



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112930214 B

(45) 授权公告日 2025. 05. 16

(21) 申请号 201980068384.1

(22) 申请日 2019.10.17

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112930214 A

(43) 申请公布日 2021.06.08

(30) 优先权数据
1816998.7 2018.10.18 GB
1909695.7 2019.07.05 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.04.16

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/078250 2019.10.17

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/079165 EN 2020.04.23

(73) 专利权人 肿瘤多肽创新股份公司
地址 瑞典斯德哥尔摩

(72) 发明人 F·莱曼

(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322
专利代理师 龙淳 邹亮

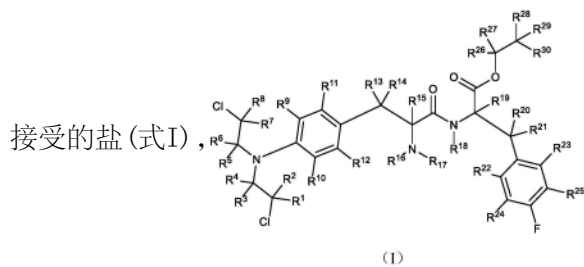
(51) Int.Cl.
C07K 5/06 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2014065751 A1, 2014.05.01
审查员 郭茄慧

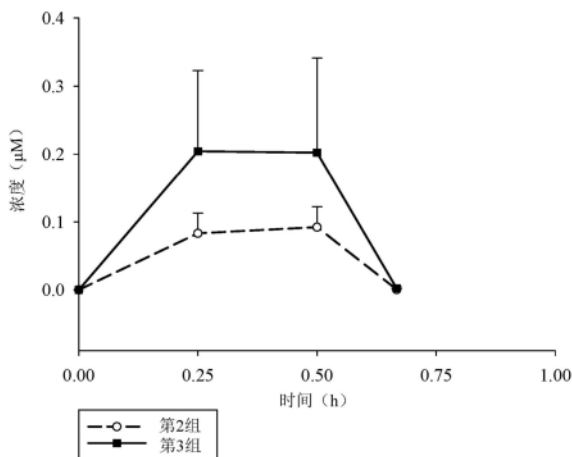
权利要求书2页 说明书25页 附图8页

(54) 发明名称
含氘化合物

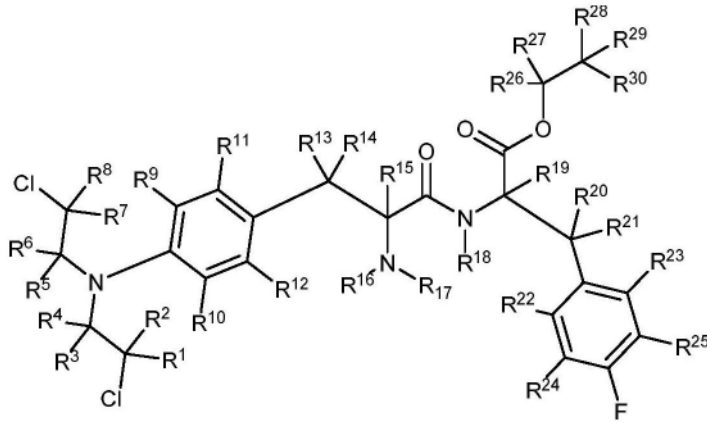
(57) 摘要
本发明提供一种式(I)化合物或其药学上可



其中,各R¹-R³⁰独立地选自由H和氘组成的组,并且R¹-R³⁰中的至少一个为具有大于氘的天然存在丰度的丰度水平的氘。本发明还提供含有所述化合物的药物组合物和所述化合物的用途。



1. 一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,



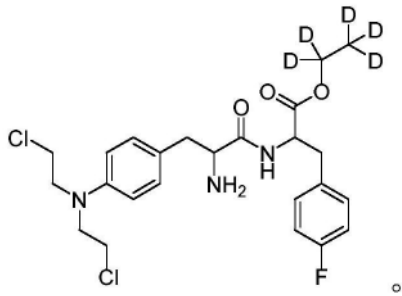
式 (I)

其中,

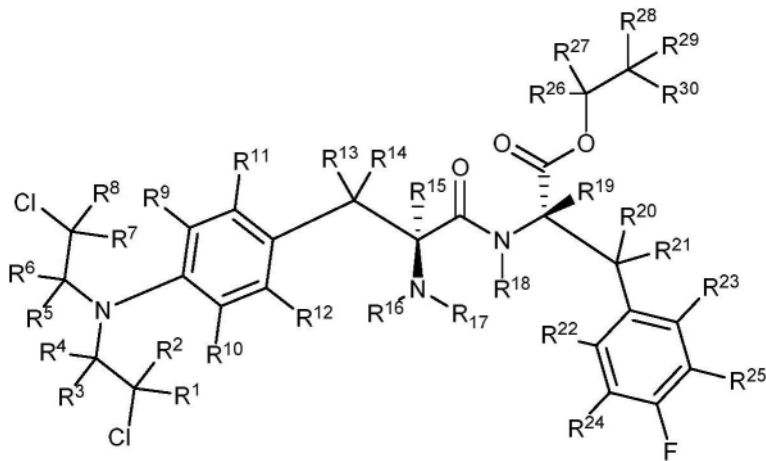
各 R^{26} - R^{30} 为具有至少90mol%氘的丰度水平的氘;以及 R^1 - R^{25} 各自为H。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述丰度水平为至少98mol%氘。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式:

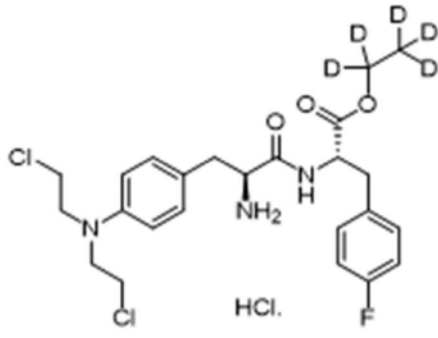


4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其具有以下结构式 (Ia):



(Ia)。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构式:



6. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物的药学上可接受的盐为(²H₅)乙基(2S)-2-[(2S)-2-氨基-3-{4-[双(2-氯乙基)氨基]苯基}丙酰胺基]-3-(4-氟苯基)丙酸酯盐酸盐。

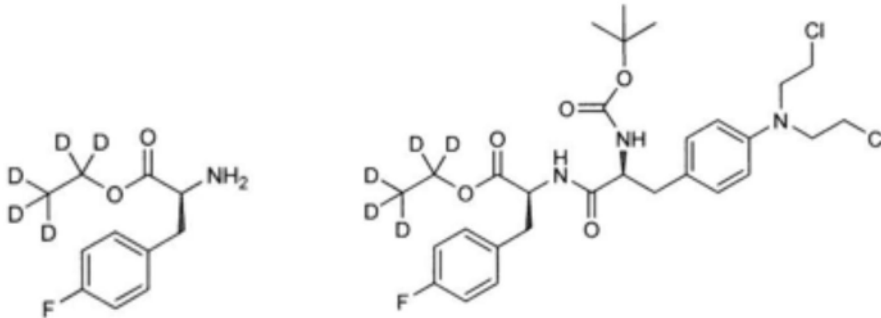
7. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1到6中任一项所述的化合物以及药学上可接受的载剂,任选地以及额外治疗剂。

8. 根据权利要求7所述的药物组合物,其中所述额外治疗剂为蛋白酶抑制剂(PI)、免疫调节药物(IMiD)或烷化剂。

9. 有效量的根据权利要求1到6中任一项所述的化合物或根据权利要求7或8所述的药物组合物在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途,

其中所述癌症为多发性骨髓瘤。

10. 一种化合物,其具有选自以下组的结构式:



或其药学上可接受的盐。

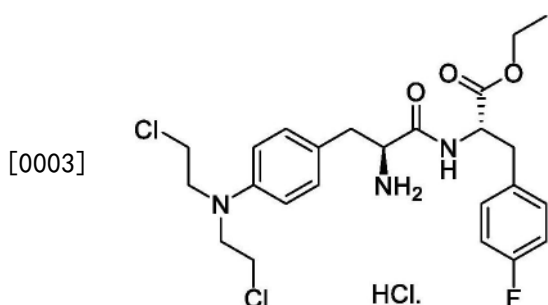
含氟化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及具有特别有益特性的新颖氟化美氟芬 (melflufen) 衍生物。新颖氟化美氟芬衍生物或其盐可用于治疗或预防癌症。

背景技术

[0002] 美氟芬 (也称为美法仑氟苯酰胺 (melphalan flufenamide) 和L-美法仑基-4-氟-L-苯丙氨酸乙酯 (Melphalanyl-4-fluoro-L-phenylalanine ethyl ester)) 为适用于治疗癌症,尤其是治疗多发性骨髓瘤的抗肿瘤剂。美氟芬描述于WO 01/96367和WO 2014/065751 中。美氟芬的盐酸盐的结构如下所示:



[0004] 美氟芬为强力且高度亲脂性的烷化剂,并且其实现烷基化代谢物向肿瘤细胞的靶向递送。与亲水的其它烷化剂相比,美氟芬的高亲脂性使得其被快速吸收到组织和细胞中。一旦进入细胞内,美氟芬可能直接与DNA结合,或者其可能容易地被细胞内肽酶水解成美法仑,或者被细胞内酯酶水解成脱乙基美氟芬 (des-ethylmethfulfen),后者也具有烷基化特性。人类肿瘤中的酯酶和肽酶的高活性使得这些细胞中的美氟芬代谢物快速形成,然后所述快速形成使得更多的美氟芬流入 (Gullbo, J. 等人,《药物靶向杂志 (J Drug Target)》, (2003) 第11卷,第355-363页;Wickstrom, M. 等人,《生化药理学 (Biochem Pharmacol)》 (2010) 第79卷,第2381-1290页)。由于脱乙基美氟芬和美法仑是相对亲水的,因此有可能在细胞内捕获这些药剂。

[0005] 在人类肿瘤细胞的原代培养物中添加美氟芬使得活性模式与美法仑的活性模式类似,但功效高出50到100倍 (Wickstrom, M. 等人,《研制新药 (Invest New Drugs)》 (2008) 第26卷,第195-204页),这由高出10到20倍的细胞内浓度解释 (Gullbo, J. 等人,《药物靶向杂志》, (2003) 第11卷,第355-363页;Wickstrom, M. 等人,《生化药理学》 (2010) 第79卷,第2381-1290页)。这可通过这些细胞对美氟芬的高效吸收和美氟芬代谢物的有效形成来解释。

[0006] 美氟芬合成之后通常以结晶形态提供。结晶形态仅可溶于通常不适合制造和药物目的的强酸性水溶液中。在先前药物制剂中,将结晶形态溶解于二甲基乙酰胺 (DMA) 和葡萄糖溶液中。然而,此制剂不稳定并且易于形成有害的美氟芬二聚体。有机溶剂 (如DMA) 也可能对患者有害,并且可能损坏用于给药的医疗设备。如WO 2012/146625和WO 2014/065751 中所述,已经发现美氟芬的冻干制剂在水溶液中具有改善的稳定性和溶解性。

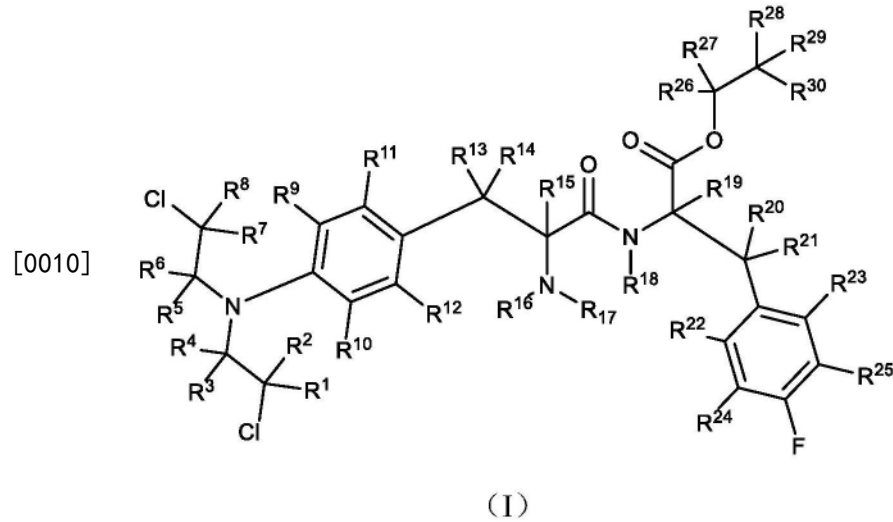
[0007] 内在不稳定的化合物难以处理,并且更可能形成有害的代谢物和杂质。如美氟芬

的烷化剂呈现出进一步的困难,因为其有可能形成有害的遗传毒性代谢物和杂质,从而可能引起患者中的脱靶效应。因此,稳定性差的烷化剂通常难以处理,并且可能具有不良的药理学特性。因此,需要具有改善的稳定性和处理特性的美氟芬衍生物。

[0008] 本发明人发现,与具有天然丰度水平的氘的美氟芬相比,美氟芬的氘化衍生物具有改善的特性。

发明内容

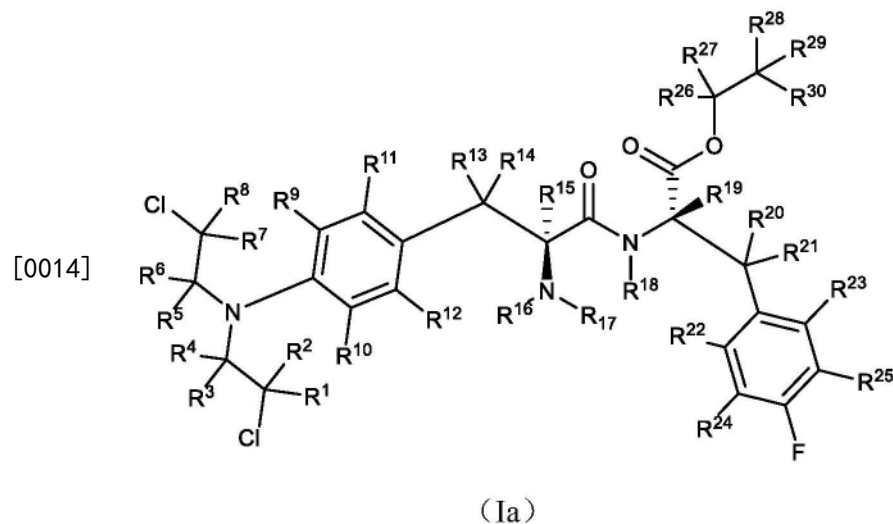
[0009] 本发明提供一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐,



[0011] 其中,

[0012] 各 R^1 - R^{30} 独立地选自由H和氘组成的组,并且 R^1 - R^{30} 中的至少一个为具有大于氘的天然存在丰度的丰度水平的氘。

[0013] 本发明进一步提供式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐,



[0015] 其中,

[0016] 各 R^1 - R^{30} 独立地选自由H和氘组成的组,并且 R^1 - R^{30} 中的至少一个为具有大于氘的天然存在丰度的丰度水平的氘。

[0017] 本发明进一步提供一种组合物,所述组合物包含式(I)或(Ia)氘化美氟芬以及可

接受的载剂。所述组合物可任选地包含额外治疗剂,例如蛋白酶抑制剂(PI)、免疫调节药物(IMiD)或烷化剂。

[0018] 本发明进一步提供一种药物组合物,所述药物组合物包含式(I)或(Ia)氘化美氟芬以及药学上可接受的载剂。所述药物组合物可任选地包含额外治疗剂,例如蛋白酶抑制剂(PI)、免疫调节药物(IMiD)或烷化剂。

[0019] 本发明进一步提供一种根据本发明的化合物或药物组合物,所述化合物或药物组合物用作药剂。此外,还提供一种根据本发明的化合物或药物组合物,所述化合物或药物组合物用于治疗或预防癌症,例如多发性骨髓瘤、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、白血病和淋巴瘤。

[0020] 本发明进一步提供一种治疗患者的方法,所述方法包含施用药学上有效量的根据本发明的化合物或药物组合物。

附图说明

[0021] 图1展示在1.25和2.5mg/kg美氟芬-d5(III)输注之后,组合的雄性和雌性价格犬中的美氟芬-d5(III)的平均血浆浓度。

[0022] 图2展示在向雄性和雌性价格犬施用美氟芬-d5(III)(第3组,2.5mg/kg)或美氟芬(第4组,2.5mg/kg)之后,美氟芬-d5(III)或美氟芬的个别和平均(\pm SD) C_{max} 的比较。

[0023] 图3展示在向雄性和雌性价格犬施用美氟芬-d5(III)(第3组,2.5mg/kg)或美氟芬(第4组,2.5mg/kg)之后,美氟芬-d5(III)或美氟芬的个别和平均(\pm SD) AUC_{last} 的比较。

[0024] 图4展示在向雄性和雌性价格犬输注美氟芬-d5(III)(第3组,2.5mg/kg)和美氟芬(第4组,2.5mg/kg)之后,脱乙基-美氟芬的个别和平均(\pm SD) C_{max} 的比较。

[0025] 图5展示在向雄性和雌性价格犬输注美氟芬-d5(III)(第3组,2.5mg/kg)和美氟芬(第4组,2.5mg/kg)之后,脱乙基-美氟芬的个别和平均(\pm SD) AUC_{last} 的比较。

[0026] 图6a和6b展示在向雄性和雌性价格犬(第2组组合性别)输注1.25mg/kg美氟芬-d5(III)之后,美氟芬-d5(III)以及其代谢物脱乙基-美氟芬和美法仑的平均血浆浓度。

[0027] 图7a和7b展示在向雄性和雌性价格犬(第3组组合性别)输注2.5mg/kg美氟芬-d5(III)之后,美氟芬-d5(III)以及其代谢物脱乙基-美氟芬和美法仑的平均血浆浓度。

[0028] 图8a和8b展示在向雄性和雌性价格犬(第4组组合性别)输注2.5mg/kg美氟芬之后,美氟芬以及其代谢物脱乙基-美氟芬和美法仑的平均血浆浓度。

[0029] 图9展示在向雄性和雌性价格犬输注美氟芬-d5(III)(第3组,2.5mg/kg)和美氟芬(第4组,2.5mg/kg)之后,美法仑的个别和平均(\pm SD) C_{max} 的比较。

[0030] 图10展示在向雄性和雌性价格犬输注美氟芬-d5(III)(第3组,2.5mg/kg)和美氟芬(第4组,2.5mg/kg)之后,美法仑的个别和平均(\pm SD) AUC_{last} 的比较。

[0031] 图11展示在向雄性和雌性价格犬输注美氟芬-d5(III)(第3组,2.5mg/kg)和美氟芬(第4组,2.5mg/kg)之后,美法仑的个别和平均(\pm SD) $t_{1/2,z}$ 的比较。

[0032] 图12展示在向雄性和雌性价格犬输注美氟芬-d5(III)(第3组,2.5mg/kg)和美氟芬(第4组,2.5mg/kg)之后,美法仑的个别和平均(\pm SD) AUC_{∞} 的比较。

具体实施方式

[0033] 本发明提供一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中各 R^1 - R^{30} 独立地选自由

H和氘组成的组,并且 R^1 - R^{30} 中的至少一个为具有大于氘的天然存在丰度的丰度水平的氘。

[0034] 本发明进一步提供一种式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐,其中各 R^1 - R^{30} 独立地选自自由H和氘组成的组,并且 R^1 - R^{30} 中的至少一个为具有大于氘的天然存在丰度的丰度水平的氘。

[0035] 氘的天然存在丰度为0.0156mol%,其中mol%为样品的氢的总摩尔的百分比,所述样品的氢为氘。因此,在1摩尔天然存在的氢中,0.156mmol为氘,或在 6.022×10^{23} 个天然存在的氢原子样品中,有 9.39×10^{19} 个氘原子,或在6413个天然存在的氢原子样品中,有一个氘原子。

[0036] 在美氟芬中存在30个碳-氢(C-H)基团并且各自含有天然分布的氢同位素。因此,在美氟芬的样品中,各位置处的氘的丰度为约0.0156mol%。因此,在1摩尔的美氟芬中,有4.68mmol的氘,或在 6.022×10^{23} 个美氟芬分子样品中,有 2.82×10^{21} 个氘原子,或在214个美氟芬分子中,有1个氘原子。

[0037] 在式(I)或(Ia)的 R^1 - R^{30} 中的一个或多个在本文中指示为“氘”的情况下,所指示位置处的氘丰度大于氘的天然存在丰度。大于氘的天然存在丰度的氘丰度水平可为至少1mol%、5mol%、10mol%、50mol%、90mol%或98mol%氘。

[0038] 氘为氢的安全且稳定的同位素。使碳-氘(C-D)键断裂所需的能量高于使碳-氢(C-H)键断裂所需的能量。因此,涉及C-D键的断裂的反应以比使C-H键断裂的反应更慢的速率进行。如果在反应的速控步骤中C-H键断裂,那么C-D键的取代将降低反应速率。此效应被称为氘动力学同位素效应(Deuterium Kinetic Isotope Effect,DKIE)。

[0039] 氘化对药物的药理学特性的影响是不可预测的且必须凭经验确定。在一些选择情况下,氘化已显示出改善药物的药理学性质(参见例如WO 2010/044981)。在其它情况下,氘化可能不具有临床相关作用或可能对药物的药理学特性具有负面影响。

[0040] 药物的氘化可降低其由如细胞色素P450(Cytochromes P450,CYP)、酯酶、肽酶、还原酶、脱氢酶和氧化酶的酶代谢的速率,从而改变其药理学特性。氘化也可能具有改变药物代谢概况的作用,即通常被称为“代谢转换”的现象。

[0041] 与非氘化药物相比,当氘化药物以不同构象结合到代谢酶时,可发生代谢转换。这可能使得不同比例的已知代谢物形成,或甚至使得新代谢物形成(Fischer等人,《药物发现与开发方面的最新观点(Curr Opin Drug Discov Devel)》,2006,9(1),100-109)。无法预测氘丰度在特定位置处的增加可如何改变药物的代谢物概况。也无法预测改变的代谢物概况是否会改善或不利于药物的药理学特性。

[0042] 本发明的发明人已出人意料地发现,根据本发明的氘化美氟芬衍生物具有特别有益的特性。例如,与等效剂量的美氟芬相比,当通过输注施用,氘化美氟芬衍生物使得衍生物本身以及活性代谢物美法仑的全身性暴露增加。此作用展示于以下实例(a)中,且具体而言,展示于实例(a)的图3、4、9和10中,所述图展示在向犬施用美氟芬-d5(III)或美氟芬之后,平均和个别 C_{max} 和 AUC_{last} 美氟芬-d5(III)/美氟芬或美法仑。

[0043] 对于相同剂量的美氟芬-d5(III)和美氟芬,美氟芬-d5(III)和美法仑增加暴露的结果具有极显著的益处。如上所述,美氟芬的极好临床功效可通过细胞对美氟芬的高效吸收和美氟芬代谢物的有效形成来解释。因此,与美氟芬相比,引起甚至更高的美氟芬衍生物暴露和更高的活性代谢物美法仑暴露的衍生物是特别有利的,因为期望其同时改善美氟芬

的那些特性。除意味着需要制备、储存和施用较少化合物的那些优点之外,其还允许与等效剂量的美氟芬相比施用较低剂量的氘化美氟芬衍生物,这降低了由施用美氟芬引起的副作用的风险;或如果施用与美氟芬剂量相同的剂量,那么可实现氘化美氟芬衍生物和美法仑的较高暴露,从而有更好的机会为患者提供临床益处,而不会增加无法忍受的毒副作用的风险。

[0044] 根据本发明的优选化合物为其中 R^1-R^{30} 中的至少一个为氘的那些化合物。根据本发明的尤其优选化合物为其中 R^1-R^8 中的至少一个为氘; R^9-R^{15} 中的至少一个为氘; $R^{16}-R^{18}$ 中的至少一个为氘; $R^{19}-R^{25}$ 中的至少一个为氘;或 $R^{26}-R^{30}$ 中的至少一个为氘的那些化合物。

[0045] 根据本发明的其它优选化合物为其中 R^1-R^8 中的至少两个为氘; R^1-R^8 中的至少三个为氘; R^1-R^8 中的至少四个为氘; R^1-R^8 中的至少五个为氘; R^1-R^8 中的至少六个为氘; R^1-R^8 中的至少七个为氘;或 R^1-R^8 中的至少八个为氘的那些化合物。

[0046] 根据本发明的其它优选化合物为其中 R^9-R^{15} 中的至少两个为氘; R^9-R^{15} 中的至少三个为氘; R^9-R^{15} 中的至少四个为氘; R^9-R^{15} 中的至少五个为氘; R^9-R^{15} 中的至少六个为氘;或 R^9-R^{15} 中的至少七个为氘的那些化合物。

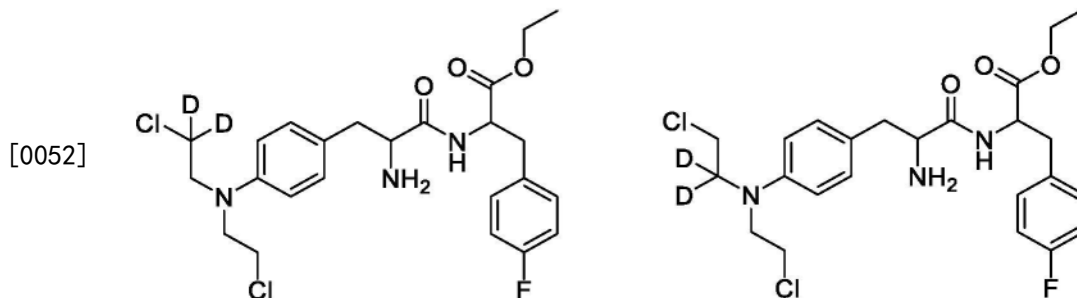
[0047] 根据本发明的其它优选化合物为其中 $R^{16}-R^{18}$ 中的至少两个为氘;或 $R^{16}-R^{18}$ 中的至少三个为氘的那些化合物。

[0048] 根据本发明的其它优选化合物为其中 $R^{19}-R^{25}$ 中的至少两个为氘; $R^{19}-R^{25}$ 中的至少三个为氘; $R^{19}-R^{25}$ 中的至少四个为氘; $R^{19}-R^{25}$ 中的至少五个为氘; $R^{19}-R^{25}$ 中的至少六个为氘;或 $R^{19}-R^{25}$ 中的至少七个为氘的那些化合物。

[0049] 根据本发明的其它优选化合物为其中 $R^{26}-R^{30}$ 中的至少两个为氘; $R^{26}-R^{30}$ 中的至少三个为氘; $R^{26}-R^{30}$ 中的至少四个为氘;或 $R^{26}-R^{30}$ 中的五个为氘的那些化合物。在本发明的一个尤其优选实施例中,根据本发明的化合物为其中 $R^{26}-R^{30}$ 中的五个(即每一个)为氘的那些化合物。

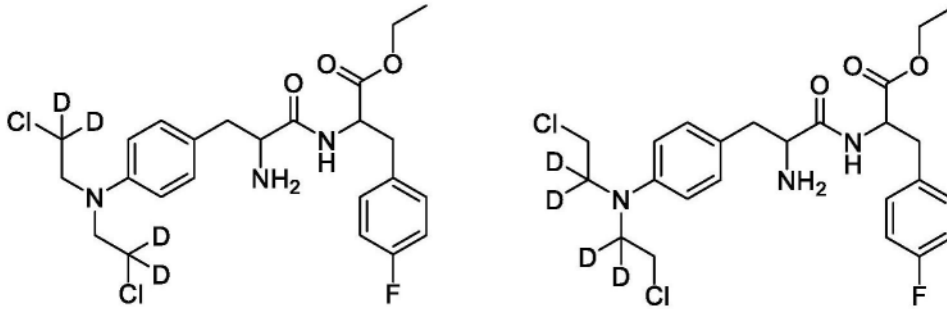
[0050] 根据本发明的其它优选化合物为其中 R^1-R^{30} 中的至少两个为氘的那些化合物。尤其优选化合物为其中 R^1-R^8 中的至少一个为氘并且 R^9-R^{15} 、 $R^{16}-R^{18}$ 、 $R^{19}-R^{25}$ 或 $R^{26}-R^{30}$ 中的至少一个为氘的化合物; R^9-R^{15} 中的至少一个为氘并且 R^1-R^8 、 $R^{16}-R^{18}$ 、 $R^{19}-R^{25}$ 或 $R^{26}-R^{30}$ 中的至少一个为氘; $R^{16}-R^{18}$ 中的至少一个为氘并且 R^1-R^8 、 R^9-R^{15} 、 $R^{19}-R^{25}$ 或 $R^{26}-R^{30}$ 中的至少一个为氘; $R^{19}-R^{25}$ 中的至少一个为氘并且 R^1-R^8 、 R^9-R^{15} 、 $R^{16}-R^{18}$ 或 $R^{26}-R^{30}$ 中的至少一个为氘;或 $R^{26}-R^{30}$ 中的至少一个为氘并且 R^1-R^8 、 R^9-R^{15} 、 $R^{16}-R^{18}$ 或 $R^{19}-R^{25}$ 中的至少一个为氘的那些化合物。

[0051] 在本发明的一个实施例中, R^1-R^8 中的至少两个为氘。例如,根据本发明的化合物可选自以下组,其中指示为氘(D)的原子中的每一个具有大于氘的天然存在丰度的氘丰度:

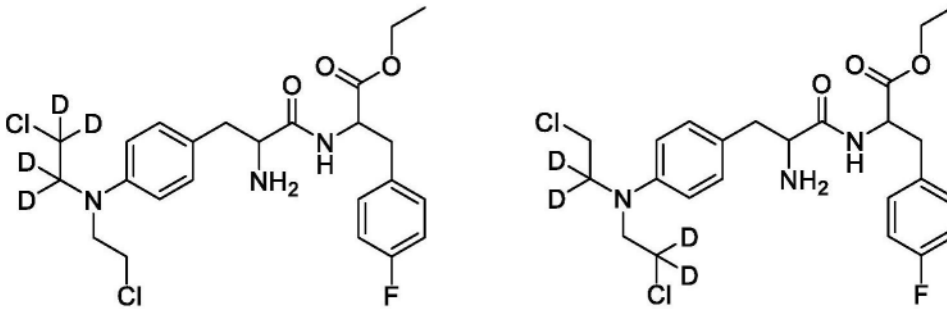


[0053] 在本发明的另一实施例中, R^1-R^8 中的至少四个为氘。例如,根据本发明的化合物可

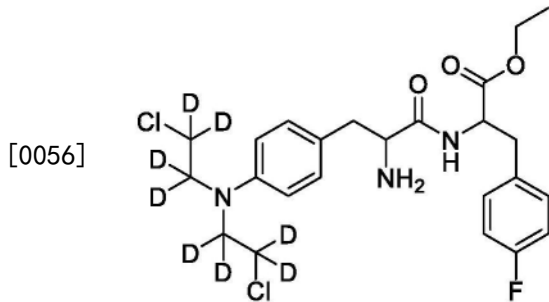
选自以下组,其中指示为氘(D)的原子中的每一个具有大于氘的天然存在丰度的氘丰度:



[0054]

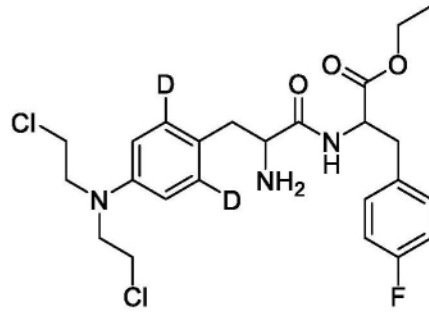
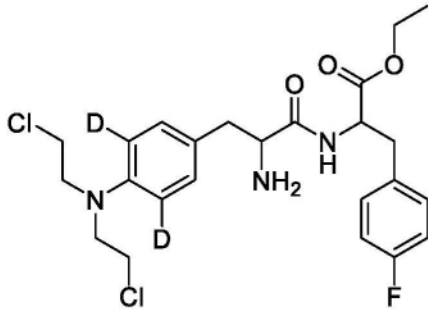


[0055] 在本发明的另一实施例中, R^1 - R^8 中的至少八个为氘。例如,根据本发明的化合物具有以下结构,其中指示为氘(D)的原子中的每一个具有大于氘的天然存在丰度的氘丰度:

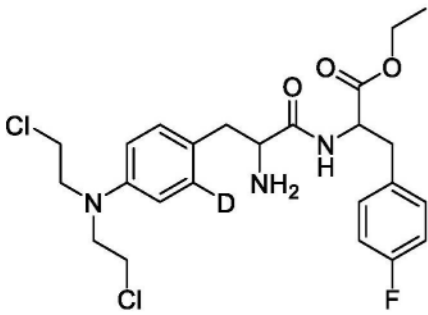
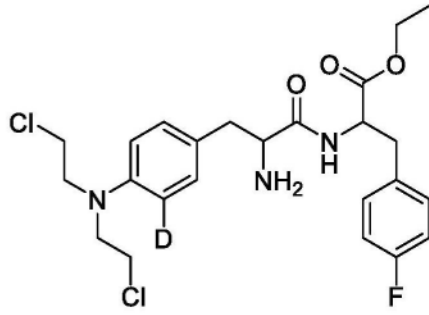
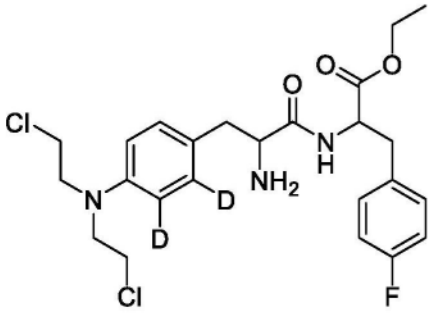


[0056]

[0057] 在本发明的另一实施例中, R^9 - R^{15} 中的至少两个为氘,例如 R^9 - R^{12} 中的至少两个为氘。例如,根据本发明的化合物可选自以下组,其中指示为氘(D)的原子中的每一个具有大于氘的天然存在丰度的氘丰度:

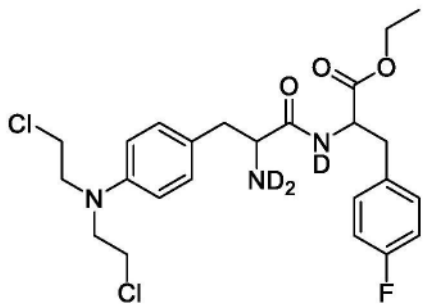


[0058]

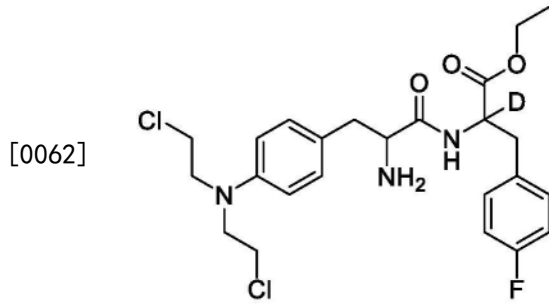


[0059] 在本发明的另一实施例中, R^{16} - R^{18} 中的至少三个为氘。例如,根据本发明的化合物具有以下结构,其中指示为氘(D)的原子中的每一个具有大于氘的天然存在丰度的氘丰度:

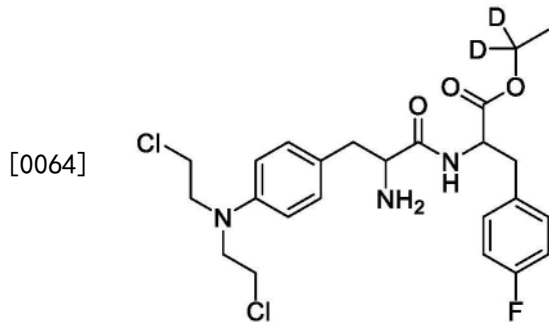
[0060]



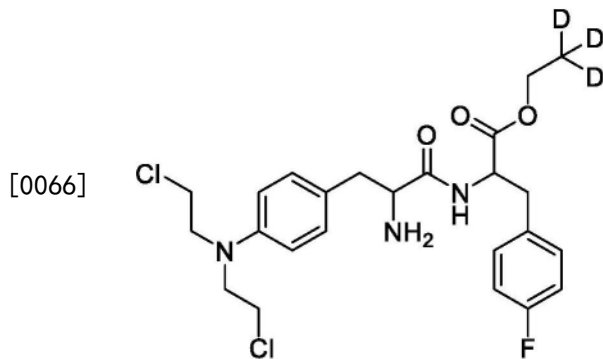
[0061] 在本发明的另一实施例中, R^{19} - R^{25} 中的至少一个为氘。例如,根据本发明的化合物具有以下结构,其中指示为氘(D)的原子中的每一个具有大于氘的天然存在丰度的氘丰度:



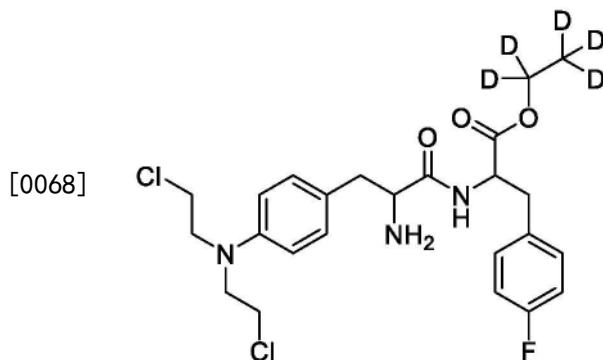
[0063] 在本发明的另一实施例中, R^{26} - R^{30} 中的至少两个为氘。例如, 根据本发明的化合物具有以下结构, 其中指示为氘(D)的原子中的每一个具有大于氘的天然存在丰度的氘丰度:



[0065] 在本发明的另一实施例中, R^{26} - R^{30} 中的至少三个为氘。例如, 根据本发明的化合物具有以下结构, 其中指示为氘(D)的原子中的每一个具有大于氘的天然存在丰度的氘丰度:

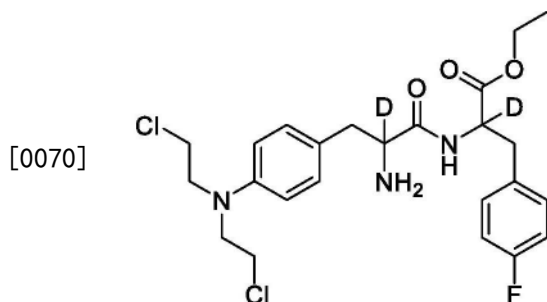


[0067] 在本发明的一尤其优选实施例中, R^{26} - R^{30} 中的五个为氘(即 R^{26} - R^{30} 中的每一个为氘)。例如, 根据本发明的化合物具有以下结构, 其中指示为氘(D)的原子中的每一个具有大于氘的天然存在丰度的氘丰度:

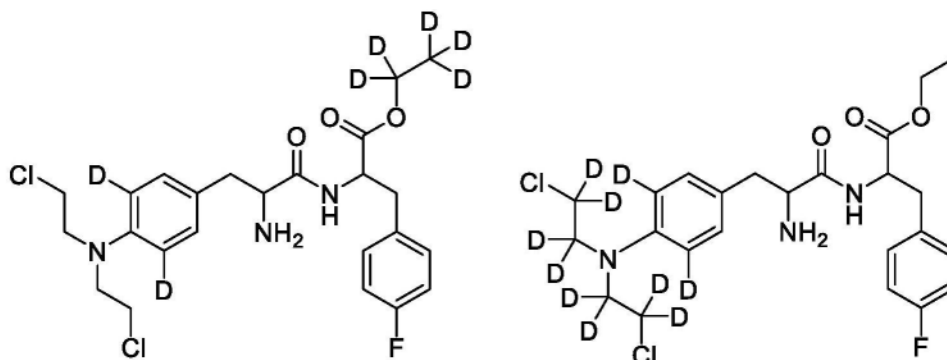


[0069] 在本发明的另一实施例中, R^9 - R^{15} 中的至少一个为氘并且 R^{19} - R^{25} 中的至少一个为氘。例如, 根据本发明的化合物具有以下结构, 其中指示为氘(D)的原子中的每一个具有大

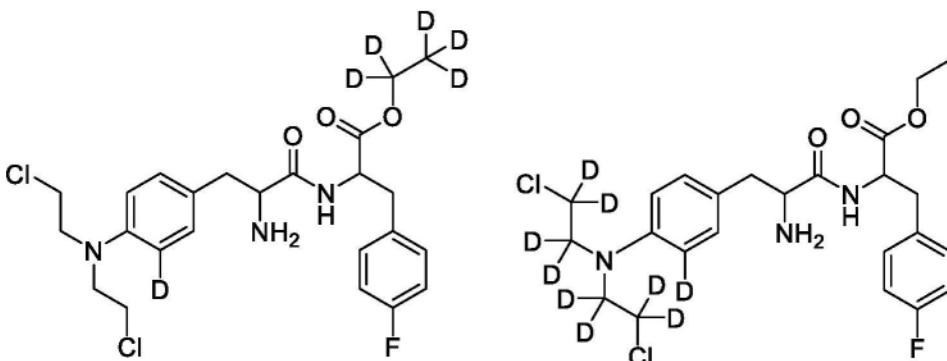
于氘的天然存在丰度的氘丰度：



[0071] 在本发明的另一实施例中, R^9 - R^{15} 中的至少一个为氘并且 R^1 - R^8 或 R^{26} - R^{30} 中的至少一个为氘。例如,根据本发明的化合物可选自以下组,其中指示为氘(D)的原子中的每一个具有大于氘的天然存在丰度的氘丰度：



[0072]



[0073] 本发明的化合物可使用有机化学领域的技术人员已知的方法并且通过对已知制备美氟芬的程序的常规修改来制备。制备美氟芬的程序描述于W0 01/96367和W0 2016/180740中。制备氘化化合物的程序为所属领域中已知的。参见例如Sajiki, “过程化学的新视野(New Horizons of Process Chemistry)” (2017), 施普林格(Springer), 第29-40页和Hanson, “同位素标记的有机化学(The Organic Chemistry of Isotopic Labelling)” (2011), 第3章, 英国皇家化学协会出版社(RSC Publishing)。

[0074] 本发明化合物可通过采用氘化试剂的合成技术来制备。或者,氘可通过使用氘化还原剂还原可还原部分来引入。另一替代方法为使用在金属催化剂(例如Pd/C或Pt/C催化剂)存在下使用 D_2 气体进行的合成后氢-氘交换反应。

[0075] 本发明化合物可通过使用氘化和非氘化试剂的组合来制备。合适的氘化试剂为其中各氘具有大于氘的天然存在丰度的丰度水平的那些氘化试剂。例如,至少1mol%、

5mol%、10mol%、50mol%、90mol%或98mol%氘的丰度水平。合适的氘化试剂包括氘化氯乙酸、氘化氯乙醇、氘化环氧乙烷、氘化乙醇、氘化对氟-苯丙氨酸、氘化对硝基-苯丙氨酸和氘化对氨基-苯丙氨酸。氘化试剂可购自商业供应商。或者,其可使用如上文所描述的氢-氘交换反应由非氘化试剂制备。

[0076] 本发明化合物还可通过使用氘化还原剂来制备。合适的氘化还原剂包括氘化硼烷、氘化硼烷-路易斯碱络合物、硼氘化物、金属氘化物和金属催化剂存在下的D₂气体。

[0077] 本发明化合物还可使用氢-氘交换反应由美氟芬来制备。

[0078] 用于制备根据本发明的化合物的特定方法在本文中描述于实例部分。

[0079] 为了避免疑惑,在本文中,除非另外说明,否则当使用术语“氘化美氟芬”时,其包括其盐。从例如WO 01/96367和WO 2014/065751中已知美氟芬和其盐,尤其其盐酸盐,并且相同的盐适合用于本发明。

[0080] 适合用于本发明中的氘化美氟芬的盐为其中反离子为药学上可接受的那些盐。合适的盐包括用有机酸或无机酸形成的那些盐。具体而言,根据本发明用酸形成的合适的盐包括用矿物酸、强有机羧酸(如未经取代或经例如卤素取代的1到4个碳原子的烷羧酸,如饱和或不饱和二羧酸,如羟基羧酸,如氨基酸)或用有机磺酸(如未经取代或经例如卤素取代的(C₁-C₄)烷基磺酸或芳基磺酸)形成的那些盐。药学上可接受的酸加成盐包括由盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、柠檬酸、酒石酸、乙酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、三氟乙酸、丁二酸、高氯酸、富马酸、马来酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、草酸、草酰乙酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸、羟乙基磺酸、抗坏血酸、苹果酸、邻苯二甲酸、天冬氨酸和谷氨酸、赖氨酸和精氨酸形成的那些盐。

[0081] 氘化美氟芬的优选盐包括酸加成盐,如由盐酸、氢溴酸、乙酸、对甲苯磺酸、酒石酸、硫酸、丁二酸、磷酸、草酸、硝酸、甲磺酸、苹果酸、马来酸和柠檬酸形成的那些酸加成盐。更优选地,根据本发明的氘化美氟芬的盐为盐酸盐(即由盐酸形成的加成盐)。

[0082] 有机化学领域的技术人员将了解,许多有机化合物可与溶剂形成络合物,在所述溶剂中其发生反应或从中沉淀或结晶。这些络合物被称为“溶剂化物”。例如,与水的络合物被称为“水合物”。络合物可以化学计量或非化学计量的量并入溶剂。溶剂化物描述于“水不溶性药物调配物(Water-Insoluble Drug Formulation)”,第2版R.Lui编辑CRC出版(CRC Press),第553页和Byrn等人,《药物研究(Pharm Res)》12(7),1995,945-954中。在其在溶液中制成之前,用于本发明的式(I)和式(Ia)氘化美氟芬或其盐可呈溶剂化物形式。适合用作药剂的氘化美氟芬的溶剂化物为其中相关溶剂为药学上可接受的那些溶剂化物。例如,水合物为药学上可接受的溶剂化物。

[0083] 虽然有可能单独施用根据本发明的化合物,但优选的是其存在于组合物中,并且具体而言,存在于药物组合物中。药物组合物包括适合于口服、肠胃外(包括皮下、皮内、骨内输注、肌肉内、血管内(团注或输注)和髓内)、腹膜内、经粘膜、经皮、经直肠和局部(包括皮肤、面颊、舌下和眼内)施用的那些药物组合物,但最合适的途径可取决于例如治疗个体的病况和病症。

[0084] 适合用于口服施用的本发明的药物组合物可呈离散单位的形式,如各自含有预先确定的量的活性成分的胶囊、扁囊剂或片剂;呈粉末或颗粒的形式;呈水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液的形式;或呈水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂的形式。氘化美

氟芬还可呈丸剂、药糖剂或糊剂的形式。各种药学上可接受的载剂和其调配物描述于例如 E.W.Martin 的《雷明顿的制药科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)》的标准调配物论述中。还参见 Wang, Y. J. 和 Hanson, M. A., 《肠胃外科学与技术杂志 (Journal of Parenteral Science and Technology)》, 技术报告编号 10, 增刊. 42: 2S, 1988。

[0085] 用于肠胃外施用的药物组合物包括水性和非水性无菌注射溶液, 所述溶液可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和提供与预期接受者的血液等渗的调配物的溶质; 以及水性和非水性无菌悬浮液, 所述悬浮液可包括助悬剂和增稠剂。优选地, 调配物可存在于单位剂量或分开剂量的容器中, 例如密封安瓿和小瓶。调配物可在冷冻干燥 (冻干) 条件下储存, 仅需要在即将使用之前添加无菌液体载剂, 例如盐水或注射用水。从 W02012/146625 和 W02014/065751 中已知这种冻干调配物, 以用于已确立的美氟芬化合物。本发明化合物可以类似方式, 例如以含有活性成分和蔗糖的冻干形式, 例如以 1:25 到 1:75 (例如 1:50) 的重量比来调配。即用型注射和输注溶液和悬浮液可由无菌粉末、颗粒或其它干燥组合物来制备。用于肠胃外施用的示例性组合物包括可注射溶液或悬浮液, 所述可注射溶液或悬浮液可含有例如合适的无毒、肠胃外可接受的稀释剂或溶剂 (如甘露醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液 (Ringer's solution)、等渗氯化钠溶液), 或其它合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂 (包括合成的甘油单酯或甘油二酯和脂肪酸 (包括油酸) 或克列莫佛 (Cremaphor))。

[0086] 用于鼻腔、气雾或吸入施用的药物组合物包括盐水中的溶液, 所述盐水中的溶液可含有例如苯醇或其它合适的防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂和/或如所属领域中已知的其它增溶剂或分散剂。

[0087] 用于经直肠施用的药物组合物可呈具有通常载剂 (如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇) 的栓剂的形式。这种载剂在常温下通常为固体, 但在直肠腔中液化和/或溶解以释放药物。

[0088] 用于在口腔中 (例如经颊或舌下) 局部施用的药物组合物包括包含调味基质 (如蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶) 中的活性成分的锭剂和包含基质 (如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶) 中的活性成分的糖锭。用于局部施用的示例性组合物包括局部载剂, 如 Plastibase (与聚乙烯胶凝的矿物油)。

[0089] 根据本发明的化合物、组合物和药物组合物可用于治疗和/或预防癌症、减少肿瘤生长和/或杀死肿瘤细胞。因此, 氟化美氟芬可用于治愈患有癌症疾病的患者和/或延长其存活期。本发明尤其适用于治疗和/或预防多发性骨髓瘤、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、白血病和淋巴瘤, 尤其当病况复发或难治时。本发明尤其适用于治疗复发性难治性多发性骨髓瘤。

[0090] 实现治疗效果所需的氟化美氟芬的量将随着特定施用途径和治疗个体的特征而变化, 所述特征例如物种、年龄、体重、性别、医疗状况、特定疾病和其严重程度以及其它相关医疗和物理因素。普通技术医师可易于确定和施用治疗或预防癌症所需的氟化美氟芬的有效量。

[0091] 氟化美氟芬或其盐可每天、每两天或每三天、每周、每两周、每三周或每四周或甚至以高单次剂量施用, 这取决于待治疗的个体和癌症形式。

[0092] 优选地, 氟化美氟芬或其盐 (不包括任何盐的大多数) 可以每次施用约 15 到 150mg 的量施用。例如, 15、20、25、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140 或 150mg。

[0093] 或者, 氟化美氟芬或其盐 (不包括任何盐的大多数) 可以单次高剂量施用。单次高

剂量可为约150到1200mg,例如约150到800mg。例如,其可选自150、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100和1200mg。例如,其可选自150、200、300、400、500、600、700和800mg。

[0094] 尽管氘化美氟芬或其盐可用作本发明的唯一活性成分,但其也有可能与一种或多种其它治疗剂组合使用,并且此类组合的使用提供本发明的一个优选实施例。此类其它治疗剂可为适用于治疗或预防癌症的药剂或其它药学上的活性材料。此类药剂为所属领域中已知的。用于本发明的其它治疗剂的实例包括类固醇(泼尼松和地塞米松)、IMiD(沙利度胺、来那度胺和泊马度胺)、PI(硼替佐米和卡非佐米)、组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂(帕比司他)和常规化学疗法(烷化剂(例如美法仑、环磷酰胺)和阿霉素)。

[0095] 实例

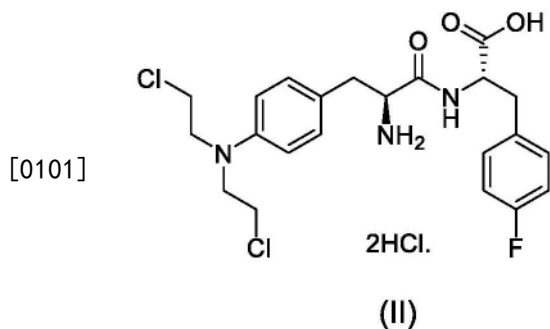
[0096] 本发明化合物的合成

[0097] 通用实验细节

[0098] 除非另外说明,否则所有试剂和溶剂都购自商业来源并且不经进一步纯化即使用。可使用在W0 2016/180740或在W0 01/96367中描述的合成方法制备美氟芬和美氟芬中间体。

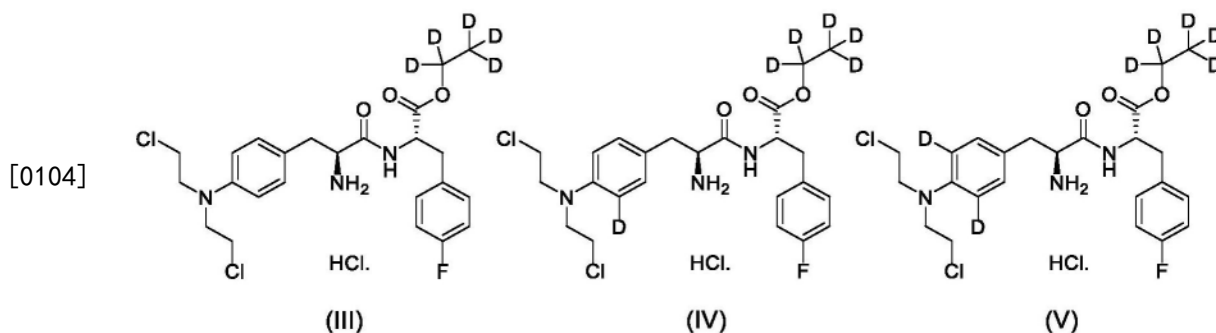
[0099] 使用配备有电喷雾接口和UV二极管阵列检测器的安捷伦(Agilent)1100系列液相色谱/质量选择性检测器(MSD,单四极杆)进行分析型HPLC/LCMS。使用ACE 3 C8(3.0×50mm)柱,用10-97%梯度的含乙腈的0.1%TFA水溶液,历时3分钟,并且以1mL/分钟的流速(条件#1)进行分析,或使用Xbridge C18(3.0×50mm)柱,用10-97%梯度的含乙腈的10mM碳酸氢铵,历时3分钟,并且以1mL/分钟的流速(条件#2)进行分析,两者均在305nm处进行UV检测。在25℃下在Bruker 400MHz仪器上记录¹H NMR谱。在配备有UV检测器的Gilson系统上使用Xbridge Prep C18 5μM OBD(19×50mm)柱,用乙腈和50mM碳酸氢铵作为缓冲液进行制备型HPLC。

[0100] 实例1-(2S)-2-[[[(2S)-2-氨基-3-[4-[双(2-氯乙基)氨基]苯基]丙酰基]氨基]-3-(4-氟苯基)丙酸(II)的合成



[0102] 将美氟芬盐酸盐(500mg,0.93mmol)悬浮于水(10mL)中,接着添加浓HCl(10mL)。将反应混合物在室温下搅拌24小时。将甲苯添加到反应混合物中并且在真空中浓缩溶液。将此过程重复三次。然后将溶液在真空中蒸发至干燥。将粗混合物用作实例2的起始材料。

[0103] 实例2-美氟芬-d5(III)、美氟芬-d6(IV)和美氟芬-d7(V)的合成

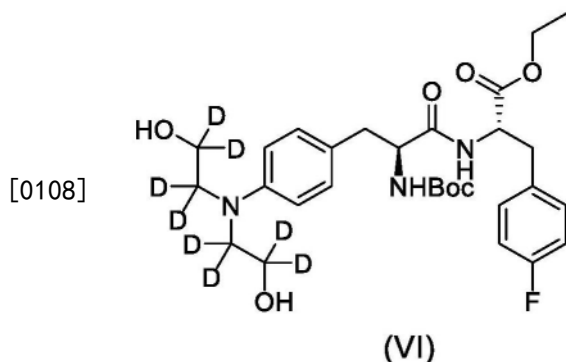


将化合物II (507mg, 0.93mmol) 溶解于乙醇-d₆ (4.86g, 93.32mmol) 中并回流。2小时之后, 化合物II几乎完全转化成酯。将反应混合物冷却至室温, 并且然后在真空中蒸发至干燥, 得到白色固体 (495mg, 95%)。

[0105] 最终化合物的NMR展示苯胺官能团邻位处的部分氘化。 δ 6.78ppm-6.82ppm处的双峰积分表明, 最终样品为美氟芬-d₅ (III)、美氟芬-d₆ (IV) 和美氟芬-d₇ (V) 的非均相混合物, 其中最终样品包含约12.5%美氟芬-d₅ (III)。已知氘-质子交换在氘化溶剂中, 在加热和酸性条件下, 使用苯胺官能团中的质子发生。

[0106] LC-MS (条件1): t_R 2.28分钟 (纯度>97%), m/z [M+H]⁺ 505。LC-MS (条件2): t_R 2.63分钟 (纯度>98%), m/z [M+H]⁺ 505。¹H NMR (400MHz, MeOD): δ /ppm; 2.92-2.97 (m, 1H), 3.01-3.06 (m, 1H), 3.16-3.21 (dd, 2H), 3.67-3.71 (m, 4H), 3.78-3.81 (m, 4H), 4.02-4.05 (m, 1H), 4.69-4.73 (m, 1H), 6.78-6.82 (d, 0.25H), 7.02-7.07 (t, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H)。

[0107] 实例3-(2S)-2-[[(2S)-3-[4-[双(1,1,2,2-四氟-2-羟基-乙基)氨基]苯基]-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酰基]氨基]-3-(4-氟苯基)丙酸乙酯 (VI) 的合成

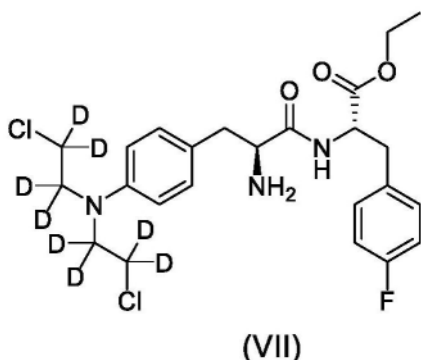


[0109] 将(2S)-2-[[(2S)-3-(4-氨基苯基)-2-叔丁氧基羰基氨基]丙酰基]

[0110] 氨基]-3-(4-氟苯基)丙酸乙酯 (470mg, 0.99mmol, 对于合适的合成方法, 参见W02016/180740) 悬浮于乙腈中。将Na₂CO₃ (210.42mg, 1.99mmol) 在室温下添加到反应混合物中。然后将反应混合物搅拌15分钟, 之后添加1,1,2,2-四氟-2-碘-乙醇 (0.17mL, 2.18mmol)。将反应混合物在回流下搅拌一个月。冷却之后, 将反应物经DCM和水分开, 且用DCM萃取。将有机相浓缩并且通过制备型HPLC纯化产物, 得到标题化合物 (0.29g, 51%)。

[0111] 实例4-美氟芬-d₈ (VII) 的合成。

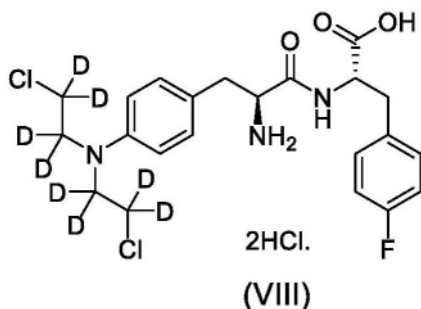
[0112]



[0113] 将化合物VI (290mg, 0.51mmol) 溶解于DCM中,接着缓慢添加 POCl_3 。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物经水和DCM分开,并且然后通过添加1M NaOH来碱化。用乙醚萃取标题化合物,并且在真空中蒸发溶剂,得到呈约95%纯度的浅黄色泡沫的标题化合物(96mg, 37%)。LC-MS (条件1): t_R 2.27分钟, m/z [M+H] 506。LC-MS (条件2): t_R 2.63分钟, m/z [M+H] 506。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD): δ /ppm; 1.00-1.15 (t, 3H), 2.80-2.84 (m, 1H), 2.91-2.95 (m, 1H), 3.04-3.09 (dd, 2H), 3.90-3.94 (m, 1H), 4.03-4.08 (q, 2H), 4.58-4.62 (m, 1H), 6.68-6.70 (d, 2H), 6.90-6.94 (t, 2H), 7.07-7.10 (d, 2H), 7.13-7.17 (m, 2H)。

[0114] 实例5: (2S)-2-[[(2S)-2-氨基-3-[4-[双(2-氯-1,1,2,2-四氟乙基)氨基]苯基]丙酰基]氨基]-3-(4-氟苯基)丙酸酯(VIII)的制备

[0115]



[0116] 将化合物VII (20mg, 0.04mmol) 悬浮于水 (3mL) 中,接着添加浓HCl (3mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将甲苯添加到反应混合物中并且在真空中浓缩溶液。将此过程重复三次。将残余物溶解于乙腈/水中并且转移到小瓶中,接着使用 N_2 流去除溶剂,得到标题化合物(13.7mg, 64%)。LC-MS (条件1): t_R 1.97分钟 (纯度>95%), m/z [M+H] 478。LC-MS (条件2): t_R 1.72分钟 (纯度>94%), m/z [M+H] 478。

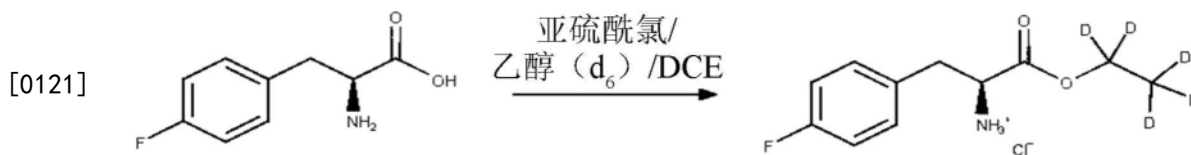
[0117] 实例6-生物活性

[0118] 荧光微培养细胞毒性分析 (FMCA) (Larsson, R. 等人-1992:《国际肿瘤杂志 (Int J Cancer)》, 50, 177-185) 用于评估化合物。简单来说,用 $20\mu\text{l}$ 药物溶液在十倍所需浓度下制备96孔微量滴定板 (丹麦罗斯基勒NUNC (NUNC, Roskilde, Denmark)) 并且在 -70°C 下储存长达两个月。通常,首先将物质溶解于无水或酸性乙醇中,达到4.0到8.2mM的浓度,并且进一步用无菌水或无菌磷酸盐缓冲盐水稀释。在实验之前直接用水进行所有稀释以使氮芥水解的影响最小化。最终乙醇浓度不超过1% v/v。在实验的第0天,将 $180\mu\text{L}$ 足够浓度的细胞悬浮液添加到解冻板的孔中,六个孔充当对照 (仅细胞悬浮液) 并且六个孔充当空白 (仅细胞培养基)。72小时培育之后,用PBS洗涤细胞一次,并且添加含 $100\mu\text{L}$ 二乙酸荧光素 ($10\mu\text{g}/\text{ml}$) 的生理缓冲液。再过45分钟之后,在96孔扫描荧光计 (芬兰赫尔辛基雷勃公司Fluoroscan II

(Fluoroscan II, Labsystems Oy, Helsinki, Finland) 中测量所产生的荧光(ex 485边缘; em 528nm)。所产生的荧光与活细胞的数目成比例,并且数据呈现为存活指数(测试孔中的荧光,以对照孔的百分比表示,减去空白值)和 IC_{50} (抑制浓度50%,如通过软件GraphPad Prism®(美国加利福尼亚州圣地亚哥Graphpad软件公司(Graphpad Software Inc., San Diego, CA, USA))计算。成功分析的质量标准包括空白(六个孔)、对照(六个孔)和测试孔(三个)中小于30%的变异系数,超过空白十倍的对照信号,以及最后通过台盼蓝(trypan blue)排除试验判断的超过70%(原代人类肿瘤培养物)或90%(细胞系)的初始细胞存活率。

[0119] 将二乙酸荧光素(FDA,西格玛(Sigma))溶解于DMSO中,达到10mg/ml,并且在黑暗中作为储备溶液保持冷冻状态。使用补充有10%热灭活胎牛血清(FCS,密苏里州圣路易斯西格玛化学公司(Sigma chemical Co., St. Louis, MO))、2mM谷氨酰胺、100 μ g/ml链霉素和100 μ g/ml青霉素的细胞生长培养基RPMI-1640(西格玛)。

[0120] 实例7a:通过对氟-L-苯丙氨酸与乙醇(d_6)的酯化反应进行的(2H_5)乙基(2S)-2-氨基-3-(4-氟苯基)丙酸酯盐酸盐的制备



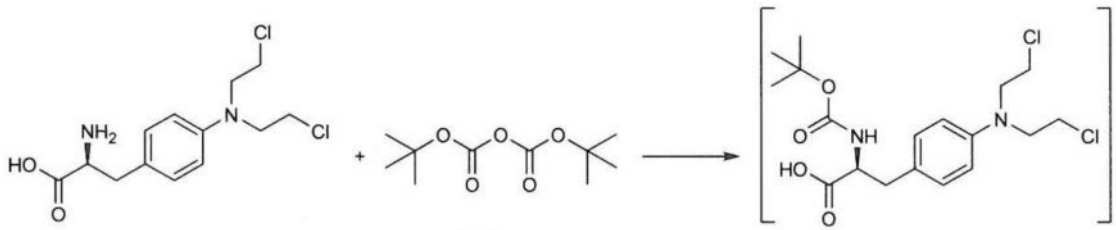
[0122] 将对氟-L-苯丙氨酸(1.0kg, CAS编号1132-68-9)在乙醇- d_6 (2.5l, CAS编号:1516-08-1)和1,2-二氯乙烷(2.0l)的混合物中制成浆液。在冷凝器之后,将含有NaOH(5M溶液)的洗涤器连接到反应器的出口。为了追踪洗涤器流体的降解,添加溴百里酚蓝(1-2mg)。

[0123] 将反应器加热到60 $^{\circ}$ C的内部温度。当内部温度达到60 $^{\circ}$ C时,开始以缓慢速率添加亚硫酰氯(600ml)。最初形成极稠的沉淀物。最初极稠的浆液在反应过程期间变稀。添加的总时间为约3小时。使内部温度达到最大70 $^{\circ}$ C并且通过相应地调节壁炉架温度来控制。完全添加之后,调节壁炉架温度以将内部温度保持在65-70 $^{\circ}$ C之间。

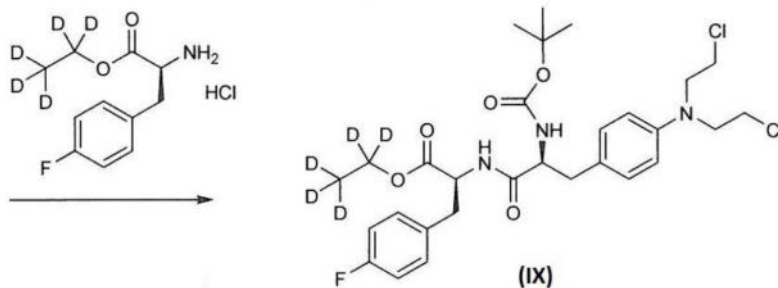
[0124] 在完成添加亚硫酰氯后3小时之后,完全转化成所需(2H_5)乙基(2S)-2-氨基-3-(4-氟苯基)丙酸酯盐酸盐得以实现。确认完全转化之后(LC-MS分析,条件如下:ACE 3 C8(3.0 \times 50mm)柱,10-90%B梯度,历时3分钟;流动相A,水0.1%TFA,流动相B,纯乙腈,1mL/分钟的流速,在215-395、254和220nm处进行UV检测),冷却反应(内部温度约45 $^{\circ}$ C),并且添加叔丁基甲基醚(12.5升),得到呈白色沉淀物的产物。将混合物进行搅拌以便获得均匀混合物。

[0125] 然后将混合物冷却至0 $^{\circ}$ C的内部温度并且在此温度下熟化约30分钟,之后进行过滤。用约1升叔丁基甲基醚洗涤固体(2H_5)乙基(2S)-2-氨基-3-(4-氟苯基)丙酸酯盐酸盐。并且然后在减压下在30 $^{\circ}$ C的最大温度下进行干燥。仔细筛分产物,以便去除团块(如果存在)。 $(^2H_5)$ 乙基(2S)-2-氨基-3-(4-氟苯基)丙酸酯盐酸盐的分离产率为92%。LC-MS: t_R 1.43分钟, m/z [M+H] 217。

[0126] 实例7b: (2H_5)乙基(2S)-2-[(2S)-3-{4-[双(2-氯乙基)氨基]苯基}-2-[(叔丁氧基)羰基]-氨基}丙酰胺基]-3-(4-氟苯基)丙酸酯(IX)的Kg规模生产



[0127]



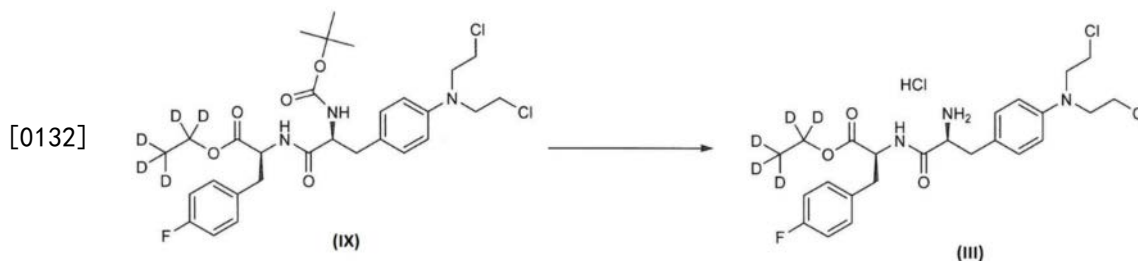
[0128] 将美法仑 (1.663kg, 5.45mol, 1当量) 在10-15℃下添加到纯化水 (16.0kg)、NaOH (32%, 水溶液, 1.04kg) 和四氢呋喃 (10.0kg) 的混合物中。在10℃-15℃下添加二碳酸二叔丁酯 (1.308kg, 5.99mol, 1.1当量) 与四氢呋喃 (4.75kg) 的混合物。将反应混合物在18-23℃下搅拌4-5小时, 直到实现美法仑到的最小97.0% (HPLC) 转化率。将温度调节到15-20℃, 并且在保持此温度的同时, 用1.5M HCl将pH调节到2.5-3.0。添加乙酸乙酯 (7.34kg), 并且分离各相。用乙酸乙酯 (7.34kg) 萃取水相。将合并的有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 并且将滤饼用乙酸乙酯洗涤。在真空中通过蒸馏去除溶剂, 并且在20-25℃下在真空中干燥含有 (2S)-3-{4-[双(2-氯乙基)氨基]苯基}-2-[[叔丁氧基]羰基]-氨基}丙酸的残余物最少12小时。HPLC: 滞留时间11.9分钟。(HPLC条件如下: 样品溶剂乙腈: 水, 1:1 (v/v), 沃特世 (Waters), Atlantic T3 (3 μ , 4.6 \times 150mm) 柱, 10-90-10%B梯度, 历时23分钟, 1mL/分钟的流速, 流动相A: 含500 μ L 85%磷酸的1.0L MQ-水, 流动相B: 含500 μ L 85%磷酸的1.0乙腈, 在262nm处进行UV检测)。

[0129] 将 (2S)-3-{4-[双(2-氯乙基)氨基]苯基}-2-[[叔丁氧基]羰基]-氨基}丙酸残余物再溶解于二氯甲烷 (44.0kg) 中。添加4-甲基吗啉 (1.378kg, 13.63mol, 2.5当量), 接着添加由 ($^2\text{H}_5$) 乙基 (2S)-2-氨基-3-(4-氟苯基) 丙酸酯盐酸盐 (1.377kg, 5.45mol, 1.0当量)、1-羟基苯并三唑、 H_2O (0.083kg, 0.54mol, 0.1当量) 和N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺、HCl (1.045kg, 5.45mol, 1.0当量)。将反应混合物在18-23℃下搅拌3-4小时, 直到实现 (2S)-3-{4-[双(2-氯乙基)氨基]苯基}-2-[[叔丁氧基]羰基]-氨基}丙酸到 ($^2\text{H}_5$) 乙基 (2S)-2-[(2S)-3-{4-[双(2-氯乙基)氨基]苯基}-2-[[叔丁氧基]羰基]-氨基}丙酰胺基]-3-(4-氟苯基) 丙酸酯最小97.0% (HPLC) 转化率 (HPLC条件如下: 样品溶剂乙腈, 沃特世, Atlantic T3 (3 μ , 4.6 \times 150mm) 柱, 10-90-10%B梯度, 历时23分钟, 1mL/分钟的流速, 流动相A: 含500 μ L 85%磷酸的1.0L MQ-水, 流动相B: 含500 μ L 85%磷酸的1.0乙腈, 在262nm处进行UV检测)。

[0130] 用5% KHSO_4 (水溶液) 将pH调节到3.0-4.0。固定有机相并且用二氯甲烷 (29.0kg) 萃取水相。用6% NaHCO_3 洗涤第一有机相。固定有机相并且用第二有机相反萃取剩余的水相。将合并的有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 并且用二氯甲烷洗涤。通过在真空中蒸馏将干燥的有机相浓缩到22-26L。将浓缩的有机相应用于柱色谱法 (硅胶 (40-63 μ m), 22.4kg)、正庚烷

(6.7kg)和二氯甲烷(52.2kg))中。用6%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱柱。合并含有($^2\text{H}_5$)乙基(2S)-2-[(2S)-3-{4-[双(2-氯乙基)氨基]苯基}-2-[[叔丁氧基]羰基]-氨基]丙酰胺基]-3-(4-氟苯基)丙酸酯(TLC)的洗脱份,并且在减压下蒸发到26-28L。添加乙酸乙酯(5.8kg),并且继续蒸发至26-28L。重复此步骤。添加乙酸乙酯之后,开始($^2\text{H}_5$)乙基(2S)-2-[(2S)-3-{4-[双(2-氯乙基)氨基]苯基}-2-[[叔丁氧基]羰基]-氨基]丙酰胺基]-3-(4-氟苯基)丙酸酯的沉淀。任选地,可添加($^2\text{H}_5$)乙基(2S)-2-[(2S)-3-{4-[双(2-氯乙基)氨基]苯基}-2-[[叔丁氧基]羰基]-氨基]丙酰胺基]-3-(4-氟苯基)丙酸酯的籽晶以辅助沉淀。再次添加乙酸乙酯(5.8kg),并且可重复任选的接种步骤。在减压下将混合物蒸发至19-21L并且在35-45°C下添加正庚烷(22.1kg)。将悬浮液冷却至-2到2°C并且搅拌2-18小时。通过离心分离固体,并且用正庚烷洗涤滤饼。将固体在30°C下在真空中干燥,得到呈白色到略微黄色固体材料的($^2\text{H}_5$)乙基(2S)-2-[(2S)-3-{4-[双(2-氯乙基)氨基]苯基}-2-[[叔丁氧基]羰基]-氨基]丙酰胺基]-3-(4-氟苯基)丙酸酯(2.6kg,80%)。HPLC:滞留时间13.4分钟。

[0131] 实例7c:美氟芬-d5(III)($^2\text{H}_5$)乙基(2S)-2-[(2S)-2-氨基-3-{4-[双(2-氯乙基)氨基]苯基}丙酰胺基]-3-(4-氟苯基)丙酸酯盐酸盐)的Kg规模生产



[0133] 将由氯化氢(1.31kg 35.9mol)和乙腈(21.7kg)制备的含($^2\text{H}_5$)乙基(2S)-2-[(2S)-3-{4-[双(2-氯乙基)氨基]苯基}-2-[[叔丁氧基]羰基]-氨基]丙酰胺基]-3-(4-氟苯基)丙酸酯(化合物IX)(3.10kg,5.14mol)的1.3M HCl乙腈的溶液在29-33°C下搅拌12-24小时。获得($^2\text{H}_5$)乙基(2S)-2-[(2S)-3-{4-[双(2-氯乙基)氨基]苯基}-2-[[叔丁氧基]羰基]-氨基]丙酰胺基]-3-(4-氟苯基)丙酸酯到($^2\text{H}_5$)乙基(2S)-2-[(2S)-2-氨基-3-{4-[双(2-氯乙基)氨基]苯基}丙酰胺基]-3-(4-氟苯基)丙酸酯盐酸盐最小99.0%(HPLC)的转化率(HPLC条件如下:样品溶剂DMSO乙腈,1:9(v/v),沃特世,Atlantic T3(3 μ ,4.6 \times 150mm)柱,10-90-10%B梯度,历时23分钟,1mL/分钟的流速,流动相A:含500 μ L 85%磷酸的1.0L MQ-水,流动相B:含500 μ L 85%磷酸的1.0乙腈,在262nm处进行UV检测。)

[0134] 将反应混合物进行精过滤,并且用乙腈(68.9kg)稀释。然后,使用45°C的夹套温度进行减压下的蒸馏。当反应混合物的体积为86L时,添加乙腈(22.7kg)并且继续蒸馏。当留下86L反应混合物时,添加乙腈(22.7kg)并且继续蒸馏。当反应器中的体积为86L时,添加乙腈(22.7kg)并且继续蒸馏直到反应器中达到86L的体积。

[0135] 在25-45分钟的时段内,在35-45°C下添加叔丁基甲基醚(68.4kg),接着冷却至22-28°C。在此温度下搅拌60-120分钟之后,将粗($^2\text{H}_5$)乙基(2S)-2-[(2S)-2-氨基-3-{4-[双(2-氯乙基)氨基]苯基}丙酰胺基]-3-(4-氟苯基)丙酸酯盐酸盐滤出并且用叔丁基甲基醚(12.5kg)洗涤。在反应器中使用30°C的夹套温度设定点在真空中干燥粗材料。

[0136] 添加乙腈(84.0kg),并且在48-54°C下搅拌所得悬浮液30-90分钟,接着冷却至40-45°C。在40-70分钟的时段内,在38-45°C下添加叔丁基甲基醚(74.6kg),接着冷却至22-28

℃。在此温度下搅拌60-120分钟之后,将粗($^2\text{H}_5$)乙基(2S)-2-[(2S)-2-氨基-3-{4-[双(2-氯乙基)氨基]苯基}丙酰胺基]-3-(4-氟苯基)丙酸酯盐酸盐滤出并且用叔丁基甲基醚(14.0kg)洗涤。在30-35℃下在真空中干燥提供呈白色至灰白色固体的($^2\text{H}_5$)乙基(2S)-2-[(2S)-2-氨基-3-{4-[双(2-氯乙基)氨基]苯基}丙酰胺基]-3-(4-氟苯基)丙酸酯盐酸盐(美氟芬-d5, (III)) (2.5kg, 90%)。HPLC:滞留时间9.0分钟。

[0137] 生物测试

[0138] 实例(a) 犬中的体内研究

[0139] 在犬中进行单次剂量毒性比较研究,比较了在犬中以30分钟输注单次静脉内施用美氟芬-d5 (III) 或美氟芬之后的美氟芬-d5 (III) 和美氟芬,以研究美氟芬和美氟芬-d5 (III) 和其代谢物脱乙基-美氟芬和美法仑的毒代动力学。

[0140] (i) 引言和目标

[0141] 本研究旨在比较美氟芬-d5 (III) 和美氟芬的潜在急性毒性。在犬中以30分钟输注单次静脉内施用之后,评估美氟芬-d5 (III)、美氟芬和其代谢物脱乙基-美氟芬和美法仑的毒代动力学。

[0142] (ii) 材料和方法

[0143] 缩写

[0144] 在本文中使用以下缩写:

[0145] AUC_∞ 达到无限时间的血浆浓度与时间曲线下的面积

[0146] AUC_{last} 达到最后可检测浓度的血浆浓度与时间曲线下的面积

[0147] C_{last} 最后可检测血浆浓度

[0148] C_{max} 最大血浆浓度

[0149] CV% 平均值的变异系数,以百分比表示

[0150] h 小时

[0151] SD 标准偏差

[0152] $t_{1/2,z}$ 表观终末半衰期

[0153] T_{last} 最后可检测浓度的时间

[0154] T_{max} 最大浓度的时间

[0155] %AUC extr 外推面积的百分比

[0156] 研究设计

[0157] 根据以下方案,向雄性和雌性犬以30分钟输注给予美氟芬-d5 (III) 或美氟芬:

测试组	施用的化合物	剂量 (mg/kg)	体积 (mL/kg)	浓度 (mg/mL)	动物数量	
					雄性	雌性
[0158] 1	5%葡萄糖溶液	0 (媒介)	5	0	3	3
2	美氟芬-d5 (III)	1.25	5	0.25	3	3
3	美氟芬-d5 (III)	2.5	5	0.5	3	3
4	美氟芬	2.5	5	0.5	3	3

[0159] 用5%葡萄糖溶液处理对照组。

[0160] 样本采集

[0161] 在第1天,在给药前,输注开始之后15分钟,30分钟(就在输注结束之前)、40分钟、1小时、2小时、4小时和6小时,从外周静脉采集血样。

[0162] 将血液样本采集到肝素化收集试管中,置于冰水浴中并且立即离心(3分钟,10000g,+4℃)。将所获得的血浆分成两个等分试样,放入预冷却冷冻小瓶中并放入-70℃下的冷冻箱中,直到进行分析。

[0163] 毒代动力学计算

[0164] 使用Phoenix WinNonlin系统(v.6.3,美国Certara公司(Certara Company,USA))根据标准的非隔室方法对美氟芬-d5(III)、美氟芬和其代谢物脱乙基-美氟芬和美法仑进行血浆毒代动力学分析。

[0165] 施用之后,将最大浓度 C_{\max} 和实现最大浓度的时间 T_{\max} 读取为此时间过程的最高血浆浓度的坐标。将最后可检测浓度 C_{last} 和最后可检测浓度的时间 T_{last} 报告为参数。

[0166] 通过线性梯形规则计算达到最后可检测浓度的血浆浓度与时间曲线下的面积 AUC_{last} 。

[0167] 当可行时,计算以下参数:

[0168] 根据下式通过对自然对数浓度与时间曲线的线性回归分析计算末期半衰期 $t_{1/2,z}$:

$$[0169] \quad t_{1/2,z} = \frac{\ln(2)}{\lambda_z}$$

[0170] 其中 $-\lambda_z$ 为回归线的斜率。在至少三个时间点进行 $t_{1/2,z}$ 的估计。

[0171] 通过在假定单指数衰减的情况下将计算为 $C_{\text{last}}/\lambda_z$ 的面积的部分添加到 AUC_{last} ,计算达到无限时间的血浆浓度与时间曲线下的面积 AUC_{∞} 。

[0172] 曲线外推面积占 AUC_{∞} 的分数计算如下:

$$[0173] \quad \%AUC_{\text{extr}} = 100 \cdot \frac{AUC_{\text{last}-\infty}}{AUC_{\infty}}$$

[0174] 用三个有效数字报告个别统计和描述性统计(平均值±SD,CV%)血浆浓度和毒代动力学参数。

[0175] (iii) 结果

[0176] 在对照组(第1组)的血浆样本中以及在处理组2、3和4的给药前样本中,均未检测到美氟芬-d5(III)、美氟芬和其代谢物脱乙基-美氟芬和美法仑。

[0177] 美氟芬-d5(III)、美氟芬和其代谢物脱乙基-美氟芬和美法仑针对雄性和雌性的全身性暴露参数是相当的,因此还报告了关于组合的雄性和雌性参数的描述性统计。

[0178] 美氟芬-d5(III)

[0179] 美氟芬-d5(III)的毒代动力学参数概述报告于表1和2中:

[0180] 表1

			美氟芬-d5 (III)			
组	性别		Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	Tlast (h)	AUClast ($\text{h}\cdot\mu\text{mol/L}$)
2	雄性	平均值	0.250	0.0977	0.556	0.0377
		SD	0.00	0.0339	0.0964	0.0137
		CV%	0.00	34.7	17.4	36.4
2	雌性	平均值	0.500	0.0993	0.50	0.0296
		SD	0.00	0.0326	0.00	0.00925
		CV%	0.00	32.8	0.00	31.3
3	雄性	平均值	0.417	0.346	0.611	0.124
		SD	0.144	0.107	0.0964	0.0497
		CV%	34.6	31.0	15.8	40.1
3	雌性	平均值	0.333	0.159	0.611	0.0564
		SD	0.144	0.0271	0.0964	0.021
		CV%	43.3	17.1	15.8	37.2

[0181]

[0182] 表2

			美氟芬-d5 (III)			
组	性别		Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	Tlast (h)	AUClast ($\text{h}\cdot\mu\text{mol/L}$)
2	雄性+雌性	平均值	0.375	0.0985	0.528	0.0336
		SD	0.137	0.0297	0.0682	0.0114
		CV%	36.5	30.2	12.9	33.9
3	雄性+雌性	平均值	0.375	0.253	0.611	0.0902
		SD	0.137	0.124	0.0862	0.0503
		CV%	36.5	49.3	14.1	55.8

[0183]

[0184] 以1.25mg/kg和2.5mg/kg的剂量(第2和3组)输注30分钟的美氟芬-d5(III)在中后期输注达到其最大血浆浓度,并且然后在给药开始40分钟内消失。由于末期时间点的数量不足,无法计算半衰期。

[0185] 就峰值和曲线下的面积而言,暴露于美氟芬-d5(III)随着剂量增加而增加(基于组合性别参数计算,2.7倍与2倍剂量增加)。

[0186] 1.25和2.5mg/kg之后的美氟芬-d5(III)的平均+SD血浆浓度展示于图1中。

[0187] 美氟芬

[0188] 美氟芬的毒代动力学参数概述报告于下表3和4中:

[0189] 表3

			美氟芬				
组	性别		Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	Tlast (h)	AUClast (h* $\mu\text{mol/L}$)	
[0190]	4	雄性	平均值	0.250	0.124	0.500	0.0326
			SD	0.00	0.0469	0.00	0.0112
			CV%	0.00	37.7	0.00	34.4
[0191]	4	雌性	平均值	0.417	0.163	0.500	0.0539
			SD	0.144	0.0812	0.00	0.0319
			CV%	34.6	49.8	0.00	59.2

[0191] 表4

			美氟芬				
组	性别		Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	Tlast (h)	AUClast (h* $\mu\text{mol/L}$)	
[0192]	4	雄性+ 雌性	平均值	0.333	0.144	0.500	0.0433
			SD	0.129	0.063	0.00	0.0244
			CV%	38.7	43.8	0.00	56.4

[0193] 类似于美氟芬-d5 (III), 15-30分钟处的峰值和在血浆中的快速消失表征以2.5mg/kg (第4组) 的剂量输注30分钟的美氟芬的动力学。

[0194] 全身性暴露于美氟芬-d5 (III) 和美氟芬之间的比较

[0195] 图2 (C_{max}) 和图3 (AUC_{last}) 中展示组合的雄性和雌性比格犬中的美氟芬-d5 (III) (第3组, 2.5mg/kg) 和美氟芬 (第4组, 2.5mg/kg) 的个别和平均 (\pm SD) 全身性暴露参数的比较。

[0196] 在2.5mg/kg下, 美氟芬的平均暴露比美氟芬-d5 (III) 的平均暴露低2倍。如图2和3中所示, 平均值的差异部分由用美氟芬-d5 (III) 处理的一只雄性犬中测量到的高浓度驱动。然而, 如从展示各动物的个别 C_{max} 和 AUC_{last} 值的图2和图3可见, 与美氟芬相比, 存在美氟芬-d5 (III) 的 C_{max} 增加和 AUC_{last} 增加的明显趋势。

[0197] 两组中的动物间差异性 (CV%) 具有相同数量级。

[0198] 脱乙基-美氟芬

[0199] 代谢物脱乙基-美氟芬的毒代动力学参数概述报告于表5和6中:

[0200] 表5

			脱乙基-美氟芬			
组	性别		Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	Tlast (h)	AUClast (h* $\mu\text{mol/L}$)
2	雄性	平均值	0.500	0.0356	0.667	0.0155
		SD	0.00	0.00678	0.00	0.00334
		CV%	0.00	19.0	0.00	21.5
2	雌性	平均值	0.500	0.0308	0.667	0.0132
		SD	0.00	0.00123	0.00	0.00108
		CV%	0.00	3.98	0.00	8.15
3	雄性	平均值	0.417	0.134	1.00	0.0655
		SD	0.144	0.0703	0.00	0.0364
		CV%	34.6	52.4	0.00	55.6
3	雌性	平均值	0.50	0.0703	1.00	0.0358
		SD	0.00	0.0063	0.00	0.0035
		CV%	0.00	8.96	0.00	9.78
4	雄性	平均值	0.50	0.0822	1.00	0.0363
		SD	0.00	0.034	0.00	0.0143
		CV%	0.00	41.3	0.00	39.4
4	雌性	平均值	0.417	0.0605	0.889	0.0287
		SD	0.144	0.00317	0.192	0.00592
		CV%	34.6	5.24	21.6	20.6

[0201]

[0202] 表6

			脱乙基-美氟芬			
组	性别		Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	Tlast (h)	AUClast (h* $\mu\text{mol/L}$)
2	雄性+雌性	平均值	0.500	0.0332	0.667	0.0144
		SD	0.00	0.0051	0.00	0.00256
		CV%	0.00	15.4	0.00	17.8
3	雄性+雌性	平均值	0.458	0.102	1.00	0.0506
		SD	0.102	0.0567	0.00	0.0283
		CV%	22.3	55.5	0.00	55.8
4	雄性+雌性	平均值	0.458	0.0714	0.945	0.0325
		SD	0.102	0.0246	0.136	0.0106
		CV%	22.3	34.5	14.4	32.7

[0203]

[0204] 在1.25和2.5mg/kg美氟芬-d5 (III) 输注(第2组和第3组)之后,代谢物脱乙基-美氟芬在第一取样时间在血浆中出现,在给药后(1.25-2.5mg/kg)15-30分钟达到其最大浓度,在给药后40-60分钟之后不可再检测到。仅在2.5mg/kg的剂量下,在一只动物中可估计的半衰期为5分钟。

[0205] 相对于2倍美氟芬-d5 (III) 剂量增加,暴露于脱乙基-美氟芬的 C_{max} 增加3.1倍并且 AUC_{last} 增加3.5倍(基于组合性别参数计算)。

[0206] 就 t_{max} 和 t_{last} 而言,美氟芬施用(第4组)之后,脱乙基-美氟芬的血浆概况类似于美氟芬-d5 (III) 施用之后所观察到的血浆概况。仅在2.5mg/kg的剂量下,在一只动物中可估

计的半衰期为7分钟。

[0207] 施用美氟芬-d5 (III) 或美氟芬之后全身性暴露于脱乙基-美氟芬之间的比较

[0208] 图4 (C_{max}) 和图5 (AUC_{last}) 中展示将美氟芬-d5 (III) (第3组, 2.5mg/kg) 和美氟芬 (第4组, 2.5mg/kg) 输注到组合的雄性和雌性比格犬比格犬中之后, 脱乙基-美氟芬的个别和平均 (\pm SD) 全身性暴露参数的比较。

[0209] 输注2.5mg/kg的美氟芬之后的脱乙基-美氟芬的平均暴露比输注2.5mg/kg的美氟芬-d5 (III) 之后的更低。如图4和5中所示, 平均值的差异主要由用美氟芬-d5 (III) 处理的一只雄性犬中测量到的高浓度脱乙基-美氟芬驱动。然而, 如从展示各动物个别 C_{max} 值的图4可见, 与美氟芬相比, 在输注美氟芬-d5 (III) 之后, 存在脱乙基-美氟芬的 C_{max} 增加的趋势。

[0210] 美法仑

[0211] 代谢物美法仑的毒代动力学参数概述报告于表7和8中:

[0212] 表7

			美法仑					
组	性别		Tmax (h)	Cmax (μ mol/L)	Tlast (h)	AUClast (h* μ mol/L)	t1/2,z (h)	AUC ∞ (h* μ mol/L)
2	雄性	平均值	0.556	1.33	4	1.77	0.658	1.80
		SD	0.0964	0.174	0	0.295	0.071	0.312
		CV%	17.4	13.1	0	16.7	10.8	17.3
2	雌性	平均值	0.500	1.13	4	1.44	0.654	1.47
		SD	0.00	0.0701	0	0.216	0.0186	0.221
		CV%	0.00	6.17	0	15	2.84	15.1
3	雄性	平均值	0.500	2.93	4	3.28	0.658	3.33
		SD	0.00	0.751	0	0.517	0.0203	0.522
		CV%	0.00	25.6	0	15.8	3.09	15.7
3	雌性	平均值	0.500	2.59	4	2.99	0.587	3.03
		SD	0.00	0.286	0	0.293	0.0407	0.302
		CV%	0.00	11.0	0	9.80	6.94	10.0
4	雄性	平均值	0.500	2.40	4	2.84	0.681	2.9
		SD	0.00	0.649	0	0.0622	0.0362	0.0534
		CV%	0.00	27.1	0	2.19	5.31	1.84
4	雌性	平均值	0.500	2.07	4	2.61	0.626	2.64
		SD	0.00	0.565	0	0.752	0.0662	0.747
		CV%	0.00	27.3	0	28.9	10.6	28.3

[0214] 表8

			美法仑						
组	性别		Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	Tlast (h)	AUClast (h* $\mu\text{mol/L}$)	T1/2,z (h)	AUC ∞ (h* $\mu\text{mol/L}$)	
[0215]	2	雄性+雌性	平均值	0.528	1.23	4	1.60	0.656	1.63
			SD	0.0682	0.161	0	0.292	0.0465	0.304
			CV%	12.9	13	0	18.2	7.09	18.6
	3	雄性+雌性	平均值	0.5	2.76	4	3.13	0.622	3.18
			SD	0	0.542	0	0.408	0.0484	0.416
			CV%	0	19.7	0	13.0	7.78	13.1
	4	雄性+雌性	平均值	0.5	2.23	4	2.72	0.654	2.77
			SD	0	0.572	0	0.494	0.0563	0.495
			CV%	0	25.6	0	18.1	8.62	17.8

[0216] 在1.25和2.5mg/kg美氟芬-d5 (III) 输注之后,在每次美氟芬-d5 (III) 给药之后,代谢物美法仑在第一取样时间在血浆中出现,在给药后30分钟的平均 t_{max} 下达到其最大浓度,并且可检测到直到给药后4小时。估计半衰期为约40分钟。

[0217] 美氟芬输注(第4组)之后,美法仑的血浆概况与由美氟芬-d5 (III) 形成的血浆概况相当。两种处理下的美法仑的 T_{max} 和 t_{last} 是类似的。

[0218] 就峰值和AUC值而言,暴露于美法仑随着美氟芬-d5 (III) 施用剂量增加而增加:通过组合性别,2倍剂量增加对应于代谢物平均 C_{max} 的2.2倍增加以及 AUC_{last} 和 AUC_{∞} 的2.0倍增加。

[0219] 在美氟芬-d5 (III) 的两次递增给药下,美法仑 AUC_{last} 分别比美氟芬-d5 (III) 暴露高48倍和35倍(基于组合性别数据的平均 AUC_{last} 值计算)。在美氟芬-d5 (III) 的两次递增剂量下,美法仑 AUC_{last} 分别比美氟芬-d5 (III) 暴露高平均51.1倍(范围37-70)和44.8倍(范围22-100)(基于组合性别的个别值计算)。

[0220] 在美氟芬输注之后,美法仑 AUC_{last} 比美氟芬暴露高平均75倍(范围38-142)(基于组合性别的个别值计算)。

[0221] 图6a(第2组,对数标度)和6b(第2组,非对数标度)以及图7a(第3组,对数标度)和7b(第3组,非对数标度)中展示第2组或第3组中将美氟芬-d5 (III) 输注到犬(组合性别)中之后,美氟芬-d5 (III)、美法仑和脱乙基-美氟芬的平均值+SD血浆浓度。如图7a和7b中所示,输注2.5mg/kg美氟芬-d5 (III) 之后的平均 C_{max} 为2.73 $\mu\text{mol/L}$ 。

[0222] 图8a(第4组,对数标度)和8b(第4组,非对数标度)中展示第4组中将美氟芬输注到犬中之后,美氟芬、美法仑和脱乙基-美氟芬的平均值+SD血浆浓度。如图8a和8b中所示,输注2.5mg/kg美氟芬之后的平均 C_{max} 为2.23 $\mu\text{mol/L}$ 。

[0223] 施用美氟芬-d5 (III) 或美氟芬之后全身性暴露于美法仑之间的比较

[0224] 图9(C_{max})和图10(AUC_{last})中展示将美氟芬-d5 (III) (第3组,2.5mg/kg)和美氟芬(第4组,2.5mg/kg)输注到组合的雄性和雌性比格犬比格犬中之后,美法仑的个别和平均(\pm SD)全身性暴露参数的比较。图11和12中还分别展示 $t_{1/2,z}$ 和 AUC_{∞} 结果。

[0225] 输注2.5mg/kg的美氟芬之后的美法仑的平均暴露比输注2.5mg/kg的美氟芬-d5 (III) 之后的更低。如从展示各动物的个别 C_{max} 、 AUC_{last} 和 AUC_{∞} 值的图9、10和21可见,与美氟

芬相比,在输注美氟芬-d5 (III) 之后,存在美法仑的 C_{max} 增加、 AUC_{last} 增加和 AUC_{∞} 增加的趋势。如图11中所示,输注2.5mg/kg美氟芬-d5 (III) 之后的美法仑的平均 $t_{1/2,z}$ 比输注美氟芬之后的低,并且与美氟芬相比,在输注美氟芬-d5 (III) 之后,存在个别动物中美法仑的 $t_{1/2,z}$ 减少的趋势。

[0226] 结论

[0227] 在单次30分钟输注美氟芬-d5 (III) (1.25和2.5mg/kg) 或美氟芬 (2.5mg/kg) 之后,美氟芬-d5 (III)、美氟芬和其代谢物脱乙基-美氟芬和美法仑的全身性暴露描述物在雄性和雌性中类似。

[0228] 在美氟芬-d5 (III) 输注之后,美氟芬-d5 (III) 和代谢物脱乙基-美氟芬从体循环中快速消失。脱乙基-美氟芬暴露为母体化合物暴露的约一半。

[0229] 代谢物美法仑快速且广泛地形成。输注结束之后,在血浆中检测到美法仑,长达4小时,以约40分钟的终末半衰期衰减。美法仑的 T_{max} 、 t_{last} 和 $t_{1/2,z}$ 在美氟芬-d5 (III) 剂量之间是恒定的。在组合性别中,所形成的美法仑的暴露程度比美氟芬-d5 (III) 暴露高约50倍。

[0230] 逐渐增加的美氟芬-d5 (III) 输注的递增给药之后,假定给药比例,全身性暴露按预期(美法仑)增加,并且略微超过预期(美氟芬-d5 (III) 和脱乙基-美氟芬)。

[0231] 比较等效剂量的美氟芬-d5 (III) 和美氟芬,总体而言,与美氟芬相比,在输注美氟芬-d5 (III) 之后,美氟芬-d5 (III) 和活性代谢物美法仑的暴露始终较高。对于相同剂量的美氟芬-d5 (III) 和美氟芬,此美氟芬-d5 (III) 和美法仑的增加暴露是极显著的益处。

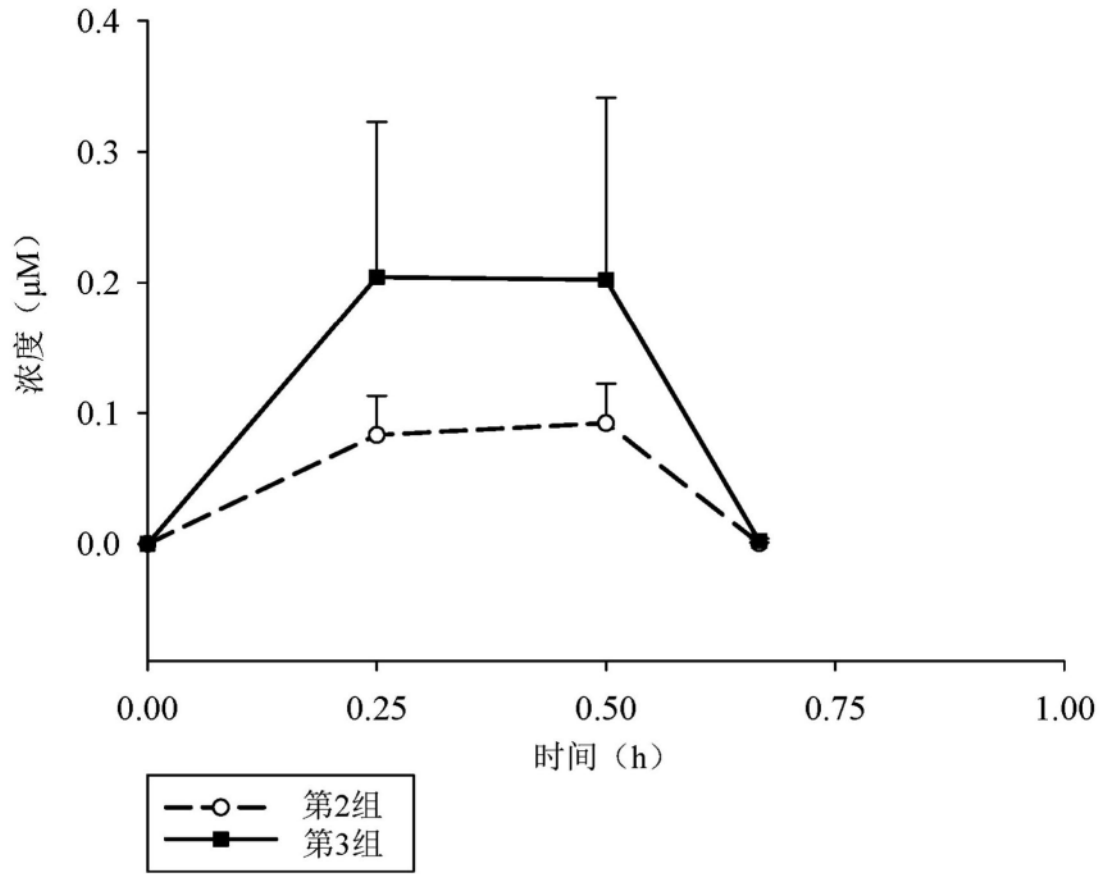


图1

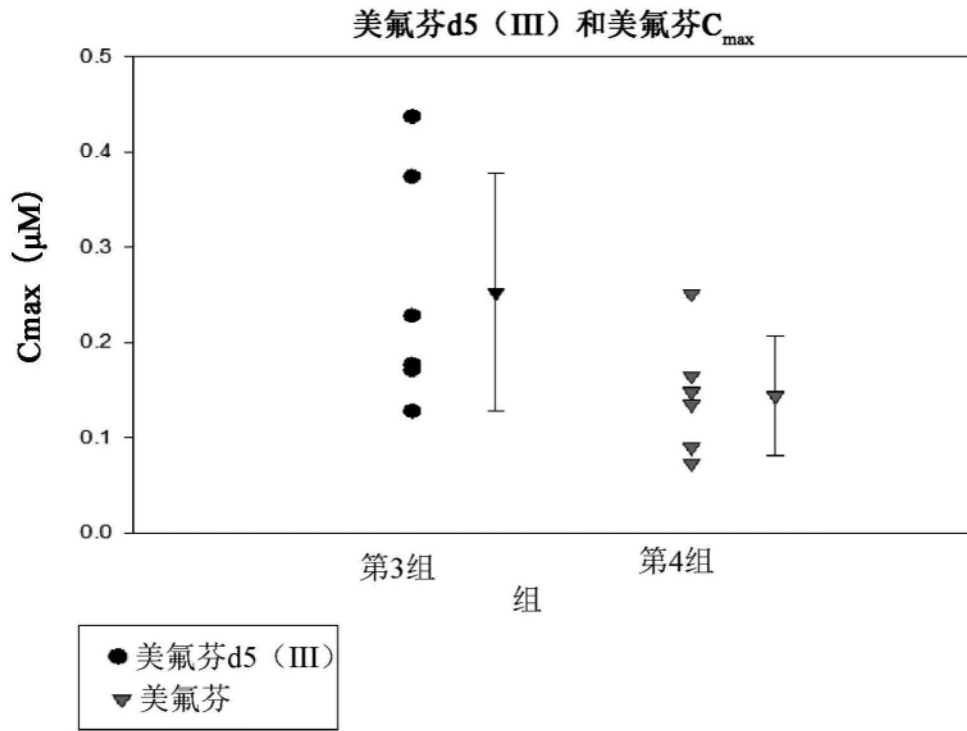


图2

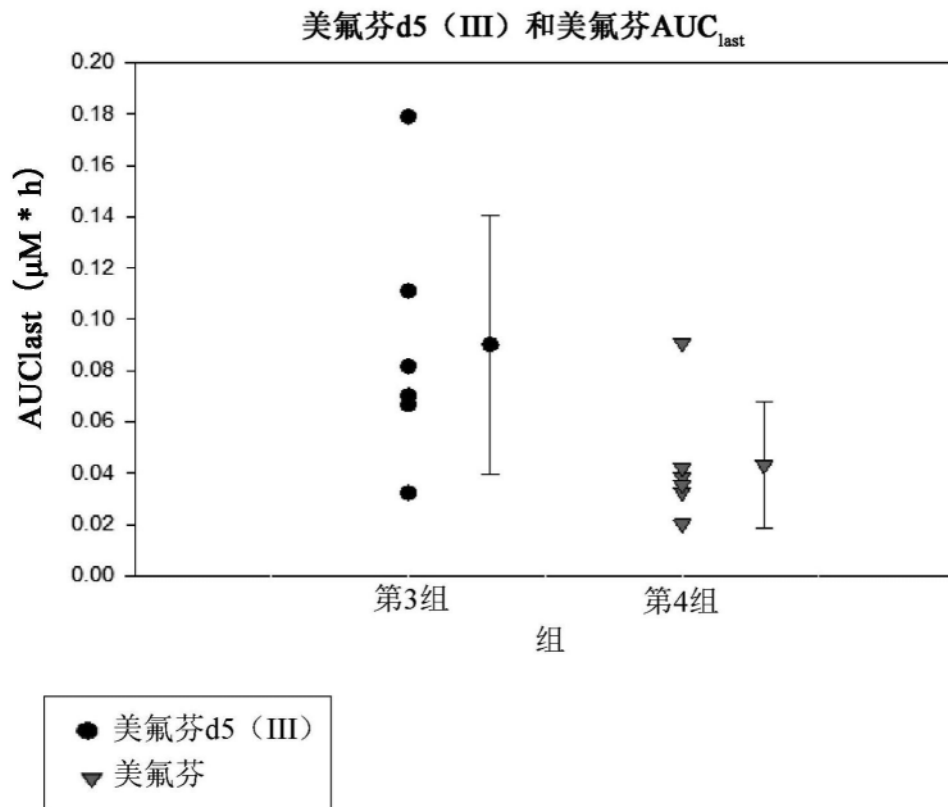


图3

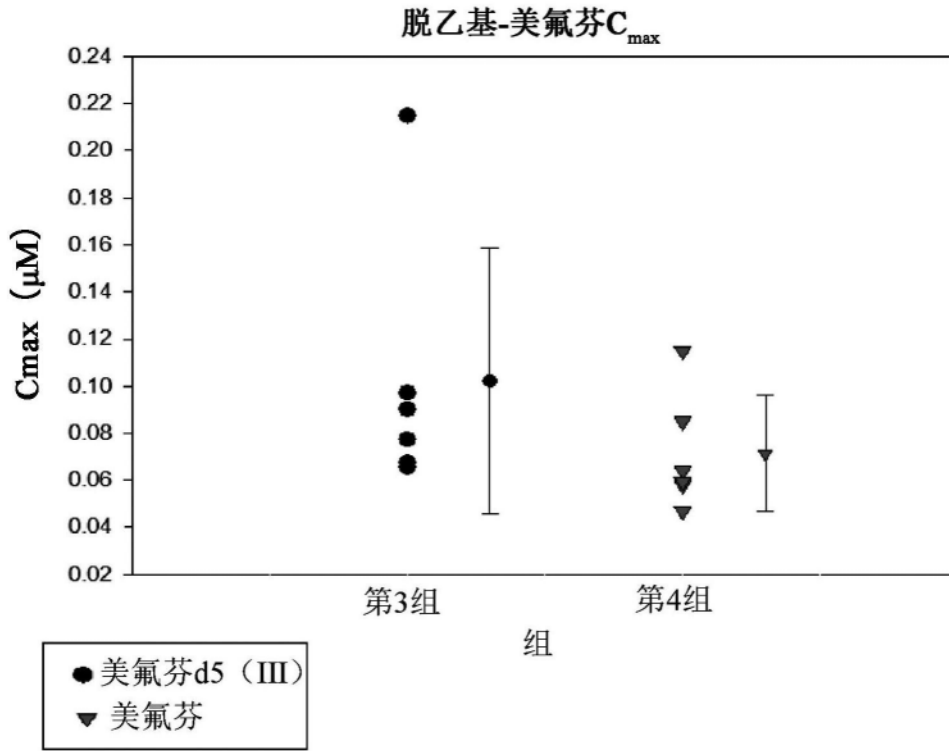


图4

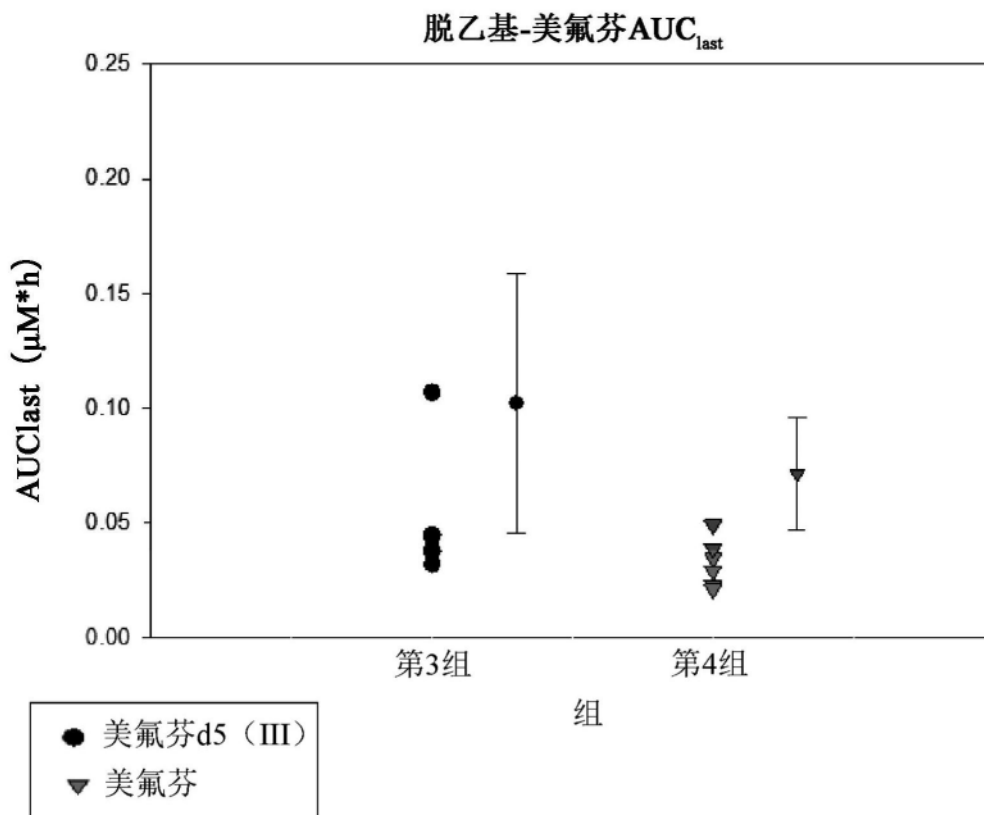


图5

第2组

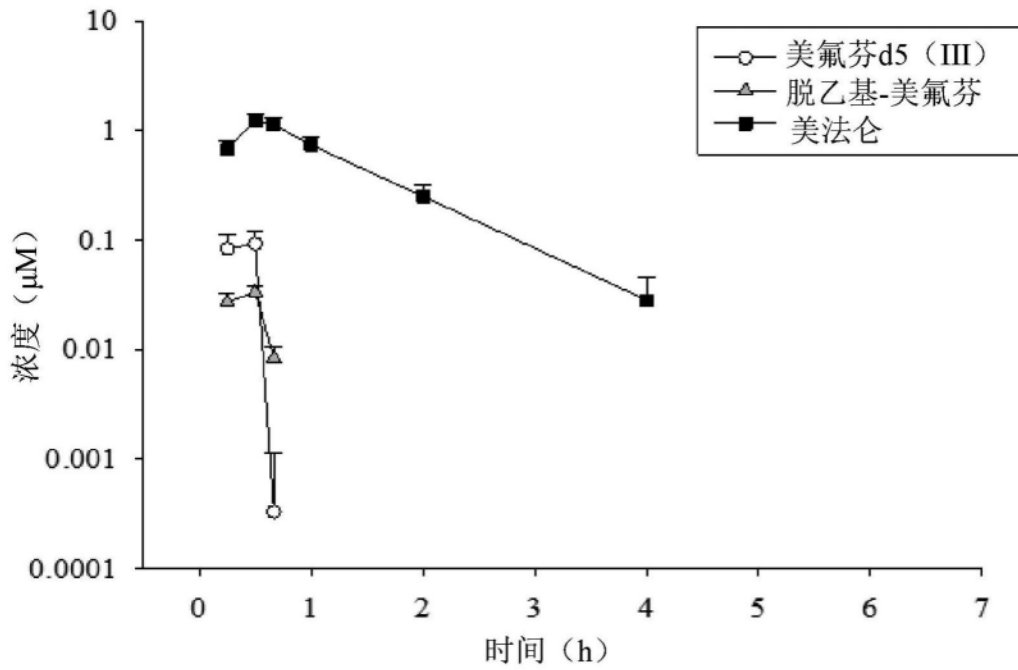


图6a

第2组

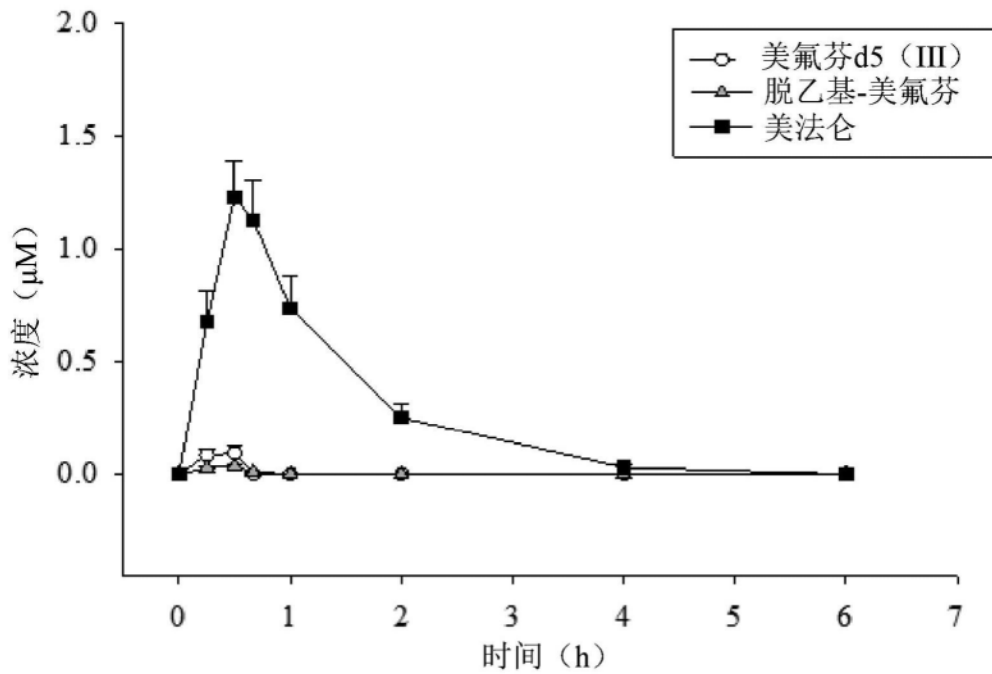


图6b

第3组

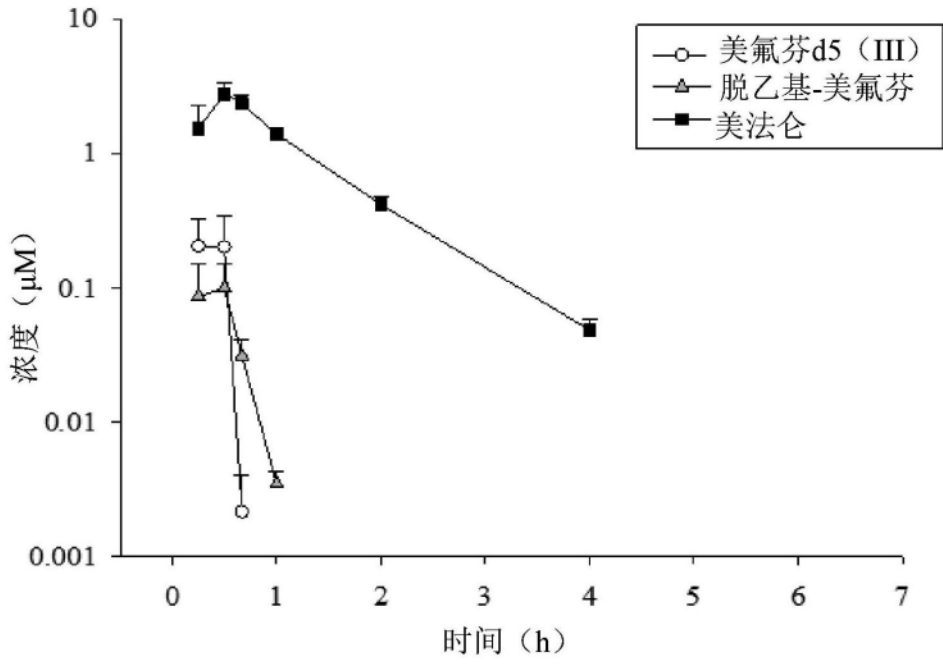


图7a

第3组

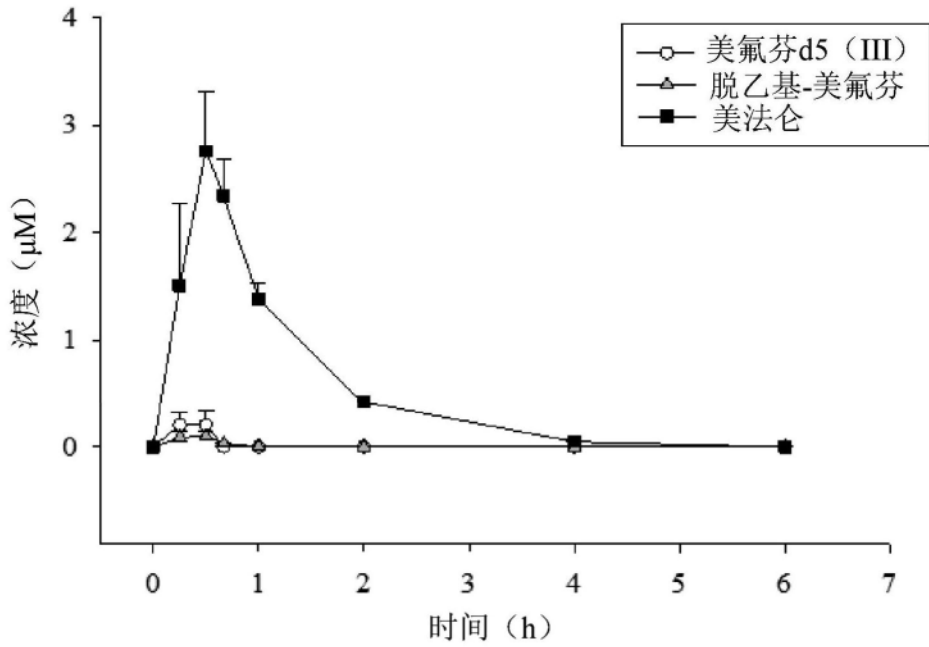


图7b

第4组

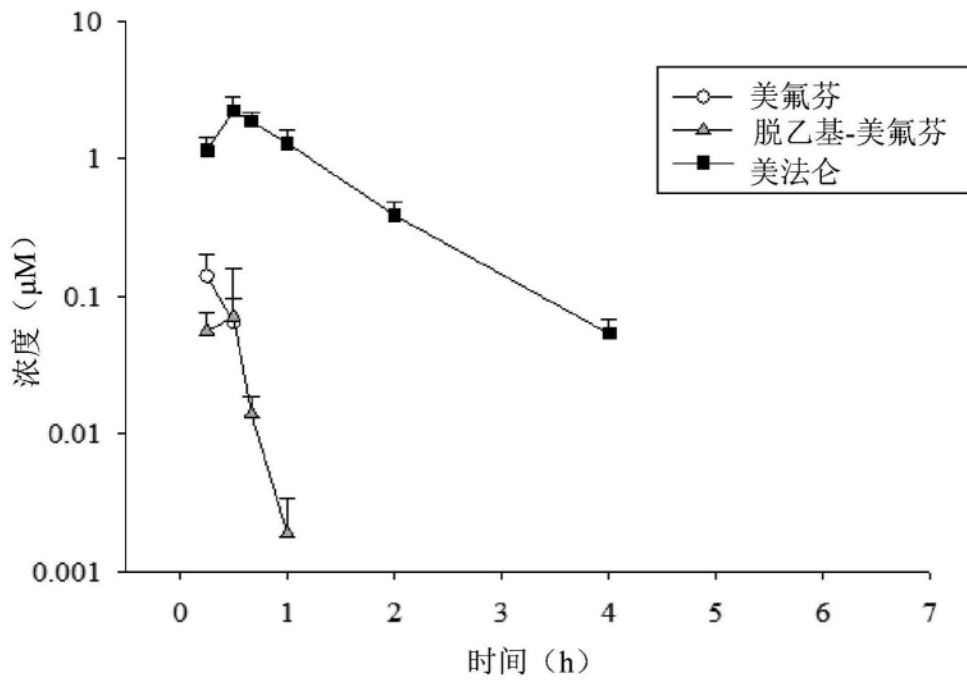


图8a

第4组

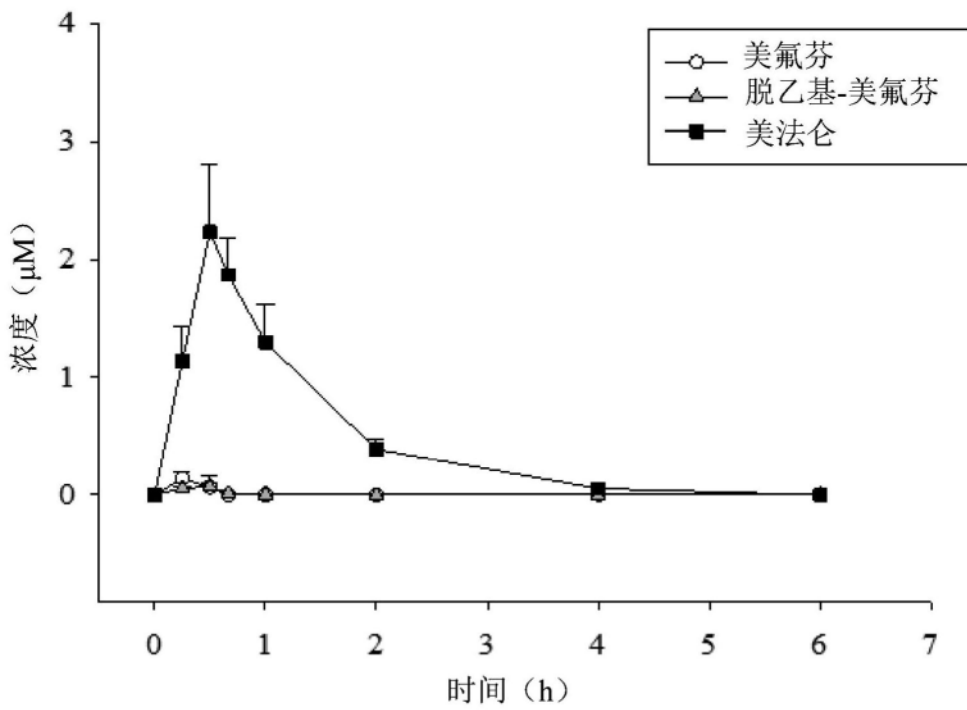


图8b

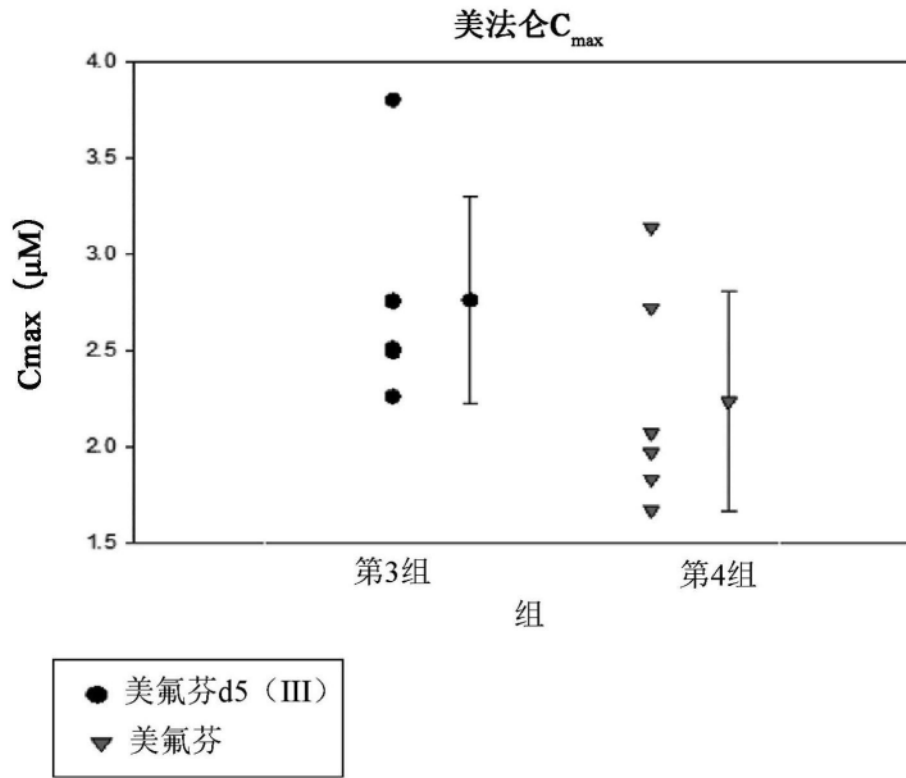


图9

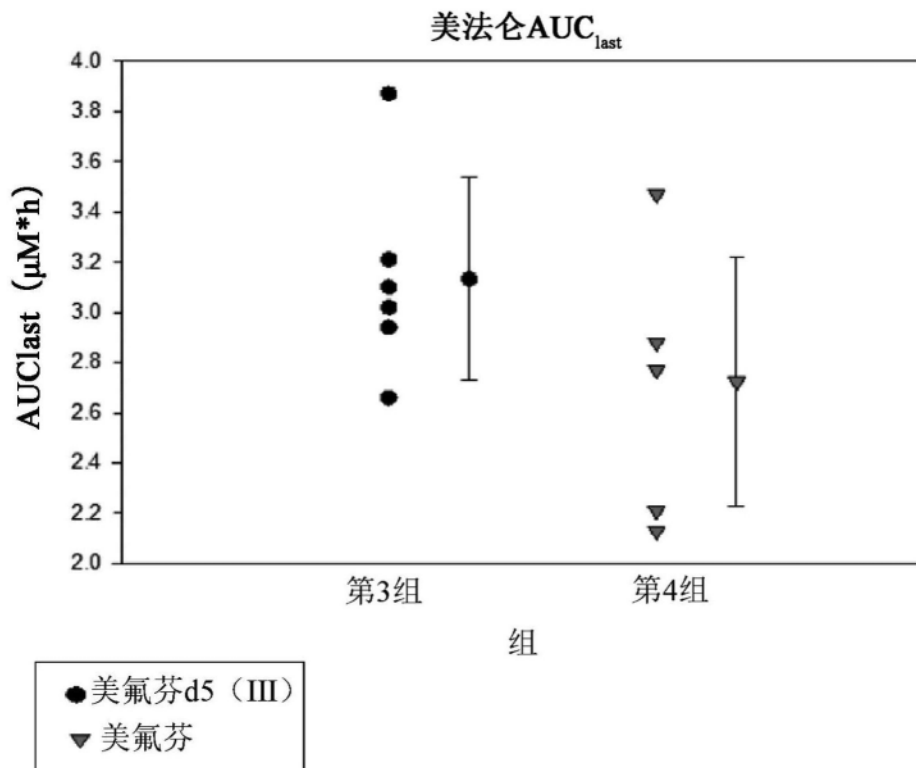


图10

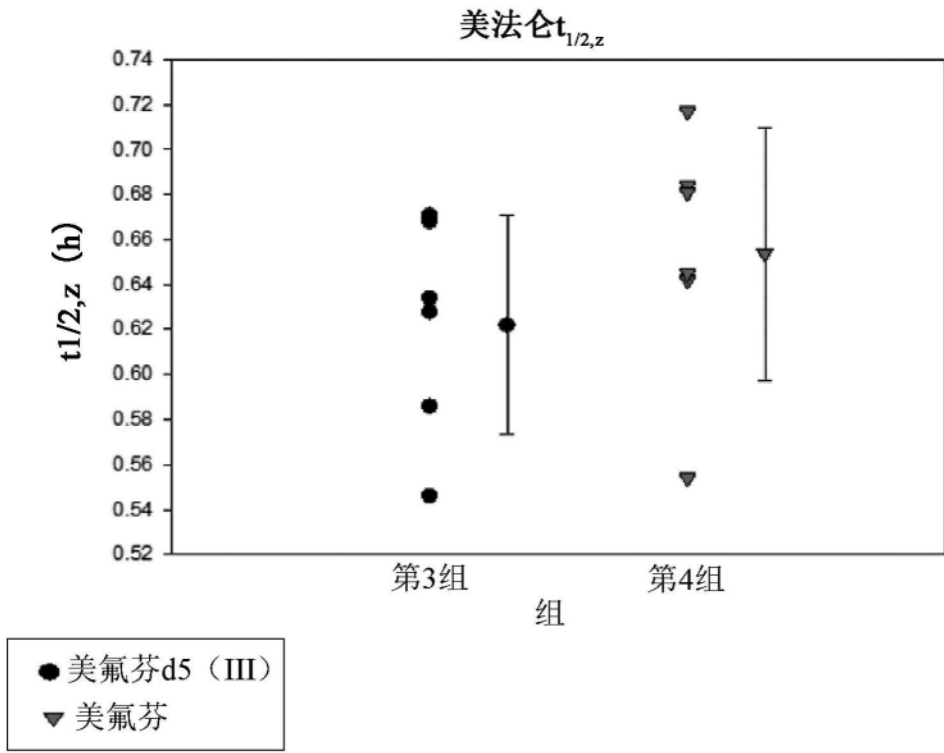


图11

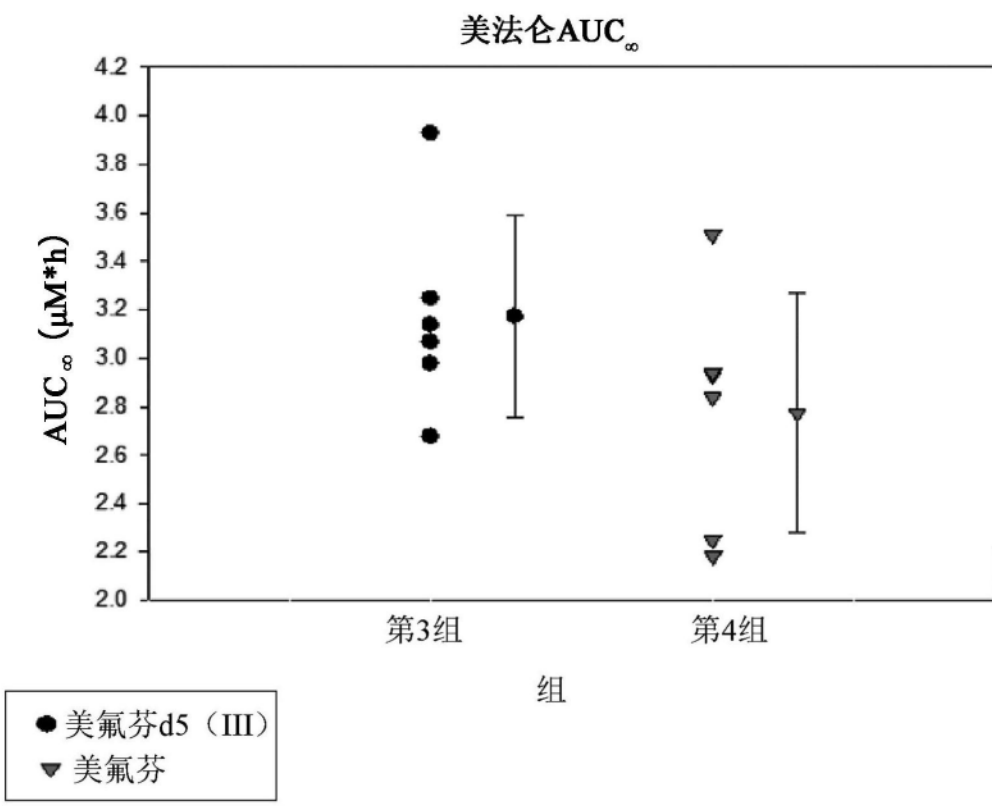


图12