



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0072099
 (43) 공개일자 2014년06월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A61K 31/427</i> (2006.01) <i>C07D 417/12</i> (2006.01) <i>A61P 19/06</i> (2006.01)	(71) 출원인 화이자 리미티드 영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 램스케이트 로드
(21) 출원번호 10-2014-7010078	(72) 별명자 알리, 자히드 영국 씨비21 6쥐피 그레이트 애빙턴 케임브릿지 그란타 파크 포트웨이 빌딩 뉴센티스 내
(22) 출원일자(국제) 2012년10월19일 심사청구일자 2014년04월16일	부처, 케네스 존 영국 씨티13 9엔제이 샌드위치 켄트 램스케이트 로드 화이자 리미티드 내 (뒷면에 계속)
(85) 번역문제출일자 2014년04월16일	
(86) 국제출원번호 PCT/IB2012/055760	
(87) 국제공개번호 WO 2013/057722 국제공개일자 2013년04월25일	(74) 대리인 김영, 양영준
(30) 우선권주장 61/549,823 2011년10월21일 미국(US) 61/700,582 2012년09월13일 미국(US)	

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 신규한 염 및 의학적 용도

(57) 요약

본 발명은 혈중 요산 수준 상승과 연관된 질환, 예컨대 고요산혈증 또는 통풍의 치료를 위한 4-[2-(5-아미노-1H-파라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 4-[2-(5-아미노-1H-파라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 토실레이트 염을 제공한다.

(72) 발명자

버트, 리차드 필립

영국 씨비21 6鞠피 그레이트 애빙턴 케임브릿지 그
란타 파크 포트웨이 빌딩 뉴센티스 내

펠스테드, 스티븐 존

영국 씨티13 9엔제이 샌드위치 켄트 람스게이트 로
드 화이자 리미티드 내

글래트, 소피

영국 씨비21 6鞠피 그레이트 애빙턴 케임브릿지 그
란타 파크 포트웨이 빌딩 뉴센티스 내

맥커난, 루스 미첼

영국 씨비21 6鞠피 그레이트 애빙턴 케임브릿지 그
란타 파크 포트웨이 빌딩 뉴센티스 내

페인사르, 마린더

영국 씨티13 9엔제이 샌드위치 켄트 람스게이트 로
드 화이자 리미티드 내

특허청구의 범위

청구항 1

혈중 요산 수준 상승과 연관된 질환의 치료를 위한 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 2

제1항에 있어서, 혈중 요산 수준 상승과 연관된 질환이 고요산혈증인, 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 혈중 요산 수준 상승과 연관된 질환이 통풍인, 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

혈중 요산 수준 상승과 연관된 질환 치료용 의약의 제조를 위한, 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 5

제4항에 있어서, 혈중 요산 수준 상승과 연관된 질환이 고요산혈증인 용도.

청구항 6

제4항에 있어서, 혈중 요산 수준 상승과 연관된 질환이 통풍인 용도.

청구항 7

혈중 요산 수준 상승과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 혈중 요산 수준 상승과 연관된 질환을 치료하는 방법.

청구항 8

혈중 요산 수준 상승과 연관된 질환의 치료를 위한, 하나 이상의 추가 제약 활성제와 조합된 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제8항에 있어서, 하나 이상의 추가 제약 활성제가

- 항염증 약물, 예컨대 NSAID (예컨대 셀레콕시브), 콜키신 또는 스테로이드;
- 크산틴 옥시다제 억제제 (예컨대 알로퓨리놀, 페복소스타트 또는 티소퓨린) 또는 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라제 (PNP) 억제제 (예컨대 울로데신);
- 우리카제 (예컨대 페글로티카제 또는 라스부리카제); 또는
- 요산배설촉진제, 예컨대 요산의 혈액으로의 신장 재흡수를 담당하는 수송체를 억제하는 작용제, 예컨대 벤지오다론, 이소브로민디온, 프로베네시드 및 술핀피라존, 또는 URAT-1 억제제 (예컨대 벤즈브로마론)

로부터 선택되는 것인 조합물.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 혈중 요산 수준 상승과 연관된 질환이 고요산혈증인 조합물.

청구항 11

제8항 또는 제9항에 있어서, 혈중 요산 수준 상승과 연관된 질환이 통풍인 방법.

청구항 12

4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 토실레이트.

청구항 13

제12항에 있어서, 결정질 고체인 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 토실레이트.

청구항 14

제13항에 있어서, CuK알파1 X선 방사선 (파장 = 1.5406 Å)을 사용하여 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 및 23.4° (+/- 0.2° 2-세타 (2θ))로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의의 3, 4, 5 또는 6개의 특징적인 2θ 피크를 보이는 분말 X선 회절 패턴 (PXRD) 패턴을 특징으로 하는 결정질 고체.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 토실레이트 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 정제 또는 캡슐 형태인 제약 조성물.

청구항 17

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드 토실레이트.

청구항 18

제17항에 있어서, Na_v1.7 억제제가 지시되는 장애의 치료에서 사용하기 위한 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드 토실레이트.

청구항 19

제18항에 있어서, Na_v1.7 억제제가 지시되는 장애가 통증, 바람직하게는 신경병증성, 침해수용성 또는 염증성 통증인, 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드 토실레이트.

청구항 20

제17항에 있어서, 혈중 요산 수준 상승과 연관된 질환의 치료에서 사용하기 위한 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드 토실레이트.

청구항 21

통증, 바람직하게는 신경병증성, 침해수용성 또는 염증성 통증 치료용 의약의 제조를 위한, 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드 토실레이트의 용도.

청구항 22

혈중 요산 수준 상승과 연관된 질환 치료용 의약의 제조를 위한, 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 4-

[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 토실레이트의 용도.

청구항 23

통증, 바람직하게는 신경병증성, 침해수용성 또는 염증성 통증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 토실레이트를 투여하는 것을 포함하는, 통증, 바람직하게는 신경병증성, 침해수용성 또는 염증성 통증을 치료하는 방법.

청구항 24

혈중 요산 수준 상승과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 토실레이트를 투여하는 것을 포함하는, 혈중 요산 수준 상승과 연관된 질환을 치료하는 방법.

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 신규한 의학적 용도, 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 개선된 제약상 허용되는 염, 및 그의 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

화합물 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드는 전압 개폐 나트륨 채널 (Na_v) 억제제, 더욱 구체적으로 $Na_v1.7$ 억제제이고, 이는 국제 특허 출원 공개 번호 WO2010/079443 (상기 출원의 전문이 본원에 참고로 포함된다)의 실시예 788에 개시되어 있다. $Na_v1.7$ 억제제로서 상기 화합물은 매우 다양한 장애, 특히, 급성 통증; 만성 통증; 신경병증성 통증; 염증성 통증; 내장 통증; 수술 후 통증을 비롯한 침해수용성 통증; 및 암 통증, 요통 및 구강 안면 통증을 비롯한, 내장, 위장관, 두개골 구조, 근골격계, 척추, 비뇨생식계, 심혈관계 및 CNS를 포함하는 혼합형 통증을 포함하는 통증 치료에서 잠재적으로 유용하다.

[0003]

요산은 인간에서 퓨린 대사의 최종 생성물이다. 많은 다른 동물과 달리, 인간에서 요산은 추가로 분해되지 않고, 대부분 (70%)은 소변으로 배설되고, 나머지 30%는 대변으로 배설된다. 고요산혈증은 요산의 과도한 생산 또는 배설 감소로서 정의되고, 이는 혈청 요산 (sUA)의 과잉 생산 또는 그의 배설 저하로서, 또는 그 둘 모두로 발생할 수 있다. 요산의 신장 배설 저하가 고요산혈증 사례의 약 90%에서 주요 원인이 되는 반면, 과잉 생산은 10% 미만에서 원인이 된다. sUA 농도가 6.8 mg/dL 초과로 증가하게 되면 요산은 염 형태로, 예컨대 요산일나트륨으로 결정화되고, 이 결정은 관절에, 건 상에, 및 주변 조직에 침전하게 된다. (통풍 결절로 알려져 있는) 이를 결정은 국소 면역-매개 염증성 반응을 일으켜 통풍을 유발하게 된다. sUA 수준이 증가함에 따라, 통풍의 위험은 증가하게 된다.

[0004]

요산의 신장 배설 저하가 고요산혈증 사례의 약 90%에서 주요 원인이 되는 반면, 과잉 생산은 10% 미만에서 원인이 된다. 요산 수준이 증가함에 따라, 통풍의 위험은 증가하게 된다.

[0005]

통풍은, 비록 대개는 엄지 발가락, 발뒤꿈치, 무릎, 손목, 및 손가락에서 발생하는 급성 염증성 관절염 (발적, 압통, 열감, 종창 관절)의 주기적인 발병이 가장 일반적이기는 하지만, 여러 방식으로 존재할 수 있는 통증성 병태이다.

[0006]

통풍은 요산 결정 염증 및 통증의 원인과 효과, 이 둘 모두를 감소시키는 작용제에 의해 치료된다.

[0007]

통풍과 연관된 통증은 보통 통증 및 항염증 약물, 예컨대 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 콜키신 및 스테로이드로 치료된다. sUA 수준을 감소시키는 작용제를 사용함으로써 통풍의 원인을 치료할 수 있다. 이러한 작용제로는 요산을 생산하는 효소를 억제하는 작용제, 예컨대 크산틴 옥시다제 억제제 (예컨대 알로퓨리놀, 페북소스타트 또는 티소퓨린), 또는 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라제 (PNP) 억제제 (예컨대 울로데신); 요산을 대사시키는 작용제, 예컨대 유레이트 옥시다제 (이는 또한 우리카제 (예컨대 페글로티카제)로도 알려져 있다); 또는

소변 중 요산의 배설을 증가시키는 작용제 (요산배설촉진제)를 포함한다. 요산배설촉진제로는 요산의 혈액으로의 신장 재흡수를 담당하는 수송체를 억제하는 작용제, 예컨대 벤지오다론, 이소브로민디온, 프로베네시드 및 술핀피라존, 및 URAT-1 억제제 (예컨대 벤즈브로마론)를 포함한다.

[0008] URAT-1은 또한 용질 운반체 폐밀리 22 (유기 음이온/양이온 수송체), 구성원 12로도 알려져 있으며, 유전자 SLC22A12에 의해 코딩된다. 인간 유전자 분석을 통해 SLC22A12 유전자에서의 다형성이 혈청 요산 변화와 직접적인 연관이 있다는 것이 입증되었다. 그러므로, 요산 수송 억제제, 예컨대 URAT-1이 통풍 치료에 효과적이다.

[0009] 더욱 효과적이고/거나, 내성이 더 우수한, 신규한 통풍 치료법이 계속적으로 요구되고 있다.

[0010] 놀랍게도, 본 발명에 이르러 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드가 혈중 요산 수준을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 본원에 제시된 바와 같이, 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드는 URAT-1의 억제제이다. 이러한 요산 저하 효과는 하기 표 5 내지 9, 및 도 7 및 8에 제시된 데이터를 참고하여 하기에서 더욱 상세하게 논의된다. 상기 데이터는 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드 및 그의 토플레이트 염으로부터 제조된 경구용 분산액을 사용하여 수득하였다.

[0011] 그러므로, 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드는 높은 혈중 요산 수준과 연관된 질환, 예컨대 고요산혈증 (고요산혈증과 연관된 신장 장애 (예컨대 요로 결석) 포함); 및 통풍 (통풍성 토퍼스(tophus) 및 통풍성 관절염 포함) 치료에 유용하다. 그 결과, 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드는 또한 URAT-1 억제제가 지시되는 질환의 치료에도 유용하다.

발명의 내용

[0012] 제1 측면에서, 본 발명은 혈중 요산 수준 상승과 연관된 질환의 치료를 위한 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0013] 한 실시양태에서, 혈중 요산 수준 상승과 연관된 질환은 고요산혈증이다.

[0014] 또 다른 실시양태에서, 혈중 요산 수준 상승과 연관된 질환은 통풍이다.

[0015] 또 다른 측면에서, 본 발명은 URAT-1 억제제가 지시되는 질환의 치료를 위한 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0016] 또 다른 측면에서, 본 발명은 혈중 요산 수준 상승과 연관된 질환 치료용 의약의 제조에서 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0017] 또 다른 측면에서, 본 발명은 URAT-1 억제제가 지시되는 질환 치료용 의약의 제조에서 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0018] 또 다른 측면에서, 본 발명은 유효량의 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 혈중 요산 수준 상승과 연관된 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0019] 또 다른 측면에서, 본 발명은 유효량의 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, URAT-1 억제제가 지시되는 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0020] 놀랍게도, 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드의 토플레이트 염은 특별히 제약상 허용되는 제제 제조를 적합하게 만드는 예상치 못한 특성을 다수 가지는 것으로 밝혀졌다. 토플레이트 염은 특히 제제화 및 보관과 관련하여 유리 염기보다 개선된 화학적 안정성을 보인다. 이는 또한 결정질 형태로 제조될 수 있으며, 이는 유리 염기보다 우수한 고체 형태 안정성을 제공한다. 놀랍게도, 토플레이트 염은 해리와 관련하여 다른 염보다 더 우수한 안정성을 보였고, 이는 또한 우수한

수용성을 입증하였다.

[0021] 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 토실레이트 염을 제공한다.

[0022] 한 실시양태에서, 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 토실레이트 염은 결정질 고체이다.

[0023] 추가의 실시양태에서, 결정질 고체는 CuK알파1 X선 방사선 (파장 = 1.5406 Å)을 사용하여 하기 표 4 및 4a에 의해 정의된 피크 세트로부터 선택되는 3, 4, 5 또는 6개의 특징적인 2-세타 (2θ) 피크를 보이는 분말 X선 회절 (PXRD) 패턴을 특징으로 한다.

[0024] 추가의 실시양태에서, 결정질 고체는 CuK알파1 X선 방사선 (파장 = 1.5406 Å)을 사용하여 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 및 23.4° (+/- 0.2° 2θ)로 이루어진 군으로부터, 더욱 바람직하게, 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 및 23.4° (+/- 0.2° 2θ)로 이루어진 군으로부터, 가장 바람직하게 11.6, 12.9, 16.0, 17.5, 17.8, 18.1 ° (+/- 0.2° 2θ)로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의의 3, 4, 5 또는 6개의 특징적인 2θ 피크를 보이는 PXRD 패턴을 특징으로 한다.

[0025] 추가의 실시양태에서, 결정질 고체는 CuK알파1 X선 방사선 (파장 = 1.540562 Å)을 사용하여 9.0, 10.7, 16.0, 21.4 및 23.4° (+/- 0.1 ° 2θ)에서 주요 2-세타 (2θ) 피크를 보이는 분말 X선 회절 (PXRD) 패턴을 특징으로 한다.

[0026] 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대 토실레이트 염은 일반적으로 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제와 함께 제제로서 투여될 것이다. 본원에서 사용되는 바, '부형제'라는 용어는 상기 언급된 벤젠술폰아미드 이외의 임의의 성분을 기술한다. 부형제 선택은 인자, 예컨대 특정 투여 모드, 부형제가 가용성 및 안정성에 미치는 효과, 및 투여 형태의 성질에 크게 의존할 것이다.

[0027] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제와 함께, 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드의 토실레이트 염을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0028] 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대 토실레이트 염의 전달에 적합한 제약 조성물, 및 그의 제조 방법은 당업자에게 쉽게 자명해질 것이다. 상기 조성물 및 방법은 예를 들어, 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)]에서 살펴볼 수 있다.

[0029] 적합한 투여 모드로는 경구, 비경구, 국소, 흡입/비내, 직장/질내, 및 눈/귀 투여를 포함한다.

[0030] 상기 언급된 투여 모드에 적합한 제제는 주사 및/또는 변형 방출로 제제화될 수 있다. 변형 방출 제제는 자연-, 지속-, 펄스-, 제어-, 표적화 및 프로그램화된 방출을 포함한다.

[0031] 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대 토실레이트 염은 경구로 투여될 수 있다. 경구 투여는 약물이 위장관으로 유입되도록 하는 연하를 포함할 수 있거나, 또는 약물이 입으로부터 직접적으로 혈류로 유입되도록 하는 협측 또는 설하 투여가 사용될 수 있다. 경구 투여에 적합한 제제로는 고체 제제, 예컨대 정제, 미립자를 함유하는 캡슐, 액체, 또는 분말, 로젠지 (용액이 충전된 것 포함), 츄잉제, 다중- 및 나노-미립자, 젤, 고체 용액, 리포솜, 필름, 좌제, 스프레이, 액체 제제 및 협측용/점막점착성 패치를 포함한다.

[0032] 액체 제제로는 혼탁액, 용액, 시럽 및 엘리시르를 포함한다. 상기 제제는 연질 또는 경질 캡슐 중 충전제로서 사용될 수 있고, 이는 전형적으로는 담체, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로스, 또는 적합한 오일, 및 하나 이상의 유화제 및/또는 혼탁화제를 포함한다. 액체 제제는 또한 예를 들어, 사세로부터 고체를 재구성함으로써 제조될 수 있다.

[0033] 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대 토실레이트 염은 또한 예컨대, 문헌 [Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986, by Liang and Chen (2001)]에 기술된 것과 같은, 속용해성, 속붕해성 투여 형태로

사용될 수 있다.

[0034] 정제 투여 형태의 경우, 약물인 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대 토실레이트 염은 용량에 따라, 투여 형태의 1 중량% 내지 80 중량%, 더욱 전형적으로, 투여 형태의 5 중량% 내지 60 중량%를 구성할 수 있다. 일반적으로, 정제는 약물 이외에도 봉해제를 함유한다. 봉해제의 예로는 나트륨 전분 글리콜레이트, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴리비닐파롤리돈, 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 저급 알킬-치환된 히드록시프로필 셀룰로스, 전분, 예비겔라틴화 전분 및 알긴산나트륨을 포함한다. 일반적으로, 봉해제는 투여 형태의 1 중량% 내지 25 중량%, 바람직하게는 5 중량% 내지 20 중량%를 구성할 것이다.

[0035] 결합제는 일반적으로 응집성인 특질을 정제 제제에 부여하는 데 사용될 수 있다. 적합한 결합제로는 미세결정질 셀룰로스, 젤라틴, 당, 폴리에틸렌 글리콜, 천연 및 합성 검, 폴리비닐파롤리돈, 예비겔라틴화 전분, 히드록시프로필 셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다. 정제는 또한 희석제, 예컨대 락토스 (일수화물, 분무 건조된 일수화물, 무수물 등), 만니톨, 크실리톨, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 미세결정질 셀룰로스, 전분 및 이염기성 인산칼슘 이수화물을 함유할 수 있다.

[0036] 정제는 또한 임의로 계면활성제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트 및 폴리소르베이트 80, 및 활택제, 예컨대 이산화규소 및 탈크를 포함할 수 있다. 존재할 경우, 계면활성제는 정제의 0.2 중량% 내지 5 중량%를 구성할 수 있고, 활택제는 정제의 0.2 중량% 내지 1 중량%를 구성할 수 있다.

[0037] 정제는 또한 일반적으로 윤활제, 예컨대 스테아린산마그네슘, 스테아린산칼슘, 스테아린산아연, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 스테아린산마그네슘과 나트륨 라우릴 술페이트의 혼합물을 함유한다. 윤활제는 일반적으로 정제의 0.25 중량% 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.5 중량% 내지 3 중량%를 구성한다. 다른 가능한 성분으로는 항산화제, 착색제, 향미제, 보존제 및 맛 차폐제를 포함한다.

[0038] 예시적인 정제는 최대 약 80%의 약물, 약 10 중량% 내지 약 90 중량%의 결합제, 약 0 중량% 내지 약 85 중량%의 희석제, 약 2 중량% 내지 약 10 중량%의 봉해제, 및 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%의 윤활제를 함유한다. 정제 블렌드를 직접 또는 롤러에 의해 압착시킴으로써 정제를 형성할 수 있다. 별법으로, 정제 블렌드 또는 블렌드 일부를 정제하기 전에, 습식-, 건식-, 또는 용융-파립화시키거나, 용융 응결시킬 수 있거나, 또는 압출시킬 수 있다. 최종 제제는 하나 이상의 층을 포함할 수 있고, 코팅되거나, 코팅되지 않을 수 있으며; 심지어는 캡슐화될 수 있다. 정제 제제화는 문헌 ["Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980)]에 논의되어 있다.

[0039] 본 발명의 목적에 적합한 변형된 방출 제제는 미국 특허 번호 제6,106,864호에 기술되어 있다. 다른 적합한 방출 기술, 예컨대 고에너지 분산 및 삼투성 및 코팅된 입자에 관한 상세한 설명은 문헌 ["Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, by Verma et al., (2001)]에서 살펴보는 것으로 한다. 제어 방출을 달성하기 위해 츄잉 검을 사용하는 것은 WO 00/35298에 기술되어 있다.

[0040] 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대 토실레이트 염은 또한 혈류 내로, 근육 내로, 또는 내장 기관 내로 직접적으로 투여될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 수단으로는 정맥내, 동맥내, 복강내, 경막내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 및 피하를 포함한다. 비경구 투여에 적합한 장치로는 바늘 (미세바늘 포함) 주사기, 무바늘 주사기 및 주입 기법을 포함한다.

[0041] 비경구용 제제는 전형적으로 부형제, 예컨대 염, 탄수화물 및 완충화제 (바람직하게는 pH 3 내지 9)를 함유할 수 있는 수용액이지만, 일부 적용을 위해서는 멸균 비수용액으로서 제제화하거나, 또는 적합한 비히클, 예컨대 발열성 물질 무함유 멸균수와 함께 사용되는 건조된 형태로 제제화하는 것이 더욱 적합할 수 있다.

[0042] 예를 들어, 멸균 조건하에서 동결건조에 의해 비경구용 제제를 제조하는 것은 당업자에게 주지된 표준 제약 기법을 사용함으로써 쉽게 달성될 수 있다.

[0043] 비경구용 용액의 제조에서 사용되는 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대 토실레이트 염의 용해도는, 예컨대 용해도 증진제의 혼입과 같은 적절한 제제화 기법을 사용함으로써 증가될 수 있다. 비경구 투여용 제제는 즉시 및/또는 변형 방출로 제제화될 수 있다. 변형 방출 제제는 지연-, 지속-, 펄스-, 제어-, 효적화 및 프로그램화

된 방출을 포함한다

- [0044] 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대 토실레이트 염은 또한 피부 또는 점막으로 국소적으로, 즉, 진피내로 또는 경피적으로 투여될 수 있다. 상기 목적에 전형적인 제제로는 젤, 히드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고, 살포성 분말, 드레싱, 밤포제, 필름, 피부용 패치, 웨이퍼, 임플란트, 스폰지, 섬유, 붕대 및 마이크로에밀전을 포함한다. 리포솜 또한 사용될 수 있다. 전형적인 담체로는 알콜, 물, 미네랄 오일, 액체 페트롤라툼, 백색 페트롤라툼, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 침투 증진제를 혼입시킬 수 있다 (예를 들어, 문헌 [J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999)] 참조).
- [0045] 다른 국소 투여 수단으로 전기천공, 이온 영동, 음파 영동(phonophoresis), 초음파 영동 및 미세바늘 또는 무바늘 (예컨대 파우더젝트(Powderject)™, 바이오젝트(Bioject)™ 등) 주사에 의한 전달을 포함한다.
- [0046] 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대 토실레이트 염은 또한 비내로 또는 흡입에 의해, 전형적으로는 건조 분말 흡입기로부터 건조 분말 형태로 (단독으로, 혼합물로서, 예를 들어, 락토스와의 건조 블랜드로, 또는 예를 들어, 인지질, 예컨대 포스파티딜콜린과 혼합된 것과 같은, 혼합된 성분 입자로서), 또는 적합한 추진제, 예컨대 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판을 이용하거나, 이용하지 않는, 가압형 용기, 펌프, 스프레이, 분무기 (바람직하게는, 전기유체역학적 성질을 이용하여 미세 분무를 형성하는 분무기), 또는 네뷸라이저로부터 에어로졸 스트레이로서 투여될 수 있다. 비내용으로 분말은 생체 접착제, 예를 들어, 키토산 또는 시클로텍스트린을 포함할 수 있다.
- [0047] 가압형 용기, 펌프, 스프레이, 분무기, 또는 네뷸라이저는 예를 들어, 에탄올, 수성 에탄올, 또는 활성제를 분산시키거나, 가용화시키거나, 또는 방출을 연장시키는 데 적합한 대체 작용제, 용매로서 추진제(들), 및 임의적인 계면활성제, 예컨대 소르비탄 트리올레이트, 올레산, 또는 올리고락트산을 포함하는, 본 발명의 화합물(들)의 용액 또는 혼탁액을 포함한다.
- [0048] 건조 분말 또는 혼탁액 제제로 사용하기 전, 약물 생성물을 흡입에 의해 전달하기 적합한 크기 (전형적으로 5 μm 미만)로 마이크로화시킨다. 이는 임의의 분쇄 방법, 예컨대 나선형 제트 밀링, 유동층 제트 밀링, 나노입자를 형성하는 초임계 유체 공정, 고압 균질화, 또는 분무 건조에 의해 달성될 수 있다.
- [0049] 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 (예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸셀룰로스로부터 제조된) 캡슐, 블리스터 및 카트리지는 약물 생성물, 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토스 또는 전분 및 성능 개질제, 예컨대 1-류신, 만니톨, 또는 스테아린산마그네슘의 분말 믹스를 함유하도록 제제화될 수 있다. 락토스는 무수물이거나, 또는 일수화물 형태일 수 있으며, 후자의 것이 바람직할 수 있다. 다른 적합한 부형제로는 텍스트란, 글루코스, 말토스, 소르비톨, 크실리톨, 프룩토스, 수크로스 및 트레할로스를 포함한다.
- [0050] 흡입/비내 투여용의 본 발명의 제제에 적합한 향미제, 예컨대 멘톨, 레보멘톨, 또는 감미제, 예컨대 사카린, 또는 사카린 나트륨을 첨가할 수 있다.
- [0051] 건조 분말 흡입기 및 에어로졸의 경우, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하는 벨브를 수단으로 하여 결정된다. 본 발명에 따른 단위는 전형적으로 목록 I의 화합물을 1 μg 내지 100 mg 함유하는 계량된 용량 또는 "퍼프(puff)"를 투여하도록 배열된다. 1일 총 투여량은 전형적으로 1 μg 내지 200 mg 범위일 수 있고, 이는 단일 용량으로, 또는 더욱 일반적으로는 하루 동안에 걸쳐 분할된 용량으로 투여될 수 있다.
- [0052] 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대 토실레이트 염은 또한 전형적으로는 pH-조정된 등장성 멸균 염수 중의 마이크로화된 혼탁액 또는 용액의 점적제 형태로, 눈 또는 귀에 직접 투여될 수도 있다. 눈 및 귀에 투여하기에 적합한 다른 제제로는 연고, 생체분해성 (예를 들어, 흡수 가능한 젤 스폰지, 콜라겐) 및 비생체분해성 (예를 들어, 실리콘) 임플란트, 웨이퍼, 렌즈 및 미립자 또는 소포체 시스템, 예를 들어 니오솜(niosome) 또는 리포솜을 포함한다. 중합체, 예컨대 가교된 폴리아크릴산, 폴리비닐알콜, 히알루론산, 셀룰로스계 중합체, 예를 들어, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 또는 메틸 셀룰로스, 또는 헤테로다당류 중합체, 예를 들어, 젤란 겉이 보존제, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드와 함께 혼입될 수 있다. 상기 제제는 또한 이온 영동에 의해 전달될 수 있다.
- [0053] 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대 토실레이트 염은 상기 언급된 투여 모드 중 임의 모드에 사용하는 데 있어

서 그의 용해도, 용해 속도, 맛-차폐성, 생체이용률 및/또는 안정성을 개선시키기 위하여 가용성 거대분자 엔티티, 예컨대 시클로덱스트린 및 그의 적합한 유도체 또는 폴리에틸렌 글리콜-함유 중합체와 조합될 수 있다.

[0054] 예를 들어, 약물-시클로덱스트린 복합체는 대부분의 투여 형태 및 투여 경로에 일반적으로 유용한 것으로 밝혀졌다. 포접 및 비-포접 복합체, 2가지 모두 사용될 수 있다. 약물과의 직접적인 복합체 형성에 대한 대안으로서, 시클로덱스트린이 보조 첨가제로서, 즉, 담체, 희석제 또는 가용화제로서 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해 가장 일반적으로 사용되는 것은 알파-, 베타- 및 감마-시클로덱스트린이며, 그의 예는 국제 특허 출원 번호 WO 91/11172, WO 94/02518 및 WO 98/55148에서 살펴볼 수 있다.

[0055] 인간 환자에게로 투여하는 경우, 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대 토실레이트 염의 1일 총 용량은 전형적으로 1 mg 내지 10 g, 예컨대 10 mg 내지 1 g, 예를 들어 25 mg 내지 500 mg 범위이며, 물론 이 용량은 투여 모드 및 효능에 따라 달라질 수 있다. 1일 총 용량은 단일 용량 또는 분할된 용량으로 투여될 수 있고, 특정 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 의사의 재량대로 본원에 제공된 전형적인 범위를 벗어날 수도 있다.

[0056] 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대 토실레이트 염은 통풍 치료를 위해 유용하게는 또 다른 약리학상 활성인 화합물과 함께, 또는 2종 이상의 다른 약리학상 활성인 화합물과 함께 조합될 수 있다. 상기와 같은 조합은 환자의 순응, 투여 용이 및 상승작용 활성을 포함하는, 상당한 이점을 나타낼 가능성을 제공한다.

[0057] 하기 조합에서, 본 발명의 화합물은 다른 치료제 또는 치료제들과 함께 조합하여 동시에, 순차적으로 또는 별개로 투여될 수 있다.

[0058] 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대 토실레이트 염은

- 항염증 약물, 예컨대 NSAID (예컨대 셀레콕시브), 콜키신 또는 스테로이드;

[0059] [0060] · 크산틴 옥시다제 억제제 (예컨대 알로퓨리놀, 페복소스타트 또는 티소퓨린) 또는 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라제 (PNP) 억제제 (예컨대 울로데신);

- 우리카제 (예컨대 페글로티카제 또는 라스부리카제); 또는

[0061] [0062] · 요산배설촉진제, 예컨대 요산의 혈액으로의 신장 재흡수를 담당하는 수송체를 억제하는 작용제, 예컨대 벤지오다론, 이소브로민디온, 프로베네시드 및 술핀피라존, 또는 URAT-1 억제제 (예컨대 벤즈브로마론)

[0063]로부터 선택되는 하나 이상의 작용제와 함께 조합하여 투여될 수 있다.

[0064] 본원에서 치료라고 언급하는 것은 모두 치유, 완화 및 예방 치료를 포함한다는 것을 이해하여야 한다.

[0065] 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드는 유사한 구조의 화합물을 제조하기 위해 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해, 및 특히 WO2010/079443에 기술된 구체적인 방법, 예컨대 실시예 788에 기재된 것에 의해 제조될 수 있다.

[0066] 본 발명은 하기의 비제한적인 실시예에 의해 예시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예 1

4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 토실레이트 제조

[0069] 에틸 아세테이트 (20 mL/g, 735 mL) 중의 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드 (WO2010/079443의 실시예 788, 36.75 g, 73.45 mmol)에 메탄올 (3 mL/g, 110.25 mL)을 첨가하고, 혼합물을 50°C로 가열하였다. 메탄올 (2 mL/g, 73.50 mL) 중의 p-톨루엔술폰산 일수화물 (13.27 g, 69.77 mmol) 용액을 적가 깔대기를 통해 6분 동안에 걸쳐 반응 혼합물에 첨가한 후, 추가의 메탄올 (1 mL/g, 36.75 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에서 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트:메탄올 (9:1, 2 x 37 mL)로 세척하였다. 고체를 진공하에 50°C에서 밤새도록 건조시켜 자유 유동성 회백색 고체로서 표제 화합물 (43.99 g, 65.41 mmol, 89%)을 수득하였다.

[0070] 4-[2-(5-아미노-1H-페라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠슬론아미드이
토실레이트 염의 분광 분석에 관한 상세한 설명은 하기와 같다:

적외선 (IR) 분광분석법

[0072] 단일 반사 감쇠 전반사 (ATR)를 사용하여 적외선 흡수 스펙트럼을 기록하였다. 써모니콜레트 아바타 (ThermoNicolet Avatar) 360 FT IR 분광계 및 스마트 골든 게이트(Smart Golden Gate)™ 부속품을 이용함으로써 4 cm⁻¹ 해상도로 스펙트럼을 획득하였다. 상기 접근법은 어떤 샘플 표본도 필요로 하지 않았다. 스펙트럼은 도 1에 제시되어 있다.

질량 분광측정법 (MS)

[0074] 전체 스캔 질량 스펙트럼은 도 2 및 도 3에 제시되어 있고, 이는 각각 전기분무 양성 (ES+) 및 음성 (ES-) 이온화에 의해 수득되었다. 전기분무 공급원이 장착된, 브루커 맥시스 사중극자 비행 시간(Bruker MaXis Quadrupole Time of Flight) 질량 분광계를 사용하여 데이터를 기록하였다. 포름산나트륨 용액을 사용하여 내부 보정을 수행하였고, 이를 통해 질량 범위 m/z 113 내지 m/z 997에 걸쳐 관찰된 최대 질량 편차는 0.2 mDa (ES+) 및 0.3 mDa (ES-)이었다.

[0075] ES+ 및 ES- 데이터에 대한 관찰된 부가물 및 단편 이온의 정확한 질량 측정치, 모노이소토픽 질량 이론치, 및 분자식은 하기 표 1 및 2에 각각 제시되어 있다. 상응하는 질량 스펙트럼은 각각 도 2 및 3에 제시되어 있다.

표 1

ES+에 대한 정확한 질량 데이터

질량 측정치 (m/z)	이온 할당	이온식	모노이소토픽 질량 이론치 (m/z)	질량 편차 (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

[0076]

표 2

ES-에 대한 정확한 질량 데이터

질량 측정치 (m/z)	이온 할당	이온식	모노이소토픽 질량 이론치 (m/z)	질량 편차 (mDa)
171.0123	파라- 플루엔슬폰산에 대해 [M-H] ⁻	C ₇ H ₇ O ₃ S-	171.0121	0.2
365.0138	파라- 플루엔슬폰산에 대해 [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+ 파라- 플루엔슬폰산 H] ⁻	C ₂₅ H ₁₉ Cl ₂ FN ₅ O ₆ S ₃ ⁻	669.9864	0.1
691.9684	[M+ 파라- 플루엔슬폰산+ Na-2H] ⁻	C ₂₅ H ₁₈ Cl ₂ FN ₅ O ₆ S ₃ Na ⁻	691.9683	0.1

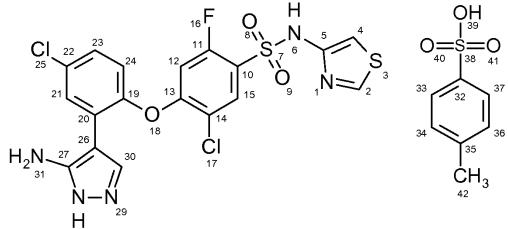
[0077]

핵자기공명 (NMR) 분광분석법

[0079] DMSO d₆ 중 용액에서 양성자 (¹H) NMR 스펙트럼을 획득하였다. 599.77 MHz에서의 양성자에 대해 조정된 삼중 공

명 극저온 프로브가 장착된 브루커 아방스(Bruker AVANCE) III 600 MHz NMR 분광계 상에서 30°C에서 데이터를 수득하였다. 스펙트럼은 DMSO d₅ (2.50 ppm)를 참조하였다.

[0080] 도 4에 제시되고, 하기 구조식을 참고로 하여 표지된 ¹H NMR 스펙트럼을 통해 12개의 방향족 및 3개의 지방족 (CH₃ 기 하나) 양성자가 존재하는 것으로 나타났다. ¹H 화학적 이동 할당이 하기 표 3에 요약되어 있다.



[0081]

표 3

DMSO d6 중 1H 할당

원자 번호	¹ H 화학적 이동 (ppm)	¹ H 다중도	¹ H 개수	J (Hz)
42	2.29	단일선	3	-
12	6.95	이중선	1	10.8
4	7.10	이중선	1	2.2
34, 36	7.11	이중선	2	7.9
24	7.22	이중선	1	8.7
37, 33, 23	7.43 - 7.50	다중선	3	-
21	7.65	이중선	1	2.6
15	7.91	이중선	1	7.1
30	7.94	단일선	1	-
2	8.91	이중선	1	2.2

[0082]

자외선/가시광선 (UV/VIS) 분광광도측정법

1.09 mg/100 ml 농도의 메탄올 중에서 히타치(Hitachi) U-3000 분광광도계를 사용하여 UV/가시광선 스펙트럼을 획득하였고, 이는 도 5에 제시되어 있다. 281 및 240 nm에서 두 λ_{최대}가 관찰되었다.

PXRD에 의한 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 토실레이트의 특징규명

자동 샘플 교환 장치, 세타-세타 고니오미터, 자동 범 발산 슬릿 및 PSD 반테크-1(Vantec-1) 검출기가 장착된 브루커-AXS 리미티드(Bruker-AXS Ltd.) 인데버(ENDEAVOR) 분말 X선 회절계를 사용하여 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 토실레이트의 분말 X선 회절 패턴을 측정하였다. 0.5 mm 공동을 저배경 실리콘 웨이퍼 표본대에 탑재시킴으로써 분석을 위한 샘플을 제조하였다. 35 kV/40 mA로 작동되는 X선 관을 이용하여 구리 Kα₁ X선 (파장 = 1.5406 Å)으로 조사하면서, 표본을 회전시켰다. 실온에서 2° 내지 55°의 2方才 범위에 걸쳐 0.018° 간격 크기당 0.2초 계수로 데이터를 획득하기 위해 설정된 연속 모드로 분석을 수행하였다. 브루커-AXS에 의해 출시된 에바(Eva) 소프트웨어 내에서 각각 1 및 0.3으로 설정된 임계치 및 폭 파라미터를 이용하여 피크 연구를 수행하였다. 코런덤 참조 표준 (NIST: SRM 1976 XRD 평판 플레이트 강도 표준)을 이용하여 계기 보정을 확인하였다.

계기, 샘플, 및 샘플 표본상의 차이에 기인하여, 본원에서 피크값은 피크값에 대한 가변성 예측치로 기록된다. 피크값에 있어 편차는 고유한 것이기 때문에, 고체 상태 화학 분야에 있어서는 흔한 일이다. 분말 X선 회절에 대한 2θ x축 값의 전형적인 가변성은 약 ±0.2° ± 2θ이다.

피크 강도에 있어 가변성은 개별 결정이 샘플 용기 내에서 외부 X선 공급원에 대하여 어떻게 배향하게 되는지

("바람직한 배향"으로 알려져 있음)에 따른 결과이다. 이러한 배향 효과는 결정에 대한 어떤 구조적 정보도 제공하지 못한다.

[0089] 추가로, 당업자는 또한, 상기 기술된 특징적인 피크의 강도는 본 발명의 결정질 물질이 추가 성분, 예컨대 제약 부형제와 혼합되거나, 그로 희석될 경우에는 변할 것이라는 것을 인지할 것이다. 이러한 이유에서, 당업자는 상기 기술된 PXRD 방법은 성분들로 이루어진 혼합물 내의 특징적인 피크를 검출할 수 있도록 조금은 최적화되어야 할 수도 있음을 이해할 것이다. 이러한 최적화로는 보다 강한 X선 공급원 (파장 = 1.5406 Å) 사용, 약간 다른 간격 크기, 또는 약간 다른 간격 시간을 포함할 수 있다.

[0090] 당업자는 또한 상이한 파장을 사용하여 측정하게 되면, 브랙 방정식(Bragg equation) - $n\lambda = 2d \sin\theta$ 에 따라 이동도 달라질 것이라는 것을 이해할 것이다. 대체 파장을 사용함으로써 발생된 상기와 같은 추가의 PXRD 패턴은 본 발명의 결정질 물질의 PXRD 패턴의 대안적 표현으로 간주되며, 따라서, 이 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0091] PXRD 패턴은 도 6에 제시되어 있다. 주요 2θ 피크 위치 및 상대 강도는 하기 표 4 및 4a에 열거되어 있다.

표 4

4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠슬론아미드 토설레이트의 특징적인 회절 피크 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)
(상대 강도 캣 오프 $\geq 10\%$)

각도 ($^{\circ}2\theta$)	강도 (%)	각도 ($^{\circ}2\theta$)	강도 (%)
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

[0092]

[0093]

[표 4a]

4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 토실레이트의 특징적인 회절 피크 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)
(상대 강도 10% 미만)

각도 ($^\circ 2\theta$)	강도 (%)
9.3	3.6
10.0	5.7
11.6	6.9
13.2	7.2
13.8	3.8
14.4	4.1

[0094]

실시예 2

[0095]

4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 분무 건조된 분산액 (SDD) 제조

[0097]

상부 탑재 혼합기가 장착된 스테인리스 강 탱크에 테트라히드로푸란 (불안정화된 것, 14.5 kg) 및 물 (0.76 kg)을 첨가하였다. 이어서, 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 (742.4 g)를 상기 용액에 첨가하고, 모든 고체가 완전하게 용해될 때까지 적어도 1시간 이상 혼합하였다. 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (중간 등급 파립, 1338.4 g)를 상기 용액에 첨가하고, 완전하게 용해될 때까지 혼합하였다. 이어서, 하기 표로 작성된 조건을 사용하여 질소 기체하에 상기 용액을 분무 건조시켰다.

공정	공정 파라미터	표적	표적 범위
(A) 예비 가열	건조용 질소 기체 유동	1850 g/min	1550 내지 2150 g/min
	건조기 입구 온도 (T_{in})	110°C	100°C 내지 120°C
(B) 예열/가동 정지	건조용 질소 기체 유동	1850 g/min	1550 내지 2150 g/min
	T_{in}	110°C	100°C 내지 120°C
	건조기 출구 온도 (T_{out})	52°C	47°C 내지 57°C
	용매 분무 압력	600 psi	450 내지 750 psi
	용매 공급 속도	140 g/min	115 내지 165 g/min
(C) 공급액 공정	건조용 질소 기체 유동	1850 g/min	1550 내지 2150 g/min
	T_{in}	110°C	100°C 내지 120°C
	T_{out}	45°C	40°C 내지 50°C
	용매 분무 압력	500 psi	400 내지 600 psi
	용매 공급 속도	155 g/min	130 내지 180 g/min

NB: 95:5 (w/w%)의 테트라히드로푸란 (불안정화된 것):물을 시스템의

가동 개시/정지를 위해 사용하였다.

[0098]

이어서, 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 생성된 SDD를 최소 6시간 동안 40°C/50% 상대 습도 (RH)의 대류식 트레이 건조기에서 트레이 건조시킨 후, 추가로 최소 25시간 동안 최대 40°C/75%RH까지 증가시켰다.

[0100]

SDD를 필요시까지 2 내지 8°C에서 보관하였다.

[0101]

실시예 3

[0102]

경구 투여용 분산액 제조

[0103]

(a) 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드

의 토실레이트 염을 사용하는 경우

- [0104] 하기와 같이 메틸셀룰로스 비히클 (0.5% w/v)을 제조하였다. 관류용수 (600 mL)를 비이커에서 80°C 내지 90°C로 가열하였다. 메틸셀룰로스 (5 g) 분말이 완전하게 분산될 때까지 교반하면서 상기 분말을 첨가하였다. 이어서, 분산액을 빙조로 옮겨 놓고, 빙냉 관류용수 (400 mL)를 첨가하면서 신속하게 냉각시킴으로써 투명한 용액을 수득하였다.
- [0105] 필요한 양만큼 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 토실레이트 (10 mg 내지 2,400 mg)를 측량하여 적절한 크기의 앰버 유리 투약 병에 넣고, 일정 부피의 비히클 (0.5% (w/v) 메틸셀룰로스)을 첨가함으로써 경구 투여용 분산액을 제조하였다. 첨가되는 비히클의 부피는 약물 용량 범위가 10 mg 내지 < 30 mg인 경우, 15 mL; 및 약물 용량 범위가 30 mg 내지 2,400 mg인 경우, 50 mL인 것과 같이, 용량에 따라 달랐으며, 이로써, 약물 농도 범위는 0.6 내지 50 mg/mL였다.
- [0106] 분산액을 2 내지 8°C에서 보관하고, 72시간 이내에 투약 용기로부터 직접 투여하였다. 투여 후, 유리 투약 병을 2회 분량의, 대략 동일한 분취량의 식수로 세정하여 총 투여 부피가 투약 부피를 포함하여 240 mL가 되도록 하였다.
- [0107] (b) 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 SDD를 사용하는 경우
- [0108] 상기 실시예 3(a)에 기재된 방법을 사용하여 메틸셀룰로스 비히클 0.5% (w/v)를 제조하였다.
- [0109] 필요한 양만큼 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 SDD를 측량하여 적절한 크기의 앰버 유리 투약 병에 넣고, 일정 부피의 비히클 (0.5% (w/v) 메틸셀룰로스)을 첨가함으로써 경구 투여용 분산액을 제조하였다. 첨가되는 비히클의 부피는 용량 범위가 10 mg 내지 2,400 mg인 경우, 20 mL 내지 100 mL인 것과 같이, 용량에 따라 달랐으며, 이로써, 약물 농도 범위는 0.6 내지 50 mg/mL였다.
- [0110] 분산액을 2 내지 8°C에서 보관하고, 72시간 이내에 투약 용기로부터 직접 투여하였다. 투여 후, 유리 투약 병을 2회 분량의, 대략 동일한 분취량의 식수로 세정하여, 총 투여 부피가 투여 부피를 포함하여 240 mL가 되도록 하였다.
- [0111] 생물학적 활성
- [0112] 혈중 요산 수준을 저하시킬 수 있는 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 및 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대 토실레이트 염의 능력을 하기 실험에서 입증하였다. 상업적 비색 검정용 키트 (베크만 쿰터(Beckman Coulter))를 사용하여 요산 측정을 수행하였다.
- [0113] 실시예 4
- [0114] 단일 용량 연구: 건강한 대상체로 구성된 6개의 코호트에서 이루어진 이중 맹검, 무작위화, 위약-대조군, 교차 연구.
- [0115] 10 mg 내지 2,400 mg 범위의, 경구 투여용 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 SDD ('SDD') 분산액의 단일 용량을 조사하였다. 추가로, 200 mg 내지 1,000 mg 범위의, 경구 투여용 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 토실레이트 ('TS') 분산액의 단일 용량 또한 조사하였다.
- [0116] 하기 용량을 조사하였고, 모든 용량을 공복 상태에서 제공하였으며, 단, 예외적으로, 200 mg 및 1,000 mg SDD 분산액의 경우에는 공복 상태 및 고지방식 섭취 후 ('fed'), 둘 모두에서 제공하였다.
- [0117] 코호트 1: 10 mg SDD, 100 mg SDD, 300 mg SDD, 200 mg TS, 위약
- [0118] 코호트 2: 30 mg SDD, 300 mg SDD, 200 mg SDD (fed), 위약
- [0119] 코호트 3: 100 mg SDD, 200 mg SDD, 300 mg SDD, 위약
- [0120] 코호트 4: 450 mg SDD, 600 mg SDD, 800 mg SDD, 1,000 mg SDD, 위약
- [0121] 코호트 5: 600 mg TS, 1,000 mg TS, 1,000 mg SDD (fed)
- [0122] 코호트 6: 1,250 mg SDD, 1,600 mg SDD, 2,000 mg SDD, 2,400 mg SDD, 위약

[0123] 총 61명의 대상체 (모든 남성)가 참여하였으며, 이들 모두는 경구 투여용 SDD 또는 TS 분산액을 1회 이상 투여 받았다.

[0124] 투여군당 평균 요산 수준에 관한 데이터는 하기와 같이 제공된다:

· SDD 공복 상태: 표 5

· SDD fed 및 공복 상태 표 6

· TS 표 7

표 5

용량 (mg)	경과시간 (시간)	평균 요산 (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
1250	0	5.81
1250	48	3.65
1600	0	5.52
1600	48	3.64
2000	0	5.40
2000	48	3.55

[0128]

표 6

용량 (mg)	경과시간 (시간)	평균 요산 (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 Fed	0	5.92
200 Fed	48	4.92
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
1000 Fed	0	6.41
1000 Fed	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

[0129]

표 7

용량 (mg)	경과시간 (시간)	평균 요산 (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

[0130]

[0131] 용량과 관련된 혈중 요산 감소는 투여 후 48시간째에 관찰되었다. 비록 그 값은 일반적으로 10 내지 1,000 mg의 용량에서는 정상 범위 (3.5 내지 7.2 mg/dL) 내에서 유지되었지만, 1,250 내지 2,400 mg의 용량에서의 요산 수준 감소는 보다 현저하였으며, 투여 후 48시간째에 대상체 중 절반 이상이 정상 하한치 (LLN) 미만의 값을 가졌다. 투여 이전의 값 및 계속 관리 시점의 값을 모두 LLN보다 커졌다. 위약군의 모든 대상체 (n=42)는 정상 범위 이내의 요산 값을 가졌으며, 단, 예외적으로 대상체 1명만이 투여 후 48 h째에 LLN 바로 아래 값을 가졌다.

[0132] 실시예 5

다중 투여 연구: 건강한 대상체에서의 이중 맹검, 무작위화, 위약-대조군 연구

[0133] 100 mg 1일 2회 (BID), 300 mg BID, 및 600 mg BID의, 경구 투여용 4-[2-(5-아미노-1H-페라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 SDD 분산액, 및 위약의 다중 경구 투여에 관해 14일 동안 연구하였다. 대상체는 오전 투여 이전에 밤새도록, 및 저녁 투여 이전 2시간 이상 동안 공복 상태였다. 투여 후 2시간 이상 동안 음식물을 제공하지 않았다.

[0134] 총 30명의 대상체 (모두 남성)가 본 연구에 등록하였으며, 27명의 대상체가 연구를 완료하였다 (3명의 대상체는 600 mg BID 4-[2-(5-아미노-1H-페라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드를 이용한 치료 동안 유해 사례를 보여 중단시켰다).

[0135] 투여군당 평균 요산 수준에 관한 데이터는 하기 표 8 및 도 7에 제공된다.

표 8

용량 (mg)	경과시간 (시간)	평균 요산 (mg/dL)
0	0	5.47
0	4	5.40
0	7	4.08
0	10	5.40
0	14	5.23
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

[0136]

[0137] 용량과 관련된 혈중 요산 감소는 4일째 (투여 후 1차 평가 시점)까지 뚜렷하게 나타났으며, 최저 평균치는 4일째 또는 7일째 얻었다. 100 mg BID (낮은 요산을 가지는 대상체에 대한 실제 범위는 2.6 내지 3.4 mg/dL였고; 1명의 대상체는 기준선에서 상기 하한치 미만의 값을 가졌으며; 실제 값은 2.7 mg/dL였다) 및 300 mg (낮은 요산을 가지는 대상체에 대한 실제 범위는 2.2 내지 3.4 mg/dL였다)에서 8명의 대상체 중 5명은 7일째 LLN 미만의 요산 값을 가졌다. 600 mg BID 투여시, 4 및 7일째 모든 대상체는 LLN 미만의 요산 값을 가졌다 (실제 범위는 <1.5 내지 3.0 mg/dL였다). 비록 1명의 대상체를 제외한 모든 대상체에서는 16일째 (최종 투여 후 2일째)까지 정상 범위로 회복되기는 하였지만, 계속 투여하였음에도 불구하고, 그 값을 일반적으로 10 및 14일째 증가되었다. 나머지 대상체는 기준선에서 최저 요산 값 (4.7 mg/dL)을 가졌고, 이어서, 2.2 mg/dL (4일째), <1.5

mg/dL (7일째), 1.6 mg/dL (10일째), 3.1 mg/dL (14일째) 및 계속 관리 시점에 4.9 mg/dL인 값을 가졌다. 위 약을 받은 대상체들 (n=6)은 모두 모든 시점에서 정상 범위 이내의 요산 농도를 가졌다.

[0139] 실시예 6

다중 투여 연구: 건강한 대상체 및 노인 대상체에서의 이중 맹검, 무작위화, 위약-대조군 연구

하기와 같이, 경구 투여용 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 TS 분산액, 및 위약의 다중 경구 투여에 관해 14일 동안 연구하였다:

· 건강한 대상체, 300 mg 1일 2회 (BID)

· 건강한 대상체, 450 mg BID, 및

· 노인 대상체, 300 mg BID.

대상체는 오전 투여 이전에 밤새도록, 및 저녁 투여 이전 2시간 이상 동안 공복 상태였다. 투여 후 2시간 이상 동안 음식물을 제공하지 않았다.

총 49명의 대상체 (모두 남성)가 본 연구에 등록하였으며, 그 중 39명이 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 TS를 받았고, 10명은 위약을 받았다.

투여군당 평균 혈중 요산 수준 및 소변 배설에 관한 데이터는 하기 표 9에 제공된다. 도 8에는 소변 중 배설되는 요산의 비율 (%)이 제시되어 있다.

표 9

용량 (mg)	경과시간 (시간)	평균 요산 (mg/dL)	배설된 요산의 분율 (%)
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 노인	0	5.43	NA
300 노인	1	NA	6.17
300 노인	3	3.41	NA
300 노인	6	2.99	13.79
300 노인	8	3.57	NA
300 노인	10	3.37	13.02
300 노인	14	3.59	7.66

[0148]

- [0149] 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 투여 후, 혈중 요산 농도는 감소하였다. 1일째, 모든 대상체는 LLN 초과의 혈중 요산 값을 가졌다. 위약을 받은 대상체는 연구 전기간 동안 내내 LLN 초과의 혈중 요산 값을 가졌다. 450 mg BID 4를 받은 대상체의 경우, 혈중 요산 농도 중앙값은 3일째에 LLN 미만으로 떨어졌고, 모든 코호트 (300 mg 및 450 mg BID)의 경우에는 상기 중앙값이 6일째에 LLN 미만이 되었다. 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 투여를 중단한 후 2일 이내에 (즉, 16일째까지) 모든 대상체에서 혈중 요산 농도는 LLN 초과로 회복되었다.
- [0150] 또한, 1일째 투여하기 전 24시간 동안에 걸쳐, 그리고 이어서 6, 14 및 16일째에 수집된 소변 중에서 요산을 측정하였다. 소변 중 배설된 요산의 분율 (%)을 계산하고, 선형 혼합 효과 모델을 이용하여 분석하였다. 이들 데이터에 관한 요약은 도 8에 제시되어 있다. 데이터는 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드를 투여하는 동안, 소변 중 배설된 요산의 분율 (%)은 증가하였고, 16일째까지 기준선으로 회복되었다는 것을 제안한다.
- [0151] 실시예 7
- [0152] URAT-1 억제제 활성
- [0153] URAT-1 수송체의 억제제로서의 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드의 효능을 하기와 같이 측정하였다.
- [0154] 열-불활성화된 우태아 혈청 (10% v/v), 100 U/mL 폐니실린 및 100 μ g/mL 스트렙토마이신으로 보충된, L-글루타맥스(L-GlutaMax) (1 l 당 4.5 g의 글루코스)를 포함하는 둘베코 변형 이글 배지(Dulbecco's modified Eagle medium: DMEM)로 구성된 배지 중에서 HEK293 세포를 성장시켰다. HEK 세포를 통상적으로 대략 95% 대기/5% CO₂ 중 대략 37°C의 습윤화된 인큐베이터 중 75 cm² 조직 배양 플라스크에서 배양하였다. 거의 캔플루언트된 HEK 세포를 트립신으로 처리하여 수거하고, 배양 배지 중에 재현탁시키고, 사용하는 데 충분한 세포를 제공할 수 있도록 하기 위해 상기 과정을 매주 1 또는 2회 반복하였다.
- [0155] 흡수 실험을 위해, HEK293 세포를 폴리-D-리신으로 코팅된 24-웰 플레이트 상에 웰당 4 x 10⁵개의 세포인 밀도로 시딩하였다. 대기 중 대략 5% CO₂를 함유하는 대략 37°C의 습윤화된 인큐베이터 중에서 1일 동안 세포를 배양하였다. 이후, 리포펙트아민 2000(Lipofectamine 2000) 시약을 이용하여 세포를 pcDNA3.1/히그로(hygro)/URAT1 (HEK-URAT1 세포) 또는 pcDNA3.1/히그로 (HEK-대조군 세포)로 형질감염시켰다. 대기 중 대략 5% CO₂를 함유하는 대략 37°C의 습윤화된 인큐베이터 중에서의 대략 24시간 경과 후, 실험에 상기 세포를 사용하였다.
- [0156] 형질감염 후 1일째, 배양 배지를 웰로부터 제거하고, 세포를 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드 (0-30 μ M)의 존재 또는 부재하에 대략 37°C에서 15분 동안 0.2 mL의 염소 무함유 인큐베이션 배지 (125 mM Na-글루코네이트, 4.8 mM K-글루코네이트, 1.3 mM Ca-글루코네이트, 1.2 mM KH₂PO₄, 1.2 mM MgSO₄, 5.6 mM D-글루코스, 25 mM HEPES, pH 7.4)와 함께 사전 인큐베이션 시켰다. 이후, 인큐베이션 배지를 제거하고, 4-[2-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤zen술폰아미드 (0 - 30 μ M)의 존재 또는 부재하에서 [¹⁴C]-요산을 함유하는, 0.2 mL의 염소 무함유 인큐베이션 배지 (20 μ M)를 3중으로 침가하였다. 세포를 대략 37°C에서 2분 동안 인큐베이션 시켰다. 인큐베이션 종료시, 배지를 흡인시키고, 단층을 1 mL의 냉각 인큐베이션 배지로 2회에 걸쳐 신속하게 세정하였다. 이어서, 세포를 0.5 mL의 0.5 N NaOH 중에 가용화시키고, 각 웰로부터의 분취량의 세포 용해물 샘플을 섬광 바이알에 수집하였다. 액체 섬광 계수 (LSC)에 의해 [¹⁴C]-요산 농도를 측정하였다. 공지된 억제제인 벤즈브로마론 (30 μ M)의 존재하에서도 또한 [¹⁴C]-요산 수송 억제를 측정하였다. 최종 유기 용매는 1% (v/v) 미만이었다.
- [0157] 단백질 표준으로서 소 혈청 알부민 (BSA) (농도 범위 0-1 mg/mL)과 함께 바이오-래드 브래드포드 리에이전트 (Bio-Rad Bradford Reagent)를 이용하는 브래드포드 방법에 의해 가용화된 HEK 세포의 단백질 함량을 측정하였다. BSA 용액 또는 가용화된 세포를 희석된 염료 시약 농축물 (바이오-래드)과 혼합하였다. 실온에서 10분 동안 인큐베이션시킨 후, 595 nm에서 흡광도를 측정하였다.

[0158]

액체 섬광 계수 (LSC)에 의해 세포 용해물 샘플 중에 존재하는 방사능의 양을 측정하였다. 액체 섬광계 (히오닉 플루오르(Hionic Fluor)TM)를 모든 샘플에 첨가하고, tSIE/AEC (자동 효율 보정과 커플링된 외부 표준에 대한, 변환된 스펙트럼 지수: transformed Spectral Index of external standards coupled to Automatic Efficiency Correction)를 이용하여 모든 계수를 DPM으로 전환시키는 콘타스마트(QuantaSmart)TM 소프트웨어를 이용하는 트리-카브(Tri-Carb) 3100TR 액체 섬광 계수기 상에서 LSC에 의해 방사능을 측정하였다. 계기에 대한 보정 절차는 시험 설비에서 확립되었다. 모든 샘플을 2분 이상 동안 계수하였다. 샘플 부재하에서 액체 섬광계를 이용하여 각 샘플을 차례로 그 배경 값을 측정하였다. [¹⁴C]-요산의 HEK 세포에의 축적량 (pmol/mg 단백질)을 계산하고, 힐 방정식(Hill equation)을 이용하여 그라프패드 프리즘(GraphPad Prism) 버전 4.00을 사용함으로써 수송을 50% 억제시키는 데 필요한 억제제의 농도로서 정의되는 IC₅₀ 값을 계산하였다.

[0159]

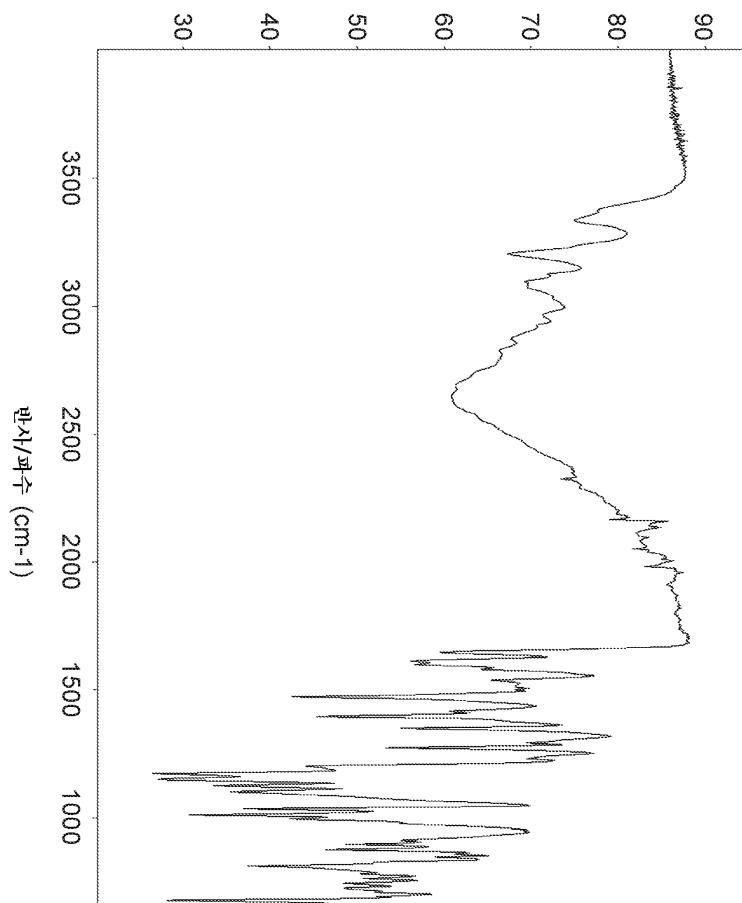
데이터

[0160]

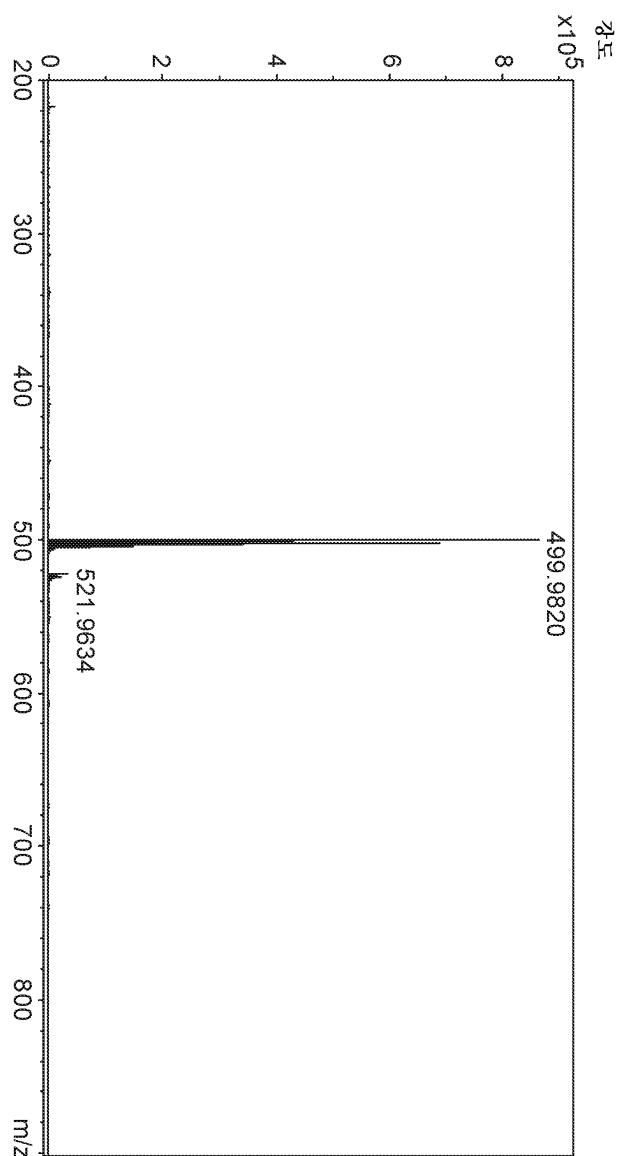
상기 기술된 방법에 의해 측정되고, 표준 화합물 벤즈브로마론에 대하여 정규화된, 4-[2-(5-아미노-1H-페라졸-4-일)-4-클로로페녹시]-5-클로로-2-플루오로-N-(1,3-티아졸-4-일)벤젠술폰아미드에 의한 요산 흡수 억제는 3.54 μM였다.

도면

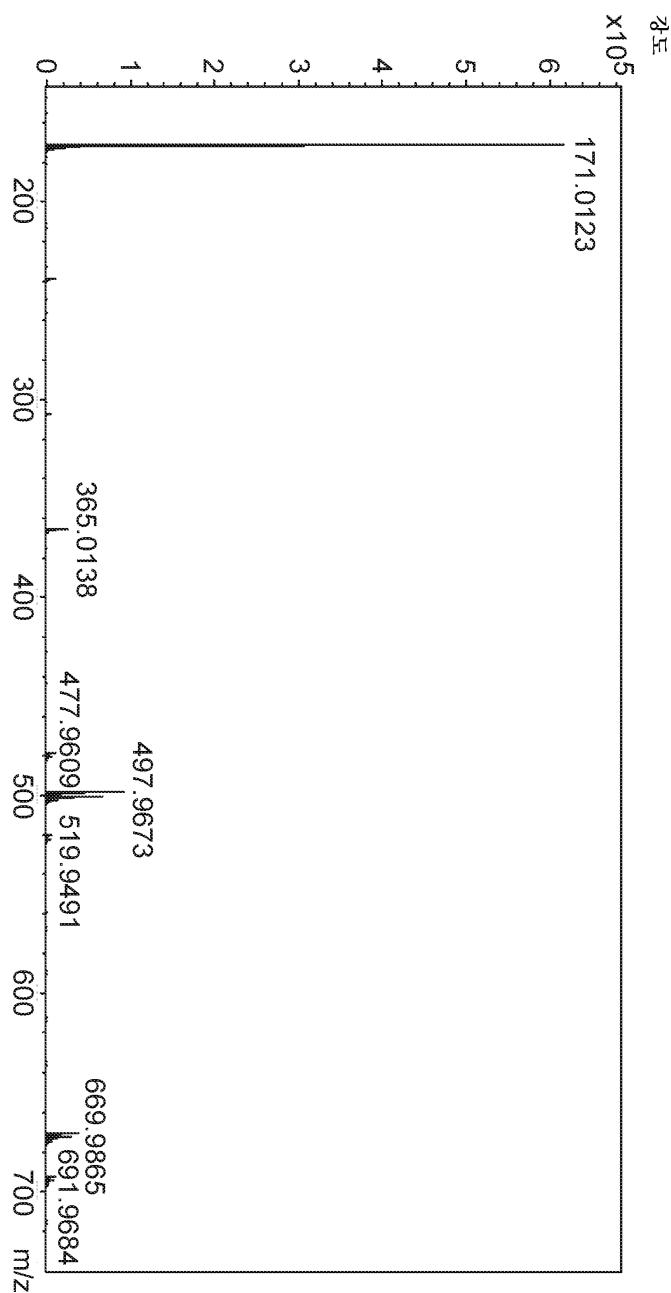
도면1



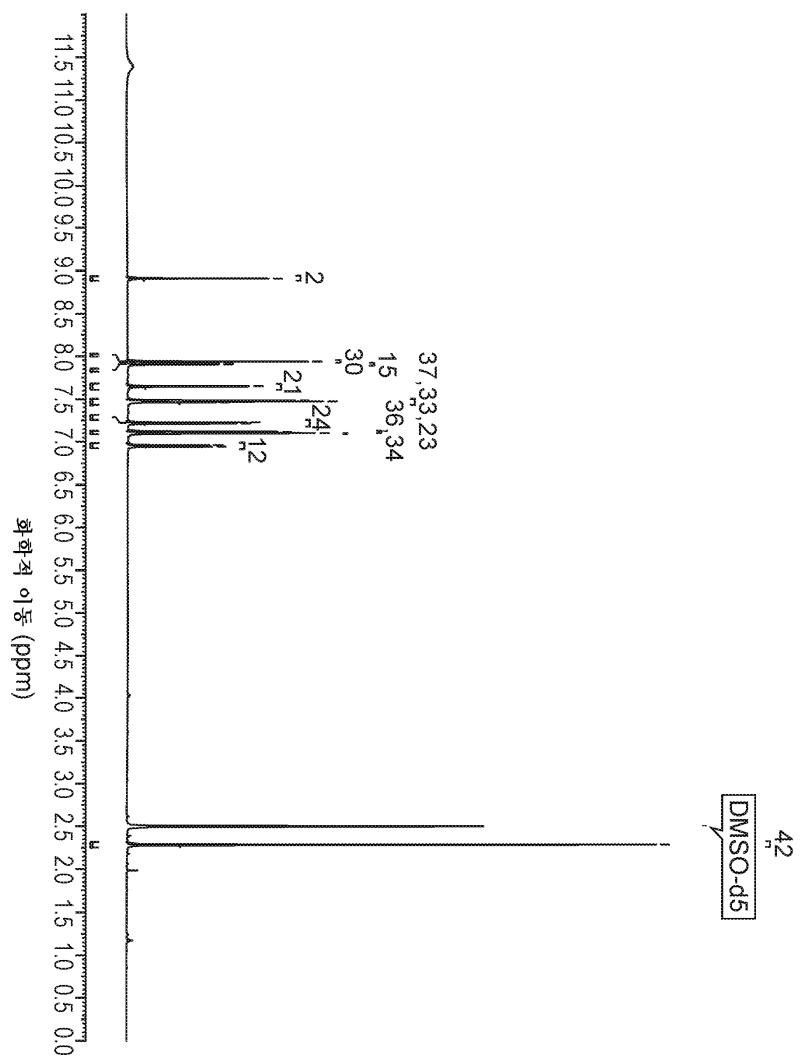
도면2



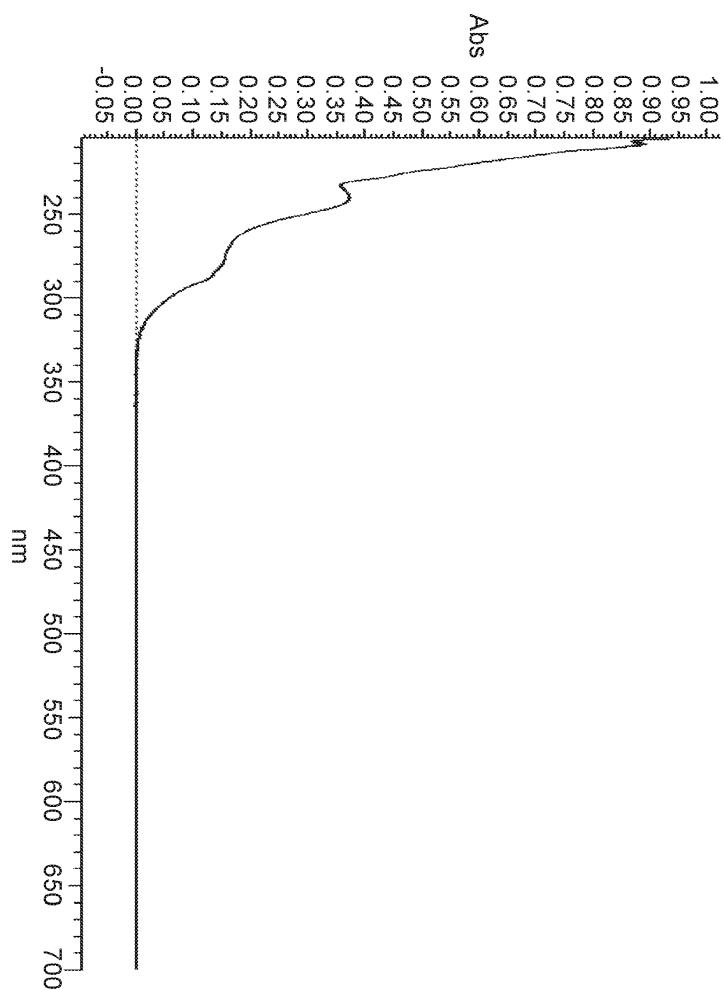
도면3



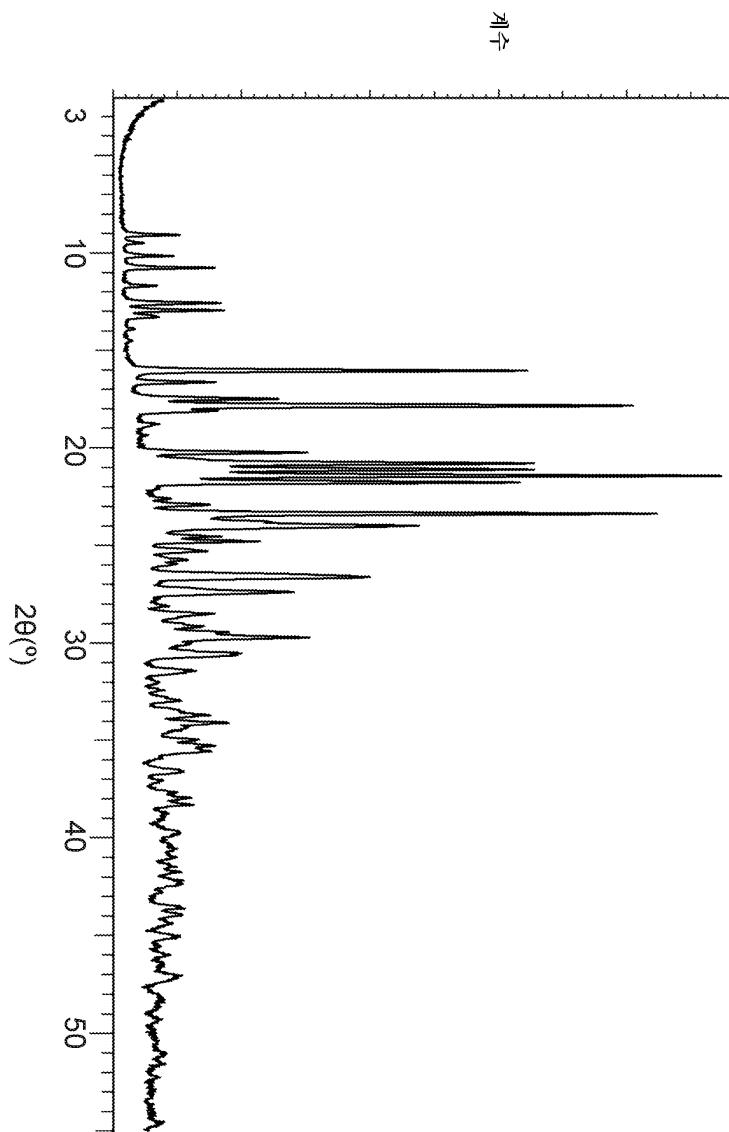
도면4



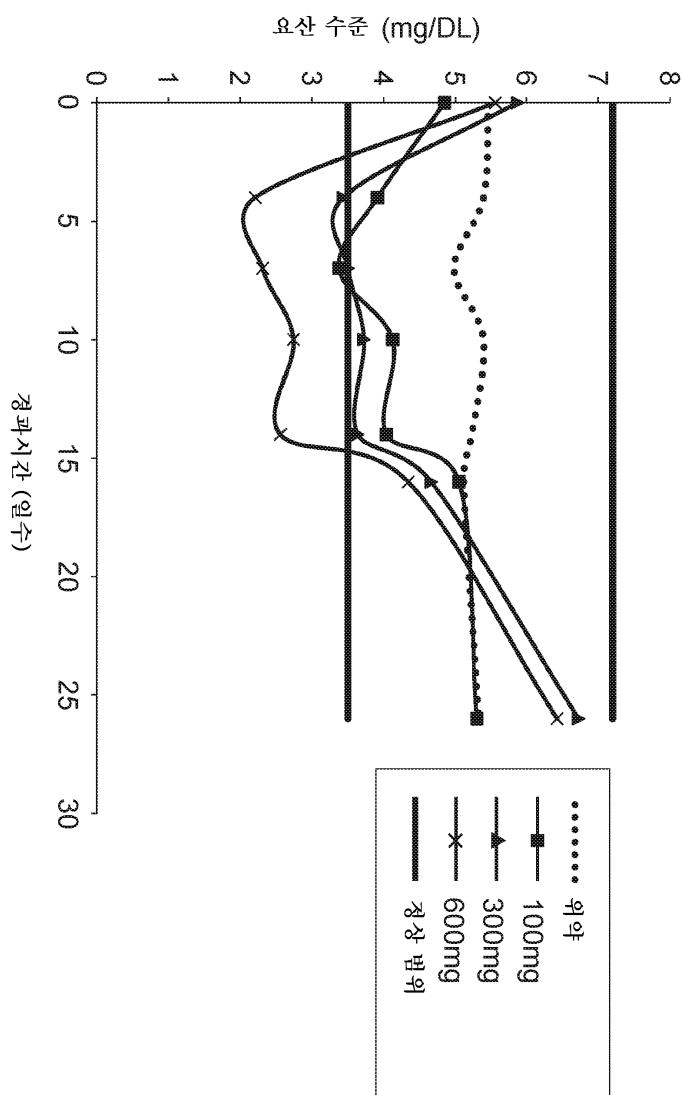
도면5



도면6



도면7



도면8

