



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107530323 B

(45) 授权公告日 2021.05.04

(21) 申请号 201680028306.5

(51) Int.CI.

(22) 申请日 2016.03.18

A61K 31/395 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 31/535 (2006.01)

申请公布号 CN 107530323 A

A61K 31/536 (2006.01)

(43) 申请公布日 2018.01.02

## (56) 对比文件

(30) 优先权数据

62/135,979 2015.03.20 US

Jon M. Fukuto等.Determination of the mechanism of demethylenation of (methylenedioxy) phenyl compounds by cytochrome P450 using deuterium isotope effects.《J. Med. Chem.》.1991,第34卷(第9期),2871-2876.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2017.11.15

Liming Shao等.Derivatives of tramadol for increased duration of effect.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2005,第16卷691-694.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/023231 2016.03.18

Yun Mi Choi和Kyung Hoon Kim.Etifoxine for Pain Patients with Anxiety.《Korean J Pain》.2015,第28卷(第1期),4-10.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02016/154039 EN 2016.09.29

REGISTRY.1246815-89-3.《STN》.2010,

(73) 专利权人 加巴疗法股份有限公司

REGISTRY.1346598-10-4.《STN》.2011,

地址 美国加利福尼亚州

审查员 万光

(72) 发明人 奥利维尔·达斯

权利要求书2页 说明书29页 附图1页

(74) 专利代理机构 成都超凡明远知识产权代理

有限公司 51258

代理人 魏彦

## (54) 发明名称

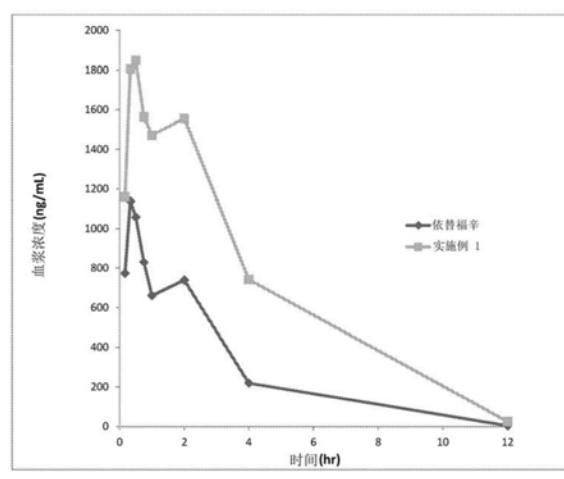
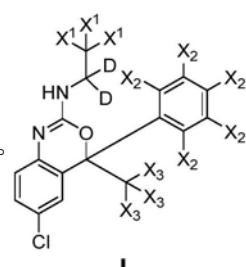
依替福辛的氘化类似物、其衍生物及它们的用途

## (57) 摘要

本发明涉及式I的依替福辛的氘化类似物、其溶剂化物、前药和药物学上可接受的盐，并涉及其制备方法和用途，以及涉及药物组合物。简言之，本发明总体涉及依替福辛的氘化类似物以及其制备方法和用途，并涉及含有该氘化类似物

CN 107530323 B

的药物组合物。



1. 一种化合物,所述化合物为6-氯-N-(乙基-d<sub>5</sub>)-4-甲基-4-苯基-4H-3,1-苯并噁嗪-2-胺或其药物学上可接受的盐。
2. 根据权利要求1所述的化合物,其中,所述6-氯-N-(乙基-d<sub>5</sub>)-4-甲基-4-苯基-4H-3,1-苯并噁嗪-2-胺或其药物学上可接受的盐是光学纯S-或R-形式,或其混合物。
3. 根据权利要求1所述的化合物,其中,所述化合物是外消旋混合物。
4. 根据权利要求1所述的化合物,其中,所述化合物是6-氯-N-(乙基-d<sub>5</sub>)-4-甲基-4-苯基-4H-3,1-苯并噁嗪-2-胺的盐酸盐。
5. 根据权利要求1至4中任意一项所述的化合物,其中,任何未被指定为氘的原子以其天然同位素丰度存在。
6. 根据权利要求1至4中任意一项所述的化合物,其中,氘存在丰度为氘天然同位素丰度的至少3340倍。
7. 一种药物组合物,包括:根据权利要求1至6中任意一项所述的化合物、或者其药物学上可接受的盐,和药物学上可接受的赋形剂。
8. 根据权利要求7所述的药物组合物,其中所述药物组合物配制用于口服施用。
9. 根据权利要求8所述的药物组合物,其中所述药物组合物是口服片剂或胶囊。
10. 根据权利要求1至6中任意一项所述的化合物或根据权利要求7-9中任意一项所述的组合物在制备用于调节GABA<sub>A</sub>受体复合体的药物中的用途。
11. 根据权利要求1至6中任意一项所述的化合物或根据权利要求7至9中任意一项所述的组合物在制备用于提高内源性神经类固醇和/或神经活性类固醇水平的药物中的用途。
12. 根据权利要求1至6中任意一项所述的化合物或根据权利要求7至9中任意一项所述的组合物在制备用于治疗中枢神经系统疾患、外周神经系统疾患或炎性病况的药物中的用途。
13. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述中枢神经系统疾患选自:多发性硬化症、视网膜变性、脊髓痉挛中的肌肉松弛、脊髓性肌肉萎缩症、脑性麻痹、偏头痛、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈症、帕金森氏病、克雅氏病、弗里德赖希氏病、谵妄、遗忘症;缺血性或出血性脑血管事件、癫痫、肌萎缩性侧索硬化症、精神分裂症、情绪障碍、口吃、自闭症谱系障碍、癫痫、睡眠障碍、注意力缺损症、破坏性行为障碍以及药物相关疾病。
14. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述中枢神经系统疾患选自光致视网膜损伤、痴呆、中风和创伤性脑损伤、抑郁症、焦虑障碍和注意力缺陷多动症。
15. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述中枢神经系统疾患选自:阿尔茨海默型痴呆、血管性痴呆、HIV病引起的痴呆、头部创伤引起的痴呆、帕金森氏病引起的痴呆、亨廷顿氏病引起的痴呆、皮克氏病引起的痴呆、克雅氏病引起的痴呆和遗忘症。
16. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述中枢神经系统疾患是多发性硬化症。
17. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述中枢神经系统疾患是癫痫或无特殊指定双相障碍。
18. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述中枢神经系统疾患为视网膜变性。
19. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述中枢神经系统疾患为光致视网膜损伤。
20. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述中枢神经系统疾患选自焦虑障碍和特定恐惧症。

21. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述中枢神经系统疾患选自不伴广场恐惧症的惊恐障碍、伴广场恐惧症的惊恐障碍、无惊恐障碍病史的广场恐惧症、社交恐惧症、强迫症、创伤后应激障碍、急性应激障碍、广泛性焦虑障碍、躯体症状引起的焦虑障碍、物质诱发型焦虑障碍以及无特殊指定焦虑障碍。

22. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述中枢神经系统疾患是焦虑。

23. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述中枢神经系统疾患选自肌萎缩性侧索硬化症。

24. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述中枢神经系统疾患选自:抑郁症;和双相障碍。

25. 根据权利要求24所述的用途,其中,所述抑郁症包括单次发作或复发性重度抑郁症、轻抑郁症或无特殊指定抑郁症。

26. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述中枢神经系统疾患选自I型双相障碍、II型双相障碍、循环情感障碍、整体躯体症状引起的情绪障碍、物质诱发型情绪障碍以及无特殊指定情绪障碍。

27. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述外周神经疾患选自:糖尿病性神经病变、药物诱发的神经病变、炎性神经病变、酶缺陷诱发的神经病变、遗传性运动和感觉神经病变、HIV诱发的神经痛和疱疹后神经痛。

28. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述外周神经疾患是外周神经病变。

29. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述炎性病况是类风湿性关节炎。

30. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述炎性病况是胃肠动力障碍。

31. 根据权利要求30所述的用途,其中,所述胃肠动力障碍是肠易激综合征。

32. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述中枢神经系统疾患选自:三叉神经痛、认知障碍、惊厥性疾患、药物戒断症状和情绪障碍。

## 依替福辛的氘化类似物、其衍生物及它们的用途

[0001] 交叉引用和相关申请

[0002] 本申请要求于2015年3月20日提交的美国临时申请序列号62/135,979的优先权，其通过引用将其全部并入。

### 背景技术

[0003] 药物的吸收、分布、代谢和排泄(ADME)性质是任何药物的重要特性，并可以意味着以下方面之间的区别：一方面是安全且有效的药物，另一方面是临床和商业上的失败。尽管药物制剂技术(以及药物偶联物或前药)的最新进展已提供了在有限的案例中改善ADME的某些能力，但是潜在的ADME问题仍然是临床试验中药物失败的主要原因。目前已被批准的药物和候选药物常见的ADME问题是代谢快。在体外和临床前测试中以其他方式高度有效的候选药物从身体过快地被代谢并清除，从而产生极少药理作用或没有药理作用。为克服代谢快而做出的“暂时救急式的(Band Aid)”努力包括：以非常高的水平给药或者非常频繁地给药。针对代谢快的这两种解决方案都有问题，包括：药物副作用增加、对毒性代谢物的暴露增加以及由于频率而使病人的服药依从性降低。

[0004] 在有限的案例中，已使用代谢抑制剂来改善特定药物的特性(参见Kempf,D.等人，Antimicrobial Agents and Chemotherapy,41(3),第654页(1997);Wang,L.等人，Clinical Pharmacology and Therapeutics,56(6Pt.1),第659页(1994))。然而，这种策略没有被广泛使用，并且可能导致严重的有害副作用以及不期望的药物间(drug-drug,药物-药物)相互作用。

[0005] 化学家对药物结构的优化通常涉及用以改善生物活性和/或代谢性质的结构修饰的迭代过程。然而，由于为停止或减缓生物降解过程而进行的针对期望的药效团结构的显著结构修饰，更好的代谢属性往往以牺牲生物效价和疗效为代价来实现。一种改善药物代谢属性而不实质改变生物效价和疗效的潜在策略是将一个或多个氢原子用氘来置换(取代)，从而减缓细胞色素P450介导的代谢。氘是氢的同位素，其在其原子核中含有额外的中子，并且是安全、稳定和无放射性的。由于氘相比于氢的质量有所增加，碳和氘之间的键与氢和碳之间的键相比具有更高的能量(更强)，且可以降低代谢反应速率。降低的代谢反应速率可以有利地影响分子的ADME性质，产生效价、疗效、安全性和耐药性改善。氘的其他物理特性与氢基本相同，并且不被认为会对含有氘置换的分子具有生物学影响。

[0006] 在近四十年来，只有少量的利用氘取代来改善代谢的药物被批准(参见Blake,M.等人，J.Pharm.Sci.,64,第367页(1975);Foster,A.Adv.Drug Res.,14,第1页(1985);Kushner,D.等人，Can.J.Physiol.Pharmacol.,第79页(1999);Fisher M.等人，Curr.Opin.Drug Discov.Devel.,9,第101页(2006))。然而，将氢置换为氘在代谢速率上的结果尚是不可预测的，并导致多变的结果。在某些情况下，氘化化合物具有降低的体内代谢清除率(clearance)，但对于其他情况，清除率(clearance rate)没有变化，而对于再其他情况，却出乎预料地显示出代谢清除率增加。这种可变性使ADME专家质疑或拒绝将氘置换作为用于降低代谢速率(metabolic rate)的策略性药物设计修饰(参见Foster和Fisher)。

[0007] 即使在代谢的位点和位置已知时,氘置换对代谢速率不具有可预测的作用。只有通过制备特定的氘取代药物(或候选药物)并进行测试,才能确定代谢率变化的程度。参见Fukuto,J.等人的J.Med.Chem.,34(9),第2871页(1991)。许多(即使不是大部分)候选药物具有代谢可进行的多个位点,但这对于每个药物分子都是独特的,因此进行氘替换对每个候选物的作用的不同的研究。参见Harbeson,L.和Tung,R.Medchem News,2,第8页(2014)及其中的参考文献。存在候选药物的若干示例,其中将氢取代为氘导致提升的代谢速率和/或代谢转换,或者,即使在代谢减缓后,也没有分子分布型(profile)的体内改变。Harbeson等人揭示出,在帕罗西汀的被预计为代谢不稳定的位置上的选择性氘化实际上产生了在体内表现出代谢增加的类似物(Scott L.Harbeson和Roger D.Tung,Deuterium in Drug Discovery and Development,46annual report in medicinal chemistry,403-417(2011))。此外,Miwa报道了,将代谢不稳定位点的氘化可能导致可替换的代谢途径的强化(或转换),因而具有不确定的后果(Miwa,G.,Lu,A.,Kinetic Isotope Effects and 'Metabolic Switching' in Cytochrome P450-Catalyzed Reactions,7Bioessays,215-19(1987))。芬特明(Phentermine)已被氘化来降低其代谢速率,然而,将N,N-二甲基的氢置换为氘却并没有导致被观察到的变化(Allan B.Foster,"Deuterium Isotope Effects in the Metabolism of Drugs and Xenobiotics:Implications for Drug Design",Advances in Drug Research,(14),1-40(1985))。类似地,对曲马多(tramadol)的代谢活性位点的氘化没有导致作用持续时间的增加(Shao等人,"Derivatives of Tramadol for Increased Duration of Effect",Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,(16),691-94(2006))。

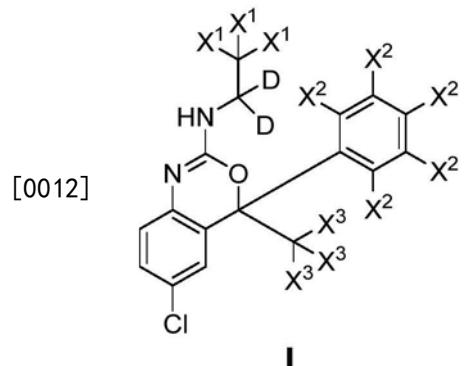
[0008] 依替福辛(Etifoxine)[6-氯-2-(乙氨基)-4-甲基-4-苯基-4H-3,1-苯并恶嗪]原先在Hoffmann,I等人的美国专利3,725,404中公开。依替福辛已被证实是一种有效的、急性作用的人类抗焦虑剂,具有最小化的镇静和共济失调副作用。Stein,D.,Adv.Ther.32(1),第57页(2015);Nguyen,N.等人,Hum.Psychopharm.21,第139页(2006);Micallef,J.,Fundam.Clin.Pharmacol.,15(3),第209页(2001)。

[0009] 依替福辛[6-氯-2-(乙氨基)-4-甲基-4-苯基-4H-3,1-苯并恶嗪]的盐酸盐以Stresam<sup>TM</sup>被人知晓,而且,主要在法国销售并在世界各地的其他市场有限数量销售,用以治疗焦虑(特别是有躯体表现的焦虑)。在人类中依替福辛的短暂的半衰期(4-6小时)是对其用途的显著限制。依替福辛的推荐给药方案是一日三次(或者,以更高的剂量,一日两次)。这种方案对病人而言可能相当不便,并可能造成用药非依从性。参见Santana,L.等人,Patient Preference and Adherence,5,第427页(2011)。研究也显示了药物动力学参数的显著个体可变性,尤其是在剂量C<sub>max</sub>关系上(参见依替福辛包装插页信息,Lundbeck Argentina SA)。患者间和患者内的可变性主要基于药物代谢能力的差异。由于患者间和患者内的可变性妨碍了最佳治疗,因此降低患者间和患者内的可变性是合乎期望的。不良代谢者可能会由于较高的药物水平而处于较高的脱靶副作用(off-target side-effect)的风险下。过度代谢者由于过度削弱的药物水平而可能由于不充足的疗效而得不到缓解(参见Wilkinson,G.The New England Journal of Medicine(352),2211-21(2005))。提升依替福辛的代谢稳定性将会降低患者间和患者内可变性,因为代谢能力不足以成为决定性因素。

[0010] 因此,尽管依替福辛具有符合期望且有益的作用,但是对于每日多次给药的需求以及显著的药物水平患者可变性限制了其优势。因此,存在对于治疗上述疾病和病况的新化合物的持续需求。

## 发明内容

[0011] 简言之,本发明总体涉及依替福辛氘化类似物,以及其制备方法和用途,并且涉及含有该氘化类似物的药物组合物。更具体地,本发明的依替福辛氘化类似物是由以下一般结构表示的化合物:



[0013] 包括其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药,其中,每个X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>和X<sup>3</sup>独立地选自由氢和氘组成的组。

[0014] 本发明还涉及药物制剂,该药物制剂包括:式I的化合物、其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药,和一种或多种药物学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。这种制剂包含治疗有效量的式I化合物、其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药,和一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

[0015] 本发明还涉及药物组合物,其用于治疗服从GABA<sub>A</sub>受体复合体调节的病况;或用于提高内源性神经类固醇(neurosteroids)和神经活性类固醇(neuroactive steroids)水平;用于治疗CNS疾患(CNS disorder);用于治疗PNS疾患(PNS disorder)或用于治疗炎性病况;包括:向需要这种治疗的受试者施用治疗有效量的式I化合物以及其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0016] 本发明还涉及使用式I的化合物、其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药,以在需要这种治疗的受试者中治疗服从GABA<sub>A</sub>受体复合体调节的病况;或提高内源性神经类固醇和神经活性类固醇的水平;治疗CNS疾患;治疗PNS疾患;或治疗炎性病况,如下文将更加充分地描述;包括:施用治疗有效量的这样的化合物。

[0017] 在另一个方面,本发明还提供了试剂盒,该试剂盒包括治疗有效量的式I化合物或其药物学上可接受的盐、溶剂化物或前药,以及用于下述的说明书:治疗患有服从GABA<sub>A</sub>受体复合体调节的病况的人类患者;或用于提高内源性神经类固醇和神经活性类固醇水平;用于治疗CNS疾患;用于治疗PNS疾患;或用于治疗炎性病况,如下文将更加充分地描述。

[0018] 本发明的其他实施方案及优点被部分地阐明在下文的描述中,并且部分地将从描述中变得清晰明显,或可通过对发明进行实施而获知。本发明的实施方案及优点将通过所附的权利要求中特别指出的元素和组合得以实现并获得。应当理解,前述的总体描述和以下的详细描述仅是示例性和解释性的,且不对要求保护的发明进行限制。本文引用的所有

文本和参考文献都通过引用将其全部并入本文。

## 附图说明

[0019] 图1描绘了雄性Sprague-Dawley鼠中P0给药50mg/kg后依替福辛和实施例1的化合物的平均血浆浓度-时间曲线。

## 具体实施方式

[0020] 本发明涉及依替福辛的氘化类似物,其具有依替福辛的治疗作用但具有出人意料优越的ADME特性。

[0021] 依替福辛已在临床前被广泛地研究,并已在有CNS疾患和精神障碍(诸如焦虑、疼痛、炎性疼痛、神经损伤、多发性硬化症、酒精戒断、癫痫和光致视网膜病变)的许多动物模型中显现出疗效。Verleye, M. 等人, Pharmacol. Biochem. Behav., 82 (4), 第712页 (2005); Ugale, R. 等人, Brain Res., 12, 第193页 (2007); Verleye, M. 等人, Alcohol, 43 (3), 第197页 (2009); Aouad, M. 等人, Pain, 147 (1 - 3), 第54页 (2009); Girard, C. 等人, J. Neuroendocrinol., 24 (1), 第71页 (2012); Zhou, X. 等人, Mol. Med. Rep., 8 (1), 第75页 (2013); Aouad, M. 等人, Eur. J. Pain, 18 (2), 第258页 (2014); Aouad, M. 等人, Pain, 155 (2), 第408页 (2014); Zhou, X. 等人, Muscle Nerve, 50 (2), 第235页 (2014); Dai, T. 等人, J. Reconstr. Microsurg., 30 (6), 第381页 (2014); Juif, P. 等人, Neuropharmacology, 91, 第117页 (2015), Verleye, M 等人, WO 2015113991。

[0022] 在科学文献中,依替福辛被描述为是通过GABA<sub>A</sub>离子通道复合体的变构调节(allosteric modulation)以及提升内源性神经类固醇和神经活性类固醇水平来进行作用的。Verleye, M. 等人, Neuroreport., 10 (15), 第3207页 (1999); Verleye, M. 等人, Neurosci. Lett., 301 (3), 第191页 (2001); Hamon, A. 等人, Neuropharmacology, 45 (3), 第293页 (2003); Ugale, R. 等人, Brain Res., 12, 第193页 (2007); Verleye, M. 等人, Pharmacol. Biochem. Behav., 82 (4), 第712页 (2005)。

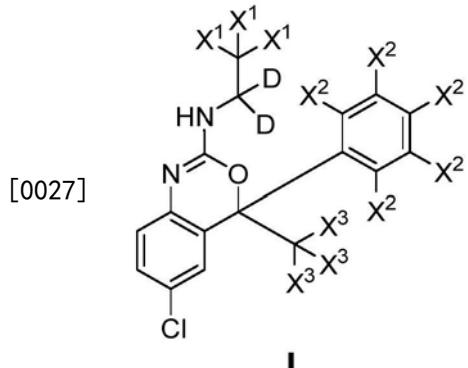
[0023] 神经类固醇和神经活性类固醇已显现出抗炎活性,例如,在TBI模型中黄体酮和四氢孕酮(allopregnanolone)降低了细胞因子IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 二者(参见He, J. 等人, Experimental Neurology, 189, 第404页 (2004))。此外,主要在肾上腺中合成的脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)抑制了细胞因子IL-6和TNF的合成(参见Straub, R. Rheumatology, 39, 第624页 (1999))。依替福辛被认为是可以提升神经类固醇和/或神经活性类固醇的水平而在神经炎症、外周炎症和各种炎性病况的治疗中有效。

[0024] 神经类固醇和神经活性类固醇被示出在临床前模型中是有神经再生性和神经保护性的,参见Brinton, R. Nature Reviews Endocrinology 9, 241-250 (2013) 和Borowicz, K. 等人, Frontiers in Endocrinology 2 (50), 第1页 (2011)。同样,依替福辛也被证明是在临床前具有神经再生和神经保护作用的(Girard等人, Journal of Neuroendocrinology 24, 71-81 (2011), Girard等人, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 36, 655-661 (2009), Zhou等人, Muscle Nerve 50 (2): 235-43 (2014))。

[0025] 虽然本发明不被限定于确切的作用机理,但依替福辛的氘化类似物可用于治疗包括神经变性(neurodegeneration)和神经再生(neuroregeneration)的与神经保护需求相

关的病况,和用于治疗与神经变性(nerve degeneration)和神经功能障碍相关的病况,以及用于治疗炎性病况。

[0026] 在一个方面,本发明涉及式I的化合物:



[0028] 以及其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药,其中:X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>和X<sup>3</sup>各自独立地选自由氢和氘组成的组。

[0029] 定义

[0030] 除非本文另有特别说明,所用术语的定义是如有机合成领域和药物科学领域中使用的标准定义。

[0031] 本文所用的冠词“一(a)”和“一(an)”指一种或多于一种(即,至少一种)该冠词的语法上的对象。通过举例来讲,“一种元素”意指一种元素或多于一种元素。

[0032] 如本文所用,术语“或”通常以包括“和/或”的意义上被采用,除非该用法的上下文明确地另有指明。

[0033] 在化合物、盐等术语使用复数形式的情况下,这被认为还意味着单个化合物、盐等。

[0034] 本文所用的“溶剂化物”指由溶质(例如,式(I)的化合物或其盐、酯或前药)和溶剂形成的可变化学计量的复合体。针对本发明目的的这样的溶剂可以不干扰溶质的生物活性。合适的溶剂的示例包括水、甲醇、乙醇和乙酸。一般来讲,所用的溶剂一般是药物学上可接受的溶剂。合适的药物学上可接受的溶剂的示例包括水、乙醇和乙酸。一般来讲,所用的溶剂是水。

[0035] “异构体”意指具有相同分子式但在空间上原子的键合或排列的性质或顺序有差异的任何化合物。这样的异构体的示例包括,例如,E-和Z-双键异构体、对映体和非对映体。除非另有特别指出,用直线来描绘键的本发明的化合物旨在包括单个异构体和/或两种异构体,并且意指具有相同分子式但在空间上原子的键合或排列的性质或顺序有差异的任何化合物。

[0036] 术语“GABA<sub>A</sub>受体”指蛋白质复合体,该蛋白质复合体可检测地结合GABA,并介导在氯离子电导和膜的极化中具有剂量依赖性的变化。包括天然产生的哺乳动物(特别是人类或大鼠)GABA<sub>A</sub>受体亚基的受体通常是优选的,尽管亚基也可以经修饰的,但前提是任何修饰都不会显著抑制受体结合GABA的能力(即,保留至少50%的受体与GABA的结合亲和力)。可以用本领域已知的标准配体结合测验来评估候选GABA<sub>A</sub>受体对于GABA的结合亲和力。存在落入术语“GABA<sub>A</sub>受体”的范围内的各种GABA<sub>A</sub>受体亚型。这些亚型包括但不限于 $\alpha_{1-6}$ 、 $\beta_{1-3}$ 、 $\gamma_{1-3}$ 、 $\pi$ 、 $\theta$ 、 $\epsilon$ 、 $\delta$ 和 $\sigma_{1-3}$ 受体亚型。可以从各种来源获得GABA<sub>A</sub>受体,诸如从大鼠皮质制剂(rat

cortex preparation) 中获得,或者从表达被克隆的人类GABA<sub>A</sub>受体的细胞中获得。可以用标准技术(例如,通过将编码期望亚基的mRNA引入宿主细胞)容易地制备具体的压型。

[0037] 本文所用的“CNS疾患”是一种中枢神经系统的疾病或病况,该疾病或病况可以用本文所提供的化合物或组合物进行治疗、预防、管理或缓解。某些CNS疾患对受试者的GABA<sub>A</sub>受体的调节有响应,而一些CNS疾患对增加内源性神经类固醇和神经活性类固醇有响应。一些CNS疾患包括其中外周神经系统(“PNS”)也被累及的组成部分。示例性的CNS疾患包括:多发性硬化症、脊髓性肌肉萎缩症(被认为是由脊髓前角中神经元细胞功能丧失而引起的)、脊髓痉挛中的肌肉松弛(muscle relaxation in spinal spasticity)、脑性麻痹、三叉神经痛、偏头痛、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈症、帕金森氏病、克雅氏病、弗里德赖希氏病、视网膜变性(retinal degeneration)和光致(photo-induced)视网膜损伤(包括光照性视网膜炎、视色素性视网膜炎、老年性黄斑变性(AMD)和黄斑变性)、谵妄、痴呆和健忘,以及其他认知障碍(谵妄、痴呆诸如阿尔茨海默型痴呆、血管性痴呆、HIV病引起的痴呆、头部创伤引起的痴呆、帕金森氏病引起的痴呆、亨廷顿氏病引起的痴呆、皮克氏病引起的痴呆、克雅氏病引起的痴呆、整体躯体症状(general medical condition)引起的痴呆、物质诱发型痴呆、多病因引起的痴呆、NOS痴呆(下文中“未特殊说明”被简写为NOS))、遗忘症(amnestic disorders)(诸如整体躯体症状引起的遗忘症、物质诱发的遗忘症、NOS遗忘症、NOS认知障碍);缺血性脑血管事件或出血性脑血管事件(包括中风和创伤性脑损伤(TBI))、瘢痕病(phakomatoses)(特别是神经纤维瘤)、肌萎缩性侧索硬化症、精神分裂症、情绪障碍(诸如抑郁症,其包括:单次发作或复发性重度抑郁症、轻抑郁症(dysthymic disorder)、NOS抑郁症);双相障碍(bipolar disorder)包括:I型双相障碍、II型双相障碍、循环情感障碍、NOS双相障碍、整体躯体症状引起的情绪障碍、物质诱发型情绪障碍、NOS情绪障碍)、药物戒断症状(drug withdrawal symptoms)、口吃、自闭症、自闭症谱系障碍以及诸如癫痫等惊厥性疾患(conulsive disorders)。CNS疾患还包括在美国精神病协会的精神障碍诊断和统计手册(第五版)(DSM-V)中描述的精神障碍,并且包括焦虑障碍(不伴广场恐惧症的惊恐障碍(panic disorder without agoraphobia)、伴广场恐惧症的惊恐障碍(panic disorder with agoraphobia)、无惊恐障碍病史的广场恐惧症(agoraphobia without history of panic disorder)、特定恐惧症(specific phobia),特定物体的恐惧症)、社交恐惧症、强迫症、创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder)、急性应激障碍、广泛性焦虑障碍、躯体症状(medical condition)引起的焦虑障碍、物质诱发型焦虑障碍、无特殊指定(not otherwise specified,NOS)焦虑障碍)、情绪障碍、睡眠障碍(原发性睡眠障碍,例如:原发性失眠、原发性嗜睡、发作性嗜睡、呼吸相关的睡眠障碍、昼夜节律性睡眠障碍、NOS睡眠障碍(dysomnia);异态睡眠包括:梦魇症、夜惊症、梦游症、NOS异态睡眠;继发于另一精神障碍的睡眠障碍例如:继发于焦虑、情绪障碍和/或其他精神障碍的睡眠障碍;整体躯体症状引起的睡眠障碍和物质诱发型睡眠障碍)、注意力缺陷、注意力缺陷多动症和破坏性行为障碍(注意力缺陷/多动症复合型、主要为不注意型(predominantly inattentive type)和主要为过动-易动型(predominantly hyperactive-impulsive type);NOS注意力缺陷/多动症;品行障碍、对立违抗性障碍和NOS破坏性行为障碍)和物质关联疾患(substance related disorder)。精神障碍也包括饮食失调(eating disorder),诸如厌食症和暴食症。其他精神障碍和针对那些疾患的评判标准在美国精神病协会的精神障碍诊断和统计手册

(第五版) (DSM-V) 中有描述,通过引用将其全部内容合并至本文。

[0038] 如本文所用的,“PNS疾患”是一种外周神经系统疾患或病况,该疾病或病况可以用本文提供的化合物或组合物进行治疗、预防、管理或缓解。某些PNS疾患对增加内源性神经类固醇有响应。某些PNS疾患涉及运动神经和/或感觉神经功能障碍,并可以包括那些在脊髓和/或大脑也受到损害的情况下成分。示例性的PNS疾患包括:神经性障碍(neuropathic disorder) (神经性障碍包括:与代谢紊乱有关的神经病变(诸如糖尿病性神经病变)、药物诱发的神经病变诸如酒精诱发的神经病变和长春新碱诱发的神经病变、与炎性过程有关的神经病变(如,格林-巴利综合征中的神经病变)、与酶缺陷有关的神经病变(如,法布里病和克拉伯病中的神经病变)、外周神经病变、传染性神经病变的病况(诸如,疱疹后神经痛和HIV诱发的神经痛)、遗传性运动和感觉神经病变(诸如,恰克-马利-杜斯氏症(Charcot-Marie-Tooth disease))),和神经根神经病性(radiculoneuropathic)疾患。

[0039] 如本文所用的,“神经变性过程”的特征是神经元的功能障碍和死亡而导致大脑(CNS)、脊髓和PNS介导的神经功能丧失。除此之外,神经功能丧失可能源自被熟知统称为术语神经变性疾病的病理状况,或源自感情、创伤、或暴露于毒素的病理状况。

[0040] 如本文所用的,“神经保护性质”是本发明的化合物治疗神经变性过程的能力。

[0041] 除非另有说明,本文所用的术语“神经类固醇”和“神经活性类固醇”指受试者中天然产生的类固醇,并通过与配体门控离子通道和其他细胞表面受体的相互作用而改变神经元的兴奋性。神经类固醇是在大脑中生产的。神经活性类固醇是通过转化源自外周的(peripherally-derived)肾上腺类固醇或源自外周的性腺类固醇而产生的。神经类固醇和神经类固醇的示例有:孕烯醇酮、孕烷醇酮(pregnanolone)、四氢孕酮、四氢化脱氧皮质甾酮(tetrahydrodeoxycorticosterone)、脱氢表雄酮和黄体酮。神经活性类固醇可以在CNS和外周起作用。

[0042] 本文所用的术语“治疗”意指降低、逆转、压制、减弱、减少、抑制或稳定疾病的发展或进展(包括本文描述的疾病或病况),减轻疾病的严重性或者改善与疾病有关的症状。在一方面,治疗不包括预防。

[0043] “疾病”意指损害或干涉细胞、组织或器官正常功能的任何病况或病症。

[0044] 本文所用的“受试者”是动物,典型地是哺乳动物,包括人类,诸如患者。

[0045] 除非另有说明,本文所用的术语——化合物的“治疗有效量”和“有效量”指一种足以在疾病的治疗、预防和/或管理中提供治疗益处,以将与待治疗的疾病或疾患(disorder)有关的一种或多种症状延迟或最小化的量。术语“治疗有效量”和“有效量”可以涵盖:改善整体治疗、减少或避免症状或减少或避免疾病或病症的原因或提升另外治疗剂的治疗效果的量。

[0046] 术语“共施用”和“与…联合”包括同时地(simultaneously)、并行地(concurrently)或者先后地(sequentially)施用两种治疗剂(例如,本发明的化合物和劳拉西泮)而无特别的时间限制。在一种实施方案中,两种药剂在同一时间存在于受试者中,或者在同一时间发挥其生物作用或治疗作用。在一种实施方案中,两种治疗剂存在于同一组合物或单位剂量形式中。在另外的实施方案中,两种治疗剂存在于分别的组合物或单位剂量形式中。

[0047] 将认识到,根据合成所用的化学材料的来源,合成的化合物中会发生一些天然同

位素丰度上的变化。因此，依替福辛制剂会固有地包含少量的氘同位素体(isotopologues)。尽管有这种变化，天然丰度的稳定的氢和碳的同位素的浓度与本发明化合物的稳定同位素取代程度相比很小并且不重要。参见，例如，Wada, E等人，Seikagaku, 1994, 66:15; Gannes, L Z等人，Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol, 1998, 119: 725。

[0048] 在本发明的化合物中，没有特别指定为特定同位素的任何原子都意在表示是该原子的任何稳定同位素。除非另有说明，当一个位置被特别指定为“H”或“氢”时，该位置被理解为：以其天然丰度的同位素组成具有氢。同样，除非另有说明，当一个位置被特别指定为“D”或“氘”时，该位置被理解为以比氘的天然丰度(0.015%)的至少3340倍的丰度具有氘(即，以至少50.1%的丰度并入氘)。

[0049] 本文所用的术语“同位素富集系数(isotopic enrichment factor)”意指指定同位素的同位素丰度与天然丰度之间的比。在一些实施方案中，本发明的化合物针对每个指定的氘原子具有至少3500(在每个指定的氘原子上52.5%的氘并入(deuterium incorporation))、至少4000(60%的氘并入)、至少4500(67.5%的氘并入)、至少5000(75%的氘并入)、至少5500(82.5%的氘并入)、至少6000(90%的氘并入)、至少6333.3(至少95%的氘并入)、至少6466.7(97%的氘并入)、至少6533(98%的氘并入)、至少6600(99%的氘并入)或者至少6633.3(99.5%的氘并入)的同位素富集系数。

[0050] 术语“同位素体”指与本发明特定的化合物相比，仅仅在其同位素组成上不同的物种(species)。

[0051] 当指本发明的化合物时，术语“化合物”指，除了分子的组成原子之间可能存在同位素变化以外，具有相同化学结构的分子集合。因此，对本领域技术人员而言明确的是，由包含指示氘原子的具体化学结构所表示的化合物也会包含少量的在该结构中一个或多个指定的氘位置上具有氢原子的同位素体。在本发明的化合物中的这种同位素体的相对量将取决于若干因素，包括制造该化合物所用的氘化试剂的同位素纯度，以及制备该化合物所采用的各种合成步骤中氘并入的效率。但是，如上所述，这种同位素体的总的相对量将小于化合物的49.9%。在其他实施方案中，这种同位素体总的相对量将小于化合物的47.5%、小于化合物的40%、小于化合物的32.5%、小于化合物的25%、小于化合物的17.5%、小于化合物的10%、小于化合物的5%、小于化合物的3%、小于化合物的1%或小于化合物的0.5%。

[0052] 本文所用的术语“药物学上可接受的”指的是，在合理的医疗判断范围内，适合以与人类和其他哺乳动物的组织相接触的方式使用而没有过度毒性、刺激性、过敏反应等，并与合理的效益/风险比相匹配的成分。“药物学上可接受的盐”意指在给接受者施用时能够直接或间接地提供任何本发明的化合物的任何无毒性的盐。“药物学上可接受的反离子”是盐的离子部分(ionic portion)，其在施用于接受者后，从盐中释放时是无毒性的。通常被采用以形成药物学上可接受的盐的酸包括：无机酸，诸如二硫化氢(hydrogen bisulfide)、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸；以及有机酸，诸如对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、二酒石酸(bitartaric acid)、抗坏血酸、马来酸、苯磺酸(besyllic acid)、富马酸(fumaric acid, 延胡索酸)、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、甲酸、谷氨酸、甲基磺酸、乙基磺酸、苯磺酸、乳酸、草酸、对溴酚磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸和乙酸；以及相关的无机和有机酸。因此，这样的

药物学上可接受的盐包括:硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯盐、溴盐、碘盐、醋酸盐、丙酸盐、癸酸盐(decanoate)、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐,癸酸盐(caprate)、庚酸盐、丙炔酸盐(propionate)、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐(suberate)、癸二酸盐(sebacate)、富马酸盐(fumarate,延胡索酸盐)、马来酸盐(malonate)、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氨基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 $\beta$ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、马来酸盐(maleate)、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐及其他盐。在一个实施方案中,药物学上可接受的酸加成盐包括由矿物酸(诸如,氢氯酸和氢溴酸)形成的那些盐,并且特别是由有机酸(诸如马来酸)形成的那些盐。制备药物学上可接受的盐及其制剂的标准方法在本领域是众所周知的,并且公开在各种参考文献中,包括例如“Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA。

[0053] 本发明的化合物(包括式I的化合物)可以包含非对称的碳原子,例如,由氘取代或其他原因造成的非对称的碳原子。这样,本发明的化合物可以作为单种对映体存在或作为两种对映体的混合物存在。因此,本发明的化合物可以以外消旋混合物或对映体不等比例混合物(sclemic mixture)的形式存在,或者是以基本上没有另外的可能立体异构体的单种分别的立体异构体的形式存在。本文所用的术语“基本上没有其他立体异构体”意指存在少于25%的其他立体异构体;优选地,存在少于10%的其他立体异构体;更优选地,存在少于5%的其他立体异构体;和最优选地,存在少于2%的其他立体异构体;或者存在少于“X”%的其他立体异构体(其中X是0至100之间的数字,包括0和100)。获得或合成给定化合物的单种对映体的方法是本领域众所周知的,并且可以根据最终化合物或起始材料或中间产物的可行性来应用该方法。

[0054] 除非另有说明,当一种公开的化合物是通过未指定立体化学的结构来命名或描绘并且具有一个或多个手性中心时,该化合物应当被理解为表示该化合物所有可能的立体异构体。

[0055] 本文所用的术语“稳定的化合物”指下述化合物,所述化合物拥有足以允许该化合物被制造的稳定性,并且所述化合物在足够的时期内保持化合物的完整性以对本文具体描述的目的有用(包括:配制治疗产物;用于治疗化合物生产中的中间产物、可分离或可储藏的中间化合物;治疗对治疗剂有响应的疾病或病况)。

[0056] “D”或“d”二者均指氘。除非另有说明,“立体异构体”指对映体和非对映体二者。

[0057] 术语“可选地用氘取代”意指:所指部位中一个或多个氢原子可以被对应数量的氘原子置换。

[0058] 本发明包括上述式I的化合物的前药。一般来讲,这样的前药是式I化合物的功能性衍生物,这些功能性衍生物在体内可以很容易地转化为所需的式I化合物。在例如,Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985中描述了选择和制备合适的前药衍生物的常规程序。这样的前药包括但不限于:来自醇和酸的酯类前药,以及醇的磷酸酯(phosphate)前药。前药可以被配制以实现以下目标:改善化学稳定性、改善患者耐受性和

依从性、改善生物利用度、延长作用持续时间、改善器官的选择性、改善制剂(包括增加水溶性)和/或减少副作用(包括,毒性)。

[0059] 在本发明化合物具有至少一个不对称中心的情况下,这些化合物可以相应地以对映体的形式存在。在化合物拥有两个或多个不对称中心的情况下,这些化合物还可以以非对映体的形式存在。具体地,依替福辛以外消旋混合物的形式存在,并且已经制备了R-依替福辛和S-依替福辛。美国专利No.8,110,569。本发明包括R-依替福辛的氘化类似物和S-依替福辛的氘化类似物。应当理解,所有这样的立体异构体和其任意比例的混合物都被涵盖在本发明的范围内。在化合物拥有几何异构体的情况下,所有这种异构体和其任意比例的混合物都被包含在本发明的范围内。本申请涵盖本发明的化合物的互变异构体。由此,例如,羰基包括其烯醇互变异构体。

[0060] 本文所用的“纯S-依替福辛”是基本上没有氘化R-依替福辛类似物的氘化类似物(即,对映体过量)。换句话讲,氘化依替福辛的“S”形式基本上没有该化合物的“R”形式,并因此对“R”形式是对映体过量的。

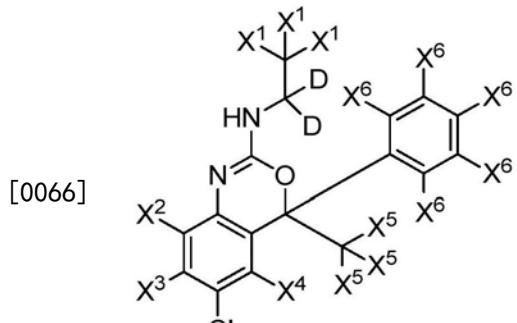
[0061] 术语“光学纯的”或“纯对映体”表示该化合物构成对映体的多于75重量%、多于80重量%、多于85重量%、多于90重量%、多于91重量%、多于92重量%、多于93重量%、多于94重量%、多于95重量%、多于96重量%、多于97重量%、多于98重量%、多于98.5重量%、多于99重量%、多于99.2重量%、多于99.5重量%、多于99.6重量%、多于99.7重量%、多于99.8重量%或者多于99.9重量%。在某些实施方案中,所述重量是基于氘化依替福辛类似物的总重量。

[0062] 除非另有说明,本文所用的术语“光学纯的R-依替福辛”指的是至少约80重量%的氘化R-依替福辛和最多约20重量%的氘化S-依替福辛、至少约90重量%的氘化R-依替福辛和最多约10重量%的氘化S-依替福辛、至少约95重量%的氘化R-依替福辛和最多约5重量%的氘化S-依替福辛、至少约99重量%是氘化R-依替福辛和最多约1重量%的氘化S-依替福辛、至少约99.9重量%的氘化R-依替福辛或最多约0.1重量%的氘化S-依替福辛的氘化类似物。在某些实施方案中,所述重量是基于氘化依替福辛类似物的总重量。

[0063] 除非另有说明,本文所用的术语“光学纯的S-依替福辛”指的是至少约80重量%的氘化S-依替福辛和最多约20重量%的氘化R-依替福辛、至少约90重量%的氘化S-依替福辛和最多约10重量%的氘化R-依替福辛、至少约95重量%的氘化S-依替福辛和最多约5重量%的氘化R-依替福辛、至少约99重量%的氘化S-依替福辛和最多约1重量%的氘化R-依替福辛,或者至少约99.9重量%的氘化S-依替福辛和最多约0.1重量%的氘化R-依替福辛的氘化类似物。在某些实施方案中,所述重量是基于氘化依替福辛类似物的总重量。

[0064] 治疗化合物

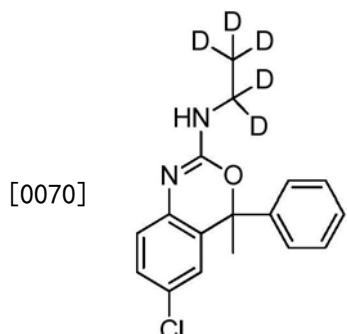
[0065] 在一个方面,本发明涉及式IA的化合物:

**IA**

[0067] 以及其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药,其中:

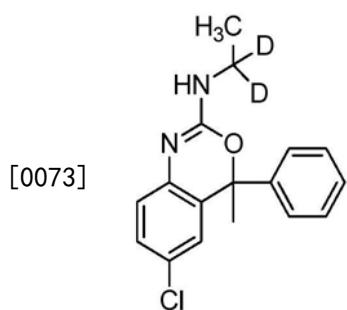
[0068] 每个X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>均独立地选自氢和氘。在一个实施方案中,这种化合物中的每个X<sup>1</sup>都是氘。

[0069] 在本发明的一个实施方案中,X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>是氢,使得依替福辛的氘化类似物是具有式IIA的结构的化合物:

**IIA**

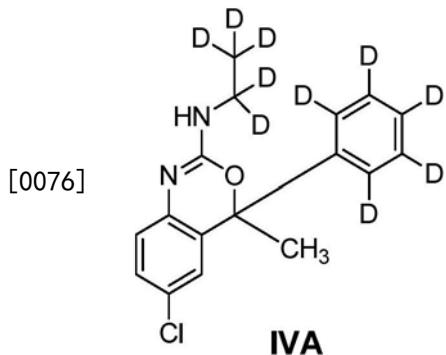
[0071] 以及其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0072] 在一个实施方案中,式IA的化合物的每个X<sup>1</sup>都是氢。在本发明的一个这样的实施方案中,X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>是氢,使得依替福辛的氘化类似物是具有式IIIA的结构的化合物:

**IIIA**

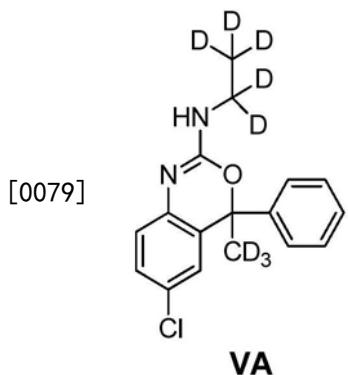
[0074] 以及其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0075] 在一个实施方案中,式IA的化合物的每个X<sup>1</sup>和每个X<sup>6</sup>都是氘。在本发明的一个这样的实施方案中,X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>和X<sup>5</sup>是氢,使得依替福辛的氘化类似物是具有式IVA的结构的化合物:



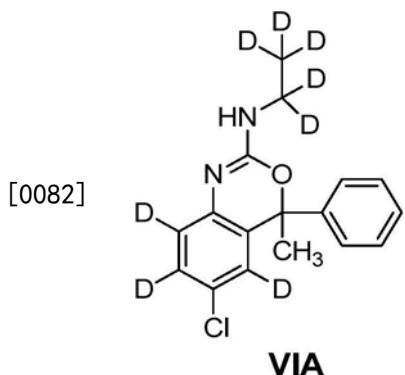
[0077] 以及其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0078] 在一个实施方案中,式IA化合物的每个X<sup>1</sup>和每个X<sup>5</sup>都是氘。在一个这样的实施方案中,X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>和X<sup>6</sup>是氢,使得依替福辛的氘化类似物是具有式VA的结构的化合物:



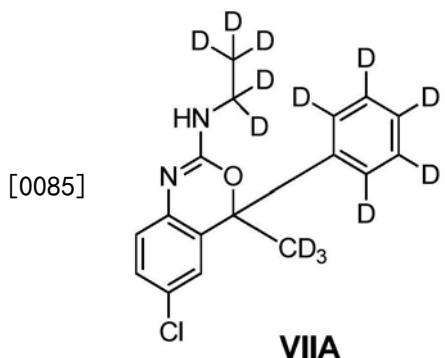
[0080] 以及其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0081] 在一个实施方案中,式IA的化合物的每个X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>和X<sup>6</sup>都是氘。在本发明的一个这样的实施方案中,X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>是氢,使得依替福辛的氘化类似物是具有式VIA的结构的化合物:



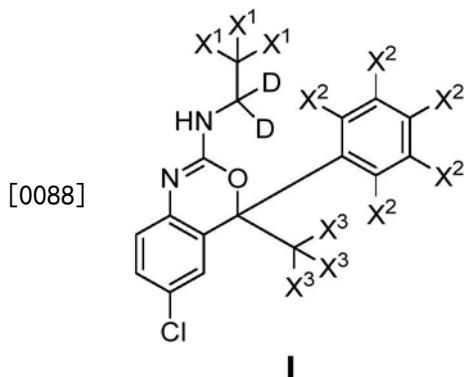
[0083] 以及其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0084] 在本发明的一个实施方案中,式IA的化合物的每个X<sup>1</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>都是氘。在本发明的一个这样的实施方案中,X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>和X<sup>4</sup>都是氢,使得依替福辛的氘化类似物是具有式VIIA的结构的化合物:



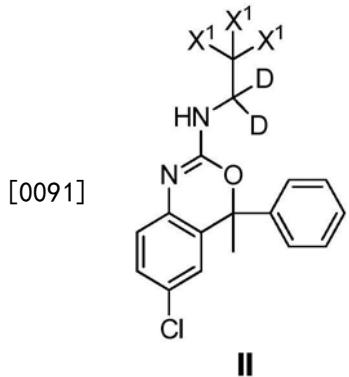
[0086] 以及其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0087] 在一方面,本发明涉及式I的化合物:



[0089] 以及其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药,其中:X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>和X<sup>3</sup>中的每一个均独立地选自氢和氘。在一个实施方案中,这种化合物中的每个X<sup>1</sup>是氘。

[0090] 在本发明的一个实施方案中,每个X<sup>2</sup>和X<sup>3</sup>是氢,使得依替福辛的氘化类似物是具有式II的结构的化合物:



[0092] 以及其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0093] 在本发明的一个实施方案中,依替福辛的氘化类似物是6-氯-N-(乙基-d<sub>5</sub>)-4-甲基-4-苯基-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺,及其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0094] 在本发明另外的实施方案中,依替福辛的氘化类似物是6-氯-N-(乙基-d<sub>5</sub>)-4-甲基-4-(苯基-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺,及其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0095] 在本发明再一实施方案中,依替福辛的氘化类似物是6-氯-N-(乙基-d<sub>5</sub>)-4-(甲基-d<sub>3</sub>)-4-(苯基-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺,及其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0096] 在本发明再一实施方案中,依替福辛的氘化类似物是6-氯-N-(乙基-1,1-d<sub>2</sub>)-4-

甲基-4-苯基-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺,及其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0097] 在一些实施方案中,式I至式II的化合物;6-氯-N-(乙基-d<sub>5</sub>)-4-甲基-4-苯基-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺;6-氯-N-(乙基-d<sub>5</sub>)-4-甲基-4-(苯基-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺;6-氯-N-(乙基-d<sub>5</sub>)-4-(甲基-d<sub>3</sub>)-4-(苯基-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺;或者6-氯-N-(乙基-1,1-d<sub>2</sub>)-4-甲基-4-苯基-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺针对每个指定的氘原子具有至少3500的同位素富集系数(在每个指定的氘原子处有52.5%的氘并入)、至少4000的同位素富集系数(60%的氘并入)、至少4500的同位素富集系数(67.5%的氘并入)、至少5000的同位素富集系数(75%的氘并入)、至少5500的同位素富集系数(82.5%的氘并入)、至少6000的同位素富集系数(90%的氘并入)、至少6333.3的同位素富集系数(95%的氘并入)、至少6466.7的同位素富集系数(97%的氘并入)、至少6533的同位素富集系数(98%的氘并入)、至少6600的同位素富集系数(99%的氘并入)或者至少6633.3的同位素富集系数(99.5%的氘并入)。

[0098] 在一个方面,式I至式II的化合物是光学纯的氘化S-依替福辛异构体。本文所提供的组合物中,氘化的光学纯的S-依替福辛类似物或其药物学上可接受的盐、溶剂化物或前药可以与其他活性成分或非活性(inactive)成分一起存在。例如,包括有氘化的光学纯S-依替福辛类似物的药物组合物,可以包括:例如,约90%的赋形剂和约10%的光学纯的氘化S-依替福辛类似物。在某些实施方案中,这样的组合物中的光学纯S-依替福辛氘化类似物可以例如包括至少约99.9重量%的S-依替福辛氘化类似物和最多约0.1重量%的R-依替福辛氘化类似物。在某些实施方案中,活性成分可以与少量赋形剂或载体一起配制,或不与赋形剂或载体一起配制。

[0099] 在一方面,式I至式II的化合物是光学纯的氘化R-依替福辛异构体。本文所提供的组合物中,氘化的光学纯R-依替福辛类似物或其药物学上可接受的盐、溶剂化物或前药可以与其他活性成分或非活性成分一起存在。例如,包括有氘化的光学纯R-依替福辛氘化类似物的药物组合物可以包括,例如,约90%的赋形剂和约10%的光学纯的氘化R-依替福辛类似物。在某些实施方案中,这样的组合物中光学纯的R-依替福辛氘化类似物可以例如包括至少约99.9重量%的R-依替福辛氘化类似物和最多约0.1重量%的R-依替福辛氘化类似物。在某些实施方案中,活性成分可以与少量赋形剂或载体一起配制,或不与赋形剂或载体一起配制。

[0100] 在另外的方面,本发明的化合物中,其中没有指定为氘的任何原子以其天然同位素丰度存在。

[0101] 在另外的方面,提供了一种药物组合物,该药物组合物包括药物学上可接受的赋形剂和式I至式II的化合物,及其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

## [0102] 治疗方法

[0103] 在一个实施方案中,以对于调节GABA<sub>A</sub>受体有效的量给受试者施用本发明式I至式II的化合物,及其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0104] 在一个实施方案中,以对于增加神经类固醇和/或神经活性类固醇有效的量给受试者施用本发明式I至式II的化合物,及其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0105] 在一个实施方案中,本发明的化合物和组合物充当GABA<sub>A</sub>受体复合体的调节剂,并增加内源性神经活性类固醇,并且具有抗焦虑性能,和/或抗惊厥性能,和/或镇静/安眠性能,和/或麻醉性能,和/或神经保护性能。

[0106] 在某些实施方案中,本文提供了一种治疗或预防对依替福辛响应的病况的方法,包括给对其有需要的受试者施用治疗有效量的式I至式II的化合物,及其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0107] 在一个实施方案中,通过给对其有需要的受试者施用治疗有效量的式I至式II的化合物及其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药,式I至式II的化合物及其药物学上可接受的盐、溶剂化物和前药被用于治疗CNS疾患、PNS疾患和/或炎性病况。

[0108] 在一个实施方案中,式I至式II的化合物及其药物学上可接受的盐被用于治疗CNS疾患。在这样的实施方案中,CNS疾患包括:多发性硬化症、脊髓痉挛中的肌肉松弛、视网膜变性和光致视网膜损伤(包括光照性视网膜炎、视网膜色素变性、老年性黄斑变性(AMD)和黄斑变性)、脑性麻痹、三叉神经痛、偏头痛、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈症、帕金森氏病、克雅氏病、副肿瘤性多发性神经炎、弗里德赖希氏病、谵妄、痴呆和遗忘以及其他认知障碍(谵妄;痴呆诸如阿尔茨海默型痴呆、血管性痴呆、HIV病引起的痴呆、头部创伤引起的痴呆、帕金森氏病引起的痴呆、亨廷顿氏病引起的痴呆、皮克氏病引起的痴呆、克雅氏病引起的痴呆、整体躯体症状引起的痴呆、物质诱发型痴呆、多病因引起的痴呆、NOS痴呆(此后“未特殊说明”被简写为NOS))、遗忘症(诸如整体躯体症状引起的遗忘症、物质诱发的遗忘症、NOS遗忘症、NOS认知障碍)、缺血性或出血性脑血管事件(包括中风和创伤性脑损伤(TBI))、瘢痕病(特别是神经纤维瘤)、肌萎缩性侧索硬化症、脊髓性肌肉萎缩症、精神分裂症、情绪障碍(诸如抑郁症包括:单次发作或复发性重度抑郁症、轻郁症、NOS抑郁症;双相障碍包括:I型双相障碍、II型双相障碍、循环情感障碍、NOS双相障碍、整体躯体症状引起的情绪障碍、物质诱发型情绪障碍、NOS情绪疾病)、药物戒断症状、口吃、自闭症、自闭症谱系障碍、惊厥性疾患(诸如,癫痫);焦虑障碍(不伴广场恐惧症的惊恐障碍、伴广场恐惧症的惊恐障碍、无惊恐障碍病史的广场恐惧症、特定恐惧症、社交恐惧症、强迫症、创伤后应激障碍、急性应激障碍、广泛性焦虑障碍、躯体症状引起的焦虑障碍(anxiety disorder due to a medical condition)、物质诱发型焦虑障碍、无特殊指定(NOS)焦虑障碍)、情绪障碍、睡眠障碍(原发性睡眠障碍包括:原发性失眠、原发性嗜睡、发作性嗜睡、呼吸相关的睡眠障碍、昼夜节律性睡眠障碍、NOS睡眠障碍;异态睡眠包括:梦魇症、夜惊症、梦游症、NOS异态睡眠;继发于另外的心理疾病的睡眠障碍包括:继发于焦虑、情绪障碍和/或其他精神障碍的睡眠障碍;整体躯体症状引起的睡眠障碍和物质诱发型睡眠障碍)、注意力缺陷、注意力缺陷多动症和破坏性行为障碍(注意力缺陷/多动症的复合型、主要为不注意型和主要为过动-易动型;NOS注意力缺陷/多动症;品行障碍、对立违抗性障碍和NOS破坏性行为障碍)和物质相关联疾患、饮食失调诸如厌食症和暴食症。

[0109] 在某些实施方案中,式I至式II的化合物及其药物学上可接受的盐在疾病或病症的治疗、预防、缓解或管理中是有用的,该疾病或病症包括但不限于:中枢神经系统疾患(诸如,癫痫)、缺血性或出血性脑血管事件、神经变性疾病诸如恰克-马利-杜斯氏症或弗里德赖希氏病、瘢痕病(特别是神经纤维瘤)、神经病变性疾病诸如缺失性神经病变(deficiency neuropathy),特别是酒精类、毒物或药物诱发的神经病变,特别是由长春新碱造成的;代谢紊乱(诸如糖尿病)有关的神经病变;炎性过程有关的神经病变,特别是格林-巴利综合征;传染性神经病变疾病,特别是带状疱疹;和神经根神经病变性疾病、副肿瘤性多发性神经炎、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、脊髓性肌肉萎缩症、精神分裂症、抑郁症、脑瘤、帕

金森氏病和痴呆(诸如阿尔茨海默氏病、皮克氏病或血管性痴呆)、多发性硬化症、神经再生、神经变性疾病、脊髓痉挛中的肌肉松弛、脑性麻痹、三叉神经痛、偏头痛、阿尔茨海默氏病、疼痛、药物戒断症状和惊厥性疾患(诸如癫痫)。

[0110] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物在精神障碍的治疗中是有用的,该精神障碍诸如焦虑、抑郁、癫痫、强迫症、注意力缺损症(ADD)、伴随多动的注意力缺损症(ADHD)、睡眠障碍、饮食失调(诸如,厌食症和暴食症)、恐慌发作和其他精神障碍。

[0111] 在一些实施方案中,中枢系统疾患选自:多发性硬化症、脊髓痉挛中的肌肉松弛、脑性麻痹、三叉神经痛、偏头痛、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈症、帕金森氏病、克雅氏病、神经变性疾病、谵妄、痴呆、遗忘症、认知障碍;缺血性或出血性脑血管事件(包括中风和创伤性脑损伤(TBI))、癫痫、肌萎缩性侧索硬化症、脊髓性肌肉萎缩症、精神分裂症、情绪障碍、抑郁症、药物戒断症状、口吃、自闭症、自闭症谱系障碍、惊厥性疾患、癫痫、焦虑障碍、睡眠障碍、注意力缺损症、注意力缺陷多动症、破坏性行为障碍和物质相关联疾患。

[0112] 在一些实施方案中,式I至式II的化合物被用于治疗选自以下的神经病变疾病:糖尿病性神经病变、药物诱发的神经病变、炎性神经病变、外周神经病变、HIV-诱发的神经痛和疱疹后神经痛、与酶缺陷有关的神经病变(如法布里病和克拉伯病)、遗传性运动和感觉神经病变(诸如恰克-马利-杜斯氏症)。

[0113] 在一些实施方案中,式I至式II的化合物被用于治疗选自以下的中枢神经系统疾患:认知障碍、谵妄、痴呆、阿尔茨海默型痴呆、血管性痴呆、HIV病引起的痴呆、头部创伤引起的痴呆、帕金森氏病引起的痴呆、亨廷顿氏病引起的痴呆、皮克氏病引起的痴呆、克雅氏病引起的痴呆和遗忘症。

[0114] 在一些实施方案中,式I至式II的化合物被用于治疗多发性硬化症。

[0115] 在一些实施方案中,式I至式II的化合物被用于治疗癫痫。

[0116] 在一些实施方案中,式I至式II的化合物被用于治疗选自以下的中枢神经系统疾患:焦虑障碍、不伴广场恐惧症的惊恐障碍、伴广场恐惧症的惊恐障碍、无惊恐障碍病史的广场恐惧症、特定恐惧症、社交恐惧症、强迫症、创伤后应激障碍、急性应激障碍、广泛性焦虑障碍、躯体症状引起的焦虑障碍、物质诱发型焦虑障碍、无特殊指定(NOS)焦虑障碍。

[0117] 在一些实施方案中,式I至式II的化合物被用于治疗肌萎缩性侧索硬化症。

[0118] 在一些实施方案中,式I至式II的化合物被用于治疗脊髓性肌肉萎缩症。

[0119] 在一些实施方案中,式I至式II的化合物被用于治疗选自以下的中枢神经系统疾患:情绪障碍、抑郁症(包括:单次发作或复发性重度抑郁症、轻抑郁症、NOS抑郁症);双相障碍包括:I型双相障碍、II型双相障碍、循环情感障碍、NOS双相障碍;整体躯体症状引起的情绪障碍、物质诱发型情绪障碍和NOS情绪障碍。

[0120] 在一些实施方案中,式I至式II的化合物被用于治疗炎性疾患。在一方面,炎性疾患是类风湿性关节炎。

[0121] 在一些实施方案中,式I至式II的化合物被用于治疗胃肠动力障碍(gut motility disorders)。在一方面,胃肠动力障碍是肠易激综合征。

[0122] 在某些实施方案中,式I至式II的化合物在疾病或疾患的治疗中是有用的,该疾病或疾患包括但不限于心血管疾病,诸如,高血压。

[0123] 在某些实施方案中,式I至式II的化合物作为止痛剂或抗抑郁剂是有用的。

[0124] 在某些实施方案中,式I至式II的化合物在视网膜变性和光致视网膜损伤(包括光照性视网膜炎)、视网膜色素变性、老年性黄斑变性(AMD)和黄斑变性的治疗或预防中是有用的。

[0125] 联合治疗

[0126] 在某些实施方案中,将本文所提供的式I至式II化合物与一种或多种其他活性成分(诸如其他对CNS疾患或精神障碍有效的试剂)联合施用。这样的药剂包括但不限于以下:血清素受体(包括5-HT1A)激动剂和拮抗剂、神经激肽受体拮抗剂或者促皮质素释放因子受体(CRF1)拮抗剂、褪黑素受体激动剂,以及烟碱激动剂、毒蕈碱剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂和多巴胺受体激动剂。

[0127] 在某些实施方案中,所述其他活性剂是芳基哌嗪(arylpiperazines),例如丁螺环酮(buspirone)、吉哌隆(gepirone)、伊沙匹隆(ipaspirone)和坦度螺酮(tondospirone);苯并二氮卓衍生物诸如阿普唑仑(alprazolam)、溴西泮(bromazepam)、卡马西泮(camazepam)、氯二氮平(chlordiazepoxide)、氯巴占(clobazam)、氯拉卓酸(clorazepate)、氯噻西泮(chotiazepam)、氯恶唑仑(cloazolam)、地西泮(diazepam)、氯氟卓乙酯(ethyl loflazepate)、依替唑仑(etizolam)、氟地西泮(fluidazepam)、氟他唑仑(flutazolam)、氟托西泮(flutoprazepam)、哈拉西泮(halazepam)、凯他唑仑(ketazolam)、劳拉西泮(lorazepam)、洛沙平(loxapine)、美达西泮(medazepam)、美他西泮(metaclazepam)、美沙唑仑(mexazolam)、去甲西泮(nordazepam)、奥沙西泮(oxazepam)、恶唑仑(oxazolam)、匹那西泮(pinazepam)、普拉西泮(prazepam)和托非索泮(tofisopam);氨基甲酸酯诸如环拉氨酯(cyclaramate)、依米氨酸(emylcamate)、奥芬氨酯(hydroxyphenamate)、甲丙氨酯(meprobamate)、苯丙氨酯(phenprobamate)和泰巴氨酯(tybamate);和其他诸如阿吡坦(alpidem)、苯佐他明(benzoctamine)、卡普托胺(captodiamine)、氯美扎酮(chlormezanone)、氟辛克生(flexinoxan)、氟苯乙砜(fluoresone)、谷氨酸、羟嗪、来索吡酮(lesopitron)、甲氯醛脲(meclorallurea)、美芬恶酮(mephenoxyalone)、米他扎平(mirtazepine)、奥沙那胺(oxanamide)、非那二醇(phenglycodol)、舒立克隆(suriclon)和扎托司琼(zatosetron)。

[0128] 在某些实施方案中,所述的其他活性剂是氟西汀(fluoxetine)、帕罗西汀(paroxetine)、舍曲林.sertraline)、西酞普兰(citalopram)或氟伏沙明(fluvoxamine)、文拉法辛(venlafaxine)、米他扎平(mirtazepine)、奈法唑酮(nefazodone)、曲唑酮(trazodone)、安非他酮(bupropion)、锂、丙戊酸卡马西平(valproic acid carbamazepine)、加巴喷丁(neurontin)、拉莫三嗪(lamictal)、齐拉西酮(ziprasidone)、利培酮(risperidone)、喹硫平(quetiapine)、苯乙肼(phenelzine)、反苯环丙胺(tranylcypromine)、阿米替林(amitriptyline)、普罗替林(protriptyline)、去甲丙咪嗪(desipramine)、去甲替林(nortriptyline)、曲米帕明(trimipramine)、奋乃静(perphenazine)、马普替林(maprotiline)、米他扎平(mirtazepine)、哌甲酯(methylphenidate)或右旋安非他命(dextroamphetamine)。

[0129] 在某些实施方案中,所述的其他活性剂是抗抑郁剂诸如三环抗抑郁剂("TCA")、选择性血清素再摄取抑制剂("SSRI")、血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂("SNRI")、多巴胺再摄取抑制剂("DRI")、去甲肾上腺素再摄取抑制剂("NRI")、多巴胺和去甲肾上腺素再

摄取抑制剂(“DNRI”)、单胺氧化酶抑制剂(“MAOI”)、 $\alpha$ -2-受体阻滞剂或另外的抗抑郁剂。

[0130] 示例性的TCA包括但不限于:阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、氯米帕明(clomipramine)、去郁敏(desipramine)、多虑平(doxepin)、丙咪嗪(imipramine)、马普替林(maprotiline)、去甲替林(nortriptyline)、普罗替林(protriptyline)和曲米帕明(trimipramine)。

[0131] 示例性SSRI包括但不限于:舍曲林(sertraline)、舍曲林代谢物去甲舍曲林(demethylsertraline)、氟西汀(fluoxetine)、诺氟西汀(norfluoxetine)(氟西汀的去甲基代谢物)、氟伏沙明(fluvoxamine)、帕罗西汀(paroxetine)、西酞普兰(citalopram)、西酞普兰代谢物去甲西酞普兰(desmethylcitalopram)、艾司西酞普兰(escitalopram)、d,l-芬氟拉明(d,l-fenfluramine)、非莫西汀(femoxetine)、伊福西汀(foxetamine)、氰多塞平(cyanodothiepin)、利托西汀(litoxetine)、西克拉明(cericlamine)和达泊西汀(dapoxetine)。

[0132] 示例性NRI包括但不限于:瑞波西汀(reboxetine)和瑞波西汀的所有异构体(即,R/R,S/S,R/S,S/R)、去甲丙咪嗪(desipramine)、马普替林(maprotiline)、洛非帕明(lofepramine)、羟丙替林(oxaprotiline)、非唑拉明(feziolamine)、阿托西汀(atomoxetine)、诺米芬辛(nomifensine)、维洛沙嗪(viloxazine)或米安舍林(mianserin)。

[0133] 示例性SNRI包括但不限于:文拉法辛(venlafaxine)、文拉法辛的代谢物0-去甲文拉法辛(0-desmethylvenlafaxine)、氯米帕明(clomipramine)、氯米帕明的代谢物去甲氯米帕明(desmethylclomipramine)、度洛西汀(duloxetine)、米那普仑(milnacipran)、米帕明(imipramine)和奈法唑酮(nefazodone)。

[0134] 示例性MAOI包括但不限于:苯乙肼(phenerazine)、反苯环丙胺(tranylcypromine)、异卡波肼(isocarboxazid)和司来吉兰(selegiline)。

[0135] 示例性的 $\alpha$ -2-受体阻滞剂包括但不限于:米他扎平(mirtazapine)。

[0136] 其他有用的抗抑郁剂包括安非他酮(bupropion)、安非他酮的代谢物羟基安非他酮(hydroxybupropion)和曲唑酮(trazodone)。

[0137] 在本文提供的方法的一种实施方案中,本发明的化合物或组合物以未溶剂化的或游离(free)的化合物的形式来使用。

[0138] 在本文提供的方法的另外的实施方案中,本发明的化合物或组合物被作为盐(诸如盐酸盐)来使用。

[0139] 在本文提供的方法的另外的实施方案中,本发明的化合物或组合物被作为溶剂化物来使用。

[0140] 制剂

[0141] 以每日总剂量约0.01mg/kg/剂至约100mg/kg/剂,可替换地约0.1mg/kg/剂至约10mg/kg/剂来口服本发明的化合物。可以采用使用延时释放制剂来控制活性成分的释放速率。所述剂量可以随自己方便按照许多分开的剂量施用。当使用其他方法时(包括静脉施用),以0.05mg/kg/小时到10mg/kg/小时可替换地从每小时0.1mg/kg/小时到1mg/kg/小时向累及组织(affected tissue)施用化合物。如下文所讨论,当以静脉施用这些化合物时,很容易维持这种速率。

[0142] 为了本发明的目的,化合物可通过各种手段(包括口服、胃肠外给药、通过吸入喷雾、局部施用或直肠给药)、以含有药物学上可接受的载体、佐剂和赋形剂(vehicle)的制剂来施用。如此处使用的术语“胃肠外”包括使用各种输注技术的皮下注射、静脉内注射、肌肉内注射和动脉内注射。如本文所用的动脉内注射和静脉内注射注射包括通过导管施用。一般采用口服。

[0143] 含有活性成分的药物组合物可以以任何形式适用于预期的施用方法。当用于口服用途时,可以制备例如片剂、锭剂(troch)、含片(lozenge)、水性悬浮液或油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳剂、硬胶囊或软胶囊、糖浆或酏剂。可以根据用于制造药学上可接受的组合物的任何本领域已知的方法来制备预期用于口服用途的组合物,并且这样的组合物可以包含一种或多种试剂(包括甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂)以便提供适口的制剂。包含与适合制造片剂的无毒的药物学上可接受的赋形剂相掺混的活性成分的片剂是可接受的。这些赋形剂可以是例如:惰性稀释剂,诸如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;成粒剂和崩解剂,诸如玉米淀粉(maize starch,玉蜀黍淀粉)或海藻酸;粘合剂,诸如淀粉、明胶或金合欢树胶(acacia);以及润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的,或者可以通过已知的技术(包括微囊化)来进行包衣以延迟其在胃肠道中的崩解和吸收,并从而在较长时间内提供持续的作用。例如,可以利用时间延迟材料诸如单独的单硬脂酸甘油酯或双硬脂酸甘油酯,或与蜡一起使用。

[0144] 用于口服用途的制剂也可以以硬明胶胶囊的形式存在——其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如磷酸钙或高岭土)混合,或以明胶软胶囊的形式存在——其中活性成分与水介质或与油介质(诸如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0145] 本发明的水性悬浮液包含与适合制造水性悬浮液的赋形剂掺混的活性材料。这样的赋形剂包括:悬浮剂,诸如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶;以及分散剂或润湿剂,诸如天然产生的磷脂(包括卵磷脂)、环氧烷和脂肪酸的缩合产物(包括聚氧乙烯硬脂酸)、环氧乙烷和长链脂肪醇的缩合产物(包括十七碳亚乙基氧基鲸蜡醇(heptadecaethyleneoxycetanol))、环氧乙烷和由脂肪酸与己糖醇酐衍生的偏酯的缩合产物(包括聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯(polyoxyethylene sorbitan monooleate))。水性悬浮液也可以包含一种或多种防腐剂(诸如,乙基对羟苯甲酸或n-丙基对羟苯甲酸)、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂以及一种或多种甜味剂(诸如,蔗糖或糖精)。

[0146] 可以通过将活性成分悬浮在植物油(诸如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)中或悬浮在矿物油(诸如液体石蜡)中来配制油性悬浮液。口服悬浮液可以包含增稠剂,诸如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以加入甜味剂(诸如上文所阐述的那些)和调味剂来提供适口的口服制剂。可以通过加入抗氧化剂(诸如抗坏血酸)来对这些组合物进行防腐。

[0147] 适用于通过加水来制备水悬浮液的、本发明的可分散粉末和颗粒提供了与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂相掺混的活性成分。以上公开内容举例说明了合适的分散剂或润湿剂,及悬浮剂。其他的赋形剂(例如甜味剂、调味剂和着色剂)也可以存在。

[0148] 本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂形式的。油相可以是植物油(诸如橄榄油或花生油)、矿物油(诸如液体石蜡等)或这些的混合物。合适的乳化剂包括天然产生的树胶(诸如阿拉伯树胶和黄蓍胶)、天然产生的磷脂(诸如大豆卵磷脂),由脂肪酸和己糖醇酐

衍生的酯或偏酯(诸如山梨醇酐单油酸酯),以及这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物(诸如聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯)。乳剂也可以包含甜味剂和调味剂。

[0149] 可以将糖浆和酏剂与甜味剂(诸如甘油、山梨醇或蔗糖)配制在一起。这样的制剂也可以包含缓和剂(demulcent,润药、镇痛剂)、防腐剂、调味剂或着色剂。

[0150] 本发明的药物组合物可以是无菌可注射制剂形式的,该无菌可注射制剂诸如无菌可注射的水性悬浮液或油质悬浮液。可以根据本领域已知的,使用上面提到的合适的分散剂或润湿剂以及悬浮剂配制该悬浮液。无菌可注射制剂也可以是无毒的、胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,诸如1,3-丁二醇中的溶液或以冻干粉末形式制备的溶液。可接受的赋形剂(vehicle)和溶剂之中,可以使用的有水、林格溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的固定油通常可以用作溶剂或悬浮介质。为了这个目的,可以采用任何温和的固定油(fixed oil,不挥发性油),包括:合成的单甘油酯或双甘油酯。此外,脂肪酸(诸如油酸)同样可以用于制备注射剂。

[0151] 活性成分的量——其可与载体材料组合以产生单次计量形式——将会根据所治疗的主体(host)及特定的施用方式而变化。例如,欲用于给人类口服施用的延时释放制剂可以包含大约1至1000mg的活性材料,该活性材料是与适当且方便的量的载体材料(可以在总成分的约5%到约95%的范围内变化)混合(compound)的。可以制备该药物组合物以提供容易可测的施用量。例如,旨在用于静脉输注的水溶液应当在每毫升溶液中包含约3至330 $\mu$ g的活性成分,以便可实现以约30mL/hr的速度输注适当量(volume)。

[0152] 如上所述,适用于口服施用的本发明的制剂可以以离散单元(discrete unit)形式(诸如胶囊、扁囊(cachet)或片剂)存在,每个离散单元都以以下形式包含预定量的活性成分:粉末或颗粒;水性液体或非水性液体的溶液或悬浮液;或者水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。所述活性成分也可以以大丸剂(bolus)、冲剂或糊剂的方式施用。

[0153] 片剂可以——可选地与一种或多种辅助成分(accessory ingredient)一起——通过压制或模制制成。可以通过在合适的机器中压制——可选地与粘结剂(包括:聚维酮、明胶、羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(包括:羟基乙酸淀粉钠(sodium starch glycolate)、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂混合——自由流动形式(诸如粉末或颗粒)的活性成分来制备压制片剂。可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂湿润的粉末状化合物的混合物来制造模制片剂。片剂可以可选地是经包衣或经刻痕(scored),并且可以以不同比例使用例如羟丙基甲基纤维素来配制以便提供该片剂中活性成分的缓释或控释,以提供所需的释放属性(release profile)。可以可选地为药片提供肠溶包衣,以提供在除胃以外的内脏的多个部分的释放。在式I的化合物已受到酸水解的情况下,对该化合物是有利的。

[0154] 适合在嘴中局部施用的制剂包括:含片,该含片包括在经调味的基质(通常是蔗糖与阿拉伯树胶或黄蓍胶)中的活性成分;药锭,该药锭包括在惰性基质(诸如明胶和甘油,或者蔗糖和阿拉伯树胶)中的活性成分;以及漱口剂,该漱口剂包括在合适的液体载体中的活性成分。

[0155] 用于直肠施用的制剂可以以含有合适基质的栓剂(suppository)的形式存在,该基质例如包括:可可脂或水杨酸盐。

[0156] 适用于阴道施用的制剂可以以阴道栓(pessaries)、卫生棉条、乳膏、凝胶、糊剂、

泡沫或喷雾制剂的形式存在,这些制剂除了包括活性成分之外还包括本领域已知是适当的这种载体。

[0157] 适合胃肠外施用的制剂包括水性等渗无菌注射溶液或非水性等渗无菌注射溶液,该溶液可以包含使制剂与预期的接受者的血液等渗的抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质;和水性无菌悬浮液或非水性无菌悬浮液,该悬浮液可以包括悬浮剂和增稠剂。该制剂可以存在于单位剂量或多剂量的密封容器中,例如,安瓿和小瓶;并且可以贮藏在冷冻干燥(冻干)的条件下——在即将使用前,仅需加入无菌的液体载体(例如注射用水)。可以由前述种类的无菌粉末、颗粒和片剂来制备注射溶液和注射悬浮液。

[0158] 合适的单位剂量制剂是包含式I化合物的日剂量或单位、每日分次剂量或其适当部分的那些制剂。

[0159] 本发明的制剂可以包括任何式I的化合物,或其药物学上可接受的盐、溶剂化物或前药作为唯一的药学活性剂(pharmaceutically active agent)。可替换地,所述制剂可以包括一种或多种其他活性剂——包括在“联合治疗”部分所描述的那些。

[0160] 但是,将会理解的是,对于任何特定患者的具体剂量水平将取决于多种因素,包括:如本领域技术人员明确地理解的,所采用的具体化合物的活性;被治疗个体的年龄、体重、整体躯体症状、性别和饮食;施用的时间和途径;排泄率;先前已施用的其他药物;以及进行治疗的特定疾病的严重程度。

[0161] 本发明还提供了一种试剂盒,该试剂盒包括治疗有效量的式I化合物,或其药物学上可接受的盐、溶剂化物或前药;以及用于下述的说明书:对患有服从GABA<sub>A</sub>受体复合体调节的病况的人类患者进行治疗;或增加内源性神经类固醇和神经活性类固醇水平;治疗CNS疾患;治疗PNS疾患;或治疗炎性病况,如上所述。该试剂盒还包括一种或多种其他活性剂,包括在“联合治疗”部分所描述的那些。

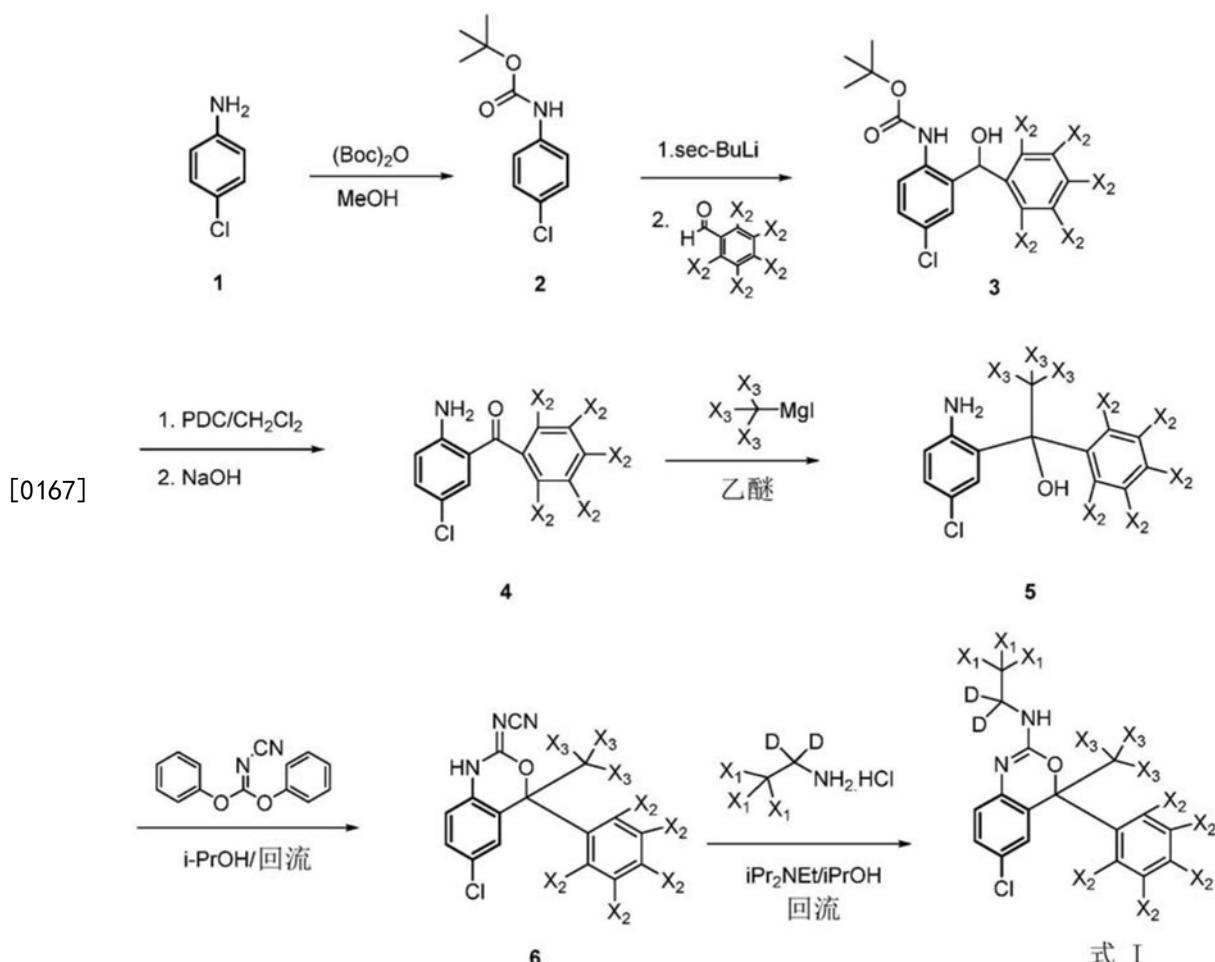
[0162] 化学合成实施例

[0163] 本领域技术人员熟知标准程序和化学转化及相关方法,并且这种方法和程序已例如在标准参考文献中描述过,所述标准参考文献诸如Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, NY, 2002; Organic Reactions, vols. 1-83, John Wiley and Sons, New York, NY, 2006; March J. and Smith M.: Advanced Organic Chemistry, 6th ed., John Wiley and Sons, New York, NY; 以及 Larock R. C.: Comprehensive Organic Transformations, Wiley-VCH Publishers, New York, 1999。

[0164] 使用具有官能团的化合物的反应可以在可能被保护的具有官能团的化合物上进行。“被保护的”化合物或衍生物意指下述化合物的衍生物:其中一个或多个反应性位点或者官能团被保护基团所阻挡。被保护的衍生物在本发明的化合物的制备中或对其自身的制备中是有用的;被保护的衍生物可以是生物活性剂。在T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999中可以找到列有合适的保护基团的全面文字记载的例子。

[0165] 式I至式II的化合物可以按照方案1种所描绘的那样来合成:

[0166] 方案1

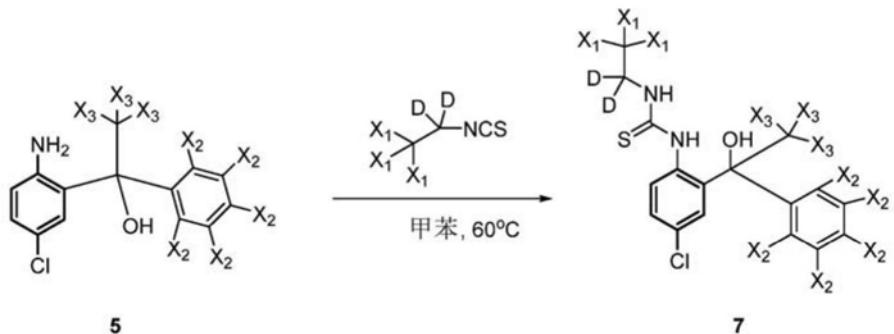


[0168]  $X_1$ 、 $X_2$ 和 $X_3$ 独立地选自氘或氢

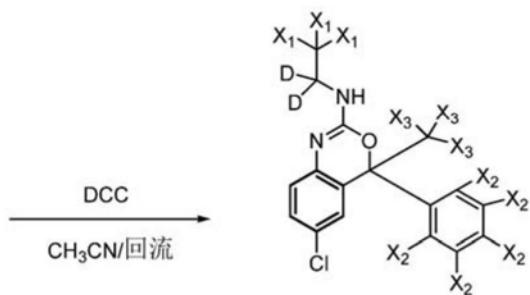
[0169] 通过本领域已知的手段对氯苯胺1上的氨基进行保护是通过用二碳酸二叔丁酯(Di-t-Butyl dicarbonate)对胺1进行处理来实现的。如E. Azim等人在J. Label. Compds. Radiopharm. XXXIX:907, 1997中所述, 对2进行邻位锂化后, 加入苯甲醛, 得到叔醇3。进一步对3进行苯氧化后, 对氨基保护基团进行水解分裂(hydrolytic cleavage)以提供化合物4。在二乙基醚中将甲基格氏加成得到叔醇5。如Garratt, P. J.等人在Tetrahedron, 45 (3), 829, 1989中所述, 醇5与氰基碳亚胺二苯基酯(Diphenyl cyanocarbonimidate)反应生成化合物6。在回流的异丙醇中与氘化乙胺的进一步反应, 得到式I化合物。

[0170] 式I至式II的化合物也可以从中间产物5来合成, 如方案2所描绘:

[0171] 方案2



[0172]



### 式 I

[0173]  $X_1, X_2$  和  $X_3$  独立地选自氕或氘

[0174] 如E.Azim等人在J.Label.Compds.Radiopharm.XXXIX:907,1997所述,在60℃甲苯中用氘化的乙基异硫氰酸酯(ethyl isothiocyanate)对中间产物5进行处理,得到硫脲7。如S-W You等人在Bull.Korean Chem.Soc.2001,(22),11,1270中所述,在回流的乙腈中,使硫脲7与二环己基碳二亚胺(dicyclohexylcarbodiimide)进行处理得到式I化合物。

[0175] 化合物的编号对应于下表1提供的实施例编号。

[0176] 表1

实施例编号	实施例名称	实施例结构
1	6-氯-N-(乙基-d <sub>5</sub> )-4-甲基-4-苯基-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺	
2	6-氯-N-(乙基-d <sub>5</sub> )-4-甲基-4-(苯基-d <sub>5</sub> )-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺	
3	6-氯-N-(乙基-d <sub>5</sub> )-4-(甲基-d <sub>3</sub> )-4-(苯基-d <sub>5</sub> )-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺	
4	6-氯-N-(乙基-1,1-d <sub>2</sub> )-4-甲基-4-苯基-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺	
5	6-氯-N-乙基-4-(甲基-d <sub>3</sub> )-4-(苯基-d <sub>5</sub> )-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺	
6	6-氯-N-乙基-4-甲基-4-(苯基-d <sub>5</sub> )-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺	

实施例编号	实施例名称	实施例结构
7	6-氯-N-乙基-4-(甲基-d <sub>3</sub> )-4-苯基-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺	

[0179] 实施例1

[0180] 6-氯-N-(乙基-d<sub>5</sub>)-4-甲基-4-苯基-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺的合成

[0181] 1-(2-氨基-5-氯苯基)-1-苯乙-1-醇(1-(2-amino-5-chlorophenyl)-1-phenyethan-1-ol)的合成:在0℃、氮气气氛下将甲基碘化镁(3.12mL,二乙醚中3.0M)逐滴加入到二乙醚(10mL)中的2-氨基-5-氯二苯甲酮(2.34mmols,541mgs)中。对反应混合物进行搅拌,并使之加温到室温。5小时后,将该混合物冷却至0℃,并在小心加入冰片后加入冷水。加入卤水以使相分离。分离出醚层。用等量的醚来萃取水层。经合并的醚层通过硫酸镁干燥、在真空下过滤并浓缩得到叔醇(2.14mmols,530mgs)。MS: (M+H) 248。

[0182] N-(6-氯-4-甲基-4-苯基-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]恶嗪-2-亚基)氰酰胺(N-(6-chloro-4-methyl-4-phenyl-1,4-dihydro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ylidene) cyanamide)的合成:将氰基簇亚胺二苯基酯(10.3mmols,2.53g)和1-(2-氨基-5-氯苯基)-1-苯乙-1-醇(9.36mmols,2.32g)加入到异丙醇(40mL)中,并且反应混合物在氮气气氛下回流24小时。在真空下除去溶剂,并通过急骤层析(flash chromatography)(硅胶)(洗脱液2%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)纯化残留物,以得到白色固体N-(6-氯-4-甲基-4-苯基-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]恶嗪-2-亚基)氰酰胺(2.7mmols,800mgs)。MS: (M-) 296。

[0183] 6-氯-N-(乙基-d<sub>5</sub>)-4-甲基-4-苯基-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺的合成:将d5-乙胺盐酸盐(d5-ethylamine hydrochloride)(0.69mmols,59mgs)(99%氘并入)加入到装有N-(6-氯-4-甲基-4-苯基-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]恶嗪-2-亚基)氰酰胺(100mgs,0.35mmol)和在异丙醇(1mL)中的Hunig碱(0.7mmol,0.12mL)的烧瓶中。混合物搅拌回流12个小时。加入另外的d5-乙胺盐酸盐(0.69mmol,59mgs)和Hunig碱(0.7mmol,0.12mL),反应混合物再搅拌回流12个小时。然后在真空下除去溶剂,并通过反相(安捷伦C18eclipse plus柱)HPLC纯化残留物,得到蜡状固体6-氯-N-(乙基-d<sub>5</sub>)-4-甲基-4-苯基-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺(0.11mmols,33mgs)。MS: (M+H) 306。

#### [0184] 实施例2

[0185] 6-氯-N-(乙基-d<sub>5</sub>)-4-甲基-4-(苯基-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺的合成

[0186] 叔丁基(4-氯-2-(羟基(苯基-d5)甲基)苯基)氨基甲酸酯(tert-butyl(4-chloro-2-(hydroxy(phenyl-d5)methyl)phenyl)carbamate)的合成:用16mL(22.4mmol,2.5eq.)1.4M的仲丁基锂(sec-butyllithium)的环己烷溶液处理在-78℃溶解于52mL干燥THF中的叔丁基(4-氯苯)氨基甲酸酯(2.03g,8.92mmols)溶液,所述仲丁基锂的环己烷溶液经由注射器经25分钟加入。反应混合物被允许加温至-25℃,并用d<sub>6</sub>-苯甲醛(900μL)(98%氘并入)处理。在加入后,反应混合物被允许加温至室温。然后,反应混合物被冷却至0℃,用26mL NH<sub>4</sub>Cl饱和水溶液和50mL水淬灭。水层用EtOAc(50mL)洗涤。合并的有机层用卤水洗涤,通过MgSO<sub>4</sub>进行干燥,过滤并浓缩得到3.4g黄色的油。通过急骤硅胶层析(4:1己烷/EtOAc)纯化残留的油,以得到黄色油状的叔丁基(4-氯-2-(羟基(苯基-d5)甲基)苯基)氨基甲酸酯(2.45g,7.24mmols)。MS: (M+H) 339。

[0187] 叔丁基(2-(苯甲酰-2,3,4,5,6-d5)-4-氯苯基)氨基甲酸酯(tert-butyl(2-(benzoyl-2,3,4,5,6-d5)-4-chlorophenyl)carbamate)的合成:将叔丁基(4-氯-2-(羟基(苯基-d5)甲基)苯基)氨基甲酸酯溶液(1.5g,4.41mmols)溶解到40mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中,并用分多次加入的NaOAc(1.14g)、硅藻土(Celite)(1.82g)和PCC(1.48g)处理。所得混合物在室温下搅拌90分钟。加入另外500mg PCC,并再搅拌一个小时。将反应混合物装载到硅胶柱上,并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>来洗脱。将收集的级分蒸发以得到叔丁基(2-(苯甲酰-2,3,4,5,6-d5)-4-氯苯基)氨基甲酸酯(1.45g,3.37mmols)。MS: (M+H) 480。

基甲酸盐 (1.12g, 3.33mmols)。MS: (M+H) 337。

[0188] (2-氨基-5-氯苯基) (苯基-d5) 甲酮 ((2-amino-5-chlorophenyl) (phenyl-d5) methanone) 的合成: 用逐滴加入的 10% NaOH (2.5M; 3.4mL) 水溶液处理叔丁基 (2-(苯甲酰-2,3,4,5,6-d5)-4-氯苯基) 氨基甲酸盐 (1.05g, 3.12mmol) 的 EtOH (17mL) 溶液。然后, 混合物回流 24 小时。加入另外的 3mL 2.5N NaOH, 并且使反应混合物再回流 7 小时。在冷却至室温后, 在真空下除去有机溶剂。用冰水稀释残留物。用 75mL EtOAc 萃取残留物。将相进行分离。用 EtOAc (2x 40mL) 萃取水层。用水 (50mL, 卤水加入到分离的相) 和卤水洗涤合并的有机层。干燥 ( $MgSO_4$ ) 后, 在真空下对混合物进行过滤和浓缩, 以得到在静置时凝固的红橙色的油 (730mg)。通过急骤硅胶层析在用 100%  $CH_2Cl_2$  洗脱的情况下对粗反应混合物进行纯化。所获得的产物是黄橙色的固体 (610mg, 2.58mmol)。MS: (M+H) 237

[0189] 1-(2-氨基-5-氯苯基)-1-(苯基-d5) 乙-1-醇 (1-(2-amino-5-chlorophenyl)-1-(phenyl-d5) ethan-1-ol) 的合成: 在 0°C 氮气气氛下将甲基碘化镁 (6.8mL, 二乙醚中 3.0M) 逐滴加入到二乙醚 (10mL) 中的 2-氨基-5-氯二苯甲酮 (1.7mmols, 402mgs) 中。对反应混合物进行搅拌并使之加温至室温。1.5 小时后, 将混合物冷却至 0°C, 并在小心加入冰片后加入冷水。加入卤水来分离相。醚层被分离。用等量的醚来对水层进行萃取。经合并的醚层通过硫酸镁进行干燥, 在真空下过滤和浓缩得到叔醇 (1.33mmol, 335mg)。MS: (M+H) 253。

[0190] 1-(4-氯-2-(1-羟基-1-(苯基-d5) 乙基) 苯基)-3-(乙基-d5) 硫脲 (1-(4-chloro-2-(1-hydroxy-1-(phenyl-d5) ethyl) phenyl)-3-(ethyl-d5) thiourea) 的合成: 将 d5-乙基异硫氰酸酯 (d5-ethyl isothiocyanate) (0.99mmol, 88 $\mu$ L) 加入到甲苯 (3mL) 中的 1-(2-氨基-5-氯苯基)-1-(苯基-d5) 乙-1-醇 (167mg, 0.67mmol) 中。混合物在 60°C 下搅拌 24 小时。在真空中除去溶剂, 并且通过急骤硅胶层析、用 3/1 己烷/EtOAc 洗脱, 对残留物进行纯化以得到产物 (0.6mmol, 204mg)。MS: (M+H) 340。

[0191] d<sub>5</sub>-乙基异硫氰酸盐的合成:

[0192] d<sub>5</sub>-乙基二硫代氨基甲酸乙酯 (Ethyl d<sub>5</sub>-ethyl dithiocarbamate): 将 d5-乙胺盐酸盐 (1.27g, 14.7mmols) (99% 氮并入) 悬浮在无 EtOH 的  $CHCl_3$  (8mL) 中, 并在冰水浴中冷却, 并用通过注射器逐滴加入的未掺水的 (neat)  $Et_3N$  (4.1mL, 29.4mmols) 进行处理。通过注射器将未掺水的  $CS_2$  (969 $\mu$ L, 16.2mmol) 逐滴加入, 并除去冷浴。稠厚的混合物在室温下搅拌 3 小时, 并在冰盐浴中冷却至 -10°C。将未掺水的碘乙烷 (1.2mL, 15.0mmol) 通过注射器逐滴加入冷的反应混合物中。反应混合物被允许加温至室温, 并搅拌过夜。在真空下对得到的溶液进行浓缩, 并用分别为 60mL 的 EtOAc 溶液和 1M HCl 溶液来处理残留物。用水 (40mL) 洗涤有机层, ( $MgSO_4$ ) 干燥, 在真空下过滤和浓缩, 得到 2.07g 棕色的油。

[0193] d<sub>5</sub>-乙基异硫氰酸酯: 在 150°C, 将装有蒸馏头的、含有 d5-乙基二硫代氨基甲酸乙酯的烧瓶放置在砂浴中, 并加热至 230°C。淡黄色液体在其蒸馏掉时被收集。该液体在 80°C 下加热以除去乙硫醇, 留下淡黄色液体 d<sub>5</sub>-乙基异硫氰酸酯。

[0194] (6-氯-N-(乙基-d<sub>5</sub>)-4-甲基-4-(苯基-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺的合成: 将二环己基碳二亚胺 (0.45mmol, 91mg) 加入到被搅拌的、1-(4-氯-2-(1-羟基-1-(苯基-d5) 乙基) 苯基)-3-(乙基-d5) 硫脲 (100mg, 0.29mmol) 的乙腈 (2mL) 溶液中。将反应混合物加热回流 3 小时。将溶剂蒸发, 并通过急骤硅胶层析 (用 85/15 的己烷/EtOAc 洗脱) 对残留物进行纯化, 以得到 (6-氯-N-(乙基-d<sub>5</sub>)-4-甲基-4-(苯基-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺。MS: (M+H) 311。

[0195] 实施例3

[0196] 6-氯-N-(乙基-d<sub>5</sub>)-4-(甲基-d<sub>3</sub>)-4-(苯基-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺的合成:按照实施例2所述的同样的步骤,并用d<sub>3</sub>-甲基碘化镁(从99.5%氘并入的d<sub>3</sub>-碘甲烷制备而来)替代甲基碘化镁,提供了6-氯-N-(乙基-d<sub>5</sub>)-4-(甲基-d<sub>3</sub>)-4-(苯基-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺。MS: (M+H) 314。

[0197] 实施例4

[0198] 6-氯-N-(乙基-1,1-d<sub>2</sub>)-4-甲基-4-苯基-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺的合成:按照实施例1所述的同样的步骤,并用1,1-d<sub>2</sub>-乙胺盐酸盐(98%氘并入)替代d<sub>5</sub>-乙胺盐酸盐,提供了6-氯-N-(乙基-1,1-d<sub>2</sub>)-4-甲基-4-苯基-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺。MS: (M+H) 303。

[0199] 实施例5

[0200] 6-氯-N-乙基-4-(甲基-d<sub>3</sub>)-4-(苯基-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺的合成:按照实施例2所述的同样的步骤,并用乙基异硫氰酸酯替代d<sub>5</sub>-乙基异硫氰酸酯,且用d<sub>3</sub>-甲基碘化镁替代甲基碘化镁,提供了6-氯-N-乙基-4-(甲基-d<sub>3</sub>)-4-(苯基-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺。MS: (M+H) 309。

[0201] 实施例6

[0202] 6-氯-N-乙基-4-甲基-4-(苯基-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺的合成:按照实施例2所述的同样的步骤,并用乙基异硫氰酸酯替代d<sub>5</sub>-乙基异硫氰酸酯,提供了6-氯-N-乙基-4-甲基-4-(苯基-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺。MS: (M+H) 306。

[0203] 实施例7

[0204] 6-氯-N-乙基-4-(甲基-d<sub>3</sub>)-4-苯基-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺的合成:按照实施例2所述的同样的步骤,并用乙基异硫氰酸酯替代d<sub>5</sub>-乙基异硫氰酸酯,用d<sub>3</sub>-甲基碘化镁替代甲基碘化镁,并用苯甲醛替代d<sub>6</sub>-苯甲醛,提供了6-氯-N-乙基-4-(甲基-d<sub>3</sub>)-4-苯基-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺。MS: (M+H) 304。

[0205] 实施例8

[0206] 6-氯-N-(乙基-d<sub>5</sub>)-4-(甲基-d<sub>3</sub>)-4-苯基-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺的合成:按照实施例1所述的同样的步骤,并用d<sub>3</sub>-甲基碘化镁替代甲基碘化镁,提供了6-氯-N-(乙基-d<sub>5</sub>)-4-(甲基-d<sub>3</sub>)-4-苯基-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺。

[0207] 实施例9

[0208] 6-氯-N-(乙基-1,1-d<sub>2</sub>)-4-甲基-4-(苯基-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺的合成:按照实施例2所述的同样的步骤,并用1,1-d<sub>2</sub>-乙基异硫氰酸酯(从1,1-d<sub>2</sub>-乙胺盐酸盐(98%氘并入)制备而来)替代d<sub>5</sub>-乙基异硫氰酸酯,提供了6-氯-N-(乙基-1,1-d<sub>2</sub>)-4-甲基-4-(苯基-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺。

[0209] 实施例10

[0210] 6-氯-N-(乙基-1,1-d<sub>2</sub>)-4-(甲基-d<sub>3</sub>)-4-(苯基-2-d)-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺的合成:按照实施例1所述的同样的步骤,并用d<sub>3</sub>-甲基碘化镁替代甲基碘化镁,且用1,1-d<sub>2</sub>-乙胺盐酸盐(从1,1-d<sub>2</sub>-碘乙烷(98%氘并入)制备而来)替代d<sub>5</sub>-乙胺盐酸盐,提供了6-氯-N-(乙基-1,1-d<sub>2</sub>)-4-(甲基-d<sub>3</sub>)-4-(苯基-d<sub>2</sub>)-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺。

[0211] 实施例11

[0212] 6-氯-N-(乙基-d<sub>2</sub>)-4-(甲基-d<sub>3</sub>)-4-(苯基-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺的合成:按

照实施例3所述的同样的步骤，并用1,1-d<sub>2</sub>-乙基异硫氰酸酯替代d<sub>5</sub>-乙基-异硫氰酸酯，提供了6-氯-N-(乙基-1,1-d<sub>2</sub>)-4-(甲基-d<sub>3</sub>)-4-(苯基-d<sub>5</sub>)-4H-3,1-苯并恶嗪-2-胺。

[0213] 生物实施例

[0214] A. 评估代谢稳定性

[0215] 在Eurofins/Cerep (St. Charles, MO) 对化合物的肝微粒体代谢稳定性进行评估。使用Obach等人在J. Pharmacol. Exp. Ther. 283, 46, 1997中描述的Cerep肝微粒体稳定性测验的标准条件。对0.1μM浓度的测试化合物进行长达60分钟的孵育，一式两份。微粒体蛋白质的浓度是0.1mg/mL。通过HPLC-MS/MS分析来检测母体化合物。通过将每个时间点与时间零点的母体化合物的峰面积进行比较来计算剩余化合物的百分比。假设动力学是一阶的，则根据剩余母体化合物对时间的对数曲线的初始线性范围的斜率来估算半衰期。根据微粒体测验的半衰期值进一步计算出表观内在清除率(apparent intrinsic clearance)。

[0216] 人类肝微粒体稳定性研究的结果示于下表2中：

[0217] 表2

[0218]	半衰期 (分钟)			
	化合物	实验 1	实验 2	
	平均数			
	依替福辛	23	21.9	22
	实施例 1	39.7	41.8	41

[0219] 在相同的条件下但用不同一批人类肝微粒体对描述为实施例6和7的化合物进行了测试。二者均显示出18分钟的平均半衰期。

[0220] 下面的表3示出大鼠肝微粒体稳定性研究的结果：

[0221] 表3

[0222]	半衰期 (分钟)			
	化合物	实验 1	实验 2	
	平均数			
	依替福辛	7.7	7.4	8
	实施例 1	13.8	13.8	14

[0223] 人类肝微粒体的稳定性研究结果揭示，实施例1的半衰期比依替福辛的半衰期长约86%。

[0224] 大鼠肝微粒体的稳定性研究结果揭示，实施例1的半衰期比依替福辛的半衰期长约75%。

[0225] B. 评估大鼠中化合物实施例1的药代动力学

[0226] 在位于中国上海的上海睿智化学(Chempartner)公司用雄性Sprague-Dawley大鼠对化合物的药物动力学属性进行评估。将依替福辛盐酸盐和实施例1所述的化合物的盐酸盐通过口腔填喂(PO)给药于Sprague-Dawley大鼠。每种化合物以50mg/kg的剂量被施用给三只大鼠(N=3大鼠/化合物；该研究中总共6只大鼠)。在70/30生理盐水/PEG400中以5mg/mL的浓度制备配制每种化合物(10mL/kg注射容量/大鼠)。在给药后10、20、30、45分钟以及1、2、4和12小时从每只大鼠收集血液样本。将血液样本放在冰上并进行离心以获得血浆。用AB-Sciex API-400质谱仪通过LC-MS/MS，针对被给予的化合物在每个时间点的浓度对

血浆样本进行分析。每种化合物的定量下限为1ng/mL。通过用WinNonlin 6.2软件进行的非房室模型分析(non-compartmental analysis)来确定药代动力学参数。

[0227] 图1示出施用依替福辛盐酸盐和实施例1中所述化合物的盐酸盐的平均数据。下表4示出针对依替福辛盐酸盐和实施例1中所述化合物的盐酸盐所观察到的平均AUC<sub>0-12</sub>和C<sub>max</sub>。

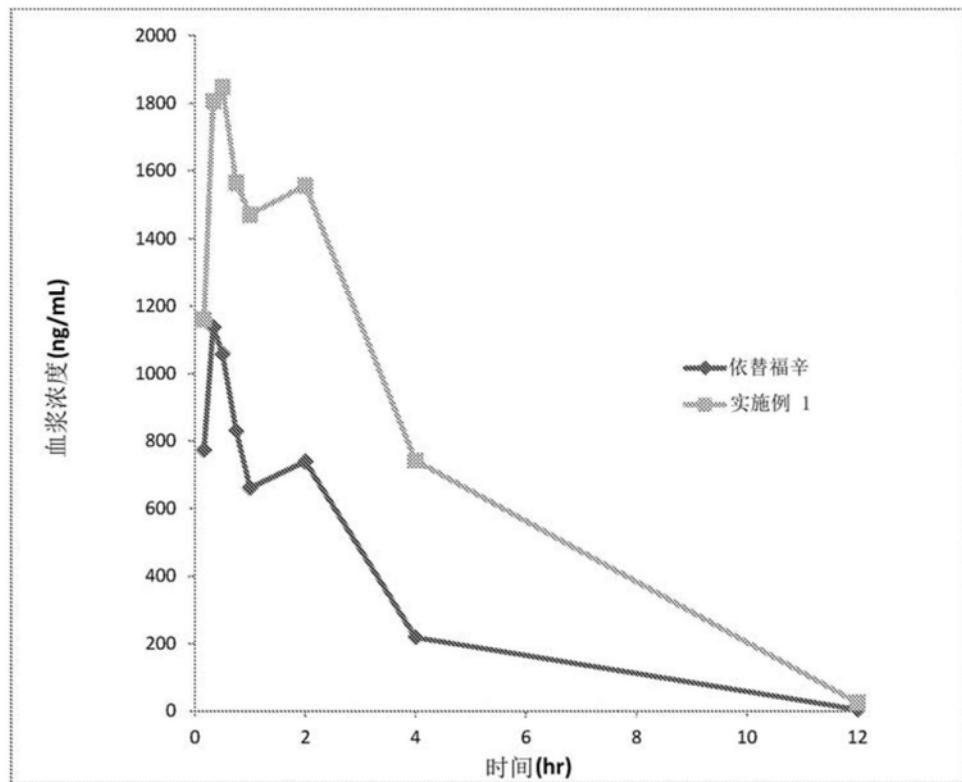
[0228] 表4

化合物	AUC <sub>0-12</sub> (hr*ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)
依替福辛盐酸盐	3380	1140
实施例1的盐酸盐	8337	1930

[0230] 从表4可以看出,实施例1中所述的化合物的盐酸盐的AUC<sub>0-12</sub>和C<sub>max</sub>是依替福辛盐酸盐2.5倍和1.7倍大。这些结果表明,全身前代谢(pre-systemic metabolism)的减少导致未代谢的药物的生物利用度更高。减少全身前代谢可以导致患者间和患者内的可变性(inter and intra-variability)更少。增加药物暴露量(drug exposure)可以引起给药频率减少,因为在较长的时间段中,最小的药物治疗水平均可以被达到。增加药物暴露量也允许剂量降低,导致潜在的不良事件更少,因为用较低的剂量也可以达到类似的药物血浆水平。平均血浆浓度对时间的数据示于图1中。

[0231] 本发明以上各部分中述及的各种特征和实施方案在适当的情况下,细节上作必要的修改,也适用其他部分。因此,一个部分中指明的特征可以在适当的情况下与其他部分中指明的特征组合。

[0232] 本文列举的专利和公开文献描述了本领域的一般技术,并为了所有目的在此通过引用将其全部合并,并达到与下述程度相同的程度:好比每一个都具体且单独地被指明通过引用而合并。在引用的参考文献与本说明书之间有任何冲突的情况下,应当以本说明书为准。在描述本申请的实施方案中,为了清楚而采用特定的术语。然而,本发明旨不在受限于如此选定的特定术语。本说明书中没有任何内容应当视为是对本发明范围的限制。呈现出的所有实施例都是代表性的和非限制性的。无需进一步说明,相信本领域的普通技术人员在使用前面的描述和说明性实施例的情况下可以制备且利用本发明的化合物,并实施所要求的方法。因此,应当理解,在权利要求及其等同范围内,可以以具体描述以外的其他方式来实施本发明。



雄性Sprague-Dawley鼠中PO给药50mg/kg后  
I替福辛和实施例1的平均血浆浓度-时间曲线

图1