前禁食至少 2 小时。在给药后禁食至少 2 小时。

[0154] 总计 30 个受试者 (全为男性) 加入了研究中,且 27 个受试者完成了研究 (3 个受试者因用 600mg BID 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺治疗期间的不良事件而退出)。

[0155] 表 8 及图 7 中给出了每个剂量组的尿酸含量的平均数据。

[0156] 表 8

[0157]

剂量(mg)	时间(小时)	平均尿酸(mg/dL)
0	0	5.47
0	4	5.40
0	7	4.08
0	10	5.40
0	14	5.23

[0158]

剂量(mg)	时间(小时)	平均尿酸(mg/dL)
0	16	5.12
0	26	5.33
100	0	4.85
100	4	3.91
100	7	3.38
100	10	4.13
100	14	4.04
100	16	5.05
100	26	5.30
300	0	5.88
300	4	3.44
300	7	3.50
300	10	3.73
300	14	3.64
300	16	4.66
300	26	6.73
600	0	5.56
600	4	2.31
600	7	2.45
600	10	2.74
600	14	2.56
600	16	4.34
600	26	6.43

[0159] 到第4天(第一次给药后评价)血液中剂量相关的尿酸减少明显,最低平均值出现在第4天或第7天。在第7天在100mg BID下(具有低尿酸的受试者的实际范围为2.6至3.4mg/dL;一个受试者低于基线处的界限值;实际值为2.7mg/dL)及在300mg下(具有

低尿酸的受试者的实际范围为 2.2 至 3.4mg/dL), 8 个受试者中有 5 个尿酸值低于 LLN。在 600mg BID 给药的第 4 天及第 7 天, 所有受试者的尿酸值皆低于 LLN(实际范围为 < 1.5 至 3.0mg/dL)。尽管持续给药, 但这些值通常在第 10 天及第 14 天增加, 然而除 1 个受试者外的所有受试者到第 16 天(最后给药后 2 天) 皆恢复至正常范围。此剩余受试者具有基线处的最低尿酸值 (4.7mg/dL), 随后的值为 2.2mg/dL(第 4 天), 小于 1.5mg/dL(第 7 天), 1.6mg/dL(第 10 天), 3.1mg/dL(第 14 天) 及 4.9mg/dL(在随访时)。在所有时间点下, 接受安慰剂的所有受试者 (n = 6) 的尿酸浓度皆在正常范围内。

[0160] 实施例 6

[0161] 多剂量研究: 健康受试者及老年受试者中的双盲、随机化、安慰剂对照的研究。

[0162] 在 14 天内, 如下所述研究了多个口服剂量的经口给药的 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基) 苯磺酰胺 TS 分散体及安慰剂:

[0163] ● 健康受试者, 300mg (每天两次 (BID)),

[0164] ● 健康受试者, 450mg BID, 及

[0165] ● 老年受试者, 300mg BID。

[0166] 在早上给药之前使受试者禁食过夜, 且在晚上给药之前禁食至少 2 小时。在给药后禁食至少 2 小时。

[0167] 总计 49 个受试者加入了研究中, 其中 39 个接受 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基) 苯磺酰胺 TS, 10 个接受安慰剂。

[0168] 表 9 中给出了每个剂量组的平均血尿酸含量及尿液排泄数据。图 8 显示了尿液中排泄的尿酸百分数。

[0169] 表 9

[0170]

剂量(mg)	时间(天)	平均尿酸 (mg/dL)	尿酸排泄分数 (%)
0	0	5.37	NA
0	3	5.33	NA
0	6	5.38	NA
0	8	5.61	NA
0	10	5.47	NA
0	14	5.39	NA
300	0	5.56	NA
300	1	NA	8.44
300	3	3.50	NA
300	6	3.23	17.41
300	8	3.54	NA
300	10	3.79	14.99
300	14	3.78	6.43
450	0	5.89	NA
450	1	NA	8.61
450	3	3.05	NA
450	6	3.00	19.81
450	8	3.21	NA
450	10	3.45	17.09
450	14	3.56	7.69
300, 老年人	0	5.43	NA
300, 老年人	1	NA	6.17
300, 老年人	3	3.41	NA
300, 老年人	6	2.99	13.79
300, 老年人	8	3.57	NA
300, 老年人	10	3.37	13.02
300, 老年人	14	3.59	7.66

[0171] 在 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺给药后,血液中尿酸的浓度减小。在第 1 天所有受试者的血尿酸值皆

大于 LLN。在整个研究中,接受安慰剂的受试者的血尿酸浓度皆大于 LLN。接受 450mg BID 4 的受试者在第 3 天的中位值血尿酸浓度下降至低于 LLN,且在第 6 天所有群组 (300mg 及 450mg BID) 的中位值皆低于 LLN。在停止 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺给药后 2 天内 (即到第 16 天) 所有受试者的血尿酸浓度恢复至高于 LLN。

[0172] 还在第 1 天,然后在第 6、14 及 16 天给药之前测量了在 24 小时内收集的尿液中的尿酸。计算尿液中尿酸的排泄分数百分数且用线性混合效应模型分析。这些数据的总结呈现于图 8 中。该数据表明在 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺给药期间尿液中尿酸的排泄分数增加且到第 16 天恢复至基线。

[0173] 实施例 7

[0174] URAT-1 抑制剂活性

[0175] 如下所述测定 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺作为 URAT-1 转运蛋白的抑制剂的效能。

[0176] 在由以下物质组成的培养基中生长 HEK293 细胞:具有 L-GlutaMax (4.5g 葡萄糖 / 升) 的达尔伯克改良伊戈尔 (Dulbecco's modified Eagle) (DMEM) 培养基,其补充了热灭活的胎牛血清 (10% v/v)、100U/mL 青霉素及 100 μ g/mL 链霉素。在约 37°C 下于约 95% 空气 / 5% CO₂ 中在加湿培养箱中的 75cm² 组织培养瓶中以常规方式培养 HEK 细胞。通过胰蛋白酶消化收获接近汇合的 HEK 细胞培养物,在培养基中再悬浮且每周重复该过程一或两次以提供用于使用的足够细胞。

[0177] 对于吸收实验而言,将 HEK293 细胞以 4×10^5 个细胞 / 孔的密度接种至经聚-D-赖氨酸涂覆的 24 孔板上。在约 37°C 下于含有存于空气中约 5% CO₂ 的加湿培养箱中将细胞培养 1 天。此后,使用 Lipofectamine 2000 试剂,用 pcDNA3.1/ 潮霉素 / URAT1 (HEK-URAT1 细胞) 或 pcDNA3.1/ 潮霉素 (HEK-对照细胞) 转染细胞。约 24 小时后,在约 37°C 下于含有存于空气中的约 5% CO₂ 的加湿培养箱中使用细胞进行实验。

[0178] 在转染后 1 天时,从孔中移出培养基,且在约 37°C 下在不存在及存在 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺 (0-30 μ M) 下,将细胞与 0.2mL 不含氯的培养基 (125mM 葡萄糖酸 Na、4.8mM 葡萄糖酸 K、1.3mM 葡萄糖酸 Ca、1.2mM KH₂PO₄、1.2mM MgSO₄、5.6mM D-葡萄糖、25mM HEPES, pH 7.4) 一起预培育 15 分钟。此后,移除培养基且在不存在及存在 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺 (0-30 μ M) 下一式三份添加 0.2mL 含有 [¹⁴C]-尿酸 (20 μ M) 的不含氯的培养基。在约 37°C 下将细胞培育 2 分钟。培育结束时,抽吸出培养基且用 1mL 冰冷培养基快速冲洗单层两次。随后,将细胞溶解于 0.5mL 的 0.5N NaOH 中,且将来自各孔的细胞裂解物样品的等份样品收集于闪烁瓶中。通过液体闪烁计数 (LSC) 测定 [¹⁴C]-尿酸的浓度。还在已知抑制剂苯溴马隆 (30 μ M) 存在下测定 [¹⁴C]-尿酸转运的抑制。最终有机溶剂少于 1% (v/v)。

[0179] 使用 Bio-Rad Bradford 试剂,用牛血清白蛋白 (BSA) 作为蛋白标准 (浓度范围 0-1mg/mL),通过 Bradford 方法测定经溶解的 HEK 细胞的蛋白含量。将 BSA 溶液或经溶解的细胞与经稀释的染料试剂浓缩物 (Bio-Rad) 混合。在室温下培育 10 分钟后在 595nm 下

测量吸光度。

[0180] 通过液体闪烁计数 (LSC) 测定存在于细胞裂解物样品中的放射性的量。将液体闪烁体 (Hionic Fluor™) 添加至所有样品中, 且使用 QuantaSmart™ 软件在 Tri-Carb 3100TR 液体闪烁计数器上通过 LSC 测定放射性, 在该软件中使用 tSIE/AEC (与自动效率修正组合使用的外部标准的转换光谱指数) 将所有计数皆转换成 DPM。在测试设备上建立仪器的校准程序。将所有样品计数至少 2 分钟。在不存在样品下使用液体闪烁体测量每一样品序列的背景值。计算 [^{14}C]-尿酸在 HEK 细胞中的积聚 (pmol/mg 蛋白质), 且使用希尔 (Hill) 方程使用 GraphPad Prism 4.00 版计算 IC_{50} 值, IC_{50} 值定义为 50% 转运抑制所需的抑制剂浓度。

[0181] 数据

[0182] 通过上述方法学测量的 4-[2-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺酰胺的尿酸吸收的抑制 (规范化至标准化合物苯溴马隆) 为 3.54 μM 。

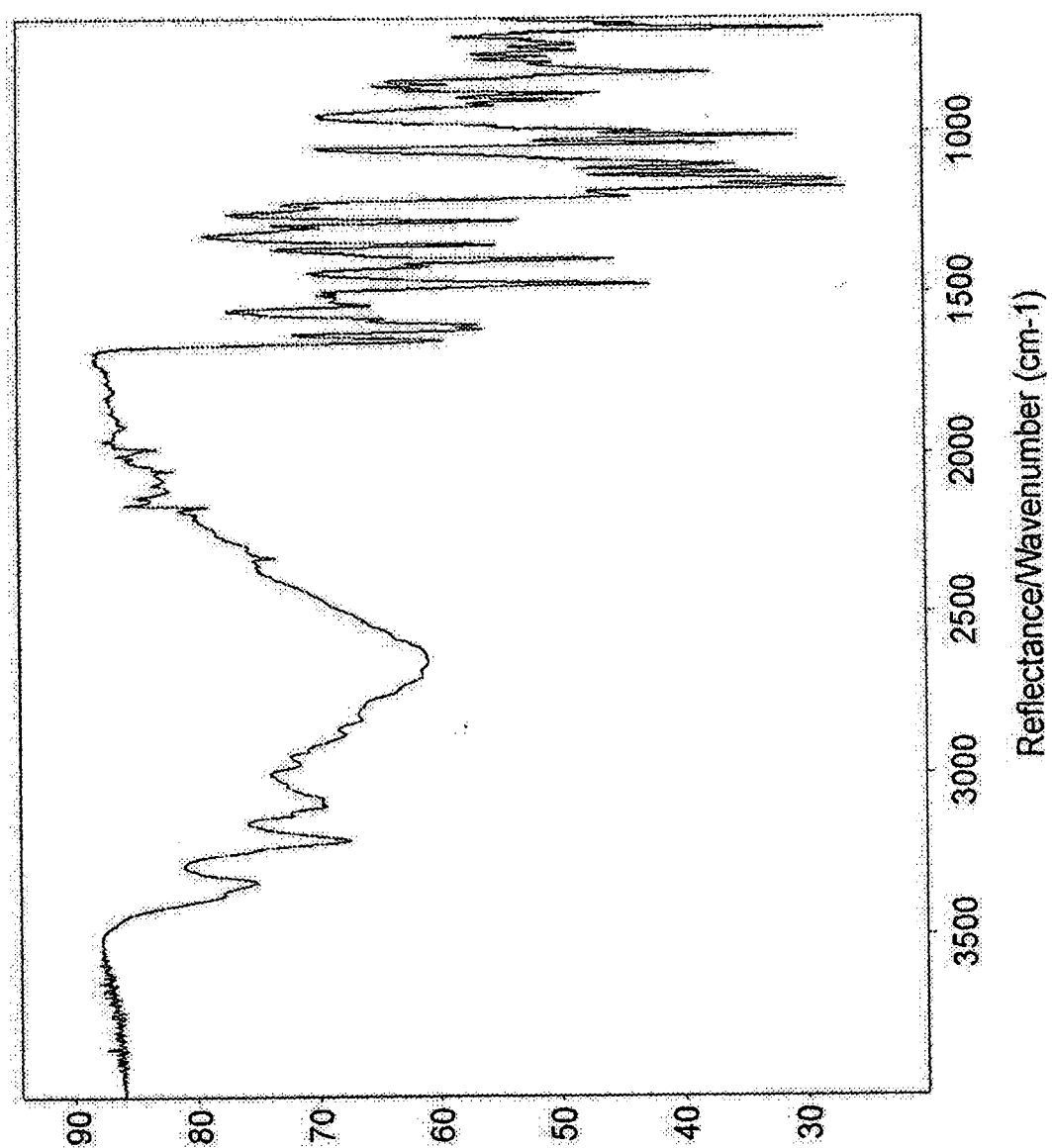


图 1

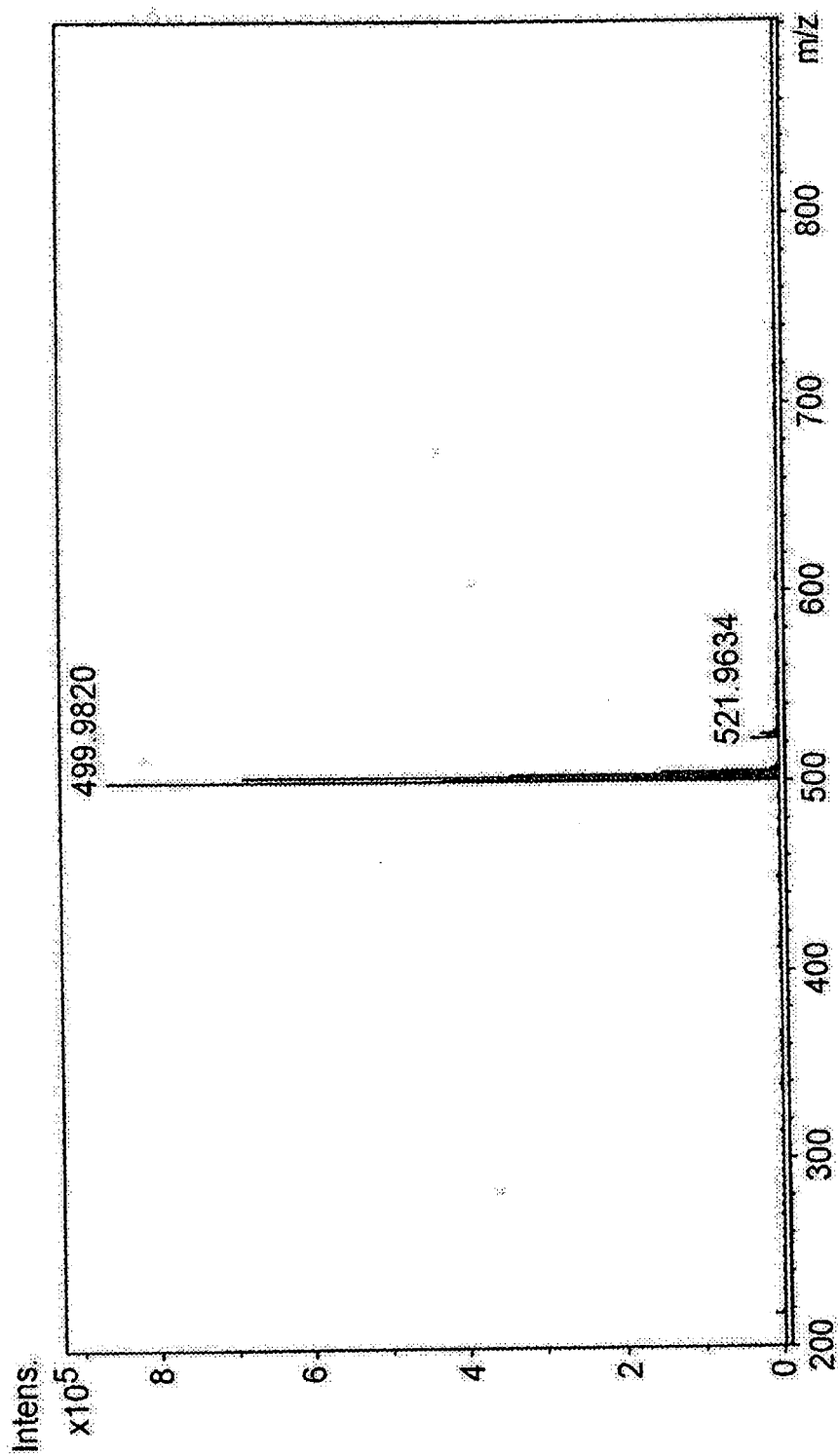


图 2

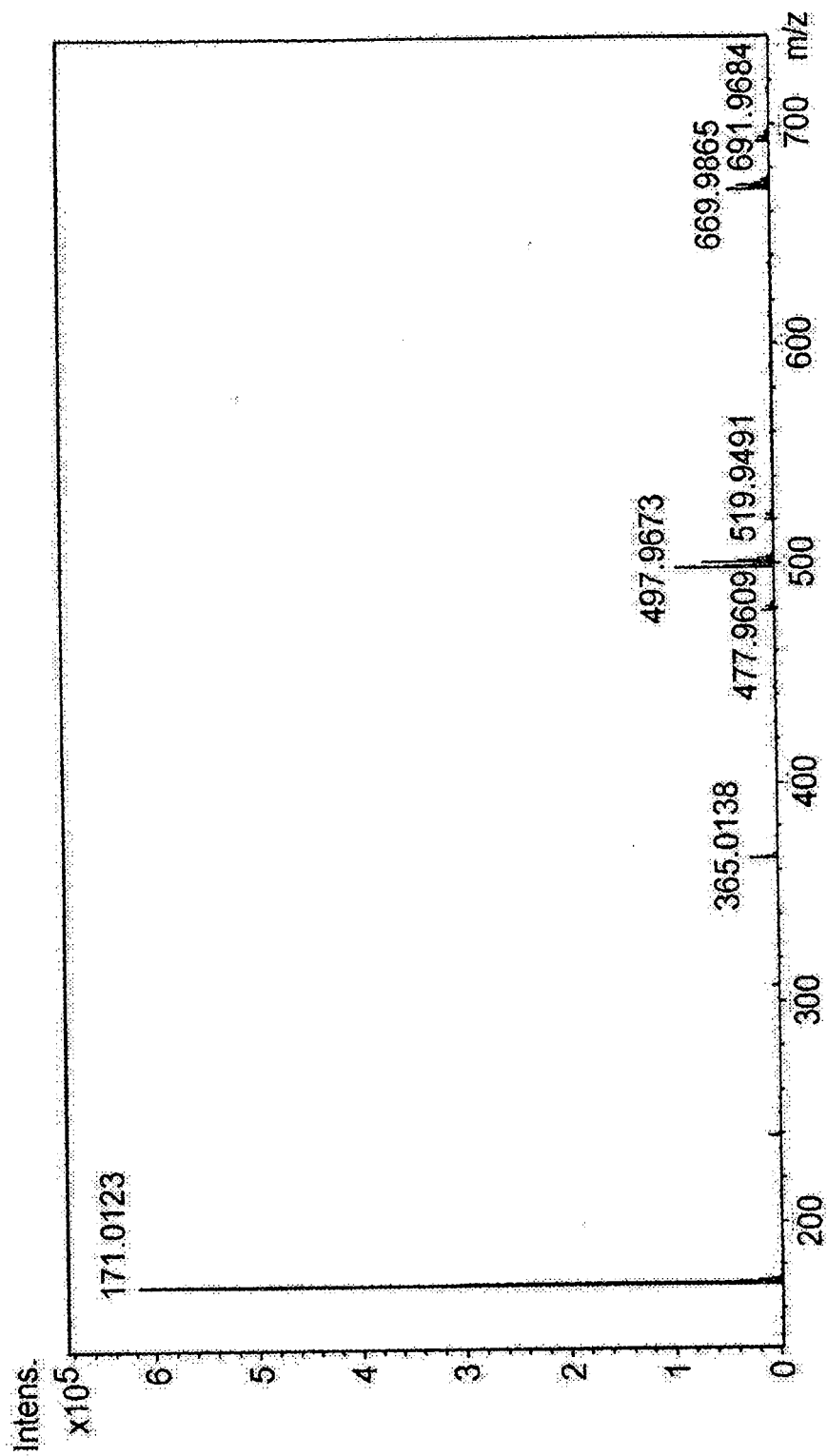


图 3

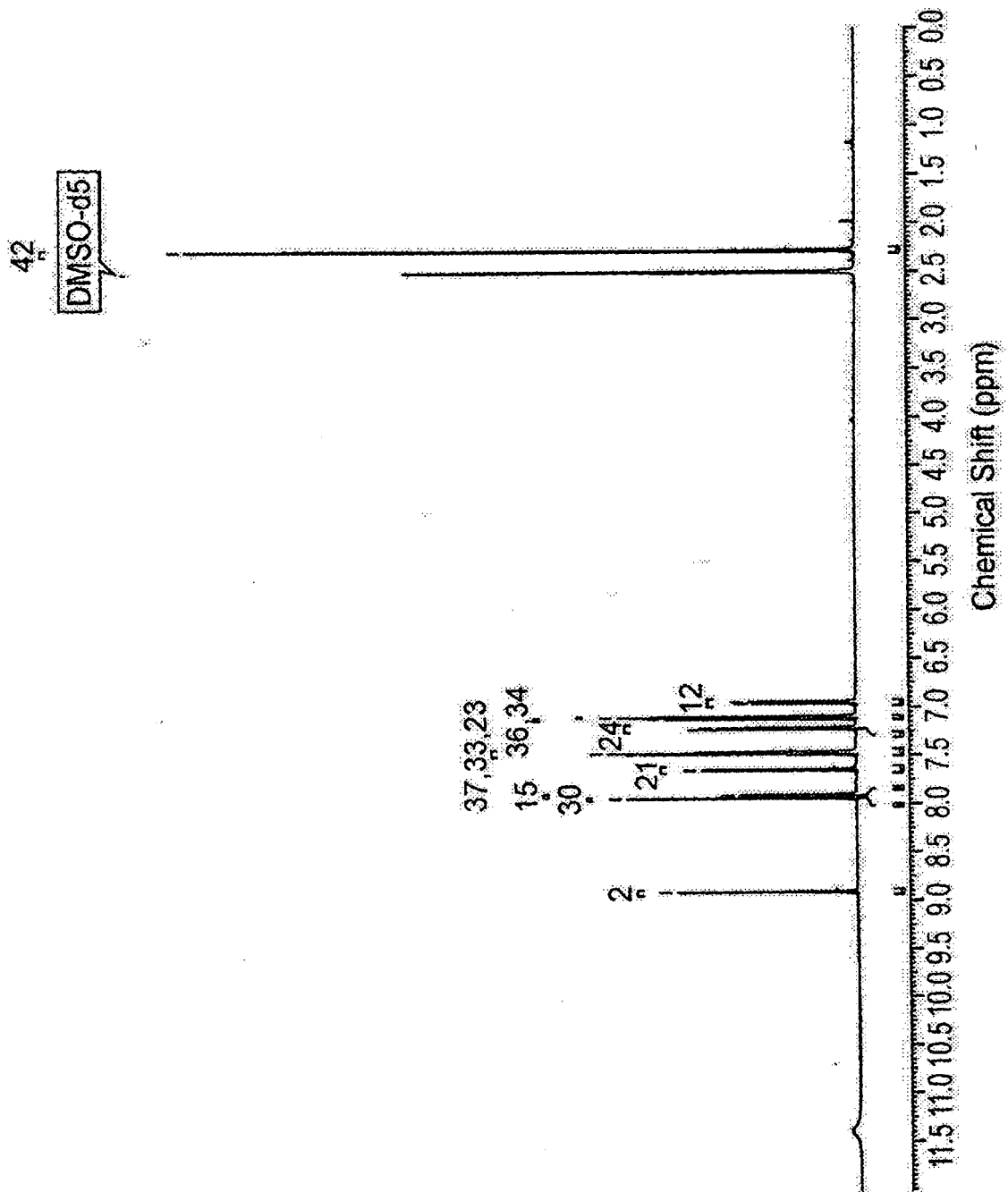


图 4

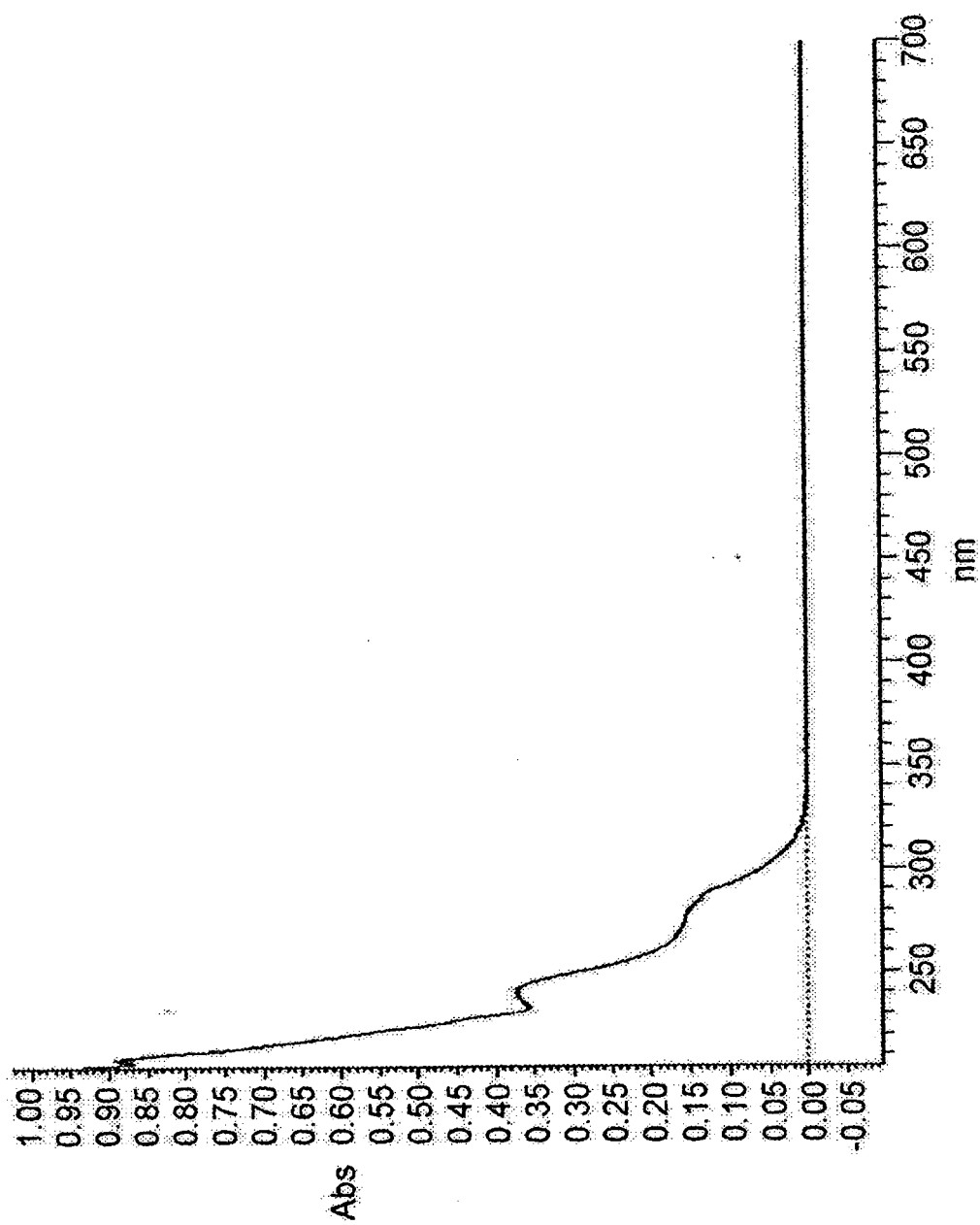


图 5

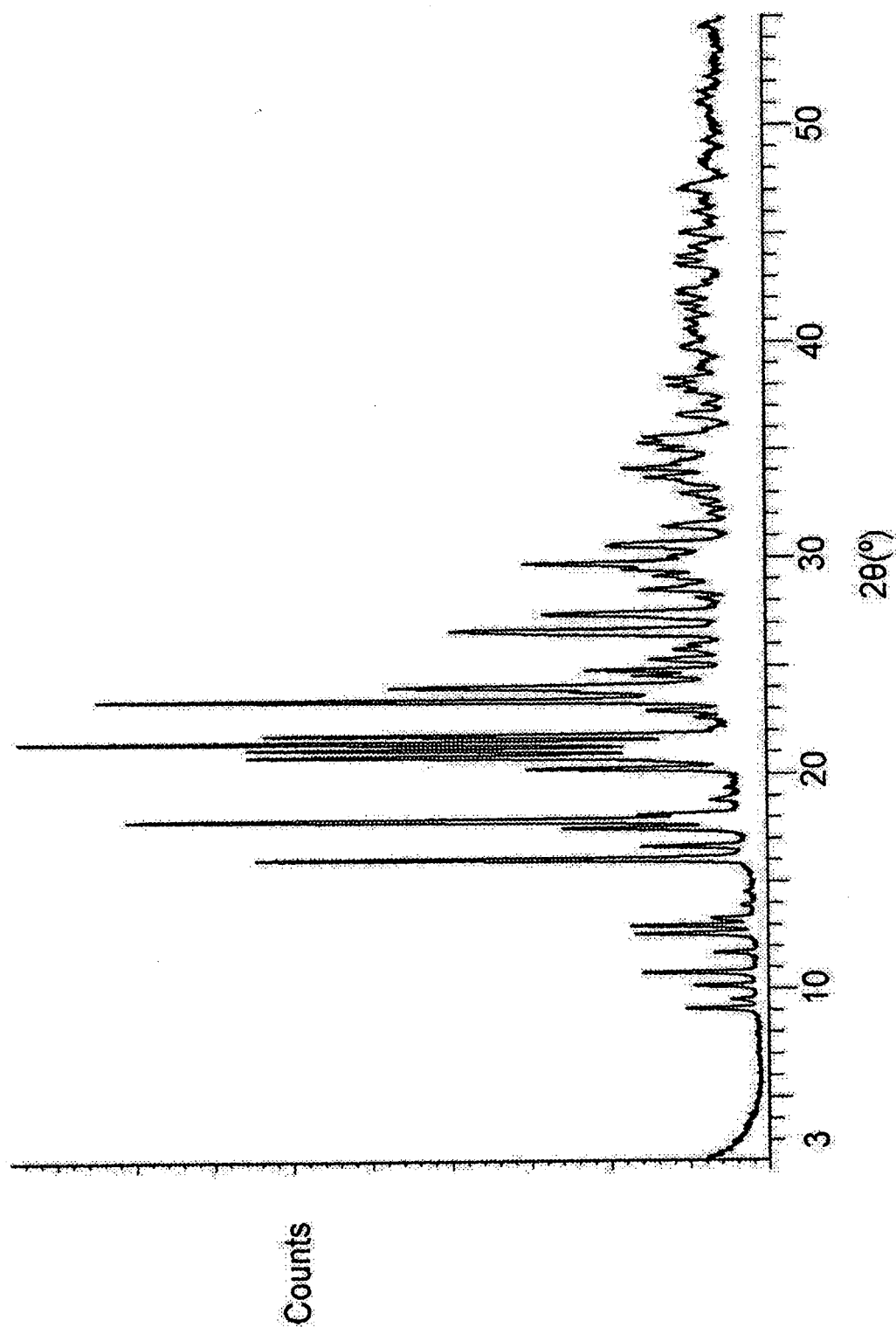


图 6

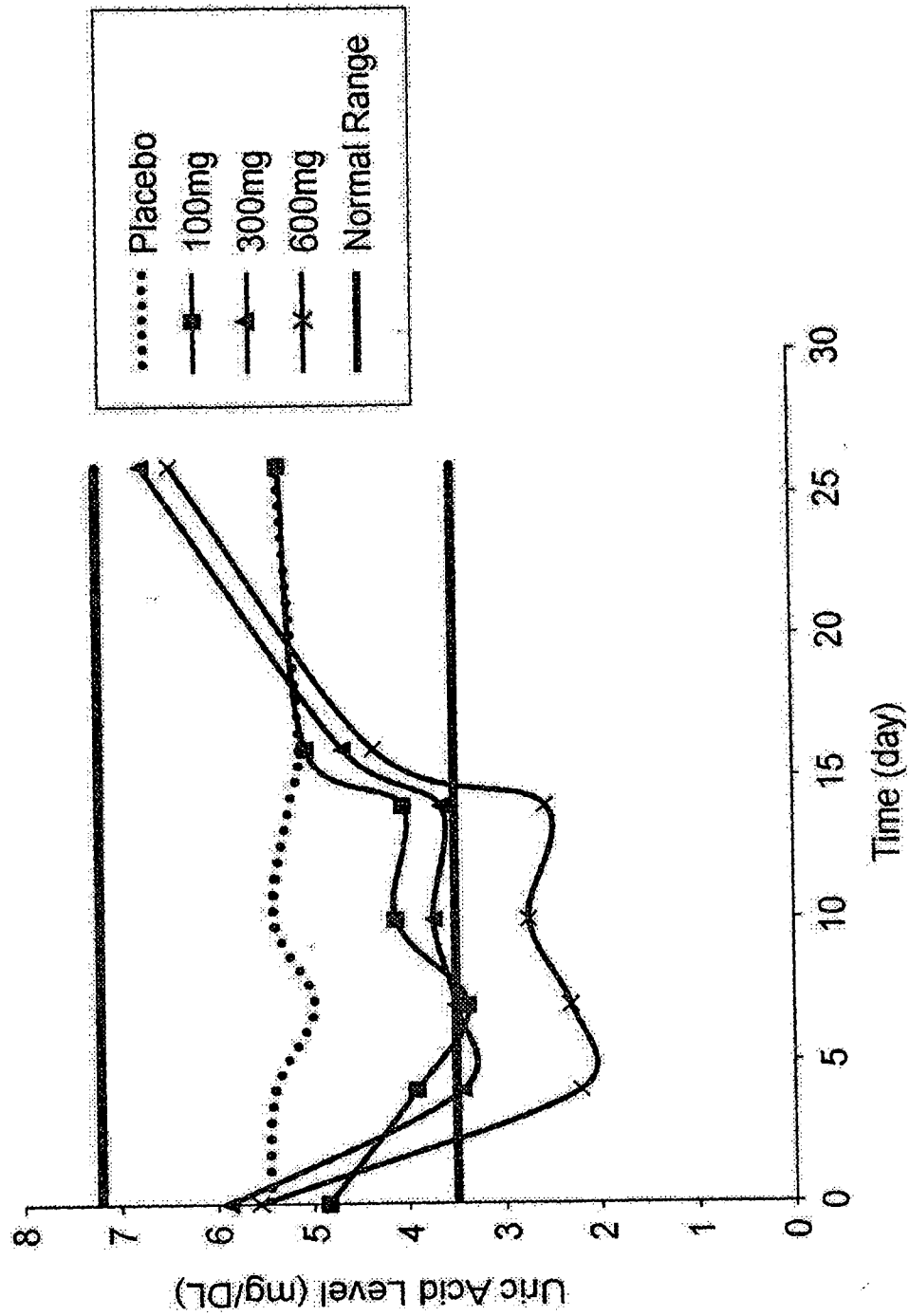


图 7

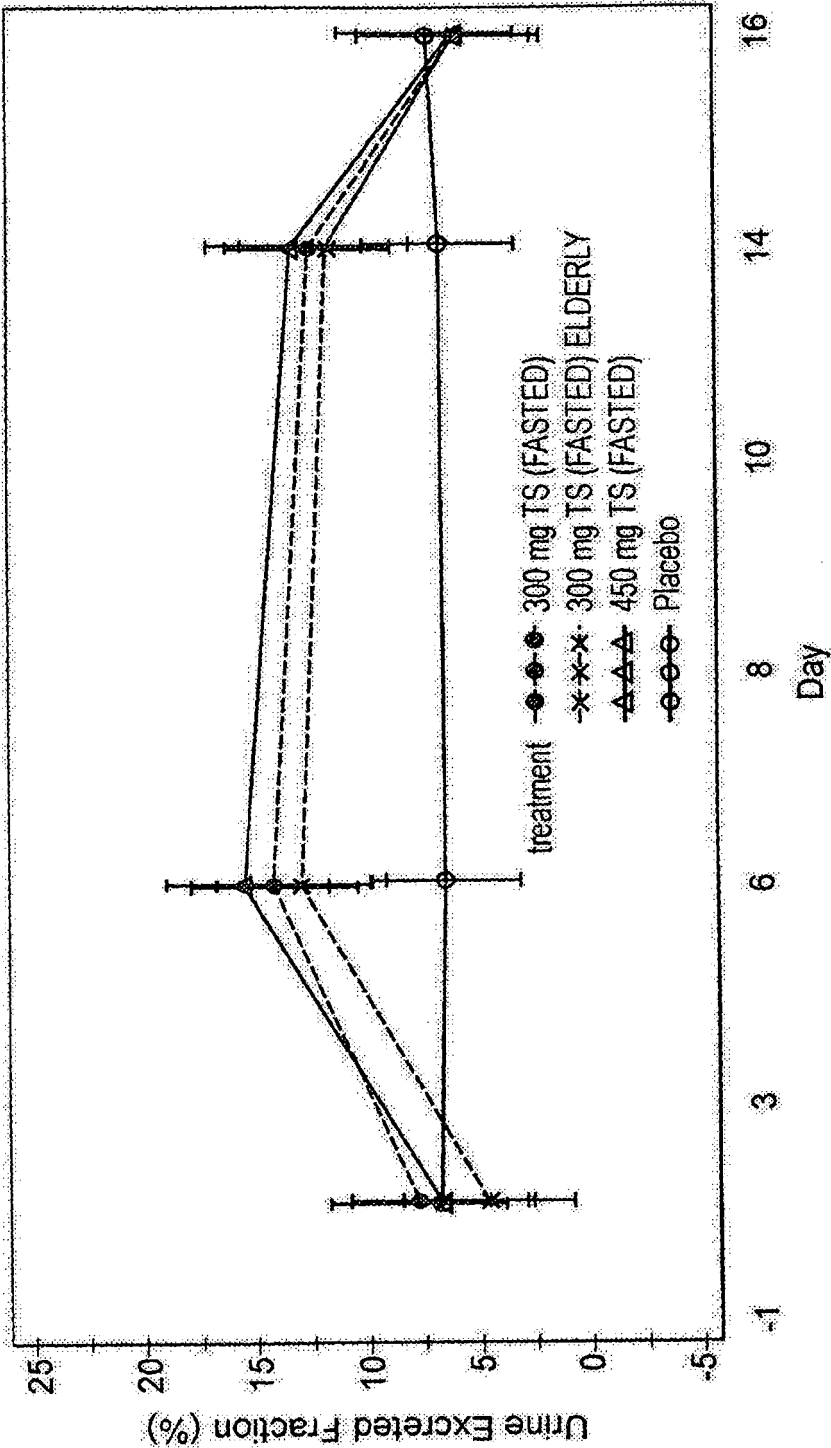


图 8

IHC160368

The invention provides 4-[2-(5-amino-1H-pyrazol-4-yl)-4-chlorophenoxy]-5-chloro-2-fluoro-N-(1,3-thiazol-4-yl)benzenesulfonamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the treatment of a disease associated with elevated blood uric acid levels, such as hyperuricemia or gout. In another aspect the invention provides the tosylate salt of 4-[2-(5-amino-1H-pyrazol-4-yl)-4-chlorophenoxy]-5-chloro-2-fluoro-N-(1,3-thiazol-4-yl)benzenesulfonamide.