200846305

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：97108816　　C07C 217/74 (2006.01)

※ 申請日期：97.3.13　　※IPC 分類：A61K 31/135 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

具有血清素能和/或去甲腎上腺素能活性的取代的苯乙胺

SUBSTITUTED PHENETHYLAMINES WITH SEROTONINERGIC AND/OR NOREPINEPHRINERGIC ACTIVITY

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

奧斯沛克斯製藥股份有限公司

AUSPEX PHARMACEUTICALS, INC.

代表人：（中文/英文） 西菲爾 莎夏 / SARSHAR, SEPEHR

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國 92081 加州威斯塔市自由路 1261 號 C 室 / 1261 LIBERTY WAY, SUITE C, VISTA, CALIFORNIA 92081, USA

國　籍：（中文/英文） 美國 / U.S.A.

三、發明人：（共 3 人）

姓　名：（中文/英文）

1) 湯瑪斯 G 甘特 / GANT, THOMAS G.

2) 西菲爾 莎夏 / SARSHAR, SEPEHR

3) 吳蘇弘 / WOO, SOON HYUNG

國　籍：（中文/英文）

1)-2) 為 美國 / U.S.A.

3) 為 加拿大 / CANADA

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☐ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國　2007 年 3 月 15 日　60/895,049
2. 美國　2007 年 6 月 15 日　60/944,399

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

本申請案主張2007年3月15日申請的美國第60/895,049號臨時專利申請案和2007年6月15日申請的美國第60/944,399號臨時專利申請案的權益，這兩個臨時專利申請案的揭露內容通過引用整體結合入本文，如同寫入本文。

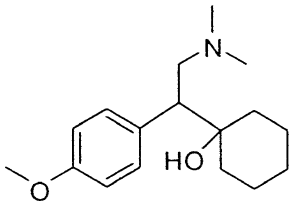
【發明所屬之技術領域】

本發明涉及單胺神經傳遞質攝取抑制劑及其藥學可接受的鹽和前驅藥，其化學合成，以及這種化合物在用於治療和/或管理精神障礙、焦慮障礙、廣泛性焦慮障礙、抑鬱、創傷壓力後遺症、強迫性障礙、驚恐性障礙、熱潮紅、老年性癡呆、偏頭痛、肝肺症候群、慢性痛、傷害性疼痛、神經性疼痛、痛性糖尿病性視網膜病變、躁鬱症、阻塞性睡眠呼吸暫停、精神障礙、經前焦慮障礙、社交恐懼症、社交焦慮障礙、尿失禁、厭食症、神經性貪食症、肥胖症、局部缺血、顱腦損傷、腦細胞鈣超載、藥物依賴性、注意力不足過動障礙、纖維肌痛、急躁性腸症候群和/或早洩中的藥物用途。

【先前技術】

文拉法辛(Effexor®)(l-[2-二甲基氨基-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-環己醇)是一種治療劑，推測其功效為通過抑制神經元細胞中的5-羥色胺再攝取和可能的去甲腎上腺素再攝取而起作用。據說，去甲腎上腺素活性調節在比5-羥色胺活性調節所需文拉法辛更高劑量的文拉法辛時發

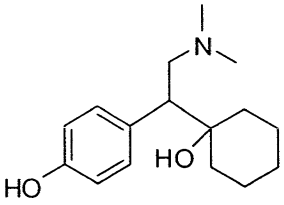
生。文拉法辛還具有調節多巴胺活性的潛力，儘管體外相互作用弱並且還不知道這種相互作用的臨床關聯性。該藥物作為R-與S-鏡像異構物的 50/50 外消旋混合物銷售。



文拉法辛

文拉法辛在體內被氧化和共軛降解為多種代謝產物，其中至少48種代謝產物是文獻記載的。主要的代謝途徑包括 I 相代謝和 II 相代謝，I 相代謝導致在氧和 / 或氮中心的去甲基化和環己基環羥基化，II 相代謝包括羥基化代謝產物的葡醛酸化。因為文拉法辛通過多態表現的包括 CYP 2C19和 2D6 的細胞色素 P_{450} 同工酶代謝，並且因為其可以作為 CYP2D6 的抑制劑，所以其在複方製劑中的應用必然是複雜的，並且具有副反應的可能。這些CYP參與通常與文拉法辛共同處方的藥物的代謝。這種現象增加了患者間對複方製劑反應的差異性。特別需要改進文拉法辛的實例是“慢代謝型者”中觀察到的患者間差異性，“慢代謝型者”具有缺陷型 CYP2D6 等位基因或者完全缺乏 CYP2D6 的表現。這些患者不能將文拉法辛轉化成其等效代謝產物，O-去甲基文拉法辛。文拉法辛的缺點還有相對於大部分5-羥色胺再攝取抑制劑短的半衰期。文拉法辛在人體中的半衰期是~5小時，而其活性代謝產物的 $T_{1/2}$ 為 ~11 小時。由於其5–11小時的藥理學半衰期，服用文拉法

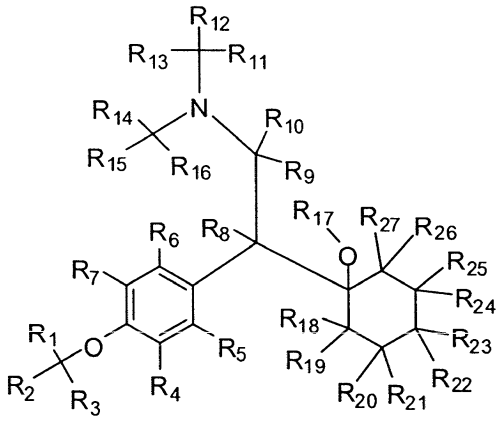
辛的患者如果突然斷藥，將處於 SRI 停藥症候群的顯著危險。而且，為了克服其短的半衰期，該藥物必須每天服用 2(BID) 或 3(TID) 次。延長釋放的文拉法辛製劑也是可以獲得的；但是，其不能顯著提高藥物持續至第二天。大部分其他 5-羥色胺再攝取抑制劑(SRI)的半衰期≥24 小時。主要活性代謝產物O-去甲基文拉法辛 ("ODV") 的半衰期比母體化合物更長；但是增加ODV半衰期依然是需要且有益的。



O- 去甲基文拉法辛

【發明內容】

本文揭露了具有結構式 I 的化合物：



(I)

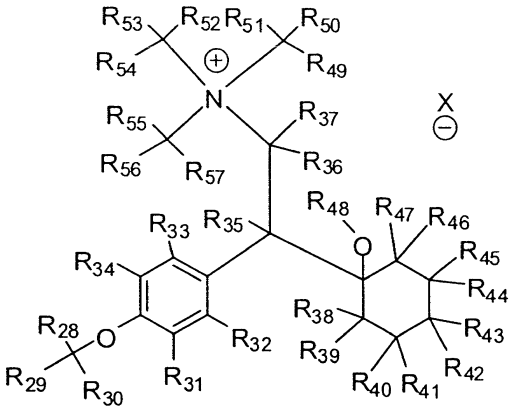
或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥，其中：

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、

R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}和R_{27}獨立地選自氫和氘；並且

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}和R_{27}的至少一個為氘。

本文還揭露了具有結構式II的化合物：



（II）

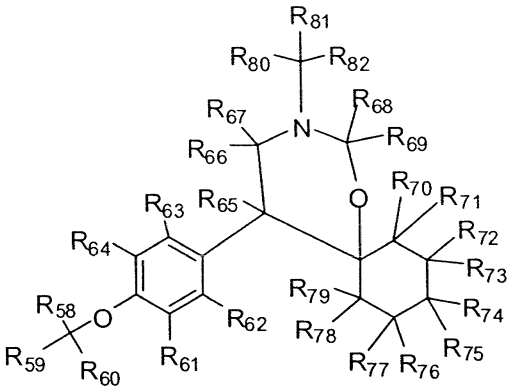
其中R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}、R_{39}、R_{40}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}、R_{45}、R_{46}、R_{47}、R_{48}、R_{49}、R_{50}、R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56}和R_{57}獨立地選自氫和氘；

R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}、R_{39}、R_{40}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}、R_{45}、R_{46}、R_{47}、R_{48}、R_{49}、R_{50}、

R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56}、R_{57} 的至少一個為氘；並且

X是脫離基陰離子。

本文還揭露了具有結構式III的化合物：

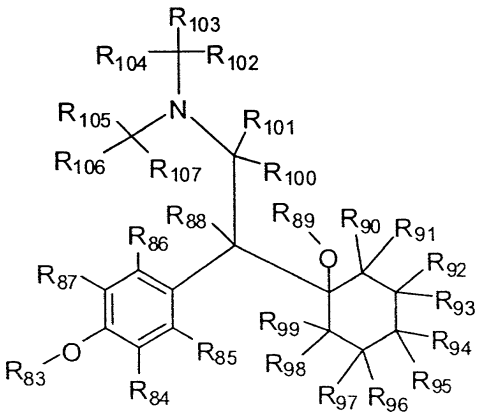


(III)

其中 R_{58}、R_{59}、R_{60}、R_{61}、R_{62}、R_{63}、R_{64}、R_{65}、R_{66}、R_{67}、R_{68}、R_{69}、R_{70}、R_{71}、R_{72}、R_{73}、R_{74}、R_{75}、R_{76}、R_{77}、R_{78}、R_{79}、R_{80}、R_{81} 和 R_{82} 獨立地選自氫和氘；並且

R_{58}、R_{59}、R_{60}、R_{61}、R_{62}、R_{63}、R_{64}、R_{65}、R_{66}、R_{67}、R_{68}、R_{69}、R_{70}、R_{71}、R_{72}、R_{73}、R_{74}、R_{75}、R_{76}、R_{77}、R_{78}、R_{79}、R_{80}、R_{81} 和 R_{82} 的至少一個是氘。

本文還揭露了具有結構式IV的化合物：



(IV)

或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥，其中：

R_{83}、R_{84}、R_{85}、R_{86}、R_{87}、R_{88}、R_{89}、R_{90}、R_{91}、R_{92}、R_{93}、R_{94}、R_{95}、R_{96}、R_{97}、R_{98}、R_{99}、R_{100}、R_{101}、R_{102}、R_{103}、R_{104}、R_{105}、R_{106}和R_{107}獨立地選自氫和氘；並且

R_{83}、R_{84}、R_{85}、R_{86}、R_{87}、R_{88}、R_{89}、R_{90}、R_{91}、R_{92}、R_{93}、R_{94}、R_{95}、R_{96}、R_{97}、R_{98}、R_{99}、R_{100}、R_{101}、R_{102}、R_{103}、R_{104}、R_{105}、R_{106}和R_{107}的至少一個是氘。

本文還揭露了藥物組合物，其包含：至少一種本文所揭露的化合物或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥；以及一種或多種藥學可接受的賦形劑或載體。

本文還揭露了用於治療、預防或緩解一種或多種單胺介導的疾病的方法，所述方法包括為患者施用治療有效量的至少一種本文揭露的化合物或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥。

本文還提供了用於治療、預防或緩解下述疾病的一種或多種症狀的方法，所述疾病包括但不限於：精神障礙、焦慮障礙、廣泛性焦慮障礙、抑鬱、創傷壓力後遺症、強迫性障礙、驚恐性障礙、熱潮紅、老年性癡呆、偏頭痛、肝肺症候群、慢性痛、傷害性疼痛、神經性疼痛、痛性糖尿病性視網膜病變、躁鬱症、阻塞性睡眠呼吸暫停、精神障礙、經前焦慮障礙、社交恐懼症、社交焦慮障礙、尿失禁、厭食症、神經性貪食症、肥胖症、局部缺血、顱腦損傷、腦細胞鈣超載、藥物依賴性、抽動 - 穢語症候群、 Shy Drager 症候群、血管舒縮性潮紅、慢性疲乏症候群、認知增強、注意力不足過動障礙、纖維肌痛、急躁性腸症候群和 / 或早洩，所述方法包括為患者施用治療有效量的至少一種本文揭露的化合物或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥。

另外，本文揭露了調節選自下述的靶的方法：5- 羥色胺受體、去甲腎上腺素受體、5- 羥色胺運載體和去甲腎上腺素運載體。

另一方面是用於製備作為5- 羥色胺和 / 或去甲腎上腺素受體和 / 或運載體調節劑的具有結構式 I 的化合物或者其他藥學可接受的衍生物的方法，所述衍生物例如其前驅藥衍生物或者單獨異構物及異構物混合物或鏡像異構物混合物。

另一方面是用於製備具有結構式 I 的化合物的藥學可接受的鹽的方法。

另一方面是用於製備具有結構式II的化合物的方法。

另一方面是用於製備具有結構式III的化合物的方法。

本文還揭露了具有結構式II的化合物用於生產具有結構式I的化合物的用途。

本文還揭露了具有結構式III的化合物用於生產具有結構式I的化合物的用途。

本文還揭露了含有本文揭露的化合物的產品和套組。僅作為例子，套組或產品可以包括容器（例如瓶）以及需要量的至少一種本文揭露的化合物（或化合物的藥物組合物）。另外，這種套組或產品可以進一步包括本文揭露的所述化合物（或化合物的藥物組合物）的使用說明書。所述說明書可以附著於所述容器，或者可以包括在容納所述容器的包裝（例如盒子或塑膠袋或箔袋）內。

另一方面是至少一種本文揭露的化合物在生產用於治療動物疾病的藥物中的用途，其中5-羥色胺和/或去甲腎上腺素受體促成所述疾病的病理和/或病狀。在另一個或替代實施方案中，所述疾病是但不限於精神障礙、焦慮障礙、廣泛性焦慮障礙、抑鬱、創傷壓力後遺症、強迫性障礙、驚恐性障礙、熱潮紅、老年性癡呆、偏頭痛、肝肺症候群、慢性痛、傷害性疼痛、神經性疼痛、痛性糖尿病性視網膜病變、躁鬱症、阻塞性睡眠呼吸暫停、精神障礙、經前焦慮障礙、社交恐懼症、社交焦慮障礙、尿失

禁、厭食症、神經性貪食症、肥胖症、局部缺血、顱腦損傷、腦細胞鈣超載、藥物依賴性、抽動 - 穢語症候群、Shy Drager 症候群、血管舒縮性潮紅、慢性疲乏症候群、認知增強、注意力不足過動障礙、纖維肌痛、急躁性腸症候群和 / 或早洩。

已經發現，式 I 化合物的鹽酸鹽形式 A-F 具有高結晶度，即，大體上不含非晶體物質。這種鹽的優點是它們提供了更加可重現的定量結果。式 I 化合物的鹽酸鹽形式 A-F 大體上是吸濕性上穩定的，這減少了與膠囊或片劑生產中活性成分重量變化有關的潛在問題。式 I 化合物的鹽酸鹽形式 A-F 的其他優點是它們的濃縮水溶液在靜置後不易形成粘稠混合物。式 I 化合物的鹽酸鹽形式 A-F 具有快速的動力學水溶性，這簡化了水劑量給藥，並使它們適用於可注射的劑量形式。而且，具有提高的溶解性特徵的式 I 化合物的鹽酸鹽形式 A-F 有利於固體劑型以適時的方式溶出。所有這些優點在本文具體描述，針對本文描述的式 I 化合物形式的所有藥物劑型、治療方案和治療用途。

式 I 化合物的鹽酸鹽形式 A-F 具有比式 I 化合物游離鹼更大的動力學溶解性。另外，式 I 化合物的鹽酸鹽形式 A-F 在空氣中更加穩定，並可以使用而無潮解。一個方面是可以在空氣中儲存並使用而無潮解的式 I 化合物，包括持續時段超過 1 周、超過 2 周、超過 1 個月、超過 2 個月、超過 3 個月和超過 6 個月。

所有出版物（包括 WO07064697A1 和 US20070149622A1）和本文引用的參考文獻，包括背景部分中的那些，明確地通過引用整體結合入本文。但是，對於所併入兩個出版物或參考文獻中存在的任何類似或相同術語，以及在本文明確提出或定義的那些術語，本文明確提出的那些術語定義或含義將在所有方面進行控制。

【實施方式】

為促進本文揭露內容的理解，下面定義了許多術語。通常，本文使用的術語以及本文描述的在有機化學、藥物化學和藥理學方面的實驗室程式是那些本領域已知並普遍採用的。如果本文使用的術語有多個定義，則除非另有說明，採用本章節的定義。

除非另有說明，本文使用的單數形式“一”、“一個”和“所述”可以指多個物品。

術語“患者”指動物，包括但不限於靈長類（例如，人、猴、猩猩、大猩猩等）、齧齒類（例如，大鼠、小鼠、沙鼠、倉鼠、雪貂等）、兔類、豬類（例如，豬、小型豬）、馬類、犬類、貓類等。在提及例如哺乳動物患者（如人類病人）時，術語“患者”和“病人”在本文可互換使用。

術語“治療”表示包括緩解或消除疾病；或者與疾病有關的一種或多種症狀；或者緩解或消除病因。

術語“預防”、“防止”指延緩或排除疾病的發生；和/或其伴隨症狀，使患者免於患病或者減少患者患病風險。

術語“治療有效量”指當施用時足以防止受治療疾病的一種或多種症狀的發生或者在一定程度上緩解的化合物的量。術語“治療有效量”還指足以引發研究者、獸醫、醫師或臨床醫師所尋求的細胞、組織、系統、動物或人類的生物或醫學回應的化合物的量。

術語“藥學可接受的載體”、“藥學可接受的賦形劑”、“生理學可接受的載體”或“生理學可接受的賦形劑”指藥學上可以接受的材料、組合物或媒介物，例如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或封裝材料。每種組成須在與藥物製劑的其他成分可相容的意義上是“藥學可接受的”。而且，其必須適合與人或動物的組織或器官接觸使用而無過度的毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症，相應於合理的益處/風險比。參見，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第5版; Rowe 等, Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; 以及 *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 第3版; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004)。

術語“氘富集”指分子中氫的指定位置摻入氘的百分比。例如，在指定位置 1% 的氘富集表示，給定樣品中 1% 的分子在指定位置含有氘。因為氘的天然分佈為約 0.0156% ，所以使用非富集的起始原料合成的化合物中任何位置的氘富集為約 0.0156% 。氘富集可以使用本領域中具有通常知識者已知的常規分析方法確定，包括質譜和核磁共振光譜。

術語“為 / 是氘”在用於描述分子中指定位置如 R_1 、R_2 、R_3 、R_4 、R_5 、R_6 、R_7 、R_8 、R_9 、R_{10} 、R_{11} 、R_{12} 、R_{13} 、R_{14} 、R_{15} 、R_{16} 、R_{17} 、R_{18} 、R_{19} 、R_{20} 、R_{21} 、R_{22} 、R_{23} 、R_{24} 、R_{25} 和 R_{26} 時，或者符號“D”在用於表示分子結構圖中指定位置時，表示所指定的位置富含氘，高於氘的天然分佈。在一個實施方案中，在指定位置的氘富集不小於約 1% 的氘，在另一實施方案中不小於約 5% ，在另一實施方案中不小於約 10% ，在另一實施方案中不小於約 20% ，在另一實施方案中不小於約 50% ，在另一實施方案中不小於約 70% ，在另一實施方案中不小於約 80% ，在另一實施方案中不小於約 90% ，或者在另一實施方案中不小於約 98% 。

術語“同位素富集”指某元素的不常見同位素在分子中指定的該元素的更常見的同位素位置的摻入百分比。

術語“非同位素富集的”指分子中各種同位素的百分比大致與天然百分比相同。

術語“大體上純的”和“大體上均質的”表示足夠均質至不含可經由本領域普通中具有通常知識者使用的常規分析方法輕易檢測的雜質，所述方法包括但不限於：薄層層析法 (TLC) 、凝膠電泳、高效液相層析法(HPLC)、紅外光譜 (IR) 、氣相層析法(GC)、紫外光譜(UV)、核磁共振(NMR)、原子力譜和質譜(MS)；或者足夠純至進一步的純化不會可檢測地改變物理和化學性質或者生物和藥理學性質，例如物質的酶活性和生物活性。在某些實施方案中，“大體上純的”和“大體上均質的”指分子集合中至少約50%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%或至少約99.5%的分子是單一化合物，包括其外消旋混合物或單一立體異構物，如經由標準分析方法所測定的。

術語“約”或“大約”表示對於特定值的可接受的誤差，其部分取決於所述值是如何測量或確定的。在某些實施方案中，“約”可以表示1或更大的標準偏差。

術語“活性成分”和“活性物質”指單獨或與一種或多種藥學可接受的賦形劑或載體聯合施用至患者以治療、預防或緩解一種或多種疾病症狀的化合物。

術語“藥物”、“治療劑”和“化學治療劑”指施用至患者以治療、預防或緩解一種或多種疾病症狀的化合物或其藥物組合物。

本文使用的術語“障礙”通常與術語“疾病”、“症候群”和“病狀”（如醫學狀況）是同義的並可互換

使用，因為都反映了身體或其一個部分的異常狀況，這種異常狀況損害正常功能，並通常由不同的症候和症狀證明。

術語“控制釋放賦形劑”指其主要功能是調節活性物質從常規速釋劑型相比較的劑型釋放的持續時間或位置的賦形劑。

術語“非控制釋放賦形劑”指其主要功能不包括調節活性物質從與常規速釋劑型相比較的劑型釋放的持續時間或位置的賦形劑。

術語“藥學可接受的酸加成鹽”指經由將具有鹼性官能團的化合物與藥學可接受的酸相接觸而製備的鹽。

術語"SNRI"和 "5- 羥色胺和 / 或去甲腎上腺素受體和 / 或運載體調節劑 " 可互換使用，並且指可作用為5-羥色胺受體和 / 或運載體、和 / 或去甲腎上腺素受體和 / 或運載體的抑制劑或者拮抗劑的化合物。

術語 " 單胺介導的疾病 " 指特徵為異常5-羥色胺和 / 或去甲腎上腺素水準的疾病，並且當這些神經傳遞質水準被調節時，使其他異常生物過程得到改善。單胺介導的疾病可以完全或部分由異常5-羥色胺和 / 或去甲腎上腺素受體和 / 或運載體介導。尤其是，單胺介導的疾病是其中5-羥色胺 - 去甲腎上腺素再攝取的調節對潛在病狀、障礙或疾病產生某些作用的疾病，例如 SNRI 的施用使至少部分受治療的病人得到某些改善。

術語＂鹵素＂、＂鹵化物＂或＂鹵代＂包括氟、氯、溴和碘。

術語＂脫離基＂(LG) 指被親核試劑代替後以其陰離子或中性形式穩定的任何原子（或原子團），這對本領域中具有通常知識者是顯而易見的。＂脫離基＂的定義包括但不限於：水、甲醇、乙醇、氯化物、溴化物、碘化物、烷基磺酸鹽（例如，甲磺酸鹽、乙磺酸鹽等）、芳基磺酸鹽（例如，苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽等）、全鹵代烷基磺酸鹽（例如三氟甲磺酸鹽、三氯甲磺酸鹽等）、烷基羧酸鹽（例如乙酸鹽等）、全鹵代烷基羧酸鹽（例如三氟醋酸鹽、三氯醋酸鹽等）、芳基羧酸鹽（例如苯甲酸等）、N-羥基亞胺陰離子（例如N-羥基馬來醯亞胺(hydroxyrnaleimide) 陰離子、N-羥基琥珀醯亞胺陰離子、N-羥基酞醯亞胺陰離子、N-羥基硫代琥珀醯亞胺陰離子等）。

術語“保護基”或“可除去的保護基”指當與官能團（如羥基或羧基的氧原子或者氨基的氮原子）結合時防止反應在該官能團發生的基團，該基團可以經由常規的化學或酶步驟除去，以重新建立官能團(Greene和 Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第 3 版 , John Wiley & Sons, New York, NY, 1999) 。

根據本揭露內容描述的目的，對“烷基”和“芳基”或通常含有C-H鍵的任何基團的所有提及可以包括實現本文提出的改良所需要的部分或完全氘化的形式。

氘動力學同位素效應

在動物體試圖從其循環系統清除外來物質（如治療劑）的過程中，動物體表現各種酶來與這些外來物質反應並將這些外來物質轉化為更極化的中間體或代謝產物以腎臟排泄，所述酶例如細胞色素 P_{450} 酶或CYP、酯酶、蛋白酶、還原酶、脫氫酶和單胺氧化酶。藥物化合物的一些最常見的代謝反應包括碳 - 氫 (C-H) 鍵氧化為碳 - 氧 (C-O) 或碳 - 碳 (C-C) - 鍵。產生的代謝產物在生理條件下可以是穩定的或不穩定的，並且可以具有與母體化合物大致不同的藥代動力學、藥效學以及急性和長期毒性特徵。對於大多數藥物，這種氧化通常是快速的，並最終導致多或高日劑量的給藥。

活化能與反應速率之間的關係可以由 Arrhenius 方程式定量，$k = Ae^{-Eact/RT}$，其中 E_{act} 是活化能，T 是溫度，R 是莫耳氣體常數，k 是反應速率常數，A（頻率因數）是每個反應特定的常數，取決於分子與正確方向碰撞的概率。Arrhenius 方程式描述了具有足以克服能障的能量的分子（即能量至少等於活化能的那些分子）的部分和活化能與熱能量 (RT)（分子在某一溫度下具有的平均熱能量）之比成指數關係。

反應中的過渡狀態是反應途徑中的短暫狀態（約 10^{-14} 秒量級），其中原始鍵拉伸至其極限值。根據定義，反應的活化能 E_{act} 是達到該反應過渡狀態所需的能量。包括多個步驟的反應必將具有多個過渡狀態，在這些情況

下，反應活化能等於反應物與最不穩定的過渡狀態之間的能差。一旦達到過渡狀態，分子即可返回從而重新產生原始反應物或產生產物的新鍵形式。該二分法是可能的，因為正向和反向兩個途徑都導致能量釋放。催化劑經由降低產生過渡狀態的活化能而促進反應過程。酶是減少獲得特定過渡狀態所需能量的生物催化劑的實例。

碳 - 氫鍵是天然的共價化學鍵。這種鍵在兩個電負性相似的原子共用其價電子時形成，從而產生將原子保持在一起的力量。這種力量或鍵強度可以被定量並以能量單位表現，這樣，各原子間的共價鍵可以根據斷裂該鍵或分開這兩個原子所必須施加至該鍵的能量多少而分類。

鍵強度與鍵的基態振動能的絕對值成正比。振動能，還稱為零點振動能，取決於形成鍵的原子質量。零點振動能的絕對值隨著形成鍵原子中一個或兩個原子的質量增加而增加。由於氘 (D) 的質量是氫 (H) 的二倍，所以 C-D 鍵強度於相應的 C-H 鍵。具有 C-D 鍵的化合物在 H_2O 經常是不定 (indefinitely) 穩定的，並已廣泛用於同位素研究。如果 C-H 鍵在化學反應的限速步驟（即，具有最高過渡狀態能量的步驟）中斷裂，則用氘取代氫將導致反應速率下降，反應過程將放緩。這種現象被稱為氘動力學同位素效應 (DKIE)。 DKIE 的強度可以表現為其中 C-H 鍵斷裂的給定反應和其中氘取代氫的相同反應之間的速率之比。 DKIE 範圍可以從約 1 （無同位素效應）至非常大的數目例如 50 或更大，表示當氘取代氫時，反應可以慢 50 倍或更

多倍。高 DKIE 值可以部分由於稱為穿隧（ tunneling ）的現象，該現象是測不準原理的結果。穿隧被歸於氫原子的小質量，並因為涉及質子的過渡狀態有時可以在缺乏所需活化能時形成而發生。因為氘具有比氫大的質量，所以統計學上其具有低得多的發生該現象的概率。氘對氫的取代還產生比氘更強的鍵，並產生數字上更大的同位素效應。

氘 (D) 在1932年由Urey發現，它是氫的穩定且非放射性同位素。氘是第一個以純形式從其元素分離的同位素，並具有二倍於氫的質量，占地球上氫總質量（該用法中表示所有的氫同位素）的約 0.02% 。當兩個氘原子與一個氧鍵合時，產生氧化氘(D_2O或“重水”)。D_2O看起來和嘗起來象H_2O，但是具有不同的物理性質。它在 101.41 ℃沸騰並在 3.79 ℃凍結。其熱容量、熔解熱、蒸發熱和熵都高於H_2O。它比H_2O更粘並具有與H_2O不同的增溶性質。

當純D_2O給予齧齒類動物時，其容易吸收並達到通常為所消耗的濃度的約80％的平衡水準。引發毒性所需的氘量非常高。當 0 ％至多達15％的體液被D_2O替代時，動物是健康的，但不會與對照（未處理）組一樣快地增加體重。當約15％至約20％的體液被D_2O替代時，動物變得興奮。當約20％至約25％的體液被D_2O替代時，動物是如此興奮，以致它們在受到刺激時陷入頻繁的驚厥。出現皮膚病損、爪和口部的瘍以及尾部壞死。動物還變得非常具有攻擊性；雄性變得幾乎難以控制。當約30％的體液被D_2O替代時，動物拒絕進食並變得昏迷。它們的體重快速下

降，並且它們的代謝率降至遠低於正常，當約30％至約35％的體液被D_2O替代時發生死亡。這些效應是可逆的，除非超過30％的之前驅物重已經由於D_2O而喪失。研究還顯示，D_2O的使用可以延緩癌細胞的生長並提高某些抗腫瘤劑的細胞毒性。

氚 (T) 是氫的放射性同位素，用於研究、聚變反應堆、中子發生器和放射性藥物。將氚與磷混合提供了連續的光源，一種普遍用於手錶、指南針、步槍和出口標誌的技術。氚由Rutherford、 Oliphant 和Harteck在1934年發現，並在高層大氣中當宇宙射線與H_2分子反應時自然產生。氚是原子核中具有2個中子的氫原子，並且具有接近3的原子量。氚以非常低的濃度在環境中天然存在，最普遍作為無色無味的液體T_2O存在。氚緩慢衰變（半衰期 =12.3年）並發射不能穿透人皮膚外層的低能β粒子。內部照射是該同位素的主要危害，但它必須大量攝入才形成顯著的健康危險。與氚比較，達到危害水準消耗更少量的氚。

已經在一些類藥物中證明了氚化藥物改進藥代動力學(PK)、藥效動力學(PD)和毒性特徵。例如， DKIE 用以降低氟烷的肝毒性，推測是經由產生反應性物質如三氟乙醯氯。然而，該方法可能不適用於所有藥物類別。例如，氚摻入可以導致代謝轉換。代謝轉換的概念宣稱，同種異體在被I相酶固定時可以在化學反應（例如，氧化）之前以多種構型短暫結合和重新結合。這種假設得到許多I相酶中相對大尺寸結合袋和許多代謝反應的泛宿主性質的支

持。代謝轉換可以潛在導致不同比例的已知代謝物以及完全新的代謝產物。這種新的代謝特徵可以賦予更大或更小的毒性。這種缺陷是不明顯的，並對任何藥物類別是不可之前預測的。

氘化的苯乙胺衍生物

文拉法辛是取代的基於苯乙胺的 SNRI 。文拉法辛的碳 - 氫鍵含有天然存在的氫同位素分佈，即 1H 或氫 (約99.9844%)、 2H 或氘 (約 0.0156%) 和 3H 或氚 (範圍為每1018個氘原子約 0.5 至67個氚) 。提高的氘摻入水準可以產生可檢測的動力學同位素效應 (KIE) ，與具有天然存在的氘水準的化合物相比，這可以影響這種 SNRI 的藥代動力學、藥理學和 / 或毒理學特徵。

本文揭露的經由摻入氘來設計和合成新的文拉法辛類似物和相關化合物的新方法可以產生新的單胺再攝取抑制劑，其藥理學、藥代動力學和毒理學特徵與非同位素富集的單胺再攝取抑制劑相比具有意想不到和非顯而易見的提高。

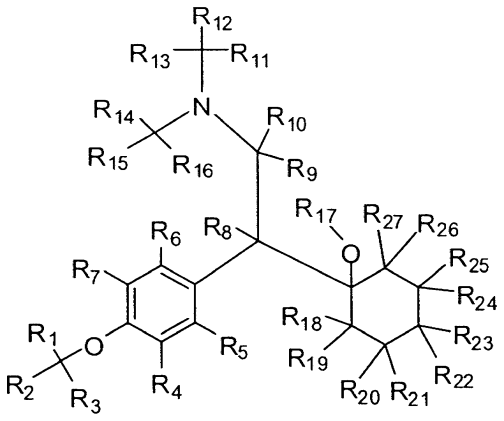
文拉法辛的N-甲基、單O-甲基和環己基環上的幾個位點是目前已知的細胞色素 P_{450} 代謝位點。所有產生的代謝產物的毒性是未知的。另外，因為多態表現的CYP（例如2C19和 2D6 ）氧化文拉法辛，並且因為文拉法辛抑制多態表現的 CYP2D6 ，這種相互作用的預防減少了病人間的差異，降低了藥物 - 藥物相互作用，增加了 $T_{1/2}$ ，降低了必要的 C_{max} ，並提高了幾個其他的 ADMET 參數。例如，

文拉法辛的半衰期範圍為 3-7 小時。等效代謝產物，O-去甲基化文拉法辛 (ODV)，具有平均11小時的半衰期。各種氘化模式可用以：a) 改變活性代謝產物的比例，b) 減少或清除不想要的代謝產物，c) 提高母體藥物的半衰期，和 / 或d) 提高活性代謝產物的半衰期並產生有關多種藥物療法更有效的藥物和更安全的藥物，不管所述多種藥物療法是否是有意的。為了達到能夠抑制去甲腎上腺素再攝取的水準，通常開出高劑量的文拉法辛 (venalxafine) 處方。不幸的是，高劑量也與高血壓相關聯。由於這些現象與藥劑而非藥理靶相關，它們理論上可經由增加半衰期而分離，從而實現以降低 C_{max} 的範圍劑量給藥，並從而可以避免引發導致高血壓的機制。進一步說明這點，已知文拉法辛在劑量範圍的低端（ 75 mg/ 天）表現出線性動力學，但在劑量範圍的高端（ ~400 mg/ 天）表現出非線性動力學，作為清除機制的飽和結果。這種非線性產生了上升的而非平的文拉法辛劑量回應曲線。這種氘化方法具有經由事先飽和的機制延緩代謝的強潛力，實現了整個劑量範圍（其還可經由本發明而更低）的線性、更可預測的 ADMET 回應。這導致更小的可導致高血壓效應的病人間類型差異。

本文揭露的化合物具有獨特地保持非同位素富集藥物的有益方面的潛力，同時顯著增加半衰期 ($T_{1/2}$)，降低最小有效劑量 (MED) 的最大血漿濃度 (C_{max})，降低有效劑量從而降低非機械相關的毒性，和 / 或降低藥物 - 藥物相互作用的概率。這些藥物還可以具有降低產品成本 (COG) 的

強大潛力，因為容易利用價廉的氘化試劑來源，以及之前提到的降低治療劑量的潛力。已經發現，N-甲基和O-甲基的單獨氘化、N-甲基和O-甲基的聯合氘化或者由於代謝轉化而易變的其他位點的氘化在實現本文揭露的一些目的中是有效的。

在一個實施方案中，本文揭露了具有結構式I的化合物：



（I）

或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥，其中：

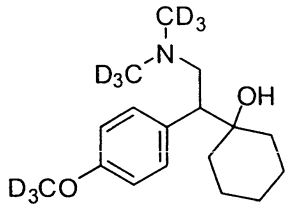
R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}和R_{27}獨立地選自氫和氘；並且

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}和R_{27}的至少一個是氘。

在另一實施方案中，所述化合物是：大體上單一鏡像異構物，約90%重量或更多 (-)- 鏡像異構物和約10%重量或更少 (+)- 鏡像異構物的混合物，約90%重量或更多 (+)- 鏡像異構物和約10%重量或更少 (-)- 鏡像異構物的混合物，大體上單一非鏡像異構物，或者約90%重量或更多單一非鏡像異構物和約10%重量或更少任何其他非鏡像異構物的混合物。

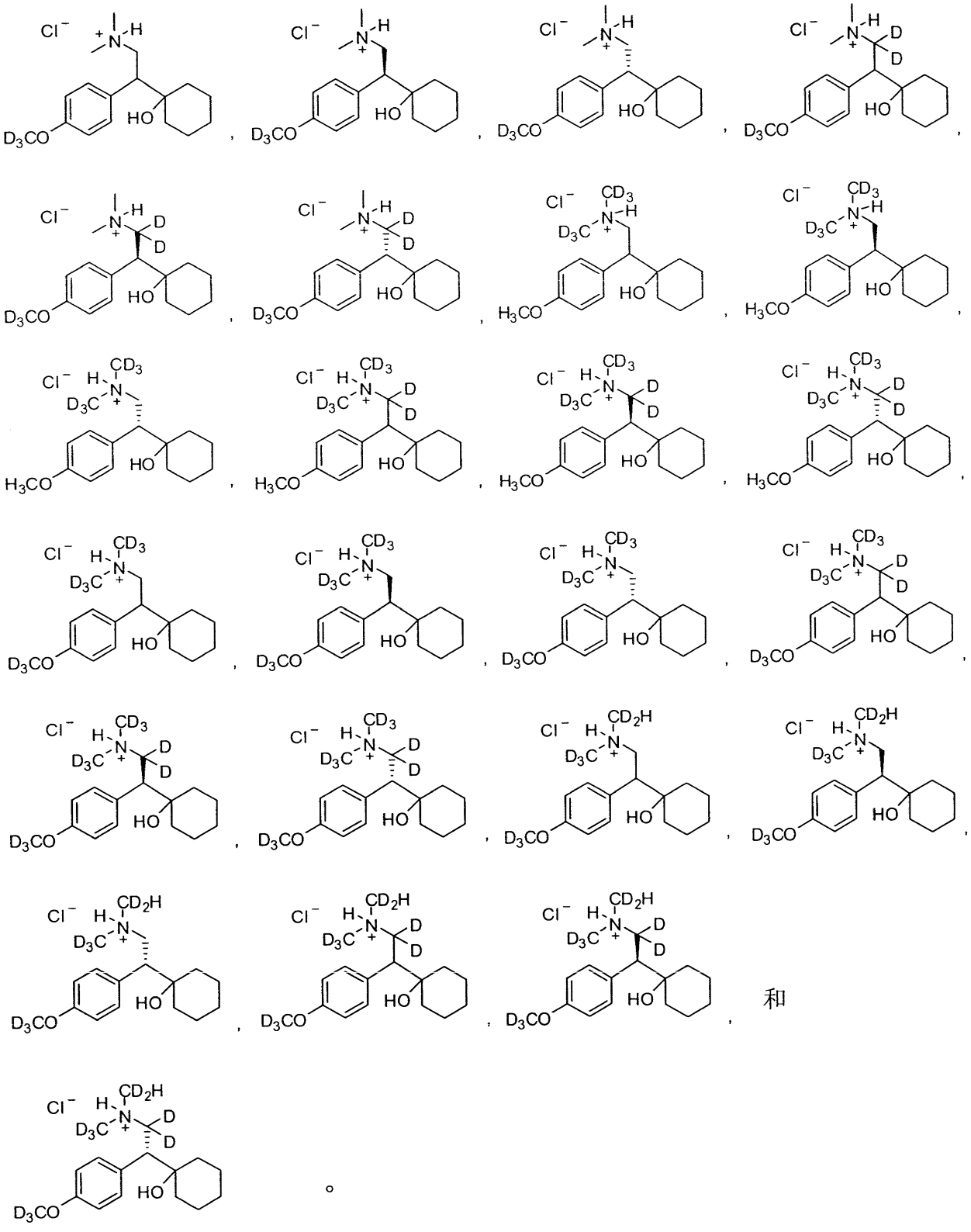
在另一實施方案中，R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26} 和 R_{27} 的至少一個獨立地具有不少於約1%、不少於約5%、不少於約10%、不少於約20%、不少於約50%、不少於約70%、不少於約80%、不少於約90%或不少於約95%的氘富集。

在另一實施方案中，所述化合物具有如下結構式：



。

在另一實施方案中，化合物的鹽酸鹽具有選自以下的結構式：

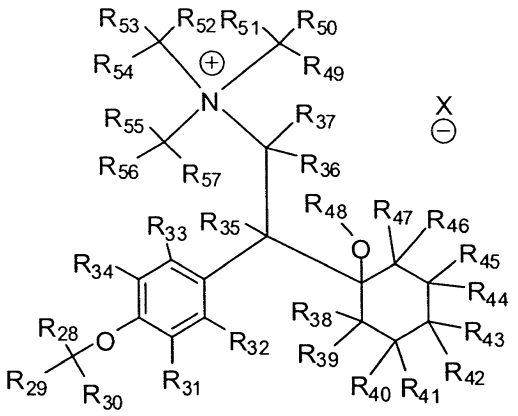


在另一實施方案中，所述化合物是：大體上單一鏡像異構物，約90%重量或更多(-)-鏡像異構物和約10%重

量或更少 (+)- 鏡像異構物的混合物，約 90% 重量或更多 (+)- 鏡像異構物和約 10% 重量或更少 (-)- 鏡像異構物的混合物，大體上單一非鏡像異構物，或者約 90% 重量或更多單一非鏡像異構物和約 10% 重量或更少任何其他非鏡像異構物的混合物。

在另一實施方案中，表示為 D 的至少一個位置具有不少於約 1%、不少於約 5%、不少於約 10%、不少於約 20%、不少於約 50%、不少於約 70%、不少於約 80%、不少於約 90% 或不少於約 98% 的氘富集。

在一個實施方案中，本文揭露了具有結構式 II 的化合物：



(II)

其中 R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}、R_{39}、R_{40}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}、R_{45}、R_{46}、R_{47}、R_{48}、R_{49}、R_{50}、R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56} 和 R_{57} 獨立地選自氫和氘；

R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}、R_{39}、R_{40}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}、R_{45}、R_{46}、R_{47}、R_{48}、R_{49}、R_{50}、R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56}和R_{57}的至少一個是氘；並且

X是脫離基陰離子。

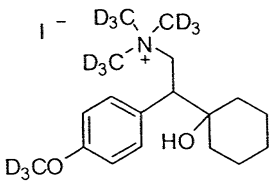
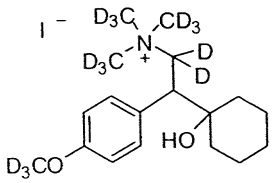
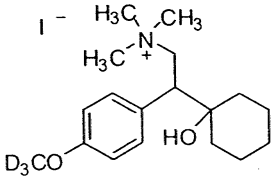
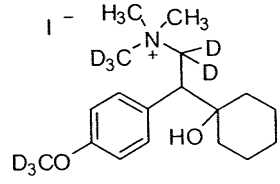
在另一實施方案中，所述化合物是：大體上單一鏡像異構物，約90%重量或更多(-)-鏡像異構物和約10%重量或更少(+)-鏡像異構物的混合物，約90%重量或更多(+)-鏡像異構物和約10%重量或更少(-)-鏡像異構物的混合物，大體上單一非鏡像異構物，或者約90%重量或更多單一非鏡像異構物和約10%重量或更少任何其他非鏡像異構物的混合物。

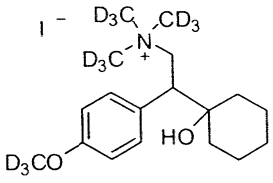
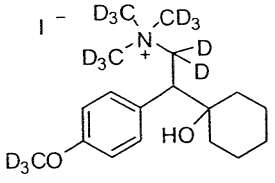
在另一實施方案中，R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}、R_{39}、R_{40}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}、R_{45}、R_{46}、R_{47}、R_{48}、R_{49}、R_{50}、R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56}和R_{57}的至少一個獨立地具有不少於約1%、不少於約5%、不少於約10%、不少於約20%、不少於約50%、不少於約70%、不少於約80%、不少於約90%或不少於約95%的氘富集。

在一個實施方案中，X選自鹵素、烷基磺酸鹽、芳基磺酸鹽、全鹵代烷基磺酸鹽、$CH_3OSO_3^-$和$CD_3OSO_3^-$。

在另一實施方案中，X是碘化物。

在另一實施方案中，化合物具有選自以下的結構式：

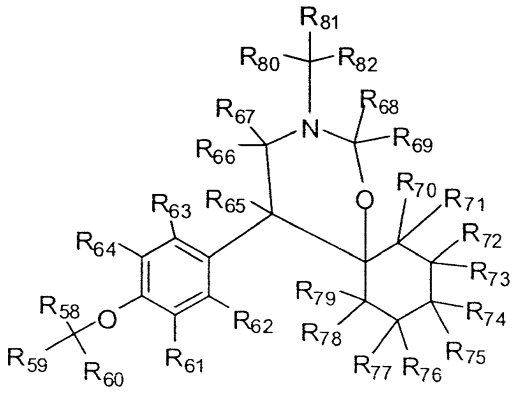

，

，

，

，


和

。

在另一實施方案中，所述化合物是：大體上單一鏡像異構物，約90%重量或更多(-)-鏡像異構物和約10%重量或更少(+)-鏡像異構物的混合物，約90%重量或更多(+)-鏡像異構物和約10%重量或更少(-)-鏡像異構物的混合物，大體上單一非鏡像異構物，或者約90%重量或更多單一非鏡像異構物和約10%重量或更少任何其他非鏡像異構物的混合物。

在另一實施方案中，表示為D的至少一個位置具有不少於約1%、不少於約5%、不少於約10%、不少於約20%、不少於約50%、不少於約70%、不少於約80%、不少於約90%或不少於約98%的氘富集。

在一個實施方案中，本文揭露了具有結構式III的化合物：



(III)

其中 R_{58}、R_{59}、R_{60}、R_{61}、R_{62}、R_{63}、R_{64}、R_{65}、R_{66}、R_{67}、R_{68}、R_{69}、R_{70}、R_{71}、R_{72}、R_{73}、R_{74}、R_{75}、R_{76}、R_{77}、R_{78}、R_{79}、R_{80}、R_{81} 和 R_{82} 獨立地選自氫和氘；並且

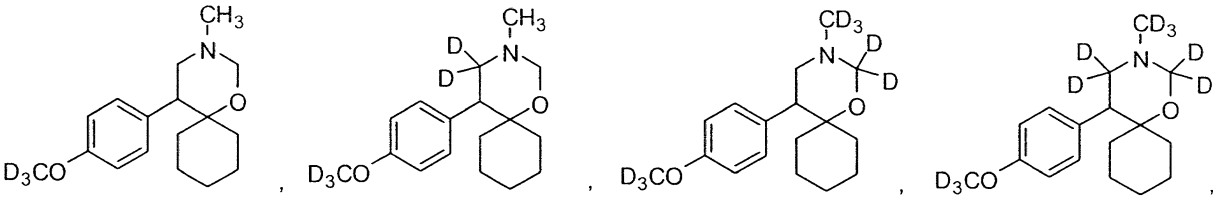
R_{58}、R_{59}、R_{60}、R_{61}、R_{62}、R_{63}、R_{64}、R_{65}、R_{66}、R_{67}、R_{68}、R_{69}、R_{70}、R_{71}、R_{72}、R_{73}、R_{74}、R_{75}、R_{76}、R_{77}、R_{78}、R_{79}、R_{80}、R_{81} 和 R_{82} 的至少一個是氘。

在另一實施方案中，所述化合物是：大體上單一鏡像異構物，約 90% 重量或更多 (-)- 鏡像異構物和約 10% 重量或更少 (+)- 鏡像異構物的混合物，約 90% 重量或更多 (+)- 鏡像異構物和約 10% 重量或更少 (-)- 鏡像異構物的混合物，大體上單一非鏡像異構物，或者約 90% 重量或更多單一非鏡像異構物和約 10% 重量或更少任何其他非鏡像異構物的混合物。

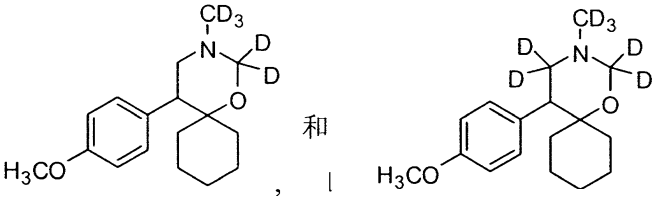
在另一實施方案中，R_{58}、R_{59}、R_{60}、R_{61}、R_{62}、R_{63}、R_{64}、R_{65}、R_{66}、R_{67}、R_{68}、R_{69}、

R_{70}、R_{71}、R_{72}、R_{73}、R_{74}、R_{75}、R_{76}、R_{77}、R_{78}、R_{79}、R_{80}、R_{81}和R_{82}的至少一個獨立地具有不少於約1%、不少於約5%、不少於約10%、不少於約20%、不少於約50%、不少於約70%、不少於約80%、不少於約90%或不少於約95%的氘富集。

在另一實施方案中，化合物具有選自以下的結構式：



和



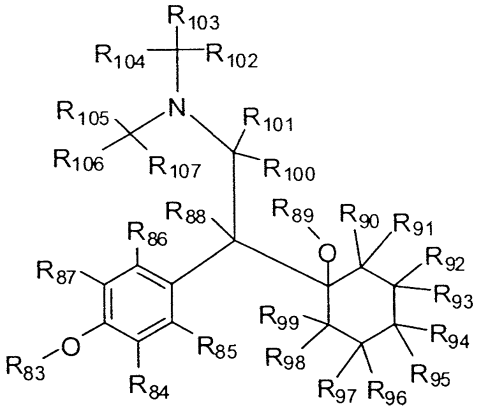
。

在另一實施方案中，所述化合物是：大體上單一鏡像異構物，約90%重量或更多(-)-鏡像異構物和約10%重量或更少(+)-鏡像異構物的混合物，約90%重量或更多(+)-鏡像異構物和約10%重量或更少(-)-鏡像異構物的混合物，大體上單一非鏡像異構物，或者約90%重量或更多單一非鏡像異構物和約10%重量或更少任何其他非鏡像異構物的混合物。

在另一實施方案中，表示為D的至少一個位置獨立地具有不少於約1%、不少於約5%、不少於約10%、不

少於約20%、不少於約50%、不少於約70%、不少於約80%、不少於約90%或不少於約98%的氘富集。

在一個實施方案中，本文揭露了具有結構式IV的化合物：



(IV)

或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥；其中 R_{83}、R_{84}、R_{85}、R_{86}、R_{87}、R_{88}、R_{89}、R_{90}、R_{91}、R_{92}、R_{93}、R_{94}、R_{95}、R_{96}、R_{97}、R_{98}、R_{99}、R_{100}、R_{101}、R_{102}、R_{103}、R_{104}、R_{105}、R_{106}和R_{107}獨立地選自氫和氘；並且

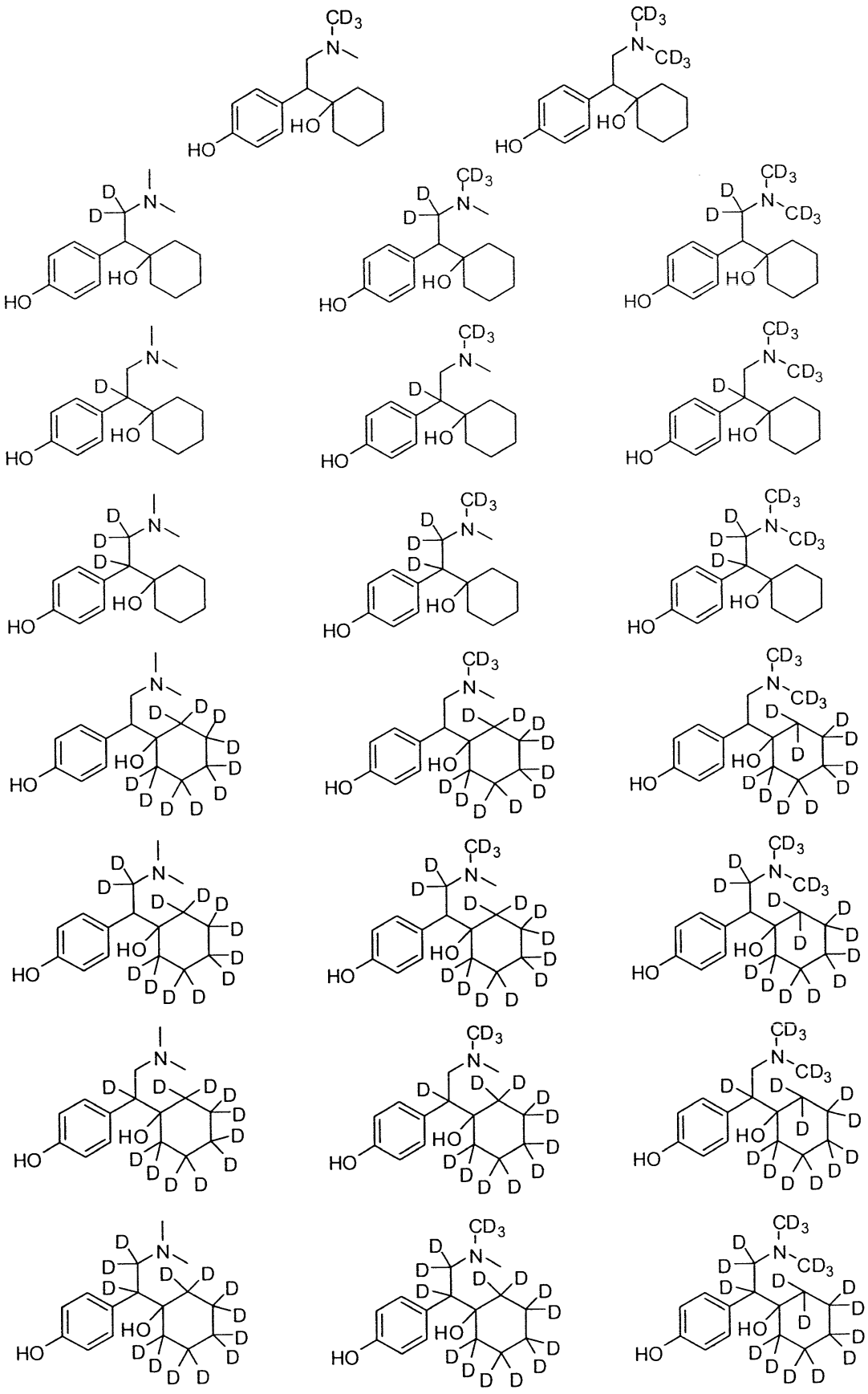
R_{83}、R_{84}、R_{85}、R_{86}、R_{87}、R_{88}、R_{89}、R_{90}、R_{91}、R_{92}、R_{93}、R_{94}、R_{95}、R_{96}、R_{97}、R_{98}、R_{99}、R_{100}、R_{101}、R_{102}、R_{103}、R_{104}、R_{105}、R_{106}和R_{107}的至少一個是氘。

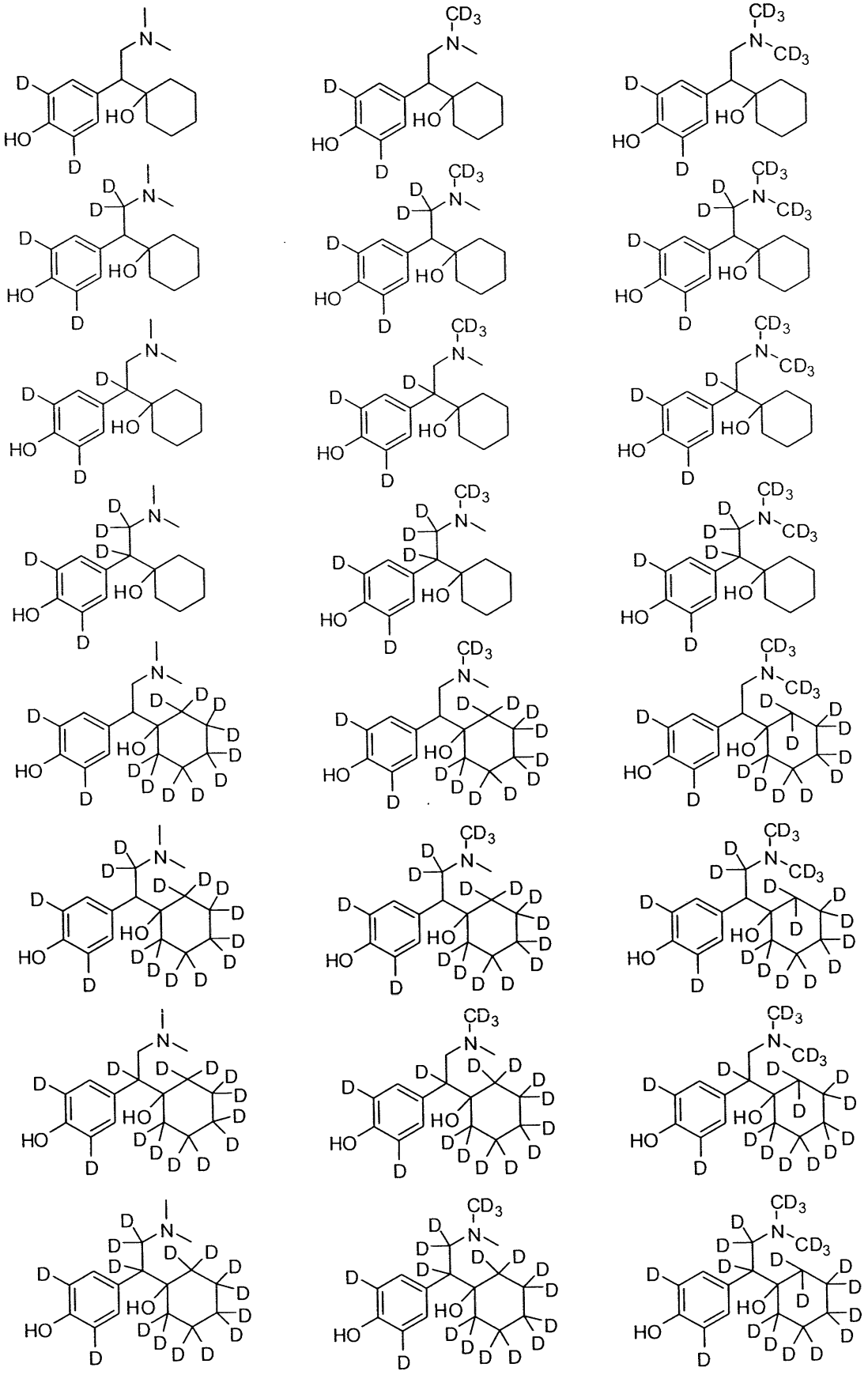
在另一實施方案中，所述化合物是：大體上單一鏡像異構物，約90%重量或更多 (-)- 鏡像異構物和約10%重量或更少 (+)- 鏡像異構物的混合物，約90%重量或更多 (+)- 鏡像異構物和約10%重量或更少 (-)- 鏡像異構物的混合物，大體上單一非鏡像異構物，或者約90%重量或更多

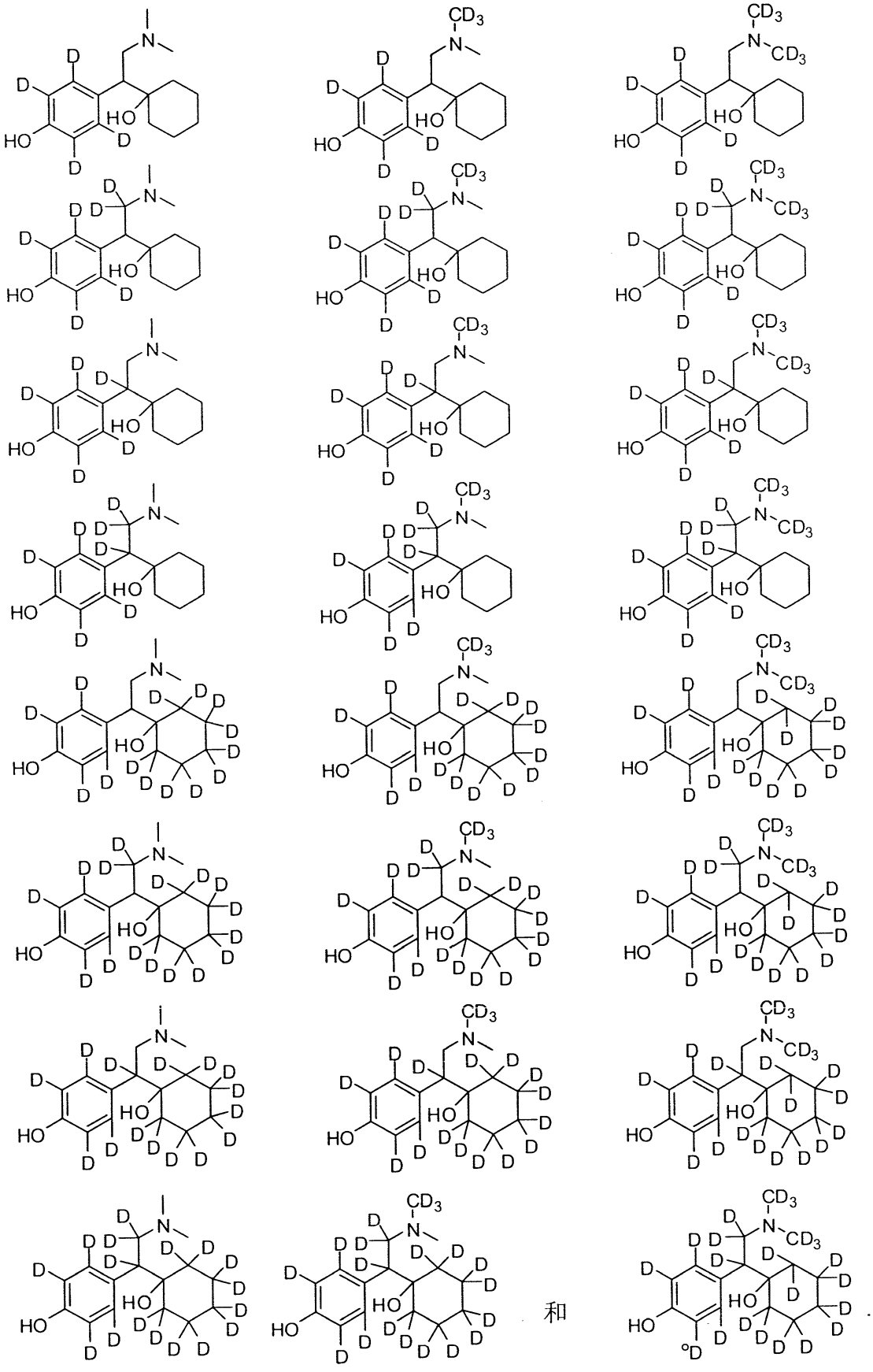
單一非鏡像異構物和約10%重量或更少任何其他非鏡像異構物的混合物。

在另一實施方案中，R_{83}、R_{84}、R_{85}、R_{86}、R_{87}、R_{88}、R_{89}、R_{90}、R_{91}、R_{92}、R_{93}、R_{94}、R_{95}、R_{96}、R_{97}、R_{98}、R_{99}、R_{100}、R_{101}、R_{102}、R_{103}、R_{104}、R_{105}、R_{106}和R_{107}的至少一個具有不少於約1%、不少於約5%、不少於約10%、不少於約20%、不少於約50%、不少於約70%、不少於約80%、不少於約90%或不少於約95%的氘富集。

在另一實施方案中，化合物具有選自以下的結構式：







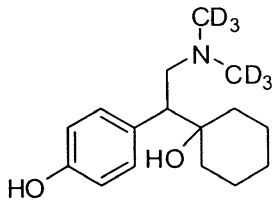
和

或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥。

在另一實施方案中，所述化合物是：大體上單一鏡像異構物，約90%重量或更多 (-)- 鏡像異構物和約10%重量或更少 (+)- 鏡像異構物的混合物，約90%重量或更多 (+)- 鏡像異構物和約10%重量或更少 (-)- 鏡像異構物的混合物，大體上單一非鏡像異構物，或約90%重量或更多單一非鏡像異構物和約10%重量或更少任何其他非鏡像異構物的混合物。

在另一實施方案中，表示為D的至少一個位置獨立地具有不少於約 1% 、不少於約 5% 、不少於約10%、不少於約20%、不少於約50%、不少於約70%、不少於約80%、不少於約90%或不少於約98%的氘富集。

在另一實施方案中，化合物具有如下結構式：



或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥。

在另一實施方案中，所述化合物含有：約50%重量或更多的所述化合物的 (-)- 鏡像異構物和約50%重量或更少的所述化合物的 (+)- 鏡像異構物，或者約50%重量或更多的所述化合物的 (+)- 鏡像異構物和約50%重量或更少的所述化合物的 (-)- 鏡像異構物。

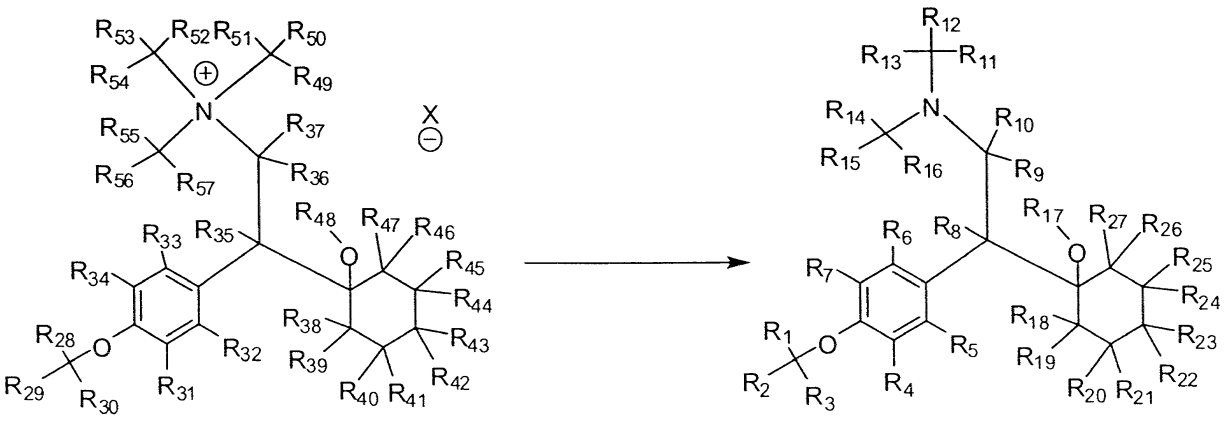
另一方面是用於製備作為5-羥色胺和 / 或去甲腎上

腺素受體和 / 或運載體調節劑的具有結構式 I 的化合物或者它的其他藥學可接受的衍生物的方法，所述衍生物例如前驅藥衍生物、單一異構物和異構物混合物或鏡像異構物混合物。

另一實施方案中揭露了用於製備具有結構式II的化合物或者其單一異構物和異構物混合物或鏡像異構物混合物的方法。

另一實施方案中提供了具有結構式II的化合物用於製備具有結構式 I 的化合物的用途。

在一個實施方案中，揭露了用於製備具有結構式 I 化合物的方法，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26} 和 R_{27} 獨立地選自氫和氘。如下所提出的，這種方法可以例如經由將具有結構式II的化合物在適合產生具有結構式 I 的化合物的條件下反應來進行，結構式II中，R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}、R_{39}、R_{40}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}、R_{45}、R_{46}、R_{47}、R_{48}、R_{49}、R_{50}、R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56} 和 R_{57} 獨立地選自氫和氘，且X是脫離基陰離子：



(II) (I)

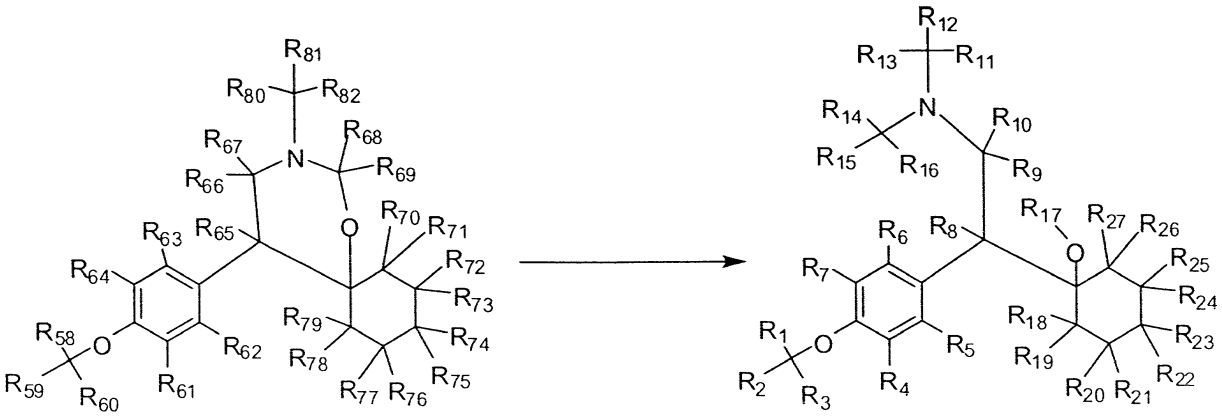
具有結構式II的化合物可以經由本領域中具有通常知識者已知的方法或與本文實施例部分描述的那些類似的方法及其常規變形來製備。化合物II在升高的溫度下與親核試劑相接觸。考慮用於實施本發明的親核試劑包括但不限於2-氨基乙醇、3-氨基丙醇、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-烯、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷、三烷基胺、氫硼化鈉、氫硼化鋰、三烷基氫硼化鋰、氫化鋰、氫化鉀和氫化鈉。考慮用於實施本發明的溶劑包括但不限於極性溶劑，例如1,4-二噁烷、丙酮、乙腈、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亞碸或其適當的混合物。所述方法在如下條件下進行：約0℃至約500℃，持續約0.01至約240小時，pH約1至約14，壓力約1 mBar至約350 Bar。

在某些實施方案中，具有結構式II的化合物在微波輻射存在下在升高的溫度下與親核試劑相接觸。考慮用於實施本發明的親核試劑包括但不限於2-氨基乙醇、3-氨基丙醇、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-烯、1,4-二氮雜雙

環 [2.2.2] 辛烷、三烷基胺、氫硼化鈉、氫硼化鋰、三烷基氫硼化鋰、氫化鋰、氫化鉀和氫化鈉。考慮用於實施本發明的溶劑包括但不限於極性溶劑，例如 1,4- 二噁烷、丙酮、乙腈、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亞碸或其適當的混合物。所述方法在如下條件下進行：存在聚焦微波輻射，使用石英反應器，壓力約1 Bar 至約 25 Bar ，功率設為約 1 W/ 升溶劑至約 900 W/ 升溶劑，溫度約 0 ℃至約 500 ℃，持續約 0.01 至約 5 小時，pH 約 1 至約14。

另一實施方案中提供了具有結構式III的化合物在製備具有結構式 I 化合物中的用途。

在一個實施方案中，本文揭露了用於製備具有結構式 I 的化合物的方法，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26} 和 R_{27} 獨立地選自氫和氘。如下所提出的，該方法可以例如經由將具有結構式III的化合物在適合產生具有結構式 I 的化合物的條件下反應來進行，結構式III中，R_{58}、R_{59}、R_{60}、R_{61}、R_{62}、R_{63}、R_{64}、R_{65}、R_{66}、R_{67}、R_{68}、R_{69}、R_{70}、R_{71}、R_{72}、R_{73}、R_{74}、R_{75}、R_{76}、R_{77}、R_{78}、R_{79}、R_{80}、R_{81} 和 R_{82} 獨立地選自氫和氘：



(III) (I)

具有結構式III的化合物可以經由本領域中具有通常知識者已知的方法或與本文實施例部分描述的那些類似的方法及其常規變形來製備。化合物III在升高的溫度下與甲酸或 d_2- 甲酸和添加劑相接觸。考慮用於實施本發明的添加劑包括但不限於氘氧化鋰、氫氧化鋰、氘氧化鈉、氫氧化鈉、氘氧化鉀、氫氧化鉀、甲酸鋰、甲酸鉀和甲酸鈉。用於實施本發明的溶劑包括但不限於極性溶劑，例如水、氧化氘、甲醇、 d_4- 甲醇、甲酸、 d_2- 甲酸、 1,4- 二噁烷、丙酮、乙腈、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亞碸或其任何適當的混合物。所述方法在如下條件下進行：溫度約 0 ℃至約 500 ℃，持續約 0.01 至約 240 小時， pH 約 1 至約14，壓力約1 m Bar至約350 Bar 。

在某些實施方案中，具有結構式III的化合物在微波輻射存在下在升高的溫度下與親核試劑相接觸。考慮用於實施本發明的添加劑包括但不限於：氘氧化鋰、氫氧化

鋰、氘氧化鈉、氫氧化鈉、氘氧化鉀、氫氧化鉀、甲酸鋰、甲酸鉀和甲酸鈉。考慮用於實施本發明的溶劑包括但不限於極性溶劑，例如水、氧化氘、甲醇、 d_4- 甲醇、甲酸、 d_2- 甲酸、1,4- 二噁烷、丙酮、乙腈、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亞碸或其任何適當的混合物。所述方法在如下條件下進行：存在聚焦微波輻射，使用石英反應器，壓力約1 Bar至約 25 Bar ，功率設為約1 W/ 升溶劑至約 900 W/ 升溶劑，溫度約 0 ℃至約 500 ℃，持續約 0.01 至約 5 小時， pH 約 1 至約14。

在某些實施方案中，本文揭露的化合物含有約 60% 重量或更多 (-)- 鏡像異構物的所述化合物和約 40% 重量或更少 (+)- 鏡像異構物的所述化合物。在某些實施方案中，本文揭露的化合物含有約 70% 重量或更多 (-)- 鏡像異構物的所述化合物和約 30% 重量或更少 (+)- 鏡像異構物的所述化合物。在某些實施方案中，本文揭露的化合物含有約 80% 重量或更多 (-)- 鏡像異構物的所述化合物和約 20% 重量或更少 (+)- 鏡像異構物的所述化合物。在某些實施方案中，本文揭露的化合物含有約 90% 重量或更多 (-)- 鏡像異構物的所述化合物和約 10% 重量或更少 (+)- 鏡像異構物的所述。在某些實施方案中，本文揭露的化合物含有約 95% 重量或更多 (-)- 鏡像異構物的所述化合物和約 5% 重量或更少 (+)- 鏡像異構物的所述。在某些實施方案中，本文揭露的化合物含有約 99% 重量或更多 (-)- 鏡像異構物的所述化合物和約 1% 重量或更少 (+)- 鏡像異構物的所述化合

物。

在某些實施方案中，本文揭露的化合物含有約60%重量或更多(+)-鏡像異構物的所述化合物和約40%重量或更少(-)-鏡像異構物的所述化合物。在某些實施方案中，本文揭露的化合物含有約70%重量或更多(+)-鏡像異構物的所述化合物和約30%重量或更少(-)-鏡像異構物的所述化合物。在某些實施方案中，本文揭露的化合物含有約80%重量或更多(+)□鏡像異構物的所述化合物和約20%重量或更少(-)-鏡像異構物的所述化合物。在某些實施方案中，本文揭露的化合物含有約90%重量或更多(+)-鏡像異構物的所述化合物和約10%重量或更少(-)-鏡像異構物的所述化合物。在某些實施方案中，本文揭露的化合物含有約95%重量或更多(+)-鏡像異構物的所述化合物和約5%重量或更少(-)-鏡像異構物的所述化合物。在某些實施方案中，本文揭露的化合物含有約99%重量或更多(+)-鏡像異構物的所述化合物和約1%重量或更少(-)-鏡像異構物的所述化合物。

本文揭露的氘化化合物還可以含有其他元素的較不普遍的同位素，包括但不限於碳的 ^{13}C 或 ^{14}C，硫的 ^{33}S、^{34}S 或 ^{36}S，氮的 ^{15}N 以及氧的 ^{17}O 或 ^{18}O。

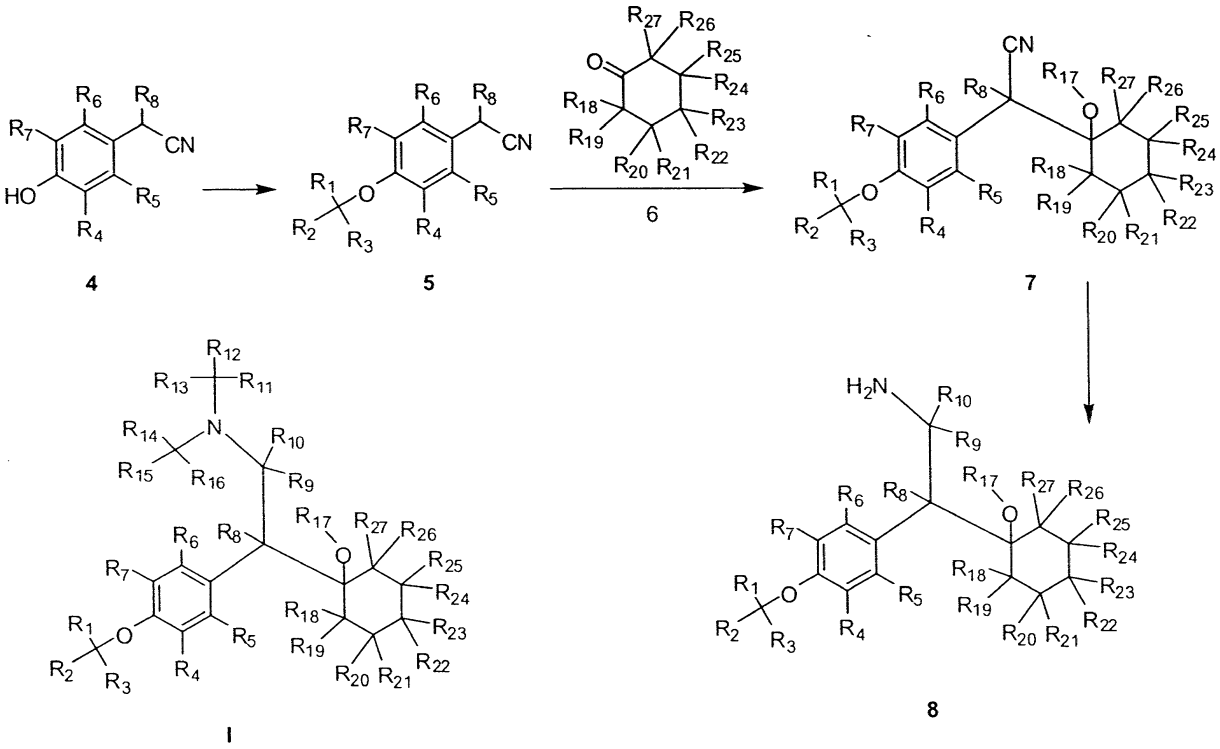
在某些實施方案中，不受任何理論束縛，本文揭露的化合物可以使病人暴露於最大約0.000005% D_2O 或約0.00001% DHO，假設本文揭露的化合物中所有的C-D鍵都被代謝並釋放為 D_2O 或DHO。這個量是循環中 D_2O 或DHO

自然存在的背景水準的小部分。在某些實施方案中，在動物中顯示導致毒性的D_2O水準比由於本文揭露的氘富集的化合物的曝露的甚至最大限值大得多。因此，在某些實施方案中，本文揭露的氘富集的化合物不應該引起任何由於氘的使用的額外毒性。

在一個實施方案中，本文揭露的氘化化合物保持相應非同位素富集的分子的有益方面，同時顯著增加最大耐受劑量，降低毒性，增加半衰期($T_{1/2}$)，降低最小有效劑量(MED)的最大血漿濃度(C_{max})，降低有效劑量並從而降低非機制相關的毒性，和/或降低藥物-藥物相互作用的概率。

同位素氫可以經由使用氘化試劑的合成技術摻入本文揭露的化合物，從而摻入速率是預定的；及/或經由交換技術，其中摻入速率由平衡條件確定，並可以根據反應條件而高度可變。其中經由已知同位素含量的氘化或氘化試劑直接和特異性插入氘或氘的合成技術，可以產生高的氘或氘富集，但可以受所需的化學反應所限制。另一方面，交換技術可以產生較低的氘或氘摻入，通常，同位素分佈於分子的許多位點。

具有結構式I的化合物的鹽酸鹽可以經由本領域中具有通常知識者已知的方法或與本文實施例部分描述的那些類似的方法及其常規變形來製備。例如，具有結構式I的化合物可以如方案1所示製備。



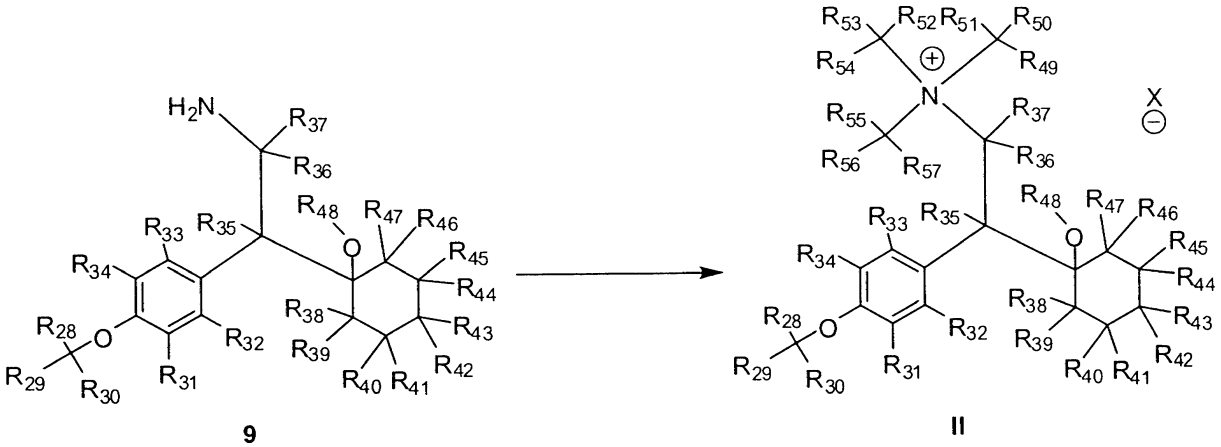
方案 1

酚 4 與甲基碘化物和去質子化試劑（例如碳酸鉀）反應產生醚 5，醚 5 在去質子化試劑（例如氫氧化鈉）存在下與環己酮 6 和相轉移催化劑（例如四 - 正丁基硫酸氫銨）反應產生腈 7。化合物 7 在催化劑存在下於氫氣氛下還原成氨基醇 8，所述催化劑例如銠氧化鋁。或者，醇 7 溶解於甲醇中的氨並使用連續流動式氫化反應器還原成氨基醇 8，所述反應器配有雷氏鎳(Raney Ni)催化劑筒。化合物 8 與過量甲基碘化物反應產生相應的四級鹽II(類似於方案 2 所示反應步驟），其用親核試劑（例如2-氨基乙醇或3-氨基丙醇）在升高的溫度下去甲基化，產生為游離鹼的式 I 化合物。式 I 化合物的鹽酸鹽可以經由本領域已知的方法製備。

根據方案 1 所示方法，經由使用適當的氘化中間

體，可以將氘合成摻入不同的位置。例如，為了在選自 R_1、R_2、R_3、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15} 和 R_{16} 的一個或多個位置引入氘，可以使用具有相應的氘取代的甲基碘化物。這些氘化中間體可以商業途徑獲得或者可以經由本領域中具有通常知識者已知的方法或與本文實施例部分描述的那些類似的方法及其常規變形來製備。

具有結構式 II 的化合物可以經由本領域中具有通常知識者已知的方法或與本文實施例部分描述的那些類似的方法及其常規變形來製備。例如，具有結構式 II 的化合物可以如方案 2 所示製備。



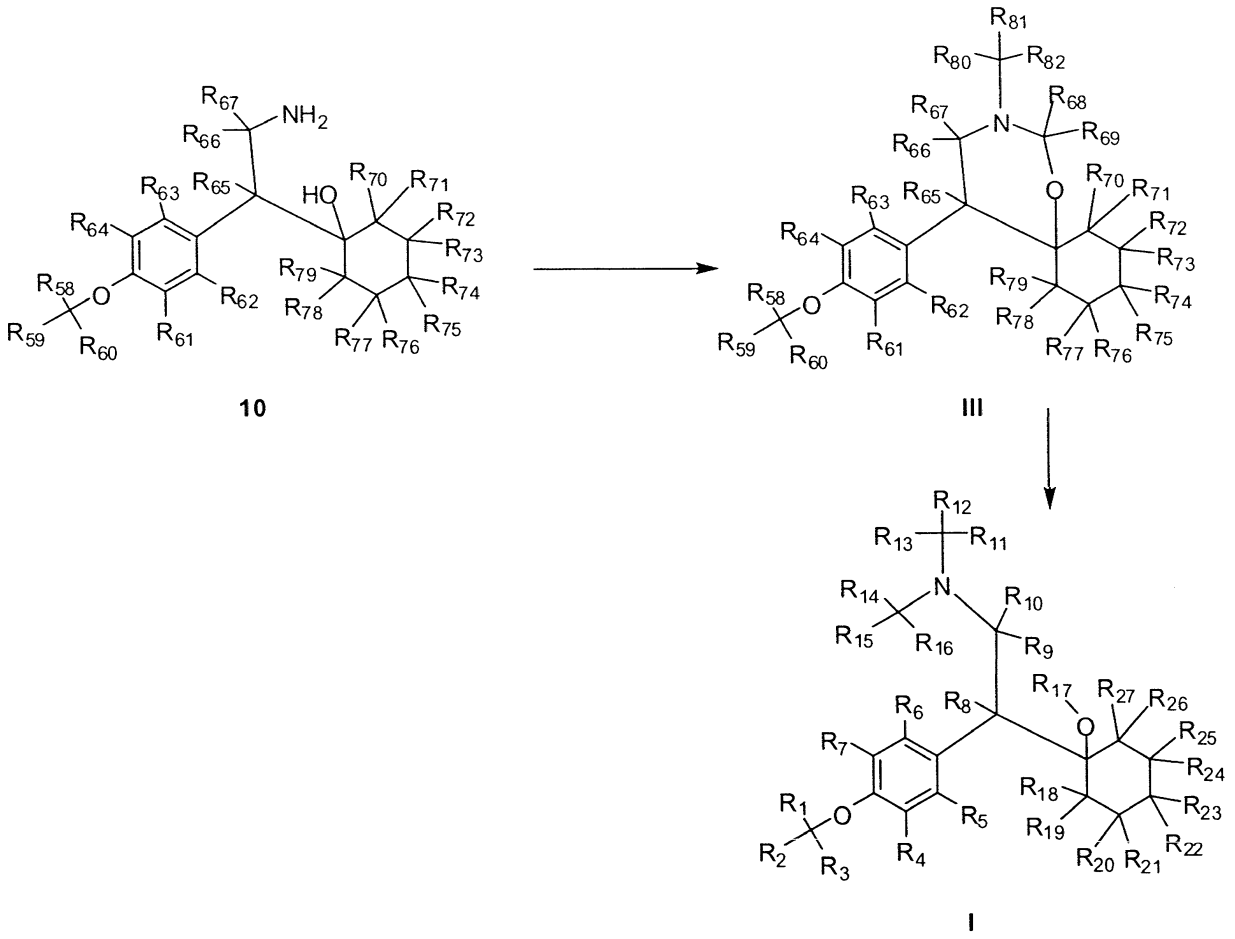
方案 2

化合物 **9** 如方案 1 製備，並與過量甲基碘化物反應產生為碘化鹽的式 II 化合物。

根據方案 1 所示合成方法，經由使用適當的氘化中間體，可以將氘合成摻入不同的位置。例如，為了在選自 R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{49}、R_{50}、R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56} 和 R_{57} 的一個或多個位置引入氘，可以使用具有相應的氘取代的甲基碘化物。這些氘化中間體可

以商業途徑獲得或者可以經由本領域中具有通常知識者已知的方法或與本文實施例部分描述的那些類似的方法及其常規變形來製備。

具有結構式III的化合物可以經由本領域中具有通常知識者已知的方法或與本文實施例部分描述的那些類似的方法及其常規變形來製備。例如，具有結構式III或結構式I的化合物可以如方案3所示製備。

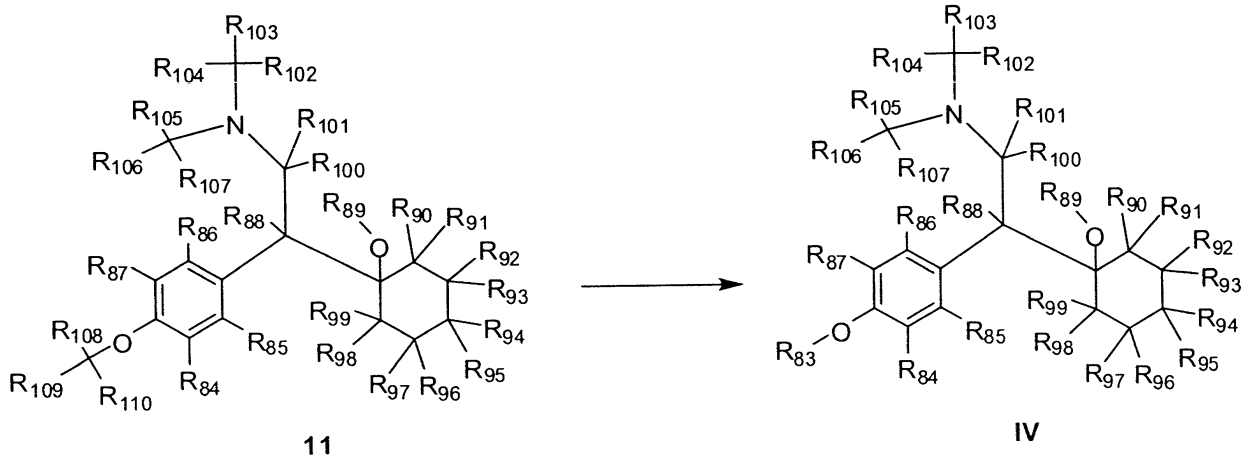


方案3

化合物**10**如方案1製備，並與甲酸和甲醛在升高的溫度下反應產生式III化合物。式III化合物與甲酸和去質子化試劑（例如氫氧化鈉或甲酸鈉）反應產生式I化合物。式I化合物的鹽酸鹽可以經由本領域已知方法製備。

根據方案3所示合成方法，經由使用適當的氘化中間體，可以將氘合成摻入不同的位置。例如，為了在選自 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{80} 、 R_{81} 和 R_{82} 的一個或多個位置引入氘，可以使用具有相應的氘取代的甲酸或甲醛。為了在選自 R_{58} 、 R_{59} 和 R_{60} 的一個或多個位置引入氘，可以使用具有相應的氘取代的甲基碘化物。這些氘化中間體可以商業途徑獲得或者可以經由本領域中具有通常知識者已知的方法或與本文實施例部分描述的那些類似的方法及其常規變形來製備。

具有結構式IV的化合物可以經由本領域中具有通常知識者已知的方法或與本文實施例部分描述的那些類似的方法及其常規變形來製備。例如，具有結構式IV或結構式的化合物可以如方案4所示製備。



方案 4

化合物**11**如方案 1-3 製備，並與去甲基化試劑反應產生式IV化合物。

根據方案 4 所示合成方法，經由使用方案 1-3 所述適當的氘化中間體，可以將氘合成摻入不同的位置。

應理解，本文揭露的化合物可以含有一個或多個如 "Stereochemistry of Carbon Compounds" Eliel 和 Wilen, John Wiley & Sons, New York, 1994, pp. 1119-1190 中所述的手性中心、手性軸和 / 或手性平面。這樣的手性中心、手性軸和手性平面可以是 (R) 或 (S) 構型，或者可以是其混合物。

另一種用於鑑定含有具有至少一個手性中心的化合物的組合物的方法是根據所述組合物對偏振光束的影響。當平面偏振光束穿過手性化合物溶液時，射出的光偏振平面相對於原始平面旋轉。這種現象稱為旋光性，旋轉偏振光平面的化合物稱為是旋光性的。化合物的一個鏡像異構物會以一個方向旋轉偏振光束，而另一鏡像異構物以相反方向旋轉所述光束。以順時針方向旋轉偏振光的鏡像異構物是 (+) 鏡像異構物，而以逆時針方向旋轉偏振光的鏡像異構物是(-)鏡像異構物。包括在本文描述的組合物範圍內的是含有 0 至 100% 的本文揭露化合物的 (+) 和 / 或(-)鏡像異構物的組合物。

當本文揭露的化合物含有烯基或烯基團時，該化合物可以作為幾何順式 / 反式(*cis*/*trans*)(或 Z/E) 異構物的一種或混合物存在。當結構異構物可經由低能障相互轉化時，所揭露的化合物可以作為單一互變異構物或互變異構物的

混合物存在。這可以採取本文所揭露的化合物的質子互變異構形式，其含有例如亞氨基、酮基或肟基團；或者含有芳香部分化合物中所謂的價鍵互變異構形式。因此，單一化合物可以表現出超過一種類型的互變異構現象。

本文揭露的化合物可以是鏡像異構物純的，例如單一鏡像異構物或單一的非鏡像異構物，或者可以是立體異構物混合物，例如鏡像異構物混合物、外消旋混合物或非鏡像異構物混合物。這樣，本領域中具有通常知識者將發現，化合物以其 (R) 形式施用與化合物以其 (S) 形式施用是等效的，因為化合物在體內經歷差向異構化。製備 / 分離單一鏡像異構物的常規技術包括從適當光學純前驅物手性合成或者外消旋化合物的解析，使用例如手性層析法、重結晶、解析、非鏡像異構物鹽產生或衍生成非鏡像異構物加合物後分離。

當本文所揭露的化合物含有酸性或鹼性部分時，其還可以顯示為藥學可接受的鹽（參見，Berge 等，*J. Pharm. Sci.* **1977**, 66, 1-19; 和 "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use," Stah 和 Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002）。

用於製備藥學可接受的酸加成鹽的適當的酸包括但不限於乙酸、2,2- 二氯乙酸、醯化氨基酸、己二酸、海藻酸、抗壞血酸、L- 天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4- 乙醯氨基苯甲酸、硼酸、(+)- 樟腦酸、樟腦磺酸、(+)-(1S)- 樟腦 -10- 磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、檸檬酸、環拉

酸、環己烷氨基磺酸、十二烷基磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羥基-乙烷磺酸、甲酸、富馬酸、粘酸、龍膽酸、葡庚糖酸、D-葡糖酸、D-葡糖醛酸、L-谷氨酸、α-氧基-戊二酸、乙醇酸、馬尿酸、氫溴酸、鹽酸、氫碘酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖醛酸、月桂酸、馬來酸、(-)-L-蘋果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲烷磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羥基-2-萘酸、煙酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、高氯酸、正磷酸、L-吡咯谷氨酸、葡糖二酸、水楊酸、4-氨基-水楊酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、十一碳烯酸和戊酸。

用於製備藥學可接受的鹼加成鹽的適當的鹼包括但不限於：無機鹼，例如氫氧化鎂、氫氧化鈣、氫氧化鉀、氫氧化鋅或氫氧化鈉；和有機鹼，例如一級、二級、三級、四級脂肪族和芳香族胺，包括L-精氨酸、苯乙苄胺、苄星青黴素、膽鹼、丹醇、二乙醇胺、二乙胺、二甲胺、二丙胺、二異丙胺、2-(二乙基氨基)-乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、異丙胺、N-甲基-葡萄糖胺、哈胺、1H-咪唑、L-賴氨酸、嗎啉、4-(2-羥基乙基)-嗎啉、甲胺、呱啶、呱嗪、丙胺、吡咯烷、1-(2-羥基乙基)-吡咯烷、吡啶、喹核鹼、喹啉、異喹啉、仲胺、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、2-氨基-2-(羥基甲基)-1,3-丙二醇和氨基丁三醇。

本文揭露的化合物還可以設計為前驅藥，其是本文

揭露化合物的功能衍生物，並且容易在體內轉化為母體化合物。前驅藥通常是有用的，因為在某些情況下，它們可以比母體化合物更容易施用。例如，它們可以經由口服給藥而為生物利用，而母體藥物不能。前驅藥在藥物組合物中還可以具有比母體化合物提高的溶解性。前驅藥可以經由各種機制轉化為母體化合物，包括酶方法和代謝水解。參見 Harper, *Progress in Drug Research* **1962**, *4*, 221-294;Morozowich 等 , "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977 ； "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987 ； "Design of Prodrugs," Bundgaard, Elsevier, 1985 ； Wang 等 , *Curr. Pharm. Design* 1999, *5*, 265-287 ； Pauletti 等 , *Adv. Drug. Delivery Rev.* **1997**, *27*, 235-256 ； Mizen 等 , *Pharm. Biotech.* **1998**, *11*, 345-365 ； Gaignault 等 , *Pract. Med. Chem.* **1996**, 671-696 ； Asgharnejad, "Transport Processes in Pharmaceutical Systems," Amidon 等 , Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000 ； Balant 等 , *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1990**, *15*, 143-53 ； Balimane 和 Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, *39*, 183-209 ； Browne, *Clin. Neuropharmacol.* **1997**, *20*, 1-12 ； Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* **1979**, *86*, 1-39 ； Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* **1987**, *17*, 179-96 ； Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.***1992**, *8*, 1-38 ； Fleisher 等 , *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, *19*, 115-130 ； Fleisher 等 , *Methods Enzymol.* **1985**, *112*, 360-381 ； Farquhar 等 , *J.*

Pharm. Sci. **1983**, *72*, 324-325 ； Freeman 等, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 875-877 ； Friis 和 Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* **1996**, *4*, 49-59 ； Gangwar 等 , *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, **1977**, 409-421 ； Nathwani 和 Wood, *Drugs* **1993**, *45*, 866-94 ； Sinhababu 和 Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, *19*, 241-273 ； Stella 等 , *Drugs* **1985**, *29*, 455-73 ； Tan 等 , *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, *39*, 117-151 ； Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, *19*, 131-148 ； Valentino 和 Borchardt, *Drug Discovery Today* **1997**, *2*, 148-155 ； Wiebe 和 Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, *39*, 63-80 ； Waller 等 , *Br. J. Clin. Pharmac.* **1989**, *28*, 497-507 。

藥物組合物

本文揭露了藥物組合物，其含有：藥學可接受的媒介物、載體、稀釋劑或賦形劑或其混合物中的作為活性成分的本文揭露的化合物或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥；以及一種或多種藥學可接受的賦形劑或載體。本文進一步提供了藥學組合物，其含有：藥學可接受的媒介物、載體、稀釋劑或賦形劑或其混合物中的式 I 的鹽酸鹽形式 A-F 的至少一種 (即，形式 A 、形式 B 、形式 C 、形式 D 、形式 E 或形式 F) ；以及一種或多種藥學可接受的賦形劑或載體。本文還提供了藥物組合物，其中相應於式 I 的組分大體上不含式 I 的非結晶形式，但是大體上含有所有一種或多種鹽酸鹽形式 A-F 。

本文揭露了為調節釋放的劑型的藥物組合物，其包含如本文揭露的化合物或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥；以及如本文描述的一種或多種控制釋放的賦形劑或載體。適當的調節釋放的劑量載體包括但不限於親水或親脂基質裝置、水溶性分離層包覆、腸溶性包覆、滲透裝置、多微粒裝置及其組合。所述藥物組合物還可以包含非控制釋放的賦形劑或載體。本文還提供了為調節釋放的劑型的藥物組合物，其包含至少一種式 I 的鹽酸鹽形式 A-F ；以及一種或多種如本文揭露的控制釋放的賦形劑。本文還提供了為調節釋放的劑型的藥物組合物，其中相應於式 I 的組分大體上不含式 I 的非結晶形式，但是大體上含有所有一種或多種鹽酸鹽形式 A-F 。

本文還揭露了為腸溶性包覆劑型的藥物組合物，其包含如本文揭露的化合物或其非鏡像異構物混合物；或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥；以及一種或多種用於腸溶性包覆劑型的控制釋放的賦形劑或載體。所述藥物組合物還可以包含非控制釋放的賦形劑或載體。本文還提供了為腸溶性包覆劑型的藥物組合物，其包含至少一種式 I 的鹽酸鹽形式 A-F ；以及一種或多種用於腸溶性包覆劑型的控制釋放的賦形劑。本文還揭露了為腸溶性包覆劑型的藥物組合物，其中相應於式 I 的組分大體上不含式 I 的非結晶形式，但是大體上含有所有一種或多種鹽酸鹽形式 A-F 。

本文還揭露了為發泡劑型的藥物組合物，其包含如

本文揭露的化合物或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥；以及一種或多種用於發泡劑型的控制釋放的賦形劑或載體。所述藥物組合物還可以包含非控制釋放的賦形劑或載體。本文還提供了為發泡劑型的藥物組合物，其包含至少一種式 I 的鹽酸鹽形式 A-F ；以及一種或多種用於發泡劑型的控制釋放的賦形劑。本文還揭露了為發泡劑型的藥物組合物，其中相應於式 I 的組分大體上不含式 I 的非結晶形式，但是大體上含有所有一種或多種鹽酸鹽形式 A-F 。

還揭露了為一種劑型的藥物組合物，所述劑型具有速釋組分和至少一種延遲釋放組成，並能夠以至少兩個間隔時間為 0.1 至24小時的連續脈衝的形式產生不連續的化合物釋放。所述藥物組合物包含如本文揭露的化合物或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥；以及一種或多種控制釋放的和非控制釋放的賦形劑或載體，例如那些適合可破裂的半滲透膜的賦形劑或載體以及可膨脹物質。前述組合物可以包含（作為活性組分）至少一種式 I 的鹽酸鹽形式 A-F ，或者進一步含有（作為活性組分）大體上僅一種或多種式 I 的鹽酸鹽形式 A-F 。

本文還揭露了為用於口服給藥至患者的劑型的藥物組合物，其包含如本文揭露的化合物或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥；以及一種或多種藥學可接受的賦形劑或載體，其被包裹於包含抗胃液的聚合物層材料的中間體活性層和抗胃液的外層中，所述聚合物層材料用鹼部

分中和，所述中間體活性層具有陽離子交換能力。前述組合物可以包含（作為活性組分）至少一種式 I 的鹽酸鹽形式 A-F，或者進一步含有（作為活性組分）大體上僅一種或多種式 I 的鹽酸鹽形式 A-F。

本文揭露了為口服給藥的速釋膠囊形式藥物組合物，其包含約 0.1 至約 1000 mg、約 1 至約 500 mg、約 2 至約 100 mg、約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 20 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 100 mg、約 500 mg 的一種或多種如本文揭露的化合物。所述藥物組合物進一步含有纖維素、氧化鐵、乳糖、硬脂酸鎂和澱粉羥乙酸鈉。

本文揭露了為口服給藥的延遲釋放膠囊形式藥物組合物，其包含約 0.1 至約 1000 mg、約 1 至約 500 mg、約 2 至約 100 mg、約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 20 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 100 mg、約 500 mg 的一種或多種如本文揭露的化合物。所述藥物組合物進一步含有纖維素、乙基纖維素、明膠、羥丙甲纖維素、氧化鐵和二氧化鈦。

本文揭露了為口服給藥的腸溶性包覆延遲釋放片劑形式的藥物組合物，其包含約 0.1 至約 1000 mg、約 1 至約 500 mg、約 2 至約 100 mg、約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 20 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 100 mg、約 500 mg 的一種或多種如本文揭露的化合物。所述藥物組合物進一步包含加拿巴蠟、交聚維

酮、二乙醯單酸甘油酯、乙基纖維素、羥丙基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙甲纖維素、硬脂酸鎂、甘露醇、氫氧化鈉、硬脂醯醇富馬酸鈉、滑石、二氧化鈦和黃氧化鐵。

本文揭露了為口服給藥的腸溶性包覆延遲釋放片劑形式的藥物組合物，其包含約 0.1 至約 1000 mg 、約 1 至約 500 mg 、約 2 至約 100 mg 、約 1 mg 、約 2 mg 、約 3 mg 、約 5 mg 、約 10 mg 、約 20 mg 、約 30 mg 、約 40 mg 、約 50 mg 、約 100 mg 、約 500 mg 的一種或多種如本文揭露的化合物。所述藥物組合物進一步包含硬脂酸鈣、交聚維酮、羥基丙基甲基纖維素、氧化鐵、甘露醇、甲基丙烯酸共聚物、聚山梨酯80、聚維酮、丙二醇、碳酸鈉、月桂硫酸鈉、二氧化鈦和檸檬酸三乙酯。

本文揭露的藥物組合物可以是單位劑量形式或多劑量形式。如本領域已知的，本文使用的單位劑量形式指適合施用至人類和動物患者並單獨包裝的物理上分開的單位。每個單位劑量含有足以產生所需治療作用的預定量的活性成分以及所需的藥物載體或賦形劑。單位劑量形式的實例包括安瓿、注射器和單獨包裝的片劑和膠囊。單位劑量形式可以其部分或多個施用。多劑量形式是包裝在一個容器中的多個相同的單位劑量形式，將以分離的單劑量形式施用。多劑量形式的實例包括管形瓶、片劑或膠囊瓶或者品脫或加侖瓶。

本文揭露的化合物可以單獨施用或者與一種或多種本文揭露的其他化合物、一種或多種其他活性成分聯合施

用。包含本文揭露的化合物的藥物組合物可以配製成用於口服、胃腸外和局部給藥的各種劑量形式。所述藥物組合物還可以配製成調節釋放劑型和胃滯留劑型，所述調節釋放劑型包括延遲-、延伸-、延長-、持續-、脈動-、控制-、加速-和快速-、靶向、程式-釋放。這些劑型可以根據本領域中具有通常知識者已知的常規方法和技術製備（參見，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 同上；*Modified-Release Drug Deliver Technology*, Rathbone 等，Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2002; Vol. 126）。

本文揭露的藥物組合物可以一次或以時間間隔多次施用。應理解，治療的準確劑量和持續時間可以隨受治療病人的年齡、體重和病狀而改變，並可以利用已知的測試方案或經由從體內或體外測試或診斷資料外推來經驗確定。還要理解，對於任何特定個體，具體的劑量方案應該根據個體需要和施用或監督製劑給藥的人的專業判斷來隨時間調整。

當病人病狀沒有改善時，根據醫生的判斷，化合物的給藥可以長期施用，即，持續延長的時段，包括持續病人整個生命，以緩解或以其他方式控制或限制病人疾病或病狀的症狀。

當病人狀態沒有改善時，根據醫生的判斷，化合物的給藥可以連續進行或暫停一段時間（即，“停藥期”）。

一旦病人病狀發生改善，則按需要施用維持劑量。隨後，給藥劑量或頻率或兩者，作為症狀的函數，可以降低至保持改善的疾病的水準。然而，病人需要根據任何症狀發生而進行長期間歇治療。

本文描述的任何藥物製劑可以包含（作為活性組分）至少一種式 I 的鹽酸鹽形式 A-F，或者進一步含有（作為活性組分）大體上僅一種或多種式 I 的鹽酸鹽形式 A-F。

A. 口服給藥

本文揭露的藥物組合物可以以用於口服給藥的固體、半固體或液體劑型提供。如本文使用的，口服給藥還包括經口、舌和舌下給藥。適當的口服劑型包括但不限於片劑、膠囊、丸劑、錠劑、糖錠、軟錠劑、扁囊劑、藥丸、含藥口香糖、顆粒劑、整裝粉劑、發泡或非發泡粉末劑或顆粒劑、溶液劑、乳劑、混懸劑、溶液劑、即溶片、噴劑、酏劑和糖漿劑。除了活性成分外，藥物組合物可以含有一種或多種藥學可接受的載體或賦形劑，包括但不限於粘合劑、填充劑、稀釋劑、崩解劑、潤濕劑、潤滑劑、助流劑、著色劑、染料泳移抑制劑、甜味劑和調味劑。

粘合劑或製粒劑賦予片劑粘著性，以保證片劑在壓縮後保持完整。適當的粘合劑或製粒劑包括但不限於：澱粉，例如玉米澱粉、土豆澱粉和預膠凝澱粉（例如 STARCH 1500）；明膠；糖，例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜和乳糖；天然和合成的樹膠，例如阿拉伯膠、海藻

酸、藻酸鹽、愛爾蘭蘚萃取物、Panwar樹膠、茄替膠、車前子殼膠（ mucilage of isabgol husks ）、羧甲基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 、矽酸鎂鋁、落葉松阿拉伯半乳聚糖、黃蓍樹膠粉和瓜爾膠；纖維素，例如乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基乙基纖維素 (HEC) 、羥基丙基纖維素 (HPC) 、羥基丙基甲基纖維素 (HPMC) ；微晶纖維素，例如 AVICEL-PH-101 、 AVICEL-PH-103 、 AVICEL RC-581 、 AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA) ；及其混合物。適當的填充劑包括但不限於滑石、碳酸鈣、微晶纖維素、纖維素粉、葡萄糖結合劑、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預膠凝澱粉及其混合物。所述粘合劑或填充劑可以以約50%重量至約99%重量存在於本文揭露的藥物組合物中。

適當的稀釋劑包括但不限於磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、山梨糖醇、蔗糖、肌醇、纖維素、高嶺土、甘露醇、氯化鈉、乾澱粉和糖粉。某些稀釋劑，例如甘露醇、乳糖、山梨糖醇、蔗糖和肌醇，當足量存在時，可以為一些壓製片劑帶來允許經由咀嚼在口內崩解的性質。這種壓製片劑可以用作咀嚼片劑。

適當的崩解劑包括但不限於：瓊脂；膨潤土；纖維素，例如甲基纖維素和羧甲基纖維素；木質產品；天然海綿；陽離子交換樹脂；海藻酸；樹膠，例如瓜爾膠和矽酸鎂鋁 HV ；柑桔漿；交聯纖維素，例如交聯羧甲纖維素；

交聯聚合物，例如交聚維酮；交聯澱粉；碳酸鈣；微晶纖維素，例如澱粉羥乙酸鈉；波拉克林鉀；澱粉，例如玉米澱粉、土豆澱粉、木薯澱粉和預膠凝澱粉；粘土；aligns ；及其混合物。崩解劑在本文揭露的藥物組合物中的量隨製劑類型改變，並容易由本領域普通中具有通常知識者判斷。本文揭露的藥物組合物可以含有約 0.5 至約 15% 重量或者約 1 至約 5% 重量的崩解劑。

適當的潤滑劑包括但不限於：硬脂酸鈣；硬脂酸鎂；礦物油；輕質礦物油；甘油；山梨糖醇；甘露醇；乙二醇，例如山嵛酸甘油酯和聚乙二醇 (PEG) ；硬脂酸；月桂硫酸鈉；滑石；氫化植物油，包括花生油、棉子油、葵花子油、麻油、橄欖油、玉米油和大豆油；硬脂酸鋅；油酸乙酯；月桂酸乙酯；瓊脂；澱粉；石鬆科；二氧化矽或矽膠，例如AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD)和CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA) ；及其混合物。本文揭露的藥物組合物可以含有約 0.1 至約 5% 重量的潤滑劑。

適當的助流劑包括膠質二氧化矽、 CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA)和無石棉滑石。著色劑包括任何批准的合格的水溶性 FD&C 染料和懸浮於氫氧化鋁的水不溶性 FD&C 染料和色澱及其混合物。色澱是水溶性染料經由吸收與重金屬的含水氧化物結合，產生所述染料的不溶性形式。調味劑包括從植物（例如水果）萃取的天然香料，以及產生令人愉快的味覺的化合物的合成摻合物，例如薄荷和水楊酸甲酯。甜味劑包括蔗糖、乳糖、甘露醇、糖漿

劑、甘油和人造甜味劑，例如糖精和阿斯巴甜。適當的乳化劑包括明膠、阿拉伯膠、黃著膠、膨潤土和表面活性劑，例如聚氧乙烯失水山梨糖醇單油酸酯 (TWEEN® 20)、聚氧乙烯失水山梨糖醇單油酸酯 80(TWEEN® 80) 和三乙醇胺油酸酯。懸浮劑和分散劑包括羧甲基纖維素鈉、膠質、黃著膠、矽酸鎂鋁、阿拉伯膠、羧甲基纖維素鈉 (sodium carbomethyl cellulose)、羥基丙基甲基纖維素和聚乙烯吡咯烷酮。防腐劑包括甘油、尼泊金甲酯和尼泊金丙酯、苯甲酸(benzoic add)、苯甲酸鈉和醇。潤濕劑包括丙二醇單硬脂酸酯、失水山梨糖醇單油酸酯、二甘醇單硬脂酸酯和聚氧乙烯十二烷基醚。溶劑包括甘油、山梨糖醇、乙醇和糖漿。乳劑中使用的非水液體的實例包括礦物油和棉子油。有機酸包括檸檬酸和酒石酸。二氧化碳來源包括碳酸氫鈉和碳酸鈉。

應理解，許多載體和賦形劑可以行使幾種功能，甚至在相同製劑中。

本文揭露的藥物組合物可以為壓製片劑、模印片、咀嚼糖錠、即溶片劑、多重壓製片劑，或者腸溶性包覆片劑、糖衣或薄膜包覆的片劑。腸溶性包覆片劑是用抗胃酸作用但在腸內溶解或崩解的物質包覆，從而保護活性成分免受胃酸環境的壓製片劑。腸溶性包覆包括但不限於脂肪酸、脂肪、水楊酸苯酯、蠟、蟲膠、加氨的蟲膠和乙酸纖維素鄰苯二甲酸酯。糖衣片劑是糖包覆包裹的壓製片劑，糖衣可有利於包裹令人不愉快的味道或氣味並保護片劑免

於氧化。薄膜包覆的片劑是用水溶性材料的薄層或薄膜包裹的壓製片劑。薄膜包覆包括但不限於羥基乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇4000和羧甲基纖維素鄰苯二甲酸酯。薄膜包覆與糖包覆具有同樣的一般特徵。多重壓製片劑是經由超過一個的壓製循環製備的壓製片劑，包括分層片劑和壓力包覆或乾燥包覆片劑。

片劑劑型可以由粉末、結晶或顆粒形式的活性成分製備，單獨或與本文描述的一種或多種載體或賦形劑結合，所述載體或賦形劑包括粘合劑、崩解劑、控制釋放聚合物、潤滑劑、稀釋劑和 / 或著色劑。調味劑和甜味劑特別用於產生咀嚼片劑和糖錠。

本文揭露的藥物組合物可以是軟膠囊或硬膠囊，所述膠囊可以由明膠、甲基纖維素、澱粉或藻酸鈣製成。硬明膠膠囊，還稱為硬填充膠囊 (DFC)，由兩部分組成，一部分在另一部分上滑行，由此完全封閉所述活性成分。軟彈性膠囊 (SEC) 是軟的球形殼，例如明膠殼，其經由添加甘油、山梨糖醇或類似的多元醇而增塑。軟明膠殼可以含有防腐劑以防止微生物生長。適當的防腐劑是本文描述的那些，包括尼泊金甲酯和尼泊金丙酯和山梨酸。本文揭露的液體、半固體和固體劑型可以包裹在膠囊中。適當的液體和半固體劑型包括於碳酸丙烯、植物油或甘油三酯中的溶液劑和混懸劑。含有這種溶液劑的膠囊可以如美國第4,328,245 、 4,409,239 和 4,410,545 號專利中描述的製備。膠囊還可以如本領域中具有通常知識者已知的包覆，以調節

或保持活性成分的溶解。

本文揭露的藥物組合物可以是液體和半固體劑型，包括乳劑、溶液劑、混懸劑、酏劑和糖漿劑。乳劑是兩相系統，其中一種液體以小球形式分散遍佈另一種液體，其可以是水包油或油包水。乳劑可以包括藥學可接受的非水液體或溶劑、乳化劑和防腐劑。混懸劑可以包括藥學可接受的懸浮劑和防腐劑。含水醇溶液劑可以包括藥學可接受的縮醛，例如低級烷基醛的二（低級烷基）縮醛（術語“低級”表示具有1至6個碳原子的烷基），例如乙醛二乙基縮醛；以及具有一個或多個羥基的水混溶溶劑，例如丙二醇和乙醇。酏劑是澄清的甜化的含水醇溶液劑。糖漿劑是濃縮的糖（例如蔗糖）水溶液，並且還可以含有防腐劑。對於液體劑型，例如聚乙二醇溶液劑可以用足量的藥學可接受載體（例如水）稀釋，以方便地測量用於給藥。

其他有用的液體和半固體劑型包括但不限於含有本文揭露的活性成分和二烷基化的單-或聚-烷撐二醇的那些劑型，所述烷撐二醇包括1,2-二甲氧基甲烷、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲基醚、聚乙二醇-550-二甲基醚、聚乙二醇-750-二甲基醚，其中350、550和750指聚乙二醇的近似平均分子量。這些製劑可以進一步含有一種或多種抗氧化劑，例如丁酸酯化的羥基甲苯(BHT)、丁酸酯化羥基苯甲醚(BHA)、沒食子酸丙酯、維生素E、氫醌、羥基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、腦磷脂、抗壞血酸、蘋果酸、山梨糖醇、正磷酸、亞

硫酸氫鹽、偏亞硫酸氫鈉、硫二丙酸及其酯和二硫代氨基甲酸鹽。

本文揭露的用於口服給藥的藥物組合物還可以是脂質體、微胞、微球或耐米系統。可以如美國專利 No. 6,350,458 所描述的製備膠束劑型。

本文揭露的藥物組合物可以為非發泡或發泡的顆粒劑和粉末劑，將重新溶解成液體劑型。非發泡顆粒劑或粉末劑中使用的藥學可接受的載體和賦形劑可以包括稀釋劑、甜味劑和潤濕劑。發泡顆粒劑或粉末劑中使用的藥學可接受的載體和賦形劑可以包括有機酸和二氧化碳源。

著色劑和調味劑可用於上述所有劑型。

本文揭露的藥物組合物可以配製為速釋或調節釋放劑型，包括延遲 - 、持續 - 、脈衝 - 、控制 - 、靶向 - 和程式釋放的形式。

本文揭露的藥物組合物可以與不減弱所需治療作用的其他活性成分共配製，或者與增加所需作用的物質（例如 drotrecogin-α和氫化可的松）共配製。

B. 胃腸外給藥

本文揭露的藥物組合物可以經由注射、輸注或植入胃腸外施用，用於局部或系統給藥。本文使用的胃腸外給藥包括經脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內、滑膜內和皮下給藥。

本文揭露的藥物組合物可以以適合胃腸外給藥的任何劑型配製，包括溶液劑、混懸劑、乳劑、微胞、脂質

體、微球、耐米系統以及適用於注射前成為液體中溶液劑或懸浮劑的固體形式。這類劑型可以根據藥學領域中具有通常知識者已知的常規方法製備（參見，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 同上）。

預期用於胃腸外給藥的藥物組合物可以包括一種或多種藥學可接受的載體和賦形劑，包括但不限於水載體、水混溶載體、非水載體、抗微生物劑或抗微生物生長的防腐劑、穩定劑、增溶劑、等滲劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑和分散劑、潤濕劑或乳化劑、鉗合劑、掩蔽或螯合劑、防凍劑、凍乾保護劑、增稠劑、pH 調節劑和惰性氣體。

適當的水載體包括但不限於水、鹽水、生理鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水 (PBS)、氯化鈉注射液、Ringers 注射液、等滲右旋糖注射液、無菌水注射液、右旋糖和乳酸鹽的 Ringers 注射液。非水載體包括但不限於植物來源的固定油、蓖麻油、玉米油、棉子油、橄欖油、花生油、薄荷油、紅花油、麻油、大豆油、氫化植物油、氫化大豆油和椰子油的中鏈甘油三酯以及棕櫚籽油。水混溶載體包括但不限於乙醇、1,3- 丁二醇、液體聚乙二醇（例如，聚乙二醇 300 和聚乙二醇 400）、丙二醇、甘油、*N*- 甲基 -2- 吡咯烷酮、二甲基乙醯胺以及二甲基亞碸。

適當的抗微生物劑或防腐劑包括但不限於酚、甲酚、汞製劑、苄醇、三氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯和丙酯、硫柳汞、苯紮氯銨、苄索氯銨、尼泊金甲酯和尼泊金

丙酯以及山梨酸。適當的等滲劑包括但不限於氯化鈉、甘油和右旋糖。適當的緩衝劑包括但不限於磷酸鹽和檸檬酸鹽。適當的抗氧化劑是本文描述的那些，包括亞硫酸氫鹽和偏亞硫酸氫鈉。適當的局部麻醉劑包括但不限於鹽酸普魯卡因。適當的懸浮劑和分散劑是本文描述的那些，包括羥甲基纖維素鈉、羥基丙基甲基纖維素、和聚乙烯吡咯烷酮。適當的乳化劑包括本文描述的那些，包括聚氧乙烯失水山梨糖醇單月桂酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇單油酸酯80和三乙醇胺油酸酯。適當的掩蔽或螯合劑包括但不限於EDTA。適當的pH調節劑包括但不限於氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸和乳酸。適當的鉗合劑包括但不限於環糊精，包括α-環糊精、β-環糊精、羥基丙基-β-環糊精、硫代丁基醚-β-環糊精以及硫代丁基醚7-β-環糊精(CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS)。

本文揭露的藥物組合物可以配製用於單或多劑量給藥。單劑量製劑包裝於安瓿、管形瓶或注射器中。多劑量胃腸外製劑必須含有抑細菌或抑真菌濃度的抗微生物劑。所有的胃腸外製劑必須是無菌的，如本領域已知和實踐的。

在一個實施方案中，藥物組合物揭露為隨時可用的無菌溶液劑。在另一實施方案中，藥物組合物揭露為無菌乾燥可溶產品，包括凍乾粉劑和皮下注射的片劑，在使用前重新溶解於載體。在另一實施方案中，藥物組合物揭露為隨時可用的無菌混懸劑。在另一實施方案中，藥物組合

物揭露為無菌乾燥不溶產品，在使用前用載體重新溶解。在另一實施方案中，藥物組合物揭露為隨時可用的無菌乳劑。

本文揭露的藥物組合物可以配製為速釋或調節釋放的劑型，包括延遲-、持續-、脈動-、控制-、靶向、程式-釋放形式。

藥物組合物可以配置為懸浮劑、固體、半固體或觸變性液體，用作植入片給藥。在一個實施方案中，本文揭露的藥物組合物分散於固體惰性基質，其由外部聚合物膜包裹，所述膜不溶於體液，但允許活性成分擴散於藥物組合物。

適當的惰性基質包括聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑或未增塑的聚氯乙烯、增塑尼龍、增塑聚對苯二甲酸乙酯、天然橡膠、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、矽酮橡膠、聚二甲基矽烷、碳酸矽烷共聚物、親水聚合物，例如丙烯酸和甲基丙烯酸的酯的水凝膠、膠原、交聯的聚乙烯醇和交聯的部分水解的聚乙酸乙烯酯。

適當的外部聚合物膜包括聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/乙酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、矽酮橡膠、聚二甲基矽烷、氯丁橡膠、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯與乙酸乙烯酯的共聚物、乙烯叉氯、乙烯和丙烯、聚對苯二甲酸乙酯離聚物、丁基橡膠表氯醇橡膠、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙

烯醇三聚物和乙烯 / 乙烯氧基乙醇共聚物。

C. 局部給藥

本文揭露的藥物組合物可以局部施用至皮膚、孔或粘膜。本文使用的局部給藥包括（內）皮、結膜、角膜、眼內、眼、耳、經皮、鼻、陰道、尿道、呼吸器官和直腸給藥。

本文揭露的藥物組合物可以以適合局部給藥的任何劑型配製，以獲得局部或系統作用，包括乳劑、溶液劑、混懸劑、乳油、凝膠劑、水凝膠劑、軟膏、撲粉、敷劑、酏劑、洗劑、混懸劑、酊劑、糊劑、泡沫劑、薄膜劑、氣溶膠、灌洗劑、噴霧劑、塞劑、繃帶劑、皮膚貼片。本文揭露的藥物組合物的局部製劑還可以包含脂質體、微胞、微球、耐米系統及其混合物。

適合用於本文揭露的局部製劑的藥學可接受的載體和賦形劑包括但不限於水載體、水混溶載體、非水載體、抗微生物劑或抗微生物生長的防腐劑、穩定劑、增溶劑、等滲劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑和分散劑、潤濕劑或乳化劑、鉗合劑、掩蔽或螯合劑、穿透促進劑、防凍劑、凍乾保護劑、增稠劑和惰性氣體。

藥物組合物還可以經由電穿孔、離子電滲透、音波滲透、超音波滲透和顯微針或無針頭注射來局部給藥，例如 POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA) 和 BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR)。

本文揭露的藥物組合物可以以軟膏、乳油和凝膠劑

的形式揭露。適當的軟膏載體包括：油狀載體或烴載體，包括例如豬油、苯甲酸豬油、橄欖油、棉子油和其他油、白凡士林；可乳化或吸收載體，例如親水凡士林、羥基硬脂酸硫酸酯和無水羊毛脂；除水載體，例如親水軟膏；水溶性軟膏載體，包括各種分子量的聚乙烯乙二醇；乳化載體，油包水 (W/O) 乳劑或水包油 (O/W) 乳劑，包括鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯、羊毛脂和硬脂酸（參見，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 同上）。這些載體是軟化劑，但通常需要添加抗氧化劑和防腐劑。

適當的乳油基底可以是水包油或油包水。乳油載體可以是可水洗的，並含有油相、乳化劑和水相。油相還稱為“內部”相，其通常由凡士林和脂肪醇（例如鯨蠟醇或硬脂醇）組成。儘管非必要，但水相體積通常超過油相，並通常含有濕潤劑。乳油製劑中的乳化劑可以是非離子、陰離子、陽離子或兩性的表面活性劑。

凝膠劑是半固體、混懸劑型系統。單相凝膠劑含有大致均勻分佈於整個液體載體的有機大分子。適當的凝膠劑包括交聯的丙烯酸聚合物，例如卡波姆、羧聚烯、Carbopol®；親水聚合物，例如聚環氧乙烷、聚氧乙烯 - 聚氧丙烯共聚物以及聚乙烯醇；纖維素聚合物，例如羥丙基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯和甲基纖維素；樹膠，例如黃著膠和黃單胞菌膠；海藻酸鈉；和明膠。為了製備均一凝膠劑，可以添加分散劑例如醇或甘油，或者可以經由研

磨、機械混合和/或攪拌而分散凝膠劑。

本文揭露的藥物組合物可以以如下形式直腸、尿道、陰道或陰道周圍給藥：塞劑、陰道塞劑、探條、泥罨劑或粥狀敷劑、糊劑、粉劑、敷劑、乳油、膏藥、避孕藥、軟膏、溶液劑、乳劑、混懸劑、棉塞、凝膠劑、泡沫劑、噴霧劑或灌腸劑。這些劑型可以使用*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 同上中描述的常規方法製備。

直腸、尿道和陰道塞劑是插入體孔的固體，其在常溫下是固體，但在體溫下熔化或軟化以釋放活性成分於所述孔中。直腸和陰道塞劑中使用的藥學可接受的載體包括基底或載體，例如硬化劑，其在與本文揭露的藥物組合物配製時產生接近體溫的熔點；和本文描述的抗氧化劑，包括亞硫酸氫鹽和偏亞硫酸氫鈉。適當的載體包括但不限於可哥脂（可哥豆油）、甘油-明膠、碳蠟（聚氧乙烯二醇）、鯨醇、石蠟、白和黃蠟，以及脂肪酸的單-、二-和三-甘油酯的適宜混合物，水凝膠劑例如聚乙烯醇、羥基乙基甲基丙烯酸酯、聚丙烯酸；甘油明膠。可以使用各種載體的組合。直腸和陰道塞劑可以經由壓製方法或模製來製備。直腸和陰道塞劑的通常重量為約2至約3g。

本文揭露的藥物組合物可以以溶液劑、混懸劑、軟膏、乳劑、凝膠產生溶液劑、溶液劑粉末、凝膠劑、眼用嵌入劑和埋植劑眼部給藥。

本文揭露的藥物組合物可以鼻內或經由吸入給藥至

呼吸道。藥物組合物可以是氣溶膠或溶液劑的形式，用於使用加壓容器、泵、噴霧器、霧化器來遞送，例如使用電流體動力學的霧化器來產生細霧，或者單獨或與適當推進劑（例如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷）結合使用的噴撒器。藥物組合物還可以揭露為乾燥的粉末，用於單獨或與惰性載體（例如乳糖或磷脂）一起吸入；和滴鼻劑。對於鼻內使用，所述粉末可以包含生物粘合劑，包括殼聚糖或環糊精。

在加壓容器、泵、噴霧器、霧化器或噴灑器中使用的溶液劑或混懸劑可以配製為含有乙醇，含水乙醇，或者用於分散、增溶或延長本文揭露的活性成分的釋放的適當替代物質，推進劑作為溶劑；和/或表面活性劑，例如去水山梨糖醇三油酸酯、油酸或寡乳酸。

本文揭露的藥物組合物可以微胞化為適合吸入給藥的尺寸，例如約50微米或更小、約10微米或更小。這樣尺寸的顆粒可以使用本領域中具有通常知識者已知的研細方法製備，例如螺旋氣流動力研磨、流化床氣流動力研磨、形成耐米微粒的超臨界流體方法、高壓勻化或噴霧乾燥。

用於吸入器或吹入器的膠囊、泡和筒可以製成含有：本文揭露的藥物組合物的粉末混合物；適當的粉末基底，例如乳糖或澱粉；以及性能調節劑，例如*l*-亮氨酸、甘露醇或硬脂酸鎂。乳糖可以是無水的，或者為一水合物的形式。其他適當賦形劑或載體包括葡聚糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。本文揭

露的用於吸入/吹入給藥的藥物組合物還可以包含適當的香料（例如薄荷醇和左薄荷醇）或甜味劑（例如糖精或糖精鈉）。

本文揭露的用於局部給藥的藥物組合物可以配置為速釋或調節釋放，包括延遲-、持續-、脈動-、控制-、靶向和程式-釋放。

D. 調節釋放

本文揭露的藥物組合物可以配製為調節釋放劑型。本文使用的術語“調節釋放”指其中活性成分的釋放速率或位置不同於經由相同途徑給藥的速釋劑型。調節釋放劑型包括延遲-、延伸-、延長-、持續-、脈動-、控制-、加速-和快速-、靶向-、程式-釋放和胃滯留劑型。為調節釋放劑型的藥物組合物可以使用多種本領域中具有通常知識者已知的調節釋放裝置或方法來製備，包括但不限於基質控制釋放裝置、滲透控制釋放裝置、多顆粒控制釋放裝置、陽離子交換樹脂、腸溶性包覆、多層包覆、微球、脂質體及其組合。活性成分的釋放速率還可以經由改變活性成分的顆粒尺寸和多形態來調節。

調節釋放的實例包括但不限於如下美國專利中描述的那些： 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961;

6,589,548; 6,613,358; 和 6,699,500 。

1. 基質控制釋放裝置

本文揭露的為調節釋放劑型的藥物組合物可以使用本領域中具有通常知識者已知的基質控制釋放裝置來製備（參見, Takada 等 , "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999) 。

在一個實施方案中，本文揭露的為調節釋放劑型的藥物組合物使用可侵蝕的基質裝置配製，所述裝置是水膨脹、可侵蝕或可溶解的聚合物，包括合成聚合物和天然存在的聚合物和衍生物，例如多糖和蛋白質。

用於形成可侵蝕基質的材料包括但不限於甲殼質、殼聚糖、葡聚糖和茁黴多糖；瓊脂膠、阿拉伯膠、卡拉牙膠、卡羅布膠、黃著膠、角叉菜膠、印度膠、瓜爾膠、黃單胞菌膠和硬葡聚糖；澱粉，例如糊精和麥芽糊精；親水膠體，例如膠質；磷脂，例如卵磷脂；藻酸鹽；丙二醇藻酸鹽；明膠；膠原；以及纖維質，例如乙基纖維素(EC)、甲基乙基纖維素(MEC)、羧甲基纖維素(CMC)、CMEC、羥基乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、乙酸纖維素(CA)、丙酸纖維素(CP)、丁酸纖維素(CB)、乙酸丁酸纖維素(CAB)、CAP、CAT、羥基丙基甲基纖維素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、羥基丙基甲基偏苯三酸乙酸纖維素(HPMCAT)和乙基羥基乙基纖維素(EHEC)；聚乙烯吡咯烷酮；聚乙烯醇；聚乙酸乙烯酯；脂肪酸甘油酯；聚丙烯醯胺；聚丙烯酸；乙基丙烯酸或甲基丙烯酸共聚物

(EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ)；聚 (2- 羥基甲基丙烯酸乙酯)；多乳酸化合物；L-谷氨酸和乙基 -L-谷氨酸共聚物；可降解的乳酸 - 羥乙酸共聚物；聚 -D-(-)-3- 羥基丁酸；以及其他丙烯酸衍生物，例如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、(2- 二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯和氯化(三甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯的均聚合物和共聚物。

在另一實施方案中，藥物組合物用非侵蝕性基質裝置配製。活性成分溶解或分散於惰性基質並主要經由給藥後在惰性基質中的擴散而釋放。適合用作非侵蝕性基質裝置的材料包括但不限於：不溶性塑膠，例如聚乙烯、聚丙烯、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、氯化聚乙烯、聚乙烯氯、丙烯酸甲酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯 - 乙酸乙烯酯共聚物、乙烯 / 丙烯共聚物、乙烯 / 丙烯酸乙酯共聚物、乙烯氯與乙酸乙烯酯的共聚物、乙烯叉氯、乙烯和丙烯、對苯二酸聚乙烯酯離聚物、丁基橡膠表氯醇橡膠、乙烯 / 乙烯醇共聚物、乙烯 / 乙酸乙烯酯 / 乙烯醇三聚物、以及乙烯 / 乙烯氧基乙醇共聚物、聚乙烯氯、增塑尼龍、增塑對苯二酸聚乙烯酯、天然橡膠、矽酮橡膠、聚二甲基矽氧烷、碳酸矽酮共聚物；以及親水聚合物，例如乙基纖維素、乙酸纖維素、交聚維酮和交聯的部分水解的乙酸聚乙烯酯；以及脂肪族化合物，例如加拿巴蠟、微晶蠟和甘油三酯。

在基質控制釋放系統中，可以控制需要的釋放動力

學，例如，經由採用的聚合物類型、聚合物粘度、聚合物和 / 或活性成分的顆粒尺寸、活性成分與聚合物的比例以及組合物中其他賦形劑或載體。

本文揭露的為調節釋放劑型的藥物組合物可以經由本領域中具有通常知識者已知的方法製備，包括直接壓製、乾或濕製粒後壓製、熔化製粒後壓製。

2. 滲透控制釋放裝置

本文揭露的為調節釋放劑型的藥物組合物可以使用滲透控制釋放裝置製備，所述裝置包括單室系統、雙室系統、不對稱膜技術 (AMT) 和平移核心系統 (ECS)。通常，這種系統具有至少兩個部分：(a) 含有活性成分的核心；和 (b) 具有至少一種遞送孔的半滲透膜，其包裹所述核心。半滲透膜控制水從使用的水環境內流入核心，導致通過經由遞送孔的擠壓的藥物釋放。

除了活性成分，滲透裝置的核心任選包括滲透劑，其為水從應用環境運送入裝置核心提供驅動力。一類滲透劑水膨脹性親水聚合物，還稱為“滲透聚合物”和“水凝膠劑”，包括但不限於親水乙烯和丙烯酸聚合物，多糖例如藻酸鈣、聚氧化乙烯 (PEO)、聚乙二醇 (PEG)、聚丙二醇 (PPG)、聚 (2- 羥基甲基丙烯酸乙酯)、聚乙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、交聯的 PVP、聚乙烯醇 (PVA)、PVA/PVP 共聚物、PVA/PVP 與疏水單體例如甲基丙烯酸甲酯和乙酸乙烯酯的共聚物、含有大 PEO 嵌段的親水聚尿烷、交聯羧甲纖維素鈉、角叉菜膠、羥基乙基

纖維素 (HEC) 、羥丙基纖維素 (HPC) 、羥基丙基甲基纖維素 (HPMC) 、羧甲基纖維素 (CMC) 和羧乙基纖維素 (CEC) 、海藻酸鈉、聚卡波非、明膠、黃單胞菌膠和澱粉羥乙酸鈉。

其他類的滲透劑是酶原，其能夠吸水以影響跨包覆阻擋層的滲透壓梯度。適當的酶原包括但不限於：無機鹽，例如硫酸鎂、氯化鎂、氯化鈣、氯化鈉、氯化鋰、硫酸鉀、磷酸鉀、碳酸鈉、亞硫酸鈉、硫酸鋰、氯化鉀和硫酸鈉；糖，例如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麥芽糖、甘露醇、棉子糖、山梨糖醇、蔗糖、海藻糖和木糖醇；有機酸，例如抗壞血酸、苯甲酸、富馬酸、檸檬酸、馬來酸、癸二酸、山梨酸、已二酸、依地酸、谷氨酸、對甲苯磺酸、琥珀酸和酒石酸；尿素；及其混合物。

可以使用具有不同溶出速率的滲透劑，以影響活性成分從劑型初始遞送的速率。例如，可以使用無定形糖例如 Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) ，來提供在開始幾個小時較快的遞送以及時產生需要的治療作用，然後逐漸並持續釋放剩餘量以在延長的時段內維持需要的治療或預防作用。這種情況中，活性成分以替代被代謝和排泄的活性成分的量的速率釋放。

核心還可以包括多種本文描述的其他賦形劑和載體，以提高劑型效用或促進穩定性或加工。

用於形成半滲透膜的材料包括各種等級的丙烯酸酯、乙烯、醚、聚醯胺、聚酯和纖維素衍生物，它們在生

理學相關 pH 下是水滲透性和水不溶性的，或者易於經由化學改變例如交聯而被賦予水不溶性。用於形成包覆的適當聚合物的實例包括增塑、未增塑和強化的乙酸纖維素(CA)、雙乙酸纖維素、三乙酸纖維素、丙酸 CA 、硝酸纖維素、丁酸乙酸纖維素 (CAB) 、 CA 氨甲酸乙酯、CAP 、CA 氨甲酸甲酯、琥珀酸 CA 、偏苯三酸乙酸纖維素(CAT) 、 CA 氨基乙酸二甲酯、 CA 碳酸乙酯、氯乙酸 CA 、 CA 草酸乙酯、 CA 磺酸甲酯、 CA 磺酸丁酯、CA 對甲苯磺酸鹽、乙酸瓊脂、直鏈澱粉三乙酸酯、β- 葡聚糖乙酸酯、β- 葡聚糖三乙酸酯、乙酸乙醛二甲酯、卡羅布膠三乙酸酯、羥化(hydroxlated)乙烯 - 乙酸乙烯酯、EC 、PEG 、PPG 、PEG/PPG 共聚物、PVP 、HEC 、HPC 、CMC 、 CMEC 、 HPMC 、HPMCP 、HPMCAS 、HPMCAT 、聚丙烯酸和酯以及聚甲基丙烯酸及其酯和共聚物、澱粉、葡聚糖、糊精、殼聚糖、膠原、明膠、聚烯烴、聚醚、聚碸、聚醚碸、聚苯乙烯、聚乙烯鹵化物、聚乙烯酯和醚、天然和合成蠟。

半滲透膜還可以是疏水微孔膜，其中所述孔大致被氣體填充，並未被水介質潤濕，但是可透過水蒸汽，如美國專利 No. 5,798,119 所揭露的。這種疏水但可透過水蒸氣的膜通常由疏水聚合物組成，例如聚烯烴、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚碸、聚醚碸、聚苯乙烯、聚乙烯鹵化物、聚乙烯氟化物、聚乙烯酯和醚、天然蠟和合成蠟。

半透性膜上的遞送孔可以在包覆後經由機械或鐳射穿孔形成。遞送孔還可以經由水溶性材料塞侵蝕或者經由在核心孔凹痕上較薄部分的膜的破裂而原位形成。另外，遞送孔可以在包覆過程中形成，如同美國專利第 5,612,059 和 5,698,220 號中揭露的不對稱膜包覆類型的情況。

釋放的活性成分的總量和釋放速率可以大體上經由半滲透膜的厚度和孔隙率、核心組成以及遞送孔的數量、大小和位置來調節。

滲透控制釋放劑型的藥物組合物還可以含有本文描述的其他常規賦形劑或載體，以促進製劑的性能和加工。

滲透控制釋放劑型可以根據本領域中具有通常知識者已知的常規方法和技術來製備（*參見*, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 同上；Santus 和 Baker, *J. Controlled Release* **1995**, *35*, 1-21; Verma 等, *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2000**, *26*, 695-708; Verma 等, *J. Controlled Release* **2002**, *79*, 7-27）。

在某些實施方案中，本文揭露的藥物組合物製備為AMT控制釋放劑型，其包含包裹含有活性成分的核心的不對稱滲透膜以及其他藥學可接受的賦形劑或載體。參見，美國專利 No. 5,612,059 和WO 2002/17918。AMT控制釋放劑型可以根據本領域中具有通常知識者已知的常規方法和技術來製備，包括直接壓製、乾製粒、濕製粒和浸漬塗層方法。

在某些實施方案中，本文揭露的藥物組合物配製為

ESC 控制釋放劑型，其包含包裹含有活性成分的核心的滲透膜、羥基乙基纖維素以及其他藥學可接受的賦形劑或載體。

3. 多顆粒控制釋放裝置

本文揭露的調節釋放劑型的藥物組合物可以製成多顆粒控制釋放裝置，其包含大量直徑約 10 μm 至約 3 mm、約 50 μm 至約 2.5 mm 或約 100 μm 至約 1 mm 的顆粒、細粒或藥丸。這種多顆粒可以由本領域中具有通常知識者已知的方法製備，包括濕 - 和乾製粒、擠出 / 搓圓、滾筒 - 壓縮、熔化 - 凝結以及經由噴霧包覆種子核心。參見，例如 *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; 和 *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989。

本文描述的其他賦形劑或載體可以與藥物組合物混合，以幫助加工和形成多顆粒。產生的顆粒可以本身構成多顆粒裝置，或者可以被不同的成膜材料包覆，例如腸溶聚合物、水膨脹和水溶性聚合物。多顆粒可以進一步加工為膠囊或片劑。

4. 靶向給藥

本文揭露的藥物組合物還可以製成靶向特定組織、受體或受治療患者機體其他區域，包括脂質體、重新封裝的紅細胞和基於抗體的遞送系統。實例包括但不限於第 6,316,652; 6,274,552; 6,271,359; 6,253,872; 6,139,865; 6,131,570; 6,120,751; 6,071,495; 6,060,082; 6,048,736; 6,039,975; 6,004,534;

5,985,307; 5,972,366; 5,900,252; 5,840,674; 5,759,542; 和 5,709,874 號美國專利。

式 I 化合物的多晶型物

已經使用X射線粉末衍射表徵了式 I 化合物的鹽酸鹽形式 A-F。式 I 化合物的鹽酸鹽形式 A-F 提供了大致與圖 1-6 所示相同的X射線粉末衍射圖型。

本揭露內容的 d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽 (d_9- 文拉法辛) 的鹽酸鹽形式A的特徵為，該晶體提供了在X-射線粉末衍射光譜中約6.703、8.321、12.681、13.5、15.54、18.918、20.359、21.161、21.762、25.04和 28.518 衍射角度2-θ (2θ)處的高強度衍射峰。

本揭露內容的 d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽 (d_9- 文拉法辛) 的鹽酸鹽形式B的特徵為，該晶體提供了在X-射線粉末衍射光譜中約6.683、10.201、13.441、15.517、18.198、19.719、20.258、21.68、22.658、25.543、28.022 和35.02衍射角度2-θ (2θ)處的高強度衍射峰。

本揭露內容的 d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽 (d_9- 文拉法辛) 的鹽酸鹽形式C的特徵為，該晶體提供了在X-射線粉末衍射光譜中約6.718、8.335、12.68、13.5、15.539、16.282、18.902、19.737、20.34、21.161、21.758、25.02、25.601、26.261、28.518、31.54、33.198、33.937 和 35.159 衍射角度2-θ (2θ)

處的高強度衍射峰。

本揭露內容的d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛)的鹽酸鹽形式D的特徵為，該晶體提供了在X-射線粉末衍射光譜中約6.74、7.421、8.341、10.219、12.7、13.502、17.9、15.541、20.36、21.221、21.761、25.078、31.04、34.018和35.139衍射角度2-θ(2θ)處的高強度衍射峰。

本揭露內容的d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛)的鹽酸鹽形式E的特徵為，該晶體提供了在X-射線粉末衍射光譜中約5.597、7.182、9.078、9.557、11.201、14.46、14.76、16.86、17.497、19.201、19.619、20.241、20.66、21.76、22.596、23.06、24.4、25.02、26.519、26.842、31.52和35.438衍射角度2-θ(2θ)處的高強度衍射峰。

本揭露內容的d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛)的鹽酸鹽形式F的特徵為，該晶體提供了在X-射線粉末衍射光譜中約5.581、7.186、11.22、14.499、14.802、16.882、19.242、20.317、21.798、22.637和35.445衍射角度2-θ(2θ)處的高強度衍射峰。

在紅外吸收光譜圖7-12中，橫軸表示波數cm^{-1}，縱軸表示透射百分比(%)。

已經經由X射線粉末衍射表徵了d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛)的

鹽酸鹽。

d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽 (d_9- 文拉法辛，形式A-F)的鹽酸鹽晶體提供了大致與圖 1-6 分別所示相同的粉末X射線衍射光譜。然而，已知粉末X射線衍射光譜的獲得可以帶有基於測量條件的測量誤差。特別是，一般已知，粉末X射線衍射光譜強度可以基於測量條件而波動。因此，應該理解，本揭露內容的鹽不限於提供了與圖 1-6 所示X射線粉末衍射光譜完全相同的X射線粉末衍射光譜的晶體，而提供了與前述X射線粉末衍射光譜大致相同的X射線粉末衍射光譜的任何晶體落入本揭露內容範圍內。X射線粉末衍射領域中具有通常知識者可以容易判斷大致相同的X射線粉末衍射光譜。

通常，對於普通X射線粉末衍射的衍射角度的測量誤差約 5% 或更小，應該考慮關於衍射角度的這種程度的測量誤差。而且，應該理解，強度可能基於實驗條件而波動。

式I化合物的鹽酸鹽形式A特徵為，該晶體提供了在約 2-θ 的衍射角度處的高強度衍射峰 [% 相對強度]：6.703 [29.3]、8.321 [19]、12.681 [77.5]、13.5 [47.9]、15.54 [17.7]、18.918 [24.4]、20.359 [100]、21.161 [38.3]、21.762 [26.1]、25.04 [27.8] 以及28.518 [18.2]。本揭露內容的鹽酸鹽形式A提供了與圖 1 所示X射線衍射光譜大致相同的X射線粉末衍射光譜。

表 1 顯示了式I化合物的鹽酸鹽形式A的衍射光譜

的特徵2-θ(2θ)值和相對強度(RI)百分比。因此，本文描述了具有表1中存在的至少四個最強峰的式I化合物的鹽酸鹽的多晶型物。

表1

2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI
6.703	29.3	16.762	8.1	25.04	27.8	31.539	10.5
7.399	9	17.318	4.6	25.34	5.3	32.456	2.1
8.321	19	18.5	4.2	25.641	8	32.758	3.3
8.52	2.7	18.918	24.4	26.261	6.4	33.162	7.3
10.195	3.6	19.757	6.1	26.481	4.9	33.957	10.4
12.681	77.5	20.359	100	26.866	1.6	35.181	15.5
13.5	47.9	21.161	38.3	27.265	6.7	36.024	1.8
14.863	9.3	21.762	26.1	28.518	18.2	36.399	1.6
15.54	17.7	22.196	2	28.822	6.2	36.814	2
15.92	3.8	22.92	2.8	30.419	2.5	37.76	3
16.299	11.4	24.084	1.7	31.001	7.9	38.68	5.1
						39.159	2.2

式I化合物的鹽酸鹽形式B特徵為，該晶體提供了在約2-θ的衍射角度處的高強度衍射峰[%相對強度]：6.683 [15.5]、10.201 [93.6]、13.441 [27.8]、15.517 [66.2]、18.198 [41]、19.719 [34.1]、20.258 [100]、21.68 [71.2]、22.658 [24.8]、25.543 [22.4]、28.022 [20.9]和35.02 [33.4]。本揭露內容的鹽酸鹽形式B提供了與圖2所示X射線衍射光譜大致相同的X射線粉末衍射光譜。

表2顯示了式I化合物的鹽酸鹽形式B的衍射光譜

的特徵2-θ(2θ)值和相對強度(RI)百分比。因此，本文描述了具有表2中存在的至少四個最強峰的式I化合物的鹽酸鹽的多晶型物。

表2

2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI
6.683	15.5	22.658	24.8	31.379	8.2
10.201	93.6	23.923	2.7	31.978	9.1
13.441	27.8	25.322	9.6	32.28	10.5
15.014	7.6	25.543	22.4	32.701	6.5
15.517	66.2	26.502	6.7	32.981	2.3
16.458	1.5	27.122	9.5	34.12	9.1
16.84	10.3	27.557	5.5	35.02	33.4
17.206	2.7	28.022	20.9	36.024	3.1
18.198	41	28.64	4.4	36.842	2.6
19.719	34.1	29.241	10.6	37.5	6.7
20.258	100	29.659	7.1	38.341	3.9
21.68	71.2	31.079	11.9	38.753	1.2

式I化合物的鹽酸鹽形式C特徵為，該晶體提供了在約2-θ的衍射角度處的高強度衍射峰[%相對強度]：6.718 [21.4]、8.335 [20.6]、12.68 [80]、13.5 [40.7]、15.539 [20.2]、16.282 [24.3]、18.902 [48.9]、19.737 [17.4]、20.34 [100]、21.161 [79.4]、21.758 [30.5]、25.02 [31.5]、25.601 [18.9]、26.261 [15.2]、28.518 [30.2]、31.54 [18.7]、33.198 [14.2]、33.937 [16.5]和35.159 [21.3]。本揭露內容的鹽酸鹽形式C提供了與圖3所示X射線衍射光譜大致相同的X射

線粉末衍射光譜。

表 3 顯示了式 I 化合物的鹽酸鹽形式 C 的衍射光譜的特徵 2-θ (2θ) 值和相對強度 (RI) 百分比。因此，本文描述了具有表 3 中存在至少四個的最強峰的式 I 化合物的鹽酸鹽的多晶型物。

表 3

2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI
6.718	21.4	18.182	4.2	25.36	11.1	33.198	14.2
8.335	20.6	18.4	3	25.601	18.9	33.937	16.5
10.18	9.1	18.902	48.9	26.261	15.2	35.159	21.3
12.68	80	19.737	17.4	26.856	3.2	36.076	3.1
13.5	40.7	20.34	100	27.258	8.8	36.438	2.7
15.539	20.2	21.161	79.4	28.518	30.2	36.765	3.9
15.68	11.5	21.758	30.5	28.839	11.6	37.66	5.6
15.938	9.4	22.151	3.6	30.42	2.4	38.207	2.2
16.282	24.3	22.659	2.1	30.962	11.7	38.658	6.7
16.778	9.9	22.955	2.4	31.54	18.7	39.2	3.6
16.916	9.5	24.073	1.7	32.478	4.6		
17.302	8.2	25.02	31.5	32.775	3.9		

式 I 化合物的鹽酸鹽形式 D 特徵為，該晶體提供了在約 2-θ 的衍射角度處的高強度衍射峰 [% 相對強度]：6.74 [21.2]、7.421 [14]、8.341 [35.5]、10.219 [23]、12.7 [99.5]、13.502 [40.7]、17.9 [17.5]、15.541 [37.3]、20.36 [100]、21.221 [23.7]、21.761 [41]、25.078 [26.3]、31.04 [17.7]、34.018 [14.8] 和 35.139 [22.7]。本揭露內容的鹽酸鹽

形式D提供了與圖4所示X射線衍射光譜大致相同的X射線粉末衍射光譜。

表4顯示了式I化合物的鹽酸鹽形式D的衍射光譜的特徵2-θ(2θ)值和相對強度(RI)百分比。因此，本文描述了具有表4中存在的至少四個最強峰的式I化合物的鹽酸鹽的多晶型物。

表4

2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI
6.74	21.2	18.54	7.2	25.604	9.7	32.742	4
7.421	14	18.96	12.1	26.303	6	33.239	5.4
8.341	35.5	19.741	12	26.483	8.9	34.018	14.8
10.219	23	20.36	100	26.959	6.9	35.139	22.7
12.7	99.5	21.221	23.7	27.258	7.1	36.1	2.5
13.502	40.7	21.761	41	28.223	7.3	36.388	1.8
17.9	17.5	22.279	2.2	28.518	11.9	36.839	2.2
15.541	37.3	22.719	4.9	28.919	4.8	37.719	3.5
16.361	9.9	23.039	3	29.322	3.2	38.681	5.5
16.764	13	24.024	3.2	30.419	3.2	39.198	3.8
17.424	3	25.078	26.3	31.04	17.7		
18.276	10.2	25.383	5.9	31.66	10.6		

式I化合物的鹽酸鹽形式E特徵為，該晶體提供了在約2-θ的衍射角度處的高強度衍射峰[%相對強度]：5.597 [28]、7.182 [36.2]、9.078 [24.1]、9.557 [14.9]、11.201 [100]、14.46 [40.2]、14.76 [40.4]、16.86 [71.7]、17.497 [15.7]、19.201 [66.5]、19.619 [19.6]、20.241 [35.2]、20.66 [19.6]、21.76 [22.5]、22.596 [26.4]、23.06 [13.2]、

24.4 [15.3]、 25.02 [12.1] 、26.519 [13.5]、26.842 [18.7]、31.52 [12.6] 和35.438 [17.9]。本揭露內容的鹽酸鹽形式E提供了與圖5所示X射線衍射光譜大致相同的X射線粉末衍射光譜。

表5顯示了式I化合物的鹽酸鹽形式E的衍射光譜的特徵2-θ (2θ)值和相對強度 (RI) 百分比。因此，本文描述了具有表5中存在的至少四個最強峰的式I化合物的鹽酸鹽的多晶型物。

表5

2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI
5.597	28	15.721	11.2	23.06	13.2	30.98	7.7
7.182	36.2	16.041	8.4	23.994	2	31.52	12.6
9.078	24.1	16.86	71.7	24.4	15.3	32.362	6.4
9.557	14.9	17.497	15.7	25.02	12.1	32.721	6
10.663	9	17.866	3	25.643	3.9	33.162	2.1
11.201	100	18.398	12.8	25.861	6.7	34.461	9.6
12.104	2.4	19.201	66.5	26.519	13.5	35.438	17.9
12.361	1.2	19.619	19.6	26.842	18.7	35.899	5.6
13.422	2.1	20.241	35.2	27.502	5.1	36.779	4.7
13.921	4.4	20.66	19.6	28.422	6.1	37.4	4.5
14.46	40.2	20.879	11.2	28.859	7.2	37.984	2
14.76	40.4	21.76	22.5	29.937	3.1	38.962	3.6
15.366	3.2	22.596	26.4				

式I化合物的鹽酸鹽形式F特徵為，該晶體提供了在約 2-θ 的衍射角度處的高強度衍射峰 [% 相對強度]：

5.581 [26.1] 、 7.186 [18.3] 、 11.22 [100] 、 14.499 [18.8] 、 14.802 [20.5] 、 16.882 [63.9] 、 19.242 [38.4] 、 20.317 [51.6] 、 21.798 [17.5] 、 22.637 [26.3] 和 35.445 [16.2] 。本揭露內容的鹽酸鹽形式 F 提供了與圖 6 所示 X 射線衍射光譜大致相同的 X 射線粉末衍射光譜。

表 6 顯示了式 I 化合物的鹽酸鹽形式 F 的衍射光譜的特徵 2-θ (2θ) 值和相對強度 (RI) 百分比。因此，本文描述了具有表 6 中存在的至少四個最強峰的式 I 化合物的鹽酸鹽的多晶型物。

表 6

2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI
5.581	26.1	15.559	5.1	23.101	9	31.597	9.1
6.688	6.4	15.796	6.1	24.425	11.9	32.374	1.6
7.186	18.3	16.087	3.6	25.042	7.1	33.32	1.3
9.079	7.7	16.882	63.9	25.921	7.7	34.524	6.3
9.576	9.1	17.519	10.6	26.587	5.4	35.112	4.7
10.206	2.4	18.407	5.6	26.939	10.1	35.445	16.2
10.735	4.4	19.242	38.4	27.194	5.3	35.88	1.3
11.22	100	19.68	11.8	27.579	2.5	36.727	2.3
12.133	3	20.317	51.6	28.435	3.9	36.981	3.2
13.447	9	20.72	8.8	28.921	3.5	37.464	2.9
13.963	2.2	20.923	6.3	29.4	1.6	39.023	1.9
14.499	18.8	21.798	17.5	29.808	2.6	38.962	3.6
14.802	20.5	22.637	26.3	31.064	3.7		

X-射線粉末衍射圖僅是表徵包含 d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽 (d_9- 文拉法辛) 鹽

酸鹽的原子排列的多種方法之一。本發明已知的其他方法例如X-射線單晶衍射可以用以鑑定式I化合物的前述鹽形式。

式I化合物的鹽酸鹽形式A-F具有高結晶度，即，大致不含無定形物質。這種鹽提供了更可重現的劑量給藥結果。式I化合物的鹽酸鹽形式A-F大致為吸濕性穩定的，這減少了在膠囊或片劑生產過程中與活性成分重量改變有關的潛在問題。式I化合物的鹽酸鹽形式A-F的濃縮水溶液還在靜置後較不傾向於形成粘稠混合物。式I化合物的鹽酸鹽形式A-F具有快速動力學水溶解性，簡化了含水劑量給藥並使它們適合於注射劑量形式。而且，具有提高的溶解性特徵的式I化合物的鹽酸鹽形式A-F有利於固體劑型及時溶出。

式I化合物的鹽酸鹽形式A-F比式I化合物的游離鹼具有更大的動力學溶解性。另外，式I化合物的鹽酸鹽形式A-F在空氣中更穩定並能夠使用而不潮解。

使用方法

揭露了用於治療單胺相關疾病的方法，包括為患有或疑似患有這樣疾病的患者施用治療有效量的本文揭露的化合物或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥。

單胺介導的疾病包括但不限於精神障礙、焦慮障礙、廣泛性焦慮障礙、抑鬱、創傷壓力後遺症、強迫性障礙、驚恐性障礙、熱潮紅、老年性癡呆、偏頭痛、肝肺症候群、慢性痛、傷害性疼痛、神經性疼痛、痛性糖尿病性

視網膜病變、躁鬱症、阻塞性睡眠呼吸暫停、精神障礙、經前焦慮障礙、社交恐懼症、社交焦慮障礙、尿失禁、厭食症、神經性貪食症、肥胖症、局部缺血、顱腦損傷、腦細胞鈣超載、藥物依賴性、抽動 - 穢語症候群、 Shy Drager 症候群、血管舒縮性潮紅、慢性疲乏症候群、認知增強、注意力不足過動障礙、纖維肌痛、急躁性腸症候群和 / 或早洩。

還揭露了治療、預防或緩解一種或多種與5-羥色胺和 / 或去甲腎上腺素受體和 / 或運載體相關的疾病症狀的方法，經由為患有或疑似患有這樣疾病的患者施用治療有效量的本文揭露的化合物或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥。

而且，揭露了調節5-羥色胺和 / 或去甲腎上腺素受體和 / 或運載體活性的方法，包括將所述受體與至少一種本文揭露的化合物或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥相接觸。在一個實施方案中，5-羥色胺和 / 或去甲腎上腺素受體和 / 或運載體由細胞表現。

在某些實施方案中，與相應的非同位素富集的化合物相比，本文揭露的化合物或其代謝產物的血漿水準的個體間差異減少超過約 5% 、超過約 10% 、超過約 20% 、超過約 30% 、超過約 40% 或超過約 50% 。

本文揭露了用於治療患有或疑似患有疾病的包括人類在內的患者的方法，包括為所述患者施用治療有效量的本文揭露的化合物或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅

藥；以實現：與相應的非同位素富集的化合物相比，每劑量單位所述化合物的平均血漿水準增加或者化合物的至少一種代謝產物的平均血漿水準下降。

在某些實施方案中，與相應的非同位素富集的化合物相比，本文揭露的化合物的平均血漿水準增加超過約5%、超過約10%、超過約20%、超過約30%、超過約40%或超過約50%。

在某些實施方案中，與相應的非同位素富集的化合物相比，本文揭露的化合物的代謝產物的平均血漿水準下降超過約5%、超過約10%、超過約20%、超過約30%、超過約40%或超過約50%。

本文揭露的化合物或其代謝產物的血漿水準使用Li等 *(Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2005,19, 1943-1950) 描述的方法測量。

本文揭露了用於治療患有或疑似患有疾病的包括人類在內的患者的方法，包括為所述患者施用治療有效量的本文揭露的化合物或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥；以實現：與相應的非同位素富集的化合物相比，疾病治療過程中患者體內至少一種細胞色素P450或單胺氧化酶異構物的抑制作用和/或代謝作用下降。

哺乳動物患者中細胞色素 P_{450} 異構物的實例包括但不限於CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、

CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A5P1、CYP3A5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46 和 CYP51。

哺乳動物患者中單胺氧化酶異構物的實例包括但不限於 MAO_A 和 MAO_B。

在某些實施方案中，與相應的非同位素富集的化合物相比，本文揭露的化合物引起的細胞色素 P_{450} 或單胺氧化酶異構物抑制作用的下降超過約 5%、超過約 10%、超過約 20%、超過約 30%、超過約 40% 或超過約 50%。

細胞色素 P_{450} 異構物的抑制作用經由 Ko 等 (*British Journal of Clinical Pharmacology*, **2000**, *49*, 343-351) 的方法測量。MAO_A 異構物的抑制經由 Weyler 等 (*J. Biol Chem.* **1985**, *260*, 13199-13207) 的方法測量。MAO_B 異構物的抑制經由 Uebelhack 等 (*Pharmacopsychiatry*, **1998**, *31*, 187-192) 的方法測量。

本文揭露了用於治療患有或疑似患有疾病的包括人類在內的患者的方法，包括為所述患者施用治療有效量的本文揭露的化合物或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥；以實現：與相應的非同位素富集的化合物相比，疾病

治療過程中患者中經由至少一種多形態表現的細胞色素P450異構物而降低代謝作用。

哺乳動物患者中多形態表現的細胞色素P450異構物實例包括但不限於 CYP2C8 、 CYP2C9 、CYP2C19和 CYP2D6 。

在某些實施方案中，與相應的非同位素富集的化合物相比，本文揭露的化合物由至少一種多形態表現的細胞色素 P_{450} 異構物的代謝的降低超過約 5% 、超過約10%、超過約20%、超過約30%、超過約40%或超過約50%。

肝微體和細胞色素 P_{450} 異構物的代謝活性經由實施例41和42中描述的方法測量。單胺氧化酶異構物的代謝活性經由實施例42和43中描述的方法測量。

本文揭露了用於治療患有或疑似患有疾病的包括人類在內的患者的方法，包括為所述患者施用治療有效量的本文揭露的化合物或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥；以實現：與相應的非同位素富集的化合物相比，至少一種統計學上顯著改善的疾病控制和 / 或疾病消除終點。改善的疾病控制和 / 或疾病消除終點的實例包括但不限於：與相應的非同位素富集的化合物相比，統計學上顯著改善的疼痛指數、抑鬱指數和 / 或肝毒性減弱。

本文揭露了用於治療患有或疑似患有疾病的包括人類在內的患者的方法，包括為所述患者施用治療有效量的本文揭露的化合物或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥；以實現與相應的非同位素富集的化合物相比改善的臨

床作用。改善臨床作用的實例包括但不限於：與相應的非同位素富集的化合物相比，統計學上顯著改善的疼痛指數、局部缺血組織的氧灌注、局部缺血的預防、足以促進精神治療的 entheogenic 作用、足以實現非順從創傷患者的藥物治療的 cataleptic 作用、局部缺血事件中的神經保護和/或肝毒性降低。

本文揭露了用於治療患有或疑似患有疾病的包括人類在內的患者的方法，包括為所述患者施用治療有效量的本文揭露的化合物或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥；以實現：與相應的非同位素富集的化合物相比，預防異常飲食或作為首要臨床益處的肝參數的衰退或出現的復發或延緩。

本文揭露了用於治療患有或疑似患有疾病的包括人類在內的患者的方法，包括為所述患者施用治療有效量的本文揭露的化合物或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥；以實現治療，同時與相應的非同位素富集的化合物相比，減少或消除任何診斷肝膽管功能終點的有害改變。

診斷肝膽管功能終點的實例包括但不限於：丙氨酸氨基轉移酶 ("ALT")、血清谷氨酸丙酮酸轉氨酶 ("SGPT")、天冬氨酸氨基轉移酶("AST"或"SGOT")、ALT/AST 比、血清醛縮酶、鹼性磷酸酯酶 ("ALP")、氨水平、膽紅素、γ-穀醯胺轉酞酶 ("GGTP"、" -GTP"或"GGT")、亮氨酸氨基肽酶 ("LAP")、肝臟活組織檢查、肝臟超音波檢查、肝臟核掃描、5'-核苷酸酶和血蛋白。肝

膽管終點與 "Diagnostic and Laboratory Test Reference", 4th edition, Mosby, 1999 中給出的正常水準相比較。這些測定由根據標準協定合格的實驗室進行。

根據待治療疾病和患者狀況，本文提供的式 I 化合物可以經由口服、胃腸外（例如肌肉內、腹膜內、靜脈內、ICV、腦池內注射或輸注、皮下注射或植入）、吸入、鼻內、陰道內、直腸、舌下或局部（例如，經皮或局部）給藥途徑施用，並可以單獨配製，或者以適當單位與適合每種給藥途徑的藥學可接受的載體、佐劑和媒介物一起配製。

劑量可以是 1、2、3、4、5、6 或更多亞劑量形式，所述亞劑量以合適的間隔每天施用。劑量或亞劑量可以劑量單位形式施用，所述劑量單位含有約 0.1 至約 1000 毫克、約 0.1 至約 500 毫克或約 0.5 至約 100 毫克的活性成分 / 劑量單位，並且如果患者狀況需要，則可選地，劑量可以作為連續輸注給藥。

在某些實施方案中，適當的劑量水準為每天約 0.01 至約 100 mg/kg 患者體重 (mg/kg 每天)、約 0.01 至約 50 mg/kg 每天、約 0.01 至約 25 mg/kg 每天或者約 0.05 至約 10 mg/kg 每天，其可以單劑量或多劑量給藥。適當的劑量水準可以是約 0.01 至約 100 mg/kg 每天，約 0.05 至約 50 mg/kg 每天或者約 0.1 至約 10 mg/kg 每天。在該範圍內，劑量可以是約 0.01 至約 0.1、約 0.1 至約 1.0、約 1.0 至約 10 或者約 10 至約 50 mg/kg 每天。

聯合治療

本文揭露的化合物或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥還可以與用於治療、預防或緩解本文提供的化合物有效的疾病的一種或多種症狀的其他物質結合或聯合使用。或者，僅作為例子，本文描述的一種化合物的療效可以經由施用佐劑來增強（即，佐劑本身可能僅具有最小的治療益處，但與另一治療劑聯合時，對病人的總體治療益處被提高）。

這樣的其他物質、佐劑或藥物可以經由為此普遍採用的途徑和量與本文揭露的化合物或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥同時或順序施用。當本文揭露的化合物的藥學可接受的鹽與一種或多種其他藥物同時使用時，含有這些其他藥物和本文揭露的化合物的藥物組合物可以使用，但不是必須的。因此，本文揭露的藥物組合物包括那些除了本文提供的化合物外還含有一種或多種其他活性成分或治療劑的藥物組合物。

在某些實施方案中，本文揭露的化合物可以與一種或多種本領域已知的NMDA受體調節劑相結合，包括但不限於苯環利定 (PCP) 、金剛烷胺、伊波加因、美金剛、右啡烷、開他敏、氧化亞氮和右美沙芬。

在某些實施方案中，本文提供的化合物可以與一種或多種本領域已知的天然、半合成或全合成的類罌粟鹼結合，包括但不限於嗎啡、可待因、蒂巴因、二乙醯嗎啡、氧可酮、氫可酮、氫嗎啡酮、羥嗎啡酮、尼可嗎啡、芬太

尼、α-甲基芬太尼、阿芬他尼、舒芬太尼、瑞芬太尼、卡芬太尼、羥甲酚太尼、呱替啶、凱托米酮、丙氧酚、右丙氧酚、美沙酮、洛呱丁胺、噴他佐辛、丁丙諾啡、埃托啡、布托啡諾、納布啡、左啡諾、納洛酮、納曲酮和曲馬多。

在某些實施方案中，本文揭露的化合物可以與本領域已知的一種或多種類罌粟鹼(opiod)拮抗劑結合，包括但不限於納美芬、納曲酮和納洛酮。

在某些實施方案中，本文揭露的化合物可與一種或多種本領域已知的局部和/或全身麻醉劑和鎮靜劑結合，包括但不限於異丙酚、普魯卡因、利多卡因、丙胺卡因、布比卡因、左旋布比卡因、氧化亞氮、氟烷、恩氟烷、異氟烷、七氟烷、地氟烷、硫噴妥鈉、美索比妥、依託咪酯、地西泮、咪達唑侖、蘿拉西泮、琥珀醯膽鹼、維庫溴銨、羅庫溴銨、呱庫溴銨、萊庫溴銨、筒箭毒鹼和加拉明。

本文揭露的化合物還可以與其他類化合物聯合給藥，包括但不限於：內皮素轉化酶(ECE)抑制劑，例如磷酸阿米酮；促凝血素受體拮抗劑，例如伊非曲班；鉀通道開放劑；凝血酶抑制劑，例如水蛭素；生長因數抑制劑，例如PDGF活性調節劑；血小板活化因數(PAF)拮抗劑；抗血小板劑，例如GPIIb/IIIa阻滯劑(例如，阿昔單抗(abdximab)、依替巴肽和替羅非班)、P2Y(AC)拮抗劑(例如，氯吡格雷、噻氯匹定和CS-747)和阿斯匹林；抗凝

劑，例如華法林；低分子量肝素，例如依諾肝素；VIIa因數抑制劑和 Xa 因數抑制劑；腎素抑制劑；中性鏈肽內切酶 (NEP) 抑制劑；血管肽酶抑制劑（雙重NEP-ACE抑制劑），例如奧馬曲拉和 gemopatrilat；HMG CoA還原酶抑制劑，例如普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、NK-104（還稱為伊伐他汀、尼伐他汀或 nisbastatin) 和 ZD-4522（還稱為羅蘇伐他汀或atavastatin或visastatin)；角鯊烯合成酶抑制劑；氯貝特；膽汁酸多價螯合劑，例如消膽胺；煙酸；抗動脈粥樣硬化劑，例如 ACAT 抑制劑；MTP抑制劑；鈣通道阻滯劑，例如阿羅地平磺酸鹽；鉀通道啟動劑；α-組胺 H1 劑；β-組胺 H1 劑，例如卡維地洛和美托洛爾；抗心律不齊藥；利尿劑，例如氯噻嗪 (chlorothlazide)、氫氯噻嗪(hydrochiorothiazide)、氟甲噻嗪、氫化氟甲噻嗪、苄氟甲噻嗪、甲氯噻嗪、三氯噻嗪 (trichioromethiazide)、泊利噻嗪、苯丙噻嗪(benzothlazide)、依他尼酸、替尼酸 (tricrynafen)、氯噻酮、呋塞米 (furosenilde)、musolimine、布美他尼、三氨喋呤、阿米洛利和螺內酯；血栓溶解劑，例如組織纖維蛋白溶酶原啟動劑(tPA)、重組 tPA、鏈激酶、尿激酶、尿激酶原和茴醯化纖溶酶原鏈激酶啟動劑複合物 (APSAC)；抗糖尿病劑，例如雙胍（例如二甲雙胍）、糖苷酶抑制劑（例如，阿卡波糖）、胰島素、氯茴苯酸類（例如，瑞格列奈）、磺脲類（例如，格列美脲、格列本脲和格列吡嗪）、噻唑烷二酮類（例如曲格列酮、羅格列酮和匹格列酮）和PPAR-γ拮抗

劑；腎上腺皮質激素受體拮抗劑，例如螺內酯和依普利酮；生長激素促分泌劑；aP2 抑制劑；磷酸二酯酶抑制劑，例如 PDE III 抑制劑（例如，西洛他唑）和 PDE V 抑制劑（例如，昔多芬、他達拉非 (tadalafil)、伐地那非 (vardenafil)）；蛋白質酪氨酸激酶抑制劑；抗炎劑；抗增殖劑，例如氨甲喋呤、FK506 (他克莫司、普樂可複）、麥考酚酸嗎乙酯；化學治療劑；免疫抑制劑；抗癌劑和細胞毒素劑（如烷化劑，例如氮芥、烷基磺酸鹽、亞硝基脲、氮丙啶和三氮烯）；抗代謝物，例如葉酸拮抗劑、嘌呤類似物和吡啶類似物；抗生素，例如蒽環類抗生素、爭光黴素、絲裂黴素、更生黴素和普卡黴素；酶，例如 L-門冬醯胺酶；法呢基 - 蛋白質轉移酶抑制劑；激素劑，例如糖皮質激素（例如，可的松）、雌激素 / 雌激素對抗劑、雄激素 / 雄激素對抗劑、黃體酮和促黃體激素釋放激素拮抗劑以及醋酸奧曲肽；微管破壞劑，例如 ecteinascidins；微管穩定劑，例如紫杉醇、多西紫杉醇和 epothilones A-F；植物衍生產品，例如長春花生物鹼、鬼臼乙叉甙和紫杉烷類；以及拓撲異構酶抑制劑；異戊二烯基 - 蛋白轉移酶抑制劑；和環孢黴素；類固醇，例如潑尼松和地塞米松；細胞毒類藥物，例如硫唑嘌呤 (azathiprine) 和環磷醯胺；TNF-α 抑制劑，例如替尼達普；抗 TNF 抗體或可溶的 TNF 受體，例如依那西普、雷帕黴素和來氟米特；和環氧化酶-2(COX-2)抑制劑，例如塞來考昔和羅非考昔；和混雜劑，例如羥基脲、丙卡巴肼、米托坦、六甲基蜜胺、金化合物、鉑配位

化合物，例如順鉑、沙鉑和卡鉑。

套組／產品

為了用於本文描述的治療應用，本文還描述了套組和產品。所述套組可以包含區分接收一個或多個容器例如管形瓶、管等的載體、包裝或容器，每個容器包含將在本文描述的方法中使用的單獨部分。適當的容器包括例如瓶、管形瓶、注射器和測試管。容器可以由多種材料例如玻璃或塑膠製成。

例如，容器可以包含一種或多種本文描述的化合物，任選與本文揭露的另一物質混合或聯合。容器任選具有無菌入口（例如，容器可以是靜脈注射溶液袋或具有塞子的管形瓶，所述塞子可由皮下注射針頭穿過）。這樣的套組任選包含化合物以及識別說明或標籤或與化合物在本文所述方法中使用相關的說明書。

套組通常包含一個或多個附加容器，每一個具有一種或多種不同的材料（例如任選為濃縮形式的試劑和／或裝置），其從商業和使用者角度是使用本文所述化合物所需要的。這類材料的非限制性實例包括但不限於緩衝劑、稀釋劑、填充劑、針頭、注射器；載體、包裝、容器、管形瓶和／或管標籤清單內容和／或使用說明，以及具有使用說明的包裝說明。通常還包括一組說明書。

標籤可以在容器上或與容器結合。當形成標籤的字母、數字或其他字元連接、模製或蝕刻入容器本身時，標籤可以在容器上；當標籤存在於可容納容器的貯藏器或載

體內時，標籤可以與容器結合，例如作為包裝說明。標籤可用以指示內含物將用於具體治療應用。標籤還可以指示內容物例如在本文描述的方法中使用說明。這些其他治療劑可以例如以 Physicians' Desk Reference (PDR) 中指示的量使用，或者由本領域普通中具有通常知識者確定。

除非另有說明，本文使用的下述簡稱具有如下含義： Me 指甲基 (CH_3-)、Et指乙基(CH_3CH_2-)， i-Pr 指異丙基 (($CH_3)_2CH_2$-)， t-Bu 或叔丁基指叔丁基 (($CH_3)_3CH$-)，Ph指苯基， Bn 指苄基 ($PhCH_2$-)，Bz指苯甲醯基 (PhCO-)， MOM 指甲氧基甲基， Ac 指乙醯基，TMS指三甲基矽烷基，TBS 指叔丁基二甲基矽烷基， Ms 指甲烷磺醯基 (CH_3SO_2-)，Ts指對甲苯磺醯基 (p-CH_3PhSO_2-)，Tf指三氟甲烷磺醯基 (CF_3SO_2-)， TfO 指三氟甲烷磺酸 (CF_3SO_3-)， D_2O 指氧化氘，DMF指N,N-二甲基甲醯胺， DCM 指二氯甲烷 (CH_2Cl_2)，THF 指四氫呋喃， EtOAc 指乙酸乙酯，Et_2O 指二乙基醚， MeCN 指乙腈 (CH_3CN)，NMP指 1-N- 甲基 -2-吡咯烷酮， DMA 指N,N-二甲基乙醯胺，DMSO 指二甲基亞碸，DCC指 1,3- 二環己基二碳化二亞胺， EDCI 指1-(3-二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳化二亞胺，Boc 指叔丁基羰基， Fmoc 指9- 芴基甲氧基羰基， TBAF 指氟化四丁銨， TBAI 指碘化四丁銨， TMEDA 指 N,N,N,N- 四甲基乙烯二胺、 Dess-Martin periodinane 或 Dess Martin 試劑指 1,1,1- 三乙醯氧基 -1,1- 二氫 -1,2- 苯碘醯 -3(1H) 酮， DMAP 指 4-N,N-二甲基氨基吡啶， $(i\text{-}Pr)_2NEt$ 或 DIEA 或Hunig's鹼指N,N-二

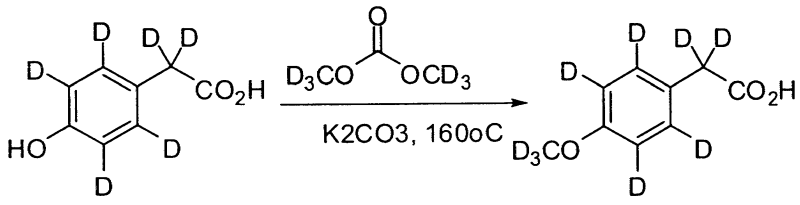
乙基異丙胺，DBU指 1,8- 二氮雜雙環 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯，$(DHQ)_2AQN$ 指二氫奎寧蒽醌 -1,4- 二基二醚，$(DHQ)_2PHAL$ 指二氫奎寧酞嗪 -1,4- 二基二醚，$(DHQ)_2PYR$ 指二氫奎寧 2,5- 二苯基 -4,6- 嘧啶二基二醚，$(DHQD)_2AQN$ 指二氫奎尼丁蒽醌 -1,4- 二基二醚，$(DHQD)_2PHAL$ 指二氫奎尼丁酞嗪 -1,4- 二基二醚，$(DHQD)_2PYR$ 指二氫奎尼丁 2,5- 二苯基 -4,6- 嘧啶二基二醚，LDA 指二異丙醯胺鋰，LiTMP 指 2,2,6,6- 四甲基哌啶醯胺鋰，n-BuLi 指正丁基鋰，t-BuLi 指叔丁基鋰，IBA 指 1- 羥基 -1,2- 苯碘醯 -3(1H) 酮 1- 氧化物，OsO_4 指四氧化鋨，m-CPBA 指間氯過苯甲酸，DMD 指二甲基雙環氧乙烷，PDC 指重鉻酸吡啶，NMO 指 N- 甲基嗎啉 -N- 氧化物，NaHMDS 指六甲基二矽胺鈉，LiHMDS 指六甲基二矽胺鋰，HMPA 指六甲基磷醯胺，TMSCl 指三甲基矽烷基氯化物，TMSCN 指三甲基矽烷基氰化物，TBSCl 指叔丁基二甲基矽烷基氯化物，TFA 指三氟乙酸，TFAA 指三氟乙酸酐，AcOH 指乙酸，Ac_2O 指乙酸酐，AcCl 指乙醯氯，TsOH 指對甲苯磺酸，TsCl 指對甲苯磺醯基氯化物，MBHA 指 4- 甲基二苯甲胺，BHA 指二苯甲胺，$ZnCl_2$ 指二氯化鋅 (II)，BF_3 指三氟化硼，$Y(OTf)_2$ 指三氟甲烷磺酸釔 (III)，$Cu(BF_4)_2$ 指四氟硼酸銅 (II)，LAH 指氫化鋁鋰 ($LiAlH_4$)，LAD 指氘化鋁鋰，$NaHCO_3$ 指碳酸氫鈉，K_2CO_3 指碳酸鉀，NaOH 指氫氧化鈉，KOH 指氫氧化鉀，LiOH 指氫氧化鋰，HCl 指鹽酸，H_2SO_4 指硫酸，$MgSO_4$ 指硫酸鎂，以及 Na_2SO_4 指硫酸鈉。^1H NMR 指

質子核磁共振，^{13}C NMR 指碳 -13 核磁共振，NOE指核歐沃豪斯效應 (nuclear overhauser effect)，NOESY指核歐沃豪斯和交換光譜，COSY 指同核相關光譜，HMQC指質子檢測的異核多重量子相干，HMBC指異核多量子相關，s 指單峰，br s 指寬單峰，d 指雙重峰，br d 指寬雙重峰，t 指三重峰，q 指四重峰，dd指雙組雙重峰，m指多重峰，ppm 指百萬分率，IR指紅外光譜，MS 指質譜，HRMS 指高分辨質譜，EI指電子衝擊，FAB 指快速原子轟擊，CI指化學電離，HPLC 指高壓液相層析法，TLC指薄層層析法，R_f指保留指數，R_t指保留時間，GC 指氣相層析法，min 是分鐘，h 是小時，rt 或 RT 是室溫或環境溫度，g 是克，mg 是毫克，kg是千克，L 是升，mL 是毫升，mol 是莫耳，以及 mmol 是毫莫耳。

本發明進一步經由下述實施例描述。

實施例

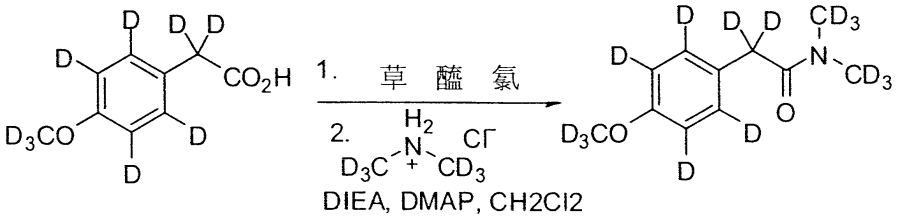
實施例 1 – d_9-2-(4- 甲氧基苯基)- 乙酸



d_9-(4- 甲氧基苯基)- 乙酸可以根據已知的文獻方法製備，Ouk 等, *Green Chemistry*, **2002**, *4(5)*, 431-435，其經由引用整體結合入本文，經由將 d_6-(4- 羥基苯基)- 乙酸(1 當量，Cambridge Isotopes Laboratories), K_2CO_3 (0.04 當量) 與 d_6-

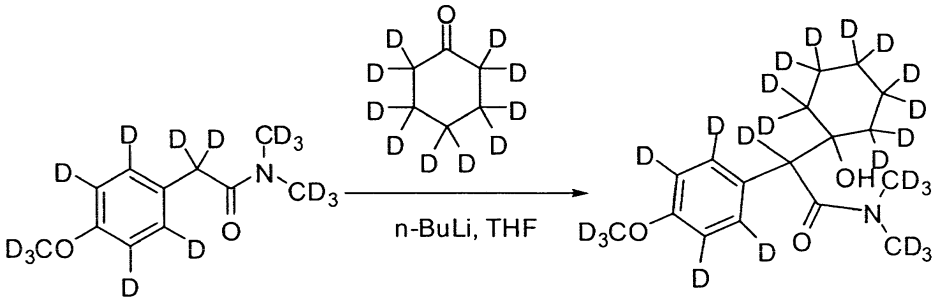
碳酸二甲基酯(1.25當量，Cambridge Isotopes Laboratories)在160°C下反應完全。

實施例2－d_{15}-2-(4-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-乙醯胺



題述化合物根據Yardley等，*Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, *33*(10), 2899-2905中描述的方法製備，其經由引用整體結合入本文。d_9-(4-甲氧基苯基)-乙酸(1當量)的二氯甲烷溶液用草醯氯(1.22當量)和DMF(催化量)處理，然後在室溫下攪拌，直至所有的酸轉化為醯基氯。減壓除去溶劑，殘留物吸收於二氯甲烷，並用d_6-二甲胺鹽酸鹽(1當量，Cambridge Isotopes Laboratories)，乙基二異丙胺(2.1當量)和DMAP(0.2當量)處理。混合物攪拌過夜，減壓除去溶劑，粗殘留物經由二氧化矽凝膠柱層析法純化。

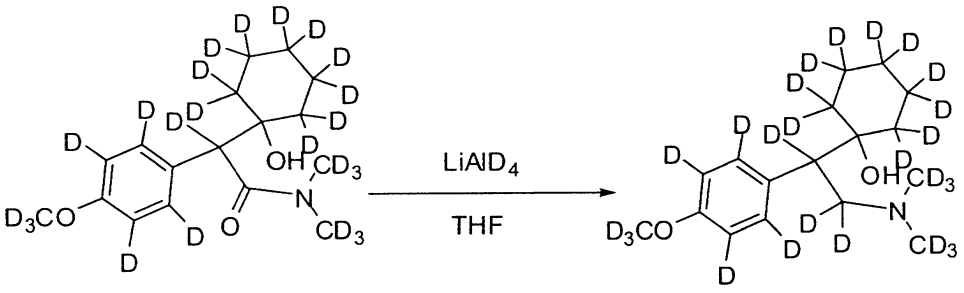
實施例3－d_{24}-2-(1-羥基環己基)-2-(4-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-乙醯胺



題述化合物根據Yardley等，*Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, *33*(10), 2899-2905中描述的方法製備，其經由

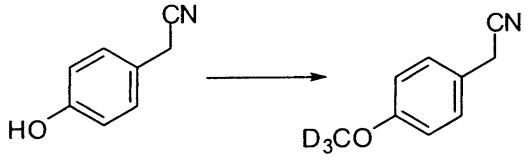
引用整體結合入本文。 d_{15}-2-(4- 甲氧基苯基)-N,N- 二甲基 - 乙醯胺(1 當量) 的 THF 溶液用正丁基鋰(1 當量) 在 -78°C 處理。混合物在 -78°C 攪拌90分鐘；添加 d_{10}- 環己酮 (1.2 當量, Sigma-Aldrich)的 THF 溶液，並保持攪拌至反應完全。經由添加 D_2O(2 當量) 淬滅反應，混合物加熱至室溫，減壓除去溶劑，粗殘留物經由二氧化矽凝膠柱層析法純化。

實施例 4 – d_{26}-1-[2- 二甲基氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇



題述化合物根據 Yardley 等 , *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, *33*(10), 2899-2905 中描述的方法製備，其經由引用整體結合入本文。 d_{24}-2-(1- 羥基環己基)-2-(4- 甲氧基苯基)-N,N- 二甲基 - 乙醯胺(1 當量) 的 THF 溶液在 0°C 滴加至氘化鋁鋰 (1.6 當量) 混合物，並攪拌至反應完全。反應用 D_2O 淬滅，並在本領域中具有通常知識者已知的標準條件下操作。然後過濾混合物，沉澱用 THF 洗滌幾次。蒸發合併的濾液，殘留物從適當的溶劑重結晶。

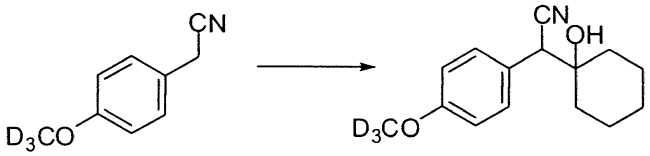
實施例 5 – d_3-(4- 甲氧基苯基)- 乙腈



d_3- 碘甲烷 (8.70 g, 60 mmol) 室溫下添加至經攪拌的含有碳酸鉀 (6.21 g, 45 mmol) 的 (4- 羥基苯基)- 乙腈 (4.50 g, 30 mmol) 的丙酮(30 mL)溶液，混合物回流加熱過夜，冷卻至室溫，過濾，濃縮產生粗產物，粗產物經由使用己烷 - 乙酸乙酯的快速層析法純化以提供需要的產品 d_3-(4- 甲氧基苯基)- 乙腈，為淡黃色油。

產率： 3.99 g (89%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) ppm: 3.67(s, 2H), 6.88(d, 2H, J = 8.7Hz), 7.22(d, 2H, J = 8.7Hz).

實施例 6 – d_3-(1- 羥基環己基)-(4- 甲氧基苯基)- 乙腈

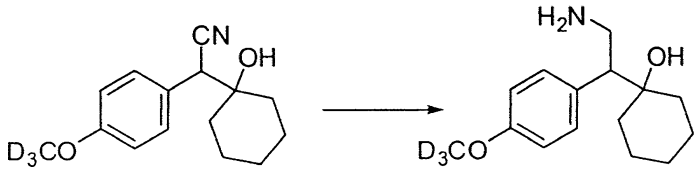


四正丁基硫酸氫銨 (0.10 g, 0.29 mmol) 和 2N NaOH (1.2 mL)0°C 下順序添加至劇烈攪拌的 d_3-(4- 甲氧基苯基)- 乙腈 (0.85 g, 5.66 mmol) ，攪拌持續30分鐘。 0-5°C 下向該混合物添加環己酮 (0.67 g, 6.8 mmol)10 分鐘。反應混合物加熱至環境溫度，劇烈攪拌額外 1 小時。過濾白色沉澱，用水和己烷洗滌，產生想要的為白色固體的產物 d_3-(1- 羥基環己基)-(4- 甲氧基苯基)- 乙腈。

產率： 1.28g (91%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) ppm: 1.05-1.80 (m, 10H), 3.73 (s, 1H), 6.90 (d, 2H, J = 8.7Hz), 7.27 (d, 2H, J = 8.7Hz).

實施例 7 - d_3-1-[2- 氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]-

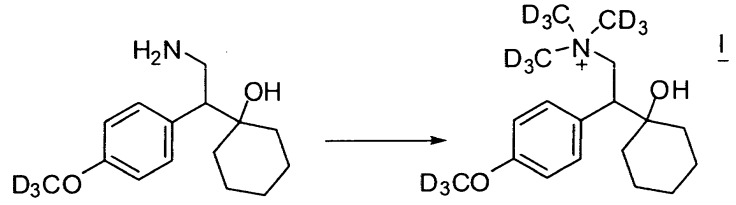
環己醇



在配有雷氏鎳催化劑筒的H-Cube™連續流動式氫化反應器 (Thales Nanotechnology, Budapest, Hungary) 上還原 d_3-(1- 羥基環己基)-(4- 甲氧基苯基)- 乙腈 (400.0 mg, 1.61 mmol) (洗脫液：2.0M氨的甲醇溶液，流速：1 mL/min，溫度：80℃，壓力：80 bar)，產生為澄清無色油的想要產物 d_3-1-[2- 氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇。

產率： 280 mg (69%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.05-1.80 (m, 10H), 2.59 (br s, 2H), 2.68 (t, 1H, 6.9Hz), 3.21 (m, 2H), 6.83 (d, 2H, J = 9.0Hz), 7.17 (d, 2H, J = 9.0Hz).

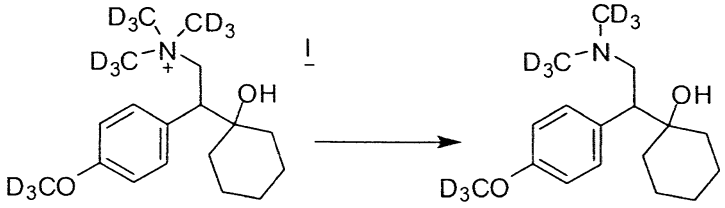
實施例 8 – d_{12}-1-[2- 三甲基銨-l-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇碘化物



D_3- 碘甲烷 (0.4 mL, 6.34 mmol) 和碳酸鉀 (424 mg, 3.0 mmol) 在環境溫度下添加至 $d_3$1-[2- 氨基-l-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇 (252 mg, 1.0 mmol) 的無水四氫呋喃 (1.5 ml.) 溶液，並在環境溫度下攪拌20小時。反應混合物用四氫呋喃稀釋，過濾，濾液真空濃縮以產生為灰褐色固體的產物 d_{12}-1-[2- 三甲基銨 -1-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇碘化

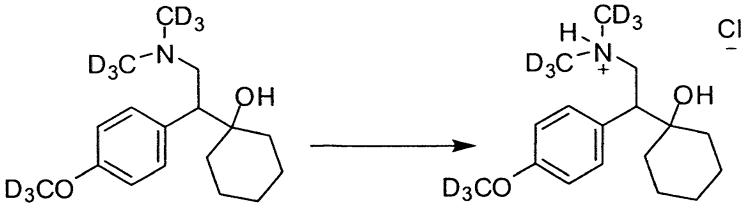
物。 ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm: 0.90-1.80 (m, l0H), 3.19 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1Hz, 2H).

實施例 9 – d_9-1-[2- 二甲基氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)-乙基]- 環己醇 (d_9- 文拉法辛)



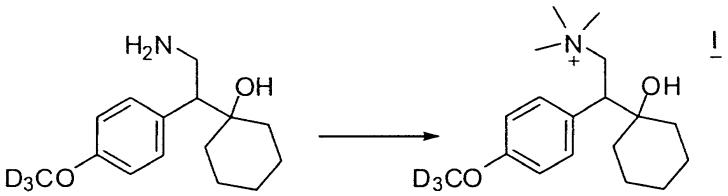
d_{12}-1-[2- 三甲基銨 -1-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇碘化物的 3- 氨基 -l- 丙醇 (1 mL) 溶液在 170 ℃ 加熱 4 小時，冷卻至環境溫度，用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥並減壓濃縮。得到的殘留物溶解於 6N 鹽酸 (5 ml.) ，用醚洗滌。水層用 30% 無水氫氧化鈉鹼化至 pH = 11-12 ，並用乙酸乙酯萃取。有機萃取液用鹽水洗滌，乾燥並濃縮以產生 d_9- 文拉法辛 (208 mg, 73%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0.78-1.80 (m, l0H), 2.33 (dd, 1H, J = 12.0, 3.3 Hz), 2.96 (dd, 1H, J = 12.0, 3.3 Hz), 3.31 (t, 1H, J = 12.0 Hz), 6.81 (d, 2H, J = 9.0Hz), 7.17 (d, 2H, J = 9.0Hz). MS (m/z): 287 (M+1).

實施例 10 – d_9-1-[2- 二甲基氨基 -l-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇鹽酸鹽 (d_9- 文拉法辛鹽酸鹽)



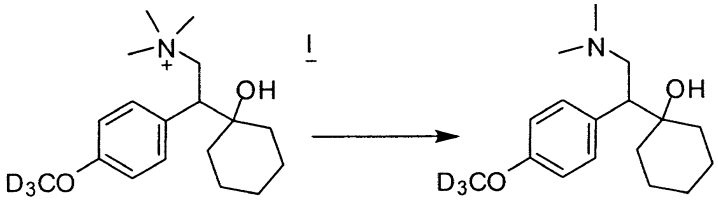
d_9- 文拉法辛(63mg, 0.22 mmol)的醚(10 mL)溶液在 0 ℃用 2N 鹽酸的醚 (0.2 mL) 溶液處理10分鐘。過濾收集白色沉澱，用醚洗滌，真空乾燥以產生 d_9- 文拉法辛鹽酸鹽 (60mg, 85%). 1H-NMR (CD_3OD) δ ppm: 0.95-1.80 (m, 10H), 2.83 (s, 6H), 3.04 (dd, 1H, J = 9.9, 5.4 Hz), 3.68 (m, 2H), 6.96 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 9.0 Hz).

實施例 11 – d_3-1-[2- 三甲基銨-l-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇碘化物



用甲基碘化物替代 d_3- 甲基碘化物，根據實施例 8 製備。 1H-NMR (CD_3OD) δ ppm: 0.90-1.80 (m, 10H), 3.05 (s, 9H), 3.12 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1Hz, 2H).

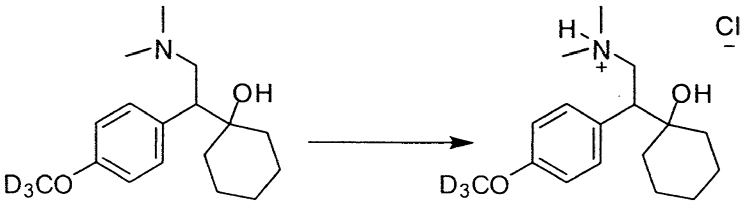
實施例 12 – d_3-1-[2- 二甲基氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇 (d_3- 文拉法辛)



根據實施例 9 製備。 1H-NMR (CD_3OD) δ ppm: 0.84-1.54 (m, 10H), 2.42 (s, 6H), 2.84-2.92 (m, 2 H), 3.26-3.36 (m, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.18 (d, 2H).

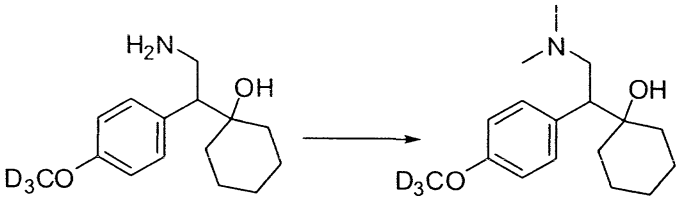
實施例 13 – d_3-1-[2- 二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)- 乙

基]-環己醇鹽酸鹽 (d_3- 文拉法辛鹽酸鹽)



根據實施例10製備。

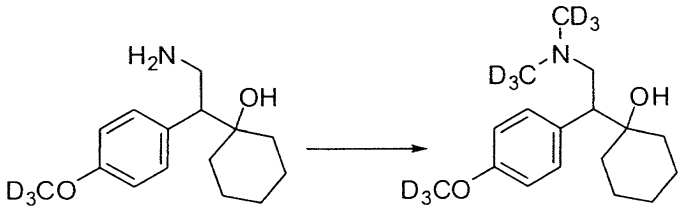
實施例 14 - d_3-1-[2- 二甲基氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)-乙基]-環己醇 (d_3- 文拉法辛)



d_3-1-[2-氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇 (207 mg, 0.82 mmol), 37% 甲醛 (0.3 mL) 水溶液，甲酸 (0.3 mL) 和水 (2 mL) 在 80-90 ℃ 攪拌12小時，真空濃縮至體積為 1.5 mL，滴加 20% 氫氧化鈉水溶液鹼化，並用乙酸乙酯萃取。合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，產生粗殘留物，其經由二氧化矽凝膠層析法（乙酸乙酯 - 甲醇 - 氫氧化銨）純化產生想要的產物 d_3-1-[2- 二甲基氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇。

產率： 24.4 mg (11%). ^{1}H-NMR (甲醇 -d_4) δ ppm: 0.84-1.54 (m, 10 H), 2.42 (s, 6 H), 2.84-2.92 (m, 2 H), 3.26-3.36 (m, 1 H), 6.87 (d, 2 H), 7.18 (d, 2 H).

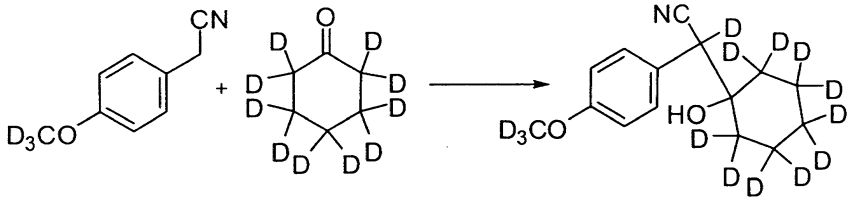
實施例 15 – d_9-1-[2- 二甲基氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇 (d_9- 文拉法辛)



d_3-1-[2- 氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇 (0.126 g, 0.5 mmol) 、 d_2- 甲酸 (0.3 mL) 和 d_2- 甲醛 (D_2O 中 20 wt% , 0.25 mL) 的 D_2O(1.5 mL) 溶液在 100°C 加熱 16 小時，冷卻至環境溫度，用水 (5 mL) 稀釋，用 35% 氨水中和，用乙酸乙酯萃取。合併的有機層經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮產生粗殘留物，其經由快速層析法 (乙酸乙酯 - 甲醇 -NH_4OH) 純化產生想要的為淡黃色半固體的產物 d_9-1-[2- 甲基氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇。

產率： 0.024 g (20%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) ppm: 0.78-1.80 (m, 10H), 2.33 (dd, 1H, J = 12.0, 3.3 Hz), 2.96 (dd, 1H, J = 12.0, 3.3 Hz), 3.31 (t, 1H, J =12.0 Hz), 6.81 (d, 2H, J = 9.0Hz), 7.17 (d, 2H, J = 9.0Hz). MS (m/z): 287 (M+1).

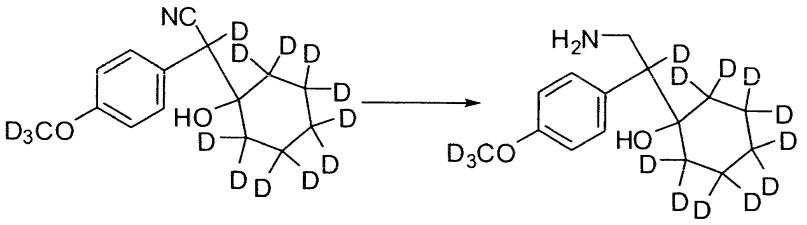
實施例 16 – d_{14}-(1- 羥基環己基)-(4- 甲氧基苯基)- 乙腈



題述化合物如實施例 6 製備，用 d_{10}- 環己酮 (Sigma-Aldrich) 替代環己酮，用 2N NaOD 的 D_2O 溶液替代 2N NaOH 水溶液。最終產物經由從乙酸乙酯 - 己烷重結晶純化。

產率 (60%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) ppm: 1.60 (br s, 1H), 6.90 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.26 (d, 2H, J = 8.4Hz).

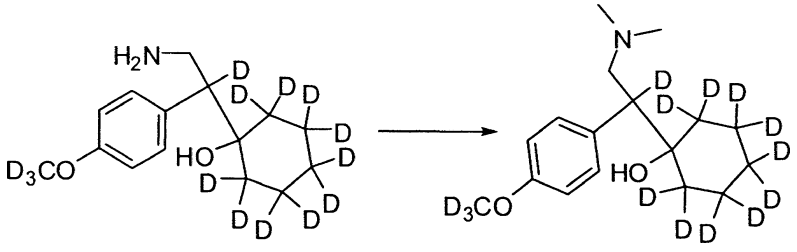
實施例 17 – d_{14}-1-[2- 氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇



在配有雷氏鎳催化劑筒 (洗提液 : 2.0M 氨的甲醇溶液，流速：1 mL/min, 溫度：80℃，壓力：80 bar) 的 H-Cube™ 連續流動式氫化反應器 (Thales Nanotechnology, Budapest, Hungary) 上還原 d_{14}-(1- 羥基環己基)-(4- 甲氧基苯基)- 乙腈 (570.0 mg, 2.21 mmol)，產生為澄清無色油的想要的產物 d_{14}-1-[2- 氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇。

產率： 530 mg (92%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2.62 (br s, 3H), 3.21 (dd, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.17 (d, 2H) .

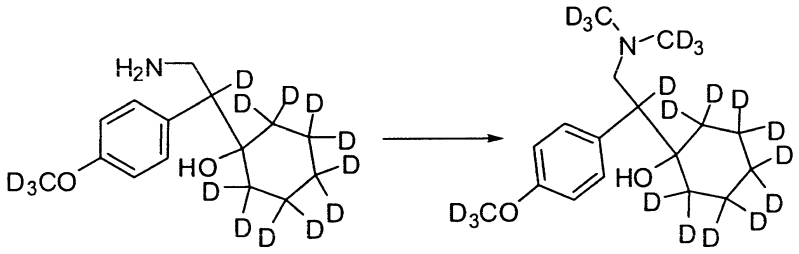
實施例 18 – d_{14}-1-[2- 二甲基氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇 (d_{14}- 文拉法辛)



d_{14}-1-[2- 氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇 (257.0 mg, 0.98 mmol) 、甲酸 (0.334 mL) 和甲醛 (水中 37% , 0.146 mL) 的水 (2.32 mL) 溶液在室溫下攪拌45分鐘。添加甲醛 (水中37%, 0.146 mL)，混合物加熱回流17小時，冷卻至室溫，用乙酸乙酯洗滌，用20%氫氧化鈉水溶液鹼化，用乙酸乙酯萃取。合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥 (Na_2SO_4) ，過濾並真空濃縮產生粗殘留物，其經由柱層析法 (乙酸乙酯 - 甲醇 - 氫氧化銨) 純化產生為澄清無色油的想要的產物 d_{14}-1-[2- 二甲基氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇。

產率： 154.4 mg (54%), ^{1}H-NMR (甲醇 -d_4) δ ppm: 2.25 (s, 6 H), 2.55 (d, 1 H), 3.14 (d, 1 H), 6.84 (d, 2 H), 7.13 (d, 2 H).

實施例19 – d_{20}-1-[2-二甲基氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇 (d_{20}- 文拉法辛)

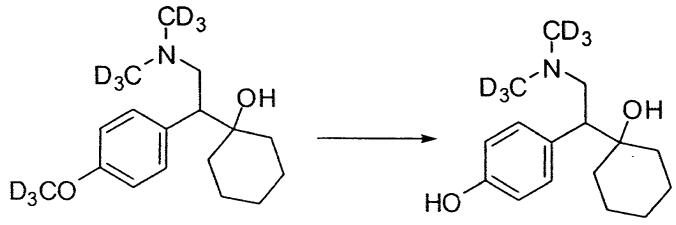


題述化合物如實施例15製備。

產率 (31%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) ppm: 2.33 (d, 1H, J = 12.6Hz), 3.30 (d, 1H, J = 12.6Hz), 6.81 (d, 2H, J = 9.0Hz), 7.05 (d, 2H, J = 9.0Hz). MS (m/z): 298 (M+1).

實施例20 – d_6-4-[2- 二甲基氨基 -1-(1- 羥基環己基)-

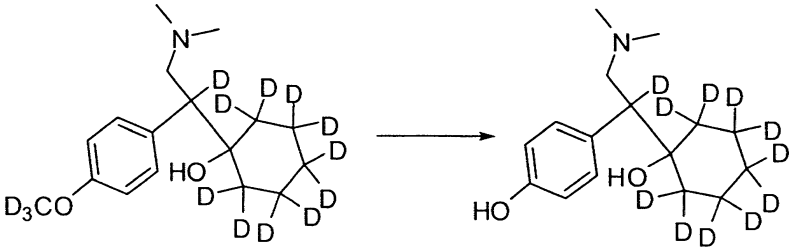
乙基]-酚 (d_6-O-去甲基文拉法辛)



1.0 M 三溴化硼的二氯甲烷 (0.125mL, 0.125mol) 溶液在 –40°C 添加至攪拌的 d_9- 文拉法辛 (17 mg, 0.059 mmol) 的二氯甲烷 (0.5 mL) 溶液 5 分鐘，混合物在30分鐘內加熱至 0°C 。 0°C 攪拌額外 3 小時後，反應在 0°C 用 2N NaOH 水溶液 (0.35 mL) 淬滅，並將混合物緩慢升至環境溫度，過夜伴隨攪拌。減壓除去溶劑，得到的殘留物用乙酸乙酯萃取。合併的有機層用鹽水洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾，真空濃縮產生為灰褐色固體的題述化合物。

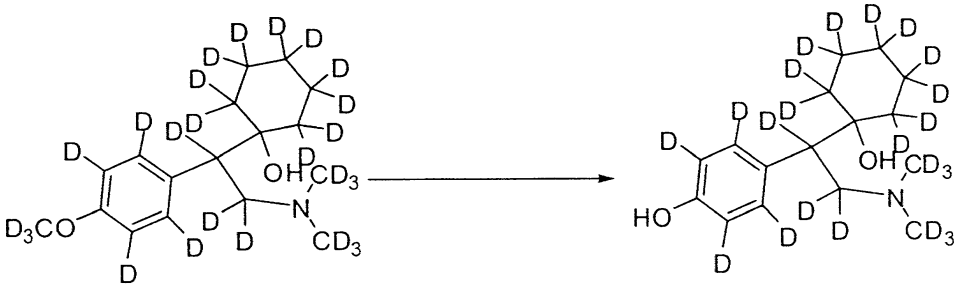
產率： 75%. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 0.75-1.80 (m, 10H), 2.52 (dd, 1H, J = 12.3, 4.2 Hz), 2.99 (dd, 1H, J = 10.2, 4.2 Hz), 3.39 (t, 1H, J = 10.8 Hz), 6.75 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 8.7 Hz). MS: m/z 270.1 (M^++1).

實施例21 – d_{11}-4-[2-二甲基氨基 -1-(1-羥基環己基)-乙基]-酚 (d_{11}-O-去甲基文拉法辛)



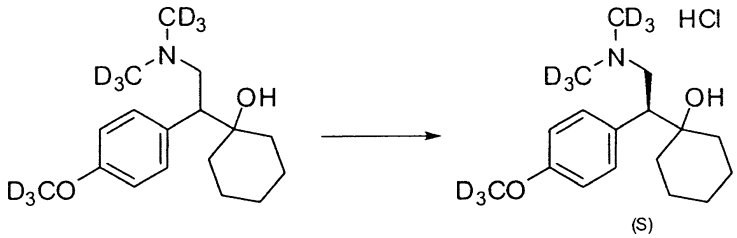
題述化合物根據實施例20從 d_{14}- 文拉法辛製備。

實施例22 – d_{23}-4-[2-二甲基氨基 -1-(1- 羥基環己基)-乙基]- 酚 (d_{23}-O- 去甲基文拉法辛)



題述化合物根據實施例20從 d_{26}- 文拉法辛製備。

實施例23 –(S)-d_9-1-[2-二甲基氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇鹽酸鹽 ((S)-d_9- 文拉法辛HCl)



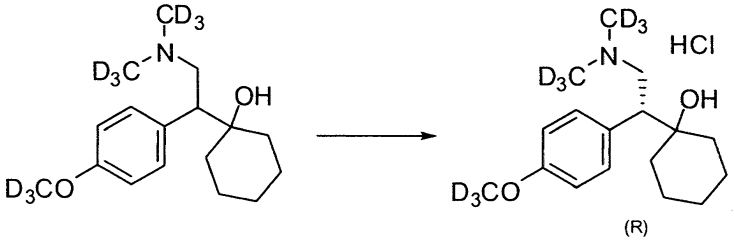
(-)- 二 - 對甲苯醯基 -L- 酒石酸 (3.60 mmol) 的乙酸乙酯 (10mL) 溶液室溫下一次性加入 d_9- 文拉法辛 (7.22 mmol) 的乙酸乙酯 (20 mL) 溶液，混合物室溫攪拌 4 小時。過濾收集產生的沉澱，乾燥，從甲醇和乙酸乙酯的混合物重結晶產生為白色晶體的 d_9-(S)- 文拉法辛二 - 對甲苯醯基 -L 酒石酸鹽 (光學純度 >99.5% ，經由手性 HPLC)。濾液用以提供 d_9-(R)- 文拉法辛 (見實施例 18) 。手性分離在環境溫度下在配有 Chirobiotic V 手性柱 (Astec), 250 x 4.6 mm 柱的 Agilent 1100 HPLC 上進行。洗脫梯度： 5 mM 乙酸銨的水 (60%) 和四氫呋喃 (40%) 溶液；流速 : 1 mL/min; 洗脫時間 : 30 分鐘；進樣體積 : 10 µL 注射 (1 mg/mL) 。UV 波長 : 229 nm 。所有樣品溶於乙腈 - 水 (1:1) 。

d_9-(S)- 文拉法辛二 - 對甲苯醯基-L酒石酸鹽懸浮於二氯甲烷(25 mL)，並用 2N NaOH 處理直至 pH 13 。分層，用二氯甲烷萃取水層。合併的有機層用鹽水洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮產生為白色固體的 d_9-(S)- 文拉法辛。產率： 0.71g. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 0.75-1.80 (m, 10H), 2.37(s, 6H), 2.40(m, 1H), 3.01 (dd, 1H, J = 11.1, 3.3 Hz), 3.39 (t, 1H, J = 12.0 Hz), 6.81 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 8.7 Hz). MS: m/z 281.3 (M^++1).

d_9-(S)- 文拉法辛 (0.69g, 2.46 mol) 溶解於醚(30 mL)，用 2N HCl 的醚(1.7mL)溶液在 0-5°C 下處理10分鐘。沉澱經過濾，用醚洗滌，從醚和甲醇的混合物重結晶產生為白色固體的 d_9-(S)- 文拉法辛鹽酸鹽 (光學純度 >99.5% ，通過手性 HPLC) 。

產率： 0.55g. ^{1}H-NMR (CD_3OD) : 0.95-1.80 (m, 10H), 2.83(s, 6H), 3.04 (dd, 1H, J = 9.9, 5.4 Hz), 3.68 (m, 2H), 6.96 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 9.0 Hz). 手性 HPLC: RT = 23.45 min.

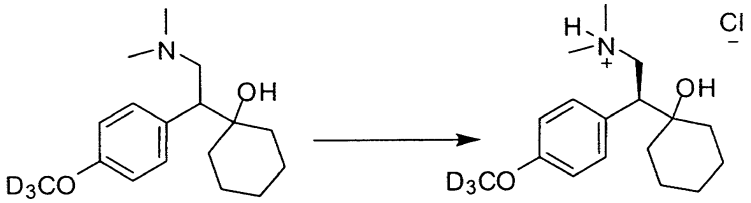
實施例 24 – (R)-d_9-1-[2- 二甲基氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇鹽酸鹽 ((R)-d_9- 文拉法辛 HCl)



實施例23中獲得的濾液經減壓濃縮，得到的殘留物(1.80g) 溶解於二氯甲烷，並如實施例23用 2N NaOH 處理，用鹽水洗滌，濃縮產生白色固體(1.01g)，其溶解於乙酸乙

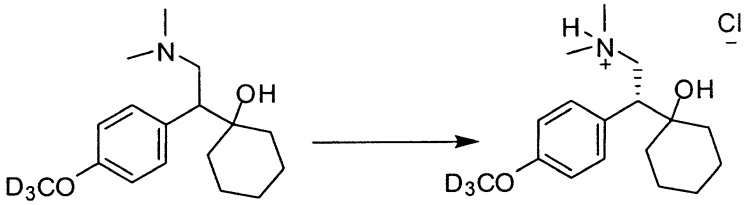
酯(15mL)，並用(+)-二-對甲苯醯基-D-酒石酸的乙酸乙酯(10 mL)溶液處理。混合物在室溫攪拌4小時。過濾收集得到的白色沉澱，並從乙酸乙酯和甲醇的混合物重結晶產生 d_9-(R)-文拉法辛二-對甲苯醯基-D酒石酸鹽(光學純度>99.5%，通過手性HPLC)。如實施例23，製備相應的 d_9-(R)-文拉法辛游離鹼(光學純度>99.5%，通過手性HPLC)。

實施例25 – (S)-d_3-1-[2-二甲基氨基-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽((S)-d_3-文拉法辛HCl)



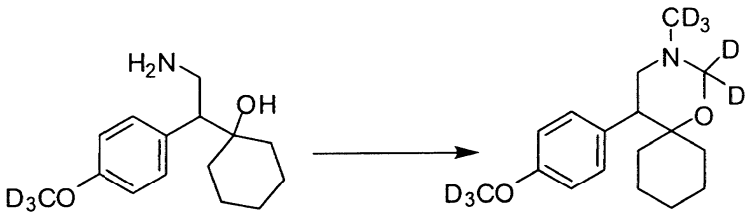
根據實施例23製備。

實施例26 – (R)-d_3-1-[2-二甲基氨基-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽((R)-d_3-文拉法辛HCl)



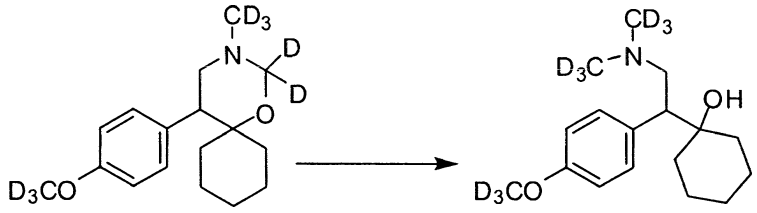
根據實施例23製備。

實施例27 – d_8-5-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-氧雜-3-氮雜-螺旋[5.5]十一烷



d_3-1-[2-氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇 (cydohexanol)(0.126 g, 0.5 mmol)、d_2甲酸 (0.3 mL) 和 d_2-甲醛 (20 wt%，於氧化氘中，0.25 mL) 的氧化氘 (1.5 mL) 溶液在 100°C 加熱16小時，冷卻至環境溫度，用水 (5 mL) 稀釋，用35%氨水中和，用乙酸乙酯萃取。合併的有機層經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮產生粗殘留物，其經由快速層析法 (乙酸乙酯 - 甲醇 - 氫氧化銨) 純化，產生想要的產物 d_8-5-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1-氧雜-3-氮雜-螺旋[5.5]十一烷 . ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 0.75-1.80 (m, 9H), 2.28 (br d, 1H), 2.70 (dd, 1H, J = 12.3, 3.6 Hz), 3.03 (dd, 1H, J = 12.3, 3.6 Hz), 3.21 (t, 1H, J = 12.3 Hz), 6.81 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.7 Hz). MS: rn/z 284 (M+l).

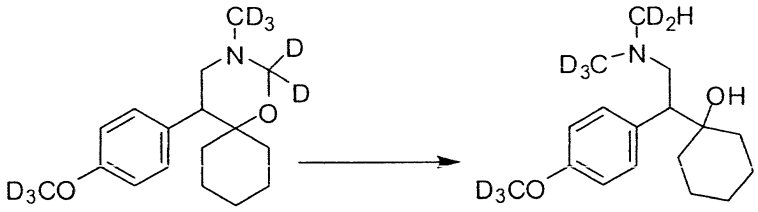
實施例 28 – d_9-1-[2-二甲基氨基-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇 (d_9-文拉法辛)



經攪拌的 d_8-5-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1-氧雜-3-氮雜-螺旋[5.5]十一烷 (1.93 g, 6.82 mmol) 的氧化氘(25 mL)乳濁液在環境溫度下用 d_2-甲酸 (1.96g, 40.92 mmol) 和30%氘氧化鈉的氧化氘(2.8 mL, 20.46 mmol)溶液處理。得到的澄清溶液在 100°C 加熱20小時，冷卻至環境溫度，用水稀釋，用 2N 氫氧化鈉水溶液鹼化至pH = 11，用乙酸乙酯萃

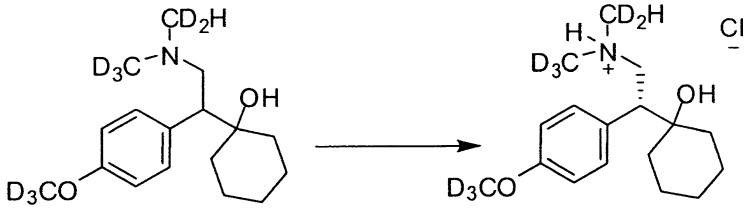
取。合併的有機層經乾燥，減壓濃縮產生粗殘留物，其經由快速柱層析法純化產生為白色固體的 d_9- 文拉法辛(1.21 g, 62%)。

實施例 29 – d_8-1-[2- 二甲基氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)-乙基]- 環己醇 (d_8- 文拉法辛)



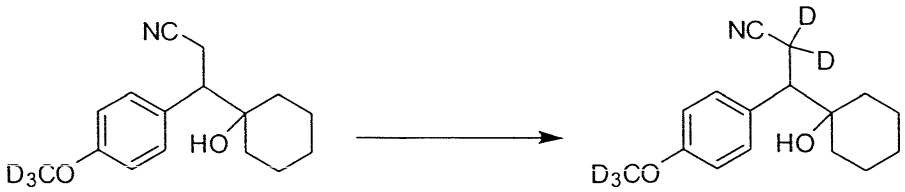
經攪拌的 d_8-5-(4- 甲氧基苯基)-3- 甲基 -1- 氧雜 -3- 氮雜 - 螺旋[5.5]十一烷(123 mg, 0.434 mmol)的水 (1 mL) 乳濁液在 100°C 用甲酸 (100 mg, 2.17 mmol) 和甲酸鈉處理 18 小時，冷卻至環境溫度，用水稀釋，用 2N 氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH = 11，用乙酸乙酯萃取。合併的有機萃取液經乾燥，減壓濃縮產生粗殘留物，其經由快速柱層析法產生為白色固體的 d_8- 文拉法辛(68 mg, 55%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 0.75-1.80 (m, l0H), 2.28 (s, 1H), 2.32 (dd, 1H, J = 12.3, 3.3 Hz), 2.96 (dd, 1H, J = 12.3, 3.3 Hz), 3.31 (t, 1H, J = 12.3 Hz), 6.81 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.7 Hz). MS: m/z 286.4 (M+l).

實施例 30 – d_8-1-[2- 二甲基氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)-乙基]- 環己醇鹽酸鹽 (d_8- 文拉法辛鹽酸鹽)



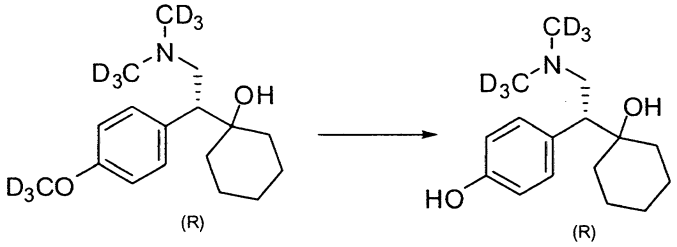
根據實施例23製備。^{1}H-NMR (CD_3OD) : 0.85-1.80 (m, 10H), 2.80 (s, IH), 3.04 (dd, IH, J = 9.9, 5.4 Hz), 3.59-3.75 (m, 2H), 6.96 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.30 (d, 2H, J = 8.4 Hz).

實施例31 – d_5-1-[2- 氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇



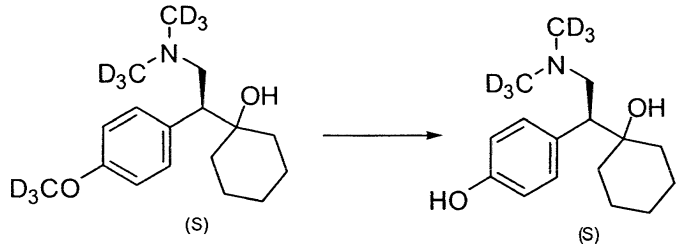
題述化合物可以根據實施例7的方法製備，經由用產生氘氣的氧化氘庫替代水庫。

實施例 32 – (R)-d_6-4-[2- 二甲基氨基 -1-(1- 羥基環己基)- 乙基]- 酚((R)-d_6-O- 去甲基文拉法辛)



題述化合物根據實施例20從 (R)-d_9- 文拉法辛製備。

實施例33 – (S)-d_6-4-[2-二甲基氨基 -1-(1- 羥基環己基)- 乙基]- 酚((S)-d_6-O- 去甲基文拉法辛)



題述化合物根據實施例20從 (S)-d_9- 文拉法辛製備。

實施例 34 - d_9-1-[2- 二甲基氨基-l-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇鹽酸鹽形式 A(d_9- 文拉法辛鹽酸鹽形式A)

d_9- 文拉法辛鹽酸鹽 (500mg) 在約60℃溶於異丙醇 (8 mL)，隨後在冰水裕中冷卻至 0-5 ℃，並在該溫度保持約 3 小時。固體經過濾，用冷異丙醇洗滌，高度真空乾燥產生 d_9- 文拉法辛鹽酸鹽形式 A(248mg)。特徵 X 射線粉末衍射峰(2-θ, [% 相對強度]): 6.703 [29.3], 8.321 [19], 12.681 [77.5], 13.5 [47.9], 15.54 [17.7], 18.918 [24.4], 20.359 [100], 21.161 [38.3], 21.762 [26.1], 25.04 [27.8], 28.518 [18.2] 和 35.181 [15.5] 。 d_9- 文拉法辛鹽酸鹽形式 A 的樣品經由紅外光譜分析。結果示於圖 7 。

實施例 35 - d_9-1-[2- 二甲基氨基-l-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇鹽酸鹽形式B(d_9-文拉法辛鹽酸鹽形式B)

d_9- 文拉法辛鹽酸鹽 (150mg) 在管形瓶中用丙酮約 60℃研磨約 1 小時，冷卻至 0-5 ℃持續約 1 小時。固體經過濾，用冷丙酮洗滌，50℃下於旋轉蒸發儀上乾燥至恆重，產生 ds- 文拉法辛鹽酸鹽形式 B(102mg)。特徵 X 射線粉末衍射峰(2-θ, [% 相對強度)): 6.683 [15.5], 10.201 [93.6], 13.441 [27.8], 15.517 [66.2], 18.198 [41], 19.719 [34.1], 20.258 [100], 21.68 [71.2], 22.658 [24.8], 25.543 [22.4], 28.022 [20.9] 和 35.02 [33.4] 。 d_9- 文拉法辛鹽酸鹽形式 B 樣品經由紅外光譜分析。結果示於圖 8 。在氮氣氛下 (25 cc/min) ， d_9- 文拉法辛鹽酸鹽形式 B 樣品以10℃ /min 從室溫加熱至大約 700 ℃，然後以常規方式加熱至1000℃。結果示於圖13。

實施例 36 - d_9-1-[2- 二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇鹽酸鹽形式 C(d_9- 文拉法辛鹽酸鹽形式 C)

d_9- 文拉法辛鹽酸鹽形式 A(70mg) 的異丙醇 (0.56 mL) 漿體在管形瓶中室溫攪拌 3 天。固體經過濾，用冷異丙醇洗滌，高度真空乾燥，產生 d_9- 文拉法辛鹽酸鹽形式 C (30mg) 。特徵 X 射線粉末衍射峰(2-θ, [%相對強度]): 6.718 [21.4], 8.335 [20.6], 12.68 [80], 13.5 [40.7], 15.539 [20.2], 16.282 [24.3], 18.902 [48.9], 19.737 [17.4], 20.34 [100], 21.161 [79.4], 21.758 [30.5], 25.601 [18.9], 26.261 [15.2], 28.518 [30.2], 31.54 [18.7], 33.937 [16.5] 和 35.159 [21.3] 。 d_9- 文拉法辛鹽酸鹽形式 C 樣品經由紅外光譜分析。結果示於圖 9 。在氮氣氛下 (25 cc/min) ， d_9- 文拉法辛鹽酸鹽形式 C 樣品以 10℃ /min 從室溫加熱至大約 700 ℃，然後以常規方式加熱至 1000 ℃ 。結果示於圖 14 。

實施例 37 - d_9-1-[2- 二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇鹽酸鹽形式 D(d_9- 文拉法辛鹽酸鹽形式D)

d_9- 文拉法辛鹽酸鹽 (1.45g) 的醚(40 mL)懸浮液在 65 ℃ 回流加熱。向該混合物滴加甲醇，直至其成為均質，將溶液冷卻至環境溫度，在該溫度下保持 1 小時，並在 0-5 ℃ 下保持額外 3 小時。固體經過濾，高度真空乾燥產生 d_9- 文拉法辛鹽酸鹽形式 D(1.08g) 。特徵 X 射線粉末衍射峰(2-θ, [%相對強度]): 6.74 [21.2], 7.421 [14], 8.341 [35.5], 10.219 [23], 12.7 [99.5], 13.502 [40.7], 17.9 [17.5], 15.541 [37.3], 20.36 [100], 21.221 [23.7], 21.761 [41], 25.078 [26.3], 31.04 [17.7] 和

35.139 [22.7]。 d_9- 文拉法辛鹽酸鹽形式D樣品經由紅外光譜分析。結果示於圖10。

實施例 38 - d_9-1-[2- 二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇鹽酸鹽形式E(d_9-文拉法辛鹽酸鹽形式E)

d_9- 文拉法辛鹽酸鹽形式 D(98mg) 於密封管中 200-200℃加熱 1.5 小時，冷卻至環境溫度。特徵X射線粉末衍射峰(2-θ, [%相對強度]): 5.597 [28], 7.182 [36.2], 9.078 [24.1], 9.557 [14.9], 11.201 [100], 14.46 [40.2], 14.76 [40.4], 16.86 [71.7], 17.497 [15.7], 19.201 [66.5], 19.619 [19.6], 20.241 [35.2], 20.66 [19.6], 21.76 [22.5], 22.596 [26.4], 23.06 [13.2], 24.4 [15.3], 26.842 [18.7], 31.52 [12.6] 和 35.438 [17.9]。 d_9- 文拉法辛鹽酸鹽形式E樣品經由紅外光譜分析。結果示於圖11。在氮氣氛下 (25 cc/min) ， d_9- 文拉法辛鹽酸鹽形式E樣品以10℃/min從室溫加熱至大約 700 ℃，然後以常規方式加熱至 1000℃。結果示於圖15。

實施例 39 - d_9-1-[2- 二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇鹽酸鹽形式F(d_9-文拉法辛鹽酸鹽形式F)

d_9- 文拉法辛鹽酸鹽形式 A(68mg) 在 205 ℃加熱 2 小時，冷卻至環境溫度。收集在燒瓶頂部形成的晶體。特徵X射線粉末衍射峰(2-θ, [%相對強度]): 5.581 [26.1], 7.186 [18.3], 11.22 [100], 14.499 [18.8], 14.802 [20.5], 16.882 [63.9], 19.242 [38.4], 20.317 [51.6], 21.798 [17.5], 22.637 [26.3] 和 35.445 [16.2]. d_9- 文拉法辛鹽酸鹽形式F樣品經由紅外光譜分析。結果示於圖12。

實施例40－體外肝微粒體穩定性測定

肝微粒體穩定性測定以 1 mg/mL 的具有 NADPH- 產生系統的肝微粒體蛋白在 2%$NaHCO_3$(2.2 mM NADPH, 25.6 mM 葡萄糖6-磷酸,6單位 /mL 葡萄糖 6- 磷酸脫氫酶和 3.3 mM $MgCl_2$) 中進行。測試化合物製備為20% 乙腈 - 水中的溶液劑並添加至測定混合物（最終測定濃度為 5 毫克 /mL），37°C溫育。測定中乙腈終濃度為<1%。在 0, 15, 30, 45 和60分鐘的時間取出小份 (50μL)，用冰冷乙腈 (200 μL) 稀釋以終止反應。樣品在 12000 RPM 離心10分鐘以沉澱蛋白質。上清液轉移至微離心管並貯存用於測試化合物降解半衰期的 LC/MS/MS 分析。由此，已經發現，該測定中測試的本文揭露的化合物表現出比非同位素富集藥物10%或更多的降解半衰期的增加。例如，與非同位素富集文拉法辛相比，(±)-d_3- 文拉法辛,(R)-d_3-文拉法辛,(S)-d_3-文拉法辛,(±)-d_8-文拉法辛,(±)-d_9-文拉法辛,(R)-d_9-文拉法辛,(S)-d_9-文拉法辛,d_{14}-文拉法辛和 d_{20}- 文拉法辛的降解半衰期增加 50-300%。

實施例41－使用人細胞色素 P_{450} 酶的體外代謝

細胞色素 P_{450} 酶使用杆狀病毒表現系統 (BD Biosciences) 由相應的人類 cDNA 表現。0.25 微升反應混合物、相應的非同位素富集化合物或標準品或對照在37℃ 100 毫莫耳磷酸鉀(pH 7.4)中溫育20分鐘，所述混合物含有 0.8 毫克 / 微升蛋白質,1.3 毫莫耳 $NADP^+$, 3.3 毫莫耳葡萄糖 -6- 磷酸,0.4 U/mL 葡萄糖 -6- 磷酸脫氫酶,3.3 毫莫耳氯

化鎂和 0.2 毫莫耳式 I 化合物。溫育後，經由添加適當溶劑（例如乙腈，20% 三氯乙酸，94% 乙腈/6% 冰乙酸，70% 高氯酸，94% 乙腈/6% 冰乙酸）而終止反應，離心 (10,000 g)3 分鐘。 HPLC/MS/MS 分析上清液。

細胞色素 P_{450}	標準
CYP1A2	非那西丁
CYP2A6	香豆素
CYP2B6	[^{13}C]-(S)- 美芬妥英
CYP2C8	紫杉醇
CYP2C9	雙氯芬酸
CYP2C19	[^{13}C]-(S)- 美芬妥英
CYP2D6	(+/-)- 丁呋洛爾
CYP2E1	氯唑沙宗
CYP3A4	睾酮
CYP4A	[^{13}C]- 月桂酸

實施例 42 - 單胺氧化酶 A 抑制和氧化逆轉

該方法如 Weyler, *Journal of Biological Chemistry* 1985, *260,* 13199-13207 中描述的進行。經由監測犬尿胺氧化後產生 4- 羥基喹啉在 314 nm 處透光率的增加，分光光度測量單胺氧化酶 A 活性。測量在如下條件下進行：30℃, 50mM NaP_i 緩衝劑，pH 7.2, 含有 0.2% Triton X-l00（單胺氧化酶測定緩衝劑), 添加 1 mM 犬尿胺和需要量的酶，總體積 1 mL 。

實施例 43 - 單胺氧化酶 B 抑制和氧化逆轉

該方法如 Uebelhack, *Pharmacopsychiatry* 1998, 31, 187-192 中描述的進行。

藥理學

式 I 化合物或相應的非富集化合物或標準品或對照的藥理學特徵可以被證明如下。使用下述閃爍迫近分析法 (SPA) 測定，較佳的示例化合物對 5-羥色胺運載體表現出小於 1 毫莫耳的 K_i 值，更佳小於 500 毫莫耳。參見 WO 2005/060949。另外，使用這種 SPA，較佳的示例化合物選擇性抑制至少 5 倍於去甲腎上腺素和多巴胺運載體的 5-羥色胺運載體。

實施例 44 – 表現人類多巴胺、去甲腎上腺素和 5-羥色胺運載體的穩定細胞系的產生

標準分子選殖技術用以產生表現人類多巴胺、去甲腎上腺素和 5-羥色胺運載體的穩定細胞系。聚合酶連鎖反應 (PCR) 用以從適當的 cDNA 基因庫分離和擴增三種長度的 cDNA 的每一個。使用揭露的序列資料設計下述神經傳遞質運載體的 PCR 引子。使用標準連接技術將 PCR 產物選殖入哺乳動物表現載體，例如 pcDNA3.1 (Invitrogen)，隨後根據生產商說明使用可商業獲得的脂質轉染試劑 (Lipofectamine™ - Invitrogen) 共轉染 HEK293 細胞。

人類多巴胺運載體：GenBank M95167. Vandenbergh 等，*Molecular Brain Research* **1992**, *15*, 161-166, 其經由引用整體結合入本文。

人類去甲腎上腺素運載體：GenBank M65105. Pacholczyk 等，*Nature* **1991**, *350*, 350-354, 其經由引用整體結合入本文。

人類5-羥色胺運載體：GenBank L05568. Ramamoorthy 等，*Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **1993**, *90*, 2542-2546, 其經由引用整體結合入本文。

實施例45－針對去甲腎上腺素運載體的體外SPA結合測定

該測定根據 Gobel 等，*Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* **1999**, *42(4)*, 237-244描述的方法進行，其經由引用整體結合入本文。式I化合物或相應的非同位素富集化合物是5-羥色胺/去甲腎上腺素再攝取抑制劑；已經使用與細胞系中去甲腎上腺素再攝取位點結合的 ^{3}H- 尼索西汀來測定配體對去甲腎上腺素運載體的親和力，所述細胞系轉染有編碼人類去甲腎上腺素運載體結合蛋白的DNA。

膜製品

來自大規模生產表現選殖的人類甲腎上腺素運載體的HEK-293細胞的細胞漿在4體積的含有300毫莫耳NaCl和5毫莫耳KCl的50毫莫耳Tris-HCl（pH 7.4）中均質化。勻漿液離心兩次(40,000g, 10分鐘，4°C)，第一次離心

後，沉澱重懸於 4 體積的含有上述試劑的 Tris-HCl 緩衝液，第二次離心後重懸於 8 體積。懸浮的勻漿液離心 (100g, 10 分鐘 , 4°C) ，保留上清液並再次離心 (40,000g, 20 分鐘 , 4°C) 。沉澱重懸於含有上述試劑以及 10% w/v 蔗糖和 0.1 毫莫耳苯基甲基磺醯基氟 (PMSF) 的 Tris-HCl 緩衝液。膜製品分小份 (1.0 毫升) 在 -80°C 保存至使用。膜製品的蛋白質濃度使用二辛可寧酸 (BCA) 蛋白質測定套組 (可獲自 Pierce) 來測定。

[^{3}H]- 尼索西汀結合測定

96孔微孔滴定板的每個孔被設為含有50毫升的 2 毫莫耳 [N- 甲基 -^{3}H]- 尼索西汀鹽酸鹽 (70-87 Ci/ 微莫耳，來自 NEN Life Science Products), 75 毫升測定緩衝液 (50 毫莫耳 Tris-HCl pH 7.4，含有 300 毫莫耳NaCl和 5 毫莫耳 KCl), 25 微升稀釋的式 I 化合物或者相應的非同位素富集化合物，測定緩衝劑 (總結合) 或10微莫耳 Desipramine HCl (非特異性結合), 50 微升麥胚凝集素包被的聚 (乙烯基甲苯) (WGA PVT) SPA Beads (Amersham Biosciences RPNQ0001) (10 毫克 / 毫升), 50 微升薄膜 (0.2 毫克蛋白質 / 毫升) 。微孔滴定板在閃爍計數器讀數之前室溫下溫育10小時。結果使用自動曲線擬合程式 (Multicalc, Packard, Milton Keynes, UK) 分析，以提供每個測試化合物的 K_i 值。

實施例 46 – 針對 5- 羥色胺運載體的體外 SPA 結合測定

該測定根據 Ramamoorthy 等 , *J. Biol. Chem.* **1998**, *273(4)*, 2458-2466 中描述的方法進行，其經由引用整體結合入本文。式 I 化合物或相應的非同位素富集化合物與[^{3}H]-西酞普蘭競爭其在含有選殖的人5-羥色胺運載體的膜上結合位點的能力已經用作測試化合物通過其特定運載體阻斷5-羥色胺再攝取能力的量度。

膜製品

膜製品基本類似於上述含有去甲腎上腺素運載體的膜的製品。該膜製品以小份(1 毫升) 在 -70°C 貯存待用。該膜製品的蛋白質濃度使用BCA蛋白質測定套組測定。

[^{3}H]- 西酞普蘭結合測定

96孔微孔滴定板的每個孔設為含有50毫升的 2 毫莫耳[^{3}H]- 西酞普蘭 (60-86Ci/ 微莫耳 , Amersham Biosciences), 75 毫升測定緩衝液 (50 毫莫耳 Tris-HCl pH 7.4 ，含有 150 毫莫耳 NaCl 和 5 毫莫耳 KCl), 25 毫升稀釋的式 I 化合物或者相應的非同位素富集化合物，測定緩衝劑 (總結合) 或10微莫耳氟西汀 (非特異性結合), 50 毫升 WGA PVT SPA Beads (40 毫克 / 毫升), 50 毫升膜製品 (0.4 毫克蛋白質 / 毫升) 。微孔滴定板在閃爍計數器讀數之前室溫下溫育10小時。結果使用自動曲線擬合程式 (Multicalc, Packard, Milton Keynes, UK) 分析，以提供每個測試化合物的 K_i(毫莫耳) 值。

實施例 47 – 針對多巴胺運載體的體外 SPA 結合測定

該測定根據 Ramamoorthy 等，*J. Biol. Chem.* **1998**, *273(4)*, 2458-2466 中描述的方法進行，其經由引用整體結合入本文。測試化合物與[^{3}H]-WIN35,428競爭其在含有選殖的人類多巴胺運載體的人類細胞膜上的結合位點的能力已經用作這類化合物通過其特定運載體阻斷5-羥色胺再攝取能力的量度。

膜製品

膜製品如上述含有選殖的人類5-羥色胺運載體的膜相同的方式製備。

[^{3}H]-WIN35,428 結合測定

96孔微孔滴定板的每個孔設為含有50毫升4毫莫耳[^{3}H]-WIN35,428(84-87 Ci/微莫耳，來自NEN Life Science Products), 5 毫升測定緩衝液 (50 毫莫耳Tris-HCl pH 7.4，含有 150 毫莫耳NaCl和 5 毫莫耳 KC1), 25 毫升稀釋的式 I 化合物或相應的非同位素富集化合物，測定緩衝劑（總結合）或 100 微莫耳諾米芬辛（非特異性結合), 50 毫升 WGA PVT SPA Beads (10 毫克 / 毫升), 50 毫升膜製品 (0.2 毫克蛋白質 / 毫升）。微孔滴定板在閃爍計數器讀數之前室溫下溫育 120 分鐘。結果使用自動曲線擬合程式 (Multicalc, Packard, Milton Keynes, UK) 分析，以提供每個測試化合物的K_i值。

實施例48－大鼠行為絕望的體內測定

該測定根據 Porsolt 等，*Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, **1977**, *229(2)*, 327-336 中描述的

方法進行，其經由引用整體結合入本文。在大鼠中腹膜內施用測試化合物後，動物放入含有水的圓筒中 6 分鐘。在最後 4 分鐘內測定不動時間。減少的不動時間表示增加的效力。

* * * * *

上述實施例的揭露給出了對如何實施和使用要求保護的實施方案的全面揭露和描述，並不是要限制本文揭露內容的範圍。顯而易見的改變將包括在本發明範圍內。本說明書引用的所有公佈、專利和專利申請經由引用結合入本文，如同明確並單獨指明這些公佈、專利或專利申請的每一個經由引用結合入本文。然而，關於在所結合入的公佈、參考文獻、專利或專利申請中出現的任何類似或相同的術語和本文明確提出或定義的那些術語，本文明確提出的那些術語的定義或含義將在所有方面對照。

引用的參考文獻 – 下述參考文獻每一個的揭露內容經由引用整體結合入本文。

專利檔

US 4,069,346；1977 年 2 月 14 日， McCarty

US 5,386,032；1995 年 1 月 31 日 , Brandstrom

EP0654264 ；1995 年 5 月 24 日 , Thor

US 5,846,514；1998 年 12 月 8 日 , Foster

US 6,221,335；2001 年 4 月 24 日 , Foster

US 6,333,342；2001 年 12 月 25 日， Foster

US 6,334,997 ； 2002 年 1 月 1 日 , Foster

US 6,342,507 ； 2002 年 1 月 29 日 , Foster

US 6,476,058 ； 2002 年 11 月 5 日 , Foster

US 6,503,921 ； 2004 年 1 月 7 日 , Naicker

US 6,605,593 ； 2003 年 8 月 12 日 , Naicker

US 6,613,739 ； 2003 年 9 月 2 日 , Naicker

US 6,710,053 ； 2004 年 3 月 23, Naicker

US 6,818,200 ； 2004 年 11 月 16 日 , Foster

US 6,884,429 ； 2005 年 4 月 26 日 , Koziak

WO 2002064543 ； 2002 年 8 月 22, Hadfield

其他參考文獻

Altermatt, *Cancer* **1988**, 62(3), 462-466, "Heavy water delays growth of human carcinoma in nude-mice".

Altermatt, *International Journal of Cancer* **1990**, 45(3), 475-480, "Heavy-Water Enhances the Antineoplastic Effect of 5-Fluoro-Uracil and Bleomycin in Nude Mice Bearing Human Carcinoma".

Baldwin, *International Journal of Neuropsychopharmacology* **2005**, *8*(2), 293-302, "Evidence-based pharmacotherapy of Generalized Anxiety Disorder".

Baselt, *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*, **2004**, 7th Edition.

Bassapa 等 , *Bioorganic & Medicinal Chemistry*

Letters **2004**, *14*, 3279-3281, "Simple and efficient method for the synthesis of 1-[2-dimethylamino-1(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-cyclohexanol hydrochloride: (±) venlafaxine racemic mixtures".

Browne, *Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds, Proceedings of the International Symposium, 7th, Dresden, Germany, June 18-22, 2000*, 519-532, "Stable Isotopes in Pharmaceutical Research and Development"

Browne, *Pharmacochemistry Library*, **1997**, 26, "Stable Isotopes in Pharmaceutical Research".

Browne, *Pharmacochemistry Library*, **1997**, *26*, 13-18, "Isotope effect: implications for pharmaceutical investigations".

Browne, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **1981**, *29*(4), 511-15, "Kinetic equivalence of stable-isotope-labeled and unlabeled phenytoin".

Browne, *Journal of Clinical Pharmacology* **1982**, *22*(7), 309-15, "Pharmacokinetic Equivalence of Stable-Isotope-Labeled and Unlabeled Drugs. Phenobarbital in Man".

Browne, *Synth. Appl. Isot. Labeled Compd., Proc. Int. Symp.* **1983**, Meeting Date 1982, 343-8, "Applications of Stable Isotope Tracer Methods to Human Drug Interaction Studies".

Browne, *Therapeutic Drug Monitoring* **1984**, *6*(1), 3-9,

"Applications of Stable Isotope Methods to Studying the Clinical Pharmacology of Antiepileptic Drugs in Newborns, Infants, Children, and Adolescents".

Chavan 等 , *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 7291-7295, "An efficient and green protocol for the preparation of cycloalkanols: a practical synthesis of venlafaxine".

Davies 等 , *Journal of the Chemical Society*, Abstracts **1945**, 352-354, Novel Pyrimidine Synthesis. II. 4-Amino-5-arylpyrimidines".

Ding 等 *Journal of Neurochemistry* **1995**, *65(2),* 682-690, "Mechanistic Positron Emission Tomography Studies of 6-[^{18}F]Fluorodopamine in Living Baboon Heart: Selective Imaging and Control of Radiotracer Metabolism Using the Deuterium Isotope Effect".

Eap 等 , *Pharmacogenetics* **2002**, *13*, 39-47, "Role of CYP2D6 in the Stereoselective Disposition of Venlafaxine in Humans".

Foster, *Trends in Pharmacological Sciences* **1984**, 5(12), 524-527, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism".

Garland, *Synth. Appl. Isot. Labeled Compd. Proc. Int. Symp. 2nd*, **1986**, Meeting Date 1985, 283-284, "The Use of Deuterated Analogs of Drugs as Medicinal Agents: Introduction and Report of Discussion".

Gobel 等, *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* **1999**, *42(4)*, 237-244, "Development of Scintillation-Proximity Assays for Alpha Adrenoceptors".

Goeringer, *Journal of Forensic Sciences* **2000**, *45*(3), 633-648, "Postmortem Forensic Toxicology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: a Review of Pharmacology and Report of 168 Cases".

Katzman, *Expert Review of Neurotherapeutics*, **2005**, *5*(1), 129-139, "Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder: A family practitioner's guide to management of the disease".

Kaufman, *Phys. Rev.* **1954**, 93, 1337–1344, "The Natural Distribution of Tritium".

Ko 等 *British Journal of Clinical Pharmacology* **2000**, *49(4)*, 343-351, "In Vitro Inhibition of the Cytochrome P450 (CYP450) System by the Antiplatelet Drug Ticlopidine: Potent Effect on CYP2C19 and CYP2D6".

Kritchevsky, *Annals of the New York Academy of Science* **1960**, vol. 84, article 16, "Deuterium Isotope Effects in Chemistry and Biology".

Kushner, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **1999**, 77, 79-88, "Pharmacological Uses and Perspectives of Heavy Water and Deuterated Compounds".

Lamprect, *European Journal of Cell Biology* **1990**,

51(2), 303-312, "Mitosis Arrested By Deuterium Oxide - Light Microscopic, Immunofluorescence and Ultrastructural Characterization".

Lessard 等 , *Pharmacogenetics* **1999**, *9*(4), 435-443, "Influence of CYP2D6 activity on the disposition and cardiovascular toxicity of the antidepressant agent venlafaxine in humans".

Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4337, "The influence of Tunneling on the Relation Between Tritium and Deuterium Isotope Effects. The Exchange of 2-Nitropropane-2-T".

Li 等 *Rapid Communications in Mass Spectrometry* **2005**, *19(14)*, 1943-1950, "Simultaneously Quantifying Parent Drugs and Screening for Metabolites in Plasma Pharmacokinetic Samples Using Selected Reaction Monitoring Information-Dependent Acquisition on a Qtrap Instrument".

March, *Advanced Organic Chemistry* **1992**, 4th edition, 226-230.

Morton 等 , *Annals of Pharmacotherapy* **1995**, *29*(4), 387-395, "Venlafaxine: a structurally unique and novel antidepressant".

Ouk 等 *Green Chemistry*, **2002**, *4(5)*, 431-435, "Dimethyl carbonate and phenols to alkyl aryl ethers via clean synthesis".

Pacher, *Current Medicinal Chemistry* **2004**, *11*(7), 925-943, ""Trends in the development of new antidepressants. Is there a light at the end of the tunnel?".

Pacher 等, *Current Pharmaceutical Design* **2004**, *10*(20), 2463-2475, "Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: New drugs, old concerns?".

Pacholczyk 等, *Nature* **1991**, *350*, 350-354, "Expression Cloning of a Cocaine-and Antidepressant-Sensitive Human Noradrenaline Transporter".

Phelps 等, *Annals of Pharmacotherapy* **2005**, *39*(1), 136-140, "The role of venlaxafine in the treatment of obsessive-compulsive disorder".

Physicians Desk Reference, **2003**.

Porsolt 等, *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, **1977**, *229(2)*, 327-336, "Behavioral Despair in Mice: a Primary Screening Test for Antidepressants".

Pohl, *Drug Metabolism Reviews* **1985** (Volume Date 1984), 15(7), 1335-1351, "Determination of Toxic Pathways of Metabolism by Deuterium Substitution".

Preskorn 等, *Handbook of Experimental Pharmacology. Antidepressants: Past, Present and Future*, **2004**, Volume 157.

Raggi, *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2003**, *3*,

203-220, "New Trends in the Treatment of Depression: Pharmacological Profile of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors".

Ramamoorthy 等 , *J. Biol. Chem.* **1998**, *273(4)*, 2458-2466, "Phosphorylation and Regulation of Antidepressant-Sensitive Serotonin Transporters".

Ramamoorthy 等, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **1993**, *90*, 2542-2546 "Antidepressant-and Cocaine-Sensitive Human Serotonin Transporter: Molecular Cloning, Expression, and Chromosomal Localization".

Reis 等 , *Therapeutic Drug Monitoring* **2002**, *24*, 545-553, "Therapeutic Drug Monitoring of Racemic Venlafaxine and Its Main Metabolites in an Everyday Clinical Setting".

Roecker, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 746, "Hydride Transfer in the Oxidation of Alcohols by $[(bpy)_2(py)Ru(Q)]^{2+}$. A k_H/k_D Kinetic Isotope Effect of 50".

Schroeter, *European Journal of Cell Biology* **1992**, 58(2), 365-370, "Deuterium Oxide Arrests the Cell-Cycle of PTK2 Cells During Interphase".

Sicat 等 , *Pharmacotherapy* **2004**, *24*(1), 79-93, "Nonhormonal alternatives for the treatment of hot flashes".

Silverstone, *Journal of Clinical Psychiatry* **2004**, *65*(Suppl. 17), 19-28, "Qualitative Review of SNRIs in

Anxiety".

Tolonen, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2005**, 25, 155–162, "A Simple Method for Differentiation of Monoisotopic Drug Metabolites with Hydrogen–Deuterium Exchange Liquid Chromatography/Electrospray Mass Spectrometry".

Thomson, *International Series of Monographs on Pure and Applied Biology, Modern trends in Physiological Sciences*, **1963**, "Biological Effects of Deuterium".

Urey, *Phys. Rev.* **1932**, 39, 164 "A Hydrogen Isotope of Mass 2".

Vandenbergh 等 , *Molecular Brain Research* **1992**, *15*, 161-166, "A Human Dopamine Transporter cDNA Predicts Reduced Glycosylation, Displays a Novel Repetitive Element and Provides Racially-Dimorphic TaqIRFLPs".

Yardley 等 , *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, *33*(10), 2899-2905, "2-Phenyl-2-(1-hydroxycycloalkyl)ethylamine Derivtives: Synthesis and Antidepressant Activity".

【圖式簡單說明】

圖 1 是根據實施例34揭露的方法製備並分離的 d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽 (d_9- 文拉法辛鹽酸鹽，形式A)的X射線粉末衍射光譜。

圖 2 是根據實施例35揭露的方法製備並分離的 d_9-l-[2- 二甲基氨基-l-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇鹽酸鹽 (d_9- 文拉法辛鹽酸鹽，形式B)的X射線粉末衍射光譜。

圖 3 根據實施例36揭露的方法製備並分離的 d_9-1-[2- 二甲基氨基-l-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇鹽酸鹽 (d_9- 文拉法辛鹽酸鹽，形式C)的X射線粉末衍射光譜。

圖 4 根據實施例37揭露的方法製備並分離的 d_9-l-[2- 二甲基氨基-l-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇鹽酸鹽 (d_9- 文拉法辛鹽酸鹽，形式D)的X射線粉末衍射光譜。

圖 5 根據實施例38揭露的方法製備並分離的 d_9-1-[2- 二甲基氨基-l-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇鹽酸鹽 (d_9- 文拉法辛鹽酸鹽，形式E)的X射線粉末衍射光譜。

圖 6 根據實施例39揭露的方法製備並分離的 d_9-1-[2- 二甲基氨基-l-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇鹽酸鹽 (d_9- 文拉法辛鹽酸鹽，形式F)的X射線粉末衍射光譜。

圖 7 根據實施例34揭露的方法製備並分離的 d_9-1-[2- 二甲基氨基 -1-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇鹽酸鹽 (d_9- 文拉法辛鹽酸鹽，形式A)的固態紅外吸收光譜。

圖 8 是根據實施例35揭露的方法製備並分離的 d_9-l-[2- 二甲基氨基-l-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇鹽酸鹽 (d_9- 文拉法辛鹽酸鹽，形式B)的固態紅外吸收光譜。

圖 9 是根據實施例36揭露的方法製備並分離的 d_9-1-[2- 二甲基氨基-l-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇鹽酸鹽 (d_9- 文拉法辛鹽酸鹽，形式C)的固態紅外吸收光譜。

圖10是根據實施例37揭露的方法製備並分離的d_9-l-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛鹽酸鹽，形式D)的固態紅外吸收光譜。

圖11是根據實施例38揭露的方法製備並分離的d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛鹽酸鹽，形式E)的固態紅外吸收光譜。

圖12是根據實施例39揭露的方法製備並分離的d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛鹽酸鹽，形式F)的固態紅外吸收光譜。

圖13是d_9-1-[2-二甲基氨基-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛鹽酸鹽，形式B)的熱重量分析(TGA)，其根據實施例35揭露的方法製備並分離，在氮氣下(25 cc/min)以10℃/min從室溫加熱至約700℃，然後以常規方式加熱至l000℃。

圖14是d_9-1-[2-二甲基氨基-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛鹽酸鹽，形式C)的熱重量分析(TGA)，其根據實施例36揭露的方法製備並分離，在氮氣下(25 cc/min)以10℃/min從室溫加熱至約700℃，然後以常規方式加熱至l000℃。

圖15是d_9-1-[2-二甲基氨基-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛鹽酸鹽，形式E)的熱重量分析(TGA)譜，其根據實施例38揭露的方法製備並分離，在氮氣下(25 cc/min)以10℃/min從室溫加熱至約700℃，然後以常規方式加熱至l000℃。

【主要元件符號說明】

五、中文發明摘要：

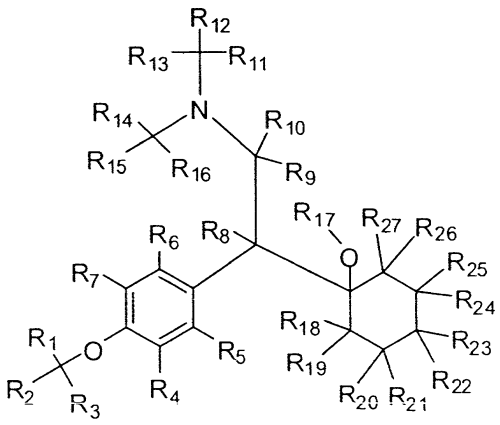
描述了新型單胺神經傳遞質攝取抑制劑及其藥學可接受的鹽和前驅藥的化學合成，及其在用於治療和/或管理精神障礙、焦慮障礙、廣泛性焦慮障礙、抑鬱、創傷壓力後遺症、強迫性障礙、驚恐性障礙、熱潮紅、老年性癡呆、偏頭痛、肝肺症候群、慢性痛、傷害性疼痛、神經性疼痛、痛性糖尿病性視網膜病變、躁鬱症、阻塞性睡眠呼吸暫停、精神障礙、經前焦慮障礙、社交恐懼症、社交焦慮障礙、尿失禁、厭食症、神經性貪食症、肥胖症、局部缺血、顱腦損傷、腦細胞鈣超載、藥物依賴性、注意力不足過動障礙、纖維肌痛、急躁性腸症候群和/或早洩中的藥物用途。

六、英文發明摘要：

Chemical syntheses and medical uses of novel inhibitors of the uptake of monoamine neurotransmitters and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof, for the treatment and/or management of psychotropic disorders, anxiety disorder, generalized anxiety disorder, depression, post-traumatic stress disorder, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, hot flashes, senile dementia, migraine, hepatopulmonary syndrome, chronic pain, nociceptive pain, neuropathic pain, painful diabetic retinopathy, bipolar depression, obstructive sleep apnea, psychiatric disorders, premenstrual dysphoric disorder, social phobia, social anxiety disorder, urinary incontinence, anorexia, bulimia nervosa, obesity, ischemia, head injury, calcium overload in brain cells, drug dependence, attention deficit hyperactivity disorder, fibromyalgia, irritable bowel syndrome, and/or premature ejaculation are described.

十、申請專利範圍：

1. 一種具有結構式 I 的化合物：



(I)

或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥，其中：

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26} 和 R_{27} 獨立地選自氫和氘；並且

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26} 和 R_{27} 的至少一個是氘。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中該化合物是：大體上單一鏡像異構物，約 90% 重量或更多 (-)- 鏡像異構物和約 10% 重量或更少 (+)- 鏡像異構物的混合物，約 90% 重量或更多 (+)- 鏡像異構物和約 10% 重量或更少 (-)- 鏡像異構物的混合物，大體上單一非鏡像異構物，或者約

90% 重量或更多單一非鏡像異構物和約 10% 重量或更少任何其他非鏡像異構物的混合物。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26} 和 R_{27} 的至少一個獨立地具有不少於約 1% 的氘富集。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26} 和 R_{27} 的至少一個獨立地具有不少於約 5% 的氘富集。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26} 和 R_{27} 的至少一個獨立地具有不少於約 10% 的氘富集。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26} 和 R_{27} 的至少一個獨立地具有不少於約 20% 的氘富集。

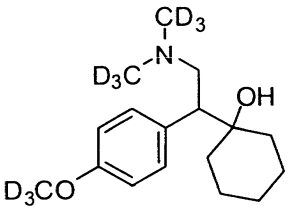
7. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、

R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}和R_{27}的至少一個獨立地具有不少於約50%的氘富集。

8. 如申請專利範圍第1項所述的化合物，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}和R_{27}的至少一個獨立地具有不少於約90%的氘富集。

9. 如申請專利範圍第1項所述的化合物，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}和R_{27}的至少一個獨立地具有不少於約98%的氘富集。

10. 如申請專利範圍第1項所述的化合物，其具有如下結構式：



。

11. 如申請專利範圍第10項所述的化合物，其中該化合物是：大體上單一鏡像異構物，約90%重量或更多(-)-鏡像異構物和約10%重量或更少(+)-鏡像異構物的混合物，約90%重量或更多(+)-鏡像異構物和約10%重量或更少(-)-鏡像異構物的混合物，大體上單一非鏡像異構物，或者約

90%重量或更多單一非鏡像異構物和約10%重量或更少任何其他非鏡像異構物的混合物。

12. 如申請專利範圍第10項所述的化合物，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}和R_{27}的至少一個獨立地具有不少於約1%的氘富集。

13. 如申請專利範圍第10項所述的化合物，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}和R_{27}的至少一個獨立地具有不少於約5%的氘富集。

14. 如申請專利範圍第10項所述的化合物，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}和R_{27}的至少一個獨立地具有不少於約10%的氘富集。

15. 如申請專利範圍第10項所述的化合物，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}和R_{27}的至少一個獨立地具有不少於約20%的氘富集。

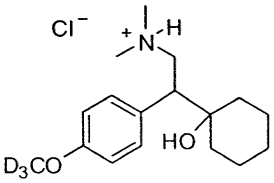
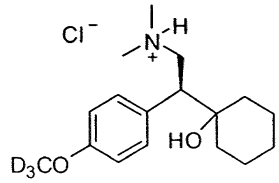
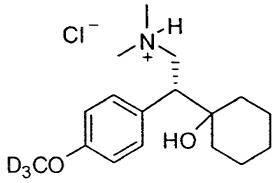
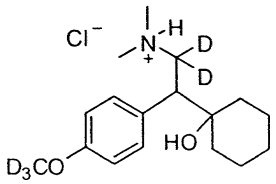
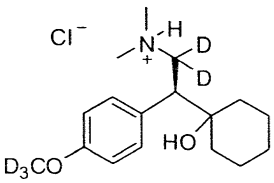
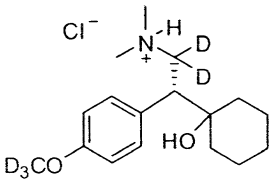
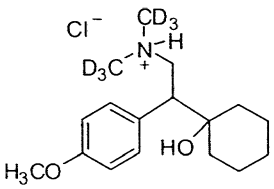
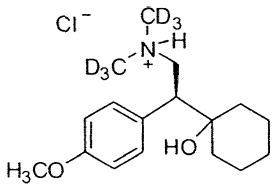
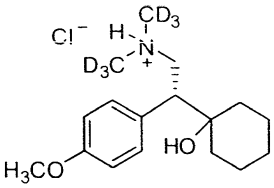
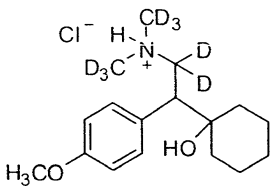
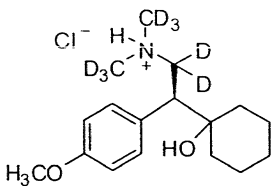
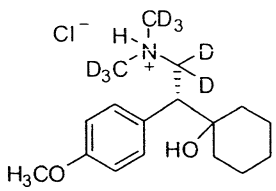
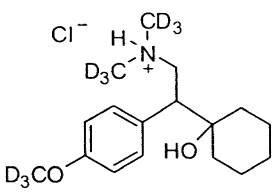
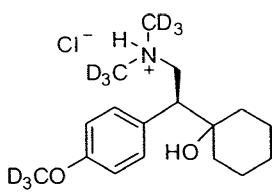
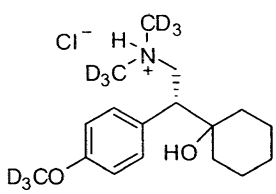
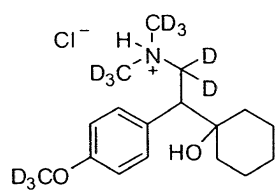
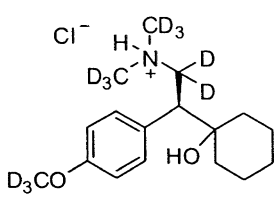
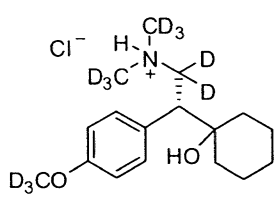
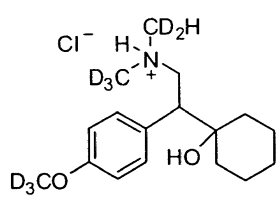
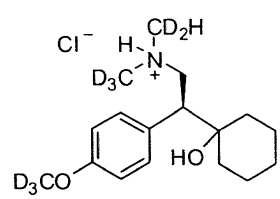
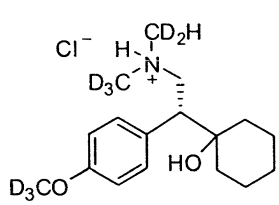
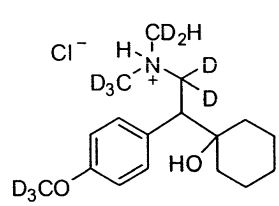
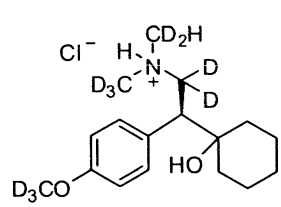
16. 如申請專利範圍第10項所述的化合物，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、

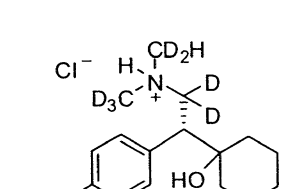
R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}和R_{27}的至少一個獨立地具有不少於約50%的氘富集。

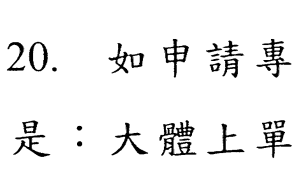
17. 如申請專利範圍第10項所述的化合物，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}和R_{27}的至少一個獨立地具有不少於約90%的氘富集。

18. 如申請專利範圍第10項所述的化合物，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}和R_{27}的至少一個獨立地具有不少於約98%的氘富集。

19. 一種如申請專利範圍第1項所述化合物的鹽酸鹽，其具有選自以下組的結構式：



和

。

20. 如申請專利範圍第19項所述的鹽酸鹽，其中該鹽酸鹽是：大體上單一鏡像異構物，約90%重量或更多 (-)- 鏡像異構物和約10%重量或更少 (+)- 鏡像異構物的混合物，約

90% 重量或更多 (+)- 鏡像異構物和約 10% 重量或更少 (-)- 鏡像異構物的混合物，大體上單一非鏡像異構物，或者約 90% 重量或更多單一非鏡像異構物和約 10% 重量或更少任何其他非鏡像異構物的混合物。

21. 如申請專利範圍第19項所述的鹽酸鹽，其中表示為D的該位置的每一個具有至少 1 %的氘富集。

22. 如申請專利範圍第19項所述的鹽酸鹽，其中表示為D的該位置的每一個具有至少 5 %的氘富集。

23. 如申請專利範圍第19項所述的鹽酸鹽，其中表示為D的該位置的每一個具有至少10%的氘富集。

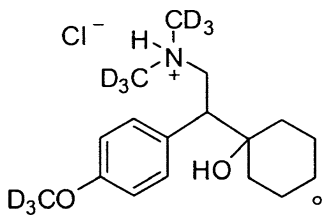
24. 如申請專利範圍第19項所述的鹽酸鹽，其中表示為D的該位置的每一個具有至少20%的氘富集。

25. 如申請專利範圍第19項所述的鹽酸鹽，其中表示為D的該位置的每一個具有至少50%的氘富集。

26. 如申請專利範圍第19項所述的鹽酸鹽，其中表示為D的該位置的每一個具有至少90%的氘富集。

27. 如申請專利範圍第19項所述的鹽酸鹽，其中表示為D的該位置的每一個具有至少98%的氘富集。

28. 一種具有如下結構式的 d_9-1-[2- 二甲基氨基 -l-(4- 甲氧基苯基)- 乙基]- 環己醇鹽酸鹽 (d_9- 文拉法辛) 的鹽酸鹽：



29. 一種如申請專利範圍第28項所述的d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛)鹽酸鹽的多晶型物，其中該多晶型物具有與圖1所示大致相同的X射線粉末衍射光譜。

30. 一種如申請專利範圍第28項所述的d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛)鹽酸鹽的多晶型物，其中該多晶型物在X-射線粉末衍射分析中表現出在 6.703, 8.321, 12.681, 13.5, 15.54, 18.918, 20.359, 21.161, 21.762, 25.04和 28.518 的衍射角 (2θ) 處高強度的衍射峰。

31. 一種如申請專利範圍第28項所述的d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛)鹽酸鹽的多晶型物，其中該多晶型物表現出在大約如下角度 (2θ) 顯示特徵峰的X射線粉末衍射光譜：

2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI
6.703	29.3	16.762	8.1	25.04	27.8	31.539	10.5
7.399	9	17.318	4.6	25.34	5.3	32.456	2.1
8.321	19	18.5	4.2	25.641	8	32.758	3.3
8.52	2.7	18.918	24.4	26.261	6.4	33.162	7.3
10.195	3.6	19.757	6.1	26.481	4.9	33.957	10.4
12.681	77.5	20.359	100	26.866	1.6	35.181	15.5
13.5	47.9	21.161	38.3	27.265	6.7	36.024	1.8
14.863	9.3	21.762	26.1	28.518	18.2	36.399	1.6
15.54	17.7	22.196	2	28.822	6.2	36.814	2
15.92	3.8	22.92	2.8	30.419	2.5	37.76	3
16.299	11.4	24.084	1.7	31.001	7.9	38.68	5.1
						39.160	2.3

32. 一種如申請專利範圍第28項所述的d_9-1-[2-二甲基氨基-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛)鹽酸鹽的多晶型物，其中該多晶型物具有與圖2所示大致相同的X射線粉末衍射光譜。

33. 一種如申請專利範圍第28項所述的d_9-1-[2-二甲基氨基-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛)鹽酸鹽的多晶型物，其中該多晶型物在X-射線粉末衍射分析中表現出在6.683, 10.201, 13.441, 15.517, 18.198, 19.719, 20.258, 21.68, 22.658, 25.543, 28.022和35.02的衍射角(2θ)處高強度的衍射峰。

34. 一種如申請專利範圍第28項所述的d_9-1-[2-二甲基氨基-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛)鹽

酸鹽的多晶型物，其中該多晶型物表現出在大約如下角度(2θ)顯示特徵峰的X射線粉末衍射光譜：

2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI
6.683	15.5	22.658	24.8	31.379	8.2
10.201	93.6	23.923	2.7	31.978	9.1
13.441	27.8	25.322	9.6	32.28	10.5
15.014	7.6	25.543	22.4	32.701	6.5
15.517	66.2	26.502	6.7	32.981	2.3
16.458	1.5	27.122	9.5	34.12	9.1
16.84	10.3	27.557	5.5	35.02	33.4
17.206	2.7	28.022	20.9	36.024	3.1
18.198	41	28.64	4.4	36.842	2.6
19.719	34.1	29.241	10.6	37.5	6.7
20.258	100	29.659	7.1	38.341	3.9
21.68	71.2	31.079	11.9	38.754	1.3

35. 一種如申請專利範圍第28項所述的d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛)鹽酸鹽的多晶型物，其中該多晶型物具有與圖3所示大致相同的X射線粉末衍射光譜。

36. 一種如申請專利範圍第28項所述的d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛)鹽酸鹽的多晶型物，其中該多晶型物在X-射線粉末衍射分析中表現出在 6.718, 8.335, 12.68, 13.5, 15.539, 16.282, 18.902,

19.737, 20.34, 21.161, 21.758, 25.02, 25.601, 26.261, 28.518, 31.54, 33.198, 33.937 和 35.159 的衍射角 (2θ) 處高強度的衍射峰。

37. 一種如申請專利範圍第28項所述的d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽 (d_9-文拉法辛) 鹽酸鹽的多晶型物，其中該多晶型物表現出在大約如下角度 (2θ) 顯示特徵峰的X射線粉末衍射光譜：

2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI
6.718	21.4	18.182	4.2	25.36	11.1	33.198	14.2
8.335	20.6	18.4	3	25.601	18.9	33.937	16.5
10.18	9.1	18.902	48.9	26.261	15.2	35.159	21.3
12.68	80	19.737	17.4	26.856	3.2	36.076	3.1
13.5	40.7	20.34	100	27.258	8.8	36.438	2.7
15.539	20.2	21.161	79.4	28.518	30.2	36.765	3.9
15.68	11.5	21.758	30.5	28.839	11.6	37.66	5.6
15.938	9.4	22.151	3.6	30.42	2.4	38.207	2.2
16.282	24.3	22.659	2.1	30.962	11.7	38.658	6.7
16.778	9.9	22.955	2.4	31.54	18.7	39.2	3.6
16.916	9.5	24.073	1.7	32.478	4.6		
17.302	8.2	25.02	31.5	32.775	3.9		

38. 一種如申請專利範圍第28項所述的d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽 (d_9-文拉法辛) 鹽酸鹽的多晶型物，其中該多晶型物具有與圖4所示大致相同的X射線粉末衍射光譜。

39. 一種如申請專利範圍第28項所述的d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛)鹽酸鹽的多晶型物，其中該多晶型物在X-射線粉末衍射分析中表現出在 6.74, 7.421, 8.341, 10.219, 12.7, 13.502, 17.9, 15.541, 20.36, 21.221, 21.761, 25.078, 31.04, 34.018和 35.139 的衍射角(2θ)處高強度的衍射峰。

40. 一種如申請專利範圍第28項所述的d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛)鹽酸鹽的多晶型物，其中該多晶型物表現出在大約如下角度(2θ)顯示特徵峰的X射線粉末衍射光譜：

2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI
6.74	21.2	18.54	7.2	25.604	9.7	32.742	4
7.421	14	18.96	12.1	26.303	6	33.239	5.4
8.341	35.5	19.741	12	26.483	8.9	34.018	14.8
10.219	23	20.36	100	26.959	6.9	35.139	22.7
12.7	99.5	21.221	23.7	27.258	7.1	36.1	2.5
13.502	40.7	21.761	41	28.223	7.3	36.388	1.8
17.9	17.5	22.279	2.2	28.518	11.9	36.839	2.2
15.541	37.3	22.719	4.9	28.919	4.8	37.719	3.5
16.361	9.9	23.039	3	29.322	3.2	38.681	5.5
16.764	13	24.024	3.2	30.419	3.2	39.198	3.8
17.424	3	25.078	26.3	31.04	17.7		
18.276	10.2	25.383	5.9	31.66	10.6		

41. 一種如申請專利範圍第28項所述的d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛)鹽

酸鹽的多晶型物，其中該多晶型物具有與圖 5 所示大致相同的X射線粉末衍射光譜。

42. 一種如申請專利範圍第28項所述的d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽 (d_9- 文拉法辛) 鹽酸鹽的多晶型物，其中該多晶型物在X-射線粉末衍射分析中表現出在 5.597, 7.182, 9.078, 9.557, 11.201, 14.46, 14.76, 16.86, 17.497, 19.201, 19.619, 20.241, 20.66, 21.76, 22.596, 23.06, 24.4, 25.02, 26.519, 26.842, 31.52 和 35.438 的衍射角 (2θ) 處高強度的衍射峰。

43. 一種如申請專利範圍第28項所述的d_9-1-[2-二甲基氨基-l-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽 (d_9- 文拉法辛) 鹽酸鹽的多晶型物，其中該多晶型物表現出在大約如下角度 (2θ) 顯示特徵峰的X射線粉末衍射光譜：

2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI
5.597	28	15.721	11.2	23.06	13.2	30.98	7.7
7.182	36.2	16.041	8.4	23.994	2	31.52	12.6
9.078	24.1	16.86	71.7	24.4	15.3	32.362	6.4
9.557	14.9	17.497	15.7	25.02	12.1	32.721	6
10.663	9	17.866	3	25.643	3.9	33.162	2.1
11.201	100	18.398	12.8	25.861	6.7	34.461	9.6
12.104	2.4	19.201	66.5	26.519	13.5	35.438	17.9
12.361	1.2	19.619	19.6	26.842	18.7	35.899	5.6
13.422	2.1	20.241	35.2	27.502	5.1	36.779	4.7
13.921	4.4	20.66	19.6	28.422	6.1	37.4	4.5
14.46	40.2	20.879	11.2	28.859	7.2	37.984	2
14.76	40.4	21.76	22.5	29.937	3.1	38.962	3.6
15.366	3.2	22.596	26.4				

44. 一種如申請專利範圍第28項所述的d_9-1-[2-二甲基氨基-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛)鹽酸鹽的多晶型物，其中該多晶型物具有與圖6所示大致相同的X射線粉末衍射光譜。

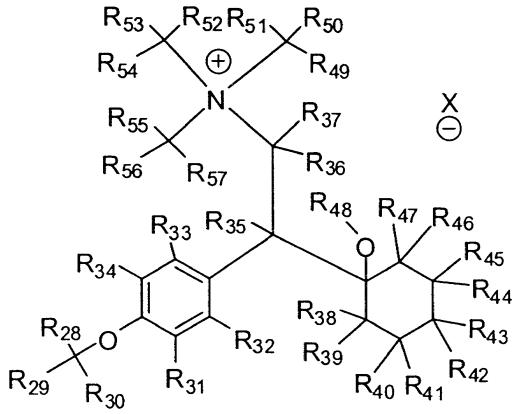
45. 一種如申請專利範圍第28項所述的d_9-1-[2-二甲基氨基-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛)鹽酸鹽的多晶型物，其中該多晶型物在X-射線粉末衍射分析中表現出在 5.581, 7.186, 11.22, 14.499, 14.802, 16.882, 19.242, 20.317, 21.798, 22.637 和 35.445 的衍射角(2θ)處高強度的衍射峰。

46. 一種如申請專利範圍第28項所述的d_9-1-[2-二甲基氨基-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-環己醇鹽酸鹽(d_9-文拉法辛)鹽

酸鹽的多晶型物，其中該多晶型物表現出在大約如下角度(2θ)顯示特徵峰的X射線粉末衍射光譜：

2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI	2-θ	RI
5.581	26.1	15.559	5.1	23.101	9	31.597	9.1
6.688	6.4	15.796	6.1	24.425	11.9	32.374	1.6
7.186	18.3	16.087	3.6	25.042	7.1	33.32	1.3
9.079	7.7	16.882	63.9	25.921	7.7	34.524	6.3
9.576	9.1	17.519	10.6	26.587	5.4	35.112	4.7
10.206	2.4	18.407	5.6	26.939	10.1	35.445	16.2
10.735	4.4	19.242	38.4	27.194	5.3	35.88	1.3
11.22	100	19.68	11.8	27.579	2.5	36.727	2.3
12.133	3	20.317	51.6	28.435	3.9	36.981	3.2
13.447	9	20.72	8.8	28.921	3.5	37.464	2.9
13.963	2.2	20.923	6.3	29.4	1.6	39.023	1.9
14.499	18.8	21.798	17.5	29.808	2.6	38.962	3.6
14.802	20.5	22.637	26.3	31.064	3.7		

47. 一種具有結構式II的化合物：



(II)

其中 R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}、R_{39}、R_{40}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}、R_{45}、R_{46}、R_{47}、R_{48}、R_{49}、R_{50}、R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56} 和 R_{57} 獨立地選自氫和氘；

R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}、R_{39}、R_{40}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}、R_{45}、R_{46}、R_{47}、R_{48}、R_{49}、R_{50}、R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56} 和 R_{57} 的至少一個是氘；並且

X是脫離基陰離子。

48. 如申請專利範圍第47項所述的化合物，其中該化合物是：大體上單一鏡像異構物，約90%重量或更多 (-)- 鏡像異構物和約10%重量或更少 (+)- 鏡像異構物的混合物，約90%重量或更多 (+)- 鏡像異構物和約10%重量或更少 (-)- 鏡像異構物的混合物，大體上單一非鏡像異構物，或者約90%重量或更多單一非鏡像異構物和約10%重量或更少任何其他非鏡像異構物的混合物。

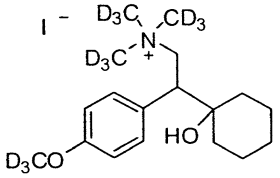
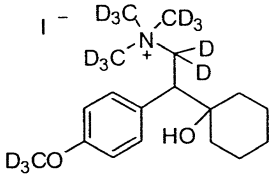
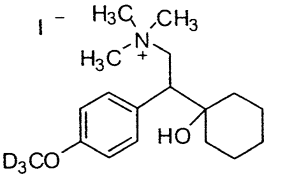
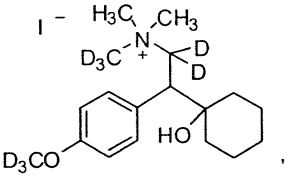
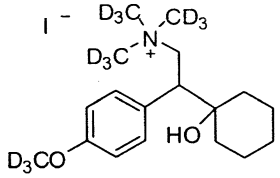
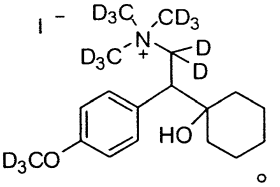
49. 如申請專利範圍第47項所述的化合物，其中 R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}、R_{39}、R_{40}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}、R_{45}、R_{46}、R_{47}、R_{48}、R_{49}、R_{50}、R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56} 和 R_{57} 的至少一個獨立地具有選自以下的氘富集：不少於約 1%、不少於約 5%、不少於

約10%、不少於約20%、不少於約50%、不少於約90%和不少於約98%的氘富集。

50. 如申請專利範圍第47項所述的化合物，其中X選自鹵素、烷基磺酸鹽、芳基磺酸鹽、全鹵代烷基磺酸鹽、$CH_3OSO_3^-$和$CD_3OSO_3^-$。

51. 如申請專利範圍第47項所述的化合物，其中X是碘化物。

52. 如申請專利範圍第47項所述的化合物，其具有選自以下的結構式：

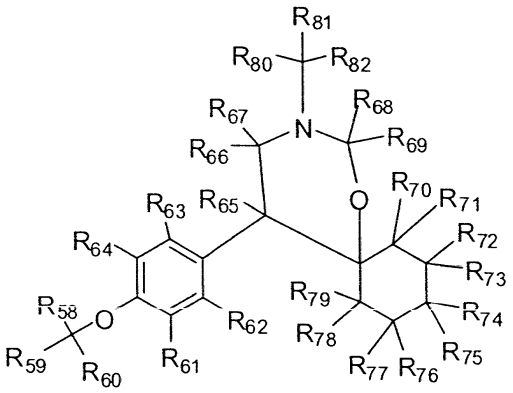





和


53. 如申請專利範圍第52項所述的化合物，其中該化合物是：大體上單一鏡像異構物，約90%重量或更多(-)-鏡像異構物和約10%重量或更少(+)-鏡像異構物的混合物，約90%重量或更多(+)-鏡像異構物和約10%重量或更少(-)-鏡像異構物的混合物，大體上單一非鏡像異構物，或者約90%重量或更多單一非鏡像異構物和約10%重量或更少任何其他非鏡像異構物的混合物。

54. 如申請專利範圍第52項所述的化合物，其中表示為D的該位置的每一個具有選自以下的氘富集：不少於約

1%、不少於約5%、不少於約10%、不少於約20%、不少於約50%、不少於約90%和不少於約98%。

55. 一種具有結構式III的化合物：



(III)

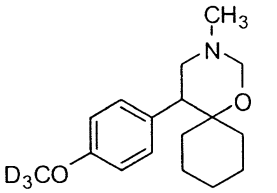
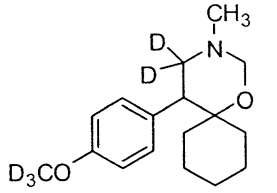
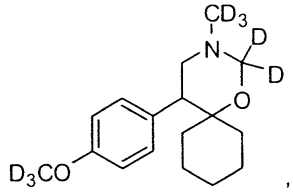
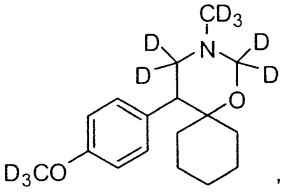
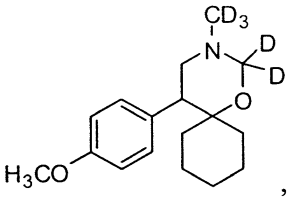
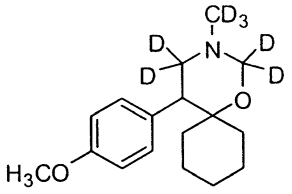
其中 R_{58}、R_{59}、R_{60}、R_{61}、R_{62}、R_{63}、R_{64}、R_{65}、R_{66}、R_{67}、R_{68}、R_{69}、R_{70}、R_{71}、R_{72}、R_{73}、R_{74}、R_{75}、R_{76}、R_{77}、R_{78}、R_{79}、R_{80}、R_{81} 和 R_{82} 獨立地選自氫和氘；並且

R_{58}、R_{59}、R_{60}、R_{61}、R_{62}、R_{63}、R_{64}、R_{65}、R_{66}、R_{67}、R_{68}、R_{69}、R_{70}、R_{71}、R_{72}、R_{73}、R_{74}、R_{75}、R_{76}、R_{77}、R_{78}、R_{79}、R_{80}、R_{81} 和 R_{82} 的至少一個是氘。

56. 如申請專利範圍第55項所述的化合物，其中該化合物是：大體上單一鏡像異構物，約90%重量或更多 (-)- 鏡像異構物和約10%重量或更少 (+)- 鏡像異構物的混合物，約90%重量或更多 (+)- 鏡像異構物和約10%重量或更少 (-)- 鏡像異構物的混合物，大體上單一非鏡像異構物，或者約90%重量或更多單一非鏡像異構物和約10%重量或更少任何其他非鏡像異構物的混合物。

57. 如申請專利範圍第55項所述的化合物，其中 R_{58} 、R_{59} 、R_{60} 、R_{61} 、R_{62} 、R_{63} 、R_{64} 、R_{65} 、R_{66} 、R_{67} 、R_{68} 、R_{69} 、R_{70} 、R_{71} 、R_{72} 、R_{73} 、R_{74} 、R_{75} 、R_{76} 、R_{77} 、R_{78} 、R_{79} 、R_{80} 、R_{81} 和 R_{82} 的至少一個獨立地具有選自以下的氘富集：不少於約 1% 、不少於約 5% 、不少於約 10% 、不少於約 20% 、不少於約 50% 、不少於約 90% 和不少於約 98% 。

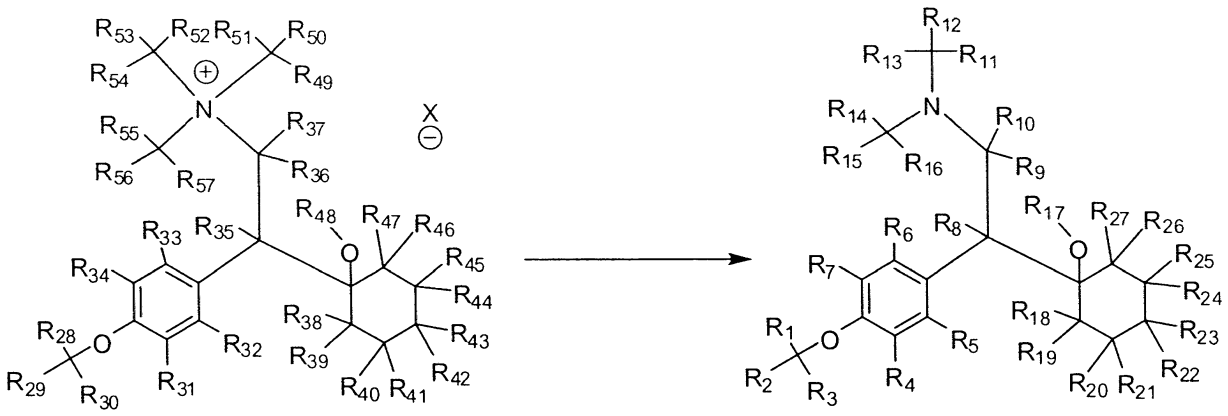
58. 如申請專利範圍第55項所述的化合物，其具有選自以下的結構式：






和


59. 如申請專利範圍第58項所述的化合物，其中該化合物是：大體上單一鏡像異構物，約 90% 重量或更多 (-)- 鏡像異構物和約 10% 重量或更少 (+)- 鏡像異構物的混合物，約 90% 重量或更多 (+)- 鏡像異構物和約 10% 重量或更少 (-)- 鏡像異構物的混合物，大體上單一非鏡像異構物，或者約 90% 重量或更多單一非鏡像異構物和約 10% 重量或更少任何其他非鏡像異構物的混合物。

60. 如申請專利範圍第58項所述的化合物，其中表示為D的該位置的每一個具有選自以下的氘富集：不少於約1%、不少於約5%、不少於約10%、不少於約20%、不少於約50%、不少於約90%和不少於約98%。

61. 一種用於製備具有結構式I的化合物的方法，該方法包括將具有結構式II的化合物在適當條件下反應產生具有結構式I的化合物：



(II) (I)

其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}、R_{39}、R_{40}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}、R_{45}、R_{46}、R_{47}、R_{48}、R_{49}、R_{50}、R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56}和R_{57}獨立地選自氫和氘；

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、

R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}、R_{39}、R_{40}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}、R_{45}、R_{46}、R_{47}、R_{48}、R_{49}、R_{50}、R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56}和R_{57}的至少一個是氘；

X選自鹵素、烷基磺酸鹽、芳基磺酸鹽、全鹵代烷基磺酸鹽、$CH_3OSO_3^-$和$CD_3OSO_3^-$；

該反應在溶劑不存在下進行，該溶劑選自水、氧化氘、醇、1,4-二噁烷、丙酮、乙腈、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯烷酮和二甲基亞碸或其混合物；

存在親核試劑，該親核試劑選自：2-氨基乙醇、3-氨基丙醇、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷、三烷基胺、氫硼化鈉、氫硼化鋰、三烷基氫硼化鋰、氫化鋰、氫化鉀和氫化鈉；

溫度約0℃至約500℃；

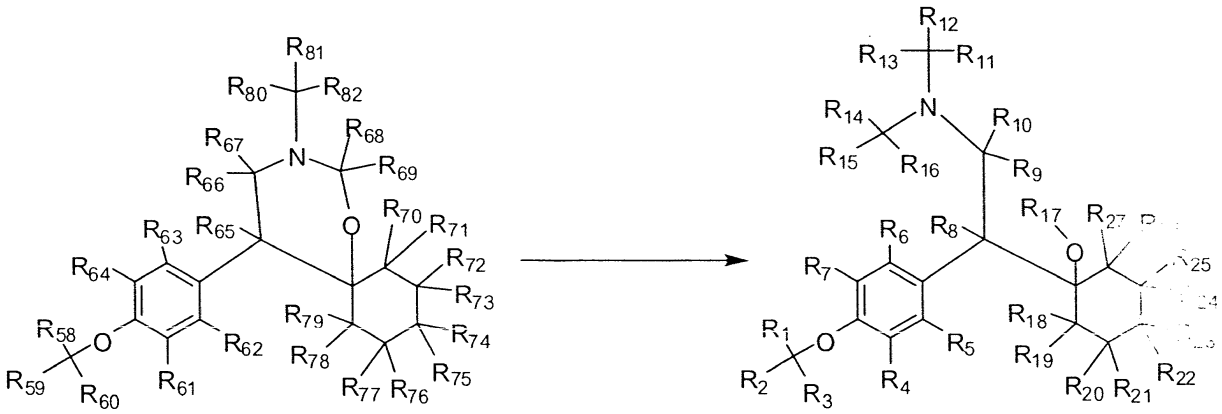
持續0.01至240小時；

pH約1至約14；和

壓力約1 mBar至約350 Bar。

62. 如申請專利範圍第61項所述的方法，其中該反應在如下條件下進行：存在聚焦微波輻射，使用石英反應器，壓力約1 Bar至約25 Bar，功率設為約1 W/升溶劑至約900 W/升溶劑，溫度約0℃至約500℃，持續約0.01至約5小時，pH約1至約14。

63. 一種用於製備具有結構式 I 的化合物的方法，該方法包括將具有結構式III的化合物在適當條件下反應產生具有結構式 I 的化合物：



(III) (I)

其中 R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}、R_{39}、R_{40}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}、R_{45}、R_{46}、R_{47}、R_{48}、R_{49}、R_{50}、R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56}、R_{57}、R_{58}、R_{59}、R_{60}、R_{61}、R_{62}、R_{63}、R_{64}、R_{65}、R_{66}、R_{67}、R_{68}、R_{69}、R_{70}、R_{71}、R_{72}、R_{73}、R_{74}、R_{75}、R_{76}、R_{77}、R_{78}、R_{79}、R_{80}、R_{81} 和 R_{82} 獨立選自氫和氘；

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、

R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}、R_{39}、R_{40}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}、R_{45}、R_{46}、R_{47}、R_{48}、R_{49}、R_{50}、R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56}、R_{57}、R_{58}、R_{59}、R_{60}、R_{61}、R_{62}、R_{63}、R_{64}、R_{65}、R_{66}、R_{67}、R_{68}、R_{69}、R_{70}、R_{71}、R_{72}、R_{73}、R_{74}、R_{75}、R_{76}、R_{77}、R_{78}、R_{79}、R_{80}、R_{81}和R_{82}的至少一個是氘；

具有式III的該化合物與選自甲酸和 d_2- 甲酸的試劑反應；

存在任選添加劑，該添加劑選自氘氧化鋰、氫氧化鋰、氘氧化鈉、氫氧化鈉、氘氧化鉀、氫氧化鉀、甲酸鋰、甲酸鉀和甲酸鈉；

存在溶劑，該溶劑選自水、氧化氘、甲醇、 d_4- 甲醇、甲酸、 d_2- 甲酸、1,4- 二噁烷、丙酮、乙腈、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亞碸或其混合物；

溫度約 0 ℃至約 500 ℃；

持續 0.01 至 240 小時；

pH 約 1 至約14；和

壓力約 1 mBar 至約350 Bar。

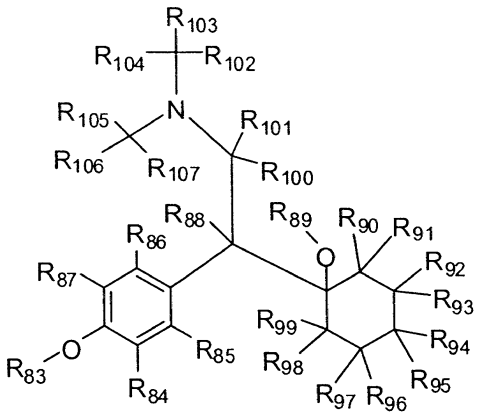
64. 如申請專利範圍第63項所述的方法，其中該反應在如下條件下進行：存在聚焦微波輻射，使用石英反應器，壓力約1 Bar至約 25 Bar ，功率設為約1 W/升溶劑至約 900 W/

升溶劑，溫度約 0 ℃至約 500 ℃，持續約 0.01 至約 5 小時， pH 約 1 至約14。

65. 如申請專利範圍第47項所述的化合物在生產如申請專利範圍第 1 項所述化合物中的用途。

66. 如申請專利範圍第55項所述的化合物在生產如申請專利範圍第 1 項所述化合物中的用途。

67. 一種具有結構式IV的化合物：



(IV)

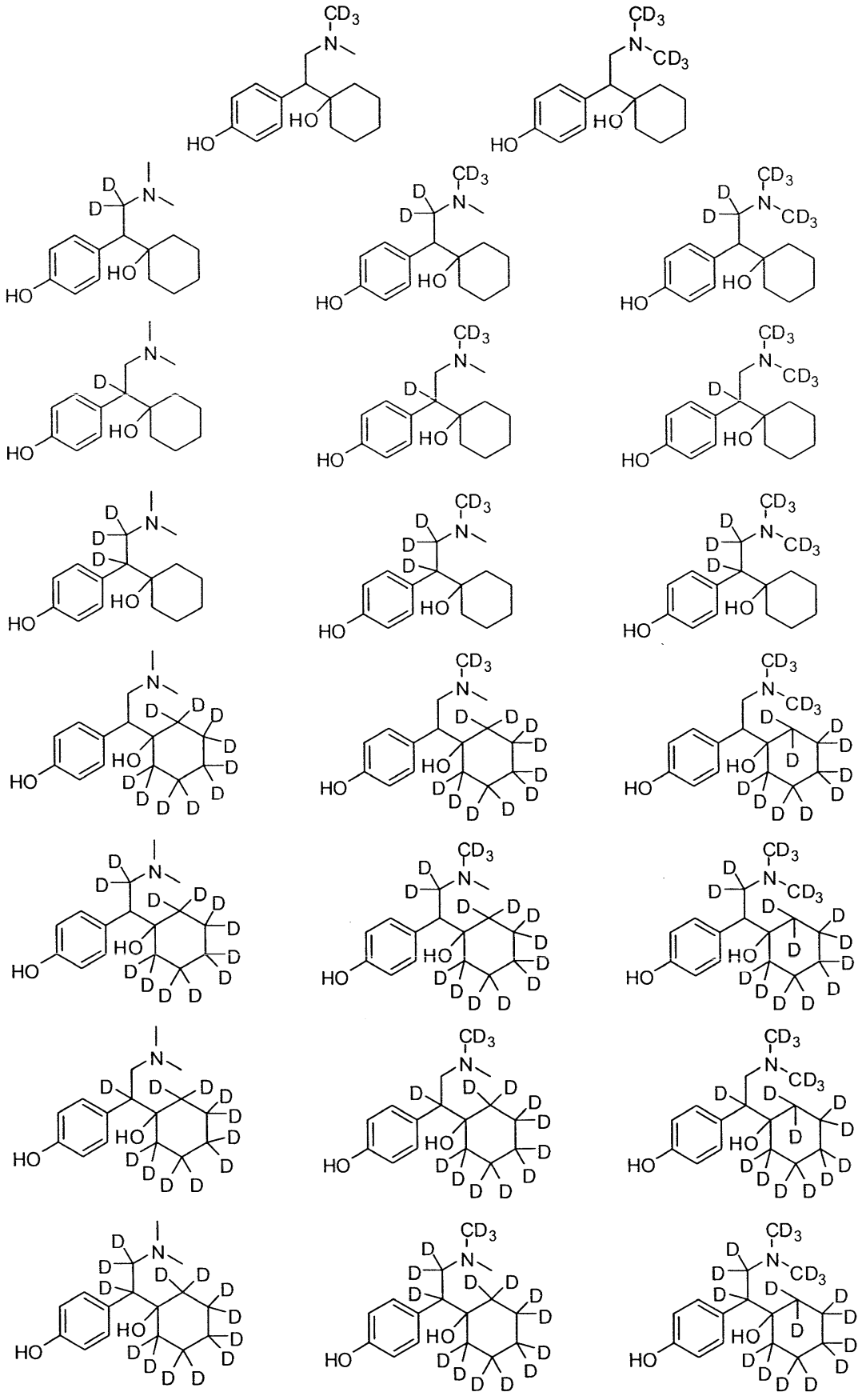
或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥；其中 R_{83}、R_{84}、R_{85}、R_{86}、R_{87}、R_{88}、R_{89}、R_{90}、R_{91}、R_{92}、R_{93}、R_{94}、R_{95}、R_{96}、R_{97}、R_{98}、R_{99}、R_{100}、R_{101}、R_{102}、R_{103}、R_{104}、R_{105}、R_{106} 和 R_{107} 獨立地選自氫和氘；並且

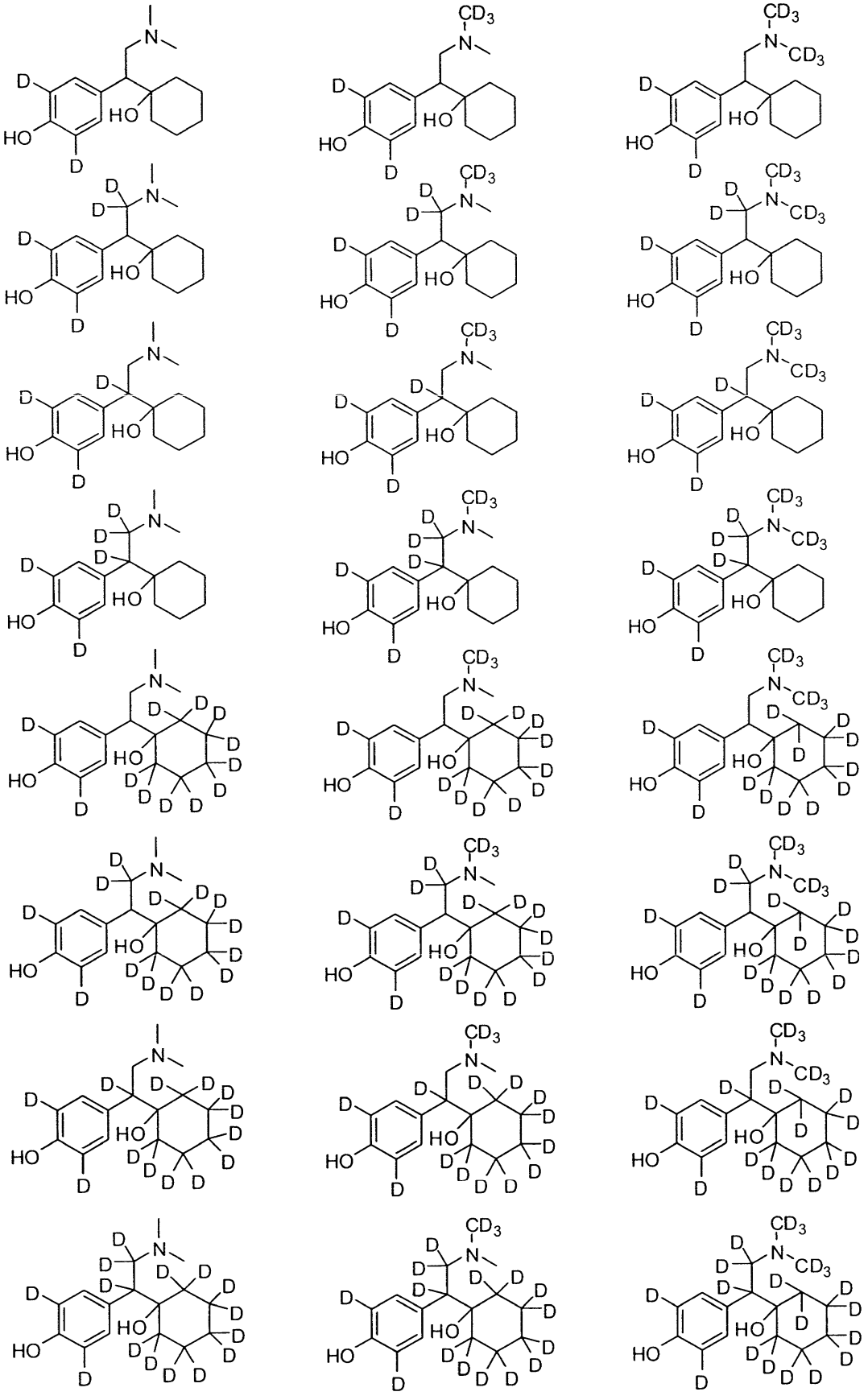
R_{83}、R_{84}、R_{85}、R_{86}、R_{87}、R_{88}、R_{89}、R_{90}、R_{91}、R_{92}、R_{93}、R_{94}、R_{95}、R_{96}、R_{97}、R_{98}、R_{99}、R_{100}、R_{101}、R_{102}、R_{103}、R_{104}、R_{105}、R_{106} 和 R_{107} 的至少一個是氘。

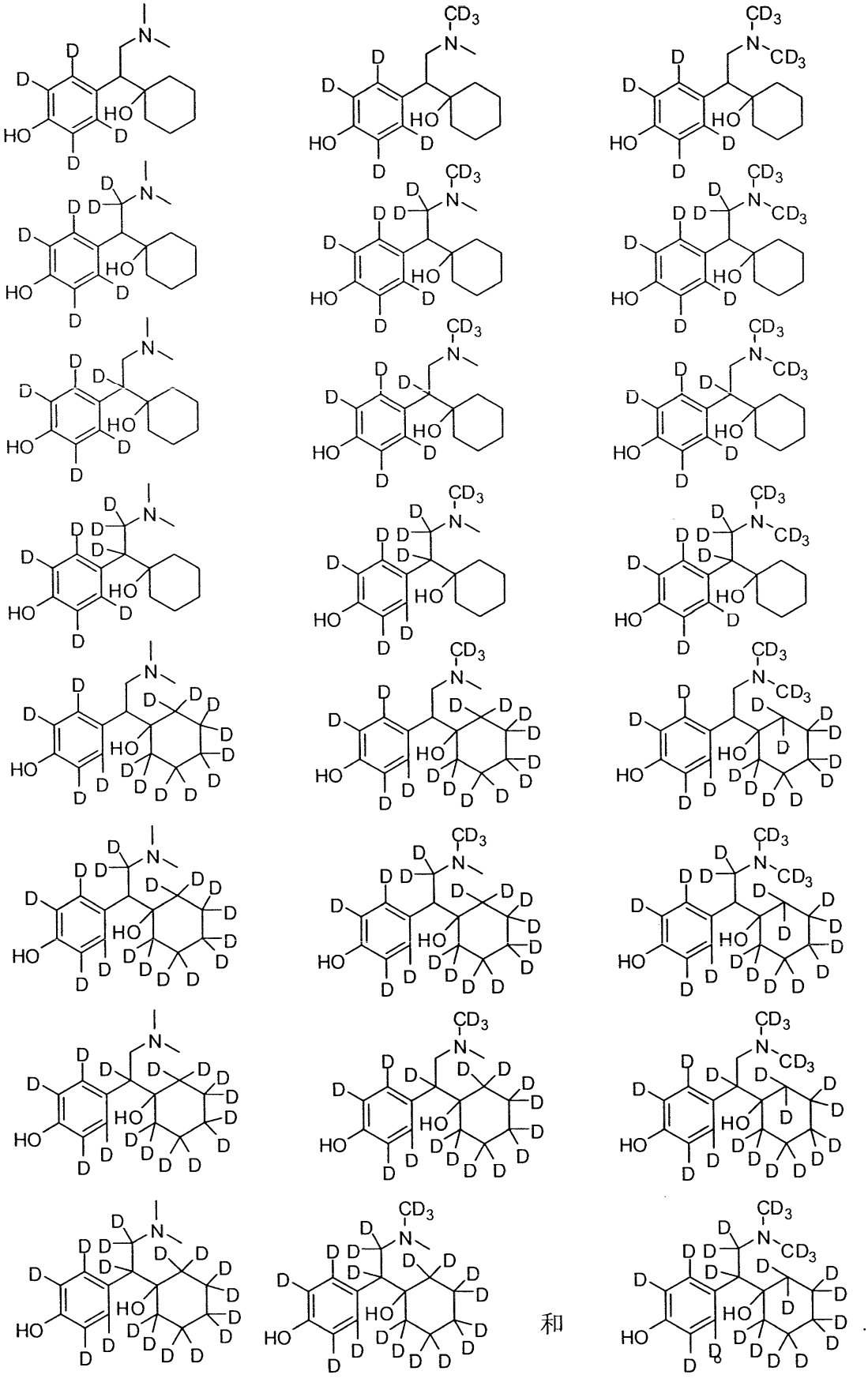
68. 如申請專利範圍第67項所述的化合物，其中該化合物是：大體上單一鏡像異構物，約90%重量或更多(-)-鏡像異構物和約10%重量或更少(+)-鏡像異構物的混合物，約90%重量或更多(+)-鏡像異構物和約10%重量或更少(-)-鏡像異構物的混合物，大體上單一非鏡像異構物，或者約90%重量或更多單一非鏡像異構物和約10%重量或更少任何其他非鏡像異構物的混合物。

69. 如申請專利範圍第67項所述的化合物，其中 R_{83} 、R_{84} 、R_{85} 、R_{86} 、R_{87} 、R_{88} 、R_{89} 、R_{90} 、R_{91} 、R_{92} 、R_{93} 、R_{94} 、R_{95} 、R_{96} 、R_{97} 、R_{98} 、R_{99} 、R_{100} 、R_{101} 、R_{102} 、R_{103} 、R_{104} 、R_{105} 、R_{106} 和 R_{107} 的至少一個獨立地具有選自以下的氘富集：不少於約1%、不少於約5%、不少於約10%、不少於約20%、不少於約50%、不少於約90%和不少於約98%。

70. 如申請專利範圍第67項所述的化合物或者其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥，該化合物具有選自以下的結構式：





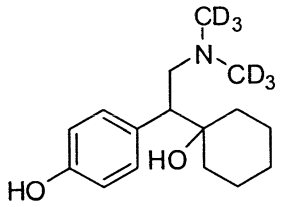


和

71. 如申請專利範圍第70項所述的化合物，其中該化合物是：大體上單一鏡像異構物，約90%重量或更多 (-)- 鏡像異構物和約10%重量或更少 (+)- 鏡像異構物的混合物，約90%重量或更多 (+)- 鏡像異構物和約10%重量或更少 (-)- 鏡像異構物的混合物，大體上單一非鏡像異構物，或約90%重量或更多單一非鏡像異構物和約10%重量或更少任何其他非鏡像異構物的混合物。

72. 如申請專利範圍第70項所述的化合物，其中表示為D的該位置的每一個具有選自以下的氘富集：不少於約1%、不少於約5%、不少於約10%、不少於約20%、不少於約50%、不少於約90%和不少於約98%的氘富集。

73. 如申請專利範圍第67項所述的化合物或其藥學可接受的鹽、溶劑合物或前驅藥，其具有如下結構式：



。

74. 如申請專利範圍第73項所述的化合物，其中該化合物含有：約50%重量或更多的該化合物的 (-)- 鏡像異構物和約50%重量或更少的該化合物的 (+)- 鏡像異構物，或者約50%重量或更多的該化合物的 (+)- 鏡像異構物和約50%重量或更少的該化合物的 (-)- 鏡像異構物。

75. 一種藥物組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項所述的化合物以及一種或多種藥學可接受的載體。

76. 如申請專利範圍第75項所述的藥物組合物，其還包含一種或多種控制釋放的載體。

77. 如申請專利範圍第75項所述的藥物組合物，其還包含一種或多種非控制釋放的載體。

78. 如申請專利範圍第75項所述的藥物組合物，其中該組合物適合口服、胃腸外或靜脈輸注給藥。

79. 如申請專利範圍第78項所述的藥物組合物，其中該口服劑型是片劑或膠囊。

80. 如申請專利範圍第75項所述的藥物組合物，其中該化合物以約 0.5 毫克至約1000毫克的劑量給藥。

81. 如申請專利範圍第80項所述的藥物組合物，其中該化合物以約 0.5 毫克至約 400 毫克的劑量給藥。

82. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中該鹽是鹽酸鹽。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（　　）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：