(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 102355901 A
(43)申请公布日 2012.02.15

(21)申请号 201080011955.7
(22)申请日 2010.03.16
(30)优先权数据
61/160385 2009.03.16 US
(85)PCT申请进入国家阶段日
2011.09.15
(86)PCT申请的申请数据
PCT/GB2010/050445 2010.03.16
(87)PCT申请的公布数据
WO2010/106355 EN 2010.09.23
(71)申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司
地址 瑞典南泰利耶
(72)发明人 D. 凯夫里 D. A. 梅尔尼克 S. 拉哈
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 张萍 刘健
(51)Int.Cl.
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 31/06(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54)发明名称

用于治疗结核病的化合物

(57)摘要

用于治疗结核分枝杆菌的(5R)-3-[4-[1-[(2S)-2,3-二羟基丙酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3,5-二氟-苯基]-5-(异噁唑-3-基氧基甲基)噁唑烷-2-酮或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

CN 102355901 A

1. 用于治疗结核分枝杆菌的 (5R)-3-[4-[1-[(2S)-2,3- 二羟基丙酰基]-3,6- 二氢 -2H- 吡啶 -4- 基]-3,5- 二氟 - 苯基]-5-(异噁唑 -3- 基氧基甲基) 噁唑烷 -2- 酮或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

2. (5R)-3-[4-[1-[(2S)-2,3- 二羟基丙酰基]-3,6- 二氢 -2H- 吡啶 -4- 基]-3,5- 二氟 - 苯基]-5-(异噁唑 -3- 基氧基甲基) 噁唑烷 -2- 酮或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯在制备用于治疗结核分枝杆菌的药物中的用途。

3. 减弱结核分枝杆菌的方法，所述方法包括使结核性细胞与药物有效量的 (5R)-3-[4-[1-[(2S)-2,3- 二羟基丙酰基]-3,6- 二氢 -2H- 吡啶 -4- 基]-3,5- 二氟 - 苯基]-5-(异噁唑 -3- 基氧基甲基) 噁唑烷 -2- 酮接触，由此减弱所述细胞。

4. 治疗结核分枝杆菌的方法，所述方法包括对需要抗结核治疗的患者给予治疗有效量的 (5R)-3-[4-[1-[(2S)-2,3- 二羟基丙酰基]-3,6- 二氢 -2H- 吡啶 -4- 基]-3,5- 二氟 - 苯基]-5-(异噁唑 -3- 基氧基甲基) 噁唑烷 -2- 酮或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

5. 权利要求 4 所述的方法，其中每天给予 (5R)-3-[4-[1-[(2S)-2,3- 二羟基丙酰基]-3,6- 二氢 -2H- 吡啶 -4- 基]-3,5- 二氟 - 苯基]-5-(异噁唑 -3- 基氧基甲基) 噁唑烷 -2- 酮或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯仅仅一次。

6. 药物制剂，其包含 (5R)-3-[4-[1-[(2S)-2,3- 二羟基丙酰基]-3,6- 二氢 -2H- 吡啶 -4- 基]-3,5- 二氟 - 苯基]-5-(异噁唑 -3- 基氧基甲基) 噁唑烷 -2- 酮或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯，所述药物制剂用于每天给药仅仅一次。

7. 联合疗法，其包含与化疗药剂联合的 (5R)-3-[4-[1-[(2S)-2,3- 二羟基丙酰基]-3,6- 二氢 -2H- 吡啶 -4- 基]-3,5- 二氟 - 苯基]-5-(异噁唑 -3- 基氧基甲基) 噁唑烷 -2- 酮或其药学上可接受的盐，所述化疗药剂选自 :i) 一种或更多种另外的抗菌药剂 ; 和 / 或 ii) 一种或更多种抗感染药剂 ; 和 / 或 iii) 生物蛋白治疗剂，例如抗体、细胞因子、杀菌 / 渗透性增强蛋白 (BPI) 产物 ;iv) 一种或更多种有用于治疗结核病的抗菌药剂，和 / 或 v) 一种或更多种流出泵抑制剂。

8. 权利要求 7 所述的联合疗法，其用于每天给药仅仅一次。

用于治疗结核病的化合物

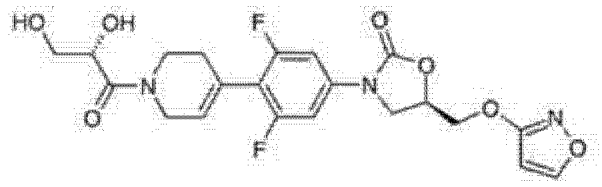
[0001] 本发明涉及 AZD2563 在治疗结核病中的用途。

[0002] 结核病是由结核分枝杆菌 (Mycobacterium *tuberculosis*)(Mtu) 引起的疾病，其在 1990 年被世界卫生组织 (WHO) 宣布为全球性流行病。该疾病影响超过三分之一的世界人口，每年导致产生 8 百万新患者并导致 2 百万人死亡。还存在称作“潜伏 TB”的情形 (scenario)，其在病菌以休眠状态保留在体内但对个体的健康没有任何明显影响时出现。在许多情况下，该阶段可持续多年或数十年。在正常人的情况下，一生中激活的几率为 2-23%。然而，在免疫减弱的患者 (如 HIV) 的情况下，激活的几率上升至每年 10 %。

[0003] 目前对药物敏感性结核病的治疗为长达至少六个月并且在头两个月内需要异烟肼 (isoniazid)、利福平 (rifampicin)、吡嗪酰胺 (pyrazinamide) 和乙胺丁醇 (ethambutol) 的联合，接着在四个月的时间段内需要异烟肼和利福平的联合。近年来，对这些药物的耐药性已增加，并且在 20 世纪 60 年代末期将用于结核病的最新药物引入临床实践中。耐药性的发展可导致菌株对抗 (strain against)，在这种情况下目前可用的抗结核药剂将是无效的，并且在这种情况下的治疗可能持续两年，而且无法保证治愈。因此，急需引入新的药物 (特别是具有新的作用机理和 / 或含有新的药效基团的那些药物) 和新的治疗方案，以不仅克服日益增加的耐药性而且改善总的治疗持续时间。

[0004] R. Sood 等人 (Infectious Disorders - Drug Targets 2006, 343-354) 报道，“噁唑烷酮是一类新的全合成抗菌药剂，其具有抗各种临床明显易感且耐药的细菌的广谱活性。这些化合物已被显示在蛋白合成的初始阶段抑制翻译。DuP-721 为第一种噁唑烷酮，当口服给予或胃肠外给予实验动物时，其显示良好的抗结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 的活性，但由于在动物模型中的致死毒性而没有对其进一步开发。后来的两种噁唑烷酮 PNU-100480 和利奈唑胺在鼠类模型中显示很有前途的抗分枝杆菌活性。尽管利奈唑胺已被批准临床用于广谱领域，但没有对 PNU-100840 进一步开发。DA-7867 显示良好的体外功效和比利奈唑胺更好的体内功效，但在大鼠毒理学研究中耐受性差。尚未对 AZD2563 的抗分枝杆菌活性进行探究。RBx 7644 具有适度的抗分枝杆菌活性，而 RBx 8700 具有抗所有缓慢生长的分枝杆菌的有效抗菌和浓度依赖性活性。其显示了比 RBx 7644 更好的抗结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 的 MDR 菌株的活性和细胞内活性”。

[0005] 在我们公布的专利申请 WO-99/64417 中，我们公开了化合物



即，(5R)-3-[4-[1-[(2S)-2,3- 二羟基丙酰基]-3,6- 二氢 -2H- 吡啶 -4- 基]-3,5- 二氟 - 苯基]-5-(异噁唑 -3- 基氧基甲基) 噁唑烷 -2- 酮，也称作 AZD2563。如由 R. Sood 等人 (*op cit*) 所报道，尚未探究 AZD2563 的抗分枝杆菌活性。

[0006] 在本发明的第一个方面中，我们现在提供用于治疗结核分枝杆菌 (*Mycobacterium*

tuberculosis）的 (5R)-3-[4-[1-[(2S)-2,3- 二羟基丙酰基]-3,6- 二氢 -2H- 吡啶 -4- 基]-3,5- 二氟 - 苯基]-5-(异噁唑 -3- 基氧基甲基) 噁唑烷 -2- 酮或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

[0007] 所述化合物可形成稳定的酸式盐或碱式盐，在这样的情况下，将作为盐的化合物给药可能是适当的，并且可通过常规方法（例如下面描述的那些方法）来制备药学上可接受的盐。

[0008] 合适的药学上可接受的盐包括酸加成盐，例如甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、α - 甘油磷酸盐、富马酸盐、盐酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、酒石酸盐和氢溴酸盐。同样合适的是与磷酸和硫酸形成的盐。在另一个方面中，合适的盐为碱式盐，例如碱金属盐，例如钠盐；碱土金属盐，例如钙盐或镁盐；有机胺盐，例如三乙胺、吗啉、*N*- 甲基哌啶、*N*- 乙基哌啶、普鲁卡因、二苄基胺、*N,N*- 二苄基乙胺、三 (2- 羟基乙基) 胺、*N*- 甲基 d- 葡糖胺和氨基酸（例如赖氨酸）。可存在多于一种阳离子或阴离子，这取决于带电荷的官能团的数目和阳离子或阴离子的化合价。在本发明的一个方面中，所述药学上可接受的盐为钠盐。

[0009] 然而，为了在制备过程中促进所述盐的分离，可使用在所选择的溶剂中较不可溶的盐，无论其是不是药学上可接受的。

[0010] 在本发明中，应理解，所述化合物或其盐可表现出互变异构现象并且本说明书中的式图可仅代表一种可能的互变异构形式。应理解，本发明涵盖任意互变异构形式并且不仅仅限于在所述式图中使用的任意一种互变异构形式。本说明书中的式图可仅代表一种可能的互变异构形式，并且应理解，本说明书涵盖所绘化合物的所有可能的互变异构形式，而不仅仅涵盖在本文中可能图解说明的那些形式。同样的原则也适用于化合物名称。

[0011] 应理解，本发明涵盖在任意另外的非对称取代的一个或更多个碳和一个或更多个硫原子处的任意外消旋形式、旋光形式、多晶型或立体异构形式或它们的混合物，其具有抗结核性能。

[0012] 旋光形式可通过本领域中已知的程序制备，例如通过重结晶技术拆分外消旋形式、通过从旋光原料合成、通过手性合成、通过酶促拆分、通过生物转化或通过使用手性固定相进行色谱分离。

[0013] 所述化合物可表现出多晶型。应理解，本发明涵盖任意多晶型形式或它们的混合物，所述形式具有抗结核性能。

[0014] 还应理解，本发明化合物及其盐可以溶剂化和非溶剂化形式存在，例如水合形式。应理解，本发明涵盖所有此类溶剂化形式的使用，所述溶剂化形式具有抗结核性能。

[0015] 我们的调查研究已显示，AZD2563 可用作抗结核药剂，当与利奈唑胺相比时，AZD2563 暴露量（exposure）更低、（作用）持续时间更长。这可允许每天给药一次，而利奈唑胺每天给药两次。虽然我们不希望受理论考虑因素的束缚，这可提供改进的安全特性（profile）。

[0016] 在本发明另一个方面中，我们提供 AZD2563 或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯在制备用于治疗结核分枝杆菌（*Mycobacterium tuberculosis*）的药物中的用途。

[0017] 在本发明另一个方面中，我们提供减弱结核分枝杆菌（*Mycobacterium tuberculosis*）的方法，所述方法包括使被结核分枝杆菌（*Mycobacterium tuberculosis*）感染的细胞与药物有效量的 AZD2563 或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯接触，由此

减弱所述细胞。

[0018] 在本发明另一个方面中，我们提供治疗结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)的方法，所述方法包括对需要抗结核治疗的患者给予治疗有效量的AZD2563或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

[0019] 在本发明另一个方面中，每天给予(5R)-3-[4-[1-[(2S)-2,3-二羟基丙酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3,5-二氟-苯基]-5-(异噁唑-3-基氧基甲基)噁唑烷-2-酮或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯仅仅一次。

[0020] 在本发明另一个方面中，我们提供药物制剂，其包含(5R)-3-[4-[1-[(2S)-2,3-二羟基丙酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3,5-二氟-苯基]-5-(异噁唑-3-基氧基甲基)噁唑烷-2-酮或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯，所述药物制剂用于每天给药仅仅一次。

[0021] 应理解，AZD2563可用于人和动物治疗。每一种情况代表了本发明的独立方面。

[0022] 联合

本文描述的本发明化合物可作为单一疗法施用，或可涉及除了本发明化合物之外的一种或更多种其它物质和/或治疗。此类联合治疗可通过同时、按序或分开给予所述治疗的单独组分来实现。当按序或分开给药时，第二种组分的给药延迟不应达到丧失所述联合的有益效果的程度。

[0023] 合适的种类和物质可选自以下中的一种或更多种：

i) 其它抗菌药剂，例如大环内酯类(macrolides)，例如红霉素(erythromycin)、阿奇霉素(azithromycin)、卷曲霉素(capreomycin)或克拉霉素(clarithromycin)；喹诺酮类(quinolones)，例如环丙沙星(ciprofloxacin)或左氧氟沙星(levofloxacin)；β-内酰胺类(β-lactams)，例如青霉素类(penicillins)，如阿莫西林(amoxicillin)或哌拉西林(piperacillin)；头孢菌素类(cephalosporins)，例如头孢曲松(ceftriaxone)或头孢他啶(ceftazidime)；碳青霉烯类(carbapenems)，例如美罗培南(meropenem)或亚胺培南(imipenem)等；氨基糖苷类，例如庆大霉素(gentamicin)或妥布霉素(tobramycin)；或噁唑烷酮类；和/或

ii) 抗感染药剂，例如抗真菌三唑或例如两性霉素(amphotericin)；和/或

iii) 生物蛋白治疗剂(biological protein therapeutics)，例如抗体、细胞因子、杀菌/渗透性增强蛋白(bactericidal/permeability-increasing protein)(BPI)产物；和/或

iv) 一种或更多种有用于治疗结核病的抗菌药剂，例如以下中的一种或更多种：利福平、异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、喹诺酮类(例如莫西沙星(moxifloxacin)或加替沙星(gatifloxacin))、链霉素(streptomycin)、环丝氨酸(cycloserine)、乙硫异烟胺(ethionamide)、氨硫脲(thiacetazone)、对氨基水杨酸(PAS)、阿米卡星(amikacin)、卡那霉素(kanamycin)、氯法齐明(clofazimine)。

[0024] 流出泵抑制剂(efflux pump inhibitor)。

[0025] 因此，在本发明的另一个方面中，我们提供联合疗法，其包含与化疗药剂联合的(5R)-3-[4-[1-[(2S)-2,3-二羟基丙酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3,5-二氟-苯基]-5-(异噁唑-3-基氧基甲基)噁唑烷-2-酮或其药学上可接受的盐，所述化疗药剂选

自：

i）一种或更多种另外的抗菌药剂；和/或 ii）一种或更多种抗感染药剂；和/或 iii）生物蛋白治疗剂，例如抗体、细胞因子、杀菌/渗透性增强蛋白（BPI）产物；iv）一种或更多种有用于治疗结核病的抗菌药剂，和/或 v）一种或更多种流出泵抑制剂。

[0026] 在本发明另一个方面中，提供组合疗法，其用于每天给药仅仅一次。

[0027] 现在对本发明进行说明，但并不将本发明局限于以下具体描述。

[0028] 在我们公布的专利申请 WO-99/64417 中公开了 5R)-3-[4-[1-[(2S)-2,3- 二羟基丙酰基]-3,6- 二氢 -2H- 吡啶 -4- 基]-3,5- 二氟 - 苯基]-5-(异噁唑 -3- 基氧基甲基) 噁唑烷 -2- 酮 (AZD 2563) 的合成。

[0029] 作为对比物，我们概述了利奈唑胺（作为 Zyvox® 销售），其为 N-[(S)-3-(3- 氟 -4- 吗啉 -4- 基 - 苯基)-2- 氧代 - 噁唑烷 -5- 基甲基]- 乙酰胺。

[0030] 生物测试程序：

细菌易感性测试方法

通过在液体培养基中进行的易感性测试来测试所述化合物的抗微生物活性。在所述易感性测定中可将化合物溶解在二甲基亚砜中并以 10 个加倍稀释进行测试。可使该测定中使用的有机体在合适的琼脂培养基上生长过夜，然后悬浮在适合于所述有机体生长的液体培养基中。所述悬浮液可为 0.5 McFarland，并且可在相同的液体培养基中进行进一步 1:10 稀释，以制备 100 μL 最终的有机体悬浮液。可将各板在适当的条件下、于 37℃孵育 24 小时，然后进行读数。可将最小抑制浓度 (MIC) 测定为能够将生长减少 90% 或更多的最低药物浓度。

[0031] 体外分枝杆菌易感性测试方法

用于MIC测试的规程(protocol):微量培养板阿尔玛蓝测定(Microplate Alamar Blue Assay)(Franzblau等人, 1998. J.Clin. Microbiol. 36: 362- 366)。将细菌培养物 Mtu H37Rv (ATCC 27294) 在 -70℃下储存并用于感染。

[0032] 将两百微升无菌去离子水加入到无菌96孔板的所有外周(outer－perimeter)孔中，以使测试孔中的培养基在孵育过程中蒸发最小。在另一个96孔板中制备化合物在DMSO中的连续两倍稀释物，从64 μg/ml 开始至0.5 μg/ml。通过使用多道移液器将4μl 体积的这些稀释物分配入第 2-10 列、第 B-G 行中的测试孔中。将被稀释成细胞数为约 5 x 10^5 cfu/ml 的 200 μL *Mtu* 培养物加入到所有孔中，并将孔的内容物充分混合。第 11 列中的三个孔用作无药物（仅为接种物）对照。并将 3 个孔用作无药物培养基对照。将所述板在 37℃下孵育 5 天。将五十微升新鲜制备的阿尔玛蓝 (Accumed International, Westlake, Ohio) 试剂和 10% 吐温 80 的 1:1 混合物加入到孔 B11 中。将所述板在 37° C 下再孵育 24 小时。如果孔 B11 变为粉色，则将所述试剂混合物加入到所述微量培养板的所有孔中（如果所述孔保持蓝色，则将试剂混合物加入到另一个对照孔中，并在次日读取结果）。将所述微量培养板在 37° C 下再孵育另外 24 小时，记录所有孔的颜色。将孔中的蓝色解释为无生长，将粉色评价为生长。

[0033] 将 MIC 定义为阻止颜色从蓝色变为粉色的最低药物浓度。

[0034] 一旦获得来自上述实验的结果，就两次重复进行 MIC 测定，用于确定最小杀菌浓度 (MBC)。如上所详述的孵育之后，将来自第二个板的相应MIC孔以及来自高达最高浓度的

孔的 100 μl 放置在 7H10 琼脂板上。将这些板在 37°C 下孵育 15-20 天。来自阳性对照孔的等分试样用作生长对照，来自培养基孔的 100 μl 等分试样用作阴性对照。21 天后，针对菌落形成单位 (CFU) 对每个板进行目测评分或用菌落计数器评分。获得少于 50 个菌落时的浓度被称作 MBC。

[0035] 骨髓衍生巨噬细胞 (BMDM) 培养物和感染

从 BALB/c 小鼠获得骨髓衍生巨噬细胞。通过暴露于 CO_2 使小鼠安乐死并解剖出股骨和胫骨。对所述骨头的每一端进行修整，并使用 26 号 (26-gauge) 针，用冷 RPMI 1640 培养基将骨髓冲洗出来。然后将细胞悬浮液用培养基洗涤两次并以 $2x10^6$ 个细胞 /ml 平板接种 (plated) 于 RPMI 1640 培养基中 (在 24 孔板中)，所述 RPMI 1640 培养基补充有 10% 胎牛血清 (FBS) 和 L929 的 20% 培养物上清液 (小鼠成纤维细胞系)。将所述细胞在 37°C 下、在 5% CO_2 中孵育 7 天，其中更换两次培养基。

[0036] 在培养的第 8 天，使用巨噬细胞进行 Mtu 感染。在常规培养条件下，用 1:10 (巨噬细胞 : 细菌) 的 MOI 将它们感染 2 小时。2 小时后，用预温热的磷酸盐缓冲盐水将单层细胞 (monolayer) 彻底洗涤两次，以除去任意细胞外细菌，并用 RPMI 1640 (其中所有补充物含有不同浓度 (0.5 至 8 mg/L) 的药物) 替换。定期观察含有细胞的板，以注意细胞形态学的任意变化 (由于药物毒性) 或单层细胞的裂解。药物暴露 10 天后 (感染后)，将所述单层细胞温和洗涤，并用 0.04% SDS 裂解，平板接种到营养 7H11 琼脂上。将板在 37^0 C、5%CO_2 条件下在增湿气氛中孵育 21 天后，计数 (enumerate) 细菌菌落形成。将数据表达为针对每个药物浓度的平均 Log_{10} (平均 CFU)，并且将整个实验重复两次。

[0037] 体内剂量 - 反应研究 (功效测试方法)

使用气溶胶感染模型，在该模型中用少量结核杆菌 (tubercle bacilli) 进行呼吸感染后评价药物的效果。在气溶胶感染室中，经由吸入途径在生物安全水平为 3 的设备中使小鼠受感染。经由呼吸途径感染 BALB/c 小鼠 (8-10 周龄)，以在感染的当天实现 100-200 杆菌 / 动物。在感染后 4 周，向小鼠每天一次口服给药 100-125 mg/kg 体重，每周给予 6 天治疗，保持 4 周。在开始和治疗结束后 24 小时，通过暴露于 CO_2 将小鼠组处死，无菌取出肺用于通过使用 Wheaton 特氟隆 - 玻璃组织研磨机 (目录号 :W012576) 匀浆化，使最终体积为 3 ml。将每种悬浮液以 10 倍步幅连续稀释，将至少 3 个稀释物平板接种到补充有 10% 白蛋白葡萄糖过氧化氢酶 (Difco Laboratories) 的 Middlebrook 7H11 琼脂上，在 37° C 下用 5% CO_2 孵育 3 周。对所述板计数菌落形成单位 (CFU) 并与未治疗对照进行效果比较。

[0038] 统计分析

将由平板接种获得的菌落计数转化成 $Log_{10}(x + 1)$，其中 x 等于在给定样品中存在的成活结核杆菌 (tubercle bacilli) 的总数目。使用 Prism 软件 (版本 3 ;GraphPadSoftware, Inc., San Diego, Calif.) 进行统计学评估。

[0039] 药物代谢动力学 (PK) 参数的评估

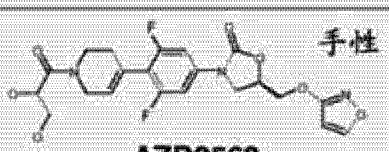
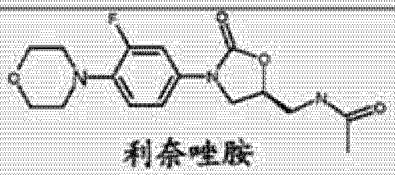
按规定剂量给予 BALB/c 小鼠 (8-10 周龄) 在适当载体中的化合物，其为单一剂量，剂量体积 (dose volume) 为 10mL/Kg。口服或胃肠外给予所述剂量。在各种时间点 (从给药后 0.08 小时至 50 小时) 收集血液样品，并且通过可接受的方法 (如沉淀或萃取) 收获血浆。通过标准分析设备 (如 HPLC 和 / 或 LC-MS) 测定血浆中的化合物浓度。

[0040] 分析 :

用 WinNonLin 软件（或任意其它合适的软件程序）实施血浆浓度－时间关系的 PK 分析。使用非房室模型分析(noncompartmental analysis)程序来计算 PK 参数，例如血浆中的最大药物浓度 (C_{max})、到达 C_{max} 的时间 (t_{max})、消除速率常数、消除半衰期和从零时间至无限大时间的 AUC (AUC $_{0-inf}$)。

[0041] 在上述测定中对 AZD2563 进行测试并获得以下结果：

表 1：AZD2563 和利奈唑胺的微生物活性的比较

	AZD2563	利奈唑胺
结构	 手性 AZD2563	 利奈唑胺
MIC Mtu μg/mL	0.5	0.5
MBC Mtu μg/mL	2.0	4
BMDM (log Redn @ 8μg/mL)	1.3	-0.05
在 4 周功效模型中的最小有效剂量(mg/kg)	125	250
AUC (hr.μg/mL)	150.39	278.7
PPB (无级分 (fraction free))	0.18	0.70
fAUC	27.07	195.12
fAUC/MIC	54.14	390.24

我们的调查研究已证明，在细胞内感染模型 (BMDM) 中，AZD 2563 与利奈唑胺相比具有更大的杀菌活性。比较功效实验中的 PK/PD 指数，我们看到，当与利奈唑胺比较时，在最小有效剂量下，AZD2563 给出更低的暴露量并且需要更低的 fAUC/MIC，但仍产生相似的效力。

[0042] 表 2：AZD2563 和利奈唑胺在各种物种中的 PK 性能的比较

物种	PK 参数	利奈唑胺	AZD2563
小鼠(10mg/kg)	$t_{1/2}$	1	1.3
	PPB	0.70	0.18
	AUC	7.3	20.3
大鼠 (20-25 mg/kg)	$t_{1/2}$	1.3 - 3.0	4.0 - 6.0
	PPB	0.78	0.13
	AUC	41.6	9
狗 (12.5 - 15mg/kg)	$t_{1/2}$	4	10
	PPB	0.70	0.35
	AUC	42	42

按各种剂量（不超过 25mg/kg）将化合物给予动物并评估所述化合物在各种时间点的浓度。对数据进行分析并对 PK 参数（如 AUC$t_{½}$ 和 fAUC/MIC）进行评估，数据显示在上面的表中。通过这些数据，在所有物种中似乎都保持 PK 参数，例如较长 t1/2 和较低暴露量，因此可在各种物种中得出关于毒性和给药间隔的相似的结论。