



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201514177 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：104101236

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 10 月 19 日

(51)Int. Cl.：

C07D417/12 (2006.01)

A61K31/427 (2006.01)

A61P19/06 (2006.01)

(30)優先權：2011/10/21

美國

61/549,823

2012/09/13

美國

61/700,582

(71)申請人：輝瑞大藥廠股份有限公司 (英國) PFIZER LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：阿里 薩赫德 ALI, ZAHID (GB)；巴雀 肯尼斯 約翰 BUTCHER, KENNETH

JOHN (GB)；巴特 理查 飛利浦 BUTT, RICHARD PHILIP (GB)；菲爾斯泰德

史蒂芬 約翰 FELSTEAD, STEPHEN JOHN (GB)；葛雷特 索菲 GLATT, SOPHIE

(FR)；麥可克南 如斯 米茲切爾 MCKERNAN, RUTH MITCHELL (GB)；潘奈

薩 曼尼德 PANESAR, MANINDER (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：8 共 42 頁

(54)名稱

新穎鹽類及醫藥用途

NEW SALT AND MEDICAL USE

(57)摘要

本發明提供 4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療與高血尿酸含量相關之疾病，例如高尿酸血症或痛風。

在另一態樣中，本發明提供 4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺之甲苯磺酸鹽。

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.

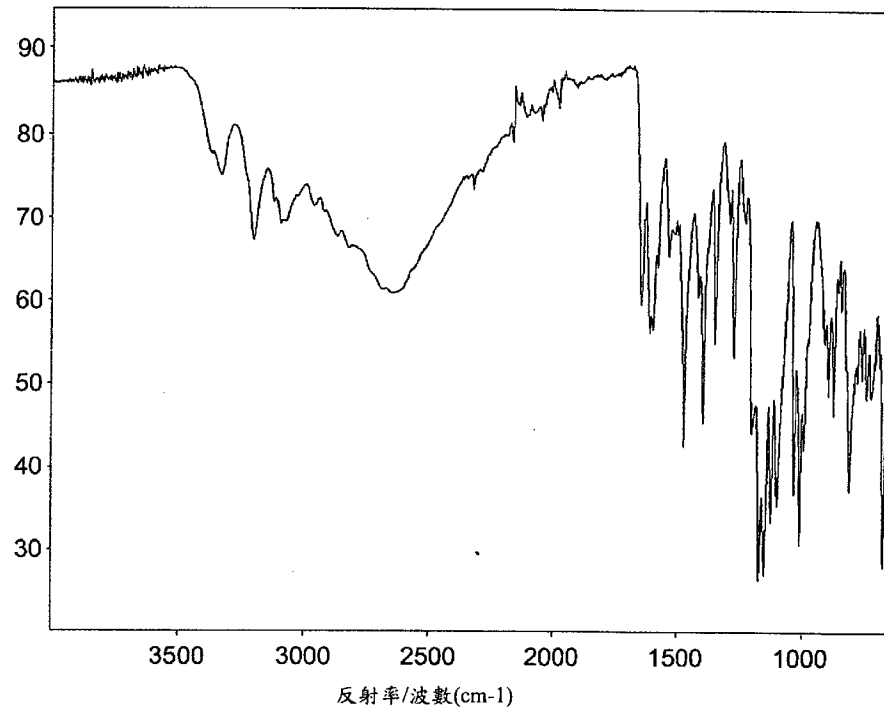


圖 1

201514177

發明摘要

※申請案號： 104101236 (由101138808合案)

※申請日： 101-10-19

※IPC 分類：C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

【發明名稱】

A61P 19/06 (2006.01)

新穎鹽類及醫藥用途

NEW SALT AND MEDICAL USE

【中文】

本發明提供4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療與高血尿酸含量相關之疾病，例如高尿酸血症或痛風。

在另一態樣中，本發明提供4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺之甲苯磺酸鹽。

【英文】

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.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

（無元件符號說明）

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

新穎鹽類及醫藥用途

NEW SALT AND MEDICAL USE

【技術領域】

本發明係關於4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺之新穎醫藥用途、4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺之經改良之醫藥上可接受之鹽及其組合物。

【先前技術】

化合物4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺係電壓閘控式鈉通道(Na_v)抑制劑、更特定而言 $\text{Na}_v1.7$ 抑制劑，且作為實例788揭示於國際專利申請公開案第WO 2010/079443號中，該公開案之全部內容以引用方式併入本文中。作為 $\text{Na}_v1.7$ 抑制劑，該化合物可用於治療寬範圍之病症，具體而言係疼痛，包含：急性疼痛；慢性疼痛；神經病性疼痛；發炎性疼痛；內臟痛；包含術後疼痛之傷害性疼痛；及混合疼痛類型，其涉及內臟、胃腸道、顱結構、肌骨骼系統、脊柱、泌尿生殖系統、心血管系統及CNS，包含癌症疼痛、背痛及口面疼痛。

尿酸係人類嘌呤新陳代謝之最終產物。與許多其他動物不同，尿酸在人類中不進一步分解，而主要(70%)排泄至尿液中而剩餘30%在糞便中排泄。高尿酸血症係定義為產生過量尿酸或尿酸排泄減少，且可以血清尿酸(sUA)之過度產生或排泄不良或二者之組合之形式發生。在約90%之病例中腎臟尿酸排泄不良係高尿酸血症之主要病因，

而過度產生係小於10%之病例之病因。增加的大於6.8 mg/dL之sUA濃度導致尿酸以鹽形式(例如尿酸單鈉)發生結晶，且導致該等晶體在關節中、腱上及周圍組織中沈澱。該等晶體(稱為結節瘤)觸發局部免疫介導之發炎性反應，從而導致痛風。痛風風險隨著sUA含量之增加而增加。

在約90%之病例中腎臟尿酸排泄不良係高尿酸血症之主要病因，而過度產生係小於10%之病例之病因。痛風風險隨著尿酸含量之增加而增加。

痛風係可以諸多形式存在之疼痛病狀，但最通常病狀係通常發生於大腳趾、腳跟、膝、手腕及手指中之急性發炎性關節炎(紅腫、易傷、熱、腫脹關節)之復發性發作。

藉由減少尿酸晶體發炎及疼痛之病因及效應之藥劑治療痛風。

通常用疼痛及抗發炎藥物(例如非類固醇抗發炎藥物(NSAID)、秋水仙鹼及類固醇)治療與痛風相關之疼痛。可使用減小sUA含量之藥劑治療痛風之病因。該等藥劑包含用於以下之藥劑：抑制使得產生尿酸之酶，例如黃嘌呤氧化酶抑制劑(例如別嘌呤醇(allopurinol)、非布索坦(febuxostat)或巯異嘌呤(tisopurine))或嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)抑制劑(例如烏爾德辛(ulodesine))；使尿酸新陳代謝，例如尿酸氧化酶-亦稱為尿酸酶(例如培戈洛酶(pegloticase))；或增加尿液中尿酸之排泄(排尿酸藥(uricosuric))，排尿酸藥包含抑制負責腎臟重吸收尿酸回血液中之轉運體之藥劑，例如苯碘達隆(benziodarone)、依溴二酮(isobromindione)、丙磺舒(probenecid)及苯磺唑酮(sulphinpyrazone)，及URAT-1抑制劑(例如苯溴馬隆(benzbromarone))。

URAT-1亦稱為溶質載劑家族22(有機陰離子/陽離子轉運體)成員12，且由基因SLC22A12編碼。人類遺傳分析已證實SLC22A12基因多態性與血清尿酸變化直接相關。因此，尿酸轉運抑制劑(例如URAT-1)

可有效治療痛風。

仍需要提供痛風之更有效及/或耐受更佳之新穎治療。

令人驚訝的，現已發現4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺降低血尿酸含量。如本文所顯示，4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺係URAT-1之抑制劑。下文中參考表5至9及圖7及8中之數據更詳細論述此尿酸降低效應。該等數據係使用自4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺及其甲苯磺酸鹽製備之口服分散液獲得。

【發明內容】

因此，4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺可用於治療與高血尿酸含量相關之疾病，例如高尿酸血症，包含與高尿酸血症相關之腎臟病症(例如尿路結石)；及痛風，包含痛風結節及痛風性關節炎。由此亦得出4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺可用於治療URAT-1抑制劑適用之疾病。

【圖式簡單說明】

圖1顯示4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺甲苯磺酸鹽之FT-IR光譜(單反射ATR)。

圖2顯示4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺甲苯磺酸鹽之ES⁺質譜。

圖3顯示4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺甲苯磺酸鹽之ES⁻質譜。

圖4顯示DMSO d₆中之4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺甲苯磺酸鹽之¹H NMR光譜。

圖5顯示甲醇中之4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-

2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺甲苯磺酸鹽之UV/可見光光譜。

圖6顯示4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺甲苯磺酸鹽之PXRD圖案。

圖7顯示在多個劑量之4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺SDD分散液後之平均尿酸含量與時間。

圖8顯示在多個口服劑量之4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺TS分散液後之尿液中之尿酸排泄分數百分數(最小平方均值及90%置信區間)。

【實施方式】

在第一態樣中，本發明提供用於治療與高血尿酸含量相關之疾病之4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽。

在一實施例中，與高血尿酸含量相關之疾病係高尿酸血症。

在另一實施例中，與高血尿酸含量相關之疾病係痛風。

在另一態樣中，本發明提供用於治療URAT-1抑制劑適用之疾病之4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用以製造用於治療與高血尿酸含量相關之疾病之藥劑。

在另一態樣中，本發明提供4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用以製造用於治療URAT-1抑制劑適用之疾病之藥劑。

在另一態樣中，本發明提供治療與高血尿酸含量相關之疾病之方法，該方法包括投與有效量之4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧

基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供治療URAT-1抑制劑適用之疾病之方法，該方法包括投與有效量之4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽。

令人驚訝的，已發現4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺之甲苯磺酸鹽具有諸多意想不到的特性使其尤其適於製備醫藥上可接受之調配物。甲苯磺酸鹽顯示(具體而言)在調配及儲存方面優於游離鹼之經改良之化學穩定性。其亦可以結晶形式製造，從而獲得優於游離鹼之固體形式穩定性。令人驚訝的，甲苯磺酸鹽顯示其解離穩定性大於其他鹽，且亦證實具有良好水溶解度。

因此，在另一態樣中，本發明提供4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺之甲苯磺酸鹽。

在一實施例中，4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺之甲苯磺酸鹽係結晶固體。

在又一實施例中，藉由粉末X射線繞射(PXRD)圖案表徵結晶固體，該圖案藉由使用CuK α 1 X射線輻射(波長=1.5406 Å)顯示三個、四個、五個或六個選自由下表4及4a所界定之峰組之2- θ (2 θ)特徵峰。

在又一實施例中，藉由PXRD圖案表徵結晶固體，該圖案藉由使用CuK α 1 X射線輻射(波長=1.5406 Å)顯示任三個、四個、五個或六個2 θ 特徵峰，該等峰係選自由以下組成之群：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)，更佳係選自由以下組成之群：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)，最佳係選自由以下組成之群：11.6°、12.9°、16.0°、17.5°、17.8°、18.1° (+/- 0.2°

2 θ)。

在又一實施例中，藉由粉末X射線繞射(PXRD)圖案表徵結晶固體，該圖案藉由使用CuK α 1 X射線輻射(波長=1.540562 Å)顯示9.0°、10.7°、16.0°、21.4°及23.4° (+/- 0.1° 2 θ)處之主要2- θ (2 θ)峰。

4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽(例如甲苯磺酸鹽)通常係以與一或多種醫藥上可接受之賦形劑之調配物形式一起投與。本文使用術語「賦形劑」闡述除上述苯磺醯胺外之任一成份。賦形劑之選擇在很大程度上將取決於諸如以下之因素：投與之具體模式、賦形劑對溶解度及穩定性之影響及劑型之性質。

在另一態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包括4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺之甲苯磺酸鹽以及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

彼等熟習此項技術者將容易地瞭解適於遞送4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽(例如甲苯磺酸鹽)之醫藥組合物及其製備方法。該等組合物及方法可發現於(例如)「Remington's Pharmaceutical Sciences」，第19版(Mack Publishing公司，1995)中。

適宜投與模式包含經口、非經腸、局部、吸入/鼻內、直腸/陰道內及經眼/經耳投與。

可調配適於上述投與模式之調配物以直接釋放及/或以改良方式釋放。以改良方式釋放之調配物包含延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、受控釋放、靶向釋放及程式性釋放。

可經口投與4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽(例如甲苯磺酸鹽)。經口投與可涉及吞嚥以使得藥物進入胃腸道，或可採用經頰或

舌下投與，藉此藥物直接自口腔進入血流。適於經口投與之調配物包含固體調配物(例如錠劑)、含有微粒、液體或粉末之膠囊、菱形錠劑(包含液體填充者)、咀嚼劑、多微粒及奈米微粒、凝膠、固體溶液、脂質體、膜劑、陰道栓劑、噴霧劑、液體調配物及頰側/黏膜黏著貼片。

液體調配物包含懸浮液、溶液、糖漿及酏劑。該等調配物可用作軟質或硬質膠囊中之填充物且通常包括載劑(例如，水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素或適宜油)及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體調配物亦可藉由(例如)重構藥囊中之固體來製備。

4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽(例如甲苯磺酸鹽)亦可用於快速溶解、快速崩解劑型中，例如彼等由Liang及Chen (2001)闡述於Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986中者。

對於錠劑劑型而言，端視劑量，作為藥物之4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽(例如甲苯磺酸鹽)可佔劑型之1重量%至80重量%，更通常佔劑型之5重量%至60重量%。除藥物外，錠劑通常含有崩解劑。崩解劑之實例包含羥基乙酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮(crospovidone)、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、微晶纖維素、低碳烷基取代之羥丙基纖維素、澱粉、預膠凝澱粉及海藻酸鈉。通常，崩解劑將佔劑型之1重量%至25重量%、較佳5重量%至20重量%。

通常使用黏合劑賦予錠劑調配物黏著特性。適宜黏合劑包含微晶纖維素、明膠、糖、聚乙二醇、天然及合成樹膠、聚乙烯吡咯啉酮、預膠凝澱粉、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素。錠劑亦可含有稀釋劑，例如乳糖(單水合物、經噴霧乾燥之單水合物、無水物及諸

如此類)、甘露醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨醇、微晶纖維素、澱粉及二水合磷酸氫鈣。

錠劑亦可視情況包括表面活性劑(例如月桂基硫酸鈉及聚山梨酸酯80)及助流劑(例如二氧化矽及滑石粉)。當存在時，表面活性劑可佔錠劑之0.2重量%至5重量%，且助流劑可佔錠劑之0.2重量%至1重量%。

錠劑通常亦含有潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂基富馬酸鈉及硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉之混合物。潤滑劑通常佔錠劑之0.25重量%至10重量%、較佳0.5重量%至3重量%。其他可能成份包含抗氧化劑、著色劑、矯味劑、防腐劑及遮味劑。

實例性錠劑含有至多約80重量%之藥物、約10重量%至約90重量%之黏合劑、約0重量%至約85重量%之稀釋劑、約2重量%至約10重量%之崩解劑及約0.25重量%至約10重量%之潤滑劑。錠劑摻合物可直接或藉由輥壓製來形成錠劑。另外，錠劑摻合物或摻合物部分在製錠前可經濕式、乾式或熔融造粒、熔融凝結或擠出。最終調配物可包括一或多個層且可經塗覆或不經塗覆；其甚至可經囊封。錠劑調配物論述於「Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets」，第1卷，H. Lieberman及L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980)中。

出於本發明之目的之適宜以改良方式釋放之調配物闡述於美國專利第6,106,864號中。其他適宜釋放技術之細節(例如高能量分散液及滲透性經塗覆顆粒)發現於「Pharmaceutical Technology On-line」，25(2)，1-14，Verma等人(2001)中。使用口香糖達成受控釋放闡述於WO 00/35298中。

亦可將4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽(例如甲苯磺酸鹽)直接投與至血流、肌肉或內部器官中。適用於非經腸投與之方式包含靜

脈內、動脈內、腹膜腔內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內及皮下投與。適用於非經腸投與之裝置包含針式(包含微型針)注射器、無針式注射器及輸注技術。

非經腸調配物通常係可含有賦形劑(例如鹽、碳水化合物)及緩衝劑(較佳pH為3至9)之水溶液，但對於一些應用而言，可更適宜地將其調配為無菌非水性溶液或乾燥形式以與適宜媒劑(例如無菌、無熱原水)組合使用。

無菌條件下之非經腸調配物之製備(例如藉由冷凍乾燥法)可容易地使用彼等熟習此項技術者熟知之標準醫藥技術完成。

可藉由使用適當調配技術(例如納入增溶劑)增加用於製備非經腸溶液之4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽(例如甲苯磺酸鹽)之溶解度。非經腸投與之調配物可經調配以直接釋放及/或以改良方式釋放。以改良方式釋放之調配物包含延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、受控釋放、靶向釋放及程式性釋放。

亦可將4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽(例如甲苯磺酸鹽)局部投與至皮膚或黏膜即經皮(dermally或transdermally)投與。用於此目的之典型調配物包含凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳霜、軟膏、撒施粉、敷料、發泡體、膜劑、皮膚貼片、薄片、植入物、海綿、纖維、繃帶及微型乳劑。亦可使用脂質體。典型載劑包含醇、水、礦物油、液體礦脂、白色礦脂、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可納入滲透促進劑-參見(例如)J Pharm Sci, 88(10), 955-958, Finnin及Morgan, (1999年10月)。

其他局部投與方式包含藉由電穿孔、離子電滲法、聲透法、超音促滲法及微型針或無針(例如, Powderject™、Bioject™等)注射之遞

送。

4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽(例如甲苯磺酸鹽)亦可經鼻內投與或藉由吸入投與，該等投與通常係以以下形式進行：來自乾粉吸入器之乾粉(單獨；或作為混合物，例如，呈與乳糖之乾燥摻合物形式；或作為混合之組份顆粒，例如與諸如卵磷脂等磷脂混合)，或來自加壓容器、幫浦、噴霧器、霧化器(較佳係使用電流體動力學生成細霧之霧化器)或噴射器之噴霧劑(其中使用或未使用適宜推進劑，例如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)。對於鼻內應用而言，粉末可包括生物黏著劑，例如幾丁聚糖或環糊精。

加壓容器、幫浦、噴霧器、霧化器或噴射器含有包括(例如)乙醇、乙醇水溶液或用於活性物質分散、溶解或延長釋放之適宜替代劑、作為溶劑之推進劑及可選表面活性劑(例如山梨醇酐三油酸酯、油酸或寡聚乳酸)之本發明化合物之溶液或懸浮液。

在乾粉或懸浮液調配物中使用之前，將藥品微米尺寸化至適於藉由吸入遞送之大小(通常小於5微米)。此可藉由任一適當粉碎方法(例如螺旋噴射研磨、流化床噴射研磨、超臨界流體處理)來形成奈米粒子、高壓均化或噴霧乾燥而達成。

用於吸入器或吹入器中之膠囊(例如，自明膠或羥丙基甲基纖維素製造)、泡罩及藥筒可經調配以含有藥品之粉末混合物、適宜粉末基質(例如乳糖或澱粉)及性能改良劑(例如L-白胺酸、甘露醇或硬脂酸鎂)。乳糖可係無水或呈單水合物形式，較佳為後者。其他適宜賦形劑包含葡聚糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。

可將適宜矯味劑(例如薄荷醇及左薄荷醇)或甜味劑(例如糖精或糖精鈉)添加至彼等意欲經吸入/鼻內投與之本發明之調配物中。

在乾粉吸入器及氣溶膠之情形下，劑量單位係藉助遞送計量數量之閥來確定。本發明之單位通常經配置以投與計量劑量或含有1 μg 至100 mg列表(I)之化合物之「噴霧量(puff)」。全天劑量將通常係在1 μg 至200 mg範圍內，其可以單劑量投與或更通常作為分開劑量於一天內投與。

亦可將4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽(例如甲苯磺酸鹽)直接投與至眼或耳，其通常係以於等滲、pH經調節的無菌鹽水中之微粉化懸浮液或溶液之滴劑形式。其他適於經眼及經耳投與之調配物包含軟膏、生物可降解(例如可吸收性凝膠海綿、膠原)及不可生物降解(例如聚矽氧)之植入物、薄片(wafers)、晶狀體(lenses)及微粒或泡狀系統(例如囊泡(niosomes)或脂質體)。聚合物，諸如交聯聚丙烯酸、聚乙烯醇、透明質酸、纖維素聚合物(例如羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素或甲基纖維素)或雜多糖聚合物(例如結蘭膠(gellan gum))，可與防腐劑(例如苯紮氯銨(benzalkonium chloride))一起納入。該等調配物亦可由離子電滲遞送。

4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽(例如甲苯磺酸鹽)可與可溶性大分子體(例如環糊精及其適宜衍生物或含有聚乙二醇之聚合物)組合，以改良其溶解度、溶解速率、遮味性、生物可用性及/或穩定性以用於任一上述投與方式。

例如，已發現藥物-環糊精複合物通常可用於大多數劑型及投與途徑。可使用包涵(inclusion)及非包涵(non-inclusion)複合物。作為與藥物直接複合的替代形式，環糊精可用作輔助添加劑，即作為載劑、稀釋劑或增溶劑。最通常用於該等目的者係 α -、 β -及 γ 環糊精，其實例可發現於國際專利申請案WO 91/11172號、WO 94/02518號及WO

98/55148號中。

對於投與人類患者而言，4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽(例如甲苯磺酸鹽)之總日劑量通常係在1 mg至10 g(例如10 mg至1 g，例如25 mg至500 mg)之範圍內，當然此取決於投與模式及功效。總日劑量可以單或分開劑量投與且可按醫師判斷超出本文所給出之典型範圍，此取決於具體患者之年齡、體重及反應。

4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽(例如甲苯磺酸鹽)可與另一藥理活性化合物或與兩種或更多種其他藥理活性化合物組合使用以治療痛風。該等組合可能提供包含患者順從性、給藥簡易性及協同活性之顯著優點。

在以下組合中，可同時、依次或單獨組合投與本發明化合物與一或多種其他治療劑。

4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺或其醫藥上可接受之鹽(例如甲苯磺酸鹽)可與一或多種選自以下之藥劑組合投與：

- 抗發炎藥物，例如NSAID (例如塞來昔布(celecoxib))、秋水仙鹼或類固醇；
- 黃嘌呤氧化酶抑制劑(例如別嘌呤醇、非布索坦或巯異嘌呤)或嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)抑制劑(例如烏爾德辛)；
- 尿酸酶(例如培戈洛酶或拉布立酶(rasburicase))；或
- 排尿酸藥，例如抑制負責腎臟重吸收尿酸回血液中之轉運體之藥劑，例如苯碘達隆、依溴二酮、丙磺舒及苯磺唑酮；或URAT-1抑制劑(例如苯溴馬隆)。

應瞭解，本文所有提及之治療皆包含根治性治療、姑息性治療

及預防性治療。

可藉由業內已知用於製備相似結構之化合物之任一方法且具體而言藉由闡述於WO 2010/079443中之特定方法(例如列示於實例788中之方法)製備4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺。

藉由以下非限制性實例來闡釋本發明。

實例1

4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺甲磺酸鹽之製備

將甲醇(3 mL/g, 110.25 mL)添加至存於乙酸乙酯(20 mL/g, 735 mL)中之4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺(實例788 WO2010/079443, 36.75 g, 73.45 mmol)且將混合物加熱至50°C。在6分鐘內經由滴液漏斗將存於甲醇(2 mL/g, 73.50 mL)中之對甲苯磺酸單水合物(13.27 g, 69.77 mmol)溶液添加至反應混合物中然後再添加甲醇(1 mL/g, 36.75 mL)。將反應混合物冷卻至室溫、在真空下過濾且用乙酸乙酯:甲醇(9:1, 2×37 mL)洗滌固體。在50°C下真空過夜乾燥固體以提供自由流動之白色固體狀標題化合物(43.99 g, 65.41 mmol, 89%)。

4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺之甲磺酸鹽之光譜分析細節如下：

紅外(IR)光譜

使用單反射衰減全反射(ATR)記錄紅外吸收光譜。在4 cm⁻¹解析度下使用ThermoNicolet Avatar 360 FT IR光譜儀及Smart Golden Gate™附件獲取光譜。此方式不需要樣品製備。光譜顯示於圖1中。

質譜(MS)

全掃描質譜呈現於圖2及圖3中且分別係藉由正電噴霧(ES⁺)及負

電噴霧(ES-)離子化獲得。使用配備有電噴霧源之 Bruker MaXis Quadrupole Time of Flight質譜儀記錄數據。使用甲酸鈉溶液實施內部校準，其給出在質量範圍m/z 113至m/z 997中之所觀察最大質量偏差為0.2mDa (ES+)及0.3mDa (ES-)。

ES+及ES-數據之所觀察加合物及片段離子之精確質量量測值、理論單同位素質量及分子式分別顯示於表1及2中。相應質譜分別顯示於圖2及3中。

表1. ES+精確質量數據

質量量測值(m/z)	離子指定	離子式	理論單同位素質量(m/z)	質量偏差(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

表2. ES-精確質量數據

質量量測值(m/z)	離子指定	離子式	理論單同位素質量(m/z)	質量偏差(mDa)
171.0123	對甲 苯磺酸之 [M-H]-	C ₇ H ₇ O ₃ S-	171.0121	0.2
365.0138	對甲 苯磺酸之 [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+ 對甲 苯磺酸H]-	C ₂₅ H ₁₉ Cl ₂ FN ₅ O ₆ S ₃ -	669.9864	0.1
691.9684	[M+ 對甲 苯磺酸+Na-2H]-	C ₂₅ H ₁₈ Cl ₂ FN ₅ O ₆ S ₃ Na-	691.9683	0.1

核磁共振(NMR)光譜

在DMSO d₆溶液中獲取質子(¹H) NMR光譜。在30℃下於配備有

在599.77 MHz下針對質子進行調整之三重共振低溫探針之Bruker AVANCE III 600 MHz NM光譜儀上獲得數據。光譜係參照DMSO d₅ (2.50 ppm)。

顯示於圖4中且參照以下結構標記之¹H NMR光譜揭示12個芳香族質子及3個脂肪族(一個CH₃基團)質子之存在。¹H化學位移指定總結於表3中。

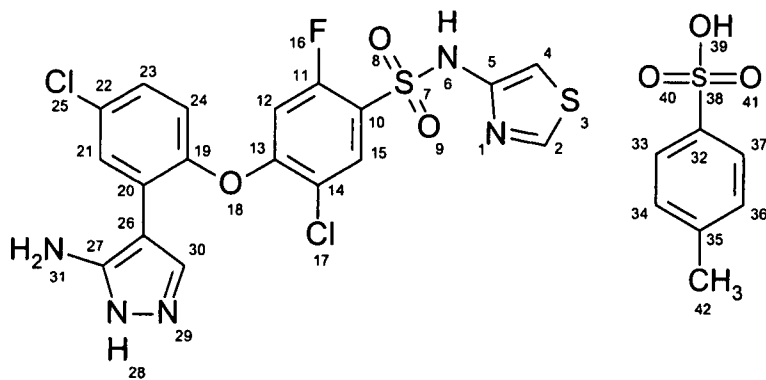


表3. DMSO d₆中之¹H指定

原子編號	¹ H化學位移 (ppm)	¹ H多重性	¹ H編號	J (Hz)
42	2.29	單峰	3	-
12	6.95	雙重峰	1	10.8
4	7.10	雙重峰	1	2.2
34、36	7.11	雙重峰	2	7.9
24	7.22	雙重峰	1	8.7
37、33、23	7.43-7.50	多重峰	3	-
21	7.65	雙重峰	1	2.6
15	7.91	雙重峰	1	7.1
30	7.94	單峰	1	-
2	8.91	雙重峰	1	2.2

紫外/可見光(UV/Vis)分光光度法

在濃度為1.09 mg/100 mL之甲醇中使用Hitachi U-3000分光光度計獲取UV/可見光光譜且顯示於圖5中。觀察281及240 nm處之兩個

$\lambda_{\max}$ 。

藉由PXRD來表徵4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺甲磺酸鹽

使用配備有自動試樣更換器、 θ - θ 測角計幾何光學、自動光束發散狹縫及PSD Vantec-1檢測器之Bruker-AXS有限公司D4 ENDEAVOR粉末X射線繞射儀測定4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺甲磺酸鹽之粉末X射線繞射圖案。藉由放置於具有0.5 mm腔室之低背景矽晶圓樣本支架上來準備樣品以供分析。旋轉樣本，同時用在35 kV/40 mA下操作之X射線管用銅 $K\alpha_1$ X射線(波長=1.5406埃)輻照。以連續模式設置分析以用於在室溫下於 2° 至 55° 之 2θ 範圍內以0.2秒計數/ 0.018° 步長進行數據獲取。在藉由Bruker-AXS發佈之Eva軟體中使用分別設定為1及0.3之臨限參數及寬度參數實施峰搜索。使用剛玉參考標準(NIST: SRM 1976 XRD平板強度標準)驗證儀器校準。

因儀器、樣品及樣品製備不同，本文在估計峰值可變性之情形下報告峰值。因峰值中之固有變化，此係固態化學技術中之常見實踐。粉末X射線繞射之 2θ x軸值之典型可變性約為 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

峰強度之可變性源於個別晶體在樣品容器中相對於外部X射線源(稱為「較佳定向」)之定向方式。此定向效應不提供關於晶體之結構資訊。

此外，熟習此項技術者亦將意識到，上述特徵峰之強度將在本發明之結晶材料與其他組份(例如醫藥賦形劑)混合或用其稀釋時有所改變。出於此原因，熟習此項技術者將瞭解必須稍微優化上述PXRD方法以能夠檢測組份之混合物中之特徵峰。此優化可包含使用更強X射線源(波長=1.5406埃)、稍微不同之步長或稍微不同之步時。

熟習此項技術者亦將瞭解，根據布拉格(Bragg)方程 $n\lambda = 2d$

$\sin\theta$ ，使用不同波長之量測將產生不同位移。將藉由使用替代波長所產生之該等其他PXRD圖案視為本發明結晶材料之PXRD圖案的替代表示形式且因此屬於本發明之範疇。

PXRD圖案顯示於圖6中。主要2 θ 峰位置及相對強度列示於表4及4a中。

表4：4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺甲苯磺酸鹽之特徵繞射峰($\pm 0.2^\circ$ 2 θ)，其中相對強度截止值(relative intensity cut-off) $\geq 10\%$

角度($^\circ 2\theta$)	強度%		角度($^\circ 2\theta$)	強度%
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

角度(°2θ)	強度%		角度(°2θ)	強度%
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

表4a：4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺甲苯磺酸鹽之特徵繞射峰(± 0.2° 2θ)，其中相對強度小於10%

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

實例2

4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺噴霧乾燥分散液(SDD)之製備

將四氫呋喃(未經穩定，14.5 kg)及水(0.76 kg)添加至配備有頂置式混合器之不銹鋼罐中。然後將4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺(742.4 g)添加至溶液中且混合至少1小時直至所有固體完全溶解。將琥珀酸乙酸酐丙基甲基纖維素(中級顆粒，1338.4 g)添加至溶液中且混合直至完全溶解。然後在氮氣下使用列示於下表之條件噴霧乾燥溶液。

製程	製程參數	目標	目標範圍
預熱	氮乾燥氣體流量	1850 g/min	1550至2150 g/min
	乾燥器入口溫度(T _{in})	110°C	100°C至120°C
升溫/停止	氮乾燥氣體流量	1850 g/min	1550至2150 g/min
	T _{in}	110°C	100°C至120°C
	乾燥器出口溫度(T _{out})	52°C	47°C至57°C
	溶劑霧化壓力	600 psi	450至750 psi
	溶劑進給速率	140 g/min	115至165 g/min
進給溶液處理	氮乾燥氣體流量	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
	溶液霧化壓力	500 psi	400至600 psi
	溶液進給速率	155 g/min	130至180 g/min

NB：使用95:5(w/w%)之四氫呋喃(未經穩定)：水以供系統開啟/停止。

然後在40°C /50%相對濕度(RH)下在對流盤式乾燥器中將4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺之所得SDD盤式乾燥最低6小時，然後斜升至40°C /75%RH再盤式乾燥最低25小時。

將SDD儲存在2°C至8°C下直至需要。

實例3

經口投與之分散液之製備：

(a) 使用4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺甲苯磺酸鹽

如下所述製備甲基纖維素媒劑(0.5% w/v)。在燒杯中將沖洗用水(600 mL)加熱至介於80°C與90°C之間。邊攪拌邊添加甲基纖維素(5 g)

粉末直至粉末完全分散。然後將分散液轉移至冰浴中且快速冷卻同時添加冷凍之沖洗用水(400 mL)以獲得澄清溶液。

藉由以下方式製備經口投與之分散液：將所需要量之4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺甲磺酸鹽(10 mg至2400 mg)稱重至適當大小的琥珀色玻璃給藥瓶中且添加一定體積之媒劑(0.5% (w/v)之甲基纖維素)。所添加媒劑之體積取決於劑量：藥物劑量範圍為10 mg至小於30 mg時添加15 mL；且藥物劑量範圍為30 mg至2400 mg時添加50 mL，以使得藥物濃度係在0.6至50 mg/mL範圍內。

將分散液儲存在2°C至8°C下且在72小時內直接自給藥容器投與。投與後用兩份大約等份之飲用水沖洗玻璃給藥瓶以使得投與之總體積(包含給藥體積)係240 mL。

(b) 使用4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺之SDD

使用以上實例3(a)中所述程序製備0.5% (w/v)之甲基纖維素媒劑。

經口投與之分散液係由稱量所需量之4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺SDD加入適當大小的琥珀色玻璃給藥瓶中且添加一體積之媒劑(0.5% (w/v)之甲基纖維素)製備。所添加媒劑之體積取決於劑量：對於劑量範圍10 mg至2400 mg添加20 mL至100 mL，以使得藥物濃度係在0.6至50 mg/mL之範圍內。

將分散液儲存在2°C至8°C且在72小時內直接自給藥容器投與。投與後用兩份大約等份之飲用水沖洗玻璃給藥瓶以使得投與之總體積(包含給藥體積)係240 mL。

生物活性

在以下實驗中證實4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺及其醫藥上可接受之鹽(例如甲苯磺酸鹽)降低血尿酸含量之能力。使用市售比色分析套組(Beckman Coulter)實施尿酸測量。

實例4

單劑量研究：6組健康個體之雙盲、隨機、安慰劑對照、交叉研究。

研究10 mg至2400 mg範圍之單劑量之4-[2-(5-胺基-1H -吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺 SDD (「SDD」)之經口投與之分散液。此外，亦研究200 mg至1,000 mg範圍之單劑量之4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺甲苯磺酸鹽(「TS」)之經口投與之分散液。

研究以下劑量且給出禁食狀態下除200 mg及1000 mg SDD分散液外之所有劑量，其係在禁食狀態下及高脂肪膳食(「進食」)後給出。

組1：10 mg SDD、100 mg SDD、300 mg SDD、200 mg TS、安慰劑

組2：30 mg SDD、300 mg SDD、200 mg SDD (進食)、安慰劑

組3：100 mg SDD、200 mg SDD、300 mg SDD、安慰劑

組4：450 mg SDD、600 mg SDD、800 mg SDD、1000 mg SDD、安慰劑

組5：600 mg TS、1000 mg TS、1000 mg SDD (進食)

組6：1250 mg SDD、1600 mg SDD、2000 mg SDD、2400 mg SDD、安慰劑

總計61個個體(全為男性)參加研究且所有個體接受至少一次劑量之經口投與之SDD或TS分散液。

下文給出每劑量組尿酸含量之平均數據：

- SDD禁食：表5

- SDD進食及禁食 表6
- TS 表7

表5

劑量(mg)	時間(小時)	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
1250	0	5.81
1250	48	3.65
1600	0	5.52
1600	48	3.64
2000	0	5.40
2000	48	3.55

表6

劑量(mg)	時間(小時)	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進食	0	5.92
200進食	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進食	0	6.41
1000進食	48	4.13
1250	0	5.81
1250	48	3.65
1600	0	5.52
1600	48	3.64
2000	0	5.48

劑量(mg)	時間(小時)	平均尿酸(mg/dL)
2000	48	3.82
2400	0	5.68
2400	48	3.60

表 7

劑量(mg)	時間(小時)	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

在給藥後48小時時記錄血液中之劑量相關性尿酸減少。儘管在10至1000 mg之劑量下所測值通常保持在正常範圍(3.5至7.2 mg/dL)內，但在1250至2400 mg之劑量下尿酸含量之降低較為顯著，其中在給藥後48小時時至少一半個體之該等值小於正常下限(LLN)。所有給藥前值及隨訪值皆大於LLN。除一個在給藥後48小時時剛好小於LLN之個體外，接受安慰劑之所有個體(n=42)皆具有正常範圍內之尿酸值。

實例5

多劑量研究：健康個體中之雙盲、隨機、安慰劑對照研究。

在14天內，研究100 mg(每天兩次(BID))、300 mg BID及600 mg BID之多個口服劑量之經口投與之4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺SDD分散液。在早上給藥之前使個體禁食過夜且在晚上給藥之前禁食至少2小時。在給藥後禁食至少2小時。

總計30個個體(全為男性)加入研究中且27個個體完成研究(3個個

體因用600 mg BID 4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺治療期間之不良事件而退出)。

表8及圖7中給出每劑量組尿酸含量之平均數據。

表8

劑量(mg)	時間(小時)	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
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

劑量(mg)	時間(小時)	平均尿酸(mg/dL)
600	16	4.34
600	26	6.43

在第4天(第一次給藥後評價)血液中之劑量相關性尿酸減少較為明顯，且最低平均值出現在第4天或第7天。在第7天在100 mg BID下(具有低尿酸之個體之實際範圍係2.6至3.4 mg/dL；一個個體低於基線處之限值；實際值係2.7 mg/dL)及在300 mg下(具有低尿酸之個體之實際範圍係2.2至3.4 mg/dL)，8個個體中有5個尿酸值低於LLN。在600 mg BID給藥之第4天及第7天，所有個體之尿酸值皆低於LLN(實際範圍係小於1.5至3.0 mg/dL)。儘管持續給藥，但該等值通常在第10天及第14天有所增加，然而除1個體外之所有個體在第16天(最後給藥後2天)皆恢復至正常範圍。此剩餘個體具有基線處之最低尿值(4.7 mg/dL)，隨後值為2.2 mg/dL (第4天)，小於1.5 mg/dL (第7天)，1.6 mg/dL (第10天)，3.1 mg/dL (第14天)及4.9 mg/dL (在隨訪時)。在所有時間點下，接受安慰劑之所有個體(n=6)之尿酸濃度皆在正常範圍內。

實例6

多劑量研究：健康個體及老年個體中之雙盲、隨機、安慰劑對照研究。

在14天內，如下所述研究多個口服劑量之經口投與之4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺 TS分散液及安慰劑：

- 健康個體，300 mg (每天兩次(BID))，
- 健康個體，450 mg BID，及
- 老年個體，300 mg BID。

在早上給藥之前使個體禁食過夜且在晚上給藥之前禁食至少2小

時。在給藥後禁食至少2小時。

總計49個個體加入研究中，其中39個接受4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺TS且10個接受安慰劑。

表9中給出每劑量組之平均血尿酸含量及尿液排泄數據。圖8顯示尿液中之尿酸排泄百分數。

表9

劑量(mg)	時間(天)	平均尿酸 (mg/dL)	尿酸排泄分數 (%)
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

劑量(mg)	時間(天)	平均尿酸 (mg/dL)	尿酸排泄分數 (%)
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

在4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺給藥後，血液中尿酸之濃度減小。在第1天所有個體之血尿酸值皆大於LLN。在整個研究中，接受安慰劑之個體之血尿酸濃度皆大於LLN。接受450 mg BID 4之個體在第3天之中值血尿酸濃度下降至LLN以下，且在第6天所有組(300 mg及450 mg BID)之中值皆低於LLN。在停止4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺給藥後2天內(即第16天)所有個體之血尿酸濃度恢復至LLN以上。

亦在第1天、且然後在第6、14及16天給藥之前量測在24小時範圍內收集之尿液中之尿酸。計算尿液中尿酸排泄分數百分數且用線性混合效應模型分析。該等數據之總結呈現於圖8中。數據表明在4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺給藥期間尿液中之尿酸排泄分數有所增加且在第16天恢復至基線。

實例7

URAT-1抑制劑活性

如下所述測定4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺作為URAT-1轉運體之抑制劑之效能。

在由以下組成之培養基中生長HEK293細胞：具有L-GlutaMax

(4.5 g 葡萄糖/升)之達爾伯克改良伊戈爾培養基(Dulbecco's modified Eagle medium) (DMEM)，其補充有熱滅活胎牛血清(10 %v/v)、100 U/mL青黴素(penicillin)及100 µg/mL鏈黴素(streptomycin)。在約37℃下於約95%空氣/5% CO₂中在加濕培育箱中之75 cm²組織培養瓶中以常規方式培養HEK細胞。藉由胰蛋白酶消化收穫接近鋪滿之HEK細胞培養物，在培養基中再懸浮且每週重複該過程一或兩次以提供所使用之足夠細胞。

對於吸收實驗而言，將HEK293細胞以4×10⁵個細胞/孔之密度接種至經聚-D-離胺酸塗覆之24孔板上。在約37℃下於含有存於空氣中之約5% CO₂之加濕培育箱中將細胞培養1天。此後，使用Lipofectamine 2000試劑用pcDNA3.1/潮黴素/URAT1 (HEK-URAT1細胞)或pcDNA3.1/潮黴素(HEK-對照細胞)轉染細胞。約24小時後在約37℃下於含有存於空氣中之約5% CO₂之加濕培育箱中使用細胞進行實驗。

在轉染後1天時，自孔移除培養基，且在約37℃下在不存在及存在4-[2-(5-胺基-1H-吡啶-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺(0-30 µM)下，將細胞與0.2 mL不含氯之培養基(125 mM 葡萄糖酸Na、4.8 mM 葡萄糖酸K、1.3 mM 葡萄糖酸Ca、1.2 mM KH₂PO₄、1.2 mM MgSO₄、5.6 mM D-葡萄糖、25 mM HEPES，pH 7.4)一起預培育15分鐘。此後，移除培養基且在不存在及存在4-[2-(5-胺基-1H-吡啶-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噁唑-4-基)苯磺醯胺(0-30 µM)下一式三份添加0.2 mL含有[¹⁴C]-尿酸之不含氯之培養基(20 µM)。在約37℃下將細胞培育2分鐘。培育結束時，抽吸出培養基且用1 mL冰冷培養基快速沖洗單層兩次。隨後，將細胞溶解於0.5 mL 0.5 N NaOH中，且將來自各孔之細胞裂解物樣品之等份試樣收集於閃爍瓶中。藉由液體閃爍計數(LSC)測定[¹⁴C]-尿酸之濃度。亦在已知抑

制劑苯溴馬隆(30 μ M)存在下測定 $[^{14}\text{C}]$ -尿酸轉運之抑制。最終有機溶劑小於1 % (v/v)。

使用Bio-Rad Bradford試劑用牛血清白蛋白(BSA)作為蛋白標準(濃度範圍0-1 mg/mL)藉由Bradford方法測定經溶解之HEK細胞之蛋白含量。將BSA溶液或經溶解之細胞與經稀釋之染料試劑濃縮物(Bio-Rad)混合。在室溫下培育10分鐘後在595 nm下量測吸光度。

藉由液體閃爍計數(LSC)測定存在於細胞裂解物樣品中之放射性之量。將液體閃爍體(Hionic FluorTM)添加至所有樣品中且使用QuantaSmartTM軟體在Tri-Carb 3100TR液體閃爍計數器上藉由LSC測定放射性，在該軟體中使用tSIE/AEC (與自動效率修正組合使用之外部標準之轉換光譜指數)將所有計數皆轉換成DPM。在測試設備上建立儀器之校準程序。將所有樣品計數至少2分鐘。在不存在樣品下使用液體閃爍體量測每一樣品序列之背景值。計算 $[^{14}\text{C}]$ -尿酸在HEK細胞中之積聚(pmol/mg蛋白質)，且使用希爾方程(Hill equation)使用GraphPad Prism4.00版計算 IC_{50} 值， IC_{50} 值定義為50%轉運抑制所需之抑制劑濃度。

數據

藉由上述方法學量測之4-[2-(5-胺基-1H-吡啶-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺之尿酸吸收之抑制(正規化至標準化合物苯溴馬隆)係3.54 μ M。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種化合物，其為4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺甲苯磺酸鹽(4-[2-(5-amino-1H-pyrazol-4-yl)-4-chlorophenoxy]-5-chloro-2-fluoro-N-(1,3-thiazol-4-yl)benzenesulfonamide)。
2. 如請求項1化合物，其係結晶固體。
3. 如請求項2之化合物，其中該結晶固體之粉末X射線繞射(PXRD)圖案由使用CuK α 1 X射線輻射(波長=1.5406 Å)顯示任三個、四個、五個或六個選自由以下組成之群之2- θ (2 θ)特徵峰：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. 如請求項1至3中任一項化合物，其係用作藥劑。
5. 如請求項4之化合物，其係用於治療Na_v1.7抑制劑適用之病症。
6. 如請求項5之化合物，其中Na_v1.7抑制劑適用之病症係疼痛，較佳係神經病性疼痛、傷害性(nociceptive)疼痛或發炎性疼痛。
7. 如請求項4之化合物，其係用於治療與高血尿酸含量相關之疾病。
8. 一種醫藥組合物，其包括如請求項1至7中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑。
9. 如請求項8之醫藥組合物，其係呈錠劑或膠囊之形式。
10. 一種如請求項1至7中任一項之4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺甲苯磺酸鹽之用途，其係用以製造用於治療疼痛、較佳神經病性疼痛、傷害性疼痛或發炎性疼痛之藥劑。
11. 一種如請求項1至7中任一項之4-[2-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-4-氯苯

氧基]-5-氯-2-氟-N-(1,3-噻唑-4-基)苯磺醯胺甲苯磺酸鹽之用途，其係用以製造用於治療與高血尿酸含量相關之疾病之藥劑。

圖式

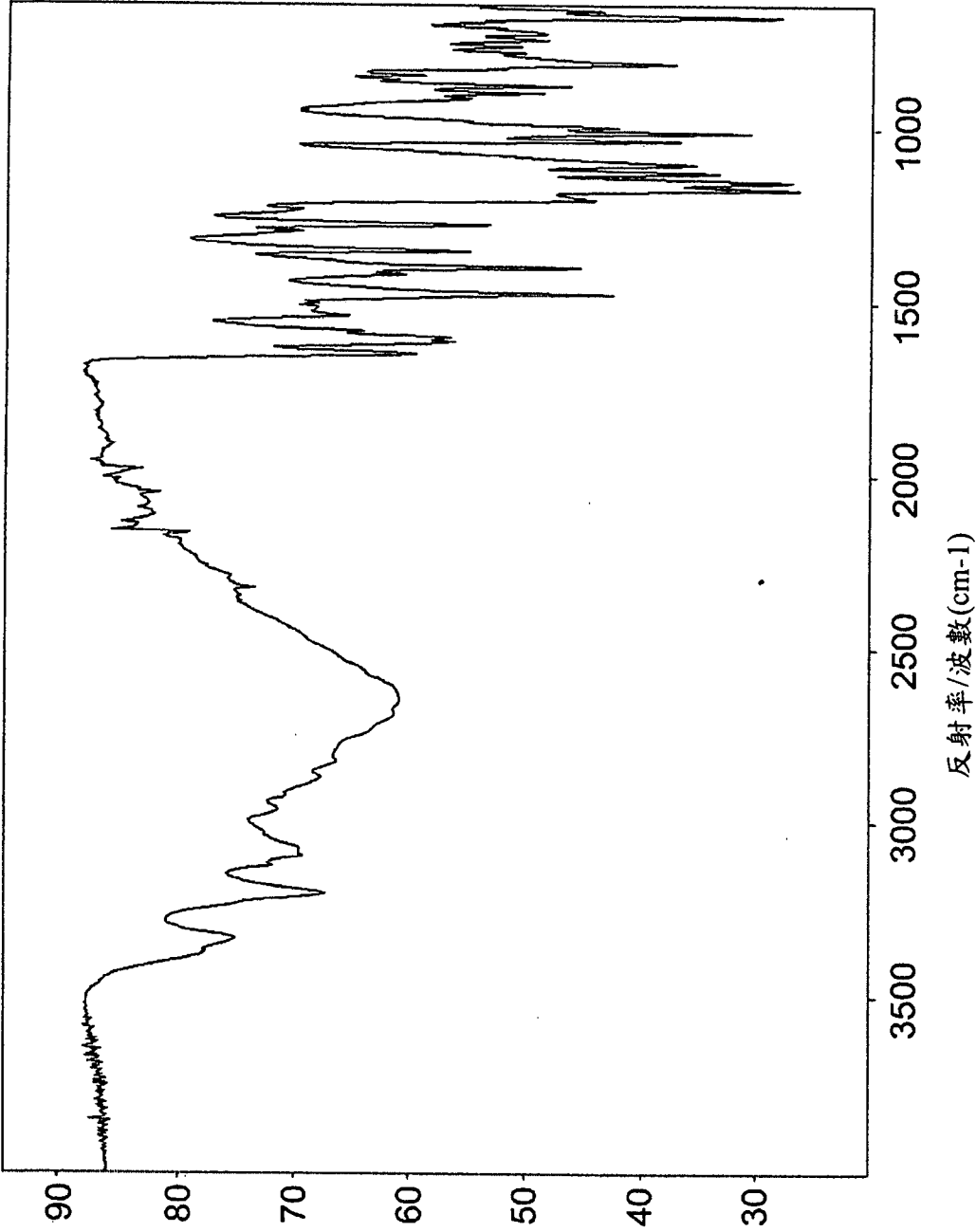


圖 1

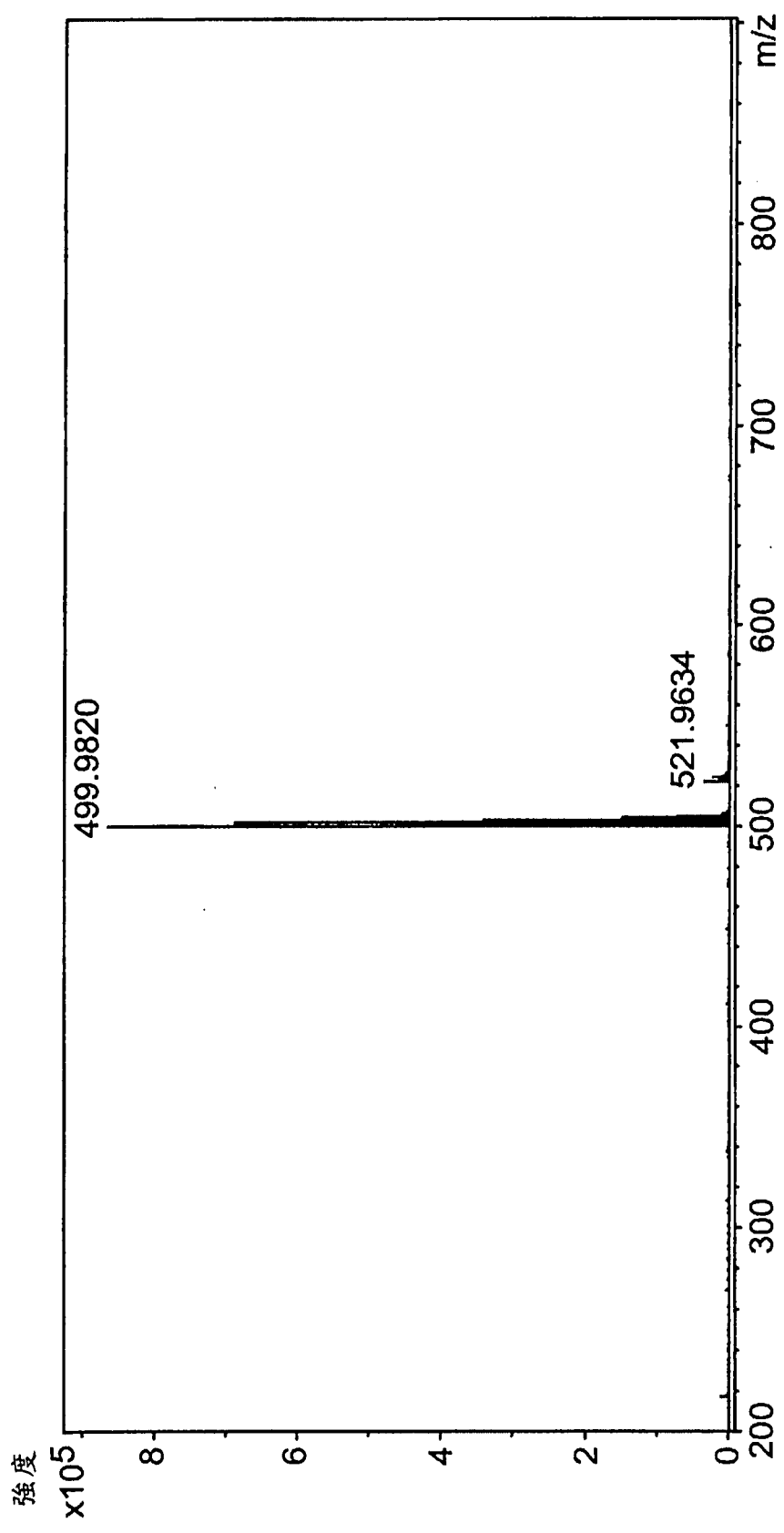


圖 2

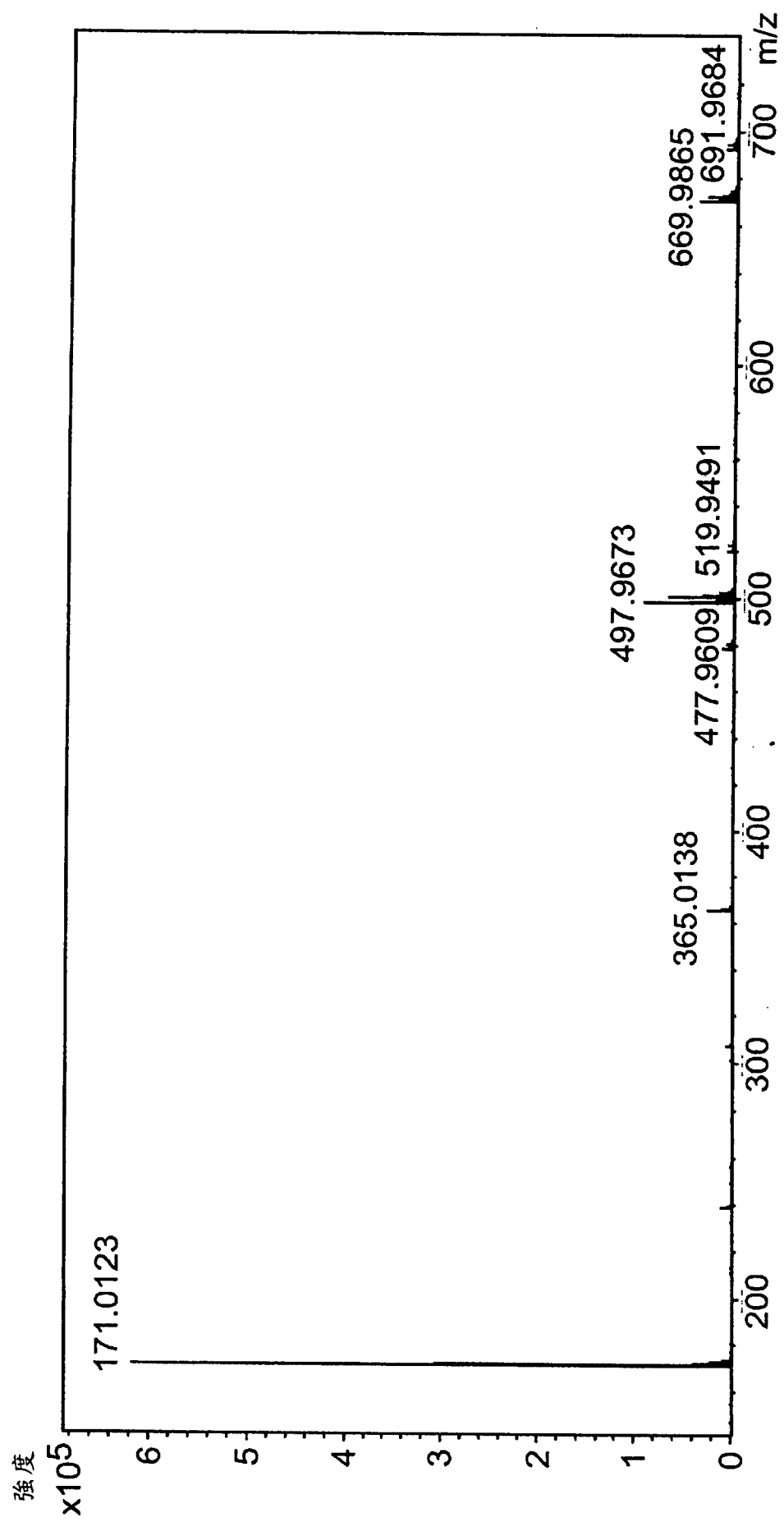


圖 3

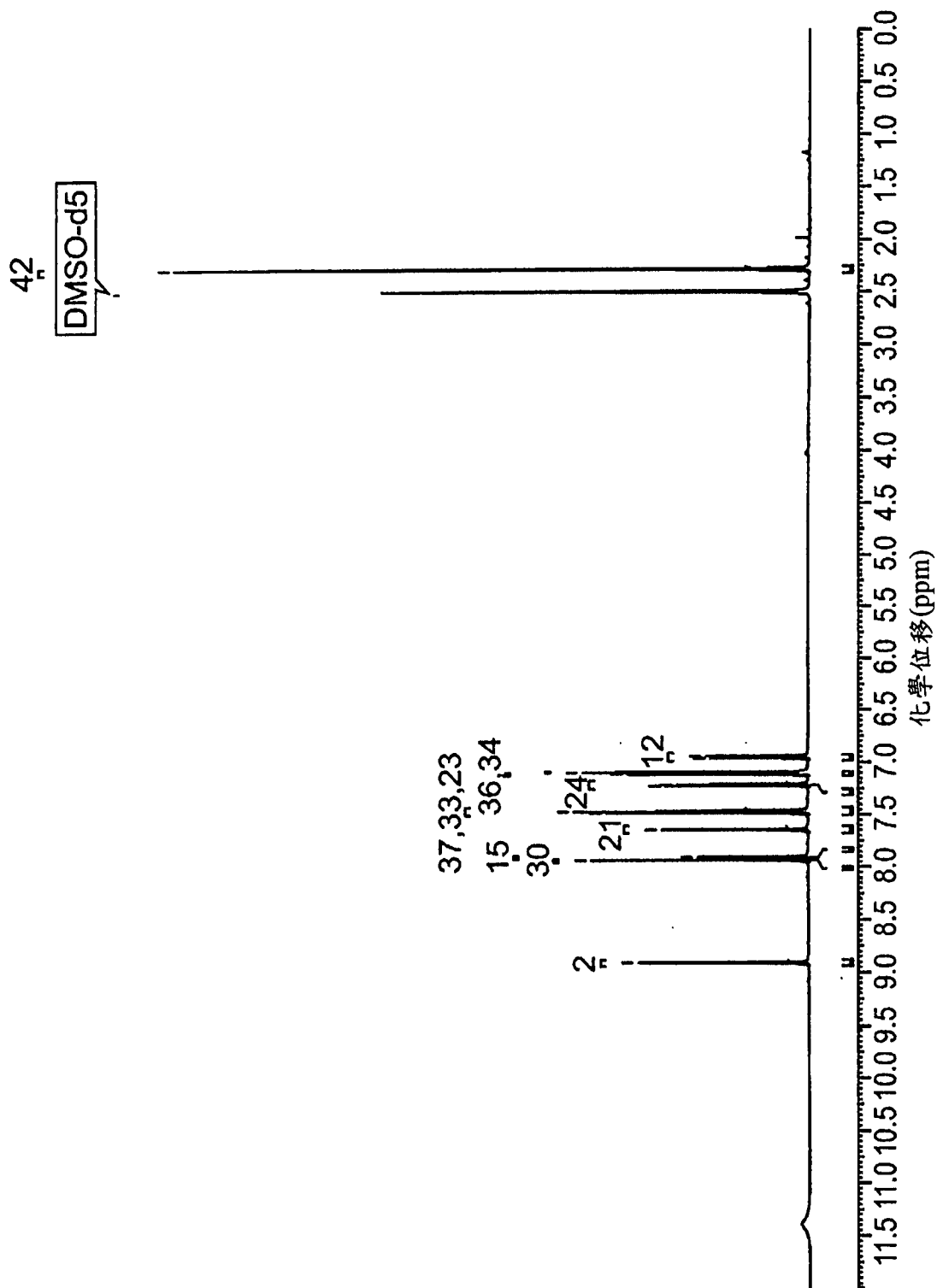


圖 4

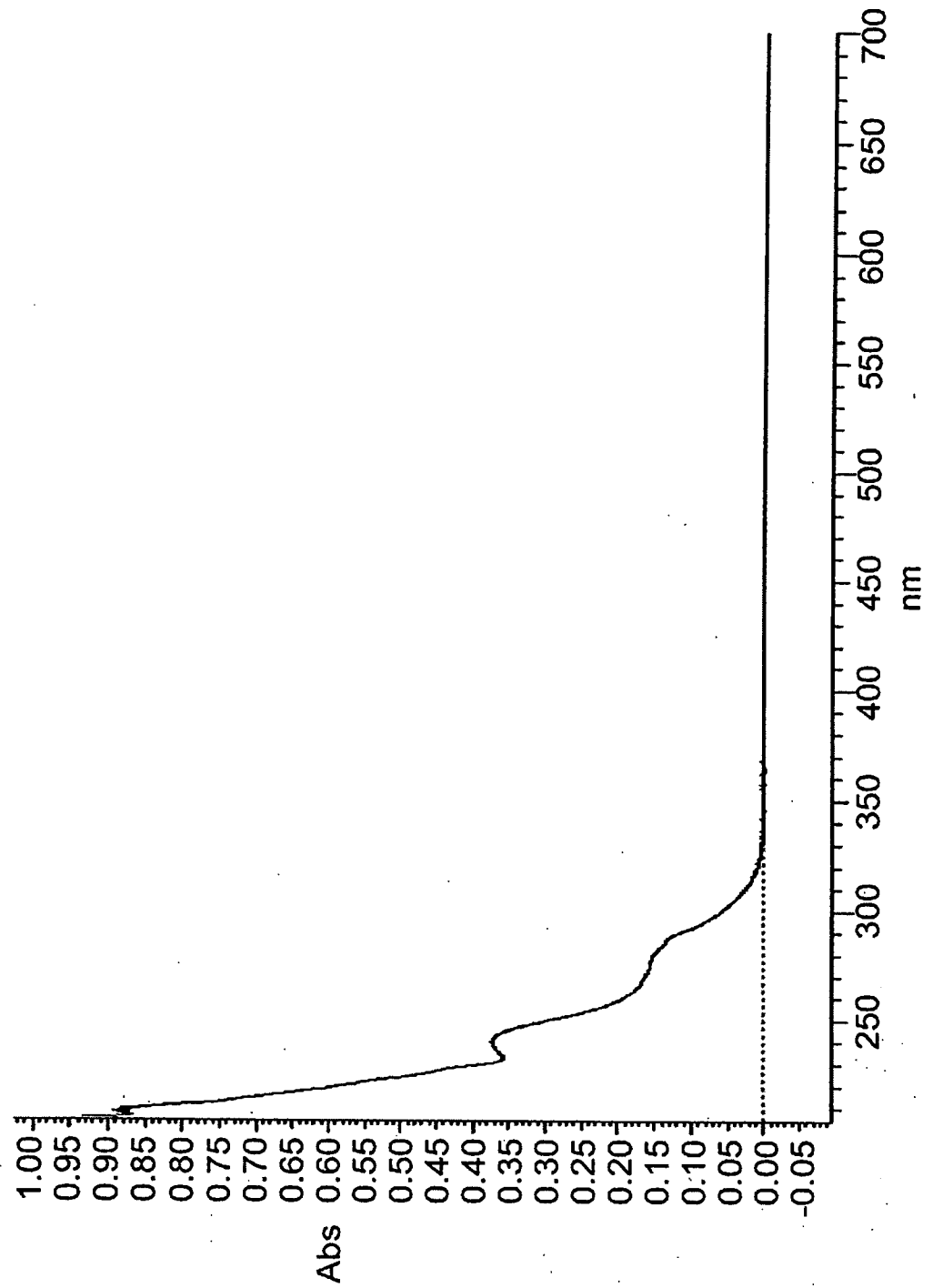


圖 5

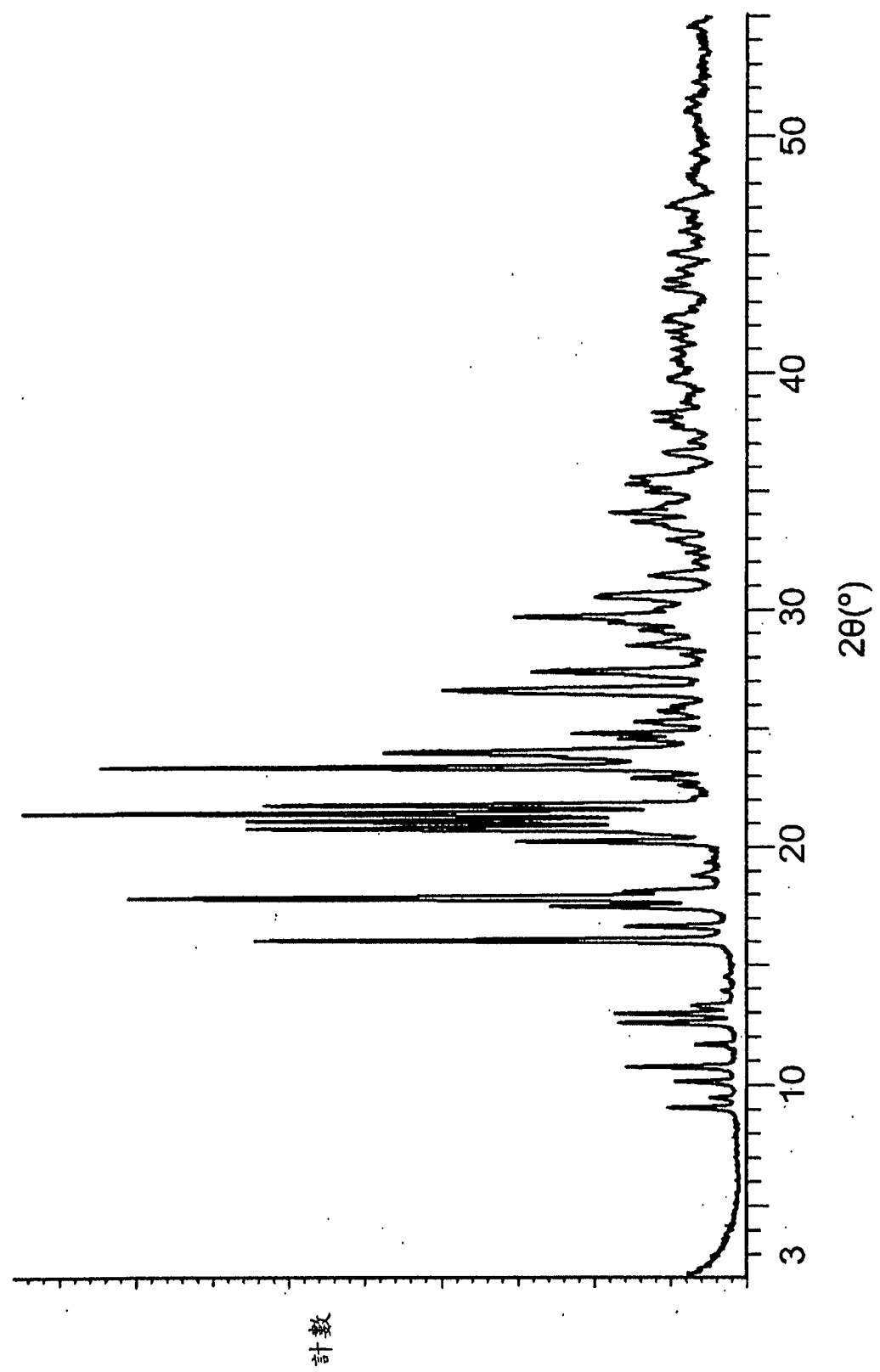


圖 6

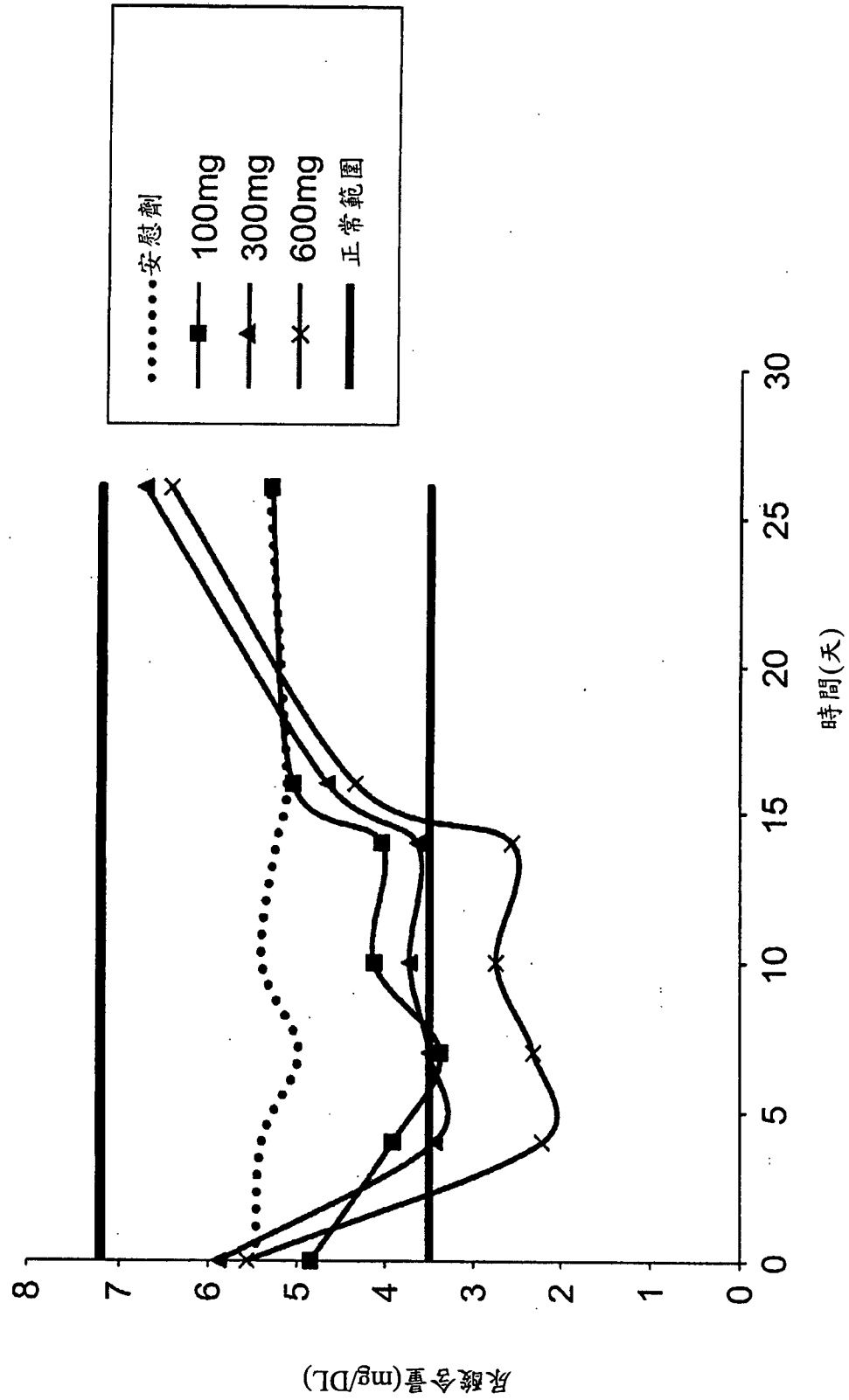


圖 7

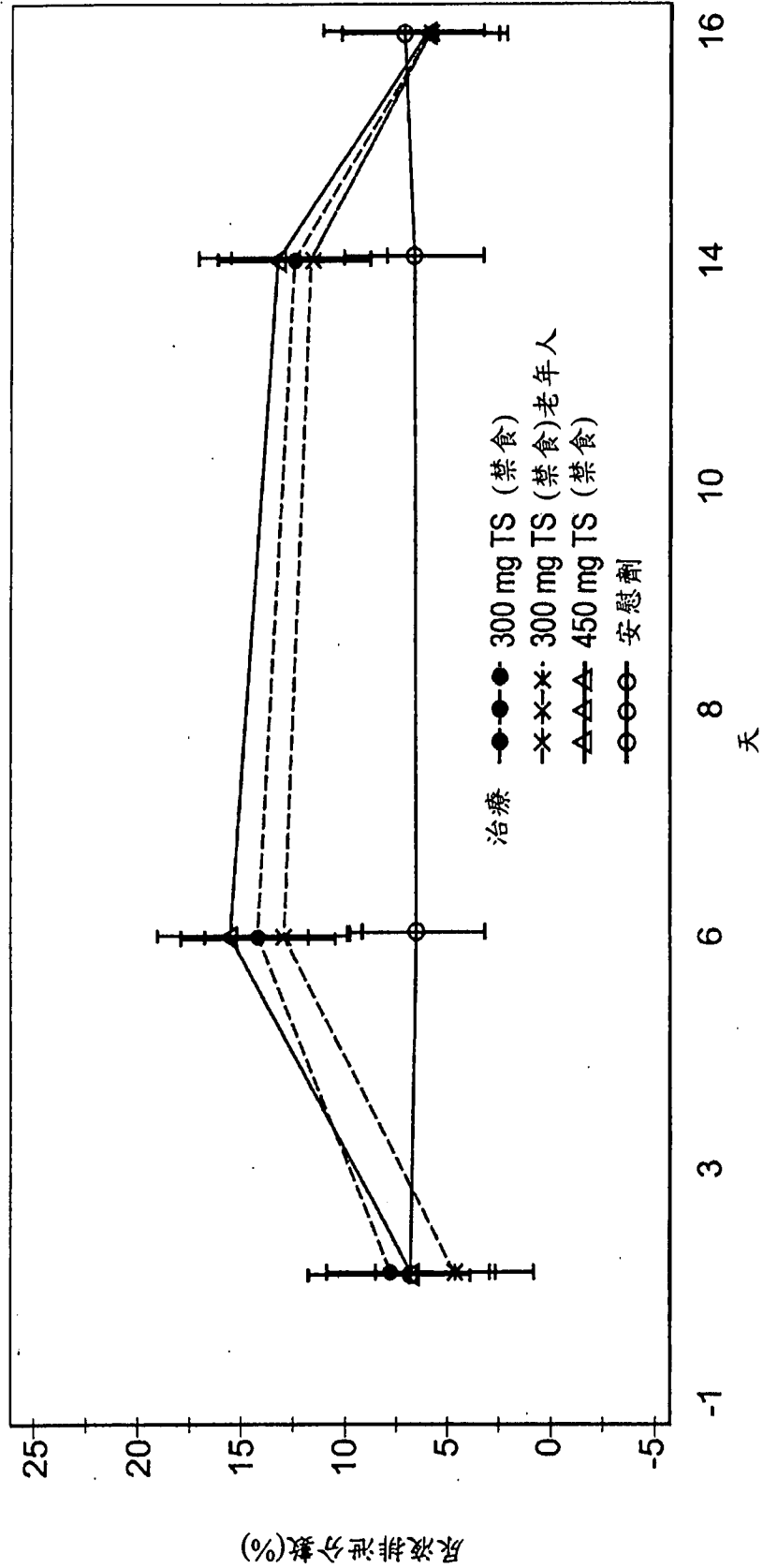


圖 8