



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101855218 A

(43) 申请公布日 2010. 10. 06

(21) 申请号 200880110558. 8

C07D 471/14 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 09. 12

C07D 491/14 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/4525 (2006. 01)

60/993, 565 2007. 09. 13 US

A61K 31/4745 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 04. 07

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/010643 2008. 09. 12

(87) PCT申请的公布数据

W02009/035652 EN 2009. 03. 19

(71) 申请人 康塞特医药品有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 A · D · 琼斯 R · E · 泽尔

I · R · 西尔弗曼

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平 徐志明

(51) Int. Cl.

C07D 317/48 (2006. 01)

C07D 405/12 (2006. 01)

权利要求书 7 页 说明书 41 页 附图 6 页

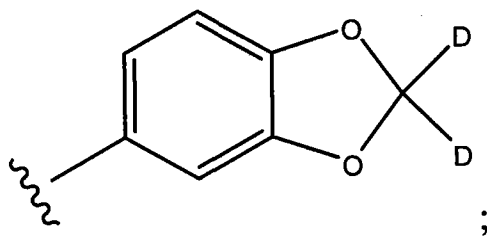
(54) 发明名称

氘化的儿茶酚和苯并 [d] [1, 3] 间二氧杂环戊烯及其衍生物的合成

(57) 摘要

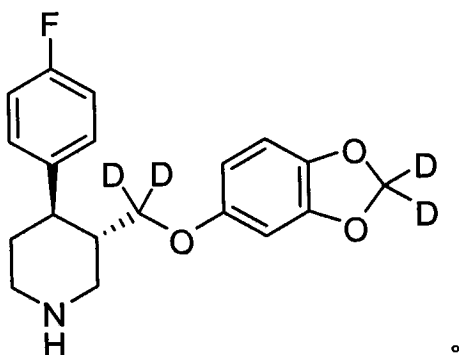
本发明提供了一种方便且高效的合成 d₂- 苯并 [d] [1, 3] 间二氧杂环戊烯的方法。

1. 氘化的帕罗西汀或其药学上可接受的盐, 包含下述结构式表示的苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯基团:

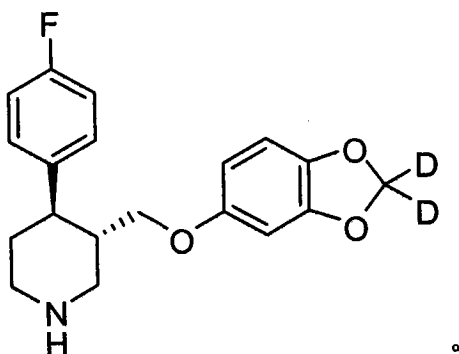


其中, 苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯基团的氘同位素富集为至少 99.0%。

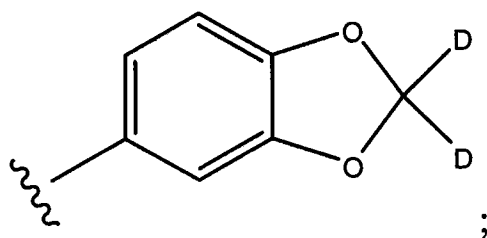
2. 下述结构式表示的权利要求 1 的氘化帕罗西汀或其药学上可接受的盐:



3. 下述结构式表示的权利要求 1 的氘化帕罗西汀或其药学上可接受的盐:

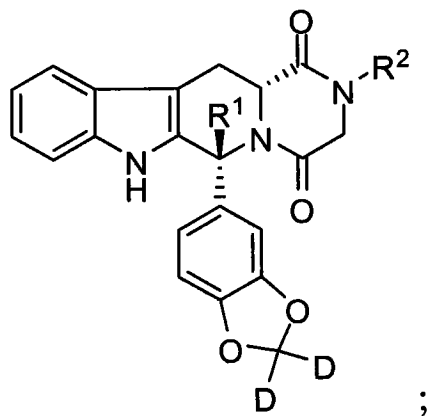


4. 氘化的他达拉非或其药学上可接受的盐, 包含下述结构式表示的苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯基团:



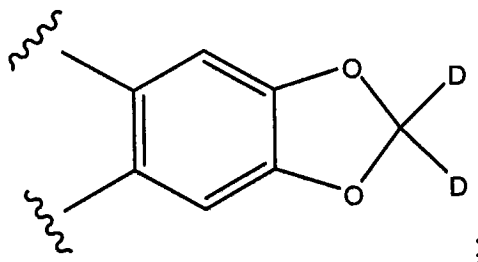
其中, 苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯基团的氘同位素富集为至少 99.0%。

5. 下述结构式表示的权利要求 4 的氘化他达拉非或其药学上可接受的盐:



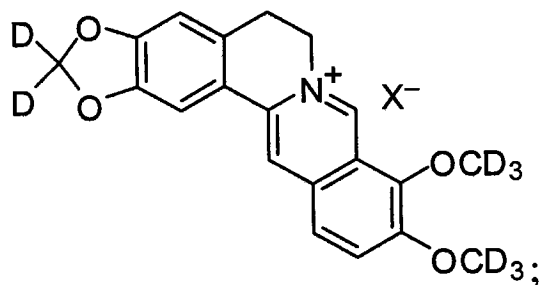
其中, R^1 为氢或氘, R^2 为 $-CH_3$ 或 $-CD_3$ 。

6. 氘化的小檗碱, 包含下述结构式表示的苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯基团:



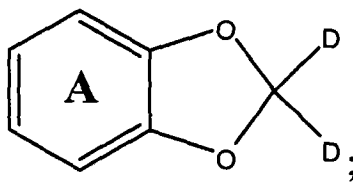
其中, 苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯基团的氘同位素富集为至少 99.0%。

7. 下述结构式表示的权利要求 6 的氘化小檗碱:



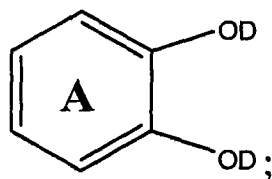
其中, X^- 为药学上可接受的阴离子。

8. 一种制备下述结构式表示的氘化苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯的方法:



包括下列步骤: 将氘化儿茶酚与碱和二卤二氘化甲烷反应形成所述氘化苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯, 其中:

所述氘化儿茶酚由下述结构式表示:



其中:

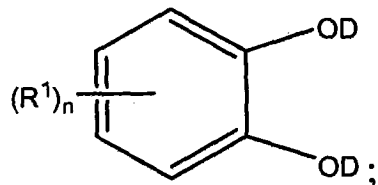
所述氘化儿茶酚的氘同位素富集为至少 75%; 以及

所述氘化儿茶酚和氘化苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯的环A被一个或多个基团取代,只要所述取代基不与所述碱或不与所述二卤二氘化甲烷反应。

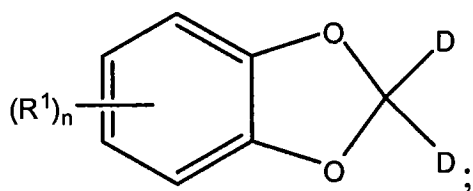
9. 根据权利要求8所述的方法,其中,所述氘化儿茶酚的氘同位素富集为至少85%。

10. 根据权利要求8所述的方法,其中,所述氘化儿茶酚的氘同位素富集为至少95%。

11. 根据权利要求8所述的方法,其中,所述氘化儿茶酚由下述结构式表示:



且所述氘化苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯由下述结构式表示:



其中:

n 为 1、2 或 3;

R¹ 各自独立地为卤素、-OR^a、-OR'、-CHO、-COOR^b、-COOR'、C(O)R'、-CN、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR'、-OC(O)N(R')₂、-CR⁴=C(R⁴)₂、-C≡CR⁴或者任选地被一个或多个由 R⁵ 表示的基团取代的芳基;

R⁴ 各自独立地为 -H 或由 R' 表示的基团;

R⁵ 各自独立地选自卤素、烷基、-OR^a、烷氧基、卤代烷氧基、-CHO、-COOR^b、-COOR''、C(O)R''、-NO₂、卤代烷基、-CN、-NHR^c、-NR^cR''、-N(R'')₂、-NHC(O)R''、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR''、-NHC(O)N(R'')₂、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR''、-OC(O)N(R'')₂、-NHC(O)H、-NHC(O)R''、-NHC(O)OR''、-S(O)R''、-S(O)₂R''、-SO₂NH₂、-SO₂NHR''、-SO₂N(R'')₂、-NHSO₂NH₂、-NHSO₂NHR''、-NHSO₂N(R'')₂ 和 -NHSO₂R'';

R' 为烷基或芳基,其各任选且独立地被一个或多个选自卤素、-OR^a、烷氧基、卤代烷氧基、-CHO、-COOR^b、-COOR''、C(O)R''、-NO₂、卤代烷基、-CN、-NHR^c、-NR^cR''、-N(R'')₂、-NHC(O)R''、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHR''、-NHC(O)N(R'')₂、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR''、-OC(O)N(R'')₂、-NHC(O)H、-NHC(O)R''、-NHC(O)OR''、-S(O)R''、-S(O)₂R''、-SO₂NH₂、-SO₂NHR''、-SO₂N(R'')₂、-NHSO₂NH₂、-NHSO₂NHR''、-NHSO₂N(R'')₂ 和 -NHSO₂R'' 的取代基取代;

R'' 为烷基;

R^a 为酚保护基;

R^b 为羧酸保护基;以及

R^c 为胺保护基。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中:

n 为 1;以及

R¹ 为卤素、-OR^a、-OR'、-CHO、-COOR^b、-COOR'、C(O)R'、-CN、-CH=CHR⁴、-C≡CH、-C≡CR⁴或者任选地被一个或多个由 R⁵ 表示的基团取代的苯基;

R⁵ 各自独立地选自卤素、烷基、-OR^a、烷氧基、卤代烷氧基、-CHO、-COOR^b、-COOR''、C(O)

R''、-NO₂、烷基、卤代烷基和 -CN；

R' 为烷基，或者任选地被卤素、-OR^a、烷氧基、卤代烷氧基、-CHO、-COOR^b、-COOR''、C(O)R''、-NO₂、卤代烷基和 -CN 取代的苯基。

13. 根据权利要求 8 所述的方法，其中，所述二卤二氘化甲烷为 CD₂Cl₂、CD₂Br₂、CD₂I₂ 或 BrCD₂Cl。

14. 根据权利要求 8 所述的方法，其中，所述碱为 K₂CO₃、Cs₂CO₃、NaOCH₃、NaH、KF、CsF 或叔丁醇钾。

15. 根据权利要求 8 所述的方法，其中，所述反应在偶极非质子溶剂中进行。

16. 根据权利要求 8 所述的方法，其中，所述反应在 D₂O/N- 甲基吡咯烷酮共溶剂中进行。

17. 根据权利要求 15 所述的方法，其中，所述偶极非质子溶剂为 N- 甲基吡咯烷酮、二甲基甲酰胺、乙腈、六甲基磷酰胺或 N, N- 二甲基丙基脒。

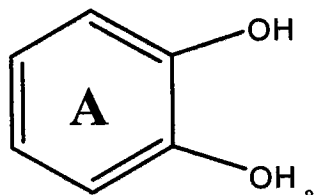
18. 根据权利要求 8 所述的方法，其中：

i) 所述二卤二氘化甲烷为 CD₂Cl₂、CD₂Br₂、CD₂I₂ 或 BrCD₂Cl；

ii) 所述碱为 K₂CO₃、Cs₂CO₃、NaOCH₃、NaH、KF、CsF 或叔丁醇钾；以及

iii) 所述反应在选自 N- 甲基吡咯烷酮、二甲基甲酰胺、乙腈、六甲基磷酰胺或 N, N- 二甲基丙基脒的溶剂中进行。

19. 根据权利要求 8 所述的方法，其中，所述氘化儿茶酚通过将儿茶酚与 D⁺ 源反应而制备，其中所述儿茶酚由下述结构式表示：



20. 根据权利要求 19 所述的方法，其中，所述 D⁺ 源为 CH₃OD、D₂O 或 DCl。

21. 根据权利要求 19 所述的方法，其中，所述形成氘化儿茶酚的反应在选自 CH₃OD 和 D₂O 的溶剂中进行。

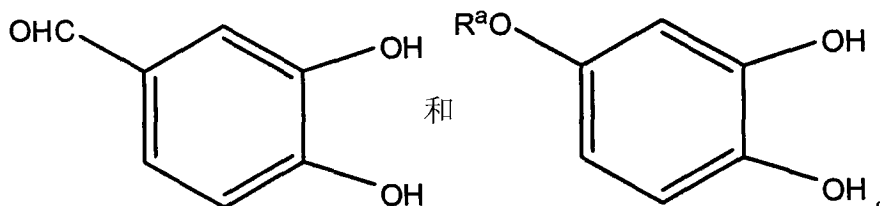
22. 根据权利要求 19 所述的方法，其中，所述形成氘化儿茶酚的反应在共溶剂中进行，该共溶剂包括：

i) 四氢呋喃、N- 甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、乙腈或二噁烷；以及

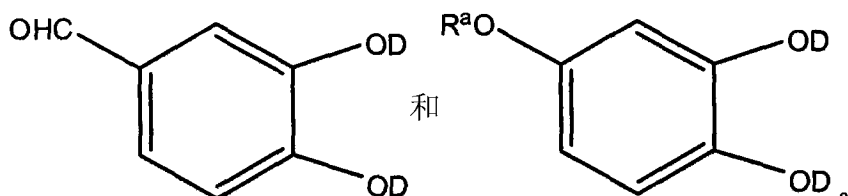
ii) -CH₃OD 或 D₂O。

23. 根据权利要求 19 所述的方法，其中，所述反应在 NaH、NaOD 或 DCl 的存在下进行。

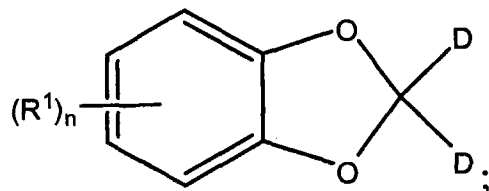
24. 根据权利要求 19 所述的方法，其中，所述儿茶酚由选自下述的结构式表示：



25. 根据权利要求 8 所述的方法，其中，所述氘化儿茶酚由选自下述的结构式表示：



26. 一种由下述结构式表示的化合物：



其中：

所述化合物的氘同位素富集为至少 99.0%；

n 为 1、2 或 3；

R^1 各自独立地为氟、氯、碘、 $-OR^a$ 、 $-OR'$ 、 $-CHO$ 、 $-COOR^b$ 、 $-COOR'$ 、 $C(O)R'$ 、 $-CN$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR'$ 、 $-OC(O)N(R')_2$ 、 $-CR^4 = C(R^4)_2$ 、 $-C \equiv CR^4$ 或者任选地被一个或多个由 R^5 表示的基团取代的芳基；

R^4 各自独立地为 $-H$ 或由 R' 表示的基团；

由 R^5 表示的基团各自独立地选自卤素、烷基、 $-OR^a$ 、烷氧基、卤代烷氧基、 $-CHO$ 、 $-COOR^b$ 、 $-COOR''$ 、 $C(O)R''$ 、 $-NO_2$ 、卤代烷基、 $-CN$ 、 $-NHR^c$ 、 $-NR^cR''$ 、 $-N(R'')_2$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHR''$ 、 $-NHC(O)N(R'')_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR''$ 、 $-OC(O)N(R'')_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-NHC(O)OR''$ 、 $-S(O)R''$ 、 $-S(O)_2R''$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR''$ 、 $-SO_2N(R'')_2$ 、 $-NHSO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2NHR''$ 、 $-NHSO_2N(R'')_2$ 和 $-NHSO_2R''$ ；

R' 为烷基或芳基，且各任选且独立地被一个或多个选自卤素、 $-OR^a$ 、烷氧基、卤代烷氧基、 $-CHO$ 、 $-COOR^b$ 、 $-COOR''$ 、 $C(O)R''$ 、 $-NO_2$ 、烷基、卤代烷基、 $-CN$ 、 $-NHR^c$ 、 $-NR^cR''$ 、 $-N(R'')_2$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHR''$ 、 $-NHC(O)N(R'')_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR''$ 、 $-OC(O)N(R'')_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-NHC(O)OR''$ 、 $-S(O)R''$ 、 $-S(O)_2R''$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR''$ 、 $-SO_2N(R'')_2$ 、 $-NHSO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2NHR''$ 、 $-NHSO_2N(R'')_2$ 和 $-NHSO_2R''$ 的取代基取代；

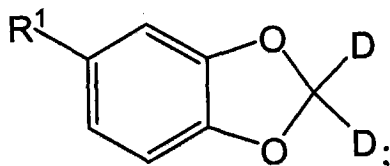
R'' 为烷基；

R^a 为 $-H$ 或酚保护基；

R^b 为 $-H$ 或羧酸保护基；以及

R^c 为 $-H$ 或胺保护基。

27. 根据权利要求 26 所述的化合物，其中，所述化合物由下述结构式表示：



R^1 为氟、氯、碘、 $-OR^a$ 、烷氧基、卤代烷氧基、 $-CHO$ 、 $-COOR^b$ 、 $-COOR'$ 、 $C(O)R'$ 、 $-CH = CHR^4$ 、 $-C \equiv CH$ 、 $-C \equiv CR^4$ 或者任选地被一个或多个由 R^5 表示的基团取代的苯基；以及

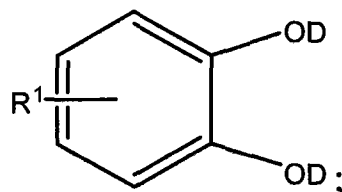
R^5 各自独立地选自卤素、烷基、 $-OR^a$ 、烷氧基、卤代烷氧基、 $-CHO$ 、 $-COOR^b$ 、 $-COOR''$ 、 $C(O)$

R''、-NO₂、卤代烷基和 -CN ;以及

R' 为烷基,或者任选地被卤素、-OR^a、烷氧基、卤代烷氧基、-CHO、-COOR^b、-COOR'', C(O) R'', -NO₂、烷基、卤代烷基和 -CN 取代的苯基。

28. 根据权利要求 27 所述的化合物,其中 R¹ 为 -CHO 或 -OR^a。

29. 一种组合物,其包含下述结构式表示的化合物:



其中:

R¹ 为 卤 素、-OR^a、 烷 氧 基、-CHO、-COOR^b、-COOR', C(O) R', -CN、-CH = CHR⁴、-C ≡ CH、-C ≡ CR⁴ 或者任选地被一个或多个由 R⁵ 表示的基团取代的苯基;

R⁴ 各自独立地为 -H 或 R' 表示的基团;

R⁵ 各自独立地选自卤素、烷基、-OR^a、烷氧基、卤代烷氧基、-CHO、-COOR^b、-COOR'', C(O) R'', -NO₂、卤代烷基和 -CN ;以及

R, 为烷基,或者任选地被卤素、-OR^a、烷氧基、卤代烷氧基、-CHO、-COOR^b、-COOR'', C(O) R'', -NO₂、烷基、卤代烷基和 -CN 取代的苯基;

R^a 为酚保护基;以及

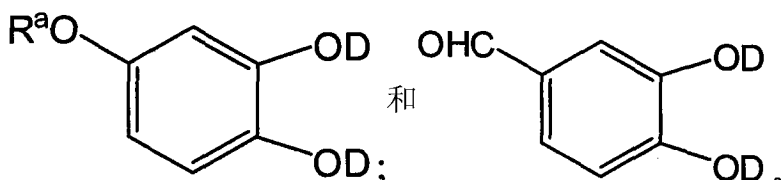
R^b 为羧酸保护基;以及

其中:

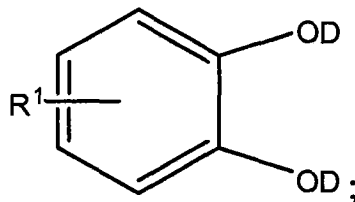
所述化合物占所述组合物的至少 90 重量%;以及

所述化合物的氘同位素富集为至少 75%。

30. 根据权利要求 29 所述的组合物,其中,所述化合物由选自下述的结构式表示:

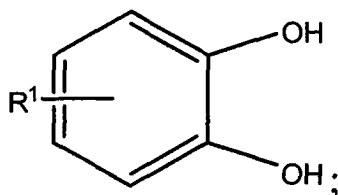


31. 一种制备下述结构式表示的氘化儿茶酚的方法:



包括下述步骤:

a) 使起始儿茶酚与 D⁺ 源反应,由此形成所述氘化儿茶酚,其中所述起始儿茶酚由下述结构式表示:



b) 将氧化儿茶酚与氘源分离形成其中组合物的小于 10 重量%为氘源的组合物；

其中：

R¹ 为 卤 素、-OR^a、 烷 氧 基、-CHO、-COOR^b、-COOR'、C(O)R'、-CN、-CH = CHR⁴、-C ≡ CH、-C ≡ CR⁴ 或者任选地被一个或多个由 R⁵ 表示的基团取代的苯基；

R⁴ 各自独立地为 -H 或由 R' 表示的基团；

R⁵ 各自独立地选自卤素、烷基、-OR^a、烷氧基、卤代烷氧基、-CHO、-COOR^b、-COOR''、C(O)R''、-NO₂、卤代烷基和 -CN；以及

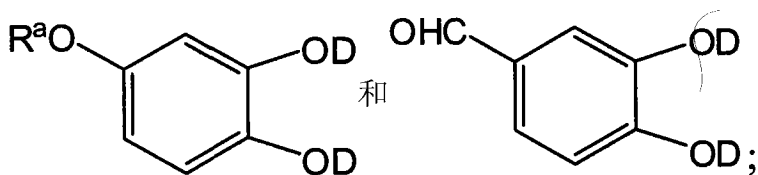
R' 为烷基，或者任选地被卤素、-OR^a、烷氧基、卤代烷氧基、-CHO、-COOR^b、-COOR''、C(O)R''、-NO₂、烷基、卤代烷基和 -CN 取代的苯基；

R^a 为酚保护基；

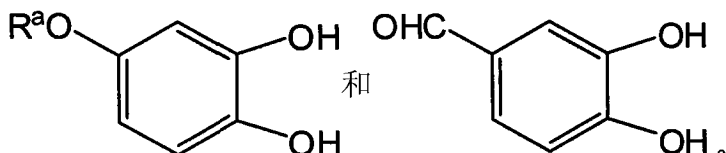
R^b 为羧酸保护基；以及

R^c 为胺保护基。

32. 根据权利要求 31 所述的方法，其中，所述氧化儿茶酚由选自下述的结构式表示：



以及，所述起始儿茶酚由选自下述的结构式表示：



33. 根据权利要求 32 所述的方法，其中，所述组合物的超过 90 重量%是氧化儿茶酚。

34. 一种药物组合物，其包含氧化帕罗西汀和药学上可接受的载体。

35. 一种在正在进行癌症治疗或已经进行癌症治疗的患者中治疗潮热的方法，该方法包括施用权利要求 1 的化合物或权利要求 29 的组合物。

氘化的儿茶酚和苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯及其衍生物的合成

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于 2007 年 9 月 13 日提交的美国临时专利申请 No. 60/993, 565 的利益。上述申请的全部内容以引用的方式并入本申请。

背景技术

[0003] 已有报道：通过将氘引入到某些批准的药物制剂中的活性成分的特定位置，可以实现对药物性能的改善。其实例包括帕罗西汀 (paroxetine) (参见 W02007/016431 和 US2007/0112031) 和他达拉非 (tadalafil) (参见 US2007/0191381)。上述药物均包含苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯基团。帕罗西汀和他达拉非中苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯基团的亚甲二氧基碳是其中据报道氘的引入可以改善药物性能的位置之一。苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯和 d_2 - 苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 (即, 在亚甲二氧基碳上具有两个氘的苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯) 的结构如下所示：

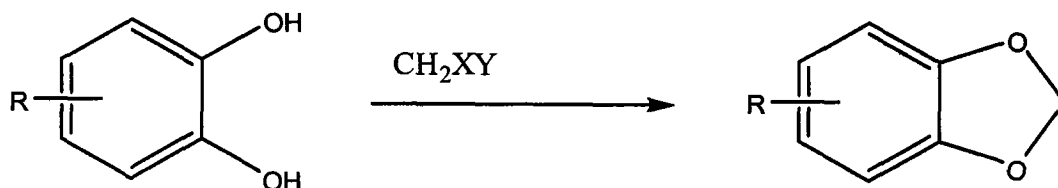
[0004]



[0005] 苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 d_2 - 苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯

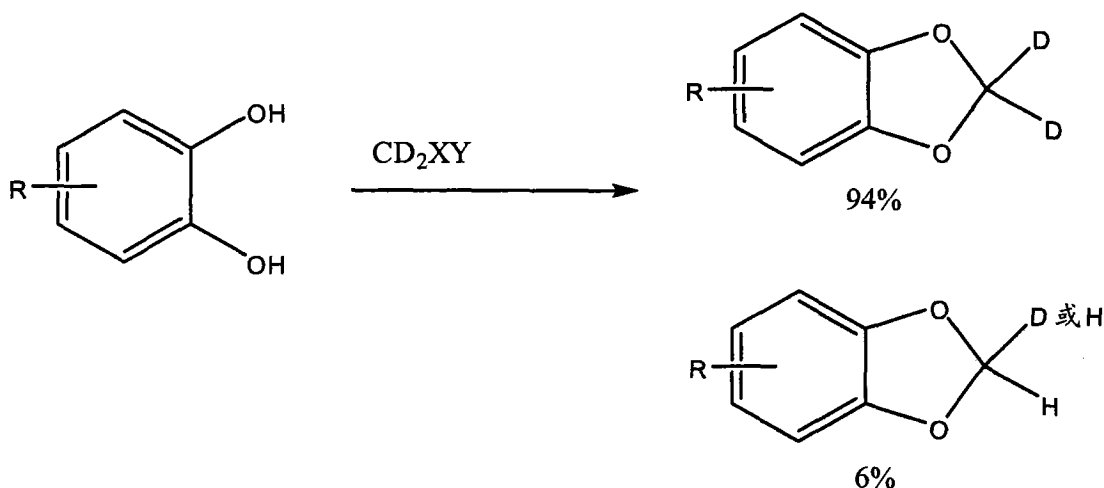
[0006] 然而, 位置特异性的氘引入会在开发适合商业合成的过程中增加另一方面的复杂程度。特别地, 用于将氘引入的反应应该使用便宜且可以带来高的化学和同位素产率的试剂。帕罗西汀、他达拉非和天然产物小檗碱的完全合成通常使用苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯衍生物作为合成中间体。苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯衍生物通常通过将 1,2- 儿茶酚与二卤代甲烷 (CH_2XY , 其中 X 和 Y 为相同或不同的卤素) 反应而制备：

[0007]



[0008] 使用氘化二卤代甲烷 (CD_2XY) 制备 d_2 - 苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯导致氘进入苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯产物的引入量较低, 即, 在各标记位置通常具有不超过约 94% 的氘引入：

[0009]



[0010] 所述低同位素产率低于商业合成含有 d_2 - 苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯基团的帕罗西汀、他达拉非和小檗碱的氘化类似物所期望的产率。

发明内容

[0011] 现发现：将氘化二卤代甲烷与含有氘化酚基的儿茶酚反应将合成的 d_2 - 苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯的同位素产率提高到 99.0% 以上（参见实施例 1-7）。基于该发现，本发明公开了一种使用便宜的试剂以高的同位素和化学产率制备 d_2 - 苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯的新的两步方法。

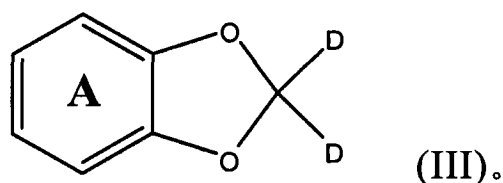
[0012] 所述制备 d_2 - 苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯的方法的第一步包括：将结构式 (I) 表示的儿茶酚与氘阳离子（此处也称作“ D^+ ”）源反应以形成氘化儿茶酚，该氘化儿茶酚具有至少 75% 的氘同位素富集，并由结构式 (II) 表示：

[0013]



[0014] 所述方法的第二步包括：将结构式 (II) 表示的氘化儿茶酚与二卤二氘化甲烷反应以形成结构式 (III) 表示的 d_2 - 苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯：

[0015]



[0016] 所述氘化儿茶酚和 d_2 - 苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯中的 A 环被一个或多个基团取代，条件是所述取代基不与 D^+ 源、碱（如果存在）或二卤二氘化甲烷发生显著的反应。

附图说明

[0017] 图 1 显示测试化合物 A 和他莫西芬之间药物-药物相互作用的能力。

[0018] 图 2A 和 2B 显示与帕罗西汀相比，测试化合物 A 的 CYP2D6 灭活。

[0019] 图 3 提供了帕罗西汀的 k_{INACT} 曲线。

[0020] 图 4 显示在大鼠肝微粒体中帕罗西汀和测试化合物 A 的代谢稳定性。

[0021] 图 5 显示在人肝微粒体中帕罗西汀和测试化合物 A 的代谢稳定性。

具体实施方式

[0022] 在将结构式 (I) 表示的儿茶酚转化为结构式 (II) 表示的氘化儿茶酚时利用 D^+ 源。在下文中, 这个反应称作“氘 / 质子交换反应”。

[0023] 氘阳离子源是具有可交换的 D^+ 的化合物, 通常是 pK_a 小于约 17 的化合物且贡献 D^+ 来代替质子 (H^+)。适合的实例包括: i) 溶剂, 例如 D_2O ; ii) 氘化的醇性溶剂 (ROD, 其中 R 为, 例如, C_1 - C_5 直链或支链的烷基), 例如 CH_3OD 和 CH_3CH_2OD ; 以及 iii) 酸, 例如 DCl 、 D_2SO_4 、 DNO_3 和氘化的磺酸 (例如, CH_3SO_3D)。最常使用的是 D_2O 、 CH_3OD 和 DCl 。

[0024] 当 D^+ 源具有高的 pK_a (例如, D_2O 和 CH_3OD) 时, 它通常用作溶剂。可以加入其它试剂来提高反应速率。在一个实例中, 所述其它试剂同时为氘阳离子源和强酸 (例如, DCl 、 D_2SO_4 、 DNO_3 和氘化的磺酸如 CH_3SO_3D)。可选择地, 所述其它试剂为能够使酚基去质子的碱。为了防止同位素稀释, 所述碱中的潜在的可交换质子优选用氘代替。适合的碱的实例包括 NaH 、 MOD 、 $X(OD)_2$ 、 MOR 和 $X(OR)_2$, 其中 M 为一价阳离子, 例如 Li^+ 、 Na^+ 或 K^+ ; X 为二价阳离子, 例如 Mg^{+2} 和 Ca^{+2} ; 以及 R 为 C_1 - C_5 直链或支链的烷基。任选地, 可以加入与 D_2O 或 CH_3OD 混溶的非质子溶剂作为共溶剂。其实例包括四氢呋喃、N- 甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、乙腈或二噁烷。

[0025] 所述氘 / 质子交换反应通常在室温和回流温度之间的温度下进行 2 ~ 48 小时 (h); 更通常的是在室温下进行约 24 小时。

[0026] 所述 D^+ 源和起始儿茶酚可以与任何其它所需试剂分步地或单步地结合以形成反应混合物, 由此使得起始儿茶酚和 D^+ 源反应。反应完成后, 将氘化儿茶酚产物与 D^+ 源分离。得到的组合物包括氘化儿茶酚且基本上没有 D^+ 源, 即分离的组合物含有少于 10 重量%、优选少于 5 重量%、更优选少于 2 重量% 且甚至优选少于 1 重量% 的 D^+ 源。可以通过任何适合的方式将氘化儿茶酚与 D^+ 源分离, 包括当所述 D^+ 源为液体或溶剂时通过真空蒸发分离。如果需要, 可以通过任何适合的方式进一步纯化组合物中得到的氘化儿茶酚, 包括结晶法或色谱法。通常, 所述组合物的纯度至少为 90 重量%、95 重量%、98 重量% 或 99 重量% 的氘化儿茶酚。

[0027] 所述氘化儿茶酚和氘化二卤代氘化甲烷之间的反应在此处称作“烷基化反应”。所述烷基化反应利用结构式 (II) 表示的氘化儿茶酚起始原料, 其具有至少 75%、优选至少 80%、更优选至少 85%、甚至更优选至少 90% 以及甚至更优选至少 95% 的氘同位素富集。可以使用氘 / 质子交换反应得到相当于这些水平的氘富集 (参见实施例 2)。氘同位素富集百分率定义为存在于指定用氘标记的位置上的氘的实际摩尔数除以那些位置上可能存在的氘的理论最大摩尔数。例如, 在结构式 (III) 表示的苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯中, 理论上, 每摩尔的苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯具有两摩尔的氘。85% 的氘富集意指每摩尔的苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯具有 1.7 摩尔的氘。同位素富集常规地通过 1H NMR 分析测定。

[0028] 二卤代氘化甲烷由 CD_2XY 表示, 其中, X 和 Y 为卤素且可以相同或不同。其实例包

括 CD_2Cl_2 、 CD_2Br_2 、 CD_2I_2 或 BrCD_2Cl 。更常使用的是 CD_2Cl_2 和 CD_2Br_2 ；且最常使用的是 CD_2Cl_2 。反应通常在极性非质子溶剂中进行，例如 N-甲基吡咯烷酮、二甲基甲酰胺、乙腈、六甲基磷酰胺或 N,N-二甲基丙基胺。在一个实施方式中，使用 N-甲基吡咯烷酮和二甲基甲酰胺；在另一实施方式中，使用二甲基甲酰胺；而在另一实施方式中，使用 N-甲基吡咯烷酮和 D_2O 的混合物。相对于儿茶酚，一般使用 5 ~ 20 体积的溶剂；通常使用 10 ~ 20 体积。

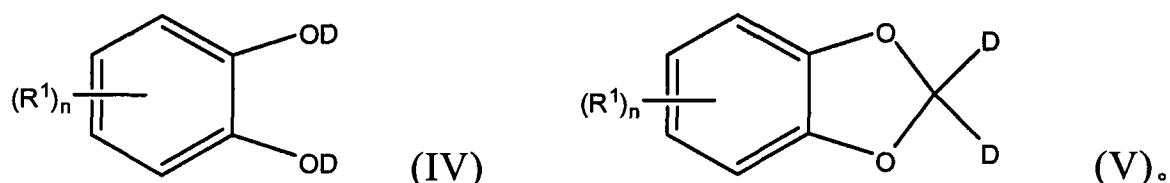
[0029] 通常，所述烷基化反应在碱的存在下进行。其实例包括碳酸盐碱（例如， K_2CO_3 和 Cs_2CO_3 ）、醇盐碱（例如， NaOCH_3 和叔丁醇钾）、氢化物碱（例如， NaH ）和氟化物碱（例如， KF 和 CsF ）。相对于儿茶酚，通常使用 2 ~ 4 当量的碱，更通常使用 2.0 ~ 2.2 当量。

[0030] 通常，所述烷基化反应在室温和 130°C 之间的温度下进行 1 ~ 24 小时。更通常地，所述温度为 $90 \sim 110^\circ\text{C}$ 且进行 1 ~ 4 小时；且最通常地，所述温度为 110°C 且进行约 1.5 小时。

[0031] 此处公开的氘化苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯中，氘同位素富集通常超过 99.0%、更通常超过 99.5% 且甚至更通常超过 99.9%。

[0032] 在具体的实施方式中，所述烷基化反应中使用的氘化儿茶酚起始原料和形成的氘化苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯分别由结构式 (IV) 和结构式 (V) 表示。所述氘化儿茶酚起始原料的氘同位素富集为至少 75%、优选至少 80%、更优选至少 85%、甚至更优选至少 90% 且甚至更优选至少 95%：

[0033]



[0034] n 为 1、2 或 3。

[0035] R^1 各自独立地为卤素、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOR}^b$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CR}^4 = \text{C}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C} \equiv \text{CR}^4$ 或者任选地被一个或多个由 R^5 表示的基团取代的芳基。

[0036] R^4 各自独立地为 $-\text{H}$ 或由 R' 表示的基团；

[0037] R^5 各自独立地选自卤素、烷基、 $-\text{OR}^a$ 、烷氧基、卤代烷氧基、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOR}^b$ 、 $-\text{COOR}''$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤代烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHR}^c$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}''$ 、 $-\text{N}(\text{R}'')_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}'')_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NHR}''$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}'')_2$ 和 $-\text{NHSO}_2\text{R}''$ 。

[0038] R' 为烷基或芳基，其各任选且独立地被一个或多个选自卤素、 $-\text{OR}^a$ 、烷氧基、卤代烷氧基、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOR}^b$ 、 $-\text{COOR}''$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{NO}_2$ 、烷基、卤代烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHR}^c$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}''$ 、 $-\text{N}(\text{R}'')_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}'')_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NHR}''$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}'')_2$ 和 $-\text{NHSO}_2\text{R}''$ 中的取代基取代；

[0039] R'' 为烷基。

[0040] R^a 为酚保护基。

[0041] R^b 为羧酸保护基。

[0042] R^c 为胺保护基。

[0043] 优选地, 对于结构式 (IV) 和 (V) :

[0044] n 为 1。

[0045] R^1 为 卤 素、 $-OR^a$ 、 $-OR'$ 、 $-CHO$ 、 $-COOR^b$ 、 $-COOR'$ 、 $C(O)R'$ 、 $-CN$ 、 $-CH=CHR^4$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CR^4$ 或者任选地被一个或多个由 R^5 表示的基团取代的苯基。

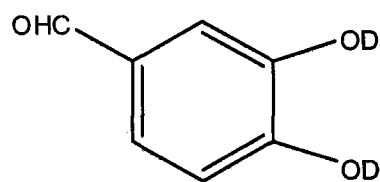
[0046] R^5 各自独立地选自卤素、烷基、 $-OR^a$ 、烷氧基、卤代烷氧基、 $-CHO$ 、 $-COOR^b$ 、 $-COOR''$ 、 $C(O)R''$ 、 $-NO_2$ 、卤代烷基和 $-CN$ 。

[0047] R' 为烷基, 或者任选地被卤素、 $-OR^a$ 、烷氧基、卤代烷氧基、 $-CHO$ 、 $-COOR^b$ 、 $-COOR''$ 、 $C(O)R''$ 、 $-NO_2$ 、烷基、卤代烷基或 $-CN$ 取代的苯基; 以及

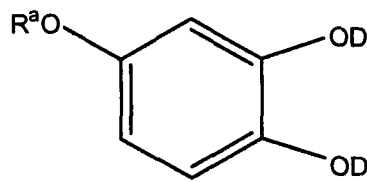
[0048] 其余变量如上所述。

[0049] 在另一实施方式中, 分别地, 所述烷基化反应中使用的氘化儿茶酚起始原料由结构式 (IVa) 和 (IVb) 表示, 而所述烷基化反应中形成的氘化苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯由结构式 (Va) 或 (Vb) 表示。所述氘化儿茶酚起始原料的氘同位素富集为至少 75%、优选至少 80%、更优选至少 85%、甚至更优选至少 90% 且甚至更优选至少 95%。

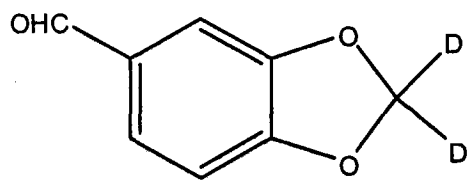
[0050]



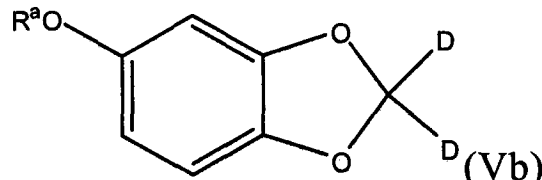
(IVa)



(IVb)



(Va)

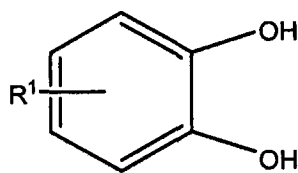


(Vb)

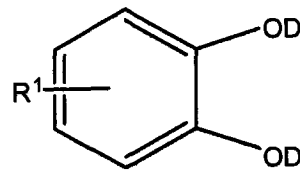
[0051] 结构式 (IVb) 和 (Vb) 中的 R^a 为酚保护基。

[0052] 在另一具体实施方式中, 所述氘 / 质子交换反应中的儿茶酚起始原料和氘化儿茶酚产物分别由结构式 (VI) 和结构式 (VII) 表示。

[0053]



(VI)



(VII)

[0054] R^1 为 卤 素、 $-OR^a$ 、烷 氧 基、 $-CHO$ 、 $-COOR^b$ 、 $-COOR'$ 、 $C(O)R'$ 、 $-CN$ 、 $-CH=CHR^4$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CR^4$ 或者任选地被一个或多个由 R^5 表示的基团取代的苯基;

[0055] R^4 为 $-H$ 或 R' 表示的基团;

[0056] R^5 各自独立地选自卤素、烷基、 $-OR^a$ 、烷氧基、卤代烷氧基、 $-CHO$ 、 $-COOR^b$ 、 $-COOR''$ 、 $C(O)R''$ 、 $-NO_2$ 、卤代烷基和 $-CN$;

[0057] R' 为烷基, 或者任选地被卤素、 $-OR^a$ 、烷氧基、卤代烷氧基、 $-CHO$ 、 $-COOR^b$ 、 $-COOR''$ 、

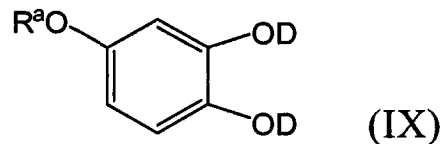
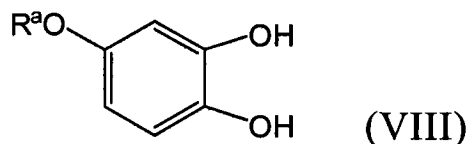
C(O)R”、-NO₂、卤代烷基或 -CN 取代的苯基；

[0058] R^a 为酚保护基；以及

[0059] R^b 为羧酸保护基。

[0060] 在另一实施方式中，所述氘 / 质子交换反应中的儿茶酚起始原料和氘化儿茶酚产物分别由结构式 (VIII) 和结构式 (IX) 表示：

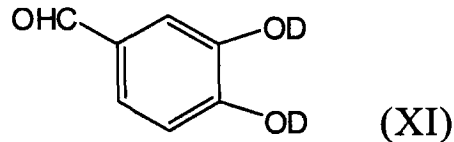
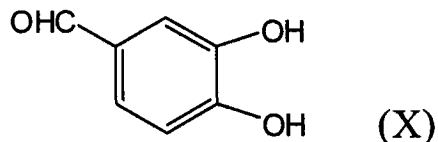
[0061]



[0062] 其中，R^a 为酚保护基。

[0063] 在另一实施方式中，所述氘 / 质子交换反应中的儿茶酚起始原料和氘化儿茶酚产物分别由结构式 (X) 和结构式 (XI) 表示。

[0064]

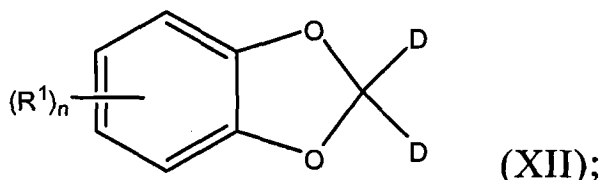


[0065] 将结构式 (VII)、(IX) 或 (XI) 表示的氘化儿茶酚与 D⁺ 源分离，由此得到包含少于 10 重量%、优选少于 5%、更优选少于 2% 且甚至优选少于 1% 的 D⁺ 源的组合物。所述组合物的纯度（按重量计）至少为 90 重量%、优选 95 重量%、更优选 98 重量% 且甚至更优选 99 重量% 的氘化儿茶酚，且所述氘化儿茶酚的同位素富集为至少 75%、优选至少 80%、更优选至少 85%、甚至更优选至少 90% 以及甚至更优选至少 95%。

[0066] 本发明的另一个实施方式为一种包含结构式 (VII)、(IX) 或 (XI) 表示的氘化儿茶酚的组合物。所述组合物包含按重量计少于 10%、优选少于 5%、更优选少于 2% 且甚至更优选少于 1% 的 D⁺ 源；和 / 或纯度至少为 90 重量%、优选 95 重量%、更优选 98 重量% 且甚至更优选 99 重量% 的氘化儿茶酚。所述氘化儿茶酚的同位素富集为至少 75%、优选至少 80%、更优选至少 85%、甚至更优选至少 90% 以及甚至更优选至少 95%。

[0067] 本发明的另一个实施方式为结构式 (XII) 表示的氘化苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯：

[0068]



[0069] 结构式 (XII) 表示的化合物的同位素富集至少为 99.0%、更通常超过 99.5% 且甚至更通常超过 99.9%；

[0070] n 为 1、2 或 3；

[0071] R¹ 各自独立地为氟、氯、碘、-OR^a、烷氧基、-CHO、-COOR^b、-COOR^c、C(O)R^c、-CN、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR^c、-OC(O)N(R^c)₂、-CR^d=C(R^d)₂、-C≡CR^d 或者任选地被一个或多个由 R^e 表示的基团取代的芳基；

[0072] 各个 R^4 为 $-H$ 或由 R' 表示的基团；

[0073] 由 R^5 表示的基团各自独立地为卤素、烷基、 $-OR^a$ 、 OR' 、 $-CHO$ 、 $-COOR^b$ 、 $-COOR''$ 、 $C(O)R''$ 、 $-NO_2$ 、卤代烷基、 $-CN$ 、 $-NHR^c$ 、 $-NR^cR''$ 、 $-N(R'')_2$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHR''$ 、 $-NHC(O)N(R'')_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR''$ 、 $-OC(O)N(R'')_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-NHC(O)OR''$ 、 $-S(O)R''$ 、 $-S(O)_2R''$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR''$ 、 $-SO_2N(R'')_2$ 、 $-NHSO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2NHR''$ 、 $-NHSO_2N(R'')_2$ 或 $-NHSO_2R''$ ；

[0074] R' 为烷基或芳基，且各任选且独立地被卤素、 $-OR^a$ 、烷氧基、卤代烷氧基、 $-CHO$ 、 $-COOR^b$ 、 $-COOR''$ 、 $C(O)R''$ 、 $-NO_2$ 、烷基、卤代烷基、 $-CN$ 、 $-NHR^c$ 、 $-NR^cR''$ 、 $-N(R'')_2$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHR''$ 、 $-NHC(O)N(R'')_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR''$ 、 $-OC(O)N(R'')_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-NHC(O)OR''$ 、 $-S(O)R''$ 、 $-S(O)_2R''$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR''$ 、 $-SO_2N(R'')_2$ 、 $-NHSO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2NHR''$ 、 $-NHSO_2N(R'')_2$ 或 $-NHSO_2R'$ 取代。

[0075] R'' 为烷基；

[0076] R^a 为 $-H$ 或酚保护基；

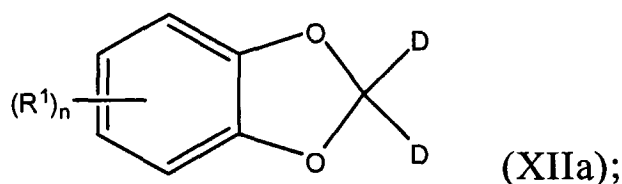
[0077] R^b 为 $-H$ 或羧酸保护基；以及

[0078] R^c 为 $-H$ 或胺保护基。

[0079] 在替代的实施方式中，结构式 (XII) 表示的化合物的同位素富集为至少 96%，例如至少 97% 和至少 98%，且所有的结构变量如上所述。

[0080] 本发明的另一个实施方式为结构式 (XIIa) 表示的氘化苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯：

[0081]



[0082] 结构式 (XIIa) 表示的化合物的同位素富集至少为 99.0%、更通常超过 99.5% 且甚至更通常超过 99.9%；

[0083] R^1 为 氟、氯、碘、 $-OR^a$ 、烷氧基、 $-CHO$ 、 $-COOR^b$ 、 $-COOR'$ 、 $C(O)R'$ 、 $-CH=CHR^4$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CR^4$ 或者任选地被一个或多个由 R^5 表示的基团取代的苯基；

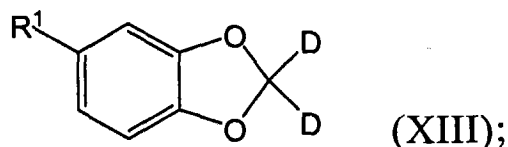
[0084] R^5 各自独立地选自卤素、烷基、 $-OR^a$ 、烷氧基、卤代烷氧基、 $-CHO$ 、 $-COOR^b$ 、 $-COOR''$ 、 $C(O)R''$ 、 $-NO_2$ 、卤代烷基和 $-CN$ ；

[0085] R' 为烷基，或者任选地被卤素、 $-OR^a$ 、烷氧基、卤代烷氧基、 $-CHO$ 、 $-COOR^b$ 、 $-COOR''$ 、 $C(O)R''$ 、 $-NO_2$ 、烷基、卤代烷基或 $-CN$ 取代的苯基；以及

[0086] 其余的变量如上面的对于结构式 (XII) 所描述的。

[0087] 在另一实施方式中，所述氘化苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯由结构式 (XIII) 表示：

[0088]

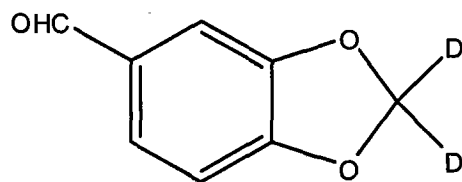


[0089] R^1 为 $-CHO$ 或 $-OR^a$; 且 R^a 为 $-H$ 或酚保护基。

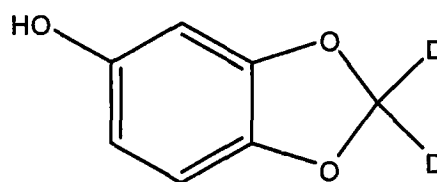
[0090] 在替代的实施方式中, 结构式 (XIIa) 和 (XIII) 表示的化合物的同位素富集为至少 96%, 例如至少 97% 和至少 98%, 且所有的结构变量如上所述。

[0091] 通过本发明方法制备的两种特别有用的 d_2 - 苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯的结构如下所示:

[0092]



(XIV)

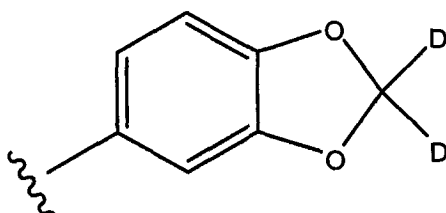


(XV)。

[0093] 在氘化他达拉非 (XIX, $R^1 = H$, $R^2 = CD_3$) 和氘化小檗碱 (XXI, $X = Cl$) 的制备中, 使用结构式 (XIV) 表示的 d_2 - 苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 (见路线 3); 而在氘化帕罗西汀 XVII (见路线 1) 和 XVIII (见路线 7) 的制备中, 使用结构式 (XV) 表示的 d_2 - 苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯。适合的试验条件的细节在下面给出。

[0094] 本发明的另一个实施方式是氘化帕罗西汀、氘化他达拉非、或者氘化帕罗西汀或氘化他达拉非的药学上可接受的盐。所述氘化帕罗西汀、氘化他达拉非、或者氘化帕罗西汀或氘化他达拉非的药学上可接受的盐包含结构式 (XVI) 表示的苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯基团:

[0095]



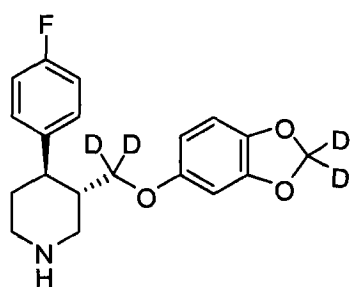
(XVI)。

[0096] 在结构式 (XVI) (以及其它的含有苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯基团的结构式) 中, 带有氘的碳称作亚甲二氧基碳。结构式 (XVI) 表示的苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯基团的氘同位素富集至少为 99.0%, 通常至少为 99.5%, 且更通常至少为 99.9%。结构式 (XVI) 表示的苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯基团的 99.0% 的氘同位素富集意指对于每摩尔的苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯, 指定为具有氘的各位置上具有至少 0.990 摩尔的氘, 从而在苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯基团中, 每摩尔的苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯基团具有总共至少 0.990×2 摩尔的氘原子。

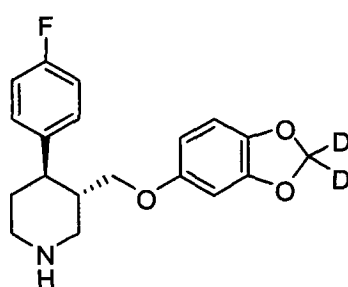
[0097] 换句话说, 结构式 (XVI) 表示的苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯基团的 99.0% 的氘同位素富集意指相对于结构中各个指定的氘原子, 该结构表示的化合物的至少 99.0% 的分子存在该氘原子。

[0098] 本发明的氘化帕罗西汀和氘化他达拉非的实例由结构式 (XVII)-(XIX) 表示:

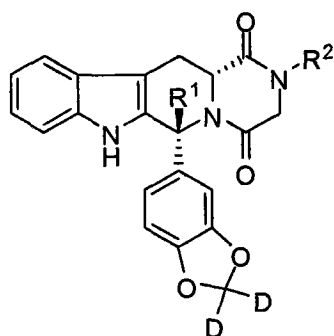
[0099]



(XVII)



(XVIII)



(XIX).

[0100] R^1 为 H 或 D; R^2 为 $-CH_3$ 或 $-CD_3$ 。也包括结构式 (XVII) 和 (XVIII) 表示的氘化帕罗西汀和结构式 (XI) 表示的氘化他达拉非的药学上可接受的盐。

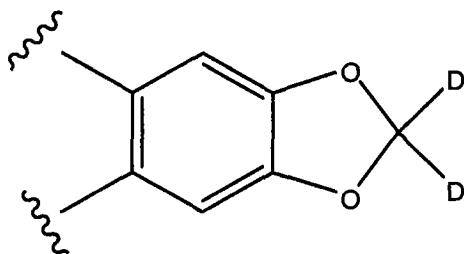
[0101] 在替代的实施方式中, 结构式 (XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)、(XIX)、(XX) 和 (XXI) 表示的化合物的同位素富集为至少 96%, 例如至少 97% 和至少 98%, 且所有的结构变量如上面对于给定的结构式所述。

[0102] 在特别的一组实施方式中, 结构式 II、III、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VII、IX、XI、XII、XIIa、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX 和 XXI 中未被指定为氘的任何原子以其天然的同位素丰度存在。

[0103] WO2007/016431、US2007/0112031 和 US2007/0191381 给出了将氘引入到结构式 (XVII)–(XIX) 中示出的标记位置 (其位于苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯基团之外) 的合成细节, 这些文献的全部内容以引用的方式并入到本申请。

[0104] 本发明的另一个实施方式为氘化小檗碱。所述氘化小檗碱包含结构式 (XX) 表示的苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯基团:

[0105]



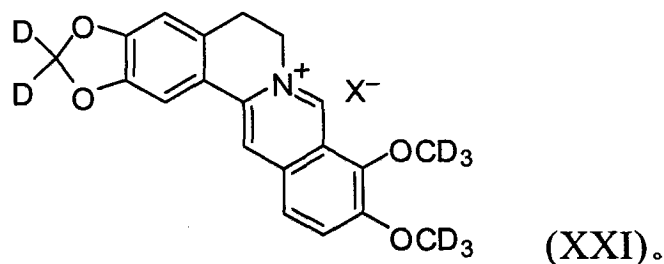
(XX).

[0106] 结构式 (XX) 表示的苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯基团的氘同位素富集至少为 99.0%, 通常至少为 99.5%, 且更通常至少为 99.9%。结构式 (XX) 表示的苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯基团的 99.0% 的氘同位素富集意指对于每摩尔的苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯, 指定为具有氘的各个位置上具有至少 0.990 摩尔的氘, 从而在苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯基团中, 每摩尔的苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯基团具有总共至少 0.990×2 摩

尔的氧原子。

[0107] 本发明的氘化小檗碱的实例由结构式 (XXI) 表示：

[0108]



[0109] 其中, X^- 为药学上可接受的阴离子。

[0110] 当本发明的氘化化合物指定为在苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯基团以外的位置 (例如, 结构式 (XXI) 中的甲氧基基团) 具有氘时, 在指定位置存在的各氘的同位素富集为至少 15%、至少 22.5%、至少 30%、至少 37.5%、至少 45%、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 99.0% 或至少 99.5% 的氘。应当理解, 在指定为氘的位置的位置上存在的各氘的同位素富集与其它的氘化位置无关。

[0111] 本发明也包括此处公开的氘化帕罗西汀和氘化他达拉非化合物的药学上可接受的盐。这些公开的化合物具有碱性氨基并因此可以与药学上可接受的酸形成药学上可接受的盐。本发明化合物的适合的药学上可接受的酸加成盐包括无机酸 (例如, 盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸和硫酸) 和有机酸 (例如, 醋酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、羟基乙酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、琥珀酸、对-甲苯磺酸和酒石酸) 的盐。具有季铵基团的化合物 (例如小檗碱) 也包含反阴离子 (例如氯离子、溴离子、碘离子、乙酸根、高氯酸根等) 或上述酸的任何一种的阴离子。这些盐的其它实例包括氯化物、氢溴化物、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐 [例如 (+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或其混合物, 包括外消旋混合物]、琥珀酸盐、苯甲酸盐和与氨基酸例如谷氨酸的盐。

[0112] 此处使用的术语“烷基”意指具有 1~10 个碳原子, 更通常为 1~6 个碳原子的饱和的直链或支链的烃; 或者具有 3~8 个碳原子的饱和的环状烃。

[0113] 术语“芳基”意指仅具有碳环原子 (通常为 6~14 个) 的碳环芳香环, 并包括单环芳香环 (例如苯) 和其中两个或多个碳环芳香环彼此稠合的稠合的多环芳香环系统。其实例包括 1-萘基、2-萘基、1-蒽基。

[0114] 结构式 (I) 和 (II) 中的 A 环包含不干扰此处描述的反应的取代基。具体地, 具有充分的酸性以与烷基化反应中使用的碱反应的取代基有利地由适合的保护基衍生。该类型的取代基的实例包括羧酸、磺酸、醇和酚。此外, 具有充分的亲核性以可以与二卤二氧二甲烷反应的取代基也有利地由适合的保护基衍生。该类型的取代基的实例包括伯胺、仲胺、酚和醇。

[0115] “保护基”以及用于酚基保护和脱保护的反应和条件在本领域是公知的, 且公开于例如 Greene 和 Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons (2007), Chapter 2 和其中引用的参考文献中。

[0116] 适合的保护基作为醚来保护酚基, 这些保护基的实例包括甲基、甲氧基甲基、甲硫

基甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基、苄氧基甲基、对甲氧基苄氧基甲基、[3,4-二甲氧基苄基]氧基]甲基、对-硝基苄氧基甲基、邻-硝基苄氧基甲基、[(R)-1-(2-硝基苯基)乙氧基]甲基、(4-甲氧基苯氧基)甲基、愈创木酚甲基、[(对-苯基苯基)氧基]甲基、叔丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基、甲硅烷基氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2-氰基乙氧基甲基、二(2-氯乙氧基)甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、薄荷氧基甲基(menthoxyethyl)、邻-二(2-乙酰氧基乙氧基)甲基、四氢吡喃基、氟代四氢吡喃基、3-溴四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基、4-甲氧基四氢硫代吡喃基、4-甲氧基四氢硫代吡喃基、S,S-二氧桥基、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基、1-(2-氟苯基)-4-甲氧基哌啶-4-基、1-(4-氯苯基)-4-甲氧基哌啶-4-基、1,4-二氧六环-2-基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、2-羟乙基、2-溴乙基、1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、1-甲基-1-苯氧基乙基、2,2,2-三氯乙基、1,1-二茴香基-2,2,2-三氯乙基、1,1,1,3,3,3-六氟-2-苯基异丙基、1-(2-氰基乙氧基)乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苄硫基)乙基、2-(苯基氧硒基)乙基、叔丁基、环己基、1-甲基-1'-环丙基甲基、烯丙基、异戊二烯基、肉桂基、2-苯基烯丙基、炔丙基、对-氯苯基、对-甲氧基苯基、对-硝基苯基、2,4-二硝基苯基、2,3,5,6-四氟-4-(三氟甲基)苯基、苄基、对-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,6-二甲氧基苄基、邻-硝基苄基、对-硝基苄基、戊二烯基硝基苄基、戊二烯基硝基胡椒基、卤代苄基、2,6-二氯苄基、2,4-二氯苄基、2,6-二氟苄基、对-氰基苄基、氟代苄基(fluorobenzyl)、4-氟烷氧基苄基、三甲基甲硅烷基二甲苯基、对-苯基苄基、2-苯基-2-丙基(枯基)、对-酰氨基苄基、对-叠氮基苄基、4-叠氮基-3-氯苄基、2-和4-三氟甲基苄基、对-(甲基亚硫酸基)苄基、对-硅杂环丁基(silolanyl)苄基、4-乙酰氧基苄基、4-(2-三甲基甲硅烷基)乙氧基甲氧基苄基、2-萘基甲基、2-和4-皮考基、3-甲基-2-皮考基N-环氧、2-喹啉基甲基、6-甲氧基-2-(4-甲基苯基)-4-喹啉甲基、1-萘基甲基、二苯基甲基、4-甲氧基二苯基甲基、4-苯基二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯基甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、三(4-叔丁基苯基)甲基、 α -萘基二苯基甲基、对-甲氧基苯基二苯基甲基、二(对-甲氧基苯基)苯基甲基、三(对-甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯酰氧基)苯基二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯苯二酰亚氨基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰氧基(levulinoyl)苯基)甲基、4,4',4''三(苯甲酰氧基苯基)甲基、4,4'-二甲氧基-3''-[N-(咪唑基甲基)三苯基、4,4'-二甲氧基-3''-[N-(咪唑基乙基)氨基甲酰基]三苯基、二(4-甲氧基苯基)-1'-萘基甲基、4-(17-四苯并[a,c,g,i]芴基甲基)-4,4''-二甲氧基三苯基、9-蒽基、9-(9-苯基)咕吨基、9-苯硫基咕吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒽基、1,3-苯并二四氢噻吩-2-基、4,5-二(乙氧基羰基)-[1,3]-二四氢呋喃-2-基、苯并异噻唑基S,S-二环氧、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、二甲基异丙基甲硅烷基、二乙基异丙基甲硅烷基、二甲基1,1,2-三甲基丙基(thexyl)甲硅烷基、2-降冰片基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、三-对-二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基、二-叔丁基甲基甲硅烷基、二(叔丁基)-1-萘基甲氧基甲硅烷基、三(三甲基甲硅烷基)甲硅烷基、三(三甲基甲硅烷基)甲硅烷基(sisyl)、(2-羟基

苯乙烯基)二甲基甲硅烷基、(2-羟基苯乙烯基)二异丙基甲硅烷基、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基、叔丁氧基二苯基甲硅烷基和1,1,3,3-四异丙基-3-[2-(三苯基甲氧基)乙氧基]二硅氧烷-1-基。

[0117] 可选择地,适合的保护基作为酯来保护酚基,例如,甲酸酯、苯甲酰甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氯乙酰胺化物、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对-氯苯氧乙酸酯、苯基乙酸酯、对-苯基乙酸酯、二苯基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、二氟链型丙酰基(Bfp-OR)、4-戊烯酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(乙烯二硫代)戊酸酯、5-[3-二(4-甲氧基苯基)羟基甲基苯氧基]乙酰丙酸酯、新戊酸酯(pivaloate)、1-金刚酸酯(adamantoate)、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对-苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(莱酸酯(mesitoate))、4-溴苯甲酸酯、2,5-二氟苯甲酸酯、对-硝基苯甲酸酯、吡啶甲酸酯、烟酸酯、2-(叠氮基甲基)苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、(2-叠氮基甲基)苯基乙酸酯、2-{[(三苯甲基硫)氧基]甲基}苯甲酸酯、2-{[(4-甲氧基三苯甲基硫)氧基]甲基}苯甲酸酯、2-{[甲基(三苯甲基硫)氨基]甲基}苯甲酸酯、2-{[(4-甲氧基三苯甲基)硫代]甲基氨基}-甲基}苯甲酸酯、2-(烯丙基氧基)苯基乙酸酯、2-(异戊烯氧基甲基)苯甲酸酯、6-(乙酰丙酰氧基甲基)-3-甲氧基-2-和4-硝基苯甲酸酯、4-苄氧基丁酸酯、4-三烷基甲硅烷氧基丁酸酯、4-乙酰氧基-2,2-二甲基丁酸酯、2,2-二甲基-4-戊酸酯、2-碘代苯甲酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、4-(甲硫基甲氧基)丁酸酯、2-甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2-(氯乙酰氧基甲基)苯甲酸酯、2-[(2-氯乙酰氧基)乙基]苯甲酸酯、2-[2-(苄氧基)乙基]苯甲酸酯、2-[2-(4-甲氧基苄氧基)乙基]苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-二(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯(monosuccinoate)、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯惕各酸酯(tigloate)、邻-(甲氧基羰基)苯甲酸酯、对-苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、烷基N,N,N',N'-四甲基磷二酰胺化物、2-氯苯甲酸酯、如磺酸酯、次磺酸酯(sulfenate)和亚磺酸酯类,例如硫酸酯、烯丙基磺酸酯、乙磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯、甲苯磺酸酯、2-[(4-硝基苯基)乙基]磺酸酯、2-三氟甲基磺酸酯、4-单甲氧基三苯甲基次磺酸酯、烷基2,4-二硝基苯基次磺酸酯、2,2,5,5-四甲基吡咯烷-3-酮-1-亚磺酸酯、硼酸酯、二甲基硫磷基,如碳酸酯类,例如烷基甲基碳酸酯、甲氧基甲基碳酸酯、9-苄基甲基碳酸酯、乙基碳酸酯、溴乙基碳酸酯、2-(甲硫基甲氧基)乙基碳酸酯、2,2,2-三氯乙基碳酸酯、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基碳酸酯、2-(三甲基甲硅烷基)乙基碳酸酯、2-[二甲基(2-萘基甲基)甲硅烷基]乙基碳酸酯、2-(苯基磺酰基)乙基碳酸酯、2-(三苯基磷鎓基)乙基碳酸酯、顺-[4-[(4-甲氧基三苯甲基)次磺酰基]氧基]四氢呋喃-3-基]氧基碳酸酯、异丁基碳酸酯、叔丁基碳酸酯、乙烯基碳酸酯、烯丙基碳酸酯、肉桂基碳酸酯、炔丙基碳酸酯、对-氯苯基碳酸酯、对-硝基苯基碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、6-溴-7-羟基香豆素-4-基甲基碳酸酯、苄基碳酸酯、邻-硝基苄基碳酸酯、对-硝基苄基碳酸酯、对-甲氧基苄基碳酸酯、3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、蒽醌-2-基甲基碳酸酯、2-丹磺酰基乙基碳酸酯、2-(4-硝基苯基)乙基、2-(2,4-硝基苯基)乙基、2-(2-硝基苯基)丙基、2-(3,4-亚甲二氧基-6-硝基苯基)丙基、2-氰基-1-苯基乙基碳酸酯、2-(2-吡啶基)氨基-1-苯基乙基碳酸酯、2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)]氮

基-1-苯基乙基碳酸酯、苯甲酰甲基碳酸酯、3',5'-二甲氧基苯偶姻碳酸酯、甲基二硫代碳酸酯、S-苄基硫代碳酸酯和氨基甲酸酯类,例如二甲基硫代氨基甲酸酯、N-苯基氨基甲酸酯和N-甲基-N-(邻-硝基苯基)氨基甲酸酯。

[0118] 适宜的氨基保护基的实例包括氨基甲酸酯类(例如,甲基、乙基、9-苄基甲基、9-(2-磺基)苄基甲基、9-(2,7-二溴)苄基甲基、17-四苯并[a, c, g, i]苄基甲基、2-氯-3-茛基甲基、苯并[f]茛-3-基甲基-2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧-10,10,10-四氢硫代咕吨基)]甲基、1,1-二氧化代苯并[b]噻吩-2-基甲基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-苯基乙基、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基、2-氯乙基、1,1-二甲基-2-卤代乙基、1,1-二甲基-2-二溴甲基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基、1-甲基-1-(4-联苯基)乙基、1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙基、叔丁基、1-金刚烷基、2-金刚烷基、乙烯基、烯丙基、1-异丙基烯丙基、肉桂基、4-硝基肉桂基、苄基、对-甲氧基苄基、对-硝基苄基、对-溴苄基、对-氯苄基、2,4-二氯苄基、间-硝基苄基、3,5-二甲氧基苄基、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙基、 α -甲基硝基胡椒基、邻-硝基苄基、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基和苯基(邻-硝基苯基)甲基)、酰胺类(例如,n-甲酰基、n-乙酰基、n-氯乙酰基、n-三氯乙酰基、n-三氟乙酰基、n-苯基乙酰基和n-3-苯基丙酰基)、N-烷基和N-芳基胺类(例如,n-甲基、n-叔丁基、n-烯丙基、n-苄基、n-4-甲氧基苄基、n-2,4-二甲氧基苄基和n-2-羟基苄基)。

[0119] 合适的羧酸基保护基的实例包括9-苄基甲基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、四氢化吡喃基、四氢化呋喃基、甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、苄氧基甲基、新戊酰氧基甲基、苯基乙酰氧基甲基、三异丙基甲硅烷基甲基、氰基甲基、丙酮醇、对-溴苯甲酰甲基、 α -甲基苯甲酰甲基、对-甲氧基苯甲酰甲基、二苯乙酮基、甲酰胺基甲基、对-偶氮苯甲酰胺基甲基、N-苯二酰亚氨基甲基、2,2,2-三氯乙基、2-卤代乙基、 ω -氯烷基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-甲硫基乙基、1,3-二硫基(thianyl)-2-甲基、2-(对-硝基苯基亚磺酰基)乙基、2-(对-甲苯磺酰基)乙基、2-(2'-吡啶基)乙基、2-(对-甲氧基苯基)乙基、2-(二苯基膦基)乙基、1-甲基-1-苯基乙基、2-(4-乙酰基-2-硝基苯基)乙基、2-氰基乙基、叔丁基、3-甲基-3-戊基、二环丙基甲基、2,4-二甲基-3-戊基、环戊基、环己基、烯丙基、甲代烯丙基、2-甲基丁-3-烯-2-基、3-甲基丁-2-(异戊二烯基)、3-丁烯-1-基、4-(三甲基甲硅烷基)-2-丁烯-1-基、肉桂基、 α -甲基肉桂基、丙-2-炔基(炔丙基)、苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二异丙基苯基、2,6-二-叔丁基-4-甲基苯基、2,6-二-叔丁基-4-甲氧基苯基、对-(甲硫基)苯基、五氟苯基(pentafluorophenyl)、苄基、三苯基甲基、二苯基甲基、二(邻-硝基苯基)甲基、9-蒽基甲基、2-(9,10-二氧化)蒽基甲基、5-二苯并环庚基、1-茈基甲基、2-(三氟代甲基)-6-色酮基甲基、2,4,6-三甲基苄基、对-溴苄基、邻-硝基苄基、对-硝基苄基、对-甲氧基苄基、2,6-二甲氧基苄基、4-(甲基亚磺酰基)苄基、4-磺基苄基、4-叠氮基甲氧基苄基、4-{N-[1-(4,4-二甲基-2,6-二氧化亚环己基)-3-甲基丁基]氨基}苄基、胡椒基、4-皮考基、对-苄基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、i-丙基二甲基甲硅烷基、苯基二甲基甲硅烷基、二-叔丁基甲基甲硅烷基和三异丙基甲硅烷基。

[0120] 此处描述的结构式指定特定原子作为氘富集的位置(例如,结构式(II)中的酚基),但是不指定其他的位置。在最一般的实施方式中,当结构式未说明是否特定位置是同

位素富集的时,可以理解:在特定位置的稳定同位素以天然丰度存在,或者可选择地,该特定位置对于一种或多种天然存在的稳定同位素是同位素富集的。在更加特定的实施方式中,在化合物中未指定为同位素富集的潜在位置(此处称作“非指定原子”)的所有位置上稳定同位素以天然丰度存在。

[0121] 虽然参照本发明的实施方式详细地给出并描述了本发明,但是本领域技术人员应当理解:其中可以在形式和细节上做出各种改变而不脱离所附的权利要求涵盖的本发明的范围。

[0122] 使用二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯的示例性合成方法

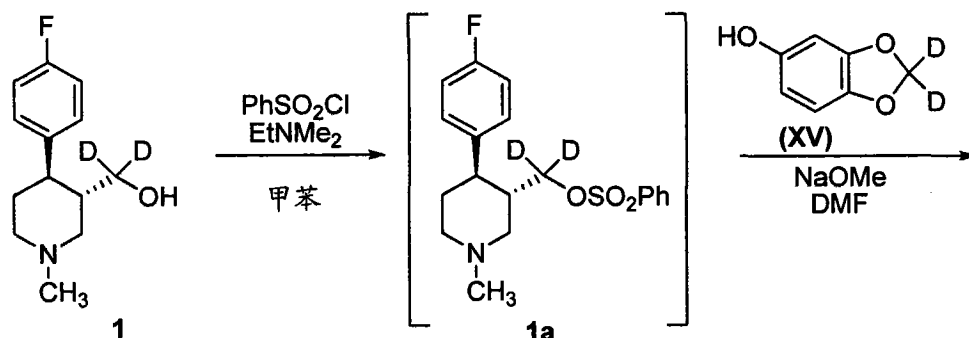
[0123] 下面作为实施例给出概述了 d_4 -帕罗西汀、 d_2 -和 d_3 -他达拉非以及 d_8 -小檗碱的制备的反应路线,其中可以使用二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯中间体 XIV 和 XV。

[0124] D_4 -帕罗西汀的合成

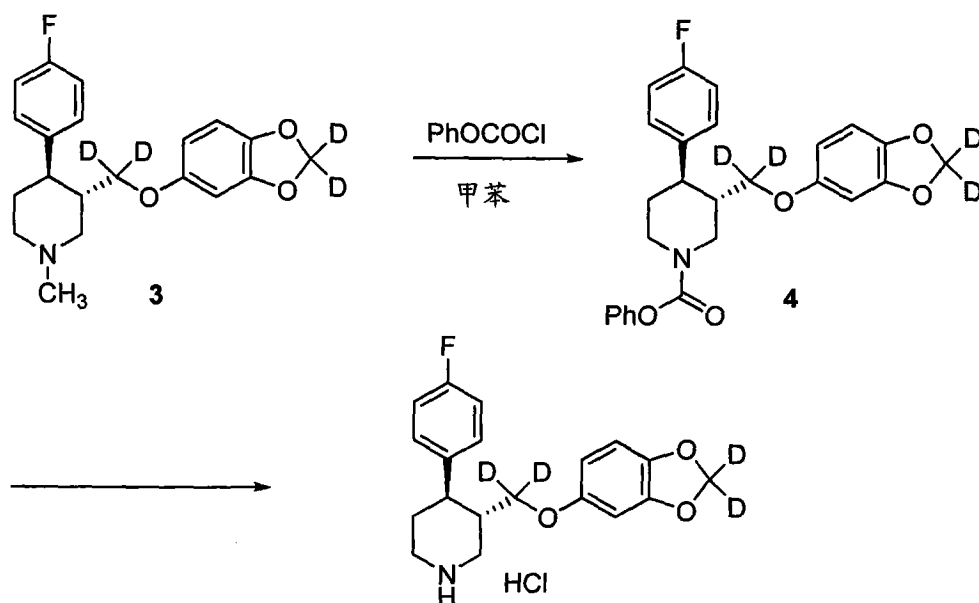
[0125] 下面的路线 1 概要地给出了使用中间体 XV 合成 d_4 -帕罗西汀 (XVII), 也称作 (3S, 4R)-3-((2,2- d_2 -苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氧基)甲基- d_2)-4-(4-氟苯基)哌啶盐酸盐的方法。基于 d_4 -帕罗西汀的实际制备给出了合成过程的细节,它是在没有利用高同位素富集的中间体 XV 的情况下进行的。本领域普通技术人员将认识到:可以使用本发明的中间体 XV 进行相同的过程来制备在亚甲二氧基碳位置具有高同位素富集的 d_4 -帕罗西汀。

[0126] 路线 1.

[0127]



[0128]



XVII

[0129] (3S,4R)-3-((2,2- d_2 -苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氧基)甲基- d_2)-4-(4-氟苯基)-1-甲基哌啶 (3) 的合成。可以在搅拌下向 5℃ 的 ((3S,4R)-4-(4-氟苯基)-1-甲基哌啶-3-基)亚甲基- d_2 (1) 的甲苯溶液中加入二甲基乙基胺。可以连接氮净化装置并可以进一步将该混合物冷却到 0℃。将苯磺酰氯与甲苯的混合物在 70 分钟 (min) 内缓慢加入,并维持温度在 0℃ 左右。可以将得到的混合物搅拌 20 分钟,并使得温度升高到 10℃。可以将饱和盐水和氢氧化钠水溶液的混合物在 10 分钟内加入,并可以将得到的混合物在 10℃ 下搅拌 15 分钟。可以分离水相,并用甲苯萃取。可以将合并的甲苯相用无水硫酸镁干燥,过滤并可以在真空下除去大约三分之一的溶剂。可以用 N, N' -二甲基甲酰胺稀释这一中间体 1a 的溶液,可以将得到的混合物加热到 50℃,并可以将 XV 和甲醇钠 (9.33g) 的 N, N' -二甲基甲酰胺溶液在 20 分钟内加入其中。可以加入水,并可以将该混合物加热到 70℃,然后在该温度下搅拌 1 小时 (h)。冷却到 50℃ 后,可以加入更多的水,并可以继续搅拌 15 分钟。可以将水相分离并用甲苯萃取。将合并的甲苯相用 2.5 摩尔的氢氧化钠水溶液 (2 次) 和水 (1 次) 洗涤。然后得到的甲苯相可以用无水硫酸镁 (10.4g) 干燥并过滤。可以减压蒸馏除去甲苯以形成浅黄色固体 3, 将其在真空干燥箱 (40℃) 中干燥过夜。

[0130] (3S,4R)-苯基-3-((2,2- d_2 -苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氧基)甲基- d_2)-4-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸酯 (4) 的合成。可以将甲基哌啶 (3) 的干甲苯溶液加热到 60-65℃,并可以在搅拌下在 15 分钟内加入氯甲酸苯酯。可以将得到的混合物在 60-65℃ 搅拌 1 小时,然后可以冷却到 20℃ 并用 10% 的硫酸水溶液 (aq) 洗涤。将合并的酸洗液用甲苯萃取,然后将合并的有机相用水洗涤、用硫酸镁干燥、并用硅藻土过滤。滤液可以在真空下浓缩,接着加入 2-丙醇;该浓缩/再溶解步骤可以重复 2 次。在用 2-丙醇最后一次溶解之后,可以将该溶液在 2 小时内缓慢冷却到 0~5℃,然后在该温度下搅拌约 1 小时,以得到结晶产物。将晶体过滤分离,并干燥得到产物 4。

[0131] (3S,4R)-3-((2,2- d_2 -苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氧基)甲基- d_2)-4-(4-氟苯基)哌啶盐酸盐 (XVII) 的合成。可以将 4 (0.8mmol) 在 3N KOH (0.37mL)

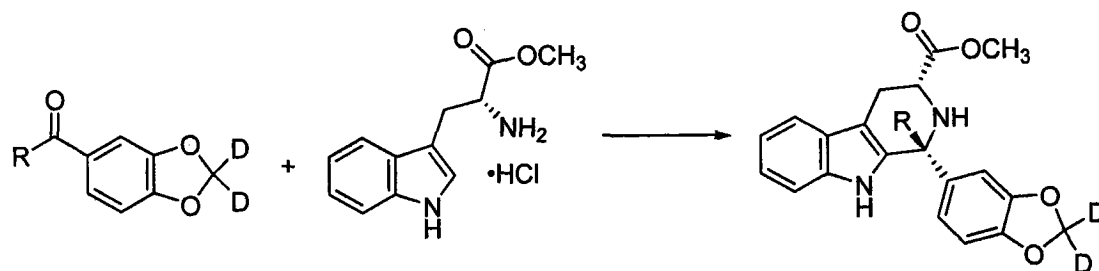
中的混悬液回流加热 4 小时。可以将该混合物冷却并在各 10mL 水和二氯甲烷之间分配。可以将水性部分分离、用二氯甲烷萃取,且合并的有机层用 50% 盐水洗涤、用 MgSO_4 干燥并在真空下浓缩。可以将残留物溶解在 2mL 的异丙醇中,并用作为二噁烷中的 4.2N 溶液的 0.9mmol 无水 HCl 进行处理。可以将得到的固体过滤,用少量的异丙醇洗涤,然后用乙醚洗涤,并干燥以得到所需的产物 XVII。

[0132] 氘化他达拉非的合成

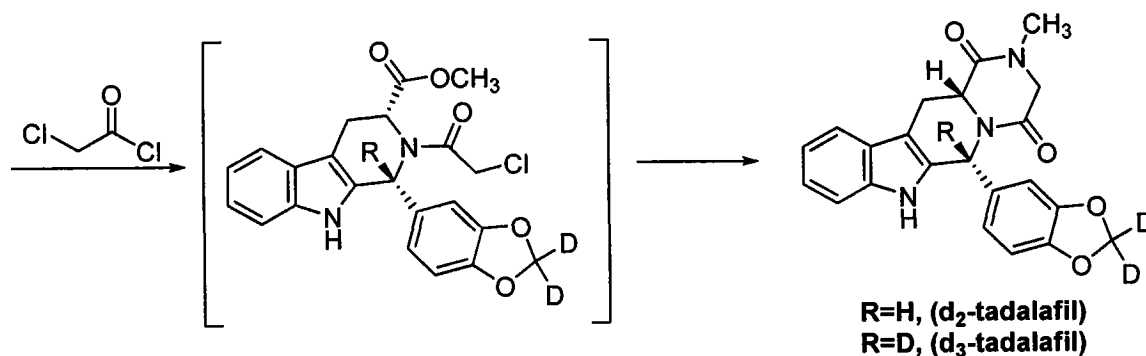
[0133] 可以按照下述路线 2 中所述使用中间体 XIV 进行 d_2 - 或 d_3 - 他达拉非的合成。

[0134] 路线 2.

[0135]



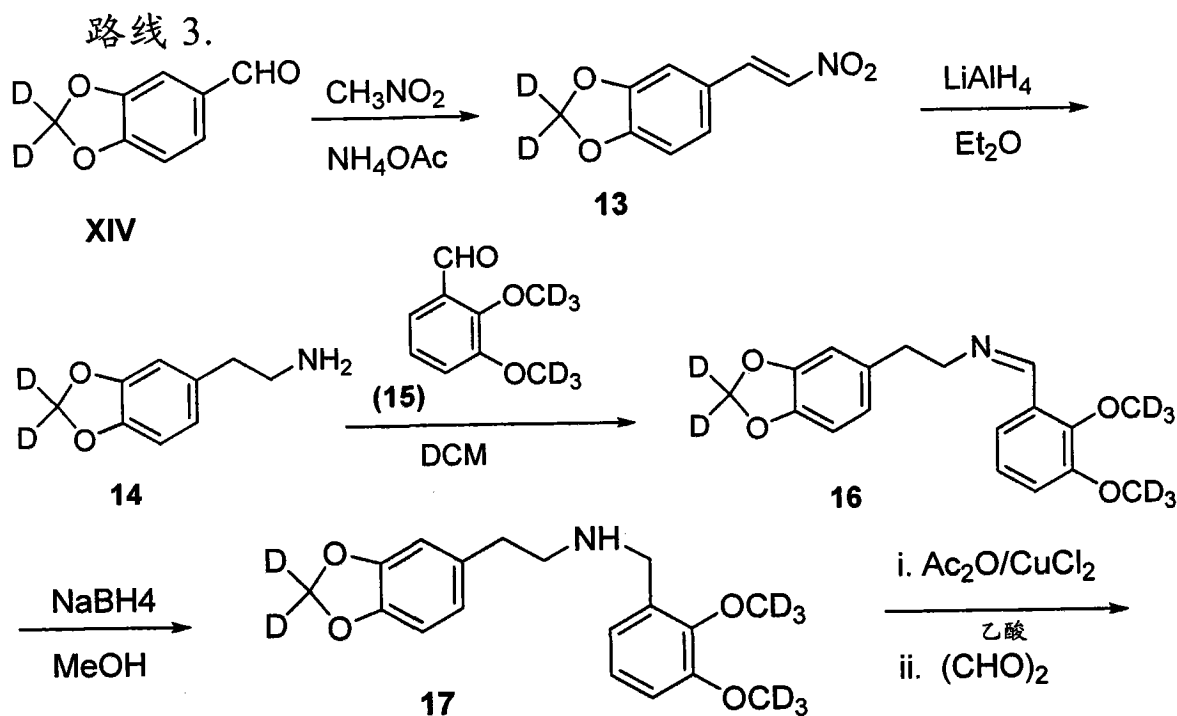
[0136]



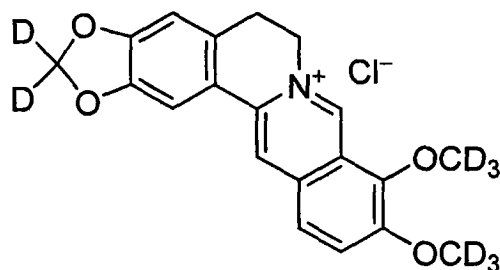
[0137] D_8 -小檗碱的合成

[0138] 使用中间体 XIV 的 d_8 - 小檗碱 (XXI, 其中 $\text{X} = \text{Cl}$), 也称作 5,6-二氢-9,10-(二甲氧基- d_6)-苯并[g]-(2,2- d_2 -苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯并[5,6-a]喹啉氯化物的合成示于下述路线 3 中。基于未使用高同位素富集中间体 XIV 的 d_8 - 小檗碱实际制备给出了合成过程的细节。本领域普通技术人员将认识到: 可以使用本发明的中间体 XIV 进行相同的过程来制备在亚甲二氧基碳位置具有高同位素富集的 d_4 - 帕罗西汀。

[0139]



[0140]



[0141] XXI (其中 X = Cl)

[0142] (E)-5-(2-硝基乙烯基)-2,2-d₂-苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯 (13) 的合成。可以将 XIV (85.4g, 0.562mol, 1.0 当量)、硝基甲烷 (91.0mL, 1.68mol, 3.0 当量) 和乙酸铵 (108.2g, 1.40mol, 2.5 当量) 在乙酸 (500mL) 中的混合物在回流条件下搅拌 4 小时。冷却到室温后, 可以将该混合物倒入冰水 (500mL) 中并用二氯甲烷 (DCM) (3×1.4L) 萃取。二氯甲烷溶液可以用水 (2×1.4L) 和盐水 (2×1.4L) 洗涤、干燥 (MgSO₄)、过滤并在真空下浓缩得到褐色油状粗产物, 其可以通过柱色谱法 (SiO₂; DCM/己烷 1:1) 进行纯化以得到 13。

[0143] 2-(2,2-d₂-苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙胺 (14) 的合成。可以将 13 (62.1g, 0.318mol, 1 当量) 的 THF (1.28L) 溶液逐滴加到充分搅拌的 LiAlH₄ (45.9g, 1.21mol, 3.8 当量) 的 Et₂O (1.9L) 混悬液中。可以将该混合物加热回流 2 小时, 该时间之后所述反应应当进行完全。可以在冰浴中将该溶液冷却并通过滴加水 (46mL) 淬灭, 接着加入 15% 的 NaOH 水溶液 (46mL) 和更多的水 (138mL)。可以将该混合物搅拌 30 分钟, 然后过滤并在真空下除去有机溶剂。水性的残留物可以用 DCM (3×900mL) 萃取, 且合并的有机物用 5% HCl 水溶液 (640mL) 萃取。可以用 5% 的 NH₄OH 水溶液 (640mL) 将酸性的水层碱化到 pH 9, 用 DCM (3×900mL) 萃取, 并将合并的有机物用水 (2×900mL) 和盐水 (2×900mL) 洗涤、干燥 (MgSO₄)、过滤和在真空下浓缩以得到 14。

[0144] (Z)-2-(2,2-d₂-苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2,3-(二甲氧

基-d₆)-苯亚甲基)乙胺(16)的合成。可以将所述胺14(21.55g, 0.129mol, 1.0当量)、醛15(22.20g, 0.129mol, 1.0当量)和4Å分子筛(63.0g)在无水DCM(600mL)中的混合物在室温下搅拌16小时,直到反应可以完全。可以将该混合物用硅藻土(100g)过滤,并在真空下除去DCM,从而得到粗产物16。

[0145] 2-(2,2-d₂-苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2,3-(二甲氧基-d₆)苄基)乙胺(17)的合成。可以在搅拌下将亚胺16(40.4g, 0.126mol, 1.0当量)、硼氢化钠(7.15g, 0.189mol, 1.5当量)在甲醇(450mL)中的混合物回流加热2小时。可以将反应物冷却到0~5℃(冰浴),然后可以加入水(450mL)。可以用DCM(2×900mL)萃取该混合物,将合并的有机物干燥(MgSO₄)、过滤并在真空下浓缩以得到产物17。

[0146] 可以将游离碱(38.2g, 0.118mol, 1.0当量)溶解在甲醇(240mL)并可以加入浓HCl(10mL)中直到达到pH 4。可以在真空下除去溶剂以得到褐色的油,其可以在搅拌下冷却到0℃并可以加入冷的Et₂O/MeOH(4:1, 48mL)。可以将该混合物搅拌30分钟,从而形成固体,其可以过滤掉。可以向滤液中加入另外的冷Et₂O/MeOH(4:1, 48mL),其可以搅拌20分钟,以使得形成另外的固体。可以通过过滤移除固体,合并的固体用冷Et₂O洗涤并干燥以得到HCl盐17。

[0147] 5,6-二氢-9,10-(二甲氧基-d₆)-苯并[g]-(2,2-d₂-苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯并[5,6-a]喹啉氯化物(XXI, 其中X = Cl)的合成。可以在250mL的干燥三颈烧瓶中加入乙酸酐(13.9g, 0.136mol, 2.5当量)、乙酸(100mL)、CuCl₂(14.7g, 0.109mol, 2.0当量)和NaCl(13.8g, 0.240mol, 4.4当量)。可以将该混合物加热到80~90℃,加入乙二醛(40%水溶液, 13.4g, 0.725mol, 1.5当量),并可以将该混合物回流加热20分钟。可以将该混合物冷却到90℃以下,且可以加入胺HCl盐17(19.7g, 0.055mol, 1.0当量),并在搅拌下将该混合物加热回流过夜。可以将反应混合物冷却到50℃,并可以减压蒸馏出乙酸。可以向残留物加入水(170mL),并将该混合物加热到80℃搅拌20分钟。可以通过过滤得到盐XXI,然后可以加入氢氧化铵水溶液(0.72M, 550mL),并可以将该混合物在25~30℃下搅拌2.5小时。可以将固体再次过滤、用冷水(110mL)洗涤、并在真空下于40℃干燥过夜以得到粗产物。

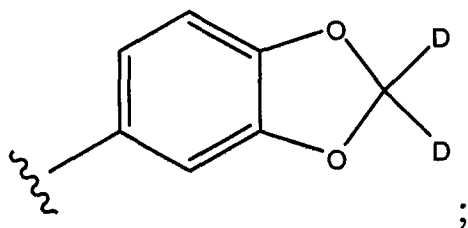
[0148] 可以将粗产物溶解在MeOH(800mL)中,搅拌回流30分钟,然后热过滤以得到暗褐色固体(12.1g)。可以将该固体悬浮在MeOH(1L)中,搅拌回流30分钟,然后热过滤以得到暗褐色固体(10.2g)。可以将两种滤液混合,加入木炭(12.0g),并将该混合物在刚好低于回流的温度下加热20分钟,然后可以通过硅藻土过滤该热的混悬液。可以将滤液在真空下浓缩得到橙色固体,其可以用MeOH(104mL, 16vol)重结晶,从而得到XXI。

[0149] 组合物

[0150] 本发明还提供了包含有效量的此处描述的氘化帕罗西汀、氘化他达拉非或氘化小檗碱或者其药学上可接受的盐,以及可接受的载体的组合物。所述载体必须是在与制剂的其它组分相容的意义上是“可接受的”。

[0151] 在特殊的实施方式中,本发明提供一种包含具有下面的结构式表示的苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基团的氘化帕罗西汀或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体的组合物:

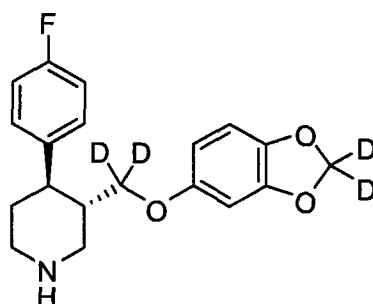
[0152]



[0153] 其中,所述苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基团的氘同位素富集至少为 99.0%;且其中所述组合物配制用于制药用途(“药物组合物”)。“药学上可接受的载体”是与组合物的其它成分相容且在药品中常规使用的量下对接受者无害的载体。在更特殊的实施方式中,所述同位素富集至少为 99.5%。在甚至更特殊的实施方式中,所述同位素富集为 99.9%。

[0154] 在另一实施方式中,本发明提供一种包含由下述结构式表示的氘化帕罗西汀或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体的组合物:

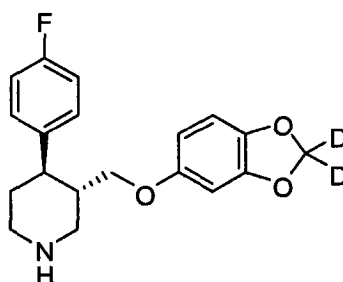
[0155]



[0156] 其中,所述苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基团的氘同位素富集至少为 99.0%;且其中所述组合物配制用于制药用途(“药物组合物”)。

[0157] 在另一实施方式中,本发明提供一种包含由下述结构式表示的氘化帕罗西汀或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体的组合物:

[0158]



[0159] 其中,所述苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基团的氘同位素富集至少为 99.0%;且其中所述组合物配制用于制药用途(“药物组合物”)。

[0160] 在本发明的药物组合物中可以使用的药学上可接受的载体、辅料和赋形剂包括,但不限于:离子交换剂、铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白质例如人血清白蛋白、缓冲物质例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、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、硅胶、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0161] 本发明的药物组合物包括适合口服、直肠、鼻、局部(包括含服和舌下)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内和真皮内)施用的药物组合物。在特定的实施方式中,此处公

开的化合物可以经皮施用（例如，使用透皮贴剂或离子电渗技术）。其它制剂可方便地以单位剂量形式存在，例如片剂和缓释胶囊，和存在于脂质体中，并且可以通过药学领域中公知的任何方法制备。参见，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA (第 17 版, 1985)。

[0162] 该制备方法包括与构成一种或多种辅助成分的施用成分（例如载体）的分子结合的步骤。一般而言，通过将活性成分与液体载体、脂质体或细分的固体载体或与两者均匀且直接结合来制备所述组合物，然后在必要时使产品成型。

[0163] 在特定的优选实施方式中，所述化合物口服施用。适合口服施用的本发明的组合物可以各含有预定量的活性成分的离散单元存在，例如胶囊、扁囊或片剂；或以散剂或颗粒剂存在；或以在水性液体或非水性液体中的溶液或混悬液存在；或者以水包油液体乳剂或油包水液体乳剂存在，或包封在脂质体中和以大丸剂存在等。软明胶胶囊可用于包含这种混悬液，这可以有利的提高化合物的吸收速率。

[0164] 就口服使用的片剂而言，通常使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常，也加入润滑剂，例如硬脂酸镁。对于胶囊形式的口服施用，有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当口服施用水性混悬液时，将活性成分与乳化和助悬剂结合。如果需要，可以加入某些甜味剂和/或矫味剂和/或着色剂。表面活性剂例如十二烷基硫酸钠可以用于提高溶解和吸收。

[0165] 适合口服施用的组合物包括在矫味基质（通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶）中含有成分的锭剂，和在惰性基质（例如，明胶和甘油，或者蔗糖和阿拉伯胶）中含有活性成分的软锭剂。

[0166] 适合肠胃外施用的组合物包括水性和非水性灭菌注射液，其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使得制剂与预期的受体的血液等渗的溶质；及水性和非水性灭菌混悬液，其可以包括助悬剂和增稠剂。所述制剂可以以单位剂量或多剂量容器存在，例如，密封的安瓿和小瓶，且可以在冷冻干燥（冻干）条件下贮藏，仅需要在即将使用前加入无菌液体载体，例如注射用水。即时的注射溶液和混悬液可以由无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0167] 这种注射溶液可以为例如无菌的水性或油性注射混悬液的形式。该混悬液可以根据本领域已知的技术，使用适合的分散剂或润湿剂（例如，举个例子，Tween 80）和助悬剂配制而成。所述无菌注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或混悬液，例如，1,3-丁二醇溶液。可以使用的可接受的赋形剂和溶剂为甘露醇、水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。此外，无菌的、非挥发的油常规地用作溶剂或混悬介质。为此目的，可以使用任何温和的非挥发的油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸，例如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂，天然的药学上可接受的油，例如橄榄油或蓖麻油，特别是它们的聚氧乙烯化形式也可用于制备注射剂。这些油溶液或混悬液也可以含有长链醇稀释剂或分散剂例如二甲苯 (Ph. Helv) 或类似的醇。

[0168] 本发明的药物组合物可以以用于直肠或阴道施用的栓剂形式施用。可以通过将此处描述的氟化帕罗西汀、氟化他达拉非或氟化小檗碱或其药学上可接受的盐与适合的非刺激性的赋形剂混合而制备，该赋形剂在室温下为固体但是在直肠温度下为液体，并由此在直肠中融化而释放活性成分。这些材料包括，但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0169] 当希望的治疗涉及通过局部涂药容易接触的区域或器官时，局部施用本发明的药物组合物是特别有用的。为了局部应用于皮肤，该药物组合物用含有悬浮或溶解在载体中

的活性成分的适合的药膏配制。用于局部施用本发明化合物的载体包括,但不限于矿物油、液体凡士林、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。可选择地,所述药物组合物可以用含有悬浮或溶解在载体中的活性成分的适合的洗液或乳膏配制。适合的载体包括,但不限于矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨酯 60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。本发明的药物组合物也可以通过直肠栓剂或以适合的灌肠剂局部施用到下肠道。本发明也包括以局部透皮贴片和离子电渗施用。

[0170] 本发明的药物组合物可以通过鼻腔气雾剂或吸入剂施用。这些组合物可以根据药物制剂领域中公知的技术制备,且可以使用苯甲醇或其它适合的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、氟碳化合物和 / 或本领域已知的其它增溶剂或分散剂制备成盐水溶液。这些制剂已知对勃起功能障碍药物有效:Rabinowitz JD 和 Zaffaroni AC,转让给 Alexza Molecular Delivery Corporation 的美国专利 6,803,031。

[0171] 在一个特殊的实施方式中,本发明的药物组合物可以配制成在口服给药时控制释放。这些控释组合物在本领域是公知的,且以 **Paxil® CR™** 制剂(帕罗西汀盐酸盐控释片剂)为例,并公开于 PCT 专利公开 W02007015270、W02007011139、W02006123364、W02006059866、W02005117839、W02005107716 和 W01997003670 中。

[0172] 所述药剂的应用可以是局部的,由此施用于感兴趣的位置。可以使用各种技术在感兴趣的位置提供所述药物组合物,例如注射、使用导管、套针、抛射剂、普卢兰尼克凝胶、支架、持续药物释放聚合物或提供内部进入的其它装置。

[0173] 因此,根据另一实施方式,可以将此处描述的氘化帕罗西汀、氘化他达拉非或氘化小檗碱或其药学上可接受的盐引入用于涂布可植入医学装置(例如,假肢、人工瓣膜、人造血管、支架或导管)的药物组合物中。在美国专利 6,099,562、5,886,026 和 5,304,121 中描述了适合的涂料以及涂布的可植入装置的一般制备方法。所述涂料通常为生物相容的聚合材料,例如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯醋酸乙烯酯和其混合物。所述涂料任选地进一步被氟硅氧烷、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的适当外层覆盖从而赋予该组合物控释的特性。用于侵入性装置的涂料包括在药学上可接受的载体、辅料或赋形剂的限定之内,如这些术语使用于本文中时。

[0174] 根据另一实施方式,本发明提供了一种涂布可植入医学装置的方法,包括将所述装置与上述的涂层组合物接触的步骤。对于本领域技术人员明显的是:所述装置的涂布应当在植入到哺乳动物中之前进行。

[0175] 根据另一实施方式,本发明提供了一种浸渍或填充可植入的药物释放装置的方法,包括将所述药物释放装置与本发明的氘化帕罗西汀或药物组合物接触的步骤。可植入的药物释放装置包括,但不限于可生物降解聚合物胶囊或药丸、非降解的可扩散的聚合物胶囊和可生物降解聚合物干胶片。

[0176] 根据另一实施方式,本发明提供了一种涂布有本发明的氘化帕罗西汀或药物组合物的可植入医学装置,由此所述化合物具有治疗活性。

[0177] 根据另一实施方式,本发明提供了一种浸渍有或包含本发明的氘化帕罗西汀或药物组合物的可植入药物释放装置,由此该化合物从所述装置释放且具有治疗活性。

[0178] 当器官或组织由于从患者身上摘除而易接触到时,可以将这些器官或组织浸浴在含有本发明的药物组合物的介质中,本发明的药物组合物可以涂布到器官上,或者本发明

的药物组合物可以以任何其它方便的方式应用。

[0179] 例如,本发明提供包含与一种或多种第二治疗药物结合的有效量的此处描述的氘化帕罗西汀、氘化他达拉非或氘化小檗碱或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体的药物组合物。本发明进一步提供包含与有效量的用于治疗或预防选自下述的状态的一种或多种第二治疗药物结合的有效量的此处描述的氘化帕罗西汀或其药学上可接受的盐的药物组合物:抑郁症、高血压、广泛性焦虑症、恐怖症、创伤后应激综合症、回避型人格障碍、性功能障碍;进食障碍疾病,包括贪食症、神经性厌食症和暴食症;肥胖症、化学药物依赖、丛集性头痛、偏头痛;疼痛,包括神经性疼痛、糖尿病性肾病、术后疼痛、精神性疼痛症和慢性疼痛综合征;阿尔茨海默氏症、强迫性障碍、伴有或没有广场恐怖症的惊恐性障碍、记忆障碍、帕金森病、内分泌病症、血管痉挛、小脑性共济失调、胃肠道疾病、精神分裂症的负性症状、月经期前综合征、纤维肌痛综合征;尿失禁、包括压力性尿失禁;图雷特(氏)综合征、拔毛癖、盗窃癖、阳痿、癌症、哺乳动物的慢性发作性偏头痛和头痛、睡眠相关的呼吸障碍、由于年老、中风、头部创伤、神经变性疾病、精神分裂症、焦虑、攻击和应激导致的认知缺陷、体温调节障碍、呼吸系统疾病、双相性精神障碍、精神病、睡眠障碍、躁狂症、急性躁狂症、膀胱障碍、生殖泌尿系统障碍、咳嗽、呕吐、恶心和精神障碍,例如偏执狂和躁狂抑郁症、抽动性疾病、糖尿病性心肌病、糖尿病性视网膜病、白内障、心肌梗塞、持续性疲劳、慢性疲劳、慢性疲劳综合征、早泄、病理性心境恶劣、产后抑郁、社交恐怖症、破坏性行为障碍、冲动控制障碍、边缘型人格障碍、无活动过度的注意力缺陷障碍、夏-德综合征、脑缺血、脊髓创伤、亨廷顿舞蹈症、肌萎缩性侧索硬化、AIDS 诱导的痴呆、肌痉挛、惊厥、围产期缺氧、缺氧、心脏停搏、低血糖神经元损伤、眼睛损伤和视网膜病变、脑水肿、迟发性运动障碍及心脏搭桥手术和移植后的大脑缺陷、感情失常、情绪障碍、没有恐怖性病症史的广场恐怖症、急性应激障碍、孤独症、运动障碍、情绪恶劣性障碍;由于遗传或环境因素引起的肥胖症、多囊卵巢病、颅咽管瘤、普拉德-威利(Prader-Willi)综合征、费罗利克(Froehlich)综合征、II型糖尿病、生长激素缺乏和特纳综合征;过度的或不希望的致炎细胞因子分泌或产生、时差综合征、失眠症、睡眠过度、夜间遗尿症、多动腿综合征、血管闭合症、高血糖症、高胰岛素血症、高脂血症、高甘油三酯血症、糖尿病、胰岛素抵抗、受损的葡萄糖代谢、葡萄糖耐量受损(IGT)状态、受损的空腹血糖状态、肾小球硬化症、X综合征、冠心病、心绞痛、血管再狭窄、内皮功能障碍、受损的血管应变性或充血性心力衰竭。

[0180] 本发明的范围中也包括包含与有效量的用于降低帕罗西汀的不良反应,用于提高或增强帕罗西汀的活性,用于增加帕罗西汀药理作用的持续时间或用于帕罗西汀降低不期望的不良反应的第二治疗药物结合的有效量的氘化帕罗西汀或其药学上可接受的盐、或者前药或前药的药学上可接受的盐、或其溶剂合物、水合物或多晶型物以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0181] 用于与本发明的化合物结合的其它治疗药物包括,但不限于:5-HT_{1A}拮抗剂或配体;NK₁-受体拮抗剂;5-羟色胺受体拮抗剂;2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-丙基氨基-苯并噻唑(普拉克索)、其(+)-或(-)-对映异构体;氨基磺酸酯抗惊厥药;5-羟色胺的前体或前药或者5-羟色胺生物合成的中间体;5-HT_{1A}和5-HT_{1D}受体之一或两者的选择性激动剂和拮抗剂;含有二甲氨基乙醇(DMAE)、 ω -3脂肪酸、甜菜碱、低聚的原花色素、叶酸、维生素C、E、B₁₂、B₆、B₅和 β 胡萝卜素及矿物质(钙、镁、锌和硒)的组合物;纳曲酮;环苯扎林或

其代谢产物；奥氮平；奥氮平-N-氧化物；2-羟基甲基奥氮平；非典型抗精神病药物；曲马多；醛糖还原酶抑制剂或其前药；1-苏型-哌醋甲酯；III型、IV型、混合的III型-IV型、或V型磷酸二酯酶抑制剂、或其酯、酰胺、前药、活性代谢物或组合；取代的吲哚雌激素药物；(+)-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；WAY100635；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-氨基甲酰(2R,3R)-酒石酸氢酯一水合物；R-托非索泮；N-乙酰-5-羟色胺；DRD2-特异性多巴胺激动剂；5HT₄受体拮抗剂；纳美芬；莫索尼定；米氮平；铬；环氧合酶-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；四取代的嘧啶并嘧啶；选择性多巴胺D₄受体配体；曲美布汀、非多托秦(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 配体或其前药；卡瓦提取物；去甲肾上腺素重摄取抑制剂；皮质类固醇；非甾类的亲免疫素依赖性免疫抑制剂；N-去甲氯氮平；美国专利申请20040224943中公开的(R)-2,3-苯二氮杂^草；选择性神经元一氧化氮合酶抑制剂；莫达非尼；选择性催产素拮抗剂；尼古丁受体拮抗剂；腺苷A_{2a}受体拮抗剂；5-HT_{2C}受体拮抗剂；AMPA受体增强剂；尼古丁部分激动剂；吲达酮； δ 阿片受体配体；生长激素促分泌剂；p-氯-N-(2-吗啉代乙基)-苯甲酰胺及其代谢物；选择性雌激素受体调节剂(例如、他莫西芬)；所述其它治疗药物的任何一种的药学上可接受的盐；或者上述治疗药物的两种或多种的组合。

[0182] 5-HT_{1A}拮抗剂和配体的实例包括,但不限于:阿普洛尔、WAY 100135、WAY 100635、螺哌隆、吲哚洛尔、(S)-UH-301、喷布洛尔、普萘洛尔、特他洛尔；(R)-5-氨基甲酰基-8-氟代-3-N,N-二取代的-氨基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃；以及在美国专利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和美国专利申请20050085475中公开的那些。

[0183] NK₁-受体拮抗剂的实例包括,但不限于:维替匹坦(vestipitant),和美国专利6,162,805、6,878,732,美国专利申请20050137208中公开的那些；以及能够抑制沙鼠中NK-1受体激动剂诱导的顿足,或减轻分离诱导的豚鼠幼崽发声的CNS-渗透性药物。

[0184] 氨基磺酸酯抗惊厥药物的实例包括,但不限于:托吡酯和美国专利5,384,327中公开或提及的那些。

[0185] 5-羟色胺的前体或前药和5-羟色胺生物合成的中间体的实例包括,但不限于:L-色氨酸、L-5-羟基色氨酸、N-苄氧基羰基-5-苄氧基羰基氧基-L-色氨酸-L-天冬氨酸二乙基酯、N-苄氧基羰基-5-羟基-L-色氨酸基天冬氨酸二苄基酯、5-羟基-L-色氨酸基-L-天冬氨酸三水合物、N-苄氧基羰基-5-羟基-L-色氨酸基-L-谷氨酸二乙基酯、5-羟基-L-色氨酸基-L-谷氨酸二乙基酯盐酸盐、L-苄氧基羰基-5-羟基色氨酸基-L-谷氨酸二苄基酯、5-羟基-L-色氨酸基-L-谷氨酸、N-苄氧基羰基-5-羟基-L-色氨酸的五氯苯基酯、N-苄氧基羰基-5-羟基-L-色氨酸基-L-酪氨酸的甲基酯、N-乙酰基-5-羟基-L-色氨酸、N-乙酰基-5-羟基-L-色氨酸基-L-酪氨酸的甲基酯、n-乙酰基-5-羟基-L-色氨酸基-5-羟基-L-色氨酸的甲基酯、5-羟基-L-色氨酸基-L-丙氨酸水合物、5-羟基-L-色氨酸-L-缬氨酸、5-羟基-L-色氨酸基-L-亮氨酸、5-羟基-L-色氨酸基-L-脯氨酸、5-羟基-L-色氨酸基-L-苯丙氨酸、5-羟基-L-色氨酸基-5-羟基-L-色氨酸、5-羟基-L-色氨酸基-L-色氨酸、1-5-羟基色氨酸基-L-丝氨酸、5-羟基-L-色氨酸基-L-精氨酸、

5-羟基-L-色氨酸甘氨酸、5-羟基-L-色氨酸- γ -氨基丁酸、5-羟基-L-色氨酸酰胺水合物、5-羟基-L-色氨酸-L-组氨酸的甲基酯、L-5-羟基色氨酸的苄基酯、N-苄氧基羰基-5-羟基-L-色氨酸-5-羟基-L-色氨酸的苄基酯、5-羟基-L-色氨酸-5-羟基-L-色氨酸半水合物、5-羟基色氨酸肌苷酸盐、(DL)5-羟基色氨酸的茶碱盐以及组合。

[0186] 非典型抗精神病药物的实例包括,但不限于:利哌酮、氯氮平、思瑞康、舍吲哚(sertindole)、齐拉西酮、佐替平(zotepine)、奥氮平、伊潘立酮、Org 5222、美哌隆、安哌齐特、SM-9018、JL-13、喹硫平(quetiapine)及其药学上可接受的盐。

[0187] 醛糖还原酶抑制剂的实例包括,但不限于:非达司他、依帕司他、米那司他、SPR-210 和折那司他或唑泊司他或其前药。

[0188] 5-HT_{1A} 和 5-HT_{1D} 受体之一或两者的选择性激动剂和拮抗剂的实例包括,但不限于:美国专利 6,562,813 中公开的那些。

[0189] III 型磷酸二酯酶抑制剂的实例包括,但不限于:双吡啶类,例如氨力农、米力农和奥普力农;阿那格雷、贝莫拉旦、异丁地特、伊索马唑、利沙齐农、莫他匹酮、奥普力农、酞嗪醇(phthalazinol)、匹莫苯达(pimobendan)、喹齐酮、氰胍佐旦和曲喹辛。

[0190] 钙通道拮抗剂的实例包括,但不限于:氨氯地平、地尔硫卓、非洛地平、伊拉地平、尼卡地平、硝苯地平和维拉帕米。

[0191] 混合的 III 型-IV 型磷酸二酯酶抑制剂的实例包括,但不限于:阿那格雷、贝莫拉旦、异丁地特、伊索马唑、利沙齐农、莫他匹酮、奥普力农、酞嗪醇、匹莫苯达、喹齐酮、氰胍佐旦和曲喹辛。

[0192] IV 型磷酸二酯酶抑制剂的实例包括,但不限于:吡咯烷酮,尤其是咯利普兰;喹唑啉二酮类、黄嘌呤衍生物、苯基乙基吡啶类、四氢嘧啶酮类、二氮杂萘衍生物、胍氨基甲酸酯类、茶啉酮类、苯并呋喃类、萘衍生物、嘌呤衍生物、咪唑啉酮类、环己烷羧酸、苯酰胺类、吡啶并哒嗪酮类、苯并噻吩类、依他唑酯、S-(+)-四甲阿卜啡、美国专利 6,403,597 中进一步公开的取代的苯基化合物和取代的联苯化合物。

[0193] V 型磷酸二酯酶抑制剂的实例包括,但不限于:西地那非、伐地那非、他达拉非、扎普司特(zaprinast)、双嘧达莫、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;以及美国专利申请 20030055070、20040044005、20030139429 中公开的那些。

[0194] 取代的吲哚雌激素药物的实例包括,但不限于:美国专利 6,369,051 中公开和提及的那些。

[0195] DRD2-特异性多巴胺激动剂的实例包括,但不限于:溴隐亭。

[0196] 5HT₄ 受体拮抗剂的实例包括,但不限于:A-85380、SB204070、SB 207226、SB 207058、SB 207710、SB 205800、SB 203186、SDZ 205557、N 3389、FK 1052、SC 56184、SC 53606、DAU 6285、GR 125487、GR 113808、RS 23597、RS 39604、LY-353433 和 R 50595。

[0197] 环氧合酶-2 选择性抑制剂的实例包括,但不限于:塞来考昔、伐地考昔、地拉考昔、罗非考昔、艾托考昔、替马考昔(tilmacoxib)、西米考昔(cimicoxib)和美国专利申请 20050080084 和 20050085477 中公开的和提及的那些。

[0198] 5-HT_{2a} 受体拮抗剂的实例包括但不限于:美国专利申请 20050070577 中公开的和涉及的那些。

[0199] CB₁ 受体拮抗剂的实例包括但不限于：利莫那班和美国专利申请 20040248956、20050009870、20050014786、20050054659、20050080087 和 20050143381 中公开的和涉及的那些。

[0200] 选择性 MCH-1R 受体拮抗剂的实例包括但不限于：美国专利申请 20050009815 和 20050026915 中公开的和涉及的那些。

[0201] 四取代的嘧啶并嘧啶的实例包括，但不限于：双嘧达莫、莫哌达醇 (mopidamol)、双嘧达莫单醋酸酯、2,6-二-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-甲氧基-4,8-二-哌啶酮嘧啶并-嘧啶；2,6-双-(2,3-二甲氧基丙氧基)-4,8-二-哌啶酮嘧啶并嘧啶；2,6-双[N,N-二(2-甲氧基)乙基]-4,6-二-哌啶酮嘧啶并嘧啶；和 2,6-双(二乙醇氨基)-4,8-二-4-甲氧基苄氨基嘧啶并嘧啶。

[0202] 选择性多巴胺 D₄ 受体配体的实例包括，但不限于：匹泮哌隆、法南色林、L-745,870、PNU-101387G 和 U-101387。

[0203] NMDA 部分受体激动剂的实例包括，但不限于：D-环丝氨酸。

[0204] NMDA 受体拮抗剂的实例包括，但不限于：右美沙芬、右啡烷、金刚烷胺和美金刚胺。

[0205] 胆碱酯酶抑制剂的实例包括，但不限于：他克林、多奈哌齐、依酚氯铵 (edrophonium)、加兰他敏、毒扁豆碱、依斯的明、吡啶斯的明、新斯的明、更斯的明、利斯的明 (rivastigmine)、癸二胺苯酯、阿伯农、沙林、美曲膦酯 (metrifonate)、索曼、塔崩和二异丙基氟代磷酸酯。

[0206] GSK-3 抑制剂的实例包括，但不限于：美国专利申请 20050026946 中公开的和提及的那些。

[0207] α -2- δ 配体的实例包括，但不限于：加巴喷丁、普加巴林 (pregabalin)、[(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)二环[-3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-氨基甲基环己基甲基)-4H-[1,2,4]-噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲胺、(3S,4S)-(1-氨基甲基-3,4-二甲基环戊基)-乙酸、(3-氨基甲基-二环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基辛酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基壬酸和 (3S,5R)-3-氨基-5-甲基辛酸。

[0208] 去甲肾上腺素重摄取抑制剂的实例包括，但不限于：地昔帕明、丙咪嗪、阿莫沙平、去甲替林、普罗替林、托莫西汀 (atomoxetine)、羟丙替林、马普替林、瑞波西汀、1-[1-(3-氯苯基)-2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基]环己醇；以及美国专利申请 20050014848 中公开的那些。

[0209] 皮质类固醇的实例包括，但不限于：泼尼松龙、布地奈德、可的松、地塞米松、氢化可的松、甲基泼尼松龙、氟替卡松、泼尼松、曲安西龙和二氟拉松。

[0210] 非甾类的亲免疫素依赖免疫抑制剂的实例包括，但不限于：环孢霉素、他克莫司、ISAtx247、子囊霉素、吡美莫司、雷帕霉素和依维莫司。

[0211] 选择性神经元一氧化氮合酶抑制剂的实例包括，但不限于：美国专利申请 20040229911 中公开的那些。

[0212] 选择性催产素拮抗剂的实例包括，但不限于：L-368,899。

[0213] 尼古丁受体拮抗剂的实例包括，但不限于：美加明、金刚烷胺、潘必啖、

二氢- β -刺桐定、六甲双铵、刺桐定、氯异吡啶铵 (chlorisondamine)、樟磺咪芬 (trimethaphan camsylate)、氯化筒箭毒碱、d-筒箭毒碱和它们的光学异构体。

[0214] 腺苷 A2a 受体拮抗剂的实例包括,但不限于:美国专利申请 20030139395 中公开的那些。

[0215] 5-HT_{2C} 受体拮抗剂、反向激动剂和部分激动剂的实例包括,但不限于:酮舍林、SB 242084、SB 206553、SB 243213、SB 228356、利坦舍林、德伦环烷、米氮平、米安色林、舍吡啶、YM 35992、Ro60-0795、Org 38457、Org 12962、EGIS 8465 和 RS 102221。

[0216] AMPA 受体增强剂的实例包括,但不限于:[(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、以及单独地[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]胺的各对映体。

[0217] 尼古丁受体部分激动剂的实例包括,但不限于:美国专利申请 20010036943 和 20030109544 中公开的那些。

[0218] δ 阿片受体配体的实例包括,但不限于:美国专利申请 20020077323 中公开的和提及的那些。

[0219] 生长激素促分泌剂的实例包括,但不限于:美国专利申请 20020002137 和 20020086865 中公开的那些。

[0220] 在更特殊的实施方式中,所述第二种治疗药物选自氯氮平、维替匹坦、喹硫平和纳曲酮。

[0221] 在另一实施方式中,本发明提供此处描述的氘化帕罗西汀、氘化他达拉非或氘化小檗碱或其药学上可接受的盐和第二种治疗药物的分离剂型,其中所述化合物和所述第二种治疗药物是彼此有关的。此处使用的术语“彼此有关”表示分离的剂型一起包装在相同的容器中(例如,在彼此相连的各自透明泡罩包装中,在分区化容器的各离隔室中,在相同盒子中包含的分离器皿中等),或者以其它方式彼此彼此连接,由此很容易明白:分离的剂型意于一起销售和施用(在少于 24 小时之内连续或同时地施用)。

[0222] 在本发明的药物组合物中,氘化帕罗西汀、氘化他达拉非或氘化小檗碱或其药学上可接受的盐以有效量存在。如此处使用的术语“有效量”指的是当以合适的给药方案给药时,其足以(治疗性或预防性)处理目标疾病的量。例如,有效量足以降低或改善治疗的疾病的严重性、持续时间或进展,阻止治疗的疾病的发展,引起治疗的疾病的消退,提高或改善另一疗法的预防或治疗效果,或者降低与另一疗法相关的不期望的不良反应。例如,含有有效的如此处描述的氘化帕罗西汀或其药学上可接受的盐的药物组合物可以提高与 5-羟色胺神经传递不足有关的疾病损害的功能,阻止以 5-羟色胺神经传递不足为特征的疾病的发展,引起以 5-羟色胺神经传递不足为特征的疾病的消退,提高或改善另一疗法的预防或治疗效果,或者降低另一疗法的不期望的不良反应。

[0223] 在特定的优选实施方式中,用此处描述的氘化帕罗西汀或其药学上可接受的盐治疗降低或防止与 5-羟色胺神经传递不足相关的疾病的至少一种症状或表现。对于 5-羟色胺再摄取活性的抑制,术语“有效量”表示引起患者或生物样品中 5-羟色胺的量或浓度可

探测地增加,单独或与另一种药物或多种药物结合矫正或缓解与 5- 羟色胺神经传递的降低或不足有关的行为、缺陷、症状、综合征或疾病 ;或者诱导与 5- 羟色胺神经传递的正常化或增加有关的行为、活动或反应的量。

[0224] 用于动物和人的剂量的相互关系 (基于 mg/ 平方米体表面积) 描述在 Freireich 等, (1966) Cancer Chemother Rep 50 :219 中。体表面积可以由患者的身高和体重大致地确定。参见,例如,Scientific Tables,Geigy Pharmaceuticals,Ardsey,N.Y.,1970,537。此处描述的氘化帕罗西汀的有效量可以是约 0.001mg/kg ~ 约 500mg/kg、更优选为 0.01mg/kg ~ 约 50mg/kg、甚至更优选为 0.025mg/kg ~ 约 1.5mg/kg。

[0225] 在另一实施方式中,此处描述的氘化帕罗西汀的有效量在速释剂型中大于 60mg/ 天且小于约 120mg/ 天,或者在控释剂型中大于 75mg/ 天且小于约 150mg/ 天。如本领域技术人员所知的,有效剂量也可以根据治疗的疾病、疾病的严重性、给药途径、患者的性别、年龄和一般健康状况、赋形剂的使用、与其它治疗处理 (例如,其它药物的使用) 共同使用的可能性以及治疗医生的判断而不同。

[0226] 在另一实施方式中,氘化帕罗西汀的有效量在速释剂型中大于 5mg/ 天且小于约 65mg/ 天,而在控释剂型中更优选大于 7.5mg/ 天且小于 80mg/ 天。

[0227] 对于含有第二种治疗药物的药物组合物,该第二种治疗药物的有效量为仅使用该另外药物的单一疗法方案中通常使用的剂量的约 20% ~ 100%。优选地,有效量为正常的单一治疗剂量的约 70% ~ 100%。这些第二种治疗药物的正常单一治疗剂量是本领域公知的。参见,例如,Wells 等编辑,Pharmacotherapy Handbook,第二版,Appleton 和 Lange, Stamford, Conn. (2000) ;PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), 这些参考文献中的每个整体以引用的方式并入本申请。

[0228] 可以预期上面列出的某些第二种治疗药物可以与本发明的化合物协同作用。当这种情况出现时,允许所述第二种治疗药物和 / 或此处描述的氘化帕罗西汀的有效剂量比单一治疗所需的有效剂量低。这具有将所述第二种治疗药物或氘化帕罗西汀的毒副作用最小化、协同改善疗效、改善施用或使用的方便性和 / 或降低化合物制剂或剂型的总体成本的优势。

[0229] 治疗方法

[0230] 术语改善或治疗可互相替换使用且包括治疗性和预防性的处理。两个术语都表示降低、抑制、减弱、减小、阻止或稳定疾病 (例如,此处描述的疾病或障碍) 的发展或进展,减轻疾病的严重程度,改善疾病的症状或者改善与其它治疗有关的不良反应。

[0231] 受试者和患者在此处可互相替换使用。

[0232] 在一个实施方式中,本发明提供一种在需要的受试者中抑制 5- 羟色胺摄取的方法,该方法包括步骤 :给该受试者施用有效量的此处描述的氘化帕罗西汀或其药学上可接受的盐,优选作为另外含有药学上可接受的载体的组合物的一部分。可以使用该方法在需要的受试者中治疗选自下述的一种或多种疾病或障碍 :抑郁症、强迫性障碍、广泛性焦虑症、创伤后应激、严重抑郁、惊恐障碍、社交恐怖症、经前期综合征、心脏疾病、非心源性胸痛、烟瘾 (使得停止或防止复发) ;降低血小板活化状态、酒精中毒和酒精依赖、精神病综合征 (包括愤怒、排异敏感性和缺少精神或身体能量)、黄体后期烦躁症、早泄、老年性痴呆、

肥胖症、帕金森病或犬情感性攻击 (canine affective aggression)。

[0233] 该方法也可以用于抑制癌细胞的生长,用于通过成骨细胞的刺激而刺激骨形成的方法中,用于治疗皮肤疾病或障碍例如过增生性或炎症性皮肤病,以及用于治疗过早的雌性性欲高潮 (premature female orgasm)。这些实施方式各包括列举的方法,其中受试者确认需要所述的治疗。

[0234] 更优选地,可以使用该方法在需要的受试者中治疗选自下述的一种或多种疾病或障碍:严重抑郁障碍、强迫性障碍、惊恐障碍、社交焦虑障碍、广泛性焦虑症、创伤后应激障碍和经前烦躁障碍。

[0235] 在另一实施方式中,可以使用本方法在需要的人类中治疗绝经期血管收缩症状(潮热)、伴有睡眠障碍的绝经期血管收缩症状、伴有严重抑郁障碍的绝经期血管收缩症状、或伴有一般焦虑性障碍的绝经期血管收缩症状。在更特殊的实施方式中,可按照需要服用此处描述的氘化帕罗西汀或其药学上可接受的盐在需要的受试者中治疗潮热。例如,恰在就寝时间之前服药可以用于在整个晚上减轻或防止潮热的出现,由此减轻潮热和相关的睡眠障碍。

[0236] 在另一实施方式中,每天给予患有或易感潮热的人的氘化帕罗西汀的量在速释剂型中大于 20mg/天且小于约 120mg/天,或者在控释剂型中大于 25mg/天且小于约 150mg/天。在更特殊的实施方式中,每天给予患有或易感潮热的人的氘化帕罗西汀的量在速释剂型中为大于 60mg/天且小于约 120mg/天,或者在控释剂型中为大于 75mg/天且小于约 150mg/天。

[0237] 在另一实施方式中,每天给予患有或易感潮热的人此处描述的氘化帕罗西汀或其药学上可接受的盐的有效量在速释剂型中为大于 5mg/天且小于约 65mg/天,而在控释剂型中更优选为大于 7.5mg/天且小于约 80mg/天。

[0238] 在另一实施方式中,使用该方法在正在或已经进行癌症治疗的患者中治疗潮热。在该实施方式的一个方面,所述患者正在或已经进行卵巢癌、乳腺癌或前列腺癌的治疗。在特殊的实施方式中,所述受试者正在或已经用他莫西芬治疗过乳腺癌。

[0239] 本发明的另一方面是氘化帕罗西汀用于抑制受试者的 5-羟色胺的摄取。优选地,该用途是治疗或预防受试者的上述的疾病、障碍或症状。

[0240] 本发明的另一方面是氘化帕罗西汀在制备用于抑制受试者的 5-羟色胺摄取的药物中的用途。优选地,所述药物用于治疗或预防受试者的上述的疾病、障碍或症状。

[0241] 在另一实施方式中,所述治疗方法进一步包括向该患者施用单独或与帕罗西汀组合可有效治疗下列疾病的一种或多种辅助治疗药物的步骤:抑郁症、高血压、广泛性焦虑症、恐怖症、创伤后应激综合症、回避型人格障碍、性功能障碍;进食障碍,包括贪食症、神经性厌食症和暴食症;肥胖症、化学药物依赖、丛集性头痛、偏头痛;疼痛,包括神经性疼痛、糖尿病性肾病、术后疼痛、精神性疼痛症和慢性疼痛综合征;阿尔茨海默氏症、强迫性障碍、伴有或没有广场恐怖症的惊恐性障碍、记忆障碍、帕金森病、内分泌病症、血管痉挛、小脑性共济失调、胃肠道疾病、精神分裂症的负性症状、经前期综合征、纤维肌痛综合征;尿失禁,包括压力性尿失禁;图雷特(氏)综合征、拔毛癖、盗窃癖、阳痿、癌症、哺乳动物的慢性发作性偏头痛和头痛、睡眠相关的呼吸障碍、由于年老、中风、头部创伤、神经变性疾病、精神分裂症、焦虑、攻击和应激导致的认知缺陷、体温调节障碍、呼吸系统疾病、双相性精神障

碍、精神病、睡眠障碍、躁狂症包括急性躁狂症、膀胱障碍、生殖泌尿系统障碍、咳嗽、呕吐、恶心、精神障碍,例如偏执狂和躁狂抑郁症、抽动性疾病、糖尿病性心肌病、糖尿病性视网膜病、白内障、心肌梗塞、持续性疲劳、慢性疲劳、慢性疲劳综合征、早泄、病理性心境恶劣、产后抑郁、社交恐怖症、破坏性行为障碍、冲动控制障碍、边缘型人格障碍、无活动过度的注意力缺陷障碍、夏-德综合征、脑缺血、脊髓创伤、亨廷顿舞蹈症、肌萎缩性侧索硬化、AIDS 诱导的痴呆、肌痉挛、惊厥、围产期缺氧、缺氧、心脏停搏、低血糖神经元损伤、眼睛损伤和视网膜病变、脑水肿、迟发性运动障碍及心脏搭桥手术和移植后的大脑缺陷、感情失常、情绪障碍、没有恐怖症病史的广场恐怖症、急性应激障碍;或者用于降低帕罗西汀的不良反应,提高或增强帕罗西汀的活性,或者用于延长帕罗西汀药理作用的持续时间。

[0242] 在再另一实施方式中,所述治疗方法包括:向该患者施用单独或与帕罗西汀组合可有效治疗一种或多种下列疾病的一种或多种治疗药物的进一步步骤:孤独症、运动障碍、情绪恶劣性障碍;由于遗传或环境因素引起的肥胖症、多囊卵巢病、颅咽管瘤、普拉德-威利综合征、费罗利克综合征、II 型糖尿病、生长激素缺乏、特纳综合征;致炎细胞因子分泌或产生、时差综合征、失眠症、睡眠过度、夜间遗尿症、多动腿综合征、血管闭合症、高血糖症、高胰岛素血症、高脂血症、高甘油三酯血症、糖尿病、胰岛素抵抗、受损的葡萄糖代谢、葡萄糖耐量受损 (IGT) 状态、受损的空腹血糖状态、肾小球硬化症、X 综合征、冠心病、心绞痛、血管再狭窄、内皮功能障碍、受损的血管应变性或充血性心力衰竭;或者增加帕罗西汀作用的发挥。

[0243] 在所述治疗方法中使用的具体的第二种治疗药物与上述的作为联用组合物的一部分的相同。

[0244] 在更特殊的实施方式中,本发明的联合治疗包括共同施用氘化帕罗西汀和:a) 用于治疗患有或易感惊恐障碍、创伤后应激障碍、抑郁症或抑郁性情绪的患者氯氮平;b) 用于治疗患有或易感耳鸣或社交焦虑障碍的患者维替匹坦;c) 用于治疗患有或易感一般焦虑性障碍或创伤后应激障碍的患者喹硫平;或者 d) 用于治疗患有或易感酒精中毒或酒精依赖的患者纳曲酮。

[0245] 由于与帕罗西汀相比,此处描述的氘化帕罗西汀或其药学上可接受的盐表现出对细胞色素 P450 2D6 (CYP2D6) 抑制的降低,因此可以避免帕罗西汀与由 CYP2D6 代谢的治疗药物共同给药的禁忌。用此处描述的氘化帕罗西汀或其药学上可接受的盐替换帕罗西汀治疗患者(该患者也使用 CYP2D6 代谢的治疗药物)在对患有或易感下列两种状态的患者治疗中表现出改进:可以用帕罗西汀治疗的状态(例如,上述的一种或多种疾病或障碍)以及可以用 CYP2D6 代谢的治疗药物治疗的状态。作为 CYP2D6 底物的治疗药物在本领域是已知的(参见 <http://medicine.iupui.edu/flockhart/2D6.htm#2D6sub>),用它们进行治疗的疾病和状态在本领域也是已知的。

[0246] 因此,在一个实施方式中,即将施用本发明的化合物或组合物的患者已经施用了 CYP2D6 代谢的一种或多种治疗药物,优选地在施用本发明的化合物或组合物之前的 24 小时内。在特殊的实施方式中,所述另外的治疗药物选自去甲替林、阿米替林、丙咪嗪、地昔帕明、地昔帕明、氟西汀、酚噻嗪、1C 型抗心律不齐药(例如,普罗帕酮、氟卡尼和恩卡尼)、利培酮、硫利达嗪、他莫西芬和托莫西汀。

[0247] 在另一实施方式中,前面提到的包括将本发明的化合物或组合物施用于患者的方

法中的任何一种包括向该患者施用一种或多种 CYP2D6 代谢的其它治疗药物的额外步骤。在特殊的实施方式中,所述其它治疗药物选自去甲替林、阿米替林、丙咪嗪、地昔帕明、氟西汀、酚噻嗪、1C 型抗心律不齐药(例如,普罗帕酮、氟卡尼和恩卡尼)、利培酮、硫利达嗪、他莫西芬和托莫西汀。

[0248] 在上述各实施方式中,所述一种或多种第二种治疗药物可以与作为单一剂型的一部分或者作为单独的剂型的此处描述的氘化帕罗西汀一起施用。可选择地,所述一种或多种第二种治疗药物可以在给予此处描述的氘化帕罗西汀之前、同时或之后施用。在这些联合治疗处理中,本发明的化合物和所述第二种治疗药物都通过常规的方法施用。所述第二种治疗药物的施用可以发生在给予氘化帕罗西汀之前、同时和 / 或之后。当所述第二种治疗药物与此处描述的氘化帕罗西汀同时施用时,这两种(或多种)药物可以以单一剂型(例如,包含此处描述的氘化帕罗西汀、上述的第二种治疗药物以及药学上可接受的载体的本发明的组合物)或以单独的剂型给予。给予受试者同时含有此处描述的氘化帕罗西汀和第二种治疗药物的本发明的组合物不排除在治疗期间于另一时间单独向该受试者施用所述第二种治疗药物、任何其他的治疗药物或本发明的任何化合物。

[0249] 本发明的方法中使用的一种或多种第二种治疗药物的有效量对于本领域技术人员来说是公知的,且可以在此处引用的专利,以及 Wells 等编辑, *Pharmacotherapy Handbook*, 第二版, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000) 和其它的医学文章中找到给药的指导。然而,确定其它药物的最佳有效量的范围在技术人员的能力范围内。

[0250] 在其中将一种或多种第二种治疗药物给予动物的本发明的一个实施方式中,此处描述的氘化帕罗西汀的有效量低于不给予该第二种治疗药物时的有效量。在另一实施方式中,所述第二种治疗药物的有效量低于不给予氘化帕罗西汀时的有效量(即,单一疗法中给予的各第二种治疗药物的量)。这样,与任一药物的高剂量有关的不期望的不良反应可以被最小化。其它的潜在的优点(包括,但不限于改善给药方案和 / 或降低药物花费)对于本领域的技术人员来说是明显的。

[0251] 根据另一方面,本发明提供以单一的组合物或者作为单独剂型的氘化帕罗西汀和一种或多种上述的第二种治疗药物用于治疗或预防受试者的上述疾病、障碍或症状。

[0252] 在又另一方面,本发明提供氘化帕罗西汀和一种或多种上述的第二种治疗药物在制备用于治疗或预防患者的上述疾病、障碍或症状的作为单一的组合物或者作为单独剂型的药物中的用途。

[0253] 本发明的化合物可以通过已知方法容易的测定生物活性。例如,测定结合 5-羟色胺转运蛋白的体外方法可以使用重组细胞系(例如,参见 Poss MA 等,属于 Bristol-Myers Squibb 的美国专利 6,225,324)和活体外脑组织(例如,参见 Young JW 等,属于 Sepracor 的美国专利 5,648,396 和 Habert E 等, *Eur J Pharmacol* 1985 118:107)进行。

[0254] 抑郁症的动物模型提供与人对抗抑郁药物(包括 5-羟色胺重摄取抑制剂和特别地帕罗西汀)的临床反应相关的可重现的结果。对于已知的强迫游泳试验和悬尾试验的描述,例如,参见 Porsolt RD 等, *Eur J Pharmacol* 1979 57:201; Detke MJ 等, *Psychopharmacology* 1995 121:66; “Drug Discovery and Evaluation”, Vogel HG 和

VogelWH(eds.), p. 304, 1997, Springer-Verlag, New York 和 El Yacoubi M 等, Proc Natl Acad Sci USA 2003 100 :6227。本发明的各个化合物可以在该动物模型中进行测试。

[0255] 在例如异源性表达的 CYP2D6 或者人肝微粒体（两者均可从 BD Gentest, Woburn, MA 获得）的存在下，可以测定本发明化合物的代谢速率并与帕罗西汀的代谢速率比较。所述化合物也可以例如通过口服或肠胃外给药在整体动物中进行测试，由此测量给予的化合物的消失以及（如果需要）代谢物的出现。用于这些测量的方法是公知的，例如，参见 Segura M 等, Rapid Commun Mass Spectrom, 2003, 17 :1455 ;和 Hartter S 等, Ther Drug Monit, 1994, 16 :400。通过本发明化合物的灭活 CYP2D6 也可以通过已知的方法进行测量以确定有关的酶参数例如 k_{INACT} 。参见，例如 Bertelsen KM 等, Drug Metab Dispos, 2003, 31 :289。也可以测量氧化帕罗西汀对于已知由细胞色素 2D 家族酶代谢的其它药物的影响，并可以与帕罗西汀引起的相应的影响进行比较；例如，参见 Hashimoto K 等, Eur J Pharmacol, 1993, 228 :247。这一相互作用可以在单次给予帕罗西汀和氧化帕罗西汀之后测量，或者在重复给药之后测量以测量累积的细胞色素灭活。

[0256] 诊断方法和试剂盒

[0257] 根据另一实施方式，本发明提供已知测定生物样品中帕罗西汀浓度的方法，该方法包括以下步骤：

[0258] a) 向所述生物样品加入已知浓度的氧化帕罗西汀；

[0259] b) 使该生物样品经过可以区分帕罗西汀和氧化帕罗西汀的测量装置；

[0260] c) 校正该测量装置以使得帕罗西汀的检测量与加入到该生物样品中的氧化帕罗西汀的已知浓度相关联；

[0261] d) 用校正的测量装置测量所述生物样品中的帕罗西汀量；以及

[0262] e) 通过将帕罗西汀的检测量与氧化帕罗西汀的检测量和已知的浓度进行比较，以此确定该生物样品中帕罗西汀的浓度。

[0263] 可以区分帕罗西汀和所述第二种化合物的测量装置包括能够识别除了一个化合物与另一个化合物相比其中一个化合物包含一个或多个重原子同位素外结构完全相同的两个化合物的任何测量装置。优选地，这种测量装置为质谱仪、NMR 谱仪或 IR 谱仪。

[0264] 在另一优选实施方式中，该方法包括在步骤 b) 之前，通过有机或固相萃取从所述生物样品分离帕罗西汀和该第二种化合物的另外步骤。

[0265] 在另一实施方式中，本发明提供一种评价氧化帕罗西汀的代谢稳定性的方法，该方法包括使得氧化帕罗西汀与代谢酶源接触一段时间；以及在该段时间之后比较该化合物的量和该化合物的代谢产物的量的步骤。

[0266] 在相关的实施方式中，本发明提供一种评价给予氧化帕罗西汀之后氧化帕罗西汀在患者体内的代谢稳定性的方法。该方法包括在将氧化帕罗西汀给予受试者一段时间之后从患者身上获得血清、尿液或粪便样品；以及将血清、尿液或粪便样品中的氧化帕罗西汀和氧化帕罗西汀的代谢产物的量进行比较的步骤。

[0267] 本发明也提供了用于治疗严重抑郁障碍、强迫性障碍、惊恐障碍、社交焦虑障碍、广泛性焦虑症、创伤后应激障碍、经前期烦躁障碍或绝经期血管收缩症状（潮热）的试剂盒。这些试剂盒包括：(a) 含有氧化帕罗西汀或其盐、水合物或溶剂合物的药物组合物，其中该药物组合物在容器中；以及 (b) 描述使用所述药物组合物治疗严重抑郁障碍、强迫性

障碍、惊恐障碍、社交焦虑障碍、广泛性焦虑症、创伤后应激障碍、经前期烦躁障碍或绝经期血管收缩症状（潮热）的方法的说明书。

[0268] 所述容器可以是能够容纳该药物组合物的任何器皿或其它的密封的或可密封的器具。其实例包括瓶子，安瓿，其中各部分或室包含单次剂量的所述组合物的分割的或多室的容器瓶，其中各部分包含单次剂量的所述组合物的分割的箔包装，或者分配单次剂量的所述组合物的分配器。所述容器可以是本领域已知的任何常规的形状或形式，其由药学上可接受的材料制成，例如纸或纸板盒、玻璃或塑料的瓶或罐、可再次密封的袋子（例如，容纳用于放置到不同的容器中的片“再填充物”）或者具有根据治疗方案压出包装的单个剂量的透明泡罩包装。所用的容器可取决于涉及的确切的剂型，例如，常规的纸板盒一般不能用于容纳液体混悬液。可行的是，在单一包装中可以一起使用一个以上的容器以销售单一剂型。例如，片剂可以包含在瓶子中，而瓶子反过来可以容纳在盒子中。在一个实施方式中，所述容器是透明泡罩包装。

[0269] 本发明的试剂盒也可以包括给予或量取药物组合物的单位剂量的装置。如果该组合物是可吸入组合物，该装置可以包括吸入器；如果该组合物是可注射组合物，该装置包括注射器和针；如果该组合物是口服的液体组合物，该装置包括带有或不带有体积标记的注射器、勺子、泵或器皿；或者对于所述试剂盒中存在的组合物的剂型适合的任何其它的测量或递送装置。

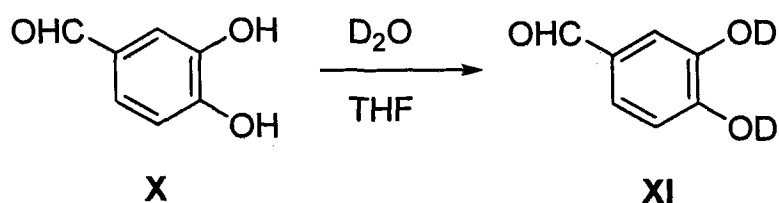
[0270] 在特定的实施方式中，本发明的试剂盒可以在容器的单独器皿中包含含有第二种治疗药物（例如，用于与本发明的化合物共同施用的上述列出的药物中的一种）的药物组合物。

实施例

[0271] 实施例 1. 3,4- 二氘氧基苯甲醛 (XI) 的合成。如下面的路线 4 中概述的制备化合物 XI。下面描述转化的细节。

[0272] 路线 4.

[0273]



[0274] 3,4- 二氘氧基苯甲醛 (XI) 的合成。搅拌下，向 3,4- 二羟基苯甲醛 (X) (40g) 的 THF (160mL) 溶液中加入 D₂O (160mL)。将得到的混合物在室温 (rt) 于氮气下搅拌过夜。在真空下除去溶剂，并将残留物在真空下于 40℃ 干燥过夜以得到固体 XI (40g)。300MHz ¹H NMR (d₆-DMSO) 分析显示：H/D 交换水平为大约 85%。

[0275] 实施例 2. 3,4- 二氘氧基苯甲醛 (XI) 的替代合成方法。如上面的路线 4 中概述的制备化合物 XI。下面描述转化的细节。

[0276] 3,4- 二氘氧基苯甲醛 (XI) 的合成。向 3,4- 二羟基苯甲醛 (X) (10g) 的乙腈 (200mL) 溶液中加入 D₂O (40mL)，并将得到的混合物在室温下搅拌 4 天。在真空下除去溶剂以得到固体 XI。300MHz ¹H NMR (d₆-DMSO) 分析显示：H/D 交换水平为大约 85%。

[0277] 实施例 3. 3,4-二氘氧基苯甲醛 (XI) 的替代合成方法。如上面的路线 4 中概述的制备化合物 XI。下面描述转化的细节。

[0278] 3,4-二氘氧基苯甲醛 (XI) 的合成。搅拌下,向 3,4-二羟基苯甲醛 (X) (25g) 的 CH_3OD (100mL) 溶液中加入 DCI (0.4mL)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜,并在真空下除去溶剂。将该残留物再次溶解在 CH_3OD (100mL) 中,加入 DCI (0.4mL),并将该混合物在室温下再次搅拌过夜。在真空下除去溶剂以得到固体 XI。300MHz ^1H NMR(d_6 -DMSO) 分析显示 :H/D 交换水平为大约 85%。

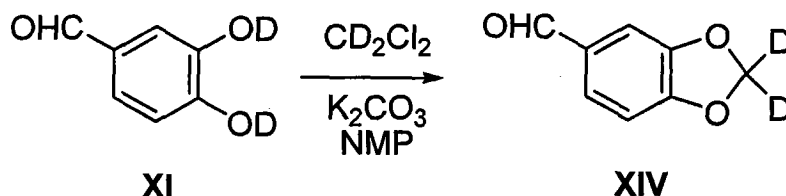
[0279] 实施例 4. 3,4-二氘氧基苯甲醛 (XI) 的替代合成方法。如上面的路线 4 中概述的制备化合物 XI。下面描述转化的细节。

[0280] 3,4-二氘氧基苯甲醛 (XI) 的合成。向配有温度探头、氮气气氛和回流冷凝器的 50L 加套的反应器中加入 3,4-二羟基苯甲醛 (3.5kg) 和 THF (14.0L)。加入氧化氘 (14.0L),并在室温下将该反应混合物搅拌 18 小时。加入 EtOAc (14L),并进行相分离。然后,用 EtOAc (14L) 萃取水相。将合并的有机层浓缩到约 14L。加入甲苯 (14L) 并将混悬液浓缩到 14L。用甲苯 (各 14L) 再重复这一溶剂交换过程两次。收集固体,将得到的滤饼用甲苯 (10L) 洗涤。然后在高真空 (40°C) 下将该样品干燥 20 小时。分离为黄褐色固体的 3,4-二氘氧基苯甲醛 (3480g, 产率 98%, HPLC 分析 AUC 超过 99.9%, 300MHz ^1H NMR 显示 :氘化水平为大约 91%)。

[0281] 实施例 5. 2,2- d_2 -苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲醛 (XIV) 的合成。如下面的路线 5 中概述的制备化合物 XIV。下面描述合成的细节。

[0282] 路线 5.

[0283]



[0284] 2,2- d_2 -苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲醛 (XIV) 的合成。将 K_2CO_3 (29.6g, 0.22mol) 的 N-甲基吡咯烷酮 (NMP) (270mL) 混悬液加热到 110°C 并在 N_2 下搅拌。在 45 分钟内滴加 3,4-二氘氧基苯甲醛 (XI) (15g, 0.11mol) 的 CD_2Cl_2 (68mL, 1.1mol) 和 NMP (30mL) 溶液。将该反应混合物在 110°C 另外搅拌 90 分钟。将该混合物冷却、过滤,且将滤液倒入水 (900mL) 中并用 EtOAc (3×600mL) 萃取。将合并的有机物用水 (2×600mL) 洗涤、干燥 (MgSO_4)、过滤并在真空下浓缩。通过硅胶色谱法 (己烷/EtOAc 4 : 1) 纯化残留物以得到 14.2g (87%) 的淡褐色油 XIV, 其放置固化。存在的 CHD 和 CH_2 的水平分别测定为大约 0.5% 和大约 0.03%。(参见下面)。

[0285] 2,2- d_2 -苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲醛 (XIV) 中单氘产物量的定量。由于 XIV 中存在非常低水平的 CHD, 因此常规方法 (例如使用外标比较 NMR 积分值) 不能提供足够的测量准确度。此处使用的方法利用醛信号的 ^{13}C - ^1H 耦合 (一致的内部比较) 来测量 XIV 样品中存在的 CHD 量。由于碳中 ^{13}C 的天然丰度为 1.11%, 因此在 ^1H NMR 光谱中大约 9.75ppm (^{13}C - ^1H 双峰信号在 9.46ppm 和 10.15ppm 处) 醛信号的双峰模式中各个信号的积分相当于各约 0.56%。双峰中相对于 6.03ppm 处的 CHD 信号的一个的积分值的比较表现

大约相等的值,且由此确定 XIV 样品中的 CHD 水平为大约 0.5%。相似地,在 6.05ppm 处的 CH₂ 峰具有大约 0.03%的水平。300MHz ¹H NMR(XIV) (CDCl₃) δ = 6.89, 6.92(d, 1H); 7.30, 7.31, 7.37, 7.38, 7.40, 7.41(m, 2H) 和 9.79(s, 1H)。对于由二羟基苯甲醛(X)制备的相应的 d₂- 苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯,CHD 峰的水平确定为 6%。CH₂ 峰的水平确定为 300MHz ¹H NMR 的定量限。

[0286] 实施例 6. 2,2-d₂- 苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 甲醛 (XIV) 的替代合成方法。如上面的路线 5 中概述的制备化合物 XIV。下面描述合成的细节。

[0287] 2,2-d₂- 苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 甲醛 (XIV) 的合成。将 3,4- 二氟氧基苯甲醛 (XI) (5g, 1 当量) 的 N- 甲基吡咯烷酮 (NMP) (10mL) 和 CD₂Cl₂ (22.3mL, 10 当量) 溶液在 110℃ 于氮气下在 1 小时内加入到 K₂CO₃ (4.9g, 2 当量) 的 NMP (100mL) 和 D₂O (1.5mL, 2.1 当量) 搅拌混悬液中。在 110℃ 继续搅拌 1.5h, 然后将反应混合物冷却到室温, 过滤并用乙酸乙酯 (10mL) 洗涤固体。将合并的反应混合物和洗液在水 (50mL) 和乙酸乙酯 / 庚烷 (4 : 1, 50mL) 之间分配。将水层分离并用乙酸乙酯 / 庚烷 (4 : 1, 3×50mL) 萃取。将有机萃取物合并并用水 (3×60mL) 洗涤, 硫酸镁干燥并在真空下浓缩成褐色的油。通过色谱法使用乙酸乙酯 / 庚烷 (1 : 8) 对残留物进行纯化得到 1.99g 的 XIV, 300MHz ¹H NMR 分析 CHD 水平为 0.59%。测定 CH₂ 峰的水平为 300MHz ¹H NMR 的定量限。

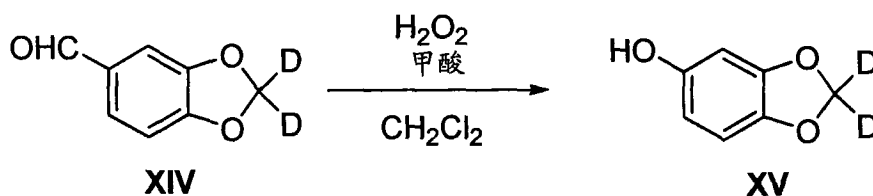
[0288] 实施例 7. 2,2-d₂- 苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 甲醛 (XIV) 的替代合成方法。如上面的路线 5 中概述的制备化合物 XIV。下面描述合成的细节。

[0289] 2,2-d₂- 苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 甲醛 (XIV) 的合成。向配备有温度探头、氮气气氛和回流冷凝器的 100L、加套的反应器中加入粉末状碳酸钾 (4236g) 和 NMP (38.7L)。将得到的混悬液加热到 110℃。将 3,4- 二氟氧基苯甲醛 (2150g)、d₂- 二氯甲烷 (13.33Kg) 和 NMP (4.3L) 的预混合溶液通过加料漏斗加入。将所述溶液在 20 分钟内通过表面下添加 (subsurface addition) 加入。在添加的过程中, 该物料的温度从 110℃ 降低到 100.6℃。将物料重新加热到 110℃, 且 90 分钟后, HPLC 显示 3,4- 二氟氧基苯甲醛少于 1%。将该青灰色混悬液冷却到室温 18 小时 (过夜), 然后用硅藻土垫过滤。将该垫用 4 : 1 EtOAc / 庚烷 (21.5L) 洗涤, 而将合并的滤液加入到去离子水 (54L) 中。得到的水性混合物用 4 : 1 EtOAc / 庚烷萃取两次 (1×32L, 1×54L)。合并的有机层用去离子水 (3×43L) 和盐水 (43L) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 硅藻土过滤, 并在真空下浓缩。分离橙色油状的粗 XIV, 其在放置时固化 (2340g, 定量产率, 通过 HPLC 检测 AUC 为 97.6%, 300MHz ¹H NMR 测定 CHD 杂质为 0.41%)。通过柱色谱 (10.0kg SiO₂ 凝胶, 10 ~ 20% EtOAc / 庚烷) 进一步纯化该物质。将含有产物的部分浓缩得到淡黄色固体 d₂- 胡椒醛 (1775g, 由 3,4- 二氟氧基苯甲醛得到的产率为 82%, HPLC 测定 AUC 超过 99.9%, 300MHz ¹H NMR 测定的 CHD 杂质为 0.50%)。测定 CH₂ 峰的水平为 300MHz ¹H NMR 的定量限。

[0290] 实施例 8. 2,2-d₂- 苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 醇 (XV) 的合成。如下面的路线 6 中概述的制备化合物 XV。下面描述合成的细节。

[0291] 路线 6.

[0292]



[0293] 2,2-d₂-苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-醇(XV)的合成。向搅拌的XIV(165g, 1.08mol, 1.0当量)的CH₂Cl₂(5.5L)溶液中加入30%过氧化氢(343mL, 3.01mol, 2.75当量)和96%甲酸(182mL, 4.63mol, 4.3当量),并将得到的混合物在回流下搅拌过夜。将反应混合物冷却到0-5℃,在30分钟内逐份加入1.5M NaOH(5.9L, 8.85mol, 8.2当量)(放热到25-30℃),并将混合物另外搅拌30分钟。分离有机层并在真空下浓缩。将残留物溶解在MeOH(3.6L)中,加入到水层中,并将得到的混合物在室温下搅拌30分钟。真空下除去MeOH并将剩余的水性混合物用CH₂Cl₂(2L,然后1.5L)萃取,用浓的HCl水溶液酸化到pH 3,然后用CH₂Cl₂(2L,然后2×1.5L)再次萃取。将合并的有机物干燥(MgSO₄)、过滤并在真空下浓缩。将残留物与由另一批165g物料制得的物质合并,通过柱色谱(己烷/EtOAc 4/1)纯化以得到白色固体XV(185g, 61%合并产率), 300MHz ¹H NMR测定纯度大于95%且LC测定为99%。¹H NMR测定CHD杂质的水平为1.0%。测定CH₂峰的水平为300MHz ¹H NMR的定量限。

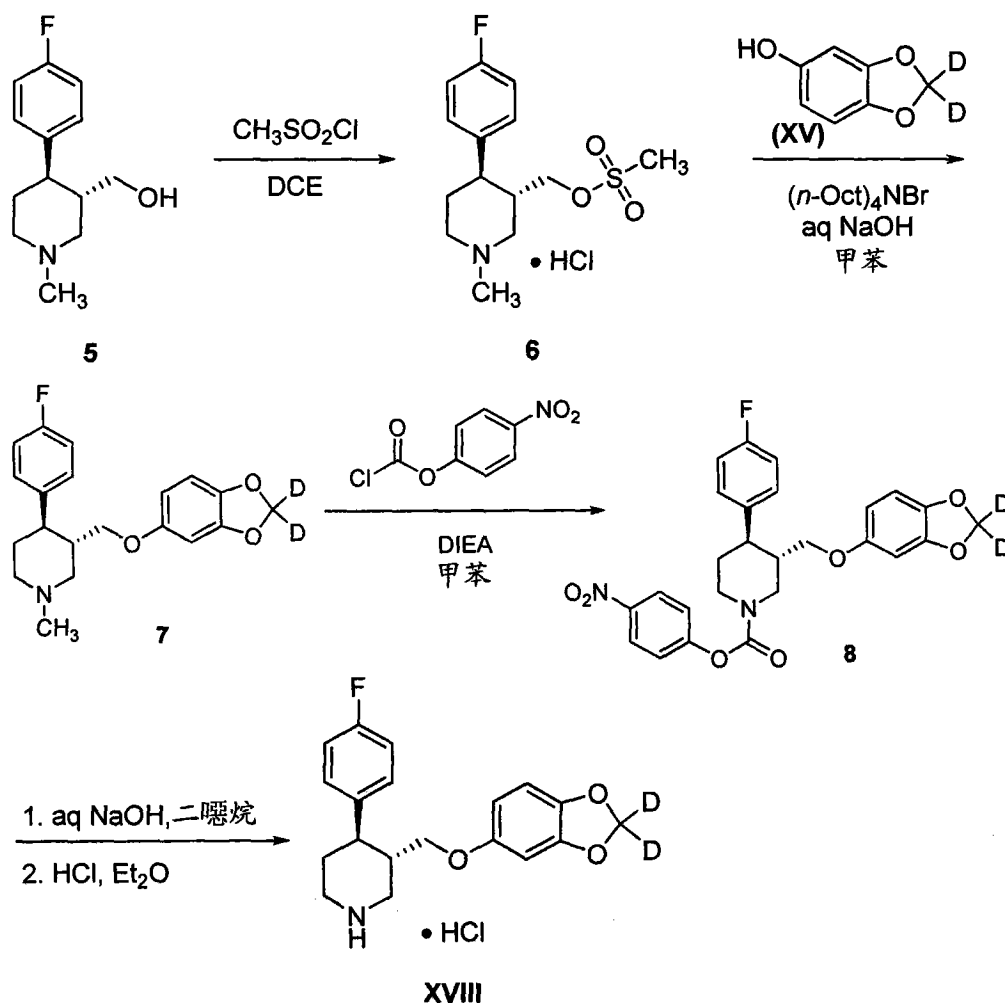
[0294] 实施例9. 2,2-d₂-苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-醇(XV)的替代合成方法。如上面的路线6中概述的制备化合物XV。下面描述合成的细节。

[0295] 2,2-d₂-苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-醇(XV)的合成。向配备有温度探头、氮气气氛和回流冷凝器的100L、加套的反应器中加入XIV(1990g)和DCM(20L)。这些试剂的混合导致吸热,温度从20.2℃降到15.2℃。加入甲酸(2720mL, 4.5当量),然后将物料加热到25-27℃。然后加入过氧化氢(3874mL的30wt%水溶液, 2.9当量)以维持内部温度低于30℃。此加入需要3小时15分钟。在完成添加时,将物料在20~25℃搅拌18小时。HPLC显示剩余4.1%的XIV。进行相分离并将有机相用25wt%的焦亚硫酸钠水溶液(7.5L)洗涤。然后将有机相冷却到10-15℃,并加入8.8wt%的氢氧化钠水溶液(12L)。进行此添加步骤以维持内部温度低于20℃。将双相混合物在10-20℃搅拌30分钟,然后HPLC显示剩余少于1%的中间体甲酸芝麻(sesamol)酯。进行相分离,并将水相返回到反应器中。加入MTBE(6L),接着加入3N HCl(10L)。将双相混合物搅拌15分钟,然后进行相分离。将水相用MTBE(2×8L)进行萃取。将合并的有机相用水(8L)和盐水(8L)洗涤,干燥(MgSO₄),硅藻土过滤,并浓缩到6L。加入庚烷(6L),然后将混合物浓缩到6L。这一溶剂交换过程用庚烷(每次6L)另外重复两次。将得到的灰白色混悬液冷却到室温。收集固体,用庚烷(1柱床体积)洗涤,并在高真空下干燥。将黄色固体粗XV进行分离(1350g,产率74%, HPLC测定AUC为97.3%, 300MHz ¹H NMR测定CHD杂质为0.42%)。通过柱色谱(4.4kg SiO₂凝胶, 10~20% EtOAc/庚烷)对部分粗物质(540g)进行纯化。将含有产物的部分浓缩得到为灰白色固体XV(525g, 自XIV的产率为69%, HPLC分析AUC超过99.9%, ¹H NMR测定CHD杂质为0.55%)。测定CH₂峰的水平为300MHz ¹H NMR的定量限。

[0296] 实施例10. (3S,4R)-3-((2,2-d₂-苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氧基)-甲基-4-(4-氟代苯基)哌啶氢氯化物(XVIII)的合成。如下面的路线7中概述的制备化合物XVIII。下面描述合成的细节。

[0297] 路线 7.

[0298]



[0299] ((3S,4R)-4-(4-氟苯基)-1-甲基哌啶-3-基)甲基甲磺酸酯, HCl 盐 (6) 的合成。将 ((3S,4R)-4-(4-氟苯基)-1-甲基哌啶-3-基)甲醇 (5) (2.00g, 8.96mmol) 溶解在二氯甲烷 (20mL) 中, 并加入甲磺酰氯 (0.73mL)。将反应物在室温下搅拌 6 小时。在旋转蒸发器上将反应混合物进行浓缩得到白色固体残留物 6, 其适合以粗制的形式使用。MS m/z : 302.1 (M+H)。

[0300] (3S,4R)-3-((2,2- d_2 -苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)-1-甲基哌啶 (7) 的合成。在搅拌下, 向含有粗品 6 (大约 8.96mmol) 的烧瓶中加入甲苯 (45mL)、2,2- d_2 -苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-醇 (XV, 99.7% 同位素纯度, 1.26g, 8.96mmol)、四-正辛基溴化铵 (245mg, 0.448mmol) 和 3M NaOH 水溶液 (22.4mL, 67.2mmol)。将得到的淡黄色浑浊双层搅拌并在 90℃ 油浴中于通风的空气冷凝器下加热 5 小时。将反应混合物冷却到室温并用水 (100mL) 和甲苯 (50mL) 稀释。将混合物倒入分液漏斗中并振摇, 并进行层分离。将有机层用饱和的 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥, 过滤并在旋转蒸发器上浓缩以得到大约 4g 的化合物 7, 其含有一些残留的甲苯。该物质适合以粗制的形式使用。MS m/z : 346.3 (M+H)。

[0301] (3S,4R)-4-硝基苯基 3-((2,2- d_2 -苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸酯 (8) 的合成。向含有粗品 7 (大约 8.96mmol) 的烧瓶中

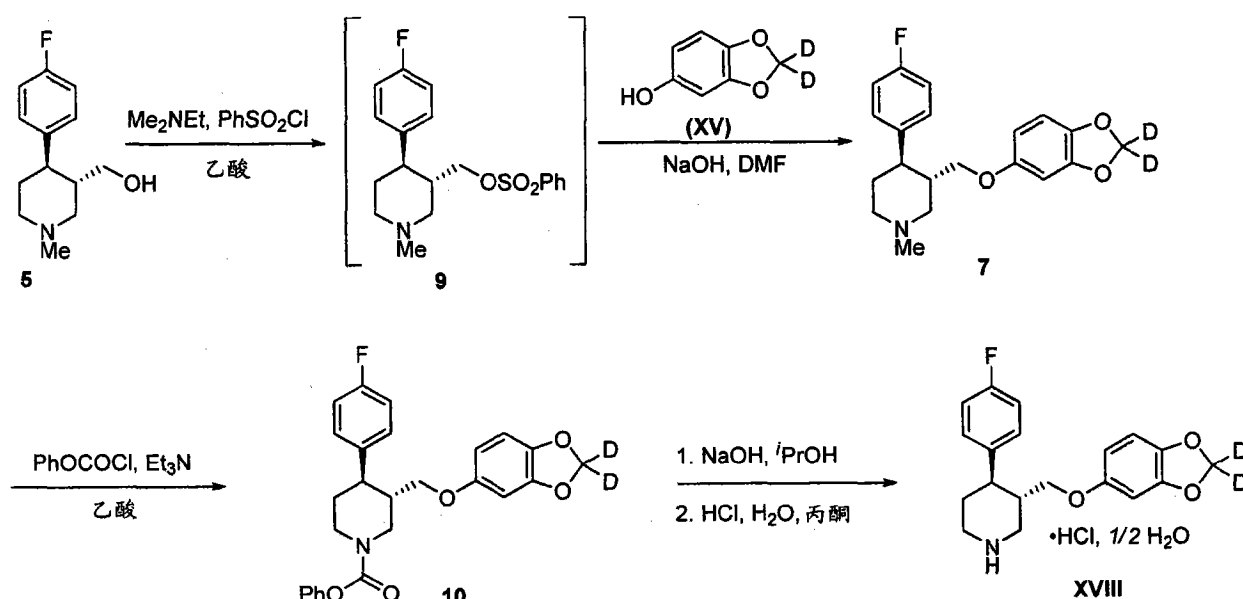
加入甲苯 (60mL)、二异丙基乙基胺 (0.312mL, 1.79mmol) 和 4-硝基苯基氯甲酸酯 (1.81g, 8.96mmol)。将混合物搅拌并在 80°C 油浴中于通风的空气冷凝器下加热 5 小时。将反应混合物冷却到室温并用甲苯 (50mL) 稀释。将混合物倒入分液漏斗中并用另外的 50mL 甲苯冲洗烧瓶。将 100-mL 份的水加入到该分液漏斗中并振摇和分层。用另外的 25mL 甲苯萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并在旋转蒸发器上浓缩以得到琥珀油。通过柱色谱 (5% ~ 30% EtOAc/ 己烷) 纯化该物质以得到 2.16g 的化合物 8。

[0302] (3S, 4R)-3-((2,2-d₂-苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氧基)-甲基)-4-(4-氟苯基)哌啶, HCl 盐 (XVIII) 的合成。向化合物 8 (2.16g, 4.35mmol) 的二噁烷 (29mL) 溶液中加入 2M NaOH 水溶液 (43.5mL, 87.0mmol), 并将混合物搅拌和在 70°C 油浴中于通风的空气冷凝器下加热 3 小时。将反应混合物冷却到室温并在旋转蒸发器上浓缩除去大部分的二噁烷。将水性残留物倒入分液漏斗中并用 Et₂O 萃取 3 次。将合并的有机层用 1N NaOH 水溶液洗涤, 然后用硫酸镁干燥, 过滤并在旋转蒸发器上浓缩得到淡黄色油状游离碱 XVIII (1.2g)。将该物质通过制备型 HPLC/MS 纯化以得到 710mg 的游离碱 XVIII, 然后其吸收到最小体积的丙酮中, 并缓慢加入到 1M HCl/Et₂O (5mL)、Et₂O (15mL) 和己烷 (60mL) 的搅拌溶液中。将得到的浑浊白色混合物保持在 0°C 1 小时, 然后在旋转蒸发器上浓缩到较小的体积。将得到的白色固体过滤、用己烷/Et₂O 洗涤, 并在真空干燥箱中于 35 ~ 40°C 下干燥过夜以得到 651mg 的 XVIII HCl 盐。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 9.04 (br s, 2H), 7.25-7.14 (m, 4H), 6.74 (d, 1H, J = 8.3), 6.48 (d, 1H, J = 2.9), 6.18 (dd, 1H, J = 2.4, 8.3), 3.58 (dd, 1H, J = 3.4, 10.2), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.86 (dt, 1H, J = 3.4, 12.2), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.88-1.85 (m, 1H). MS (M+H): 332.0。

[0303] 实施例 11. (3S, 4R)-3-((2,2-d₂-苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氧基)-甲基)-4-(4-氟苯基)哌啶氢氯化物 (XVIII) 的替代合成方法。如下面的路线 8 中概述的制备化合物 XVIII。下面描述合成的细节。

[0304] 路线 8.

[0305]



[0306] (3S, 4R)-3-((2,2-d₂-苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氧基)-甲

基)-4-(4-氟苯基)-1-甲基哌啶(7)的替代合成。将50g化合物5(224mmol)的甲苯(230mL)溶液冷却到 $\leq 5^{\circ}\text{C}$,然后加入48.8mL(450mmol,2.0当量)的二甲基乙基胺。向该反应混合物中加入48.23g(0.273mmol,1.22当量)苯磺酰氯的甲苯(37.1mL)溶液,保持该反应混合物的温度低于或等于 10°C 。将该混合物在 $0-5^{\circ}\text{C}$ 搅拌110分钟。然后反应混合物用30.5% NaOH(7.5mL,37mmol,0.34当量)和水(140mL)的溶液淬灭。搅拌15分钟后,除去水层并弃掉。化合物9的溶液在 0°C 储存过夜。向有机层加入31.4g的XV(1.0当量,224mmol)、DMF(230mL)和10.75g的NaOH(1.2当量,67.2mmol)。将反应器加热到 71°C 并搅拌3小时。将反应混合物冷却到 50°C 并用水(149mL)淬灭。在 50°C 用甲苯(100mL)萃取水层。然后将水层除去,并将两个有机层合并。在 50°C 用氢氧化钠溶液(通过将53mL的30.5%氢氧化钠和141mL水混合制备)洗涤该有机层。移除水层,并在 50°C 用纯化水(149mL)再次洗涤有机层。在 $50-55^{\circ}\text{C}$ 于真空下将有机层浓缩至2体积,然后加入异丙醇(IPA)(225mL)。将混合物加热并在引入新鲜IPA的情况下定容浓缩直到馏出液的折射率为1.377(与纯的IPA一致)。此时将混合物冷却到 45°C ,加晶种并熟化90分钟。此时出现结晶。将温度在两个半小时内降低到 0°C ,然后将混合物在此温度下保持3小时。将固体过滤并用冷的异丙醇(36mL)洗涤。将固体在 40°C 真空干燥4小时以得到55.7g的化合物7(产率72%)。

[0307] (3S,4R)-4-苯基-3-((2,2- d_2 -苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)哌啶-1-羧酸酯(10)的合成。将50g(0.145mmol)化合物7的甲苯(365mL)溶液加热到 90°C ,然后在大约37分钟的时间内加入40.4g(257mmol,1.79当量)的苯基氯甲酸酯。将反应混合物加热到 105°C 并搅拌8小时。然后将反应混合物冷却到 60°C 并加入三乙基胺(20.9mL)。将反应混合物在 60°C 搅拌1h,然后冷却到室温。所述甲苯溶液用10%氢氧化钠水溶液(通过将76.5mL水和29mL 30.5% NaOH混合制备)洗涤。分层并用水(98.4mL)和氯化钠(10g)的混合物洗涤有机层。分层之后,将水(105mL)加入到甲苯溶液中并使用浓盐酸将pH调节到 ≤ 2 。将水层移除并用105mL水洗涤有机层三次。在 $55-65^{\circ}\text{C}$ 于真空下将有机层浓缩到2体积,然后加入异丙醇(IPA)(165mL)。将混合物加热并浓缩到3体积,此时馏出液的折射率为1.377。加入IPA(111mL)并将混合物加热到 70°C 。在此温度下,混合物为淡黄色溶液。将混合物冷却到 64°C ,在此温度下出现结晶,并使混合物熟化90分钟。然后将混合物在150分钟内冷却到 0°C ,并在该温度下保持120分钟。将固体过滤并用冷的IPA(35mL)洗涤,然后在 40°C 真空干燥以得到60.4g(92%)的化合物10。

[0308] (3S,4R)-3-((2,2- d_2 -苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)哌啶,HCl盐(XVIII)的合成。将40g(88.6mmol)化合物10和异丙醇(840mL)的混合物加热到 79°C ,并在大约45分钟的时间内向热的反应混合物中加入30.5%氢氧化钠(131g,11.3当量)溶液。添加结束后,将混合物加热回流8小时。将反应混合物冷却到室温。向搅拌的反应器中加入277mL水(6.92vol)。将这一混合物用甲苯(123mL)萃取两次。将甲苯萃取物合并并用5%氢氧化钠水溶液(114mL)洗涤三次以除去残留的苯酚。然后用水(123mL)洗涤甲苯溶液。将有机层浓缩成油。将该油溶解在丙酮(229mL)中,并将该溶液加热到 55°C ,此时引入水(7.2mL)和盐酸(7.2mL)。然后将混合物冷却到 35°C ,加晶种并熟化2小时。将混合物在1小时内进一步冷却到 $20-25^{\circ}\text{C}$ 并加入正庚烷(95mL)。

将该混合物冷却到 0 ~ 5℃ 并在此温度下保持 2 小时。将固体过滤并用冷的丙酮 (42mL) 洗涤。将产物在 40℃ 真空干燥以得到 26.1g (80%) 的标题化合物。

[0309] 实施例 12. 氘化帕罗西汀 (测试化合物 A) 和他莫西芬之间药物 - 药物相互作用 (DDI) 能力的研究。

[0310] 他莫西芬的抗乳腺癌活性主要通过它的 4- 羟基代谢产物介导, 而 4- 羟基代谢产物通过细胞色素 P450 同工酶 CYP2D6 的作用形成。4- 羟基代谢产物在乳腺组织中起雌激素受体拮抗剂的作用。因为他莫西芬转化成它的活性代谢产物需要 CYP2D6, 因此他莫西芬在弱 CYP2D6 代谢体的表型中具有有限的效力且不当与灭活该酶的其它药物一起使用。

[0311] 他莫西芬治疗已涉及出现严重的潮热。对潮热的有利治疗 - 帕罗西汀 - 也是基于 CYP2D6 机制的灭活剂。由于帕罗西汀介导的 CYP2D6 灭活将抑制活性代谢产物内西芬 (endoxifen) 的形成, 因此应当避免在乳腺癌患者中将其用于他莫西芬治疗。

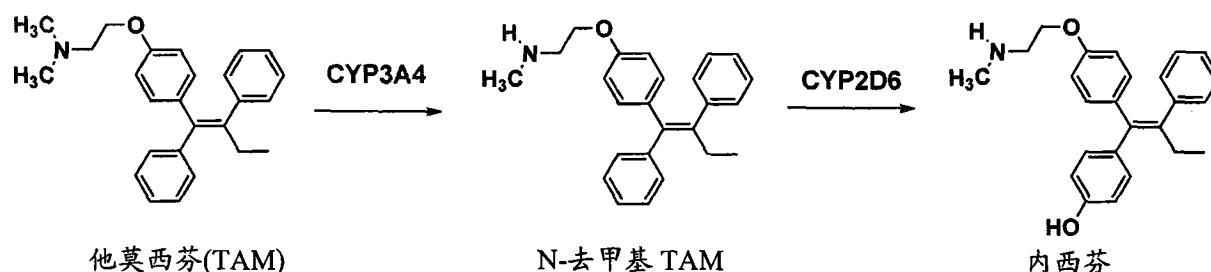
[0312] 氘化帕罗西汀被开发用于治疗经绝后的和他莫西芬 - 诱导的潮热。

[0313] 目的: 本研究的目的是确定与帕罗西汀相比, 使用人 cDNA 表达的 CYP2D6 测定氘化帕罗西汀, (3S, 4R)-3-((2, 2-d₂- 苯并 [d] [1, 3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基氧基) 甲基)-4-(4- 氟苯基) 哌啶 HCl 盐 - 半水合物, 抑制内西芬形成的能力。在下面的实施例和附图中, 所述氘化帕罗西汀, (3S, 4R)-3-((2, 2-d₂- 苯并 [d] [1, 3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基氧基) 甲基)-4-(4- 氟苯基) 哌啶 HCl 盐 - 半水合物将被称作“测试化合物 A”。

[0314] 他莫西芬 (TAM) 为雌激素受体的拮抗剂, 由 CYP3A4 代谢为 N- 去甲基 TAM, 而 N- 去甲基 TAM 随之由 CYP2D6 羟基化成内西芬 (路线 9)。内西芬是比 TAM 的活性高 30-100 倍的活性代谢产物且是人体中主要的循环代谢产物。

[0315] 路线 9. 通过 CYP2D6 将 N- 去甲基他莫西芬代谢为内西芬

[0316]



[0317] 方法: 在 NADPH 的存在下, 将测试化合物 A 在各种浓度下与人 cDNA 表达的 CYP2D6 (500pmol/mL) 预孵育 20 分钟, 之后将等分的该反应混合物在含有 NADPH 的缓冲液中按 1 : 10 稀释。然后将 N- 去甲基 TAM (50 μM) 加入到稀释的预孵育混合物中。孵育 45 分钟后, 通过 LC-MS/MS 测定内西芬的浓度。平行进行与帕罗西汀 (参照化合物) 的相似孵育。

[0318] 结果: 在测试的测试化合物 A 浓度范围 (0-25 μM) 内, 从 N- 去甲基他莫西芬形成内西芬仅有少量或没有变化。相反地, 当帕罗西汀的浓度超过 5 μM 时, 内西芬形成的速率急剧降低 (图 1)。在最高浓度 (25 μM) 下, 测试化合物 A 存在下产生的内西芬比帕罗西汀存在下的高 12 倍。这些结果证实: 氘化帕罗西汀, 测试化合物 A, 是弱的基于 CYP2D6 机制的灭活剂且因此具有显著地降低的药物 - 药物相互作用能力。

[0319] 结论: 人体中测试化合物 A 对于血管收缩症状 (VMS) 的最大血浆浓度预期不超过

30nM。在该研究中,测试化合物 A 对于 N- 去甲基他莫西芬代谢为内西芬仅具有很少的或没有影响,并因此当与他莫西芬共同给药时,测试化合物 A 预期不引起临床相关的药物-药物相互作用。

[0320] 实施例 13. 通过测试化合物 A 灭活人肝微粒体中的 CYP2D6

[0321] 目的:本研究的目的是评价与帕罗西汀相比,测试化合物 A 灭活人肝微粒体中 CYP2D6 的能力。

[0322] 方法:根据 Bertelsen 等建立的方法对于帕罗西汀进行本研究。参见 Bertelsen KM, Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Obach S, Greenblatt, DJ. 与氟西汀和奎尼丁相比,帕罗西汀明显的基于机制体外抑制人 CYP2D6. Drug Met Disp 2003 ;31 :289-293。简要地,将测试物与人肝微粒体一起预孵育不同的时间,接着加入右美沙芬,CYP2D6 底物。监测右啡烷,右美沙芬的 CYP2D6 特异性代谢产物的形成作为 CYP2D6 活性的测量。

[0323] 结果:如前所示,帕罗西汀(参照化合物)引起 CYP2D6 的浓度和时间依赖的抑制,表示为相对于对照的右啡烷形成的百分比(图 2)。氟化表现为显著地降低该效应,因为在 0-10 μM 的浓度范围内,测试化合物 A 的 CYP2D6 活性保持与对照的 CYP2D6 活性相似。当测试化合物 A 的浓度接近 25 μM 时,出现 CYP2D6 的一些抑制。这些结果通过测定帕罗西汀介导的 CYP2D6 灭活的 K_I 和 k_{INACT} 而证实(图 3)。帕罗西汀显示出显著的 CYP2D6 灭活, K_I 和 k_{INACT} 值分别为 1.96 μM 和 0.08 min^{-1} ,然而,由于对 CYP2D6 抑制弱,测试化合物 A 的 k_{INACT} 无法计算。

[0324] 结论:在高至 10 μM 的浓度下,测试化合物 A 不显示基于机制的 CYP2D6 灭活。

[0325] 实施例 14. 在大鼠和人肝微粒体制剂中氟化帕罗西汀(测试化合物 A)的代谢稳定性。

[0326] 目的:本研究的目的是评价与帕罗西汀相比,测试化合物 A 在大鼠和人肝微粒体中的体外代谢清除率。

[0327] 方法:通过 Obach 等描述的体外 $t_{1/2}$ 方法,评价测试化合物 A 在 1 μM 的浓度下的表现代谢稳定性。参见 Obach RS, Baxter JG, Liston TE, Silber BM, Jones BC, MacIntyre F 等。从临床前和体外代谢数据预测人的药物动力学参数。JPET 1997 ;283 :46-58。

[0328] 结果:在大鼠和人肝微粒体(0.5mg/mL)中孵育之后,在 30 分钟孵育结束时残留的测试化合物 A 的平均相对量分别为 25.5 $\pm$ 4.3%和 37.2 $\pm$ 3.9% ($n = 4$)。由 LN(% 母体残留)相对于时间的关系计算的 $t_{1/2}$ 值在大鼠和人肝微粒体中分别为 15.5 $\pm$ 1.6 和 20.9 $\pm$ 2.0min(图 4 和 5)。帕罗西汀的代谢稳定性也同样以平行的方式进行估计,相应的 $t_{1/2}$ 值示于表 1 中。

[0329] 表 1

物种	测试物	$t_{1/2}$ (min)
大鼠	测试化合物 A	15.5 $\pm$ 1.6
	帕罗西汀	20.4 $\pm$ 2.1
人	测试化合物 A	20.9 $\pm$ 2.0
	帕罗西汀	49.0 $\pm$ 7.8

[0330]

[0331] 结论:在测试的体外条件下,测试化合物 A 在大鼠和人肝微粒体制剂中很容易通过代谢途径清除。在大鼠和人肝微粒体中,测试化合物 A 的 $t_{1/2}$ 值比帕罗西汀的相应值分别低大约 24% 和 57%。这些数据显示:如对帕罗西汀已经报道的,测试化合物 A 不抑制它自身的清除。参见 Bertelsen KM, Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Obach S, Greenblatt, DJ. 与氟西汀和奎尼丁相比,帕罗西汀明显的基于机制体外抑制人 CYP2D6。Drug Met Disp 2003 ;31 :289-293 ; 和 Heydorn WE. Paroxetine :a review of its pharmacology, pharmacokinetics and utility in the treatment of a variety of psychiatric disorders. Exp Opin Invest Drugs 1999 ;8(4) :417-441。在人肝微粒体制剂中帕罗西汀 $t_{1/2}$ 值观察到的较大的变异可能是由于它自身代谢的灭活。

[0332] 虽然参照其优选的实施方式对本发明进行了特别地说明和描述,但是本领域技术人员应当理解,其中可以进行形式和细节上的各种变化而不脱离所附的权利要求书包括的本发明的范围。

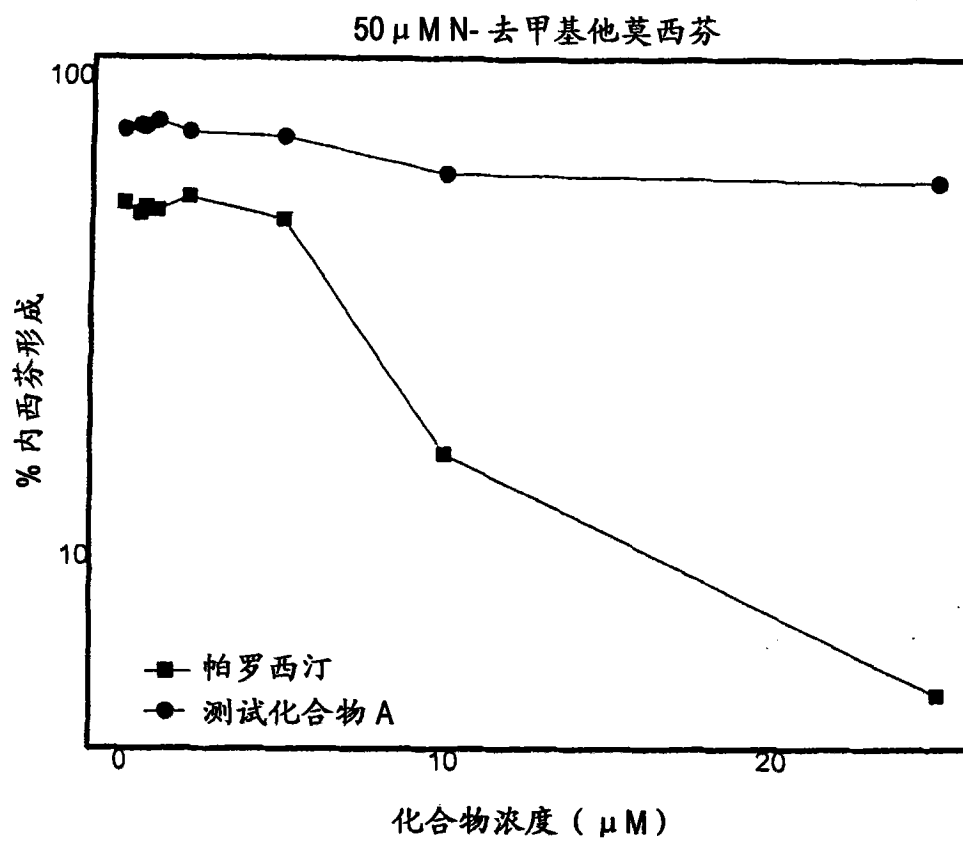


图 1

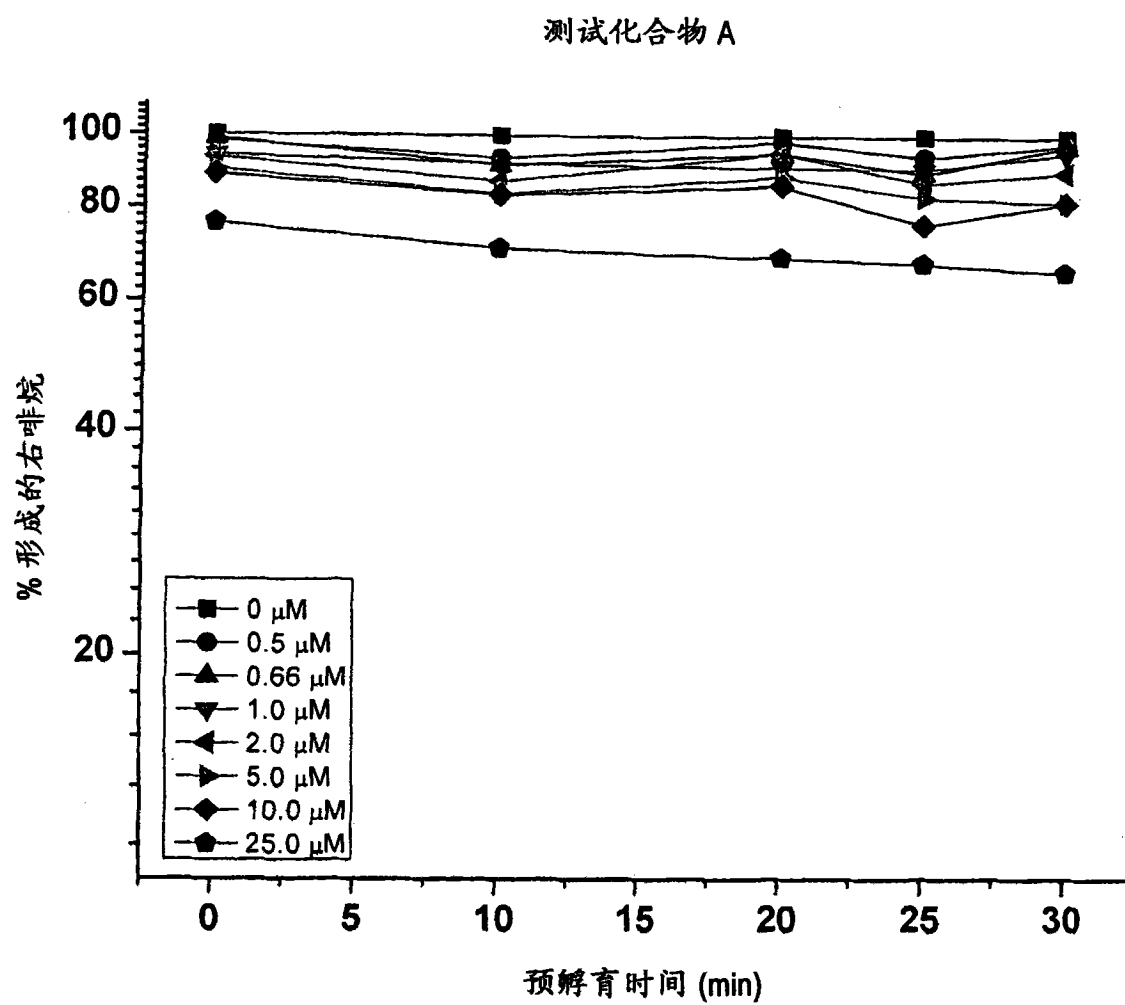


图 2A

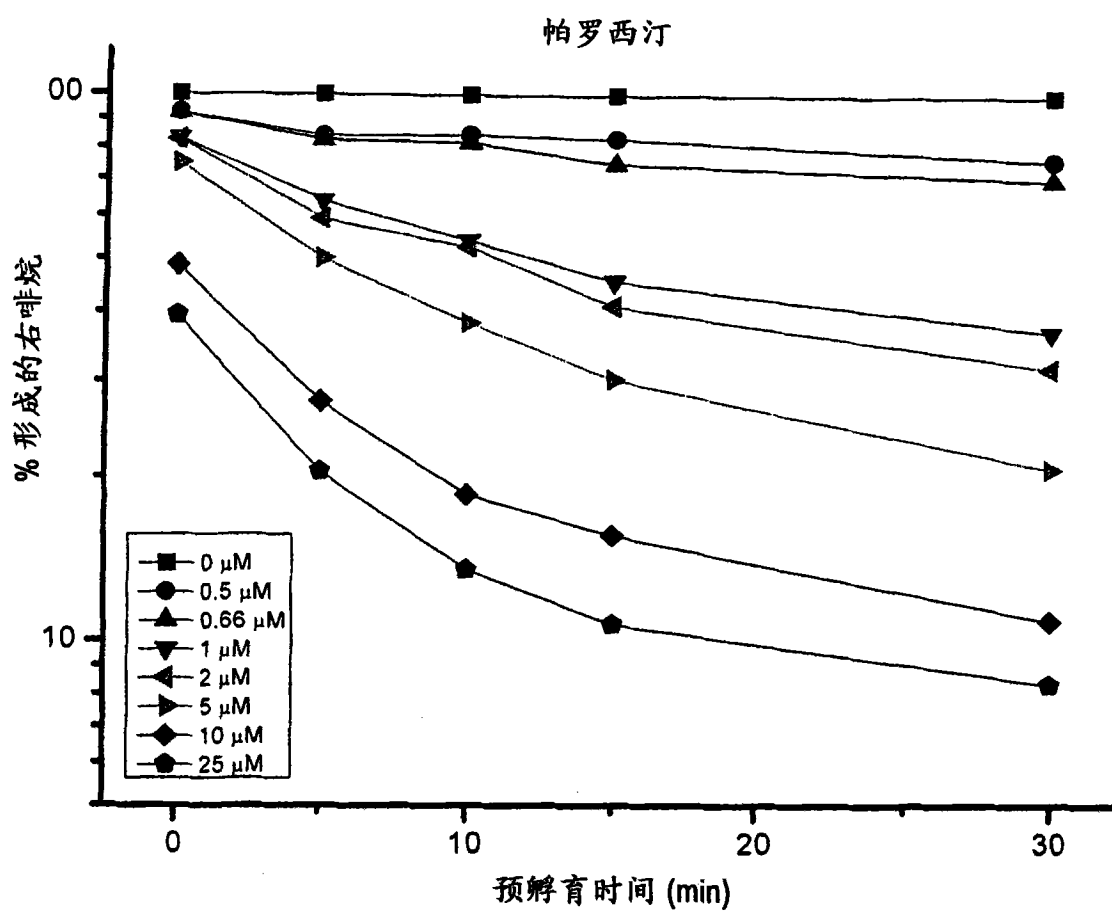


图 2B

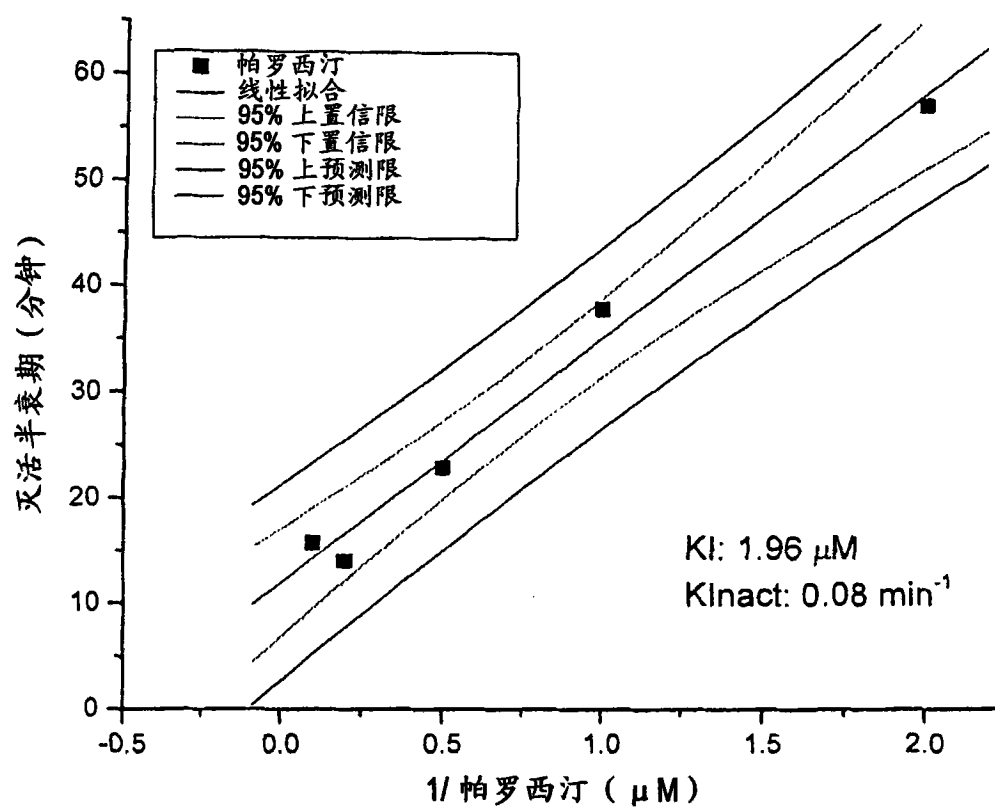


图 3

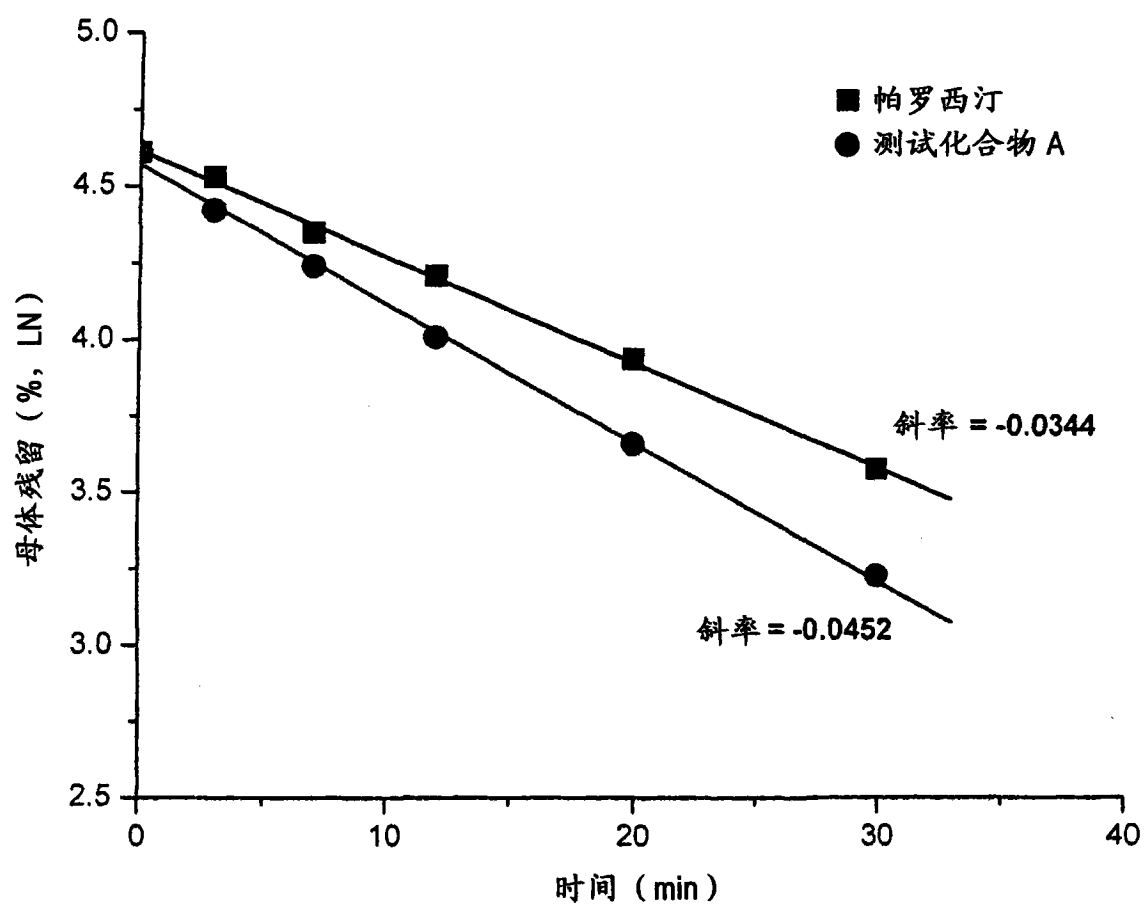


图 4

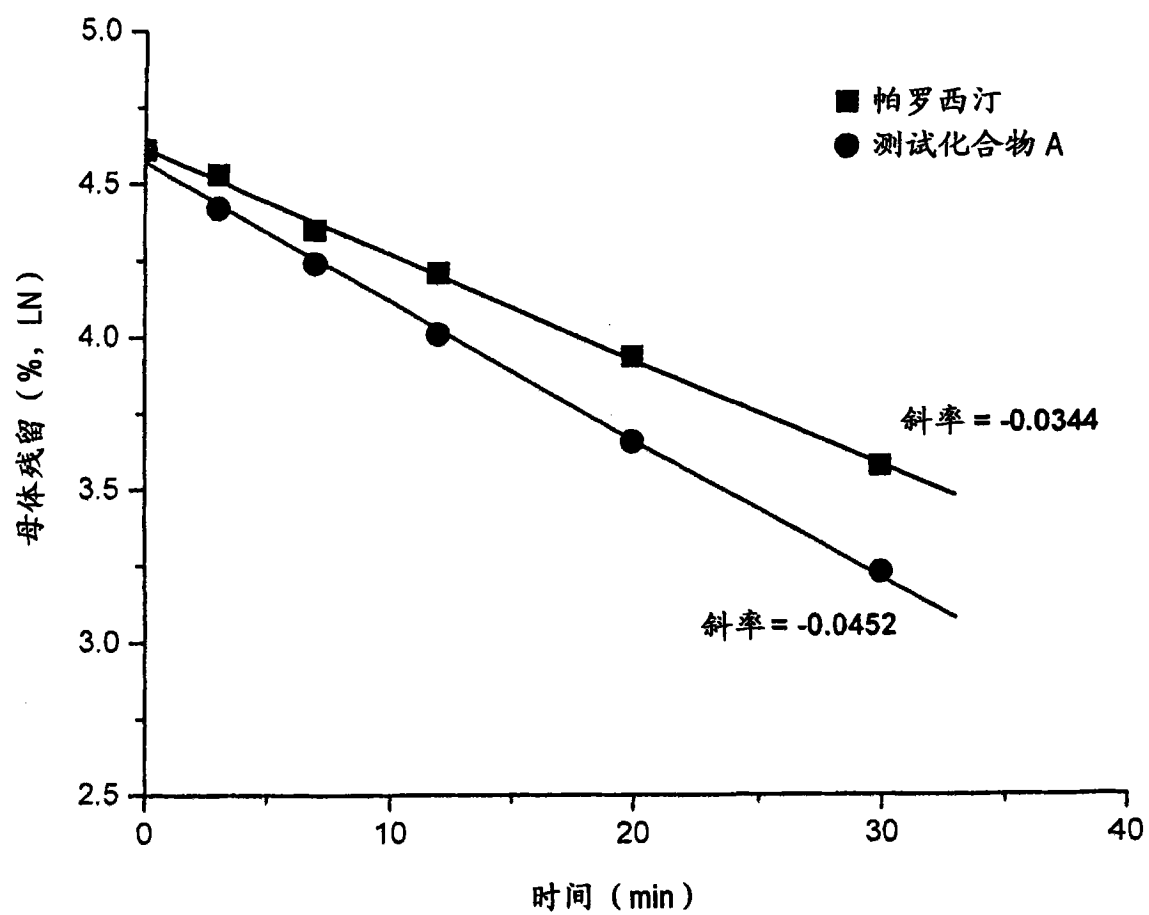


图 5