

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 295/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680035192.3

[43] 公开日 2008 年 9 月 24 日

[11] 公开号 CN 101273024A

[22] 申请日 2006.7.28

[21] 申请号 200680035192.3

[30] 优先权

[32] 2005.7.29 [33] US [31] 60/704,073

[86] 国际申请 PCT/US2006/029599 2006.7.28

[87] 国际公布 WO2007/016431 英 2007.2.8

[85] 进入国家阶段日期 2008.3.24

[71] 申请人 康瑟特制药公司

地址 美国马萨诸塞州

[72] 发明人 R·通

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司
代理人 戈 泊

权利要求书 12 页 说明书 57 页

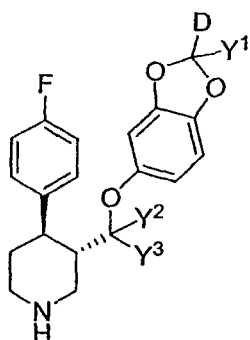
[54] 发明名称

新颖苯并 [D] [1,3] - 二氧杂环戊烯衍生物

[57] 摘要

本发明是关于一种化合物 1 的同位素相似物，其中在苯并二氧杂环戊烯环的亚甲基碳由氘取代。本发明的同位素相似物为选择性血清素再吸收抑制剂 (SSRI) 且与化合物 1 比较其具有独特的生物制药学与代谢性质。它们也可用在精确地测定化合物 1 在生物液中的浓度并测定化合物 1 及其同位素相似物的代谢型。本发明更进一步提供包括此等含氘同位素相似物的组合物及单独或结合另外的药剂以治疗对于提升的神经元血清素传导具有反应的疾病及状况的方法。

1. 一种分离的化合物或其盐；或其前体药物或其前体药物的盐；或其水合物，溶剂化物或多晶形物；所述化合物具有通式 I：



(I),

其中：

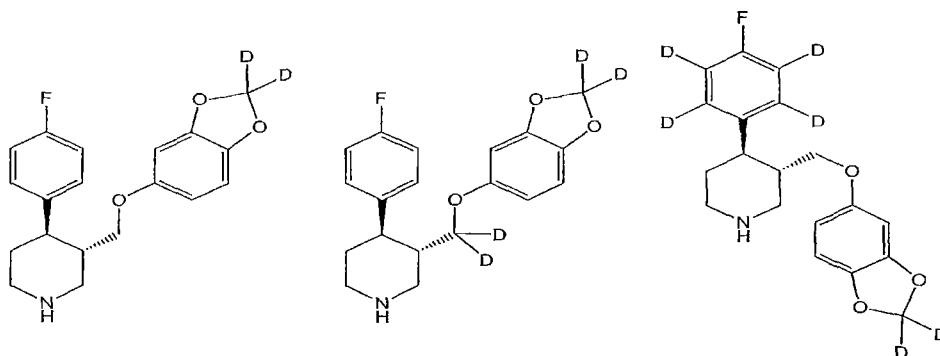
D 为氘；

每一个 Y 独立地选自氘或氢；

每一个氢原子独立地视需要地由氘取代；及

每一个碳原子独立地视需要地由 ^{13}C 取代。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其前体药物，其中 Y^1 为氘。
3. 如权利要求 2 所述的化合物，其中至多 4 个氢原子由氘取代。
4. 如权利要求 3 所述的化合物，其中一个碳原子为 ^{13}C 。
5. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 Y^2 与 Y^3 中的至少一个独立地为氘。
6. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 Y^2 与 Y^3 都独立地为氘。
7. 一种化合物或其盐；或其前体药物或其前体药物的盐；或其水合物、溶剂化物或多晶形物；所述化合物其选自：



其中所有的氢原子与碳原子皆以其天然同位素丰度存在。

8. 如权利要求 1 至 4 或 7 中的任一项所述的化合物或前体药物，其中所述化合物或其前体药物的盐为药物上可接受的盐。
9. 如权利要求 5 所述的化合物或前体药物，其中所述化合物或其前体药物的盐为药物上可接受的盐。
10. 如权利要求 6 所述的化合物或前体药物，其中所述化合物或其前体药物的盐为药物上可接受的盐。
11. 一种混合物，其主要由下列物质组成：
 - a. 通式 I 化合物或其盐；或其前体药物、或其前体药物的盐；或其水合物、溶剂化物或多晶形物；及
 - b. 所述通式 I 化合物或所述前体药物，或所述其前体药物的盐；或所述其水合物、溶剂化物或多晶形物的较轻同位素相似物；其中，所述混合物的至少 50% 为所述通式 I 化合物。
12. 一种混合物，其主要由下列物质组成：
 - a. 通式 I 化合物或其盐；或其前体药物、或其前体药物的盐；或其水合物、溶剂化物、或多晶形物；及
 - b. 所述通式 I 化合物，所述其前体药物，或所述其前体药物的盐；或所述其水合物、溶剂化物、或多晶形物的较轻同位素相似物；其中，在所述混合物中，所述化合物的至少 50% 在通式 I 化合物由同位素占据的每一个位置上包括同位素。

13. 一种组合物，其包括有效量的通式 I 化合物、或其药物上可接受的盐；或其前体药物、或其前体药物的药物上可接受的盐；或其水合物、溶剂化物、或多晶形物；及包括可接受的载体。
14. 如权利要求 13 所述的组合物，其中所述组合物为药物应用而配制，且其中所述载体为药物上可接受的载体。
15. 如权利要求 14 所述的组合物，其更进一步包括有效量的另一种治疗剂，其中所述的另一种治疗剂单独或与通式 I 化合物组合用于治疗或预防选自以下的疾病，或其任何组合：抑郁、高血压、泛焦虑症、恐怖症、创伤后应激综合症、回避型人格障碍、性功能障碍；饮食性异常包括易饿症、神经性厌食症及暴食症；肥胖、化学依赖性、聚集性头痛、偏头痛；疼痛包括神经性疼痛、糖尿病肾病、术后疼痛、心理性疼痛障碍、及慢性疼痛综合症；阿尔茨海默病、强迫症、伴随或不伴随惧旷症的恐慌症、记忆障碍、帕金森氏症、内分泌紊乱、血管痉挛、小脑性共济失调、胃肠道紊乱、精神分裂症阴性症状、纤维肌痛综合症；尿失禁包括压力性尿失禁；妥瑞综合症、拔毛癖、盗窃癖、阳痿、癌症、慢性阵发性半侧头痛及哺乳动物头痛、睡眠相关的呼吸障碍、老化引起的认知障碍、中风、头部创伤、神经退化性疾病、精神分裂症、焦虑症、攻击性与压力、体温调节紊乱、呼吸系统疾病、两极情感障碍、精神病、睡眠障碍；狂躁，包括急性狂躁；膀胱紊乱，泌尿生殖系统紊乱、咳嗽、呕吐、恶心、精神病如妄想症及狂躁抑郁病、抽动症、糖尿病心肌病、糖尿病视网膜病、白内障、心肌梗塞、长期疲劳、慢性疲劳、慢性疲劳综合症、早泄、烦躁、产后忧郁症、经前综合症、社交恐怖症、破坏性行为障碍、冲动控制障碍、边缘性人格障碍、不伴随过动的注意力缺陷障碍、赛—德拉格综合症、大脑缺血、脊髓损伤、亨廷顿舞蹈症、肌萎缩性侧索硬化、AIDS 诱发性痴呆、肌肉痉挛、抽搐、围产期缺氧、缺氧、心脏骤停、缺糖神经元损伤、眼部损伤及视网膜病、脑水肿、迟发型运动障碍、心脏旁路手术或移植后大脑障碍、情感障

碍、情绪障碍、无恐慌症病史的惧旷症、及急性应激障碍；或其中所述另一种治疗剂单独或与通式 I 化合物组合用于降低化合物 1 的副作用，提高或增强其活性，增加其药物作用时间。

16. 如权利要求 15 所述的组合物，其中所述另一种治疗剂选自一个或多个 5-HT_{1A} 拮抗剂或配体；NK₁-受体拮抗剂；血清素受体拮抗剂；2-氨基-4, 5, 6, 7-四氢-6-丙氨基-苯并噻唑（普拉克索），其（+）-或（-）-对映异构体；氨基磺酸盐的抗痉挛剂；血清素前体或前体药物，或血清素生物合成的中间体；5-HT_{1A} 与 5-HT_{1B} 受体之一或两者的选择性激动剂或拮抗剂；含有二甲基氨基乙醇（DMAE）、 Ω 3-脂肪酸、甜菜碱、寡聚原花青素、叶酸、维生素 C、E、B₁₂、B₆、B₅ 及 β -胡萝卜素与矿物质：钙、镁、锌及硒，的组合物；环丙甲羟二羟吗啡酮；环苯扎林、或其代谢物；奥氮平；奥氮平-N-氧化物；2-羟基甲基奥氮平；非典型安定药；曲马多；醛糖还原酶抑制剂，或其前体药物；1-苏-哌甲酯；III 型、IV 型、混合的 III 型-IV 型、或 V 型磷酸二酯酶抑制剂，或酯、酰胺、前体药物、活性代谢物，或它们的组合；取代的吲哚雌激素剂；（+）-1-（3, 4-二氯苯基）-3-氮杂双环[3.1.0]己烷；叶酸；甲基四氢叶酸；WAY 100635；倍他洛尔；（R）-3-N,N-二环丁基氨基-8-氟-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺氢（2R, 3R）-酒石酸一水合物；R-托非索泮；N-乙酰基-血清素；DRD2-特异性多巴胺激动剂；5HT₄ 受体拮抗剂；那美芬；莫索尼啶；米氮平；铬；环氧化酶-2 选择性抑制剂；5HT_{2A} 选择性受体拮抗剂；CB₁ 受体拮抗剂；MCH-1R 受体拮抗剂；四取代嘧啶并嘧啶；选择性多巴胺 D₄ 受体配体；曲美布汀，费朵托嗪及其混合物；NMDA 部分受体激动剂；NMDA 受体拮抗剂；胆碱酯酶抑制剂；GSK-3 抑制剂； α -2- δ 配体或其前体药物；卡瓦提取物；去甲肾上腺素再吸收抑制剂；皮质类固醇；非类固醇免疫亲和素-依赖型免疫抑制剂；N-去甲基氯氮平；美国专利申请 20040224943 公开的（R）-2, 3-苯二氮杂卓；选择性神经元氧化一氮合成酶抑制剂；莫达非尼；选择性催产素拮抗剂；尼古丁受体拮抗剂；腺苷 A2a 受体拮抗剂；5-HT_{2C} 受体拮抗剂；AMPA

受体增效剂；尼古丁部分激动剂；茚达酮； δ 阿片受体配体；生长激素促分泌素；对-氯-N-(2-吗啉基乙基)-苯甲酰胺及其代谢物；或任何所述另一种治疗剂其药物上可接受的盐；及其组合。

17. 一种制品，其包括分开剂量形式的组合物，所述组合物包括通式 I 化合物、或其药物上可接受的盐；或其前体药物或其前体药物的药物上可接受的盐；或其水合物、溶剂化物或多晶形物；及可接受的载体；及另一种治疗剂，其中两种剂型处于同一容器内。
18. 一种抑制血清素在受试者体内吸收的方法，该方法包括将组合物给药至所述受试者的步骤，所述组合物包括有效量的通式 I 化合物；或其药物上可接受的盐；或其前体药物或其前体药物的药物上可接受的盐；或其水合物、溶剂化物或多晶形物；及包括药物上可接受的载体。
19. 一种方法，其用于治疗患有或易患有抑郁、强迫症、泛焦虑症、创伤后应激综合症、重度抑郁、恐慌症、社交恐怖症、经期前综合症、心脏异常、非心源性胸痛、吸烟停止或预防反复发作、血小板活化状态降低、酒精中毒与酒精依赖性；精神病综合症包括愤怒、拒绝敏感、及缺乏精神上或体力活力；晚黄体期焦虑症、早泄、老年性痴呆、肥胖、帕金森氏症、犬式情感攻击、癌细胞生长、骨质疏松、皮肤病或障碍如过度增生或发炎性皮肤病、或过早女性高潮的人类或非人类受试者；所述方法包括将组合物给药至上述受试者的步骤，所述组合物包括有效量的通式 I 化合物，或其药物上可接受的盐；其前体药物或其前体药物的药物上可接受的盐；或其水合物，溶剂化物或多晶形物；及包括可接受的载体。
20. 如权利要求 19 所述的方法，其中治疗减轻或预防受试者的抑郁症。
21. 如权利要求 19 所述的方法，其中对受试者进行治疗减轻或预防受

试者的强迫症。

22. 如权利要求 19 所述的方法，其中治疗减轻或预防受试者的泛焦虑症。
23. 如权利要求 19 所述的方法，其中治疗减轻或预防受试者的创伤后应激综合症。
24. 如权利要求 19 所述的方法，其中治疗减轻或预防受试者的重度抑郁。
25. 如权利要求 19 所述的方法，其中治疗减轻或预防受试者的恐慌症。
26. 如权利要求 19 所述的方法，其中治疗减轻或预防受试者的社交恐怖症。
27. 如权利要求 19 所述的方法，其中治疗减轻或预防受试者的经期前综合症。
28. 如权利要求 19 所述的方法，其中治疗减轻或预防受试者的心脏异常。
29. 如权利要求 19 所述的方法，其中治疗减轻或预防受试者的非心源性胸痛。
30. 如权利要求 19 的所述的方法，其中治疗减少或预防受试者吸烟，使其停止或预防反复发作。
31. 如权利要求 19 所述的方法，其中治疗减轻或预防受试者的血小板活化状态降低。

-
32. 如权利要求 19 所述的方法, 其中治疗减轻或预防受试者的酒精中毒与酒精依赖性。
 33. 如权利要求 19 所述的方法, 其中治疗减轻或预防受试者的精神病综合症包括愤怒、拒绝敏感, 及缺乏精神上或体力活力。
 34. 如权利要求 19 所述的方法, 其中治疗减轻或预防受试者的晚黄体期焦虑症。
 35. 如权利要求 19 所述的方法, 其中治疗减轻或预防受试者的早泄。
 36. 如权利要求 19 所述的方法, 其中治疗减轻或预防受试者的老年性痴呆。
 37. 如权利要求 19 所述的方法, 其中治疗减轻或预防受试者的肥胖。
 38. 如权利要求 19 所述的方法, 其中治疗减轻或预防受试者的帕金森氏症。
 39. 如权利要求 19 所述的方法, 其中治疗减轻或预防受试者的犬式情感攻击。
 40. 如权利要求 19 所述的方法, 其中治疗减轻或预防受试者的癌细胞生长。
 41. 如权利要求 19 所述的方法, 其中通过成骨细胞刺激以刺激骨骼形成来治疗受试者。
 42. 如权利要求 19 所述的方法, 其中治疗减轻或预防受试者的皮肤病或障碍, 如过度增生或发炎性皮肤病。

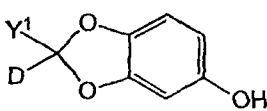
43. 如权利要求 19 所述的方法，其中治疗减轻或预防受试者的过早女性高潮。
44. 如权利要求 19 所述的方法，其包括将另一种治疗剂给药至所述受试者的额外步骤，其中常规地使用所述另一种治疗剂或与通式 I 化合物组合可有效地治疗或预防选自以下的病症或其任何组合：抑郁、高血压、泛焦虑症、恐怖症、创伤后应激综合症、回避型人格障碍、性功能障碍；饮食性异常包括易饿症、神经性厌食症及暴食症；肥胖、化学依赖性、聚集性头痛、偏头痛；疼痛包括神经性疼痛、糖尿病肾病、术后疼痛、心理性疼痛障碍、及慢性疼痛综合症；阿尔茨海默病、强迫症、伴随或不伴随惧旷症的恐慌症、记忆障碍、帕金森氏症、内分泌紊乱、血管痉挛、小脑性共济失调、胃肠道紊乱、精神分裂症阴性症状、纤维肌痛症；尿失禁包括压力性尿失禁；妥瑞综合症、拔毛癖、盗窃癖、阳痿、癌症、慢性阵发性半侧头痛及哺乳动物头痛、睡眠相关的呼吸障碍、老化引起的认知障碍、中风、头部创伤、神经退化性疾病、精神分裂症、焦虑症、攻击性与压力、体温调节紊乱、呼吸系统疾病、两极情感障碍、精神病、睡眠障碍；狂躁，包括急性狂躁；膀胱紊乱，泌尿生殖系统紊乱、咳嗽、呕吐、恶心、精神病如妄想症及狂躁抑郁病、抽动症、糖尿病心肌病、糖尿病视网膜病、白内障、心肌梗塞、长期疲劳、慢性疲劳、慢性疲劳综合症、早泄、烦躁、产后忧郁症、经前综合症、社交恐怖症、破坏性行为障碍、冲动控制障碍、边缘性人格障碍、不伴随过动的注意缺陷障碍、赛一德拉格综合症、大脑缺血、脊髓损伤、亨廷顿舞蹈症、肌萎缩性侧索硬化、AIDS 诱发性痴呆、肌肉痉挛、抽搐、围产期缺氧、缺氧、心脏骤停、缺糖神经元损伤、眼部损伤及视网膜病、脑水肿、迟发型运动障碍、心脏旁路手术或移植后大脑障碍、情感障碍、情绪障碍、无恐慌症病史的惧旷症、及急性应激障碍；或其中所述另一种治疗剂为有效地降低化合物 1 的副作用，提高或增强化合物 1 的活性，增加化合物 1 的药物作用时间。

45. 如权利要求 44 所述的方法, 其中所述另一种治疗剂选自一个或多个 5-HT_{1A} 拮抗剂或配体; NK₁-受体拮抗剂; 血清素受体拮抗剂; 2-氨基-4, 5, 6, 7-四氢-6-丙氨基-苯并噻唑 (普拉克索), 其 (+) - 或 (-) -对映异构体; 氨基磺酸盐的抗痉挛剂; 血清素前体或前体药物, 或血清素生物合成的中间体; 5-HT_{1A} 与 5-HT_{1D} 受体之一或两者的选择性激动剂及拮抗剂; 含有二甲基氨基乙醇 (DMAE)、 Ω 3-脂肪酸、甜菜碱、寡聚原花青素、叶酸、维生素 C、E、B₁₂、B₆、B₅ 及 β -胡萝卜素与矿物质: 钙、镁、锌及硒, 的组合物; 环丙甲羟二羟吗啡酮; 环苯扎林, 或其代谢物; 奥氮平; 奥氮平-N-氧化物; 2-羟基甲基奥氮平; 非典型安定药; 曲马多; 醛糖还原酶抑制剂, 或其前体药物; 1-苏-哌甲酯; III 型、IV 型, 混合的 III 型-IV 型, 或 V 型磷酸二酯酶抑制剂, 或酯、酰胺、前体药物、活性代谢物、或其组合; 取代的吲哚雌激素剂; (+) -1- (3, 4-二氯苯基) -3-氮杂双环[3. 1. 0]己烷; 叶酸; 甲基四氢叶酸; WAY 100635; 倍他洛尔; (R) -3-N, N-二环丁基氨基-8-氟-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺氢 (2R, 3R) -酒石酸一水合物; R-托非索泮; N-乙酰基-血清素; DRD2 特异性多巴胺激动剂; 5HT₄受体拮抗剂; 那美芬; 莫索尼啉; 米氮平; 铬; 环氧化酶-2 选择性抑制剂; 5-HT_{2A} 选择性受体拮抗剂; CB₁受体拮抗剂; MCH-1R 受体拮抗剂; 四取代嘧啶并嘧啶; 选择性多巴胺 D₄受体配体; 曲美布汀, 费朵托嗪及其混合物; NMDA 部分受体激动剂; NMDA 受体拮抗剂; 胆碱酯酶抑制剂; GSK-3 抑制剂; α -2- δ 配体或其前体药物; 卡瓦提取物; 去甲肾上腺素再吸收抑制剂; 皮质类固醇; 非类固醇免疫亲和素-依赖型免疫抑制剂; N-去甲基氯氮平; 美国专利申请 20040224943 公开的 (R) -2, 3-苯二氮杂卓; 选择性神经元一氧化氮合成酶抑制剂; 莫达非尼; 选择性催产素拮抗剂; 尼古丁受体拮抗剂; 腺苷 A2a 受体拮抗剂; 5-HT_{2C}受体拮抗剂; AMPA 受体增效剂; 尼古丁部分激动剂; 茚达酮; δ 阿片受体配体; 生长激素促分泌素; 对-氯-N- (2-吗啉基乙基) -苯甲酰胺及其代谢物; 或任何所述另一种治疗剂药物上可接受的盐; 及所述另一种治疗剂或其盐的 2 个或更多的组合。

-
46. 一种测定化合物 1 在生物样品中的浓度的方法, 其包括如下步骤:
- 向生物样品加入已知浓度的通式 I 化合物或其盐;
 - 对所述生物样品使用测定装置, 该装置区别化合物 1 与所述通式 I 化合物;
 - 校准所述测定装置以使所述通式 I 化合物的检测量与已知的加到所述生物样品中的所述通式 I 化合物的浓度相关联; 及
 - 通过比较所述化合物 1 的检测量与所述通式 I 化合物的检测量与已知浓度来测定该生物样品中化合物 1 的浓度。
47. 如权利要求 46 所述的方法, 其中所述通式 I 化合物包含至少三个重原子同位素包括明确指出的氘, 且其中每一个所述另外的重原子同位素为独立地选自氘与 ^{13}C 。
48. 如权利要求 46 所述的方法, 其包括额外步骤, 该步骤为在步骤 b 前, 通过有机或固相萃取从所述生物样品中分离化合物 1 与所述通式 I 化合物。
49. 一种诊断套组, 其包括装在密封容器内的通式 I 化合物或其盐; 及使用该化合物以测定生物样品中化合物 1 浓度的使用说明。
50. 如权利要求 49 所述的套组, 其中所述通式 I 化合物包含至少三个重原子同位素包括明确指出的氘, 且其中每一个所述另外的重原子同位素为独立地选自氘与 ^{13}C 。
51. 一种评测通式 I 化合物代谢稳定性的方法, 该方法包括如下步骤:
- 将通式 I 化合物或其盐与代谢酶源接触一段时间; 及
 - 在所述那段时间后比较所述化合物或其盐与所述化合物或其盐的代谢产物的量。
52. 如权利要求 51 所述的方法, 其中该方法包括一个额外的步骤, 其为在所述时间的中间时刻比较所述化合物或其盐与所述化合物或

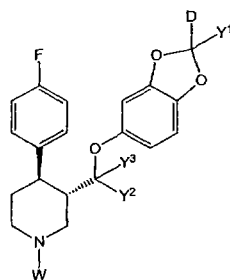
其盐的所述代谢产物的量。

53. 如权利要求 51 所述的方法，其中该方法包括如下额外的步骤：c) 将所述化合物或其盐的同位素相似物与所述代谢酶源接触；d) 在所述那段时间后比较所述同位素相似物与所述同位素相似物代谢产物的量；及 e) 比较所述化合物或其盐与所述同位素相似物的代谢稳定性，其中步骤 c 与 d 为在步骤 a 与 b 之前或之后，在不同或相同的反应容器内同时进行。
54. 如权利要求 53 所述的方法，其中所述同位素相似物为化合物 1 或化合物 1 的盐。
55. 一种诊断套组，其包括装在分开的容器内的化合物 1 及代谢酶源。
56. 如权利要求 55 所述的诊断套组，其进一步包括使用所述套组以比较一个或多个通式 I 化合物与化合物 1 的代谢稳定性的使用说明。

57. 一种化合物，其具有通式 II  (II)，其中：
D 为氘；
Y¹ 为独立地选自氢或氘；
每一个碳原子独立地视需要地由 ¹³C 取代；及
每一个氢原子独立地视需要地由氘取代。

58. 如权利要求 57 所述的化合物，其中 Y¹ 为氘。
59. 如权利要求 57 所述的化合物，其中 Y¹ 为氘且每个直接相连于芳香环上的氢原子为氘。
60. 如权利要求 57 所述的化合物，其中所有氢原子与所有碳原子皆以

其天然同位素丰度存在。



61. 一种化合物，其具有通式 III (III)，其中：
 D 为氘；
 每一个 Y^{1-3} 为独立地选自氢或氘；
 W 为可移除的 N-保护基团；
 每一个碳原子独立地视需要地由 ^{13}C 取代；及
 每一个氢原子独立地视需要地由氘取代。
62. 如权利要求 61 所述的化合物，其中 Y^1 为氘。
63. 如权利要求 61 所述的化合物，其中 Y^1 与 Y^2 中至少一个独立的为氘。
64. 如权利要求 61 所述的化合物，其中 Y^1 与 Y^2 皆独立的为氘。
65. 如权利要求 61 所述的化合物，其中每一个 Y^1 ， Y^2 与 Y^3 各自独立地为氘。
66. 如权利要求 61 所述的化合物，其中至多 4 个氢原子由氘取代。
67. 如权利要求 62 所述的化合物，其中所有不明确地指定为氘的氢原子及所有的碳原子以其天然同位素丰度存在。
68. 如权利要求 61 至 67 中的任一项所述的化合物，其中 W 选自甲基、苯甲基、氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸乙烯酯、氨基甲酸苯酯、氨基甲酸苯甲酯，及氨基甲酸叔丁酯。

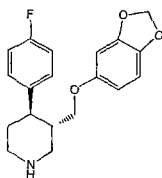
新颖苯并[D][1,3]-二氧杂环戊烯衍生物

技术领域

本发明是关于新颖的化合物 1 的同位素相似物，其可接受的酸加成盐、溶剂化物、水合物及其多晶形物，其中在苯并二氧杂环戊烯环的氧原子间的亚甲基碳原子由氘取代，及视需要地以另外的氘与 ^{13}C 原子相应地取代通常丰富的氢原子与 ^{12}C 。本发明的化合物为选择性血清素再吸收抑制剂（SSRI）且为细胞色素 2D6 代谢较差的受质，及与相应的非同位素取代化合物比较，其具有独特的药物动力学与生物制药学性质。本发明亦提供包括本发明化合物的组合物及在以 SSRI 治疗有效的疾病与状况的治疗方法中此等组合物的用途，其中疾病与状况尤其为关于重度抑郁症、强迫症、恐慌症、社会焦虑症、泛焦虑症、创伤后应激障碍，及经前不悦症。本发明进一步提供使用本发明的化合物测定化合物 1 浓度的方法，尤其是在生物液内，及测定化合物 1 代谢型的方法。

发明背景

化合物 1，化学上被多样地描述为（-）-反式-4*R*-(4'-氟苯基)-3*S*-[（3',4'-亚甲二氧基苯氧基）甲基]哌啶；（3*S*,4*R*）-3-（（苯并[D][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧）甲基）-4-（4-氟苯基）哌啶；反式-（-）-3-[(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基氧)甲基]-4-(4-氟苯基)哌



啶，及其药物上可接受的

化合物 1

加成盐，水合物，及其多晶形物，是一已知有效的选择性血清素再吸收抑制剂（SSRI）。该化合物及其药物组合物可用于治疗抑郁、强迫症、泛焦虑症、创伤后应激障碍、重度抑郁、恐慌症、社会焦虑症、经前综合症、心脏异常、非心源性胸痛、吸烟（导致停止并预防反复发作），血小板活化状态降低、酒精中毒与酒精依赖性、精神病综合症（包

括愤怒、拒绝敏感，及缺乏精神上或体力活力)，晚黄体期焦虑症、早泄、老年性痴呆、肥胖、帕金森氏症，及犬式情感攻击。参阅美国食品与药物管理局新药申请(NDA)产品标签号 020031, 020710, 及 020936; Christensen JA 与 Squires RF, 美国专利 4,007,196, 属 Ferrosan 所有; Lassen JB, 美国专利 4,745,122 属 Ferrosan 所有; Johnson AM 美国专利 5,371,092 属 Beecham Group 所有; Crenshaw RT 及 Wiesner MG, 美国专利 5,276,042; Dodman NH, 美国专利 5,788,986 与 5,554,383 属 Trustees of Tufts College 所有; Norden MJ, 美国专利 5,789,449; Gleason M, 美国专利 6,121,291 属 SmithKline Beecham 所有; Cook L, 美国专利 6,071,918 属 DuPont Pharmaceuticals 所有; Serebruany VL, 美国专利 6,245,782 属 Heartdrug Research 所有; Steiner MX, 美国专利 6,300,343 属 SmithKline Beecham 所有; Krishnan KR 等, 美国专利 6,316,469 属 Duke University; Jenner PN, 美国专利 6,372,763 属 SmithKline Beecham 所有。

另外所揭露的化合物 1 用途包括抑制癌细胞生长，刺激造骨细胞以促进骨骼成型，治疗皮肤病或异常如过度增生或发炎性皮肤病，及治疗过早女性高潮的方法：参阅美国专利申请案 20040127573 (Telerman A 等)；20040127573 (Stashenko P 及 Battaglino R)；20050013853 及 20040029860 (Gil-Ad I 及 Weizman A)；及 20050054688 (May KE 及 Quinn P)。

这些状况的定义与描述为熟知此技术者习知且其更进一步记述于，例如，以上专利与专利申请案及其参考文献内。另见：Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition, Kasper DL et al. Eds., 2004, McGraw-Hill Professional; 及 Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, Kumar V et al. Eds., 2004, W.B. Saunders.

含有另外的药剂的化合物 1 的组合延伸或增强了其治疗或预防抑郁、高血压、泛焦虑症、恐怖症、创伤后应激综合症、回避型人格障碍、性功能障碍、饮食性异常（包括易饿症、神经性厌食、暴食症）、肥胖、化学依赖性、聚集性头痛，偏头痛、疼痛（包括神经性疼痛、糖尿病肾病、术后疼痛、心理性疼痛障碍、及慢性疼痛综合症）、阿尔

茨海默病, 强迫症、伴随或不伴随惧旷症的恐慌症、记忆障碍、帕金森氏症、内分泌紊乱、血管痉挛、小脑性共济失调、胃肠道紊乱, 精神分裂症阴性症状、经前综合症、纤维肌痛综合症、尿失禁(包括压力性尿失禁)、妥瑞综合症、拔毛癖、盗窃癖、阳痿、癌症、慢性阵发性半侧头痛及哺乳动物头痛、睡眠相关的呼吸障碍、老化引起的认知障碍、中风、头部创伤、神经退化性疾病、精神分裂症、焦虑症、攻击性与压力、体温调节紊乱、呼吸系统疾病、两极情感障碍、精神病、睡眠障碍; 狂躁(包括急性狂躁)、膀胱紊乱, 泌尿生殖系统紊乱、咳嗽、呕吐、恶心、精神病如妄想症及狂躁抑郁病、抽动症、糖尿病心肌病、糖尿病视网膜病、白内障、心肌梗塞、长期疲劳、慢性疲劳、慢性疲劳综合症、早泄、烦躁、产后忧郁症、社交恐怖症、破坏性行为障碍、冲动控制障碍、边缘性人格障碍、不伴随过动的注意缺陷障碍、赛一德拉格综合症(Shy-Drager Syndrome)、大脑缺血、脊髓损伤、亨廷顿舞蹈症(Huntington's Chorea)、肌萎缩性侧索硬化、AIDS 诱发性痴呆、肌肉痉挛、抽搐、围产期缺氧、缺氧、心脏骤停、缺糖神经元损伤、眼部损伤及视网膜病、脑水肿、迟发型运动障碍、心脏旁路手术或移植后大脑障碍、情感障碍、情绪障碍、无恐慌症病史的惧旷症、及急性应激障碍的利用; 这些另外药剂亦为有效地降低化合物 1 的副作用, 提高或增强其活性, 增加其药理作用时间。美国专利号 5,776,969 (James SP) 属 Eli Lilly 所有; 5,877,171 (McLeod MN); 5,977,099 (Nickolson VJ) 属 Akzo Nobel 所有; 5,962,514 与 6,169,098 (Evenden J 及 Thorberg S-O) 属 Astra 所有; 5,958,429 (Wong DT) 属 Eli Lilly 所有; 5,945,416 (Shannon HE 及 Womer DE) 属 Eli Lilly 所有; 6,066,643 (Perry KW) 属 Eli Lilly 所有; 5,817,665 与 6,034,091 (Dante LG) 属 Nagle JS 所有; 5,990,159 (Meulemans ALG et. al.) 属 Janssen Pharmaceutica 所有; 6,001,848 (Noble EP) 属 The Regents of the University of California 所有; 6,011,054 (Oxenkrug GF 及 Requintina PJ) 属 St. Elizabeth's Medical Center of Boston 所有; 6,080,736 (Landry DW 及 Klein DF) 属 Janus Pharmaceuticals 所有; 6,162,805 (Hefti FF) 属 Merck Sharp & Dohme 所有; 6,136,861 (Chenard BL) 属 Pfizer 所有;

6,147,072 (Bymaster FP et. al.) 属 Eli Lilly 所有; 6,218,395 (Swartz CM); 6,169,105 (Wong DT 及 Oguiza JI) 属 Eli Lilly 所有; 6,191,133 (Coppin AJ) 属 Scarista 所有; 6,239,126 与 6,242,448 (Kelly MG et. al.) 属 American Home Products 所有; 6,372,919 (Lippa AS 及 Epstein JW) 属 DOV 所有; 6,369,051 (Jenkins SN) 属 American Home Products 所有; 6,358,944 (Lederman S et. al.) 属 Vela Pharmaceuticals 所有; 6,121,259; 6,174,882; 6,348,455; 6,352,984; 与 6,468,997 (Yelle WE) 属 Sepracor 所有; 6,403,597 (Wilson LF et. al.) 属 Vivus 所有; 6,395,788 与 6,541,523 (Iglehart IW III) 属 Vela Pharmaceuticals 所有; 6,127,385 与 6,395,752 (Midha KK et. al.) 属 Pharmaquest Limited 所有; 6,380,200 (Mylari BL) 属 Pfizer 所有; 6,387,956 (Shapira NA et. al.) 属 University of Cincinnati 所有; 6,444,665 (Helton DR et. al.) 属 Eli Lilly 所有; 6,541,478 (O'Malley S et. al.) 属 Yale University 所有; 6,541,043 (Lang PC) 属 DexGen Pharmaceuticals 所有; 6,562,813 (Howard HR) 属 Pfizer 所有; 6,579,899 (Wurtman JJ 及 Wurtman RJ) 属 Massachusetts Institute of Technology 所有; 6,627,653 (Plata-Salaman CR et. al.) 属 Ortho-McNeil 所有; 6,649,614 (Carlson EJ 及 Rupniak NM) 属 Merck Sharp & Dohme 所有; 6,667,329 (Maj J) 属 Boehringer Ingelheim 所有; 6,727,242 (Radulovacki M 及 Carley DW) 属 The Board of Trustees of the University of Illinois 所有; 6,656,951; 6,780,860; 6,815,448; 6,821,981; 与 6,861,427 (Stack; Gary P et. al.) 属 Wyeth 所有; 6,878,732 (Wroblewski ML) 属 Schering Corporation 所有; 及 6,894,053 (Childers WE et. al.) 属 Wyeth 所有。

更进一步被揭露的是化合物 1 与其它药剂的另外的组合以延伸或增强其作用在治疗或预防孤独症、运动障碍、轻度抑郁症(disthymic disorder)、基因或环境引起的肥胖、多囊性卵巢症、颅咽瘤、普拉德-威利(Prader-Willi)综合症、弗勒利希氏(Frohlich's)综合症、II 型糖尿病、生长荷尔蒙缺陷、特纳(Turner's)综合症; 促炎症细胞因

子分泌或生产、时差感、失眠、嗜睡、夜间遗尿症、不宁腿综合症、血管阻塞、高血糖症、高胰岛素血症、高血脂症、高甘油三酯血症、糖尿病、胰岛素抵抗、糖代谢异常、糖耐量异常（IGT）状况、空腹血糖异常状况、肾小球硬化症、X 综合症（syndrome X）、冠心病、心绞痛、血管再狭窄、内皮机能障碍、动脉顺应性异常、或充血性心力衰竭；或增加化合物 1 的起效。美国专利申请案 20020032197, 20020002137, 20020086865, 20020077323, 20020103249, 20020094960, 20030109544, 20030092770, 20030144270, 20030158173, 20030139395, 20030055070, 20030139429, 20040044005, 20010014678, 20040044005, 20030235631, 20030027817, 20030229001, 20030212060, 20040132797, 20040204469, 20040204401, 20040171664, 20040229940, 20040229941, 20040229942, 20040229911, 20040224943, 20040229866, 20040224942, 20040220153, 20040229849, 20050069596, 20050059654, 20050014848, 20050026915, 20050026946, 20050143350, 20020035105, 20050143314, 20050137208, 20040010035, 20040013741, 20050136127, 20050119248, 20050119160, 20050085477, 20050085475, 20010003749, 20050009815, 20040248956, 20050014786, 20050009870, 20050054659, 20050143381, 20050080087, 20050070577, 及 20050080084.

化合物 1 其特性已通过结合鼠皮层膜的体外研究而鉴定，其中以放

放射性同位素标记的化合物 1 被发现和一单一、高亲和性、可饱和位结合。参阅如 Habert E et. al., Eur. J. Pharmacol. 1985 118: 107.

化合物 1 其特性亦在一些动物模型系统内被鉴定。例如, 在一些抑郁症、肥胖, 和焦虑症模型中, 化合物 1 的治疗产生的效果能精确地与人类临床效果相关联。参阅如 Akegawa Y et. al. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1999 21:599; Lassen JB, 美国专利 4,745,122 属于 Ferrosan 所有; 及 Hascoet M et. al., Pharmacol Biochem. Behav. 2000 65:339.

在人类临床研究中, 化合物 1 在病患身上显示了较佳的耐受性与具有统计意义的功效, 其病患为患有重抑郁症及轻度抑郁和心境恶劣、强迫症、恐慌症、社会焦虑症、泛焦虑症、及创伤后应激障碍。化合物 1 非常有效, 例如在一些直接比较研究中, 相对其它具有相同作用机制的化合物, 其显示了卓越的抗抑郁效果。参阅, 如美国食品药品监督管理局新药申请 (NDA) 产品标签号 020031, 020710, 及 020936; Wagstaff AJ et. al., Drugs 2002 62:655; Katona C 及 Livingston G, J. Affect Disord. 2002 69: 47.

通过人类口服, 化合物 1 在经过大量氧化及 II 阶段代谢后被良好地吸收。其主要代谢途径为氧化裂解苯并二氧杂环戊烯环以形成一儿茶酚代谢物。其后的 II 阶段代谢主要包括甲基化、醛糖酸化及硫酸盐化。参阅图解 I。体外测定显示这些代谢物含有小於 2% 的化合物 I 效力, 因此其不具有药物动力学效果。在用药后 10 天的阶段内, 追踪在健康志愿者体内 30 毫克口服溶液剂量的放射性同位素标记的化合物 1, 发现此阶段内约 64% 的化合物 1 于尿液中排泄, 其包括 2% 的母化合物及 62% 的代谢物。约 36% 于粪便中排泄, 主要为代谢物及少于 1% 的母化合物。美国 FDA NDA 注册商标#020031, 01/12/2005 注册通过。

苯并二氧杂环戊烯环分裂在有效部分通过细胞色素 2D6 (CYP2D6) 实现, 该细胞色素作用为一高亲和性而相对低性能的氧化剂。化合物 1 亦作用为一高效的 CYP2D6 机理性去活剂, 其可能为通过氧化代谢步骤中碳烯中间物的形成或通过正醌的形成及之后与活性位亲核剂反应。Bertelsen KM et. al., Drug Metab. Dispos. 2003 31:289; Murray M, Curr. Drug Metab. 2000 1:67; Ortiz de Montellano 与 Correi MA

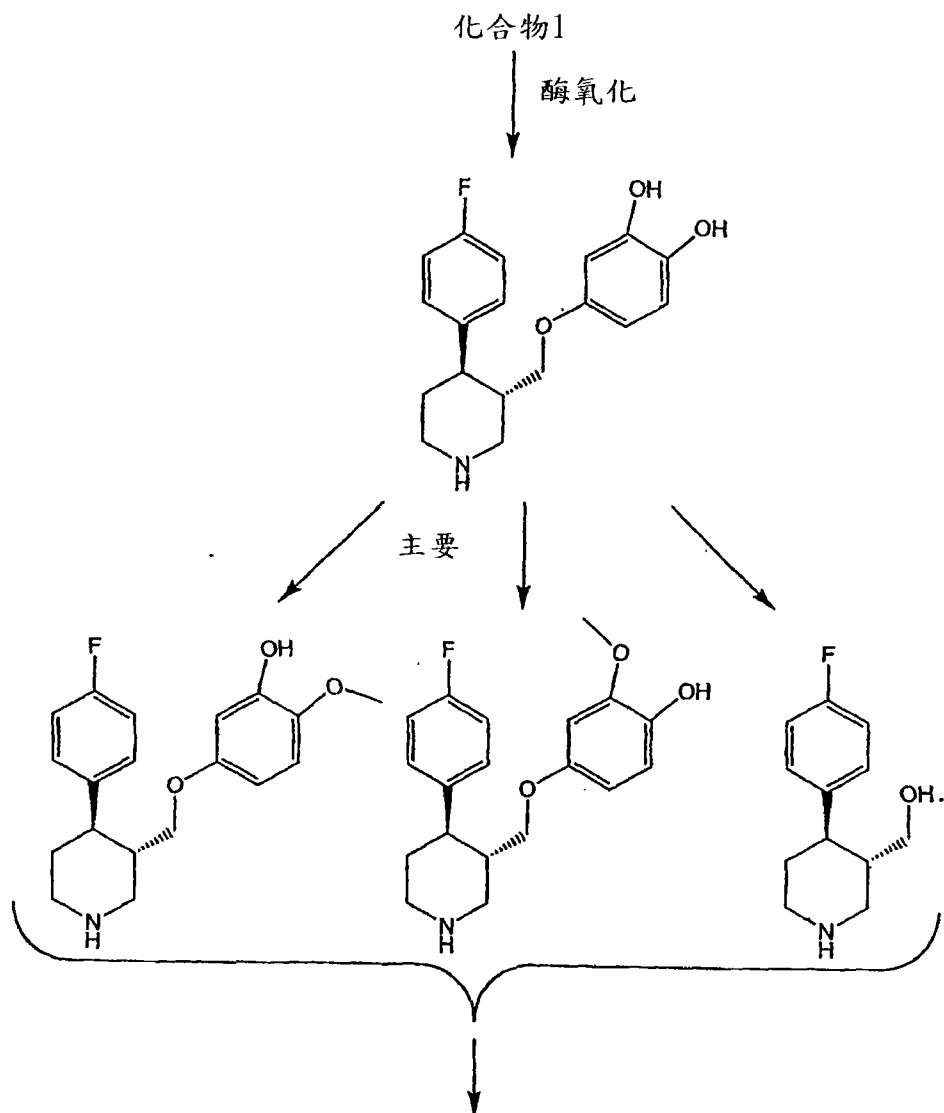
在“Cytochrome P450 Structure, Mechanism and Biochemistry” (Ortiz de Montellano PR ed) 中 pp 305-366, 1995 Plenum Press, New York; Wu et. al., Biochem. Pharmacol. 1997 53:1605; Bolton JL et. al., 1994 Chem. Res. Toxicol. 7:443.

临床上, 所述机理性去活化以许多方式表示。例如, 化合物 1 显示了显著的非线性药物动力学, 因代谢自动抑制, 其定态剂量期望值为单一剂量的数倍。化合物 1 亦引发剂量依赖性的、显著的 CYP2D6 活性降低。CYP2D6 包括一些其它临床上重要药物的主要代谢途径, 这些重要药物包括如抗癌剂, 其它抗抑郁剂及安定剂; 以及滥用药物如广泛使用的“迷药”(“Ecstasy”)。化合物 1 与那些药剂的共同服用造成血中浓度显著的增加, 导致毒性增加的潜在性。Jeppesen U et. al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 1996 51:73; 美国 FDA NDA 注册标签#020935, 注册于 01/12/2005; Laugesen S et. al., Clin Pharmacol Ther. 2005 77:312; Jin Y et. al., J. Natl. Cancer Inst. 2005 97:30; Joos AAB et al., Pharmacopsychiat. 1997 30, 266; Segura M et. al., Clin Pharmacokinet. 2005 44: 649.

化合物 1 存在实质上的病患间变异性。具有相对低与相对高水平 CYP2D6 活性的病患显示实质上不同的化合物 1 代谢速率, 其导致, 相对于具有较高 CYP2D6 活性的强代谢型 (EM) 欧洲族群, 在具有低 CYP2D6 调节氧化效率的弱代谢型 (PM) 欧洲族群中具有约 3 倍长的半衰期; Sindrup SH et.al., Clin. Pharmacol. 1992 51:278。甚至在定态测量时, 其变异性实质上少于初始用药时, 化合物 1 的高变异性在一试验人群中被观测到 (最大与最小血浆浓度 (C_{max} 与 C_{min}) 间与通过血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC_{∞}) 测得的总暴露量 (overall exposure) 间, 约 30-70% 变异系数)。Kaye CM et. al., Acta Psychiatr. Scand. 80 (Suppl. 350) :60。

CYP2D6 为一些药物的药物动力学上的实质变异来源, 是由于其被熟知的多形态导致高人群比例的 CYP2D6 低活性, 包括约 2% 亚洲人与 7-8% 高加索人 (Wolf CR 与 Smith G, IARC Sci. Publ. 1999 148:209 (第十八章); Mura C et. al., Br. J. Clin. Pharmacol. 1999 35:161; Shimizu T et. al., Drug Metab. Pharmacokinet. 2003 18: 48)。

特别地，不同的 CYP2D6 多形态(polymorphisms)存在于不同族群间，甚至更大的变异性可能存在于其它具有不同药学遗传学背景的患者人群中。Shimada T et. al., Pharmacogenetics 2001 11:143。

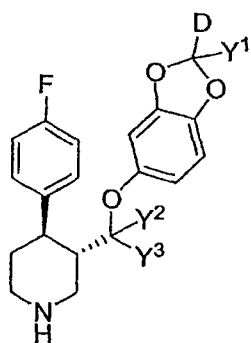


图解I

因此需要产生一种化合物，其可展现化合物 1 的有利活性，但具有降低的 CYP2D6 代谢倾向，更进一步延伸其在强代谢型身上的药学有效期，降低人群药物动力学变异性及、或降低其危险的药物间相互作用的可能性。

发明内容

本发明解决以上提出的问题，其通过提供一种分离的化合物，其具有通式 (I)：



通式 (I)，或其盐；或其前体药物或其前体药物的盐；或其水合物，溶剂化物或多晶形物，其中：

D 为氘；

每一个 Y 独立地选自氘或氢；

每一个氢原子独立地视需要地由氘取代；及

每一个碳原子独立地视需要地由 ^{13}C 取代。

通式 I 化合物降低了 CYP2D6 裂解苯并二氧杂环戊烯环的效率，并相对于化合物 1 有利地降低了 CYP2D6 机理性抑制的速率。与化合物 1 比较其有利地降低了清除速率并在药物动力学半衰期上产生一相应的增加。

降低的 CYP2D6 抑制性对减少化合物 1 与其它该酶代谢药物间药物动力学相互作用是重要的。相比于化合物 1，其提供了更高的安全性。

尤其，在常见于患有抑郁、焦虑与其它精神障碍患者的合并症治疗及药物组合的使用上为有益的。此外，对于服用化合物 1 的病人为有益的，当其同时正接受不同健康护理治疗而不需一一向其揭露所有药物治疗。对于正在使用滥用药物而在其医生不知的情况下服用化合物 1 的病人亦为有利的。

由本发明的化合物显示的在苯并二氧杂环戊烯环的亚甲基二氧部分降低的 CYP2D6 受质效率 (substrate efficiency for CYP2D6)，将提供降低病患间化合物 1 的药物动力学变异性的更进一步的优势。

本发明的化合物包括在亚甲基二氧碳位置取代氢的另外的氘，其显示了降低的其它细胞色素 P450 酶代谢的额外优势。其对化合物 1 弱代谢型者为重要的，其中化合物 1 代谢的主要模式大部分为分裂苯并二氧杂环戊烯环，可能是来自其它细胞色素酶的氧化攻击。同样地，相对较少量的环分裂（苯并二氧杂环戊烯环完全裂解，形成 4-（4-氟苯

基)-3-羟基甲基哌啶)在正常代谢型内被观测到,其可由附着于哌啶环的亚甲基碳的氧化产生,该少量环分裂可变得更显著若该苯并二氧杂环戊烯环为代谢稳定的。因此,于彼碳含氘的本发明化合物亦于化合物清除的速率上有优势。

本发明的化合物,及其组合物有利于治疗或减轻疾病的严重性,其特征为降低血清素依赖型的神经活性。通式 I 化合物其优选的应用包括用于治疗抑郁、焦虑、压力、恐怖、恐慌、烦躁不安,及其它精神障碍,及疼痛的方法。

本发明的化合物与组合物亦可作为有效的分析试剂以测定化合物 1 在溶液中的浓度。于此所用的“化合物 1”是指化合物,其中所有的氢原子与所有的碳原子皆以其天然同位素丰度存在。众所周知一些天然同位素丰度的变异发生取决于化学物质的起源。尽管有此变异,自然丰度稳定的氢原子与碳原子同位素浓度对本发明化合物的稳定同位素取代而言,小且不重要。参阅如 Wada E 与 Hanba Y, *Seikagaku* 1994 66:15; Ganes LZ et. al., *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 1998 119:725。

在某些实例中已知氘并入于氢位置,在取代化合物的生理及药理学活性上有显著效果。例如,氘取代的 N-亚硝胺可显示增加的、减少的或不变的致癌性,其取决于化合物中氘取代氢的位置及发生取代的化合物其特性。(Lijinsky W et. al., *Food Cosmet. Toxicol.* 1982 20:393; Lijinsky W et. al., *JCNI* 1982 69:1127)。相似地,在氘取代 aza-氨基酸的细菌诱变的增加与减少,已知皆取决于氨基酸衍生物的特性与取代的位置 (Mangold JB et. al., *Mutation Res.* 1994 308:33)。某些氘取代化合物降低肝中毒为习知的。(Gordon WP et. al., *Drug Metab. Dispos.* 1987 15:589; Thompson DC et. al., *Chem. Biol. Interact.* 1996 101:1)。氘取代可影响化合物的气味 (Turin L, *Chem. Senses* 1996 21: 773) 及浆蛋白结合 (Echmann ML et. al., *J. Pharm. Sci.* 1962 51:66; Cherrah Y. et. al., *Biomed. Environm. Mass Spectrom.* 1987 14:653; Cherrah Y. et. al., *Biochem. Pharmacol.* 1988 37: 1311)。生物分布与某些氘取代化合物的清除的变化暗示了其在以主动转运机制识别上的变化 (Zello GA et. al., *Metabolism*

1994 43: 487; Gately SJ et. al., J. Nucl. Med. 1986 27:388; Wade D, Chem. Biol. Interact. 1999 117:191)。

已知在通过例如血红素蛋白如细胞色素 P450 与过氧化物酶发生氧化代谢的位置以氘取代氢原子, 在某些但并非所有情况下, 在代谢速率上产生一显著的降低, 该降低是由于打开 C-H (相对于 C-²H 键) 的初级同位素效应引起 (参阅, 如 Guengerich FP et. al., J. Biol. Chem. 2002 277:33711; Kraus, JA 与 Guengerich FP, J. Biol. Chem. 2005 280:19496; Mitchell KH et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003 109: 3784; Nelson SD 与 Trager WF, Drug Metab. Dispos. 2003 31:1481; Hall LR 与 Hanzlik RP, J. Biol. Chem. 1990 265: 12349; Okazaki O 与 Guengerich FP, J. Biol. Chem. 268, 1546; Iwamura S et. al., J. Pharmacobio-Dyn. 1987 10: 229)。若 C-H 键打开步骤为限速步骤, 可观测到显著的同位素效应。如其它步骤决定反应的整体速率, 该同位素效应可能不明显。在反应的限速步骤包括附着碳从 sp² 到 sp³ 的再次杂化的情况中, 氘取代通常产生负同位素效应, 即加快反应速率。将氘加入于化合物中发生酶氧化反应的位置, 并不可预计地产生显著的药物动力学变化。参阅如 Mamada K et. al., Drug Metab. Dispos. 1986 14:509; Streeter AJ et. al., Arch. Toxicol. 1990 64: 109; Morgan DS et. al., Int. Arch. Occup. Environ. Health 1993 65(1 Suppl.):S139。

尽管氘并入于特定有机化合物可改变其药学性质, 但氘的一般暴露及并入是安全的, 若其含量在使用本发明化合物作为药物的可能达到量的范围内。例如, 在哺乳动物体内氢的质量百分比 (约为 9-10%) 及氘天然丰度 (约为 0.015%) 显示, 例如一般美国成年男子通常含有约 1.2 克氘 (参阅如 Harper VW et. al., “Review of Physiological Chemistry” 16th Edition, 1977 Lange Medical Publications; Ogden CL et. al. CDC Adv. Data 2004 347:1; www.cdc.gov/nchs/data/ad/ad347.pdf)。

更进一步, 约至 15% 正常氢原子由氘取代, 已在包括啮齿动物与狗的哺乳动物体内实现, 且维持几天至数周, 并具有最小观测到的副作用 (Czajka DM 与 Finkel AJ. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960 84:770;

Thomson JF, Ann. N.Y. Acad. Sci 1960 84:736; Czakja DM et. al., Am. J. Physiol. 1961 201:357)。更高的氘浓度, 通常超过 20%, 可对动物造成毒性。然而, 于人体体液内以氘短期取代高达 15%-23%的氢未发现其造成毒性(Blagojevic Net. al. in “Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy”, Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison WI pp. 125-134)。这些作者在其实验中报告了一临床方案包括每天口服多至 1 升的氘水(D₂O)达 5 天, 接着在放射程序前静脉注射 4 升氘水; 该氘水超越液体间隔(fluid compartment)容易地并入全身, 包括于葡萄糖与肝糖, 脂肪, 及胆固醇, 及细胞壁中(如参阅 Diabetes Metab. 1997 23: 251)。

在一 70 公斤重人体内, 在液体间隔内 15%氘取代氢相应于并入约 1 公斤氘或等量约 5 公斤氘水。这些量超出任何本发明含氘化合物构想的投药量的数量级。

氘跟踪物包括氘标记药物及药剂, 在一些情况下重复地, 数千至数万毫克的氘水, 亦可用于所有年龄的健康人群包括婴儿及孕妇, 且未有事故报告(如 Pons G 与 Rey E, Pediatrics 1999 104:633; Coward WA et. al., Lancet 1979 7: 13; Schwarcz HP, Control. Clin. Trials 1984 5(4 Suppl):573; Eckhardt CL et. al. Obes Res. 2003 11: 1553; Rodewald LE et. al. J. Pediatr. 1989 114: 885; Butte NF et. al., Br. J. Nutr. 1991 65: 3; MacLennan AH et. al., Am. J. Obstet. Gynecol. 1981 139:948)。因此, 明显地, 任何氘的释放, 如在本发明化合物的代谢中, 并不引起健康上的风险。

相比于化合物 1, 本发明的化合物是对 CYP2D6 较不有效的受质, 因此其展示了降低的氧化代谢速率及降低的 CYP2D6 机理性去活化。通过观测化合物 1, 其降低了不需要的代谢性的药物与药物相互作用的程度, 降低了同时用于治疗病人的其它药物剂量调整的需要。

本发明化合物改变的性质将不会消除其结合其蛋白质目标的能力。这是由于此结合主要决定于蛋白质与抑制剂之间非共价的结合, 其可正面或负面地被同位素取代影响, 其取决于涉及其中特定的取代, 而本发明的重原子对通式 I 化合物与血清素吸收蛋白间最佳化的非共价

结合可能具有的任何负面效应为相对较小的。造成由蛋白质对小分子的非共价识别与其结合强度的主要因素包括：范德华力，氢键，离子键，分子重组，小分子的去溶剂化能，疏水性作用及，在某些实例中，预先存在结合配体的置换能。参阅，如 Goodman & Gilman 的 *The pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Edition, Hardman JG 与 Limbird LE, eds. McGraw-Hill, 2001 与 *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Silverman RB, 2004, Academic Press。

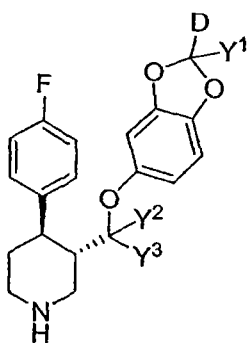
本发明的化合物具有与化合物 1 非常相似的分子布局 (molecular topology)，是由于氘取代氢并不改变分子形状且 ^{13}C 取代 ^{12}C 为构象地中性 (conformationally neutral) (Holtzer ME et. al., *Biophys. J.* 2001 80:939)。氘的替换确实造成范德华力径的轻微减少 (Wade D, *Chem. Biol. Interact.* 1999 117:191)；然而申请者相信此减少不会很大地降低分子与其受体间的结合亲和性。更进一步，相对化合物 1，本发明含氘化合物的稍小尺寸预防了其涉及与结合蛋白质新的不需要的立体位阻 (steric clashes)。

本发明化合物中氘与 ^{13}C 皆不显著地造成与蛋白质受体间的氢键或离子作用。这是由于化合物 1 与血清素吸收蛋白质之间形成的主要氢键与离子作用是通过化合物 1 中氧原子，氮原子及胺结合氢原子调节。任何附着于胺氮的氘原子在生理条件下迅速与大量溶剂质子交换。于本发明的化合物与化合物 1 间，蛋白质重组或侧链移动是相等的。本发明化合物的去溶剂化能等于或少于化合物 1，造成中性 (neutral) 或增加的受体结合亲和性；Turowski M et. al., *J. Am. Chem. Soc.* 2003 125:13836。本发明化合物中 ^{13}C 于 ^{12}C 位的取代对去溶剂化并无实际变化。

因此，本发明的化合物具有优势地保留了其与血清素吸收蛋白质牢固的结合并为血清素吸收的主动抑制剂。

具体实施方式

本发明提供一种分离的化合物，其具有通式 (I)：



(I), 或其盐; 或其前体药物或其前体药物的盐;
或其水合物, 溶剂化物或多晶形物, 其中:

D 为氘;

每一个 Y (如, Y^1 , Y^2 , Y^3) 独立地为选自氘或氢;

每一个氢原子独立地视需要地由氘取代; 及

每一个碳原子独立地视需要地由 ^{13}C 取代。

依照一优选的具体实施例, Y^1 为氘。

依照另一优选的具体实施例, 至少一个 Y^2 与 Y^3 独立地为氘。更优选地, Y^2 与 Y^3 皆为氘。

在另一优选的具体实施例中, 每一个 Y^1 , Y^2 , 与 Y^3 为氘。

在又一优选的具体实施例中, 每一个于氟苯基环上的氢原子由氘取代。

于此所用的术语“化合物”为包括通式 I 化合物其盐、前体药物, 及前体药物的盐。该术语亦包括任何前者的溶剂化物、水合物, 及多晶形物。特定描述于本申请案内本发明某些态样中的“前体药物”, “前体药物的盐”, “溶剂化物”, “水合物”, 或“多晶形物”, 在本发明其它使用了术语“化合物”的态样中若未提及此等的其他形式, 不应被解释为有意的遗漏。

本发明的化合物的盐是在该化合物的酸与碱基间形成, 如氨基官能团, 或所述化合物的碱及酸基, 如羧基官能团。依照另一优选的具体实施例, 该化合物为药物上可接受的酸加成盐。

用于此处且若非另行指明, 术语“前体药物”是指化合物的衍生物, 其可在生物条件下(体内或体外)水解, 氧化, 或进行其他反应以提供本发明化合物。前体药物可仅由这些生物条件下的反应而成为活性的, 或其在未反应形态下可具有活性。本发明中构想的前体药物实例

包括,但不限于,于此所揭露任何通式化合物的相似物或衍生物,其中包括可生物水解部分(moiety),如可生物水解酰胺,可生物水解酯,可生物水解氨基甲酸盐,可生物水解碳酸盐,可生物水解酰脲,及可生物水解磷酸盐相似物。其它前体药物的实例包括于此所揭露任何通式的化合物衍生物,其中包括-NO, -NO₂, -ONO, 或-ONO₂ 部分。前体药物通常藉由众所周知的方法制备,如描述于 Burger' s Medicinal Chemistry and Drug Discovery(1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed); 另见 Goodman 与 Gilman 著作 The Pharmacological basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs".

用于此处且若非另行指明,术语“可生物水解酰胺”,“可生物水解酯”,“可生物水解氨基甲酸盐”,“可生物水解碳酸盐”,“可生物水解酰脲”及“可生物水解磷酸盐相似物”是指相应的酰胺,酯,氨基甲酸盐,碳酸盐,酰脲或磷酸盐相似物,其任一: 1) 不破坏化合物的生物活性且给予化合物有利的体内性质,如吸收,作用持续时间,或起效;或 2) 其本身为生物上非活性的,而可于体内转变为一生物活性化合物。可生物水解酰胺的实例包括,但不局限于,低碳数烷基酰胺,α-氨基酸酰胺,烷氧酰基酰胺,及烷基氨基烷基羰基酰胺。可生物水解酯的实例包括,但不局限于,低碳数烷酯,烷氧基酰氧酯,烷基酰胺基烷基酯,及胆碱酯。可生物水解氨基甲酸盐的实例包括,但不局限于,低碳数烷基胺,取代乙撑二胺,氨基酸,羟基烷基胺,杂环与杂芳香环胺,及聚醚胺。

前体药物的盐为形成于所述前体药物酸与碱基之间的化合物,如氨基官能团(amino functional group),或所述前体药物的碱及酸基,如羧基官能团。在一优选的具体实施例中,所述前体药物盐为药物上可接受的盐。依照另一优选的具体实施例,通式 I 的化合物其可盐化前体药物的抗衡离子为药物上可接受的。药物上可接受的抗衡离子包括,例如,于此所述的酸与碱,其适合于形成药物上可接受的盐。

尤其优选的前体药物与前体药物盐是指本发明化合物投药于哺乳动物时,可增加该化合物生物上可用性的前体药物与前体药物盐(如,使口服化合物更容易吸收进入血液),或那些相对于母种(parent

species)可提高母化合物于生物间隔(如,脑或中枢神经系统)的输送。优选的前体药物包括衍生物其中含有增加水性溶解性或通过肠膜的主动运输的基团附加在于此所述的通式结构上。参阅,如 Alexander, J. et al. *Journal of Medicinal Chemistry* 1988, 31, 318-322; Bundgaard, H. *Design of Prodrugs*; Elsevier: Amsterdam, 1985; pp 1-92; Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. *Journal of Medicinal Chemistry* 1987, 30, 451-454; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; Harwood Academic Publ.; Switzerland, 1991; pp 113-191; Digenis, G. A. et al. *Handbook of Experimental Pharmacology* 1975, 28, 86-112; Friis, G. J.; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; 2 ed.; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; pp 351-385; Pitman, I. H. *Medicinal Research Reviews* 1981, 1, 189-214。

于此所述的术语“药物上可接受的”是指在完善的医学判断范畴内,适用于与人类及其它哺乳动物组织接触,而无不适当的毒性,刺激性,过敏反应及其类似性质的成分,且具有一相当的合理利益/风险比。

“药物上可接受的盐”是指任何投药于患者时非毒性的盐,其能够直接或间接地提供本发明的化合物或化合物的前体药物。“药物上可接受的抗衡离子”是盐的离子部分,其在投药于患者并从该盐中释放出后无毒性。

通常用于形成药物上可接受的盐的酸包括无机酸如硫化氢,盐酸,氢溴酸,氢碘酸,硫酸及磷酸,以及有机酸如对甲苯磺酸,水杨酸,酒石酸,酸式酒石酸(bitartaric acid),抗坏血酸,顺丁烯二酸,苯磺酸,反丁烯二酸,葡萄糖酸,葡萄糖醛酸,甲酸,谷氨酸,甲基磺酸,乙基磺酸,苯基磺酸,乳酸,草酸,对溴苯磺酸(para-bromophenylsulfonic acid),碳酸,丁二酸,柠檬酸,苯甲酸及醋酸,以及相关无机与有机酸。由此,此药物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,氯化物,溴化物,碘化物,醋酸盐,丙酸盐,癸酸盐,辛酸盐,丙烯酸盐,甲酸盐,异丁酸盐,癸酸盐,庚酸盐,丙炔酸盐,草酸盐,丙二酸盐,丁二酸盐,辛

二酸盐，癸二酸盐，反丁烯二酸盐，顺丁烯二酸盐，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，苯乙酸盐，苯丙酸盐，苯丁酸盐，柠檬酸盐，乳酸盐， β -羟基丁酸盐，乙醇酸盐，顺丁烯二酸盐，酒石酸盐，甲基磺酸盐，丙基磺酸盐，萘-1-磺酸盐，萘-2-磺酸盐，扁桃酸盐及其类似盐。优选的药物上可接受的酸加成盐包括与矿物酸形成的如盐酸及氢溴酸，尤其是与有机酸如顺丁烯二酸形成的酸加成盐。

适合与本发明前体药物酸式官能团形成药物上可接受的盐的碱包括，但不局限于，碱金属如钠，钾，与锂的氢氧化物；碱土金属如钙与镁的氢氧化物；其它金属如铝与锌的氢氧化物；氨，及有机胺，如未取代或羟基取代的一，二或三烷基胺；二环己基胺；三丁基胺；啉；N-甲基胺，N-乙基胺；二乙基胺；三乙基胺；一，二或三-(2-羟基-低碳数烷基)胺如一，二，或三-(2-羟基乙基)胺，2-羟基-叔-丁基胺，或三-(羟基甲基)甲基胺，N,N-二-低碳数烷基-N-(羟基低碳数烷基)-胺如N,N-二甲基-N-(2-羟基乙基)胺，或三-(2-羟基乙基)胺；N-甲基-D-葡萄糖胺；及氨基酸如精氨酸，赖氨酸及其相似物。

于此所述的术语“水合物”是指化合物其更进一步包括一化学计量或非化学计量的，通过非共价分子与分子间作用力结合的水。

于此所述的术语“溶剂化物”是指化合物其更进一步包括一化学计量或非化学计量的溶剂如水，丙酮，乙醇，甲醇，二氯甲烷，2-丙醇，或其相似物，其通过非共价分子与分子间作用力结合。

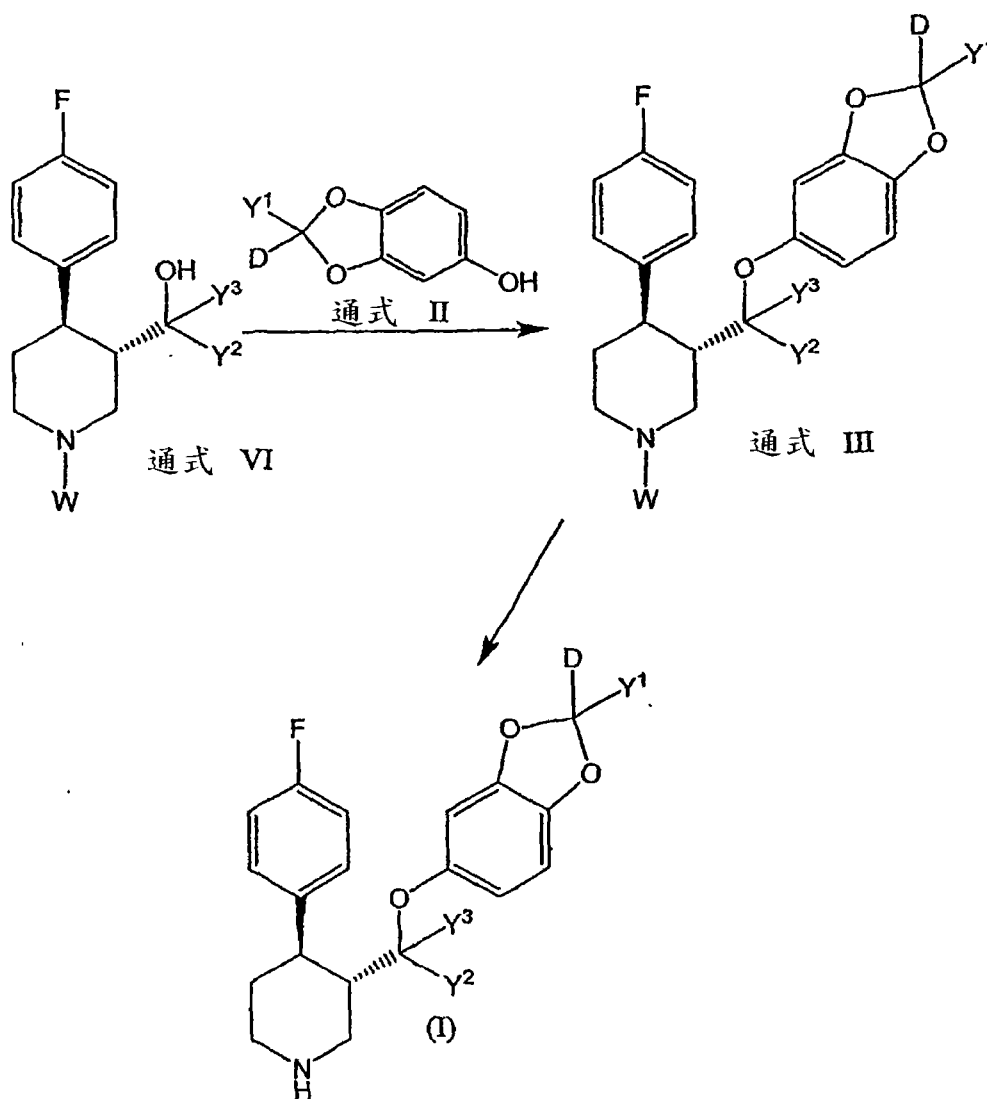
于此所述的术语“多晶形物”是指化合物的固态晶体形式或其复合物，其特性可通过物理手段如X-射线晶粉衍射图谱或红外光谱分析得到。同一化合物的不同多晶形物可展示不同物理，化学及/或光谱性质。不同的物理性质包括，但不局限于稳定性（如，对于热，光或湿度），可压缩性及密度（在配制(formulation)与产品制造上重要），吸水性，溶解度，及溶解速率与溶解性（其可影响生物可用性）。稳定性的差异可导因于化学反应的变化（如差异性氧化，由此包含一多晶形物的剂型相比于包含另一多晶形物者更快去色）或机械特性（如药片在存储

时粉碎，为一动力学上占优势的多晶形物转变为热力学上更稳定的多晶形物）或两者（如一多晶形物的药片在高湿度下更容易分解）。多晶形物不同的物理特性可影响其加工。例如，一多晶形物可相对于另一多晶形物更适合形成溶剂化物或可更难以过滤或洗去杂质，其原因可为，例如，该多晶形物颗粒的形状或大小分布。

本发明的化合物含有一个或多个不对称的碳原子。如此，本发明的化合物可以单独的立体异构体（对映异构体或非对映异构体）及立体异构体的混合物存在。据此，本发明的化合物不仅包括一立体异构体混合物，亦包括各自单独的立体异构体，大体上没有参杂其他的立体异构体。于此所用的术语“大体上没有”是指其它立体异构体其存在为少于 25%，较优选地为少于 10%的其它立体异构体，更优选地为少于 5%的其它立体异构体及最优选地为少于 2%的其它立体异构体。得到或合成非对映异构体的方法为本技术领域已熟知技术且可实践地应用于最终化合物或起始物质或中间体。在其它具体实施例中该化合物是指分离的化合物。

本发明的化合物可通过已熟知技术合成。用于本发明化合物合成的起始物质与某中间体可通过商业途径得到或可藉由已知技术及试剂合成，包括于此描述的合成图解。参阅，如 Christensen JA 与 Squires RF, 美国专利 4,007,196, 属 Ferronsan 所有; Ward N, 美国专利 6,172,233, 属 SmithKline Beecham 所有; Liu LT et. al. 美国专利 6,83,458, 属 Development Center for Biotechnology 所有; Jacewicz VW et. al., 美国专利 6,716,985, 属 SmithKline Beecham 所有; Hoorn HJ et. al., 美国专利 6,703,408, 属 Synthon BCT Technologies 所有; Rossi R et. al., 美国专利 6,583,287, 属 Recordati 所有; Brennan JP, 美国专利 6,326,496 属 Knoll 所有; Murthy KSK 与 Rey AW, 美国专利 5,962,689 属 Brantford Chemicals 所有; Adger BM etl al., 美国专利 6,066,737 属 Chirotech 所有; Lawrie KWM et. al, J.Label. Compd. Radiopharm. 1993 33: 777; Willcocks K et. al., J.Label. Compd. Radiopharm. 1993 33: 777; Zepp CM, 美国专利 5,258,517 属 Sepracor 所有; Czibula, L et.al., Eur. J. Org. Chem. 2004 15: 3336; Hughes G et. al., J. Am. Chem. Soc. 2003 125:11253; Johnson TA et. al.,

J. Am. Chem. Soc. 2001 123: 1004; 及美国专利申请案 20030004352, 20030220370, 20040073038, 20040073038, 20030018048, 及 20040215020; 每一个所述文档皆以参考并入于本文。



图解II

一种产生通式 I 化合物的便利方法于图解 II 中以图解显示, 其中 D 代表氘, 每一个 Y 独立地为选自氢或氘, 且 W 为氮保护基。氮保护基为已熟知, 其包括, 但不限于甲基, 乙基苄基, 取代苄基, 烯丙基; 及 C₁₋₆氨基甲酸亚烷基酯如氨基甲酸苄酯, 取代氨基甲酸苄酯, 氨基甲酸苄酯, 取代氨基甲酸苄酯, 氨基甲酸乙烯酯, 或氨基甲酸烯丙基酯。优选的氮保护基为甲基, 乙基苄基, 4-取代苄基, 氨基甲酸叔丁酯, 氨基甲酸苄酯, 氨基甲酸甲酯, 氨基甲酸乙酯, 氨基甲酸丙酯, 氨基甲酸乙烯酯, 及氨基甲酸烯丙基酯。更优选的 W 基包括甲基, 乙基苄

基, 氨基甲酸甲酯, 氨基甲酸乙酯, 氨基甲酸乙烯酯, 氨基甲酸烯丙基酯, 氨基甲酸苯酯, 氨基甲酸苄酯, 及氨基甲酸叔丁酯。合适的苄基取代基包括, 如 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷基-0-, 氟基, 氯基, 硝基。每一个通式 II, III 及 VI 的化合物可视需要更进一步由氘取代氢及由 ^{13}C 取代 ^{12}C 。在每一个通式 II 与 III 中, Y^1 优选地为氘。

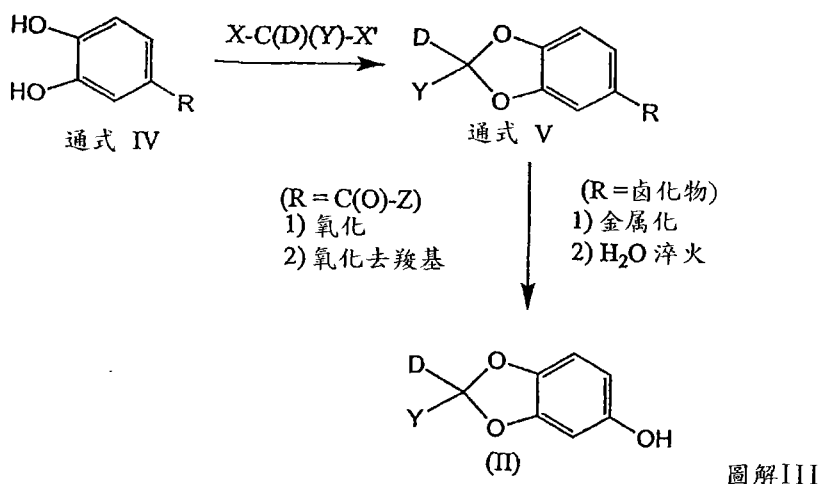
通式 VI 化合物与通式 II 化合物的反应可由单一步骤实现, 例如通过 Mitsunobu 反应 (参阅如 Mitsunobu O, Synthesis 1981,1), 其使用合适的磷烷, 如三苯基磷烷或三丁基磷烷, 等等, 及偶氮二甲酸酯, 如例如偶氮二甲酸二乙酯, 偶氮二甲酸二异丁酯, 或偶氮二甲酸二苄酯。另外, 醇可被转变为可置换的亲电子剂, 例如通过产生硫酸酯或以卤素如氯, 溴, 或碘取代氧。合适的硫酸酯包括, 但不局限于, 甲苯磺酸酯, 甲磺酸酯, 溴苯磺酸酯(brosylate), 硝基苯磺酸酯, 及三氟甲磺酸酯。一优选的合成通式 III 化合物的途径为通式 VI 化合物(其中 W 为甲基)与亚硫酰(二)氯的反应, 以产生初级氯化物, 及在使用一碱金属碱如钠或钾, 如以甲醇钠或乙醇钠形式的碱性条件下, 与通式 II 化合物置换。

其中 W 为甲基或乙基的通式 III 化合物可通过一 2-步骤程序成为 N-去保护(N-deprotected), 其程序包括首先以氯甲酸酯(如氯甲酸苯酯, 氯甲酸甲酯, 氯甲酸乙酯, 或氯甲酸乙烯酯)同时将哌啶环 N-脱烷基(N-dealkylate)并形成与所用氯甲酸酯相应的氨基甲酸酯。在简单烷基或芳基氯甲酸酯的情况下, 由此产生的氨基甲酸酯随之通过强碱如水性氢氧化钾水解以得到通式 I 化合物。通过通式 III 化合物与氯甲酸乙烯酯反应产生的氨基甲酸乙烯酯, 可以酸如 HCl 分解而得到通式 I 产物。若 W 为苄基或取代苄基, 通过加氢反应如: 在碳上使用钯催化剂如钯金属或 $Pd(OH)_2$, 与氢气或一可替换的供氢体如甲酸或甲酸胺, 可得到 N-去保护(N-deprotected)的通式 III 化合物。若 W 为氨基甲酸苄酯, 其可由与苄基相似的方法去保护, 或通过酸解如利用氢溴酸除去。若 W 为氨基甲酸叔丁酯, 通过用酸(如盐酸, 氢溴酸, 三氟醋酸, 或对甲苯磺酸)处理, 通式 III 化合物可成为 N-去保护的。氮保护基的使用与去除为本技术领域已熟知的技术, 且许多保护与去保护哌啶环的氮的另外的方法对于在有机合成具有一般技术的人是显而

易见的。

通式 II 化合物可通过酯的水解被容易地合成, 该酯的形成可由 5-甲酸基-1,3-苯并二氧杂环戊烯或 5-酮-1,3-苯并二氧杂环戊烯分别的氧化反应; 或从 5-卤素-1,3-苯并二氧杂环戊烯的金属-卤素交换, 并以水淬灭(quenching); 或藉由 5-苯并二氧杂环戊烯酸的氧化去碳酸基而得到。参阅, 如 Borzatta V et. al., PCT 国际申请案 W02004092106; Kuo L-H et. al., 美国专利申请案 2002123655, Sinon Corporation Applicant; Pansegrau PD 与 Munson BP, 美国专利 5,840,997, 属 Dakota Gasification 所有; 及 Zambrano JL 与 Dorta R, Synlett 2003 10:1545。通式 V 的含氘苯并二氧杂环戊烯前体可藉由有机合成技术中熟知的手段容易地得到, 例如, 含氘亚甲基化试剂与合适的通式 IV 的儿茶酚如 3,4-二羟基溴苯、3,4-二羟基苯甲醛、1-(3,4-二羟基苯基)-氧-烷或 1-(3,4-二羟基苯基)-氧-芳烃的反应, 会致使相应苯并二氧杂环戊烯环的闭合。合适的含氘亚甲基化试剂的实例包括, 如二卤素甲烷的一氘和二氘(di-deuterated)形态, 如二氯甲烷, 二溴甲烷, 溴氯甲烷, 或二碘甲烷。从儿茶酚(正-二羟基苯基)前体合成苯并二氧杂环戊烯为本技术领域已熟知的并记述在如 Cabedo N et.al., J. Med. Chem. 2001 44: 1794; Walz AJ and Sundberg RJ, J. Org. Chem. 2000 65:8001; Orús L et. al., J. Med. Chem. 2002 45:4128; Chang J et. al., Helv. Chim. Acta 2003 86: 2239; Moreau A et. al., Tetrahedron 2004 60:6169; 及 Panseri P et. al., 美国专利 5,936,103 属 Borregaard Italia 所有, 之中。每一个所述发表内容皆作为参考合并于本文中。

美国专利 5,936,103 提供一种有效的方法, 其可适用于可容易得到的二氯二氘甲烷以产生一优选的通式 I 与 III 的化合物, 其中 Y 为氘并于下文图解 III 中阐述。



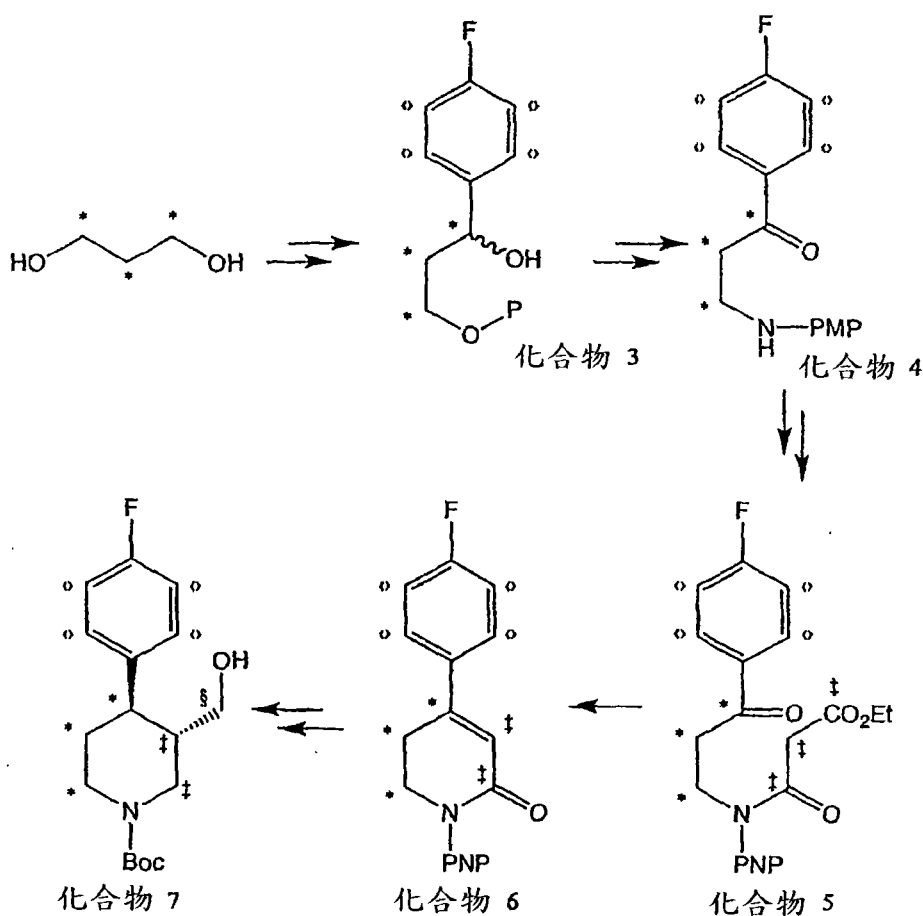
在图解 III 中，R 表示卤化物如溴化物，氯化物或碘化物；或含氧基如甲酸，甲酮，乙酮，或苯酮；D 为氘；Y 为氢或氘；X 与 X' 独立地为卤化物如溴化物，氯化物或碘化物；及 Z 为氢，低碳数烷基如 C₁₋₄ 烷基，或芳基如苯基或取代苯基。

更进一步氘取代可在通式 II 化合物内实现。例如，于羟基邻位的卤化，如于离子溶液中使用 N-溴琥珀酰亚胺，随后进行邻位保护 (O-protection) (如利用甲硅烷基如三乙基甲硅烷基或叔-丁二甲基甲硅烷基，其他者)，卤素-金属交换及氘淬火如用 D₂O，或在氘气下进行催化加氢反应，产生 6-氘苯并二氧杂环戊烯衍生物 (参阅如 Yadav JS et.al., Adv. Synth. Catal. 2004 346:77; Kirefu T, et. al. J. Label. Compd. Radiopharm. 2001 44:329)。由 1,4-二溴-2,3-二甲氧基苯起始，则以相似地手段进行卤素-氘交换，以提供 1,2-二甲氧基-3,6-二氘苯 (如，见 Albrecht M, Synthesis 1996:230)。甲氧基的裂解，则例如使用三溴化硼，然后由所述氘亚甲基化作用 (deuteromethylenation) 以产生 2-氘取代 4,7-二氘-1,3-苯并二氧杂环戊烯，其可藉由已知手段转化为通式 II 的 4,7-二氘衍生物 (见，如 DePriest RN, 美国专利 4,940,807 属 Ethyl Corporation 所有; Feugeas C, Bull. Chim. Soc. Fr. 1964:1982)。其它适合用来将氘并入的芳香取代 (aromatic substitution) 的方法对于具有有机合成技术的人为已知的。

在通式 II 化合物内其他位置，同位素取代亦可藉由已知技术实现。例如，1,3-丙二醇的数种同位素形式可于市场上购得，如 1,3-丙二醇

$^{-13}\text{C}_3$ (Sigma Aldrich(ISOTEC), St. Louis, MO); 1,3-丙二醇- ^{-13}C (Sigma Aldrich(ISOTEC), St. Louis, MO); 1,3-丙二醇- d_8 (C/D/N Isotopes, Pointe-Claire, Quebec, Canada); 及 1,3-丙二醇-2,2- d_2 -二醇 (C/D/N Isotopes, Pointe-Claire, Quebec, Canada)。该起始物质为容易转化为如下文图解 IV 所示的已知化合物 4。例如, 二醇的去一质子反应(monodeprotonation) 及一基保护(mono-protection) (如以叔-丁基二甲基甲硅烷基), 随后通过氧化将游离醇转化为醛(如 Swern 氧化), 并与 4-金属化-氟苯(如以正丁基锂将 4-溴氟苯去质子化) 反应以产生中间化合物 3。

通过二级醇的去保护(如四氢吡喃醚, 通过与二氢吡喃反应)、初级醇的邻位去保护(如氟化物源, 如在二甲基甲酰胺内的 KF(若使用甲硅烷基(silyl)保护))、产生的初级醇的活化(如氯化物, 使用三苯基磷烷/四氯化碳), 并与对茴香胺反应, 然后将该保护的二级醇氧化为酮(如以酸式氧化剂直接氧化四氢吡喃醚(THP ether), 或水解除去四氢吡喃醚后氧化), 可产生化合物 4。化合物 4 成为化合物 7 的转化(等于通式 VI, 其中 W 为叔-丁氧基羰基) 记叙于 Hughes G et. al., J. Am. Chem. Soc. 2003 125:11253。化合物 7 与通式 II 化合物的反应及之后的 N-去保护以产生通式 I 化合物, 可相似地如图解 II 所示的程序实现, 尽管可发现, 其并不需要如图解 II 所示的转化 N-甲基为氨基甲酸盐。



图解IV

在图解 IV 中, P 表示一有机合成技术中已知的合适的氧保护基。有用的氧保护基包括, 但不限于 C_{1-4} 亚烷基(alkylene), 苄基, C_{1-2} -氧甲基, 或三- C_{1-6} -甲硅烷基。PMP 表示 4-甲氧基苯基。Boc 表示叔-丁氧基羰基。标记不同分子位置以指明同位素可能取代源: “*” 表示 ^{13}C 取代是来自标记的 1, 3-丙二醇。哌啶 5 与 6 位置亦可为来自 1, 3-丁二醇的氘标记。“<>”表示氘取代是来自标记的 4-溴-氟苯(如 C/D/N 同位素)。“‡”表明来自标记的二乙基丙二酸的 ^{13}C 标记(如 Aldrich); “§”表明 ^{13}C 或氘标记, 分别来自用 ^{13}C 标记的酰化基如二甲基碳酸盐- ^{13}C (可容易地从 ^{13}C -碳酰氯(如 Isotec)与甲醇产生)进行羟基甲基的插入, 或通过利用合适的含氘“氢化物”给予体如氘硼烷(deutero-borane)来还原产生的酯基(参阅, 如 Kinugawa Y 与 Kawashima E, *Nucleic Acids Res. Suppl.* 2002:19; Turecek F 与 Hanus V, *Org. Mass Spec.* 1980 15:8)。

据发现如图解 IV 所示的任何单步骤或组合的标记步骤为可行的。图解 IV 中合成程序与反应剂阐明了通过已知手段广泛合并稳定的同位

素标记遍及通式 I 化合物的可能性，但并不意图为局限本发明的范畴。其它将同位素标记引入通式 I 化合物的手段对于那些具有有机化学技术的人为显而易见的，制备通式 I 化合物的不同方法可标记不同原子或简化它们。因此，相应地由 ^{13}C 与氘取代本发明化合物内碳与氢，属于具有普通有机合成技术的人习知的手段范畴内。

所述特定的方法及化合物并不意图局限本发明的范畴。另外的合成通式 I 化合物及其合成前体的方法包括没有明确于本文图解所示的途径中的，其属于具有普通技术化学家习知的手段范畴内。除了此所引证的合成参考文献外，反应图解与方案可通过商业可得到的结构搜索数据库软件由技术熟练的技工确定，数据库软件可为，如 SciFinder[®] (CAS division of the American Chemical Society), STN[®] (CAS division of the American Chemical Society), CrossFire Beilstein[®] (Elsevier MDL), 或英特网搜索引擎如 Google[®] 或重要的数据库如美国专利商标局文本数据库。

优化反应条件的方法，若需要减小竞争性副产物，为已知技术。反应最优化及扩大可有利地利用高速平行合成装备与电脑控制的微反应器（如 Design And Optimization in Organic Synthesis, 2nd Edition, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jähnisch, K et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004 43:406; 及其参考文献）。

于此所述的合成方法亦可另外地包括于图解 II 或 III 中任何步骤之前或之后的步骤，以加入或除去合适的保护基而最终可使于此所述通式的化合物合成。于此所述的方法企图为将一种通式的化合物转化为另一通式的化合物。转化的过程是指一个或多个化学转化，其可原位进行 (*in situ*) 或分离中间化合物进行。转化可包括藉由已知技术及方案将起始物质或中间体与附加反应剂反应，该已知技术及方案包括于此所引证的参考文献。中间体可被纯化（如，过滤，蒸馏，升华，结晶，研碎，固相萃取，层析）或不被纯化使用。

依照另一具体实施例，本发明提供一通式 II 或 III 的中间体化合物，其中每一个氢原子与碳原子为视需要地由相应的氘与 ^{13}C 取代。

本发明预见的取代物与变异的组合仅为可形成稳定化合物者。于此所述的术语“稳定”是指具有足够可用以制造的稳定性及在足够的时

间内可保持其化合物完整性以用在此所详述的用途（如配制形成治疗产物，用于产生治疗性化合物的中间体，可分离或储存的中间体化合物，治疗对提升的血清素神经传导有反应的疾病或状况）的化合物。

术语“同位素相似物”是指其仅在分子或离子的同位素组成上不同于本发明特定化合物的种类。于此所用的术语“较轻同位素相似物”与“较轻原子同位素相似物”是指不同于本发明化合物的种类，其不同处在其包括一个或多个较轻同位素原子 ^1H 或 ^{12}C （在本发明特定化合物内氘或 ^{13}C 所占位置）。由于本发明的目的， ^{11}C 并不为碳的轻同位素。

当讨论涉及同位素相似物混合物时，本发明的特定化合物亦可是指“重原子同位素化合物”以将其与其较轻的同位素相似物相区别。这是由于特定化合物及其所有较轻同位素相似物，除了化合物 1 之外，皆为通式 I 化合物。

化学命名术语学可为复杂的且不同化学命名通常可合理地用于同一结构。为了避免任何混淆，“化合物 1”是指活性血清素再吸收抑制剂的游离碱形式，该活性血清素再吸收抑制剂的药物是通过美国 FDA 认可的 NDA 号 020710 与 020936。

据发现许多通常在生物系统内出现的原子天然地以同位素混合物形式存在。由此，化合物 1 内在地包括含有少量氘与/或 ^{13}C 的同位素相似物。本发明以其范畴区分这些含有少量同位素相似物的形式，以此本发明所用的术语“化合物”是指一特定同位素相似物为主的组合物。于此所定义的化合物，在具体实施例中，包含少于 10%，优选为少于 6%，及更优选为少于 3% 的所有其它同位素相似物，包括化合物 1。可含有所有其它特定同位素相似物组合大于 10% 的物质组合物于此是指混合物且必须满足下文所述的参量。这些同位素组合物的限制，及所有于此的同位素组成参考，仅指通式 I 化合物的活性游离碱形式，但不包括前体药物的可水解部分的同位素组成，或抗衡离子的同位素组成，某些抗衡离子，如氯化物和溴化物，其天然地以混合物形式存在并包括大量百分比的多种同位素。

术语“重原子”是指较自然界主要存在的同位素有较高原子量的同位素。

术语“稳定重原子”是指非放射性重原子。

- “ ^2H ”与“D”皆是指氘。
- “立体异构体”是指对映异构体与非对映异构体
- “Nos.”是指号码
- “PDE”是指环鸟苷单磷酸-特异性磷酸二酯酶
- “cGMP”是指环鸟苷单磷酸
- “5'-GMP”是指鸟苷-5'-单磷酸
- “cAMP”是指环腺苷单磷酸
- “5'-AMP”是指腺苷-5'-单磷酸
- “PM”是指弱代谢型
- “EM”是指强代谢型
- “AIBN”是指2,2'-偶氮-二(异丁腈)
- “Boc”是指叔-丁氧羰基
- “PMP”是指4-甲氧基苯基
- “DHP”是指二氢吡喃
- “THP”是指四氢吡喃
- “THF”是指四氢呋喃
- “DMF”是指N,N-二甲基甲酰胺
- “DMSO”是指二甲基亚砷
- “亚烃基”是指一直链,支链,或部分或全部环状的烷基,其可含有一或多不饱和度,为顺式,反式,或混合顺、反双键或三键形式
- “aq.”是指水性(aqueous)
- “h”是指小时
- “min”是指分钟
- “tert”是指第三
- “卤水”是指饱和水性氯化钠
- “US”是指美国
- “FDA”是指食品与药物管理局
- “NDA”是指新药申请
- “AUC”是指血浆-时间浓度曲线下面积
- “CYP3A4”是指细胞色素 P450 氧化酶异构体 3A4
- “MC-4R”是指人类黑皮质素-4 受体

- “5-HT”是指5-羟基色胺或血清素
- “NEP”是指中性肽链内切酶（EC 3.4.24.11）
- “HMG-CoA”是指3-羟基-3-甲基戊二酰-辅酶 A
- “ETA”是指内皮 A 亚型受体
- “ETB”是指内皮 B 亚型受体
- “SSRI”是指选择性血清素再吸收抑制剂
- “PPAR”是指过氧化酶体增生物-活化受体
- “Ed.”是指编者

本发明更进一步提供组合物，其包括本发明的化合物与其较轻同位素相似物的混合物。该化合物可存在，例如，仅仅为同位素在已知位置低效并入的结果；有意或无意的氘与质子交换，如杂原子附着的氘与大量溶剂交换；或纯净化合物的目的性混合物。

在一具体实施例中，这些混合物包括至少 50%重原子同位素化合物（也就是，少于大约 50%的较轻同位素相似物）。更优选地为混合物包括至少 80%重原子同位素化合物。更优选地为混合物包括 90%重原子同位素化合物。

在另一具体实施例中，该混合物包括相对比例的通式 I 化合物及其较轻同位素相似物，在所述混合物中至少约 50%，优选为至少 80%，更优选为至少 90%，甚至更优选为至少 95%及最优选为至少 98%的化合物包括重原子同位素，位在该重原子同位素化合物内含有稳定重原子同位素的每一个位置。下文例证了此定义。本发明假定的化合物在 Y¹，Y² 与 Y³ 位置含有氘。包括该化合物及其所有可能的较轻同位素相似物的混合物与其各相对比例如下表所示。

表 1.

	Y ¹	Y ²	Y ³	相对量
化合物	D	D	D	40%
同位素相似物 1	D	D	H	15%
同位素相似物 2	D	H	D	14%
同位素相似物 3	H	D	D	13%
同位素相似物 4	D	H	H	6%

同位素相似物5	H	D	H	5%
同位素相似物6	H	H	D	4%
同位素相似物7	H	H	H	3%
包括有在指定位置的同位素的化合物的%	(40%+15%+14%+6%)=75%	(40%+15%+13%+5%)=73%	(40%+14%+13%+4%)=72%	

由表可见化合物加上较轻同位素相似物 1, 2 与 4, 包含在 Y¹ 位置的同位素氘。此等化合物以相对量为 40%, 15%, 14% 及 6% 存在于混合物中。由此, 75% 混合物包含在化合物中 Y¹ 位置的同位素。化合物加上较轻同位素相似物 1, 3 与 5, 包含在 Y² 位置的同位素氘。此等化合物以相对量为 40%, 15%, 13% 及 5% 存在于混合物中。由此, 73% 混合物包含在化合物中 Y² 位置的同位素。化合物加上较轻同位素相似物 2, 3 与 6, 包含在 Y³ 位置的同位素氘。此等化合物以相对量为 40%, 14%, 13% 及 4% 存在于混合物中。由此, 71% 混合物包含在化合物中 Y³ 位置的同位素。据此, 该混合物包含相对比例的化合物及其较轻同位素相似物以使所述混合物中 71% 的化合物包含同位素, 其在整个同位素化合物内具有稳定重原子同位素的每一个位置。

本发明亦提供组合物, 其包括有效量的任何通式 I, II, 或 III 的化合物或其盐; 或其前体药物或其前体药物的盐; 或其溶剂化物, 水合物, 或多晶形物, 若可适用; 可接受的载体。该载体必须为“可接受的”, 即可兼容于配制物中其他成分。

在一优选具体实施例中, 本发明提供一组合物, 其包括通式 I 化合物, 或药物上可接受的盐, 前体药物, 或其药物上可接受的前体药物盐; 或溶剂化物, 水合物, 或任何前者的多晶形物及药物上可接受的载体, 其中所述组合物以药学上的使用而配制(“药物组合物”)。“药物上可接受的载体”为可兼容于组合物中其它成分且在通常药用剂量下对服药者无害的载体。

可用于本发明药物组合物的药物上可接受的载体, 辅佐剂(adjutant)及媒介物(vehicle)包括, 但不局限于离子交换剂, 氧化铝, 硬脂酸铝, 卵磷脂, 血清蛋白, 如人类血清蛋白, 缓冲物如磷酸盐,

氨基乙酸，山梨酸，山梨酸钾，饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物，水，盐或电解质，如硫酸鱼精蛋白，磷酸氢二钠，磷酸氢钾，氯化钠，锌盐，胶体硅，三硅酸镁，聚乙烯吡咯烷酮，纤维物质，聚乙二醇，羟甲基纤维素钠，聚丙烯酸酯，石蜡，聚乙烯聚氧丙烯嵌段聚合物，聚乙二醇及羊毛脂。

本发明的药物组合物包括适于经由口头的，直肠的，鼻的，局部的（包括口腔的与舌下的），阴道的或非肠道的（包括皮下的，肌肉的，静脉的及真皮内的）投药者。在某些具体实施例中，本文中通式的化合物为经皮投药（如使用经皮贴剂(transdermal patch)或离子导入技术）。其它配制物可便捷地以单位剂型存在，如药片及缓释胶囊，及在脂质体内，并可以任何药剂学已熟知的方法制备。参阅，如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA(17th ed. 1985)。

此等制备方法包括一步骤，将用于投药成分的分子结合在一起如载体，其由一个或多个补充成分组成。一般，组合物的制备是通过均一紧密地将活性成分与液体载体，脂质体或微细固体载体或两者结合于一起，接着若需要则将产品成形。

在某些优选具体实施例中，化合物以口服投药。适合于口服的本发明组合物可以为分散单元存在，如胶囊，袋剂，片剂，其皆含有预定量的活性成分；为粉末或颗粒；为溶液或悬浊液，在水性液或非水性液中；或为水包油液体乳剂或油包水液体乳剂，或充满于脂质体内及为大丸药等等。软明胶胶囊可有用于包含此等悬浊液，其可有益于增加化合物吸收的速率。

片剂可通过压缩或成型制作，视需要地具有一个或多个补充成分。压缩片剂的制备可通过将活性成分于合适的机器中压缩成为自由流动的形式如粉末或颗粒，视需要地与粘合剂，润滑剂，惰性稀释剂，防腐剂，表面活性剂或分散剂混合。成型片剂的制备可通过将以惰性液体稀释剂湿润的粉末状化合物的混合物置于合适的机器中成型。片剂视需要地可镀层或刻痕，并可配制以提供缓慢或控制的释放其活性成分。配制此缓慢或控制释放的药物活性成分组合物，如本文所述或其它习知的化合物的方法，为本技术领域已熟知并记述于许多核准的

美国专利中, 其中一些包括, 但不限于, 美国专利号 4, 369, 172; 及 4, 842, 866; 5, 807, 574; 及其所引证的参考文献。镀层可用于将化合物输送至小肠(参阅, 如美国专利号 6, 548, 084, 6, 638, 534, 5, 217, 720, 及 6, 569, 457, 6, 461, 631, 6, 528, 080, 6, 800, 663, 及其所引证的参考文献), 或其可为非腐蚀性并可设计为可通过挤压以释放活性药剂(参阅, 如美国专利号 6, 706, 283)。这些专利皆于此作为参考并于文中。

在作为片剂口服使用的情况中, 通常使用的载体包括乳糖及玉米淀粉。润滑剂, 如硬脂酸镁, 通常亦可被添加。作为胶囊口服者, 有用的稀释剂包括乳糖及干玉米淀粉。以水性悬浊液口服投药, 该活性成分与乳化及助悬浊剂相结合。若需要, 某些甜味剂及/或调味剂及/或调色剂可被添加。表面活性剂如十二烷基硫酸钠可利于增加分解及吸收。

适合局部投药的组合物包括锭剂(lozenge), 其包括活性成分存在于调味基底中, 通常为蔗糖及阿拉伯树胶或黄芪胶; 及锭剂(pastille)包括活性成分存在于惰性基底中如明胶及甘油, 或蔗糖及阿拉伯树胶。

适合非肠道投药的组合物包括水性或非水性消毒注射溶液, 其可含有抗氧化剂, 缓冲液, 抑菌剂及使配制物与接受者血液等张的溶质; 及水性或非水性消毒悬浊液, 其可包括助悬浊剂及增厚剂。配制物可存在于单位剂量或多剂量容器内, 例如, 密封的安瓿及小瓶, 及可储存于冷冻干燥(干冻, lyophilized)条件下, 其仅需要于使用前添加消毒液体载体, 如注射用水。临时注射溶液与悬浊液可由消毒粉末, 颗粒及片剂制备得到。

此等注射溶液其形式可为, 如消毒可注射的水性或油质悬浊液。该悬浊液可依照已知技术通过使用合适的分散剂或润湿剂(如 Tween80)及助悬浊剂配制。消毒的可注射的制备物亦可为消毒可注射的溶液或悬浊液存在于无毒性的非肠道(parenterally)-可接受的稀释剂或溶剂中, 如于 1, 3-丁二醇内的溶液。可使用的可接受的媒介物及溶剂为甘露醇, 水, Ringer 溶液及等张氯化钠溶液。此外, 消毒、固定的油为通常作为溶剂或悬浊媒介使用。于此目的, 任何温和的固定的油可被使用, 其包括合成的单或二甘油酯。脂肪酸, 如油酸及其

甘油酯衍生物为有利于制备注射剂(injectable);天然药物上可接受的油,如橄榄油或蓖麻油,尤其在其聚氧乙烯形态。这些油剂或悬浊液亦可包含长链醇稀释剂或分散剂如 Ph. Helv 或相似的醇。

本发明的药物组合物可以栓剂的形式进行直肠或阴道投药。此等组合物可通过混合通式 I 化合物与合适的非刺激性赋形剂制备得到,该赋形剂于常温下为固态而于直肠温度下呈液态,因此其会溶解于直肠以释放活性成分。此些物质包括,但不局限于可可脂,蜂蜡及聚乙二醇。

本发明药物组合物的局部投药为尤其有利于所需治疗涉及的区域或器官为易于接受局部应用者。作为局部皮肤应用,该药物组合物将利用合适的含有悬浮或溶解于载体内的活性成分的药膏配制。本发明化合物的局部投药载体包括,但不局限于,矿物油,液态石油,白矿脂(white petroleum),丙二醇,聚氧乙烯聚氧丙烯化合物,乳化蜡及水。另外,所述药物组合物可利用合适的含有悬浮或溶解于载体内的活性成分的乳液或乳霜配制。合适的载体包括,但不局限于,矿物油,失水山梨醇单硬脂酸酯,聚山梨醇酯 60,鲸蜡酯蜡,鲸蜡硬脂醇(cetearyl alcohol),2-辛基十二烷醇,苾基醇及水。本发明的药物组合物亦可通过直肠栓剂配制或合适的灌肠剂配制而局部应用于下肠道。局部经皮贴剂与离子电渗式(iontophoretic)投药也包括于本发明内。

本发明的药物组合物可通过鼻气雾剂或吸入投药。此等组合物是依照药物配制上熟知的技术而制备,并可制备为盐溶液,藉由技艺中已知的苾基醇或其它合适的防腐剂、增强生物可用性(bioavailability)的吸收促进剂、碳氟化合物、及/或其它增溶剂或分散剂。所述投药已知为对于勃起功能性障碍药有效:Rabinowitz JD 与 Zaffaroni AC,美国专利 6,803,031,属于 Alexza Molecular Delivery Corporation 所有。

对受试者治疗的应用可为局部的,以使投药在感兴趣的部位。可使用多种技术在感兴趣的部位提供受试者药物组合物,如注射、使用导管、套管针、投弹(projectile)、普卢兰尼克胶(pluronic gel)、斯滕特氏印模(stent)、持续药物释放聚合物或其它提供内部接近的装

置。

因此，依照另一具体实施例，通式 I 化合物可并入药物组合物中以包被(coating)移植性医药装置，如修补物(prosthese)、人工瓣膜、血管移植物、斯滕特氏印模、或导管。合适的包衣(coating)及包被的移植性装置的一般制备被记述于美国专利 6,099,562; 5,886,026; 及 5,304,121。包衣通常为生物上兼容的(biocompatible)聚合物质如水凝胶聚合体、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯乙二醇二乙酸酯、及其混合物。合适的外包衣如氟硅氧烷，多糖，聚乙二醇，磷脂或其组合可视需要地进一步覆盖于所述包衣，以赋予所述组合物长效(controlled release)的特性。侵入式装置的包衣含于药物上可接受的载体、辅佐剂或媒介物的定义内，如同那些术语于文中使用。

依照另一具体实施例，本发明提供包被移植性医药装置的方法，其步骤包括将所述装置与所述包衣组合物接触。本技术领域习此技艺的人显而易见的，所述装置的包被是在移植入哺乳动物之前进行。

依照另一具体实施例，本发明提供浸渍或充填移植性药物释放装置的方法，其步骤包括将所述药物释放装置与通式 I 化合物或本发明的药物组合物接触。移植性药物释放装置包括，但不局限于，生物可降解聚合体胶囊或弹丸(bullet)，不可降解、可扩散聚合体胶囊及生物可降解聚合体糯米纸囊剂(wafer)。

依照另一具体实施例，本发明提供包被有本发明通式 I 化合物或药物组合物的移植性医药装置，所述化合物具有治疗活性。

依照另一具体实施例，本发明提供浸渍或包含本发明通式 I 化合物或药物组合物的移植性药物释放装置，所述化合物释放自所述装置并具有治疗活性。

由于从病患身上移除而得到的器官或组织，其可被浸于含有本发明药物组合物的媒介中，本发明药物组合物可涂于器官上，或本发明药物组合物可以任何其它便捷的方法应用。

本发明进一步提供药物组合物，其包括有效量的一或多个通式 I 化合物，与有效量的一或多个第二治疗剂及药物上可接受的载体组合，该第二治疗剂用于治疗或预防选自以下的状况：抑郁、高血压、泛焦

虑症、恐怖症、创伤后应激综合症、回避型人格障碍、性功能障碍；饮食性异常（包括易饿症、神经性厌食及暴食症）；肥胖、化学依赖性、聚集性头痛，偏头痛；疼痛包括神经性疼痛、糖尿病肾病、术后疼痛、心理性疼痛障碍，及慢性疼痛综合症；阿尔茨海默病，强迫症、伴随或不伴随惧旷症的恐慌症、记忆障碍、帕金森氏症、内分泌紊乱、血管痉挛、小脑性共济失调、胃肠道紊乱、精神分裂症阴性症状、纤维肌痛综合症；尿失禁包括压力性尿失禁；妥瑞综合症、拔毛癖、盗窃癖、阳痿、癌症、慢性阵发性半侧头痛及哺乳动物头痛、睡眠相关的呼吸障碍、老化引起的认知障碍、中风、头部创伤、神经退化性疾病、精神分裂症、焦虑症、攻击性与压力、体温调节紊乱、呼吸系统疾病、两极情感障碍、精神病、睡眠障碍，狂躁，急性狂躁，膀胱紊乱，泌尿生殖系统紊乱、咳嗽、呕吐、恶心、精神病如妄想症及狂躁抑郁病、抽动症、糖尿病心肌病、糖尿病视网膜病、白内障、心肌梗塞、长期疲劳、慢性疲劳、慢性疲劳综合症、早泄、烦躁、产后忧郁症、经前综合症、社交恐怖症、破坏性行为障碍、冲动控制障碍、边缘性人格障碍、不伴随多动的注意力缺陷障碍、赛一德拉格综合症、大脑缺血、脊髓损伤、亨廷顿舞蹈症、肌萎缩性侧索硬化、AIDS 诱发性痴呆、肌肉痉挛、抽搐、围产期缺氧、缺氧、心脏骤停、缺糖神经元损伤、眼部损伤及视网膜病、脑水肿、迟发型运动障碍、心脏旁路手术或移植后大脑障碍、情感障碍、情绪障碍、无恐慌症史的惧旷症、急性应激障碍、孤独症、运动障碍、轻度抑郁症(disthymic disorder)；基因或环境引起的肥胖、多囊性卵巢症、颅咽瘤、普拉德-威利(Prader-Willi)综合症、弗勒利希氏(Frohlich's)综合症、II型糖尿病、生长荷尔蒙缺陷、特纳(Turner's)综合症；过度或不需要的促炎症细胞因子分泌或生产、时差感、失眠、嗜睡、夜间遗尿症、不宁腿综合症、血管阻塞、高血糖症、高胰岛素症、高血脂症、高甘油三酯血症、糖尿病、胰岛素抵抗、糖代谢异常、糖耐量异常(IGT)状况、空腹血糖异常状况、肾小球硬化症、X综合症、冠心病、心绞痛、血管再狭窄、内皮机能障碍、动脉顺应性异常、或充血性心力衰竭。

同样在本发明范畴内的是，药物组合物包括有效量的通式 I 化合物，或其药物上可接受的盐；或其前体药物或前体药物的药物上可接

受的盐；或其溶剂化物，水合物，或多晶形物；与其组合的有效量的第二治疗剂，所述第二治疗剂用在降低化合物 1 的副作用，增强或增加化合物 1 的活性，或增加化合物 1 的药物作用时间；以及药物上可接受的载体。

用在与本发明化合物组合的另一种治疗剂包括，但不限于：
5-HT_{1A} 拮抗剂或配体；NK₁-受体拮抗剂；血清素受体拮抗剂；2-氨基-4, 5, 6, 7-四氢-6-丙氨基-苯并噻唑（普拉克索，pramipexole），其（+）-或（-）-对映异构体；氨基磺酸盐的抗痉挛剂；血清素前体或前体药物，或血清素生物合成的中间体；5-HT_{1A} 与 5-HT_{1B} 受体之一或两者的选择性激动剂或拮抗剂；含有二甲基氨基乙醇（DMAE）、 Ω 3-脂肪酸、甜菜碱、寡聚原花青素、叶酸、维生素 C、E、B₁₂、B₆、B₅ 及 β -胡萝卜素与矿物质（钙、镁、锌及硒）的组合物；环丙甲羟二羟吗啡酮；环苯扎林，或其代谢物；奥氮平；奥氮平-N-氧化物；2-羟基甲基奥氮平；非典型安定药；曲马多；醛糖还原酶抑制剂，或其前体药物；1-苏-哌甲酯；III 型、IV 型、混合的 III 型-IV 型、或 V 型磷酸二酯酶抑制剂，或酯、酰胺、前体药物、活性代谢物、或它们的组合；取代吲哚雌激素剂；（+）-1-（3, 4-二氯苯基）-3-氮杂双环[3.1.0]己烷；叶酸；甲基四氢叶酸；WAY 100635；倍他洛尔；（R）-3-N,N-二环丁基氨基-8-氟-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺 氢（2R, 3R）-酒石酸一水合物；R-托非索泮；N-乙酰基-血清素；DRD2-特异性多巴胺激动剂；5HT₄受体拮抗剂；那美芬(nalmefene)；莫索尼啉(moxonidine)；米氮平(mirtazapine)；铬；环氧化酶-2 选择性抑制剂；5-HT_{2A} 选择性受体拮抗剂；CB₁受体拮抗剂；MCH-1R 受体拮抗剂；四取代嘧啶并嘧啶；选择性多巴胺 D₄受体配体；曲美布汀(trimebutine)，费朵托嗪(fedotozine)及其混合物；NMDA 部分受体激动剂；NMDA 受体拮抗剂；胆碱酯酶抑制剂；GSK-3 抑制剂； α -2- δ 配体或其前体药物；卡瓦(kava)提取物；去甲肾上腺素再吸收抑制剂；皮质类固醇；非类固醇免疫亲和素-依赖型免疫抑制剂；N-去甲基氯氮平；美国专利申请 20040224943 公开的（R）-2, 3-苯并二氮杂卓；选择性神经元氧化一氮合成酶抑制剂；莫达非尼(modafinil)；选择性催产素拮抗剂；尼古丁受体拮抗剂；腺苷 A2a 受体拮抗剂；5-HT_{2C}受体拮抗剂；AMPA 受体

增效剂；尼古丁部分激动剂；茛达酮(irindalone)； δ 阿片受体配体；生长激素促分泌素；对-氯-N-(2-吗啉基乙基)-苯甲酰胺及其代谢物；任何该另一种治疗剂其药物上可接受的盐；或其前述的二个或更多个的组合。

5-HT_{1A}拮抗剂及配体的实例包括，但不局限于，烯丙洛尔、WAY 100135、WAY 100635、螺哌隆(spiperone)、心得乐(pindolol)、(S)-UH-301、喷布洛尔(penbutolol)、普耐洛尔(propranolol)、特西哌啉(tertatolol)；(R)-5-氨基甲酰-8-氟-3-N,N-二取代-氨基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃；及那些揭露于美国专利 5,776,969；5,958,429；6,136,861；6,656,951；6,780,860；6,815,448；6,821,981；6,861,427；6,894,053；及美国专利申请案 20050085475 者。

NK₁-受体拮抗剂的实例包括，但不局限于，那些揭露于美国专利 6,162,805；6,878,732；美国专利申请案 20050137208 者；以及能抑制沙鼠的 NK₁-受体拮抗剂诱导的拍脚(foot tapping)，或减弱豚鼠幼鼠的隔离所致发声(separation-induced vocalization)的 CNS-渗入剂。

氨基磺酸盐的抗痉挛剂的实例包括，但不局限于，托吡酯及那些于美国专利 5,384,327 中揭露及引用的内容。

血清素前体或前体药物，或血清素生物合成的中间体的实例包括，但不局限于，L-色氨酸，L-5-羟基色氨酸，二乙基 N-苄氧基羰基-5-苄氧基羰基氧基-L-色氨酰-L-天冬氨酸盐，二苄基 N-苄氧基羰基-5-羟基-L-色氨酰天冬氨酸盐，5-羟基-L-色氨酰-L-天冬氨酸三水合物，二乙基 N-苄氧基羰基-5-羟基-L-色氨酰-L-谷氨酸盐，二乙基 5-羟基-L-色氨酰-L-谷氨酸氢氯化物，二乙基 L-苄氧基羰基-5-羟基色氨酰-L-谷氨酸盐，5-羟基-L-色氨酰-L-谷氨酸，N-苄氧基羰基-5-羟基-L-色氨酸的五氯苯酯，N-苄氧基羰基-5-羟基-L-色氨酰-L-酪氨酸的甲酯，N-乙酰基-5-羟基-L-色氨酸，N-乙酰基-5-羟基-L-色氨酰-L-酪氨酸的甲酯，n-乙酰基-5-羟基-L-色氨酰-5-羟基-L-色氨酸的甲酯，5-羟基-L-色氨酰-L-丙氨酸水合物，5-羟基-L-色氨酰-L-缬氨酸，5-羟基-L-色氨酰-L-亮氨酸，5-羟基-L-色氨酰-L-脯氨酸，5-羟基-L-色氨酰-L-苯基丙氨酸，5-羟基-L-色氨酰-5-羟基-L-色氨酸，5-羟基-L-

色氨酰-L-色氨酸, 1-5-羟基色氨酰-L-丝氨酸, 5-羟基-L-色氨酰-L-精氨酸, 5-羟基-L-色氨酰氨基乙酸, 5-羟基-L-色氨酰- γ -氨基丁酸, 5-羟基-L-色氨酰胺水合物, 5-羟基-L-色氨酰-L-组氨酸的甲酯, L-5-羟基色氨酸的苄酯, N-苄氧基羰基-5-羟基-L-色氨酰-5-羟基-L-色氨酸的苄酯, 5-羟基-L-色氨酰-5-羟基-L-色氨酸半水合物, 5-羟基色氨酸次黄苷酸盐, (DL) 5-羟基色氨酸的茶碱盐, 及其组合。

非典型安定药的实例包括, 但不局限于, 利培酮(risperidone), 氯氮平, 思瑞康(seroquel), 舍吲哚(sertindole), 奇拉西酮(ziprasidone), 苯噻啉乙胺(zotepine), 奥氮平, 伊潘立酮(iloperidone), Org 5222, 美哌隆(melperone), 安哌齐持(amperozide), SM-9018, JL-13, 及其药物上可接受的盐。

醛糖还原酶抑制剂的实例包括, 但不局限于, 非达司他(fidarestat), 依帕司他(epalrestat), 米那司他(minalrestat), SPR-210, 及则那司他(zenarestat)或唑泊司他(zopolrestat), 或其前体药物。

5-HT_{1A} 与 5-HT_{1D} 受体之一或两者的选择性激动剂或拮抗剂的实例包括, 但不局限于, 揭露于美国专利 6,562,813 中的内容。

III 型磷酸二酯酶抑制剂的实例包括, 但不局限于, 联吡啶如氨利酮(amrinone)、米利酮(milrinone)及奥普利农(olprinone); 阿那格雷雷(anagrelide), 贝莫拉但(bemoradan), 异丁司特(ibudilast), 伊索马唑(isomazole), 利沙齐农(lixazinone), 莫他匹酮(motapizone), 奥普利农(olprinone), 酞嗪诺(phthalazinol), 匹莫苯(pimobendan), 喹齐酮(quazinone), 氰胍佐旦(siguazodan)及曲喹辛(trequinsin)。

钙通道阻止剂的实例包括, 但不局限于, 氨氯地平(amlodipine), 地尔硫卓(diltiazem), 非洛地平(felodipine), 伊拉地平(isradipine), 尼卡地平(nicardipine), 硝苯地平(nifedipine)及维拉帕米(verapamil)。

混合的 III 型-IV 型磷酸二酯酶抑制剂包括, 但不局限于, 阿那格雷雷, 贝莫拉但, 异丁司特, 伊索马唑, 利沙齐农, 莫他匹酮, 奥普利农, 酞嗪诺, 匹莫苯, 喹齐酮, 氰胍佐旦及曲喹辛。

IV 型磷酸二酯酶抑制剂的实例包括, 但不局限于, 吡咯烷酮

(pyrrolidinone)，尤其为咯利普兰(rolipram)；喹唑啉二酮(quinazolinedione)，黄嘌呤衍生物，苯基乙基吡啶，四氢嘧啶酮，二氮杂卓衍生物，氨基甲酸酯衍生物，萘啶酮，苯并呋喃，萘衍生物，嘌呤衍生物，咪唑烷酮，环己烷羧酸，苯甲酰胺，吡啶哒嗪酮(pyridopyridazinone)，苯并噻吩，依坦特洛(etazolate)，S⁻ (+) - 海罂粟碱(glaucine)，取代苯基化合物及取代二苯基化合物如进一步揭露于美国专利 6,403,597 者。

V 型磷酸二酯酶抑制剂的实例包括，但不局限于，西地那非(sildenafil)，伐地那非(vardenafil)，他达那非(tadalafil)，扎普司特(zaprinast)，双嘧达莫(dipyridamole)，3-异丁基-8-(6-甲氧基-异喹啉-4-基甲基)-1-甲基-3,7-二氢-嘌呤-2,6-二酮；及那些揭露于美国专利申请案 20030055070；20040044005；20030139429 者。

取代吲哚雌激素剂的实例包括，但不局限于，于美国专利 6,369,051 所揭露及引用的内容。

DRD2-特异性多巴胺激动剂的实例包括，但不局限于溴隐亭(bromocriptine)。

5HT₄受体拮抗剂的实例包括，但不局限于，A-85380，SB 204070，SB 207226，SB 207058，SB 207710，SB 205800，SB 203186，SDZ 205557，N 3389，FK 1052，SC 56184，SC 53606，DAU 6258，GR 125487，GR 113808，RS 23597，RS 39604，LY-353433 及 R 50595。

环氧化酶-2 选择性抑制剂的实例包括，但不局限于，赛来西布(celecoxib)，伐地西布(valdecoxib)，德拉西布(deracoxib)，罗非西布(rofecoxib)，依托西布(etoricoxib)，替马西布(tilmacoxib)，西米考昔(cimicoxib) 及于美国专利申请案 20050080084 及 20050085477 内揭露及引用的内容。

5-HT_{2A} 受体拮抗剂的实例包括，但不局限于，于美国专利申请案 20050070577 内揭露及引用的内容。

CB₁ 受体拮抗剂包括，但不局限于，利莫那班(rimonabant) 及于美国专利申请案 20040248956，20050009870，20050014786，20050054659，20050080087，及 20050143381 内揭露及引用的内容。

选择性 MCH-1R 受体拮抗剂的实例包括，但不局限于，于美国专利

申请案 20050009815 及 20050026915 内揭露及引证的内容。

四取代嘧啶并嘧啶的实例包括，但不局限于，双嘧达莫(dipyridamole)，莫匹达莫(mopidamole)，双嘧达莫一乙酸酯，2,6-二-(2,2-二甲基-1,3-二恶烷-4-基)-甲氧基-4,8-二-哌啶并嘧啶-嘧啶；2,6-二-(2,3-二甲氧基丙氧基)-4,8-二-哌啶并嘧啶并嘧啶；2,6-二-[N,N-二(2-甲氧基)乙基]-4,6-二-哌啶并嘧啶并嘧啶-；及 2,6-二(二羟乙基氨基)-4,8-二-4-甲氧基苄基氨基嘧啶并嘧啶-。

选择性多巴胺 D4 受体配体的实例包括，但不局限于，匹泮哌隆(pipamperone)，法南色林(fananserin)，L-745,870，PNU-101387G 及 U-101387。

NMDA 部分受体激动剂的实例包括，但不局限于，D-环丝氨酸。

NMDA 受体拮抗剂的实例包括，但不局限于，美沙芬(dextromethorphan)，右啡烷(dextrorphan)，金刚烷胺，及美金胺(memantine)。

胆碱酯酶抑制剂的实例包括，但不局限于，他可林(tacrine)，多奈哌齐(donepezil)，艾亩酚(edrophonium)，雪花莲碱(galantamine)，毒扁豆碱(physostigmine)，依斯的明(eptastigmine)，吡斯的明(pyridostigmine)，新斯的明(neostigmine)，更斯的明(ganstigmine)，酒石酸卡巴拉汀(rivastigmine)，地美卡林(demecarium)，安贝氯铵(ambenonium)，沙林(sarin)，美曲膦脂(metrifonate)，索曼(soman)，塔崩(tabun)，及氟磷酸二异丙酯。

GSK-3 抑制剂的实例包括，但不局限于，于美国专利申请案 20050026946 内揭露及引证的内容。

α -2- δ 配体的实例包括，但不局限于，加巴喷丁(gabapentin)，普瑞巴林(pregabalin)，[(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)二环[-3.2.0]庚-6-基]醋酸，3-(1-氨基甲基环己基甲基)-4H-[1,2,4]-恶二唑-5-酮，C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲胺，(3S,4S)-(1-氨基-3,4-二甲基环戊基)-醋酸，(1 α ,3 α ,5 α)-(3-氨基-二环[3.2.0]庚-3-基)-醋酸，(3S,5R)-3-氨基-5-甲基辛酸，(3S,5R)-3-氨基-5-甲基庚酸，(3S,5R)-3-氨基-5-甲基壬酸，及(3S,5R)-3-氨基-5-甲基辛酸。

去甲肾上腺素再吸收抑制剂的实例包括,但不局限于,去甲丙咪嗪,丙咪嗪,阿莫沙平(amoxapine),去甲替林(nortriptyline),普罗替林(protriptyline),阿托西汀(atomoxetine),羟丙替林(oxaprotiline),麦普替林(maprotiline),瑞波西汀(reboxetine),1-[1-(3-氯苯基)-2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基]环己醇;及揭露于美国专利申请案 20050014848 的内容。

皮质类固醇的实例包括,但步局限于,脱氢皮质醇(prednisolone),布地奈德(budesonide),可的松(cortisone),地塞米松(dexamethasone),氢化可的松(hydrocortisone),甲强龙(methylprednisolone),丙酸氟替卡松(fluticasone),强的松(prednisone),去炎松(triamcinolone),及双弗拉松(diflorasone)。

非类固醇免疫亲和素-依赖型免疫抑制剂的实例包括,但不局限于,环孢霉素,大环哌喃(tacrolimus), ISAtx247, 子囊素(ascomycin),吡美莫司(pimecrolimus),帕雷霉素(rapamycin),及依维菌素(everolimus)。

选择性神经元氧化一氮合成酶抑制剂的实例包括,但不局限于,于美国专利申请案 20040229911 内所揭露的内容。

选择性催产素拮抗剂的实例包括,但不局限于, L-368,899。

尼古丁受体拮抗剂例的实包括,但不局限于,美加明(mecamylamine),金刚烷胺,盘必啉(pempidine),二氢- β -刺桐定碱(dihydro- β -erythroidine),六甲胺,刺桐啉(erysodine),松达氯铵(chlorisondamine),咪噻芬(trimethaphan camsylate),氯化筒箭毒碱(tubocurarine chloride),d-筒箭毒碱,及其旋光异构体。

腺苷 A2a 受体拮抗剂的实包括,但不局限于,于美国专利申请案 20030139395 内揭露的内容。

5-HT_{2c} 受体拮抗剂,反向激动剂及部分激动剂的实例包括,但不局限于,酮色林(ketanserin), SB 242084, SB 206553, SB 243213, SB 228356, 利坦色林(ritanserin),德伦环烷(deramciclane),米氮平,米安色林(mianserine),舍吲哚, YM 35992, Ro 60-0795, Org 38457, Org 13962, EGIS 8465 及 RS 102221。

AMPA 受体增效剂的实例包括,但不局限于,[(甲基乙基)磺酰

基][2-[4-(4-{2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基}苯基)苯基]丙基]胺，{ (2R)-2-[4-(4-{2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基}苯基)苯基]丙基}[(甲基乙基)磺酰基]胺，N-2-(4-(3-噻吩基)苯基)丙基-2-丙烷磺酰胺，[2-氟-2-(4-{3-[(甲基磺酰基)氨基]苯基}苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺，及，单独地，[2-氟-2-(4-{3-[(甲基磺酰基)氨基]苯基}苯基)丙基][(甲基乙基)磺酰基]胺的每一个对映异构体。

尼古丁受体部分激动剂的实例包括，但不局限于，于美国专利申请案 20010036943 及 20030109544 揭露的内容。

8 阿片受体配体的实例包括，但不局限于，于美国专利申请案 20020077323 揭露及引证的内容。

生长激素促分泌素的实例包括，但不局限于，于美国专利申请案 20020002137 及 20020086865 揭露的内容。

在另一具体实施例中，本发明提供通式 I 化合物及第二治疗剂的分开剂量形式(separate dosage form)，其中，所述化合物及所述第二治疗剂为相互联合。于此所述的术语“相互联合(associated with one another)”指所述分开剂量形式包装于同一容器内(如，在相互粘连的单独泡沫塑料(blister pack)内，在有间隔的容器的单独间隔(compartment)内，在同一盒子的单独容器(vessel)内，等等)，或其他相互粘连者，显而易见地，分开剂量形式将被共同售出及投药(相互少于 24 小时内，连续地或同时地)。

在本发明的药物组合物中，通式 I 化合物是以有效量存在。于此所用的术语“有效量”是指以合适的给药方案投药时，此含量足够有效地降低或改善严重性、持续时间或进程，或增强与血清素神经传导不足有关的障碍所危害的功能，防止特征为血清素神经传导不足的障碍的进展，造成特征为血清素神经传导不足的障碍的恢复，或增强或改进另一疗法的预防效果或疗效。

在某些优选的具体实施例中，依照本发明的治疗，提供减轻或预防与血清素神经传导不足有关的障碍的至少一个症状或表现，根据体外或体内测定，细胞血清素吸收的抑制至少为约 10%，更优选地为 20%，30%，40%，50%，60%，70%，80%，90%，95%，98%或 99%。关于血清素再吸收活性的抑制，术语“有效量”是指此含量，单独或与其它治疗

剂组合，致使病患或生物样品内的血清素含量或浓度产生可观测到的增加，，对与血清素神经传导减少或不足有关的状态、缺陷、症状、综合症或疾病的修正或减轻；或对与正常或增加的血清素神经传导有关的状态、活动或反应的诱导。

对于动物与人类剂量的相互关系(以每平方公尺身体表面的毫克数为基准)描述于 Freireich et al., (1996) Cancer Chemother Rep 50: 219。身体表面面积可近似地由病人的身高与体重确定。参阅，如 Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, N.Y., 1970, 537。通式 I 化合物的有效量范围可从大约 0.001mg/kg 至大约 500mg/kg，更优选地为 0.01mg/kg 至大约 50mg/kg，又更优选地为 0.025mg/kg 至大约 1.5mg/kg。有效剂量亦可依本技术领域习此技艺人士的认知而变化，其取决于治疗的疾病，疾病的严重性，投药途径，患者的性别、年龄及大体健康状况，赋形剂的使用，与其它治疗如使用其它治疗剂共同使用的可能性以及诊断医生的判断。

至于包含第二治疗剂的药物组合物，所述第二治疗剂的有效量为，介于仅使用所述另一种试剂的单一治疗方案的一般使用剂量的大约 20%与 100%之间。优选的有效量为介于正常单一治疗剂量的大约 70%与 100%之间。这些第二治疗剂的正常单一治疗剂量(monotherapeutic dosage)为本技术领域已知。参阅，如 Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000)，每一个参考文献为完整地作为参考并入于此。

可预料一些于上文所列的第二治疗剂与本发明的化合物协同作用。当此情形发生时，可使第二治疗剂与/或通式 I 化合物的有效剂量少于单一治疗所需剂量。其优势在于，减小第二治疗剂或通式 I 化合物的毒性副作用，功效的协同改善，投药或使用的简易性的改善及/或整个化合物制备或配制的费用的降低。

治疗方法

在一具体实施例中，本发明提供抑制血清素在受试者体内吸收的方法，其步骤包括将有效量通式 I 化合物投予所述受试者，优选地为另

外包括药物上可接受的载体作为组合物的一部分。本方法可优选地用于治疗受试者，其患有或易患有一或多个选自下列的疾病或障碍：抑郁、强迫症、泛焦虑症、创伤后应激综合症、重度抑郁、恐慌症、社交恐怖症、经期前综合症、心脏异常、非心源性胸痛；吸烟成瘾（使其停止或预防反复发作）；血小板活化状态降低、酒精中毒与酒精依赖性；精神病综合症包括愤怒、拒绝敏感、及缺乏精神上或体力活力；晚黄体期焦虑症、早泄、老年性痴呆、肥胖、帕金森氏症、或犬式情感攻击。

所述方法亦可用于治疗受试者，其患有或易患有下列状况者以用于癌细胞生长的抑制，通过成骨细胞刺激以刺激骨骼形成的方法，皮肤病或障碍如过度增生或发炎性皮肤病的治疗，及女性过早高潮的治疗。其它具体实施例包括任何于此的方法，其中所述受试者被确认为需要所指明的治疗。

更优选地为本方法是用于治疗受试者，其患有或易患有一或多个选自重抑郁症，强迫症，恐慌症，社交焦虑障碍，泛焦虑症，创伤后应激障碍，及经前不悦症(premenstrual dysphoric disorder)的疾病或障碍。

本发明的另一态样是用于抑制受试者体内血清素吸收的通式 I 化合物。优选地为使用于受试者的上述疾病、障碍或症状的治疗或预防。

本发明的另一态样是使用通式 I 化合物制造用于抑制受试者体内血清素吸收的药物的用途。优选地为所述药物是使用用于治疗或预防受试者的上述疾病、障碍或症状。

在另一具体实施例中，所述治疗方法进一步包括的步骤为将一或多个的另一种治疗剂投予所述的患者，所述的另一种治疗剂，单独或与化合物 1 组合，能有效地治疗抑郁、高血压、泛焦虑症、恐怖症、创伤后应激综合症、回避型人格障碍、性功能障碍；饮食性异常（包括易饿症、神经性厌食及暴食症）；肥胖、化学依赖性、聚集性头痛、偏头痛；疼痛包括神经性疼痛、糖尿病肾病、术后疼痛、心理性疼痛障碍、及慢性疼痛综合症；阿尔茨海默病、强迫症、伴随或不伴随惧旷症的恐慌症、记忆障碍、帕金森氏症、内分泌紊乱、血管痉挛、小脑性共济失调、肠道紊乱、精神分裂症的阴性症状、经前综合症、纤维

肌痛综合症；尿失禁，包括压力性尿失禁；妥瑞综合症、拔毛癖、盗窃癖、阳痿、癌症、慢性阵发性半侧头痛及哺乳动物头痛、睡眠相关的呼吸障碍、老化引起的认知障碍、中风、头部创伤、神经退化性疾病、精神分裂症、焦虑症、攻击性与压力、体温调节紊乱、呼吸系统疾病、两极情感障碍、精神病、睡眠障碍；狂躁，包括急性狂躁；膀胱紊乱，泌尿生殖系统紊乱、咳嗽、呕吐、恶心、精神病如妄想症及狂躁抑郁病、抽动症、糖尿病心肌病、糖尿病视网膜病、白内障、心肌梗塞、长期疲劳、慢性疲劳、慢性疲劳综合症、早泄、烦躁、产后忧郁症、社交恐怖症、破坏性行为障碍、冲动控制障碍、边缘性人格障碍、不伴随多动的注意力缺陷障碍、赛一德拉格综合症、大脑缺血、脊髓损伤、亨廷顿舞蹈症、肌萎缩性侧索硬化、AIDS 诱发性痴呆、肌肉痉挛、抽搐、围产期缺氧、缺氧、心脏骤停、缺糖神经元损伤、眼部损伤及视网膜病、脑水肿、迟发型运动障碍、心脏旁路手术或移植后大脑障碍、情感障碍、情绪障碍、无恐慌症史的惧旷症、及急性应激障碍；并降低化合物 1 的副作用，提高或增强化合物 1 的活性，或增加化合物 1 的药物作用时间。

在另一具体实施例中，所述治疗方法包括更进一步的步骤为将一或多个的另一种治疗剂投予所述的患者，所述的另一种治疗剂，单独或与化合物 1 组合，能有效地治疗下列状况之一或多者：孤独症、运动障碍、轻度抑郁症、基因或环境引起的肥胖、多囊性卵巢症、颅咽瘤、普拉德-威利(Prader-Willi)综合症、弗勒利希氏(Frohlich's)综合症、II 型糖尿病、生长荷尔蒙缺陷、特纳(Turner's)综合症；促炎症细胞因子分泌或生产、时差感、失眠、嗜睡、夜间遗尿症、不宁腿综合症、血管阻塞、高血糖症、高胰岛素症、高血脂症、高甘油三酯血症、糖尿病、胰岛素抵抗、糖代谢异常、糖耐量异常(IGT)状况、空腹血糖异常状况、肾小球硬化症、X 综合症、冠心病、心绞痛、血管再狭窄、内皮机能障碍、动脉顺应性异常、或充血性心力衰竭；或增加化合物 1 的起效(onset of action)。

在每一个上述具体实施例中，所述第二治疗剂可与通式 I 化合物共同投药，以单一剂型的部分(part of a single dosage)或分开剂量形式的方式。或者，该第二治疗剂可投药于通式 I 化合物投药之前，连

续地，或之后。在此组合治疗中，所述本发明的化合物与所述第二治疗剂皆以常规方法投用。所述第二治疗剂的投药可发生于通式 I 化合物投药之前，同时地，及/或之后。若所述第二治疗剂与通式 I 化合物共同投药，所述二(或更多)试剂可以单一剂型投药(例如包括通式 I 化合物的本发明组合物，如上述的第二治疗剂，以及药物上可接受的载体)，或以分开剂量形式投药。包括通式 I 化合物及第二治疗剂的本发明组合物对受试者的投药，并不排除在疗程内其它时间对所述受试者分开授予所述第二治疗剂，任何其它治疗剂或任何本发明的化合物。

适用于本发明方法的第二治疗剂的有效量为本技术领域中文献中习此技艺人士已熟知的且剂量使用(dosing)的指导可于本文引证的专利内查得，及于 Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), 以及其它医药教科书。然而，习此技艺人士有权决定所述另一种试剂的最佳的有效量范围。

在一本发明的具体实施例中，其中一或多个第二治疗剂被投药于动物，当未授予第二治疗剂时，通式 I 化合物的有效量少于其有效量。在另一具体实施例中，当未授予通式 I 化合物时，所述第二治疗剂的有效量少于其有效量(也就是，于单一治疗时每一个第二治疗剂的投药量)。以此方法，与任一试剂的高剂量相关的不需要的副作用可被减到最小。其它可能的优势(包括无局限性的改善给药方案及/或降低药物成本)对习此技艺的人士为显而易见的。

适用于所述治疗方法的第二治疗剂同于上述的作为组合的组合物的一部分。

依照另一态样，本发明提供通式 I 化合物及一或多个上述第二治疗剂，以单一组合物或分开剂量形式用于治疗或预防受试者的上述疾病，障碍或症状。

在又另一态样中，本发明提供通式 I 化合物及一或多个上述第二治疗剂的制药用途，其以单一组合物或分开剂量形式用于治疗或预防受试者的上述疾病，障碍或症状。

本发明的化合物可由已知方法容易地测定生物活性。例如，于体外

测定其与血清素运输体(serotonin transporter)结合的方法可使用重组细胞株得到,如参阅 Poss MA et. al., 美国专利第 6,225,324 号,属于 Bristol-Myers Squibb 所有;以及使用体外大脑组织得到,如参阅 Young JW et. al., 美国专利第 5,648,396 号,属于 Sepracor 所有;及 Habert E et. al., Eur. J. Pharmacol 1985 118: 107。

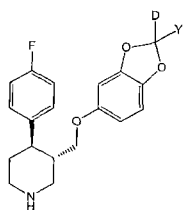
抑郁症动物模型提供与人类对抗抑郁药物的临床反应相关联的再现性读出(reproducible readout),包括血清素再吸收抑制剂及特定化合物 1。例如,参阅下列对于著名的强迫游泳实验与悬尾实验的描述: Porsolt RD et. al., Eur. J. Pharmacol. 1979. 57:201; Detke MJ et. al., Psychopharmacology 1995 121: 66; “Drug Discovery and Evaluation”, Vogel HG 与 Vogel WH (eds.), p. 304, 1997, Springer-Verlag, New York; 及 El Yacoubi M et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003 100: 6227;。每一个本发明的化合物可于此等动物模型内实验。

本发明化合物的代谢速率可被测定并与现有的化合物 1 相比较,例如,异源表现(heterologously expressed)的 CYP2D6,或人类肝微粒体(皆可由 BD Gentest, Woburn, MA 得到)。所述化合物亦可于整个动物体内实验,如通过口腔或非肠道(parenteral)投药,测定所投予化合物的消除,及,若需要,代谢物的出现。测定方法为已熟知的,如参阅 Segura M et. al., Rapid Commun. Mass Spectrom. 2003 17: 1455;及 Hartter S et. al., Ther. Drug Monit. 1994 16:400。本发明化合物造成 CYP2D6 的失活亦可藉由已知手段测定相关酶参量如 k_{INACT} 而量测。参阅如 Bertelsen KM et. al., Drug Metab. Dispos. 2003 31: 289。通式 I 化合物对其他已知由细胞色素 2D 家族酶代谢的药物的效果,亦可被测定并与化合物 1 产生的相关效果比较;如,参阅 Hashimoto K et. al., Eur. J. Pharmacol. 1993 228:247。此相互作用可于化合物 1 及通式 I 化合物单一投药之后,或重复投药之后量测累计的细胞色素的失活而测定。

诊断方法及套组

依照另一具体实施例,本发明提供在生物样品中测定化合物 1 浓度的方法,其步骤包括:

- a. 向所述生物样品加入已知浓度的第二化合物，所述第二化合物具有通式：



(I)，或其盐，其中：

D 为氘；

每一个 Y 独立地选自氘或氢；

每一个氢原子视需要地由氘取代；及

每一个碳原子视需要地由 ^{13}C 取代。

- b. 对所述生物样品使用测定装置，该装置可区别化合物 1 与所述第二化合物；
- c. 校准所述测定装置以使化合物 1 的检测量与已知的加到所述生物样品中的第二化合物的浓度相关联；及
- d. 通过比较化合物 1 的检测量与已知的加到所述生物样品中第二化合物的浓度的检测量，测定所述生物样品中化合物 1 的浓度。

可区别化合物 1 与所述第二化合物的测定装置包括任何可区别两个具有相同结构的化合物的测定装置，但其中一化合物相对于另一化合物含有一个或多个重原子同位素的除外。此等测定装置优选的为质谱仪。

在一优选的具体实施例中，在所述第二化合物中至少三个组合的氢原子与碳原子相应地为氘与 ^{13}C ；也就是 $(\text{D 总数}) + (^{13}\text{C 数}) \geq 3$ 。

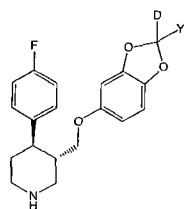
在另一优选的具体实施例中，所述方法包括额外的步骤为通过在步骤 b 之前的有机或固相萃取从所述生物样品中分离化合物 1 与所述第二化合物。

化合物 1 与所述第二化合物具有相似的溶解度，萃取与层析性质，但明显不同的分子量。因此，所述第二化合物可作为包含有机或固相萃取步骤的方法的内标物(internal standard)，以测定萃取的效率及确保化合物 1 真实浓度的精确测定。(参阅 Tuchman M 与 McCann MT, Clin. Chem. 1999 45: 571; Leis HJ et. al., J. Mass Spectrom. 2001 36: 923; Taylor RL et. al., Clin. Chem. 2002 48:1511)。

由于其不含放射性，本发明的化合物（所述第二化合物）尤其适用于此方法且因此对于处理所述化合物的人不具有危害。由此，不需要较通常应用于临床样品分析的方法更多的防范。

此外，稳定的标记同位素已长时间被使用于辅助研究细胞色素 P450 酶的酶机制(enzymatic mechanism)。(如 Korzekwa KR et. al.,, Drug Metab. Rev. 1995 27:45 及其参考文献; Kraus JA 与 Guengerich FP, J. Biol. Chem. 2005 280: 19496; Mitchell KH et.al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003 109: 3784)。

在另一具体实施例中，本发明提供诊断套组，其包括 a) 一或多个诊断化合物其具有通式 I，



，或其盐，其中：

D 为氘；

每一个 Y 独立地选自氢或氘；

每一个氢原子视需要地由氘取代；及

每一个碳原子视需要地由 ^{13}C 取代；及

b) 使用所述化合物测定生物样品中的测试化合物的浓度的说明指导。

在另一具体实施例中，本发明提供评测通式 I 化合物的代谢稳定性的方法，其步骤包括将通式 I 化合物或其酸加成盐与代谢酶源接触一段时间；并于所述那段时间后，比较所述化合物与所述化合物的代谢产物的量。

在一优选的具体实施例中，所述方法包括额外的步骤为在所述时间的中间时刻(interval)，比较所述化合物与所述化合物的所述代谢产物的量。此方法可确定所述化合物的代谢速率。

在另一优选的具体实施例中，所述方法包括额外的步骤为将通式 I 化合物与所述代谢酶源接触；于所述那段时间后比较所述通式 I 化合物与所述通式 I 化合物的代谢产物的量并确定所述通式 I 化合物的代谢速率；以及比较化合物 1 与所述通式 I 化合物的代谢稳定性。此方法适用于测定通式 I 化合物上另外的氘或 ^{13}C 取代是否可引起代谢稳定

性的提高, 及其取代位置。所述方法亦适用于比较通式 I 化合物与化合物 1 的代谢稳定性。

代谢酶源可为纯化、分离或部分纯化的代谢蛋白质, 如细胞色素 P450; 生物片段, 如肝微粒体片段; 或一片代谢器官, 如肝实质细胞 (hepatocyte) 或肝切片。

化合物及其代谢产物的量的测定为技术领域中所熟知的。其通常藉由从反应混合物中移除等份试样 (aliquot) 并使用可区分化合物及其代谢物的分析, 如具 UV 吸收的反相 (reversed-phase) HPLC 或质谱分析检测而达成。代谢酶及化合物的浓度可变化以测定动力学参量, 例如, 通过使用合适的非线性回归软体如技术领域中所已知的。通过比较通式 I 化合物与化合物 1 的动力学参量, 显而易见的稳态氘同位素效果 (steady-state deuterium isotope effect, $D(V/K)$) 可以形成于氢相对氘反应 (hydrogen versus deuterium reaction) 中的产物的比例测定。

通式 I 化合物代谢速率的测定可通过与测定化合物 1 代谢速率的反应分开的反应来达成。或者, 利用可由两化合物质量差别以区分两者的分析仪器, 于竞争性实验中将化合物 1 与通式 I 化合物混合以测定两化合物的消除 (disappearance) 速率。

在又一具体实施例中, 稳态前动力学 (pre-steady state kinetics), 如 V_0 , 可通过已知技术手段测定, 例如使用淬灭流动 (quench-flow) 装置, 将化合物或同位素相似物与代谢酶源混合后在不同的时间, 监测淬灭反应。

在一相关具体实施例中, 本发明提供套组, 其包括, 在分开的容器中: a) 化合物 1; 及 b) 代谢酶源。所述套组适用于比较通式 I 化合物与化合物 1 的代谢稳定性, 以及评测氘与 ^{13}C 于通式 I 化合物不同位置上取代的效果。在一优选的具体实施例中, 所述套组更进一步包括使用化合物 1 与所述代谢酶源以评测通式 I 化合物的代谢稳定性的说明指导。

为了使本发明可更完整地理解, 提出了以下实施例。其并不意为局限本发明的范畴且更进一步的实例对于本技术领域习此技艺的人为显而易见的。在于此所述的每一个实施例中, 碳应为 ^{12}C 、氢应为 ^1H ,

每一个以其天然丰度并入，除非另行指定。

实施例 1:

氘并二溴甲烷(Deuterodibromomethane)。将含有 1.1 摩尔(mole)氘氧化钠的 140 毫升氧化氘溶液与 116 毫摩尔氧化砷于氩中反应并形成一亚砷酸钠溶液。将溴仿(190 毫摩尔)与 6.5 毫升乙醇-d($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OD}$)及 1 毫升亚砷酸钠溶液于氩中反应并简短加热(热枪)以开始反应。剩余的亚砷酸钠溶液通过滴液漏斗以一维持温和回流的速率加入，随后所述混合物于 100℃油浴中再加热 4.5 小时。所述混合物通过共沸蒸馏(azeotropically distilled)，然后分离蒸馏物并以 15 毫升戊烷萃取水层。合并有机层，通过氯化钙干燥，并蒸馏以产生标题化合物。

实施例 2

2-氘并苯并[D][1,3]二氧杂环戊烯-5-甲醛(通式 V，其中，Y=H 及 R=甲酰基(formyl))。将含有 3,4-二羟基苯甲醛(20 毫摩尔)的 60 毫升二甲基甲酰胺(DMF)与 60 毫摩尔实施例 1 中的产物及 70 毫摩尔 CsF 于氩中反应。混合物于 140℃油浴中加热 3 小时并伴随剧烈搅动。然后，过滤所述混合物，并于真空中浓缩，剩余物通过硅胶快速分离层析(醚/己烷洗提液)纯化，产生标题产物。

实施例 3

2-氘并苯并[D][1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲酸盐。13.4 毫升乙酸酐于 40℃氩氛(argon atmosphere)中加热并于 6 小时以 3 等分与 10 毫摩尔 50%过氧化氢反应。溶液与 10 毫摩尔实施例 2 产物反应，且反应于约 40℃下进行 2 小时。溶剂于真空中移除，剩余物在大约 2 毫米汞柱(mmHg)下通过科杰罗(Kugelrohr)蒸馏纯化，并产生标题产物。

实施例 4

2-氘并苯并[D][1,3]二氧杂环戊烯-5-醇(通式 II，其中，Y=H)。将一份 6.4 毫摩尔实施例 3 的产物溶解于 2 毫升甲醇中，并将混合物与 21 微升(μL)醋酸反应，然后加热回流 15 小时。溶液通过真空浓缩且剩余物以科杰罗(Kugelrohr)蒸馏(大约 2 毫米汞柱)以产生标题化合物。

实施例 5

2,2-二氘并苯并[D][1,3]二氧杂环戊烯-5-甲醛(通式 V，其中，

Y=H 及 R=甲酰基)。一简单的具有干冰冷凝器的蒸馏装置,将 50 毫升 1-甲基-2-吡咯烷酮与 125 毫摩尔 K_2CO_3 注入其蒸馏球(bulb)。混合物于 130°C 下加热,并在 4.5 小时内伴随剧烈搅动、向其加入含有 100 毫摩尔 3,4-二羟基苯甲醛的 15 毫升 1-甲基-2-吡咯烷酮溶液。同时,在 3 小时内,将 25 克二氘并二氯甲烷通过一具有分配针槽(delivery needle)的气密式注射针(pressure-tight syringe)加入于搅动的溶剂中。在 3 小时,过剩的蒸馏二氘并二氯甲烷从接受球(receiver bulb)内取出并以上述同样方式于 1.5 小时内再次注射回反应中。此循环过程在一小时时间段(one hour intervals)(总反应时间为 6.5 小时)内又重复两次。冷却并过滤所述混合物,及蒸馏,首先于大气压下分离剩余溶解的二氘并二氯甲烷,然后在大约 12 托(torr)下,产生标题化合物。

实施例 6:

2,2-二氘并苯并[D] [1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲酸盐。依照描述于实施例 3 的大致过程将一份 68 毫摩尔实施例 5 的产物以过醋酸(peracetic acid)氧化并于真空蒸馏后产生标题化合物。

实施例 7:

2,2-二氘并苯并[D] [1,3]二氧杂环戊烯-5-醇(通式 II, 其中, Y= D)。依照描述于实施例 4 的大致过程将一份 52.5 毫摩尔实施例 6 的产物与甲醇及醋酸反应并于真空蒸馏后产生标题化合物。

实施例 8:

(3S, 4R) -苄基 3-((2-氘并苯并[D] [1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸盐(通式 III, 其中, Y=H 及 W 为苄氧基羰基)。将含有 2.7 毫摩尔实施例 4 的产物的 10 毫升丙酮与 4 毫摩尔细微研磨地碳酸铯反应,随后与 2.7 毫摩尔(3S, 4R) -苄基 4-(4-氟苯基)-3-((甲基磺酰氧)甲基)哌啶-1-羧酸盐反应(Sugi K et al., 美国专利第 6,476,227 号属于 Sumika 所有)。混合物加热回流约 8 小时,随后冷却,过滤,并于真空中浓缩。剩余物为间隔在乙酸乙酯与水之间。有机层以卤水清洗,干燥,并于真空中浓缩。该剩余物不需更进一步的纯化并用于之后的反应。

实施例 9:

(3S, 4R) - 3- ((2-氘并苯并[D] [1, 3] 二氧杂环戊烯-5-基氧基) 甲基) -4- (4-氟苯基) 哌啶盐酸盐 (通式 I, 其中 Y=H)。将实施例 8 的全部产物, 除去大约 2 毫克保留样品, 溶解于 8 毫升乙醇中, 于碳上以一催化量为 10% 的 Pd (抹刀尖, spatula tip) 处理并于氢气 (气球) 下搅动约 16 小时。过滤并浓缩混合物, 然后将剩余物于甲苯中汲取并再次浓缩。剩余物被溶解于大约 2.5 毫升干异丙醇并以氯化氢气体处理并形成一白色沉淀。过剩的 HCl 以氩流 (argon stream) 起泡通入溶液约 3 分钟而喷出, 然后过滤及以少量异丙醇清洗混合物, 并产生标题产物。

实施例 10:

(3S, 4R) - 苄基 3- ((2, 2-二氘并苯并[D] [1, 3] 二氧杂环戊烯-5-基氧基) 甲基) -4- (4-氟苯基) 哌啶-1-羧酸盐 (通式 III, 其中, Y=H 及 W 为苄氧基羰基)。依照描述于实施例 8 的大致过程将一份 11.1 毫摩尔实施例 7 的产物与 (3S, 4R) - 苄基 4- (4-氟苯基) -3- ((甲基磺酰氧) 甲基) 哌啶-1-羧酸盐反应以产生粗产物, 其通过使用乙酸乙酯/己烷洗提液的硅胶 (silica gel) 层析纯化, 得到标题化合物。

实施例 11:

(3S, 4R) - 3- ((2-氘并苯并[D] [1, 3] 二氧杂环戊烯-5-基氧基) 甲基) -4- (4-氟苯基) 哌啶盐酸盐 (通式 I, 其中, Y= D)。依照描述于实施例 9 的大致过程, 将一份 6.8 毫摩尔实施例 10 的产物进行氢化反应 (hydrogenation) 与盐酸盐的形成以产生标题化合物。

实施例 12:

(3S, 4R) 叔丁基 4- (4-氟苯基) -3- (羟基甲基) 哌啶-1-羧酸盐。一份 6.7 毫摩尔 (3S, 4R) - 苄基 4- (4-氟苯基) -3- (羟基甲基) 哌啶-1-羧酸盐 (美国专利第 6, 476, 227 号) 被溶解于 25 毫升二氧杂环乙烷 (dioxane), 并于氩气中与 7.1 毫摩尔二-叔丁基-二碳酸盐及 200 毫克 10% Pd/C 反应。混合物于氢气氛 (atmosphere of hydrogen) 中 (气球) 氢化大约 17 小时, 然后过滤并于真空中浓缩。剩余物通过硅胶层析 (甲醇/二氯甲烷洗提液) 纯化, 并产生标题化合物。

实施例 13:

(3S, 4R) 叔丁基 4- (4-氟苯基) -3-甲酰基哌啶-1-羧酸盐。将一

含有 6.5 毫摩尔草酰氯(oxalyl chloride)的 15 毫升二氯甲烷于氩气下、CO₂/丙酮浴内冷却并逐滴与 13 毫摩尔二甲基亚砷反应。在 10 分钟过程内，向该混合物中加入含有 5.8 毫摩尔实施例 12 的产物的 6 毫升二氯甲烷溶液。搅动得到的溶液 1.5 小时，然后与 15 毫摩尔三乙胺反应。在另外 15 分钟后，移除冷浴并持续搅动另外 45 分钟。反应混合物为间隔于醚与饱和 NH₄Cl（每一个 40 毫升）之间，然后有机层以水与卤水清洗，通过 MgSO₄ 干燥，于真空中浓缩并产生标题产物，其不需之后的纯化而可使用。

实施例 14:

(3S, 4R) -1- (叔丁氧基羰基) -4- (4-氟苯基) 哌啶-3-羧酸。将二分之一实施例 13 的产物溶解于 12 毫升叔丁醇并加入 4 毫升水及 3.3 毫摩尔 KMnO₄。于室温下搅拌混合物 4 小时，然后过滤，以水清洗固体。所述混合物于真空中被浓缩至大约 5 毫升，并间隔于 40 毫升醚与 3x 10 毫升的 1N NaOH 之间。合并水层，于冰浴内冷却，并以饱和 KHSO₄ 赋予酸性，然后以二氯甲烷 (3x) 萃取。合并此些有机层，以 50% 卤水清洗，通过 MgSO₄ 干燥，并于真空中浓缩，并产生标题化合物。

实施例 15:

(3S, 4R) 叔丁基 3- (二氘并 (羟基) 甲基) -4- (4-氟苯基) 哌啶-1-羧酸盐 (通式 VI, 其中, W= 叔丁氧基羰基(tert-butoxycarbonyl), 以及羟甲基碳为被氘取代)。将 3.7 毫摩尔实施例 13 的产物溶解于 25 毫升二氯甲烷(methylene chloride)中，于冰浴中冷却，并与 3.9 毫摩尔草酰氯及 2 滴二甲基甲酰胺反应。移除冰浴并搅拌混合物约 2.5 小时，然后于真空中浓缩。将粗酰基氯溶解于 20 毫升乙酸乙酯并与 7.4 毫摩尔硼氘化钠 (Aldrich) 反应。搅动混合物 4 小时，然后于冰浴中冷却并逐滴与大约 1 毫升的 5% KHSO₄ 反应。加入更多乙酸乙酯并以 5% KHSO₄、饱和 NaHCO₃ 及卤水萃取所述溶液，然后通过 MgSO₄ 干燥，并于真空中浓缩。以硅胶层析法 (甲醇/二氯甲烷洗提液) 产生标题产物。

实施例 16:

(3S, 4R) 叔丁基 3- ((2, 2-二氘并苯并[D][1, 3] 二氧杂环戊烯-5-基氧基) 二氘并甲基) -4- (4-氟苯基) 哌啶-1-羧酸盐 (通式 III, 其中, Y=D, W=叔丁氧基羰基, 以及于哌啶-3-亚甲基碳上的氢皆为氘取

代)。依照于实施例 8 所述的大致过程, 将 1.2 毫摩尔实施例 7 的产物样品与实施例 15 的产物反应以产生粗产物, 其通过硅胶层析纯化, 使用乙酸乙酯/己烷洗提液, 以产生标题化合物。

实施例 17:

(3S, 4R) -3- ((2, 2-二氘并苯并[D] [1, 3] 二氧杂环戊烯-5-基氧基) 二氘并甲基) -4- (4-氟苯基) 哌啶盐酸盐 (通式 I, 其中 Y=D, 以及于哌啶-3-亚甲基碳上的氢皆为氘取代)。将一份 0.87 毫摩尔实施例 16 的产物溶解于 3 毫升异丙醇内, 于氩气下冰/水浴内冷却, 并以一缓慢氯化氢气体流处理约 2 分钟。覆盖混合物并使其保持 1 小时, 然后以氩气泡通过溶液 2 分钟以除去过剩的 HCl。过滤所述混合物, 以少量冷异丙醇清洗过滤物并产生标题化合物。

实施例 18:

(3R, 4R) -4- (4-氟-2, 3, 5, 6-四氘并苯基) -1-甲基哌啶-3-羧酸, (2, 10) -樟脑内磺酰胺。将含有 9.4 毫摩尔 Mg 屑的 2 毫升 THF 与具有催化量的碘 (小晶体) 反应并于一氩氛 (argon atmosphere) 中加热回流 30 分钟。在 20 分钟内将得到的混合物与含有 8.5 毫摩尔 4-氟-2, 3, 5, 6-四氘并溴苯 (C/D/N 同位素) 的 1.5 毫升 THF 反应。搅拌所述混合物并回流另外 2 小时, 然后冷却至室温。将含有 7.6 毫摩尔 1-甲基-1, 2, 5, 6-四氢吡啶-3-羧酸, (2, 10) -樟脑内磺酰胺 (camphorsultamyl amide) (美国专利第 5, 962, 689 号) 的 30 毫升甲苯冷却于氩氛冰/盐浴中, 并于上述制备的格林尼亚 (Grignard) 试剂反应 20 分钟。低温下搅动所述混合物 17 小时, 然后以饱和氯化铵淬灭。以乙酸乙酯清洗水层, 并以水及卤水清洗合并的有机层, 通过 MgSO_4 干燥, 并于真空中浓缩。使用以乙酸乙酯为洗提液的硅胶层析法提供标题化合物。

实施例 19:

(3S, 4R) -甲基 4- (4-氟-2, 3, 5, 6-四氘并苯基) -1-甲基哌啶-3-羧酸盐。将 1.7 毫摩尔实施例 18 的产物样品溶解于 5 毫升甲苯并与 2.5 毫摩尔细微研磨的叔丁氧化钾 (potassium tert-butoxide) 反应, 以及于室温下氩氛中搅动 1 小时。加入甲醇 (1 毫升) 并持续搅动 5 小时, 然后以甲苯稀释混合物并以水及卤水清洗, 干燥并于真空中浓缩。剩

余物以使用丙酮/氯仿为洗提液的硅胶层析法纯化并得到标题产物。

实施例 20:

((3S, 4R) -4- (4-氟-2, 3, 5, 6-四氘并苯基) -1-甲基哌啶-3-基) 甲醇 (通式 VI, 其中 W 为甲基, 以及每一个苯基环上的氢被氘取代)。将一份 3.7 毫摩尔实施例 19 的产物溶解于 5 毫升 THF 中并在 15 分钟内逐滴加入于冷的 (冰浴) 含有 5.5 毫升 1M LiAlH₄ 的 THF 溶液。混合物于低温下搅动 10 分钟, 随之于室温下 3 小时。再次冷却所述混合物, 并通过连续加入 0.21 毫升水、0.21 毫升 15% 水性 NaOH、及 0.63 毫升水以将过剩的 LiAlH₄ 淬灭。得到的悬浊液通过寅式盐 (celite) 过滤并于真空中浓缩, 然后由制备的反相 HPLC (水/CH₃CN 梯度, 含有 0.1% TFA) 纯化并在游离碱 (乙酸乙酯/饱和 NaHCO₃ 清洗) 形成后产生标题化合物。

实施例 21:

((3S, 4R) -3- ((2, 2-二氘并苯并 [D] [1, 3] 二氧杂环戊烯-5-基氧基) 甲基) -4- (4-氟-2, 3, 5, 6-四氘并苯基) -1-甲基哌啶盐酸盐 (通式 III, 其中, Y 为氘, W 为甲基, 及每一个苯基环上的氢被氘取代)。将 2.2 毫摩尔实施例 20 的产物样品溶解于 4 毫升二氯甲烷中并于氩氛下于冰/盐浴中冷却。在 15 分钟内将所述溶液与含有 2.3 毫摩尔甲基磺酰氯 (methanesulfonyl chloride) 的 1.5 毫升二氯甲烷反应。低温下搅动所述混合物 1.5 小时, 随后于真空中浓缩。剩余物以 2x 异丙醚研碎 (triturate), 及所得到的固体为间隔于醚与饱和 NaHCO₃ 之间。以卤水清洗醚层, 通过 MgSO₄ 干燥, 真空中浓缩, 及得到的甲基磺酰盐游离碱随即使用于下一反应。将 2.7 毫摩尔实施例 7 的产物样品溶解于 4 毫升 DMF 中并与含有 1.35 毫摩尔 Cs₂CO₃ 的 20% 水溶液反应。混合物于真空中浓缩, 以 4 毫升 DMF 处理, 再次于真空中浓缩, 并以 3 毫升 DMF 处理。以上形成的甲基磺酰盐的全部产物, 保留约 3 毫克样品, 溶解于 3 毫升 DMF 中, 并加入于铯盐的 DMF 溶液。于室温下搅动混合物 16 小时, 然后于真空中浓缩。剩余物为间隔于醚与 2N NaOH (2x) 之间, 以水及其后卤水清洗有机层, 通过 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并以含有 2.5 毫摩尔 HCl 酸酐的 1M 醚溶液处理。过滤得到的氯化氢, 干燥, 并直接用于下一反应。

实施例 22:

(3S, 4R) - 苯基 3- ((2, 2-二氘并苯并[D] [1, 3] 二氧杂环戊烯-5-基氧基) 甲基) -4- (4-氟-2, 3, 5, 6-四氘并苯基) 哌啶-1-羧酸盐 (通式 III, 其中, Y 为氘, W 为苯基氨基甲酸盐, 及每一个苯基环上的氢被氘取代)。将 1.4 毫摩尔实施例 21 的产物样品溶解于 3 毫升二氯甲烷中并于氩下冰/水浴中冷却。在 5 分钟内将混合物逐滴与 1.54 毫摩尔苯基氯甲酸酯反应。移除冷浴并于室温下搅动混合物 17 小时。反应混合物为间隔于 15 毫升醚与饱和 NaHCO_3 之间, 所述有机层以 10% KHSO_4 、水、及卤水清洗, 然后通过 MgSO_4 干燥并于真空下浓缩。使用以乙酸乙酯/己烷为洗提液的硅胶层析提供标题化合物。

实施例 23:

(3S, 4R) -3- ((2, 2-二氘并苯并[D] [1, 3] 二氧杂环戊烯-5-基氧基) 甲基) -4- (4-氟-2, 3, 5, 6-四氘并苯基) 哌啶盐酸盐 (通式 I, 其中, Y 为氘, 及每一个苯基环上的氢被氘取代)。将 0.8 毫摩尔实施例 22 的产物悬浮于 0.37 毫升 3N KOH 并将所述混合物加热回流 4 小时。冷却混合物并于 10 毫升水与二氯甲烷间分隔。以二氯甲烷再次萃取水层, 并以 50% 卤水清洗合并的有机层, 通过 MgSO_4 干燥并于真空中浓缩。于 2 毫升异丙醇中汲取剩余物并以含有 0.9 毫摩尔 HCl 酸酐的 4.2N 二氧杂环乙烷溶液处理。过滤得到的固体, 以少量异丙醇随后以醚清洗, 并干燥以产生标题化合物。

实施例 24:

血清素吸收的抑制。在表现人类血清素运输体的重组细胞中, 抑制 $[^3\text{H}]$ -血清素吸收的试验化合物的活性是由 MDS Pharma Services 进行, 其基本使用的方案(protocol) 来自 Gu H et. al., J. Biol. Chem. 1994 269: 7124, 使用媒介物(vehicle) 作为负控制(negative control) 及氟西汀(fluxetine) 作为正控制(positive control)。该试验显示了每一个测试的通式 I 化合物其低于毫微摩尔(low or sub-nanomolar) 的活性。

实施例 25:

体内抗抑郁效果。实施例 11 的产物在 MDS Pharma 中通过口服投药于老鼠测试, 以测定其在强迫悬尾试验中总的不变时间(total immobility time) 内的效果, 其基本使用步骤来自 “Drug Discovery

and Evaluation”, Vogel HG 与 Vogel WH (eds.), p. 304, 1997, Springer-Verlag, New York. 15 毫克/公斤剂量的实施例 11 的产物(以游离碱计算)在不变的时间内, 相对于媒介物控制动物, 导致一统计上的降低。

所有本文所引证的参考文献, 无论于印刷、电子、电脑可读取存储媒介或其它形式, 为清楚地完整地作为参考并入, 包括但不限于, 摘要、文章、期刊、出版物、文本、论文、技术数据表、互联网站、数据库、专利、专利申请案、及专利公开案。

述于本文中列示化学基团的变异的任何定义, 包括该变异为单一基团或所列基团的组合的定义。述于本文中具体实施例的变异包括所述具体实施例为任何单一具体实施例或与任何其它具体实施例或其部分的组合。

根据本文揭露的本发明的详述与操作, 本发明的其它具体实施例将对本技术领域习此技艺的人士为显而易见的。说明书与实施例仅作为范例, 本发明真正的范畴与精神将于以下的权利要求书阐明。