



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103384472 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 20

(21) 申请号 201280003814. X

(22) 申请日 2012. 01. 09

(30) 优先权数据

61/431, 781 2011. 01. 11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 05. 23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/020649 2012. 01. 09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/096887 EN 2012. 07. 19

(73) 专利权人 特色疗法股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 T·E·詹金斯 C·O·胡斯菲尔德

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 陈文青

(51) Int. Cl.

A01N 43/42(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2007123468 A1, 2007. 05. 31, 说明书全文.

US 2010286186 A1, 2010. 11. 11, 第 0171-0175 段.

W0 2008101187 A2, 2008. 08. 21, 说明书全文.

W0 2010045599 A1, 2010. 04. 22, 第 4 页第 1-21 行, 第 5 页第 1-20 行, 第 21 页第 4-20 行, 第 22 也低 1-16 行, 第 38 页第 14-28 行, 第 45 页第 20-34 行, 第 46 页第 7-27 行.

W0 2011133346 A1, 2011. 10. 27, 说明书全文.

审查员 王廷廷

权利要求书7页 说明书49页 附图8页

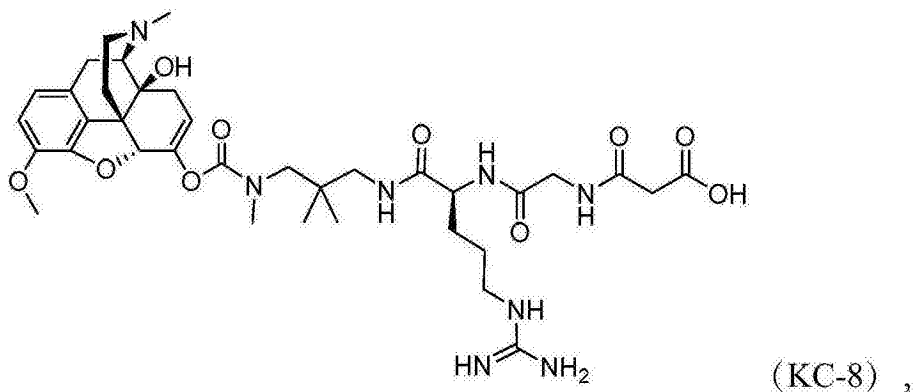
(54) 发明名称

包含酶可裂解的羟考酮药物前体的组合物

(57) 摘要

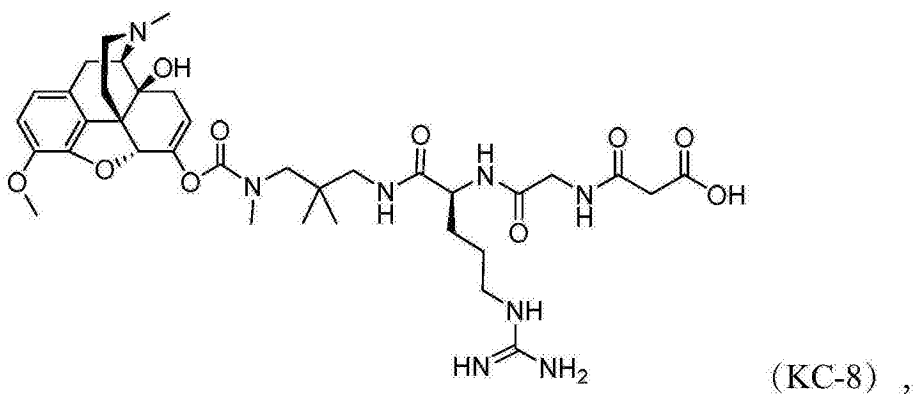
这些实施例提供了化合物 KC-8, 即 N-1-[3-(羟考酮-6-烯醇-羰基-甲基-氨基)-2, 2-二甲基-丙胺]-精氨酸-甘氨酸-丙二酸, 或其可接受的盐、溶剂化合物、以及水合物。本披露还提供了组合物以及它们的使用方法, 其中这些组合物包含一种药物前体, 即化合物 KC-8, 其提供了羟考酮的控制释放。这样的组合物可以任选地提供一种胰蛋白酶抑制剂, 该胰蛋白酶抑制剂与介导羟考酮从该药物前体控制释放的酶相互作用, 从而减弱该药物前体的酶裂解。

1. N-1-[3-(羟考酮-6-烯醇-羰基-甲基-氨基)-2,2-二甲基-丙胺]-精氨酸-甘氨酸-丙二酸,即化合物 KC-8,如下所示:



或其可接受的盐类。

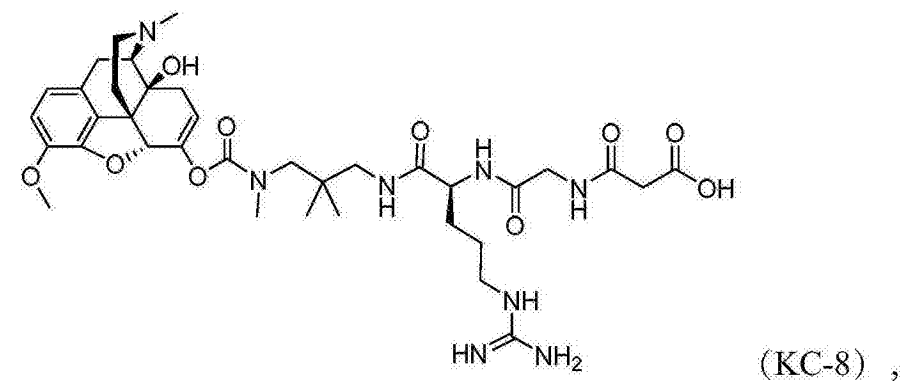
2. 一种组合物,包含 N-1-[3-(羟考酮-6-烯醇-羰基-甲基-氨基)-2,2-二甲基-丙胺]-精氨酸-甘氨酸-丙二酸,即化合物 KC-8,如下所示:



或其可接受的盐类。

3. 如权利要求 1 所述的化合物在用于治疗或预防疼痛的一种药剂的制造中的用途。

4. 一种组合物,包含一种胰蛋白酶抑制剂和 N-1-[3-(羟考酮-6-烯醇-羰基-甲基-氨基)-2,2-二甲基-丙胺]-精氨酸-甘氨酸-丙二酸,即化合物 KC-8,如下所示:



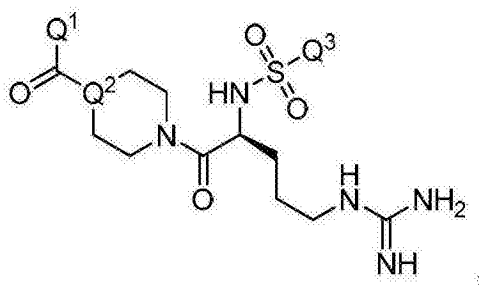
或其可接受的盐类。

5. 如权利要求 4 所述的组合物,其中该胰蛋白酶抑制剂是一种精氨酸模拟物或一种赖氨酸模拟物。

6. 如权利要求 5 所述的组合物,其中该精氨酸模拟物或赖氨酸模拟物是一种合成化合

物。

7. 如权利要求 4 所述的组合物,其中该胰蛋白酶抑制剂是一种具有以下式的化合物:



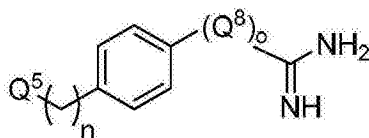
其中:

$Q^1$ 选自  $-O-Q^4$  或  $-Q^4-COOH$ , 其中  $Q^4$  是  $C_1-C_4$  烷基;

$Q^2$  是 N 或 CH; 并且

$Q^3$  是芳基或取代的芳基。

8. 如权利要求 4 所述的组合物,其中该胰蛋白酶抑制剂是一种具有以下式的化合物:



其中:

$Q^5$  是  $-C(O)-COOH$  或  $-NH-Q^6-Q^7-SO_2-C_6H_5$ , 其中

$Q^6$  是  $-(CH_2)_p-COOH$ ;

$Q^7$  是  $-(CH_2)_r-C_6H_5$ ;

$Q^8$  是 NH;

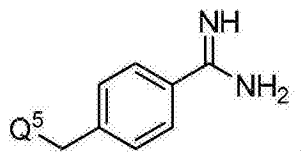
n 是从 0 至 2 的一个数;

o 是 0 或 1;

p 是从 1 到 3 的一个整数; 并且

r 是从 1 到 3 的一个整数。

9. 如权利要求 4 所述的组合物,其中该胰蛋白酶抑制剂是一种具有以下式的化合物:



其中:

$Q^5$  是  $-C(O)-COOH$  或  $-NH-Q^6-Q^7-SO_2-C_6H_5$ , 其中

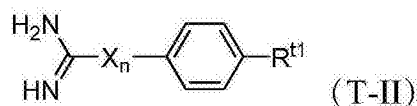
$Q^6$  是  $-(CH_2)_p-COOH$ ;

$Q^7$  是  $-(CH_2)_r-C_6H_5$ ; 并且

p 是从 1 到 3 的一个整数; 并且

r 是从 1 到 3 的一个整数。

10. 如权利要求 4 所述的组合物,其中该胰蛋白酶抑制剂是一种具有以下式的化合物:



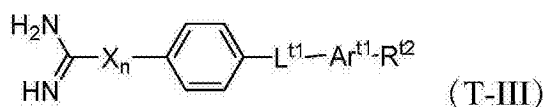
其中

X 是 NH；

n 是 0 或 1；并且

$R^{t1}$  选自氢、卤素、硝基、烷基、取代的烷基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、酰基、氨酰基、胍、脒基、脬、氨基、取代的氨基、羟基、氰基以及  $-(CH_2)_m-C(O)-O-(CH_2)_m-C(O)-N-R^{n1}R^{n2}$ ，其中各 m 独立地是 0 至 2，并且  $R^{n1}$  和  $R^{n2}$  独立地选自氢和  $C_{1-4}$  烷基。

11. 如权利要求 4 所述的组合物，其中该胰蛋白酶抑制剂是一种具有以下式的化合物：



其中

X 是 NH；

n 是 0 或 1；

$L^{t1}$  选自  $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-(CH_2)_m-O-$ 、 $-OCH_2-Ar^{t2}-CH_2O-$ 、 $-C(O)-NR^{t3}-$ 、以及  $-NR^{t3}-C(O)-$ ；

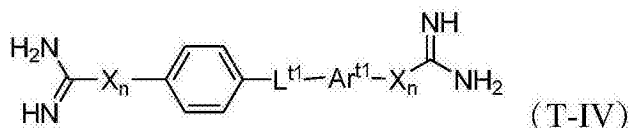
$R^{t3}$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、以及取代的  $C_{1-6}$  烷基；

$Ar^{t1}$  和  $Ar^{t2}$  独立地是取代的或未取代的芳基基团；

m 是从 1 到 3 的一个数；并且

$R^{t2}$  选自氢、卤素、硝基、烷基、取代的烷基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、酰基、氨酰基、胍、脒基、脬、氨基、取代的氨基、羟基、氰基以及  $-(CH_2)_m-C(O)-O-(CH_2)_m-C(O)-N-R^{n1}R^{n2}$ ，其中各 m 独立地是 0 至 2，并且  $R^{n1}$  和  $R^{n2}$  独立地选自氢和  $C_{1-4}$  烷基。

12. 如权利要求 4 所述的组合物，其中该胰蛋白酶抑制剂是一种具有以下式的化合物：



其中

每个 X 是 NH；

每个 n 独立地是 0 或 1；

$L^{t1}$  选自  $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-(CH_2)_m-O-$ 、 $-OCH_2-Ar^{t2}-CH_2O-$ 、 $-C(O)-NR^{t3}-$ 、以及  $-NR^{t3}-C(O)-$ ；

$R^{t3}$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、以及取代的  $C_{1-6}$  烷基；

$Ar^{t1}$  和  $Ar^{t2}$  独立地是取代的或未取代的芳基基团；并且

m 是从 1 到 3 的一个数。

13. 如权利要求 4 所述的组合物，其中该胰蛋白酶抑制剂选自

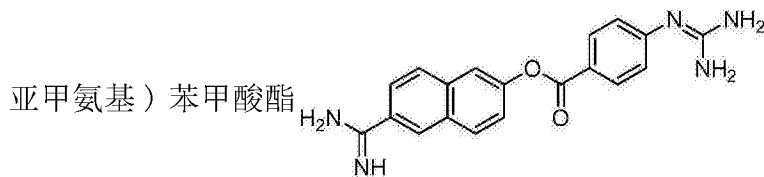
(S)-乙基 4-(5-胍基-2-(萘-2-亚磺酰氨基)戊酰基)哌嗪-1-羧酸酯；

(S)-乙基 4-(5-胍基-2-(2,4,6-三异丙苯基亚磺酰氨基)戊酰基)哌嗪-1-羧酸酯；

(S)-乙基 1-(5-胍基-2-(萘-2-亚磺酰氨基)戊酰基)哌啶-4-羧酸酯；

- (S)-乙基 1-(5-胍基-2-(2,4,6-三异丙苯基亚磺酰氨基)戊酰基)哌啶-4-羧酸酯;  
 (S)-6-(4-(5-胍基-2-(萘-2-亚磺酰氨基)戊酰基)哌啶-1-基)-6-氧代己酸;  
 4-氨基苯甲脒;  
 3-(4-甲脒基苄基)-2-氧代丙酸;  
 (S)-5-(4-甲脒基苄基氨基)-5-氧-4-((R)-4-苄基-2-(苄甲基亚磺酰氨基)丁酰氨基)戊酸;  
 6-甲脒基萘-2-基 4-(二氨基亚甲氨基)苯甲酸酯;以及  
 4,4'-(戊烷-1,5-二基双(氧))二苯甲脒。

14. 如权利要求 4 所述的组合物,其中该胰蛋白酶抑是 6-甲脒基萘-2-基 4-(二氨基

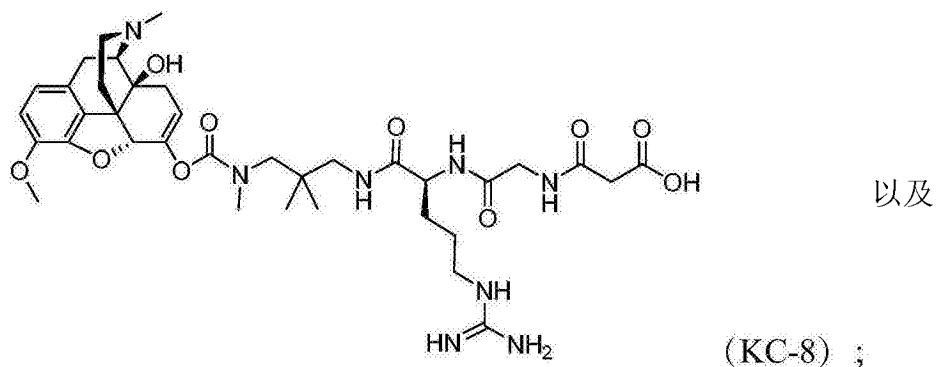


15. 如权利要求 4 所述的组合物在用于治疗或预防疼痛的一种药剂的制造中的用途。

16. 如权利要求 1 所述的化合物在制备用于降低一种组合物的药物滥用潜力的药物中的用途,包括:将化合物 KC-8 与一种胰蛋白酶抑制剂组合,其中该胰蛋白酶抑制剂通过加入胰蛋白酶降低使用者从化合物 KC-8 中释放羟考酮的能力。

17. 一种组合物,包含:

一种药物前体,该药物前体包含通过烯醇氧共价结合到一个前体部分的羟考酮,该前体部分包含一个胰蛋白酶可裂解的部分,其中通过胰蛋白酶对该胰蛋白酶可裂解的部分的裂解介导羟考酮的释放,其中该药物前体是下式化合物:



一种胰蛋白酶抑制剂,该胰蛋白酶抑制剂与在摄取该组合物之后介导羟考酮从该药物前体酶控释放的胰蛋白酶相互作用。

18. 一种包含如权利要求 17 所述的组合物的剂量单位,其中

该药物前体和胰蛋白酶酶抑制剂以一个有效量存在于该剂量单位中,从而在摄取之后提供一种预选的药物代谢动力学 (PK) 曲线。

19. 如权利要求 18 所述的剂量单位,其中该预选的 PK 曲线包括至少一个 PK 参数值,该 PK 参数值小于在不存在抑制剂的情况下在摄取相等剂量的药物前体之后释放的羟考酮的 PK 参数值。

20. 如权利要求 19 所述的剂量单位,其中该 PK 参数值选自羟考酮 C<sub>max</sub> 值、羟考酮暴露值、以及 (1/ 羟考酮 T<sub>max</sub>) 值。

21. 如权利要求 18 所述的剂量单位, 其中该剂量单位在摄取至少两个剂量单位之后提供了一种预选的 PK 曲线。

22. 如权利要求 21 所述的剂量单位, 其中该预选的 PK 曲线相对于在不存在抑制剂的情况下摄取相等剂量的药物前体之后的 PK 曲线而被改进。

23. 如权利要求 21 所述的剂量单位, 其中该剂量单位提供的是, 增加数目的剂量单位的摄取提供了一种线性 PK 曲线。

24. 如权利要求 21 所述的剂量单位, 其中该剂量单位提供的是, 增加数目的剂量单位的摄取提供了一种非线性 PK 曲线。

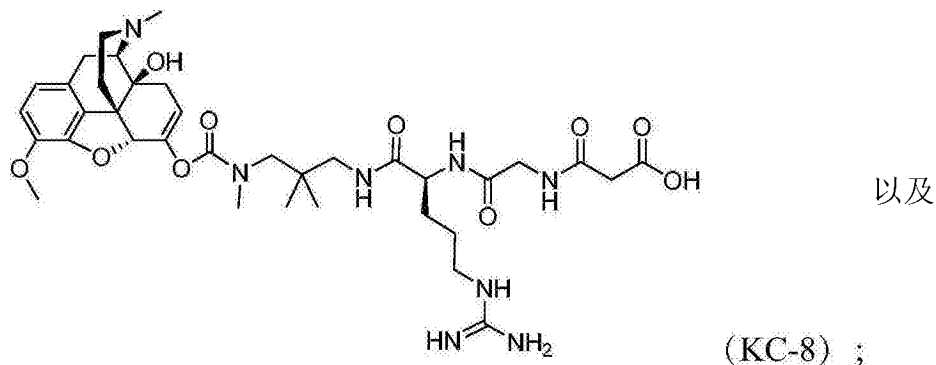
25. 如权利要求 21 所述的剂量单位, 其中该 PK 参数值选自羟考酮 C<sub>max</sub> 值、(1/羟考酮 T<sub>max</sub>) 值、以及羟考酮暴露值。

26. 如权利要求 18-25 任一所述的剂量单位在制备用于治疗或预防疼痛的药物中的应用。

27. 一种用于制备剂量单位的方法, 该方法包括:

在一种剂量单位中组合:

一种药物前体, 该药物前体包含通过烯醇氧共价结合到一个前体部分的羟考酮, 该前体部分包含一个胰蛋白酶可裂解的部分, 其中通过胰蛋白酶对该胰蛋白酶可裂解的部分的裂解介导羟考酮的释放, 其中该药物前体是下式化合物:



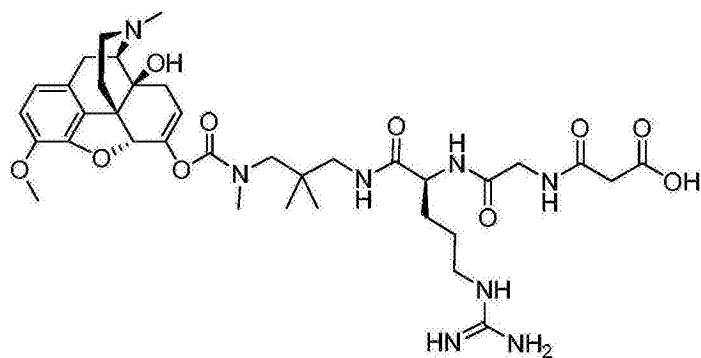
一种胰蛋白酶酶抑制剂, 该抑制剂与介导羟考酮从该药物前体酶控释放的胰蛋白酶相互作用;

其中该药物前体和胰蛋白酶酶抑制剂以一个有效量存在于该剂量单位中, 以减弱羟考酮从该药物前体中释放, 使得被患者摄取多剂量单位并不提供成比例的羟考酮释放。

28. 一种如权利要求 27 所述的方法, 其中所述羟考酮的释放与在不存在抑制剂的情况下由相等剂量的药物前体的羟考酮的释放相比是减少的。

29. 一种用于鉴定适合于配制在一个剂量单位中的药物前体和胰蛋白酶抑制剂的方法, 该方法包括:

将一种药物前体、一种胰蛋白酶抑制剂、以及胰蛋白酶合并成一种反应混合物, 其中该药物前体包含通过烯醇氧共价结合到一个前体部分的羟考酮, 该前体部分包含一个胰蛋白酶可裂解的部分, 其中通过胰蛋白酶对该胰蛋白酶可裂解的部分的裂解介导羟考酮的释放, 其中该药物前体是下式化合物:



并且

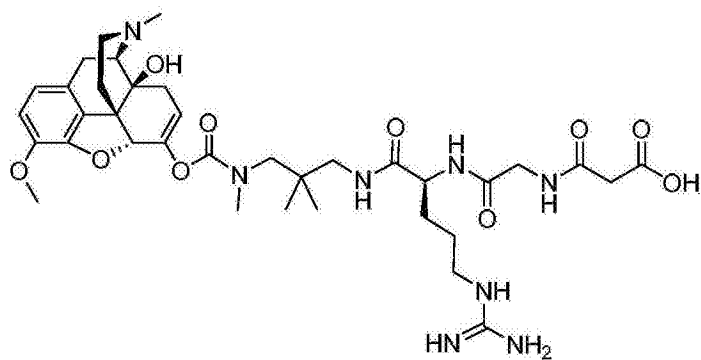
(KC-8) ;

检测药物前体转化,

其中与在不存在胰蛋白酶抑制剂的情况下的药物前体转化相比,在蛋白酶抑制剂存在的情况下的药物前体转化减少,表明该药物前体和胰蛋白酶抑制剂适合于配制在一个剂量单位中。

30. 一种用于鉴定适合于配制在一个剂量单位中的药物前体和胰蛋白酶抑制剂的方法,该方法包括:

向一种动物给予一种药物前体和一种胰蛋白酶抑制剂,其中该药物前体包含通过烯醇氧共价结合到一个前体部分的羟考酮,该前体部分包含一个胰蛋白酶可裂解的部分,其中通过胰蛋白酶对该胰蛋白酶可裂解的部分的裂解介导羟考酮的释放,其中该药物前体是下式化合物:



并且

(KC-8) ;

检测药物前体转化,其中与在不存在胰蛋白酶抑制剂的情况下的羟考酮转化相比,在蛋白酶抑制剂存在的情况下的羟考酮转化减少,表明该药物前体和胰蛋白酶抑制剂适合于配制在一个剂量单位中。

31. 如权利要求 30 所述的方法,其中所述给予包括向动物给予与一种选择的固定剂量的药物前体共给药的增加剂量的抑制剂。

32. 如权利要求 30 所述的方法,其中所述检测促进提供预选的药物代谢动力学 (PK) 曲线的一个剂量的抑制剂和一个剂量的药物前体的鉴定。

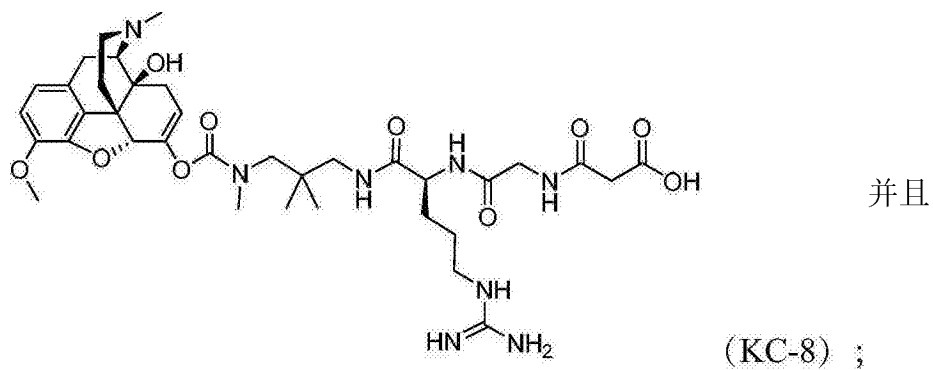
33. 如权利要求 30 所述的方法,其中所述方法包括一种体内测定。

34. 如权利要求 30 所述的方法,其中所述方法包括一种离体测定。

35. 一种用于鉴定适合于配制在一个剂量单位中的药物前体和胰蛋白酶抑制剂的方法,该方法包括:

向一种动物组织给予一种药物前体和一种胰蛋白酶抑制剂,其中该药物前体包含通过烯醇氧共价结合到一个前体部分的羟考酮,该前体部分包含一个胰蛋白酶可裂解的部分,

其中通过胰蛋白酶对该胰蛋白酶可裂解的部分的裂解介导羟考酮的释放,其中该药物前体是下式化合物:



检测药物前体转化率,其中与在不存在胰蛋白酶抑制剂的情况下的药物前体转化相比,在蛋白酶抑制剂存在的情况下的药物前体转化减少,表明该药物前体和胰蛋白酶抑制剂适合于配制在一个剂量单位中。



## 包含酶可裂解的羟考酮药物前体的组合物

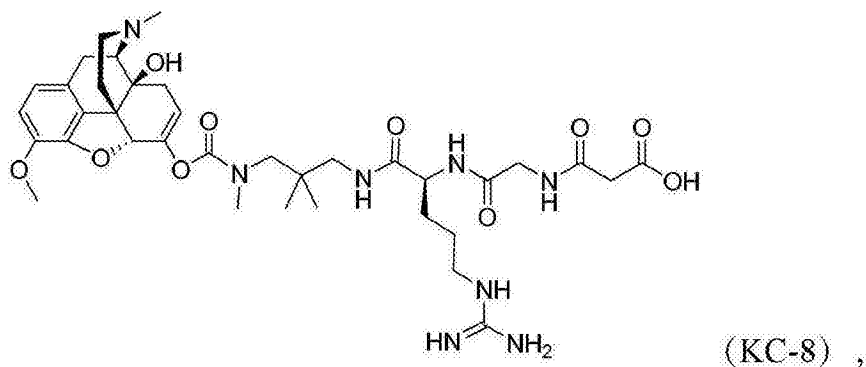
[0001] 前言

[0002] 含有酮的阿片样物质(例如氢可酮和羟考酮)易于受到误用、滥用、或用药过量的影响。因此需要控制对这些药物的使用和接近。控制对这些药物的接近对于管理是昂贵的并且可能导致对于他们自身不能给药的患者的治疗的否定。例如,用阿片样物质治疗患有急性痛的患者可能被否定,除非他们被送到医院。此外,对使用的控制经常是无效的,从而导致实质性的发病率以及有害的社会后果。

[0003] 概述

[0004] 本实施例提供了化合物 KC-8,即 N-1-[3-(羟考酮-6-烯醇-羰基-甲基-氨基)-2,2-二甲基-丙胺]-精氨酸-甘氨酸-丙二酸,如以下所示:

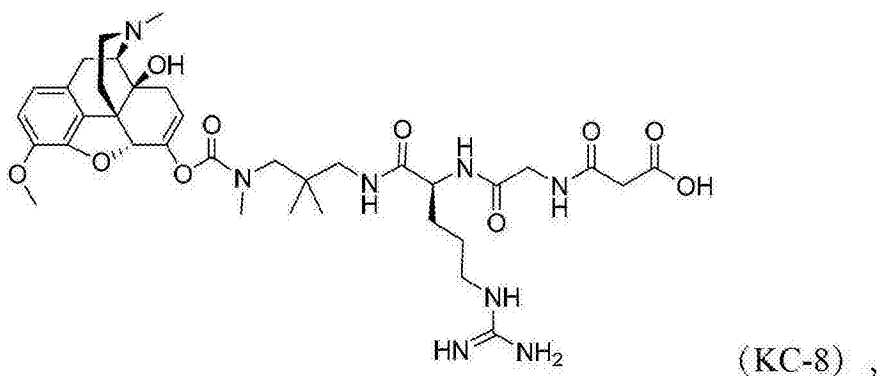
[0005]



[0006] 或其可接受的盐类、溶剂化物、或水合物。化合物 KC-8 是一种提供羟考酮的控制释放的药物前体。

[0007] 本实施例提供了一种组合物,包括 N-1-[3-(羟考酮-6-烯醇-羰基-甲基-氨基)-2,2-二甲基-丙胺]-精氨酸-甘氨酸-丙二酸,即化合物 KC-8,如以下所示:

[0008]



[0009] 或其药学上可接受的盐类、溶剂化物、或水合物。

[0010] 本披露提供了化合物 KC-8,一种提供羟考酮的控制释放的酮改性的阿片样物质药物前体。在一种酮改性的阿片样物质药物前体中,一个前体部分(promoiety)通过羟考酮的烯醇氧原子附接到羟考酮上。在一种酮改性的阿片样物质药物前体中,该羟考酮的相应烯醇基团的氢原子被一个共价键替代成一个前体部分。该前体部分包括一个酶可裂解部分

和一个可环化间隔基离去基团,使得化合物 KC-8 通过酶裂解后跟随分子内环化反应而提供羟考酮的控制释放。当摄入时,化合物 KC-8 提供羟考酮的有效递送。

[0011] 本披露还提供了药物组合物以及它们的使用方法,其中这些药物组合物包括一种药物前体,即化合物 KC-8,其通过酶裂解后跟随分子内环化反应而提供羟考酮的控制释放。这种组合物可以任选地提供一种抑制剂,例如胰蛋白酶抑制剂,该抑制剂与介导羟考酮从该药物前体控制释放的酶的相互作用,从而减弱该药物前体的酶裂解。本披露提供的酶为胃肠(GI)酶,例如胰蛋白酶。

[0012] 附图简要说明

[0013] 图 1 是代表一种胰蛋白酶抑制剂(“抑制剂”,X 轴)的增加水平对一个固定剂量的药物前体的 PK 参数(例如药物  $C_{max}$ )(Y 轴)的影响的一个示意图。抑制剂对一种药物前体 PK 参数的影响可以是范围从不可检测到中等、到完全抑制(即没有可检测出的药物释放)。

[0014] 图 2 提供了在血浆中的药物浓度(Y 轴)随着时间的过去的示意图。图 A 是药物前体与一种胰蛋白酶抑制剂一起摄取之后的药物代谢动力学(PK)曲线(虚线)的示意图,其中该药物  $C_{max}$  相对于没有抑制剂的药物前体的 PK 曲线(实线)被改进。图 B 是药物前体与一种抑制剂一起摄取之后的 PK 曲线(虚线)的示意图,其中药物  $C_{max}$  和  $T_{max}$  相对于没有抑制剂的药物前体的 PK 曲线(实线)被改进。图 C 是药物前体与一种抑制剂一起摄取之后的 PK 曲线(虚线)的示意图,其中药物  $T_{max}$  相对于没有抑制剂的药物前体的 PK 曲线(实线)被改进。

[0015] 图 3 提供了代表不同浓度剂量 PK 曲线的示意图,这些 PK 曲线可以由本披露的多个剂量单位(X 轴)的给药而产生。可以通过调整包含在一个单剂量单位中药物前体与胰蛋白酶抑制剂的相对量值或通过在该剂量单位中使用不同药物前体或抑制剂而提供不同 PK 曲线(如在此对于一种代表性的 PK 参数,药物  $C_{max}$  (Y 轴)示例的)。

[0016] 图 4 比较了在向大鼠 PO 给予增加量的药物前体化合物 KC-8 之后羟考酮释放的随着时间的过去的平均血浆浓度。

[0017] 图 5 比较了在向狗 PO 给予药物前体化合物 KC-8、药物前体化合物 KC-3、OxyContin<sup>®</sup> 片剂、或羟考酮 HCl 之后羟考酮的随着时间的过去的平均血浆浓度。

[0018] 图 6A 和图 6B 比较了在向大鼠 PO 给予两个剂量的化合物 KC-8 之后羟考酮释放的随着时间的过去的平均血浆浓度,其中每个剂量是与增加量的胰蛋白酶抑制剂化合物 109 共同给药的。

[0019] 图 7A 比较了在没有胰蛋白酶抑制剂的情况下向大鼠 PO 给予单剂量和多剂量的药物前体化合物 KC-8 之后羟考酮释放的随着时间的过去的平均血浆浓度。图 7B 比较了在向大鼠 PO 给予包含药物前体化合物 KC-8 和胰蛋白酶抑制剂化合物 109 的单剂量和个剂量之后羟考酮释放的随着时间的过去的平均血浆浓度。

[0020] 图 8 比较了在胰蛋白酶抑制剂化合物 109 不存在或存在的情况下向狗 PO 给予药物前体化合物 KC-8 之后羟考酮释放的随着时间的过去的平均血浆浓度。

[0021] 术语

[0022] 以下术语具有以下含义,除非另外指出。任何未定义的术语具有它们领域公认的含义。

[0023] 如在此使用的“剂量单位”是指胰蛋白酶可裂解的药物前体(例如,胰蛋白酶可裂

解的药物前体)与胰蛋白酶抑制剂的组合。“单剂量单位”是指胰蛋白酶可裂解的药物前体(例如,胰蛋白酶可裂解的药物前体)与胰蛋白酶抑制剂的组合,其中单剂量单位提供了治疗有效量的药物(即,实现疗效的足够的药物量,例如在对应的药物治疗窗或治疗范围之内的剂量)。“多剂量单位”或“多个剂量单位”或“多重剂量单位”是指至少两个单剂量单位。

[0024] “胃肠道酶”或“GI 酶”是指位于胃肠(GI)道中的一种酶,胃肠道涵盖从口腔到肛门的解剖学部位。胰蛋白酶是 GI 酶的一个实例。

[0025] “胃肠道酶可裂解的部分”或“GI 酶可裂解的部分”是指一种包括易于被 GI 酶裂解的位点的基团。例如,一个“胰蛋白酶可裂解的部分”是指一种包括易于被胰蛋白酶裂解的位点的基团。

[0026] “胃肠道酶抑制剂”或“GI 酶抑制剂”是指能够抑制胃肠道酶对底物的作用的任何试剂。该术语还包括胃肠道酶抑制剂的盐类。例如,“胰蛋白酶抑制剂”是指能够抑制胰蛋白酶对底物的作用的任何试剂。

[0027] “患者”可以包括人,以及还有其他哺乳动物,例如家畜、动物园动物以及伴侣动物,例如猫、狗或马。

[0028] “药物组合物”是指至少一种化合物,而且可以进一步包括与该化合物一起给予患者的一种药学上可接受的载体。

[0029] “药学上可接受的载体”是指与一种化合物一起给予的、或在其中化合物被给予的稀释剂、辅助剂、赋形剂或载体。

[0030] “药学上可接受的盐”是指具有该化合物的所希望的药理学活性的化合物的盐。这些盐包括:(1)与无机酸类一起形成的酸加成盐,这些无机酸例如是盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸,等等;或与有机酸类一起形成的酸加成盐,这些有机酸例如是乙酸、丙酸、己酸、环戊基丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸,等等;或(2)当存在于该化合物中的酸性质子被金属离子替换时所形成的盐类,这些金属离子例如是碱金属离子、碱土金属离子、或铝离子;或与有机碱一起形成的配合物,这些有机碱例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺,等等。

[0031] “药效动力学(PD)曲线”是指一种药物在患者(或受试者或使用者)体内的疗效的曲线,它是通过 PD 参数表征的。“PD 参数”包括“药物 E<sub>max</sub>”(最大药物疗效)、“药物 EC<sub>50</sub>”(在该 E<sub>max</sub> 的 50% 下的药物浓度)以及副作用。

[0032] “PK 参数”是指在血液或血浆中药物浓度的量度,如:1)“药物 C<sub>max</sub>”,在血液或血浆中实现的药物最大浓度;2)“药物 T<sub>max</sub>”,在摄取之后达到 C<sub>max</sub> 经过的时间;以及 3)“药物暴露”,经过选择的一段时间药物存在于血液或血浆中的总浓度,它可以使用在经过所选择的一段时间(t)药物释放的一个时程的曲线下面积(AUC)而测量。一个或多个 PK 参数的改变提供了一种改进的 PK 曲线。

[0033] “PK 曲线”(profile)是指在血液或血浆中药物浓度的曲线。这样一种曲线可以是药物浓度随时间的一种关系(即“浓度-时间 PK 曲线”)或药物浓度与摄取的剂量数的一

种关系(即“浓度-剂量 PK 曲线”)。一个 PK 曲线是由 PK 参数表征的。

[0034] “预防”(“Preventing”)或“预防”(“prevention”)或“预防”(“prophylaxis”)是指降低一种病症例如疼痛发生的风险。

[0035] “药物前体”是指需要在体内转化以释放活性剂的活性剂衍生物。在某些实施例中,转化是酶转化。在某些实施例中,转化是环化转化。在某些实施例中,转化是酶转化和环化转化的组合。通常地,尽管不是必然地,药物前体直到被转化为活性剂时是药理学上无活性的。

[0036] “前体部分”是指当用于掩盖在活性剂之内的官能团时的保护基团的形式,其将活性剂转化为药物前体。典型地,该前体部分将通过一个或多个键而被附接到药物上,该一个或多个键在体内通过酶或非酶的方式而裂解。

[0037] 如在此所使用的“溶剂化物”是指由一种或多种溶质分子(例如药物前体或其一种药学上可接受的盐)与一种或多种溶剂分子所形成的复合物或聚集体。这样的溶剂化物典型地是具有基本上固定的溶质和溶剂的摩尔比率的结晶固体。作为举例,代表性的溶剂包括水、甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸,等等。当溶剂是水时,所形成的溶剂化物是一种水合物。

[0038] “治疗有效量”表示当给予患者用于预防或治疗一种病症例如疼痛时足以实现该治疗的一种化合物(例如药物前体)的量。“治疗有效量”将根据化合物、病症及其严重性以及患者的年龄、体重、等而改变。

[0039] 任何病症例如疼痛的“治疗”(“treating”)或“治疗”(“treatment”)在某些实施例中是指改善该病症(即阻止或减少该病症的发展)。在某些实施例中“治疗”或“治疗作用”是指改善不可被患者辨别的至少一个物理参数。在某些实施例中,“治疗”(“treating”)或“治疗”(“treatment”)是指或者在身体上(例如,可辨别症状的稳定)、生理上(例如,物理参数的稳定)抑或在这两个方面抑制该病症。在某些实施例中,“治疗”(“treating”)或“治疗”(“treatment”)是指延迟该病症的发作。

[0040] 详细说明

[0041] 在进一步描述本发明之前,应当理解的是本发明不限于如这些所述的具体实施例,当然可以改变。还应当理解的是,在此所使用的术语仅是为了描述具体实施例的目的并且不旨在进行限制,因为本发明的范围将仅仅由所附的权利要求书所限制。

[0042] 必须注意的是,如在此和在所附的权利要求中所使用的,单数形式“一个/一种”(“a”)、“一个/一种”(“an”)以及“该”包括复数指示物,除非上下文中另外清楚地指出。进一步值得注意的是,可以起草这些权利要求以排除任何任选的要素。这样,该陈述旨在用于与权利要求要素的叙述相结合使用的例如“唯一”、“仅仅”等这样的排他性术语、或使用“否定”限制的前置基础。

[0043] 应当理解的是,如在此所使用的术语“一个或一种”(“a/an”)实体是指这种实体的一个或多个。例如,一种化合物是指一种或多种化合物。这样,术语“一个或一种”(“a/an”)、“一个或多个”以及“至少一个”可以互换地使用。同样,术语“包含”、“包括”以及“具有”可以互换地使用。

[0044] 提供了在此所讨论的公开物仅仅是因为它们披露是在本申请的提交日期之前。在此绝不是承认由于在先发明而使本发明没有先于这样的公开物的资格。此外,所提供的公开日期可能是与实际公开日期不同的,这可能需要独立地证实。

[0045] 除非另外定义,在此所使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员所通常理解的相同的含义。虽然还可以将相似或等同于在此所描述的那些的任何方法和材料用于实践或本发明的测试中,现在对优选的方法和材料进行描述。在此所提及的所有公开物通过引用结合在此,用于披露和描述与这些公开物一起引证的方法和/或材料。

[0046] 除非另外指明,通常根据本领域熟知的常规方法并且如在各种通用或更具体的引用中所述来进行本发明实施例的方法和技术,这些引用是贯穿本说明书而被引证和讨论的。参见,例如 Loudon 的《有机化学》(organic Chemistry),第四版,纽约:牛津大学出版社 2002,第 360-361,1084-1085 页;史密斯(Smith)和马驰(March)的《March 高等有机化学》(March's Advanced organic Chemistry):“反应、机理以及结构”,第五版,威利国际科学(Wiley-Interscience),2001。

[0047] 在此使用的用于命名这些主题化合物的命名法展示于此处的实例中。在某些情况下,使用可商购的 AutoNom 软件(加利福尼亚州圣莱安德罗的 MDL)来得到该命名法。

[0048] 还将应当理解的是,为了清楚起见,在分开的实施例的情况下所说明的本发明的某些特征还可以在一个单一实施例中以组合的方式提供。相反,为了简明起见,在单一实施例中的情况下所说明的本发明的不同特征还可以分开地或以任何适当子组合的方式提供。与由这些变量代表的化学基团有关的这些实施例的所有组合在此具体地被本发明包含并且披露,正如各自以及每个组合被单独并且明确地被披露一样,其程度使这样的组合包括那些稳定的化合物(即,那些可以被分离、表征、并且测试生物活性的化合物)。另外,在描述这样的变量的这些实施例中列出的化学基团的所有子组合也在此具体地被本发明包含并且披露,正如各化学基团以及它们的每个这样的子组合在此被单独并且明确地被披露一样。

[0049] 通用合成步骤

[0050] 提供众所周知的化学合成方案和对于合成这些所披露的化合物有用的条件的许多一般参考文献是可获得的(参见,例如,史密斯(Smith)和马驰(March),《March 高等有机化学》(March's Advanced organic Chemistry):“反应、机理以及结构”,第五版,威利国际科学(Wiley-Interscience),2001;或沃格尔(Vogel),《实用有机化学教程》(A Textbook of Practical Organic Chemistry),包括“定性有机分析”(Including Qualitative Organic Analysis),第四版,纽约:朗曼(Longman),1978)。

[0051] 如在此所说明的多种化合物可以通过任何在本领域中已知的手段而被纯化,包括色谱手段,如高效液相色谱法(HPLC)、制备薄层色谱法、快速柱色谱法以及离子交换色谱法。可以使用任何适合的固定相,包括正相和反相连同离子树脂。参见,例如,斯奈德(Snyder)和科克兰德(Kirkland)的《现代液相色谱法导论》(Introduction to Modern Liquid Chromatography)第二版,约翰·威利父子出版公司(John Wiley and Sons),1979;以及《薄层色谱法》(Thin Layer Chromatography),斯特尔(Stahl)编辑,施普林格(Springer-Verlag),纽约,1969。

[0052] 在用于制备本披露的这些化合物的任何工艺过程中,保护在所涉及的任何这些分子上的敏感或反应基团可能是必要和/或所希望的。这可以借助于常规的保护基团实现,如在标准著作中所说明的,如格林(T. W. Greene)和伍斯(P. G. M. Wuts)的《有机合成中的

保护基团》(“Protective Groups in Organic Synthesis”),第四版,威利(Wiley),纽约,2006。可以使用本领域已知的方法在适宜的后期阶段去除这些保护基团。

[0053] 在此所述的这些化合物可以包含一个或多个手性中心和/或双键,并且因此可以作为立体异构体,例如双键异构体(即,几何异构体)、对映异构体或非对映异构体而存在。因此,包括立体异构体纯形式(例如,几何纯、对映异构体纯或非对映异构体纯)以及对映异构体和立体异构体混合物的化合物的所有可能的对映异构体和立体异构体都包括在在此这些化合物的描述中。可以使用熟练技术人员熟知的分离技术或手性合成技术将对映异构体和立体异构体混合物拆分成它们的组分:对映异构体或立体异构体。这些化合物还能够以数个互变异构的形式存在,包括烯醇式、酮式以及它们的混合物。因此,在此描绘的化学结构包括所展示的化合物的所有可能的互变异构形式。

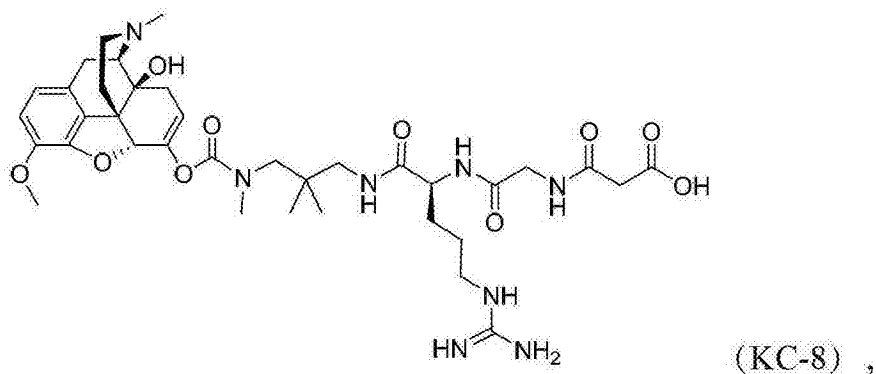
[0054] 所描述的这些化合物还包括同位素标记的化合物,其中一个或多个原子具有与在自然界中常规发现的原子质量不同的原子质量。可以结合到在此披露的化合物中的同位素的实例包括但不限于  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ ,等等。这些化合物能够以未溶剂化的形式以及溶剂化的形式(包括水合形式)存在。通常,化合物可以被水合或溶剂化。某些化合物能够以多种结晶或无定形的形式存在。通常,所有的物理形式对于在此所考虑的用途是等效的并且旨在包括在本披露的范围之内。

[0055] 代表性实施例

[0056] 现在将详细参考不同的实施例。应当理解的是发明并不限于这些实施例。相反,旨在覆盖可能包括在所允许的权利要求书的精神和范围之内的替代方案、修改、以及等效物。

[0057] 这些实施例提供了化合物 KC-8,即 N-1-[3-(羟考酮-6-烯醇-羰基-甲基-氨基)-2,2-二甲基-丙胺]-精氨酸-甘氨酸-丙二酸,如以下所示:

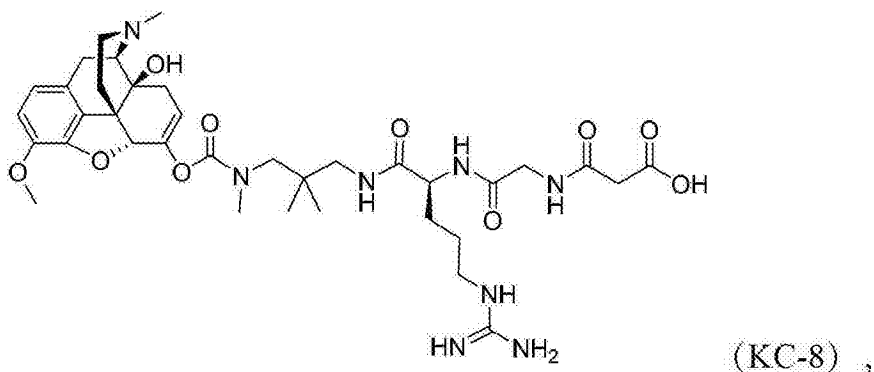
[0058]



[0059] 或其可接受的盐类、溶剂化物、或水合物。

[0060] 这些实施例提供了一种组合物,包括 N-1-[3-(羟考酮-6-烯醇-羰基-甲基-氨基)-2,2-二甲基-丙胺]-精氨酸-甘氨酸-丙二酸,即化合物 KC-8,如以下所示:

[0061]



[0062] 或其药学上可接受的盐类、溶剂化物、或水合物。

[0063] 本披露提供了化合物 KC-8, 一种提供羟考酮的控制释放的酮修饰的阿片样物质药物前体。在一种酮修饰的阿片样物质药物前体中, 一个前体部分通过羟考酮的烯醇氧原子附接到羟考酮上。在一种酮改性的阿片样物质药物前体中, 羟考酮的相应烯醇基团的氢原子被一个共价键替换成一个前体部分。

[0064] 在化合物 KC-8 中, 该前体部分包括一个可环化间隔基离去基团和一个可裂解部分。在化合物 KC-8 中, 酮改性的羟考酮药物前体是一种相应的化合物, 在这种相应的化合物中烯醇氧原子已经被带有氮亲核试剂的间隔离去基团所取代, 该离去基团被一个可酶裂解的部分保护, 该间隔离去基团和该氮亲核试剂的构型是使得当酶裂解该可裂解的部分时, 该氮亲核试剂能够形成环脲, 从该间隔离去基团中释放该化合物, 从而提供羟考酮。

[0065] 能够切割该可酶裂解的部分的酶可以是一种肽酶, 也被称为蛋白酶, 该包含可酶裂解的部分的前体部分经由一个酰胺(例如, 肽: -NHC(O)-)键而被连接到亲核氮上。在一些实施例中, 该酶是一种蛋白质的消化酶。本披露提供了为 GI 酶的酶(如胰蛋白酶)并且提供了为 GI 酶可裂解部分的酶可裂解部分(如胰蛋白酶可裂解部分)。

[0066] 相应的药物前体提供羟考酮的给药后活化、控制释放。该药物前体需要酶裂解来启动羟考酮的释放, 并且因此羟考酮的释放速率取决于酶裂解速率以及环化反应速率两者。由于快速酶裂解速率和快速分子内环化反应速率的结合, 化合物 KC-8 提供了羟考酮的有效控制释放。将该药物前体配置为使得如果它被不适当地给药, 它不会提供活性药物的过高血浆水平, 并且除了通过酶裂解之后的控制的环化反应以外不能容易地被分解以提供活性药物。

[0067] 当羟考酮被释放时形成的环状基团是合宜地药学上可接受的, 特别是一种药学上可接受的环脲。应当理解的是环脲通常是很稳定的并且具有低毒性。

[0068] 化合物的通用合成步骤

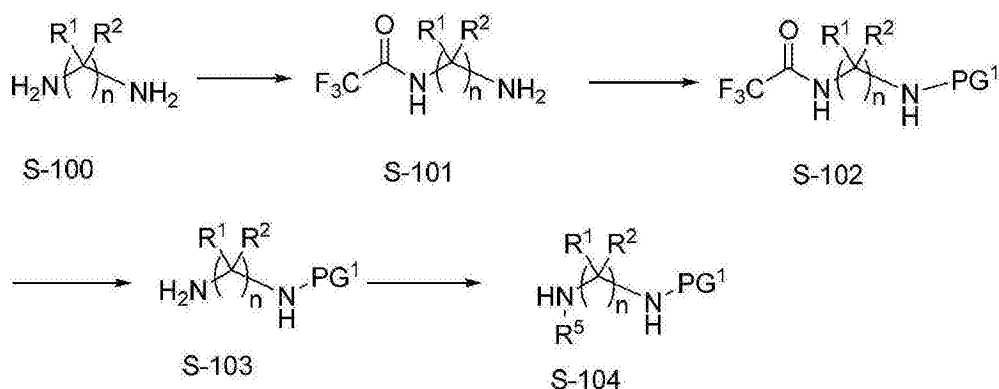
[0069] 以下显示了用于在此披露的化合物的代表性合成方案。化合物 KC-8 可以使用披露的方法合成。

[0070] 代表性合成方案

[0071] 化合物 S-104 的代表性合成显示于方案 1 中。在方案 1 中, 对于化合物 KC-8, n 是 3; 第一和第三偕的 R<sup>1</sup>和 R<sup>2</sup>是氢; 第二偕的 R<sup>1</sup>和 R<sup>2</sup>是甲基; R<sup>5</sup>是甲基; 并且 PG<sup>1</sup>是氨基保护基团。

[0072] 方案 1

[0073]



[0074] 在方案 1 中,化合物 S-100 是一种可商购的起始材料。可替代地,可以使用可商购的起始材料和 / 或通过常规合成方法制备的起始材料经由多种不同的合成路线合成化合物 S-100。

[0075] 继续参考方案 1,在氨基基团处用三氟乙酰基保护化合物 S-100 而形成化合物 S-101。三氟乙酰基可以使用试剂如三氟乙酸乙酯、三氟乙酰氯、或 1, 1, 1- 三氯 -3, 3, 3- 三氟丙酮的反应形成。

[0076] 化合物 S-101 在另一个氨基基团处被保护而形成化合物 S-102, 其中  $\text{PG}^1$  是一个氨基保护基团。氨基保护基团可以在格林 (T. W. Greene) 和伍斯 (P. G. M. Wuts) 的《有机合成中的保护基团》(“Protective Groups in Organic Synthesis”), 第四版, 威利, 纽约, 2006 中找到。代表性氨基保护基团包括但不限于甲酰基、酰基基团, 例如链烷酰基, 如乙酰基、烷氧基羰基基团, 如叔丁氧基羰基 (Boc); 芳基甲氧基羰基基团, 如苄氧羰基 (Cbz) 以及 9- 芴甲氧基羰基 (Fmoc); 芳基甲基基团, 如苄基 (Bn)、三苯甲基 (Tr)、以及 1, 1- 二-(4'- 甲氧苯基) 甲基; 甲硅烷基基团, 如三甲基硅烷基 (TMS) 以及叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBS); 等等。

[0077] 在某些实施例中,  $\text{PG}^1$  是 Boc。用于在化合物 S-102 上形成 Boc 基团的条件可以在格林 (Greene) 和伍斯 (Wuts) 中找到。一个方法是化合物 S-101 与二碳酸二叔丁酯反应。该反应可以任选地在一种活化剂 (如 DMAP) 的存在下进行。在方案 1 中, 在某些实施例中, 该三氟乙酰基保护基团和  $\text{PG}^1$  (如 Boc) 是正交保护基团。

[0078] 继续参考方案 1, 在化合物 S-102 上的三氟乙酰基基团被脱保护以形成化合物 S-103。去除三氟乙酰基基团的条件可以在 (Greene) 和伍斯 (Wuts) 中找到。去除三氟乙酰基基团的方法包括化合物 S-102 的水解。用于水解的某些条件包括与氢氧化钠或氢氧化锂的反应。

[0079] 继续参考方案 1,  $\text{R}^5$  基团被添加到化合物 S-103 上以形成化合物 S-104。可以通过使用保护 / 活化基团来促进在化合物 S-103 的氨基基团上添加  $\text{R}^5$  基团。在某些实施例中, 在加入  $\text{R}^5$  基团之前将硝基苯磺酰基添加到化合物 S-103 的氨基基团上。可以使用硝基苯磺酰氯来添加硝基苯磺酰基。

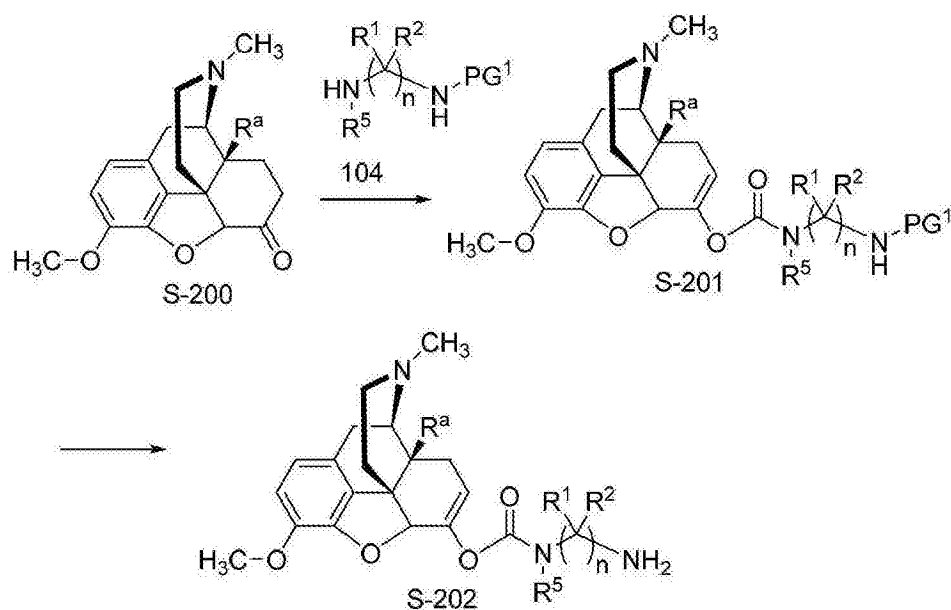
[0080] 在某些实施例中,  $\text{R}^5$  基团是甲基并且是通过使用甲基碘添加的。在添加  $\text{R}^5$  基团后, 可以去除该保护 / 活化基团而产生化合物 S-104。例如, 可以用苯硫酚进行硝基苯磺酰基的去除。

[0081] 化合物 S-202 的代表性合成显示于方案 2 中。在方案 2 中, 对于化合物 KC-8,  $\text{R}^a$  是羟基;  $n$  是 3; 第一和第三偕的  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  是氢; 第二偕的  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  是甲基;  $\text{R}^5$  是甲基; 并且  $\text{PG}^1$  是氨基保护基团。



[0082] 方案 2

[0083]



[0084] 在方案 2 中, 化合物 S-200 是一种可商购的起始材料。可替代地, 可以从天然材料半合成地衍生或使用可商购的起始材料和 / 或通过常规合成方法制备的起始材料经由多种不同的合成路线合成化合物 S-200。

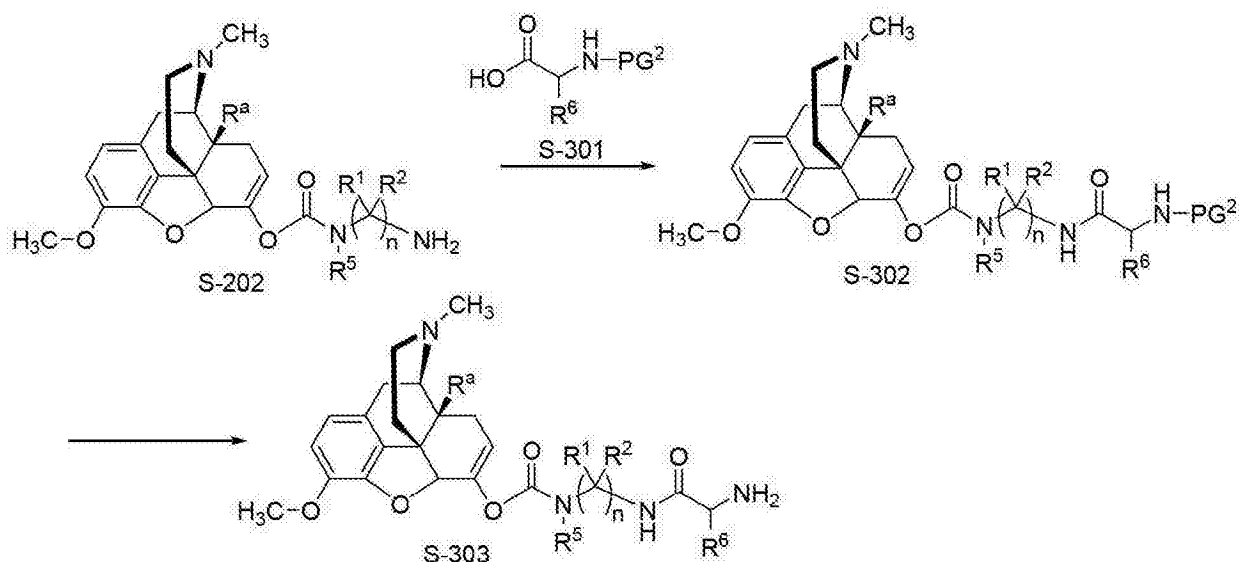
[0085] 继续参考方案 2, 化合物 S-200 与化合物 S-104 反应以形成化合物 S-201。在这个反应中, 化合物 S-200 用氨基甲酸酯形成试剂与化合物 S-104 的氨基基团反应而产生化合物 S-201。适合的氨基甲酸酯形成试剂包括氯甲酸酯, 如 4- 硝基苯基氯甲酸酯。

[0086] 继续参考方案 2, 从化合物 S-201 去除保护基团  $\text{PG}^1$  以形成化合物 S-202。去除氨基基团的条件可以在格林 (Greene) 和伍斯 (Wuts) 中找到。当  $\text{PG}^1$  是 Boc 基团时, 这些保护基可以用酸性条件去除, 如用盐酸或三氟乙酸处理。

[0087] 化合物 S-303 的代表性合成显示于方案 3 中。在方案 3 中, 对于化合物 KC-8,  $\text{R}^a$  是羟基;  $n$  是 3; 第一和第三偕的  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  是氢; 第二偕的  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  是甲基;  $\text{R}^5$  是甲基;  $\text{R}^6$  是精氨酸的侧链; 并且  $\text{PG}^2$  是任选的氨基保护基团。

[0088] 方案 3

[0089]



[0090] 参考方案3, 化合物S-202与化合物S-301反应以在一个肽偶联反应中形成化合物S-302。在某些实施例中, $\text{R}^6$ 是精氨酸的侧链并且任选地被保护。精氨酸的侧链的保护基团是本领域的技术人员已知的并且可以在格林(Greene)和伍斯(Wuts)中找到。在某些实例中,精氨酸的侧链的保护基团是磺酰基类型的保护基团,如2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃(Pbf)。其他的保护基团包括2,2,5,7,8-五甲基色满(Pmc)和1,2-二甲基吡啶-3-磺酰基(MIS)。

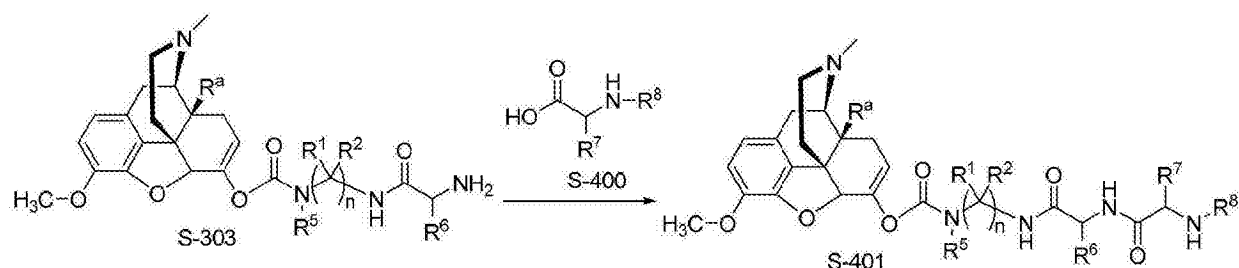
[0091] 一个肽偶联反应典型地使用一种常规肽偶联试剂,并且是在常规偶联反应条件下进行的,典型地在一种三烷基胺(如乙基二异丙胺或二异丙基乙胺(DIEA))的存在下进行。供使用的适合的偶联试剂包括(举例来说)碳二亚胺(如乙基-3-(3-二甲氨基)丙基碳二亚胺(EDC)、二环己基碳二亚胺(DCC)、二异丙基碳二亚胺(DIC)等等以及其他熟知的偶联试剂,如N,N'-羰基二咪唑、2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、苯并三唑-1-基氧基-三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸酯(BOP)、O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N',N''-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)等等。任选地,众所周知的偶联促进剂,如N-羟基丁二酰亚胺、1-羟基苯并三唑(HOBT)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAT)、N,N-二甲氨基吡啶(DMAP)等等,可以在该反应中采用。典型地,这种偶联反应是在一种惰性稀释剂(如THF或DMF)中从大约0°C至大约60°C的温度范围下进行持续大约1小时到大约72小时。在某些情况下,化合物S-202与化合物S-301反应以在HATU存在的条件下形成化合物S-302。

[0092] 继续参考方案3,随着去除氨基保护基团,化合物S-302被转化成化合物S-303。去除氨基基团的条件可以在格林(Greene)和伍斯(Wuts)中找到。当 $\text{PG}^2$ 是Boc基团时,这些保护基团可以用酸性条件去除,如用盐酸或三氟乙酸处理。

[0093] 化合物S-401的代表性合成显示于方案4中。在方案4中,对于化合物KC-8, $\text{R}^a$ 是羟基; $n$ 是3;第一和第三偕的 $\text{R}^1$ 和 $\text{R}^2$ 是氢;第二偕的 $\text{R}^1$ 和 $\text{R}^2$ 是甲基; $\text{R}^5$ 是甲基; $\text{R}^6$ 是精氨酸的侧链; $\text{R}^7$ 是甘氨酸的侧链;并且 $\text{R}^8$ 是丙二酰基团。

[0094] 方案4

[0095]



[0096] 在方案4中,化合物S-400是一种可商购的起始材料。可替代地,可以使用可商购的起始材料和/或通过常规合成方法制备的起始材料经由多种不同的合成路线合成化合物S-400。

[0097] 参考方案4,在一个肽偶联反应中化合物S-303与化合物S-400反应而形成化合物S-401。一个肽偶联反应典型地使用一种常规肽偶联试剂,并且是在常规偶联反应条件下进行的,典型地在一种三烷基胺(如乙基二异丙胺或二异丙基乙胺(DIEA))的存在下进行。供使用的适合的偶联试剂包括(举例来说)碳二亚胺(如乙基-3-(3-二甲氨基)丙基碳二亚胺(EDC)、二环己基碳二亚胺(DCC)、二异丙基碳二亚胺(DIC)等等以及其他熟知的偶联试剂,如N,N'-羰基二咪唑、2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、苯并三唑-1-基氧基-三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸酯(BOP)、O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)等等。任选地,众所周知的偶联促进剂、如N-羟基丁二酰亚胺、1-羟基苯并三唑(HOBT)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAT)、N,N-二甲氨基吡啶(DMAP)等等,可以在该反应中采用。典型地,这种偶联反应是在一种惰性稀释剂(如THF或DMF)中从大约0°C至大约60°C的温度范围下进行持续大约1小时到大约72小时。在某些情况下,化合物S-303与化合物S-400反应以在HATU存在的条件下形成化合物S-401。

[0098] 在方案4的某些情况下,当化合物S-400与具有R<sup>8</sup>为氢的化合物S-303反应时,在氨基酸偶联反应之后R<sup>8</sup>作为丙二酰基团被加入。可以通过与丙二酸单-叔丁酯的反应来附接丙二酰基团。可以用活化试剂辅助使用丙二酸单-叔丁酯的反应,如对称酸酐、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HBTU)、二环己基碳二亚胺(DCC)、二异丙基碳二亚胺(DIC)/1-羟基苯并三唑(HOBT)、以及苯并三唑-1-基氧基-三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸酯(BOP)。也可以通过使用N-羧甲基丙二酸叔丁酯来附接丙二酰基团。

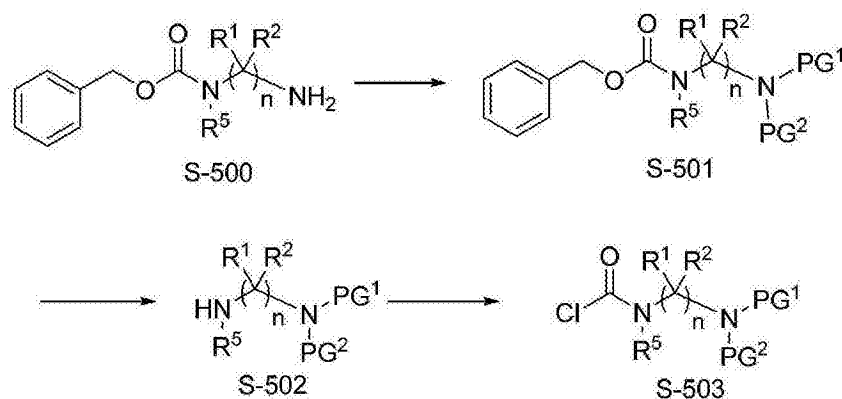
[0099] 继续参考方案4,可以进行其他保护基团的去除(如果使用其他的保护基团),如在该R<sup>6</sup>部分上存在的保护基团。用于去除其他保护基团的条件取决于该保护基团的身份并且对于本领域的技术人员是已知的。这些条件同样可以在格林(Greene)和伍斯(Wuts)中找到。

[0100] 另外的代表性合成方案

[0101] 化合物S-503的代表性合成显示于方案5中。在方案5中,对于化合物KC-8,n是3;第一和第三偕的R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>是氢;第二偕的R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>是甲基;R<sup>5</sup>是甲基;并且PG<sup>1</sup>和PG<sup>2</sup>是任选的氨基保护基团。

[0102] 方案5

[0103]



[0104] 在方案 5 中,化合物 S-500 是一种可商购的起始材料。可替代地,可以使用可商购的起始材料和 / 或通过常规合成方法制备的起始材料经由多种不同的合成路线合成化合物 S-500。

[0105] 继续参考方案 5,在氨基基团处化合物 S-500 被保护以形成化合物 S-501,其中 PG<sup>1</sup> 和 PG<sup>2</sup> 是氨基保护基团。氨基保护基团可以在格林(P. G. M. Greene)和伍斯(P. G. M. Wuts)的《有机合成中的保护基团》(“Protective Groups in Organic Synthesis”),第四版,威利,纽约,2006 中找到。代表性氨基保护基团包括但不限于甲酰基、酰基基团,例如链烷酰基,如乙酰基、烷氧基羰基基团,如叔丁氧基羰基(Boc);芳基甲氧基羰基基团,如苄氧羰基(Cbz)以及 9-苄基甲氧基羰基(Fmoc);芳基甲基基团,如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、以及 1,1-二-(4'-甲氧苯基)甲基;甲硅烷基基团,如三甲基硅烷基(TMS)以及叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS);等等。

[0106] 在某些实施例中,PG<sup>1</sup>和 PG<sup>2</sup>是 Boc 基团。用于在化合物 S-501 上形成 Boc 基团的条件可以在格林(Greene)和伍斯(Wuts)中找到。一个方法是化合物 S-500 与二碳酸二叔丁酯反应。该反应可以任选地在一种活化剂(如 DMAP)的存在下进行。

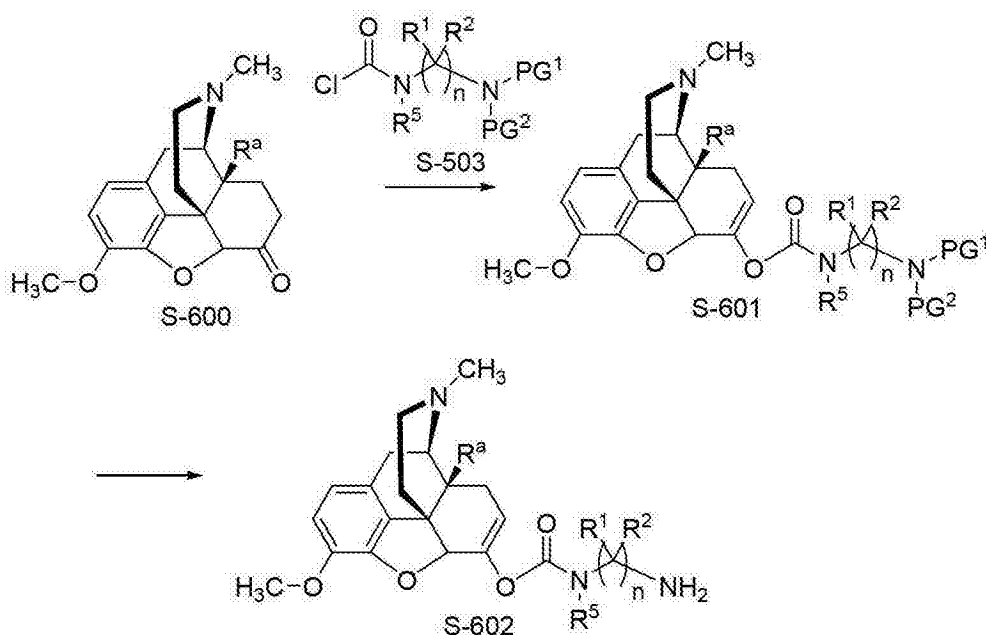
[0107] 继续参考方案 5,在化合物 S-501 上的羧苄基基团被脱保护以形成化合物 S-502。去除羧苄基基团的条件可以在(Greene)和伍斯(Wuts)中找到。去除羧苄基基团的方法包括化合物 S-501 的氢解或用 HBr 处理化合物 S-501。去除羧苄基基团的一种方法是使化合物 S-501 与氢和钯反应。

[0108] 继续参考方案 5,化合物 S-502 与光气反应以形成化合物 S-503。与光气的反应在化合物 502 的氨基基团上形成一种酰氯。其他试剂可以用作光气的取代基,例如双光气或三光气。

[0109] 化合物 S-602 的代表性合成显示于方案 6 中。在方案 6 中,对于化合物 KC-8,R<sup>a</sup>是羟基;n 是 3;第一和第三偕的 R<sup>1</sup>和 R<sup>2</sup>是氢;第二偕的 R<sup>1</sup>和 R<sup>2</sup>是甲基;R<sup>5</sup>是甲基;并且 PG<sup>1</sup>和 PG<sup>2</sup>是任选的氨基保护基团。

[0110]

## 方案 6



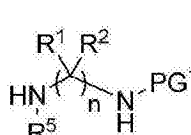
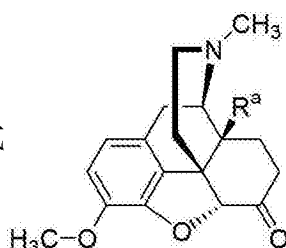
[0111] 在方案 6 中, 化合物 S-600 是一种可商购的起始材料。可替代地, 可以从天然材料半合成地衍生或使用可商购的起始材料和 / 或通过常规合成方法制备的起始材料经由多种不同的合成路线合成化合物 S-600。

[0112] 继续参考方案 6, 化合物 S-600 与化合物 S-503 反应以形成化合物 S-601。在这个反应中, 化合物 S-600 的烯醇化物与化合物 S-503 的酰氯反应以形成氨基甲酸酯。

[0113] 继续参考方案 6, 从化合物 S-601 去除任选的保护基 PG<sup>1</sup> 和 PG<sup>2</sup> 以形成化合物 S-602。去除氨基基团的条件可以在格林 (Greene) 和伍斯 (Wuts) 中找到。当 PG<sup>1</sup> 和 / 或 PG<sup>2</sup> 是 Boc 基团时, 这些保护基团可以用酸性条件去除, 如用盐酸或三氟乙酸处理。

[0114] 可以如以上的方案 (如方案 3 和 4) 使用化合物 S-602 来制备化合物 KC-8。

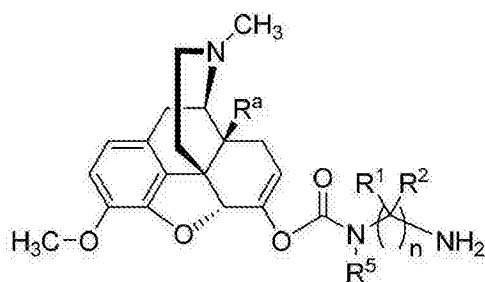
[0115] 如在此更详细地说明的, 本披露提供的方法和中间产物对于制备本披露的化合物, 或它们的盐或溶剂化物或立体异构物是有用的。因此, 本披露提供了一种制备本披露的化合物的方法, 该方法包括:

[0116] 使具有下式的化合物:  与具有式  的化合物接

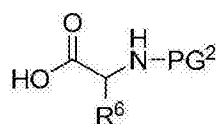
触, 其中, R<sup>a</sup> 是羟基; n 是 3; 第一和第三偕的 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是氢; 第二偕的 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是甲基; R<sup>5</sup> 是甲基; 并且 PG<sup>1</sup> 是在氨基甲酸酯形成试剂存在下的氨基保护基团。

[0117] 因此如在此更详细地说明的, 本披露提供了一种制备本披露的化合物的方法, 该方法包括:

[0118] 使具有下式的化合物：



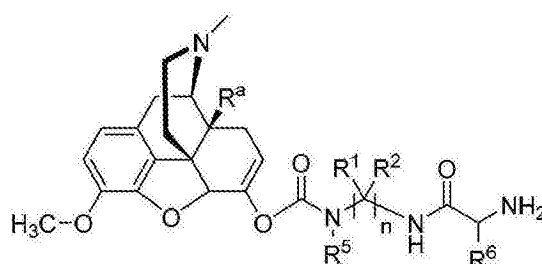
与具有式



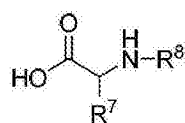
的化合物接触，其中， $R^a$ 是羟基； $n$ 是3；第一和第三偕的 $R^1$ 和 $R^2$ 是氢；第二偕的 $R^1$ 和 $R^2$ 是甲基； $R^5$ 是甲基； $R^6$ 是精氨酸的侧链；并且 $PG^2$ 是氨基保护基团。

[0119] 因此如在此更详细地说明的，本披露提供了一种制备本披露的化合物的方法，该方法包括：

[0120] 使具有下式的化合物：



与一种具有式



的化合物接触，其中 $R^a$ 是羟基； $n$ 是3；第一和第三偕的 $R^1$ 和 $R^2$ 是氢；第二偕的 $R^1$ 和 $R^2$ 是甲基； $R^5$ 是甲基； $R^6$ 是精氨酸的侧链； $R^7$ 是甘氨酸的侧链；并且 $R^8$ 是丙二酰基。

[0121] 在一个实例中，上述方法进一步涉及形成本披露的化合物的盐的步骤。多个实施例是针对在此所述的其他方法；以及针对由任何在此所述的方法制备的产品。

[0122] 胰蛋白酶抑制剂类

[0123] 如在此所披露的，本披露还提供了药物组合物以及它们的使用方法，其中这些药物组合物包括一种药物前体(通过酶裂解继之以分子内环化反应提供羟考酮的控制释放的化合物 KC-8)、以及一种胰蛋白酶抑制剂，该抑制剂与介导羟考酮从前体药物中的酶介导释放的酶相互作用从而减弱该药物前体的酶裂解。这种披露提供了为胰蛋白酶的酶。

[0124] 如在此使用的，术语“胰蛋白酶抑制剂”是指能够抑制胰蛋白酶对底物的作用的任何试剂。该术语“胰蛋白酶抑制剂”还包括胰蛋白酶抑制剂的盐类。可以使用本领域熟知的测定法测量一种试剂抑制胰蛋白酶的能力。例如，在一个典型的测定中，一个单元相应于与通过一个苯甲酰基-L-精氨酸乙酯单元(BAEE-U)降低胰蛋白酶活性的抑制剂的量。一个BAEE-U是在pH7.6和25°C下使在253 nm处的吸光度增加0.001/分钟的酶的量。例如，参见小泽征尔(Ozawa)，拉斯科夫斯基(Laskowski)的1966，《生物化学杂志》(J. Biol. Chem.) 241, 3955 以及比尔克(Birk)的1976，《酶学方法》(Meth. Enzymol.) 45, 700。在某些情况下，一种胰蛋白酶抑制剂可以与胰蛋白酶的活性部位相互作用，如S1袋和S3/4袋。该S1袋具有一个天冬氨酸残基，它对于带正电荷的部分具有亲和力。该S3/4袋是一个疏水袋。本披露提供了特异性的胰蛋白酶抑制剂和非特异性的丝氨酸蛋白酶抑制剂。

[0125] 存在许多本领域已知的胰蛋白酶抑制剂,对胰蛋白酶具有特异性的那些以及抑制胰蛋白酶和其他蛋白酶例如胰凝乳蛋白酶的那些这两者。本披露提供了作为蛋白质、肽、以及小分子的胰蛋白酶抑制剂。本披露提供的胰蛋白酶抑制剂是不可逆抑制剂或可逆抑制剂。本披露提供的胰蛋白酶抑制剂是竞争性抑制剂、非竞争性抑制剂、或反竞争性抑制剂。本披露提供了自然的、合成的或半合成胰蛋白酶抑制剂。

[0126] 胰蛋白酶抑制剂可以从多种动物或植物来源得到:例如大豆、玉米、利马豆(lima)以及其他豆类、南瓜、向日葵、牛以及其他动物胰脏和肺、鸡和火鸡蛋白、基于大豆的婴儿配方、以及哺乳动物血液。胰蛋白酶抑制剂还可以是微生物来源的:例如抗痛素;参见,例如,H. Umezawa, 1976,《酶学方法》(Meth. Enzymol.) 45, 678。胰蛋白酶抑制剂还可以是精氨酸或赖氨酸模拟物或其他合成化合物:例如芳基胍、苯甲脒、3, 4-二氯异香豆素、二异丙基氟磷酸酯、甲磺酸加贝酯和苯甲基磺酰氟、或其取代的型式或类似物。在某些实施例中,胰蛋白酶抑制剂包括一个共价可修饰的基团,如一个氯酮部分、一个醛部分、或一个环氧化物部分。胰蛋白酶抑制剂的其他实例是抑肽酶、卡莫司他、以及喷他咪。

[0127] 如在此使用的,精氨酸或赖氨酸模拟物是一种能够结合到胰蛋白酶的 P<sup>1</sup>口袋上和/或干扰胰蛋白酶活性部位功能的化合物。该精氨酸或赖氨酸模拟物可以是一种可裂解的或不可裂解的部分。

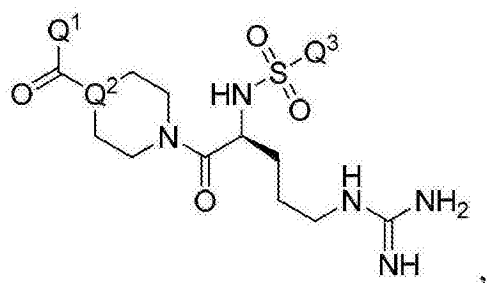
[0128] 在一个实施例中,该胰蛋白酶抑制剂是从大豆中得到的。从大豆(Glycine max)得到的胰蛋白酶抑制剂是可容易地得到的并且被认为对于人类消费是安全的。它们包括但不限于抑制胰蛋白酶的 SBTI,以及抑制胰蛋白酶和胰凝乳蛋白酶的 Bowman-Birk 抑制剂。这样的胰蛋白酶抑制剂是可以例如从美国密苏里州圣路易斯市西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)获得的。

[0129] 应当理解的是,根据这些实施例的药物组合物可以进一步包括一种或多种其他的胰蛋白酶抑制剂。

[0130] 如以上陈述的,胰蛋白酶抑制剂可以是一种精氨酸或赖氨酸模拟物或其他的合成化合物。在某些实施例中,该胰蛋白酶抑制剂是一种精氨酸模拟物或一种赖氨酸模拟物,其中该精氨酸模拟物或赖氨酸模拟物是一种合成化合物。

[0131] 某些胰蛋白酶抑制剂包括下式的化合物:

[0132]



[0133] 其中:

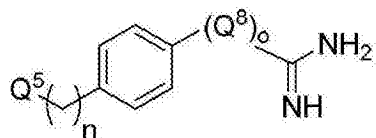
[0134] Q<sup>1</sup>选自 -O-Q<sup>4</sup>或 -Q<sup>4</sup>-COOH,其中 Q<sup>4</sup>是 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0135] Q<sup>2</sup>是 N 或 CH;并且

[0136] Q<sup>3</sup>是芳基或取代的芳基。

[0137] 某些胰蛋白酶抑制剂包括下式的化合物:

[0138]

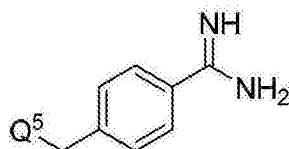


[0139] 其中：

[0140]  $Q^5$  是  $-C(=O)-COOH$  或  $-NH-Q^6-Q^7-SO_2-C_6H_5$ , 其中[0141]  $Q^6$  是  $-(CH_2)_p-COOH$ ;[0142]  $Q^7$  是  $-(CH_2)_r-C_6H_5$ ;[0143]  $Q^8$  是  $NH$ ;[0144]  $n$  是从 0 至 2 的一个数;[0145]  $o$  是 0 或 1;[0146]  $p$  是从 1 到 3 的一个整数;并且[0147]  $r$  是从 1 到 3 的一个整数。

[0148] 某些胰蛋白酶抑制剂包括下式的化合物:

[0149]



[0150] 其中：

[0151]  $Q^5$  是  $-C(=O)-COOH$  或  $-NH-Q^6-Q^7-SO_2-C_6H_5$ , 其中[0152]  $Q^6$  是  $-(CH_2)_p-COOH$ ;[0153]  $Q^7$  是  $-(CH_2)_r-C_6H_5$ ;并且[0154]  $p$  是从 1 到 3 的一个整数;并且[0155]  $r$  是从 1 到 3 的一个整数。

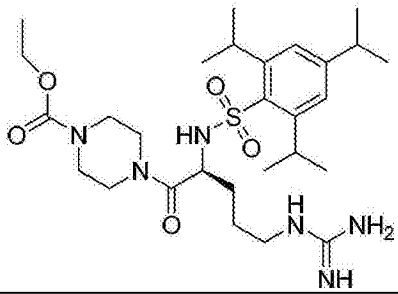
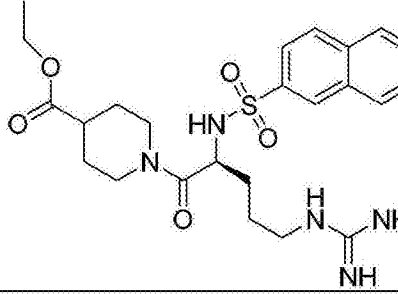
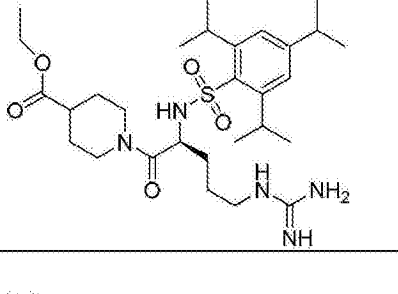
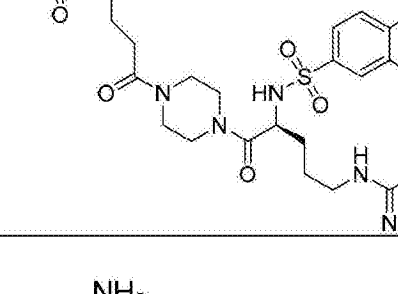
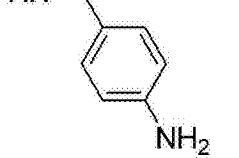
[0156] 某些胰蛋白酶抑制剂包括以下化合物:

[0157]

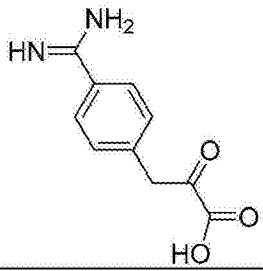
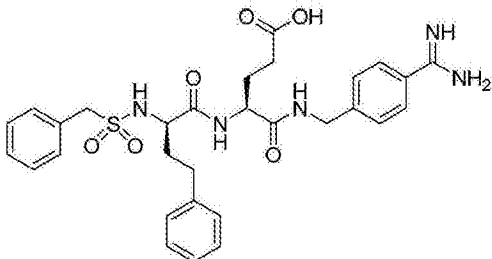
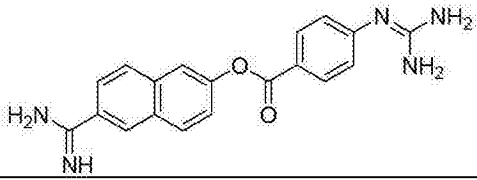
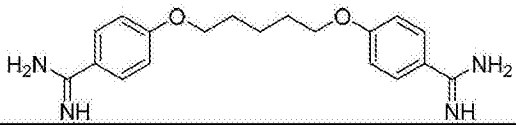
|         |  |                                           |
|---------|--|-------------------------------------------|
| 化合物 101 |  | (S)- 乙基 4-(5-胍基-2-(萘-2-亚磺酰氨基)戊酰基)哌嗪-1-羧酸酯 |
|---------|--|-------------------------------------------|

[0158]



|         |                                                                                     |                                                  |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 化合物 102 |    | (S)- 乙基 4-(5-胍基-2-(2,4,6-三异丙苯基亚磺酰氨基)戊酰基)哌啶-1-羧酸酯 |
| 化合物 103 |    | (S)- 乙基 1-(5-胍基-2-(萘-2-亚磺酰氨基)戊酰基)哌啶-4-羧酸酯        |
| 化合物 104 |   | (S)- 乙基 1-(5-胍基-2-(2,4,6-三异丙苯基亚磺酰氨基)戊酰基)哌啶-4-羧酸酯 |
| 化合物 105 |  | (S)-6-(4-(5-胍基-2-(萘-2-亚磺酰氨基)戊酰基)哌啶-1-基)-6-氧代己酸   |
| 化合物 106 |  | 4-氨基苄胺<br>(还称为 4-氨基苄胺)                           |

[0159]

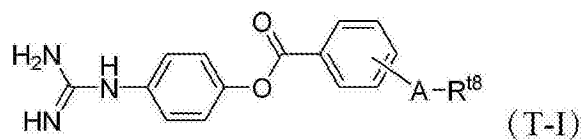
|         |                                                                                     |                                                   |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 化合物 107 |    | 3-(4-氨基苄基)-2-氧代丙酸                                 |
| 化合物 108 |    | (S)-5-(4-氨基苄基)-5-氧-4-((R)-4-苄基-2-(苄基亚磺酰氨基)丁酰氨基)戊酸 |
| 化合物 109 |    | 6-氨基苄基-2-基 4-(二氨基亚甲氨基)苯甲酸酯                        |
| 化合物 110 |  | 4,4'-(戊烷-1,5-二基双(氧))二苯甲脒                          |

[0160] 制备化合物 101、化合物 102、化合物 103、化合物 104、化合物 105、化合物 107、以及化合物 108 的方法的描述提供在 2010 年 4 月 22 日发表的 PCT 国际公开号 WO2010/045599A1 中,通过引用以其全文结合在此。化合物 106、化合物 109、以及化合物 110 是可商购的,例如从美国密苏里州圣路易斯市西格玛奥德里奇公司。

[0161] 在某些实施例中,该胰蛋白酶抑制剂是 SBTI、BBSI、化合物 101、化合物 106、化合物 108、化合物 109、或化合物 110。在某些实施例中,该胰蛋白酶抑制剂是卡莫司他。

[0162] 在某些实施例中,该胰蛋白酶抑制剂是具有式 T-I 的化合物:

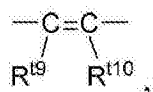
[0163]



[0164] 其中

[0165] A 代表具有下式的基团:

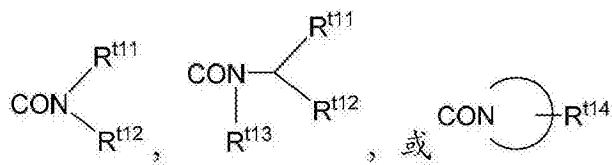
[0166]



[0167]  $\text{R}^{\text{t9}}$  和  $\text{R}^{\text{t10}}$  各自独立地代表一个氢原子或一个  $\text{C}_{1-4}$  烷基基团,

[0168]  $R^{t8}$ 代表选自下式的基团：

[0169]



[0170] 其中  $R^{t11}$ 、 $R^{t12}$ 、以及  $R^{t13}$ 各自独立地代表

[0171] (1) 一个氢原子，

[0172] (2) 一个苯基，

[0173] (3) 一个由苯基取代的  $C_{1-4}$ 烷基，

[0174] (4) 一个  $C_{1-10}$ 烷基；

[0175] (5) 一个  $C_{1-10}$ 烷氧基，

[0176] (6) 一个具有 1 至 3 个双键的  $C_{2-10}$ 链烯基，

[0177] (7) 一个具有 1 至 2 个三键的  $C_{2-10}$ 炔基，

[0178] (8) 一个具有下式的基团： $R^{t15}-C(O)XR^{t16}$ ，

[0179] 其中  $R^{t15}$ 代表一个单键或一个  $C_{1-8}$ 烯炔基团，

[0180] X 代表一个氧原子或一个 NH- 基团，并且

[0181]  $R^{t16}$ 代表一个氢原子、一个  $C_{1-4}$ 烷基、一个苯基或一个由苯基取代的  $C_{1-4}$ 烷基，或

[0182] (9) 一个  $C_{3-7}$ 环烷基；

[0183] 该结构  代表一个 4-7 元单环的杂环，它含有 1 到 2 个氮或氧原子，

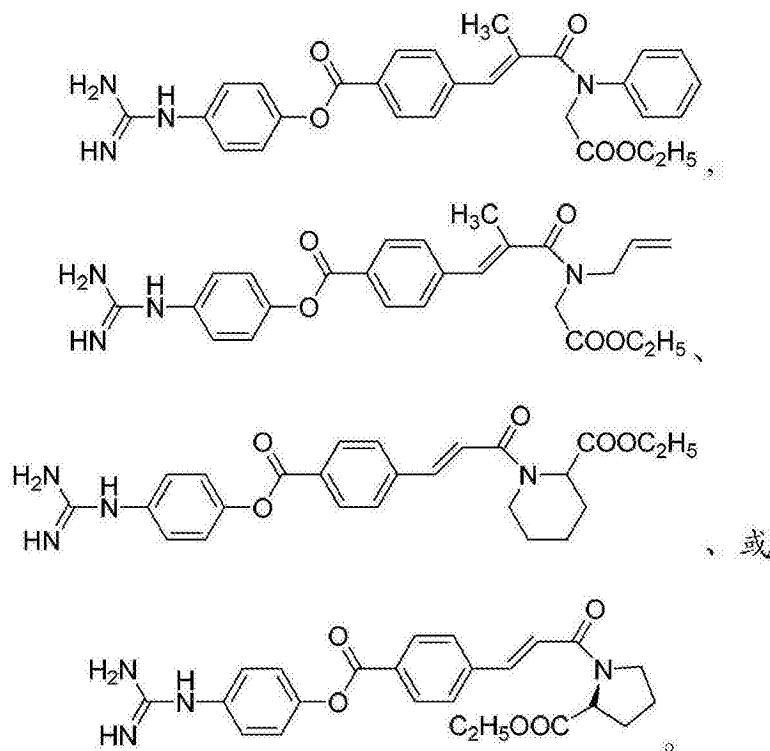
[0184]  $R^{t14}$ 代表一个氢原子、一个由苯基取代的  $C_{1-4}$ 烷基或具有下式的基团： $\text{COOR}^{t17}$ ，其中  $R^{t17}$ 代表一个氢原子、一个  $C_{1-4}$ 烷基、或一个由苯基取代的  $C_{1-4}$ 烷基；

[0185] 条件是  $R^{t11}$ 、 $R^{t12}$ 、以及  $R^{t13}$ 不同时代表氢原子；

[0186] 或其无毒的盐类、酸加成盐或水合物。

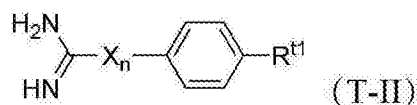
[0187] 在某些实施例中，该胰蛋白酶抑制剂是选自以下的化合物：

[0188]



[0189] 在某些实施例中,该胰蛋白酶抑制剂是具有式 T-II 的化合物:

[0190]



[0191] 其中

[0192] X 是 NH;

[0193] n 是 0 或 1;并且

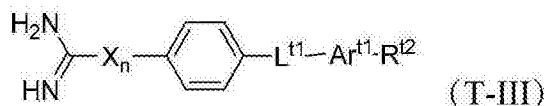
[0194]  $R^{t1}$ 选自氢、卤素、硝基、烷基、取代的烷基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、酰基、氨酰基、胍基、脒基、脲基、氨基、取代的氨基、羟基、氰基以及  $-(CH_2)_m-C(O)-O-(CH_2)_m-C(O)-N-R^{n1}R^{n2}$ , 其中各 m 独立地是 0 至 2, 并且  $R^{n1}$ 和  $R^{n2}$ 独立地选自氢和  $C_{1-4}$ 烷基。

[0195] 在某些实例中,在式 T-II 中,  $R^{t1}$ 是胍基或脒基。

[0196] 在某些实例中,在式 T-II 中,  $R^{t1}$ 是  $-(CH_2)_m-C(O)-O-(CH_2)_m-C(O)-N-R^{n1}R^{n2}$ , 其中 m 是 1, 并且  $R^{n1}$ 和  $R^{n2}$ 是甲基。

[0197] 在某些实施例中,该胰蛋白酶抑制剂是具有式 T-III 的化合物:

[0198]



[0199] 其中

[0200] X 是 NH;

[0201] n 是 0 或 1;

[0202]  $L^{t1}$ 选自  $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-(CH_2)_m-O-$ 、 $-OCH_2-Ar^{t2}-CH_2O-$ 、 $-C(O)-NR^{t3}-$ 、以及  $-NR^{t3}-C(O)-$ ;

[0203]  $R^{t3}$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、以及取代的  $C_{1-6}$ 烷基；

[0204]  $Ar^{t1}$ 和  $Ar^{t2}$ 独立地是取代的或未取代的芳基基团；

[0205]  $m$ 是从 1 到 3 的一个数；并且

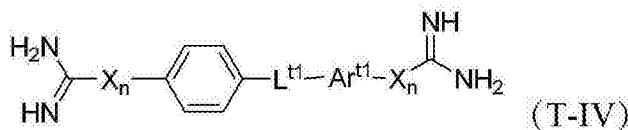
[0206]  $R^{t2}$ 选自氢、卤素、硝基、烷基、取代的烷基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、酰基、氨酰基、胍基、脒基、脞基、氨基、取代的氨基、羟基、氰基以及  $-(CH_2)_m-C(O)-O-(CH_2)_m-C(O)-N-R^{n1}R^{n2}$ ，其中各  $m$  独立地是 0 至 2，并且  $R^{n1}$ 和  $R^{n2}$ 独立地选自氢和  $C_{1-4}$ 烷基。

[0207] 在某些实例中，在式 T-III 中， $R^{t2}$ 是胍基或脒基。

[0208] 在某些实例中，在式 T-III 中， $R^{t2}$ 是  $-(CH_2)_m-C(O)-O-(CH_2)_m-C(O)-N-R^{n1}R^{n2}$ ，其中  $m$  是 1，并且  $R^{n1}$ 和  $R^{n2}$ 是甲基。

[0209] 在某些实施例中，该胰蛋白酶抑制剂是具有式 T-IV 的化合物：

[0210]



[0211] 其中

[0212] 每个  $X$  是  $NH$ ；

[0213] 每个  $n$  独立地是 0 或 1；

[0214]  $L^{t1}$ 选自  $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-(CH_2)_m-O-$ 、 $-OCH_2-Ar^{t2}-CH_2O-$ 、 $-C(O)-NR^{t3}-$ 、以及  $-NR^{t3}-C(O)-$ ；

[0215]  $R^{t3}$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、以及取代的  $C_{1-6}$ 烷基；

[0216]  $Ar^{t1}$ 和  $Ar^{t2}$ 独立地是取代的或未取代的芳基基团；并且

[0217]  $m$ 是从 1 到 3 的一个数。

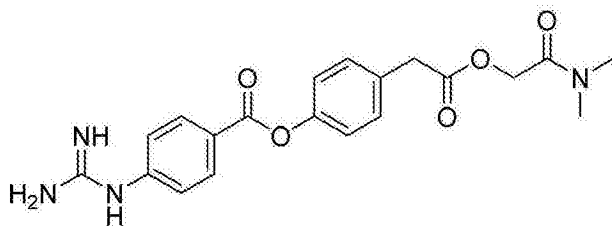
[0218] 在某些实例中，在式 T-IV 中， $Ar^{t1}$ 或  $Ar^{t2}$ 是苯基。

[0219] 在某些实例中，在式 T-IV 中， $Ar^{t1}$ 或  $Ar^{t2}$ 是萘基。

[0220] 在某些实施例中，该胰蛋白酶抑制剂是化合物 109。

[0221] 在某些实施例中，该胰蛋白酶抑制剂是

[0222]



[0223] 在某些实施例中，该胰蛋白酶抑制剂是化合物 110 或其双芳基脒变体；例如，参见 J. D. Geratz、M. C. -F. Cheng 和 R. R. Tidwell (1976) 的《医药化学杂志》(J Med. Chem.) 19, 634-639。

[0224] 应当理解的是，本发明还包括涉及蛋白同化作用的其他酶的抑制剂，这些抑制剂可以与化合物 KC-8 组合使用来减弱羟考酮从药物前体中释放。

[0225] 药物前体与胰蛋白酶抑制剂的组合

[0226] 如以上所讨论的，本披露提供了多种药物组合物，这些药物组合物包含一种胰蛋

白酶抑制剂和化合物 KC-8 (一种酮改性的羟考酮药物前体), 该药物前体包含一个胰蛋白酶可裂解的部分, 当裂解时, 该胰蛋白酶可裂解部分有助于羟考酮的释放。以下描述了含有化合物 KC-8 和一种胰蛋白酶抑制剂的组合物的实例。

[0227] 这些实施例提供了一种药物组合物, 该药物组合物包含具有式 T-I 到 T-IV 的化合物以及化合物 KC-8、或其一种药学上可接受的盐。这些实施例提供了一种药物组合物, 该药物组合物包含化合物 109 和化合物 KC-8、或其一种药学上可接受的盐。

[0228] 某些实施例提供了化合物 KC-8 与胰蛋白酶抑制剂的组合, 其中该胰蛋白酶抑制剂示于下表中。

[0229]

| 药物前体     | 胰蛋白酶抑制剂 |
|----------|---------|
| 化合物 KC-8 | SBTI    |
| 化合物 KC-8 | BBSI    |
| 化合物 KC-8 | 化合物 101 |
| 化合物 KC-8 | 化合物 106 |
| 化合物 KC-8 | 化合物 108 |
| 化合物 KC-8 | 化合物 109 |
| 化合物 KC-8 | 化合物 110 |
| 化合物 KC-8 | 卡莫司他    |

[0230] 化合物 KC-8 与其他药物的组合

[0231] 本披露提供了一种化合物 KC-8 以及包含在一种药物组合物中的另外的药物前体或药物。这样一种药物前体或药物将提供另外的止痛或其他益处。实例包括阿片样物质、扑热息痛、非甾体抗炎药 (NSAID) 以及其他镇痛药。在一个实施例中, 化合物 KC-8 将与一种阿片样物质拮抗剂药物前体或药物结合。其他实例包括具有不同于止痛或除了止痛之外的益处的药物或药物前体。这些实施例提供了一种药物组合物, 该药物组合物包含化合物 KC-8 和扑热息痛、或其一种药学上可接受的盐。

[0232] 这样的组合物还可以包含一种胰蛋白酶抑制剂。在某些实施例中, 该胰蛋白酶抑制剂选自 SBTI、BBSI、化合物 101、化合物 106、化合物 108、化合物 109、以及化合物 110。在某些实施例中, 该胰蛋白酶抑制剂是化合物 109。在某些实施例中, 该胰蛋白酶抑制剂是卡莫司他。

[0233] 在某些实施例中, 一种药物组合物可以包括化合物 KC-8、一种非阿片样物质药物以及至少一种阿片样物质或阿片样物质药物前体。

[0234] 药物组合物和使用方法

[0235] 如在此所披露的, 这些实施例提供了一种组合物, 包含 N-1-[3-(羟考酮-6-烯

醇-羰基-甲基-氨基)-2,2-二甲基-丙胺]-精氨酸-甘氨酸-丙二酸,即化合物 KC-8。根据这些实施例的这种药物组合物可以进一步包含一种药学上可接受的载体。这种组合物被合宜地配制成一个适合用于口服(包括颊和舌下)给药的形式,例如作为片剂、胶囊剂、薄膜、粉末、混悬液、溶液、糖浆、分散体或乳剂。这种组合物可以含有在药物制剂中常规的多种组分,例如一种或多种载体、粘合剂、润滑剂、赋形剂(例如,用于赋予控制释放特征)、pH 调节剂、甜味剂、增量剂、着色剂或另外的活性剂。

[0236] 患者可以是人,以及还有其他哺乳动物,例如家畜、动物园动物以及伴侣动物,例如猫、狗或马。

[0237] 在另一方面,这些实施例提供了一种如在上文所述的药物组合物在治疗疼痛中的用途。根据这些实施例的药物组合物例如在患有疼痛或处于患有疼痛的风险的患者的治疗中是有用的。因此,本披露提供了治疗或预防在受试者中的疼痛的方法,这些方法包括向受试者给予一种所披露的组合物。本披露提供了所披露的供治疗或预防使用的或作为一种药剂的组合物。本披露还提供了所披露的组合物用于制造药剂(尤其是用于制造用于治疗或预防疼痛的药剂)的用途。

[0238] 本披露的组合物可以被用于治疗或预防疼痛,包括但不限于包括:急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、急性创伤疼痛、关节炎疼痛、骨关节炎疼痛、类风湿性关节炎疼痛、肌肉骨骼疼痛、牙科手术后疼痛、牙科疼痛、肌盘膜痛、癌症疼痛、内脏痛、糖尿病疼痛、肌肉疼痛、疱疹后神经痛、慢性骨盆痛、子宫内膜异位疼痛、盆腔炎疼痛、以及与分娩有关的疼痛。急性疼痛包括但不限于急性创伤性疼痛或外科手术后疼痛。慢性疼痛包括但不限于神经性疼痛、关节炎疼痛、骨关节炎疼痛、类风湿性关节炎疼痛、肌肉骨骼疼痛、牙科疼痛、肌盘膜痛、癌症疼痛、糖尿病疼痛、内脏痛、肌肉疼痛、疱疹后神经痛、慢性骨盆痛、子宫内膜异位疼痛、盆腔炎疼痛、以及背痛。

[0239] 本披露还提供了化合物 KC-8 在治疗疼痛中的用途。本披露还提供了化合物 KC-8 在预防疼痛中的用途。

[0240] 本披露还提供了化合物 KC-8 在制造用于治疗疼痛的药剂中的用途。本披露还提供了化合物 KC-8 在制造用于预防疼痛的药剂中的用途。

[0241] 在另一方面,这些实施例提供了治疗有需要的患者中的疼痛的方法,该方法包括给予一个有效量的如在上文所述的药物组合物。在另一方面,这些实施例提供了预防有需要的患者中的疼痛的方法,该方法包括给予一个有效量的如在上文所述的药物组合物。

[0242] 有待给予患者的有效的在此披露的组合物量(即,提供足以有效地治疗或预防疼痛的羟考酮的血液水平)将取决于该具体组合物的生物利用度、在肠中该具体的组合物对酶活化的敏感性、以及其他因素,例如患者的种类、年龄、体重、性别、以及身体状况、给药方式以及开处方的医师的判断。如果该组合物还包括一种胰蛋白酶抑制剂,有待给予患者的在此披露的组合物量将还取决于在该组合物中存在的胰蛋白酶抑制剂的量和效能。通常,该组合物剂量可以是使得化合物 KC-8 是在从每千克体重 0.01 毫克药物前体至 20 毫克药物前体(mg/kg)的范围内。例如,能够以等效于给予游离羟考酮的剂量给予包含化合物 KC-8 的一种组合物,其在从 0.02mg/kg 至 0.5mg/kg 体重或 0.01mg/kg 至 10mg/kg 体重或 0.01mg/kg 至 2mg/kg 体重的范围内。在一个实施例中,该组合物能以这样一个剂量给予,使得在血液中所达到的羟考酮的水平是在从 0.5ng/ml 至 10ng/ml 的范围内。

[0243] 如以上所披露的,本披露还提供了包含一种胰蛋白酶抑制剂和化合物 KC-8 (一种酚改性的羟考酮药物前体) 的药物组合物,该药物前体包括一个胰蛋白酶可裂解的部分,当裂解时,该胰蛋白酶可裂解部分促进羟考酮的释放。在这些药物组合物中,有待给予患者的有效的胰蛋白酶抑制剂的量(即,当单独地给予化合物 KC-8 时减弱羟考酮的释放将导致该羟考酮的过量暴露)将取决于化合物 KC-8 的有效剂量以及具体胰蛋白酶抑制剂的效能,以及其他因素,例如患者的种类、年龄、体重、性别、以及身体状况、给药的方式以及开处方的医师的判断。通常,胰蛋白酶抑制剂的剂量可以是在从 0.05mg 至 50mg 每 mg 化合物 KC-8 的范围内。在某个实施例中,胰蛋白酶抑制剂的剂量可以是在从 0.001mg 至 50mg 每 mg 化合物 KC-8 的范围内。在一个实施例中,胰蛋白酶抑制剂的剂量可以是在从 0.001 纳摩尔至 100 微摩尔每微摩尔化合物 KC-8 的范围内。

[0244] 具有所希望的药物代谢动力学曲线的化合物 KC-8 和胰蛋白酶抑制剂的剂量单位的代表性实施例

[0245] 这些实施例包括一种组合物,该组合物物包含(a)一种药物前体,包含通过通过烯醇氧共价结合到一个前体部分的羟考酮,该前体部分包括一个胰蛋白酶可裂解的部分,其中通过胰蛋白酶对该胰蛋白酶可裂解的部分的裂解介导羟考酮的释放,其中该药物前体是 KC-8 ;以及(b)一种胰蛋白酶酶抑制剂,在该组合物摄取之后,该抑制剂与介导羟考酮从该药物前体酶控释放的胰蛋白酶相互作用。

[0246] 这些实施例包括一个剂量单位,该剂量单位包括一种组合物,如一种药物组合物,包含化合物 KC-8 (一种酮改性的药物前体)、以及一种胰蛋白酶抑制剂,其中化合物 KC-8 和胰蛋白酶抑制剂以一个有效量存在于该剂量单位中以在摄取之后提供一种预选的药物代谢动力学(PK)曲线。在另外的实施例中,该预选的 PK 曲线包括至少一个 PK 参数值,该 PK 参数值小于在不存在抑制剂的情况下在摄取相等剂量的化合物 KC-8 之后释放的羟考酮的 PK 参数值。在另外的实施例中,该 PK 参数值选自羟考酮 C<sub>max</sub> 值、羟考酮暴露值、以及(1/羟考酮 T<sub>max</sub>) 值。

[0247] 在某些实施例中,该剂量单位提供了一种在至少两个剂量单位的摄取之后的预选的 PK 曲线。在有关实施例中,这些剂量单位的预选 PK 曲线相对于在不存在抑制剂时摄取相等剂量的化合物 KC-8 之后的 PK 曲线而改变。在有关实施例中,这样一个剂量单位提供的是,增加数目的剂量单位的摄取提供了一种线性 PK 曲线。在有关实施例中,这样一个剂量单位提供的是,增加数目的剂量单位的摄取提供了一种非线性 PK 曲线。在有关实施例中,这样一个剂量单位的 PK 曲线的 PK 参数值选自羟考酮 C<sub>max</sub> 值、(1/羟考酮 T<sub>max</sub>) 值、以及羟考酮暴露值。

[0248] 这些实施例包括用于治疗患者的方法,这些方法包括将如在此所描述的任何组合物(例如药物组合物,这些药物组合物包含化合物 KC-8 和胰蛋白酶抑制剂)或剂量单位给予对其有需要的患者。这些实施例包括用于减少治疗副作用的多种方法,这些方法包括将如在此所描述的任何这样的组合物(例如药物组合物)或剂量单位给予对其有需要的患者。这些实施例包括用于提高患者对由临床医师所开处方治疗的依从性的方法,这些方法包括将如在此所描述的任何这样的组合物(例如药物组合物)或剂量单位给予对其有需要的患者。与使用药物和/或使用没有抑制剂的药物前体(相比于具有抑制剂的药物前体)的所开处方治疗的患者依从性相比,这样的实施例可以提供改进的对所开处方治疗的患者依从性。



[0249] 这些实施例包括降低羟考酮的非故意服药过量的风险的方法, 这些方法包括将如在此所描述的任何这样的组合物(例如药物组合物) 或剂量单位直接给予需要治疗的患者。

[0250] 这些实施例包括制造剂量单位的方法, 这些方法包括将化合物 KC-8 与一种胰蛋白酶抑制剂组合在一个剂量单位中, 其中该化合物 KC-8 和胰蛋白酶抑制剂按一个有效量存在于该剂量单位中以减弱羟考酮从化合物 KC-8 的释放。

[0251] 这些实施例包括阻止误用或滥用多个剂量单位的化合物 KC-8 的方法, 这些方法包括将化合物 KC-8 与一种胰蛋白酶抑制剂组合在一个剂量单位中, 其中化合物 KC-8 和胰蛋白酶抑制剂按一个有效量存在于该剂量单位中以减弱羟考酮从化合物 KC-8 的释放, 使得被患者摄取多个剂量单位不提供成比例的羟考酮释放。在另外的实施例中, 与在不存在抑制剂的情况下由相等剂量的药物前体的药物释放相比, 药物释放被减少。

[0252] 一个实施例是用于鉴定一种胰蛋白酶抑制剂和药物前体化合物 KC-8 适合于配制在一个剂量单位中的方法。这样的方法可以实施为, 例如体外测定、体内测定、或离体测定。

[0253] 这些实施例包括用于鉴定适合于配制在一个剂量单位中的一种胰蛋白酶抑制剂和药物前体化合物 KC-8 的方法, 这些方法包括将药物前体化合物 KC-8、一种胰蛋白酶抑制剂、以及胰蛋白酶合并为一种反应混合物, 并且检测药物前体转化, 其中与在不存在胰蛋白酶抑制剂的情况下的药物前体转化相比, 在胰蛋白酶抑制剂存在下该药物前体转化的下降表明该胰蛋白酶抑制剂和药物前体化合物 KC-8 适合于配制在一个剂量单位中。

[0254] 这些实施例包括用于鉴定适合于配制在一个剂量单位中的一种胰蛋白酶抑制剂和药物前体化合物 KC-8 的方法, 这些方法包括向一种动物给予一种胰蛋白酶抑制剂和药物前体化合物 KC-8, 并且检测药物前体转化, 其中与在不存在胰蛋白酶抑制剂的情况下的羟考酮转化相比, 在胰蛋白酶抑制剂存在下的羟考酮转化的下降表明该胰蛋白酶抑制剂和药物前体化合物 KC-8 适合于配制在一个剂量单位中。在某些实施例中, 给药包括向动物给予增加剂量的抑制剂, 与一个选定的固定剂量的药物前体共同给药。检测药物前体转化可以促进用于提供预选的药物代谢动力学(PK)曲线的抑制剂剂量和药物前体剂量的鉴定。这样的方法可以实施为, 例如, 体内测定或离体测定。

[0255] 这些实施例包括用于鉴定适合于配制在一个剂量单位中的一种胰蛋白酶抑制剂和药物前体化合物 KC-8 的方法, 这些方法包括向一种动物组织给予一种胰蛋白酶抑制剂和药物前体化合物 KC-8, 并且检测药物前体转化, 其中与在不存在胰蛋白酶抑制剂的情况下的药物前体转化相比, 在胰蛋白酶抑制剂存在下该药物前体转化的下降表明该胰蛋白酶抑制剂和药物前体化合物 KC-8 适合于配制在一个剂量单位中。

[0256] 具有所希望的药物代谢动力学曲线的药物前体化合物 KC-8 和胰蛋白酶抑制剂的剂量单位

[0257] 本披露提供了可以提供一种所希望的药物代谢动力学(PK)曲线的药物前体和抑制剂的剂量单位。多个剂量单位可以提供一种与如在此披露的参考 PK 曲线相比的改进的 PK 曲线。应当理解的是, 改进的 PK 曲线可以提供改进的药效(PD)曲线。这样一个剂量单位的多重摄取还可以提供所希望的 PK 曲线。

[0258] 除非另外地明确说明, 在此使用的“剂量单位”是指胰蛋白酶可裂解的药物前体与胰蛋白酶抑制剂的组合。“单剂量单位”是胰蛋白酶可裂解的药物前体与胰蛋白酶抑制剂的组合的单个单位, 其中该单剂量单位提供治疗有效量的药物(即, 实现疗效的足够量的药

物,例如在对应的药物的治疗窗或治疗范围之内的剂量)。“多剂量单位”或“多个剂量单位”或“多重剂量单位”是指至少两个单剂量单位。

[0259] 如在此所使用的,“PK 曲线”是指在血液或血浆中的药物浓度的曲线。这样一种曲线可以是药物浓度随着时间的过去的一种关系(即,“浓度-时间 PK 曲线”)或药物浓度与摄取的剂量数的一种关系(即,“浓度-剂量 PK 曲线”)。一个 PK 曲线的特征在于 PK 参数。

[0260] 如在此所使用的,“PK 参数”是指在血液或血浆中的药物浓度的量度,如:1)“药物  $C_{max}$ ”,在血液或血浆中实现的最大药物浓度;2)“药物  $T_{max}$ ”,在摄取后达到  $C_{max}$  的经过时间;以及 3)“药物暴露”,经过选择的一段时间存在于血液或血浆中的药物的总浓度,它可以使用在经过所选择的一段时间( $t$ )的药物释放的一个时程的曲线下面积(AUC)而测量。一个或多个 PK 参数的改变提供了一种改进的 PK 曲线。

[0261] 为了说明本披露的剂量单位的特征,定义一个 PK 曲线的“PK 参数值”包括药物  $C_{max}$ (例如羟考酮的  $C_{max}$ )、总的药物暴露(例如曲线下面积)(例如,羟考酮暴露)以及  $1/T_{max}$ (药物  $T_{max}$ )(使得降低的  $1/T_{max}$  指示相对于参考  $T_{max}$  的  $T_{max}$  延迟)(例如,  $1/\text{羟考酮 } T_{max}$ )。因此,PK 参数值相对于参考 PK 参数值的下降可能指示,例如,药物  $C_{max}$  的下降、药物暴露的下降、和/或延迟的  $T_{max}$ 。

[0262] 本披露的剂量单位可以适配为提供一种改进的 PK 曲线,例如不同于从不存在抑制剂的情况下(即没有抑制剂)一个给定剂量的药物前体给药获得的 PK 曲线。例如,与以相同量但是在不存在抑制剂的情况下摄取一个剂量的药物前体相比,多个剂量单位可以提供降低的药物  $C_{max}$ 、延迟的药物  $T_{max}$  和/或降低的药物暴露中的至少之一。这样一种改进是由于在该剂量单位中包含一种抑制剂。

[0263] 如在此所使用的,“药效(PD)曲线”是指一种药物在患者(或受试者或使用者的)中的疗效的一种曲线,其通过 PD 参数表征。“PD 参数”包括“药物  $E_{max}$ ”(最大药物疗效)、“药物  $EC_{50}$ ”(在该  $E_{max}$  的 50% 下的药物浓度)、以及副作用。

[0264] 图 1 是展示对于一个固定剂量的药物前体的增加抑制剂浓度对 PK 参数药物  $C_{max}$  的影响的一个实例的示意图。在低浓度抑制剂下,可能有没有可检测出的对药物释放的影响,如通过药物  $C_{max}$  (Y 轴)对抑制剂浓度(X 轴)的曲线图的平台部分所展示的。随着抑制剂浓度增加,达到一个药物从药物前体释放被减弱的浓度,从而引起药物  $C_{max}$  的下降、或抑制。因此,对于本披露的一个剂量单位,抑制剂对一种药物前体 PK 参数的影响可以是范围从不可检测的到中等、到完全抑制(即没有可检测出的药物释放)。

[0265] 一个剂量单位可以被适配为在摄取一个单剂量之后提供所希望的 PK 曲线(例如,一个浓度-时间 PK 曲线)。一个剂量单位可以被适配为在摄取多个剂量单位(例如,至少 2、至少 3、至少 4、或更多个剂量单位)之后提供所希望的 PK 曲线(例如,一个浓度-剂量 PK 曲线)。

[0266] 提供改进的 PK 曲线的剂量单位

[0267] 在一个剂量单位中药物前体与抑制剂的组合可以在摄取一个单剂量单位之后提供所希望的(或“预选的”)PK 曲线(即,浓度-时间 PK 曲线)。这样一个剂量单位的 PK 曲线可以通过一个或多个预选的药物  $C_{max}$ 、预选的药物  $T_{max}$ 、或预选的药物暴露而表征。与不存在抑制剂的情况下从相等剂量的药物前体(即,除了缺乏抑制剂之外,与该剂量单位相同的剂量)获得的 PK 曲线相比,该剂量单位的 PK 曲线可以被改进。

[0268] 相对于参考 PK 参数值,一个改进的 PK 曲线可以具有降低的 PK 参数值(例如,在摄取一个与除了没有抑制剂之外的一个剂量单位相等的药物前体的剂量之后的 PK 曲线的 PK 参数值)。例如,一个剂量单位可以提供一个降低的药物  $C_{max}$ 、降低的药物暴露、和 / 或延迟的药物  $T_{max}$ 。

[0269] 图 2 呈现了显示一个单剂量单位的改进的浓度 - 时间 PK 曲线的实例的示意图。图 A 是在抑制剂不存在或存在的情况下摄取药物前体一段时间之后(X 轴)在血液或血浆中的药物浓度(Y 轴)的示意图。在图 A 中的上部实线提供了在摄取没有抑制剂的药物前体之后的药物浓度的实例。在图 A 中的下部虚线代表在摄取相同剂量的具有抑制剂的药物前体之后的药物浓度。相对于在不存在抑制剂的情况下摄取相同量的药物前体产生的药物  $C_{max}$ ,摄取抑制剂和药物前体提供了降低的药物  $C_{max}$ 。图 A 还展示,相对于摄取没有抑制剂的相同量的药物前体,在摄取药物前体和抑制剂之后的总的药物暴露也降低了。

[0270] 图 2 的图 B 提供了具有一个改进的浓度 - 时间 PK 曲线的一个剂量单位的另一个实例。如在图 A 中,上部实线代表在摄取没有抑制剂的药物前体之后随着时间的过去在血液或血浆中的药物浓度,而下部虚线代表在摄取具有抑制剂的相同量的药物前体之后的药物浓度。在这个实例中,相对于摄取没有抑制剂的同样剂量药物前体,该剂量单位提供了具有降低的药物  $C_{max}$ 、降低的药物暴露、以及延迟的药物  $T_{max}$  (即,降低的  $1/\text{药物 } T_{max}$ ) 的 PK 曲线。

[0271] 图 2 的图 C 提供了具有改进的浓度 - 时间 PK 曲线的一个剂量单位的另一个实例。如在图 A 中,实线代表在摄取没有抑制剂的药物前体之后随着时间的过去在血液或血浆中的药物浓度,而虚线代表在摄取具有抑制剂的相同量的药物前体之后的药物浓度。在这个实例中,相对于摄取没有抑制剂的相同剂量的药物前体,该剂量单位提供了具有一个延迟的药物  $T_{max}$  (即,降低的  $1/\text{药物 } T_{max}$ ) 的 PK 曲线。

[0272] 针对改进的 PK 曲线(例如,与药物的 PK 曲线或没有抑制剂的药物前体的 PK 曲线相比较,一个降低的药物  $C_{max}$  和 / 或延迟的药物  $T_{max}$ ) 提供的剂量单位,在根据患者的需要(例如经由具体剂量单位的选择和 / 或给药方案的选择)而定制药物剂量、减少副作用、和 / 或改进患者依从性(与药物或与没有抑制剂的药物前体相关的副作用或患者依从性相比较)中得到应用。如在此所使用的,“患者依从性”是指患者是否遵循临床医师(例如,内科医师)的指导,包括摄取一个既不显著超过也不显著低于处方的剂量。与药物或没有抑制剂的药物前体相关的这种或这类风险相比,这样的剂量单位还降低了被患者误用、滥用或用药过量的风险。例如,与相同量的药物和 / 或没有抑制剂的相同量的药物前体的剂量相比,具有降低的药物  $C_{max}$  的剂量单位提供了更少的对于摄取的犒赏。

[0273] 在摄取多剂量单位后提供改进的 PK 曲线的剂量单位

[0274] 本披露的一个剂量单位可以适配为在摄取多个剂量单位(例如至少 2、至少 3、至少 4、或更多个剂量单位)之后提供所希望的 PK 曲线(例如浓度 - 时间 PK 曲线或浓度 - 剂量 PK 曲线)。一个浓度 - 剂量 PK 曲线是指在一个选择的 PK 参数与多个摄取的单剂量单位之间的关系。这样一个曲线可以是与剂量成比例的、线性的(线性 PK 曲线)或非线性的(非线性 PK 曲线)。可以通过调整包含在一个单剂量单位中的药物前体与抑制剂的相对量和 / 或通过使用一种不同的药物前体和 / 或抑制剂而提供改进的浓度 - 剂量 PK 曲线。

[0275] 图 3 提供了浓度 - 剂量 PK 曲线(通过药物  $C_{max}$ 、Y 轴例示)的实例的示意图,这些

浓度 - 剂量 PK 曲线可以通过摄取本披露的多个剂量单位(X 轴)而提供。各曲线可以与通过增加单独的药物的剂量所提供的浓度 - 剂量 PK 曲线相比较,其中药物在血液或血浆中的量代表治疗有效量,该治疗有效量等同于由本披露的一个剂量单位释放到血液或血浆中的药物的量。这样一个“单独的药物”PK 曲线典型地是与剂量成比例的,具有一个四十五度角正线性斜率。还应当理解的是,从摄取本披露的多个剂量单位而产生的浓度 - 剂量 PK 曲线还可以与其他的参照相比较,比如通过摄取没有抑制剂的增加剂量的药物前体所提供的浓度 - 剂量 PK 曲线,其中由一个单剂量药物前体在不存在抑制剂的情况下释放到血液或血浆中的药物量代表一个治疗有效量,该治疗有效量等同于由本披露的一个剂量单位释放到血液或血浆中的药物的量。

[0276] 如在图 1 中通过在药物前体与抑制剂浓度之间的关系展示的,一个剂量单位可以按在摄取之后对药物释放没有可检测的影响的一个量包括一种抑制剂。摄取多个这样的剂量单位可以提供这样的浓度 - 剂量 PK 曲线,使得在摄取的剂量单位的数目与 PK 参数值之间的关系是具有正斜率的线性关系,它与(例如)增加量的单独的药物前体的剂量比例 PK 曲线相似。图 3 的图 A 描绘这样一种曲线。与单独的药物前体的曲线相比在体内提供了具有这样一种不可检测的药物  $C_{max}$  变化的浓度 - 剂量 PK 曲线的多个剂量单位可以在阻碍来自一个剂量单位的药物前体的酶转化中得到应用,该剂量单位具有足够的抑制剂,以便减少或防止该酶可裂解的药物前体被其对应的酶体外裂解。

[0277] 在图 3 中的图 B 代表这样一种浓度 - 剂量 PK 曲线,使得在摄取的剂量单位的数目与一个 PK 参数之间的关系是具有正斜率的线性关系,其中该曲线展现出相对于图 A 的一个降低的斜率。相对于一个展现出剂量均衡性的参考 PK 参数值,这样一个剂量单位提供了具有一个降低 PK 参数值(例如,药物  $C_{max}$ ) 的曲线。

[0278] 在摄取多个剂量单位之后的浓度 - 剂量 PK 曲线可以是非线性的。在图 3 中的图 C 代表一个非线性的双相性浓度 - 剂量 PK 曲线的一个实例。在这个实例中,该双相性浓度 - 剂量 PK 曲线含有一个第一相,其中该浓度 - 剂量 PK 曲线具有正的升高,然后一个第二相,其中在摄取剂量单位的数目与一个 PK 参数值(例如,药物  $C_{max}$ )之间的关系是相对平的(基本上具有零斜率的线性关系)。对于这样一个剂量单位,例如,对于一个选择数目的剂量单位(例如,2、3、或 4 个剂量单位)的药物  $C_{max}$  可以是增加的。然而,摄取另外的剂量单位并不提供在药物  $C_{max}$  方面的显著增加。

[0279] 在图 3 中的图 D 代表一个非线性的双相性浓度 - 剂量 PK 曲线的另一个实例。在这个实例中,该双相性浓度 - 剂量 PK 曲线是通过一个第一相和一个第二相表征的,在该第一相中该浓度 - 剂量 PK 曲线具有正的升高,在该第二相中在摄取的剂量单位的数目与一个 PK 参数值(例如,药物  $C_{max}$ )之间的关系下降。提供这种浓度 - 剂量 PK 曲线的剂量单位提供了针对一个选择数目的摄取剂量单位(例如 2、3、或 4 个剂量单位)的药物  $C_{max}$  的增加。然而,摄取更多另外的剂量单位并不提供药物  $C_{max}$  的显著增加并且反而提供降低的药物  $C_{max}$ 。

[0280] 在图 3 中的图 E 代表这样一种浓度 - 剂量 PK 曲线,其中在摄取的剂量单位的数目与一个 PK 参数(例如,药物  $C_{max}$ )之间的关系是具有零斜率的线性关系。随着多个剂量单位的摄取,这样的剂量单位并不提供药物  $C_{max}$  的显著增加或降低。

[0281] 在图 3 中的图 F 代表一种浓度 - 剂量 PK 曲线,其中在摄取剂量单位的数目与一个

PK 参数值(例如, 药物  $C_{max}$ )之间的关系是具有负斜率的线性关系。因此药物  $C_{max}$  随着摄取的剂量单位数目的增加而降低。

[0282] 当摄取多个剂量单位时提供浓度 - 剂量 PK 曲线的剂量单位在定制给药方案中得到应用, 以便提供释放药物的治疗水平同时减少用药过量、误用、或滥用的风险。这样的风险降低可以与一个参照相比较, 例如单独的药物或单独的药物前体的给药。在一个实施例中, 与提供一种成比例的浓度 - 剂量 PK 曲线的药物或药物前体的给药相比, 风险被降低了。提供一种浓度 - 剂量 PK 曲线的剂量单位可以降低患者通过无意中摄取超过处方剂量的剂量单位的用药过量的风险。这样一个剂量单位可以降低患者误用(例如, 通过自我药疗)的风险。这样一个剂量单位可以阻碍通过故意摄取多个剂量单位的滥用。例如, 对于摄取的剂量单位有限数目, 提供一个双相性浓度 - 剂量 PK 曲线的一个剂量单位可以允许药物释放的增加, 在此之后没有实现随着摄取更多剂量单位的药物释放的增加。在另一个实例中, 提供零斜率的浓度 - 剂量 PK 曲线的一个剂量单位可以允许相似的药物释放曲线的保留, 而不管摄取的剂量单位的数目如何。

[0283] 相对于在不存在抑制剂的情况下摄取多个相同剂量(或者作为单独的药物或作为一种药物前体), 摄取多个剂量单位可以提供一个 PK 参数值的调整, 使得例如与在不存在抑制剂的情况下摄取相同剂量数目相比, 摄取一个选择数目(例如 2、3、4 或更多)的一个单剂量单位提供了一个 PK 参数值的降低。

[0284] 药物组合物包括具有一种抑制剂以提供对于一种治疗化合物的保护作用使其免于在 GI 道中降解的那些。抑制剂可以与一种药物(即, 不是一种药物前体)组合以提供对于该药物的保护作用使其免于在 GI 系统中降解。在这个实例中, 抑制剂与药物的组合物通过增加一个 PK 参数而提供了一种改进的 PK 曲线。抑制剂还可以与一个易受 GI 酶降解并且具有 GI 道外的作用部位的药物前体组合。在这个组合物中, 在其分布到 GI 道之外并且在所希望的作用部位裂解之前, 该抑制剂保护在 GI 道中的摄取的药物前体。

[0285] 用来定义在一个剂量单位中的药物前体和抑制剂的相对量的方法

[0286] 可以通过使一种药物前体和一种抑制剂按有效提供药物释放(在由患者摄取之后提供所希望的药物 PK 曲线)的相对量组合在一个剂量单位中, 从而产生提供所希望的 PK 曲线(如所希望的浓度 - 时间 PK 曲线和 / 或所希望的浓度 - 剂量 PK 曲线)的剂量单位。

[0287] 药物前体可以被选择为适合用于通过该药物前体的胰蛋白酶介导的药物释放能力而确定的一个剂量单位中。这可以在体外、体内或者离体地完成。

[0288] 可以通过将一种药物前体与胰蛋白酶组合在一个反应混合物中而进行体外测定。胰蛋白酶可以按足以催化该药物前体的裂解的量而提供于该反应混合物中。在适当的条件下进行测定, 并且任选地可以在模拟受试者(例如人) GI 道中发现的条件下。“药物前体转化”是指药物从药物前体的释放。可以通过检测药物前体转化的产物(例如, 释放的药物)水平和 / 或通过检测在胰蛋白酶存在的情况下保持的药物前体的水平而评定药物前体转化。还可以通过检测在出现药物前体转化的产物时的比率或在药物前体消失时的比率而评定药物前体转化。释放药物的增加、或药物前体的减少指示了药物前体转化已经发生。在可接受的一段时间之内在胰蛋白酶存在的情况下展现出可接受水平的药物前体转化的药物前体适合于在与一种胰蛋白酶抑制剂组合的剂量单位中使用。

[0289] 体内测定可以通过将药物前体给予一个动物(例如一个人或非人类动物, 例如大

鼠、狗、猪,等等)而评定供在一个剂量单位中使用的药物前体的适合性。这样的给药可以是肠内的(例如口服给药)。例如可以通过检测药物前体转化的产物(例如释放的药物或释放药物的代谢物)或检测在给药之后在一个或多个所希望的时间点的在该动物血液或血浆中的药物前体而检测药物前体转化。

[0290] 体外测定(如肠环或倒置的肠环测定(inverted gut loop assay))可以通过例如将药物前体给予到动物的肠的结扎部分而评定供在一个剂量单位中使用的药物前体的适合性。例如可以通过检测药物前体的转化的产物(例如释放的药物或释放药物的代谢物)或检测在给药之后在一个或多个希望的时间点的在动物的结扎肠环中的药物前体而检测药物前体转化。

[0291] 通常基于例如在与胰蛋白酶相互作用中的活性而选择抑制剂,该胰蛋白酶介导了该药物从有待与该抑制剂共同给药的药物前体的释放。这样的测定可以在酶存在的情况下(具有或没有药物前体)进行的。还可以根据特性选择抑制剂,这些特性例如在 GI 系统中的半衰期、效力、亲合力、亲和力、分子大小和 / 或酶抑制曲线(例如,在酶活性测定中的抑制曲线的倾斜度、抑制起始速率)。可以通过使用体外、体内和 / 或在离体测定而选择在药物前体 - 抑制剂组合中使用的抑制剂。

[0292] 一个实施例是用于鉴定适合于配制在一个剂量单位中的一种药物前体和胰蛋白酶抑制剂的方法,其中该方法包括将一种药物前体(例如,化合物 KC-8)、一种胰蛋白酶抑制剂、以及胰蛋白酶合并成一种反应混合物并且检测药物前体转化。针对在该药物前体、抑制剂以及酶之间的相互作用测试了这样一种组合,即,测试确定该抑制剂将如何与介导该药物从药物前体酶控释放的酶相互作用。在一个实施例中,与在没有胰蛋白酶抑制剂存在的情况下的药物前体转化相比,在胰蛋白酶抑制剂存在下的药物前体转化减少,表明该药物前体和胰蛋白酶抑制剂适合于配制在一个剂量单位中。这样一种方法可以是一种体外测定。

[0293] 一个实施例是用于鉴定一种药物前体和胰蛋白酶抑制剂适合于配制在一个剂量单位中的方法,其中该方法包括向一种动物给予一种药物前体(例如化合物 KC-8)和一种胰蛋白酶抑制剂,并且检测药物前体转化率。在一个实施例中,与在不存在胰蛋白酶抑制剂的情况下的药物前体转化相比,在胰蛋白酶抑制剂存在的情况下的药物前体转化减少,表明该药物前体和胰蛋白酶抑制剂适合于配制在一个剂量单位中。这样一种方法可以是一种体内测定;例如可以口服给予该药物前体和胰蛋白酶抑制剂。这样一种方法还可以是一种体外测定;例如可以口服给予该药物前体和胰蛋白酶抑制剂或给予到组织,如至少临时暴露的肠。检测可以在血液或血浆或对应的组织中进行。如在此所使用的,组织是指该组织本身并且还可以是指组织之内的内容物。

[0294] 一个实施例是用于鉴定一种药物前体和胰蛋白酶抑制剂适合于配制在一个剂量单位中的方法,其中该方法包括将一种药物前体和胰蛋白酶抑制剂给予到从动物去除的动物组织并且检测药物前体转化。在一个实施例中,与在不存在胰蛋白酶抑制剂的情况下的药物前体转化相比,在蛋白酶抑制剂存在的情况下的药物前体转化减少,表明该药物前体和胰蛋白酶抑制剂适合于配制在一个剂量单位中。

[0295] 可以通过将一种药物前体、一种胰蛋白酶抑制剂以及胰蛋白酶合并成一种反应混合物中而进行体外测定。可以按足以催化该药物前体裂解的量将胰蛋白酶提供于该反应混

合物中,并且在适当的条件下进行测定,任选地可以在模拟那些发现于受试者(例如人)的 GI 道的条件下。可以通过检测药物前体转化的产物(例如,释放的药物)水平和 / 或通过检测在胰蛋白酶存在的情况下保持的药物前体的水平而评定药物前体转化。还可以通过检测在出现药物前体转化的产物时的比率或在药物前体消失时的比率而评定药物前体转化。与不存在抑制剂情况下的药物前体转化相比,在抑制剂存在情况下的药物前体转化的改进表明该抑制剂适合用于药物前体转化的减弱并且适合于在一个剂量单位中使用。具有固定量的药物前体以及增加量的抑制剂、或固定量的抑制剂以及增加量的药物前体的反应混合物可以用来鉴定药物前体与抑制剂的相对量,这些相对量提供了所希望的药物前体转化的改进。

[0296] 通过将药物前体和抑制剂向动物共同给药,体内测定可以评定药物前体与抑制剂的组合。这样的共同给药可以是肠内的。“共同给药”是指药物前体和抑制剂作为分开的剂量或组合的剂量而给药(即,在同一个制剂中)。例如可以通过检测药物前体转化的产物(例如释放的药物或药物的代谢物)或检测在给药之后在一个或多个所希望的时间点的在该动物血液或血浆中的药物前体而检测药物前体转化。可以鉴定提供了产生所希望的 PK 曲线的药物前体转化水平的药物前体与抑制剂的组合(例如,与没有抑制剂的药物前体相比较)。

[0297] 可以通过用固定量的药物前体和增加量的抑制剂或用固定量的抑制剂和增加量的药物前体对动物给药而鉴定提供了所希望的 PK 曲线的药物前体与抑制剂的相对量的组合。然后可以评定一个或多个 PK 参数,例如药物 C<sub>max</sub>、药物 T<sub>max</sub>、以及药物暴露。提供所希望的 PK 曲线的药物前体与抑制剂的相对量被鉴定为供在一个剂量单位中使用的药物前体与抑制剂的量。可以(例如)通过相对于没有抑制剂的药物前体的降低的 PK 参数值而表征该药物前体与抑制剂组合的 PK 曲线。相对于在给予没有抑制剂的药物前体之后一个相应的 PK 参数值,一个抑制剂与药物前体的组合的 PK 参数值的下降(例如,药物 C<sub>max</sub> 的下降、1/ 药物 T<sub>max</sub> 的下降(即,药物 T<sub>max</sub> 的延迟)、或药物暴露的下降)可以指示能够提供所希望的 PK 曲线的抑制剂与药物前体的组合。可以用不同相对量的抑制剂与药物前体来进行测定。

[0298] 体内测定可以用来鉴定提供了这样的剂量单位的药物前体与抑制剂的组合,这些剂量单位在摄取多个该剂量单位(例如,至少 2、至少 3、至少 4、或更多个)之后提供了所希望的浓度 - 剂量 PK 曲线。可以通过将药物前体与抑制剂直接给予到动物的组织(如肠)和 / 或其内容物中而进行离体测定,包括通过注射引入结扎肠的内腔(例如,一个肠环、或肠袢、测定、或一个倒置的肠测定)中。还可以通过从一个动物切除组织和 / 或其内容物并且将药物前体与抑制剂引入这样的组织和 / 或其内容物中而进行离体测定。

[0299] 例如,选择了针对一个单剂量单位的所希望的药物前体的剂量(例如,提供一个有效的血浆药物水平的量)。然后选择了针对在待测试的多个与一个 PK 参数之间的关系的多单剂量单位。例如,如果一个浓度 - 剂量 PK 曲线将被设计成用于摄取 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个剂量单位,则确定与摄取相同数目的剂量单位相等的药物前体的量(被称为“高剂量”)。相对于单剂量单位摄取,基于在药物 C<sub>max</sub> 被改进之处的摄取的丸剂的数目,可以选择多个剂量单位。例如,如果该曲线将提供滥用阻碍,那么多个例如可以被选择为 10 个。可以使用不同的相对量的抑制剂与药物前体来测试多种不同的抑制剂(例如,来自一组抑

制剂)。测定可以用来鉴定适当的抑制剂与药物前体的一个或多个组合,以便获得一个治疗有效的单剂量单位,其中与摄取相同的多个单独的药物或药物前体(其中一个单剂量的单独的药物或药物前体与由一个单剂量单位释放的相同的药物量释放到血液或血浆中)相比,当作为一个多剂量单位摄取时,这样一个组合提供了改进的 PK 参数。

[0300] 然后将增加量的抑制剂与高剂量的药物前体共同给予至动物。在摄取高剂量的药物前体之后提供了所希望的药物 C<sub>max</sub> 的抑制剂的剂量水平被鉴定并且所生成的抑制剂与药物前体比率被确定。

[0301] 然后将药物前体和抑制剂按与在高剂量的药物前体下提供所希望的结果的抑制剂与药物前体比率相等的量共同给药。然后评定感兴趣的 PK 参数值(例如,药物 C<sub>max</sub>)。如果在摄取单剂量单位等效物之后产生一个所希望的 PK 参数值,那么鉴定了提供所希望的浓度-剂量 PK 曲线的单剂量单位。例如,在一个零剂量线性曲线是所希望的情况下,在摄取多个数目的单剂量单位之后,在摄取一个单剂量单位之后的药物 C<sub>max</sub> 没有显著地增加。

[0302] 用于制造、配制、以及包装剂量单位的方法

[0303] 本披露的剂量单位可以使用本领域可得的制造方法制造,并且可以具有适合于肠给药的多种形式(包括口服的、口腔的、以及舌下的),例如作为一种片剂、胶囊剂、薄膜、粉末、悬浮液、溶液、糖浆、分散体或乳液。该剂量单位可以含有药物制剂中的常规组分,例如一种或多种载体、粘合剂、润滑剂、赋形剂(例如,用于赋予控制释放特征)、pH 调节剂、调味剂(例如,甜味剂)、增量剂、着色剂或另外的活性剂。本披露的剂量单位可以包括一个肠溶包衣或促进保护使得不受胃酸作用的其他的一种或多种组分(在希望的情况下)。

[0304] 剂量单位可以具有任何适合的大小或形状。剂量单位可以具有适合于肠内给药的任何形状,例如椭圆体、透镜状(lenticular)、圆的、矩形的、圆柱形的,等等。

[0305] 作为干剂量单位所提供的剂量单位可以具有从大约 1 微克到大约 1 克的总重量,并且可以是大约 5 微克到 1.5 克、从大约 50 微克到 1 克、从大约 100 微克到 1 克、从 50 微克到 750 毫克,并且可以是大约 1 微克到 2 克。

[0306] 剂量单位可以包含处于任何相对量的多种组分。例如,剂量单位可以是每剂量单位总重量按重量计从大约 0.1% 到 99% 的活性成分(即,药物前体与抑制剂)(每单剂量单位总重量的 0.1% 到 99% 总的药物前体与抑制剂的组合的重量)。在一些实例中,剂量单位可以是每剂量单位总重量按重量计从 10% 到 50%、从 20% 到 40%、或大约 30% 的活性成分。

[0307] 剂量单位能以多种不同的形式提供并且任选地按一种适合于储存的方式提供。例如,可以将剂量单位布置在一个适合于容纳一种药物组合物的容器之内。该容器可以是例如一个瓶(例如具有闭合装置,如一个盖)、泡罩包装(例如它可以提供每泡罩一个或多个剂量单位的封装)、小瓶、软包装(例如密封的聚酯薄膜或塑料袋)、安瓿(用于在溶液中的单剂量单位)、点滴器、薄膜、管,等等。

[0308] 容器可以包括一个盖(例如螺旋盖),该盖可移除地连接到该容器上,罩在一个开口上,这些剂量单位可以经由该盖而布置在该容器之内。

[0309] 容器可以包括一个密封件,它可以作为一个防揭(tamper evident)和/或防撬(tamper-resistant)元件,该密封件在接近布置在该容器之内的剂量单位时被破坏。这样的密封元件可以是例如一个易碎元件,一旦接近布置在该容器之内的剂量单位它就被破坏或以别的方式被改变。这样的易碎元件的实例包括设置在容器开口上的一个密封件,使得



接近在该容器之内的剂量单位需要破坏该密封件(例如,通过剥离和/或刺穿该密封件)。易碎密封元件的实例包括布置在容器开口周围并且与一个盖相连的一个易碎环,使得该环在打开该盖以接近该容器中的剂量单位时被破坏。

[0310] 可以将干的和液体剂量单位置于一个具有被适配为保持剂量单位经过一段时期(在此期间将这些剂量单位分配到处方中)的稳定性的容器(例如瓶子或包,例如一个柔性袋)中。例如,容器可以被设定尺寸并且配置成容纳 10、20、30、40、50、60、70、80、90、100 或更多个单个的干的或液体的剂量单位。这些容器可以被密封或是可再密封的。可以将这些容器包装在硬纸盒中(例如用于从制造厂装运到药房或其他配药房)。这样的硬纸盒可以是盒子、管子、或其他的配置,并且可以由任何材料(例如纸板、塑料,等等)制成。包装系统和/或被布置在其中的容器可以具有一个或多个附着的标签(例如,提供信息,如批号、剂量单位类型、制造商,等等)。

[0311] 该容器可以包括一个防潮层和/或挡光层,例如以促进维持包含在其中的在剂量单位中的活性成分的稳定性。在该剂量单位是一个干的剂量单位的情况下,该容器可以包括一个干燥剂包,该干燥剂包被布置在该容器内。该容器可以适配为容纳一个单剂量单位或多个剂量单位。该容器可以包括一个配药控制机构,如一个促进维持给药方案的锁定机构。

[0312] 这些剂量单位可以提供为固体或半固体形式,并且可以是一个干的剂量单位。“干的剂量单位”是指不同于完全液体形式的剂量单位。干的剂量单位的实例包括例如片剂、胶囊剂(例如硬胶囊、含液体的胶囊)、薄膜、微颗粒、颗粒、粉末,等等。这些剂量单位可以提供为液体剂量单位,其中这些剂量单位可以被提供为处于液体形式的含有药物前体和抑制剂的制剂的单剂量或多剂量。可以将一个干的或液体剂量单位的单剂量布置在一个密封容器之内,并且密封容器任选地提供在一个包装系统中,例如,用于提供规定的剂量数、用于提供剂量单位的运输,等等。

[0313] 剂量单位可以被配制成使得该药物前体和抑制剂存在于同一载体中,例如溶解或悬浮在同一基质之内。可替代地,剂量单位可以由两个或更多个部分组成,其中该药物前体和抑制剂可以提供为相同或不同的部分,并且可以提供为相邻的或非相邻的部分。

[0314] 剂量单位可以提供在它们被布置于其中的容器中,并且可以被提供为包装系统的一部分(任选地具有使用说明书)。例如,含有不同量的药物前体的剂量单位可以提供在分开的容器中,这些容器可以被布置在一个更大的容器中(例如,促进用于装运的剂量单位的保护)。例如,如在此所说明的一个或多个剂量单位可以提供在分开的容器中,其中不同组合物的剂量单位提供在分开的容器中,并且这些分开的容器被布置在用于配药的包装之内。

[0315] 在另一个实例中,这些剂量单位可以提供在一个双腔分配器中,其中第一腔容纳一种药物前体制剂并且第二腔容纳一种抑制剂制剂。该分配器可以被适配为提供用于在摄取之前将一种药物前体制剂与一种抑制剂制剂混合。例如,该分配器的这两个腔可以通过一个可移除的壁(例如,易碎壁)而被分开,该壁在给药之前被破坏或去除以允许这两个腔的制剂的混合。该第一和第二腔可以任选地通过一个共同的腔在一个配药出口中终止。这些制剂可以被提供为干的形式或液态形式,或它们的组合。例如,在该第一腔中的制剂可以是液体并且在第二腔中的制剂可以是干的,两者都可以是干的,或两者都可以是液体。

[0316] 本披露考虑了提供药物前体、抑制剂、或药物前体与抑制剂两者的控制释放的剂量单位,其中“控制释放”是指从该剂量单位的药物前体与抑制剂的一者或两者经过一个选择时段和 / 或以一个预选的方式释放。

[0317] 剂量单位的使用方法

[0318] 剂量单位是有利的,因为它们可以减少药物对需要它们的患者的副作用和 / 或提高药物的耐受性的方法中得到应用,例如限制在此所披露的 PK 参数。本披露因此提供了通过将本披露的剂量单位给予需要的患者而减少副作用的方法,从而与药物的给予相关的那些相比和 / 或与没有抑制剂的药物前体的给予的副作用相比提供了副作用的减少。本披露还提供了通过将本披露的剂量单位给予需要的患者而提高药物的耐受性的方法,从而与药物的给予相比和 / 或与没有抑制剂的药物前体的给予相比,提供了耐受性的提高。

[0319] 剂量单位在用于增加用由一位临床医师处方规定的治疗的患者的患者依从性中得到应用,其中这样的方法包括将在此所说明的剂量单位的给予导向到一位需要治疗的患者,从而与包括药物的给予的治疗相比和 / 或与没有抑制剂的药物前体的给予相比提供了增加的患者依从性。这样的方法可以帮助增加临床医师指定的治疗如处方规定而进行的可能性。

[0320] 剂量单位可以提供增强的患者依从性和临床医师控制。例如,通过限制一个 PK 参数(例如像药物  $C_{max}$  或药物暴露),当摄取多个(例如两个或多个、三个或多个、或四个或多个)剂量单位时,需要更高剂量的药物的患者必须寻找临床医师的辅助。这些剂量单位可以提供患者对其可以容易地“自我药疗”的程度的控制,并且进一步可以提供给该患者以将剂量调节到容许范围内的一个剂量。剂量单位可以提供降低的副作用,通过例如在治疗期间内以一个有效剂量但具有一个改进的 PK 曲线而提供药物的递送,例如,如由一个降低 PK 参数(例如,降低的药物  $C_{max}$ 、降低的药物暴露)定义的。

[0321] 剂量单位在减少药物的非故意过量给药的风险中得到应用,该风险可以在同时或经过一个短时期服用多个剂量的摄取之后而发生。与药物非故意用药过量的风险相比和 / 或没有抑制剂的药物前体的非故意用药过量的风险相比,本披露内容的这类方法可以提供非故意用药过量的风险的降低。这样的方法包括将在此所说明的剂量给予导向到对于由该药物前体的转化而释放的药物有需要的患者。这样的方法可以帮助避免由于该剂量单位的故意或无意误用而导致的非故意过量用药。

[0322] 本披露提供了减少一种药物的误用和滥用、以及降低可能伴随摄取多个剂量(例如,在相同时间摄取的)的药物的用药过量的风险的方法。这样的方法通常包括将一种药物前体与一种胰蛋白酶抑制剂组合在一个剂量单位中,该抑制剂介导了药物从该药物前体释放,其中该抑制剂以一个有效减弱药物从该药物前体释放(例如,在由患者摄取多个剂量单位之后)的量存在于该剂量单位中。这样的方法提供了来自一个单剂量单位的改进的浓度 - 剂量 PK 曲线,同时提供了治疗有效水平,如由开处方的临床医师指导的。这样的方法可以提供,例如,可能伴随药物前体的误用和 / 或滥用的风险的降低,特别是其中该药物前体的转化提供了麻醉药或其他的药物滥用(例如阿片样物质)的释放。例如,当该药物前体提供滥用药物的释放时,剂量单位可以提供能够追求摄取多个剂量单位的滥用药物之后的犒赏的降低。

[0323] 剂量单位可以为临床医师提供增强的处方药物的灵活性。例如,一位临床医师可

以开处方规定一个包括不同剂量强度的给药方案,它可以包括两个或更多个不同剂量单位的药物前体和抑制剂,并且具有药物前体的不同相对量、抑制剂的不同量、或药物前体和抑制剂两者都不同的量。这样的不同强度的剂量单位可以提供根据不同的 PK 参数(例如,在此所说明的药物暴露、药物 C<sub>max</sub>,等等)的药物递送。例如,在摄取之后的一个第一剂量单位可以提供一个第一剂量药物的递送,并且在摄取之后的一个第二剂量单位可以提供一个第二剂量药物的递送。这些剂量单位的第一和第二药物前体剂量可以是不同强度的,例如,该第二剂量可以大于该第一剂量。因此临床医师可以开处方规定两个或更多个、或三个或多个不同强度的剂量单位,它们可以附有说明书以便促进自我药疗的程度,例如增加根据治疗疼痛的患者的需要而递送一种阿片样药物。

[0324] 阻碍干预由胰蛋白酶介导的从药物前体中释放羟考酮

[0325] 本披露提供了一种减少药物滥用可能的包含化合物 KC-8 和胰蛋白酶抑制剂的组合物。胰蛋白酶抑制剂可以阻碍使用者应用胰蛋白酶来实现从酮改性的羟考酮药物前体(化合物 KC-8)中体外释放羟考酮的能力。例如,如果滥用者试图将胰蛋白酶与包含化合物 KC-8 和一种胰蛋白酶抑制剂的这些实施例的组合物一起孵育,则该胰蛋白酶抑制剂可以降低所加入的胰蛋白酶的作用,由此阻碍为了滥用的目的而试图释放羟考酮。

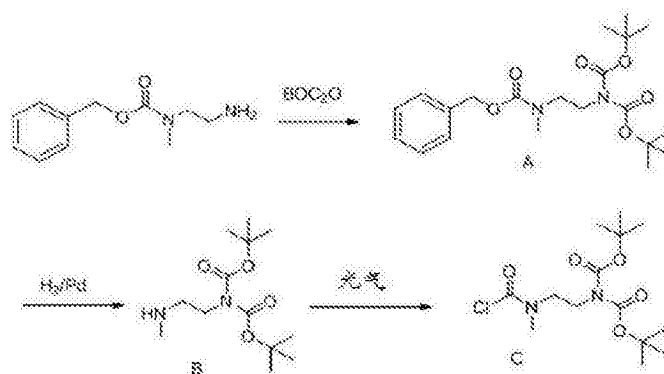
[0326] 实例

[0327] 提出了以下实例从而将如何制造和使用这些实施例的完整的披露和说明提供给本领域的普通技术人员,并且并非旨在限制诸位发明人所认为的他们的发明的范围,它们也并非旨在表示以下的实施例是所有的实施例或仅仅执行的实施例。就使用的数字(例如量、温度,等等)而言,已经做出努力确保准确度,但应当考虑到有一些实验误差和偏差。除非另外指出,份数是以重量计的份数,分子量是重均分子量,温度是摄氏度,并且压力是处于或接近大气压。可以使用标准缩写。

[0328] 酮改性的阿片样物质药物前体的合成

[0329] 实例 1:羟考酮 6-(N-甲基-N-(2-氨基)乙基氨基甲酸酯(化合物 KC-19)的合成

[0330]



[0331] 化合物 A 的制备

[0332] 在室温下将 2-(氨基乙基)-甲基-氨基甲酸苄酯(2.0g, 9.6mmol)溶解在二氯乙烯(DCE)(20mL)中。加入三乙基胺(NEt<sub>3</sub>)(1.40mL, 11.5mmol),随后加入二碳酸二叔丁酯(BOC<sub>2</sub>O)(10.5g, 48mmol)以及二甲氨基吡啶(DMAP)(120mg)。在室温在氮(N<sub>2</sub>)下将反应混合物搅拌 2 小时,然后在 60° C 下加热 16 小时。然后将该反应混合物浓缩。通过硅胶色谱法使用 4/1 己烷/EtOAc 将残余物纯化,以按 86% 产率给出化合物 A (3.4g, 8.3mmol)。

MS: (m/z) 计算值 :408. 2, 观测值 (M+Na<sup>+</sup>) 431. 9。

[0333] 化合物 B 的制备

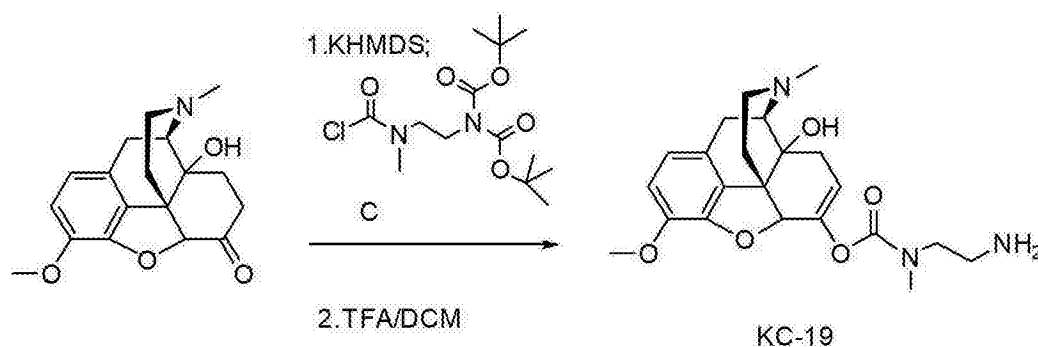
[0334] 将化合物 A (1. 3g, 3. 18mmol) 溶解在甲醇 /EtOAc (对应地为 10mL/3mL) 中。将该混合物脱气并且用 N<sub>2</sub> 饱和。加入钯 / 碳 (Pd/C) (330mg, 5% 在炭上)。在一个 Parr 氢化瓶 (50 磅 / 平方英寸 H<sub>2</sub>) 中将该混合物震荡 4 小时。然后将该混合物通过一个硅藻土垫过滤并且将滤液浓缩以给出化合物 B (1. 08g, 产量超过定量值)。使用化合物 B 无需进一步纯化。

[0335] 化合物 C 的制备

[0336] 将化合物 B (500mg, 1. 82mmol) 与 NEt<sub>3</sub> (0. 4mL, 2. 74mmol) 一起混合在二氯甲烷 (4mL) 中。将该混合物加入预冷到 0° C 的光气溶液 (5. 5mL, 在甲苯中, 0. 5M) 中。在 0° C 将反应混合物搅拌 1 小时, 随后用醚 (20mL) 稀释并且经过滤纸过滤。使该滤液浓缩并且通过一个短的硅胶 (10cmX3cm), 并且用 3/1 己烷 /EtOAc 洗脱。将这些馏分浓缩以给出 N, N-二 (叔丁基) N'-2-(氯羰基 (甲基) 氨基) 乙基氨基甲酸酯 (化合物 C), 为定量产量 (615mg, 1. 82mmol) 的无色固体。MS: (m/z) 计算值 :336. 1, 观测值 (M+Na<sup>+</sup>) 359. 8。

[0337] 羟考酮 6-(N-甲基-N-(2-氨基)乙基氨基甲酸酯 (化合物 KC-19) 的合成

[0338]

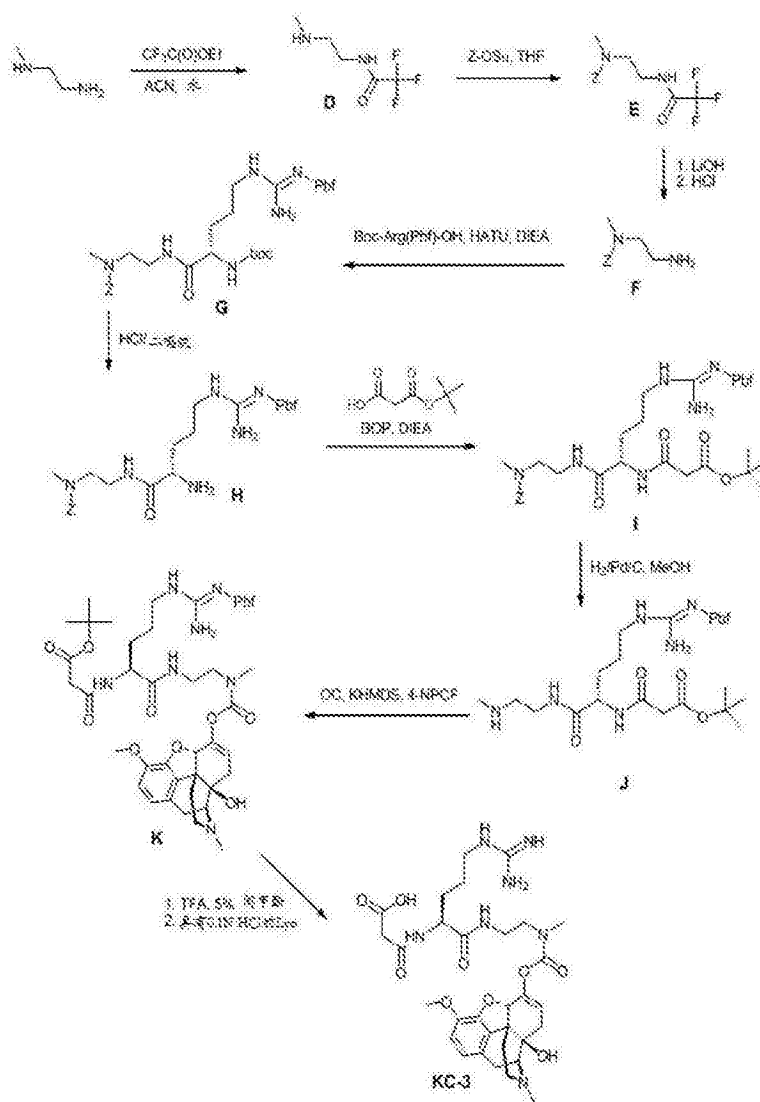


[0339] 将羟考酮游离碱 (6. 5g, 20. 6mmol) 溶解在干的脱气的四氢呋喃 (120mL) 中, 并且使用干冰 / 丙酮浴将该混合物冷却到 -10° C。经由套管加入双 (三甲基硅烷基) 酰胺钾 (KHMDs) (103. 0mL, 51. 6mmol, 在甲苯中, 0. 5M)。在 N<sub>2</sub> 下在低于 -5° C 将该反应混合物搅拌 30 分钟。然后经由套管经过 15min 加入在 THF (30mL) 中的 N, N-二 (叔丁基) N'-2-(氯羰基 (甲基) 氨基) 乙基氨基甲酸酯 (8. 0g, 23. 7mmol) (化合物 C)。在 -5° C 将该混合物搅拌 30 分钟。加入在 THF (10mL) 中的氨基甲酸氯 (4. 0g, 11. 9mmol) 的另一部分。在室温下将反应物搅拌 2 小时。加入碳酸氢钠 (10mL, 饱和的水溶液)。在真空中将该混合物浓缩到其初始体积的一半。加入 EtOAc (50mL) 并且分离层。用水 (3x20mL) 和盐水 (40mL) 进一步洗涤有机相, 并且然后浓缩。通过硅胶色谱法使用 DCM/MeOH (梯度 100/1 到 100/15) 将残余物纯化, 以按 55% 产率 (7. 0g, 13. 4mmol) 提供白色泡沫。在室温下将这种材料溶解在 DCM/ 三氟乙酸 (TFA) (20mL/20mL) 的 1:1 混合物中并且搅拌 1 小时。然后在真空中将该溶液浓缩以给出羟考酮 6-(N-甲基-N-(2-氨基)乙基氨基甲酸酯的 TFA 盐 (化合物 KC-19), 为粘稠的油 (7. 3g, 11. 4mmol, 99% 纯度)。MS: (m/z) 计算值 415. 2, 观测值 (M+H<sup>+</sup>) 416. 5。

[0340] 实例 2: N-1-[2-(羟考酮-6-烯醇-羰基-甲基-氨基)-乙胺]-精氨酸-丙二酸 (化合物 KC-3) [也称为 N-{(S)-4-胍基-1-[2-(甲基-[(5R, 9R, 13S, 14S)-4, 5a-环氧-6, 7-二脱氢-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基吗啡喃-6-氧]羰基-氨基)-乙基氨基

甲酰基]-丁基}-丙二酸]的合成

[0341]



[0342] 化合物 D 的制备

[0343] 将在 ACN (350mL) 和水 (7.8mL, 436mmol) 的混合物中的 N- 甲基乙二醇 (27.0g, 364mmol) 和三氟乙酸乙酯 (96.6mL, 812mmol) 的溶液回流, 在搅拌下过夜。在真空中将溶剂蒸发。用 i-PrOH (3x100mL) 将残余物再次蒸发, 随后通过加热 - 冷却从 DCM (500mL) 结晶。将形成的晶体过滤, 用 DCM 洗涤, 并且在真空中干燥, 从而提供化合物 D (88.3g, 85%), 为白色固体粉末。

[0344] 化合物 E 的制备

[0345] 将在 THF (350mL) 中的化合物 D (88.2g, 311mmol) 和 DIEA (54.1mL, 311mmol) 的溶液在冰浴中冷却, 随后经过 20 分钟逐滴加入在 THF (150mL) 中的 N-( 苄氧羰基 ) 琥珀酰亚胺 (76.6g, 307mmol) 的溶液。将反应混合物的温度升高至环境温度并且继续搅拌另外的 30 分钟。然后将溶剂蒸发, 并且将得到的残余物溶解在 EtOAc (600mL) 中。用 5%NaHCO<sub>3</sub> (2x150mL) 水溶液和盐水 (150mL) 来萃取有机层。将有机层蒸发从而提供化合物 E, 为淡黄色的油。LC-MS [M+H]<sup>+</sup> 305.1 (C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+H, 计算值 : 305.3)。在下一个反应中直接使用化合物 E 而无需作为 MeOH 溶液纯化。

**[0346] 化合物 F 的制备**

**[0347]** 向在 MeOH (1.2L) 中的化合物 E (约 311mmol) 的溶液中加入在水 (120mL) 中的 LiOH (14.9g, 622mmol) 的溶液。在环境温度下将该反应混合物搅拌 3 小时。将溶剂蒸发至 75% 的初始体积, 随后用水 (400mL) 稀释。用 EtOAc (2x300mL) 萃取该溶液。用盐水 (200mL) 洗涤有机层, 在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥并且在真空中蒸发。将残余物溶解在醚 (300mL) 中并且用 2N HCl/ 醚 (200mL) 处理。将形成的沉淀物过滤, 用醚洗涤并且在真空中干燥从而提供化合物 F 的盐酸盐 (67.8g, 89%), 为白色固体。LC-MS [M+H] 209.0 (C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+H, 计算值 : 209.3)。在下一个反应中直接使用化合物 F 而无需作为 DMF 溶液纯化。

**[0348] 化合物 G 的制备**

**[0349]** 将在 DMF (150mL) 中的 Boc-Arg (Pbf)-OH (16.0g, 约 30.4mmol)、化合物 F 盐酸盐 (8.2g, 33.4mmol)、以及 DIEA (16.9mL, 97.2mmol) 的溶液在冰浴中冷却, 随后经过 20 分钟逐滴加入 HATU (13.8g, 36.4mmol) 的溶液。将反应混合物的温度升高至环境温度, 并且继续搅拌另外的 1 小时。将该反应混合物用 EtOAc (1L) 稀释并且用水 (3x200mL) 和盐水 (200mL) 萃取。将有机层在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥, 然后蒸发, 从而提供化合物 G (24.4g, 产量超过定量值), 为淡黄色的油。LC-MS [M+H] 717.4 (C<sub>35</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S+H, 计算值 : 717.9)。在下一个反应中直接使用化合物 G 而无需纯化为二噁烷溶液。

**[0350] 化合物 H 的制备**

**[0351]** 将化合物 G (24.4g, 约 30.4mmol) 溶解在二噁烷 (150mL) 中并且在环境温度下用 4N HCl/ 二噁烷 (150mL, 600mmol) 处理 1 小时。然后将溶剂蒸发。将残余物悬浮于 i-PrOH (100mL) 中, 并且将混合物蒸发 (步骤重复两次)。将残余物在真空中干燥从而提供化合物 H (21.1g, 产量超过定量值), 为淡黄色固体。LC-MS [M+H] 617.5 (C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S+H, 计算值 : 617.8)。在下一个反应中直接使用化合物 H 而无需作为 DMF 溶液纯化。

**[0352] 化合物 I 的制备**

**[0353]** 将在 DMF (100mL) 中的化合物 H (21.1g, 约 30.4mmol)、丙二酸单叔丁酯 (5.9mL, 36.7mmol)、BOP (16.2g, 36.7mmol) 以及 DIEA (14.9mL, 83.5mmol) 的溶液保持在环境温度下 1 小时。将该反应混合物用 EtOAc (1L) 稀释并且用水 (500mL)、5%NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (500mL)、水 (3x500mL) 和盐水 (500mL) 萃取。将有机层在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤, 并且然后蒸发, 从而提供化合物 I (24.5g, 97%), 为淡黄色的无定形固体。LC-MS [M+H] 759.6 (C<sub>37</sub>H<sub>54</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S+H, 计算值 : 759.9)。使用化合物 I 无需进一步纯化。

**[0354] 化合物 J 的制备**

**[0355]** 将化合物 I (12.3g, 16.7mmol) 溶解在甲醇 (100mL) 中, 随后加入在水 (2mL) 中的 Pd/C (5%wt, 2.0g) 悬浮液。在环境温度下使反应混合物经受氢化 (Parr 装置, 70 磅 / 平方英寸 H<sub>2</sub>) 1 小时。然后将催化剂过滤并且用甲醇洗涤。在真空中将滤液蒸发从而提供化合物 J (10.0g, 99%), 为无色的无定形固体。LC-MS [M+H] 625.5 (C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S+H, 计算值 : 625.8)。使用化合物 J 无需进一步纯化。

**[0356] 羟考酮游离碱的制备**

**[0357]** 将盐酸羟考酮 (10.0g, 28.5mmol) 溶解在氯仿 (150mL) 中并且用 5%NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (50mL) 洗涤。使有机层在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥并且蒸发。将残余物在真空中干燥过夜从而提供羟考酮游离碱 (8.3g, 93%), 为白色固体。

## [0358] 化合物 K 的制备

[0359] 将在 THF (400mL) 中的羟考酮游离碱 (6.6g, 21.0mmol) 的溶液冷却到  $-20^{\circ}\text{C}$ , 随后加入在甲苯 (46.3mL, 23.1mmol) 中的 KHMDS 的 0.5M 溶液。然后在  $-20^{\circ}\text{C}$  下经过 20 分钟将所获得的溶液加入到在 THF (100mL) 中的 4-硝基-苯基氯甲酸酯 (4.3g, 21.0mmol) 的溶液中。将该反应在  $-20^{\circ}\text{C}$  下保持另外的 1 小时, 随后在  $-20^{\circ}\text{C}$  下加入在 THF (200mL) 中的化合物 J (10.0g, 16.1mmol) 的溶液。允许该反应混合物加温到环境温度并且搅拌过夜。使溶剂在真空中蒸发。将生成的残余物溶解在 EtOAc (20mL) 中并且用醚 (1L) 沉淀。将形成的沉淀过滤, 用醚洗涤并且在真空中干燥从而提供化合物 K (13.6g, 87%), 为灰白色固体。LC-MS[M+H] 966.9 ( $\text{C}_{48}\text{H}_{67}\text{N}_7\text{O}_{12}\text{S}+\text{H}$ , 计算值: 966.2)。

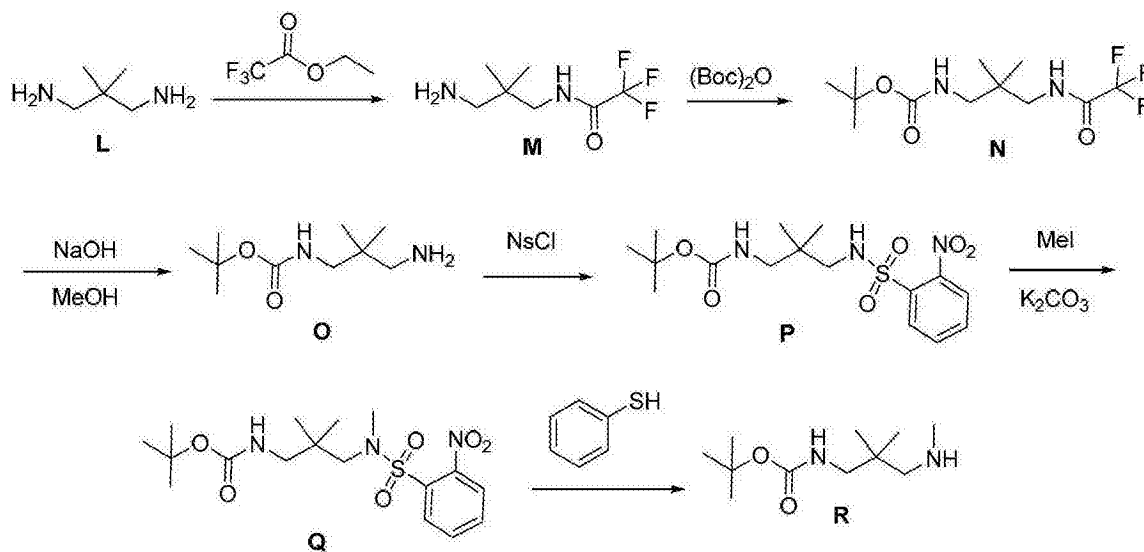
## [0360] N-1-[2-(羟考酮-6-烯醇-羰基-甲基-氨基)-乙胺]-精氨酸-丙二酸(化合物 KC-3)的合成

[0361] 将化合物 K (13.6g, 14.1mmol) 溶解在 5% 间甲酚/TFA (100mL) 的混合物中。将反应混合物保持在环境温度下 1 小时, 随后用乙醚 (1L) 稀释。将形成的沉淀过滤, 用醚和己烷洗涤, 并且在真空中干燥从而提供化合物 KC-3 的 TFA 盐 (11.4g, 81%), 为灰白色固体。LC-MS[M+H] 658.6 ( $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_9+\text{H}$ , 计算值: 658.7)。

[0362] 将粗制化合物 KC-3 的 TFA 盐 (11.4g, 11.4mmol) 溶解在水中 (50mL)。使获得的溶液经受 HPLC 纯化。[Nanosyn-Pack YMC-GEL-ODS A (100-10)C-18 柱 (75mm x500mm); 流速 = 250mL/分钟; 注入体积 50mL; 流动相 A: 100% 水、0.1%TFA; 流动相 B: 100%ACN、0.1%TFA; 在 0%B 下等度洗脱 4 分钟, 从 0%B 至 10%B 梯度洗脱 20 分钟, 在 10%B 下等度洗脱 30 分钟, 从 10%B 至 30%B 梯度洗脱 41 分钟; 在 254nm 处检测]。将含有化合物 KC-3 的馏分合并, 并且在真空中浓缩。使用 0.1N HCl 经由冷冻干燥用 HCl 抗衡离子置换后者的 TFA 抗衡离子, 从而提供化合物 KC-3 的 HCl 盐 (4.2g, 41% 产率), 为白色固体。LC-MS[M+H] 658.6 ( $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_9+\text{H}$ , 计算值: 658.7)。

[0363] 实例 3: N-1-[3-(羟考酮-6-烯醇-羰基-甲基-氨基)-2,2-二甲基-丙胺](化合物 KC-22)和 N-1-[3-(羟考酮-6-烯醇-羰基-甲基-氨基)-2,2-二甲基-丙胺]-精氨酸-甘氨酸-丙二酸(化合物 KC-8)的合成

## [0364]



**[0365] 化合物 M 的制备**

**[0366]** 将在 THF (1.0L) 中的 2,2-二甲基-1,3-二氨基丙烷(化合物 L) (48.0g, 470.6mmol) 的溶液在冰浴中冷却。经由注射器经过 30 分钟加入三氟乙酸乙酯(56mL, 471mmol)。允许该混合物加温到环境温度,并且继续搅拌 14 小时。然后将该混合物在真空中浓缩到其初始体积的一半以给出化合物 M 作为 THF 溶液,该化合物 M 在下一个反应中直接使用而不需进一步的纯化。LC-MS[M+H] 199.6 ( $C_7H_{13}F_3N_2O+H$ , 计算值:199.1)。

**[0367] 化合物 N 的制备**

**[0368]** 经过 15 分钟向在 THF (500mL) 中的化合物 M (来自先前的步骤) 的粗溶液小量分批加入  $(Boc)_2O$  并且在冰浴中冷却。在环境温度下将该混合物搅拌 15 小时。然后将反应产物在真空中浓缩从而给出中间化合物 N, 产率 84% (经过两个步骤) (120.0g, 402.4mmol), 为粘性油。LC-MS[M+H] 299.2 ( $C_{12}H_{21}F_3N_2O_3$ , 计算值:299.2)。在下一个反应中直接使用化合物 N 而无需进一步纯化。

**[0369] 化合物 O 的制备**

**[0370]** 在环境温度下将化合物 N (120g, 403mmol) 溶解在  $CH_3OH$  (500mL) 中并且搅拌。逐滴加入 NaOH (100mL, 10N 水溶液)。然后将该混合物在 50° C 下在预热的油浴中搅拌 3 小时。将该混合物冷却至环境温度并且用水(500mL)稀释。然后在真空中除去溶剂。用  $CHCl_3$  (3x100mL) 萃取残余物。将合并的  $CHCl_3$  溶液在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤, 然后在真空中浓缩以提供粗制化合物 O, 产率为 95% (77.0g, 381mmol)。LC-MS[M+H] 203.8 ( $C_{10}H_{22}N_2O_2+H$ , 计算值:203.2)。在下一个反应中直接使用化合物 O 而无需进一步纯化。

**[0371] 化合物 P 的制备**

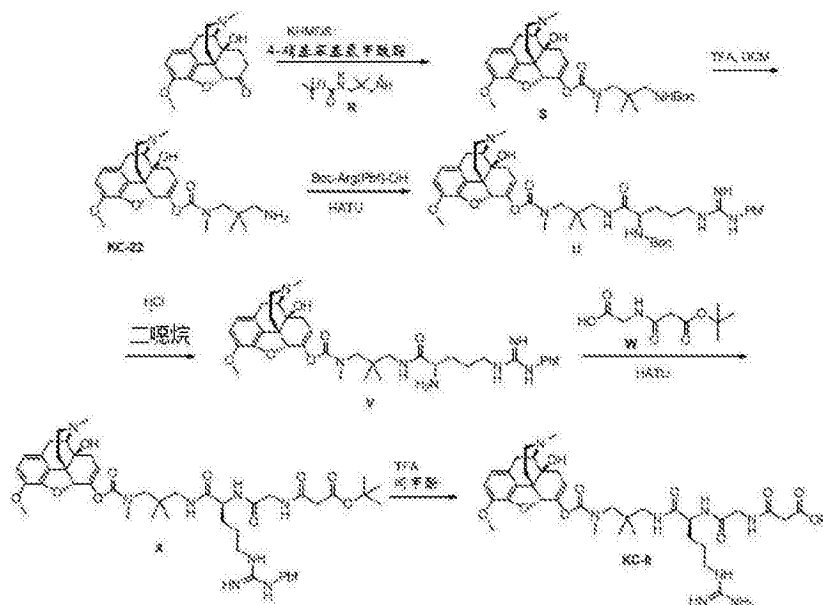
**[0372]** 将化合物 O (97.0g, 480mmol) 溶解在  $CH_2Cl_2$  (750mL) 中。向其中一次性加入  $K_2CO_3$  (75.0g, 542.6mmol), 随后分批加入 2-硝基苯磺酰氯(108.0g, 487.3mmol)。在环境温度下将反应混合物搅拌 15 小时。然后加入水(200mL), 并且分离层。用  $CH_2Cl_2$  再次萃取水层。将该合并的  $CH_2Cl_2$  溶液在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤然后在真空中浓缩。通过硅胶色谱法使用 3/1 己烷/EtOAc 纯化残余物, 以 83% 产率给出中间化合物 P (155.0g, 400.5mmol), 为白色固体。LC-MS[M+H] 388.8 ( $C_{16}H_{25}N_3O_6S+H$ , 计算值:388.1)。

**[0373] 化合物 R 的制备**

**[0374]** 在环境温度下将化合物 P (155.0g, 400.5mmol) 溶解在 DMF (500mL) 中。将  $K_2CO_3$  (83.0g, 600mmol) 一次性加入。然后将该混合物在冰水浴中冷却。经由注射器经过 10 分钟小量分批加入 MeI (37.0mL, 593mmol)。然后将混合物加温到环境温度, 并且在这个温度下继续搅拌另外的 2 小时。将该混合物在真空中浓缩直到剩余约 50mL。然后将该含有中间化合物 Q 的剩余混合物在冰水浴中冷却。在搅拌的同时, 经由注射器加入苯硫酚(100mL, 978mmol)。将生成的混合物在环境温度下搅拌 6 小时。加入水(500mL)。用 EtOAc(100mL, 然后 2x500mL) 萃取该混合物。用 2NHCl (400mL, 然后 2x200mL) 萃取合并的 EtOAc 萃取物。汇集 HCl 萃取物并且用 DCM 洗涤(500mL)。然后将该酸溶液在冰水浴中冷冻并且通过加入 10N NaOH 使其碱化直到 pH 约为 13。然后使用  $CHCl_3$  (400mL, 然后 2x200mL) 来萃取该水溶液。将合并的  $CHCl_3$  溶液在  $MgSO_4$  上干燥, 然后过滤。将溶剂在真空中蒸发从而提供化合物 R, 产率为 67% (58.0g, 268.5mmol), 为淡黄色的油。LC-MS[M+H] 217.6 ( $C_{11}H_{24}N_2O_2+H$ , 计算值:217.2)。



[0375]



[0376] 化合物 S 的制备

[0377] 将羟考酮游离碱(10.0g, 31.75mmol)溶解在干的 THF (150mL)中,并且使用干冰 / 丙酮浴将该混合物冷却到  $-70^{\circ}\text{C}$ 。经由注射器经过 15 分钟加入 KHMDS(在甲苯中, 64.0mL, 128.0mmol, 0.5M)。在  $\text{N}_2$ 下将该混合物搅拌另外 30 分钟(浴温度  $-70^{\circ}\text{C}$ )。在一个分开的烧瓶中加入 4-硝基苯基氯甲酸酯(6.4g, 31.75mmol)和 THF (10mL)。同样使用干冰 / 丙酮浴将这个混合物冷却到  $-70^{\circ}\text{C}$ 。然后经由套管将在第一个烧瓶中(含有去质子化的羟考酮)的混合物转移到第二个烧瓶中(含有 4-硝基苯基氯甲酸酯)。在经过约 30 分钟进行该转移, 在转移的过程中两个烧瓶的温度都被维持在  $-70^{\circ}\text{C}$ 。在  $-70^{\circ}\text{C}$ 下将生成的反应混合物进一步搅拌 30 分钟。然后经由注射器加入在 THF (15mL)中的化合物 R (6.9g, 31.94mmol)的溶液。允许该混合物在  $-70^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 30 分钟,然后在真空中浓缩,从而提供凝胶状残余物(去除约 90% 的溶剂)。将残余物在环境温度下静置 15 小时。然后将它放入 EtOAc (200L)中并且用饱和  $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(5x50mL)、水(3x40mL)和盐水(50mL)洗涤。然后通过硅胶色谱法使用 10/1 $\text{CH}_3\text{Cl}$ /MeOH 使残余物从该浓缩的 EtOAc 层中纯化,以 62% 产率给出化合物 S (11.0g, 19.7mmol)。LC-MS[M+H]<sup>+</sup> 559.1 ( $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_7$ +H, 计算值: 558.3)。

[0378] N-1-[3-(羟考酮-6-烯醇-羰基-甲基-氨基)-2,2-二甲基-丙胺(化合物 KC-22)的制备

[0379] 在环境温度下用 TFA 和 DCM(30mL/30mL)的混合物处理化合物 S(11.0g, 19.7mmol)的溶液 2 小时。然后在真空中去除溶剂直到剩余约 5mL 的体积。加入  $\text{Et}_2\text{O}$  (250mL)以沉淀出产物。将生成的沉淀过滤,用  $\text{Et}_2\text{O}$  (50mL)洗涤,然后干燥,从而提供粗制化合物 KC-22, 产率为 97% (11.0g, 19.2mmol, 90% 纯度),为白色固体。LC-MS[M+H]<sup>+</sup> 458.9 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$ , 计算值: 458.3)。在下一个反应中直接使用化合物 KC-22 而无需进一步纯化。

[0380] 化合物 U 的制备

[0381] 将在 DMF (80mL)中的 Boc-Arg(Pbf)-OH (9.4g, 17.8mmol)、化合物 KC-22 (11.0g, 19.7mmol, 90% 纯度)以及  $\text{NEt}_3$  (10.0mL, 71.7mmol)的溶液在冰浴中冷却,随后经过 10 分钟分批加入 HATU (6.8g, 17.9mmol)。然后除去该冰浴,在环境温度下将该反应混合物搅拌另

外 1 小时。将该混合物用 EtOAc (150mL) 稀释并且用水 (3x50mL) 和盐水 (50mL) 萃取。将有机层在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 然后过滤; 在真空中除去溶剂, 提供了粗制化合物 U。使用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和 MeOH 通过快速色谱法将化合物 U 纯化, 以 79% 的产率给出化合物 U (13.7g, 14.2mmol), 为泡沫状固体。LC-MS[M+H] 967.5 (C<sub>49</sub>H<sub>71</sub>N<sub>7</sub>O<sub>11</sub>S+H, 计算值: 966.5)。

#### [0382] 化合物 V 的制备

[0383] 在环境温度下用 HCl (在 1,4-二噁烷中的 4.0M 溶液, 40mL) 将化合物 U (13.7g, 14.2mmol) 的溶液处理 90 分钟。在真空中除去溶剂, 并且用 Et<sub>2</sub>O (100mL) 处理残余物。将生成的沉淀滤出, 用 Et<sub>2</sub>O (2x25mL) 洗涤, 然后干燥, 从而提供粗制化合物 V, 产率为 91% (12.1g, 12.9mmol), 为白色固体。LC-MS[M+H] 867.8 (C<sub>44</sub>H<sub>63</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>S+H, 计算值: 866.4)。在下一个反应中直接使用化合物 V 而无需进一步纯化。

#### [0384] 化合物 X 的制备

[0385] 在 0° C 下经过 10 分钟将 HATU (30.6g, 80.47mmol) 加入到在 DMF (500mL) 中的化合物 V (73.3g, 78.14mmol, 作为 HCl 盐)、N-羧甲基-丙二酸叔丁酯 (化合物 W) (17.0g, 78.34mmol) 和 NEt<sub>3</sub> (33.0mL, 236.7mmol) 的溶液中。在环境温度下将反应搅拌 1 小时。加入水 (500mL) 并且用 EtOAc (750mL) 萃取混合物。用水 (2x250mL)、NaHCO<sub>3</sub> (2x200mL) 和盐水 (250mL) 洗涤 EtOAc 萃取物。将有机层在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥, 然后过滤。浓缩该溶液, 并且使用在 CHCl<sub>3</sub> 中的梯度 1%-10% MeOH 通过硅胶柱纯化残余物, 从而提供化合物 X, 产率为 43% (36.0g, 33.8mmol), 为白色固体。LC-MS[M+H] 1067.2 (C<sub>53</sub>H<sub>76</sub>N<sub>8</sub>O<sub>13</sub>S+H, 计算值: 1065.5)。

[0386] N-1-[3-(羟考酮-6-烯醇-羰基-甲基-氨基)-2,2-二甲基-丙胺-精氨酸-甘氨酸-丙二酸 (化合物 KC-8) 的制备

[0387] 用 TFA (60mL) 和间甲酚 (2.0mL) 的混合物在环境温度下处理化合物 X (36.0g, 33.8mmol)。通过 LC/MS 监测反应过程。在 4 小时之后, 将混合物在真空中浓缩以除去大多数挥发物 (除去约 90% 的溶剂)。将残余物用乙醚 (1L) 处理, 然后形成白色沉淀。除去澄清的上清液并且用乙醚 (1L) 洗涤该沉淀。然后将该固体浓缩并且使其经受 HPLC 纯化。[Nanosyn-Pack Microsorb (100-10) C-18 柱 (50mm x300mm); 流速 = 100mL/分钟; 注入体积 15mL; 流动相 A: 100% 水、0.1% TFA; 流动相 B: 100% ACN、0.1% TFA; 从 0%B 至 20%B 梯度洗脱 30 分钟, 在 20%B 下等度洗脱 30 分钟, 从 20%B 至 45%B 梯度洗脱 35 分钟; 在 254nm 处检测]。将含有所希望的化合物的馏分合并并且在真空中浓缩。将残余物溶解在 CAN (60mL) 和 0.1N HCl (200mL) 中, 并且冻干以提供化合物 KC-8, 产率为 69.6%, (19.5g, 23.5mmol, 99.4% 纯度), 为白色泡沫。LC-MS[M+H] 758.5 (C<sub>36</sub>H<sub>52</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>+H, 计算值: 757.4)。

#### [0388] 生物学数据

[0389] 实例 4: 向大鼠 P0 给予化合物 KC-8 之后的药物代谢动力学

[0390] 这个实例证明, 当口服 (P0) 给予化合物 KC-8 时, 羟考酮释放进入血浆中。

[0391] 将化合物 KC-8 的盐水溶液 (可以按照在此描述的实例制备) 通过口服强饲法如在表 1 中指示的剂量给药到颈静脉插管的雄性 Sprague Dawley 大鼠 (每组 4 只) 中, 在口服给药之前这些大鼠已经禁食 16-18 小时。在规定的时点处抽取血样, 通过在 4° C 下在 5,400rpm 下离心 5 分钟收获血浆, 从每个样品将 100 微升 (μl) 血浆转移到含有 2 μl 的 50% 甲酸的新鲜的试管中。将这些试管涡旋 5-10 秒钟, 立即置于干冰中, 并且然后保存在 -80° C 冷冻机中直至用 HPLC/MS 进行分析。

[0392] 表 1 和图 4 提供了对于用不同剂量的化合物 KC-8 给予大鼠的羟考酮的暴露结果。对于每组大鼠,在表 1 中的结果报告为 (a) 羟考酮(OC)的最大血浆浓度(C<sub>max</sub>) (平均数 ± 标准偏差)、(b) 给予化合物 KC-8 之后达到最大羟考酮浓度的时间(T<sub>max</sub>) (平均数 ± 标准偏差)、以及 (c) 从 0 到 24 小时的曲线下面积(AUC) (平均数 ± 标准偏差)。

[0393] 表 1. 大鼠血浆中的羟考酮的 C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、以及 AUC 值

[0394]

| 剂 量<br>mg/kg | 剂 量<br>μmol/kg | OC C <sub>max</sub> ± sd,<br>ng/mL | T <sub>max</sub> ± sd, 小<br>时 | AUC ± sd, ng*<br>小时/mL |
|--------------|----------------|------------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| 2.8          | 3.4            | 0.281 ± 0.49*                      | 2.00 ± 0.0                    | 0.373 ± 0.65           |
| 5            | 6.0            | 1.39 ± 0.84^                       | 2.00 ± 0.0                    | 5.34 ± 1.9             |
| 10           | 12             | 3.47 ± 1.6*                        | 2.25 ± 0.50                   | 13.9 ± 3.2             |
| 23           | 28             | 10.4 ± 3.0^                        | 1.75 ± 0.50                   | 41.1 ± 18              |
| 45           | 54             | 14.7 ± 9.3*                        | 2.75 ± 1.5                    | 52.9 ± 24              |
| 50           | 60             | 21.9 ± 5.3*                        | 2.00 ± 0.0                    | 83.8 ± 24              |

[0395] \* 定量的下限是 0.500ng/mL

[0396] ^ 定量的下限是 0.100ng/mL

[0397] 图 4 比较了在将增加量的化合物 KC-8PO 给予大鼠之后羟考酮释放的随着时间的过去的平均血浆浓度。

[0398] 在表 1 和图 4 中的结果表明在大鼠中羟考酮的血浆浓度对于用化合物 KC-8 剂量成比例地增加了。

[0399] 实例 5 :向狗 PO 给予化合物 KC-8 之后的药物代谢动力学

[0400] 这个实例证明,当向狗口服(PO)给予化合物 KC-8 时,羟考酮释放进入血浆中。这个实例还将这样的释放与化合物 KC-3 (一种羟考酮药物前体)的这种释放相比较,不同于化合物 KC-8,该药物前体在它的可环化间隔基离去基团中不含有偕二甲基基团并且在它的胰蛋白酶-可裂解部分中缺乏甘氨酸。还比较了在给予羟考酮或 OxyContin® 片剂的狗中的羟考酮血浆水平。

[0401] 研究 A.

[0402] 纯种的雄性青年/成年比格犬禁食过夜。将增加剂量的化合物 KC-8(如在表 2A 中指示的)、4.15mg/kg (5.7 μmol/kg)的化合物 KC-3 (各自可以按照如在此的实例中的描述而制备)、或 2mg/kg (5.7 μmol/kg)羟考酮 HCl (庄信万丰制药材料公司 (Johnson Matthey Pharmaceutical Materials), 西德特福德 (West Deptford), 新泽西 (NJ), 美国 (USA) 通过口服强饲法在水中给予(表 2A 指示每组的狗的数目)。另外,4 只狗一组的每只狗给予一个 20mg OxyContin® 片剂(羟考酮 HCl 控制释放) C-II (NDC59011-420-10, 普渡制药, 美国康涅狄格州斯坦福德市)。该片剂剂量通过大约 5mL 的水来协助吞咽。选择羟考酮和 OxyContin® 片剂的剂量来提供大约等摩尔的量。通过颈静脉经过 24 小时的不同时间从每个动物中采集血液,离心,并且将 0.8mL 血浆转移到含有 8 μL 甲酸的新鲜试管中;将样品涡旋,然后立即放到干冰中,并且储存在 -80° C 的冷冻机中直至用 HPLC/MS 进行分析。

[0403] 表 2A 和图 5 提供了给予指示的化合物的狗的羟考酮暴露结果。对于每组狗,在表 2A 中的结果报告为 (a) 羟考酮(OC) 的最大血浆浓度(C<sub>max</sub>) (平均数 ± 标准偏差)、(b) 在给予化合物之后达到最大羟考酮浓度的时间(T<sub>max</sub>) (平均数 ± 标准偏差)、以及 (c) 从 0 到 24 小时的曲线下面积(AUC) (平均数 ± 标准偏差)。

[0404] 表 2A. 在狗血浆中的羟考酮的 C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、以及 AUC 值

[0405]

| 化合物                    | 剂量<br>mg/kg | 剂量<br>μmol/kg | OC C <sub>max</sub><br>± sd,<br>ng/mL | T <sub>max</sub> ± sd<br>, 小时 | AUC ± sd<br>(ng x 小时) /mL 0-<br>24 h | 狗的数目 |
|------------------------|-------------|---------------|---------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|------|
| KC-8                   | 4.55        | 5.5           | 23.5 ± 1.8                            | 1.00 ± 0.0                    | 159 ± 12                             | 3    |
|                        | 9.1         | 11            | 36.2 ± 4.4                            | 2.33 ± 1.2                    | 277 ± 20                             | 3    |
| KC-3                   | 4.15        | 5.7           | 10.2 ± 3.3                            | 4.00 ± 0.00                   | 65.6 ± 22                            | 4    |
| 羟考酮                    | 2           | 5.7           | 193 ± 69                              | 0.50 ± 0.00                   | 418 ± 54                             | 4    |
| OxyContin <sup>®</sup> | 20 mg<br>片剂 |               | 64.7 ± 8.8                            | 2.75 ± 0.96                   | 329 ± 160                            | 4    |

[0406] 定量的下限是 0.0250ng/mL

[0407] 图 5 比较了在向狗 PO 给予药物前体化合物 KC-8、化合物 KC-3、OxyContin<sup>®</sup> (奥施康定) 片剂或羟考酮 HCl 之后羟考酮的随着时间的过去的平均血浆浓度。

[0408] 表 2A 和图 5 中的结果表明,与给予羟考酮相比,向狗给予化合物 KC-8 将导致一个抑制的 C<sub>max</sub>、延迟的的羟考酮 T<sub>max</sub> 以及延长的羟考酮暴露时间(AUC)。与化合物 KC-3 相比,化合物 KC-8 还提供了显著增强的羟考酮向狗血浆中的释放(更高的 C<sub>max</sub> 和 AUC)。相比于羟考酮,向狗口服给予化合物 KC-8 的羟考酮释放的血浆 PK 曲线更类似于 OxyContin<sup>®</sup> 片剂;对于化合物 KC-8 的药物暴露的持续时间至少是与 OxyContin<sup>®</sup> 片剂一样长。

[0409] 研究 B.

[0410] 同样在分开的实验中以在表 2B 中指示的剂量将化合物 KC-8 给予狗,并且在经过 48 小时时段的不同时间采集样品。在其他方面,这些程序与针对研究 A 所描述的相同。

[0411] 表 2B 提供了对于给予增加剂量的化合物 KC-8 的狗的羟考酮暴露结果。结果被报告为如表 2A 的描述,除了 AUC 是从 0 到 48 小时计算之外。

[0412] 表 2B. 狗血浆中的羟考酮的 C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、以及 AUC 值

[0413]

| 化合物  | 剂量<br>mg/kg      | 剂量<br>μmol/kg | OC Cmax<br>± sd,<br>ng/mL | Tmax ± sd<br>, 小时 | AUC ± sd<br>(ng x 小时) /mL<br>0-48 小时 | 狗的数目 |
|------|------------------|---------------|---------------------------|-------------------|--------------------------------------|------|
| KC-8 | 4.55             | 5.48          | 17.2 ± 9.8**              | 2.00 ± 1.4        | 123 ± 42                             | 4    |
| KC-8 | 9.1 <sup>#</sup> | 11.0          | 29.8 ± 9.1§               | 2.00 ± 0.0        | 264 ± 71                             | 4    |
| KC-8 | 18.2             | 21.9          | 63.1 ± 5.4**              | 3.50 ± 1.7        | 589 ± 56                             | 4    |

[0414] § 定量的下限是 0.100ng/mL

[0415] \*\* 定量的下限是 0.0125ng/mL

[0416] <sup>#</sup>在不同的天给药

[0417] 表 2B 中的结果显示, 化合物 KC-8 在狗中具有可重现的与剂量成比例的口服 PK 曲线。

[0418] 实例 6 : 体外胰蛋白酶介导的药物前体裂解以及化合物 KC-8 的间隔基离去基团环化速率

[0419] 这个实例评定了胰蛋白酶裂解羟考酮药物前体化合物 KC-8 的能力。这个实例还评定了羟考酮被化合物 KC-22 环化和释放的速率, 除了化合物 KC-22 缺乏胰蛋白酶可裂解部分之外, 化合物 KC-22 与化合物 KC-8 相同。

[0420] 将化合物 KC-8 与来自牛胰脏的胰蛋白酶(目录号 T8003, 类型 I, 约 10,000BAEE 单位 /mg 蛋白质, 西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich), 圣路易斯(St. Louis), 密苏里州(MO), 美国(USA))一起孵育。具体地说, 反应物包括 0.761mM 的化合物 KC-8 • 2HCl、22.5mM 氯化钙、40mM 至 172mM Tris pH8 以及具有不同活性的胰蛋白酶的 0.25%DMSO。反应在 37° C 下进行 24h。在规定的时间点处采集样品, 转移到在乙腈中的 0.5% 甲酸中, 以终止胰蛋白酶活性, 或保存在至少 -70° C 下直至用 LC-MS/MS 进行分析。

[0421] 在 50mM pH7.4 磷酸盐缓冲液中在 20° C 下通过跟随化合物 KC-22 (2.18mM 初始浓度) 的消失速率测量环化释放速率。

[0422] 表 3 指示了化合物 KC-8 对胰蛋白酶的暴露的结果。将这些结果表示为当按小时计暴露于胰蛋白酶的 药物前体的半衰期(即, 药物前体胰蛋白酶半衰期)以及每 BAEE 单位每小时按微摩尔(μmole)计羟考酮对胰蛋白酶的 形成率(μmol/h/BAEE U)。表 3 还指示了化合物 KC-22 的可环化间隔基离去基团的环化速率。这些结果被表示为化合物消失的半衰期。

[0423] 表 3. 化合物 KC-8 的体外胰蛋白酶裂解、以及化合物 KC-22 的环化速率

[0424]

| 药物前体 | 药物前体胰蛋白酶半衰期, 小时 | OC 形成速率, μmol/小时/BAEE U | 化合物   | 消失半衰期, 小时     |
|------|-----------------|-------------------------|-------|---------------|
| KC-8 | 0.188 ± 0.0080  | 0.296 ± 0.044           | KC-22 | 10.4 ± 0.0060 |

[0425] \* 调整到 4815BAEE U/mL 胰蛋白酶

[0426] 表 3 中的结果表明化合物 KC-8 可以被胰蛋白酶裂解, 并且化合物 KC-8 的间隔基

离去基团可以环化,后者的结果直接通过化合物 KC-22 的环化速率表示。

[0427] 实例 7:将与胰蛋白酶抑制剂化合物 109 共给药的化合物 KC-8 口服给予至大鼠

[0428] 这个实例证明,当化合物 KC-8 口服给予大鼠时,胰蛋白酶抑制剂影响化合物 KC-8 释放羟考酮到血浆中的能力。

[0429] 药物前体化合物 KC-8 (如在此这些实例中所述而制备)的盐水溶液通过如表 4 中所指示给药。将增加浓度的胰蛋白酶抑制剂化合物 109 (目录号 3081, Tocris 生物科学, 埃利斯维尔(Ellisville), 密苏里州(MO), 美国(USA), 或目录号 WS38665, 华世通科技公司 (Waterstone Technology), 卡梅尔(Carmel), IN, 美国)通过口服强饲法共给药到颈静脉插管的雄性 Sprague Dawley 大鼠(每组 4 只)中,在口服给药前这些大鼠已经禁食 16-18 小时。在规定的时间点处抽取血样,通过在 4° C 下在 5,400rpm 下离心 5 分钟收获血浆,从每个样品将 100 微升( $\mu$ l)血浆转移到含有 2  $\mu$ l 的 50% 甲酸的新鲜的试管中。将这些试管涡旋 5-10 秒钟,立即置于干冰中并且然后保存在 -80° C 冷冻机中直至用 HPLC/MS 进行分析。

[0430] 表 4. 药物前体化合物 KC-8 和胰蛋白酶抑制剂化合物 109 的共同给药

[0431]

| 化合物 KC-8<br>剂量, mg/kg | 化合物 KC-8<br>剂量, $\mu$ mol/kg | 化合物 109<br>剂量, mg/kg | 化合物 109<br>剂量, $\mu$ mol/kg |
|-----------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------|
| 5                     | 6                            | 0                    | 0                           |
| 5                     | 6                            | 0.1                  | 0.2                         |
| 5                     | 6                            | 0.5                  | 0.9                         |
| 5                     | 6                            | 1                    | 1.9                         |
| 50                    | 60                           | 0                    | 0                           |
| 50                    | 60                           | 1                    | 1.9                         |
| 50                    | 60                           | 5                    | 9                           |
| 50                    | 60                           | 10                   | 19                          |

[0432] 图 6A 和图 6B 提供了在存在或不存在化合物 109 时用不同剂量的化合物 KC-8 给予大鼠的羟考酮暴露结果。

[0433] 图 6A 比较了在将 5mg/kg (6  $\mu$ mol/kg) 药物前体化合物 KC-8 与增加量的共给药的胰蛋白酶抑制剂化合物 109P0 给予至大鼠之后羟考酮释放的随着时间的过去的平均血浆浓度。

[0434] 图 6B 比较了在将 50mg/kg (60  $\mu$ mol/kg) 药物前体化合物 KC-8 与增加量的共给药的胰蛋白酶抑制剂化合物 109P0 给予至大鼠之后羟考酮释放的随着时间的过去的平均血浆浓度。

[0435] 在图 6A 和图 6B 中这些结果表明,化合物 109 的减弱化合物 KC-8 的在大鼠中释放羟考酮的能力的能力呈一种剂量依赖性方式,如通过抑制的  $C_{max}$  和 / 或延迟的  $T_{max}$  表明的。

[0436] 实例 8:在大鼠中口服给予单剂量单位和多个剂量单位的包含药物前体化合物 KC-8 和胰蛋白酶抑制剂化合物 109 的组合物

[0437] 这个实例证明了口服给予包含药物前体化合物 KC-8 和胰蛋白酶抑制剂化合物

109 的单剂量单位和多个剂量单位对大鼠的影响。

[0438] 以范围从 5mg/kg 至 50mg/kg (从 6  $\mu$ mol/kg 到 60  $\mu$ mol/kg) 的增加的浓度向大鼠 (每组 4 只大鼠) 口服给予化合物 KC-8 的盐水溶液 (可以如在此的这些实例的描述而制备), 其中单剂量表示为在不存在胰蛋白酶抑制剂下的 5mg/kg (6  $\mu$ mol/kg) 化合物 KC-8。

[0439] 如以下描述和在表 5 中指示的, 第二组大鼠 (每组 4 只大鼠) 用药物前体化合物 KC-8 和胰蛋白酶抑制剂化合物 109 (目录号 3081, Tocris 生物科学, 埃利斯维尔 (Ellisville), 密苏里州 (MO), 美国 (USA), 或目录号 WS38665, 华世通科技公司 (Waterstone Technology)) 口服共给药。具体地说, 将代表一个单剂量单位的包含 5mg/kg (6  $\mu$ mol/kg) 化合物 KC-8 和 0.5mg/kg (1  $\mu$ mol/kg) 化合物 109 的一种组合物的盐水溶液通过口服强饲法给予至 4 只大鼠的一个组。应当注意的是, 胰蛋白酶抑制剂对药物前体 (109- 对 -KC-8) 的摩尔对摩尔的比率是 0.17 比 1, 照此这个剂量单位在此被称为 109- 对 -KC-8 (0.17 比 1) 的剂量单位。代表 2 个剂量单位、3 个剂量单位、4 个剂量单位、6 个剂量单位、8 个剂量单位、以及 10 个剂量单位 (即, 如在表 5 中指示的) 的 109- 对 -KC-8 (0.17 比 1) 剂量单位的盐水溶液同样给予至另外的 4 只大鼠的组。

[0440] 所有大鼠是在口服给药之前已经禁食 16-18 小时的颈静脉插管的雄性 Sprague Dawley 大鼠。给药、采样以及分析程序与在实例 4 中所描述的那些相似。

[0441] 表 5 (上半部) 和图 7A 提供了在不存在胰蛋白酶抑制剂下给予 1、2、3、4、6、8 和 10 个剂量的化合物 KC-8 的大鼠的血浆中的羟考酮暴露结果。表 5 (下半部) 和图 7B 提供了给予 1、2、3、4、6、8 和 10 个剂量的 109- 对 -KC-8 (0.17 比 1) 剂量单位的大鼠的血浆中的羟考酮暴露结果。羟考酮 C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub> 和 AUC 值报告为如在实例 4 中所描述的。

[0442] 表 5. 大鼠血浆中的羟考酮的 C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub> 和 AUC 值

[0443]

| 量 (多重的)     | KC-8 剂量, mg/kg | KC-8 剂量, $\mu$ mol/kg | 109 剂量, mg/kg | 109 剂量, $\mu$ mol/kg | OC C <sub>max</sub> $\pm$ sd, ng/mL | T <sub>max</sub> $\pm$ sd, 小时 | AUC $\pm$ sd, ng* 小时/mL |
|-------------|----------------|-----------------------|---------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 1 个 KC-8 剂量 | 5              | 6                     | 0             | 0*                   | 1.39 $\pm$ 0.84                     | 2.00 $\pm$ 0.0                | 5.34 $\pm$ 1.9          |
| 2 个 KC-8 剂量 | 10             | 12                    | 0             | 0 <sup>#</sup>       | 3.47 $\pm$ 1.6                      | 2.25 $\pm$ 0.50               | 13.9 $\pm$ 3.2          |
| 3 个 KC-8 剂量 | 15             | 18                    | 0             | 0 <sup>^</sup>       | 4.23 $\pm$ 2.2                      | 2.50 $\pm$ 0.58               | 24.3 $\pm$ 16           |
| 4 个 KC-8 剂量 | 20             | 24                    | 0             | 0 <sup>^</sup>       | 3.68 $\pm$ 1.7                      | 2.25 $\pm$ 0.50               | 25.2 $\pm$ 14           |
| 6 个 KC-8 剂量 | 30             | 36                    | 0             | 0 <sup>^</sup>       | 7.42 $\pm$ 1.7                      | 3.50 $\pm$ 3.0                | 65.1 $\pm$ 25           |

[0444]

| 量            |    |    |     |                |             |             |            |
|--------------|----|----|-----|----------------|-------------|-------------|------------|
| 8 个 KC-8 剂量  | 40 | 48 | 0   | 0 <sup>^</sup> | 9.16 ± 5.3  | 2.25 ± 0.50 | 45.1 ± 26  |
| 10 个 KC-8 剂量 | 50 | 60 | 0   | 0 <sup>#</sup> | 21.9 ± 5.3  | 2.00 ± 0.0  | 83.8 ± 24  |
| 1 个剂量单位      | 5  | 6  | 0.5 | 1*             | 1.09 ± 0.55 | 3.25 ± 1.3  | 5.66 ± 2.0 |
| 2 个剂量单位      | 10 | 12 | 1   | 2 <sup>^</sup> | 2.82 ± 0.97 | 3.50 ± 1.0  | 11.6 ± 1.5 |
| 3 个剂量单位      | 15 | 18 | 1.5 | 3 <sup>^</sup> | 2.13 ± 0.75 | 4.50 ± 1.0  | 10.3 ± 4.3 |
| 4 个剂量单位      | 20 | 24 | 2   | 4 <sup>^</sup> | 3.34 ± 2.1  | 7.25 ± 1.5  | 14.6 ± 9.1 |
| 6 个剂量单位      | 30 | 36 | 3   | 6 <sup>^</sup> | 3.27 ± 1.2  | 5.00 ± 0.0  | 28.6 ± 19  |
| 8 个剂量单位      | 40 | 48 | 4   | 7 <sup>^</sup> | 4.63 ± 3.3  | 4.50 ± 1.0  | 45.2 ± 39  |
| 10 个剂量单位     | 50 | 60 | 5   | 9 <sup>#</sup> | 4.24 ± 0.71 | 6.50 ± 1.7  | 20.0 ± 3.5 |

[0445] \* 定量的下限是 0.100ng/mL

[0446] <sup>^</sup> 定量的下限是 0.0500ng/mL

[0447] <sup>#</sup>定量的下限是 0.500ng/mL

[0448] 图 7A 比较了在不存在胰蛋白酶抑制剂的情况下给药的单剂量和多剂量的化合物 KC-8 的 P0 给予之后羟考酮释放的随着时间的过去的平均血浆浓度。

[0449] 图 7B 比较了在将单剂量单位和多剂量单位的包含前体药化合物 KC-8 和胰蛋白酶抑制剂化合物 109 的组合物 P0 给药之后羟考酮释放的随着时间的过去的平均血浆浓度。

[0450] 在表 5、表 7A、和图 7B 中的结果表明,多个剂量单位(例如 1、2、3、4、6、8 和 10 个剂量单位的 109- 对 -KC-8 (0.17 比 1) 剂量单位) 的给药导致相对于单剂量单位的血浆羟考酮的浓度 - 时间 PK 曲线的不与剂量成比例的血浆羟考酮的浓度 - 时间 PK 曲线。另外,与不存在胰蛋白酶抑制剂的情况下的药物前体的相等剂量的 PK 曲线(例如图 7A) 相比,多剂量单位的 PK 曲线(例如图 7B) 被改变。

[0451] 实例 9 :将与胰蛋白酶抑制剂化合物 109 共给药的化合物 KC-8 口服给予至狗

[0452] 这个实例证明了当化合物 KC-8 口服(P0)给予至大鼠时胰蛋白酶抑制剂的影响化合物 KC-8 的释放羟考酮到血浆中的能力的能力。

[0453] 纯种的雄性青年 / 成年比格犬禁食过夜。化合物 KC-8(可以如在此的实例中所描述而制备) 在具有或不具有 1.8mg/kg (3.3 μmol/kg) 的化合物 109 (目录号 3081, Tocris 生物科学, 埃利斯维尔(Ellisville), 密苏里州(MO), 美国(USA), 或目录号 WS38665, 华世通科技公司(Waterstone Technology)) 共给药的情况下以 18.2mg/kg (22 μmol/kg) 通过



如在表 6 指示的口服强饲法在水中给药。如在实例 5 中采集、处理并且分析血液。

[0454] 表 6 和图 8 提供了对于在存在或不存在化合物 109 的情况下给予化合物 KC-8 的狗的羟考酮暴露结果。在表 6 中的结果是针对具有四只狗的每个组报告的,如在实例 5 中描述的。

[0455] 表 6. 在化合物 109 不存在或存在下对狗 P0 给予化合物 KC-8

[0456]

| KC-8<br>剂 量<br>,<br>mg/kg | KC-8<br>剂 量,<br>μmol/kg | 化 合 物<br>109 剂 量<br>, mg/kg | 化 合 物<br>109 剂 量<br>,<br>μmol/kg | OC C <sub>max</sub><br>± sd ,<br>ng/mL | T <sub>max</sub> ± sd<br>, 小时 | AUC ±<br>sd , ng*<br>小时/mL |
|---------------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| 18.2                      | 22                      | 0                           | 0                                | 63.1 ± 5.4                             | 3.50 ± 1.7                    | 589 ± 56                   |
| 18.2                      | 22                      | 1.8                         | 3.3                              | 8.86 ± 1.8                             | 8.00 ± 0.0                    | 98.4 ± 25                  |

[0457] 定量的下限是 0.0125ng/mL

[0458] 图 8 比较了在具有或不具有胰蛋白酶抑制剂化合物 109 的共给药的情况下在对狗 P0 给予化合物 KC-8 之后之后羟考酮释放的随着时间的过去的平均血浆浓度。

[0459] 在表 6 和图 8 中的这些结果表明化合物 109 的减弱化合物 KC-8 的释放羟考酮的能力(两者都通过抑制 C<sub>max</sub> 和 AUC 并且通过延迟 T<sub>max</sub>)。

[0460] 虽然参考其具体的实施例已经描述了本发明,本领域的技术人员应当理解的是在不偏离本发明的真实精神和范围的情况下可以做出多种改变并且可以取代多个等效物。另外,可以做出多种修改以使具体的情况、材料、物质的组成、过程、一个或多个过程步骤适合于本发明的目标、精神以及范围。所有这样的修改旨在被包括在于此所附的权利要求书的范围之内。

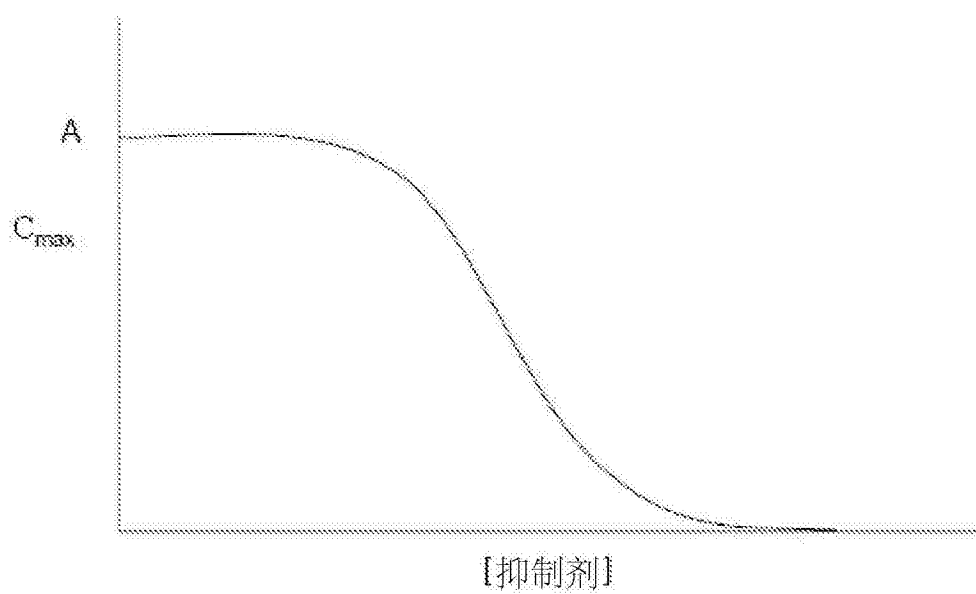


图 1

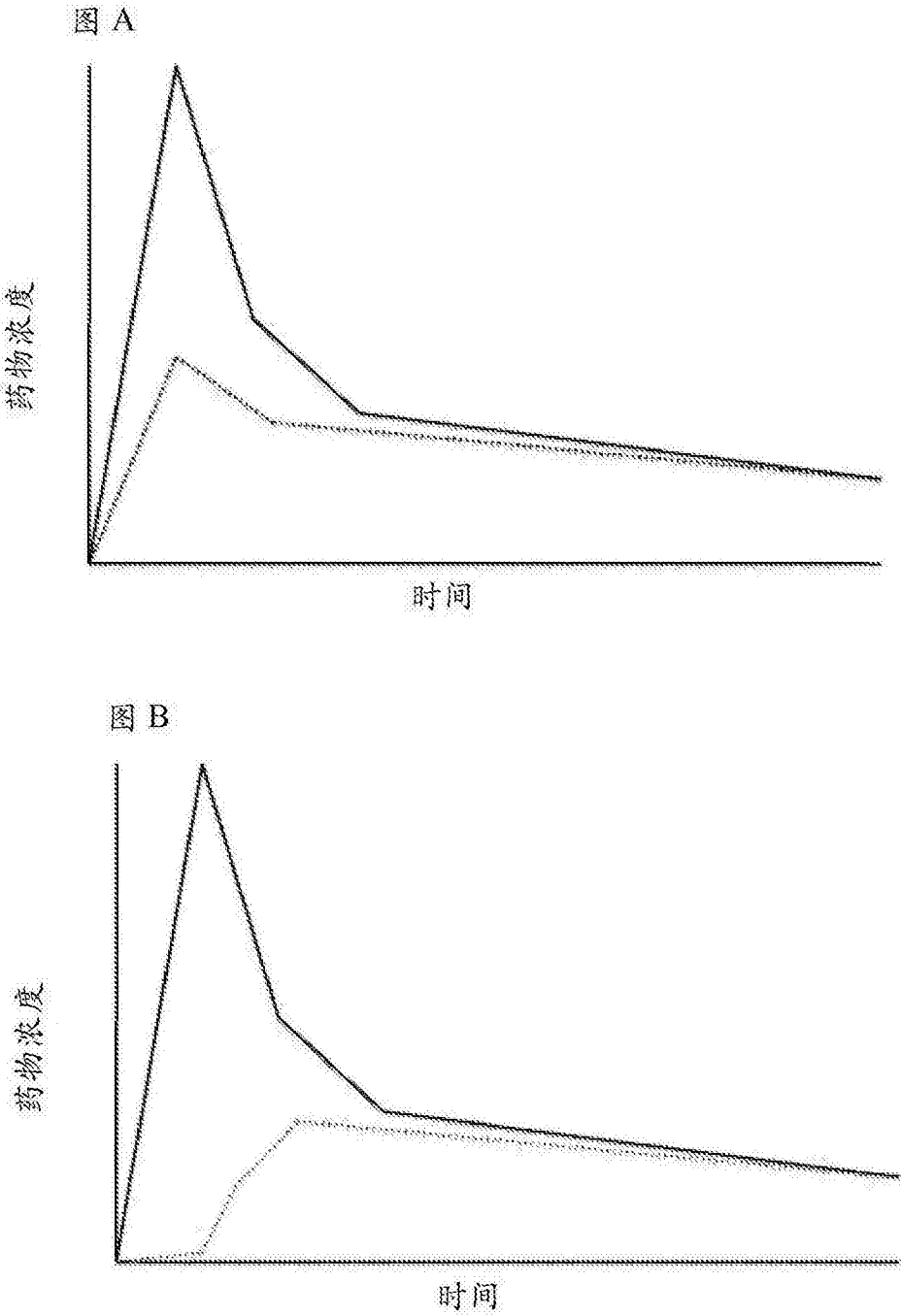


图 2

图 C

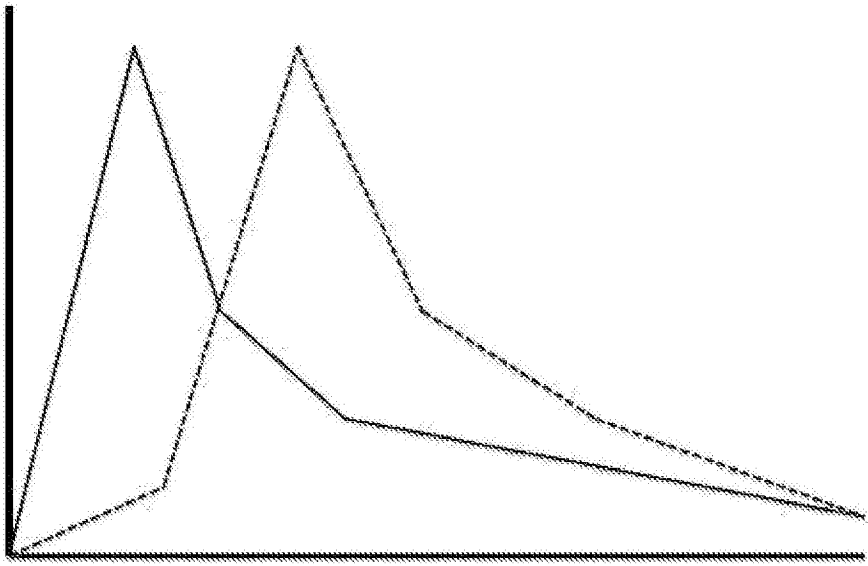


图 2(接上页)

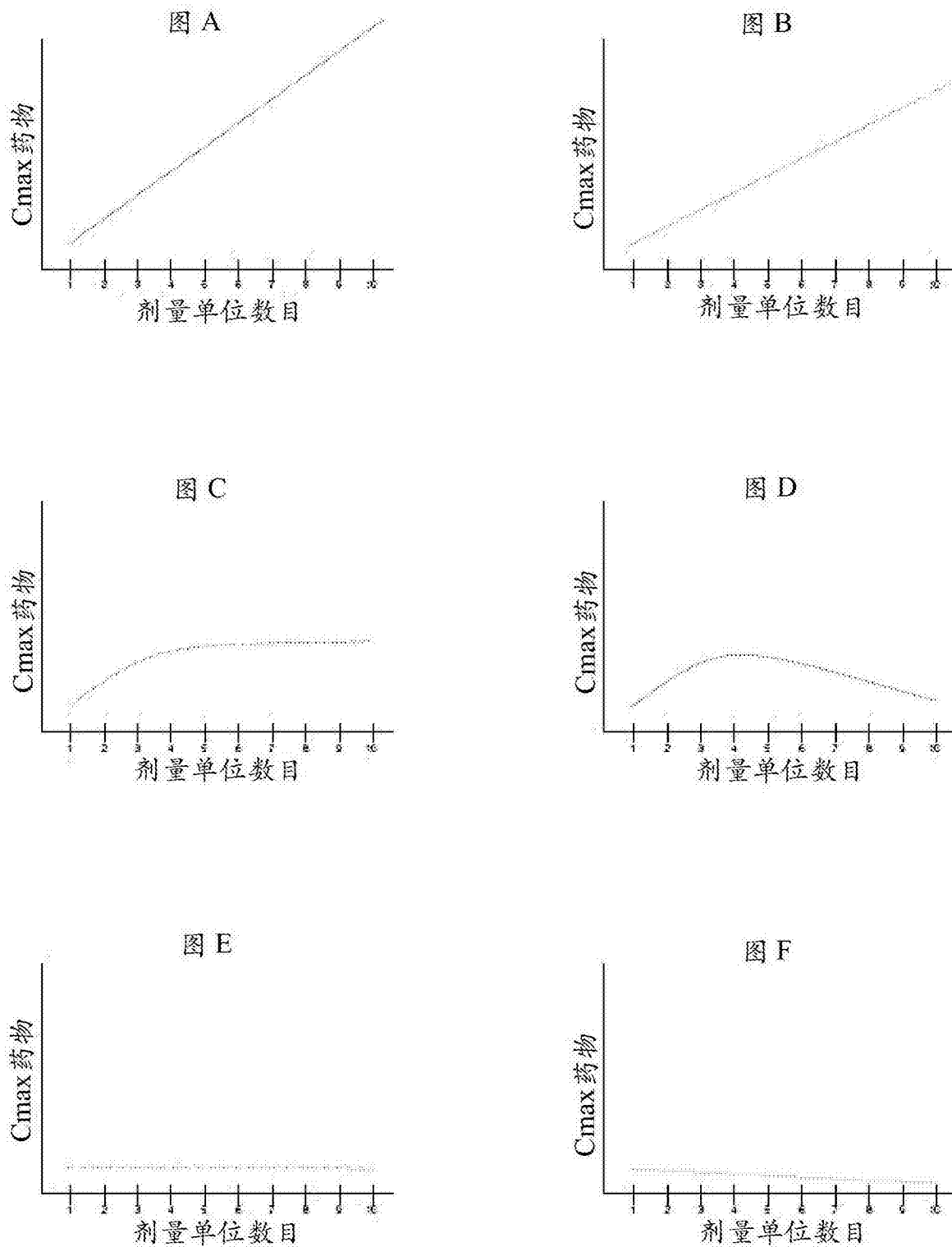


图 3

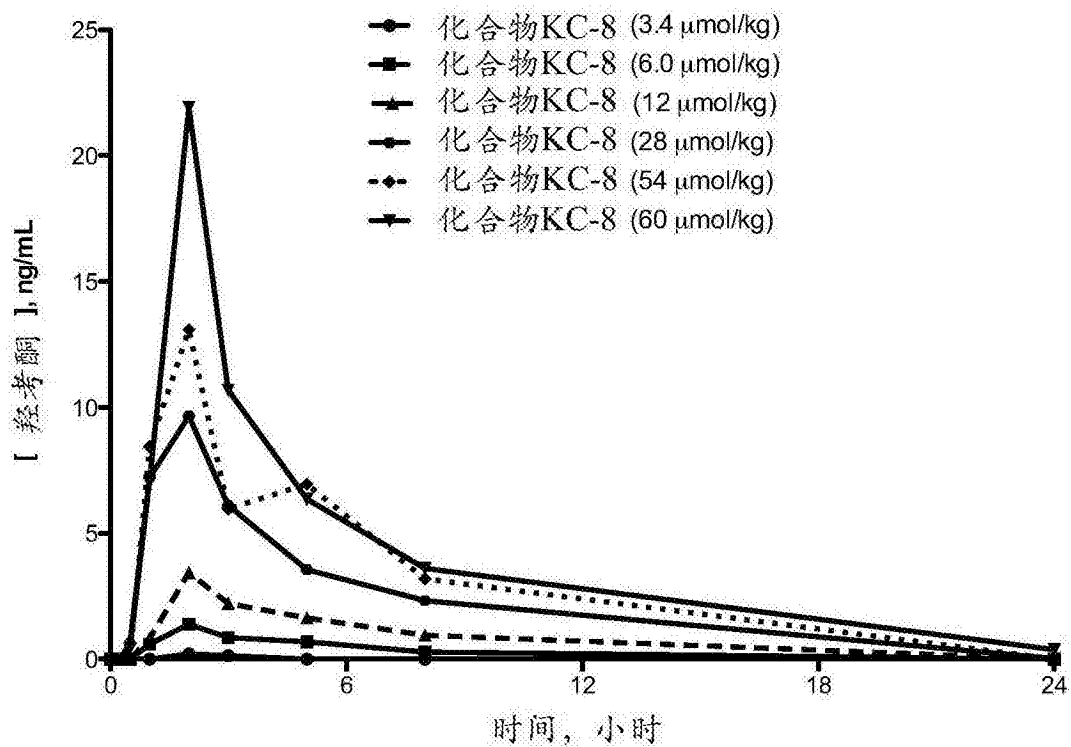


图 4

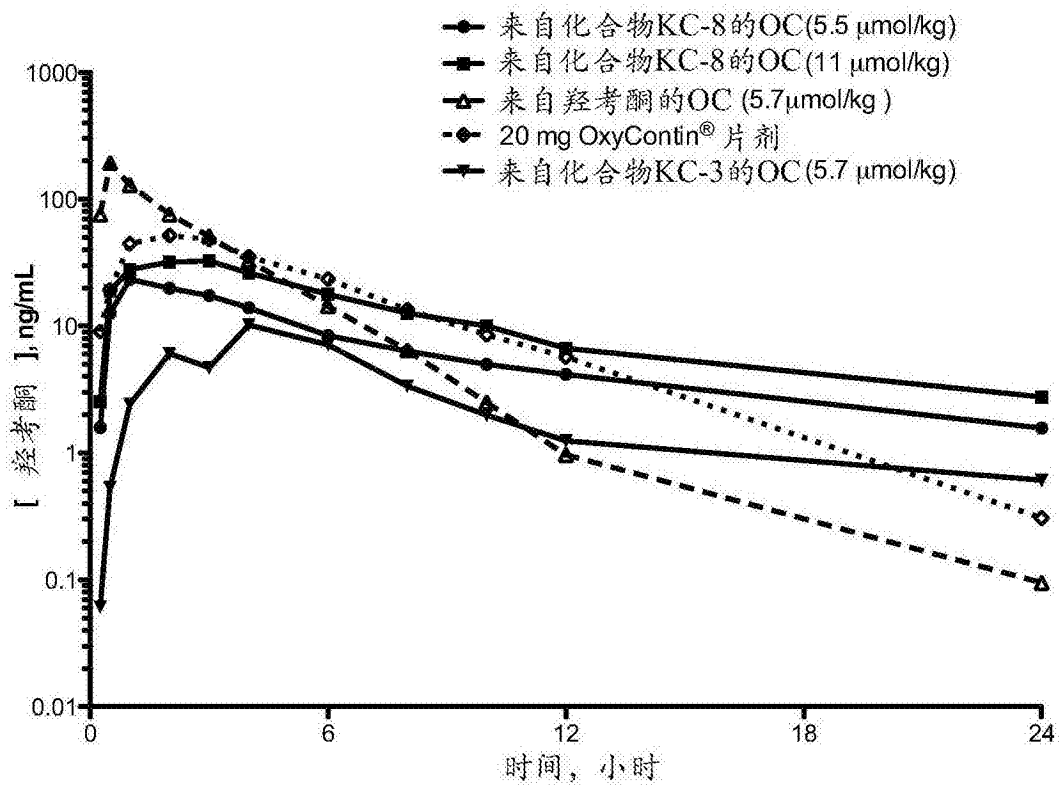


图 5

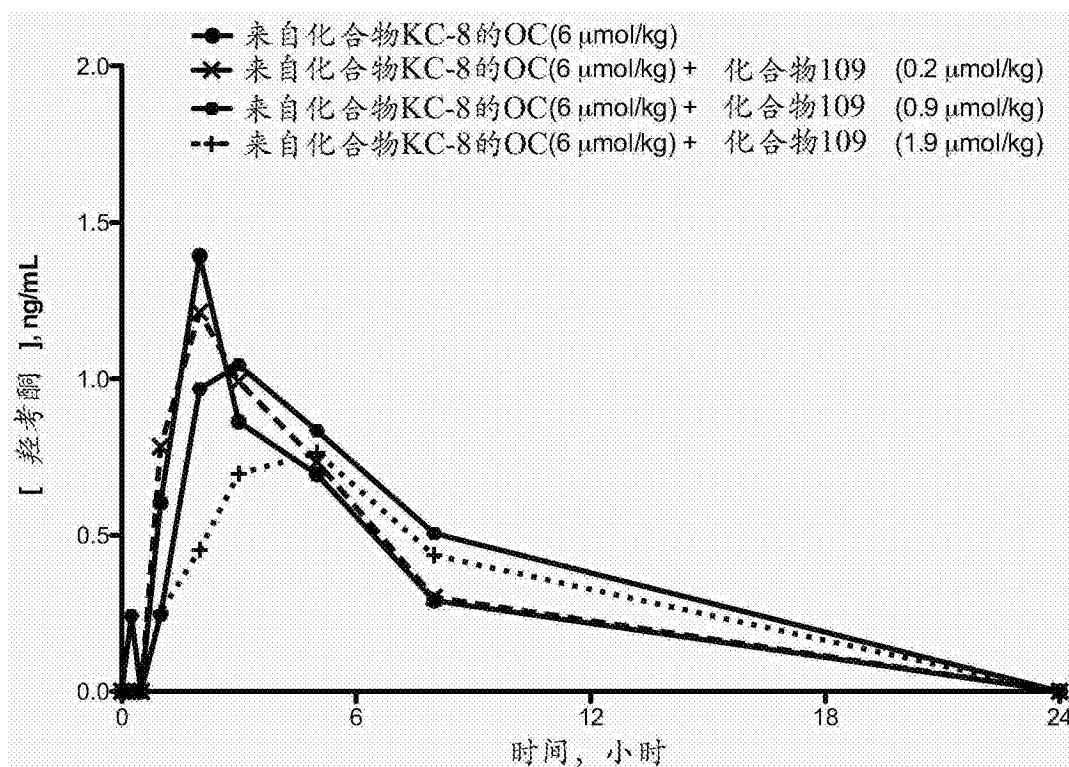


图 6A

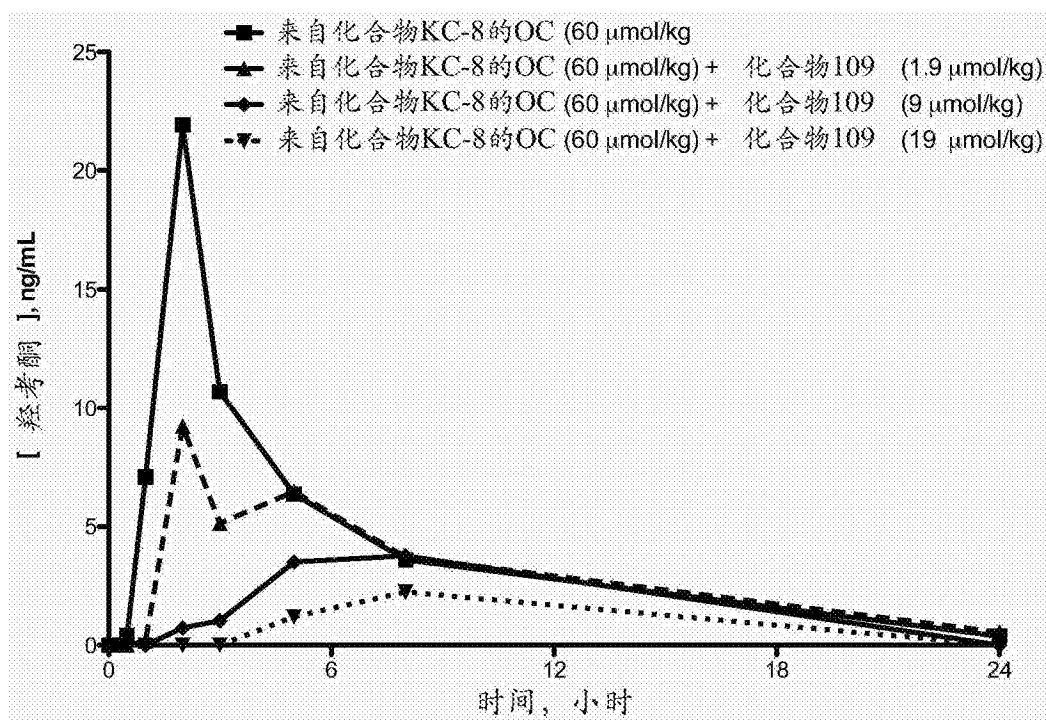


图 6B

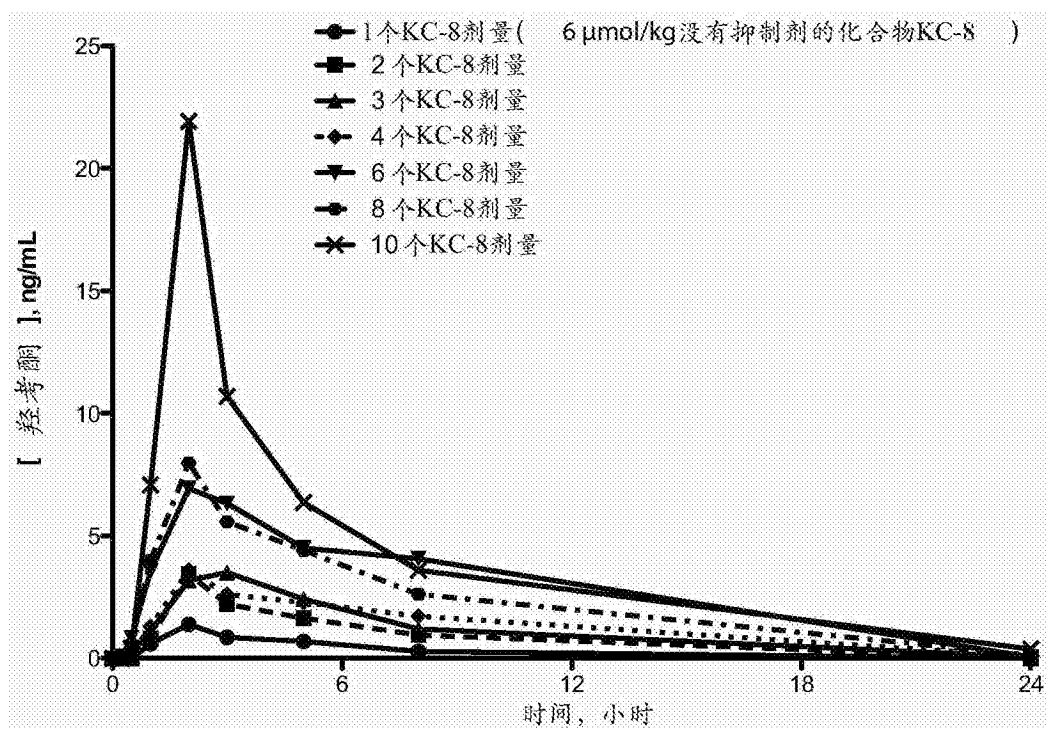


图 7A

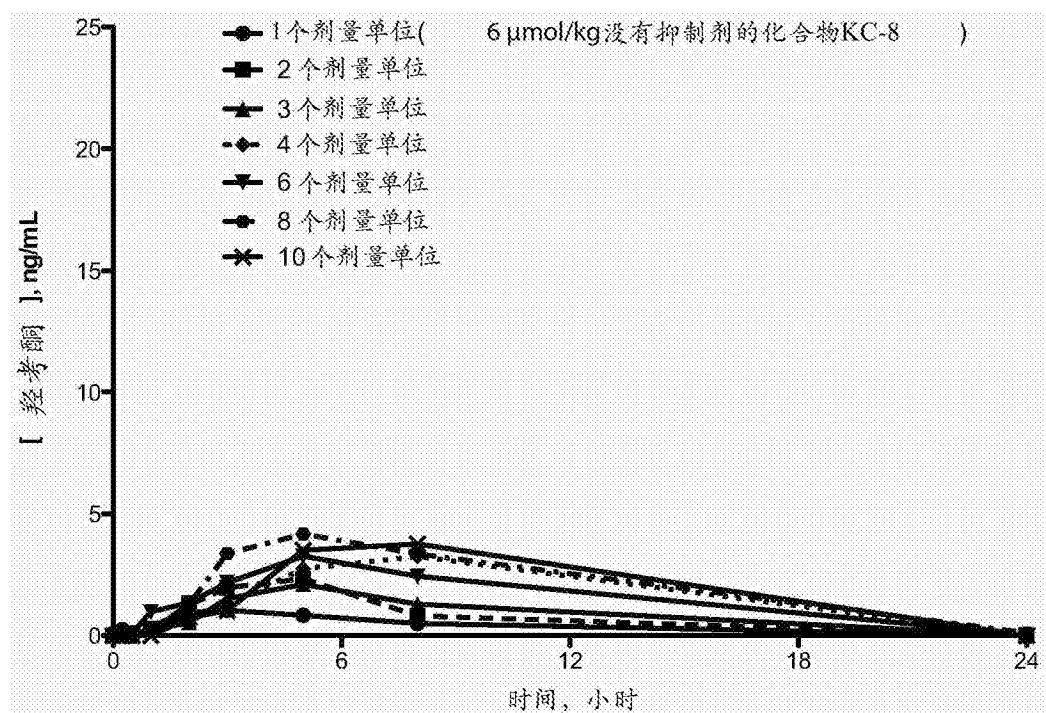


图 7B



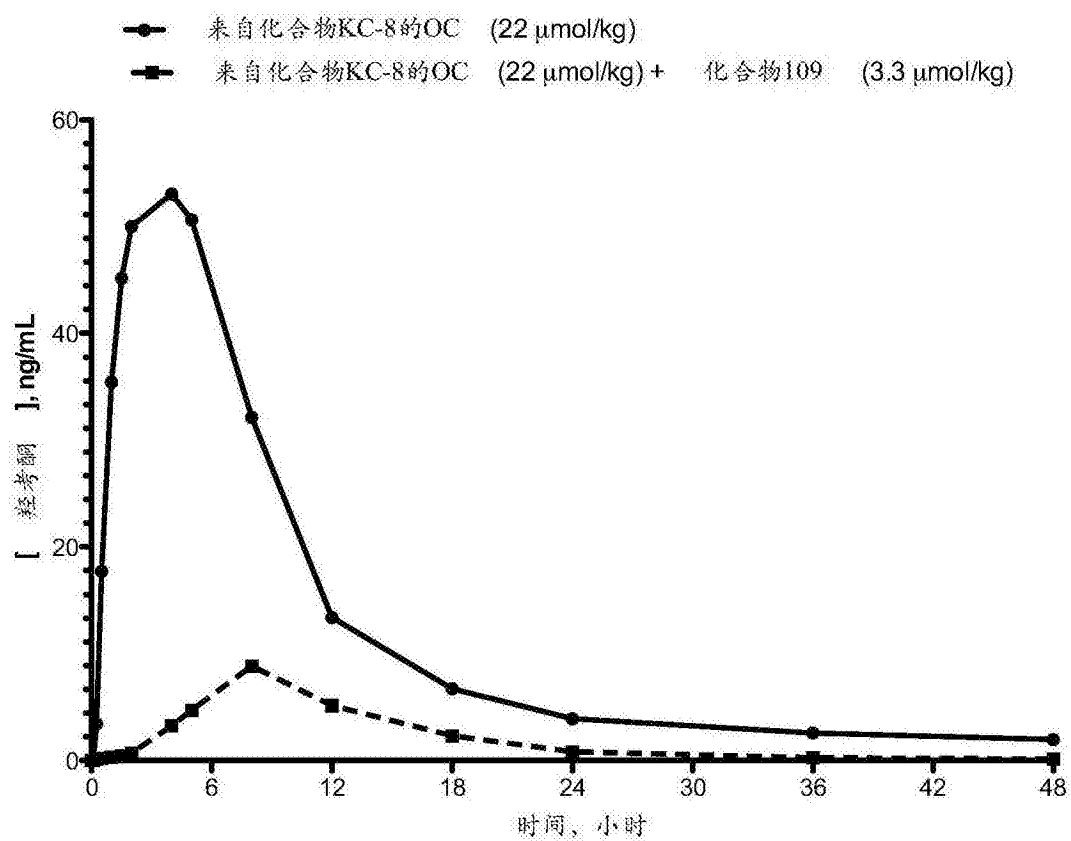


图 8