



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101899048 B

(45) 授权公告日 2013. 04. 17

(21) 申请号 200910145237. 8

WO 2008157751 A2, 2008. 12. 24,

(22) 申请日 2009. 05. 27

审查员 刘杰

(73) 专利权人 上海恒瑞医药有限公司

地址 200245 上海市闵行区文井路 279 号

专利权人 江苏恒瑞医药股份有限公司

(72) 发明人 袁开红 马淑芹 朱林 刘华文

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

代理人 程伟

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006. 01)

A61K 31/4985 (2006. 01)

A61P 3/10 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101468988 A, 2009. 07. 01,

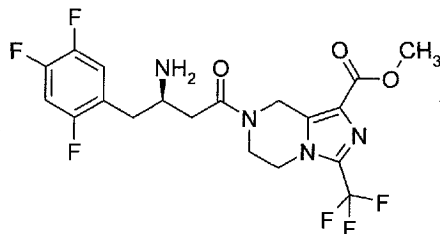
权利要求书 1 页 说明书 8 页

(54) 发明名称

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯的盐

(57) 摘要

本发明公开了(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯的药学上可接受的盐,其制备方法以及在制备抗糖尿病药物中的用途。



1. (R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯的磷酸盐。

2. 制备如权利要求1所述盐的方法,所述方法包括将(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯与磷酸成盐的步骤。

3. 如权利要求1所述盐在制备治疗抗糖尿病药物中的用途。

4. 一种药物组合物,其含有治疗有效剂量的如权利要求1所述的盐以及药学上可以接受的载体。

5. 如权利要求4所述药物组合物在制备治疗抗糖尿病药物中的用途。

(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰]-3-三氟
甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯
的盐

技术领域

[0001] 本发明涉及 (R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯的可药用盐及其制备方法,以及在制备抗糖尿病药物中的用途。

背景技术

[0002] WHO 有关资料表明,糖尿病 (Diabetes mellitus) 的患病率、致残率、死亡率及总体健康程度已居非传染性疾病的第三位,它和肿瘤及心血管疾病已成为威胁人类健康的三大疾病。糖尿病通常分为 1 型糖尿病和 2 型糖尿病两种,当今世界有糖尿病患者 2.4 亿人以上,其中 90% 以上为 2 型糖尿病,其病例以每年 1% 的速度递增,将是糖尿病药物市场未来的主要增长点。中国目前糖尿病的发病率约为 5%,糖尿病患者的人数仅次于印度居世界第二位。已上市抗糖尿病药物的种类很多,代表有注射用胰岛素,二甲双胍,罗格列酮及吡格列酮等。但迄今为止,还没有哪种药物能够凭一己之力将 2 型糖尿病患者的 HbA1c 水平长期保持在目标范围之内。即使是联合用药,其疗效也会在 3~4 年后逐渐降低。不良反应是许多降糖药面临的一道难题,其中致命性的低血糖反应是令临床医生最为担忧的问题,其次,许多口服降糖药,如磺脲类、 α -糖苷酶抑制剂类和噻唑烷二酮类药物都会诱发患者体重增加,一些药物还可能引发心血管疾病。因此,开发具有全新作用机制以及更加安全有效的新型降糖药已经成为科学家们亟待解决的一项重要任务。

[0003] 在不断寻找新方法过程中发现内分泌激素在 2 型糖尿病的病理生理学方面起着重要作用。二肽基肽酶-IV(dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV) 是与糖尿病有关的一种重要的酶,抑制其作用是治疗 2 型糖尿病非常有前景的新方法。DPP-IV 抑制剂能间接刺激胰岛素的分泌,它的作用是通过抑制 DPP-IV 来稳定肠促胰岛素 (incretin hormones), 胰高血糖素样肽-1 (glucagons-like-peptide-1, GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素释放肽 (glucose-dependent insulinotropic peptide, GIP) 等内分泌激素而产生的。

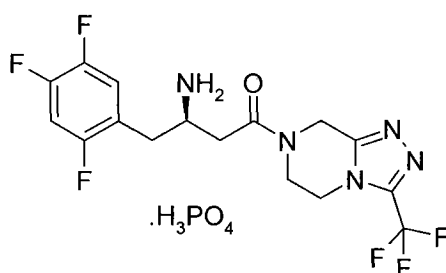
[0004] GLP-1 是进食后由胰高糖素原基因表达,主要在肠道粘膜 L-细胞分泌的一种产物,它能刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素,对稳定血糖有重要作用。实验证明,GLP-1 有以下生理作用:以葡萄糖依赖方式作用于胰岛 β 细胞,促进胰岛素基因的转录,增加胰岛素的生物合成和分泌,刺激 β 细胞的增殖和分化,抑制 β 细胞凋亡从而增加胰岛 β 细胞数量;抑制胰高血糖素的分泌;抑制食欲及摄食;延缓胃内容物排空等,这些功能都有利于降低餐后血糖并使血糖维持在恒定水平。此外,其不会引起严重低血糖的危险。GLP-1 通过多种机制良好控制 2 型糖尿病动物模型及患者的血糖。然而,GLP-1 在体内可迅速被 DPP-IV 降解而失去生物活性,其半衰期不足 2 分钟,这大大限制了 GLP-1 的临床应用。在研究中发现,DPP-IV 抑制剂能完全保护内源性甚至外源性的 GLP-1 不被 DPP-IV 灭活,提高活性 GLP-1 水平,减少 GLP-1 代谢物拮抗作用。此外,DPP-IV 抑制剂还能刺激胰岛素 β 细胞再生,改

善糖耐量及胰岛素敏感性,从而延迟糖尿病的发生。

[0005] 二肽基肽酶-IV (DPP-IV) 抑制剂表示一类开发用于治疗或者改进患有 2 型糖尿病患者中的血糖生成控制的新试剂。关于应用 DPP-IV 治疗 2 型糖尿病的综述可以参见以下公开物:(1)H. -U. Demuth 等人,“Type 2 diabetes-Therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors”, Biochim. Biophys. Acta. 1751 :33-44 (2005) 和 (2)K. Augustyns 等人,“Inhibitors of proline-specific dipeptidyl peptidases :DPP4 inhibitors as a novel approach for the treatment of Type 2 diabetes”, Expert Opin. Ther. Patents, 15 :1387-1407 (2005)。

[0006] 目前一些 DPP-IV 抑制剂已被公开 (US5462928、US5543396、W09515309、W02003004498、W02003082817、W02004032836、W02004085661), 其中 Merck 公司生成的 DPP-IV 抑制剂 MK-0431 显示了良好的 DPP-IV 抑制活性及选择性,并已于 2006 年上市。

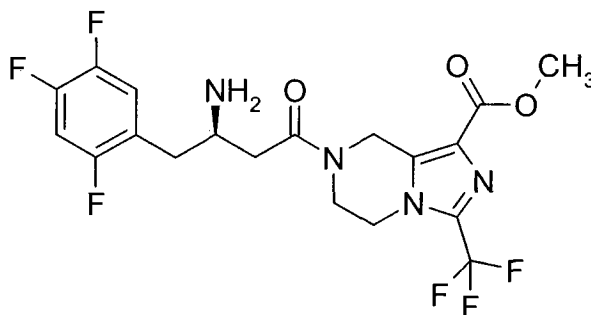
[0007]



MK-431

[0008] 具有以下结构式的 (R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯是化合物 A,代号 SP2086。

[0009]



[0010] 化合物 A (SP2086)

发明内容

[0011] 本发明涉及化合物 A 的药学上可接受的盐,以及制备该盐的方法。优选地,化合物 A 的磷酸盐或盐酸盐相对其它盐在稳定性以及抗糖尿病活性和药代动力学方面的优势。

[0012] 本发明第一方面涉及 (R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯的药学上可接受的盐,其中所述的盐为本领域常规的无机盐或者有机盐,进一步的,所述的无机盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐或磷酸盐,优选盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐,最优选磷酸盐或盐酸盐;所述的有机盐选自甲磺酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、醋酸盐、三氟醋酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、枸橼酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、萘磺酸盐、乳酸盐或苹果酸盐,优选苹果酸盐、甲磺酸盐

或马来酸盐。尤其是其磷酸盐和盐酸盐,其相对于其它盐在稳定性以及抗糖尿病活性和药代动力学方面更具优势。

[0013] 本发明第二方面涉及(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯的药学上可接受的盐的制备方法,该化合物的制备可根据本领域常规的成盐方法制备。

[0014] 本发明第三方面涉及一种药物组合物,其含有治疗有效剂量的(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯的药学上可接受的盐以及药学上可以接受的载体。

[0015] 本发明的四方面涉及(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯的药学上可接受的盐及其药物组合物在制备治疗抗糖尿病药物中的用途。

[0016] 经试验比较,化合物A的磷酸盐和盐酸盐在稳定性以及抗糖尿病活性和药代动力学方面优于其它盐和化合物A本身。

[0017] 本发明关键原料 SM2086-15 的合成方法

[0018] (R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯(SM2086-15)的合成方法按照PCT/CN2008/001936 实施例1所述的方法制备,因此将该公开内容作为参考文献。

具体实施方式

[0019] 实施例1、化合物A盐酸盐(SP2086-HCl)的制备

[0020] 在100L反应釜中,投入(R)-7-[3-叔丁氧羰基氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯(SM2086-15)(1.35kg,2.40mol),HCl乙酸乙酯(2M以上)(12.3kg),搅拌溶解,常温反应2小时以上,TLC检测反应完全,反应完全后蒸干,油泵抽干,得白色至淡黄色固体产物1.15~1.20kg, $[\alpha]_D^{20}$ -28.0~-33.0°(C=1,甲醇),收率96.0~100%。该产物为(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯盐酸盐(SP2086-HCl)。(TLC检测:硅胶GF₂₅₄薄层板;展开剂:氯仿:甲醇:氨水=40:1:0.1;原料15:Rf=0.80,产物1:Rf=0.50;紫外显色)。

[0021] 实施例2、化合物A磷酸盐(SP2086-H₃PO₄)的制备

[0022] 在100L反应釜中,投入SP2086-HCl(1.20kg,2.40mol)并加二氯甲烷溶解(15.2kg),加饱和碳酸氢钠溶液洗涤(5.8kg),水层用二氯甲烷萃取一次(6.0kg),合并有机层,水洗一次(5kg),无水硫酸钠干燥。过滤,在40℃减压浓缩至干,得油状物1.12kg,将该油状产物用30倍量的异丙醇(26.0kg)搅拌溶解,溶清后快速加入85%磷酸(305.2g,2.65mol)的异丙醇(1.22kg)溶液,有固体析出,搅拌2小时后过滤,用冷异丙醇洗涤,湿品在40℃减压干燥得白色至淡黄色固体1.16~1.24kg(湿品可不经干燥直接用异丙醇悬浮处理),收率86.0~92.0%。

[0023] 实施例3、化合物A甲磺酸盐的制备

[0024] 在100L反应釜中,投入(R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯盐酸盐(SP2086-HCl)(1.20kg,

2.40mol) 并加二氯甲烷溶解 (15.2kg), 加饱和碳酸氢钠溶液洗涤 (5.8kg), 水层用二氯甲烷萃取一次 (6.0kg), 合并有机层, 水洗一次 (5kg), 无水硫酸钠干燥。过滤, 在 40℃减压浓缩至干, 得油状物 1.12kg, 将该油状产物用 30 倍量的异丙醇 (26.0kg) 搅拌溶解, 溶清后快速加入甲磺酸 (254.7g, 2.65mol) 的异丙醇 (1.22kg) 溶液, 有固体析出, 搅拌 2 小时后过滤, 冷异丙醇洗涤, 湿品在 40℃减压干燥得白色至淡黄色固体 1.08 ~ 1.21g, 收率为 79.5% ~ 89.3%。

[0025] 实施例 4、化合物 A 硫酸盐的制备

[0026] 在 100L 反应釜中, 投入 (R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯盐酸盐 SP2086-HCl (1.20kg, 2.40mol) 并加二氯甲烷溶解 (15.2kg), 加饱和碳酸氢钠溶液洗涤 (5.8kg), 水层用二氯甲烷萃取一次 (6.0kg), 合并有机层, 水洗一次 (5kg), 无水硫酸钠干燥。过滤, 在 40℃减压浓缩至干, 得油状物 1.12kg, 将该油状产物用 30 倍量的异丙醇 (26.0kg) 搅拌溶解, 溶清后快速加入 98% 1 硫酸 (265.0g, 2.65mol) 的异丙醇 (1.22kg) 溶液, 有固体析出, 搅拌 2 小时后过滤, 冷异丙醇洗涤, 湿品在 40℃减压干燥得白色至淡黄色固体 1.14 ~ 1.25kg (湿品可不经干燥直接用异丙醇悬浮处理), 收率 85.5 ~ 93.0%。

[0027] 实施例 5、化合物 A 苹果酸盐

[0028] 在 100L 反应釜中, 投入 (R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯盐酸盐 SP2086-HCl (1.20kg, 2.40mol) 并加二氯甲烷溶解 (15.2kg), 加饱和碳酸氢钠溶液洗涤 (5.8kg), 水层用二氯甲烷萃取一次 (6.0kg), 合并有机层, 水洗一次 (5kg), 无水硫酸钠干燥。过滤, 在 40℃减压浓缩至干, 得油状物 1.12kg, 将该油状产物用 30 倍量的异丙醇 (26.0kg) 搅拌溶解, 溶清后快速加入 L-苹果酸 (355.34g, 2.65mol) 异丙醇 (1.22kg) 溶液, 有固体析出, 搅拌 2 小时后过滤, 冷异丙醇洗涤, 湿品在 40℃减压干燥得白色至淡黄色固体 1.19 ~ 1.32kg (湿品可不经干燥直接用异丙醇悬浮处理), 收率 87.5 ~ 92.0%。

[0029] 实施例 6、化合物 A 马来酸盐

[0030] 在 100L 反应釜中, 投入 (R)-7-[3-氨基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-丁酰]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯盐酸盐 SP2086-HCl (1.20kg, 2.40mol) 加二氯甲烷溶解 (15.2kg), 加饱和碳酸氢钠溶液洗涤 (5.8kg), 水层用二氯甲烷萃取一次 (6.0kg), 合并有机层, 水洗一次 (5kg), 无水硫酸钠干燥。过滤, 在 40℃减压浓缩至干, 得油状物 1.12kg, 将该油状产物用 30 倍量的异丙醇 (26.0kg) 搅拌溶解, 溶清后快速加入马来酸 (307.59g, 2.65mol) 的异丙醇 (1.22kg) 溶液, 有固体析出, 搅拌 2 小时后过滤, 冷异丙醇洗涤, 湿品在 40℃减压干燥得白色至淡黄色固体 1.19 ~ 1.32kg (湿品可不经干燥直接用异丙醇悬浮处理), 收率 87.5 ~ 92.0%。

[0031] 实施例 7: 化合物 A 及其盐的稳定性

[0032] (1) 含量测定方法

[0033] 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 以 0.1% 氨水溶液 - 乙腈 (65 : 35) 为流动相, 采用梯度洗脱方式; 检测波长为 230nm。取供试品和对照溶液适量, 分别加水溶解成每 1ml 含 0.2mg 的溶液。量取供试品溶液和对照品溶液 10 μ l 注入液相色谱仪, 记录色谱图, 按外标法以峰面积计算。

	时间 (min)	0.1%氨水溶液 (%)	乙腈 (%)
[0034]	0	65	35
	25	45	35
	35	45	35

[0035] (2) 含量测定结果

[0036] 化合物 A 的不同种类的药学上可接受的盐在不同条件下的稳定性

[0037] (原料起始纯度 :98.6%, 采用 HPLC 法测定含量)

[0038]

名称 条件	名称						
	化合物 A	盐酸盐	甲磺酸盐	硫酸盐	磷酸盐	苹果酸盐	马来酸盐
光照 10 天	95.2%	98.1%	97.6%	97.6%	98.6%	95.7%	94.2%
40°C 10 天	95.2%	98.7%	96.7%	96.6%	98.7%	96.8%	94.2%
60°C 10 天	95.7%	98.2%	96.5%	97.7%	98.5%	96.5%	96.2%
RH75% 六个月 40°C	92.2%	97.7%	95.4%	96.2%	98.3%	97.2%	93.8%
RH60% 九个月 25°C	93.3%	97.5%	95.6%	96.7%	98.6%	94.9%	94.6%

[0039] 结论: 从上述稳定性试验的结果可以看出化合物 A 的盐酸盐和磷酸盐的稳定性最令人满意, 特别是磷酸盐的稳定性最好, 上述两种盐的稳定性好于化合物 A 本身。

[0040] 实施例 8: 化合物 A 可药用盐的相关药理活性研究

[0041] 试验例 1: 化合物 A、MK-0431 的体外活性及选择性研究

[0042] 方法:

[0043] 解冻 DPP4-Glo. 使用前缓冲并平衡到室温, 使用前缓冲冻存的荧光素检测试剂, 悬浮 DPP4-Glo. 在底物中加入超纯水轻微混合均匀后, 制成 1mM 的底物, 将荧光素检测试剂放入茶色瓶中, 加入 DPP4-Glo.。荧光素检测试剂应在 1 分钟内溶解, 用 DMSO 溶解所测化合物至最终操作浓度的 50 倍, 每个试管中加入 50 倍浓度的所测化合物 2 μ L, 在反面对照和空白对照中加入 2 μ LDMSO, 在每个试管中加入 46 μ L Tris 缓冲液, 在空白对照中加入 48 μ L Tris 缓冲液, 在反面对照和测试样的每个试管中加入 2 μ LDPP4 酶, 振动混合并离心试管。将试管中物质全部转移到 96-孔平板上, 混合底物和 DPP4-Glo. 比例为 1 : 49。振

动混合至充分混合。使用前在室温下静置 30-60 分钟,在每个 96-孔平板孔中加入 50 μ L DPP4-Glo. 和底物的混合液,用封膜封住平板,用平板振荡器在 300-500rpm/30s 下慢慢混合 96 孔中物质。在室温下培养 30 分钟到 3 小时,在 NOVOstar 多功能酶标仪检测化学发光计数值。

[0044] [表 1]

[0045]

受试 化合物	DPP4	DPP8		DPP9	
	IC ₅₀ (M)	IC ₅₀ (M)	选择比 (DPP8/DPP4)	IC ₅₀ (M)	选择比 (DPP9/DPP4)
化合物 A	0.008	26.1	3263	75.5	9438
MK-0431	0.019	25.8	1358	92.7	4879

[0046] 结果:化合物 A 对 DPP4 的抑制活性优于对照药物 MK-0431,选择性也强于 MK-0431。DPP8/DPPIV, DPP9/DPPIV 的值越大表明其活性越好。

[0047] 试验例 2:化合物 A 6 种盐在遗传性肥胖且患糖尿病的 Wistar 肥鼠中的效应

[0048] 将 14 ~ 19 周龄的雄性 Wistar 肥鼠分成 5 组,每组 5 ~ 6 只,分别服用化合物 A 6 种盐(各 10mg/kg 体重/天,口服);以 5ppm 的比率混在市售饲料中服用)14 天。从尾静脉取血,使用一种商品试剂盒(NC-ROPET, Nippon Chemiphar CO.)以酶法分别测定血浆葡萄糖和血红蛋白 A1。结果表示为每组(n = 5-6)的平均值 \pm 标准偏差并以 Dunnett's 检验分析,在表 2 中给出。使用 1% 的显著性水平。

[0049] [表 2]

[0050]

	血浆葡萄糖	血红蛋白
对照组	352 \pm 32	5.9 \pm 0.5
化合物 A 磷酸盐	158 \pm 24*	4.3 \pm 0.6*
化合物 A 硫酸盐	327 \pm 46	5.4 \pm 0.6
化合物 A 盐酸盐	165 \pm 13*	4.5 \pm 0.5*
化合物 A 马来酸盐	294 \pm 51*	5.3 \pm 0.3
化合物 A 苹果酸盐	295 \pm 42	5.2 \pm 0.6
化合物 A 甲磺酸盐	287 \pm 34	5.8 \pm 0.4

[0051] *:与对照组相比 $p < 0.01$

[0052] 表 2 中化合物 A 磷酸盐和盐酸盐很明显地降低了血液葡萄糖和血红蛋白的浓度,强度大于其它各盐。其中磷酸盐最优。

[0053] 试验例 3:化合物 A 各种盐在遗传性肥胖并患糖尿病的 Wistar 肥鼠中的葡萄糖负荷研究

[0054] 将 13 ~ 14 周龄的雄性肥鼠分成 5 组,一组 5 只,分别服用化合物 A 6 种盐(各 30mg/kg/天,口服)7 天。禁食过夜之后马上进行口服葡萄糖负荷试验(2g 葡萄糖/kg/5ml,口服)。在葡萄糖负荷试验之前和试验之后的 120 及 240 分钟,由尾静脉收集血液并以酶法(EncoreChemical System;Baker)分析血浆葡萄糖。结果以每组(n = 5)平均值 ±SD 并以 Dunnett's 检验分析,在表 3 中给出。

[0055] [表 3]

[0056]

	血浆葡萄糖 (mg/dl)		
	0min	120min	240min
对照组	121±8	243±60	139±20
化合物 A 磷酸盐	107±3	95±10*	68±5*
化合物 A 硫酸盐	120±12	224±62	117±21
化合物 A 盐酸盐	109±5	116±7*	106±3*
化合物 A 马来酸盐	103±11	137±17*	102±9*
化合物 A 苹果酸盐	110±9	114±12*	95±6*
化合物 A 甲磺酸盐	108±8	115±9*	92±7*

[0057] *:与对照组相比 $p < 0.01$

[0058] 表 3 清楚地表明,化合物 A 磷酸盐和盐酸盐很明显地抑制了葡萄糖负荷试验之后的血糖升高,强度大于其它各盐。特别地化合物 A 磷酸盐最优。

[0059] 试验例 4:化合物 A 不同盐大鼠吸收试验研究

[0060] 给药方案:

[0061] 健康雄性大鼠 16 只,体重 200 ~ 220g。随机分为 4 组。分别灌胃给予 6.0mg/kg(以碱基计)的化合物 A 磷酸盐(A)、盐酸盐(B)、马来酸盐(C)和甲磺酸盐(D)(给药容积为 10mL/kg,分别以 0.5%的 CMC-Na 制成 0.60mg/mL(以碱基计)的混悬液),给药前禁食 12h,自由饮水。于给药前和给药后 0.167,0.333,0.50,1.0,2.0,3.0,4.0,5.0,6.0,8.0 和 12h 经大鼠眼球后静脉丛取静脉血 0.3ml,置肝素化试管中,3500rpm 离心 10min,分离血浆,-20℃保存待测,采用液相色谱-串联质谱法测定血药浓度。

[0062] 大鼠灌胃给予 6.0mg/kg 化合物 A 不同盐后平均药动学参数

[0063]

制剂	$t_{1/2}$ (h)	C_{\max} (ng/mL)	T_{\max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	MRT (h)	CL/F (mL/min/kg)
A	1.54	242	0.50	409	425	1.96	545
B	1.07	148	0.63	317	319	1.86	348
C	0.75	231	0.50	306	307	1.24	326
D	0.87	133	0.88	274	275	1.61	397

[0064] 结论：化合物 A 磷酸盐药代特性最好。