

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780029094.3

[51] Int. Cl.

C07D 471/02 (2006.01)

C07D 491/02 (2006.01)

C07D 498/02 (2006.01)

C07D 513/02 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 8 月 26 日

[11] 公开号 CN 101516879A

[22] 申请日 2007.5.30

[21] 申请号 200780029094.3

[30] 优先权

[32] 2006.6.5 [33] US [31] 60/810,935

[86] 国际申请 PCT/US2007/069953 2007.5.30

[87] 国际公布 WO2007/143468 英 2007.12.13

[85] 进入国家阶段日期 2009.2.4

[71] 申请人 奥斯拜客斯制药有限公司

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 T·G·甘特 S·萨沙

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

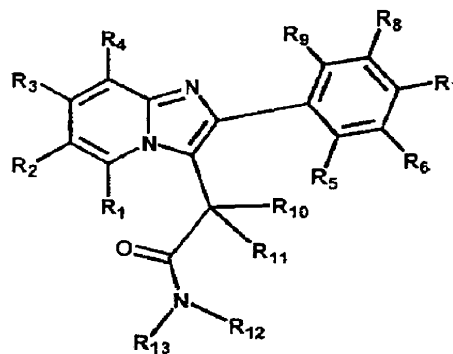
权利要求书 18 页 说明书 77 页

[54] 发明名称

具有催眠作用的取代的咪唑并吡啶化合物的
制备及用途

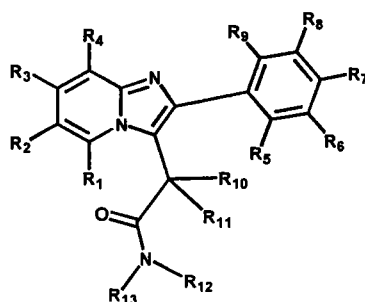
[57] 摘要

本发明涉及 GABA_A 受体的调节剂及其药学上可接受的盐和前体药物、其化学合成, 并且描述了这种化合物用于治疗 and/或控制睡眠障碍 and/或用于对有需要的患者提供催眠、抗焦虑或抗惊厥作用的医疗用途。



(1)

1. 一种下式 1 的化合物:



式 1

或其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物，其中：

R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自由氢和氘组成的组；

R_2 、 R_7 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自由 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{D}$ 、 $-\text{CHD}_2$ 和 $-\text{CD}_3$ 组成的组；

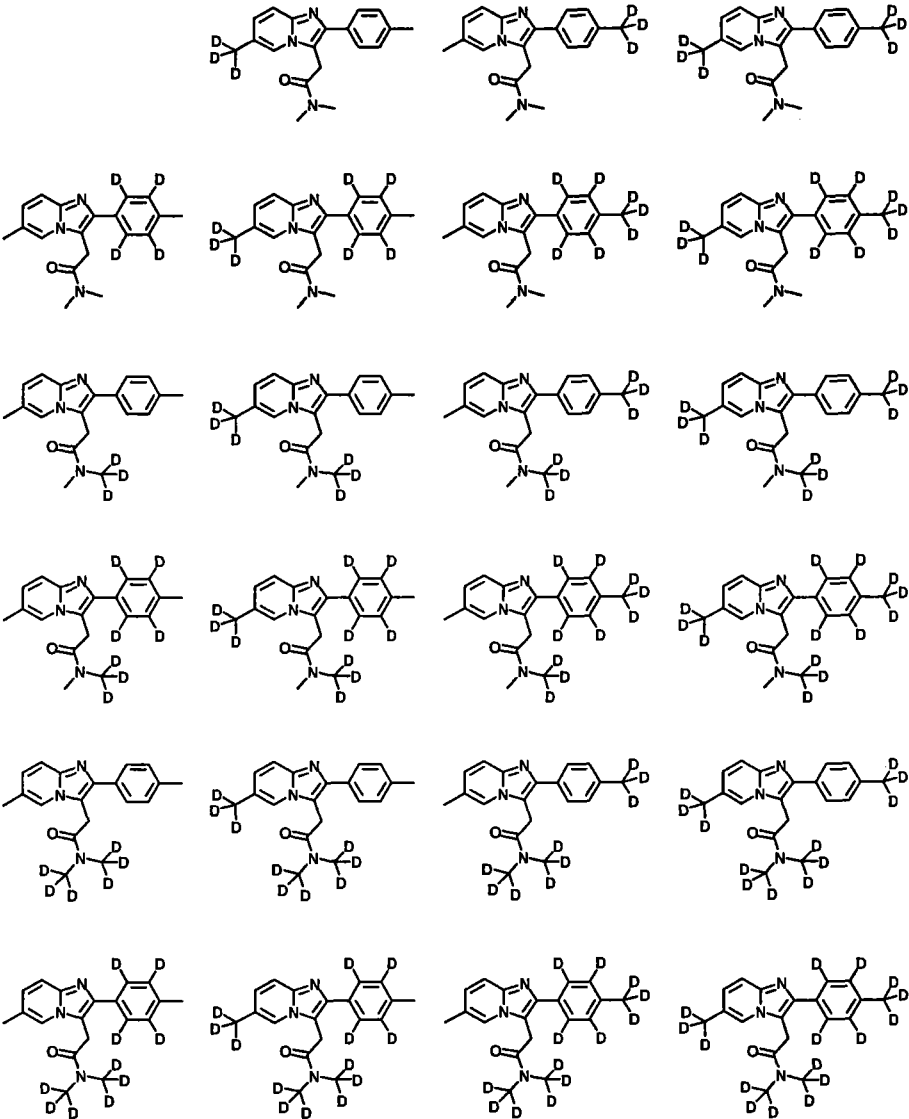
条件是所述式 1 的化合物包含至少一个氘原子；且

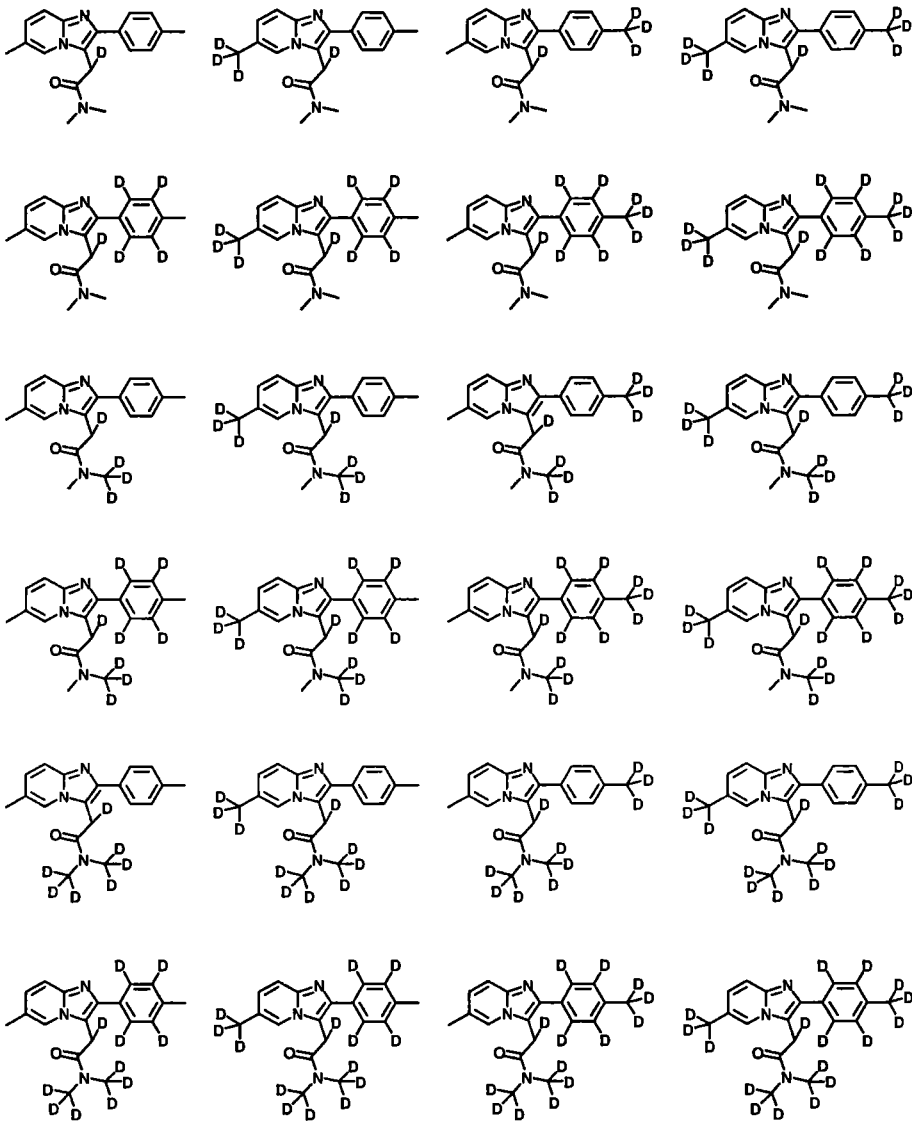
条件是所述式 1 的化合物中的氘富集为至少约 1%。

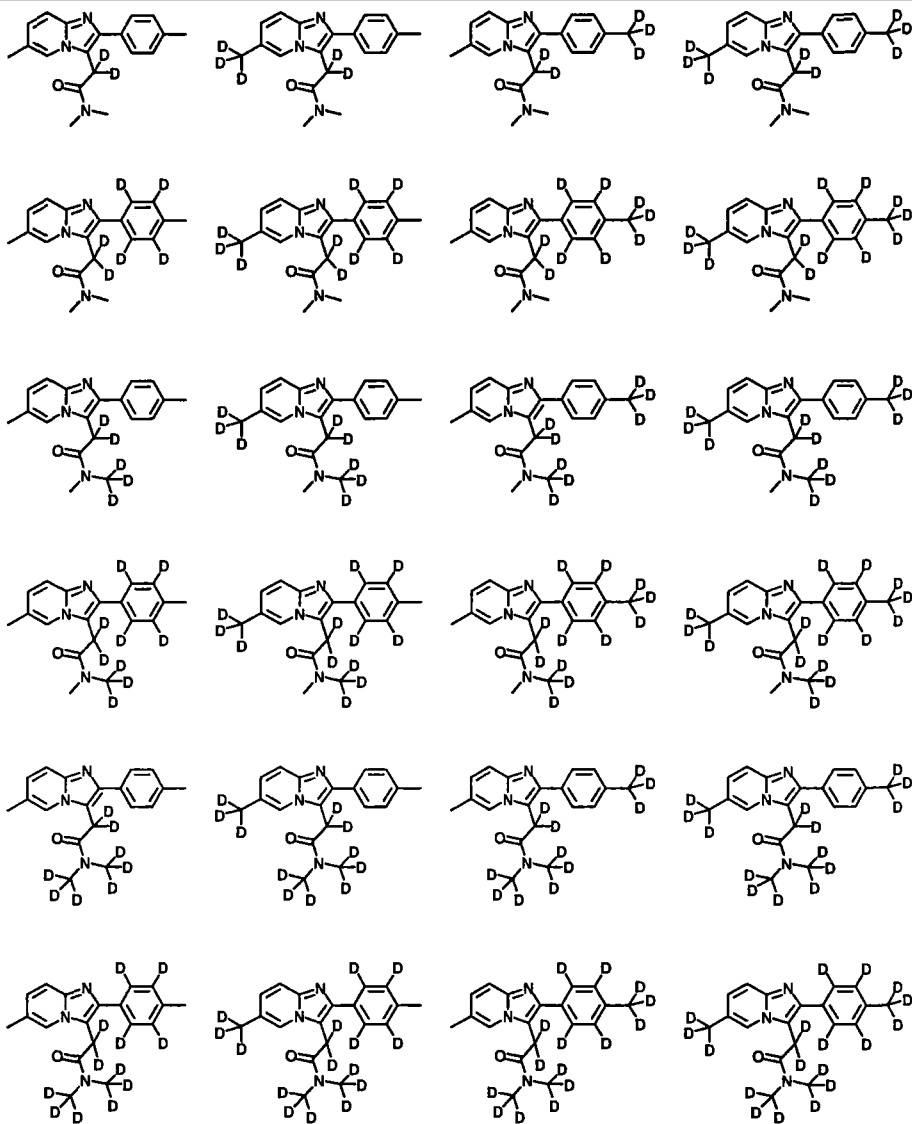
2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中所述化合物包含约 90 重量%或更多的所述化合物(-)-对映体和约 10 重量%或更少的所述化合物(+)-对映体。

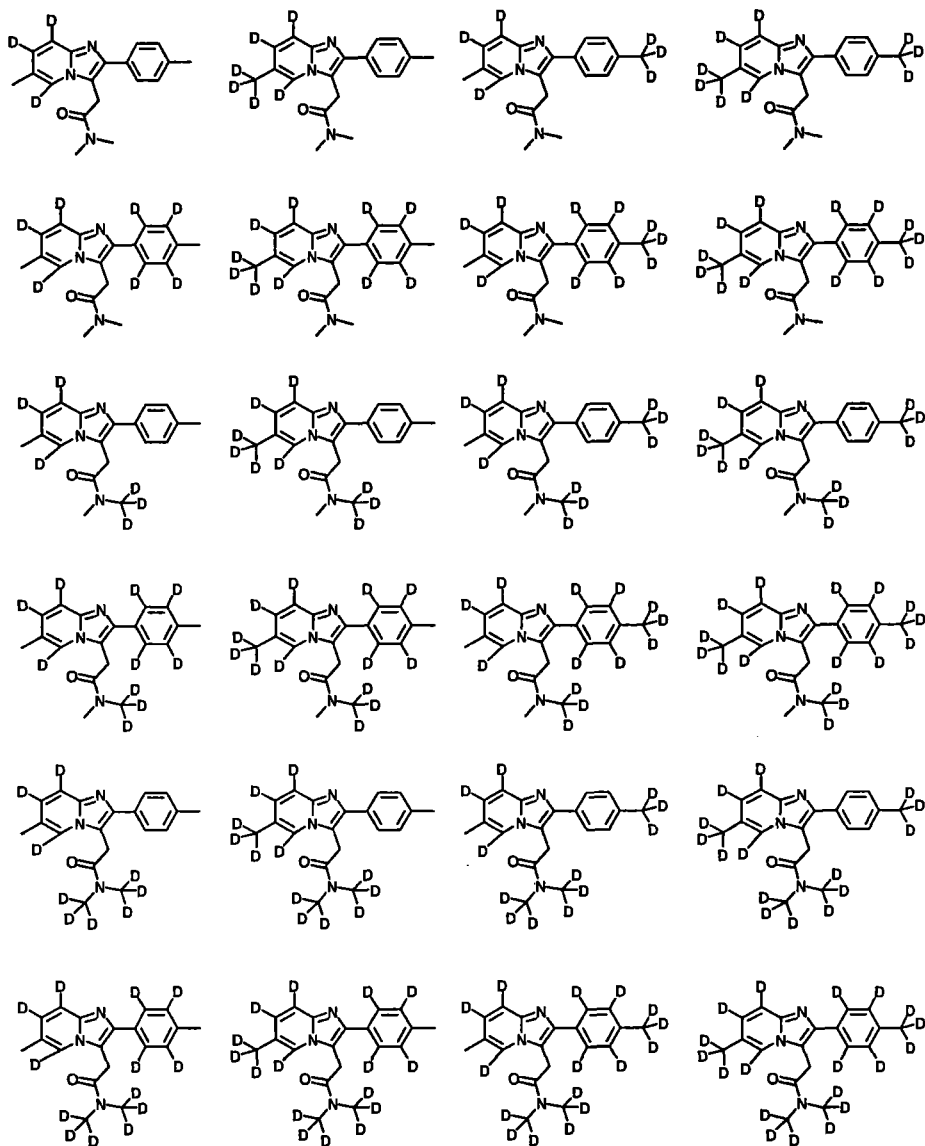
3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中所述化合物包含约 90 重量%或更多的所述化合物(+)-对映体和约 10 重量%或更少的所述化合物(-)-对映体。

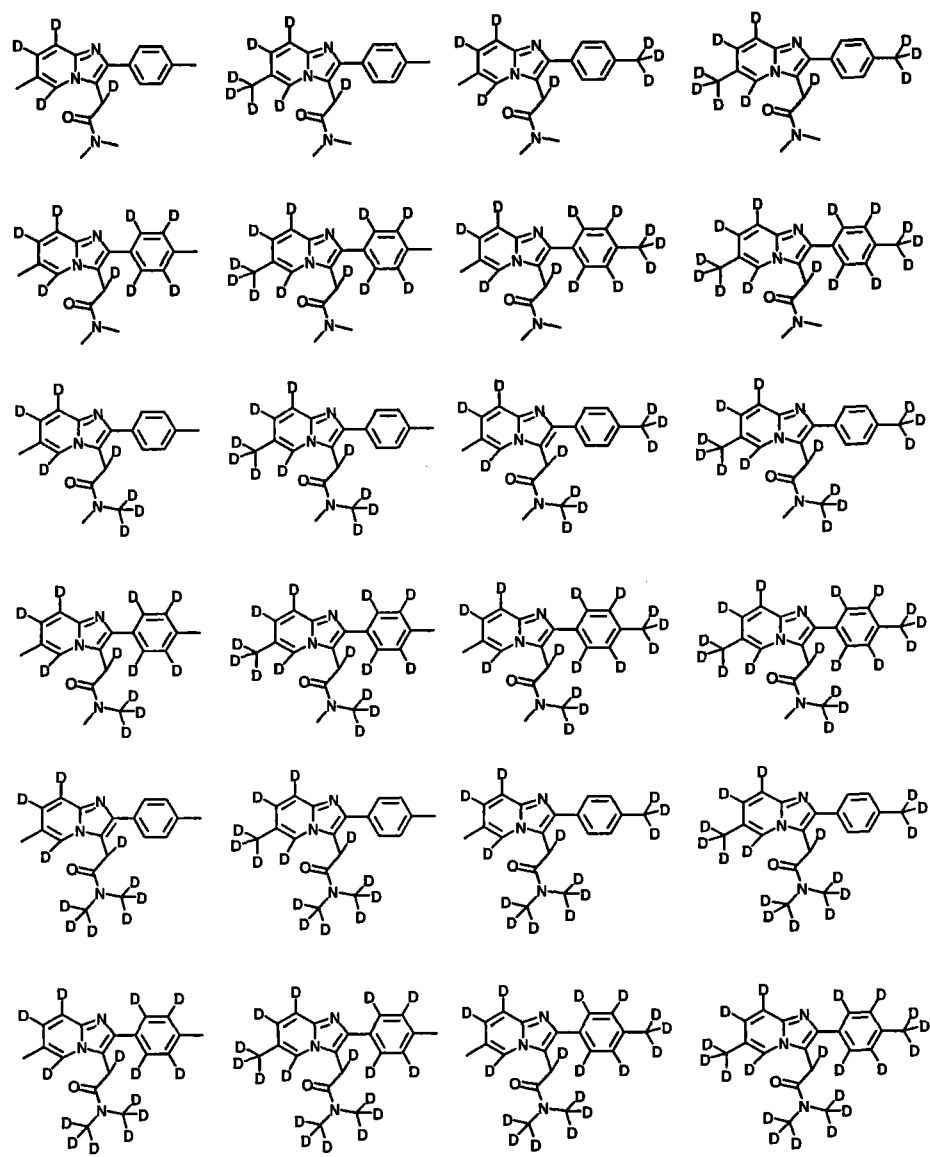
-
4. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述氘富集不少于约1%。
 5. 根据权利要求4所述的化合物，其中所述氘富集不少于约10%。
 6. 根据权利要求5所述的化合物，其中所述氘富集不少于约20%。
 7. 根据权利要求6所述的化合物，其中所述氘富集不少于约50%。
 8. 根据权利要求7所述的化合物，其中所述氘富集不少于约70%。
 9. 根据权利要求8所述的化合物，其中所述氘富集不少于约80%。
 10. 根据权利要求9所述的化合物，其中所述氘富集不少于约90%。
 11. 根据权利要求10所述的化合物，其中所述氘富集不少于约95%。
 12. 根据权利要求1所述的化合物，其选自以下组中：

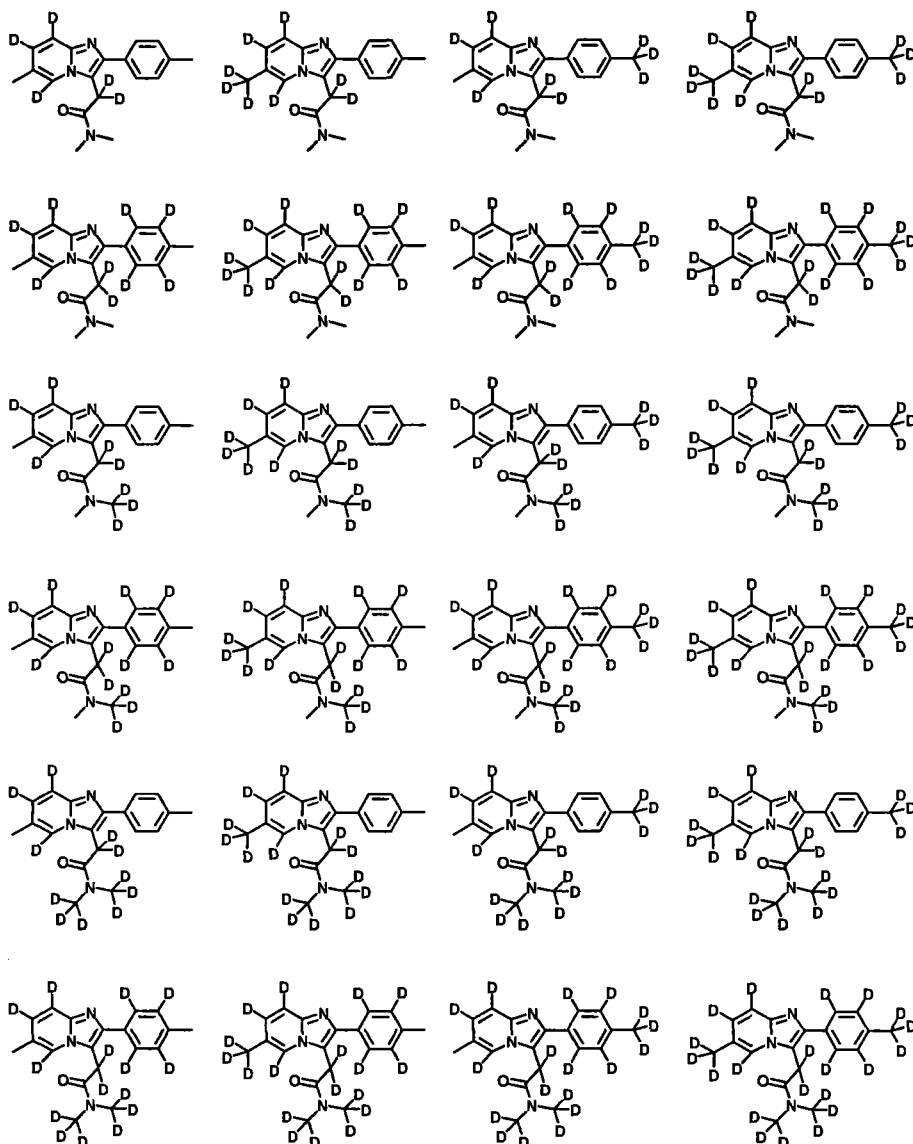








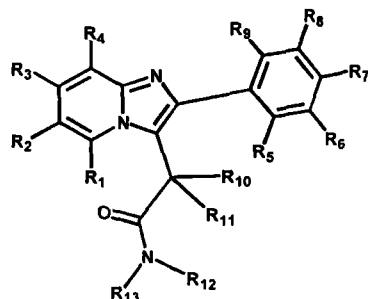




或其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物。

13. 一种治疗罹患涉及苯并二氮杂草受体的疾病或病况的哺乳动物的方法，所述方法包括对所述哺乳动物施用治疗有效量的式 1 的化合物，或其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映

体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物，以使相对于非同位素富集的化合物而言，所述化合物或其代谢物的血浆水平的个体间差异减少：



式 1

其中：

R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自由氢和氘组成的组；

R_2 、 R_7 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自由 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 和 $-CD_3$ 组成的组；

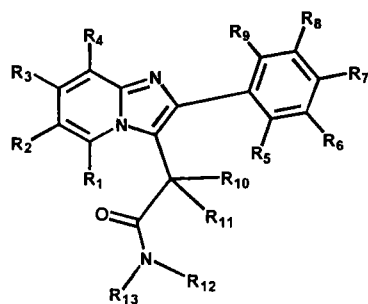
其中所述式 1 的化合物表示(+)-对映体和(-)-对映体的混合物，或其中所述式 1 的化合物包含约 90 重量%或更多的所述化合物(-)-对映体和约 10 重量%或更少的所述化合物(+)-对映体，或其中所述式 1 的化合物包含约 90 重量%或更多的所述化合物(+)-对映体和约 10 重量%或更少的所述化合物(-)-对映体；

条件是所述式 1 的化合物包含至少一个氘原子；

条件是所述式 1 的化合物中的氘富集为至少约 1%。

14. 根据权利要求 13 所述的方法，其中所述疾病或病况选自以下组中：睡眠障碍、失眠、发作性睡眠、深眠状态、不宁腿综合征、睡眠呼吸暂停、REM 睡眠行为障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停、睡眠过度、睡眠相位延迟综合征、睡眠相位前移综合征、非 24 小时睡-醒综合征、夜惊、梦游症、昏睡病、睡眠失调和其中催眠、抗焦虑或抗惊厥作用是有益的疾病。

15. 一种治疗罹患涉及苯并二氮杂草受体的疾病或病况的哺乳动物的方法, 所述方法包括对所述哺乳动物施用治疗有效量的式 1 的化合物, 或其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物, 以使其相对于非同位素富集的化合物而言, 每剂量单位的所述化合物的平均血浆水平升高:



式 1

其中:

R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自由氢和氘组成的组;

R_2 、 R_7 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自由 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 和 $-CD_3$ 组成的组;

其中所述式 1 的化合物表示(+)-对映体和(-)-对映体的混合物, 或其中所述式 1 的化合物包含约 90 重量%或更多的所述化合物(-)-对映体和约 10 重量%或更少的所述化合物(+)-对映体, 或其中所述式 1 的化合物包含约 90 重量%或更多的所述化合物(+)-对映体和约 10 重量%或更少的所述化合物(-)-对映体;

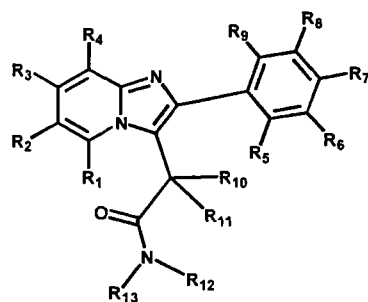
条件是所述式 1 的化合物包含至少一个氘原子;

条件是所述式 1 的化合物中的氘富集为至少约 1%。

16. 根据权利要求 15 所述的方法, 其中所述疾病或病况选自以下组

中：睡眠障碍、失眠、发作性睡眠、深眠状态、不宁腿综合征、睡眠呼吸暂停、REM 睡眠行为障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停、睡眠过度、睡眠相位延迟综合征、睡眠相位前移综合征、非 24 小时睡-醒综合征、夜惊、梦游症、昏睡病、睡眠失调和其中催眠、抗焦虑或抗惊厥作用是有益的疾病。

17. 一种治疗罹患涉及苯并二氮杂萘受体的疾病或病况的哺乳动物的方法，所述方法包括施用治疗有效量的式 1 的化合物，或其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物，以使其相对于非同位素富集的化合物而言，每剂量单位的所述化合物的至少一种代谢物的平均血浆水平降低：



式 1

其中：

R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自由氢和氘组成的组；

R_2 、 R_7 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自由 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 和 $-CD_3$ 组成的组；

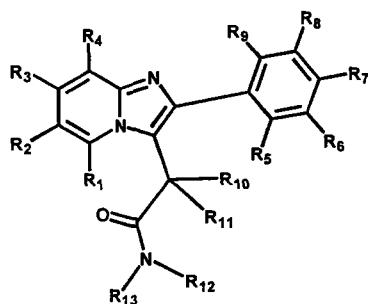
其中所述式 1 的化合物表示(+)-对映体和(-)-对映体的混合物，或其中所述式 1 的化合物包含约 90 重量%或更多的所述化合物(-)-对映体和约 10 重量%或更少的所述化合物(+)-对映体，或其中所述式 1 的化合物包含约 90 重量%或更多的所述化合物(+)-对映体和约 10 重量%或更少的所述化合物(-)-对映体；

条件是所述式 1 的化合物包含至少一个氘原子；

条件是所述式 1 的化合物中的氘富集为至少约 1%。

18. 根据权利要求 17 所述的方法，其中所述疾病或病况选自以下组中：睡眠障碍、失眠、发作性睡眠、深眠状态、不宁腿综合征、睡眠呼吸暂停、REM 睡眠行为障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停、睡眠过度、睡眠相位延迟综合征、睡眠相位前移综合征、非 24 小时睡-醒综合征、夜惊、梦游症、昏睡病、睡眠失调和其中催眠、抗焦虑或抗惊厥作用是有益的疾病。

19. 一种治疗罹患涉及苯并二氮杂萘受体的疾病或病况的哺乳动物的方法，所述方法包括施用治疗有效量的式 1 的化合物，或其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物，以使相对于非同位素富集的化合物，其每剂量单位经由哺乳动物个体中的至少一种多形态表达的细胞色素 P₄₅₀ 同种型的代谢减少：



式 1

其中：

R₁、R₃、R₄、R₅、R₆、R₈、R₉、R₁₀和 R₁₁独立地选自由氢和氘组成的组；

R₂、R₇、R₁₂和 R₁₃独立地选自由-CH₃、-CH₂D、-CHD₂和-CD₃组成的组；

其中所述式 1 的化合物表示(+)-对映体和(-)-对映体的混合物, 或其中所述式 1 的化合物包含约 90 重量%或更多的所述化合物(-)-对映体和约 10 重量%或更少的所述化合物(+)-对映体, 或其中所述式 1 的化合物包含约 90 重量%或更多的所述化合物(+)-对映体和约 10 重量%或更少的所述化合物(-)-对映体;

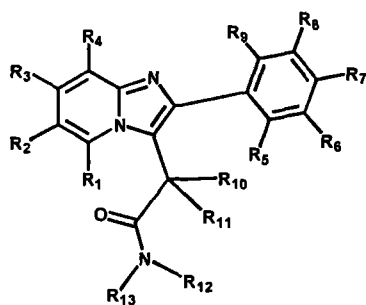
条件是所述式 1 的化合物包含至少一个氮原子;

条件是所述式 1 的化合物中的氮富集为至少约 1%。

20. 根据权利要求 19 所述的方法, 其中所述疾病或病况选自以下组中: 睡眠障碍、失眠、发作性睡眠、深眠状态、不宁腿综合征、睡眠呼吸暂停、REM 睡眠行为障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停、睡眠过度、睡眠相位延迟综合征、睡眠相位前移综合征、非 24 小时睡-醒综合征、夜惊、梦游症、昏睡病、睡眠失调和其中催眠、抗焦虑或抗惊厥作用是有益的疾病。

21. 根据权利要求 19 所述的方法, 其中所述细胞色素 P₄₅₀ 同种型选自以下组中: CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6。

22. 一种治疗罹患涉及苯并二氮杂草受体的疾病或病况的哺乳动物的方法, 所述方法包括施用治疗有效量的式 1 的化合物, 或其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物, 以使相对于非同位素富集的化合物, 其每剂量单位在哺乳动物个体中的至少一种细胞色素 P₄₅₀ 同种型的抑制减少:



式 1

其中:

R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自由氢和氘组成的组;

R_2 、 R_7 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自由 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 和 $-CD_3$ 组成的组;

其中所述式 1 的化合物表示(+)-对映体和(-)-对映体的混合物, 或其中所述式 1 的化合物包含约 90 重量%或更多的所述化合物(-)-对映体和约 10 重量%或更少的所述化合物(+)-对映体, 或其中所述式 1 的化合物包含约 90 重量%或更多的所述化合物(+)-对映体和约 10 重量%或更少的所述化合物(-)-对映体;

条件是所述式 1 的化合物包含至少一个氘原子;

条件是所述式 1 的化合物中的氘富集为至少约 1%。

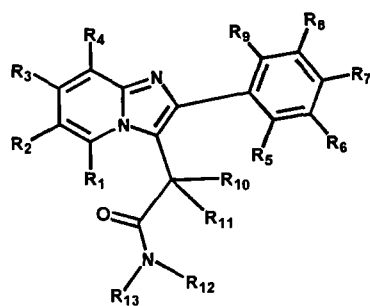
23. 根据权利要求 14 所述的方法, 其中所述疾病或病况选自以下组中: 睡眠障碍、失眠、发作性睡眠、深眠状态、不宁腿综合征、睡眠呼吸暂停、REM 睡眠行为障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停、睡眠过度、睡眠相位延迟综合征、睡眠相位前移综合征、非 24 小时睡-醒综合征、夜惊、梦游症、昏睡病、睡眠失调和其中催眠、抗焦虑或抗惊厥作用是有益的疾病。

24. 根据权利要求 14 所述的方法, 其中所述细胞色素 P_{450} 同种型选自以下组中: CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、

CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A5P1、CYP3A5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46 和 CYP51。

25. 一种治疗罹患涉及苯并二氮杂草受体的疾病或病况的哺乳动物的方法，所述方法包括施用治疗有效量的式 1 的化合物或其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物，以使相对于非同位素富集的化合物，其每剂量单位在所述哺乳动物的治疗期间的临床效果得以改善，

其中所述式 1 的化合物具有以下结构



式 1

其中：

R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自由氢和氘组成的组；

R_2 、 R_7 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自由 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 和 $-CD_3$ 组成的组；

其中所述式 1 的化合物表示(+)-对映体和(-)-对映体的混合物, 或其中所述式 1 的化合物包含约 90 重量%或更多的所述化合物(-)-对映体和约 10 重量%或更少的所述化合物(+)-对映体, 或其中所述式 1 的化合物包含约 90 重量%或更多的所述化合物(+)-对映体和约 10 重量%或更少的所述化合物(-)-对映体;

条件是所述式 1 的化合物包含至少一个氟原子; 且

条件是所述式 1 的化合物中的氟富集为至少约 1%。

26. 根据权利要求 25 所述的方法, 其中所述疾病或病况选自以下组中: 睡眠障碍、失眠、发作性睡眠、深眠状态、不宁腿综合征、睡眠呼吸暂停、REM 睡眠行为障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停、睡眠过度、睡眠相位延迟综合征、睡眠相位前移综合征、非 24 小时睡-醒综合征、夜惊、梦游症、昏睡病、睡眠失调和其中催眠、抗焦虑或抗惊厥作用是有益的疾病。

27. 一种药物组合物, 其包含: 治疗有效量的根据权利要求 1 的化合物、或根据权利要求 1 的化合物的(-)-对映体、或根据权利要求 1 的化合物的(+)-对映体、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物, 和药学上可接受的载体或赋形剂。

28. 根据权利要求 27 所述的药物组合物, 其中所述组合物适于口服施用、胃肠外施用或静脉内输注施用。

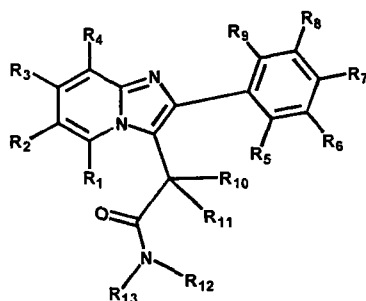
29. 根据权利要求 28 所述的药物组合物, 其中所述口服施用包括施用片剂或胶囊。

30. 根据权利要求 28 所述的药物组合物, 其中权利要求 1 所述的化合物以每天约 0.1 毫克至约 100 毫克的总剂量施用。

31. 根据权利要求 12 所述的化合物, 其中所述化合物包含约 90 重量%或更多的所述化合物(-)-对映体和约 10 重量%或更少的所述化合物(+)-对映体。

32. 根据权利要求 12 所述的化合物, 其中所述化合物包含约 90 重量%或更多的所述化合物(+)-对映体和约 10 重量%或更少的所述化合物(-)-对映体。

33. 一种治疗罹患涉及苯并二氮杂草受体的疾病或病况的哺乳动物的方法, 所述方法包括对所述哺乳动物施用治疗有效量的式 1 的化合物, 或其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物:



式 1

其中:

R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自由氢和氘组成的组;

R_2 、 R_7 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自由 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 和 $-CD_3$ 组成的组;

其中所述式 1 的化合物表示(+)-对映体和(-)-对映体的混合物, 或其中所述式 1 的化合物包含约 90 重量%或更多的所述化合物(-)-对映体和约 10

重量%或更少的所述化合物(+)-对映体, 或其中所述式 1 的化合物包含约 90 重量%或更多的所述化合物(+)-对映体和约 10 重量%或更少的所述化合物(-)-对映体;

条件是所述式 1 的化合物包含至少一个氘原子; 且

条件是所述式 1 的化合物中的氘富集为至少约 1%。

具有催眠作用的取代的咪唑并吡啶化合物的制备及用途

相关的申请

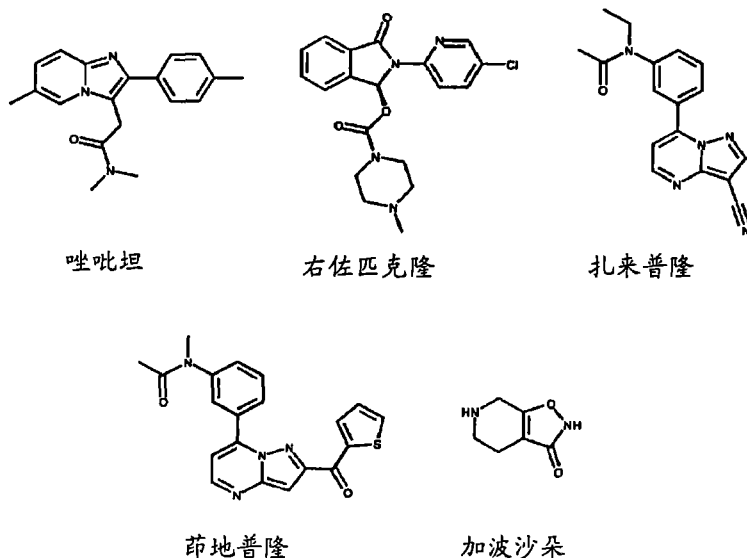
本专利申请要求于 2006 年 6 月 5 日提交的美国临时专利申请号 60/810,935 的利益，且其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

本发明涉及 GABA_A 受体的调节剂(modulator)及其药学上可接受的盐和前体药物、其化学合成、以及这种化合物用于治疗 and/或控制睡眠障碍和/或用于对有需要的患者提供催眠、抗焦虑或抗惊厥作用的医疗用途。

背景技术

唑吡坦(Ambien[®])是一种认为与 GABA_A 受体复合物中的苯并二氮杂革受体相互作用的治疗剂。这样，唑吡坦与苯并二氮杂革类药物共有很多它的药理学。但是，唑吡坦相对于苯并二氮杂革更选择性地主要与 ω_1 受体相互作用，这解释动物研究中观察到的肌松弛(myorelaxant)和抗惊厥作用的程度更小。右佐匹克隆(eszopiclone, Lunesta[®], Sepracor)、茚地普隆(indiplon) (Pfizer)、加波沙朵(gaboxadol) (Merck)和扎来普隆(Sonata[®], King)也是这类称为 GABA_A 调节剂的重要成员。



Ambien®在体内通过氧化和共轭降解转化成多个代谢物。主要代谢物包括导致在氮中心的脱甲基化与苄基和咪唑并吡啶基的羟基化的 I 期代谢、以及包括羟基化的代谢物的葡萄糖苷酸化的重要 II 期代谢。唑吡坦部分通过包括 CYP2C9 的细胞色素 P₄₅₀ 的多形态表达的同工酶来代谢。唑吡坦的活性主要受苄甲基的氧化而缩减。这种基团的氧化占约 84% 的净固有清除率。咪唑并吡啶基的甲基氧化占约另外 12% 的净固有清除率。这样，唑吡坦对很多患者没有提供足够的作用持续时间。因此，其在多重用药(polypharmacy)中的应用必然是复杂的，具有不良事件的可能性，并增加了对多重用药响应的患者间差异。

因此，需要可对有需要的患者提供足够的作用持续时间的催眠剂。

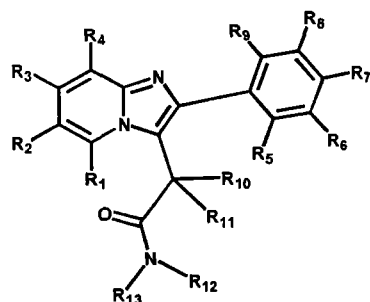
发明内容

本文描述了 GABA_A 受体的氘化(deuterated)调节剂。在一个实施方案中，氘富集(enrichment)发生在调节剂上的特定位置。在另一个实施方案中，氘富集不少于约 1%。在进一步的实施方案中，氘富集不少于约 10%。在更进一步的实施方案中，氘富集不少于约 20%。在一个实施方案中，氘富集不少于约 50%。在进一步的实施方案中，氘富集不少于约 70%。在进一步的实施方案中，氘富集不少于约 80%。在更进一步的实施方案中，氘富集不少于约 90%。在进一步的实施方案中，氘富集不少于

约 95%。在一个实施方案中，氘化调节剂比相应的氘化(protiated)抑制剂具有更慢的代谢速率。

本文进一步描述的是唑吡坦、右佐匹克隆、茚地普隆、加波沙朵和扎来普隆的氘化类似物，包括每个上述化合物的单一对映体(enantiomer)、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或其非对映体的混合物；或药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物。在一个实施方案中，氘富集发生在该类似物上的特定位置。在另一个实施方案中，氘富集不少于约 1%。在进一步的实施方案中，氘富集不少于约 10%。在更进一步的实施方案中，氘富集不少于约 20%。在另一个实施方案中，氘富集不少于约 50%。在又一个实施方案中，氘富集不少于约 70%。在进一步的实施方案中，氘富集不少于约 80%。在更进一步的实施方案中，氘富集不少于约 90%。在进一步的实施方案中，氘富集不少于约 95%。在一个实施方案中，氘化化合物比相应的氘化化合物具有更慢的代谢速率。

本文提供式 I 的化合物，或其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物：



式 1

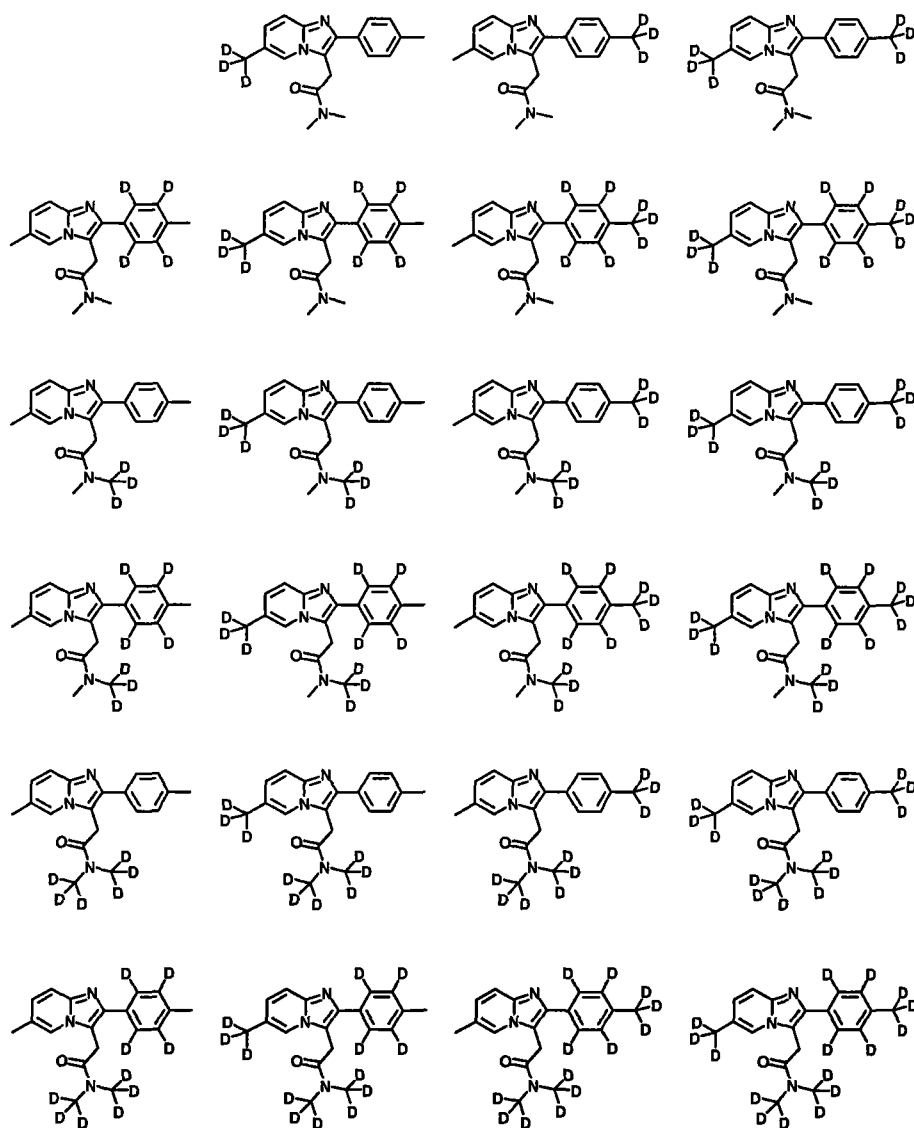
其中：

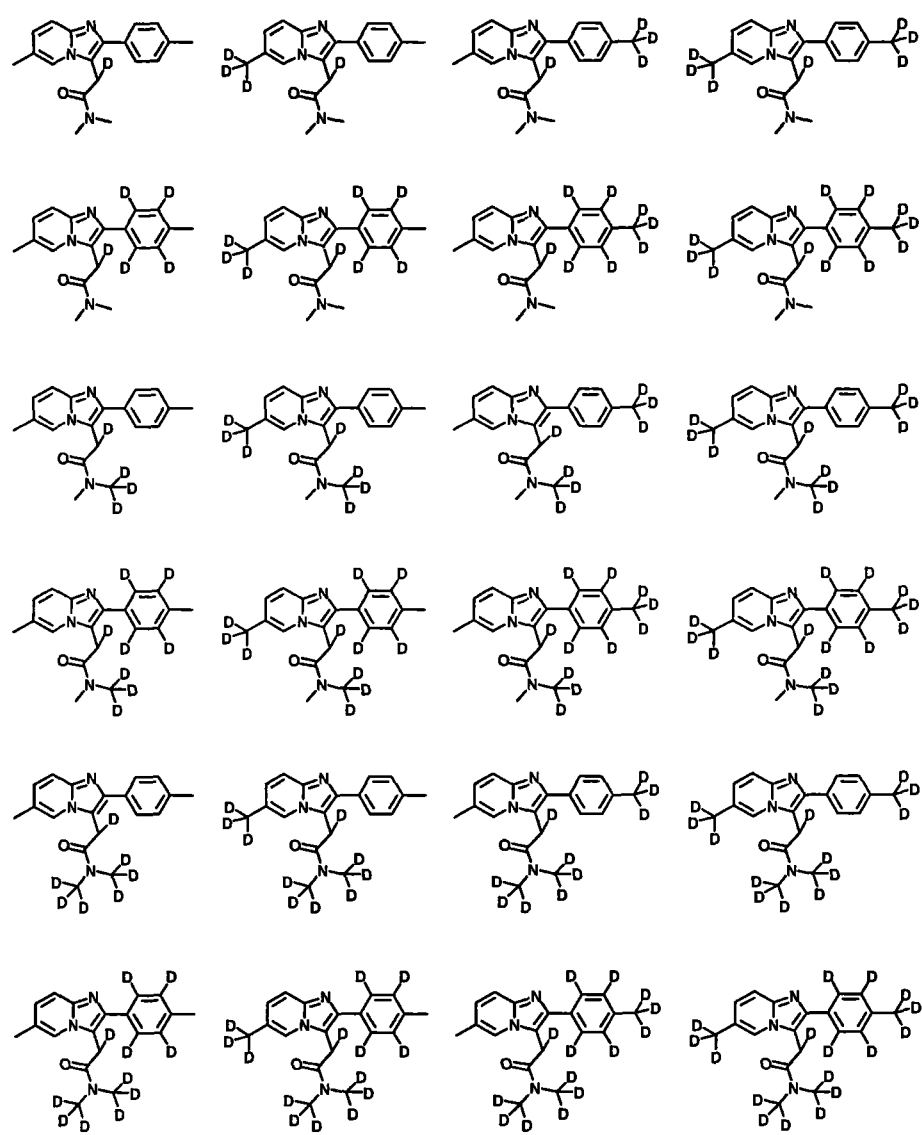
R₁、R₃、R₄、R₅、R₆、R₈、R₉、R₁₀ 和 R₁₁ 独立地选自由氢和氘组成的组；

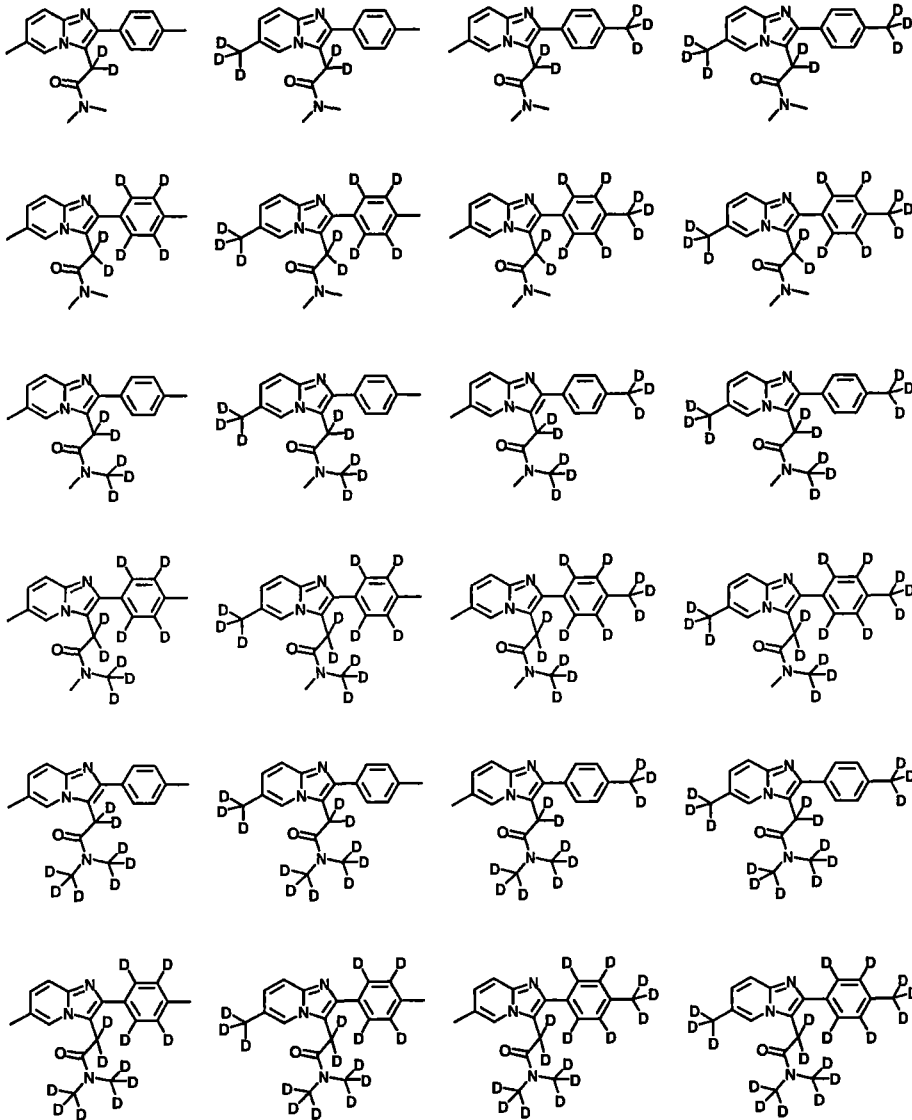
R_2 、 R_7 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 和 $-CD_3$ 组成的组；

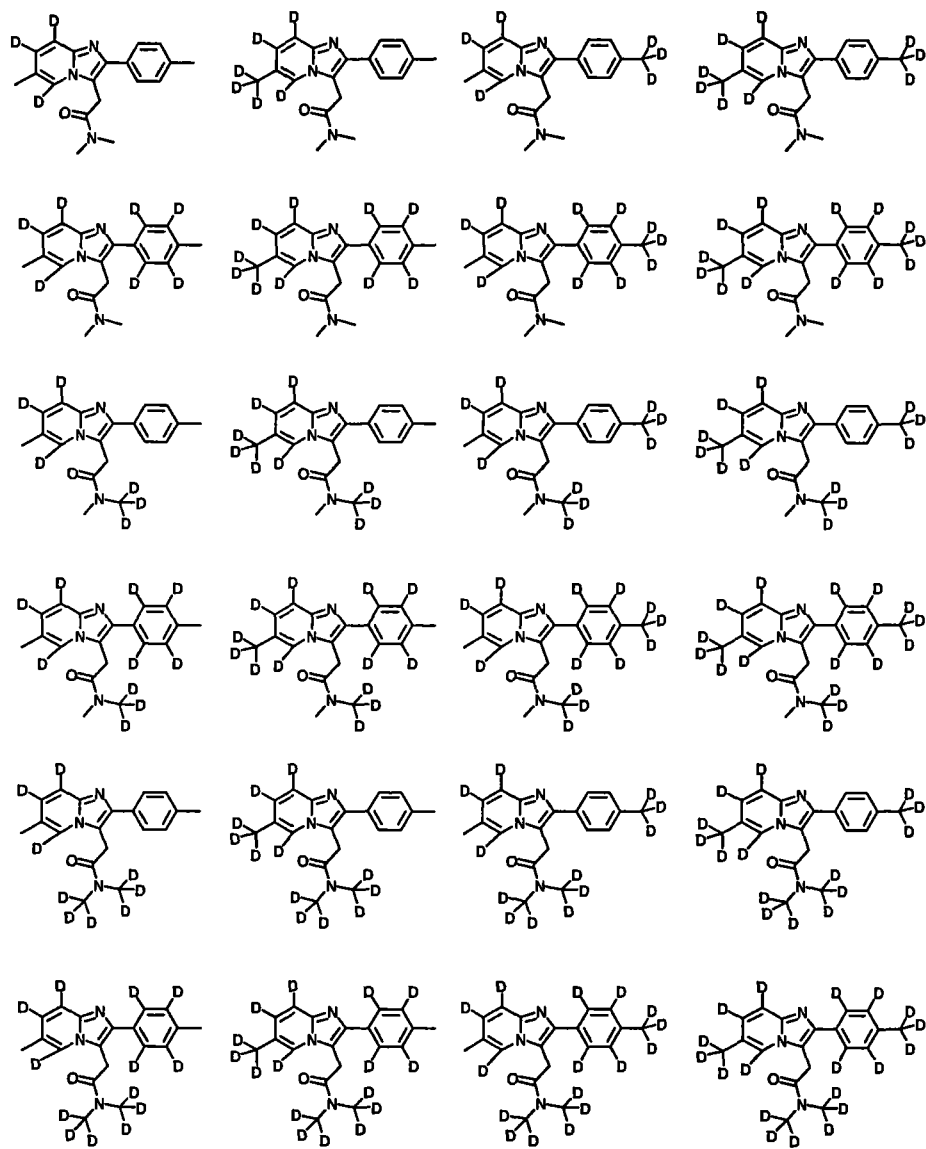
条件是所述式 1 的化合物包含至少一个氘原子；且条件是所述式 1 的化合物中的氘富集为至少约 1%。

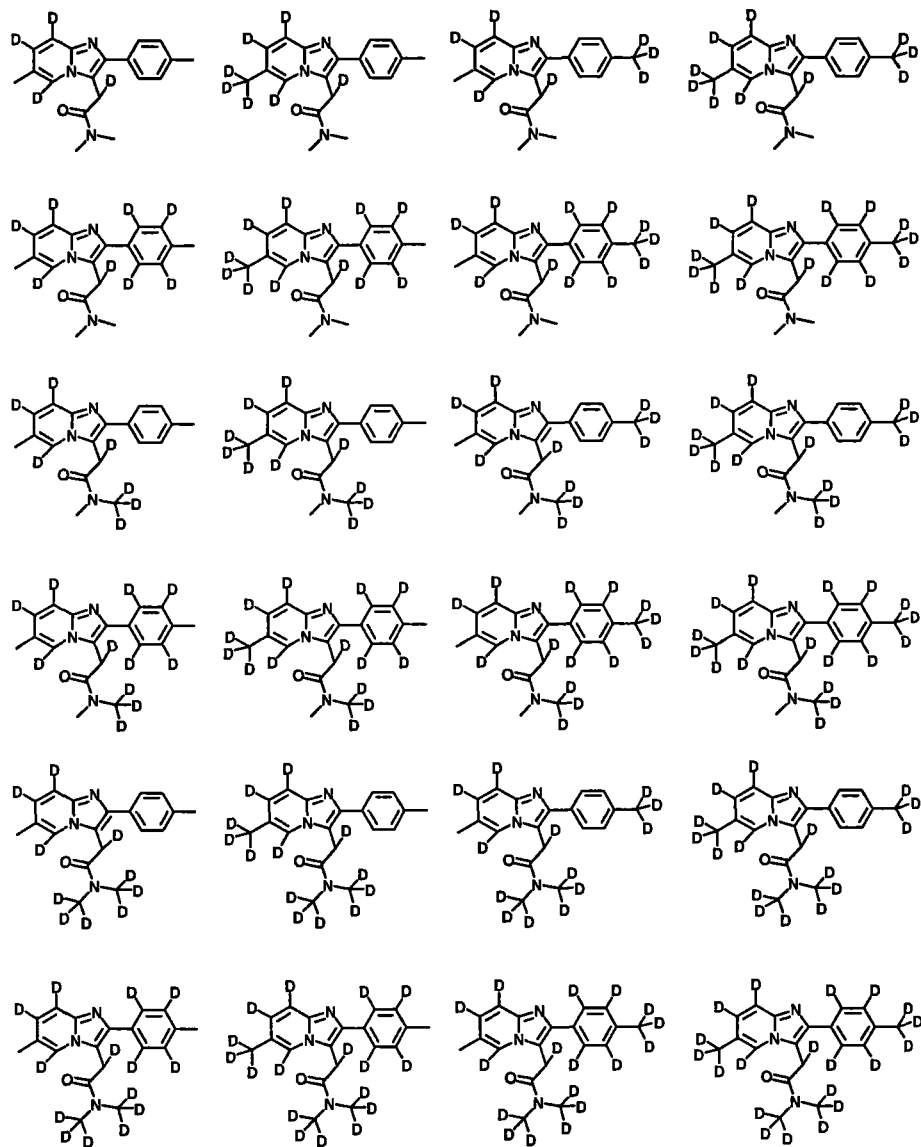
在一个实施方案中，是选自下列化合物，或其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物：

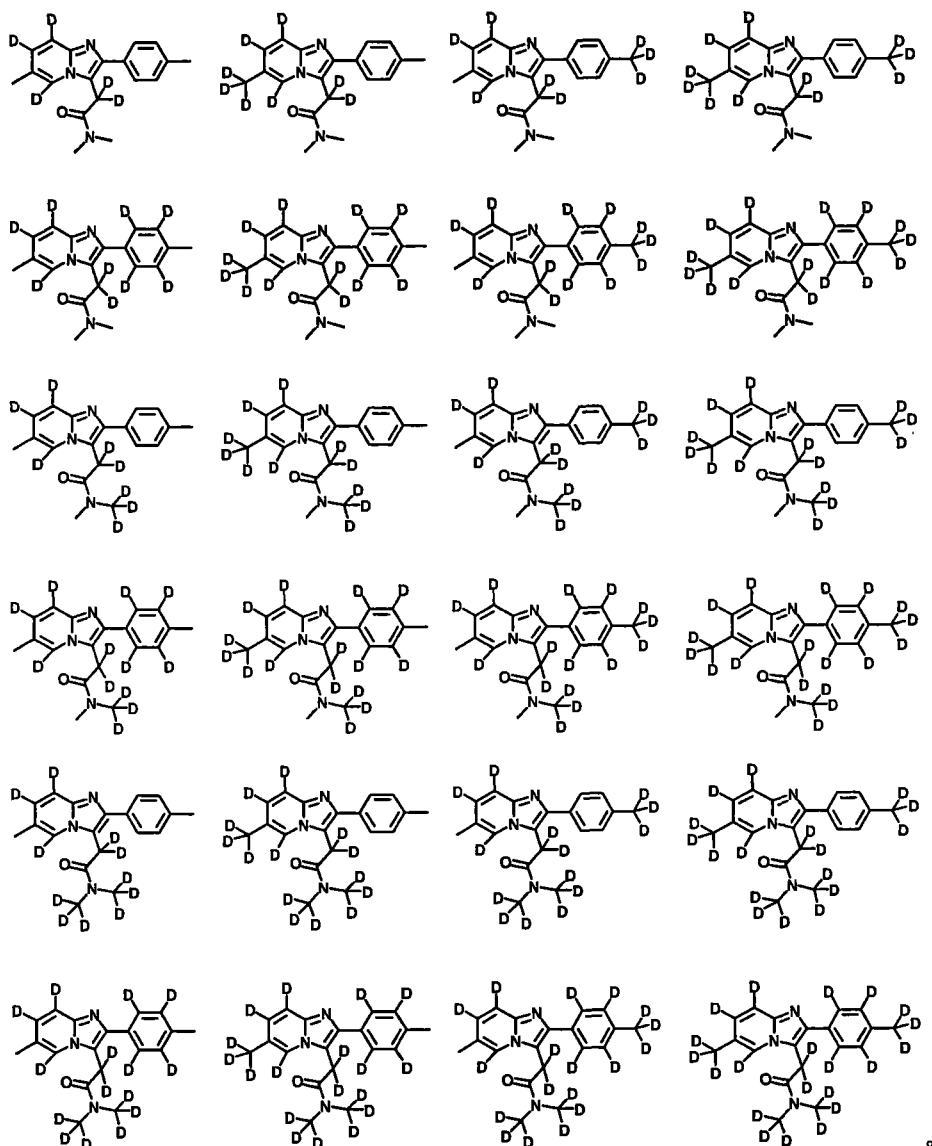








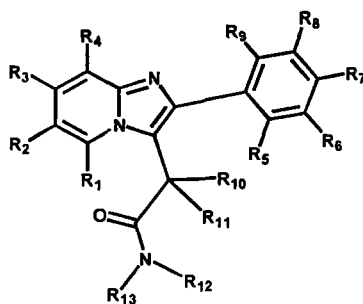




在一个实施方案中，氘富集不少于约 1%。在进一步的实施方案中，氘富集不少于约 10%。在进一步的实施方案中，氘富集不少于约 20%。在进一步的实施方案中，氘富集不少于约 50%。在进一步的实施方案中，氘富集不少于约 70%。在进一步的实施方案中，氘富集不少于约 80%。在进一步的实施方案中，氘富集不少于约 90%。在进一步的实施方案中，氘富集不少于约 95%。在一个实施方案中，氘化化合物比相应的未氘化化合物具有更慢的代谢速率。

本文还提供治疗罹患涉及苯并二氮杂草受体的疾病或病况 (condition) 的哺乳动物的方法，所述方法包括对所述哺乳动物施用治疗有效量的式 1

的化合物或其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物，以使相对于非同位素富集的化合物而言，所述化合物或其代谢物的血浆水平的个体间差异减少，



式 1

其中：

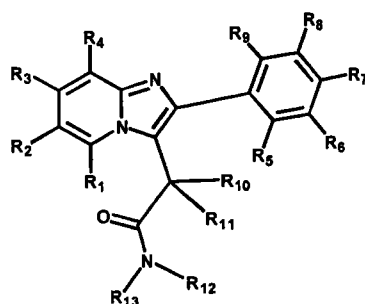
R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自由氢和氘组成的组；

R_2 、 R_7 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自由 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 和 $-CD_3$ 组成的组；

条件是所述式 1 的化合物包含至少一个氘原子；且

条件是所述式 1 的化合物中的氘富集为至少约 1%。

在一个方面中是治疗罹患涉及苯并二氮杂草受体的疾病或病况的哺乳动物的方法，所述方法包括对所述哺乳动物施用治疗有效量的式 1 的化合物或其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物，以使相对于非同位素富集的化合物而言，其每剂量单位的所述化合物的平均血浆水平升高：



式 1

其中：

R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自由氢和氘组成的组；

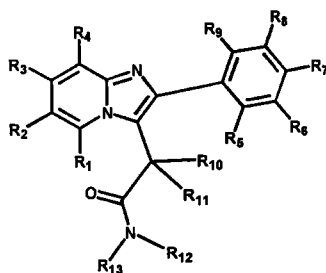
R_2 、 R_7 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自由 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{D}$ 、 $-\text{CHD}_2$ 和 $-\text{CD}_3$ 组成的组；

条件是所述式 1 的化合物包含至少一个氘原子；且

条件是所述式 1 的化合物中的氘富集为至少约 1%。

在一个实施方案中是方法，其中所述疾病或病况选自睡眠障碍以及其中催眠、抗焦虑或抗惊厥作用是有益的疾病。

在一个方面中是治疗罹患涉及苯并二氮杂草受体的疾病或病症的哺乳动物的方法，所述方法包括施用治疗有效量的式 1 的化合物，或其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物，以使相对于非同位素富集的化合物而言，其每剂量单位的所述化合物的至少一种代谢物的平均血浆水平降低：



式 1

其中:

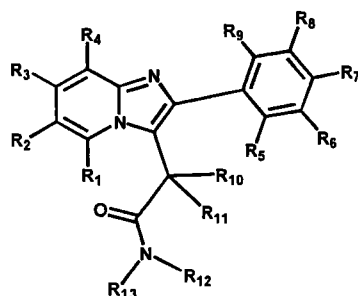
R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自由氢和氘组成的组;

R_2 、 R_7 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自由 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{D}$ 、 $-\text{CHD}_2$ 和 $-\text{CD}_3$ 组成的组;

条件是所述式 1 的化合物包含至少一个氘原子; 且

条件是所述式 1 的化合物中的氘富集为至少约 1%。

在另一个方面中是治疗罹患涉及苯并二氮杂草受体的疾病或病况的哺乳动物的方法, 所述方法包括施用治疗有效量的式 1 的化合物或其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物, 以使相对于非同位素富集的化合物而言, 其每剂量单位经由哺乳动物个体中的至少一种多形态表达的细胞色素 P_{450} 同种型的代谢减少:



式 1

其中:

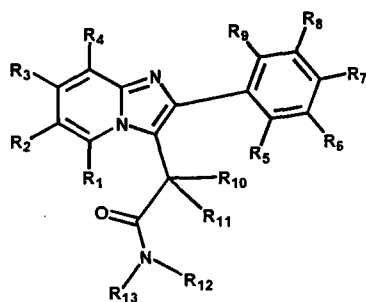
R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自由氢和氘组成的组;

R_2 、 R_7 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自由 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{D}$ 、 $-\text{CHD}_2$ 和 $-\text{CD}_3$ 组成的组;

条件是所述式 1 的化合物包含至少一个氘原子; 且

条件是所述式 1 的化合物中的氘富集为至少约 1%。

在一个方面中是治疗罹患涉及苯并二氮杂草受体的疾病或病况的哺乳动物的方法，所述方法包括施用治疗有效量的式 1 的化合物或其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物，以使相对于非同位素富集的化合物而言，其每剂量单位在哺乳动物个体中的至少一种细胞色素 P₄₅₀ 同种型的抑制减少：



式 1

其中：

R₁、R₃、R₄、R₅、R₆、R₈、R₉、R₁₀ 和 R₁₁ 独立地选自由氢和氘组成的组；

R₂、R₇、R₁₂ 和 R₁₃ 独立地选自由-CH₃、-CH₂D、-CHD₂ 和-CD₃ 组成的组；

条件是所述式 1 的化合物包含至少一个氘原子；且

条件是所述式 1 的化合物中的氘富集为至少约 1%。

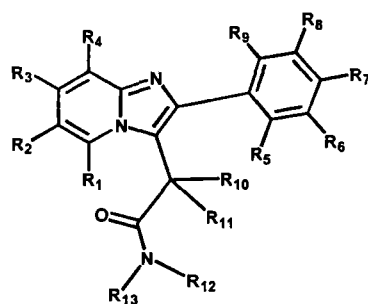
在一个实施方案中是方法，其中细胞色素 P₄₅₀ 同种型选自以下组中：

CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A5P1、CYP3A5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、

CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46 和 CYP51。

在一个实施方案中是方法，其中细胞色素 P₄₅₀ 同种型选自以下组中：
CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6。

在另一个方面中是治疗罹患涉及苯并二氮杂草受体的疾病或病况的哺乳动物的方法，所述方法包括施用治疗有效量的式 1 的化合物或其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物，以使相对于非同位素富集的化合物，其每剂量单位在所述哺乳动物的治疗期间的临床效果得以改善：



式 1

其中：

R₁、R₃、R₄、R₅、R₆、R₈、R₉、R₁₀ 和 R₁₁ 独立地选自由氢和氘组成的组；

R₂、R₇、R₁₂ 和 R₁₃ 独立地选自由-CH₃、-CH₂D、-CHD₂ 和-CD₃ 组成的组；

条件是所述式 1 的化合物包含至少一个氘原子；且

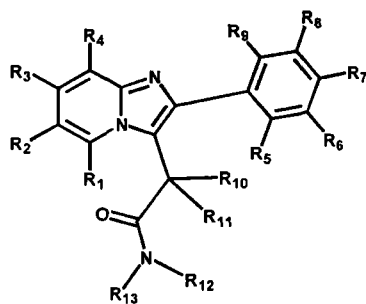
条件是所述式 1 的化合物中的氘富集为至少约 1%。

本文还公开了包含治疗有效量的式 1 化合物、或式 1 化合物的(-)-对映体或式 1 化合物的(+)-对映体、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物以及药学上可接受的赋形剂或载体的药物组合物。

在一个实施方案中，药物组合物适合口服、胃肠外或静脉内输注施

用。在另一个实施方案中是药物组合物，其中口服施用包括施用片剂或胶囊。在另一个实施方案中是药物组合物，其中式 1 的化合物以每天约 0.1 毫克至约 100 毫克的总剂量施用。

进一步，本文公开了治疗罹患涉及苯并二氮杂草受体的疾病或病况的哺乳动物的方法，所述方法包括对所述哺乳动物施用治疗有效量的式 1 的化合物或其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物：



式 1

其中：

R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自由氢和氘组成的组；

R_2 、 R_7 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自由 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 和 $-CD_3$ 组成的组；

条件是所述式 1 的化合物包含至少一个氘原子；且

条件是所述式 1 的化合物中的氘富集为至少约 1%。

此外，本文公开了治疗患有、疑似患有或易患有疾病或病况，例如选自睡眠障碍和/或其中催眠、抗焦虑或抗惊厥作用是有益的疾病的疾病或病况的哺乳动物个体的方法。

本文还提供含有本文所述的化合物的制品及药盒。仅作为例子，该药盒或制品可包括容器(例如瓶)和所需量的本文所述的化合物(或化合物的药

物组合物)。这种药盒或制品可进一步包括使用本文所述的化合物(或化合物的药物组合物)的说明书。说明书可附着在容器上,或可包括在容纳容器的包装(如盒或塑料袋或箔袋)内。

在另一个方面中是本文所述的化合物在制造用于治疗动物中的疾病或病况的药物中的用途,在所述疾病或病况中苯并二氮杂草受体促进所述疾病或病况的病理学和/或症状学。在进一步的或替代的实施方案中,所述疾病或病况是非特异性疼痛、紧张型疼痛、头痛、偏头痛、下背痛、坐骨神经痛、牙痛、肌肉痛、与急性软组织损害相关的疼痛、滑囊炎、腱炎、腰痛、周围关节炎、网球肘、扭伤(sprain)、过劳(strain)、与运动损伤相关的肌肉问题、与意外相关的肌肉问题、经痛(period pain)、原发性经痛、急性咽喉痛、骨关节炎、类风湿性关节炎、癌症、需要止痛反应的任何病症、需要抗炎反应的任何病症、需要退热反应的任何病症、由环氧合酶介导的任何症状、囊性纤维化、痴呆、阿尔茨海默病,并且可用作麻醉剂、止痛剂、迷幻剂(entheogen)、治疗性全身僵硬症(therapeutic cataleptic)和神经保护剂。

通过引用并入

本说明书中提及的所有出版物和专利申请通过引用并入本文,达到如同每一个独立的出版物或专利申请明确且独立地通过引用并入的程度。

具体实施方式

为了能容易地理解在此所述的本发明,下面定义许多术语。

本文所用的单数形式“一(a)”、“一(an)”和“该(the)”可以是指复数项目,除非另有明确说明。一般来说,本文所使用的命名法和本文所述的有机化学、药物化学和药理学的实验室操作是本领域众所周知的且通常使用的。除非另有定义,本文所用的所有技术和科学术语通常具有如本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同含义。当对本文术语有多个定义时,则以本部分的定义为准,除非另有说明。

术语“个体”是指动物，包括但不限于灵长类(例如人)、母牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠或小鼠。例如，就哺乳动物个体如人个体而言，术语“个体”和“患者”在本文可交换使用。

术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”表示包括减轻或消除病症、疾病或病况；一种或多种与所述病症、疾病或病况相关的症状；或减轻或消除病症、疾病或病况本身的原因。

术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”和“预防(prevention)”是指延缓或阻碍病症、疾病或病况的发生；和/或伴随的症状，以防个体患病或减少个体获得病症、疾病或病况的危险的方法。

术语“治疗有效量”是指当化合物施用时足以预防待治疗的病症、疾病或病况的一种或多种症状的发生或在某种程度上减轻所述症状的量。术语“治疗有效量”也指足以诱发研究员、兽医、医生或临床医师所寻求的细胞、组织、系统、动物或人的生理学或医学反应的化合物的量。

术语“药学上可接受的载体”、“药学上可接受的赋形剂”、“生理学上可接受的量”、或“生理学上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的材料、组合物或运载体(vehicle)，如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。每种组分必须是“药学上可接受的”，其含义是与药物制剂的其他成分是相容的。它还必须适用于与人和动物的组织或器官接触，而没有过度的毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或其他问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。参见，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版；Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005；*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第5版；Rowe等编, The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005；和 *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 第3版；Ash和Ash编, Gower Publishing Company: 2007；*Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson编, CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004)。

术语“药物组合物”是指本文所公开的化合物与其他化学组分如稀释剂或载体的混合物。药物组合物促进化合物施用至生物体。本领域存在施用化合物的多种技术，包括但不限于口服、注射、气溶胶、胃肠外和局部

施用。药物组合物还可通过使化合物与无机或有机酸如盐酸、溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸及类似物反应而获得。

术语“载体”定义促进化合物结合进入细胞或组织的化学化合物。例如，二甲基亚砜(DMSO)是常用的载体，因为它促进很多有机化合物摄取进入生物体的细胞或组织。

术语“氘富集”是指氘在分子中指定的位置取代氢的结合百分比。例如，在指定的位置约 1%的氘富集是指指定样品的约 1%分子在特定位置包含氘。因为天然存在的氘分布约为 0.0156%，所以在使用非富集原材料合成的化合物的任何位置的氘富集约为 0.0156%。氘富集可使用对本领域普通技术人员已知的常规分析方法来确定，包括质谱法和核磁共振光谱法。

术语“同位素富集”是指元素不常见的同位素在分子中指定的位置取代元素更常见的同位素的结合百分比。

术语“非同位素富集的”是指各种同位素的百分比与天然存在的百分比基本上相同的分子。

术语“基本上纯的”和“基本上同质的”表示足够同质以使不含易检测的通过本领域普通技术人员使用的标准分析方法所确定的杂质，所述分析方法包括但不限于薄层色谱法(TLC)、凝胶电泳法、高效液相色谱法(HPLC)、核磁共振(NMR)和质谱法(MS)；或足够纯以致进一步的纯化检测不改变物质的物理和化学性质或生物和药理学性质如酶活性和生物活性。在某些实施方案中，“基本上纯的”或“基本上同质的”是指分子的集合(collection)，其中分子的至少约 50%、至少约 70%、至少约 80%、至少约 90%、至少约 95%、至少约 98%、至少约 99%或至少约 99.5%为单一化合物，包括通过标准分析方法所确定的其外消旋混合物或单一立体异构体。

术语“约”或“大约(approximately)”表示如本领域普通技术人员所确定的具体值的可接受误差，这部分取决于怎样测量或确定所述值。在某些实施方案中，“约”可意味着具有 1 个或更多个的标准偏差。

术语“活性成分”和“活性物质”是指对个体单独或与一种或多种药理学上可接受的赋形剂组合施用以便治疗、预防或改善病症或疾病的一种或多种症状的化合物。

术语“药物”、“治疗剂”和“化学治疗剂”是指对个体施用以便治疗、预防或改善病症或疾病的一种或多种症状的化合物或其药物组合物。

术语“释放控制赋形剂”是指主功能是与常规即时释放剂型比较调整活性物质从剂型中释放的持续时间或位置的赋形剂。

术语“非释放控制赋形剂”是指主功能不包括与常规即时释放剂型比较调整活性物质从剂型中释放的持续时间或位置的赋形剂。

术语“卤素”、“卤化物”或“卤代”包括氟、氯、溴和碘。

术语“烷基”和“取代的烷基”可互换，并且包括具有特定数目的碳原子的取代的、任选取代的和未取代的 C_1 - C_{10} 直链饱和脂肪族烃基，取代的、任选取代的和未取代的 C_2 - C_{10} 直链不饱和脂肪族烃基，取代的、任选取代的和未取代的 C_2 - C_{10} 支链饱和脂肪族烃基，取代的和未取代的 C_2 - C_{10} 支链不饱和脂肪族烃基，取代的、任选取代的和未取代的 C_3 - C_8 环状饱和脂肪族烃基，取代的、任选取代的和未取代的 C_5 - C_8 环状不饱和脂肪族烃基。例如，“烷基”的定义将包括但不限于：甲基(Me)、三氘甲基(- CD_3)、乙基(Et)、丙基(Pr)、丁基(Bu)、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一碳烯基、异丙基(i-Pr)、异丁基(i-Bu)、叔丁基(t-Bu)、仲丁基(s-Bu)、异戊基、新戊基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、甲基环丙基、乙基环己烯基、丁烯基环戊基、金刚烷基、降冰片基(norbornyl)及类似基团。烷基取代基独立选自以下组中：氢、氘、卤素、-OH、-SH、- NH_2 、-CN、- NO_2 、=O、=CH₂、三卤甲基、氨基甲酰基、芳基 C_{0-10} 烷基、杂芳基 C_{0-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、芳基 C_{0-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、芳基 C_{0-10} 烷硫基、 C_{1-10} 烷基氨基、芳基 C_{0-10} 烷基氨基、N-芳基-N- C_{0-10} 烷基氨基、 C_{1-10} 烷羰基、芳基 C_{0-10} 烷羰基、 C_{1-10} 烷羧基、芳基 C_{0-10} 烷羧基、 C_{1-10} 烷羰基氨基、芳基 C_{0-10} 烷羰基氨基、四氢呋喃基、吗啉

基、哌嗪基、羟基吡喃酮基(hydroxypyronyl)、 $-C_{0-10}$ 烷基 $COOR_{30}$ 和 $-C_{0-10}$ 烷基 $CONR_{31}R_{32}$, 其中 R_{30} 、 R_{31} 和 R_{32} 独立选自氢、氘、烷基、芳基组成的组, 或者 R_{32} 和 R_{33} 与它们所连接的氮连在一起形成饱和环状或不饱和环状系统, 该系统包含 3 至 8 个碳原子和至少一个如上定义的取代基。

术语“芳基”表示在任何能形成稳定的共价键的环位置共价连接的取代的或未取代的单环、多环、二芳基芳族基, 某些优选的连接点对本领域技术人员很显然(例如 3-苯基、4-萘基及类似基团)。所述芳基取代基独立选自以下组中: 氢、氘、卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、三卤甲基、羟基吡喃酮基、 C_{1-10} 烷基、芳基 C_{0-10} 烷基、 C_{0-10} 烷氧基 C_{0-10} 烷基、芳基 C_{0-10} 烷氧基 C_{0-10} 烷基、 C_{0-10} 烷硫基 C_{0-10} 烷基、芳基 C_{0-10} 烷硫基 C_{0-10} 烷基、 C_{0-10} 烷氨基 C_{0-10} 烷基、芳基 C_{0-10} 烷氨基 C_{0-10} 烷基、N-芳基-N- C_{0-10} 烷氨基 C_{0-10} 烷基、 C_{1-10} 烷羰基 C_{0-10} 烷基、芳基 C_{0-10} 烷羰基 C_{0-10} 烷基、 C_{1-10} 烷羧基 C_{0-10} 烷基、芳基 C_{0-10} 烷羧基 C_{0-10} 烷基、 C_{1-10} 烷羰基氨基 C_{0-10} 烷基、芳基 C_{0-10} 烷羰基氨基 C_{0-10} 烷基、 $-C_{0-10}$ 烷基 $COOR_{30}$ 和 $-C_{0-10}$ 烷基 $CONR_{31}R_{32}$, 其中 R_{30} 、 R_{31} 和 R_{32} 独立选自氢、氘、烷基、芳基组成的组或者 R_{31} 和 R_{32} 与它们所连接的氮连在一起形成饱和环状或不饱和环状系统, 该系统包含 3 至 8 个碳原子和至少一个如上定义的取代基。

“芳基”的定义包括但不限于苯基、五元芳基、联苯基、萘基、二氢萘基、四氢萘基、茚基、茚满基、茚基、蒽基、蒽基、菲基、芴基、芴基及类似基团。

除非另有说明, 当认为取代基是“任选取代”时, 则表示该取代基是可被一个或多个单独和独立选自下列的基团所取代的基团: 氢、氘、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羟基、烷氧基、芳氧基、巯基、烷硫基、芳硫基、氰基、卤素、羰基、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、S-磺酰胺基、N-磺酰胺基、C-羧基、O-羧基、异氰酸根合(isocyanato)、硫氰酸根合、异硫氰酸根合、硝基、甲硅烷基、三卤甲磺酰基和氨基(包括单-和二-取代氨基)以及它们受保护的衍生物。可形成上述取代基的保护性衍生物的保护基团是本领域技术人员已知的, 所述保护基

团实例可在参考文献中发现, 如 Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*(有机合成的保护基), 第 3 版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, 其全部内容通过引用并入本文。

术语“前体药物”是指在体内转化成母体药物的物质。前体药物通常是有用的, 因为在某些情况下, 它们可能比母体药物更容易施用。

根据本发明所述的目的, 对通常包含 C-H 键的“烷基”和“芳基”或任何基团的所有提及可包括如实现本文所述的改善所需的部分或全部氘化的形式。

氘动力学同位素效应

在试图从其循环系统清除外源性物质如治疗剂时, 动物机体表达各种酶如细胞色素 P₄₅₀ 酶或 CYP、酯酶、蛋白酶、还原酶、脱氢酶和单胺氧化酶, 以与这些外源性物质反应并将这些外源性物质转化成极性更大的中间体或代谢物, 用于肾脏排泄。药物化合物的一些最常用的代谢反应涉及将碳-氢(C-H)键氧化成碳-氧(C-O)键或碳-碳(C-C) π 键。所生成的代谢物在生理条件下可以是稳定或不稳定的, 并且可具有较母体化合物实质上不同的药物动力学和药效学以及急毒性和长期毒性特征。对于大多数药物, 这种氧化作用通常快速, 且最终导致多次或高日剂量的施用。

活化能与反应速率之间的关系可由 Arrhenius 方程 $k = Ae^{-E_{act}/RT}$ 来定量, 其中 E_{act} 是活化能, T 是温度, R 是摩尔气体常数, k 是反应速率常数且 A(频率因子)是对每种反应特定的常数, 取决于分子以正确方向碰撞的可能性。Arrhenius 方程表示具有足以克服能障的能量的分子即具有与活化能至少相等的能量的分子的分数的指数取决于活化能与热能(RT) (在一定温度下分子具有的热能的平均量) 的比率。

反应的过渡态是沿反应途径的短命态(short lived state)(约为 10^{-14} 秒), 在此期间原始键将拉伸至它们的极限。根据定义, 反应的活化能 E_{act} 是达到所述反应的过渡态所需的能量。包括多个步骤的反应必然具有多个过渡态, 且在這些情況下, 反应活化能等于反应物与最不稳定过渡态之间的能量差。一旦达到过渡态, 则分子可复原(revert)因而重新形成原反应物, 或

新键形成而生成产物。该二分法(dichotomy)是可能的,因为向前和向后这两条途径都导致能量的释放。催化剂通过降低形成过渡态的活化能而促进反应过程。酶是生物催化剂的实例,它减少实现具体过渡态所需的能量。

碳-氢键本质上是共价化学键。当负电性相似的两个原子共用它们的若干个价电子因而产生使原子结合在一起的力时这种键形成。这种力或键强度可定量,且以能量的单位表示,因此各种原子之间的共价键可根据为了使所述键断裂或将两个原子分离必须用到键上的能量的多少来分类。

键强度直接与键的基态振动能的绝对值成比例。这种振动能也称为零点振动能,取决于形成键的原子的质量。零点振动能的绝对值随生成键的一个或两个原子的质量增加而增加。由于氘(D)是氢(H)质量的两倍,因而断定 C-D 键的强度比相应的 C-H 键大。具有 C-D 键的化合物在 H_2O 中经常不一定稳定,且广泛用于同位素研究。如果 C-H 键在化学反应的限速步骤(即具有最高过渡态能量的步骤)时断裂,那么氘取代氢则引起反应速率的下降,且该过程将减速。这种现象称为氘动力学同位素效应(DKIE),且其范围可约为 1(无同位素效应)至非常大的数字,如 50 或更多,这意味着当氘取代氢时反应可慢 50 倍或更多倍。高 DKIE 值可部分归因于称为隧穿(tunneling)的现象,这是测不准原理的结果。隧穿归因于氢原子的小尺寸,并且隧穿发生是因为涉及质子的过渡态有时可在缺少所需活化能时形成。氘更大,并在统计学上经历这种现象的概率低得多。氘取代氢则形成强度比氘更大的键,且产生数字上更大的同位素效应。

氘(D)由 Urey 在 1932 年发现,它是稳定的非放射性氢同位素。这是从其元素中以纯态分离的第一个同位素,它质量是氢的两倍,且在地球上组成氢总质量(这种用法表示所有氢同位素)的约 0.02%。当两个氘原子与一个氧原子结合时,则形成氧化氘(D_2O 或“重水”)。 D_2O 外表和味道都像 H_2O ,但具有不同的物理性质。它在 $101.41^\circ C$ 沸腾,且在 $3.79^\circ C$ 冷冻。它的热容量、溶解热、蒸发热和熵都高于 H_2O 。它更粘稠,且具有与 H_2O 不同的增溶特性。

当将纯 D_2O 给予啮齿类动物时,它容易吸收且达到通常为被动物消耗的浓度的约 80%的平衡浓度。诱发毒性所需的氘的量极其高。当 0%至

多达 15%的机体水分被 D_2O 代替时,动物是健康的但是不能像对照(未治疗)组一样尽快增加体重。当约 15%至约 20%的机体水分被 D_2O 代替时,动物变得容易兴奋。当约 20%至约 25%的机体水分被 D_2O 代替时,动物如此容易兴奋以使它们受激时进入频繁的惊厥(convulsion)。出现皮肤损害、爪和鼻口(muzzle)的溃疡以及尾巴的坏死。动物也变得非常有攻击性;雄性变得几乎难以控制。当约 30%的机体水分被 D_2O 代替时,动物不再进食且昏迷。它们的体重急剧下降,并且它们的代谢速率降至远远低于正常,而当约 30%至约 35%的机体水分被 D_2O 代替时出现死亡。这种作用是可逆转的,除非超过 30%的原先体重由于 D_2O 而丧失。研究还显示使用 D_2O 可延缓癌症细胞的生长且增强某些抗肿瘤剂的细胞毒性。

氚(T)是氢的放射性同位素,用于研究、聚变反应堆、中子发生器和放射性药物。将氚与磷混合提供连续的光源,这种技术常用于手表、指南针、步枪瞄准器(rifle sight)和出口标记。氚是由 Rutherford、Oliphant 和 Harteck 于 1934 年发现的,当宇宙射线与 H_2 分子反应时它在高层大气中自然产生。氚是在原子核中具有 2 个中子的氢原子,且其原子量接近于 3。它在环境中以极低的浓度天然存在,以 T_2O 存在最为常见,其为无色和无味的液体。氚衰变缓慢(半衰期= 12.3 年),且发射不能穿透人皮肤外层的低能量 β 粒子。体内照射(Internal exposure)是与这种同位素相关的主要危险,然而它必须大量摄入才形成重大的健康危险。

之前已用若干类药物证明了药物的氚化作用可改善药动学(PK)、药效学(PD)和毒性特征。例如,DKIE 通过推测限制活性物质如三氟乙酰氯的产生而用于减少氟烷的肝毒性。但是,这种方法不适用于所有药物种类。例如,氚结合可导致代谢转换,这甚至可以更快的断开速率(off-rate)从活化 I 相酶(例如细胞色素 P_{450} 3A4)产生氧化中间体。代谢转换的概念声明:当被 I 相酶隔离时异源物可短暂结合,且在化学反应(例如氧化)前以多种构象重新结合。这种假设得到很多 I 相酶中的相对巨大尺寸的结合袋(binding pocket)和很多代谢反应的混乱本性的支持。代谢转换可能形成已知代谢物和全部新代谢物的不同比例。这种新的代谢特性可产生或多或少的毒性。迄今为止,这对于任何药物种类还未能进行充分的先前预测。

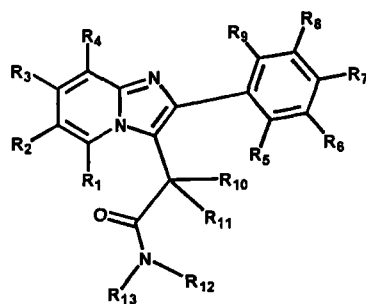
氘化唑吡坦衍生物

某些催眠剂是已知的，并在本文显示。唑吡坦(Ambien®)是一种这样的化合物。唑吡坦的碳-氢键包含天然存在分布的氢同位素、即 ^1H 或氕(约 99.9844%)、 ^2H 或氘(约 0.0156%)和 ^3H 或氚(在约 0.5 至 67 氘原子每 10^{18} 氕原子之间的范围内)。与具有氘天然存在水平的化合物比较，氘结合水平的增加产生可检测的动力学同位素效应(KIE)，这种效应能影响这种催眠剂的药物动力学、药理学和/或毒理学参数。

本发明的方面描述了通过调节剂和/或用于合成这些调节剂的化学前体(precursor)的碳-氢键的化学修饰(modification)和衍生而设计和合成这些催眠剂的新类似物的方法。

唑吡坦包含已知是细胞色素 P_{450} 代谢的部位的基团，如 N-甲基、苄基甲基和咪唑并吡啶基甲基。但是，所有 12 个或更多个生成的代谢物的毒性和药理学是未知的。此外，由于多形态表达的 CYP 氧化物唑吡坦，所以这种相互作用的预防减少患者间的差异性，减少药物-药物相互作用，增加 $T_{1/2}$ ，减少必要的 $C_{\max}$ ，并改善了若干个其他的 ADME 参数。不同氘化作用模式可用于 a) 减少或清除不需要的代谢物、b) 增加母体药物的半衰期、c) 减少实现预期效应所需的服药次数、d) 减少实现预期效应所需的剂量的量、e) 增加活性代谢物的形成(如果有任何代谢物形成)和/或 f) 减少有害代谢物在特定组织中的生成，和/或产生对于多重用药更有效的药物和/或更安全的药物，不论多重用药是否有意的。氘化途径很可能通过遗传学上多形态表达的 CYP 延缓代谢。

在一个方面中，本文提供式 1 的化合物，或其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、单独非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物：



式 1

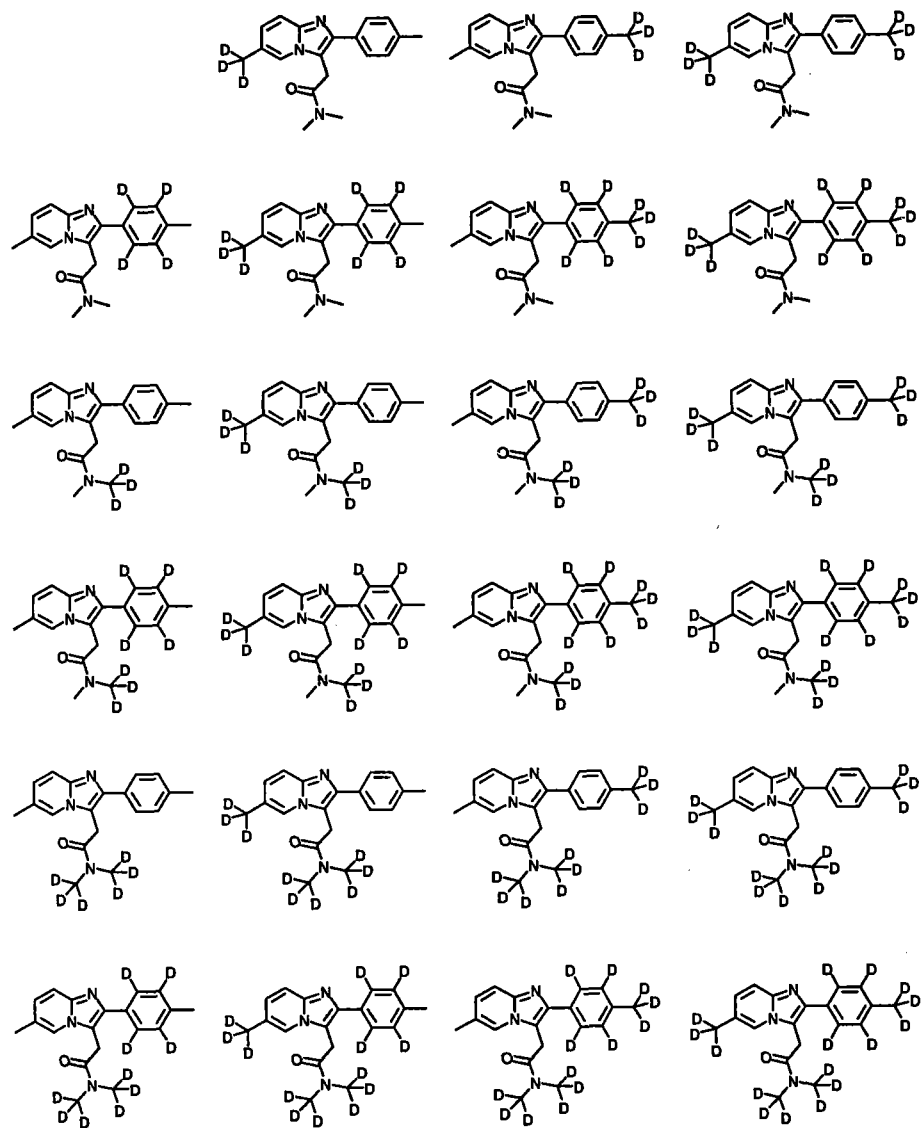
其中:

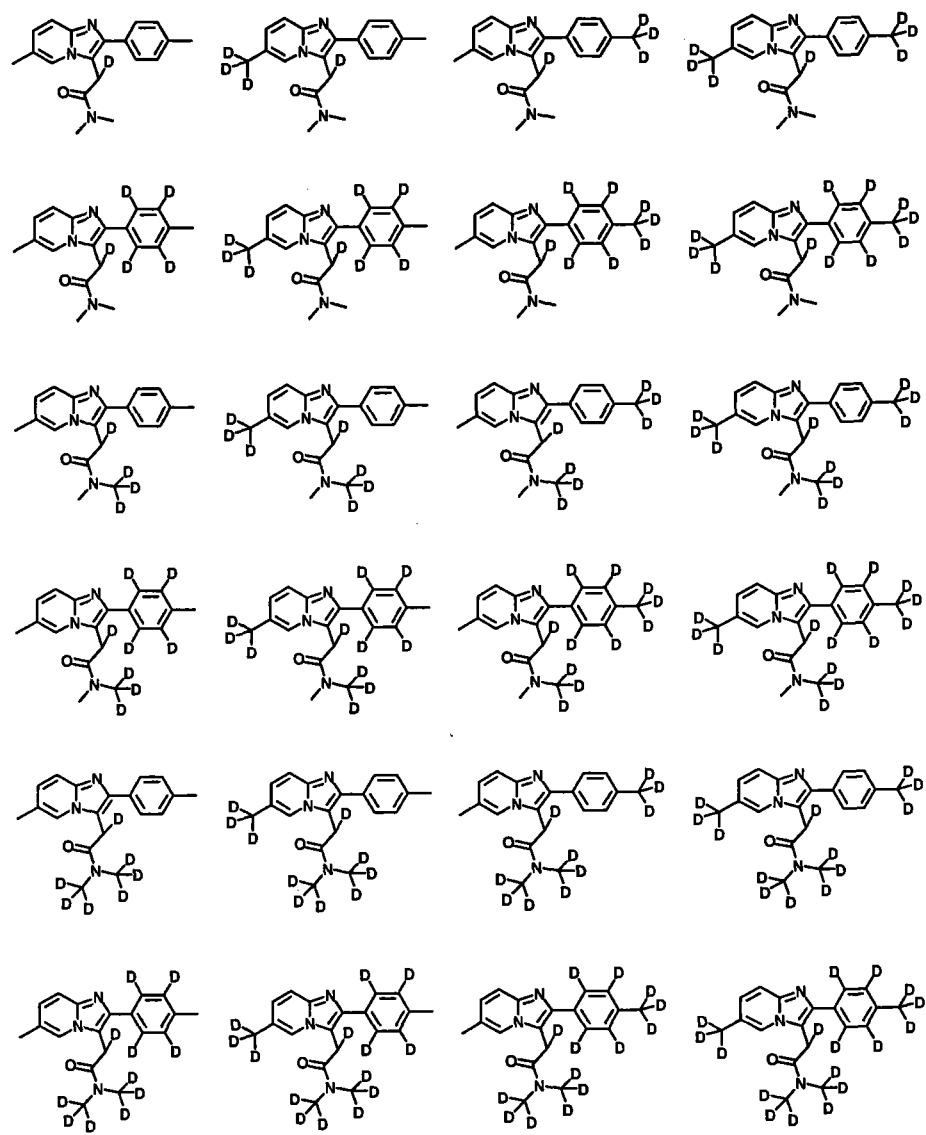
R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自由氢和氘组成的组;

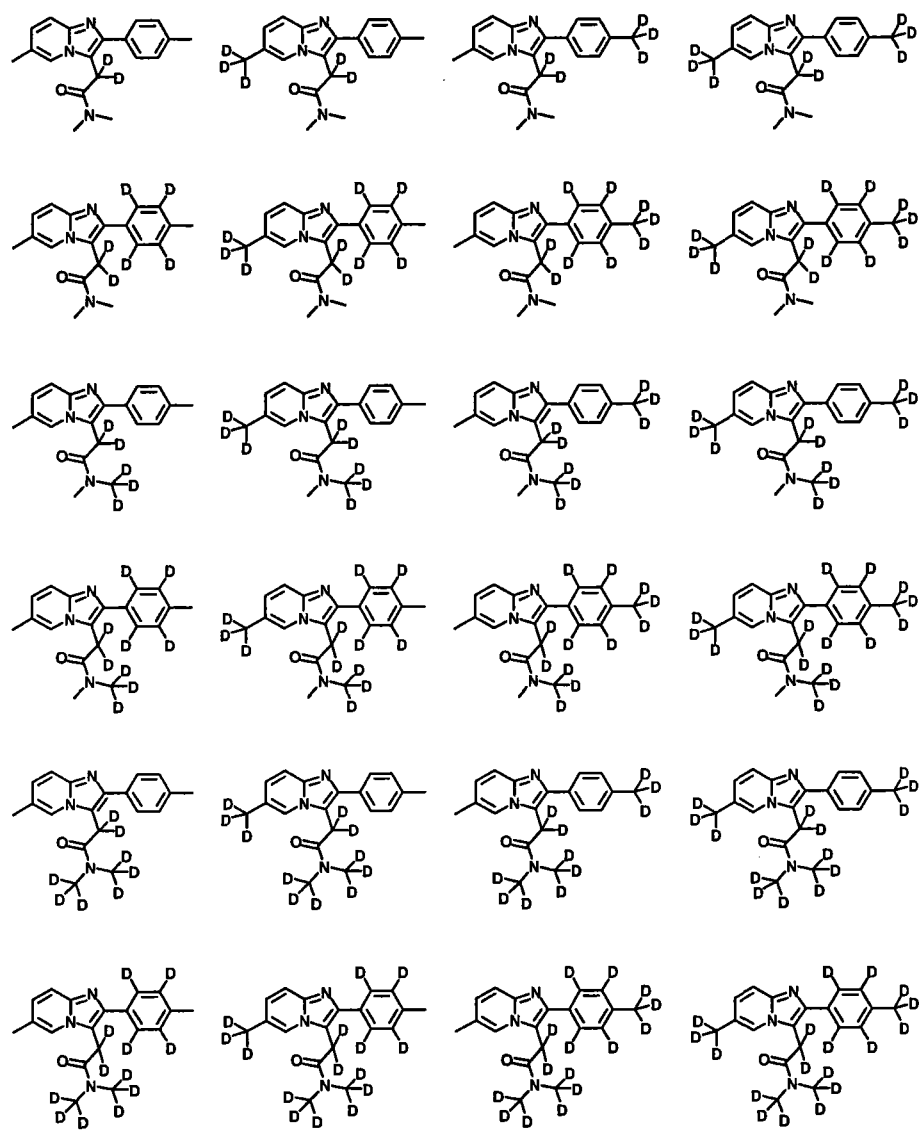
R_2 、 R_7 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自由 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 和 $-CD_3$ 组成的组; 且

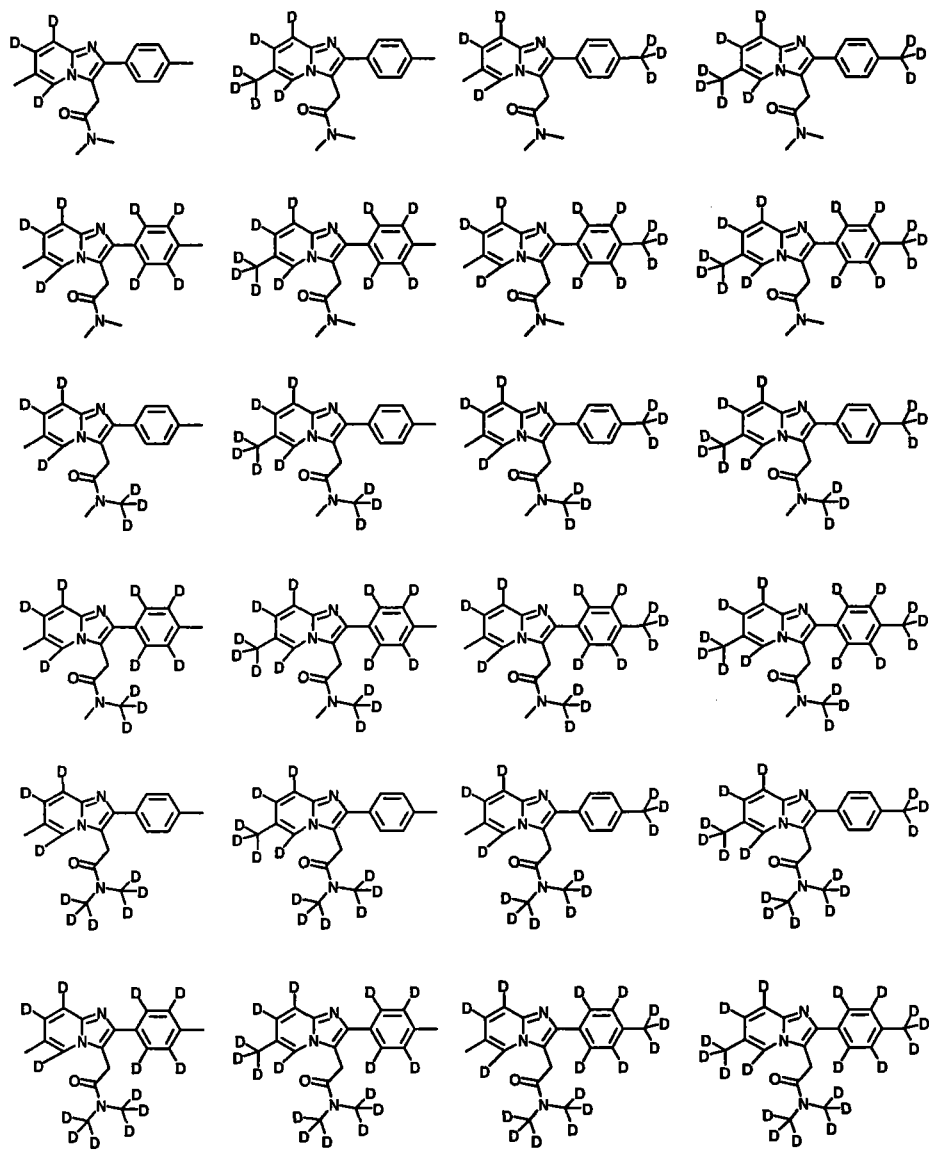
条件是所述式 1 的化合物包含至少一个氘原子且所述式 1 的化合物中的氘富集为至少约 1%。

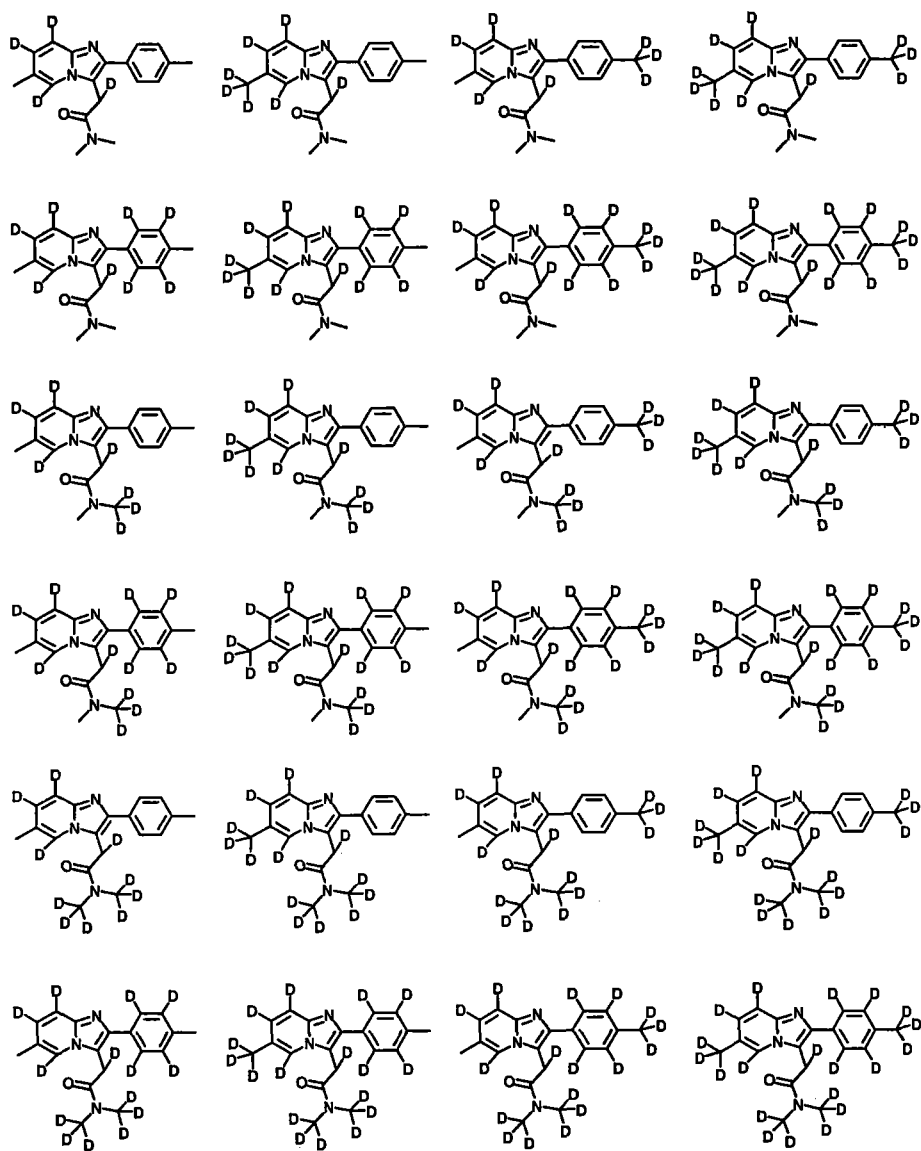
在一个实施方案中是选自由下列组成的组的化合物, 或其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物:

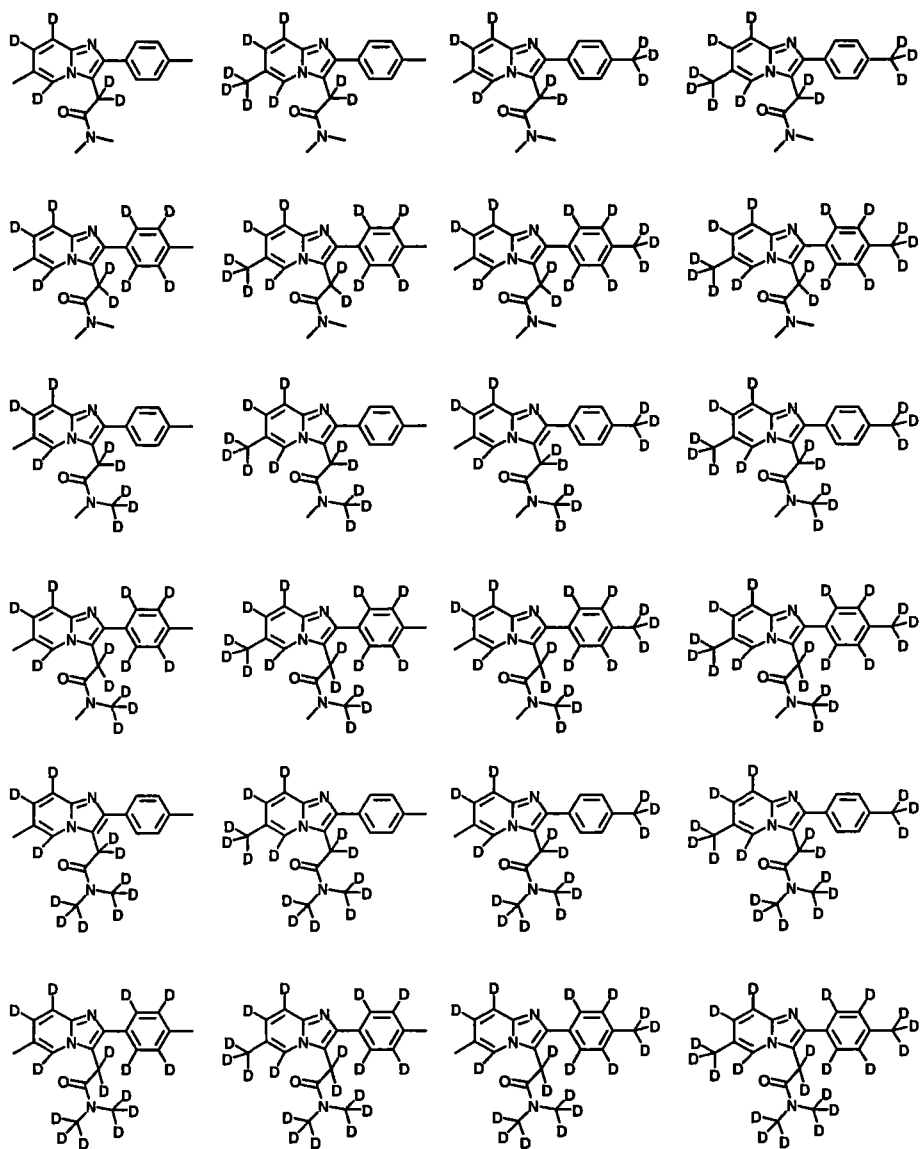












在一个实施方案中是其中氘富集不少于约 1% 的式 1 的化合物。

在另一个实施方案中是其中氘富集不少于约 10% 的式 1 的化合物。

在又一个实施方案中是其中氘富集不少于约 20% 的式 1 的化合物。

在一个实施方案中是其中氘富集不少于约 50% 的式 1 的化合物。

在进一步的实施方案中是其中氘富集不少于约 70% 的式 1 的化合物。

在更进一步的实施方案中是其中氘富集不少于约 80% 的式 1 的化合物。

在一个实施方案中是其中氘富集不少于约 90% 的式 1 的化合物。

在另一个实施方案中是其中氘富集不少于约 95% 的式 1 的化合物。

在某些实施方案中， R_1 是氢。在其他的实施方案中， R_3 是氢。在一些实施方案中， R_4 是氢。在其他的实施方案中， R_5 是氢。在另外其他的实施方案中， R_6 是氢。在还有其他的实施方案中， R_8 是氢。在另外其他的实施方案中， R_9 是氢。在另外其他的实施方案中， R_{10} 是氢。在还有其他的实施方案中， R_{11} 是氢。

在某些实施方案中， R_1 是氘。在其他的实施方案中， R_3 是氘。在一些实施方案中， R_4 是氘。在其他的实施方案中， R_5 是氘。在另外其他的实施方案中， R_6 是氘。在还有其他的实施方案中， R_8 是氘。在另外其他的实施方案中， R_9 是氘。在另外其他的实施方案中， R_{10} 是氘。在一些实施方案中， R_{11} 是氘。

在某些实施方案中， R_1 不是氢。在其他的实施方案中， R_3 不是氢。在一些实施方案中， R_4 不是氢。在其他的实施方案中， R_5 不是氢。在另外其他的实施方案中， R_6 不是氢。在还有其他的实施方案中， R_8 不是氢。在另外其他的实施方案中， R_9 不是氢。在另外其他的实施方案中， R_{10} 不是氢。在还有其他的实施方案中， R_{11} 不是氢。

在某些实施方案中， R_1 不是氘。在其他的实施方案中， R_3 不是氘。在一些实施方案中， R_4 不是氘。在其他的实施方案中， R_5 不是氘。在另外其他的实施方案中， R_6 不是氘。在还有其他的实施方案中， R_8 不是氘。在另外其他的实施方案中， R_9 不是氘。在另外其他的实施方案中， R_{10} 不是氘。在还有其他的实施方案中， R_{11} 不是氘。

在进一步的实施方案中， R_2 是 $-\text{CH}_3$ 。在其他的实施方案中， R_7 是 $-\text{CH}_3$ ，在一些实施方案中， R_{12} 是 $-\text{CH}_3$ 。在另外其他的实施方案中， R_{13} 是 $-\text{CH}_3$ 。

在进一步的实施方案中， R_2 是 $-\text{CDH}_2$ 。在其他的实施方案中， R_7 是 $-\text{CDH}_2$ ，在一些实施方案中， R_{12} 是 $-\text{CDH}_2$ 。在另外其他的实施方案中， R_{13} 是 $-\text{CDH}_2$ 。

在进一步的实施方案中， R_2 是 $-\text{CD}_2\text{H}$ 。在其他的实施方案中， R_7 是 $-\text{CD}_2\text{H}$ ，在一些实施方案中， R_{12} 是 $-\text{CD}_2\text{H}$ 。在另外其他的实施方案中，

R_{13} 是 $-CD_2H$ 。

在进一步的实施方案中, R_2 是 $-CD_3$ 。在其他的实施方案中, R_7 是 $-CD_3$, 在一些实施方案中, R_{12} 是 $-CD_3$ 。在另外其他的实施方案中, R_{13} 是 $-CD_3$ 。

在进一步的实施方案中, R_2 不是 $-CH_3$ 。在其他的实施方案中, R_7 不是 $-CH_3$, 在一些实施方案中, R_{12} 不是 $-CH_3$ 。在另外其他的实施方案中, R_{13} 不是 $-CH_3$ 。

在进一步的实施方案中, R_2 不是 $-CDH_2$ 。在其他的实施方案中, R_7 不是 $-CDH_2$, 在一些实施方案中, R_{12} 不是 $-CDH_2$ 。在另外其他的实施方案中, R_{13} 不是 $-CDH_2$ 。

在进一步的实施方案中, R_2 不是 $-CD_2H$ 。在其他的实施方案中, R_7 不是 $-CD_2H$, 在一些实施方案中, R_{12} 不是 $-CD_2H$ 。在另外其他的实施方案中, R_{13} 不是 $-CD_2H$ 。

在进一步的实施方案中, R_2 不是 $-CD_3$ 。在其他的实施方案中, R_7 不是 $-CD_3$, 在一些实施方案中, R_{12} 不是 $-CD_3$ 。在另外其他的实施方案中, R_{13} 不是 $-CD_3$ 。

在一个方面中是包含式 1 的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体的药物组合物, 所述式 1 的化合物包括其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物。

在其他的实施方案中是用于治疗涉及催眠的病况、包含式 1 的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体的药物组合物, 所述式 1 的化合物包括其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物。

在其他的实施方案中是用于治疗与睡眠有关的病况、包含式 1 的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体的药物组合物，所述式 1 的化合物包括其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物。

在另一个方面中是调节苯并二氮杂草受体的方法，所述方法包括施用式 1 的化合物或式 1 的化合物的(-)-对映体、或式 1 的化合物的(+)-对映体。

在一个方面中是治疗患有、疑似患有或易患有涉及苯并二氮杂草受体的疾病或病况的哺乳动物个体的方法，所述方法包括对有相应需要的哺乳动物个体施用治疗有效量的式 1 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物或前体药物。

在某些实施方案中，式 1 的化合物包含约 60 重量%或更多的化合物的(-)-对映体和约 40 重量%或更少的化合物的(+)-对映体。在其他的实施方案中，式 1 的化合物包含约 70 重量%或更多的化合物的(-)-对映体和约 30 重量%或更少的化合物的(+)-对映体。在某些实施方案中，式 1 的化合物包含约 80 重量%或更多的化合物的(-)-对映体和约 20 重量%或更少的化合物的(+)-对映体。在一些实施方案中，式 1 的化合物包含约 90 重量%或更多的化合物的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的化合物的(+)-对映体。在其他的实施方案中，式 1 的化合物包含约 95 重量%或更多的化合物的(-)-对映体和约 5 重量%或更少的化合物的(+)-对映体。在某些实施方案中，式 1 的化合物包含约 99 重量%或更多的化合物的(-)-对映体和约 1%或更少的化合物的(+)-对映体。重量

在某些实施方案中，式 1 的化合物包含约 60 重量%或更多的化合物的(+)-对映体和约 40 重量%或更少的化合物的(-)-对映体。在其他的实施方案中，式 1 的化合物包含约 70 重量%或更多的化合物的(+)-对映体和约 30 重量%或更少的化合物的(-)-对映体。在某些实施方案中，式 1 的化合

物包含约 80 重量%或更多的化合物的(+)-对映体和约 20 重量%或更少的化合物的(-)-对映体。在一些实施方案中,式 1 的化合物包含约 90 重量%或更多的化合物的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的化合物的(-)-对映体。在其他的实施方案中,式 1 的化合物包含约 95 重量%或更多的化合物的(+)-对映体和约 5 重量%或更少的化合物的(-)-对映体。在某些实施方案中,式 1 的化合物包含约 99 重量%或更多的化合物的(+)-对映体和约 1 重量%或更少的化合物的(-)-对映体。

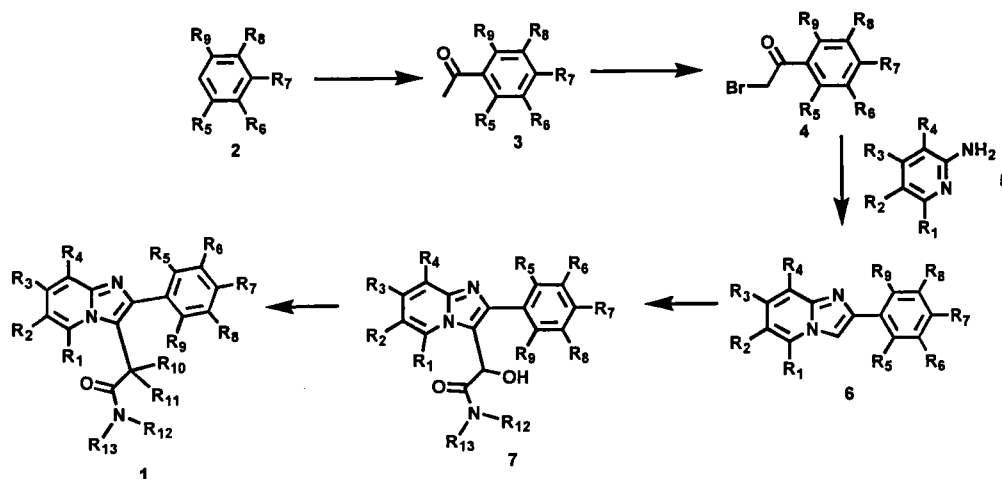
式 1 的氘化化合物还可包含其他元素的不常见的同位素,包括但不限于碳的 ^{13}C 或 ^{14}C , 硫的 ^{33}S 、 ^{34}S 或 ^{36}S , 氮的 ^{15}N 和氧的 ^{17}O 或 ^{18}O 。

在某些实施方案中,不受任何理论限制,本文所提供的化合物可将患者暴露(expose)至约 0.000005% D_2O 或约 0.00001% DHO 的最大值,假设式 1 的化合物的所有 C-D 键以 D_2O 或 DHO 被代谢并释放。这种量是循环中 D_2O 或 DHO 的天然存在的基底水平(background level)的小部分。在某些实施方案中,显示引起动物中的毒性的 D_2O 水平甚至远远大于由于氘富集的式 1 的化合物引起的暴露的最大限值。因此,在某些实施方案中,本文所提供的氘富集的化合物应不会引起任何由于使用氘而附加的毒性。

在一个实施方案中,本文所提供的氘化化合物保持对应的非同位素富集的分子的有益方面,同时显著增加最大耐受剂量、减少毒性、增加半衰期($T_{1/2}$)、降低最小有效剂量(MED)的最大血浆浓度($C_{\max}$)、降低有效剂量,因而减少非机制相关的毒性、和/或降低药物-药物相互作用的可能性。

通过其中结合速率是预先设定的使用氘化试剂的合成技术;和/或通过其中结合速率由平衡条件确定并且可随反应条件而大幅变化的交换技术,可将同位素氢结合至本文所提供的式 1 的化合物。氘或氘通过已知同位素含量的氘化或氘化试剂直接且明确地插入的合成技术可获得高氘或氘丰度(abundance),但是可受所需的化学限制。此外,标记的分子可随所用的合成反应的严重性而变化。在另一方面,交换技术可获得较低的氘或氘结合,且同位素经常分布在分子的很多部位上,但是具有优势:它们不需要单独的合成步骤且不太可能破坏所标记的分子的结构。

本文所提供的式 1 的化合物可通过本领域技术人员已知的方法或与本文实施例部分中所述的方法类似的下列操作及其常规变更来制备。例如，式 1 的化合物可如方案 1 中所示来制备。



方案 1

甲苯 2 在高温用乙酸酐和三氯化铝处理得到酮 3，然后酮 3 与四丁基三溴化铵反应得到溴酮 4。化合物 4 在高温与氨基吡啶 5 偶合得到咪唑并吡啶 6。在高温用 N,N-二甲基-2-氧-乙酰胺半水化物处理化合物 6 提供酰胺 7，然后酰胺 7 在高温与三溴化磷反应生成式 1 的化合物。

根据如方案 1 中所示的合成操作，通过使用适合的氘化中间体，氘可合成地结合至各位置。例如，为在一个或多个选自 R₁、R₂、R₃和 R₄的位置引入氘，可使用具有对应的氘取代基的氨基吡啶 5。为在一个或多个选自 R₅、R₆、R₇、R₈和 R₉的位置引入氘，可使用具有对应的氘取代基的甲苯 2。为在 R₁₂和 R₁₃的一个或多个位置引入氘，可使用具有对应的氘取代基的 N,N-二甲基-2-氧-乙酰胺半水化物。这些氘化中间体或市售可得或可通过本领域技术人员已知的方法或与本文实施例部分中所述的方法类似的下列操作及其常规变更来制备。

氘还可经由质子-氘平衡交换结合至具有可交换质子的各种位置，例如羰基的 α 位。为在 R₁₀和 R₁₁引入氘，这些质子可选择性或非选择性通过本领域已知的质子-氘交换方法用氘取代。

应理解，本文所提供的化合物可包含一个或更多个手性中心、手性轴和/或手性平面，如在“Stereochemistry of Carbon Compounds (碳化合物的

立体化学)” Eliel 和 Wilen, John Wiley & Sons, New York, 1994, pp. 1119-1190 中所述。这些手性中心、手性轴和手性平面可属于 (R)或(S)构型, 或可以是其混合物。

另一个表征含有至少一个手性中心的化合物的组合物的方法是通过该组合物对偏振光束的影响。当平面偏振光束穿过手性化合物的溶液时, 形成的光的偏振平面相对于原平面旋转。这种现象已知为旋光性, 且使偏振光的平面旋转的化合物被称为是旋光性的。化合物的一个对映体使偏振光束朝一个方向旋转, 且另一个对映体使偏振光束朝相反的方向旋转。使偏振光朝顺时针方向旋转的对映体是(+)-对映体, 而使偏振光朝逆时针方向旋转的对映体是(-)-对映体。含有 0 至 100%的式 1 化合物的(+)和/或(-)-对映体的组合物包含在本文所述的组合物的范围内。

当式 1 的化合物包含链烯基或亚链烯基时, 该化合物可以以几何顺式/反式(或 Z/E)异构体的一个或混合物存在。当结构异构体经由低能障可互变时, 该式 1 的化合物可以以单一互变异构体(tautomer)或互变异构体的混合物存在。这可在例如含有亚胺基、酮基或肟基的式 1 的化合物中采用质子互变异构的形式; 或在含有芳族部分的化合物中采用所谓的价键互变异构。因此断定, 单一化合物可显示超过一种类型的异构现象。

本文所提供的化合物可以是对映体纯的, 例如单一对映体或单一非对映体; 或立体异构的混合物, 例如对映体的混合物、外消旋混合物或非对映体混合物。像这样, 本领域技术人员应认识到, 对于在体内经受差向异构化的化合物来说, 化合物以(R)形式的施用与该化合物以(S)形式的施用是等同的。用于制备/分离个体对映体的常规技术包括从适合的光学纯前体手性合成, 或者使用例如手性色谱法、重结晶法、拆分法、非对映体盐形成或衍生成非对映体加合物随后分离来拆分外消旋化合物。

当式 1 的化合物包含酸性或碱性部分时, 它还可以以药学上可接受的盐提供(参见 Berge 等, *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19; 和 “Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use(药物盐、性质和用途的手册)” Stah 和 Wermuth 编; Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002)。

用于制备药学上可接受的盐的适合酸包括但不限于乙酸、2,2-二氯乙

酸、酰化氨基酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰胺基苯甲酸、硼酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸(cyclamic acid)、环己烷氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基-乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡糖醛酸、L-谷氨酸、 α -氧-戊二酸、羟乙酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、(+)-L-乳酸、($\pm$)-DL-乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、($\pm$)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、高氯酸、磷酸、L-吡咯谷氨酸、葡萄糖二酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、十一碳烯酸和戊酸。

用于制备药学上可接受的盐的适合碱包括但不限于无机碱，例如氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钾、氢氧化锌或氢氧化钠；和有机碱，例如伯胺、仲胺、叔胺和季胺、脂肪族胺和芳族胺，包括 L-精氨酸、苄明青霉素、苄星青霉素、胆碱、丹醇、二乙醇胺、二乙胺、二甲胺、二丙胺、二异丙胺、2-(二乙氨基)-乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、异丙胺、N-甲基-葡萄糖胺、海巴青霉素、1H-咪唑、L-赖氨酸、吗啉、4-(2-羟乙基)-吗啉、甲胺、哌啶、哌嗪、丙胺、吡咯烷、1-(2-羟乙基)-吡咯烷、吡啶、奎宁环、喹啉、异喹啉、仲胺、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇和氨基丁三醇。

式 1 的化合物还可以以前体药物（其是式 1 的化合物的官能衍生物）提供，并且在体内易于转化成母体化合物。前体药物经常是有用的，因为在某些情况下，它们比母体化合物更易于施用。例如，它们经由口服施用可能是生物可利用的，而该母体化合物是生物不可利用的。前体药物比起母体药物还可增加药物组合物的溶解度。前体药物可通过各种机理(包括酶法和代谢水解)转化成母体药物。参见 Harper, *Progress in Drug Research* 1962, 4, 221-294; Morozowich 等, “Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs(通过前体药物和类似物设计生物药物性质),”

Roche 编, APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; “Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application(药物中生物可逆性载体的药物设计、理论和应用),” Roche 编, APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; “Design of Prodrugs(前体药物的设计),” Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang 等, *Curr. Pharm. Design* 1999, 5, 265-287; Pauletti 等, *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997, 27, 235-256; Mizen 等, *Pharm. Biotech.* 1998, 11, 345-365; Gagnault 等, *Pract. Med. Chem.* 1996, 671-696; Asgharnejad, “Transport Processes in Pharmaceutical Systems(药物系统的转运过程),” Amidon 等编, Marcel Dekker, 185-218, 2000; Balant 等, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1990, 15, 143-53; Balimane 和 Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* 1997, 20, 1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* 1979, 86, 1-39; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* 1987, 17, 179-96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1992, 8, 1-38; Fleisher 等, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115-130; Fleisher 等, *Methods Enzymol.* 1985, 112, 360-381; Farquhar 等, *J. Pharm. Sci.* 1983, 72, 324-325; Freeman 等, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 875-877; Friis 和 Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* 1996, 4, 49-59; Gangwar 等, *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, 1977, 409-421; Nathwani 和 Wood, *Drugs* 1993, 45, 866-94; Sinhababu 和 Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 241-273; Stella 等, *Drugs* 1985, 29, 455-73; Tan 等, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 131-148; Valentino 和 Borchardt, *Drug Discovery Today* 1997, 2, 148-155; Wiebe 和 Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 63-80; Waller 等, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989, 28, 497-507.

药物组合物

本文提供药物组合物, 其包含在药学上可接受的运载体、载体、稀释剂或赋形剂或其混合物中的作为活性成分的式 1 的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体, 所述式 1 的化合物包括其单一对映体、(+)-

对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物。

本文还提供调释(modified release)剂型的药物组合物，其包含式 1 的化合物和一种或多种本文所述的释放控制赋形剂，所述式 1 的化合物包括其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物。适合的调释剂量运载体包括但不限于亲水或疏水基质装置(device)、水溶性分离层包衣、肠溶衣、渗透装置、多微粒装置及其组合。该药物组合物还可包含非释放控制赋形剂。

进一步，本文提供肠溶剂型的药物组合物，其包含式 1 的化合物和一种或多种用于肠溶剂型的释放控制赋形剂，所述式 1 的化合物包括其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物。该药物组合物还可包含非释放控制赋形剂。

此外，本文提供泡腾剂型的药物组合物，其包含式 1 的化合物和一种或多种用于肠溶剂型的释放控制赋形剂，所述式 1 的化合物包括其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物。该药物组合物还可包含非释放控制赋形剂。

进一步，本文提供含有即时释放组分和至少一种延缓释放组分且能以至少两个时间相隔为 0.1 小时直至 24 小时的连续脉冲的形式间断释放该

化合物的剂型的药物组合物。该药物组合物包含式 1 的化合物和一种或多种释放控制和非释放控制的赋形剂如适用于可破裂半透膜和作为可膨胀物质的那些赋形剂，所述式 1 的化合物包括其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物。

本文还提供用于对个体口服施用的剂型的药物组合物，其包含式 1 的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体，所述式 1 的化合物包括其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物，所述赋形剂或载体封装(enclose)在含有用碱部分中和的耐胃液聚合多层材料且具有阳离子交换能力和耐胃液外层的中间活性层内。

本文提供以用于口服施用的片剂的形式包含约 0.1 至约 100 mg、约 0.5 至约 50 mg、约 1 至约 20 mg、约 1 mg、约 2 mg、约 3 mg、约 4 mg、约 5 mg、约 6 mg、约 7 mg、约 8 mg、约 10 mg、约 15 mg、约 20 mg 的一种或多种式 I 化合物的药物组合物。该药物组合物进一步包含羟丙基甲基纤维素、乳糖、硬脂酸镁、微晶纤维素、聚乙二醇、羧基乙酸淀粉钠、二氧化钛和聚山梨酯 80。

本文提供以用于口服施用的包衣双层片的形式包含约 0.1 至约 100 mg、约 0.5 至约 50 mg、约 1 至约 20 mg、约 1 mg、约 2 mg、约 3 mg、约 4 mg、约 5 mg、约 6 mg、约 7 mg、约 8 mg、约 10 mg、约 15 mg、约 20 mg 的一种或多种式 I 化合物的药物组合物，所述双层片中一层立即释放式 1 的化合物，另一层使其他式 1 的化合物缓慢释放。该药物组合物进一步包含胶体二氧化硅、羟丙基甲基纤维素、乳糖一水合物、硬脂酸镁、微晶纤维素、聚乙二醇、酒石酸氢钾、羧基乙酸淀粉钠和二氧化钛。

本文所提供的药物组合物可以以单位剂型和多重剂型(multiple-dosage

form)提供。本文所用的单位剂型是指适于对人和动物个体施用且如本领域已知的单独包装的物理上分离的单位。每个单位剂量都包含与所需药物载体或赋形剂组合的足以产生所需治疗效应的预定量的活性成分。单位剂型的实例包括安瓿、注射器和单独包装的片剂和胶囊。单位剂型可以以其部分或多个施用。多重剂型是包装在单一容器中以隔离(segregate)的单位剂型施用的多个相同的单位剂型。多重剂型的实例包括小瓶、片剂或胶囊的瓶、或者品脱或加仑的瓶。

本文所提供的式1的化合物可单独或与一种或多种本文所提供的其他化合物、一种或多种其他活性成分组合施用。包含本文所提供的化合物的药物组合物可以以用于口服、胃肠外和局部施用的各种剂型配制。该药物组合物还可配制成调释剂型,包括延缓释放、延长释放、拖延释放、持续释放、脉冲式释放、控制释放、加速释放和快速释放、靶向释放、程序释放和胃滞留剂型。这些剂型可根据本领域技术人员已知的常规方法和技术来制备(参见 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*(雷明登: 药学的科学和实践), 见上; *Modified-Release Drug Deliver Technology*(调释药物递送技术), Rathbone 等编, *Drugs and the Pharmaceutical Science*(药物和医药学), Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2002; Vol. 126)。

本文所提供的药物组合物可单次或以时间间隔多次施用。应理解, 精确的剂量和治疗的持续时间可以随着待治疗的患者的年龄、重量和病况而变化, 且可根据经验使用已知的测试方法或者通过体内或体外试验或诊断数据的外推法来确定。进一步应理解, 至于任何具体个体, 根据个体需要以及管理或监督制剂施用的人的职业判断, 随时间调整特定的给药方案。

在患者的状态没有改善的情况下, 根据医生的判断, 化合物的施用可以是长期的, 即持续延长的时段, 包括贯穿患者寿命的持续时间以便减轻、或者控制或限制所述患者的疾病或病况的症状。

在患者的病况确实得到改善的情况下, 根据医生的判断, 化合物的施用可以是连续的或暂时停止一段时间(即“休药期”)。

一旦患者的病况有所改善, 则如需要, 施用维持剂量。随后, 施用剂量或施用频率或两者作为症状的函数可减少至维持改善的疾病、病症或病

况的水平。但是，患者对任何症状的复发需要长期的间歇治疗。

A. 口服施用

本文所提供的药物组合物可以以口服施用的固体、半固体或液体剂型提供。本文所用的口服施用也包括口腔、舌和舌下施用。适合的口服剂型包括但不限于片剂、胶囊、丸剂、锭剂(troch)、糖锭(lozenge)、软锭剂(pastille)、扁囊剂、小丸剂(pellet)、含药口香糖、颗粒剂、整装散剂(bulk powder)、泡腾或非泡腾粉末或颗粒、溶液剂、乳剂、悬浮液、溶液剂、干胶片(wafer)、喷洒剂(sprinkle)、酞剂和糖浆剂。除活性成分之外，药物组合物可包含一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂，包括但不限于粘合剂、填充剂、稀释剂、崩解剂、润湿剂、润滑剂、助流剂、着色剂、染料迁移抑制剂(dye-migration inhibitor)、增甜剂和调味剂。

粘合剂或成粒剂(granulator)使片剂具有粘结性以确保片剂压缩后保持完整。适合的粘合剂或成粒剂包括但不限于淀粉，如玉米淀粉、马铃薯淀粉和预糊化淀粉(例如 STARCH 1500)；明胶；糖，如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜和乳糖；天然和合成胶，如阿拉伯胶、海藻酸、海藻酸盐、角叉菜提取物、Panwar 胶、印度树胶、依莎贝果(isabgol)壳的胶浆(mucilage)、羧甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、Veegum (硅酸镁铝)、落叶松阿拉伯半乳聚糖(larch arabogalactan)、西黄蓍胶粉和瓜尔胶；纤维素，如乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)；微晶纤维素，如 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC Corp., Marcus Hook, PA)；及其混合物。适合的填充剂包括但不限于滑石、碳酸钙、微晶纤维素、粉状纤维素、葡萄糖结合剂、高岭土(kaolin)、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预糊化淀粉及其混合物。粘合剂或填充剂可以以本文所提供的药物组合物的约 50 至约 99%重量存在。

适合的稀释剂包括但不限于磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、山梨醇、蔗糖、肌醇、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉和糖粉。当以足够量存在时，某些稀释剂如甘露醇、乳糖、山梨醇、蔗糖和肌醇可赋予某些

压缩片允许通过咀嚼在口中崩解的性质。这种压缩片可用作咀嚼片。

适合的崩解剂包括但不限于琼脂；膨润土；纤维素，如甲基纤维素和羧甲基纤维素；木制品；天然海绵；阳离子交换树脂；海藻酸；胶，如瓜尔胶和 Veegum HV；柑橘渣(citrus pulp)；交联纤维素，如交联羧甲基纤维素；交联聚合物，如交联聚维酮；交联淀粉；碳酸钙；微晶纤维素，如羟基乙酸淀粉钠；波拉克林钾(polacrillin potassium)；淀粉，如玉米淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉和预糊化淀粉；粘土；藻胶(algins)；及其混合物。在本文所提供的药物组合物中崩解剂的量随制剂的类型而变化，且对本领域普通技术人员是容易辨别的。本文所提供的药物组合物可包含约 0.5 至约 15%或约 1 至约 5%重量的崩解剂。

适合的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙；硬脂酸镁；矿物油；轻矿物油；甘油；山梨醇；甘露醇；二醇类，如山嵛酸甘油酯和聚乙二醇(PEG)；硬脂酸；月桂基硫酸钠；滑石；氢化植物油，包括花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；硬脂酸锌；油酸乙酯；月桂酸乙酯；琼脂；淀粉；石松子(lycopodium)；硅石(silica)或硅胶，如 AEROSIL® 200(W.R. Grace Co., Baltimore, MD)和 CAB-O-SIL® (Boston 的 Cabot Co., MA)；及其混合物。本文所提供的药物组合物可包含约 0.1 至约 5%重量的润滑剂。

适合的助流剂包括胶体二氧化硅、CAB-O-SIL® (Boston 的 Cabot Co., MA)和不含石棉的滑石。着色剂包括任何经批准的、经检验的、水溶性 FD&C 染料和悬浮在水化氧化铝上的水不溶性 FD&C 染料、和色淀及其混合物。色淀是通过将水溶性染料吸附至重金属的水氧化物从而形成染料的不溶形式的组合。调味剂包括从植物如水果中提取的天然香料、和产生愉快的味觉的化合物如薄荷和水杨酸甲酯的合成掺合物(blend)。增甜剂包括蔗糖、乳糖、甘露醇、糖浆剂、甘油和人造增甜剂，如糖精和阿斯巴甜。适合的乳化剂包括明胶、阿拉伯胶、西黄蓍胶、膨润土和表面活性剂，如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(TWEEN® 20)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯 80(TWEEN® 80)和三乙醇胺油酸酯。悬浮和分散剂包括羧甲基纤维素钠、果胶(pectin)、西黄蓍胶、Veegum、阿拉伯胶、羧甲基纤

维生素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。防腐剂包括甘油、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸钠和醇。润湿剂包括丙二醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、二乙二醇单月桂酸酯和聚氧乙烯十二烷基醚。溶剂包括甘油、山梨醇、乙醇和糖浆。用于乳剂的非水液体的实例包括矿物油和棉籽油。有机酸包括柠檬酸和酒石酸。二氧化碳源包括碳酸氢钠和碳酸钠。

应理解,很多载体和赋形剂可具有几种功能,甚至在同一种制剂中。

本文所提供的药物组合物可以以压缩片、模印片(tablet triturate)、咀嚼锭剂、快速溶解片、多重压缩片或肠溶衣片、糖衣或薄膜衣片提供。肠溶片是用耐胃酸作用但在肠内溶解或崩解因而保护活性成分免遭胃的酸性环境破坏的物质包衣的压缩片。肠溶衣包括但不限于脂肪酸、脂肪、水杨酸苯酯、蜡、虫胶、氯化虫胶和醋酸邻苯二甲酸纤维素。糖衣片是被糖衣包围的压缩片,所述糖衣对包裹令人不愉快的味道或气味以及保护片剂以免氧化是有益的。薄膜衣片是用水溶性材料的薄层或薄膜覆盖的压缩片。薄膜衣包括但不限于羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇 4000 和醋酸邻苯二甲酸纤维素。薄膜衣产生像糖衣一样的一般特性。多重压缩片是通过超过一次压缩循环而制备的压缩片,包括多层片和压制包衣片或干包衣片(dry-coated tablet)。

片剂可由以粉状、结晶状或颗粒状形式的活性成分单独或与一种或多种本文所提供的载体或赋形剂(包括粘合剂、崩解剂、控制释放聚合物、润滑剂、稀释剂和/或着色剂)组合制备。调味剂和增甜剂特别用于咀嚼片和锭剂的形成。

本文所提供的药物组合物可以以软胶囊或硬胶囊提供,所述胶囊可由明胶、甲基纤维素、淀粉或海藻酸钙制备。硬明胶胶囊也称为干填充胶囊(DFC),由两个部分(section)组成,其中一个部分在另一个上滑行,因而完全封装活性成分。软弹性胶囊(SEC)是软的球状壳如明胶壳,所述壳通过添加甘油、山梨醇或类似多元醇而增塑。这种软明胶壳可包含防止微生物生长的防腐剂。适合的防腐剂是如本文所述的那些,包括对羟基苯甲酸甲酯与对羟基苯甲酸丙酯、和山梨酸。本文所提供的液体、半固体和固体

剂型可包封在胶囊中。适合的液体和半固体剂型包括在碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯中的溶液和悬浮液。包含这种溶液的胶囊可如在美国专利号 4,328,245; 4,409,239; 和 4,410,545 中所述而制备。如本领域技术人员已知, 还可对胶囊进行包衣以便调整或维持活性成分的溶出度。

本文所提供的药物组合物可以以液体和半固体剂型提供, 所述剂型包括乳剂、溶液剂、悬浮液、酞剂和糖浆剂。乳剂是两相系统, 其中一种液体以小液滴(globule)的形式分散在整个另一种液体中, 它可以是水包油型或油包水型。乳剂可包括药学上可接受的非水液体或溶剂、乳化剂和防腐剂。悬浮液可包括药学上可接受的悬浮剂和防腐剂。含水醇溶液可包括药学上可接受的缩醛(acetal), 如低级烷基醛的二(低级烷基)缩醛(术语“低级”表示含有 1 至 6 个碳原子的烷基), 例如乙醛二乙缩醛; 和含有一种或多种羟基的水混溶性溶剂, 如丙二醇和乙醇。酞剂是澄清的增甜的水醇溶液。糖浆剂是糖如蔗糖的浓缩含水溶液, 并且还可包含防腐剂。对于液体剂型, 例如聚乙二醇中的溶液可用足够量的药学上可接受的液态载体如水稀释以方便测量用于施用。

其他有用的液体和半固体剂型包括但不限于包含如下成分的那些: 本文所提供的活性成分, 和二烷基化单-或聚-亚烷基二醇, 包括 1,2-二甲氧基甲烷、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚, 其中 350、550 和 750 是指聚乙二醇的近似平均分子量。这些制剂可进一步包含一种或多种抗氧化剂, 如丁羟甲苯(BHT)、丁羟茴醚(BHA)、没食子酸丙酯、维生素 E、氢醌、羟基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨醇、磷酸、重亚硫酸盐、焦亚硫酸钠、硫代二丙酸及其酯、和二硫代氨基甲酸盐。

用于口服施用的本文所提供的药物组合物还可以以脂质体、胶束、微球或纳米系统的形式提供。胶束剂型如在美国专利号 6,350,458 中所述而制备。

本文所提供的药物组合物可以以非泡腾或泡腾的颗粒和粉末提供, 它们可重建成液体剂型。用于非泡腾颗粒或粉末的药学上可接受的载体和赋

形剂可包括稀释剂、增甜剂和润湿剂。用于泡腾颗粒或粉末的药学上可接受的载体和赋形剂可包含有机酸和二氧化碳源。

着色剂和调味剂可用于所有的上述剂型。

本文所提供的药物组合物可配制成即时释放或调释剂型，包括延缓释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序释放形式。

本文所提供的药物组合物可与其他不损害所需治疗作用的活性成分或与补充所需作用的物质如其他 GABA_A 受体调节剂共配制。

B. 胃肠外施用

本文所提供的药物组合物可经由注射、输注或植入进行胃肠外施用，可用于局部或全身施用。本文所用的胃肠外施用包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内、滑膜内和皮下施用。

本文所提供的药物组合物可配制成任何适于胃肠外施用的剂型，包括溶液剂、悬浮液、乳剂、胶束、脂质体、微球、纳米系统；和注射之前适用于液体的溶液或悬浮液的固体形式。这种剂型可根据药学领域技术人员已知的常规方法来制备(参见 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 见上)。

用于胃肠外施用的药物组合物可包括一种或多种药学上可接受的载体和赋形剂，包括但不限于水性运载体、水混溶性运载体、非水性运载体、抑制微生物生长的抗微生物剂或防腐剂、稳定剂、增溶剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮和分散剂、润湿或乳化剂、络合剂、掩蔽或螯合剂、冷冻保护剂、冻干保护剂、增稠剂、pH 调节剂和惰性气体。

适合的水性运载体包括但不限于水、盐水、生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)、氯化钠注射液、林格注射液、等渗葡萄糖注射液、无菌水注射液、葡萄糖和乳酸盐林格注射液。非水性运载体包括但不限于植物来源的非挥发油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、薄荷、红花油、芝麻油、大豆油、氢化植物油、氢化大豆油、和椰子油的中链甘油三酯、

和棕榈种子油。水混溶性运载体包括但不限于乙醇、1,3-丁二醇、液态聚乙二醇(例如聚乙二醇 300 和聚乙二醇 400)、丙二醇、甘油、*N*-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基乙酰胺和二甲基亚砷。

适合的抗微生物剂或防腐剂包括但不限于苯酚、甲酚、汞制剂、苯甲醇、三氯叔丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵、苄索氯铵、尼泊金甲酯和尼泊金丙酯、和山梨酸。适合的等渗剂包括但不限于氯化钠、甘油和葡萄糖。适合的缓冲剂包括但不限于磷酸盐和柠檬酸盐。适合的抗氧化剂是如本文所述的那些，包括重亚硫酸盐和焦亚硫酸钠。适合的局部麻醉剂包括但不限于盐酸普鲁卡因。适合的悬浮和分散剂是如本文所述的那些，包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。适合的乳化剂包括如本文所述的那些，包括聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯 80 和三乙醇胺油酸酯。适合的掩蔽或螯合剂包括但不限于 EDTA。适合的 pH 调节剂包括但不限于氢氧化钠、盐酸、柠檬酸和乳酸。适合的络合剂包括但不限于环糊精，包括 α -环糊精、 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、磺丁基醚- β -环糊精和磺丁基醚-7- β -环糊精(CAPTISOL[®]、CyDex、Lenexa、KS)。

本文所提供的药物组合物可配制用于单剂量或多剂量施用。单剂量制剂在安瓿、小瓶或注射器中包装。多剂量胃肠外制剂必须包含以抑菌或抑真菌浓度的抗微生物剂。如本领域已知并付之实施，所有胃肠外制剂必须是无菌的。

在一个实施方案中，药物组合物以即用型(ready-to-use)无菌溶液提供。在另一个实施方案中，药物组合物以使用之前用运载体重建的无菌干可溶性产品提供，所述产品包括冻干粉末和皮下注射片(hypodermic tablet)。在又一个实施方案中，药物组合物以即用型无菌悬浮液提供。在又一个实施方案中，药物组合物以使用之前用运载体重建的无菌干不可溶性产品提供。在还有另一个实施方案中，药物组合物以即用型无菌乳剂提供。

本文所提供的药物组合物可配制成即时释放或调释剂型，包括延缓释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序释放形式。

药物组合物可配制成以植入式贮库(implanted depot)施用的悬浮液、固体、半固体或触变性液体。在一个实施方案中,本文所提供的药物组合物在固体内部基质(inner matrix)中分散,所述基质被在体液中不溶但允许药物组合物中的活性成分扩散通过的外层聚合物膜所包围。

适合的内部基质包括聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑或非增塑聚氯乙烯、增塑尼龙、增塑聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、硅氧橡胶、聚二甲基硅氧烷、碳酸聚硅氧烷酯共聚物(silicone carbonate copolymer)、亲水性聚合物如丙烯酸和甲基丙烯酸酯类的水凝胶、胶原、交联聚乙烯醇和交联部分水解的聚醋酸乙烯酯。

适合的外部聚合物膜包括聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/醋酸乙烯酯共聚物、硅氧橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、与醋酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯的氯乙烯共聚物、离聚物聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/醋酸乙烯酯/乙烯醇三聚物、和乙烯/乙烯氧乙醇共聚物。

C. 局部施用

本文所提供的药物组合物可局部施用至皮肤、孔(orifice)或粘膜。本文所用的局部施用包括皮肤(内)、结膜(conjunctival)、角膜内、眼内、眼、耳、透皮、鼻、阴道、尿道、呼吸和直肠施用。

本文所提供的药物组合物可配制成适用于引起局部或全身效应的局部施用的任何剂型,包括乳剂、溶液剂、悬浮液、乳膏剂、凝胶剂、水凝胶剂、软膏剂、扑粉(dusting powder)、敷料、酞剂、洗剂、悬浮液、酞剂、糊剂、泡沫剂(foam)、膜剂(film)、气溶胶、灌洗剂、喷雾剂、栓剂、绷带、皮肤贴片。本文所提供的药物组合物的局部制剂还可包含脂质体、胶束、微球、纳米系统及其混合物。

适于在本文所提供的局部制剂中使用的药学上可接受的载体和赋形剂包括但不限于水性运载体、水混溶性运载体、非水性运载体、抑制微生物生长的抗微生物剂或防腐剂、稳定剂、增溶剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化

剂、局部麻醉剂、悬浮和分散剂、润湿或乳化剂、络合剂、掩蔽或螯合剂、渗透促进剂、冷冻保护剂、冻干保护剂、增稠剂和惰性气体。

药物组合物还可通过电穿孔术、离子电渗疗法、超声透入疗法(phonophoresis)、超声促渗(sonophoresis)和显微针注射或无针注射而局部施用,如 POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA)和 BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR)。

本文所提供的药物组合物可以以软膏剂、乳膏和凝胶的形式提供。适合的软膏运载体包括油质或烃运载体,包括如猪油、安息香化猪油、橄榄油、棉籽油和其他油,白凡士林(white petrolatum);可乳化或吸收运载体,如亲水矿脂(hydrophilic petrolatum)、硫酸羟基甘油三硬脂酸酯(hydroxystearin sulfate)和无水羊毛脂;除水运载体,如亲水性软膏;水溶性软膏运载体,包括不同分子量的聚乙二醇;乳剂运载体,油包水(W/O)型乳剂或水包油(O/W)型乳剂,包括十六醇、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂和硬脂酸(参见 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 见上)。这些运载体具有软化作用,但通常需要加入抗氧化剂和防腐剂。

适合的乳膏基质可以是水包油型或油包水型。乳膏运载体可以是可水洗的,并且包含油相、乳化剂和水相。油相也称为“内”相,其通常由凡士林和脂肪醇如十六醇或硬脂醇组成。水相的体积通常、尽管不是必然地超过油相,并且通常包含湿润剂。乳膏制剂中的乳化剂可以是非离子型、阴离子型、阳离子型或两性表面活性剂。

凝胶剂是半固体、悬浮液型系统。单相凝胶包含基本上均匀分布在整个液态载体中的有机大分子。适合的胶凝剂包括交联丙烯酸聚合物如卡波姆、羧基聚烯烃、Carbopol®;亲水性聚合物,如聚氧化乙烯、聚氧乙烯-聚氧丙稀共聚物和聚乙烯醇;纤维素聚合物,如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和甲基纤维素;树脂,如西黄蓍胶和黄原胶;海藻酸钠;和明胶。为了制备均匀凝胶,可加入分散剂如醇或甘油,或者胶凝剂可通过研磨法、机械混合和/或搅拌来分散。

本文所提供的药物组合物可以以栓剂、阴道栓剂、栓剂(bougies)、糊

药(poultice)或泥敷剂(cataplasm)、糊剂、粉末剂、敷料、乳膏剂、硬膏剂、避孕药、软膏剂、溶液剂、乳剂、悬浮液、止血塞(tampon)、凝胶剂、泡沫剂、喷雾剂或灌肠剂(enema)的形式直肠、尿道、阴道或阴道周围施用。这些剂型可使用如在上述 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 中所述的常规方法来制造。

直肠、尿道和阴道栓剂是用于插入机体孔的固体，它们在室温下为固态，在体温下熔化或软化以使活性成分在孔内释放。用于直肠和阴道栓剂的药学上可接受的载体包括基质或运载体如硬化剂，它当与本文所提供的药物组合物配制时产生接近体温的熔点；和本文所述的抗氧化剂，包括重亚硫酸盐和焦亚硫酸钠。适合的运载体包括但不限于可可脂(可可豆油)、甘油-明胶、碳蜡(聚氧乙烯二醇)、鲸蜡、石蜡、白蜡和黄蜡、和适当的脂肪酸甘油单酯、二酯和三酯的混合物、水凝胶如聚乙烯醇、羟乙基甲基丙烯酸、聚丙烯酸；甘油化明胶。可使用各种运载体的组合。直肠和阴道栓剂可通过压缩法或膜压法(molding)来制备。直肠和阴道栓剂的典型重量为约2至约3g。

本文所提供的药物组合物可以以溶液剂、悬浮液、软膏剂、乳剂、胶凝溶液、用于溶液的粉末剂、凝胶剂、眼用嵌入剂和埋植剂的形式经眼施用。

本文所提供的药物组合物可经鼻内或通过吸入至呼吸道来施用。药物组合物可以以气溶胶或溶液的形式提供，所述形式通过单独或与适合的推进剂如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷组合使用增压容器、泵、喷雾器(spray)、雾化器(atomizer)如使用电流体动力学产生细雾的雾化器、或喷洒器(nebulizer)来递送。药物组合物还可以以干粉和滴鼻剂提供，所述干粉可单独或与惰性载体如乳糖或磷脂类组合用于吹入。对于鼻内使用，所述粉末可包含生物粘附剂，包括壳聚糖或环糊精。

在增压容器、泵、喷雾器、雾化器或喷洒器中使用的溶液或悬浮液可配制成包含乙醇、含水乙醇或适合的用于本文所提供的活性成分的分散、增溶或延迟释放的替代剂、推进剂作为溶剂；和/或表面活性剂如脱水山梨糖醇三油酸酯、油酸或低聚乳酸。

本文所提供的药物组合物可微粒化成适于经吸入递送的大小，如约 50 微米或更小，或约 10 微米或更小。这种大小的微粒可使用本领域技术人员已知的粉碎方法来制备，如螺旋喷射研磨、流化床喷射研磨、形成纳米微粒的超临界流体技术、高压匀质法或喷雾干燥。

用于吸入器或吹入器的囊、气泡(blister)和筒(cartridge)可配制成包含本文所提供的药物组合物的粉末混合物；适合的粉末基质，如乳糖或淀粉；和性能调节剂(performance modifier)如 L-亮氨酸、甘露醇或硬脂酸镁。乳糖可以是无水的或以单水合物的形式。其他适合的赋形剂包括葡聚糖、葡萄糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。用于吸入/鼻内施用的本文所提供的药物组合物可进一步包含适合的香料如薄荷醇和左薄荷脑，或增甜剂如糖精或糖精钠。

用于局部施用的本文所提供的药物组合物可配制成即时释放或调释，包括延缓释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序释放。

D. 调释

本文所提供的药物组合物可配制成调释剂型。本文所用的术语“调释”是指当经相同途径施用活性成分时释放的速率或位置不同于即时剂型的释放速率或位置的剂型。调释剂型包括延缓释放、延迟释放、延长释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、加速释放和快速释放、靶向释放、程序释放和胃滞留剂型。调释剂型的药物组合物可使用各种本领域技术人员已知的调释装置和方法来制备，包括但不限于基质控制释放装置、渗透控制释放装置、多颗粒控制释放装置、离子交换树脂、肠溶衣、多层包衣、微球、脂质体及其组合。活性成分的释放速率还可通过改变活性成分的颗粒大小和多晶现象来调节。

调释的实例包括但不限于在下列美国专利号中所描述的那些：
3,845,770； 3,916,899； 3,536,809； 3,598,123； 4,008,719； 5,674,533；
5,059,595； 5,591,767； 5,120,548； 5,073,543； 5,639,476； 5,354,556；
5,639,480； 5,733,566； 5,739,108； 5,891,474； 5,922,356； 5,972,891；
5,980,945； 5,993,855； 6,045,830； 6,087,324； 6,113,943； 6,197,350；
6,248,363； 6,264,970； 6,267,981； 6,376,461； 6,419,961； 6,589,548；

6,613,358; 和 6,699,500。

1. 基质控制释放装置

调释剂型的本文所提供的药物组合物可使用本领域技术人员已知的基质控制释放装置来制备(参见 Takada 等, “Encyclopedia of Controlled Drug Delivery(控制药物递送的百科全书),” 第 2 卷, Mathiowitz ed., Wiley, 1999)。

在一个实施方案中, 调释剂型的本文所提供的药物组合物使用溶蚀性基质装置来配制, 所述溶蚀性基质装置是可水膨胀的、可溶蚀或可溶的聚合物, 包括合成聚合物、天然存在的聚合物和衍生物如多糖和蛋白质。

用于形成溶蚀性基质的材料包括但不限于甲壳质(chitin)、壳聚糖、葡聚糖和普鲁兰多糖(pullulan); 胶状琼脂、阿拉伯胶、刺梧桐胶、槐树豆胶、西黄蓍胶、卡拉胶、印度胶、瓜尔胶、黄原胶和硬葡聚糖; 淀粉, 如糊精和麦芽糊精; 亲水胶体, 如果胶; 磷脂, 如卵磷脂; 海藻酸盐; 海藻酸丙二醇酯; 明胶; 胶原; 和纤维素, 如乙基纤维素(EC)、甲基乙基纤维素(MEC)、羧甲基纤维素(CMC)、CMEC、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、醋酸纤维素(CA)、丙酸纤维素(CP)、丁酸纤维素(CB)、醋酸丁酸纤维素(CAB)、CAP、CAT、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、醋酸偏苯三酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAT)和乙基羟乙基纤维素(EHEC); 聚乙烯吡咯烷酮; 聚乙烯醇; 聚醋酸乙烯酯; 脂肪酸甘油酯; 聚丙烯酰胺; 聚丙烯酸; 乙基丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物(EUDRAGIT[®], Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); 聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯); 聚乳酸; L-谷氨酸和 L-谷氨酸乙酯的共聚物; 可降解的乳酸-羟基乙酸共聚物; 聚-D-(-)-3-羟丁酸; 和其他丙烯酸衍生物, 如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸(2-二甲基氨基乙基)酯和甲基丙烯酸(三甲基氨基乙基)酯氯化物的均聚物和共聚物。

在进一步的实施方案中, 药物组合物用非溶蚀性基质装置配制。活性成分在惰性基质中溶解或分散, 并且一旦施用, 则它主要经由扩散通过惰性基质而释放。适于用作非溶蚀性基质装置的材料包括但不限于不溶性塑

料, 如聚乙烯、聚丙烯、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、与醋酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯的氯乙烯共聚物、离聚物聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/醋酸乙烯酯/乙烯醇三聚物、和乙烯/乙烯氧乙醇共聚物、聚氯乙烯、增塑尼龙、增塑聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、硅氧橡胶、聚二甲基硅氧烷、碳酸聚硅氧烷酯共聚物; 和亲水性聚合物, 如乙基纤维素、醋酸纤维素、交联聚维酮和交联部分水解的聚醋酸乙烯酯; 和脂肪化合物, 如巴西棕榈蜡、微晶蜡和甘油三酯。

在基质控制释放系统中, 例如可通过所用的聚合物类型、聚合物粘度、聚合物和/或活性成分的颗粒大小、活性成分与聚合物的比例以及组合物中的其他赋形剂来控制想要的释放动力学。

调释剂型的本文所提供的药物组合物可通过本领域技术人员已知的方法来制备, 所述方法包括直接压片法、干法造粒或湿法造粒后压片法、熔体造粒(melt-granulation)后压片法。

2. 渗透控制释放装置

调释剂型的本文所提供的药物组合物可使用渗透控制释放装置来制备, 所述渗透控制释放装置包括单室系统、两室系统、非对称膜技术(AMT)和挤压芯系统(extruding core system)(ECS)。通常而言, 这种装置含有两个组件: (a) 包含活性成分的芯; 和(b) 包封芯的具有至少一个递送口(delivery port)的半渗透膜。所述半渗透膜控制水从使用的含水环境中流入芯以便通过挤压穿过递送口引起药物释放。

除活性成分之外, 渗透装置的芯任选包括渗透剂, 其产生将水从使用环境中输送至该装置的芯的推动力。一类渗透剂吸水膨胀亲水性聚合物, 它也称为“渗透聚合物(osmopolymer)”和“水凝胶”, 包括但不限于亲水性乙烯和丙烯聚合物、多糖如海藻酸钙、聚氧化乙烯(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚(甲基丙烯酸 2-羟乙酯)、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、交联 PVP、聚乙烯醇(PVA)、PVA/PVP

共聚物、与疏水性单体如甲基丙烯酸甲酯和醋酸乙烯酯的 PVA/PVP 共聚物、含有大 PEO 嵌段的亲水性聚氨酯、交联羧甲基纤维素钠、角叉胶、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素(CMC)和羧乙基纤维素(CEC)、海藻酸钠、聚卡波菲、明胶、黄原胶和羟基乙酸淀粉钠。

另一类渗透剂是酶原(osmogen)，它能吸取水以实现跨过周围包衣的屏障的渗透压梯度。适合的酶原包括但不限于无机盐，如硫酸镁、氯化镁、氯化钙、氯化钠、氯化锂、硫酸钾、磷酸钾、碳酸钠、硫酸钠、硫酸锂、氯化钾和硫酸钠；糖，如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麦芽糖、甘露醇、棉子糖、山梨醇、蔗糖、海藻糖和木糖醇；有机酸，如抗坏血酸、苯甲酸、富马酸、柠檬酸、马来酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、依地酸、谷氨酸、对甲苯磺酸、琥珀酸和酒石酸；脲；及其混合物。

可使用不同溶出度的渗透剂以影响活性成分开始从剂型递送的速度。例如，无定形糖如 Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, DE)可用于在刚开始几个小时内提供更快速的递送以迅速产生所需治疗效果，并且逐渐和持续地释放剩余的量以便在延长的时段内维持治疗或预防效果的所需水平。在这种情况下，活性成分以这种速率释放以替代所代谢和排泄的活性成分的量。

芯还可包括多种其他本文所述的赋形剂和载体，以增强剂型的性能或促进稳定性或加工。

用于形成半透膜的材料包括各种等级的丙烯酸树脂、乙烯树脂、醚、聚酰胺、聚酯和纤维素衍生物，它们在生理上相关的 pH 时是水可渗透的和在水不可溶的，或者通过化学变更(如交联作用)易于变成水不可溶的。用于形成包衣的适合聚合物的实例包括增塑、未增塑和强化的 (CA)、双醋酸纤维素、三醋酸纤维素、丙酸 CA、硝酸纤维素、醋酸丁酸纤维素 (CAB)、乙基氨基甲酸 CA(CA ethyl carbamate)、CAP、甲基氨基甲酸 CA、琥珀酸 CA、醋酸偏苯三酸纤维素(CAT)、二甲氨基乙酸 CA、乙基碳酸 CA(CA ethyl carbonate)、氯乙酸 CA、乙基草酸 CA、甲基磺酸 CA、丁基磺酸 CA、对甲苯磺酸 CA、醋酸琼脂、三醋酸直链淀粉、醋酸葡聚

糖、三醋酸葡聚糖、二甲基醋酸乙醛酯(acetaldehyde dimethyl acetate)、槐树豆胶三醋酸酯、羟基化乙烯-醋酸乙烯酯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚(丙烯)酸和酯和聚-(甲基丙烯)酸和酯及其共聚物、淀粉、葡聚糖、糊精、壳聚糖、胶原、明胶、聚链烯烃、聚醚类、聚砜类、聚醚砜类、聚苯乙烯、聚卤代乙烯、聚乙烯酯和醚、天然蜡和合成蜡。

半透膜还可以是疏水性微孔膜，其中所述孔基本上用气体填充并且不被水性介质所润湿，但是对水蒸气是可渗透的，这些如在美国专利号 5,798,119 中所公开。这种具有疏水性但水蒸气可渗透的膜通常由疏水聚合物组成，所述疏水聚合物如聚链烯烃、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚类、聚砜类、聚醚砜类、聚苯乙烯、聚卤代乙烯、聚偏氟乙烯、聚乙烯酯和醚、天然蜡和合成蜡。

半透膜上的递送口可通过机械或激光钻孔在包衣后形成。递送口还可以通过水溶性材料塞(plug)的溶蚀或者通过在芯中的压痕(indentation)上的膜最薄部分的破裂而原位形成。此外，递送口可在包衣过程中形成，如美国专利号 5,612,059 和 5,698,220 中所公开的非对称膜包衣类型的情况。

所释放的活性成分的总量及释放速率可基本上经由半透膜的厚度和孔隙率、芯的组成以及递送口的数目、大小和位置来调节。

渗透控制释放剂型的药物组合物可进一步包含如本文所述的附加的常规赋形剂，以促进制剂的性能或加工。

渗透控制释放剂型可根据本领域技术人员已知的常规方法和技术来制备(参见, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 见上; Santus 和 Baker, *J. Controlled Release* **1995**, 35, 1-21; Verma 等, *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2000**, 26, 695-708; Verma 等, *J. Controlled Release* **2002**, 79, 7-27)。

在某些实施方案中，本文所提供的药物组合物配制成 AMT 控制释放剂型，所述控制释放剂型包含涂布含有活性成分和其他药学上可接受的赋形剂的芯的非对称渗透膜。参见，美国专利号 5,612,059 和 WO

2002/17918。AMT 控制释放剂型可根据本领域技术人员已知的常规方法和技术来制备，所述方法和技术包括直接压片法、干法造粒法、湿法造粒法和浸渍涂布法(dip-coating)。

在某些实施方案中，本文所提供的药物组合物配制成 ESC 控制释放剂型，所述控制释放剂型包含涂布含有活性成分、羟乙基纤维素和其他药学上可接受的赋形剂的芯的渗透膜。

3. 多颗粒控制释放装置

调释剂型的本文所提供的药物组合物可制备成多颗粒控制释放装置，所述控制释放装置包含直径范围为约 10 μm 至约 3 mm、约 50 μm 至约 2.5 mm、或约 100 μm 至约 1 mm 的大量颗粒、细粒或小丸。这种多颗粒可通过本领域技术人员已知的方法来制备，所述方法包括湿法造粒和干法造粒法、挤压/滚圆法、碾压法(roller-compaction)、融化-冷凝法(melt-congealing)和通过喷雾涂布种子芯(spray-coating seed core)。参见，例如 *Multiparticulate Oral Drug Delivery* ; Marcel Dekker: 1994 ; 和 *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989。

本文所述的其他赋形剂可与药物组合物混合以有助于加工和形成多颗粒。所得的颗粒本身可构成多颗粒装置或者可通过各种成膜材料如肠溶聚合物、水膨胀性和水溶性聚合物来涂布。这种多颗粒可进一步加工成胶囊或片。

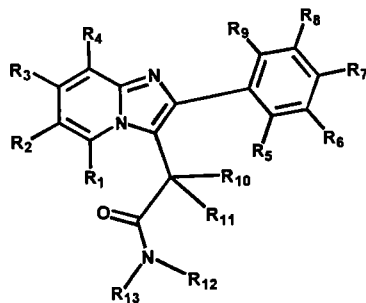
4. 靶向递送

本文所提供的药物组合物还可配置为靶向待治疗的个体机体的特定组织、受体或其他区域，包括基于脂质体、重新包封红细胞和抗体的递送系统。实例包括但不限于美国专利号 6,316,652; 6,274,552; 6,271,359; 6,253,872; 6,139,865; 6,131,570; 6,120,751; 6,071,495; 6,060,082; 6,048,736; 6,039,975; 6,004,534; 5,985,307; 5,972,366; 5,900,252; 5,840,674; 5,759,542; 和 5,709,874。

使用方法

提供治疗、预防或改善苯并二氮杂萘受体介导的疾病的一种或多种症状的方法，所述方法包括对患有或疑似患有这种疾病的个体施用治疗有效量的式 1 的化合物，所述式 1 的化合物包括其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物。

进一步提供治疗、预防或改善对苯并二氮杂萘受体的调节起反应的疾病的一种或多种症状的方法，所述方法包括对患有或疑似患有这种疾病的个体施用治疗有效量的式 1 的化合物或其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 1 重量 0%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物：



式 1

其中：

R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自由氢和氘组成的组；

R_2 、 R_7 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自由 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 和 $-CD_3$ 组成的组；

条件是所述式 1 的化合物包含至少一个氘原子；且

条件是所述式 1 的化合物中的氘富集为至少约 1%。

进一步提供治疗、预防或改善对苯并二氮杂草受体的调节起反应的疾病的一种或多种症状的方法，所述方法包括对患有或疑似患有这种疾病的个体施用治疗有效量的式 1 的化合物，所述式 1 的化合物包括其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物。

此外，本文提供调节苯并二氮杂草受体的活性的方法，所述方法包括将受体与至少一种式 1 的化合物接触，所述式 1 的化合物包括其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物。在一个实施方案中，所述苯并二氮杂草受体由细胞表达。

本文提供用于治疗患有或疑似患有涉及睡眠的疾病或病症的个体(包括人)、或用于预防易患此疾病的个体中的这种疾病或病症、和/或用于对人提供催眠、抗焦虑或抗惊厥作用的方法，所述涉及睡眠的疾病或病症例如(仅仅举例来说)睡眠相关的病症、失眠、发作性睡眠、深眠状态(parasomnias)、不宁腿综合征(restless leg syndrome)、睡眠呼吸暂停、REM 睡眠行为障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停、睡眠过度、睡眠相位延迟综合征、睡眠相位前移综合征、非 24 小时睡-醒综合征、夜惊(sleep terror)、梦游症(somnambulism)、昏睡病(sleep sickness)和睡眠失调(dysomnias)，所述方法包括对所述个体施用治疗有效量的式 1 的化合物以使相对于对应的非同位素富集的化合物在所述疾病的治疗期间该化合物或其代谢物的血浆水平的个体间差异减少，所述式 1 的化合物包括其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物。

在某些实施方案中，与对应的非同位素富集的化合物比较，式 1 的化合物或其代谢物的血浆水平的个体间差异减少超过约 5%、超过约 10%、超过约 20%、超过约 30%、超过约 40%或超过约 50%。

本文提供用于治疗患有或疑似患有涉及睡眠的疾病或病症的个体(包括人)、或用于预防易患此疾病的个体中的这种疾病或病症、和/或用于对人提供催眠、抗焦虑或抗惊厥作用的方法，所述涉及睡眠的疾病或病症例如(仅仅举例来说)睡眠相关的病症、失眠、发作性睡眠、深眠状态、不宁腿综合征、睡眠呼吸暂停、REM 睡眠行为障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停、睡眠过度、睡眠相位延迟综合征、睡眠相位前移综合征、非 24 小时睡-醒综合征、夜惊、梦游症、昏睡病和睡眠失调，所述方法包括对所述个体施用治疗有效量的式 1 的化合物以使每剂量单位相对于对应的非同位素富集的化合物而言，所述化合物的平均血浆水平升高或所述化合物的至少一种代谢物的平均血浆水平降低，所述式 1 的化合物包括其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物。

在某些实施方案中，与对应的非同位素富集的化合物比较，式 1 的化合物的平均血浆水平升高超过约 5%、超过约 10%、超过约 20%、超过约 30%、超过约 40%或超过约 50%。

在某些实施方案中，与对应的非同位素富集的化合物比较，式 1 的化合物的代谢物的平均血浆水平降低超过约 5%、超过约 10%、超过约 20%、超过约 30%、超过约 40%或超过约 50%。

式 1 的化合物或其代谢物的血浆水平使用由 Li 等所述的方法来测定 (*Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2005, 19, 1943-1950)。

本文提供用于治疗患有或疑似患有涉及睡眠的疾病或病症的个体(包括人)、或用于预防易患此疾病的个体中的这种疾病或病症、和/或用于对人提供催眠、抗焦虑或抗惊厥作用的方法，所述涉及睡眠的疾病或病症例如(仅仅举例来说)睡眠相关的病症、失眠、发作性睡眠、深眠状态、不宁

腿综合征、睡眠呼吸暂停、REM 睡眠行为障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停、睡眠过度、睡眠相位延迟综合征、睡眠相位前移综合征、非 24 小时睡-醒综合征、夜惊、梦游症、昏睡病和睡眠失调，所述方法包括对所述个体施用治疗有效量的式 1 化合物以使相对于对应的非同位素富集的化合物在所述疾病的治疗期间经由所述个体中的至少一种细胞色素 P₄₅₀ 同种型的代谢和/或上述细胞色素 P₄₅₀ 同种型的抑制减少，所述式 1 的化合物包括其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物。

哺乳动物个体中的细胞色素 P₄₅₀ 同种型的实例包括但不限于 CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A5P1、CYP3A5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46 和 CYP51。

在某些实施方案中，与对应的非同位素富集的化合物比较，通过式 1 的化合物所述细胞色素 P₄₅₀ 同种型的抑制减少超过约 5%、超过约 10%、超过约 20%、超过约 30%、超过约 40%或超过约 50%。

细胞色素 P₄₅₀ 同种型的抑制通过 Ko 等的方法来测量(*British Journal of Clinical Pharmacology*, 2000, 49, 343-351)。

本文提供用于治疗患有或疑似患有涉及睡眠的疾病或病症的个体(包括人)、或用于预防易患此疾病的个体中的这种疾病或病症、和/或用于对人提供催眠、抗焦虑或抗惊厥作用的方法，所述涉及睡眠的疾病或病症例如(仅仅举例来说)睡眠相关的病症、失眠、发作性睡眠、深眠状态、不宁腿综合征、睡眠呼吸暂停、REM 睡眠行为障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停、

睡眠过度、睡眠相位延迟综合征、睡眠相位前移综合征、非 24 小时睡-醒综合征、夜惊、梦游症、昏睡病和睡眠失调，所述方法包括对所述个体施用治疗有效量的式 1 的化合物以使相对于对应的非同位素富集的化合物在所述疾病的治疗期间经由所述个体中的至少一种多形态表达的细胞色素 P₄₅₀ 同种型的代谢减少，所述式 1 的化合物包括其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物。

哺乳动物个体中的多形态表达的细胞色素的实例包括但不限于 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6。

在某些实施方案中，与对应的非同位素富集的化合物比较，经由至少一种多形态表达的细胞色素 P₄₅₀ 同种型的化合物的代谢减少超过约 5%、超过约 10%、超过约 20%、超过约 30%、超过约 40%或超过约 50%。

细胞色素 P₄₅₀ 同种型的代谢活性通过在实施例 22 中所述的方法来测量。

本文提供用于治疗患有或疑似患有涉及睡眠的疾病或病症的个体(包括人)、或用于预防易患此疾病的个体中的这种疾病或病症、和/或用于对人提供催眠、抗焦虑或抗惊厥作用的方法，所述涉及睡眠的疾病或病症例如(仅仅举例来说)睡眠相关的病症、失眠、发作性睡眠、深眠状态、不宁腿综合征、睡眠呼吸暂停、REM 睡眠行为障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停、睡眠过度、睡眠相位延迟综合征、睡眠相位前移综合征、非 24 小时睡-醒综合征、夜惊、梦游症、昏睡病和睡眠失调，所述方法包括对所述个体施用治疗有效量的式 1 的化合物以使相对于对应的非同位素富集的化合物实现至少一个统计学上显著改善的疾病控制和/或疾病根除终点，所述式 1 的化合物包括其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂

化物或前体药物。

改善的疾病控制和/或疾病根除终点的实例包括但不限于：相对于对应的非同位素富集的化合物睡眠指标(indice)统计学上显著改善。

在另一个方面中，提供治疗患有、疑似患有或易患有涉及苯并二氮杂草受体的疾病或病况的哺乳动物个体(特别是人)的方法，所述方法包括对有相应需要的哺乳动物个体施用治疗有效量的苯并二氮杂草受体调节剂以使每剂量单位相对于非同位素富集的化合物而言，所述化合物的平均血浆水平升高或所述化合物的至少一种代谢物的平均血浆水平降低，所述苯并二氮杂草受体调节剂包含至少一种式 1 的化合物、一种式 1 化合物的(-)-对映体、一种式 1 化合物的(+)-对映体、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物。

本文提供用于治疗患有或疑似患有涉及睡眠的疾病或病症的个体(包括人)、或用于预防易患此疾病的个体中的这种疾病或病症、和/或用于对人提供催眠、抗焦虑或抗惊厥作用的方法，所述涉及睡眠的疾病或病症例如(仅仅举例来说)睡眠相关的病症、失眠、发作性睡眠、深眠状态、不宁腿综合征、睡眠呼吸暂停、REM 睡眠行为障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停、睡眠过度、睡眠相位延迟综合征、睡眠相位前移综合征、非 24 小时睡-醒综合征、夜惊、梦游症、昏睡病和睡眠失调，所述方法包括对所述个体施用治疗有效量的式 1 的化合物以使相对于对应的非同位素富集的化合物临床效果得以改善，所述式 1 的化合物包括其单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的(+)-对映体的混合物、约 90 重量%或更多的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的(-)-对映体的混合物、个体非对映体、或非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物。临床效果改善的实例包括但不限于与对应的非同位素富集的化合物比较，睡眠指标统计学上显著改善；睡眠障碍(sleep disbursement)的症状更快速地缓解；和情绪状态(mood pattern)改善。

根据待治疗的疾病和个体的病况，本文所提供的式 1 的化合物可经口、胃肠外(例如肌内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或输注、皮

下注射或植入)、吸入、鼻、阴道、直肠、舌下或局部(例如透皮或局部)施用途径来施用,且可单独或与适用于每种施用途径的药理学上可接受的载体、佐剂和运载体共同配制成适合的剂量单位。

所述剂量可以是以一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个亚剂量的形式,所述亚剂量每天以适当的间隔施用。所述剂量或亚剂量可以以每剂量单位包含约 0.1 至约 1000 毫克、约 0.1 至约 500 毫克、或约 0.5 至约 100 毫克活性成分的剂量单位的形式施用,并且如果患者的病况需要,作为替代所述剂量可以以连续输注施用。

在某些实施方案中,适当的剂量水平为约 0.01 至约 100 mg 每 kg 患者体重每天(mg/kg 每天)、约 0.01 至约 50 mg/kg 每天、约 0.01 至约 25 mg/kg 每天、或约 0.05 至约 10 mg/kg 每天,这可以以单剂量或多剂量施用。适合的剂量水平可以是约 0.01 至约 100 mg/kg 每天、约 0.05 至约 50 mg/kg 每天、或约 0.1 至约 10 mg/kg 每天。在此范围内,所述剂量可以是约 0.01 至约 0.1mg/kg 每天、约 0.1 至约 1.0mg/kg 每天、约 1.0 至约 10mg/kg 每天、或约 10 至约 50 mg/kg 每天。

在另一个实施方案中,提供治疗患有、疑似患有或易患有涉及苯并二氮杂草受体的疾病或病况的哺乳动物个体(特别是人)的方法,所述方法包括对有相应需要的哺乳动物个体施用治疗有效量的苯并二氮杂草受体调节剂以使神经递质水平相对于非同位素富集的化合物得以改善,所述苯并二氮杂草受体调节剂包含至少一种式 1 的化合物、一种式 1 化合物的(-)-对映体、一种式 1 化合物的(+)-对映体、或其药理学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物。

在一些实施方案中,神经递质水平升高超过约 5%。在其他的实施方案中,神经递质水平升高超过约 10%。在其他的实施方案中,神经递质水平升高超过约 20%。在其他的实施方案中,神经递质水平升高超过约 30%。在其他的实施方案中,神经递质水平升高超过约 40%。在其他的实施方案中,神经递质水平升高超过约 50%。

神经递质水平通过 Li 的方法来测量(*Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2005, 19(14), 1943-50)。

在一些实施方案中,涉及苯并二氮杂草受体的疾病或病况选自睡眠障碍和/或其中催眠、抗焦虑或抗惊厥作用是有益的疾病组成的组。

在一些实施方案中是用于治疗患有、疑似患有或易患有涉及苯并二氮杂草受体的疾病或病况的哺乳动物个体(特别是人)的方法,所述方法包括对有相应需要的哺乳动物个体施用治疗有效量的含有式 1 化合物的苯并二氮杂草受体调节剂,其中所述式 1 化合物表示(+)-对映体和(-)-对映体的混合物;或其中所述式 1 化合物包含约 90 重量%或更多的所述化合物的(-)-对映体和约 10 重量%或更少的所述化合物的(+)-对映体的混合物;或其中所述式 1 化合物包含约 90 重量%或更多的所述化合物的(+)-对映体和约 10 重量%或更少的所述化合物的(-)-对映体的混合物;条件是所述式 1 化合物包含至少一个氮原子;且条件是所述式 1 的化合物中的氮富集为至少约 1%。

组合治疗

本文所提供的化合物还可与在治疗、预防或改善一种或多种疾病或病况的症状中有用的其他活性剂组合或组合使用,所述疾病或病况可应用本文所提供的化合物,包括睡眠相关的病症、失眠、发作性睡眠、深眠状态、不宁腿综合征、睡眠呼吸暂停、REM 睡眠行为障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停、睡眠过度、睡眠相位延迟综合征、睡眠相位前移综合征、非 24 小时睡-醒综合征、夜惊、梦游症、昏睡病和睡眠失调。或者,仅仅举例来说,一种本文所述的化合物的治疗有效性可通过使用佐剂(即所述佐剂本身可以仅具有极小的治疗效果,但是可与另一种治疗剂组合,对患者的总治疗效果增强)而得以增强。

这类其他活性剂、佐剂或药物可经由一定途径和以其通常使用的量同时或连续与式 1 的化合物施用。当本文所提供的式 1 化合物同时与一种或多种其他药物使用时,除本文所提供的化合物之外包含这类其他药物的药物组合物可以利用,但并不是必需的。因此,本文所提供的药物组合物包括除本文所提供的化合物之外还含有一种或多种其他活性成分或治疗剂的那些。

在某些实施方案中，本文所提供的化合物可与一种或多种本领域已知的 GABA_A 受体调节剂组合，所述调节剂包括但不限于咪唑并吡啶类、吡唑并嘧啶类如(仅仅举例来说)扎来普隆，环吡酮类如(仅仅举例来说)右佐匹克隆、佐匹克隆、氯氮卓、地西洋、硝西洋和氟西洋。

在某些实施方案中，本文所提供的化合物可与一种或多种本领域已知的天然、半合成或全合成的类阿片组合，所述类阿片包括但不限于吗啡、可待因、二甲基吗啡、二乙酰吗啡、羟考酮、氢可酮、氢吗啡酮、羟吗啡酮、尼可吗啡、芬太尼、 α -甲基芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼(remifentanyl)、卡芬太尼(carfentanyl)、羟甲芬太尼、哌替啶、凯托米酮、丙氧芬、右丙氧芬、美沙酮、洛哌丁胺、喷他佐辛、丁丙诺啡、埃托啡、布托啡诺、纳布啡、左啡诺、纳洛酮、纳曲酮和曲马多。

在某些实施方案中，本文所提供的化合物可与一种或多种本领域已知的局部和/或全身麻醉剂和镇静剂组合，所述麻醉剂和镇静剂包括但不限于异丙酚、普鲁卡因、利多卡因、丙胺卡因、布比卡因、布比卡因、氧化亚氮、氟烷、恩氟烷、异氟烷、七氟烷、地氟烷、硫喷妥钠、美索比妥、依妥咪酯、地西洋、咪达唑仑、劳拉西洋、琥珀酰胆碱、维库溴铵、罗库溴铵、哌库溴铵、雷帕库溴铵、管箭毒碱和加拉明。

本文所提供的化合物还可与其他类化合物组合施用，所述其他类化合物包括但不限于内皮素转换酶(ECE)抑制剂，如磷酸阿米酮；凝血烷受体拮抗剂，如伊非曲班；钾通道开放剂；凝血酶抑制剂，如水蛭素；生长因子抑制剂，如 PDGF 活性调节剂；血小板活化因子(PAF)拮抗剂；抗血小板剂，如 GPIIb/IIIa 阻断剂(例如 abcdximab、伊替巴肽和替罗非班)、P2Y(AC)拮抗剂(例如氯吡格雷、噻氯匹定和 CS-747)和阿司匹林；抗凝血剂，如华法林；低分子量肝素，如依诺肝素；因子 VIIa 抑制剂和因子 Xa 抑制剂；肾素抑制剂；中性内肽酶(NEP)抑制剂；血管肽酶抑制剂(双重 NEP-ACE 抑制剂)，如奥马曲拉和 gemopatrilat；HMG CoA 还原酶抑制剂，如普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、NK-104(又称伊伐他汀、尼伐他汀或 nisbastatin)和 ZD-4522 (又称罗苏伐他汀或 atavastatin 或 visastatin)；角鲨烯合成酶抑制剂；贝特类；胆汁酸螯合剂，如消胆

胺；烟酸；抗动脉粥样硬化剂，如 ACAT 抑制剂；MTP 抑制剂；钙通道阻断剂，如苯磺酸氨氯地平；钾通道激活剂； α -肾上腺素能药物； β -肾上腺素能药物，卡维地洛和美托洛尔；抗心律失常药；利尿剂，如氯噻嗪(chlorothiazide)、氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氟甲噻嗪、氢氟噻嗪、苄氟噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯噻嗪(trichloromethiazide)、泊利噻嗪、苄噻嗪(benzothiazide)、依地尼酸、tricyclic、氯噻酮、furosemide、bumetanide、布美他尼、氨苯喋啶、阿米洛利和螺内酯；血栓溶解剂，如组织型纤维酶原激活剂(tPA)、重组 tPA、链激酶、尿激酶、尿激酶原和茴香酰化纤溶酶原链激酶激活剂复合物(APSAC)；抗糖尿病药，如双胍类(例如二甲双胍)、葡萄糖苷酶抑制剂(例如阿卡波糖)、胰岛素，氯茴苯酸类(例如瑞格列奈)，磺脲类(例如格列美脲、格列本脲和格列甲脲)、噻唑烷酮类(例如曲格列酮、罗格列酮和吡格列酮)和 PPAR- γ 激动剂；盐皮质激素受体拮抗剂，如螺内酯和依普利酮；生长激素促泌素； α_2 抑制剂；磷酸二酯酶抑制剂，如 PDE III 抑制剂(例如西洛他唑)和 PDE V 抑制剂(例如西地那非、他达拉非、伐地那非)；蛋白酪氨酸激酶抑制剂；抗炎药；抗增殖剂，如氨甲喋呤、FK506(他克莫司、Prograf)、吗替麦考酚酸；化学治疗剂；免疫抑制剂；抗癌剂和细胞毒类药物(例如烷化剂如氮芥，烷基磺酸酯类、亚硝脲类、乙烯亚胺类和三氮烯类)；抗代谢剂，如叶酸拮抗剂、嘌呤类似物和吡啶类似物；抗生素，如蒽环类，博来霉素、丝裂霉素、更生霉素和普卡霉素；酶，如 L-门冬酰胺酶；法呢基-蛋白转移酶抑制剂；激素类药物，如糖皮质激素(例如可的松)、雌激素/抗雌激素、雄激素/抗雄激素、孕激素和促黄体生成激素-释放激素拮抗剂，和醋酸奥曲肽；微管破坏剂，如海鞘素(ecteinascidins)；微管稳定剂，如紫杉醇、多西紫杉醇和埃博霉素 A-F；植物源产物，如长春花生物碱、鬼臼乙叉苷和紫杉烷类；和拓扑异构酶抑制剂；异戊二烯基蛋白转移酶抑制剂；和环孢菌素；类固醇，如泼尼松和地塞米松；细胞毒类药物，如硫唑嘌呤和环磷酰胺；TNF- α 抑制剂，如替尼达普；抗 TNF 抗体或可溶性 TNF 受体，如依那西普、雷帕霉素和来氟米特；和环氧合酶-2(COX-2)选择性抑制剂，如塞来考昔和罗非考昔；和混杂活性剂，如羧脲、丙卡巴肼、米托坦、六甲蜜胺、金化合物、铂配位络合物，如顺铂、沙铂和卡铂。

药盒/产品

为了在本文所述的治疗应用中使用,本文也描述药盒和产品。这种药盒可包含载体、包装(package)和容器(container),它们可被分隔以容纳一个或多个容器如小瓶、管及类似容器,每个所述容器包含一种用于本文所述方法的单独的成分。适合的容器包括例如瓶、小瓶、注射器和试管。该容器可由多种材料如玻璃或塑料形成。

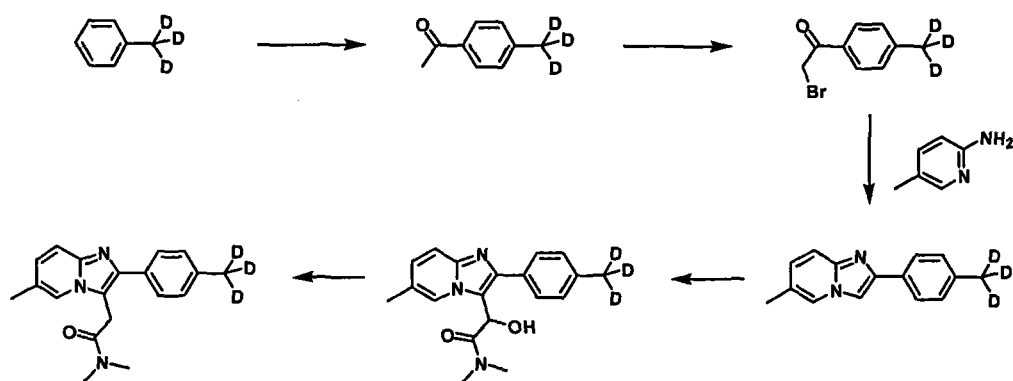
例如,该容器可包含任选在组合物中或与另一种本文所述的活性剂组合的一种或多种本文所述的化合物。该容器任选具有无菌入口(例如该容器可以是静脉内溶液袋或含有可被皮下注射针刺穿的塞的小瓶)。这种药盒任选包含具有识别说明的化合物与在本文所述的方法中使用相关的标签或说明书。

药盒通常包含一个或多个附加的容器,每个含有一种或多种不同的材料(例如任选以浓缩的形式的试剂和/或装置),所述材料根据商业和使用者立场是使用本文所述的化合物所需要的。这种材料的非限制性实例包括但不限于缓冲液、稀释剂、过滤器、针、注射器;载体、包装、容器、列出内含物(content)和/或使用说明的小瓶和/或管标签以及含有使用说明的包装插页(package insert)。通常还包括一组说明书。

标签可在该容器上或与容器结合。当形成该标签的字母、数字或其他字符(character)附着、模压或蚀刻至容器本身上时,则标签可在容器上;当标签例如以包装说明书存在于也容纳该容器的贮器(receptacle)或载体中时,则标签可与容器结合。标签可用于指示适于特定治疗应用的内含物。该标签还可指示如在本文所述的方法中使用内含物的说明。例如,可以在 Physicians' Desk Reference(医生案头参考)(PDR)中所示或以其他方式通过本领域普通技术人员所测定的量,使用这些其他治疗剂。

实施例

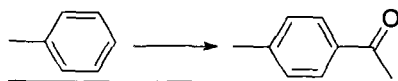
对于所有下列实施例,可利用本领域技术人员已知的标准的制备(work-up)和纯化方法。在方案1中所示例的合成方法学意欲通过使用特定实施例来例证可适用的化学,而不是表示本文要求保护的范围。



方案 1

实施例 1

1-对甲苯基-乙酮



将无水氯化铝(89.6g, 0.67mol)加至在 120mL 干燥二硫化碳中的甲苯(28.5g, 0.31mol)溶液。加热回流该混合物, 并且在 1 小时内加入乙酸酐(24.5g, 0.24mol)。再继续加热 1 小时。通过蒸馏去除溶剂。将反应混合物冷却, 并缓慢倾入剧烈搅拌的冰和盐酸的混合物中。用醚萃取该混合物数次。用水和 10%氢氧化钠洗涤合并的萃取液, 氯化钙干燥, 过滤, 并去除溶剂。蒸馏得到想要的产物 1-对甲苯-乙酮(27.08g)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.36 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 7.32 (d, 2H), 7.85 (d, 2H); EI-MS (M^+): 134。

实施例 2

2-溴-1-对甲苯基-1-乙酮

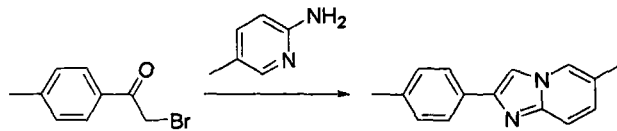


在室温将四丁基三溴化铵(2.2 g, 4.58 mmol)加至二氯甲烷-甲醇(50 ml-20 mL)中的 1-对甲苯基乙酮(0.5g, 4.16 mmol)溶液。搅拌该混合物直至橘色逐渐褪去。然后在减压下蒸馏溶剂, 并且用乙酸乙酯萃取所生成的沉淀。有机层用硫酸钠干燥, 并真空蒸发得到残留物, 通过快速柱色谱法纯化该残留物, 获得想要的产物 2-溴-1-对甲苯基-1-乙酮(0.74 g, 84%)。 ^1H

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.39 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.89 (d, 2H); ESI-MS (MH^+): 213 和 215。

实施例 3

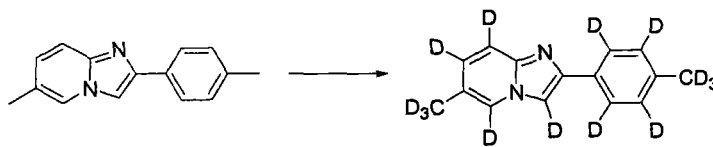
6-甲基-2-对甲苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶



将二甲基甲酰胺(2 mL)中的 2-溴-1-对甲苯基-1-乙酮(500 mg, 2.3 mmol)溶液缓慢加至二甲基甲酰胺(2 mL)中的 5-甲基-吡啶-2-基-胺(249 mg, 2.3 mmol)溶液。分批加入 $NaHCO_3$ (386 mg, 4.6 mmol)，并在室温搅拌该混合物 15 分钟。然后回流 1.5 小时。将反应混合物冷却，并倾入水(5 mL)中。收集固体，用水(2 mL)洗涤，并从二甲基甲酰胺(5 mL)重结晶，收获想要的产物 6-甲基-2-对甲苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶(360 mg, 70%)。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.27 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.08 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.29 (s, 1H); ESI-MS (MH^+): 223。

实施例 4

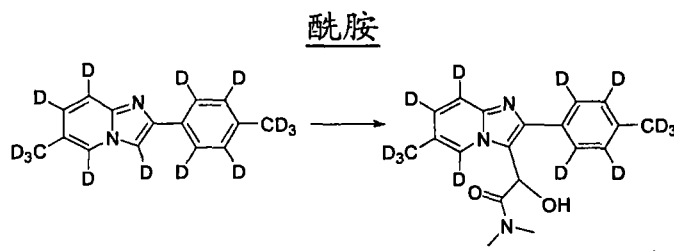
d_{14} -6-甲基-2-对甲苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶



通过使氮气流进入 6-甲基-2-对甲苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶(2g, 9 mmol)、10% Pd/C(20%重量, 0.4g)、甲酸钠(306 mg, 4.5 mmol)、 D_2O 和二噁烷(20ml, D_2O /二噁烷, 8/1, v/v)的混合物起泡 2 分钟，对该混合物进行脱气。将反应加热至 $160^\circ C$ 30 小时。将反应冷却，用甲醇萃取，干燥，浓缩并通过快速柱色谱法纯化，然后再重复此过程，收获想要的产物 d_{14} -6-甲基-2-对甲苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶(450 mg, 21%收率)。氘的结合百分比经由 NMR 确定。ESI-MS (MH^+) 237。

实施例 5

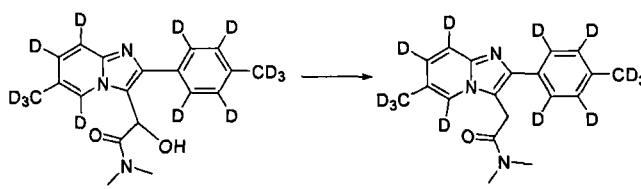
d_{13} -2-羟基-N,N-二甲基-2-(6-甲基-2-对甲苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-乙



在 60℃ 将 N,N-二甲基-2-氧代-乙酰胺半水化物(523 mg)加至 4-甲基-2-戊酮(10 mL)中的 d₁₄-6-甲基-2-对甲苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶(450 mg, 2 mmol)溶液, 并搅拌 3 小时。将温度升高至 80℃, 并维持搅拌另外的 12 小时。将反应冷却, 并在减压下去除溶剂。通过快速柱色谱法纯化残留物, 收获想要的产物 d₁₃-2-羟基-N,N-二甲基-2-(6-甲基-2-对甲苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-乙酰胺(400 mg, 60%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 0.24H), 7.28 (s, 0.30H), 5.73 (s, 1H), 4.92 (br, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); ESI-MS (MH)⁺ 337。

实施例 6

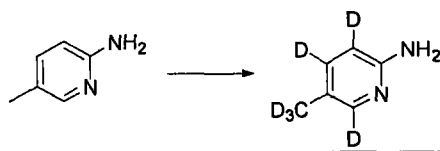
d₁₃-N,N-二甲基-2-(6-甲基-2-对甲苯基-咪唑并[1,2-α]吡啶-3-基)-乙酰胺 (d₁₃-吡唑坦)



在 40℃ 将三溴化磷加至四氢呋喃中的 d₁₃-2-羟基-N,N-二甲基-2-(6-甲基-2-对甲苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-乙酰胺(400 mg, 1.19 mmol)溶液。白色沉淀立即形成。回流加热该混合物直至反应完成。将混合物加至 NaHCO₃ 的饱和含水溶液(50 mL), 并用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并浓缩, 收获想要的产物 d₁₃-N,N-二甲基-2-(6-甲基-2-对甲苯基-咪唑并[1,2-α]吡啶-3-基)-乙酰胺(150 mg, 38%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (s, 0.27H), 4.11 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.90 (s, 3H); ESI-MS (MH)⁺: 321。

实施例 7

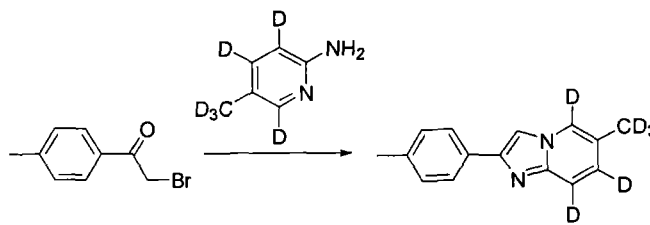
d₆-5-甲基-吡啶-2-基-胺



通过使氮气流进入 5-甲基-吡啶-2-基-胺(1g, 9.2 mmol)、10% Pd/C(20% 重量, 0.2 g)、甲酸钠(312 mg, 4.6 mmol)、D₂O 和二噁烷(34ml, D₂O/二噁烷, 8/1, v/v)的混合物起泡 2 分钟, 对该混合物进行脱气。将反应加热至 180°C 达 24 小时。将反应冷却, 过滤, 用甲醇洗涤, 浓缩并通过快速柱色谱法纯化, 收获想要的产物 d₆-5-甲基-吡啶-2-基-胺(661 mg, 58%)。¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 3.18 (s); ESI-MS (MH⁺): 115。

实施例 8

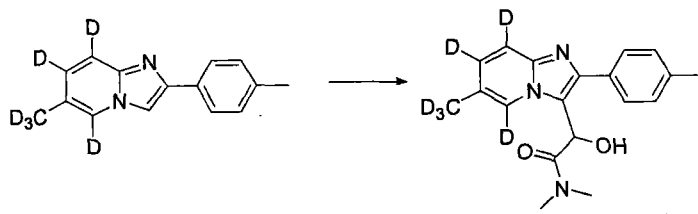
d₆-6-甲基-2-对甲苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶



通过将 d₆-5-甲基-吡啶-2-基-胺替代 5-甲基-吡啶-2-基-胺, 根据实施例 3 来制备。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.38 (s, 3H), 7.24 (d, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.83 (d, 2H); ESI-MS (MH⁺): 229。

实施例 9

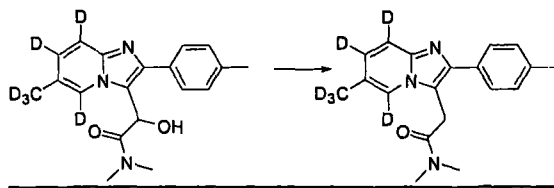
d₆-2-羟基-N,N-二甲基-2-(6-甲基-2-对甲苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-乙酰胺



根据实施例 5 来制备。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 2H), 7.28 (s, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.85 (br, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); ESI-MS (MH⁺): 330。

实施例 10

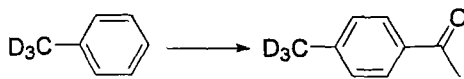
d_6 -N,N-二甲基-2-(6-甲基-2-对甲苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-乙酰胺(d_6 -吡唑坦)



根据实施例 6 来制备。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ESI-MS (MH^+): 314。

实施例 11

d_3 -1-对甲苯基-乙酮



通过将 d_3 -甲苯取代甲苯, 根据实施例 1 来制备, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H); EI-MS $m/z = 137$ (自由基正离子)。

实施例 12

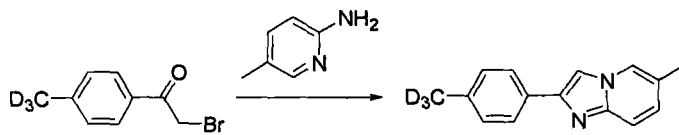
d_3 -2-溴-1-对甲苯基-乙酮



根据实施例 2 来制备, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.44 (s, 2H)。

实施例 13

d_3 -6-甲基-2-对甲苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶

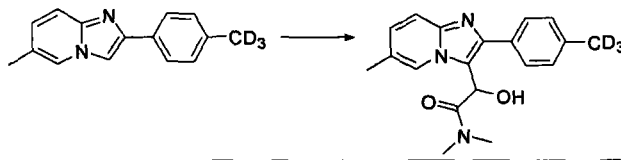


根据实施例 3 来制备, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H); ESI-MS $m/z = 226$ (MH^+)。

实施例 14

d_3 -2-羟基-N,N-二甲基-2-(6-甲基-2-对甲苯基-咪唑并

[1,2-a]吡啶-3-基)-乙酰胺

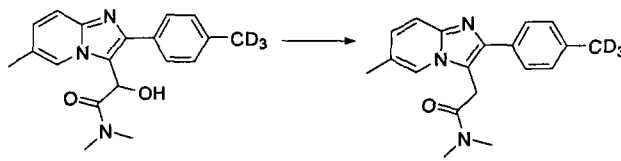


根据实施例 5 来制备, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ESI-MS $m/z = 327$ (MH^+).

实施例 15

d_3 -N,N-二甲基-2-(6-甲基-2-对甲苯基-咪唑并

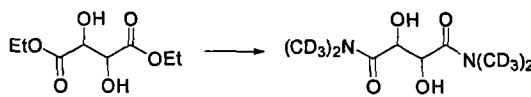
[1,2-a]吡啶-3-基)-乙酰胺(d_3 -吡唑坦)



根据实施例 6 来制备, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.26 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); ESI-MS $m/z=311$ (MH^+).

实施例 16

d_6 -2,3-二羟基-N,N,N',N'-四甲基琥珀酰胺

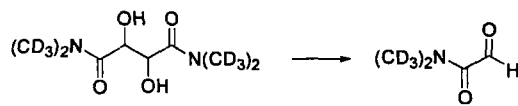


根据 Seebach 等 *Organic Syntheses* 1990, Coll. Vol. 7, 41, 进行此操作。将至少 450 mL (7 mol) 液态、无水、冷 (-78°C) d_6 -二甲胺倾入在 2-L Erlenmeyer 烧瓶中的 618 g (3 mol) 酒石酸二乙酯和 600 mL 新蒸馏过的甲醇的混合物。使该混合物短时间成涡旋, 并将之置于罩中 3 天, 且在适当的位置安放干燥管。在放入晶种并在制冷机中冷却过夜后, 经抽滤收集大量结晶。浓缩滤液, 放入晶种并冷却, 获得第二批产物。合并的结晶用冷甲

醇(-30℃)洗涤,并在 70-100℃(油浴)减压干燥,得到想要的产物 d_6 -2,3-二羟基-N,N,N',N'-四甲基琥珀酰胺。

实施例 17

d_6 -N,N-二甲基乙醛酰胺(glyoxamide)

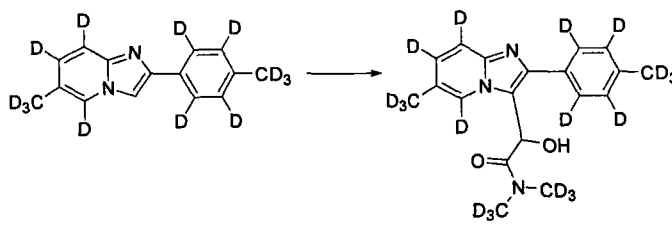


根据 Trova 等 *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11(13), 2695-2708, 进行此操作。在 0℃和干燥氮气下,加入高碘酸二水化物(12.2 mmol)时,将二氯甲烷(60 mL)中的 d_6 -2,3-二羟基-N,N,N',N'-四甲基琥珀酰胺(9.79 mmol)溶液磁力搅拌。将所生成的溶液搅拌 4.5 小时,从固体沉淀中倾析,硫酸钠干燥,过滤,并在减压下蒸发溶剂,得到想要的产物 d_6 -N,N-二甲基乙醛酰胺,为油。

实施例 18

d_{19} -2-羟基-N,N-二甲基-2-(6-甲基-2-对甲苯基-咪唑并

[1,2-a]吡啶-3-基)-乙酰胺

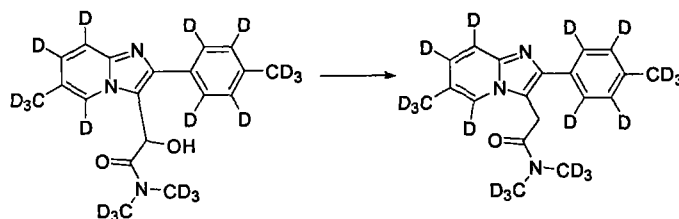


通过将 d_6 -N,N-二甲基乙醛酰胺替代 N,N-二甲基乙醛酰胺,根据实施例 5 制备该标题化合物。

实施例 19

d_{19} -N,N-二甲基-2-(6-甲基-2-对甲苯基-咪唑并

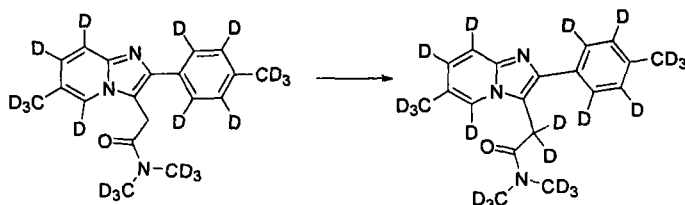
[1,2- α]吡啶-3-基)-乙酰胺(d_{19} -吡唑坦)



根据实施例 6 制备该标题化合物。

实施例 20

d₂₁-N,N-二甲基-2-(6-甲基-2-对甲苯基-咪唑并 [1,2-α]吡啶-3-基)-乙酰胺(d₂₁-吡唑坦)



将 d₁₉-吡唑坦(0.014 mmol)溶解于 0.5 ml d₄-甲醇中, 并且在室温逐滴加至 D₂O 中的 0.1M 碳酸钠溶液(pH=11.4); 将所得溶液搅拌 4 天, 用二氯甲烷稀释, 用盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。在减压下去除溶剂, 收获想要的产物 d₂₁-吡唑坦。

实施例 21

体外肝微粒体稳定性分析

以在 2%NaHCO₃(2.2 mM NADPH、25.6 mM 葡萄糖 6-磷酸盐、6 单位/mL 葡萄糖 6-磷酸盐脱氢酶和 3.3 mM MgCl₂)中的具有 NADPH 生成系统的 1 mg/mL 肝微粒体蛋白, 进行肝微粒体稳定性分析。将测试化合物制备成在 20%乙腈-水中的溶液, 然后加至测定混合物(最终测定浓度 5 mg/mL)并且在 37°C 孵育。在测定法中乙腈的最终浓度为<1%。在第 0、15、30、45 和 60 分钟取出等份试样(50μL), 并且用冰冷的乙腈(200 μL)稀释以终止反应。以 12000 RPM 离心样品 10 分钟以使蛋白质沉淀。将上清液转移至微量离心管, 并且贮藏用于测试化合物的降解半衰期的 LC/MS/MS 分析。因此已发现, 在这种测定法中测试的根据本发明的式(1)化合物显示降解半衰期较非同位素富集的药物增加 10%或更多。例如, d₃-吡唑坦(实施例 15)、d₆-吡唑坦(实施例 10)和 d₁₃-吡唑坦(实施例 6)的降解半衰期较非同位素富集的吡唑坦增加 15-66%。

实施例 22

使用人细胞色素 P₄₅₀酶的体外代谢

使用杆状病毒表达系统(BD Biosciences)从对应的人 cDNA 表达细胞色素 P₄₅₀ 酶。在 37℃ 将含有 0.8 毫克每毫升蛋白、1.3 毫摩尔 NADP⁺、3.3 毫摩尔葡萄糖-6-磷酸盐、0.4 U/mL 葡萄糖-6-磷酸盐脱氢酶、3.3 毫摩尔氯化镁和 0.2 毫摩尔式 1 的化合物的 0.25 毫升反应混合物、在 100 毫摩尔磷酸钾(pH 7.4)中的对应的非同位素富集的化合物或标准品或对照孵育 20 分钟。孵育后,通过加入适当的溶剂(例如乙腈、20%三氯乙酸、94%乙腈/6%冰醋酸、70%高氯酸、94%乙腈/6%冰醋酸)终止反应,并且离心(10,000 g)3 分钟。上清液通过 HPLC/MS/MS 分析。

细胞色素 P ₄₅₀	标准品
CYP1A2	非那西丁
CYP2A6	香豆素
CYP2B6	[¹³ C]-(S)-美芬妥英
CYP2C8	紫杉醇
CYP2C9	双氯芬酸
CYP2C19	[¹³ C]-(S)-美芬妥英
CYP2D6	(+/-)-丁哌洛尔
CYP2E1	氯唑沙宗
CYP3A4	睾酮
CYP4A	[¹³ C]-月桂酸

实施例 23

戊巴比妥诱导的小鼠睡眠试验

雄性 Swiss 小鼠(20-25 g)随机分成 10 组,并且圈养在 24±1℃、具有 12 小时光照-黑暗循环的动物饲养所中。将测试化合物溶解于二甲基亚砜,作为 50 mg/mL 的储备溶液。在静脉内施用戊巴比妥钠(25 mg/kg)前 30 分钟,每组用测试化合物 i.p.注射。对照组用二甲基亚砜单独 i.p.处理以确定催眠的持续时间。测试动物和对照动物中的睡眠时间通过测量正位反射的丧失和恢复的时间之差来确定。