

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 233/00 (2006.01)

C07D 403/00 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780038703.1

[43] 公开日 2009年12月23日

[11] 公开号 CN 101611016A

[22] 申请日 2007.10.17

[21] 申请号 200780038703.1

[30] 优先权

[32] 2006.10.17 [33] US [31] 60/851, 989

[86] 国际申请 PCT/US2007/081685 2007.10.17

[87] 国际公布 WO2008/049027 英 2008.4.24

[85] 进入国家阶段日期 2009.4.17

[71] 申请人 斯蒂菲尔实验室公司

地址 美国佛罗里达州

[72] 发明人 德布拉·巴雷特

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

代理人 丁香兰

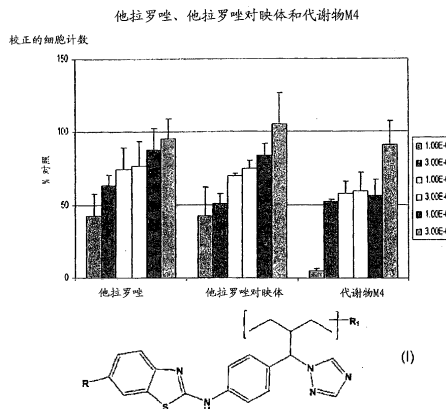
权利要求书 2 页 说明书 13 页 附图 1 页

## [54] 发明名称

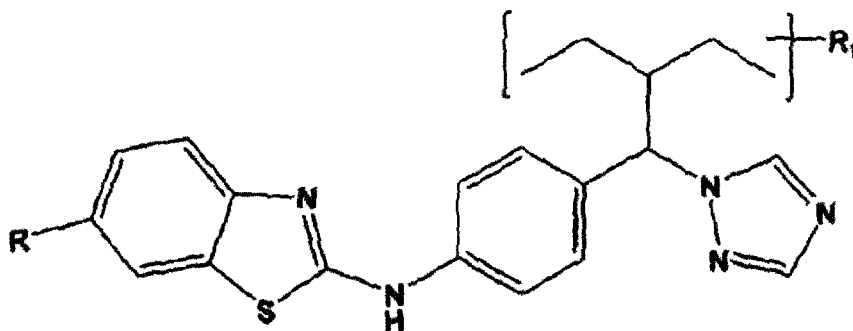
他拉罗唑代谢物

## [57] 摘要

分离并鉴定了式(I)的他拉罗唑的新代谢物或其可药用的盐, 其中 R = H、OH、OSO<sub>3</sub>H 或 O-gly; R<sub>1</sub> = H、OH、OSO<sub>3</sub>H、O-gly 或 =O; 并且 gly = 葡糖醛酸基。这些化合物的目标是治疗各种与皮肤、头发和指甲相关的异常。



1. 一种式 I 的化合物或其可药用的盐:



式 I

其中,

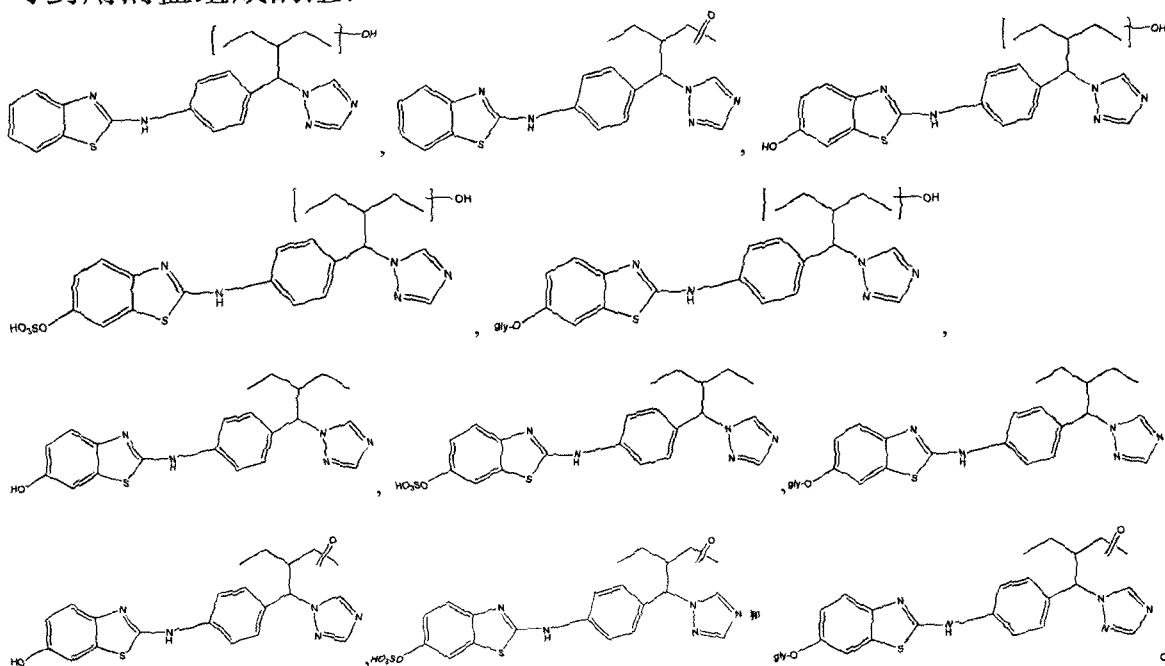
$R = H, OH, OSO_3H$  或  $O-gly$ ;

$R_1 = H, OH, OSO_3H, O-gly$  或  $=O$ ; 并且

$gly =$  葡糖醛酸基,

或所述化合物的可药用的盐, 前提条件是当  $R = H$  时,  $R_1$  不能也是  $H$ 。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 所述化合物选自由下述化合物或其可药用的盐组成的组:



3. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含权利要求 1 所述的化合物和可药用的载体。

4. 一种药物组合物，所述药物组合物包含权利要求 2 所述的化合物和可药用的载体。

5. 一种治疗与角质化相关的异常的方法，所述方法包括给有需要的哺乳动物施用有效量的权利要求 1 所述的化合物。

6. 一种治疗与角质化相关的异常的方法，所述方法包括给有需要的哺乳动物施用有效量的权利要求 2 所述的化合物。

7. 如权利要求 5 或权利要求 6 所述的方法，其中，所述与角质化相关的异常是皮肤、头发或指甲异常。

8. 如权利要求 7 所述的方法，其中，所述异常是银屑病、痤疮、光化性角化病、湿疹、红斑痤疮、鱼鳞癣、脱发或光损伤皮肤。

9. 一种治疗基底细胞癌或鳞状细胞癌的方法，所述方法包括给有需要的哺乳动物施用有效量的权利要求 1 所述的化合物。

10. 一种治疗基底细胞癌或鳞状细胞癌的方法，所述方法包括给有需要的哺乳动物施用有效量的权利要求 2 所述的化合物。

## 他拉罗唑代谢物

## 技术领域

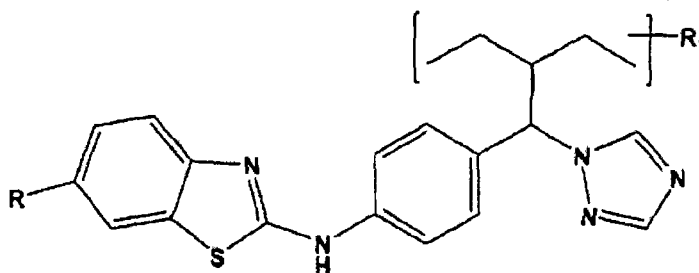
本申请涉及他拉罗唑(ralarozole, 以前称为 rambazole)的新代谢物。本申请还涉及这些代谢物用于治疗与皮肤、头发和指甲相关的各种异常的用途。

## 背景技术

他拉罗唑 ((R)-N-[4-[2-乙基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]苯基]-2-苯并噻唑胺) (以前称为 rambazole)是一种新的光学纯维甲酸代谢阻断剂 (RAMBA)。在临床前的体外研究和动物研究中,局部的他拉罗唑在治疗银屑病、痤疮和光损伤方面显示出潜在效力。正在研制口服他拉罗唑用于治疗中度至重度的银屑病和潜在的痤疮。例如参见美国专利 US 6,833,375; 6,486,187 和 6,124,330, 每一篇都通过参考全文引入本文。假定他拉罗唑有望作为有效的治疗剂,研究了其在经过挑选的动物物种中的代谢,并且分离和表征了新的他拉罗唑代谢物。经评估,所选出的代谢物可作为治疗剂,特别是在治疗与角质化相关的异常方面。

## 发明内容

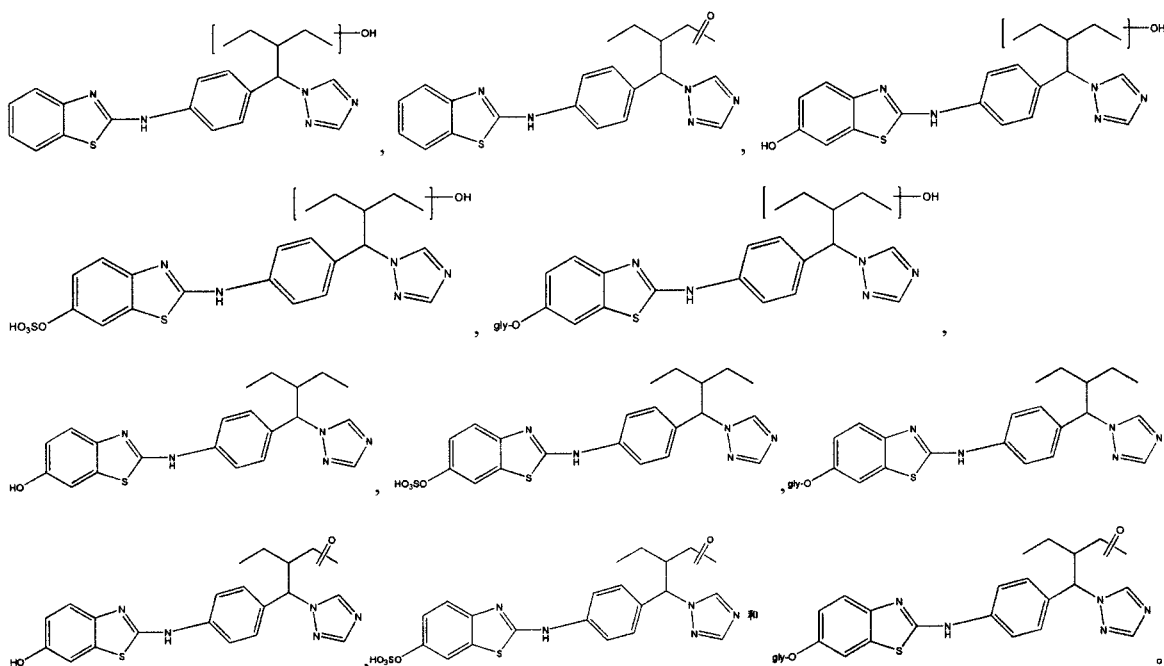
本发明的一个方面是如式 I 所示的他拉罗唑的新分离的代谢物



式 I

其中, R=H、OH、OSO<sub>3</sub>H 或 O-gly; R<sub>1</sub>=H、OH、OSO<sub>3</sub>H、O-gly 或=O; 并且 gly=葡糖醛酸基, 或其可药用的盐, 前提是当 R=H 时, R<sub>1</sub> 不能也是 H。

本发明的另一个方面是选自由下述化合物组成的组的化合物：



本发明的另一个方面是治疗有需要的温血哺乳动物的与角质化相关的异常(例如各种与皮肤、头发和指甲相关的异常), 包括对哺乳动物施用有效量的式 I 的他拉罗唑代谢物。

本发明的另一个方面是一种药物组合物, 所述药物组合物包含他拉罗唑的新代谢物和稀释剂或载体。

## 附图说明

图 1 显示了所选动物物种之间的各种他拉罗唑代谢物的比较。

## 具体实施方式

本发明的代谢物的可药用的盐包括本领域已知的常规无毒的盐, 并且它们是通过添加无机或有机酸或碱而形成的。酸加成盐的例子包括但不限于乙酸盐、己二酸盐、苯甲酸酯、苯磺酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、十二烷基磺酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、乳酸盐、顺丁烯二酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐和酒石酸盐。碱盐包括铵盐、碱金属盐如钠盐和钾盐、碱土金属盐如钙盐和镁盐、与有机碱形成的盐如二环己胺盐以及与氨基酸如精氨酸形成的盐。同时, 碱性含氮基团可被例如卤代烃季铵化。

在本领域中众所周知，化学物质的羟基会发生体内糖基化。所选的包含一个或多个羟基的分离出的他拉罗唑代谢物是该过程发生在被研究的哺乳动物（包括人类）中的证明。在一个示例性实施方式中，糖苷是由葡糖醛酸和存在于代谢物中的一个或多个羟基之间发生反应形成的葡糖醛酸苷。

除载体之外，本发明的药物组合物还可以包含稳定剂和防腐剂。本领域技术人员所知的典型载体、稳定剂和佐剂的例子可参见 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第 21 版(Lippincott, Williams & Wilkins (2005))。

本发明的新代谢物可单独施用，或者优选作为含有该代谢物以及至少一种可药用载体的药物制剂施用。作为选择，可将本领域技术人员已知的其他治疗剂与本发明的代谢物联合施用。在一种组合物中可存在一种以上的代谢物。

本发明的代谢物是潜在的生物过程调节剂，它们可能影响细胞增殖和分化(例如角化细胞、纤维原细胞、内皮细胞和皮脂腺细胞)、免疫功能(例如造血细胞(hemopoetic cell))，并且可用于治疗皮肤、头发和指甲异常，例如但不限于，银屑病、痤疮、光化性角化病、湿疹、红斑痤疮、鱼鳞癣、脱发和光损伤皮肤。此外，本发明的代谢物可用于治疗癌症，比如前列腺癌、基底细胞癌和鳞状细胞癌以及黑色素瘤。本发明包括治疗哺乳动物（包括人类在内）的角质化异常的方法，所述方法包括给所述哺乳动物施用一定量的本发明的化合物或者含有本发明的化合物或由本发明的化合物组成的药物组合物，其能有效地抑制或阻止异常增殖表皮细胞如角化细胞的 IP-10 依赖性生长，而无需添加其它的治疗剂。在本方法的一个实施方式中，反常的细胞生长是一种癌，包括但不限于基底细胞癌和鳞状细胞癌。在另一个实施方式中，反常的细胞生长是一种黑色素瘤。

“有效量”是指足以实现有益的或期望的结果的量。例如治疗量是获得所期望的治疗作用的量。在一个示例性的实施方式中，日剂量的范围可以从约 0.005mg/kg 至约 5mg/kg。这个量可能与预防有效量相同或不同，

其是预防疾病或病症发作所必需的量。有效量可以以单次或多次施用、敷用或剂量的方式给药。

最有效的给药方式和给药剂量的确定方法是本领域技术人员所熟知的，并且随着用以治疗的组合物、治疗的目的、被治疗的靶细胞以及被治疗的对象而变化。治疗医师可选择剂量级别和方式进行单次或多次给药。

在一个示例性的实施方式中，本发明的代谢物的接受者是温血哺乳动物，优选是人类。

包含本发明代谢物的药物组合物可以通过任何合适的途径给药，包括口服给药、直肠给药、鼻内给药、局部给药(包括经皮给药、气雾剂给药、口腔给药和舌下给药)、胃肠外给药(包括皮下给药、肌内给药和静脉内给药)、腹膜内给药和肺部给药。可以理解的是优选途径将随着接受者的状况和年龄以及被治疗疾病的不同而变化。

### 实验

小鼠、大鼠、犬和人类是用于他拉罗唑的安全性评价的物种。更具体地说，口服给药后，测试  $^{14}\text{C}$  标记的他拉罗唑在小鼠、大鼠、犬和人类中的分布，从而提供关于他拉罗唑的吸收、代谢和排泄的信息。

#### 实施例 1：他拉罗唑代谢物的分析

对雄性和雌性 CD-1 小鼠(19 克~29 克,  $n=3$ /性别/血液采样时间点,  $n=3$  /性别用于质量平衡)、Sprague Dawley 大鼠(0.205 千克~0.237 千克,  $n=3$  /性别/血液采样时间点,  $n=3$ /性别用于质量平衡)和 beagle 犬(7kg~12 千克,  $n=3$ ) 单次经口施用 20%羟丙基  $\beta$ -环糊精中的  $^{14}\text{C}$  标记的他拉罗唑，剂量为 5mg/kg。健康的人类男性志愿者(76.6 千克~107.9 千克,  $n=5$ ) 服用单次口服剂量为 4 毫克的乙醇中的  $^{14}\text{C}$  标记的 rambazole。服药后在选定的时间点收集血样，并制成血浆。在 2、7 和 8 天收集尿液和粪便。对于人类研究，直到服药后 288 小时都进行收集，并在服药后 2 小时和 4 小时收集精液样品。通过液体闪烁计数(LSC)测量各种基体的放射性。对所选择的血浆、尿液和粪便样品(当研究人类时，还选择精液样品)进行代谢物的放射性分布图形化(radioprofiling)和表征。使用分段收集随后进行固体闪烁计数的 HPLC (Packard TopCount-参见下文的代表

性的 HPLC 运行数据)完成代谢物的放射性分布图形化。对放射性峰进行积分,并测定每个样品中单个代谢物的百分比分布。通过 LC/MS (Finnigan MAT LCQ, 正 ESI 模式或负 ESI 模式) 结合合适的放射性检测器(RAM) 进行代谢物的表征和鉴定。对所有物种, 按照动物汇集并分析血浆、尿液和粪便样品。在 24 小时以内的数个时间点分析血浆。在一个时间间隔内分析尿液(小鼠: 0~24 小时; 大鼠: 0~48 小时; 犬: 0~72 小时; 在人类研究中取 0~12 小时、12 小时~24 小时、24 小时~48 小时、0~48 小时)。在 2-3 个时间间隔内分析粪便(小鼠和大鼠: 0~24 小时和 24 小时~48 小时; 雄性犬: 0~24 小时、24 小时~48 小时和 48 小时~72 小时; 雌性犬: 24 小时~48 小时、48 小时~72 小时和 72 小时~96 小时)。在人类研究中, 在 0~48 小时、48 小时~96 小时、96 小时~144 小时、144 小时~192 小时、192 小时~288 小时、0~144 小时、144 小时~288 小时和 0~288 小时分析粪便。根据平均的(小鼠和大鼠)或单独的(犬和人类)血浆浓度相对于时间的数据测定  $^{14}\text{C}$  标记的他拉罗唑的放射性的 PK 参数。使用 WinNonlin<sup>TM</sup> 通过非室方法测定 PK 参数值。

实施例 1 所描述的用于分离的 HPLC 数据:

LC 系统: Waters 2695 分离模块

分析柱: C18 柱,  $4.6 \times 150 \text{ mm}$ ,  $3 \mu\text{m}$

流速: 1.0 毫升/分钟

流动相 A: 2%的 HCOOH 水溶液(pH 3.2)

流动相 B:  $\text{CH}_3\text{CN}$

梯度:

(分钟)	(毫升/分钟)	A(%)	B(%)
0	0.7	100	0
3	0.7	100	0
28	0.7	75	25
48	0.7	65	35
78	0.7	30	70
83	0.7	0	100
88	0.7	0	100
90	0.7	100	0
105	0.7	100	0



实施例 2: 对大鼠阴道上皮细胞分化的影响: 经口施用他拉罗唑代谢物 M4 对在切除卵巢的大鼠中进行雌激素治疗所引发的阴道角质化的抑制。

该动物模型是基于观察维甲酸( RA) 对阴道的复层鳞状上皮中的角质化过程的抑制, 该角质化过程是通过对切除卵巢的大鼠进行雌激素治疗而引起的(Sietsema & DeLuca, 1982; Geiger & weiser, 1989)。对于他拉罗唑, 完全抑制(角质化得分=0)的 ED<sub>50</sub> 值是 1.0mg/kg/天, 而 RA 的 ED<sub>50</sub> 值是 5.1mg/kg/天。口服 M4 持续 3 天, 以剂量依赖性方式抑制了对已切除卵巢的大鼠进行雌激素治疗所诱发的阴道角质化。M4 的完全抑制(角质化得分=0)的 ED<sub>50</sub> 值是 1.2mg/kg/天。

实施例 3: 他拉罗唑代谢物通过 IFN $\gamma$ -活化的人类表皮角化细胞抑制 IP-10 形成

IP-10 是趋化因子的 CXC 亚科的一员, 吸引 T-淋巴细胞和天然杀伤细胞。在例如银屑病中 IP-10 被上调。尤其是, 银屑病皮损的表皮角化细胞表达高水平的 IP-10。通过活化的角化细胞抑制 IP-10 的表达可能代表炎性皮肤病异常的治疗干预的新靶标。观察到他拉罗唑、其对映体和代谢物 M4 能以剂量依赖的方式下调 IP-10 的表达, 如图 1 所示。

## 结果和讨论

### 放射性药代动力学

<sup>14</sup>C 标记的他拉罗唑的 PK 参数如表 1 所示。

表 1: <sup>14</sup>C 标记的他拉罗唑的药代动力学参数平均值  
血浆中的等效值

物种 (0~t)	性别	C <sub>max</sub> (ng 等效值/g)	T <sub>max</sub> (小时)	T <sub>1/2</sub> (小时)	AUC <sub>0-t</sub> (hr-ng 等效值/g)	AUC <sub>0-∞</sub> (hr-ng 等效值/g)
小鼠 (0~48 小时)	雄性	2633	3.0	7.6	10215	10276
	雌性	1839	1.0	12.4	6632	6767
大鼠 (0~48 小时)	雄性	1130	2.0	17.4	6720	6960
	雌性	838	4.0	14.8	7670	7810
犬 (0~168 小时)	雄性	2533	0.67	55.7	19555	19970
	雌性	2719	0.67	49.0	21388	21902
人类 (0~48 小时)	男	20.7	3.00	19.4	269	301

浓度是 <sup>14</sup>C 标记的他拉罗唑的 ng 等效值

## 放射性的排泄

在小鼠、大鼠和犬中，在经口给药之后有 90%以上的放射剂量得到回收(表 2)。在雄性和雌性动物中，排泄在粪便中的放射性剂量分别是 78%~89%和 78%~92%。

表 2: 排泄物中回收的剂量百分数

物种(时间间隔)	性别	尿液中的%	粪便中的%	在笼中冲洗出的%	总回收率%
小鼠(0~48 小时)	雄性	4.3	82.7	4.4	91.4
	雌性	3.0	91.6	0.8	95.4
大鼠(0~168 小时)	雄性	6.3	77.5	4.01	95.2
	雌性	10.1	77.5	3.88	95.4
犬(0~192 小时)	雄性	4.1	88.7	0.8	93.6
	雌性	2.9	89.0	0.5	92.4
人类(0~288 小时)	男	7.3	72.2	--	87.7

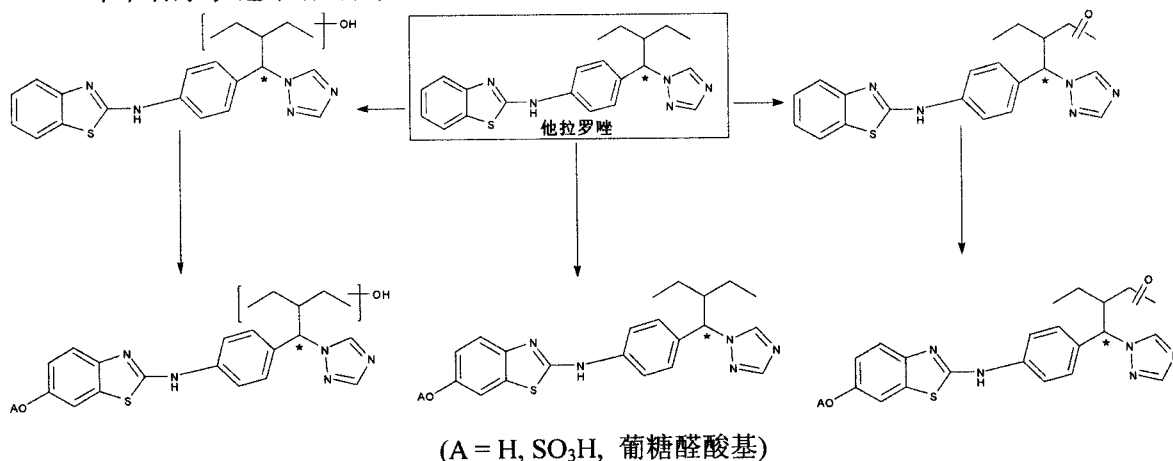
发现他拉罗唑被大量地代谢，其大多数代谢物排泄在粪便中。除未改变的 药物之外，在血浆、尿液和粪便中，对于小鼠、大鼠和犬分别观察到 17 种、26 种和 19 种放射性组分。未改变的  $^{14}\text{C}$  标记的他拉罗唑、M3、M4、M9 和 M13 是小鼠血浆中主要的放射性组分。大鼠在血浆中具有数目最多的循环代谢物。除了在小鼠中观察到的代谢物之外，在大鼠血浆中还观察到了 M11、M12 和 M16。在犬中，只有未改变的  $^{14}\text{C}$  标记的他拉罗唑和 M4 被表征出来。未改变的  $^{14}\text{C}$  标记的他拉罗唑和 M4 是小鼠粪便中的主要代谢物，占雄性小鼠粪便中的剂量的 6.11%和 10.56%，占雌性小鼠粪便中的剂量的 7.04%和 15.16%。未改变的  $^{14}\text{C}$  标记的他拉罗唑、M4、M14 和 M15 是大鼠粪便中的主要代谢物，占雄性大鼠粪便中的剂量的 5.34%、4.95%、5.05%和 6.42%，占雌性大鼠粪便中的剂量的 4.60%、7.76%、4.82%和 2.38%。在犬的粪便中 M8 和 M4 是主要的代谢物，占雄性犬粪便中的剂量的 11.73%和 19.88%，占雌性犬粪便中的剂量的 8.86%和 17.01%。在小鼠的尿液中没有检测到未改变的  $^{14}\text{C}$  标记的他拉罗唑。在大鼠的尿液中，观察到未改变的  $^{14}\text{C}$  标记的他拉罗唑和 M4 是次要的放射性组分，占剂量的 0.07%~1.90%。在犬的尿液中鉴定出两种次要代谢物 M9 和 M10，占剂量的 0.45%~1.34%。在人体中，他拉罗唑被大量代谢。除了未改变的他拉罗唑之外，总共表征或鉴定出七种代谢物。M3 和 M4 被确定为单羟基化的他拉罗唑。认为 M14a 和 M14b 是双

羟基化的他拉罗唑。M18 和 M19 被表征为双羟基化的他拉罗唑的葡糖醛酸苷。测定了 M17 的质子化分子离子，但是基于所获得的数据无法推断出结构。 $^{14}\text{C}$  标记的他拉罗唑在人体中的主要代谢途径是在多个位点被氧化，然后发生葡糖醛酸化。基于  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ，未改变的他拉罗唑占总血浆放射性的 6.03%。三种主要的循环代谢物 M4、M14a 和 M18 分别占总血浆放射性的 27.8%、12.8% 和 10.7%。M19 占总血浆放射性的 5.60%。基于  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  的值，未改变的他拉罗唑、M4、M14a、M18 和 M19 占总血浆放射性的 62.9%。代谢物 M4 是主要的粪便代谢物，占人粪便中的剂量的 16%。未改变的他拉罗唑以及所有其它的粪便代谢物都是次要的，占小于 5% 的剂量。在 0 至 48 小时的人类尿液样品中没有发现未改变的他拉罗唑，所有尿液代谢物占小于 1% 的剂量。在精液样品中未改变的他拉罗唑和 M4 是次要的放射性组分，M14a 是主要的精液代谢物。

#### 代谢物的表征和鉴定

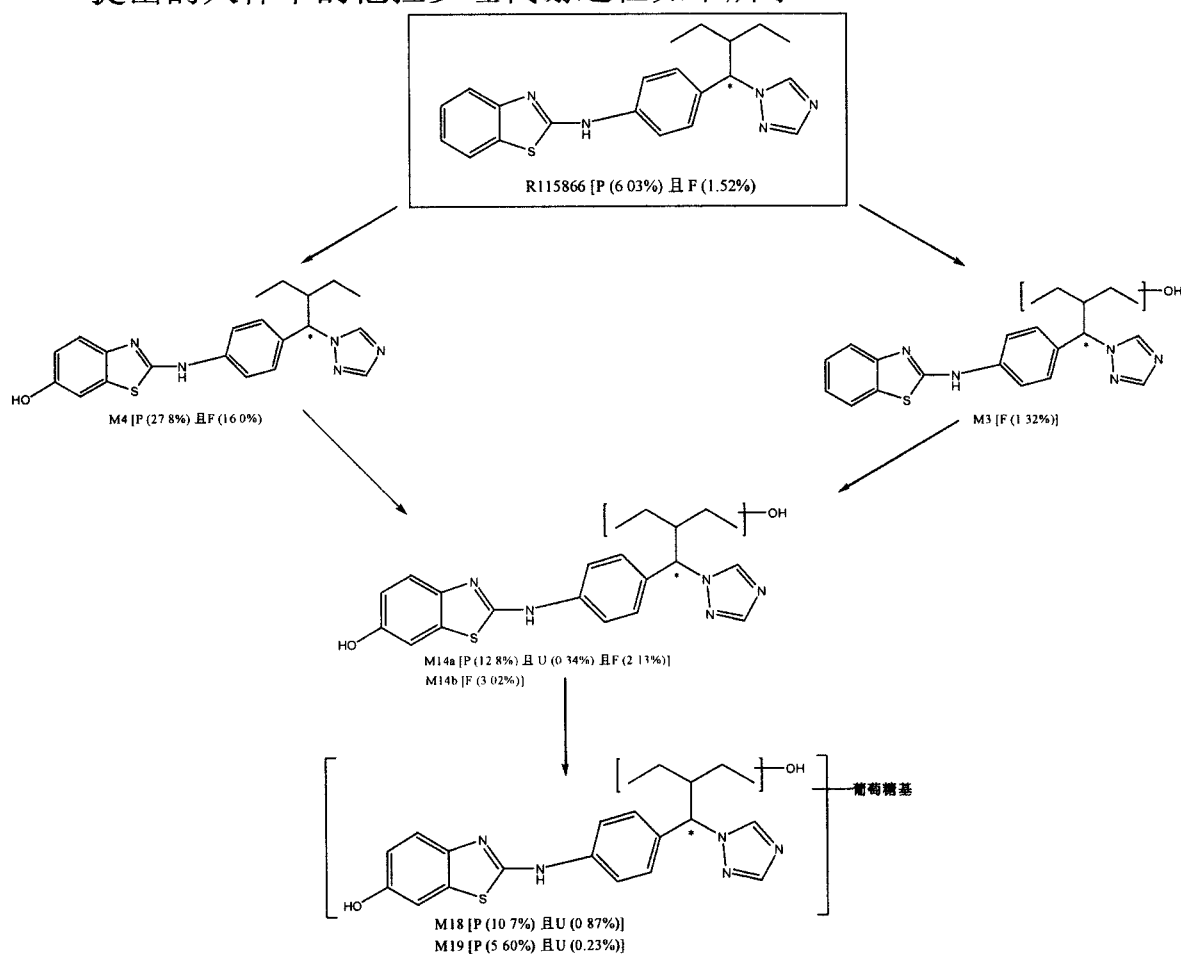
表 3 列出了通过 LC/MS/MS 表征和/或鉴定的他拉罗唑代谢物。观察到  $^{14}\text{C}$  标记的他拉罗唑经苯并噻唑环的氧化代谢成 M4，并通过烷基侧链的氧化变成 M3 和 M13。苯并噻唑环和烷基侧链都被氧化得到 M14 和 M15。M4 与葡糖醛酸基或硫酸根部分结合分别得到 M9 和 M16。M14 和 M15 与硫酸根部分结合分别得到 M11 和 M12。另一条代谢路线只在犬中发现，在 M4 或 M9 上增加了 162 个原子质量单位 (amu，可能是单糖)，分别得到 M8 和 M10。

下面的示意图是提出的示例性的他拉罗唑代谢途径。



\*代表  $^{14}\text{C}$  标记的位置

提出的人体中的他拉罗唑代谢途径如下所示:



R115866 = 他拉罗唑

\*代表  $^{14}\text{C}$  标记的位置

P: 血浆(%AUC<sub>0-24</sub> 小时); U: 尿液(剂量的%), 和 F: 粪便(剂量的%)。

上述说明并非旨在以任何方式限定所要求保护的本发明。此外, 所公开的特征的组合并不一定是本发明技术方案所必不可少的。在本文中引述的所有文章、专利或公开的申请的全文均通过参考并入本文。

表 3: 物种之间的他拉罗唑代谢的比较

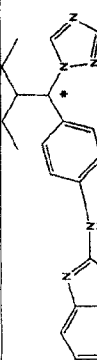
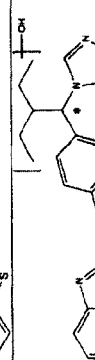

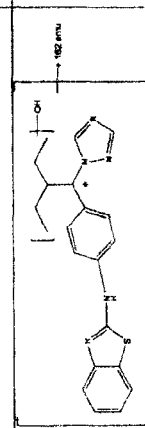
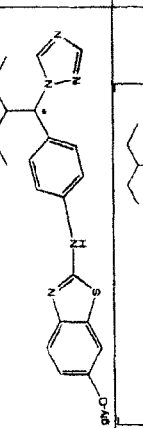
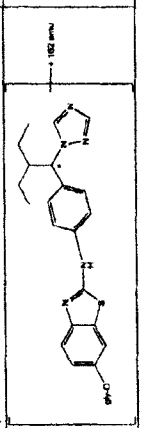
峰范围	代谢代码	建议的结构	MW	R <sub>t</sub> (分钟)	人类(0.067mg/kg) <sup>a</sup>				小鼠(5mg/kg) <sup>b</sup>				
					血浆 AUC (%样品)	尿液 %剂量	粪便 %剂量	精液	血浆 AUC (%样品)	尿液 %剂量	粪便 %剂量	精液	
		<sup>14</sup> C 他拉罗唑的总放射性 (总收集量) 未从放射色谱图中鉴定出的代谢物			22 个峰 78.37ng*hr/g (37.07%)	19 个峰 4.84	26 个峰	20 个峰	10 个峰 4529.9ng*hr/g (42.16%) M 2686.6 ng*hr/g (40.72%) F	9092.5*hr/g M 66113.0ng*hr/g F	4.27 M 2.96F	13 个峰 3.93 M 2.88F	16 个峰 55.97M 56.69 F
33	他拉罗唑		377	~74	12.74ng*hr/g (6.03%)	未测	1.52	X	1377.5ng*hr/g (15.15%) M 1420.2ng*hr/g (21.48%) F	未测	未测	未测	6.11 M 7.04 F
28	M3		393	~60	未测	未测	1.32	未测	438.83ng*hr/g (4.83%) M 445.29ng*hr/g (6.73%) F	未测	未测	未测	未测
29	M4		393	~62	58.74ng*hr/g (27.8%)	未测	16.00	X	402.45ng*hr/g (4.43%) M 492.2ng*hr/g (7.44%) F	0.02 M 0.01 F	未测	未测	10.56M 15.16 F
	M8		555	~44									
	M9		569	~49					1937.3ng*hr/g (21.31%) M 1208.2ng*hr/g (18.27%) F		未测	未测	未测
	M10		731	~33									


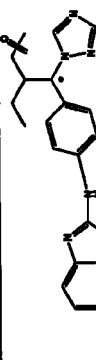





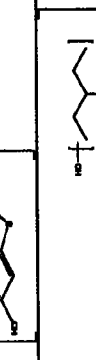
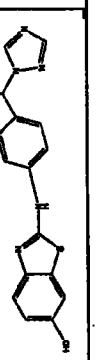
表 3 (续): 物种之间的他拉罗唑代谢的比较

峰范围	代谢代码	建议的结构	MW	Rt (分钟)	大鼠(5mg/kg) <sup>e</sup>			犬(5mg/kg) <sup>d</sup>		
					血浆 0-24 小时 AUC (%样品)	尿液 %剂量	粪便 %剂量	血浆 0-24 小时 AUC (%样品)	尿液 %剂量	粪便 %剂量
		<sup>14</sup> C-他拉罗唑的总放射性(总收集量)			7045.6ng*hr/g M 8995.6ng*hr/g F	6.33M 10.07F	77.53 M 77.57 F	17047ng*hr/g M 18225ng*hr/g F	4.13 M 2.89F	88.66M 89.00F
		从未从放射色谱图中鉴定出的代谢物			14 个峰 2505.2ng*hr/g (35.56%)M 2649.7ng*hr/g (29.45%)F	11 个峰 3.47M 5.61F	22 个峰 48.90M 52.18F	16 个峰 9781.7ng*hr/g (57.39%) M 7739.4 ng*hr/g (42.47%) F	13 个峰 1.80 M 1.68F	16 个峰 48.95M 43.94 F
33	他拉罗唑		377	~74	778.38ng*hr/g (11.05%)M 3523.2ng*hr/g (39.17%)F	0.10M 1.90F	5.34 M 4.60 F	4132.9ng*hr/g (24.24%) M 4228.0ng*hr/g (23.20%)F	未测	1.22 M 1.59 F
28	M3		393	~60	429.53ng*hr/g (6.10%)M 402.48ng*hr/g (4.47%)F	未测	未测			
29	M4		393	~62	493.84ng*hr/g (7.01%) 331.07ng*hr/g (3.68%)F	0.07M 0.29F	4.95M 7.76F	3132.4ng*hr/g (18.37%) M 6257.6ng*hr/g (34.33%) F	0.04M 0.01 F	19.88M 17.01 F
	M8		555	~44				未测	未测	11.73M 8.86F
	M9		569	~49	312.30ng*hr/g (4.43%)M 1084.8ng*hr/g (12.06%)F	未测	未测	未测	1.35M 0.45F	4.31M 3.09F
	M10		731	~33					0.84M 0.64F	未测

表 3 (续): 物种之间的他拉罗唑代谢的比较

峰 范 围	代 谢 代 码	建议的结构	MW	Rt (分钟)	人类(0.067mg/kg) <sup>a</sup>			小鼠(5mg/kg) <sup>b</sup>				
					血浆 0-24 小时 AUC (%样品)	尿液 % 量	粪便 % 量	精 液	血浆 AUC <sup>c</sup> (%样品)	0-24 小时	尿液 % 量	粪便 % 量
	M11		489	~36								
	M12		487	~41								
	M13		391	~67								未测
14	M14a		409	~42		27.10ng*hr/g (12.83%)	0.34	2.14	X			
	M14b		409	~44		未测	未测	3.02	X			
	M15		407	~55								
	M16		473	~55								
31	M17		439	~68		未测	未测	2.38		未测		
	M18		585	~34		22.52ng*hr/g (10.66%)	0.87	未测		未测		
9	M19		585	~36		11.83ng*hr/g (5.60%)	0.23	未测		未测		

表 3(续): 物种之间的他拉罗唑代谢的比较

峰范围	代谢代码	建议的结构	MW	Rt(分钟)	大鼠(5mg/kg) <sup>a</sup>			犬(5mg/kg) <sup>d</sup>		
					血浆 0-24 小时 AUC (%样品)	尿液 %剂量	粪便 %剂量	血浆 0-24 小时 AUC (%样品)	尿液 %剂量	粪便 %剂量
	M11		489	~36	1177.6ng*hr/g(16.71%)M 298.32ng*hr/g(3.32%)F	未测	未测	未测	未测	未测
	M12		487	~41	583.62ng*hr/g(8.28%)M 268.42ng*hr/g(2.98%)F	未测	未测	未测	未测	未测
	M13		391	~67	557.70ng*hr/g(7.92%)M 219.16ng*hr/g(2.44%)F	未测	未测	未测	未测	未测
14	M14a		409	~42	未测	未测	5.05M 4.82F	未测	未测	未测
15	M14b		409	~44	未测	未测	未测	未测	未测	未测
	M15		407	~55	未测	未测	6.42M 2.38F	未测	未测	未测
	M16		473	~55	207.48ng*hr/g(2.94%)M 218.47ng*hr/g(2.43%)F	0.16M 0.31 F Rt 未确认	1.42M 1.33 F Rt 未确认	未测	未测	未测
31	M17		439	~68	未测	未测	未测	未测	未测	未测
7	M18		585	~34	未测	未测	未测	未测	未测	未测
9	M19		585	~36	未测	未测	未测	未测	未测	未测



他拉罗唑、他拉罗唑对映体 and 代谢物M4

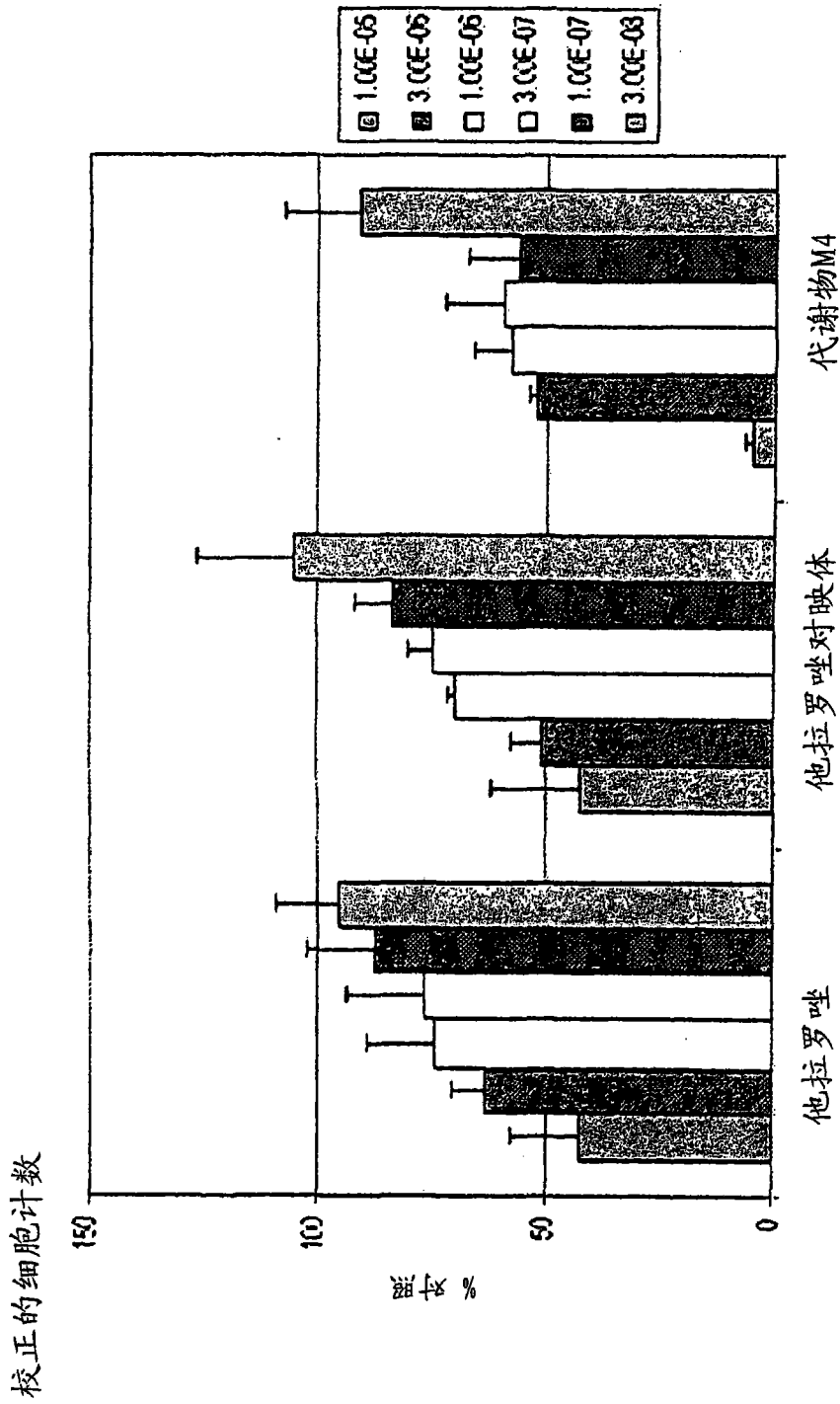


图1