



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102197037 B

(45) 授权公告日 2015. 02. 18

(21) 申请号 200980142670. 4

(22) 申请日 2009. 09. 18

(30) 优先权数据

61/098, 511 2008. 09. 19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 04. 26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/057476 2009. 09. 18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/033801 EN 2010. 03. 25

(73) 专利权人 康塞特医药品公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 菲利普·B·格雷厄姆

I·罗伯特·西尔弗曼

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限

责任公司 11287

代理人 刘国伟

(51) Int. Cl.

C07D 471/08 (2006. 01)

A61K 31/439 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1968697 A, 2007. 05. 23, 说明书全文尤其第 1-4 页, 附图 1.

W0 9526325 A2, 1995. 10. 05, 说明书全文, 尤其第 1 页.

W0 9526325 A2, 1995. 10. 05, 说明书全文, 尤其第 1 页.

CN 1968697 A, 2007. 05. 23, 说明书全文尤其第 1-4 页, 附图 1.

审查员 戴年珍

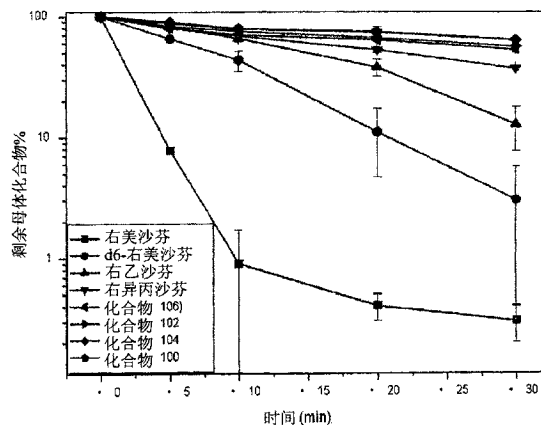
权利要求书2页 说明书29页 附图3页

(54) 发明名称

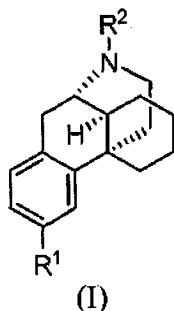
吗啡喃 (MORPHINAN) 化合物

(57) 摘要

本发明涉及新颖吗啡喃 (morphinan) 化合物和其医药上可接受的盐。本发明还提供包括本发明化合物的组合物及所述组合物在治疗疾病和病状的方法中的用途, 所述疾病和病状可有益地通过投与也具有 NMDA 拮抗剂活性的 σ 1 受体激动剂进行治疗。



1. 一种式 I 化合物：



或其医药上可接受的盐,其中：

R^1 选自 $-O-CD_2CD_3$ 和 $-O-CD(CD_3)_2$;且

R^2 选自 CH_3 和 CD_3 。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中 R^1 为 $-O-CD(CD_3)_2$ 。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中所述化合物选自下表中所述化合物中的任一者：

化合物编号	R^1	R^2
100	$-O-CD_2CD_3$	CD_3
102	$-O-CD(CD_3)_2$	CD_3
104	$-O-CD_2CD_3$	CH_3
106	$-O-CD(CD_3)_2$	CH_3

或其医药上可接受的盐,其中任一未指定为氘的原子是以其天然同位素丰度存在。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其医药上可接受的盐,其中任一未指定为氘的原子是以其天然同位素丰度存在。

5. 一种无致热源医药组合物,其包括根据权利要求 1 所述的化合物或其医药上可接受的盐及医药上可接受的载剂。

6. 根据权利要求 5 所述的组合物,其进一步包括可用于治疗患有或易患选自以下的疾病或病状的第二治疗剂:情绪不稳定;假性延髓麻痹;自闭症;神经性病症和神经退化性疾病;脑损伤;意识障碍病症;心血管疾病;青光眼;迟发性运动障碍;癌症;类风湿性关节炎;糖尿病神经病变;视网膜病;由高半胱氨酸诱导性细胞凋亡引起的疾病或病症;由高水平高半胱氨酸引起的疾病或病症;慢性疼痛;顽固性疼痛;与胃肠功能紊乱有关的疼痛;口腔疼痛;背痛;中枢疼痛综合症;复杂区域性疼痛综合症;癫痫性发作;癫痫性偏瘫;后天性癫痫失语症(蓝道-克里夫那综合症(Landau-Kleffner syndrome));婴儿严重肌阵挛癫痫(SMEI);早期幼儿癫痫性脑病;中风后癫痫;发热性癫痫;创伤后癫痫;耳鸣;性功能障碍;顽固性咳嗽;皮肤炎;成瘾病;雷特氏综合症(Rett syndrome)(RTT);由不受控制的喉肌痉挛导致的语音病症;氨甲喋呤神经毒性(methotrexate neurotoxicity);和由癌症引起的疲劳。

7. 根据权利要求 6 所述的组合物,其中所述神经性病症为神经性疼痛或交感神经介导性疼痛。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的组合物,其中所述第二治疗剂选自奎尼丁(quinidine)、硫酸奎尼丁(quinidine sulfate)、羟可酮(oxycodone)和加巴喷丁(gabapentin)。

9. 根据权利要求 5 所述的组合物,其进一步包括可用于治疗患有或易患疼痛的患者的

第二治疗剂。

10. 根据权利要求 5 所述的组合物,其进一步包括可用于治疗患有或易患与化学药剂暴露有关的病状的第二治疗剂。

11. 一种根据权利要求 1 所述的化合物或其医药上可接受的盐在制备药剂中的用途,所述药剂是用于治疗患有或易患选自以下的疾病或病状的个体:情绪不稳定;假性延髓麻痹;自闭症;神经性病症和神经退化性疾病;脑损伤;意识障碍病症;心血管疾病;青光眼;迟发性运动障碍;癌症;类风湿性关节炎;糖尿病神经病变;视网膜病;由高半胱氨酸诱导性细胞凋亡引起的疾病或病症;由高水平高半胱氨酸引起的疾病或病症;慢性疼痛;顽固性疼痛;与胃肠功能紊乱有关的疼痛;口腔疼痛;背痛;中枢疼痛综合症;复杂区域性疼痛综合症;癫痫性发作;癫痫性偏瘫;后天性癫痫失语症(蓝道-克里夫那综合症);婴儿严重肌阵挛癫痫(SMEI);早期幼儿癫痫性脑病;中风后癫痫;发热性癫痫;创伤后癫痫;耳鸣;性功能障碍;顽固性咳嗽;皮肤炎;成瘾病;雷特氏综合症(RTT);由不受控制的喉肌痉挛导致的语音病症;氨甲喋呤神经毒性;和由癌症引起的疲劳。

12. 根据权利要求 11 所述的用途,其中所述神经性病症为神经性疼痛或交感神经介导性疼痛。

13. 根据权利要求 11 所述的用途,其中所述个体患有或易患糖尿病性神经性疼痛。

14. 根据权利要求 11 所述的用途,其中所述个体患有或易患癫痫性发作。

15. 一种根据权利要求 1 所述的化合物或其医药上可接受的盐在制备药剂中的用途,所述药剂是用于治疗患有或易患与化学药剂暴露有关的病状的个体。

16. 一种根据权利要求 1 所述的化合物或其医药上可接受的盐在制备药剂中的用途,所述药剂是用于治疗患有或易患疼痛的个体。

吗啡喃 (MORPHINAN) 化合物

[0001] 相关申请案交叉参考

[0002] 本申请案主张 2008 年 9 月 19 日提出申请的美国临时申请案第 61/098,511 号的优先权,其全部内容以引用方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明涉及新颖吗啡喃化合物和其医药上可接受的盐。本发明还提供包括本发明化合物的组合物及所述组合物在治疗如下疾病和病状中的方法中的用途:其可有益地通过投与也具有 NMDA 拮抗剂活性的 σ -1 受体激动剂进行治疗。

背景技术

[0004] 右美沙芬 (Dextromethorphan) (也具有化学名称 (+)-3-甲氧基-17-甲基-(9 α , 13 α , 14 α)-吗啡喃) 是当前最广泛使用的止咳药之一。

[0005] 除上述生理活性外,右美沙芬还是 σ 2 受体激动剂、N-甲基-D-天冬氨酸盐 (NMDA) 拮抗剂和 α 3 β 4 烟碱受体拮抗剂。右美沙芬可抑制来自脑中活化受体的神经递质,例如谷氨酸盐。其也抑制多巴胺 (dopamine) 和血清素的摄取。

[0006] 右美沙芬已批准用于非处方镇咳剂产品中。当前,对于患有语音痉挛的个体的治疗正处于 I 期临床试验中,且雷特氏综合症治疗正处于 III 期临床研究中 (<http://www.clinicaltrials.gov>)。在阐述患有肠易激综合症的个体中的疼痛处理机制的 II 期临床试验中,正在研究右美沙芬以及其它药物 (<http://www.clinicaltrials.gov/>)。右美沙芬也用于 I 期临床试验中来治疗美沙酮 (methadone) 维持性个体的痛觉过敏 (<http://www.clinicaltrials.gov/>)。

[0007] 此外,氢溴酸右美沙芬与硫酸奎尼丁 (quinidine sulfate) 的组合当前在 III 期临床试验中用于治疗糖尿病性神经性疼痛 (<http://www.clinicaltrials.gov>)。此药物组合 (也称作泽唯阿 (Zenvia) ®) 在 III 期临床试验中用于治疗患有阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease)、中风、帕金森氏病 (Parkinson's disease) 和创伤性脑损伤的个体的无意识情感表达病症 (Involuntary Emotional Expression Disorder) (IEED) (也称作假性延髓麻痹) (<http://www.clinicaltrials.gov>)。

[0008] 右美沙芬在肝中进行代谢。通过 O- 和 N- 脱甲基化开始分解以形成初级代谢产物右啡烷和 3-甲氧基-吗啡喃,其均进一步分别进行 N- 和 O- 脱甲基化以生成 3-羟基-吗啡喃。人们认为这三种代谢产物具有治疗活性。主要代谢触媒为细胞色素 P450 酶 2D6 (CYP2D6),其主要用于右美沙芬和 3-甲氧基吗啡喃的 O- 脱甲基化反应。右美沙芬和右啡烷的 N- 脱甲基化是由相关 CYP3A 家族中的酶进行催化。在摄入后数小时内,可在人类血浆和尿中检测到右啡烷和 3-羟基吗啡喃的偶联物。

[0009] 右美沙芬滥用与其活性代谢产物右啡烷有关。归因于右美沙芬的 PCP 样效应更可能由右啡烷产生,并且由此人类中的滥用可能可归因于指向右啡烷的右美沙芬代谢。(米勒 SC (Miller, SC) 等人,药物滥用生物学 (Addict Biol), 2005, 10 (4): 325-7.、尼克尔森

KL(Nicholson, KL) 等人,精神药理学 (Psychopharmacology) (伯尔 (Berl)),1999 年 9 月 1 日,146(1):49-59.、彭德 ES(Pender, ES) 等人,儿童急救医护 (Pediatr Emerg Care),1991,7:163-7)。关于右美沙芬的促精神效应的一个研究发现,在泛代谢者 (EM) 中报导的滥用可能大于乏代谢者 (PM),此提供了右啡烷会引起右美沙芬滥用可能的证据 (扎唯替勒 LA(Zawertailo LA) 等人,临床精神药理学期刊 (J Clin Psychopharmacol),1998 年 8 月 18 日 (4):332-7)。

[0010] 相当大比例的群体的 CYP2D6 酶具有功能缺陷。因此,由于右美沙芬的主要代谢途径需要 CYP2D6,所以较低活性导致 CYP2D6 缺陷个体中的作用持续时间更长且药物效应更大。除固有功能缺陷外,某些药剂 (例如抗抑郁剂) 是 CYP2D6 酶的有效抑制剂。由于一些人的代谢较慢,所以右美沙芬 (尤其与其它药剂的组合) 可导致严重不良事件。

[0011] 使身体中药物的持续时间长于所推荐持续时间可提供持续的有益效应,但其也可产生或延长不期望副作用。关于右美沙芬疗法的推荐剂量的不期望副作用包含恶心、食欲缺乏、腹泻、嗜睡、头晕和阳痿。

[0012] 二甲啡烷 (Dimemorfan) (右美沙芬类似物,也具有化学名称 (+)-(9 α ,13 α ,14 α)-3,17-二甲基吗啡喃) 是非麻醉性止咳药。人们认为,二甲啡烷的止咳药活性源自对于髓质咳嗽中心的直接作用 (艾达 H. (Ida, H.), 临床治疗学 (Clin Ther.), 1997, 三月到四月;19(2):215-31)。

[0013] 除止咳药性质外,二甲啡烷已显示还具有抗惊厥剂和神经保护效应,此可能源于右美沙芬 (DM) 和 / 或高亲和力 DM σ 受体的 N-甲基-D-天冬氨酸盐 (NMDA) 拮抗作用 (仇 Y-C(Chou, Y-C) 等人,脑研究 (Brain Res.), 1999 年 3 月 13 日;821(2):516-9)。已发现, σ -1 受体活化可在大鼠和小鼠中提供抗惊厥剂作用 (例如 DM),但并不具有由 DM 和其代谢产物右啡烷产生的行为副作用 (石因 E. J. (Shin, E. J.) 等人,英国药理学期刊 (Br J Pharmacol.), 2005 年 4 月;144(7):908-18 和石因 E. J. 等人,行为大脑研究 (Behavioural Brain Research), 2004, 151:267-276)。

[0014] 已知二甲啡烷在人类中的代谢是经由细胞色素 P450 催化的 N-脱甲基化以及 3-甲基氧化来进行。在健康男性中,98% 以上剂量的二甲啡烷发生代谢,并且没有代谢产物显示具有止咳药效应 (仇 Y-C 等人,生命科学 (Life Sci.), 2005 年 7 月 1 日;77(7):735-45 和仇 Y-C 等人,药物科学期刊 (J Pharm Sci.), 2009 年 7 月:1-15)。

[0015] 此外,右美沙芬的两种醚类似物 [(+)-3-乙氧基-17-甲基吗啡喃] (在本文中也称作“右乙沙芬 (dextroethorphan)”) 和 [(+)-3-(2-丙氧基)-17-甲基-吗啡喃] (在本文中也称作“右异丙沙芬 (dextroisoproporphan)”) 已在大鼠中显示抗惊厥剂活性 (纽曼 A. (Newman, A.) 等人,药物化学杂志 (J Med Chem.), 1992, 35(22):4135-42 和托特拉 F. (Tortella, F.) 等人,药理学与实验治疗学杂志 (J Pharmacol and Exp Therap.), 1994, 268(2):727-733) 以及神经保护效应 (托特拉 F. 等人,神经科学杂志 (Neurosci. Lett.), 1995, 198(2):79-82)。

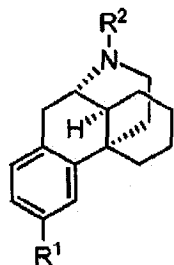
[0016] 因此,期望提供具有右美沙芬、二甲啡烷、右乙沙芬和右异丙沙芬的有益活性且也可具有例如以下其它益处的新颖化合物:减少不利副作用,降低进一步延长其药理学有效寿命的代谢倾向,增强个体依从性且 (可能) 降低人们的药物动力学变化性和 / 或降低其发生危险药物-药物相互作用的可能,或降低因形成不利代谢产物 (例如右啡烷) 而引起

右美沙芬滥用的可能。

发明内容

[0017] 本文提供式 I：

[0018]



(I) 化合物

[0019] 或其医药上可接受的盐,其中：

[0020] R^1 选自 $-O-(C_2-C_4)$ 烷基和 $-(C_1-C_4)$ 烷基,其中 R^1 任选地经一个或一个以上氘原子取代;且

[0021] R^2 选自 CH_3 、 CH_2D 、 CHD_2 和 CD_3 ；

[0022] 前提为在 R^1 或 R^2 上存在至少一个氘原子。

[0023] 在一些实施例中, R^2 为 CH_3 或 CD_3 。在一些实施例中, R^1 为 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-O-CD_2CD_3$ 、 $-O-CD_2CH_3$ 、 $-O-CH_2CD_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-CD(CD_3)_2$ 、 $-O-CH(CD_3)_2$ 、 $-O-CD(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-O-CD_2CH(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_2CD(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_2CH(CD_3)_2$ 、 $-O-CD_2CD(CH_3)_2$ 、 $-O-CD_2CH(CD_3)_2$ 、 $-O-CH_2CD(CD_3)_2$ 或 $-O-CD_2CD(CD_3)_2$ 。

[0024] 在一些实施例中, R^1 为经一个或一个以上氘原子取代的 $-O-(C_2-C_4)$ 烷基。

[0025] 在一些实施例中, R^1 为 $-O-CD_2CD_3$ 、 $-O-CD_2CH_3$ 、 $-O-CH_2CD_3$ 、 $-O-CD(CD_3)_2$ 、 $-O-CH(CD_3)_2$ 、 $-O-CD(CH_3)_2$ 、 $-O-CD_2CH(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_2CD(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_2CH(CD_3)_2$ 、 $-O-CD_2CD(CH_3)_2$ 、 $-O-CD_2CH(CD_3)_2$ 、 $-O-CH_2CD(CD_3)_2$ 或 $-O-CD_2CD(CD_3)_2$ 。

[0026] 在一些实施例中, R^1 为 $-O-CD_2CD_3$ 、 $-O-CD_2CH_3$ 、 $-O-CH_2CD_3$ 、 $-O-CD(CD_3)_2$ 、 $-O-CH(CD_3)_2$ 或 $-O-CD(CH_3)_2$ 。

[0027] 在一些实施例中, R^1 为 $-O-CD_2CD_3$ 或 $-O-CD(CD_3)_2$ 。

[0028] 在一些实施例中, R^1 为 $-O-CD(CD_3)_2$ 。

[0029] 在一些实施例中,式 I 化合物选自下文所述表 1 中的化合物中的任一者：

[0030]

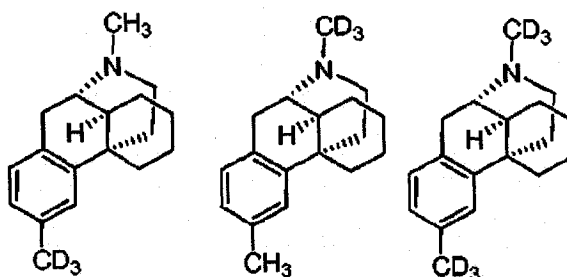
化合物编号	R^1	R^2
100	$-O-CD_2CD_3$	CD_3
101	$-O-CD_2CH_3$	CD_3
102	$-O-CD(CD_3)_2$	CD_3
103	$-O-CD(CH_3)_2$	CD_3

104	$-\text{O}-\text{CD}_2\text{CD}_3$	CH_3
105	$-\text{O}-\text{CD}_2\text{CH}_3$	CH_3
106	$-\text{O}-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$	CH_3
107	$-\text{O}-\text{CD}(\text{CH}_3)_2$	CH_3

[0031] 在式 I 化合物的一些实施例中, R^1 为任选地经一个或一个以上氘原子取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基。在一些所述实施例中, R^2 为 CH_3 或 CD_3 。在一些所述实施例中, R^1 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CD}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CD}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 或 $-\text{CD}_2\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 。在一些所述实施例中, R^1 为 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CD}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CD}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 或 $-\text{CD}_2\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 。在一些所述实施例中, R^1 为 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ 或 $-\text{CD}_2\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 。在一些所述实施例中, R^1 为 $-\text{CD}_3$ 。在一些所述实施例中, R^1 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 且 R^2 选自 CD_3 。

[0032] 在一些实施例中, 式 I 化合物选自下列化合物中的任一者:

[0033]



化合物 108、化合物 109 和 化合物 110。

[0034] 在式 I 化合物的一些实施例中, 任一未指定为氘的原子是以其天然同位素丰度存在。

[0035] 本文还提供包括式 I 化合物和医药上可接受的载剂的无致热源医药组合物。在一些实施例中, 组合物进一步包括用于治疗患有或易患选自以下的疾病或病状的第二治疗剂: 情绪不稳定; 假性延髓麻痹; 自闭症; 神经性病症; 神经退化性疾病; 脑损伤; 意识障碍病症; 心血管疾病; 青光眼; 迟发性运动障碍; 糖尿病神经病变; 视网膜病; 由高半胱氨酸诱导性细胞凋亡引起的疾病或病症; 由高水平高半胱氨酸引起的疾病或病症; 疼痛, 包含但不限于慢性疼痛; 顽固性疼痛; 神经性疼痛; 交感神经介导性疼痛; 和与胃肠功能紊乱有关的疼痛; 癫痫性发作; 耳鸣; 性功能障碍; 顽固性咳嗽; 皮炎; 成瘾病; 雷特氏综合征 (Rett syndrome) (RTT); 由不受控制的喉肌痉挛导致的语音病症; 氨甲喋呤神经毒性 (methotrexate neurotoxicity); 由癌症引起的疲劳; 和与化学药剂暴露有关的病状。所述化学药剂可包含毒性药剂, 例如, (i) 用于战争或战斗的药剂, 例如神经毒气, 或 (ii) 工业污染物。

[0036] 在一些实施例中, 第二治疗剂选自奎尼丁 (quinidine)、硫酸奎尼丁、羟可酮

(oxycodone) 和加巴喷丁 (gabapentin)。

[0037] 本文还提供治疗患有或易患选自以下的疾病或病状的个体的方法：情绪不稳定；假性延髓麻痹；自闭症；神经性病症；神经退化性疾病；脑损伤；意识障碍病症；心血管疾病；青光眼；迟发性运动障碍；糖尿病神经病变；视网膜病；由高半胱氨酸诱导性细胞凋亡引起的疾病或病症；由高水平高半胱氨酸引起的疾病或病症；疼痛，包含但不限于慢性疼痛；顽固性疼痛；神经性疼痛；交感神经介导性疼痛；和与胃肠功能紊乱有关的疼痛；癫痫性发作；耳鸣；性功能障碍；顽固性咳嗽；皮肤炎；成瘾病；雷特氏综合症 (RTT)；由不受控制的喉肌痉挛导致的语音病症；氨甲喋呤神经毒性；由癌症引起的疲劳；和与化学药剂暴露有关的病状，所述方法包括向有需要的个体投与治疗有效量的包括式 I 化合物的医药组合物的步骤。在一些实施例中，个体患有或易患糖尿病性神经性疼痛。

附图说明

[0038] 图 1 绘示本发明化合物在 CYP2D6 苏派索米 (SUPERSOMES)TM 中的代谢稳定性。

[0039] 图 2 (图片 A 和 B) 绘示右乙沙芬 (图片 A)、右异丙沙芬 (图片 B) 和本发明化合物在人类肝微粒体中的代谢稳定性。

[0040] 图 3 绘示二甲啡烷和本发明化合物在人类肝微粒体中的代谢稳定性。

具体实施方式

[0041] 定义

[0042] 术语“改善”和“治疗”可互换使用且包含治疗性治疗和 / 或预防性治疗 (减小发生可能) 二者。这两个术语意指降低、阻抑、减弱、减小、阻止或稳定疾病 (例如本文所述的疾病或病症) 的发生或进展、减轻疾病严重程度或改进与所述疾病有关的症状。

[0043] “疾病”意指破坏或干扰细胞、组织或器官的正常功能的任一病状或病症。

[0044] 应了解，在合成化合物中，天然同位素丰度根据合成中所用化学材料的来源可发生一定程度的变化。因此，右美沙芬或右美沙芬类似物的制剂将固有地含有少量氙化同位素异数体。天然丰度的稳定氢和碳同位素的浓度尽管具有此变化，但与本发明化合物的稳定同位素取代程度相比，此变化较小且并不明显。参见 (例如) 瓦达 E (Wada E) 等人，日本生化学工业株式会社 (Seikagaku) 1994, 66 :15 ; 加尼斯 LZ (Gannes LZ) 等人，比较生物化学生理学与分子整合生理学 (Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol) 1998, 119 :725。除非另有所述，否则在将一位置明确指定为“H”或“氢”时，所述位置应理解为具有使用其天然丰度同位素组成的氢。同样，除非另有所述，否则在将一位置明确指定为“D”或“氘”时，所述位置应理解为丰度至少为氘的天然丰度 (为 0.015%) 的 3340 倍的氘 (即，术语“D”或“氘”表示至少 50.1% 地纳入氘)。

[0045] 本文所用的术语“同位素富集因子”意指 D 在本发明化合物中指定位置处的同位素丰度与所述同位素的天然存在丰度之间的比率。氘的天然丰度为 0.015%。

[0046] 在其它实施例中，在本发明化合物中，在所述化合物上指定为潜在氙化位点的位点处存在的每一氙的同位素富集因子为至少 3500 (52.5% 氙纳入)、至少 4000 (60% 氙纳入)、至少 4500 (67.5% 氙纳入)、至少 5000 (75% 氙)、至少 5500 (82.5% 氙纳入)、至少 6000 (90% 氙纳入)、至少 6333.3 (95% 氙纳入)、至少 6466.7 (97% 氙纳入)、至少

6600(99%氘纳入)或至少 6633.3(99.5%氘纳入)。应理解,在指定为氘化位点的位点处存在的每一氘的同位素富集因子独立于其它氘化位点。举例来说,若在化合物上存在两个氘化位点,则一个位点可为 52.5%氘化而另一位点可为 75%氘化。所得化合物可视为同位素富集因子为至少 3500(52.5%)的化合物。

[0047] 术语“同位素异数体”涉及如下物质:其与本发明具体化合物具有相同化学结构和式,只是同位素取代位置和/或在一个或一个以上位置处的同位素富集水平有所不同(例如,H对D)。

[0048] 本文所用的术语“化合物”涉及具有相同化学结构但在分子的组成原子之间可具有同位素变化的分子集合。因此,所属领域技术人员应明了,由含有所示氘原子的特定化学结构表示的化合物也含有较少量的同位素异数体,所述同位素异数体在所述结构中的一个或一个以上指定氘位置处具有氢原子。所述同位素异数体在本发明化合物中的相对量取决于诸多因素,包含用于制备化合物的氘化试剂的同位素纯度和在各个合成步骤中用于制备化合物的氘的纳入效率。然而,如上所述,所述同位素异数体的相对量小于化合物的 49.9%。

[0049] 本发明化合物的盐是由酸与所述化合物的碱性基团(例如氨基官能团)或碱与所述化合物的酸性基团(例如羧基官能团)形成。根据另一实施例,化合物为医药上可接受的酸加成盐。

[0050] 本文所用的术语“医药上可接受的盐”涉及在正确医学判断范围内适用于接触人类和其它哺乳动物的组织而不会产生过度毒性、刺激、过敏反应和诸如此类且具有相应合理效益/风险比的组份。“医药上可接受的盐”意指在投与接受者时能够直接或间接提供本发明化合物的任一适宜盐。“医药上可接受的抗衡离子”是在投与接受者时从盐释放的盐中无毒的离子部分。

[0051] 常用于形成医药上可接受的盐的酸包含无机酸,例如二硫化氢、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸;以及有机酸,例如对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、双酒石酸、抗坏血酸、马来酸、苯磺酸(besyllic acid)、富马酸、葡糖酸、葡糖醛酸、甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸(benzenesulfonic acid)、乳酸、草酸、对溴苯基磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸和乙酸;以及相关无机和有机酸。所述医药上可接受的盐由此包含硫酸盐、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、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、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、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、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、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、对羟基丁酸盐、羟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐和其它盐。在一实施例中,医药上可接受的酸加成盐包含那些使用例如盐酸和氢溴酸等矿物酸形成者,且尤其是那些使用例如马来酸等有机酸形成者。

[0052] 本文所用的术语“稳定化合物”涉及如下化合物:其具有足以允许其制备的稳定性且其可在用于本文所详述目的(例如调配成治疗性产品、用于制备治疗性化合物的中间体、可分离或可存储中间体化合物,治疗对治疗剂产生反应的疾病或病状)的足够时间内

维持化合物完整性。

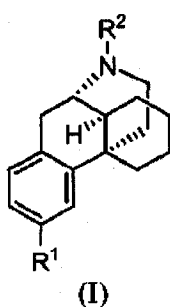
[0053] “立体异构体”涉及对映异构体和非对映异构体二者。“D”涉及氘。“Tert”、“t”和“t”各自涉及第三。“US”涉及美国。“FDA”涉及食品和药物投与。“NDA”涉及新颖药物应用，“rt”和“RT”涉及室温，“h”涉及小时。“DMF”涉及二甲基甲酰胺。“TsOH”涉及对甲苯磺酸。

[0054] 在本说明书通篇中，变量可提及一般变量（例如“每一 R”）或可提及具体变量（例如 R¹ 或 R²）。除非另有所指，否则在提及变量为一般变量时，此意味着包含所述特定变量的所有具体实施例。

[0055] 治疗性化合物

[0056] 本发明提供式 I 化合物：

[0057]



[0058] 或其医药上可接受的盐，其中：

[0059] R¹ 为 -O-(C₂-C₄) 烷基或 -(C₁-C₄) 烷基，其中 R¹ 任选地经一个或一个以上氘原子取代；且

[0060] R² 为 CH₃、CH₂D、CHD₂ 或 CD₃；

[0061] 前提为在 R¹ 或 R² 上存在至少一个氘原子。

[0062] 本发明化合物的优选立体化学是基于例如右美沙芬等吗啡喃化合物的立体化学，其以左啡诺 (levorphanol) 的右旋对映异构体形式存在。

[0063] 本发明一实施例提供式 I 化合物，其中 R¹ 为任选地经一个或一个以上氘原子取代的 -O-(C₂-C₄) 烷基。在此实施例的一个方面中，R¹ 为 -O-CH₂CH₃、-O-CD₂CD₃、-O-CD₂CH₃、-O-CH₂CD₃、-O-CH(CH₃)₂、-O-CD(CD₃)₂、-O-CH(CD₃)₂、-O-CD(CH₃)₂、-O-CH₂CH(CH₃)₂、-O-CD₂CH(CH₃)₂、-O-CH₂CD(CH₃)₂、-O-CH₂CH(CD₃)₂、-O-CD₂CD(CH₃)₂、-O-CD₂CH(CD₃)₂、-O-CH₂CD(CD₃)₂ 或 -O-CD₂CD(CD₃)₂。

[0064] 在另一方面中，R¹ 为 -O-CD₂CD₃、-O-CD₂CH₃、-O-CH₂CD₃、-O-CD(CD₃)₂、-O-CH(CD₃)₂、-O-CD(CH₃)₂、-O-CD₂CH(CH₃)₂、-O-CH₂CD(CH₃)₂、-O-CH₂CH(CD₃)₂、-O-CD₂CD(CH₃)₂、-O-CD₂CH(CD₃)₂、-O-CH₂CD(CD₃)₂ 或 -O-CD₂CD(CD₃)₂。

[0065] 在另一方面中，R¹ 为 -O-CD₂CD₃、-O-CD₂CH₃、-O-CH₂CD₃、-O-CD(CD₃)₂、-O-CH(CD₃)₂ 或 -O-CD(CH₃)₂。

[0066] 在另一方面中，R¹ 为 -O-CD₂CD₃ 或 -O-CD(CD₃)₂。在另一方面中，R¹ 为 -O-CD₂CD₃。

[0067] 在另一方面中，R¹ 为 -O-CD(CD₃)₂。

[0068] 式 I 的另一实施例提供式 I 化合物，其中 R¹ 为氘化 -O-(C₂-C₄) 烷基且 R² 为 -CD₃ 或 -CH₃。在此实施例的一个方面中，R² 为 -CD₃。在另一方面中，R² 为 -CH₃。

[0069] 上述 R¹ 方面中的每一者可与上述 R² 方面中的每一者进行组合以形成本发明的其

它实施例。

[0070] R^1 为 $-O-(C_2-C_4)$ 烷基的具体化合物实例包含那些示于表 1 中者：

[0071] 表 1：式 I 的实例性化合物 (R^1 为 $-O-(C_2-C_4)$ 烷基)

化合物编号	R^1	R^2
[0072] 100	$-O-CD_2CD_3$	CD_3
101	$-O-CD_2CH_3$	CD_3
102	$-O-CD(CD_3)_2$	CD_3
103	$-O-CD(CH_3)_2$	CD_3
104	$-O-CD_2CD_3$	CH_3
105	$-O-CD_2CH_3$	CH_3
106	$-O-CD(CD_3)_2$	CH_3
107	$-O-CD(CH_3)_2$	CH_3

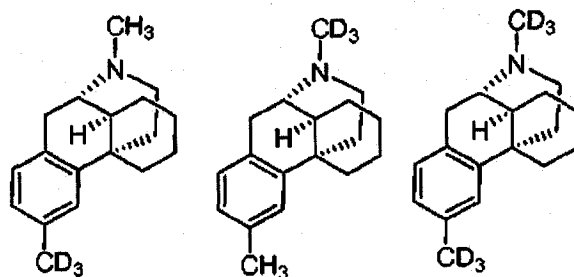
[0073] 或其医药上可接受的盐。

[0074] 本发明的另一实施例提供式 I 化合物，其中 R^1 为任选地经一个或一个以上氘原子取代的 (C_1-C_4) 烷基。在此实施例的一个方面中， R^1 为 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD_2CH_3$ 、 $-CH_2CD_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CD_2CH_2CH_3$ 、 $-CD_2CD_2CH_3$ 、 $-CD_2CD_2CD_3$ 、 $-CH_2CD_2CH_3$ 、 $-CH_2CD_2CD_3$ 、 $-CH_2CH_2CD_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CH(CD_3)_2$ 、 $-CD(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CD_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CD_2CD_2CH_2CH_3$ 、 $-CD_2CD_2CD_2CH_3$ 、 $-CD_2CD_2CD_2CD_3$ 、 $-CD_2CH_2CD_2CH_3$ 、 $-CD_2CH_2CH_2CD_3$ 、 $-CD_2CH_2CD_2CD_3$ 、 $-CH_2CD_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CD_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CD_2CD_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CD(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CD(CD_3)CH_2CH_3$ 、 $-CD(CD_3)CD_2CH_3$ 、 $-CD(CD_3)CD_2CD_3$ 、 $-CD(CH_3)CD_2CH_3$ 、 $-CD(CH_3)CD_2CH_3$ 、 $-CD(CH_3)CH_2CD_3$ 、 $-CH(CD_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CD_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CD_3$ 、 $-CH(CD_3)CD_2CH_3$ 、 $CH(CD_3)CH_2CD_3$ 、 $-CH(CH_3)CD_2CD_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CD(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CD_3)_2$ 、 $-CD_2CD(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CH(CD_3)_2$ 、 $-CH_2CD(CD_3)_2$ 或 $-CD_2CD(CD_3)_2$ 。在另一方面中， R^1 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 且 R^2 选自 CD_3 。在另一方面中， R^1 为 $-CD_3$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CD_2CH_3$ 、 $-CH_2CD_3$ 、 $-CD(CD_3)_2$ 、 $-CH(CD_3)_2$ 、 $-CD(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CD(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CD_3)_2$ 、 $-CD_2CD(CH_3)_2$ 、 $-CD_2CH(CD_3)_2$ 、 $-CH_2CD(CD_3)_2$ 或 $-CD_2CD(CD_3)_2$ 。在另一方面中， R^1 为 $-CD_3$ 、 $-CD_2CD_3$ 或 $-CD_2CD(CD_3)_2$ 。在另一方面中， R^1 为 $-CD_3$ 。这些 R^1 方面中的每一者可与下文 R^2 方面进行组合以提供本发明的其它实施例。

[0075] 本发明另一实施例提供式 I 化合物，其中 R^1 为氘化 $-(C_1-C_4)$ 烷基且其中 R^2 为 $-CH_3$ 或 $-CD_3$ 。在此实施例的一个方面中， R^2 为 $-CH_3$ 。在另一方面中， R^2 为 $-CD_3$ 。

[0076] R^1 为 $-(C_1-C_4)$ 烷基的式 I 的具体化合物实例包含下文所示的化合物 108、109 和 110：

[0077]



化合物 108、化合物 109 和 化合物 110,

[0078] 或其医药上可接受的盐。

[0079] 在另一组实施例中,在任一上述实施例中并未指定为氘的任一原子均以其天然同位素丰度存在。

[0080] 在另一组实施例中,对式 I 化合物进行纯化,例如,式 I 化合物分别以所存在式 I 同位素异数体的总量的至少 50.1 重量% (例如至少 52.5%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、98.5%、99%、99.5% 或 99.9%) 的纯度存在。因此,在一些实施例中,包括式 I 化合物的组合物可包含化合物的同位素异数体分布,前提为至少 50.1 重量%的同位素异数体为所述化合物。

[0081] 在另一组实施例中,以分离形式提供式 I 化合物,例如,化合物并不存于细胞或有机体中且从通常天然伴随其的一些或所有组份来分离所述化合物。

[0082] 在一些实施例中,式 I 化合物中指定为具有 D 的任一位置在式 I 化合物的指定位置处的最小氘纳入为至少 50.1% (例如至少 52.5%、至少 60%、至少 67.5%、至少 75%、至少 82.5%、至少 90%、至少 95%、至少 97%)、至少 99% 或至少 99.5%)。因此,在一些实施例中,包括式 I 化合物的组合物可包含化合物的同位素异数体分布,前提为至少 50.1% 的同位素异数体在指定位置处包含 D。

[0083] 在一些实施例中,式 I 化合物“实质上不含”化合物的其它同位素异数体,例如,存在小于 49.9%、小于 25%、小于 10%、小于 5%、小于 2%、小于 1% 或小于 0.5% 的其它同位素异数体。

[0084] 式 I 化合物的合成可易于通过参照本文所揭示的实例性合成和实例、并通过使用与那些揭示于 (例如) 以下中类似的程序和中间体来达成:斯尼德 O. (Schnider, O.) 及格吕斯内 A. (Grussner, A.), 瑞士化学学报 (Helv. Chim. Acta.), 1951, 34:2211; 格吕斯内 A. 及斯尼德 O.; GB 713146 (1954); 东洋法玛 K. K. (Toyo Pharma K. K.), 日本专利 60089474A (1983); 纽曼 A. H. 等人,医药化学期刊 (J. Med. Chem.), 1992, 35:4135。所述方法可通过以下方式来实施:利用相应氘化试剂和 (任选地) 其它含同位素试剂和 / 或中间体来合成本文所述的化合物,或采用业内已知用于将同位素原子引入化学结构中的标准合成方案。

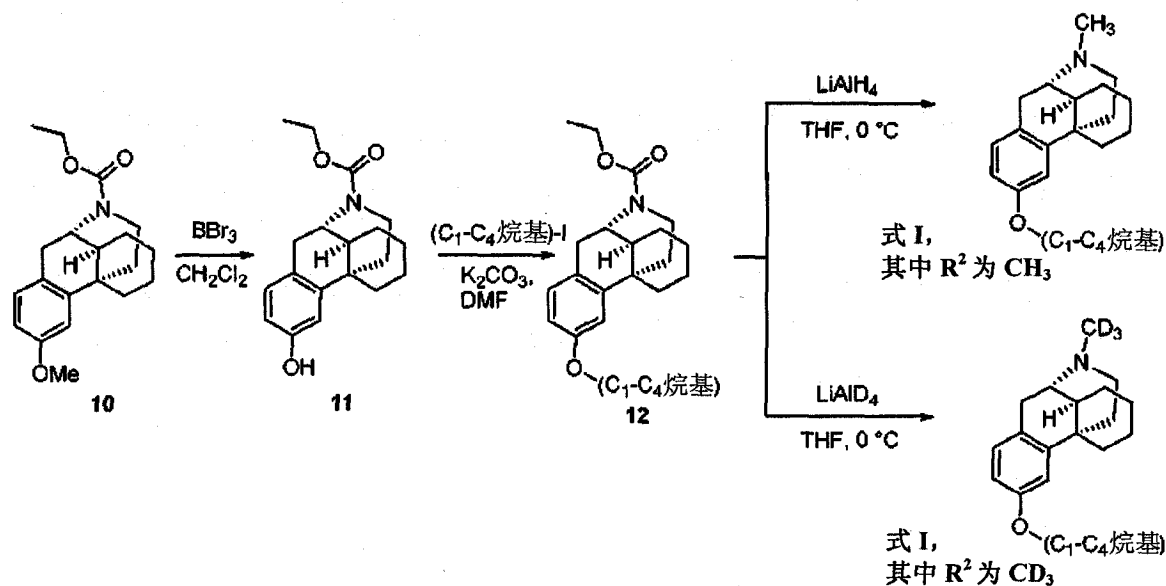
[0085] 实例性合成

[0086] 可用于制备式 I 化合物的下列氘化试剂和结构单元市面有售:碘乙烷 -d₅、乙基 -2,2,2-d₃ 碘化物、乙基 -1,1-d₂ 碘化物、异丙基 -d₇ 碘化物、异丙基 -d₇ 溴化物、异丙基 -1,1,1,3,3,3-d₆ 碘化物和 1,1,1,3,3,3-d₆ 溴化物。

[0087] 用于合成 R¹ 为 -O-(C₂-C₄) 烷基的式 I 化合物的便利方法绘示于反应图 1 中。

[0088] 反应图 1. 式 I 化合物 (R¹ 为 -O-(C₂-C₄) 烷基) 的合成

[0089]

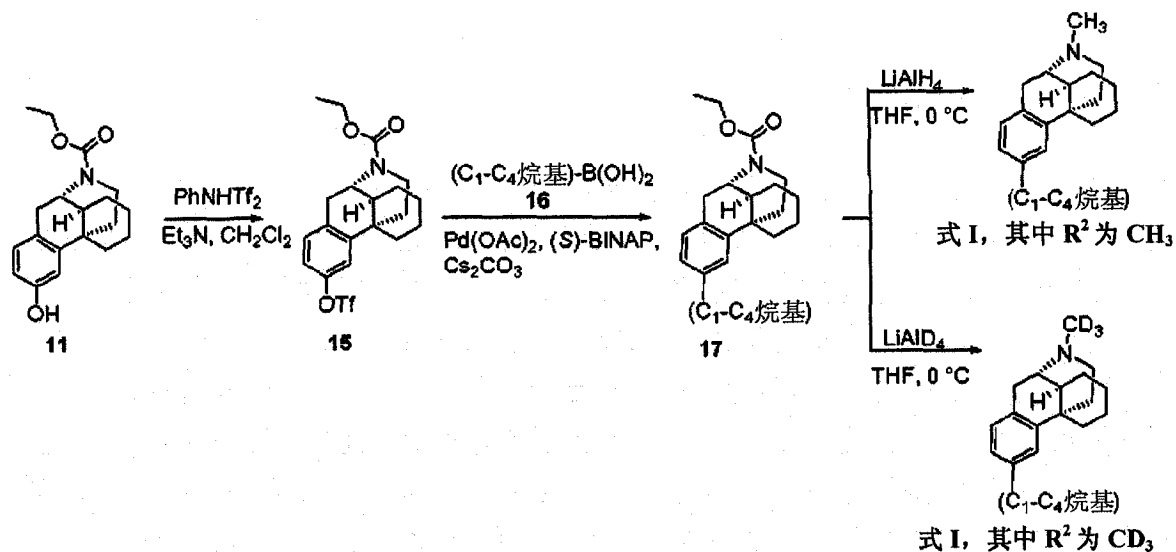


[0090] 使用三溴化硼根据纽曼 A.H. 等人, 医药化学期刊 (Journal of Medicinal Chemistry) 1992, 35 :4135-4142 所述的程序来处理已知 17- 乙氧基羰基 -3- 甲氧基 - 吗啡喃 (10) (关于其制备, 可参见: 穆德 T.E. (Murdter, T.E.) 等人, 放射药物与标记物杂志 (Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals) 2002, 45 :1153-1158) 以提供 17- 乙氧基羰基 -3- 羟基 - 吗啡喃 (11)。使用经适当氘化的烷基碘化物在碳酸钾存在下以类似于上述文件中所述程序的方式来处理 3- 羟基 - 吗啡喃 11 以得到经氘化 17- 乙氧基羰基 -3- 烷氧基 - 吗啡喃 (12)。使用氢化锂铝或氘化锂铝在 THF 中以类似于由纽曼所阐述方式的方式来还原吗啡喃 12 的氨基甲酸酯以分别提供式 I 化合物的经氘化 3- 烷氧基 -17- 甲基 - 吗啡喃 (13) 或 3- 烷氧基 -17- 三氘代甲基 - 吗啡喃 (14)。

[0091] 用于合成 R^1 为 $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基的式 I 化合物的便利方法绘示于反应图 2 中。

[0092] 反应图 2. 式 I 化合物 (R^1 为 $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基) 的合成

[0093]

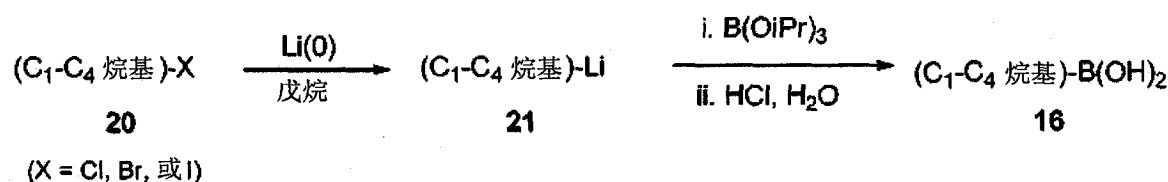


[0094] 使用 N- 苯基 - 三 氟 甲 烷 磺 酰 亚 胺 根 据 金 C.-H. (Kim, C.-H.) 在 US 2005/0256147A1 中所述的程序来处理 17- 乙氧基羰基 -3- 羟基 - 吗啡喃 (11) 以提供相应苯酚三氟甲磺酸酯 (15)。使用经适当氘化的 (C₁-C₄) 烷基硼酸 (16) 以类似于上述专利中的程序的方式对 15 实施钯催化交叉偶合以得到经氘化 17- 乙氧基羰基 -3- (C₁-C₄) 烷基 - 吗啡喃 (17)。使用氢化锂铝或氘化锂铝在 THF 中以类似于纽曼 A. H. 等人, 医药化学期刊, 1992, 35 :4135-4142 所阐述方式的方式来还原吗啡喃 17 的氨基甲酸酯以分别提供式 I 化合物的经氘化 3- (C₁-C₄) 烷基 -17- 甲基 - 吗啡喃或 3- (C₁-C₄) 烷基 -17- 三氘代甲基 - 吗啡喃。

[0095] 如上所述在反应图 3 中制备反应图 2 中所用的烷基硼酸试剂 16。

[0096] 反应图 3. 烷基硼酸酯 16 的合成

[0097]



[0098] 使用元素锂在戊烷中以类似于达唯夺西 D. (Dawildowski, D.) 等人在 W02005/082911 A1 中所述程序的方式来处理经适当氘化的 (C₁-C₄) 烷基卤化物 (20) 以提供相应 (C₁-C₄) 烷基锂阴离子, 可立即使用硼酸三异丙酯来处理所述 (C₁-C₄) 烷基锂阴离子, 随后使用氯化氢水溶液以类似于布朗 H. C. (Brown, H. C.) 等人, 有机金属 (Organometallics) 1985, 4 :816-821 所述程序的方式进行水解以提供经适当氘化的 (C₁-C₄) 烷基硼酸 (16)。

[0099] 上文所示的具体方式和化合物并不意欲具有限制性。本文反应图中的化学结构绘示在此与本文化合物式中相应位置的化学基团定义 (部分、原子等) 具有一致定义的变量, 不管是否识别为相同变量名称 (即, R¹ 或 R²)。用于合成另一化合物的化合物结构中的化学基团的适应性属于所属领域技术人员知识范围内。合成式 I 化合物和其合成前体 (包含那些在本文反应图中并未明确显示的途径内者) 的额外方法属于所属领域化学工作者所知晓的方法内。用于合成可适用化合物的合成化学转化和保护基团方法学 (保护和去保护) 在业内已众所周知且包含 (例如) 那些阐述于以下中者: 拉洛克 R (Larock R), 综合有机转化 (Comprehensive Organic Transformations), VCH 出版商 (1989); 格林 TW (Greene TW) 等人, 有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis), 第 3 版, 约翰威立父子出版公司 (John Wiley and Sons) (1999); 费瑟 L (Fieser L) 等人, 费瑟及用于有机合成的费瑟试剂 (Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis), 约翰威立父子出版公司 (1994); 及帕克特 L (Paquette L), 编辑, 用于有机合成的试剂百科全书 (Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis), 约翰威立父子出版公司 (1995) 及其后续版本。

[0100] 本发明所设计的取代基与变量的组合仅是那些可形成稳定化合物者。

[0101] 组合物

[0102] 本发明还提供包括式 I 化合物 (例如, 包含本文式中的任一者) 或所述化合物的医药上可接受的盐, 和可接受载剂的无致热源组合物。在一实施例中, 组合物包括有效量的化合物或其医药上可接受的盐。优选地, 本发明组合物经调配用于医药用途 (“医药组合

物”),其中载剂为医药上可接受的载剂。载剂“可接受”涉及与调配物中其它成份相容的意义,且在医药上可接受的载剂的情形下,其在以一定量用于药剂中时对其接受者无害。

[0103] 可用于本发明医药组合物中的医药上可接受的载剂、佐剂和媒剂包括但不限于:离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(例如人类血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段共聚物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0104] 若需要,可通过业内熟知的方法来增强医药组合物中本发明化合物的溶解性和生物可用性。一种方法包含在调配物中使用脂质赋形剂。参见“口服脂质基调配物:增强水溶性较差药物的生物可用性(Oral Lipid-Based Formulations:Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs)(药物与医药科学(Drugs and the Pharmaceutical Sciences))”大卫豪斯(David J.Hauss)编辑,医疗保健信息(Informa Healthcare),2007);和“脂质赋形剂在改良口服及非经肠药物递送中的作用:基本原理与生物实例(Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery:Basic Principles and Biological Examples)”科索瓦山(Kishor M.Wasan)编辑,威利科学出版公司(Wiley-Interscience),2006。

[0105] 增强生物可用性的另一已知方法是使用任选地与泊洛沙姆(poloxamer)(例如;鲁特洛(LUTROL)TM和普流尼克(PLURONIC)TM(巴斯夫(BASF)公司))或环氧乙烷与环氧丙烷的嵌段共聚物一起调配的本发明化合物的不定型形式。参见美国专利第7,014,866号和美国专利公开案第20060094744号与第20060079502号。

[0106] 本发明医药组合物包含那些适于经口、直肠、经鼻、局部(包含颊部和舌下)、阴道或非经肠(包含皮下、肌内、静脉内和皮内)投与。在某些实施例中,经皮投与本文式的化合物(例如,使用经皮贴片或离子电渗技术)。其它调配物可方便地以单位剂型(例如,片剂、缓释胶囊)和脂质体形式呈现,且可通过药剂技术中熟知的任一方法制得。参见(例如)雷明顿(Remington):药物科学与实践(The Science and Practice of Pharmacy),利平科特威廉斯与威尔金斯出版社(Lippincott Williams&Wilkins),巴尔的摩(Baltimore),MD(2000年第20版)。

[0107] 所述制备方法包含使例如载剂等组成一种或一种以上辅助成份的成份与拟投与分子结合的步骤。一般来说,组合物係通过以下方式来制备:使活性成份与液体载剂、脂质体或微细固体载剂或二者均匀且充分结合且然后(若必要)使产物成型。

[0108] 在某些实施例中,经口投与化合物。适于经口投与的本发明组合物可呈现为:各含有预定量活性成份的离散单位,例如胶囊、药囊或片剂;粉末或颗粒;存于水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液;水包油型液体乳液;油包水型液体乳液;封装至脂质体中;或大丸剂等。软明胶胶囊可用于含有所述悬浮液,此可有益地增加化合物吸收速率。

[0109] 在供口服使用的片剂的情形中,常用载剂包含乳糖和玉米淀粉。通常也可添加润滑剂,例如硬脂酸镁。对于以胶囊形式经口投与来说,有用稀释剂包含乳糖和干玉米淀粉。在经口投与水性悬浮液时,可将活性成份与乳化剂及悬浮剂进行组合。若需要,可添加某些甜味剂和/或矫味剂和/或着色剂。

[0110] 适于经口投与的组合物包含菱形片剂（包括存于矫味基质（通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶）中的成份）和香锭（包括存于例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶等惰性基质中的活性成份）。

[0111] 适于非经肠投与的组合物可包含水性与非水性无菌注射溶液，其可含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂和可使调配物与预期接受者的血液等渗的溶解物）；及水性与非水性无菌悬浮液，其可包含悬浮剂和增稠剂。所述调配物可以单位剂量或多剂量容器（例如，密封安瓿及小瓶）呈现，且其可存储于冷冻干燥（冻干）条件下且仅需在即将使用前添加无菌液体载剂（例如，注射用水）。临时配制注射溶液及悬浮液可由无菌粉末、颗粒及片剂制得。

[0112] 所述注射溶液可呈（例如）无菌可注射水性或油性悬浮液形式。此悬浮液可根据业内已知技术使用适宜分散剂或润湿剂（例如，吐温（Tween）80）和悬浮剂来调配。无菌可注射制剂也可存于无毒非经肠可接受稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，例如为存于1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受媒剂及溶剂尤其为甘露醇、水、林格氏溶液（Ringer's solution）以及等渗氯化钠溶液。此外，通常采用无菌不挥发油作为溶剂或悬浮介质。就此目的来说，可采用任一温和不挥发油，包含合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸（例如油酸和其甘油酯衍生物）可用于可注射制剂，例如天然的医药上可接受的油类，例如橄榄油或蓖麻油，其尤其呈其聚氧乙烯化形式。这些油溶液或悬浮液也可含有长链醇稀释剂或分散剂。

[0113] 本发明医药组合物可以用于直肠投与的栓剂形式投与。可通过将本发明化合物与适宜非刺激性赋形剂混合来制备这些组合物，所述赋形剂在室温下为固体，但在直肠温度下为液体，且因此可在直肠中融化而释放活性组份。所述材料包含但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0114] 可通过经鼻气溶胶或吸入剂来投与本发明医药组合物。根据医药调配领域中熟知的技术来制备所述组合物，且可采用苄基醇或其它适宜防腐剂、吸收促进剂（用以增强生物可用性）、氟碳化合物和/或业内已知的其它增溶剂或分散剂将其制成存于盐水中的溶液形式。参见（例如）：拉比诺维茨 JD(Rabinowitz JD) 和扎法罗尼 AC(Zaffaroni AC)，美国专利第 6,803,031 号，颁予艾利斯达分子递送公司（Alexza Molecular Delivery Corporation）。

[0115] 本发明医药组合物的局部投与尤其用于所需治疗涉及局部施加易于到达的区域或器官时。对于以局部方式局部施加到皮肤来说，应使用含有悬浮或溶于载剂中的活性组份的适宜软膏来调配医药组合物。用于本发明化合物局部投与的载剂包含但不限于：矿物油、液体石油、白色石油、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。另一选择为，可使用含有悬浮或溶于载剂中的活性化合物的适宜洗剂或乳膏来调配医药组合物。适宜载剂包含但不限于矿物油、山梨糖醇酐单硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、十六烷基酯蜡、鲸蜡醇、2-辛基十二醇烷、苯甲醇和水。也可通过直肠栓剂调配物或以适宜灌肠剂调配物形式将本发明医药组合物局部施加到下肠道。局部经皮贴片和离子电渗投与也包含于本发明中。

[0116] 可局部施加标题治疗剂以在目标位点投与。可使用各种技术来向目标位点提供标题组合物，例如注射、使用导管、套针、弹丸、普流尼克凝胶（pluronic gel）、支架、持续药物释放聚合物或提供内部途径的其它装置。

[0117] 因此，根据另一实施例，可将本发明化合物纳入用于涂覆可植入医学装置（例

如假体、人工瓣膜、人造血管、支架或导管)的组合物中。适宜涂层和经涂覆可植入装置的一般制备在业内已众所周知且例示于美国专利第 6,099,562 号、第 5,886,026 号和第 5,304,121 号中。涂层通常与例如以下聚合物材料生物相容:水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己酸内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯乙酸乙烯酯和其混合物。所述涂层可任选地进一步由氟聚硅氧、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的适宜顶涂层覆盖以使所述组合物具有受控释放特性。用于侵入性装置的涂层意欲包含于医药上可接受的载剂、佐剂或媒剂的定义内,如同那些术语在本文中所使用。

[0118] 根据另一实施例,本发明提供涂覆可植入医学装置的方法,其包括使所述装置与上述涂层组合物接触的步骤。所属领域技术人员应明了,应在植入至哺乳动物之前对装置进行涂覆。

[0119] 根据另一实施例,本发明提供浸渍可植入药物释放装置的方法,其包括使所述药物释放装置与本发明的化合物或组合物接触的步骤。可植入药物释放装置包括但不限于生物可降解性聚合物胶囊或插塞、非降解性可扩散聚合物胶囊和生物可降解性聚合物晶片。

[0120] 根据另一实施例,本发明提供经本发明化合物或包括所述化合物的组合物涂覆的可植入医学装置,从而使所述化合物具有治疗活性。

[0121] 根据另一实施例,本发明提供经本发明化合物或包括所述化合物的组合物浸渍或含有其的可植入药物释放装置,从而使所述化合物从所述装置释放并具有治疗活性。

[0122] 若器官或组织由于从个体取出而可以接近,则可将所述器官或组织浸泡于含有本发明组合物的介质中,可将本发明组合物喷涂于器官上,或可以任一其它便利方式来施加本发明组合物。

[0123] 在另一实施例中,本发明组合物进一步包括第二治疗剂。第二治疗剂可选自己知在与右美沙芬具有相同作用机制的化合物一起投与时具有或显示有利性质的任一化合物或治疗剂。所述药剂包含那些指定与右美沙芬组合使用者,包括但不限于那些阐述于以下中者:美国专利第 4,316,888 号、第 4,446,140 号、第 4,694,010 号、第 4,898,860 号、第 5,166,207 号、第 5,336,980 号、第 5,350,756 号、第 5,366,980 号、第 5,863,927 号、第 RE38,115 号、第 6,197,830 号、第 6,207,164 号、第 6,583,152 号和第 7,114,547 号;以及美国专利公开案 2001/0044446、2002/0103109、2004/0087479、2005/0129783、2005/0203125 和 2007/0191411。

[0124] 优选地,第二治疗剂是用于治疗或预防选自以下的疾病或病状的药剂:情绪不稳定;假性延髓麻痹;自闭症;神经性病症和神经退化性疾病,例如,痴呆、肌萎缩侧索硬化(ALS,也称作路·盖里格氏病(Leu Gehrig's disease))、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和多发性硬化;脑损伤,例如,中风、创伤性脑损伤、缺血性事件、缺氧事件和神经元死亡;意识障碍病症;心血管疾病,例如,周边血管疾病、心肌梗死和动脉粥样硬化;青光眼、迟发性运动障碍;糖尿病神经病变;视网膜病;由高半胱氨酸诱导性细胞凋亡引起的疾病或病症;由高水平高半胱氨酸引起的疾病或病症;慢性疼痛;顽固性疼痛;神经性疼痛、交感神经介导性疼痛,例如,异常性疼痛、痛觉过度、痛觉过敏、感觉迟钝、感觉异常、去除传入神经痛和麻木性疼痛;与胃肠功能紊乱有关的疼痛,包含(例如)肠易激综合症;口腔疼痛;癫痫性发作;耳鸣;性功能障碍;顽固性咳嗽;皮肤炎;成瘾病,例如,对刺激物、尼古丁(nicotine)、吗啡、海洛因、其它阿片类、苯丙胺类、可卡因(cocaine)和酒精成瘾或依赖;

雷特氏综合症 (RTT) ;由不受控制的喉肌痉挛导致的语音病症,包含(例如),展肌痉挛性发音困难、收肌痉挛性发音困难、肌张力发音困难和声音颤抖;氨甲喋呤神经毒性;和由癌症引起的疲劳。

[0125] 在一实施例中,第二治疗剂选自奎尼丁、硫酸奎尼丁、LBH589(诺华公司(Novartis))、羟可酮和加巴喷丁。

[0126] 在另一实施例中,本发明提供本发明化合物与上述第二治疗剂中任何一者或一者以上的单独剂型,其中所述化合物与第二治疗剂彼此结合。本文所用的术语“彼此结合”意指将单独剂型封装至一起或使其以其它方式彼此结合,从而使得易于看出意欲将单独剂型一起出售并投与(彼此相隔小于24小时,连续或同时投与)。

[0127] 在本发明医药组合物的一实施例中,本发明化合物以有效量存在。本文所用的术语“有效量”涉及如下量:在以适当投药方案投与时,其足以减小或改善所治疗病症的严重程度、持续时间或进展,预防所治疗病症的发展,使所治疗病症消退,或增强或改进另一疗法的预防性或治疗性效应。

[0128] 用于动物和人类的剂量(以毫克/平方米身体表面)的相互关系阐述于弗赖雷克(Freireich)等人,(1966)癌症化学疗法报告(Cancer Chemother. Rep)50:219中。身体表面积可大致从个体的体重和重量来确定。参见(例如),科学表格,盖吉医药(Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals),阿兹利 N. Y. (Ardsley, N. Y.), 1970, 537。

[0129] 在一实施例中,本发明化合物的有效量可介于0.4mg到400mg、4.0mg到350mg、10mg到90mg或30mg到45mg(包含端点值)之间,其可每日给予一次、两次或多达三次,此取决于所属领域技术人员所了解的各种因素。

[0130] 所属领域技术人员应认识到,有效剂量也可根据以下因素而有所变化:所治疗疾病、疾病严重程度、投与途径、个体的性别、年龄和一般健康状况、赋形剂使用、与其它治疗性治疗共同使用的可能(例如使用其它药剂)和治疗医师的判断。举例来说,用于选择有效剂量的导则可通过参照用于右美沙芬的处方信息来确定。

[0131] 对于包括第二治疗剂的医药组合物来说,第二治疗剂的有效量介于约0.01%到100%的通常用于仅使用所述药剂的单一疗法方案中的剂量之间。这些第二治疗剂的正常单一疗法剂量在业内已众所周知。参见(例如)韦尔斯(Wells)等人编辑,药物疗法手册(Pharmacotherapy Handbook),第2版,阿尔普顿与兰格(Appleton and Lange),斯坦福(Stamford),美国康涅狄格州(Conn.) (2000);PDR药典(PDR Pharmacopoeia),塔拉斯孔袖珍药典(Tarascon Pocket Pharmacopoeia)2000,豪华版(Deluxe Edition),塔拉斯孔出版社(Tarascon Publishing),洛马林达(Loma Linda),加利福尼亚州(Calif.) (2000),每一参考文献的全部内容均以引用方式并入本文中。

[0132] 预计上文提及的一些第二治疗剂可与本发明化合物以协同方式发生作用。在此作用发生时,第二治疗剂和/或本发明化合物的有效剂量与单一疗法中所需剂量相比可有所减小。其优点在于将第二治疗剂或本发明化合物的毒性副作用降至最低,协同改进效能,改进投与或使用的便利性,和/或减小化合物制备或调配的总耗费。

[0133] 治疗方法

[0134] 在另一实施例中,本发明提供调节 $\sigma-1$ 和 $\sigma-2$ 受体、N-甲基-D-天冬氨酸盐(NMDA)活性或细胞中 $\alpha 3 \beta 4$ 烟碱受体的活性的方法,其包括使细胞与一种或一种以上的

式 I 化合物接触。

[0135] 在另一实施例中,本发明提供通过投与式 I 化合物来抑制来自脑中活化受体的神经递质(例如谷氨酸盐)和/或抑制多巴胺和血清素摄取的方法。

[0136] 根据另一实施例,本发明提供治疗患有或易患可有益地通过右美沙芬进行治疗的疾病或病状的个体的方法,其包括向所述个体投与有效量的式 I 化合物或其医药上可接受的盐或包括所述化合物的组合物的步骤。所述疾病和病状在业内已众所周知且揭示于(但不限于)那些阐述于以下中者:美国专利第 4,316,888 号、第 4,446,140 号、第 4,694,010 号、第 4,898,860 号、第 5,166,207 号、第 5,336,980 号、第 5,350,756 号、第 5,366,980 号、第 5,863,927 号、第 RE38,115 号、第 6,197,830 号、第 6,207,164 号、第 6,583,152 号和第 7,114,547 号;以及美国专利公开案 2001/0044446、2002/0103109、2004/0087479、2005/0129783、2005/0203125 和 2007/0191411。

[0137] 所述疾病和病状包含但不限于情绪不稳定;假性延髓麻痹;自闭症;神经性病症和神经退化性疾病,例如,痴呆、肌萎缩侧索硬化(ALS,也称作路·盖里格氏病)、阿尔茨海默氏病和多发性硬化;意识障碍病症;心血管疾病,例如,周边血管疾病、中风、心肌梗死和动脉粥样硬化;青光眼、迟发性运动障碍;糖尿病神经病变;视网膜病;由高半胱氨酸诱导性细胞凋亡引起的疾病或病症;由高水平高半胱氨酸引起的疾病或病症;疼痛,包含但不限于慢性疼痛;顽固性疼痛;神经性疼痛、交感神经介导性疼痛,例如,异常性疼痛、痛觉过度、痛觉过敏、感觉迟钝、感觉异常、去除传入神经痛和麻木性疼痛;与胃肠功能紊乱有关的疼痛,包含(例如),肠易激综合症;和口腔疼痛;癫痫性发作;耳鸣;性功能障碍;顽固性咳嗽;皮肤炎;成瘾病,例如,对刺激物、尼古丁、吗啡、海洛因、其它阿片类、苯丙胺类、可卡因和酒精成瘾或依赖;雷特氏综合症(RTT);由不受控制的喉肌痉挛导致的语音病症,包含(例如),展肌痉挛性发音困难、收肌痉挛性发音困难、肌张力发音困难和声音颤抖;氨甲喋呤神经毒性;由癌症引起的疲劳;和与化学药剂暴露有关的病状。

[0138] 在一特定实施例中,本发明方法用于治疗患有或易患选自以下的疾病或病状的个体:糖尿病神经病变、雷特氏综合症(RTT);由不受控制的喉肌痉挛导致的语音病症,包含(例如),展肌痉挛性发音困难、收肌痉挛性发音困难、肌张力发音困难和声音颤抖;氨甲喋呤神经毒性;和由癌症引起的疲劳。

[0139] 在一特定实施例中,所述方法用于治疗患有或易患神经性疼痛的个体。在另一实施例中,所述方法用于治疗患有假性延髓麻痹的个体。

[0140] 在另一特定实施例中,所述方法用于治疗患有全身性癫痫性发作或部分性癫痫性发作的个体。

[0141] 本文所述方法也包含那些个体经识别需要特定所述治疗者。需要所述治疗的个体的识别可由个体或医疗专业人员进行判断且可为主观性(例如意见)或客观性(例如可通过测试或可诊断方法来测量)。

[0142] 在另一实施例中,上述治疗方法中的任一者包括向个体共投与一种或一种以上额外第二治疗剂的另一步骤。第二治疗剂可选自己知用于与右美沙芬共投与的任一第二治疗剂。第二治疗剂的选择也取决于欲治疗的特定疾病或病状。可用于本发明方法中的第二治疗剂实例是那些上文阐述组合用于包括本发明化合物与第二治疗剂的组合物中者。

[0143] 特定来说,本发明组合疗法包含向有需要的个体共投与式 I 化合物或其医药上可

接受的盐或包括所述化合物或盐的组合物、与硫酸奎尼丁,其中所述个体患有或易患糖尿病神经病变。

[0144] 在另一实施例中,本发明提供治疗患有非小细胞肺癌或恶性胸膜间皮瘤的个体的方法,其是通过向有需要的个体共投与式 I 化合物或包括所述化合物的组合物、与 LBH589 来达成。

[0145] 本文所用的术语“共投与”意指额外第二治疗剂可与本发明化合物作为单一剂型的一部分(例如,包括本发明化合物与上述第二治疗剂的本发明组合物)或作为单独、多次剂型一起投与。另一选择为,额外药剂可在投与本发明化合物之前、依序或之后投与。在所述组合疗法治疗中,本发明化合物和第二治疗剂均可通过常规方法投与。本发明组合物(包括本发明化合物与第二治疗剂)向个体的投与并不排除在治疗过程期间在另一时间向所述个体单独投与相同治疗剂、任一其它第二治疗剂或任一本发明化合物。

[0146] 这些第二治疗剂的有效量已为所属领域技术人员所熟知,且投药导则可参见本文所提及的专利和公开专利申请案、以及韦尔斯等人编辑,药物治疗手册,第 2 版,阿尔普顿与兰格,斯坦福,美国康涅狄格州(2000);PDR 药典,塔拉斯孔袖珍药典 2000,豪华版,塔拉斯孔出版社,洛马林达,加利福尼亚州(2000)和其它医学文件。然而,确定第二治疗剂的最佳有效量范围属于所属领域技术人员的范围内。

[0147] 在本发明的一实施例中,在将第二治疗剂投与个体时,本发明化合物的有效量小于在不投与第二治疗剂时本发明化合物的有效量。在另一实施例中,第二治疗剂的有效量小于其在不投与本发明化合物时的有效量。以此方式,可将与任一药剂的高剂量有关的不期望副作用降至最低。所属领域技术人员应了解其它可能的优点(包含(不限于)改进投药方案和/或减小药物成本)。

[0148] 在另一方面中,本发明提供式 I 化合物单独或与一种或一种以上上述第二治疗剂一起在制备药剂(作为单一组合物或单独剂型)中的用途,所述药剂是用于治疗或预防个体的上述疾病、病症或症状。本发明另一方面是用于治疗或预防个体的本文所述疾病、病症或其症状的式 I 化合物。

[0149] 诊断方法和试剂盒

[0150] 本发明的化合物和组合物也用作测定溶液或生物试样(例如血浆)中右美沙芬浓度、检验右美沙芬代谢的方法和其它分析研究中的试剂。

[0151] 根据一实施例,本发明提供测定式 I 化合物的非氘化类似物在溶液或生物试样中的浓度的方法,其包括以下步骤:

[0152] a) 向溶液或生物试样中添加已知浓度的式 I 化合物;

[0153] b) 使用可辨别相应非氘化类似物与式 I 化合物的测量装置分析溶液或生物试样;

[0154] c) 校正测量装置以使式 I 化合物的检测量与添加到生物试样或溶液中的式 I 化合物的已知浓度建立关联;及

[0155] d) 使用所述经校正测量装置测量生物试样中相应非氘化类似物的量;及

[0156] e) 使用式 I 化合物的检测量和所获得浓度间的关联来确定试样溶液中相应非氘化类似物的浓度。

[0157] 可辨别相应非氘化类似物与式 I 化合物的测量装置包含可辨别彼此在同位素丰度方面有所不同的两种化合物的任一测量装置。实例性测量装置包含质谱仪、NMR 光谱仪

或 IR 光谱仪。

[0158] 在另一实施例中,提供测定式 I 化合物的非氘化类似物在溶液或生物试样中的量的方法,其包括:

[0159] a) 向溶液或生物试样中添加已知量的式 I 化合物;

[0160] b) 在能够辨别两种化合物的测量装置中,检测式 I 化合物的至少一种信号和相应非氘化类似物的至少一种信号;

[0161] c) 使针对式 I 化合物检测的至少一种信号与添加到溶液或生物试样中的式 I 化合物的已知量建立关联;及

[0162] d) 使用针对式 I 化合物检测的至少一种信号与添加到溶液或生物试样中的式 I 化合物的量间的关联来确定溶液或生物试样中相应非氘化类似物的量。

[0163] 在另一实施例中,本发明提供评估式 I 化合物的代谢稳定性的方法,其包括以下步骤:使式 I 化合物与代谢酶源接触一定时间,且比较式 I 化合物的量与所述时间后式 I 化合物的代谢产物量。

[0164] 在一相关实施例中,本发明提供评估在投与式 I 化合物后个体中式 I 化合物的代谢稳定性的方法。此方法包括以下步骤:在向个体投与式 I 化合物一定时间后从个体获得血清、血液、组织、尿或粪便试样;且比较血清、血液、组织、尿或粪便试样中式 I 化合物的量与式 I 化合物的代谢产物量。

[0165] 本发明也提供用于治疗以下疾病的试剂盒:假延髓病、糖尿病神经病变、雷特氏综合症(RTT);由不受控制的喉肌痉挛导致的语音病症,包含(例如),展肌痉挛性发音困难、收肌痉挛性发音困难、肌张力发音困难和声音颤抖;氨甲喋呤神经毒性;和由癌症引起的疲劳。这些试剂盒包括(a)包括式 I 化合物或其盐的医药组合物,其中所述医药组合物存于容器中;和(b)用于阐述使用所述医药组合物来治疗以下疾病的方法的说明书:假性延髓麻痹;糖尿病神经病变;雷特氏综合症(RTT);由不受控制的喉肌痉挛导致的语音病症,包含(例如),展肌痉挛性发音困难、收肌痉挛性发音困难、肌张力发音困难和声音颤抖;氨甲喋呤神经毒性;和由癌症引起的疲劳。

[0166] 容器可为任一器皿或可容纳所述医药组合物的其它密封或可密封设备。实例包含瓶、安瓿、分区或多室容纳瓶(其中每一分区或室包括单一剂量的所述组合物)、分区式箔片包(其中每一分区包括单一剂量的所述组合物)或分配单一剂量的所述组合物的分配器。容器可具有业内已知由医药上可接受的材料制得的任一常规形状或形式,例如纸或卡纸板盒、玻璃或塑料瓶或罐、可再密封式袋(举例来说,容纳用于置入不同容器中的片剂“补充物(refill)”)或泡罩包装(具有根据治疗方案自包装压出的个别剂量)。所用容器可取决于所涉及的确切剂型,举例来说,常规卡纸板盒通常并不用于容纳液体悬浮液。在单一包装中可一起使用一个以上的容器以出售单一剂型。举例来说,片剂可含于瓶中,而所述瓶又含于盒内。在一实施例中,容器为泡罩包装。

[0167] 本发明试剂盒也可包括用于投与或测量医药组合物的单位剂量的装置。所述装置可包含吸入器(若所述组合物为可吸入组合物)、注射器和针(若所述组合物为可注射组合物)、具有或不具有体积标记的注射器、匙、泵或器皿(若所述组合物为口服液体组合物)或适于试剂盒中所存在组合物的剂量调配的任一其它测量或递送装置。

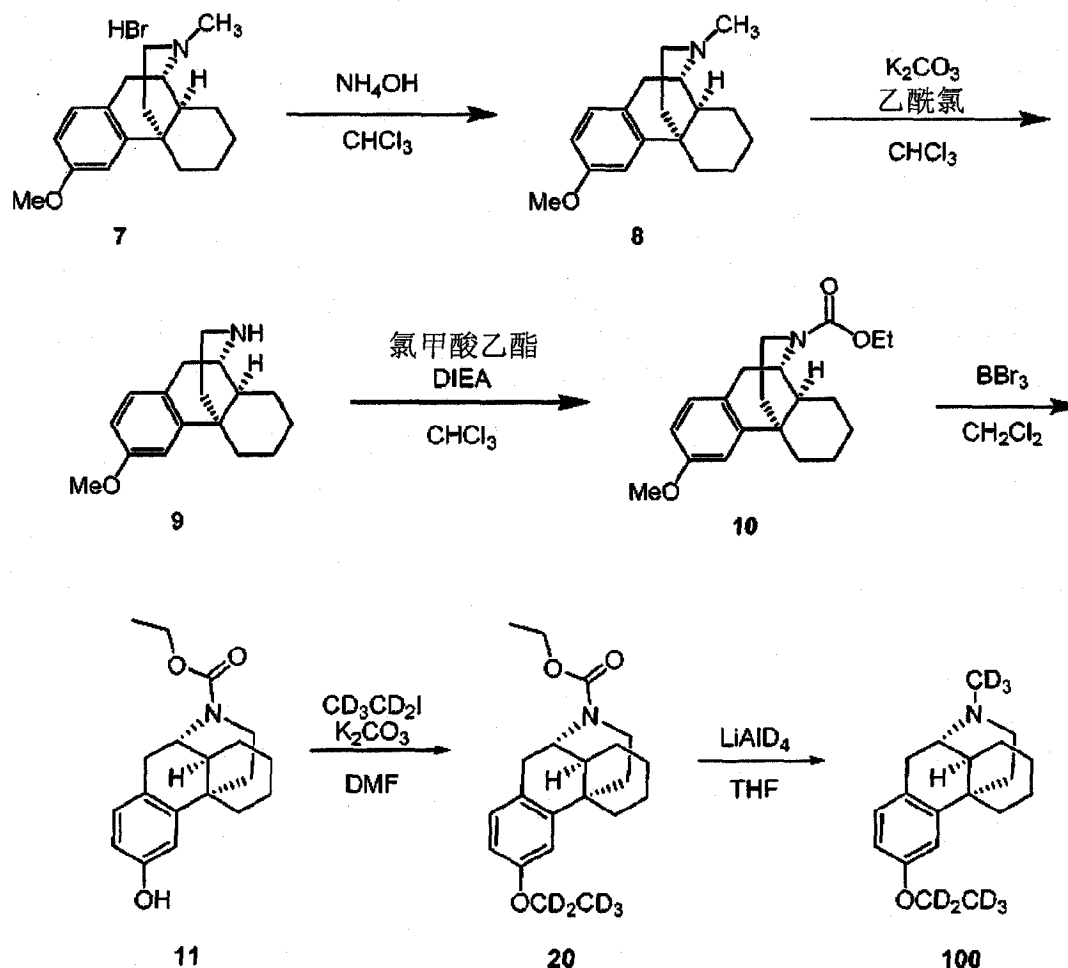
[0168] 在本发明试剂盒的一实施例中,包括第二活性剂的组合物可存于与含有包括式 I

化合物的组合物的器皿分开的器皿或容器中。

[0169] 实例

[0170] 实例 1. (+)-3-(乙氧基- d_5)-17-(甲基- d_3)-(9 α ,13 α ,14 α)-吗啡喃盐酸盐 (100) 的合成。如下所述来制备化合物 100。合成细节如下。

[0171]



[0172] (+)-3-甲氧基-17-甲基-(9 α ,13 α ,14 α)-吗啡喃(游离碱,8)的合成。向反应器皿中添加(+)-3-甲氧基-17-甲基-(9 α ,13 α ,14 α)-吗啡喃、HBr盐(7;3.00g,8.5mmol)、存于 CH_3OH 中的 NH_3 (2.0M,8.5mL,17.0mmol)和搅拌棒。将反应混合物在室温下搅拌1h。在旋转蒸发仪上浓缩所得材料,然后使用 CHCl_3 (50mL)和 H_2O (50mL)稀释。分离各层且使用 CHCl_3 (50mL)萃取水层。通过硫酸镁干燥合并的有机层,过滤并在旋转蒸发仪上浓缩以得到2.88g松散白色固体形式的8。

[0173] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.12(ddd, $J_1 = 24.7$, $J_2 = 12.6$, $J_3 = 3.8$, 1H), 1.23-1.43(m, 5H), 1.49-1.52(m, 1H), 1.62-1.65(m, 1H), 1.72(td, $J_1 = 12.6$, $J_2 = 4.9$, 1H), 1.81(dt, $J_1 = 12.6$, $J_2 = 3.3$, 1H), 2.07(td, $J_1 = 12.6$, $J_2 = 3.3$, 1H), 2.33-2.47(m, 5H), 2.57(dd, $J_1 = 18.1$, $J_2 = 5.5$, 1H), 2.79(dd, $J_1 = 5.5$, $J_2 = 3.3$, 1H), 2.98(d, $J = 18.1$, 1H), 6.68(dd, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 2.7$, 1H), 6.80(d, $J = 2.7$, 1H), 7.02(d, $J = 8.8$, 1H)。

[0174] (+)-3-甲氧基-(9 α ,13 α ,14 α)-吗啡喃(9)的合成。将固体(+)-3-甲氧基-17-甲基-(9 α ,13 α ,14 α)-吗啡喃(8;6.79g,25.1mmol)放置于具有 CHCl_3 和搅拌棒

的反应器皿中。添加 K_2CO_3 (13.85g, 100.2mmol) 且将混合物在室温及 N_2 气氛下搅拌 10min, 然后添加乙酰氯 (7.866g, 100.2mmol)。将所得反应混合物 (仍处于 N_2 气氛下) 在回流条件下搅拌 7h, 然后经由硅藻土垫过滤。在旋转蒸发仪上浓缩有机滤液且将所得粗制材料溶于 CH_3OH 中, 然后在回流条件下搅拌 1h。在旋转蒸发仪上浓缩溶液然后在真空下干燥以得到 6.78g 灰白色固体形式的 9。

[0175] 1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 1.04-1.13 (m, 1H), 1.19-1.29 (m, 1H), 1.37-1.66 (m, 6H), 2.37 (d, $J = 13.5$, 2H), 2.54 (bs, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.95-2.99 (m, 1H), 3.12-3.18 (m, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 6.76 (dd, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 2.6$, 1H), 6.80 (d, $J = 2.3$, 1H), 7.07 (d, $J = 8.3$, 1H)。

[0176] (+)-17-氨基甲酸乙酯-3-甲氧基-(9 α , 13 α , 14 α)-吗啡喃 (10) 的合成。向配备有搅拌棒的反应器皿中添加溶于 $CHCl_3$ (100mL) 中的 9 (6.025g, 2.48mmol)。添加二异丙基乙基胺 (DIEA; 16.32g, 126.3mmol) 且将混合物在室温及氮下搅拌 10min, 然后添加氯甲酸乙酯 (13.094g, 76.8mmol)。将反应混合物在回流条件及氮下搅拌 3h, 此时 TLC (20% 乙酸乙酯 / 己烷) 显示起始材料已完全消耗。去除有机层并首先使用 1M HCl 洗涤, 且然后使用饱和 $NaHCO_3$ 洗涤。合并来自每次洗涤的水层并使用 50mL $CHCl_3$ 进行反萃取。合并来自反萃取的有机层与来自洗涤的有机层, 且通过 Na_2SO_4 干燥合并的有机层。然后过滤有机溶液, 在旋转蒸发仪上浓缩, 然后经由自动快速柱色谱 (0-30% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化以得到 5.37g 澄清浅黄色油状物形式的 10。

[0177] 1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 1.06 (ddd, $J_1 = 25.3$, $J_2 = 12.6$, $J_3 = 3.8$, 1H), 1.21-1.39 (m, 7H), 1.45-1.60 (m, 3H), 1.65-1.70 (m, 2H), 2.34-2.37 (m, 1H), 2.54-2.69 (m, 2H), 3.04-3.12 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.86 (ddd, $J_1 = 42.3$, $J_2 = 13.7$, $J_3 = 3.8$, 1H), 4.12 (q, $J = 7.14$, 2H), 4.31 (dt, $J_1 = 56.6$, $J_2 = 4.3$, 1H), 6.71 (dd, $J_1 = 8.8$, $J_2 = 2.2$, 1H), 6.82 (d, $J = 2.7$, 1H), 7.00 (明显三重峰, $J = 8.2$, 1H)。

[0178] (+)-17-氨基甲酸乙酯-3-羟基-(9 α , 13 α , 14 α)-吗啡喃 (11) 的合成。在配备有搅拌棒的反应器皿中, 将氨基甲酸酯 10 (2.43g, 7.4mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (20mL) 中且将所得溶液冷却到 0 $^{\circ}C$ 。添加 BBr_3 (9.24g, 36.9mmol) 且将反应混合物在 N_2 气氛及 0 $^{\circ}C$ 下搅拌 20min (此时, 20% 乙酸乙酯 / 己烷中的 TLC 显示反应已完成)。将存于冰中的 27% NH_4OH 溶液放置于具有搅拌棒的烧杯中且在搅拌下缓慢添加反应混合物。将所得混合物搅拌 20min, 然后使用 4 : 1 $CHCl_3/CH_3OH$ (200mL) 萃取。通过 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤, 然后在旋转蒸发仪上浓缩。经由自动快速柱色谱 (具有 1% NH_4OH 的 $CH_3OH/CHCl_3$, 0-10%) 纯化粗制材料。在旋转蒸发仪上浓缩纯净部分以得到 1.48g 白色固体形式的 11。

[0179] 1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 1.04-1.12 (m, 1H), 1.22-1.36 (m, 7H), 1.45-1.59 (m, 3H), 1.63-1.67 (m, 2H), 2.30-2.33 (m, 1H), 2.52-2.66 (m, 2H), 3.06 (dt, $J_1 = 18.4$, $J_2 = 5.9$, 1H), 3.84 (ddd, $J_1 = 35.8$, $J_2 = 13.8$, $J_3 = 6.1$, 1H), 4.10-4.18 (m, 2H), 4.31 (dt, $J_1 = 53.9$, $J_2 = 3.1$, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.93 (明显三重峰, $J = 7.8$, 1H)。

[0180] (+)-3-(乙氧基- d_5)-17-乙氧基羰基-(9 α , 13 α , 14 α)-吗啡喃 (20) 的合成。在搅拌下, 向存于 DMF (25mL) 中的醇 11 (1.50g, 4.8mmol) 溶液中添加 K_2CO_3 (2.00g, 14.5mmol, 3.05 当量) 和碘乙烷- d_5 (1.15g, 7.1mmol, 1.50 当量)。将反应混合物在室温 (rt) 及 N_2 气氛下搅拌过夜, 通过添加 H_2O 将其骤冷, 并使用 Et_2O (3x30mL) 萃取。通过 Na_2SO_4 干燥合并的

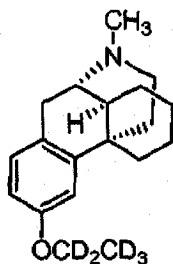
有机物,过滤并在真空中浓缩为黄色油状物。经由自动快速柱色谱(0-40% EtOAc/己烷)进行纯化以提供中间体 20(1.53g,产率为 91%)。

[0181] (+)-3-(乙氧基- d_5)-17-(甲基- d_3)-(9 α ,13 α ,14 α)-吗啡喃盐酸盐(100)的合成。在-78℃下,向存于 THF(10mL)中的 LiAlD_4 (0.184g,4.4mmol,2.0 当量)的搅拌浆液中添加存于 THF(5mL)中的氨基甲酸酯 20(0.763g,2.2mmol)溶液。在室温下搅拌 1h 后,通过 tlc 检测到并未发生反应且添加额外的 2.0 当量 LiAlD_4 (0.184g,4.4mmol,2.0 当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后通过添加七水合硫酸镁将其骤冷直到气体逸出停止为止。过滤混合物,在真空中浓缩且经由自动快速柱色谱($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3\text{OH}$ -90/10/1)纯化所得粗制材料以得到游离胺 100。将此材料溶于存于 CH_3OH 中的 1.25M HCl 中,然后在减压下浓缩并在高真空下干燥以得到 14.3mg HCl 盐形式的产物 100。

[0182] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.94-1.63(m, 8H), 1.72-1.80(m, 1H), 1.94(d, $J = 11.9$, 1H), 2.43-2.47(m, 1H), 2.96(dd, $J_1 = 19.2$, $J_2 = 6.1$, 2H), 3.09-3.17(m, 2H), 3.57-3.61(m, 1H), 6.79-6.82(m, 2H), 7.11(d, $J = 8.8$, 1H), 9.58(br s, 1H)。HPLC(方法: 150mmC18-RP 柱-梯度方法 5-95% ACN;波长:280nm):保留时间:3.08min,纯度:95%。MS(M+H):294.2。

[0183] 实例 2. (+)-3-(乙氧基- d_5)-17-甲基-(9 α ,13 α ,14 α)-吗啡喃盐酸盐(104)的合成。如实例 1 中所述来制备化合物 104,只是使用 LiAlH_4 代替 LiAlD_4 以将氨基甲酸酯 20 还原成 104。

[0184]



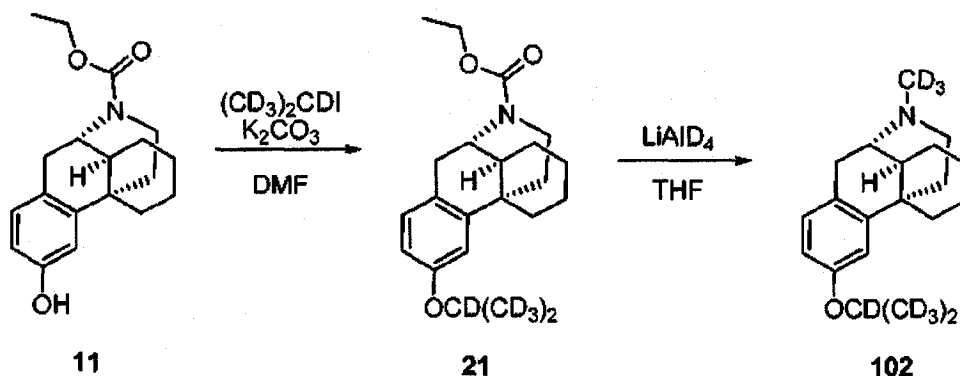
104

[0185] (+)-3-(乙氧基- d_5)-17-甲基-(9 α ,13 α ,14 α)-吗啡喃盐酸盐(104)的合成。在-78℃下,向存于 THF(10mL)中的 LiAlH_4 (0.166g,4.4mmol,2.0 当量)的搅拌浆液中添加存于 THF(5mL)中的氨基甲酸酯 20(0.763g,2.2mmol)溶液。1h 后,添加额外的 2.0 当量 LiAlH_4 (0.184g,4.4mmol,2.0 当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后通过添加七水合硫酸镁将其骤冷直到气体逸出停止为止。过滤混合物,在真空中浓缩且经由自动快速柱色谱($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3\text{OH}$ -90/10/1)纯化所得粗制材料以得到游离胺 104。将此材料溶于存于 CH_3OH 中的 1.25M HCl 中,然后在减压下浓缩并在高真空下干燥以得到 31mg HCl 盐形式的产物 104。

[0186] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.94-1.64(m, 8H), 1.74-1.82(m, 1H), 1.97(d, $J = 12.4$, 1H), 2.44-2.47(m, 1H), 2.81(s, 3H), 2.96(dd, $J_1 = 20.0$, $J_2 = 5.8$, 2H), 3.09-3.18(m, 2H), 3.55-3.62(m, 1H), 6.79-6.82(m, 2H), 7.12(d, $J = 9.1$, 1H), 9.68(br s, 1H)。HPLC(方法:150mm C18-RP 柱-梯度方法 5-95% ACN;波长:280nm):保留时间:3.00min,纯度:95%。MS(M+H):291.2。

[0187] 实例 3. (+)-3-(异丙氧基- d_7)-17-(甲基- d_3)-(9 α ,13 α ,14 α)-吗啡喃(102)的合成。如下所述来制备化合物 102。合成细节如下。

[0188]



[0189] (+)-3-(异丙氧基- d_7)-17-乙氧基羰基-(9 α ,13 α ,14 α)-吗啡喃(21)的合成。在搅拌下,向存于 DMF(25mL) 中的醇 11(1.50g,4.8mmol,根据实例 1 制得)溶液中添加 K_2CO_3 (2.00g,14.5mmol,3.05 当量) 和 2-碘丙烷- d_7 (0.71mL,7.1mmol,1.50 当量)。将反应混合物在室温(rt)及 N_2 气氛下搅拌过夜,通过添加 H_2O 将其骤冷,并使用 Et_2O (3x30mL) 萃取。通过 Na_2SO_4 干燥合并的有机物,过滤并在真空中浓缩为无色油状物。经由自动快速柱色谱(0-40% $EtOAc$ /己烷)进行纯化以提供中间体 21(1.48g,产率为 85%)。

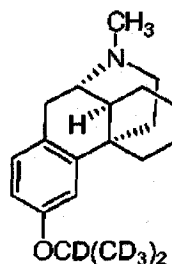
[0190] (+)-3-(异丙氧基- d_7)-17-(甲基- d_3)-(9 α ,13 α ,14 α)-吗啡喃(102)的合成。

[0191] 在 $-78^\circ C$ 下,向存于 THF(10mL) 中的 $LiAlD_4$ (0.340g,8.1mmol,4.0 当量)的搅拌浆液中添加存于 THF(5mL) 中的氨基甲酸酯 21(0.739g,2.0mmol) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后通过添加七水合硫酸镁将其骤冷直到气体逸出停止为止。过滤混合物,在真空中浓缩滤液且将所得材料溶于 CH_3OH 中。使用富马酸将所得溶液酸化至 pH 4 从而产生盐沉淀。将混合物搅拌 5min,且添加 Et_2O 以从溶液中取出剩余盐。通过过滤分离盐并干燥以得到 660mg 富马酸盐形式的最终产物 102。

[0192] 1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 1.10(qd, $J_1 = 12.6$, $J_2 = 3.8$, 1H), 1.21-1.68(m, 7H), 2.01(td, $J_1 = 13.6$, $J_2 = 4.5$, 1H), 2.16-2.21(m, 1H), 2.32-2.47(m, 2H), 2.99-3.01(m, 2H), 3.10-3.13(m, 1H), 3.44-3.46(m, 1H), 6.72(dd, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.4$, 1H), 6.79(d, $J = 2.5$, 1H), 6.82(s, 1H), 7.03(d, $J = 8.3$, 1H)。HPLC(方法:150mm C18-RP 柱-梯度方法 5-95% ACN;波长:280nm):保留时间:3.11min,纯度:95%。MS(M+H):310.3。

[0193] 实例 4. (+)-3-(异丙氧基- d_7)-17-甲基-(9 α ,13 α ,14 α)-吗啡喃(106)的合成。如实例 3 中所述来制备化合物 106,只是使用 $LiAlH_4$ 代替 $LiAlD_4$ 以将氨基甲酸酯 21 还原成 106。

[0194]



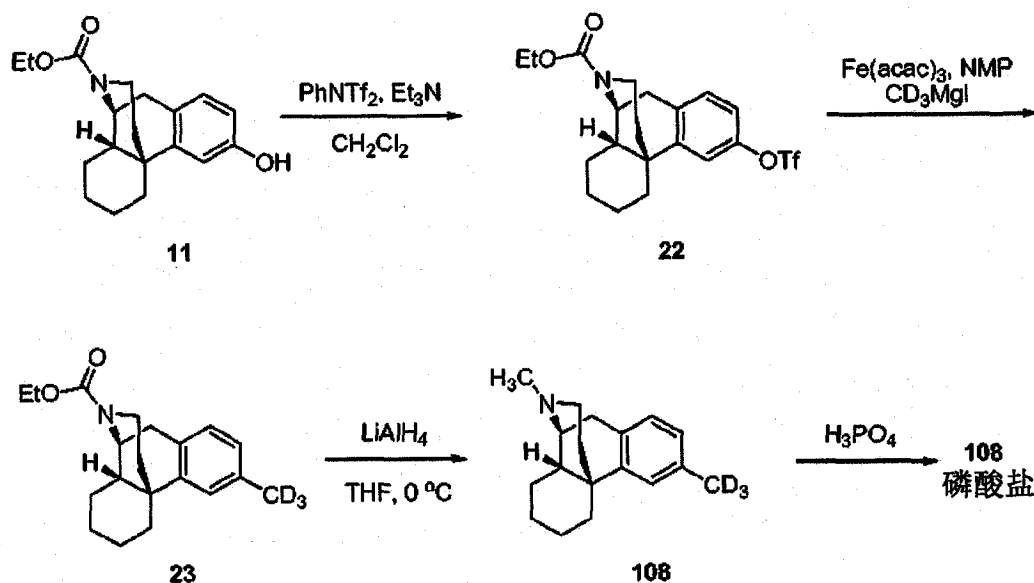
106

[0195] (+)-3-(异丙氧基- d_7)-17-甲基-(9 α ,13 α ,14 α)-吗啡喃(106)的合成。在-78℃下,向存于THF(10mL)中的 LiAlH_4 (0.308g,8.1mmol,4.0当量)的搅拌浆液中添加存于THF(5mL)中的氨基甲酸酯21(0.739g,2.0mmol)溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后通过添加七水合硫酸镁将其骤冷直到气体逸出停止为止。过滤混合物,在真空中浓缩滤液且将所得材料溶于 CH_3OH 中。使用富马酸将所得溶液酸化至pH 4从而产生盐沉淀。将混合物搅拌5min,且添加 Et_2O 以从溶液中取出剩余盐。通过过滤分离盐并干燥以得到330mg富马酸盐形式的最终产物106。

[0196] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.09(qd, $J_1 = 12.6$, $J_2 = 3.8$, 1H), 1.22-1.58(m, 6H), 1.65(d, $J = 12.6$, 1H), 2.06(td, $J_1 = 13.5$, $J_2 = 4.3$, 1H), 2.20(d, $J = 12.4$, 1H), 2.35(d, $J = 13.3$, 1H), 2.46-2.53(m, 1H), 2.78(s, 3H), 2.96-3.12(m, 2H), 3.25-3.30(m, 1H), 3.62-3.64(m, 1H), 6.73(dd, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 2.5$, 1H), 6.80(d, $J = 2.5$, 1H), 6.86(s, 2H), 7.05(d, $J = 8.3$, 1H)。HPLC(方法:150mm C18-RP柱-梯度方法5-95% ACN;波长:280nm):保留时间:3.18min,纯度:95%。MS(M+H):307.4。

[0197] 实例5. (+)-3-(甲基- d_3)-17-甲基-(9 α ,13 α ,14 α)-吗啡喃(108)的合成。如下所述来制备化合物108。合成细节如下所述。

[0198]



[0199] (+)-17-氨基甲酸乙酯-3-三氟甲基磺酰基氧基-(9 α ,13 α ,14 α)-吗啡喃(22)的合成。向存于 CH_2Cl_2 (400mL)中的11(9g,28.6mmol,参见实例1)和三乙胺(16mL,

114mmol) 溶液中添加 N- 苯基 - 三氟甲烷磺酰亚胺 “PhNTf₂” (20.7g, 57.2mmol), 同时在冰浴中冷却。使反应混合物升温至环境温度并搅拌过夜。使用 CH₂Cl₂ (500mL) 稀释混合物且使用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤溶液, 然后通过硫酸钠干燥。过滤并在减压下浓缩后, 通过柱色谱在硅胶上纯化粗产物 (乙酸乙酯 / 庚烷, 0-10%), 从而获得 12g (94%) 澄清油状物形式的 22。

[0200] (+)-17- 氨基甲酸乙酯 -3-(甲基 -d₃)-(9 α , 13 α , 14 α)- 吗啡喃 (23) 的合成。

[0201] 在环境温度下, 向存于 THF (500mL) 中的 22 (22g, 43.8mmol) 的溶液中添加 N- 甲基 -2- 吡咯烷酮 “NMP” (26.2mL, 153.1mmol)。通过 10 分钟 N₂ 吹扫使反应混合物脱气。添加乙酰基丙酮酸铁 (III) “Fe(acac)₃” (1.65g, 4.4mmol) 和 CD₃MgI (1M, 存于 Et₂O 中, 53mL, 47.6mmol, 西格玛奥德里奇公司 (Sigma Aldrich), 99 原子% D) 且将反应混合物在回流下加热过夜。冷却反应物并添加水 (500mL)。分离各层且使用 CH₂Cl₂ (3x100mL) 萃取水层。使用盐水洗涤合并的有机物, 通过硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩并通过柱色谱在硅胶上纯化 (乙酸乙酯 / 庚烷, 0-10%), 从而获得 4g (94%, 基于所回收的起始材料) 23 和 16g 回收 22。

[0202] (+)-3-(甲基 -d₃)-17- 甲基 -(9 α , 13 α , 14 α)- 吗啡喃 (108) 的合成。

[0203] 使用 LiAlH₄ (1M, 存于 THF 中, 19.2mL) 在 0°C 下处理存于 THF (70mL) 中的 23 (1.5g, 4.8mmol) 的混合物。将混合物升温到环境温度且搅拌过夜。添加水 (1mL) 以终止反应, 随后添加 NaOH (24%, 10mL)。将混合物搅拌 30 分钟, 在此期间沉淀出白色固体。过滤固体且在减压下浓缩滤液。通过制备型 HPLC (参见下文所述的条件) 纯化粗产物以提供 108。将游离胺溶于 MTBE (30mL) 中并加热到回流。逐滴添加 H₃PO₄ (存于异丙醇中), 从而形成白色固体。继续添加 H₃PO₄ 直到不再有白色固体发生沉淀为止。过滤固体并使用 MTBE (100mL) 洗涤以提供 1.2g 固体。使用 MeOH/MTBE 使所述材料重结晶以提供磷酸盐形式的 108 (0.75g, 47%)。

[0204] ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) : δ 1.07-1.57 (m, 8H), 1.69-1.72 (m, 1H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.56 (br. d., 1H), 2.91 (s, 3H), 3.06-3.11 (br. s. 及 m, 3H), 3.56 (br. m., 1H), 7.03-7.18 (m, 3H)。HPLC (方法: 20mm C-18-RP 柱 - 梯度方法 2-95% ACN/ 水 / 0.1% 甲酸; 波长: 210nm; 保留时间: 2.59min, 纯度: 99.4%。MS (M+H): 259.2

[0205] 制备型 HPLC 条件:

[0206] 骄阳 (Sunfire) C185um 30x150mm 柱; 沃特斯 (Waters) GI 泵;

[0207] 溶剂 A = 水; 溶剂 B = 乙腈

[0208] 梯度:

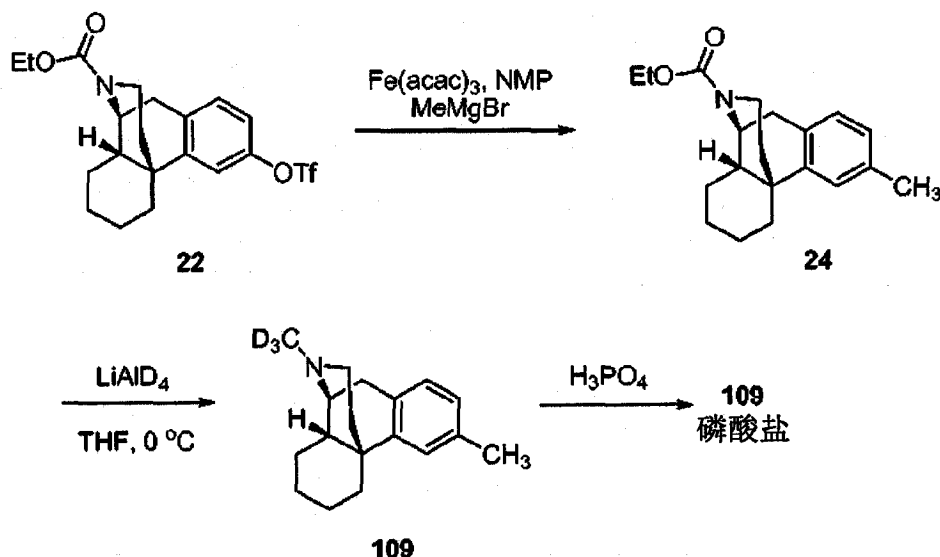
[0209]

时间 (分钟)	流速 (mL/min)	% A	% B
0	40.00	90	10
7.00	40.00	50	50
8.00	40.00	5	95

9.00	20.00	90	10
10.00	20.00	90	10

[0210] 实例 6. (+)-3-甲基-17-(甲基- d_3)-(9 α ,13 α ,14 α)-吗啡喃 (109) 的合成。如下所述来制备化合物 109。合成细节如下。

[0211]



[0212] (+)-17-氨基甲酸乙酯-3-甲基-(9 α ,13 α ,14 α)-吗啡喃 (24) 的合成。在环境温度下,向存于 THF (100mL) 中的 22 (3.6g, 7.16mmol, 参见实例 5) 的溶液中添加 N-甲基-2-吡咯烷酮“NMP” (4.3mL, 25.1mmol)。通过 10 分钟 N_2 吹扫使反应混合物脱气。添加乙酰基丙酮酸铁 (III) “ Fe(acac)_3 ” (270mg, 0.72mmol) 和 MeMgBr (3M, 存于 Et_2O 中, 2.9mL, 7.8mmol) 且将反应混合物在回流下加热过夜。冷却反应物并添加水 (50mL)。分离各层且使用 CH_2Cl_2 (3x100mL) 萃取水层。使用盐水洗涤合并的有机物, 通过硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩并通过柱色谱在硅胶上纯化 (乙酸乙酯/庚烷, 0-10%), 从而得到 0.84g 24 (75%, 基于所回收的起始材料) 和 2g 回收 22。

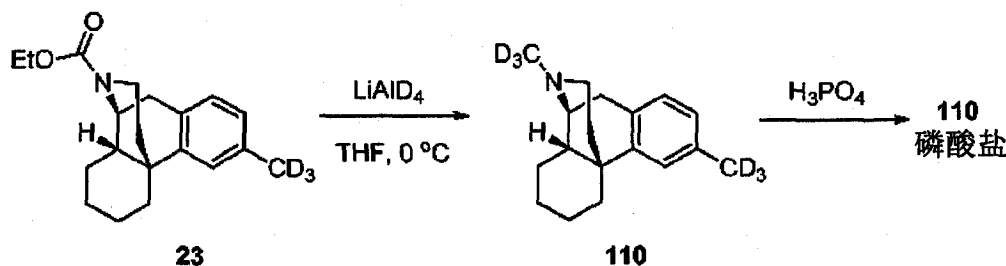
[0213] (+)-3-甲基-17-(甲基- d_3)-(9 α ,13 α ,14 α)-吗啡喃 (109) 的合成。使用 LiAlD_4 (0.9g, 24.8mmol, 剑桥同位素公司 (Cambridge Isotopes), 98 原子% D) 在 0°C 下处理存于 THF (30mL) 中的 24 (1g, 6.2mmol) 的混合物, 且将反应升温到环境温度且搅拌过夜。添加水 (1mL) 以终止反应, 随后添加 NaOH (24%, 5mL)。将混合物搅拌 30 分钟, 在此期间沉淀出白色固体。过滤固体且在减压下浓缩滤液。将粗产物溶于 EtOAc (30mL) 中并使用 10% HCl (3x30mL) 萃取。使用 CH_2Cl_2 (30mL) 洗涤合并的水层并使用 10% NaOH 中和。然后使用 CH_2Cl_2 (3x30mL) 萃取水层, 通过硫酸钠干燥合并的有机物, 过滤并在减压下浓缩以提供 109。将游离胺溶于 MTBE (30mL) 中并加热到回流。逐滴添加 H_3PO_4 (存于异丙醇中), 从而形成白色固体。继续添加 H_3PO_4 直到不再有白色固体发生沉淀为止。过滤固体并使用 MTBE (100mL) 洗涤。使用 MeOH/MTBE 使产物重结晶以提供磷酸盐形式的 109 (0.4g, 36%)。

[0214] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) : δ 1.09-1.60 (m, 7H), 1.68-1.71 (m, 1H), 1.98-2.02 (m, 1H), 2.04-2.15 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.50-2.55 (m, 1H), 2.64-2.65 (m, 1H), 3.06-3.07 (m, 1H), 3.16 (br. s., 2H), 3.54-3.55 (m, 1H), 7.02-7.17 (m, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CD_3OD) :

δ 20.2, 21.7, 25.8, 35.0, 35.8, 60.3, 125.8, 127.4, 128.0, 130.8, 137.2, 137.4。HPLC(方法:20mm C18-RP 柱-梯度方法 2-95% ACN/水/0.1% 甲酸;波长:210nm):保留时间:2.51min,纯度:97.7%。MS(M+H):259.2。

[0215] 实例 7. (+)-3-(甲基- d_3)-17-(甲基- d_3)-(9 α ,13 α ,14 α)-吗啡喃(110)的合成。如下所述来制备化合物 110。合成细节如下。

[0216]



[0217] (+)-3-(甲基- d_3)-17-(甲基- d_3)-(9 α ,13 α ,14 α)-吗啡喃(110)的合成。使用 LiAlD_4 (1.7g, 32mmol, 剑桥同位素公司, 98 原子% D) 在 0°C 下处理存于 THF (70mL) 中的 23 (2.5g, 8mmol, 参见实例 5) 的混合物。将混合物升温到环境温度且搅拌过夜。添加水 (1mL) 以终止反应, 随后添加 NaOH (24%, 10mL)。将混合物搅拌 30 分钟, 在此期间沉淀出白色固体。过滤固体且在减压下浓缩滤液。通过制备型 HPLC (参见实例 5 中所述的条件) 纯化粗产物以提供 110。将游离胺溶于 MTBE (50mL) 中并加热到回流。逐滴添加 H_3PO_4 (存于异丙醇中), 从而形成白色固体。继续添加 H_3PO_4 直到不再有白色固体发生沉淀为止。过滤固体并使用 MTBE (100mL) 洗涤以提供 1.2g 固体。在 MeOH/MTBE 中使产物重结晶以提供磷酸盐形式的 110 (1g, 36%)。

[0218] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD): δ 1.09-1.13 (m, 1H), 1.24-1.33 (m, 1H), 1.39-1.72 (m, 6H), 1.95-2.04 (m, 1H), 2.16-2.18 (m, 1H), 2.50-2.54 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 3.07-3.16 (m. 及 s., 3H), 3.54-3.55 (m, 1H), 7.02-7.17 (m, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, D_2O): δ 21.4, 23.2, 25.5, 25.6, 34.7, 39.3, 43.0, 47.8, 60.4, 126.4, 127.5, 128.3, 131.2, 138.0。HPLC(方法:20mm C18-RP 柱-梯度方法 2-95% ACN/水/0.1% 甲酸;波长:210nm):保留时间:2.61min,纯度>99.9%。MS(M+H):262.2。

[0219] 实例 8. CYP2D6 苏派索米™ 中的代谢稳定性的评估。人类 CYP2D6 苏派索米™ 是自格泰斯特公司 (GenTest) (沃伯恩, 马萨诸塞, 美国 (Woburn, MA, USA)) 购得。在 DMSO 中制备测试化合物 (化合物 100、102、104、106、右美沙芬、右美沙芬的氧化类似物 (其中每一甲基均由 CD_3 代替 (“ d_6 -右美沙芬”, 化学名称为 (+)-3- d_3 -甲氧基-17- d_3 -甲基-(9 α ,13 α ,14 α)-吗啡喃, 在美国专利第 12/112,936 号中也称作化合物 101, 且在下文图 1 和表 2 中也称作“测试化合物”))、右美沙芬的乙基醚类似物 (“右乙沙芬”) 或右美沙芬的异丙基醚类似物 (“右异丙沙芬”)) 的 7.5mM 储备溶液。将 7.5mM 储备溶液在乙腈 (ACN) 中稀释到 50 μM 。将 1000pmol/mL CYP2D6 苏派索米在含有 3mM MgCl_2 的 0.1M 磷酸钾缓冲液 (pH 7.4) 中稀释到 62.5pmol/mL。将经稀释苏派索米™ 一式三份添加到 96 孔深孔聚丙烯板的孔中。将 10 μL 50 μM 测试化合物添加到苏派索米中且将混合物预热 10 分钟。通过添加预热的 NADPH 溶液来引发反应。最终反应体积为 0.5mL, 且含有存于 0.1M 磷酸钾缓冲液 (pH 7.4, 含有 3mM MgCl_2) 中的 50pmol/mL CYP2D6 苏派索米™、1 μM 测试化合物和 2mM

NADPH。在 37℃ 下培育反应混合物并在 0、5、10、20 和 30 分钟时取出 50 μL 等份试样，且添加到含有 50 μL 冰冷 ACN 和内部标准的浅孔 96 孔板中以终止反应。将板在 4℃ 下存储 20 分钟，然后向所述板的各孔中添加 100 μL 水，然后离心以使所沉淀蛋白粒化。将上清液转移到另一 96 孔板中，且使用应用生物系统公司 (Applied Bio-systems) API4000 质谱仪通过 LC-MS/MS 分析剩余母体化合物的量。

[0220] 从剩余母体化合物 % (ln) 对培育时间关系的线性回归的斜率来计算每一测试化合物的活体外半衰期 ($t_{1/2}$) : 活体外 $t_{1/2} = 0.693/k$, 其中 $k = -[\text{剩余母体化合物 \% (ln) 对培育时间的线性回归的斜率}]$ 。使用微软 Excel 软件实施数据分析。

[0221] 下文的图 1 及表 2 展示苏派索米™ 实验的结果。应注意，在图 1 中，化合物 100 和 104 的曲线彼此重叠。图 1 和表 2 中的“测试化合物”涉及氘化右美沙芬 (“d6- 右美沙芬”，(+)-3-d3- 甲氧基 -17-d3- 甲基 -(9α, 13α, 14α)- 吗啡喃，在美国专利第 12/112, 936 号中也称作化合物 101，其以引用方式并入本文中)。

[0222] 表 2. 苏派索米™ 中的所计算半衰期。

[0223]

化合物	$t_{1/2} \pm \text{SD}$ (分钟)
右美沙芬	1.7 ± 0.3
测试化合物	5.6 ± 1.5
右乙沙芬	10.3 ± 2.1
右异丙沙芬	21.7 ± 1.6
化合物 106	36.0 ± 2.8
化合物 102	39.0 ± 1.9
化合物 104	49.1 ± 4.1
化合物 100	51.3 ± 3.7

[0224] 在与 CYP2D6 苏派索米™ 一起培育时，所测试氘化化合物中的每一者均显示其半衰期长于任一相应未氘化测试化合物或右美沙芬的氘化形式 (测试化合物)。因此，在此分析中，本发明化合物对代谢的抗性大于右美沙芬或氘化右美沙芬 (测试化合物)。

[0225] 实例 9. 使用人类肝微粒体来测定测试化合物的代谢稳定性。人类肝微粒体 (20mg/mL) 是自西诺泰克 (Xenotech), LLC (莱内克萨市 (Lenexa), 堪萨斯州 (KS) 获得。β-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐、还原形式 (NADPH)、氯化镁 (MgCl_2) 和二甲基亚枫 (DMSO) 购自西格玛奥德里奇公司。

[0226] 在 DMSO 中制备测试化合物的 7.5mM 储备溶液。在乙腈 (ACN) 中将 7.5mM 储备溶液稀释到 50 μM。将 20mg/mL 人类肝微粒体在含有 3mM MgCl_2 的 0.1M 磷酸钾缓冲液 (pH 7.4) 中稀释到 1.25mg/mL (最终为 1mg/mL)。将经稀释微粒体 (375 μL) 一式三份添加到 96 孔

聚丙烯板的各孔中。将 10 μ L 50 μ M 测试化合物添加到微粒体中且将混合物预热 10 分钟。通过添加 125 μ L 预热的 NADPH 溶液来引发反应。最终反应体积为 0.5mL, 且含有长于 0.1M 磷酸钾缓冲液 (pH 7.4, 含有 3mM MgCl_2) 中的 1.0mg/mL 人类肝微粒体、1 μ M 测试化合物和 2mM NADPH。在 37°C 下培育反应混合物, 且在 0、5、10、20 和 30 分钟时取出 50 μ L 等份试样并添加到含有 50 μ L 冰冷 ACN 和内部标准的浅 96 孔板中以终止反应。将板在 4°C 下存储 20 分钟, 然后向所述板的各孔中添加 100 μ L 水, 然后离心以使所沉淀蛋白粒化。将上清液转移到另一 96 孔板中, 且通过 LC-MS/MS 使用应用生物系统公司 API 4000 质谱仪分析剩余母体化合物的量。

[0227] 使用 7-乙氧基香豆素作为阳性对照。

[0228] 从剩余母体化合物% (ln) 对培育时间关系的线性回归的斜率来计算测试化合物的活体外 $t_{1/2}$:

[0229] 活体外 $t_{1/2} = 0.693/k$, 其中 $k = -[\text{剩余母体化合物\% (ln) 对培育时间的线性回归的斜率}]$ 。

[0230] 使用微软 Excel 软件实施数据分析。

[0231] 图 2 (图片 A 和 B)、图 3、表 3 和表 4 展示此实验的结果。

[0232] 表 3. 人类肝微粒体中的所计算半衰期

[0233]

化合物	$t_{1/2} \pm \text{SD}$ (分钟)	相对于非氧化化合物的变化
右乙沙芬	28.3 ± 0.6	n/a
化合物 104	59.1 ± 2.2	109%
化合物 100	59.2 ± 1.7	109%
右异丙沙芬	36.1 ± 1.6	n/a
化合物 106	68.8 ± 0.9	91%
化合物 102	61.0 ± 0.4	69%

[0234] 在右乙沙芬和右异丙沙芬二者的情形下, 烷基醚 (R^1) 的氧化使得与未氧化对等部分相比人类肝微粒体中的半衰期 ($t_{1/2}$) 显著增加。

[0235] 表 4. 人类肝微粒体中的所计算半衰期

[0236]

化合物	平均 $t_{1/2}$ (n=2)	相对于非氧化化合物的变化
二甲啡烷	23.1	n/a
化合物 108	28.0	21%
化合物 110	31.6	37%

[0237] 在二甲啡烷的情形下, R^1 的氧化使得与未氧化对等部分相比人类肝微粒体中的半衰期 ($t_{1/2}$) 显著增加。N-甲基部分 (R^2) 的氧化使得 $t_{1/2}$ 进一步显著增加。

[0238] 未加进一步阐述, 人们认为, 所属领域技术人员可使用前文阐述和阐释性实例来

制备及利用本发明化合物并实践所主张的方法。应理解,前文的论述和实例仅显示某些优选实施例的详细阐述。所属领域技术人员应了解,可作出各种改变和等效方案,此并不背离本发明的精神和范围。上文所论述及引用的所有专利、期刊论文和其它文件均以引用方式并入本文中。

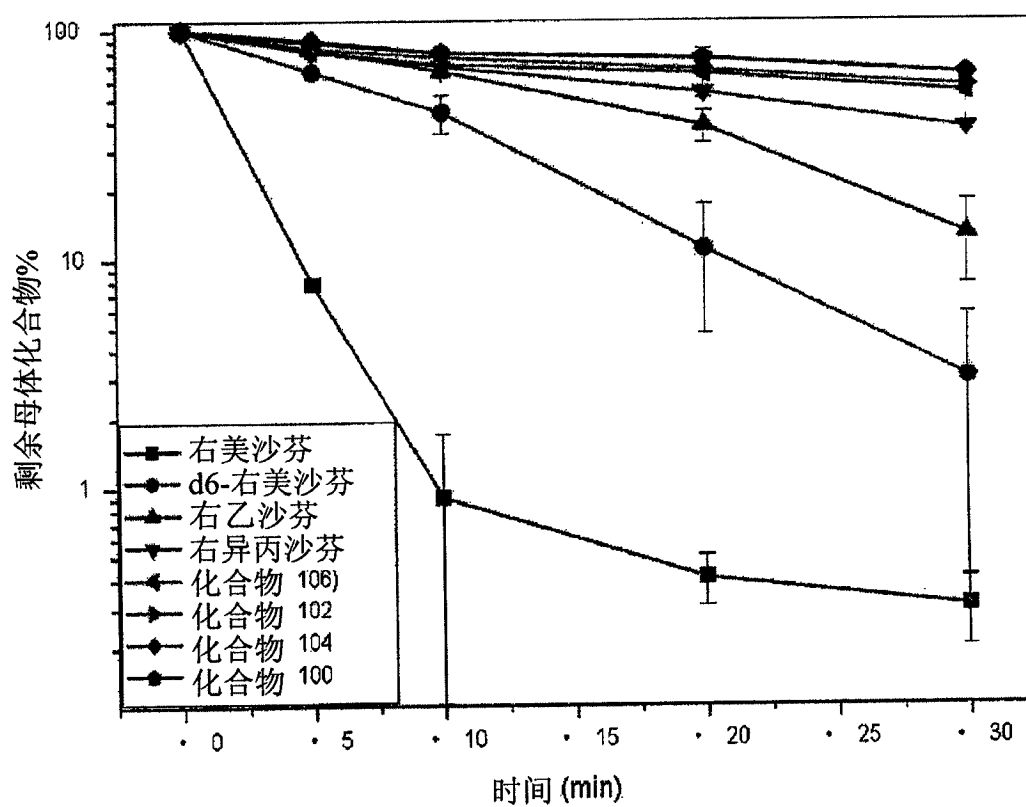


图 1

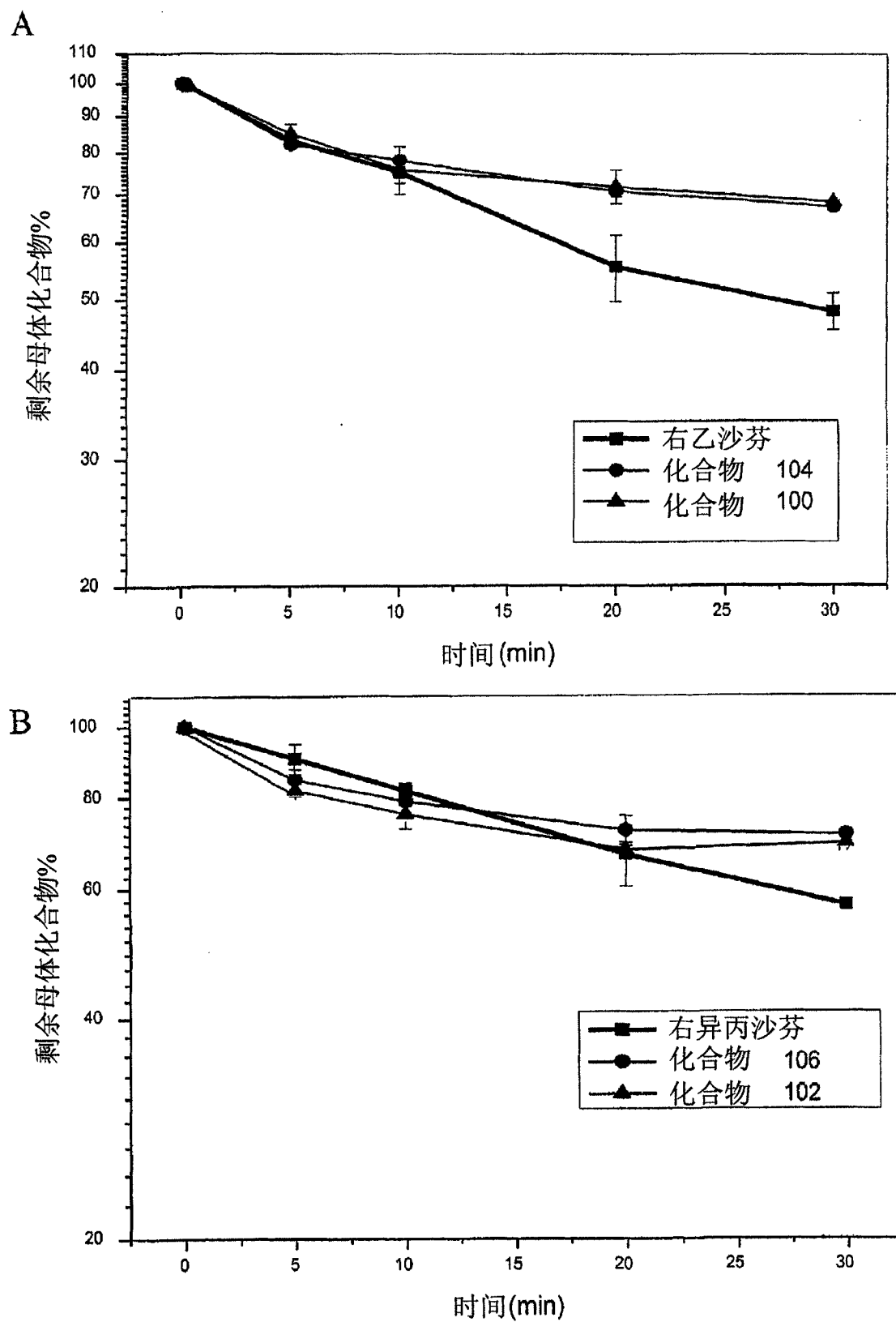


图 2

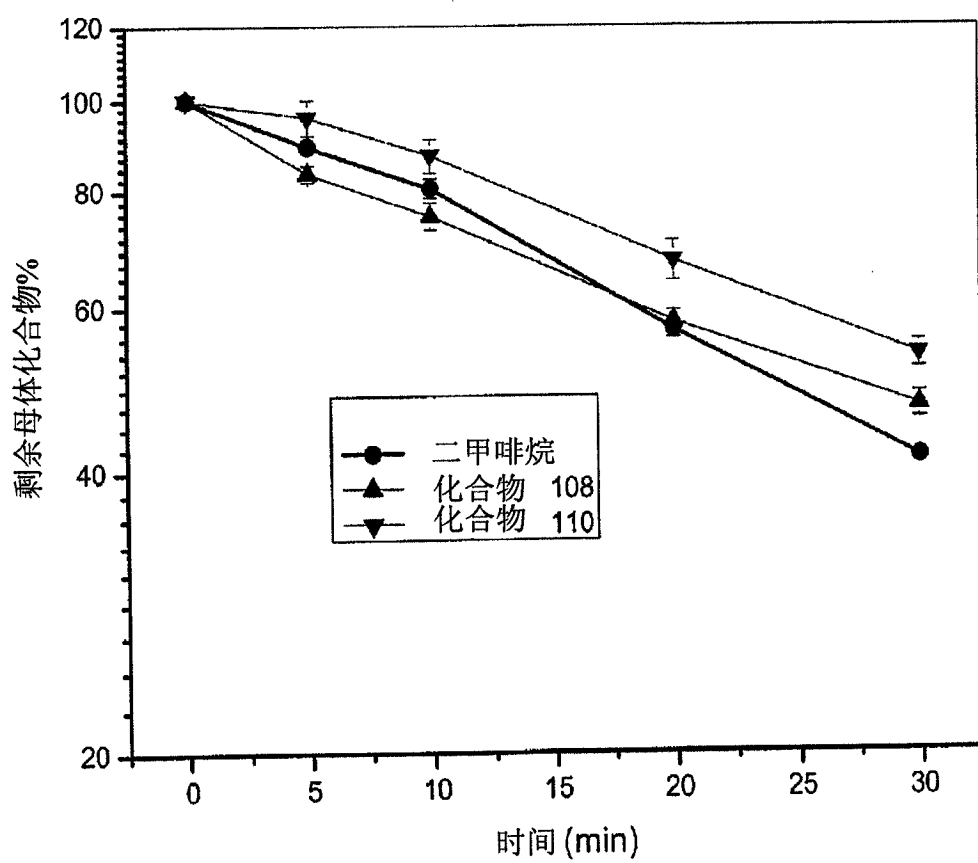


图 3