

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 209/14 (2006.01)

C07D 209/16 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780042774.9

[43] 公开日 2010 年 3 月 31 日

[11] 公开号 CN 101687788A

[22] 申请日 2007.10.19

[21] 申请号 200780042774.9

[30] 优先权

[32] 2006.10.19 [33] US [31] 60/853,243

[86] 国际申请 PCT/US2007/081977 2007.10.19

[87] 国际公布 WO2008/049116 英 2008.4.24

[85] 进入国家阶段日期 2009.5.18

[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 王 磊 过晓东

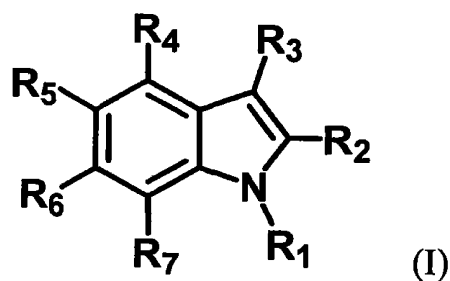
权利要求书 15 页 说明书 89 页

[54] 发明名称

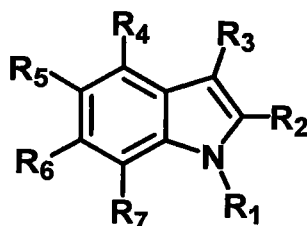
取代的吲哚

[57] 摘要

本文公开的是式(I)的取代的吲哚、其制备方法、其药物组合物和它们的使用方法。



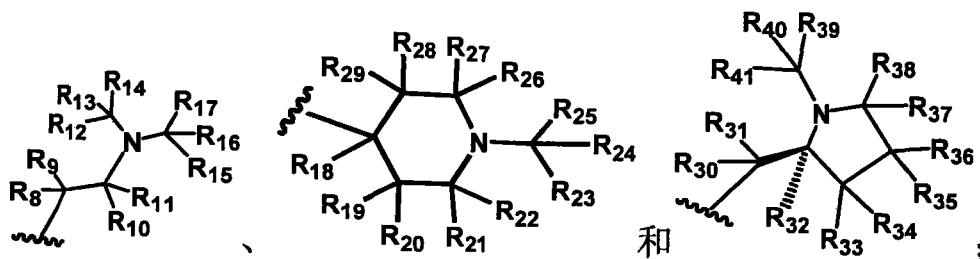
1. 一种具有结构式 I 的化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物,



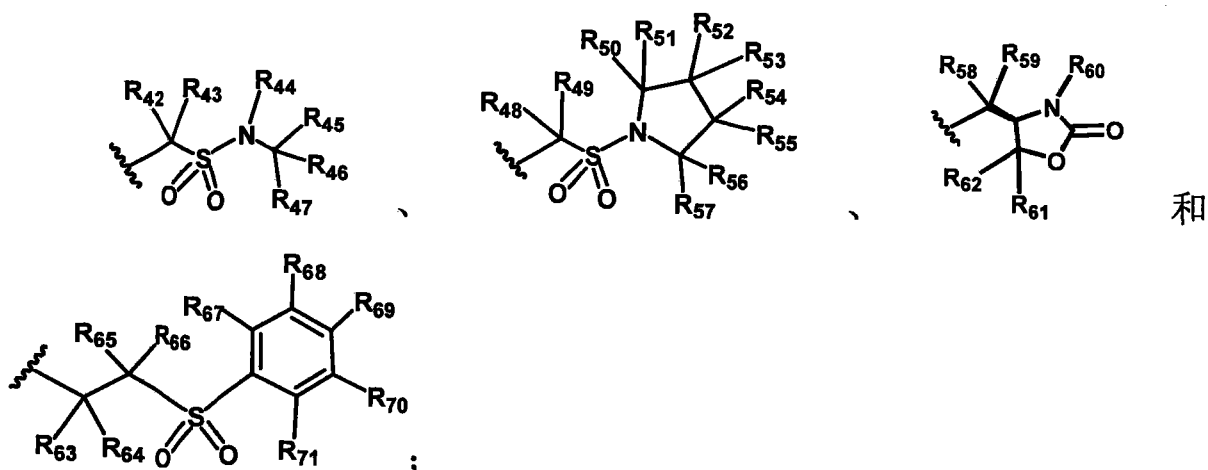
(I)

其中:

R_3 选自以下组中:



R_5 选自以下组中:

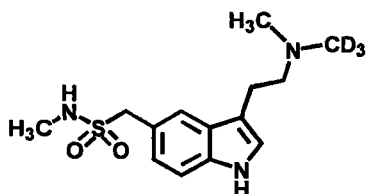


R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、

R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 、 R_{57} 、 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{62} 、 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{70} 和 R_{71} 独立地选自氢和氘组成的组；

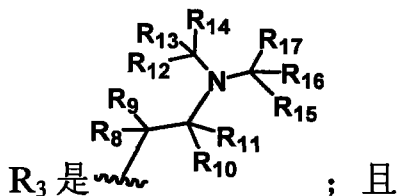
条件是 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 、 R_{57} 、 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{62} 、 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{70} 和 R_{71} 中至少一个是氘；且

条件是具有结构式 I 的化合物不能是：

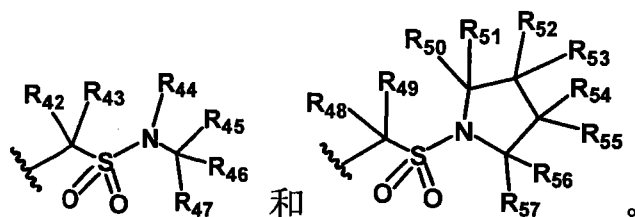


2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中所述化合物是基本上单一对映体、约 90%或更多重量的(-)-对映体和约 10%或更少重量的(+)-对映体的混合物、约 90%或更多重量的(+)-对映体和约 10%或更少重量的(-)-对映体的混合物、基本上个体非对映体、约 90%或更多重量的个体非对映体和约 10%或更少重量的任何其他非对映体的混合物、或约 90%或更多重量的个体非对映体和约 10%或更少重量的任何其他非对映体的混合物。

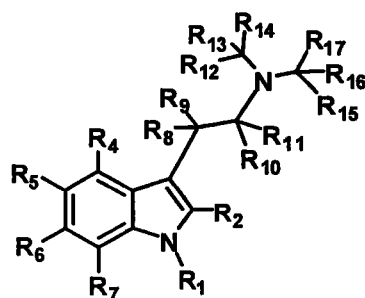
3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中：



R_5 选自以下组中：



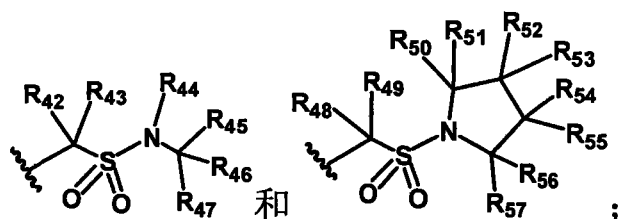
4. 一种具有结构式 II 的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物，



(II)

其中：

R_5 选自以下组中：



R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 和 R_{57} 独立地选自由氢和氘组成的组；且

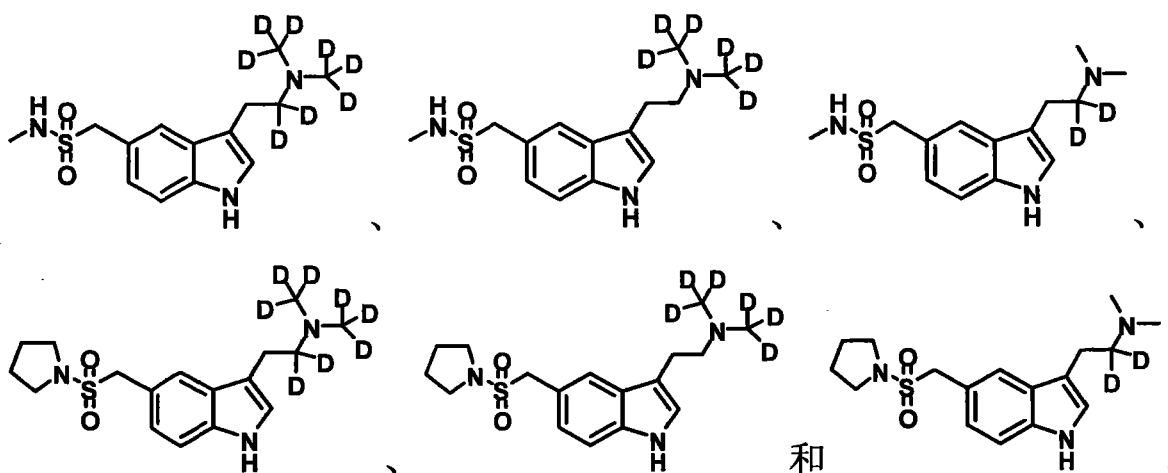
R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 每个都是氘， R_{10} 和 R_{11} 每个都是氢且 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 每个都是氘，或 R_{10} 和 R_{11} 每个都是氘且 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 每个都是氢。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物，其中所述化合物是基本上单一对映体、约 90%或更多重量的(-)-对映体和约 10%或更少重量的(+)-对映体的混合物、约 90%或更多重量的(+)-对映体和约 10%或更少重量的(-)-对映体的

混合物、基本上个体非对映体、约 90%或更多重量的个体非对映体和约 10%或更少重量的任何其他非对映体的混合物、或约 90%或更多重量的个体非对映体和约 10%或更少重量的任何其他非对映体的混合物。

6. 根据权利要求 4 所述的化合物, 其中 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 每个都具有至少 50%的氘富集, R_{10} 和 R_{11} 每个都是氢且 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 每个都具有至少 50%的氘富集, 或 R_{10} 和 R_{11} 每个都具有至少 50%的氘富集且 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 每个都是氢。

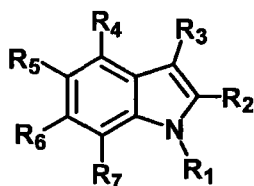
7. 一种选自以下组中的化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物:



8. 根据权利要求 7 所述的化合物, 其中所述化合物是基本上单一对映体、约 90%或更多重量的(-)-对映体和约 10%或更少重量的(+)-对映体的混合物、约 90%或更多重量的(+)-对映体和约 10%或更少重量的(-)-对映体的混合物、基本上个体非对映体、约 90%或更多重量的个体非对映体和约 10%或更少重量的任何其他非对映体的混合物、或约 90%或更多重量的个体非对映体和约 10%或更少重量的任何其他非对映体的混合物。

9. 根据权利要求 7 所述的化合物, 其中所述氘中的每个都具有至少 50%的氘富集。

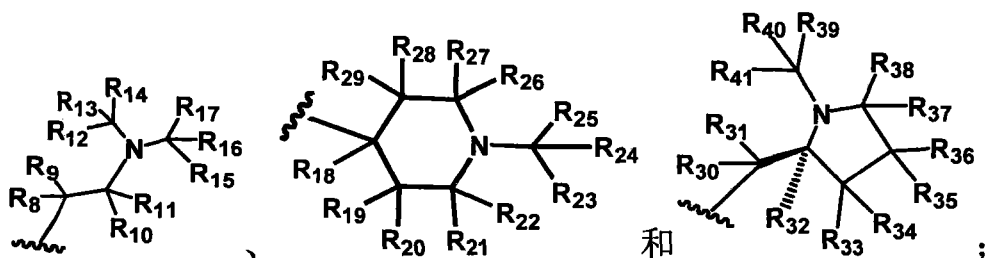
10. 一种药物组合物, 其包含药学上可接受的载体和具有结构式 III 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物,



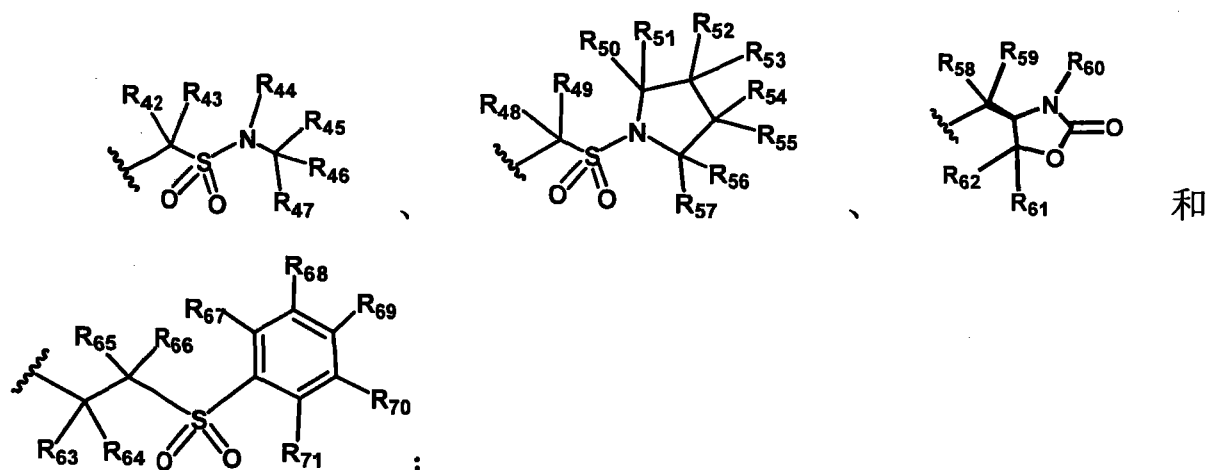
(III)

其中:

R₃ 选自以下组中:



R₅ 选自以下组中:

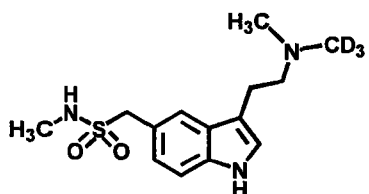


R₁、R₂、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄、R₅₅、R₅₆、R₅₇、R₅₈、R₅₉、R₆₀、R₆₁、R₆₂、R₆₃、R₆₄、R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀ 和 R₇₁ 独立地选自由氢和氘组成的组; 且

条件是 R₁、R₂、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、

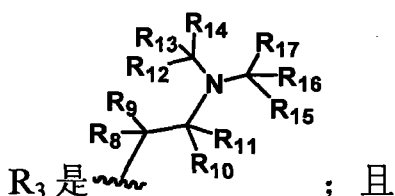
R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 、 R_{57} 、 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{62} 、 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{70} 和 R_{71} 中至少一个是氘。

11. 根据权利要求 10 所述的药物组合物, 条件是所述化合物不能是:

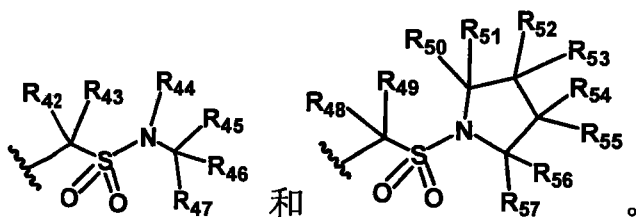


12. 根据权利要求 11 所述的药物组合物, 其中所述化合物是基本上单一对映体、约 90%或更多重量的(-)-对映体和约 10%或更少重量的(+)-对映体的混合物、约 90%或更多重量的(+)-对映体和约 10%或更少重量的(-)-对映体的混合物、基本上个体非对映体、约 90%或更多重量的个体非对映体和约 10%或更少重量的任何其他非对映体的混合物、或约 90%或更多重量的个体非对映体和约 10%或更少重量的任何其他非对映体的混合物。

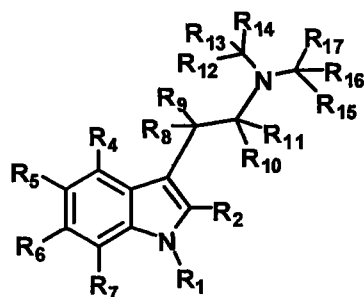
13. 根据权利要求 11 所述的药物组合物, 其中:



R_5 选自以下组中:



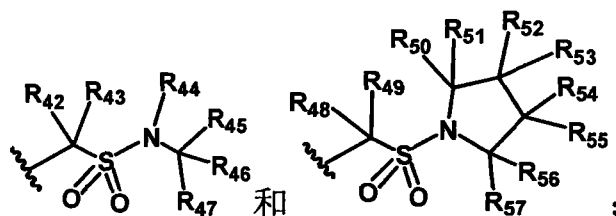
14. 根据权利要求 10 所述的药物组合物, 其中所述化合物具有结构式 II 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物,



(II)

其中：

R_5 选自以下组中：



R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 和 R_{57} 独立地选自由氢和氘组成的组；且

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 每个都是氘， R_{10} 和 R_{11} 每个都是氢且 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 每个都是氘，或 R_{10} 和 R_{11} 每个都是氘且 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 每个都是氢。

15. 根据权利要求 14 所述的药物组合物，其中所述组合物适于口服、胃肠外、鼻内或静脉内输注施用。

16. 根据权利要求 14 所述的药物组合物，其中所述组合物包括片剂或胶囊。

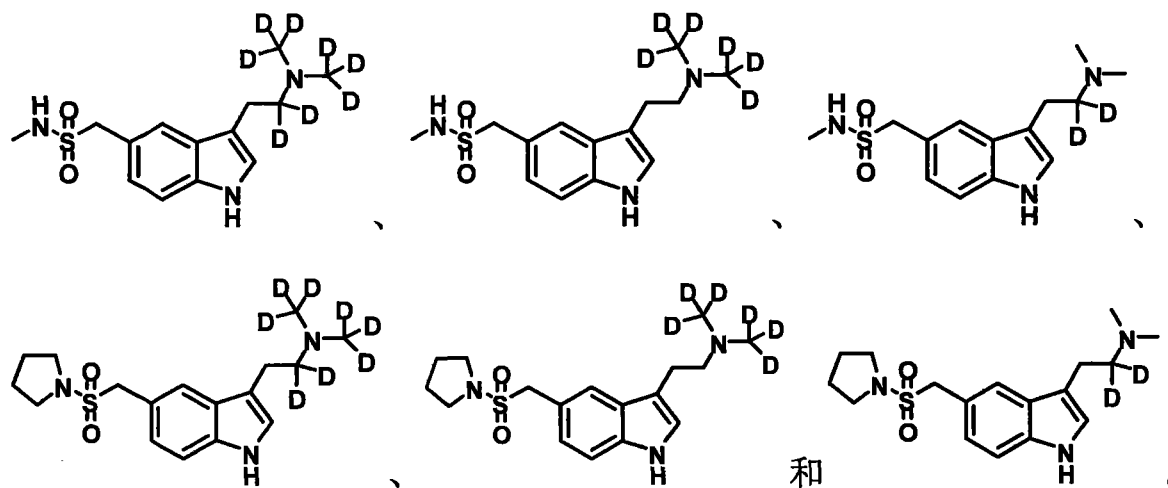
17. 根据权利要求 14 所述的药物组合物，其中权利要求 4 的所述化合物以 0.5 至 300 毫克的剂量被施用。

18. 根据权利要求 14 所述的药物组合物，其中所述化合物是基本上单一对映体、约 90%或更多重量的(-)-对映体和约 10%或更少重量的(+)-对映体的混合物、约 90%或更多重量的(+)-对映体和约 10%或更少重量的(-)-对映体的混合物。

映体的混合物、基本上个体非对映体、约 90%或更多重量的个体非对映体和约 10%或更少重量的任何其他非对映体的混合物、或约 90%或更多重量的个体非对映体和约 10%或更少重量的任何其他非对映体的混合物。

19. 根据权利要求 14 所述的药物组合物, 其中 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 每个都具有至少 50%的氘富集, R_{10} 和 R_{11} 每个都是氢且 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 每个都具有至少 50%的氘富集, 或 R_{10} 和 R_{11} 每个都具有至少 50%的氘富集且 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 每个都是氢。

20. 一种药物组合物, 其包含药学上可接受的载体和选自以下组中的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物:



21. 根据权利要求 20 所述的药物组合物, 其中所述组合物适于口服、胃肠外、鼻内或静脉内输注施用。

22. 根据权利要求 20 所述的药物组合物, 其中所述组合物包括片剂或胶囊。

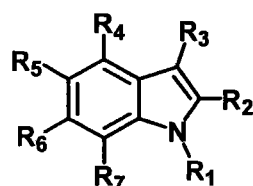
23. 根据权利要求 20 所述的药物组合物, 其中权利要求 8 的所述化合物以 0.5 至 300 毫克的剂量被施用。

24. 根据权利要求 20 所述的药物组合物, 其中所述化合物是基本上单一对映体、约 90%或更多重量的(-)-对映体和约 10%或更少重量的(+)-对映体的混合物、约 90%或更多重量的(+)-对映体和约 10%或更少重量的(-)-对映体的混合物、基本上个体非对映体、约 90%或更多重量的个体非对映体

和约 10%或更少重量的任何其他非对映体的混合物、或约 90%或更多重量的个体非对映体和约 10%或更少重量的任何其他非对映体的混合物。

25. 根据权利要求 20 所述的药物组合物, 其中所述氈中的每个都具有至少 50%的氈富集。

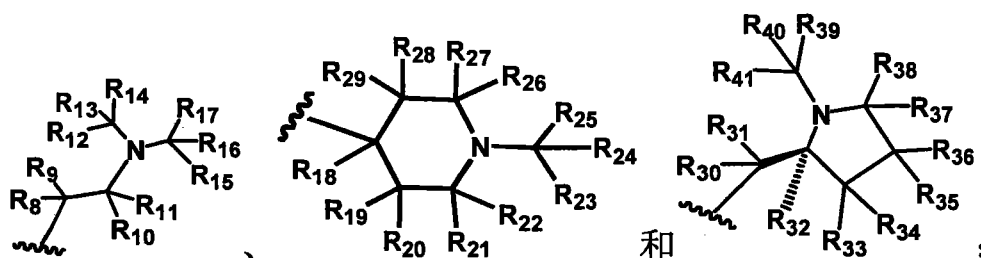
26. 一种治疗罹患选自由头痛、运动失调、抑郁和焦虑组成的组中的病症的受治疗者的方法, 其包括对所述受治疗者施用治疗有效量的具有结构式 III 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物,



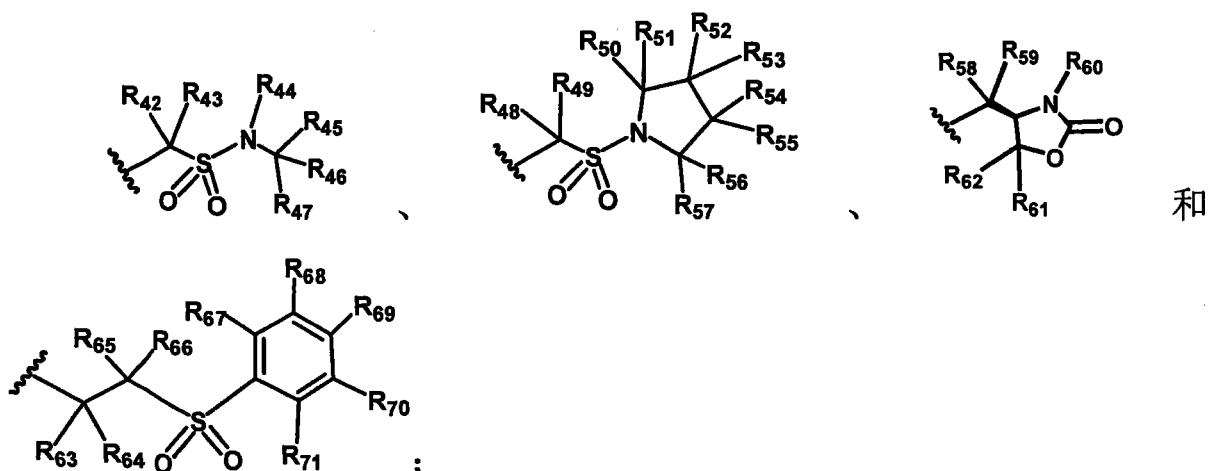
(III)

其中:

R_3 选自以下组中:



R_5 选自以下组中:



R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、

R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄、R₅₅、R₅₆、R₅₇、R₅₈、R₅₉、R₆₀、R₆₁、R₆₂、R₆₃、R₆₄、R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀ 和 R₇₁ 独立地选自氢和氘组成的组；且

条件是 R₁、R₂、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄、R₅₅、R₅₆、R₅₇、R₅₈、R₅₉、R₆₀、R₆₁、R₆₂、R₆₃、R₆₄、R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀ 和 R₇₁ 中至少一个是氘。

27. 根据权利要求 26 所述的方法，其中所述病症是有先兆的偏头痛。

28. 根据权利要求 26 所述的方法，其中所述病症是无先兆的偏头痛。

29. 根据权利要求 26 所述的方法，其中所述化合物具有下述性质中的至少一种：

a) 相比于非同位素富集的化合物，所述化合物或其代谢产物的血浆水平的个体间差异减少；

b) 相比于非同位素富集的化合物，其每剂量单位所述化合物的平均血浆水平增加；

c) 相比于非同位素富集的化合物，其每剂量单位所述化合物的至少一种代谢产物的平均血浆水平减少；和

d) 相比于非同位素富集的化合物，其每剂量单位在所述受治疗者的治疗期间的临床效果得以改善。

30. 根据权利要求 29 所述的方法，其中所述化合物具有下述性质中的至少两种：

a) 相比于非同位素富集的化合物，所述化合物或其代谢产物的血浆水平的个体间差异减少；

b) 相比于非同位素富集的化合物,其每剂量单位所述化合物的平均血浆水平增加;

c) 相比于非同位素富集的化合物,其每剂量单位所述化合物的至少一种代谢产物的平均血浆水平减少; 和

d) 相比于非同位素富集的化合物,其每剂量单位在所述受治疗者的治疗期间的临床效果得以改善。

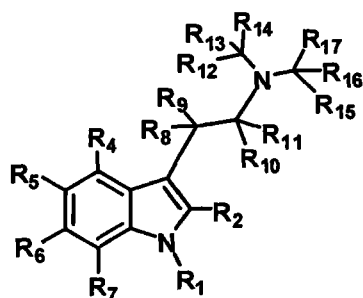
31. 根据权利要求 26 所述的方法,其中所述化合物相比于非同位素富集的化合物,其每剂量单位通过所述受治疗者中的至少一种多态表达的细胞色素 P₄₅₀ 同工型的代谢减少。

32. 根据权利要求 31 所述的方法,其中所述细胞色素 P₄₅₀ 同工型选自 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6 组成的组。

33. 根据权利要求 26 所述的方法,其中所述化合物相比于非同位素富集的化合物特征在于:其每剂量单位在所述受治疗者中的至少一种细胞色素 P₄₅₀ 或单胺氧化酶同工型的抑制减少。

34. 根据权利要求 33 所述的方法,其中所述细胞色素 P₄₅₀ 或单胺氧化酶同工型选自以下组中: 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、CYP51、MAO_A 和 MAO_B。

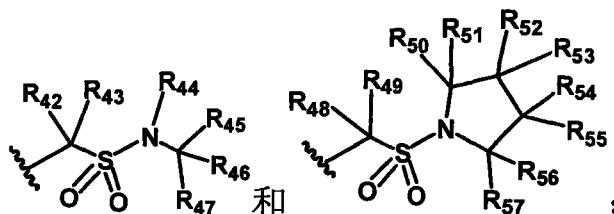
35. 一种治疗罹患选自由头痛、运动失调、抑郁和焦虑组成的组中的病症的受治疗者的方法,其包括对所述受治疗者施用治疗有效量的具有结构式 II 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物,



(II)

其中:

R_5 选自以下组中:



R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 和 R_{57} 独立地选自由氢和氘组成的组; 且

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 每个都是氘, R_{10} 和 R_{11} 每个都是氢且 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 每个都是氘, 或 R_{10} 和 R_{11} 每个都是氘且 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 每个都是氢。

36. 根据权利要求 35 所述的方法, 其中所述病症是有先兆的偏头痛。

37. 根据权利要求 35 所述的方法, 其中所述病症是无先兆的偏头痛。

38. 根据权利要求 35 所述的方法, 其中所述化合物具有下述性质中的至少一种:

a) 相比于非同位素富集的化合物, 所述化合物或其代谢产物的血浆水平的个体间差异减少;

b) 相比于非同位素富集的化合物, 其每剂量单位所述化合物的平均血浆水平增加;

c) 相比于非同位素富集的化合物,其每剂量单位所述化合物的至少一种代谢产物的平均血浆水平减少;和

d) 相比于非同位素富集的化合物,其每剂量单位在所述受治疗者的治疗期间的临床效果得以改善。

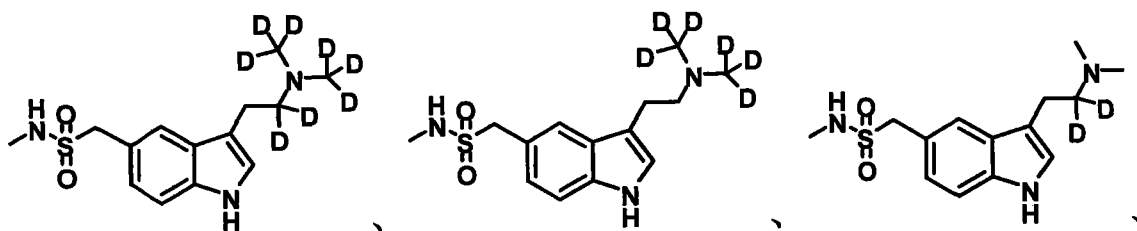
39. 根据权利要求 35 所述的方法,其中所述化合物相比于非同位素富集的化合物,其每剂量单位通过所述受治疗者中的至少一种多态表达的细胞色素 P₄₅₀ 同工型的代谢减少。

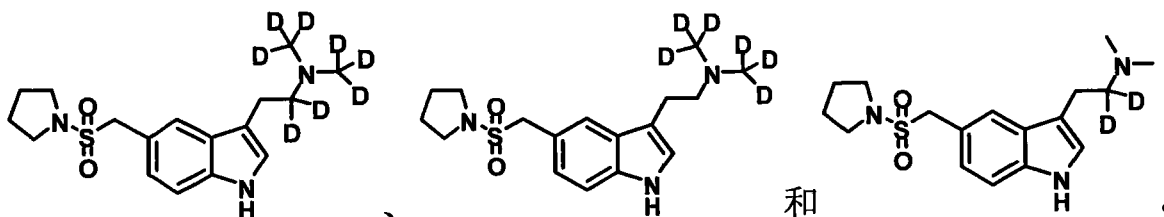
40. 根据权利要求 39 所述的方法,其中所述细胞色素 P₄₅₀ 同工型选自由 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6 组成的组。

41. 根据权利要求 35 所述的方法,其中所述化合物相比于非同位素富集的化合物特征在于:其每剂量单位在所述受治疗者中的至少一种细胞色素 P₄₅₀ 或单胺氧化酶同工型的抑制减少。

42. 根据权利要求 41 所述的方法,其中所述细胞色素 P₄₅₀ 或单胺氧化酶同工型选自以下组中: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、CYP51、MAO_A 和 MAO_B。

43. 一种治疗罹患选自由头痛、运动失调、抑郁和焦虑组成的组中的病症的受治疗者的方法,其包括对所述受治疗者施用治疗有效量的选自以下组中的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物:





44. 根据权利要求 43 所述的方法, 其中所述病症是有先兆的偏头痛。

45. 根据权利要求 43 所述的方法, 其中所述病症是无先兆的偏头痛。

46. 根据权利要求 43 所述的方法, 其中所述化合物具有下述性质中的至少一种:

a) 相比于非同位素富集的化合物, 所述化合物或其代谢产物的血浆水平的个体间差异减少;

b) 相比于非同位素富集的化合物, 其每剂量单位所述化合物的平均血浆水平增加;

c) 相比于非同位素富集的化合物, 其每剂量单位所述化合物的至少一种代谢产物的平均血浆水平减少; 和

d) 相比于非同位素富集的化合物, 其每剂量单位在所述受治疗者的治疗期间的临床效果得以改善。

47. 根据权利要求 43 所述的方法, 其进一步使得所述化合物相比于非同位素富集的化合物, 其每剂量单位通过受治疗者中的至少一种多态表达的细胞色素 P₄₅₀ 同工型的代谢减少。

48. 根据权利要求 47 所述的方法, 其中所述细胞色素 P₄₅₀ 同工型选自由 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6 组成的组。

49. 根据权利要求 43 所述的方法, 其中所述化合物相比于非同位素富集的化合物特征在于: 其每剂量单位在所述受治疗者中的至少一种细胞色素 P₄₅₀ 或单胺氧化酶同工型的抑制减少。

50. 根据权利要求 49 所述的方法, 其中所述细胞色素 P₄₅₀ 或单胺氧化酶同工型选自以下组中: 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、CYP51、MAO_A和MAO_B。

取代的吲哚

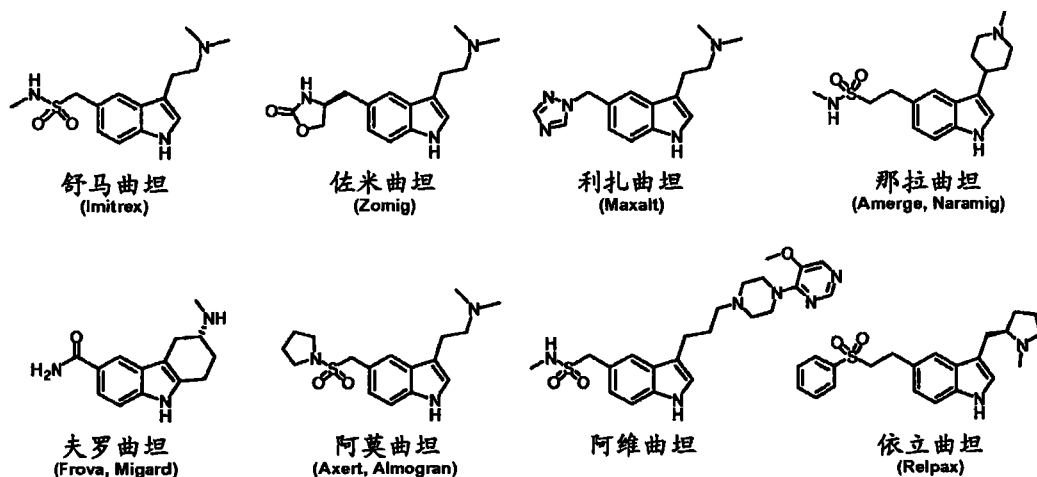
本申请要求于 2006 年 10 月 19 日提交的美国临时申请第 60/853,243 号的优先权权益，据此其公开内容通过引用并入，如同将其全部内容写入本文。

技术领域

本文公开的是新的取代的吲哚、其制备方法和药物组合物。还公开了它们用于治疗、预防或改善头痛、运动失调、抑郁和焦虑和/或通过调控 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体而改善的任何其他疾病、病症或病状的方法。

背景技术

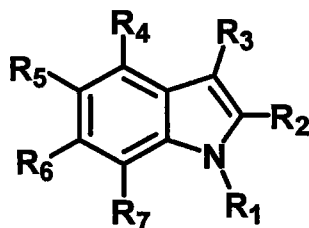
据称，舒马曲坦(Imitrex®，其在美国专利第 4,816,470 号(于 1989 年 3 月 28 日授权)、第 5,037,845 号(于 1991 年 8 月 6 日授权)、第 5,863,559 号(于 1999 年 1 月 26 日授权)、第 6,020,001 号(于 2000 年 2 月 1 日授权)和第 6,368,627 号(2002 年 4 月 9 日授权)中公开)通过激动 5-羟色胺 1B(5-HT_{1B})和 5-羟色胺 1D(5-HT_{1D})受体而减轻偏头痛的急性症状和病因(cause)。这种受体调控引起中枢神经系统、特别是硬膜和基底动脉的脉管系统的短暂血管收缩。常见的这类治疗剂通常被称为“曲坦类(triptans)”且包括佐米曲坦、利扎曲坦、那拉曲坦、夫罗曲坦(frovatriptan)、阿莫曲坦(在美国专利第 5,565,447 号(于 1996 年 10 月 15 日授权)中公开)、阿维曲坦(avitriptan) (III 期)和依立曲坦以及第一个曲坦类药(first-in-class)舒马曲坦。



已经广泛综述了这种药物的优点和缺点。这些缺点中的一些可追溯到代谢相关的现象。舒马曲坦通过氧化降解和共轭降解 (conjugative degradation) 在体内转化成多种代谢产物。N,N-二甲基氨基乙基的氧化代谢产生惰性的初级代谢产物即取代的吲哚乙酸。这种氧化转化(或类似变体)在这类药物中是常见的。此外,因为舒马曲坦主要被单胺氧化酶 A (MAOA)——一种负责内源性神经递质和数种中枢作用性药物的转化的酶代谢,所以多重用药(polypharmacy)必然是复杂的,且具有不良事件的可能。这种现象增加了对多重用药响应的病人间差异。这类药物的其他成员也可通过本文所公开的方法以达到治疗性益处的方式经 MAO 和 P450 (CYP)代谢。一些具体药物及其生物氧化剂是:阿莫曲坦(MAOA、CYP3A4、CYP2D6)、依立曲坦(CYP3A4)、夫罗曲坦(CYP1A2)、那拉曲坦(至今未确认的 CYP、MAOA)、利扎曲坦(MAOA)和佐米曲坦(CYP1A2、MAOA)。

本发明的各方面并不限于特定的合成方法、特定的药物载体或限于具体药物制剂或施用方案,当然因此可改变。本文所用的术语是仅用来描述具体的实施方案,并不旨在限制。

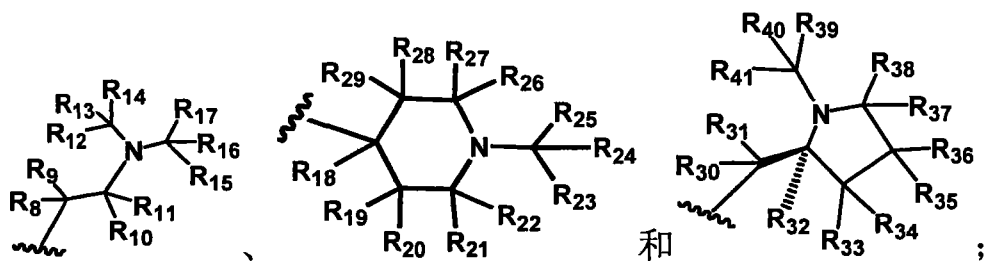
在本发明的某些实施方案中,化合物具有结构式 I 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物,



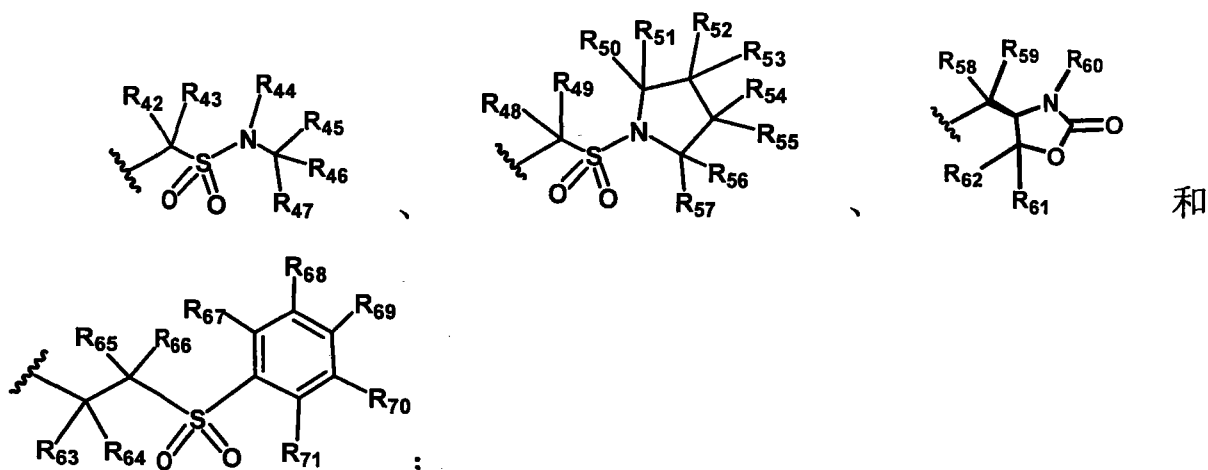
(I)

其中:

R_3 选自以下组中:



R_5 选自以下组中:

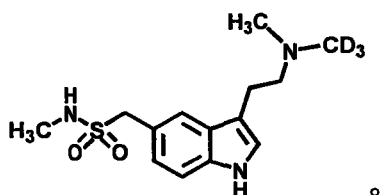


R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 、 R_{57} 、 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{62} 、 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{70} 和 R_{71} 独立地选自由氢和氘组成的组;

条件是 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 、 R_{57} 、 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{62} 、 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、

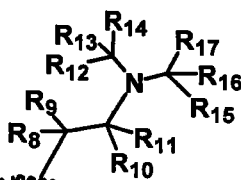
R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{70} 和 R_{71} 中至少一个是氘；且

条件是具有结构式 I 的化合物不能是：



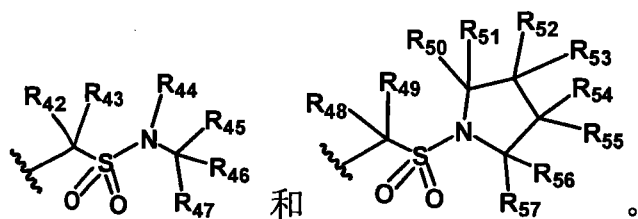
本文所公开的某些化合物可具有有用的 5-HT_{1B} 和/或 5-HT_{1D} 受体调控活性，且可用来治疗或预防 5-HT_{1B} 和/或 5-HT_{1D} 受体起活性作用的疾病或病状。因此，在广泛的方面中，某些实施方案还提供了包含一种或多种本文所公开的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物，以及制备和使用所述化合物和组合物的方法。某些实施方案提供了用于调节 5-HT_{1B} 和/或 5-HT_{1D} 受体的方法。其他实施方案提供了用于治疗有这种治疗需要的患者中的 5-HT_{1B} 和/或 5-HT_{1D} 受体介导的病症的方法，所述方法包括对所述患者施用治疗有效量的根据本发明的化合物或组合物。还提供了本文所公开的某些化合物在制备用于治疗通过调控 5-HT_{1B} 和/或 5-HT_{1D} 受体而改善的疾病或病状的药物中的应用。

在进一步的实施方案中，具有结构式 I 的化合物是基本上单一对映体、约 90%或更多重量的(-)-对映体和约 10%或更少重量的(+)-对映体的混合物、约 90%或更多重量的(+)-对映体和约 10%或更少重量的(-)-对映体的混合物、基本上个体非对映体、约 90%或更多重量的个体非对映体和约 10%或更少重量的任何其他非对映体的混合物、或约 90%或更多重量的个体非对映体和约 10%或更少重量的任何其他非对映体的混合物。

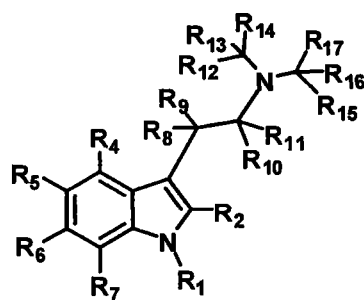


在更进一步的实施方案中， R_3 是 ；且

R_5 选自以下组中：



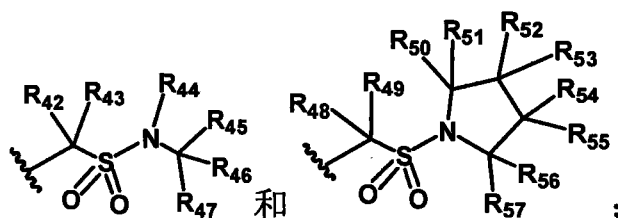
在某些实施方案中，本发明的化合物具有结构式 II 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物，



(II)

其中：

R_5 选自以下组中：



R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 和 R_{57} 独立地选自由氢和氘组成的组；且

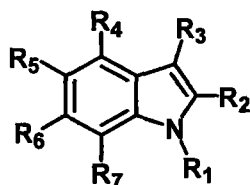
R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 每个都是氘， R_{10} 和 R_{11} 每个都是氢且 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 每个都是氘，或 R_{10} 和 R_{11} 每个都是氘且 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 每个都是氢。

在进一步的实施方案中，具有结构式 II 的化合物是基本上单一对映体、约 90% 或更多重量的(-)-对映体和约 10% 或更少重量的(+)-对映体的混合物、约 90% 或更多重量的(+)-对映体和约 10% 或更少重量的(-)-对映体的混

和约 10%或更少重量的任何其他非对映体的混合物。

在进一步的实施方案中,所述氘的每个都具有至少 50%的氘富集。

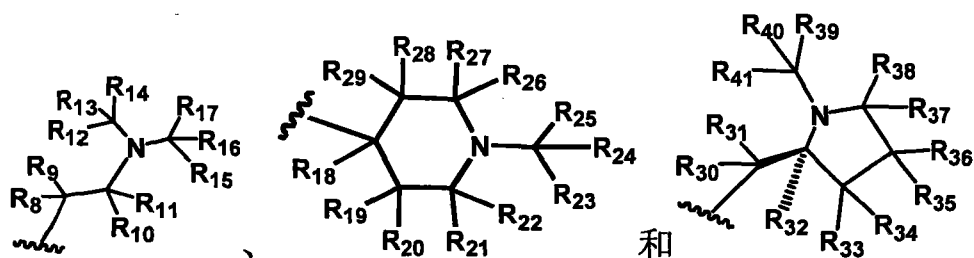
在本发明的某些实施方案中,化合物具有结构式 III 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物,



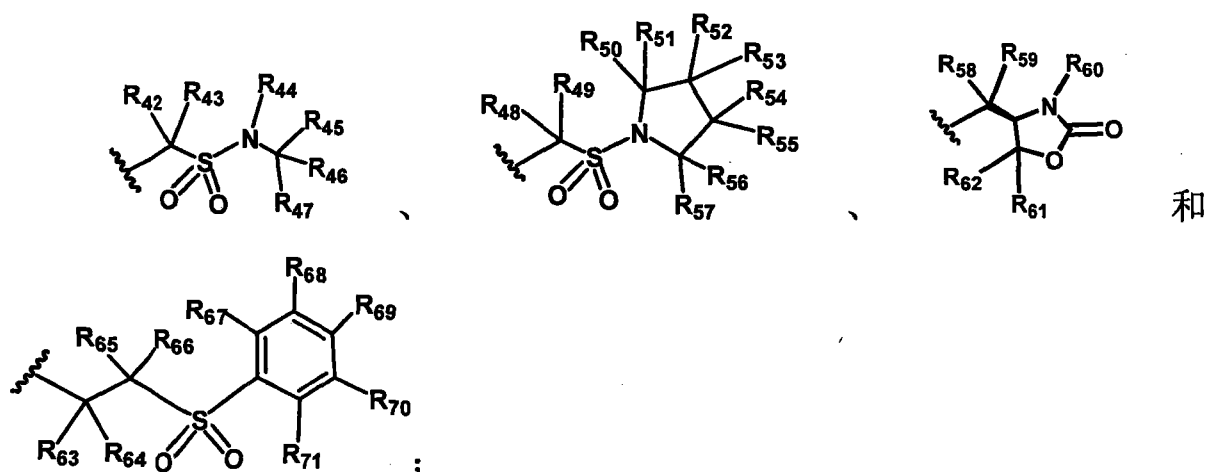
(III)

其中:

R₃ 选自以下组中:



R₅ 选自以下组中:



R₁、R₂、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、
R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、
R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、
R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄、R₅₅、R₅₆、R₅₇、R₅₈、

R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{62} 、 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{70} 和 R_{71} 独立地选自氢和氘组成的组；且

条件是 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 、 R_{57} 、 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{62} 、 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{70} 和 R_{71} 中至少一个是氘。

在本发明的某些实施方案中，药物组合物包含本文所公开的一种或多种化合物和药学上可接受的载体。

在进一步的实施方案中，所述药物组合物适于口服、胃肠外、鼻内或静脉内输注施用。

在更进一步的实施方案中，所述药物组合物包括片剂或胶囊。

在更进一步的实施方案中，如本文所公开的化合物以 0.5 至 300 毫克的剂量被施用。

在本发明的某些实施方案中，治疗罹患选自由头痛、运动失调、抑郁和焦虑组成的组中的病症的受治疗者的方法包括对所述受治疗者施用治疗有效量的如本文所公开的化合物。

在进一步的实施方案中，所述病症是有先兆的偏头痛。

在更进一步的实施方案中，所述病症是无先兆的偏头痛。

在更进一步的实施方案中，所述化合物具有下述性质中的至少一种：

a) 相比于非同位素富集的化合物，所述化合物或其代谢产物的血浆水平的个体间差异减少；

b) 相比于非同位素富集的化合物，其每剂量单位所述化合物的平均血浆水平增加；

c) 相比于非同位素富集的化合物，其每剂量单位所述化合物的至少一种代谢产物的平均血浆水平减少；和

d) 相比于非同位素富集的化合物, 其每剂量单位在所述受治疗者的治疗期间的临床效果得以改善。

在更进一步的实施方案中, 所述化合物具有下述性质中的至少两种:

a) 相比于非同位素富集的化合物, 所述化合物或其代谢产物的血浆水平的个体间差异减少;

b) 相比于非同位素富集的化合物, 其每剂量单位所述化合物的平均血浆水平增加;

c) 相比于非同位素富集的化合物, 其每剂量单位所述化合物的至少一种代谢产物的平均血浆水平减少; 和

d) 相比于非同位素富集的化合物, 其每剂量单位在所述受治疗者的治疗期间的临床效果得以改善。

在更进一步的实施方案中, 所述化合物相比于非同位素富集的化合物, 其每剂量单位通过所述受治疗者中的至少一种多态表达的细胞色素 P₄₅₀ 同工型的代谢减少。

在更进一步的实施方案中, 所述细胞色素 P₄₅₀ 同工型选自 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6 组成的组。

在更进一步的实施方案中, 所述化合物相比于非同位素富集的化合物特征在于: 其每剂量单位在所述受治疗者中的至少一种细胞色素 P₄₅₀ 或单胺氧化酶同工型的抑制减少。

在更进一步的实施方案中, 所述细胞色素 P₄₅₀ 或单胺氧化酶同工型选自以下组中: 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、CYP51、MAO_A 和 MAO_B。

通过引用的并入

本文所引用的所有出版物和参考文献，包括下述专利申请背景部分中的那些出版物和参考文献，通过引用将其全部内容明确地并入本文：

美国专利申请第 11/019,146 号

K0005-201-US

美国专利申请第 11/019,146 号

K0005-201-US

然而，关于所并入的出版物或参考文献和本文件所明确提出或定义的那些出版物或参考文献中都存在的任何类似或相同的术语，则在任何情况下均应以本文件所明确提出的那些术语定义或含义为准。

具体实施方案

为了容易理解本文所述的公开内容，下面定义了许多术语。一般地，本文所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程序在本领域中是众所周知的且是常用的。除非另有定义，本文所用的所有技术和科学术语通常具有与本公开内容所属领域通常所理解的不同含义。在对本文所用术语有多种定义的情况下，以本部分的那些定义为准，除非另有说明。

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。

术语“受治疗者”是指动物，包括但不限于灵长类(例如人、猴、猩猩、大猩猩及类似灵长类)、啮齿类(如大鼠、小鼠、沙鼠、仓鼠、白鼬及类似啮齿类)、兔类动物、猪(swine)(如猪(pig)、小型猪)、马科动物、犬科动物、猫科动物及类似动物。例如，就哺乳动物受治疗者如人受治疗者而言，术语“受治疗者”和“患者”在本文可交换使用。

术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”意思是包括减轻或消除疾病、病症或病状或与所述病症、疾病或病状相关的一种或多种症状；或减轻或根除疾病、病症或病状的病因本身。

术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”和“预防(prevention)”是指延缓

或阻碍疾病、病症或病状和/或其伴随的症状的发生，以防受治疗者罹患疾病、病症或病状或者减少受治疗者罹患疾病、病症或病状的危险的方法。

术语“治疗有效量”是指当施用时足以预防所治疗的疾病、病症或病状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化合物的量。术语“治疗有效量”还指足以引发研究员、兽医、医生(medical doctor)或临床医师所寻求的细胞、组织、系统、动物或人的生物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”、“生理学上可接受的载体”、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“药学上可接受的盐”包括盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、氢氟酸盐、硫酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、乙酸盐、乳酸盐、烟酸盐、琥珀酸盐、草酸盐、磷酸盐、丙二酸盐、水杨酸盐、苯乙酸盐、硬脂酸盐、吡啶盐、铵盐、哌嗪盐、二乙胺盐、烟酰胺盐、甲酸盐、尿素盐(urea salt)、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、锌盐、锂盐、肉桂酸盐、甲基氨基盐、甲磺酸盐、苦味酸盐、酒石酸盐、三乙胺盐、二甲基氨基盐、三(羟甲基)氨基甲烷盐及类似盐。其他的药学上可接受的盐为本领域技术人员已知。

术语“药学上可接受的”是指不是生物学上或其他方面不希望的化合物、添加剂或组合物。例如，所述添加剂或组合物可与本发明的化合物一

起对受治疗者施用，而不产生任何不希望的生物效应或不以不希望的方式与包含其的药物组合物中的其他组分中任一种相互作用。

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 1% 的氘富集是指指定样品的 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%，所以在使用非富集起始物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，所述分析方法包括质谱法和核磁共振光谱法。

当术语“是/都是氘”用来描述分子中的指定位置如 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 、 R_{57} 、 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{62} 、 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{70} 和 R_{71} 时，此术语表示该特定位置富集有高于天然存在的氘分布的氘。在一个实施方案中，氘富集在指定位置具有不少于约 1%、在另一个中不少于约 5%、在另一个中不少于约 10%、在另一个中不少于约 20%、在另一个中不少于约 50%、在另一个中不少于约 70%、在另一个中不少于约 80%、在另一个中不少于约 90%，或在另一个中不少于约 95% 的氘。

术语“同位素富集”是指在分子中的指定位置的元素的不常见的同位素取代元素的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(homogeneous)”表示足够同质以使在通过本领域普通技术人员使用的标准分析方法测定时不含易检测的杂质，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)、红外光谱法(IR)、气体色谱法(GC)、紫外光谱法(UV)、核磁共振(NMR)和质谱法(MS)；或足够纯以致进一步的纯化不会可检测地改变所述物质的物理和化学性质或生物学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%的分子是单一化合物，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“光学纯化合物”或“光学纯异构体”是指手性化合物的单一立体异构体，不管所述化合物的构型如何。

术语“约(about)”或“大约(approximately)”表示具体值的可接受误差，其部分地取决于怎样测量或确定所述值。在某些实施方案中，“约”可表示 1 个或多个标准偏差。

术语“活性成分”和“活性物质”是指对受治疗者单独或与一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体组合施用以治疗、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酸或有机酸反应而获得，所述酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸及类似酸。

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被摄取进入生物体的细胞或组织。

术语“稀释剂”定义溶解所感兴趣的化学化合物并可稳定所述化合物的生物活性形式的溶液，通常是一种含水或部分含水的溶液。溶解于缓冲溶液中的盐在本领域中用作稀释剂。一种常用的缓冲溶液是磷酸盐缓冲盐水，因为它模拟人血液的盐条件。由于缓冲盐在低浓度即可控制溶液的 pH，所以缓冲稀释剂很少改变化合物的生物活性。

术语“药物”、“治疗剂”和“化学治疗剂”是指对受治疗者施用以治疗、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。

本文所用的术语“疾病”表示与术语“病症”和“病状”(如在医学病状中)通常是同义的且可交换使用,因为三者都反映损害正常功能且通常经由区分体征和症状而显示的身体或身体部分之一的异常情况。

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“5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体”或“5-HT 1B 和 5-HT 1D 受体”是指更大的 5-羟色胺(5-HT)受体家族的两种亚型。5-HT 受体位于动物中的神经细胞和其他细胞类型的细胞膜。5-HT 受体介导 5-羟色胺、内源性配体和多种药物与致幻药的作用。5-HT 1B 和 5-HT 1D 受体是活化胞内第二信使级联的 G 蛋白偶联的七跨膜(或螺旋)受体。尽管 5-HT 1B 和 5-HT 1D 受体在氨基酸水平有很大差别,但是它们都与相似效能的不同配体结合。两种受体亚型均与血管收缩有关。

当与本发明的化合物结合使用时,术语“引发(elicit)”、“引发(eliciting)”、“调质(modulator)”、“调控(modulate)”、“调控(modulating)”、“调节剂(regulator)”、“调节(regulate)”或“调节(regulating)”活性是指可用作具体酶或受体如 5-HT_{1B} 受体或 5-HT_{1D} 受体的激动剂、部分激动剂、反相激动剂、抑制剂或拮抗剂的化合物。

术语“路易斯酸”是指可接受非共享电子对并且本身对本领域普通技术知识人员来说是明显的分子。“路易斯酸”的定义包括但不限于:三氟化硼、三氟化硼合乙醚、三氟化硼四氢呋喃络合物、三氟化硼叔丁基甲基醚络合物、三氟化硼二丁基醚络合物、三氟化硼二水合物、三氟化硼二乙酸络合物、三氟化硼二甲基硫醚络合物、三氯化硼、三氯化硼二甲基硫醚络合物、三溴化硼、三溴化硼二甲基硫醚络合物、三碘化硼、三甲氧基硼烷(triimethoxyborane)、三乙氧基硼烷、三甲基铝、三乙基铝、三氯化铝、三氯化铝四氢呋喃络合物、三溴化铝、四氯化钛、四溴化钛、碘化钛、四乙氧基钛、四异丙氧基钛、三氟甲磺酸铕(III)、三氟甲磺酸钆(III)、三氟甲磺酸镱(III)、三氟甲磺酸镨(III)、氯化锌(II)、溴化锌(II)、碘化锌(II)、三氟甲

磺酸锌(II)、硫酸锌(II)、硫酸镁、高氯酸锂、三氟甲磺酸铜(II)、四氟硼酸铜(II)及类似路易斯酸。某些路易斯酸可具有与电子受体原子连接的光学纯配体, 如在下列中所述: Corey, E. J. *Angewandte Chemie*, 国际版(2002), 41(10), 1650-1667; Aspinal, H. C. *Chemical Reviews*(Washington, DC, 美国) (2002), 102(6), 1807-1850; Groger, H. *Chemistry--A European Journal* (2001), 7(24), 5246-5251; Davies, H. M. L. *Chemtracts*(2001), 14(11), 642-645; Wan, Y. *Chemtracts*(2001), 14(11), 610-615; Kim, Y. H. *Accounts of Chemical Research*(2001), 34(12), 955-962; Seebach, D. *Angewandte Chemie*, 国际版(2001), 40(1), 92-138; Blaser, H. U. *Applied Catalysis, A: General*(2001), 221(1-2), 119-143; Yet, L. *Angewandte Chemie*, 国际版(2001), 40(5), 875-877; Jorgensen, K. A. *Angewandte Chemie*, 国际版(2000), 39(20), 3558-3588; Dias, L. C. *Current Organic Chemistry*(2000), 4(3), 305-342; Spindler, F. *Enantiomer*(1999), 4(6), 557-568; Fodor, K. *Enantiomer*(1999), 4(6), 497-511; Shimizu, K. D.; *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*(1999), 3, 1389-1399; Kagan, H. B. *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*(1999), 1, 9-30; Mikami, K. *Lewis Acid Reagents*(1999), 93-136 以及在其中所引用的所有参考文献。这些路易斯酸可被本领域普通技术知识人员用来从非手性起始物料产生光学纯化合物。

术语“酰化剂”是指可将烷基羰基、取代的烷基羰基或芳基羰基转移到另一个分子的分子。“酰化剂”的定义包括但不限于乙酸乙酯、乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯、丁酸乙烯酯、乙酸异丙烯酯、乙酸 1-乙氧基乙烯酯(1-ethoxyvinyl acetate)、丁酸三氯乙酯(trichloroethyl butyrate)、丁酸三氟乙酯、月桂酸三氟乙酯、硫代辛酸 S-乙酯、乙酸双乙酰单肟(biacetyl monooxime acetate)、乙酸酐、乙酰氯、琥珀酸酐、双乙烯酮、碳酸二烯丙酯、碳酸丁-3-烯基酯氰甲基酯、氨基酸及类似酰化剂。

术语“亲核体”或“亲核试剂”是指具有非共享电子对并且本身对本领域普通技术知识人员来说是明显的带负电荷或中性的分子。“亲核体”的定义包括但不限于: 水、烷基羟基、烷氧基阴离子、芳基羟基、芳氧基阴离子、烷基巯基(alkylthiol)、烷巯基阴离子、芳基巯基、芳巯基阴离子、氨、烷

基胺、芳基胺、烷基胺阴离子、芳基胺阴离子、肼、烷基肼、芳基肼、烷基羰基肼、芳基羰基肼、肼阴离子、烷基肼阴离子、芳基肼阴离子、烷基羰基肼阴离子、芳基羰基肼阴离子、氰化物、叠氮化物、氢化物、烷基阴离子、芳基阴离子及类似亲核体。

术语“亲电体”或“亲电试剂”是指具有开放的价电子层(open valence shell)或具有对富含电子反应物的吸引力并且本身对本领域普通技术知识人员来说是明显的带正电荷或中性的分子。“亲电体”的定义包括但不限于：水合氢离子、酰基离子(acylium)、路易斯酸如三氟化硼及类似路易斯酸、卤素如 Br_2 及类似卤素、碳阳离子如叔丁基阳离子及类似碳阳离子、重氮甲烷、三甲基甲硅烷基重氮甲烷；卤代烷如碘甲烷、三氘代碘甲烷(trideuteromethyl iodide, CD_3I)、溴化苄及类似卤代烷；三氟甲磺酸烷基酯(alkyl triflate)如三氟甲磺酸甲酯及类似三氟甲磺酸烷基酯；烷基磺酸酯如甲苯磺酸乙酯、甲磺酸丁酯、硫酸二甲酯、六氘代硫酸二甲酯(hexadeuterodimethylsulfate, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}_4$)及类似烷基磺酸酯；酰卤如乙酰氯、苯甲酰溴及类似酰卤；酸酐如乙酸酐、琥珀酸酐、马来酸酐及类似酸酐；异氰酸酯如异氰酸甲酯、异氰酸苯酯及类似异氰酸酯；氯甲酸酯如氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、氯甲酸苄酯及类似氯甲酸酯；磺酰卤如甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯及类似磺酰卤；卤硅烷(silyl halide)如三甲基氯硅烷、叔丁基二甲基氯硅烷及类似卤硅烷；磷酰卤如氯磷酸二甲酯及类似磷酰卤； α - β -不饱和羰基化合物如丙烯醛、甲基乙烯基甲酮、肉桂醛及类似 α - β -不饱和羰基化合物。

术语“氧化剂”是指可通过将氧添加到起始物料中的原子如氢、碳、氮、硫、磷及类似原子或从所述原子去除电子而增加所述原子的氧化态并且本身对本领域普通技术知识人员来说是明显的任何试剂。“氧化剂”的定义包括但不限于：四氧化锇、四氧化钨、三氯化钨、高锰酸钾、间氯过苯甲酸、过氧化氢、二甲基二环氧乙烷及类似氧化剂。

术语“金属配体”是指具有非共享电子对且可与金属原子配位并且本身对本领域普通技术知识人员来说是明显的分子。“金属配体”的定义包括但不限于：水、烷氧基阴离子、烷硫基阴离子、氨、三烷基胺、三芳基胺、

三烷基膦、三芳基膦、氰化物、叠氮化物及类似金属配体。

术语“还原剂”是指可通过将氢添加到起始物料中的原子或将电子添加到所述原子或通过从所述原子中去除氧而降低所述原子的氧化态并且本身对本领域普通技术知识人员来说是明显的任何试剂。“还原剂”的定义包括但不限于：硼烷-二甲基硫醚络合物、9-硼杂双环[3.3.1.]壬烷(9-BBN)、邻苯二氧硼烷、硼氢化锂、硼氘化锂、硼氢化钠、硼氘化钠、硼氢化钠-甲醇络合物、硼氢化钾、羟基硼氢化钠、三乙基硼氢化锂、正丁基硼氢化锂、氰基硼氢化钠、氰基硼氘化钠、硼氢化钙(II)、氢化铝锂、氘化铝锂、氢化二异丁基铝、氢化正丁基二异丁基铝、双-甲氧基乙氧基氢化铝钠、三乙氧基硅烷、二乙氧基甲基硅烷、氢化锂、锂、钠、氢 Ni/B 及类似还原剂。某些酸性试剂和路易斯酸试剂增强了还原剂的活性。这些酸性试剂的实例包括：乙酸、甲磺酸、盐酸及类似酸性试剂。这些路易斯酸试剂的实例包括：三甲氧基硼烷、三乙氧基硼烷、三氯化铝、氯化锂、三氯化钒、二环戊二烯基二氯化钛、氟化铯、氟化钾、氯化锌(II)、溴化锌(II)、碘化锌(II)及类似路易斯酸试剂。

术语“偶联剂”是指可活化羧酸的羰基并促进酯或酰胺键的形成的任何试剂。“偶联剂”的定义包括但不限于：乙酰氯、氯甲酸乙酯、二环己基碳二亚胺(DCC)、二异丙基碳二亚胺(diisopropyl carbodiimide, DIC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDCI)、N-羟基苯并三唑(HOBT)、N-羟基琥珀酰亚胺(HOSu)、4-硝基苯酚、五氟苯酚、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU)、O-苯并三唑-N,N,N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)、苯并三唑-1-基-氧代-三-(二甲基氨基)-磷鎓六氟磷酸盐(BOP)、苯并三唑-1-基-氧代-三-吡咯烷基磷鎓六氟磷酸盐、溴-三吡咯烷基-磷鎓六氟磷酸盐、2-(5-降冰片烯-2,3-二羧亚氨基(dicarboximido))-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐(TNTU)、O-(N-琥珀酰亚胺基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐(TSTU)、四甲基氟甲脒六氟磷酸盐及类似偶联剂。

术语“保护基”或“可去除的保护基”是指当与官能团如羟基或羧基的氧原子或氨基的氮原子结合时阻止反应在此官能团上发生并且可通过常规的化学或酶步骤来移除以重建所述官能团的基团(Greene 和 Wuts,

Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基), 第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999)。

“羟基保护基”的定义包括但不限于:

a) 甲基、叔丁基、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、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、对硝基苄氧基甲基、邻硝基苄氧基甲基、(4-甲氧基苯氧基)甲基、愈创木酚甲基、叔丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基、叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基、2,3-二甲基-2-丁基二甲基甲硅烷氧基甲基(thexyldimethylsiloxymethyl)、叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、甲氧基甲基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]乙基、1-甲基-1-乙氧基乙基、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-茴香基-2,2,2-三氯乙基、1,1,1,3,3,3-六氟-2-苯基异丙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苄硫基)乙基、2-(苯硒基(phenylselenyl))乙基、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-甲氧基四氢吡喃基 S,S-二氧化物、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、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基及类似羟基保护基;

b) 苄基、2-硝基苄基、2-三氟甲基苄基、4-甲氧基苄基、4-硝基苄基、4-氯苄基、4-溴苄基、4-氰基苄基、4-苯基苄基、4-酰氨基苄基、4-叠氮基苄基、4-(甲基亚硫酸基)苄基、2,4-二甲氧基苄基、4-叠氮基-3-氯苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,6-二氯苄基、2,6-二氟苄基、1-茈基甲基、二苯基甲基、4,4'-二硝基二苯基甲基、5-苯并环庚基、三苯基甲基(三苯基)、 α -萘基二苯基甲基、(4-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'-溴苯甲酰甲基氧基)-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(乙酰丙酰基(levulinoyl)氧基苯基)甲基、4,4'-二甲氧基-3"-[N-(咪唑基甲基)]三苯基甲基、4,4'-二甲氧基

-3”-[N-(咪唑基乙基)氨基甲酰基]三苯甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-苧基甲基、4-(17-四苯并[a,c,g,i]芴甲基)-4,4'-二甲氧基三苯甲基、9-蒎基、9-(9-苯基)咕吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒎基及类似羟基保护基；

c) 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、二甲基己基甲硅烷基、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、三(三甲基甲硅烷基)甲硅烷基、(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及类似羟基保护基；

d) $-C(O)R_{80}$ ，其中 R_{80} 选自由烷基、取代的烷基、芳基组成的组，且更具体地， R_{80} =氢、甲基、乙基、叔丁基、金刚烷基、巴豆基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、三氟甲基、甲氧基甲基、三苯基甲氧基甲基、苯氧基甲基、4-氯苯氧基甲基、苯基甲基、二苯基甲基、4-甲氧基巴豆基、3-苯丙基、4-戊烯基、4-氧代戊基、4,4-(亚乙基二硫基)戊基、5-[3-双(4-甲氧基苯基)羟基甲基苯氧基]-4-氧代戊基、苯基、4-甲基苯基、4-硝基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基、4-苯基苯基、2,4,6-三甲基苯基、 α -萘基、苯甲酰基及类似基团；

e) $-C(O)OR_{80}$ ，其中 R_{80} 选自由烷基、取代的烷基、芳基组成的组，且更具体地， R_{80} =甲基、甲氧基甲基、9-苄基、乙基、2,2,2-三氯甲基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(苯磺酰基)乙基、异丁基、叔丁基、乙烯基、烯丙基、4-硝基苯基、苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、4-甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、2-(甲硫基甲氧基)乙基、2-丹磺酰基(dansenyl)乙基、2-(4-硝基苯基)乙基、2-(2,4-二硝基苯基)乙基、2-氰基-1-苯乙基、硫代苄基、4-乙氧基-1-萘基及类似基团。羟基保护基的其他实例在上述 Greene 和 Wutts 中给出。

“氨基保护基”的定义包括但不限于：

2-甲硫基乙基、2-甲基磺酰基乙基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、[2-(1,3-二噻烷基)]甲基、4-甲硫基苯基、2,4-二甲硫基苯基、2-磷鎓基乙基、1-甲

基-1-(三苯基磷鎓基)乙基、1,1-二甲基-2-氰乙基、2-丹磺酰基乙基、2-(4-硝基苯基)乙基、4-苯基乙酰氧基苄基、4-叠氮基苄基、4-叠氮基甲氧基苄基、间-氯-对-酰氧基苄基、对-(二羟基硼烷基)苄基、5-苯并异噁唑基甲基、2-(三氟甲基)-6-色酮基(chromonyl)甲基、间硝基苯基、3,5-二甲氧基苄基、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙基、邻硝基苄基、 α -甲基硝基胡椒基、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基、N-苯次磺酰基、N-邻硝基苯次磺酰基、N-2,4-二硝基苯次磺酰基、N-五氯苯次磺酰基、N-2-硝基-4-甲氧基苯次磺酰基、N-三苯基甲基次磺酰基、N-1-(2,2,2-三氟-1,1-二苯基)乙基次磺酰基、N-3-硝基-2-吡啶次磺酰基、N-对甲苯磺酰基、N-苯磺酰基、N-2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰基、N-2,4,6-三甲氧基苯-磺酰基、N-2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰基、N-五甲基苯磺酰基、N-2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰基及类似氨基保护基；

$-C(O)OR_{80}$ ，其中 R_{80} 选自由烷基、取代的烷基、芳基组成的组，且更具体地， R_{80} =甲基、乙基、9-苄基、9-(2-磺基)苄基、9-(2,7-二溴)苄基、17-四苯并[a,c,g,i]苄基、2-氯-3-茚基甲基、苯并[f]茚-3-基甲基、2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢硫代咕吨基(tetrahydrothloxanthyl))]甲基、1,1-二氧代苯并[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-苯乙基、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基、2-氯乙基、1,1-二甲基-2-卤乙基、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基、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、2-(2'-吡啶基)乙基、2-(4'-吡啶基)乙基、2,2-双(4'-硝基苯基)乙基、N-(2-新戊酰氨基)-1,1-二甲基乙基、2-[(2-硝基苯基)二硫基]-1-苯乙基、叔丁基、1-金刚烷基、2-金刚烷基、乙烯基、烯丙基、1-异丙基(isopropyl)烯丙基、肉桂基、4-硝基肉桂基、3-(3-吡啶基)丙-2-烯基、8-喹啉基、N-羟基哌啶基、烷基二硫基、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、4-甲基亚磺酰基苄基、9-蒎基甲基、二苯基甲基、叔戊基、硫代氨基甲酸 S-苄酯、丁炔基、对氰基苄基、环丁基、环己基、环戊基、环丙基甲基、对癸氧基苄基、二异丙基甲基、2,2-二甲氧基羰基乙烯基、邻(N,N'-二甲基甲酰氨基(carboxamido))苄基、1,1-二甲基-3-(N,N'-二甲基甲酰氨基)丙基、1,1-二甲基丙炔基、二(2-吡啶基)甲基、2-呋喃基甲基、2-磺

代乙基(2-Iodoethyl)、异冰片基、异丁基、异烟酰基、p-(p'-甲氧基苯基偶氮)苄基、1-甲基环丁基、1-甲基环己基、1-甲基-1-环丙基甲基、1-甲基-1-(对苯基偶氮苯基)乙基、1-甲基-1-苯乙基、1-甲基-1-4'-吡啶基乙基、苯基、对(苯基偶氮)苄基、2,4,6-三甲基苯基、4-(三甲基铵)苄基、2,4,6-三甲基苄基及类似基团。氨基保护基的其他实例在上述 Greene 和 Wutts 中给出。

“羧基保护基”的定义包括但不限于：2-N-(吗啉代)乙基、胆碱、甲基、甲氧基乙基、9-芴甲基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、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、氰甲基、丙酮醇、对溴苯甲酰甲基、 α -甲基苯甲酰甲基(phenacyl)、对甲氧基苯甲酰甲基、二苯乙酮基(desyl)、甲酰氨基甲基、对偶氮苯甲酰氨基-甲基、N-苯二酰亚氨基甲基、(甲氧基乙氧基)乙基、2,2,2-三氯乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-碘代乙基、4-氯丁基、5-氯戊基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-甲硫基乙基、1,3-二噻烷基-2-甲基、2-(对硝基苯基次磺酰基)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-苯乙基、2-(4-乙酰基-2-硝基苯基)乙基、2-氰乙基、庚基、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(cinnamyl)、 α -甲基肉桂基、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、苄基、三苯基甲基、二苯基甲基、双(邻硝基苯基)甲基、9-蒽基甲基、2-(9,10-二氧代)蒽基甲基、5-二苯并环庚基、1-芘基甲基、2-(三氟甲基)-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(p-methoxybenzyl)、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-2,6-二氧代亚环己基)-3-甲基丁基]氨基}苄基、胡椒基、4-吡啶甲基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、异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、三异丙基甲硅烷基及类似羧基保护基。羧基保护基的其他实例在上述 Greene 和 Wutts 中给

出。

“巯基保护基”的定义包括但不限于：

烷基、苄基、4-甲氧基苄基、2-羟基苄基、4-羟基苄基、2-乙酰氧基苄基、4-乙酰氧基苄基、4-硝基苄基、2,4,6-三甲基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、4-吡啶甲基、2-喹啉基甲基、2-吡啶甲基 n-氧桥、9-蒽基甲基、9-芴甲基、咕吨基、二茂铁基甲基及类似巯基保护基；

二苯基甲基、双(4-甲氧基苯基)甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、二苯基-4-吡啶基甲基、苯基、2,4-二硝基苯基、叔丁基、1-金刚烷基及类似巯基保护基；

甲氧基甲基、异丁氧基甲基、苄氧基甲基、2-四氢吡喃基、苄硫基甲基、苯硫基甲基、乙酰氨基甲基、三甲基乙酰氨基甲基、苯甲酰氨基甲基、烯丙氧基羰基氨基甲基、苯基乙酰氨基甲基、苯二酰亚氨基甲基、乙酰基、羧基-、氰甲基及类似巯基保护基；

(2-硝基-1-苯基)乙基、2-(2,4-二硝基苯基)乙基、2-(4'-吡啶基)乙基、2-氰基乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2,2-双(乙氧羰基)乙基、1-(3-硝基苯基)-2-苯甲酰基-乙基、2-苯磺酰乙基、1-(4-甲基苯基磺酰基)-2-甲基丙 4-2-基(1-(4-methylphenylsulfonyl)-2-methylpro4-2-yl)及类似巯基保护基；

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、二甲基己基甲硅烷基、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、三(三甲基甲硅烷基)甲硅烷基、(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及类似巯基保护基；

苯甲酰基、三氟乙酰基、N-[[(4-联苯基) 异丙氧基] 羰基]-N-甲基- γ -氨基硫代丁酸酯、N-(叔丁氧基羰基)-N-甲基- γ -氨基硫代丁酸酯及类似巯基保护基；

2,2,2-三氯乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基

羰基及类似巯基保护基；

N-(乙基氨基)羰基、N-(甲氧基甲基氨基)羰基及类似巯基保护基；

乙巯基、叔丁巯基、苯巯基、取代的苯巯基及类似巯基保护基；

(二甲基膦基)亚硫酰基((Dimethylphosphino)thioyl)、(二苯基膦基)亚硫酰基及类似巯基保护基；

磺酸酯、烷氧基羰基巯基(alkyloxycarbonylthio)、苄氧基羰基巯基、3-硝基-2-吡啶巯基及类似巯基保护基；

三羰基[1,2,3,4,5- η]-2,4-环己二烯-1-基]-铁(1+)及类似巯基保护基。巯基保护基的其他实例在上述 Greene 和 Wutts 中给出。

术语“氨基酸”是指任一种天然存在的氨基酸以及其合成类似物和衍生物。 α -氨基酸包括结合氨基的碳原子、羧基、氢原子和称为“侧链”的特征性基团。天然存在的氨基酸的侧链在本领域中众所周知，且包括例如氢(例如，如在甘氨酸中)、烷基(例如，如在丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸中)、取代的烷基(例如，如在苏氨酸、丝氨酸、蛋氨酸、半胱氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、精氨酸和赖氨酸中)、芳烷基(例如，如在苯丙氨酸中)、取代的芳烷基(例如，如在酪氨酸中)、杂芳烷基(例如，如在色氨酸、组氨酸中)及类似侧链。本领域技术人员应理解，术语“氨基酸”还可包括 β -氨基酸、 γ -氨基酸、 δ -氨基酸、 ω -氨基酸及类似氨基酸。非天然氨基酸在本领域中也是已知的，如在下列中所述：Natchus, M. G. Organic Synthesis: Theory and Applications(2001), 5, 89-196; Ager, D. J. Current Opinion in Drug Discovery & Development(2001), 4(6), 800; Reginato, G. Recent Research Developments in Organic Chemistry(2000), 4(第1部分), 351-359; Dougherty, D. A. Current Opinion in Chemical Biology(2000), 4(6), 645-652; Lesley, S. A. Drugs and the Pharmaceutical Sciences(2000), 101, 191-205; Pojtkov, A. E. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic(2000), 10(1-3), 47-55; Ager, D. J. Speciality Chemicals(1999), 19(1), 10-12 以及在其中所引用的所有参考文献。20种常规氨基酸、非天然氨基酸如 α,α -二取代的氨基酸和其他非常规氨基酸的立体异构体(例如

D-氨基酸)也可以是本发明化合物的适合组分。非常规氨基酸的实例包括：4-羟基脯氨酸、3-甲基组氨酸、5-羟基赖氨酸和其他类似的氨基酸和亚氨基酸(例如 4-羟基脯氨酸)。

术语“N-受保护的氨基酸”是指具有与氨基官能团的氮结合的保护基的任何氨基酸。这种保护基阻止反应在氨基官能团上发生，并可通过常规的化学或酶步骤来移除以重建所述氨基官能团。

术语“O-受保护的氨基酸”是指具有与羧基官能团的氧结合的保护基的任何氨基酸。这种保护基阻止反应在羧基官能团上发生，并可通过常规的化学或酶步骤来移除以重建所述羧基官能团。所用的具体保护基并不是关键性的。

术语“卤素”、“卤化物”或“卤”包括氟、氯、溴和碘。

术语“离去基团”(LG)是指在被亲核体取代后以其阴离子或中性形式是稳定的并且本身对本领域普通技术知识人员来说是明显的任何原子(或原子团)。“离去基团”的定义包括但不限于：水、甲醇、乙醇、氯化物、溴化物、碘化物、烷基磺酸酯(例如甲磺酸酯、乙磺酸酯及类似烷基磺酸酯)、芳基磺酸酯(例如苯磺酸酯、甲苯磺酸酯及类似芳基磺酸酯)、全卤烷烃磺酸酯(例如三氟甲磺酸酯、三氯甲磺酸酯及类似全卤烷烃磺酸酯)、烷基羧酸酯(例如乙酸酯及类似烷基羧酸酯)、全卤烷基羧酸酯(例如三氟乙酸酯、三氯乙酸酯及类似全卤烷基羧酸酯)、芳基羧酸酯(例如苯甲酸酯及类似芳基羧酸酯)。

如本文所用的术语“连接的”表示稳定的共价键，某些优选的连接点对本领域技术人员来说是明显的。

术语“任选的”或“任选地”是指随后所述的事件或情况的发生或不发生，且这种描述包括所述事件或情况发生的场合和所述事件或情况没有发生的场合。在如此背景下，句子“任选地取代的烷基”表示所述烷基可以被取代或可以不被取代，且这种描述包括取代的和未取代的烷基。

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、降冰片基及类似烷基。烷基取代基独立地选自由氢、氘、卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=CH_2$ 、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} 烷基羰基、芳基 C_{0-10} 烷基羰基、 C_{1-10} 烷基羧基、芳基 C_{0-10} 烷基羧基、 C_{1-10} 烷基羰基氨基、芳基 C_{0-10} 烷基羰基氨基、四氢呋喃基、吗啉基、哌嗪基、羟基吡喃酮基(hydroxypyronyl)、 $-C_{0-10}$ 烷基 $COOR_{80}$ 和 $-C_{0-10}$ 烷基 $CONR_{81}R_{82}$ 组成的组, 其中 R_{80} 、 R_{81} 和 R_{82} 独立地选自由氢、氘、烷基、芳基组成的组或者 R_{82} 和 R_{83} 与连接它们的氮连在一起形成包含 3 至 8 个碳原子和如上定义的至少一个取代基的饱和环状或不饱和环状系统。

所述术语“烷氧基”(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、烯丙氧基、环己氧基)表示具有经由氧桥连接的指定数目碳原子的如上定义的取代或未取代的烷基。术语“烷氧基烷基”表示经由具有指定数目碳原子的如上定义的烷基或取代的烷基连接的烷氧基。

术语“烷氧基羰基”(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、烯丙氧基羰基)表示具有经由羰基桥连接的指定数目碳原子的如上所定义的取代或未取代的烷氧基。

术语“烷基磺酸酯”(例如甲磺酸酯(methylsulfonate)、乙磺酸酯、丙磺酸

酯、环磺酸酯及类似烷基磺酸酯)表示具有经由磺酸酯桥连接的指定数目碳原子的如上定义的取代或未取代的烷基。术语“烷基磺酸酯基烷基(alkylsulfoante)”表示经由具有指定数目碳原子的如上定义的烷基或取代的烷基连接的烷基磺酸酯基。

术语“烷硫基”(例如甲硫基、乙硫基、丙硫基、环己烯硫基及类似烷硫基)表示具有经由硫桥连接的指定数目碳原子的如上定义的取代或未取代的烷基。术语“烷硫基烷基”表示经由具有指定数目碳原子的如上定义的烷基或取代的烷基连接的烷硫基。

术语“烷基氨基”(例如甲基氨基、二乙基氨基、丁基氨基、N-丙基-N-己基氨基、(2-环戊基)丙基氨基、己烯基氨基及类似烷氨基)表示具有经由胺桥连接的指定数目碳原子的如上定义的一个或两个取代或未取代的烷基。所述取代或未取代的烷基可与连接它们的氮连在一起形成包含3至10个碳原子和如上定义的至少一个取代基的饱和环状或不饱和环状系统。术语“烷基氨基烷基”表示经由具有指定数目碳原子的如上定义的取代或未取代的烷基连接的烷基氨基。

术语“烷基胍基”(例如甲基胍基、二乙基胍基、丁基胍基、(2-环戊基)丙基胍基、环己基胍基(cyclohexanehydrazino)及类似烷基胍基)表示具有经由胍桥的氮原子连接的指定数目碳原子的如上定义的一个或两个取代或未取代的烷基。所述取代或未取代的烷基可与连接它们的氮连在一起形成包含3至10个碳原子和如上定义的至少一个取代基的饱和环状或不饱和环状系统。术语“烷基胍基烷基”表示经由具有指定数目碳原子的如上定义的取代或未取代的烷基连接的烷基胍基。

术语“烷基羰基”(例如环辛基羰基、戊基羰基、3-己烯基羰基及类似基团)表示具有经由羰基连接的指定数目碳原子的如上定义的取代或未取代的烷基。术语“烷基羰基烷基”表示经由具有指定数目碳原子的如上定义的取代或未取代的烷基连接的烷基羰基。

术语“烷基羧基”(例如庚基羧基、环丙基羧基、3-戊烯基羧基及类似基团)表示其中羰基又经由氧连接的如上定义的烷基羰基。术语“烷基羧基烷基”表示经由具有指定数目碳原子的如上定义的烷基连接的烷基羧基。

术语“烷基羰基氨基”(例如己基羰基氨基、环戊基羰基-氨基甲基、甲基羰基氨基苯基及类似烷基羰基氨基)表示其中羰基又经由氨基的氮原子连接的如上定义的烷基羰基。所述氨基团本身可被取代或未取代的烷基或芳基所取代。术语“烷基羰基氨基烷基”表示经由具有指定数目碳原子的如上定义的取代或未取代的烷基连接的烷基羰基氨基。

术语“烷基羰基胍基”(例如乙基羰基胍基、叔丁基羰基胍基及类似烷基羰基胍基)表示其中羰基又经由胍基的氮原子连接的如上定义的烷基羰基。

术语“芳基”表示在能够形成稳定的共价键的任何环位置共价连接的未取代的、单取代或多取代的单环、多环的、联芳基芳族基团,某些优选的连接点对本领域技术人员来说是明显的(例如 3-苯基、4-萘基及类似芳基)。所述芳基取代基独立地选自由以下组成的组:氢、氘、卤素、-OH、-SH、-CN、-NO₂、三卤甲基、羟基吡喃酮基、C₁₋₁₀ 烷基、芳基 C₀₋₁₀ 烷基、C₀₋₁₀ 烷氧基 C₀₋₁₀ 烷基、芳基 C₀₋₁₀ 烷氧基 C₀₋₁₀ 烷基、C₀₋₁₀ 烷硫基 C₀₋₁₀ 烷基、芳基 C₀₋₁₀ 烷硫基 C₀₋₁₀ 烷基、C₀₋₁₀ 烷基氨基 C₀₋₁₀ 烷基、芳基 C₀₋₁₀ 烷基氨基 C₀₋₁₀ 烷基、N-芳基-N-C₀₋₁₀ 烷基氨基 C₀₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷基羰基 C₀₋₁₀ 烷基、芳基 C₀₋₁₀ 烷基羰基 C₀₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷基羧基 C₀₋₁₀ 烷基、芳基 C₀₋₁₀ 烷基羧基 C₀₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷基羰基氨基 C₀₋₁₀ 烷基、芳基 C₀₋₁₀ 烷基羰基氨基 C₀₋₁₀ 烷基、-C₀₋₁₀ 烷基 COOR₈₀ 和 -C₀₋₁₀ 烷基 CONR₈₂R₈₂, 其中 R₈₀、R₈₁ 和 R₈₂ 独立地选自由氢、氘、烷基、芳基组成的组或者 R₈₁ 和 R₈₂ 与连接它们的氮连在一起形成包含 3 至 8 个碳原子和如上定义的至少一个取代基的饱和环状或不饱和环状系统。

“芳基”的定义包括但不限于苯基、五氘苯基、联苯基、萘基、二氢萘基、四氢萘基、茚基、茚满基、萘基、蒽基、菲基、芴基、茈基及类似芳基。

术语“芳基烷基”(例如(4-羟基苯基)乙基、(2-氨基萘基)己烯基及类似芳基烷基)表示经由具有指定数目碳原子的如上定义的取代或未取代的烷基连接的如上定义的芳基。

术语“芳基羰基”(例如 2-硫代苯基羰基、3-甲氧基蒽基羰基及类似芳基羰基)表示通过羰基连接的如上定义的芳基。

术语“芳基烷基羰基”(例如(2,3-二甲氧基苯基)丙基羰基、(2-氯萘基)戊烯基-羰基及类似芳基烷基羰基)表示其中烷基又经由羰基连接的如上定义的芳基烷基。

术语“芳氧基”(例如苯氧基、萘氧基、3-甲基苯氧基及类似芳氧基)表示具有经由氧桥连接的指定数目碳原子的如上定义的芳基或取代的芳基。术语“芳氧基烷基”表示经由具有指定数目碳原子的如上定义的取代或未取代的烷基连接的芳氧基。

术语“芳氧基羰基”(例如苯氧基羰基、萘氧基羰基)表示具有经由羰基桥连接的指定数目碳原子的如上定义的取代或未取代的芳氧基。

术语“芳硫基”(例如苯硫基、萘硫基、3-溴苯硫基及类似芳硫基)表示具有经由硫桥连接的指定数目碳原子的如上定义的芳基或取代的芳基。术语“芳硫基烷基”表示经由具有指定数目碳原子的如上定义的取代或未取代的烷基连接的芳硫基。

术语“芳基氨基”(例如苯基氨基、二苯基氨基、萘基氨基、N-苯基-N-萘基氨基、邻甲基苯基氨基、对甲氧基苯基氨基及类似芳基氨基)表示具有经由胺桥连接的指定数目碳原子的如上定义的一个或两个芳基。术语“芳基氨基烷基”表示经由具有指定数目碳原子的如上定义的取代或未取代的烷基连接的芳基氨基。术语“芳基烷基氨基”表示经由具有指定数目碳原子的如上定义的烷基氨基连接的芳基。术语“N-芳基-N-烷基氨基”(例如 N-苯基-N-甲基氨基、N-萘基-N-丁基氨基及类似 N-芳基-N-烷基氨基)表示经由胺桥独立地连接的具有指定数目碳原子的如上定义的一个芳基和一个取代或未取代的烷基。

术语“芳基胍基”(例如苯基胍基、萘基胍基、4-甲氧基苯基胍基及类似芳基胍基)表示具有经由胍桥连接的指定数目碳原子的如上定义的一个或两个芳基。术语“芳基胍基烷基”表示经由具有指定数目碳原子的如上定义的取代或未取代的烷基连接的芳基胍基。术语“芳基烷基胍基”表示经由具有指定数目碳原子的如上定义的烷基胍基连接的芳基。术语“N-芳基-N-烷基胍基”(例如 N-苯基-N-甲基胍基、N-萘基-N-丁基胍基及类似 N-芳基-N-烷基胍基)表示经由胍桥的胺原子独立地连接的具有指定数目碳原子的如

上定义的一个芳基和一个取代或未取代的烷基。

术语“芳基羰基”(例如苯基羰基、萘基羰基、3-氟苯基羰基及类似芳基羰基)表示其中羰基又通过氧桥连接的如上定义的芳基羰基。术语“芳基羰基烷基”表示经由具有指定数目碳原子的如上定义的取代或未取代的烷基连接的芳基羰基。

术语“芳基羰基氨基”(例如苯基羰基氨基、萘基羰基氨基、2-甲基苯基羰基氨基及类似芳基羰基氨基)表示其中羰基又通过氨基的氮原子连接的如上定义的芳基羰基。所述氨基团本身可被取代或未取代的烷基或芳基所取代。术语“芳基羰基氨基烷基”表示经由具有指定数目碳原子的如上定义的取代或未取代的烷基连接的芳基羰基氨基。所述氨基团本身可被取代或未取代的烷基或芳基所取代。

术语“芳基羰基胍基”(例如苯基羰基胍基、萘基羰基胍基及类似芳基羰基胍基)表示其中羰基又通过胍基的氮原子连接的如上定义的芳基羰基。

术语“杂芳基”、“杂环”或“杂环基”是指具有单环或多稠环的单价不饱和基团,所述环内包含1至13个碳原子和1至10个选自由氮、硫和氧组成的组中的杂原子。本发明的杂芳基可任选地被1至10个选自以下组中的取代基取代:氢、氘、卤素、-OH、-SH、-CN、-NO₂、三卤甲基、羟基吡喃酮基、C₁₋₁₀烷基、芳基 C₀₋₁₀烷基、C₀₋₁₀烷氧基 C₀₋₁₀烷基、芳基 C₀₋₁₀烷氧基 C₀₋₁₀烷基、C₀₋₁₀烷硫基 C₀₋₁₀烷基、芳基 C₀₋₁₀烷硫基 C₀₋₁₀烷基、C₀₋₁₀烷基氨基 C₀₋₁₀烷基、芳基 C₀₋₁₀烷基氨基 C₀₋₁₀烷基、N-芳基-N-C₀₋₁₀烷基氨基 C₀₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基羰基 C₀₋₁₀烷基、芳基 C₀₋₁₀烷基羰基 C₀₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基羧基 C₀₋₁₀烷基、芳基 C₀₋₁₀烷基羧基 C₀₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基羰基氨基 C₀₋₁₀烷基、芳基 C₀₋₁₀烷基羰基氨基 C₀₋₁₀烷基、-C₀₋₁₀烷基 COOR₈₁和-C₀₋₁₀烷基 CONR₈₂R₈₃, 其中 R₈₁、R₈₂和 R₈₃独立地选自由氢、氘、烷基、芳基组成的组或者 R₈₂和 R₈₃与连接它们的氮连在一起形成包含3至8个碳原子和如上定义的至少一个取代基的饱和环状或不饱和环状系统。

“杂芳基”的定义包括但不限于噻吩基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、2,3-二氢苯并噻吩基、呋喃基、吡喃基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、吡咯基、吡咯基-2,5-二酮、3-吡咯啉基、吲哚基、异吲

噪基、3H-吲噪基、二氢吲噪基、吲噪基、吲唑基、邻苯二甲酰亚胺基(或异吲噪基(isoindoly)-1,3-二酮)、咪唑基、2H-咪唑啉基、苯并咪唑基、氘代苯并咪唑基、二氘代苯并咪唑基、三氘代苯并咪唑基、四氘代苯并咪唑基、吡啶基、氘代吡啶基、二氘代吡啶基、三氘代吡啶基、四氘代吡啶基、吡嗪基、哒嗪基(pyradaziny)、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、4H-喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基(quinoxaliny)、1,8-萘啶基、喋啶基、卟唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、色满基、苯并间二氧杂环戊烯基、胡椒基、嘌呤基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、苯并噻唑基、噁唑基、异噁唑基、苯并噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯烷基-2,5-二酮、咪唑烷基-2,4-二酮、2-硫代-咪唑烷基-4-酮、咪唑烷基-2,4-二硫酮、噻唑烷基-2,4-二酮、4-硫代-噻唑烷基-2-酮、哌嗪基-2,5-二酮、四氢-哒嗪基-3,6-二酮、1,2-二氢-[1,2,4,5]四嗪基-3,6-二酮、[1,2,4,5]四嗪基(tetrazinanyl)-3,6-二酮、二氢-嘧啶基-2,4-二酮、嘧啶基-2,4,6-三酮、1H-嘧啶基-2,4-二酮、5-碘代-1H-嘧啶基-2,4-二酮、5-氯-1H-嘧啶基-2,4-二酮、5-甲基-1H-嘧啶基-2,4-二酮、5-异丙基-1H-嘧啶基-2,4-二酮、5-丙炔基-1H-嘧啶基-2,4-二酮、5-三氟甲基-1H-嘧啶基-2,4-二酮、6-氨基-9H-嘌呤基、2-氨基-9H-嘌呤基、4-氨基-1H-嘧啶基-2-酮、4-氨基-5-氟-1H-嘧啶基-2-酮、4-氨基-5-甲基-1H-嘧啶基-2-酮、2-氨基-1,9-二氢-嘌呤基-6-酮、1,9-二氢-嘌呤基-6-酮、1H-[1,2,4]三唑基-3-羧酸酰胺、2,6-二氨基-N6-环丙基-9H-嘌呤基、2-氨基-6-(4-甲氧基苯基硫烷基)-9H-嘌呤基、5,6-二氯-1H-苯并咪唑基、2-异丙基氨基-5,6-二氯-1H-苯并咪唑基、2-溴-5,6-二氯-1H-苯并咪唑基、5-甲氧基-1H-苯并咪唑基、3-乙基吡啶基、5-甲基-2-苯基-噁唑基、5-甲基-2-噻吩-2-基-噁唑基、2-呋喃-2-基-5-甲基-噁唑基、3-甲基-3H-喹唑啉-4-酮、4-甲基-2H-酞嗪-1-酮、2-乙基-6-甲基-3H-嘧啶-4-酮、5-甲氧基-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶及类似杂芳基。为了本申请的目的，术语“杂芳基”、“杂环”或“杂环基”不包括碳水化合物环(即单糖或低聚糖)。

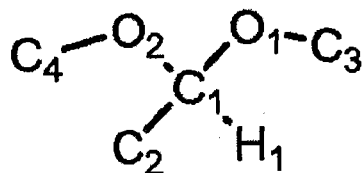
术语“饱和杂环基”表示在能够形成稳定的共价键的任何环位置共价连接的未取代的、单取代和多取代的单环、多环饱和杂环基，某些优选的连接点对本领域技术人员来说是明显的(例如 1-哌啶基、4-哌嗪基、DBU 及类似饱和杂环基)。

饱和的杂环基取代基独立地选自由以下组成的组：卤、-OH、-SH、-CN、-NO₂、三卤甲基、羟基吡喃酮基、C₁₋₁₀烷基、芳基 C₀₋₁₀烷基、C₀₋₁₀烷氧基 C₀₋₁₀烷基、芳基 C₀₋₁₀烷氧基 C₀₋₁₀烷基、C₀₋₁₀烷硫基 C₀₋₁₀烷基、芳基 C₀₋₁₀烷硫基 C₀₋₁₀烷基、C₀₋₁₀烷基氨基 C₀₋₁₀烷基、芳基 C₀₋₁₀烷基氨基 C₀₋₁₀烷基、N-芳基-N-C₀₋₁₀烷基氨基 C₀₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基羰基 C₀₋₁₀烷基、芳基 C₀₋₁₀烷基羰基 C₀₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基羧基 C₀₋₁₀烷基、芳基 C₀₋₁₀烷基羧基 C₀₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基羰基氨基 C₀₋₁₀烷基、芳基 C₀₋₁₀烷基羰基氨基 C₀₋₁₀烷基、-C₀₋₁₀烷基 COOR₈₁ 和 -C₀₋₁₀烷基 CONR₈₂R₈₃，其中 R₈₁、R₈₂ 和 R₈₃ 独立地选自由氢、氘、烷基、芳基组成的组或者 R₈₂ 和 R₈₃ 与连接它们的氮连在一起形成包含 3 至 8 个碳原子和如上定义的至少一个取代基的饱和环状或不饱和环状系统。

饱和杂环基的定义包括但不限于吡咯烷基、吡唑烷基、哌啶基、1,4-二噁烷基、吗啉基、1,4-二噻吩基、硫代吗啉基、哌嗪基、奎宁环基及类似饱和杂环基。

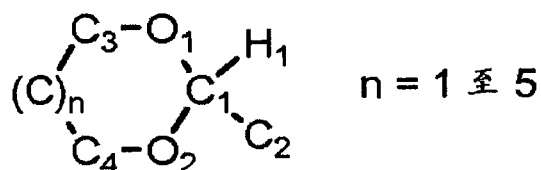
术语“ α - β -不饱和羰基”是指具有与双键或三键的碳直接连接的羰基并且对本领域普通技术知识人员来说是明显的分子。 α - β -不饱和羰基的定义包括但不限于丙烯醛、甲基乙烯基酮及类似 α - β -不饱和羰基。

术语“缩醛(acetal)”是指包含与氢原子(H₁)、取代的碳原子(C₂)和两个氧原子(O₁ 和 O₂)直接连接的碳原子 C₁ 的分子。这些氧原子又与其他取代的碳原子(C₃ 和 C₄)连接，这对本领域普通技术知识人员来说是明显的。缩醛的定义包括但不限于 1,1-二甲氧基丙烷、1,1-双-烯丙氧基丁烷及类似缩醛。

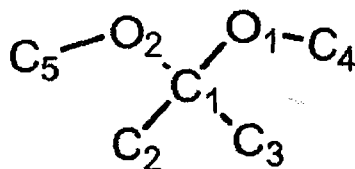


术语“环状缩醛”是指 C3 和 C4 与连接它们的氧原子一起经由烷基桥结合以形成 5 至 10 元环的如上定义的缩醛，所述缩醛对本领域普通技术知识人员来说是明显的。环状缩醛的定义包括但不限于 2-甲基-[1,3]二氧戊

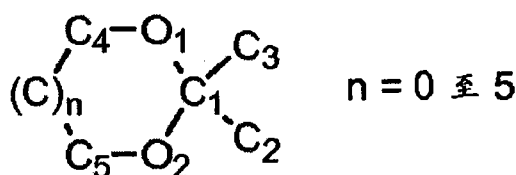
环、2-乙基-[1,3]二噁烷、2-苯基-[1,3]二噁烷、2-苯基-六氢-吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英及类似环状缩醛。



术语“缩酮”是指包含与两个取代的碳原子(C_2 和 C_3)和两个氧原子(O_1 和 O_2)直接连接的碳原子 C_1 的分子。这些氧原子又与其他取代的碳原子(C_4 和 C_5)连接，这对本领域普通技术知识人员来说是明显的。缩醛的定义包括但不限于 2,2-二甲氧基-丁烷、3,3-二乙氧基-戊烷及类似缩酮。



术语“环状缩酮”是指 C_4 和 C_5 与连接它们的氧原子一起经由烷基桥结合以形成 5 至 10 元环的如上定义的缩酮，所述缩酮对本领域普通技术知识人员来说是明显的。环状缩醛的定义包括但不限于 2,2,4,5-四甲基-[1,3]二氧戊环、2,2-二乙基-[1,3]二氧杂环庚烷、2,2-二甲基-六氢-吡喃并[3,2-d][1,3]二噁英及类似环状缩醛。



“C-羧基”基团是指 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 基团，其中 R 如本文所定义。

“乙酰基”基团是指 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 基团。

“三卤甲磺酰基”基团是指 $\text{X}_3\text{CS}(=\text{O})_2$ -基团，其中 X 是卤素。

“氰基”基团是指 $-\text{CN}$ 基团。

“异氰酸基”基团是指 $-\text{NCO}$ 基团。

“氰硫基”基团是指 $-\text{CNS}$ 基团。

“异氰硫基”基团是指-NCS 基团。

“亚硫酰基”基团是指-S(=O)-R 基团，其中 R 如本文所定义。

“S-磺酰氨基”基团是指-S(=O)₂NR 基团，其中 R 如本文所定义。

“N-磺酰氨基”基团是指 RS(=O)₂NH-基团，其中 R 如本文所定义。

“三卤甲烷磺酰氨基”基团是指 X₃CS(=O)₂NR-基团，其中 X 和 R 如本文所定义。

“O-氨基甲酰基”基团是指-OC(=O)-NR 基团，其中 R 如本文所定义。

“N-氨基甲酰基”基团是指 ROC(=O)NH-基团，其中 R 如本文所定义。

“O-硫代氨基甲酰基”基团是指-OC(=S)-NR 基团，其中 R 如本文所定义。

“N-硫代氨基甲酰基”基团是指 ROC(=S)NH-基团，其中 R 如本文所定义。

“C-酰氨基”基团是指-C(=O)-NR₂ 基团，其中 R 如本文所定义。

“N-酰氨基”基团是指 RC(=O)NH-基团，其中 R 如本文所定义。

术语“全卤烷基”是指所有氢原子被卤素原子取代的烷基。

依据本公开内容中所述的目的，所有提及“烷基”和“芳基”基团或通常包含 C-H 键的任何基团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产物，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。所生成的代谢产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，且最终引起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 $k = Ae^{-E_{\text{活化}}/RT}$ 来定量, 其中 $E_{\text{活化}}$ 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指数地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。

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 $E_{\text{活化}}$ 是达到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, 且在这些情况下, 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。这种二分法(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, 它减少实现特定过渡态所需的能量。

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时这种键形成, 因而产生使原子结合在一起的力。这种力或键强度可定量, 且以能量的单位表示, 因此不同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施加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 中经常是无限稳定的, 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)。DKIE 的量值可表示为使 C-H 键断裂的给定反应的速率与氘取代氢的相同反应的速率之间的比。DKIE 的范围可约为 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

归因于氢原子的小质量，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。因为氘的质量比氢大，所以它在统计学上经历这种现象的概率低得多。氘取代氢形成强度比氢更大的键，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结合时，则形成氧化氘(D₂O 或“重水”)。D₂O 外表和味道都像 H₂O，但具有不同的物理性质。它在 101.41℃ 沸腾，且在 3.79℃ 冻结。它的热容量、熔解热、蒸发热和熵都高于 H₂O。它更粘稠，且具有与 H₂O 不同的增溶特性。

当将纯 D₂O 给予啮齿类动物时，它容易吸收且达到通常为所消耗的浓度的约 80% 的平衡浓度。诱导毒性所需的氘的量极其高。当 0% 至多达 15% 的机体水分被 D₂O 代替时，动物是健康的但是不能像对照(未治疗)组一样快地增加体重。当约 15% 至约 20% 的机体水分被 D₂O 代替时，动物变得容易兴奋。当约 20% 至约 25% 的机体水分被 D₂O 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 D₂O 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 D₂O 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 D₂O 而丧失。研究还显示使用 D₂O 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 H₂ 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 T₂O 存在最为常见，为无色和无味的液体。

氘衰变缓慢(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。与氚相比较, 在它到达危险水平前所必须消耗的氘的量更少。

之前已用若干类药物证明了药物的氘化作用可改善药代动力学(PK)、药效学(PD)和毒性特征。例如, 据推测所述 DKIE 通过限制活性物质如三氟乙酰氯的产生而可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, 氘结合可导致代谢转换。代谢转换的概念声明: 当被 I 相酶隔离时异源物(xenogen)可短暂结合, 且在化学反应(例如氧化)前以多种构型重新结合。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杂本性的支持。代谢转换可能形成不同比例的已知代谢产物以及全新的代谢产物。这种新的代谢特性可产生或多或少的毒性。这些缺陷不是明显的, 并且对于任何药物种类而言, 并不是可事先预测的。

氘化的取代的吲哚衍生物

舒马曲坦是取代的基于吲哚的 5-HT_{1B} 和 5-HT_{1D} 受体调质。舒马曲坦的碳-氢键包含天然存在的氢同位素分布, 即 ¹H 或氘(约 99.9844%)、²H 或氘(约 0.0156%)和 ³H 或氚(在约 0.5 至 67 氘原子每 10¹⁸ 氘原子之间的范围内)。与具有天然存在水平的氘的化合物比较, 氘结合水平的增加可产生可检测的动力学同位素效应(KIE), 这种效应能影响这种 5-羟色胺受体调质的药代动力学、药理学和/或毒理学特性。

本文所公开的本发明的各方面描述了通过调质和/或用来合成所述调质的化学前体的碳-氢键的化学改变和衍生化而设计和合成这些 5-羟色胺受体调控剂的新类似物的新方法。将某些碳-氢键适合地改变成碳-氘键可产生新的 5-羟色胺受体调控剂, 它相比于非同位素富集的 5-羟色胺受体调控剂, 药理学、药代动力学和毒理学性质具有意外的和非显而易见的改善。本发明依赖于将化学动力学明智并成功地应用到药物设计。本发明化合物中的氘结合水平显著高于天然存在的水平, 并足以诱导如本文所述的至少一种实质性改善。

根据我们实验室的发现以及鉴于 KIE 文献,舒马曲坦有可能通过人的单胺氧化酶 A 在 N,N-二甲基氨基乙基 C-H 键处被代谢。氘化方法具有经由 MAO_A 延缓代谢的很强潜力。这避开了通过更常用的途径的清除,因此引起更加可预测的整个剂量范围(通过本发明,其还可以更低)内的 ADMET 响应。所生成的基于吲哚乙酸的代谢产物的毒性和药理学并不明确清楚,但是据报道它缺乏对靶受体 5-HT_{1B} 和 5-HT_{1D} 的亲和力。此外,因为 MAO_A 是造成舒马曲坦的很多代谢的原因,并且因为 MAO_A 还是造成很多内源性和外源性物质氧化的原因,所以这些相互作用的预防减少了患者间差异,减少了药物-药物的相互作用,增加了 T_{1/2}, 减少了必需的 C_{max}, 并且改善了数个其他 ADMET 参数。各种氘化模式可用来 a) 减少或清除不想要的代谢产物、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) 增加活性代谢产物的形成(如果有任何活性代谢产物形成的话)和/或 f) 减少有害代谢产物在特定组织中的生成,和/或产生更有效的药物和/或对于多重用药更安全的药物,不论多重用药是否是有意的。本发明的氘化类似物具有下述潜力:独特地维持非同位素富集的药物有益方面,同时明显增加半衰期(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,因此减少非机理相关的毒性,和/或降低药物-药物相互作用的可能性。这些药物还具有减少商品成本(COG)的很强潜力,这是由于廉价来源的氘化试剂的容易获得与之前提及的用于降低治疗剂量的潜力的结合。

在某些实施方案中,本文所公开的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 ¹³C 或 ¹⁴C, 硫的 ³³S、³⁴S 或 ³⁶S, 氮的 ¹⁵N 和氧的 ¹⁷O 或 ¹⁸O。

在某些实施方案中,不受任何理论限制,本文所公开的化合物可将患者暴露(expose)至约 0.000005% D₂O 或约 0.00001% DHO 的最大值,假设本文所公开的化合物的所有 C-D 键以 D₂O 或 DHO 代谢并释放。这种量是循环中 D₂O 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,显示在动物中引起毒性的 D₂O 水平远远大于甚至由于本文所公开的氘富集的化合物导致的暴露的最大限值。因此,在某些实施

方案中，本文所公开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。

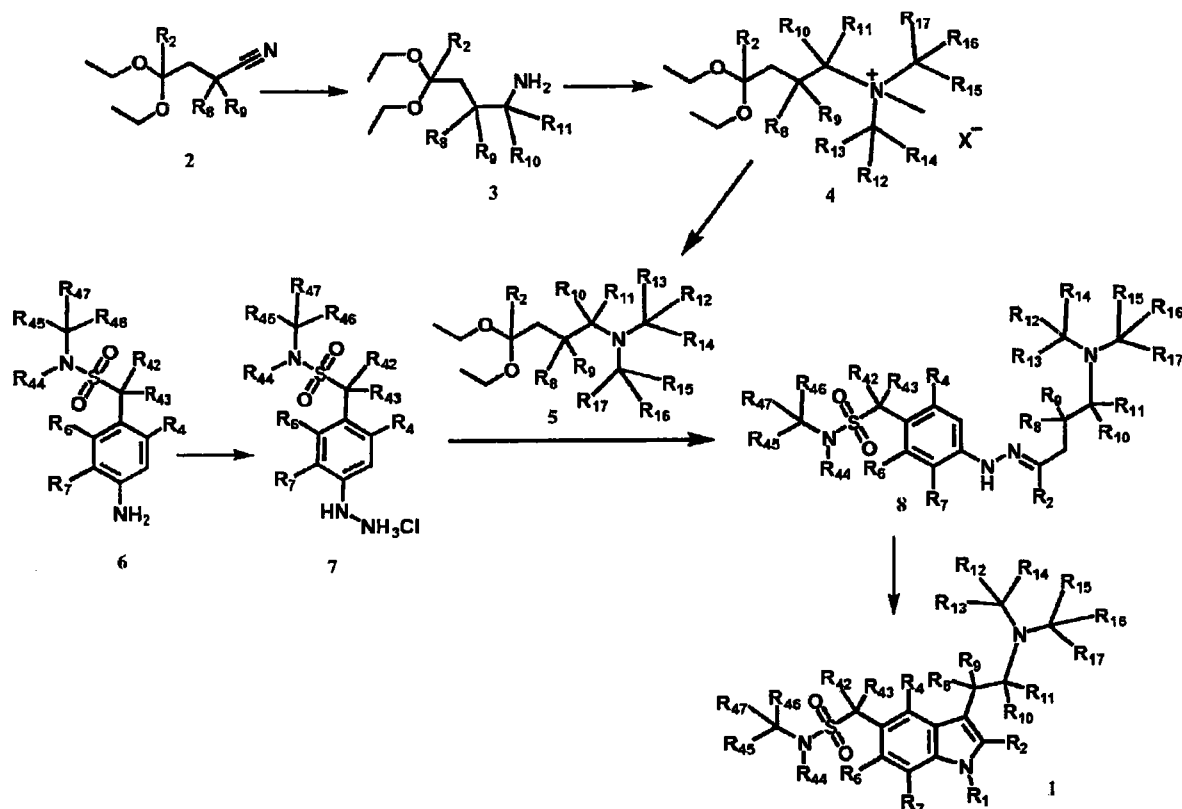
在某些实施方案中，本文所公开的氘化化合物保持对应的非同位素富集的分子的有益方面，同时明显增加最大耐受剂量、减少毒性、增加半衰期($T_{1/2}$)、降低最小有效剂量(MED)的最大血浆浓度(C_{max})、降低有效剂量，因此减少非机理相关的毒性、和/或降低药物-药物相互作用的可能性。

通过使用氘化试剂的合成技术(其中结合速率是预定的)；和/或通过交换技术(其中结合速率经由平衡条件确定并且可随反应条件而大幅变化)，可将同位素氢引入到本文所公开的化合物中。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，但是会受所需化学的限制。在另一方面，交换技术可获得较低的氘或氘结合，经常具有分布在分子上的很多部位的同位素。

本文所公开的化合物可通过本领域已知的方法及其常规变化、和/或按照与本文实施例部分中所述的方法类似的程序及其常规变化、和/或在本文所引用的参考文献中的程序及其常规变化来制备。本文所公开的化合物还可如下述方案中任一种及其常规变化所示来制备。

例如，本文所公开的某些化合物可如方案1中所示来制备。

方案1

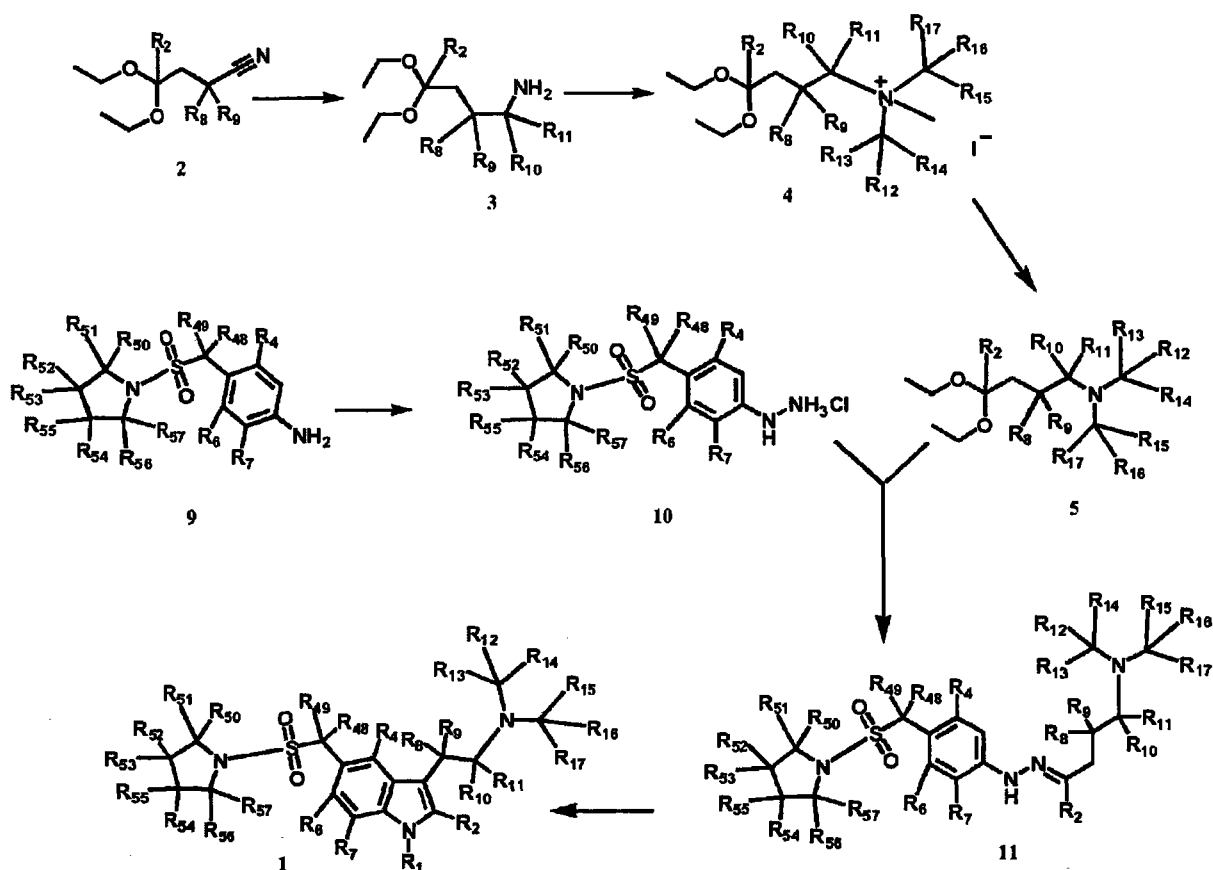


腈 **2** 在适合溶剂如四氢呋喃中在高温下与还原剂如氢化铝锂反应以得到伯胺 **3**，伯胺 **3** 在高温下与烷化剂如碘甲烷或甲磺酸甲酯反应以得到季铵盐 **4**，其中 X^- 是离去基团阴离子如卤素或烷基磺酸酯。化合物 **4** 在高温下与氨基醇如 2-氨基乙醇反应以得到叔胺 **5**。

苯胺 **6** 在无机酸如盐酸的存在下与重氮化合物如亚硝酸钠反应。然后所生成的混合物与还原剂如氯化锡反应以获得肼 **7**。化合物 **7** 在适合溶剂如水中在酸如盐酸的存在下与叔胺 **5** 反应以获得脒 **8**。化合物 **8** 在适合溶剂如氯仿中与酸如聚磷酸乙酯反应以产生化合物 **1**。

本文所公开的某些化合物可如方案 2 中所示来制备。

方案 2



腈 **2** 在适合溶剂如四氢呋喃中在高温下与还原剂如氢化铝锂反应以得到伯胺 **3**，伯胺 **3** 在高温下与烷化剂如碘甲烷或甲磺酸甲酯反应以得到季铵盐 **4**，其中 X 是离去基团阴离子如卤素或烷基磺酸酯。化合物 **4** 在高温下与氨基醇如 2-氨基乙醇反应以得到叔胺 **5**。

苯胺 **9** 在无机酸如盐酸的存在下与重氮化合物如亚硝酸钠反应。然后所生成的混合物与还原剂如氯化锡反应以获得肼 **10**。化合物 **10** 在适合溶剂如水中在酸如盐酸的存在下与叔胺 **5** 反应以获得胂 **11**。化合物 **11** 在适合溶剂如氯仿中与酸如聚磷酸乙酯反应以产生化合物 **1**。

胍可根据如方案 1 和 2 所示的合成程序通过使用适合的胍化中间体合成地结合到不同位置。例如，为在 R_2 、 R_8 和 R_9 的一个或多个位置引入胍，可使用具有对应胍取代的 4,4-二乙氧基-丁腈。为在位置 R_{10} 和 R_{11} 引入胍，可使用胍化铝锂。为在位置 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 引入胍，可使用具有对应胍取代的碘甲烷或甲磺酸甲酯。为在位置 R_4 、 R_6 和 R_7 引入胍，可使用具有对应胍取代的苯胺。为在位置 R_{45} 、 R_{46} 和 R_{47} 引入胍，可使用

具有对应氘取代的甲胺。为在位置 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 和 R_{57} 引入氘,可使用具有对应氘取代的吡咯烷。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按照与本文实施例部分中所述的那些方法类似的程序及其常规变化来制备。

氘还可通过质子-氘平衡交换结合到具有可交换质子如胺 N-H、吡啶 N-H 和氨磺酰基的 α 质子的各种位置。例如,为在 R_1 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{48} 和 R_{49} 引入氘,这些质子可通过本领域已知的质子-氘交换方法被氘选择性地或非选择性地替代。

除非另有指出,当认为取代基是“任选地取代的”时,表示所述取代基是可被分别且独立地选自以下组中的一个或多个基团取代的基团: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、烷巯基、芳巯基、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-亚磺酰氨基、N-亚磺酰氨基、C-羧基、O-羧基、异氰酸基、氰硫基、异氰硫基、硝基、甲硅烷基、三卤甲磺酰基和氨基(包括单-和二-取代的氨基)及其受保护的衍生物。可形成上述取代基的保护衍生物的保护基为本领域技术人员已知,所述保护基的实例可见参考文献如 Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, 所述参考文献其全部内容通过引用并入本文。

根据本发明的化合物可以以如本领域技术人员所公认的任何合理的互变异构体或这些互变异构体的混合物存在。术语“互变异构体”或“互变异构”是指以平衡存在且从一种异构形式容易转化为另一种异构形式的两种或更多种结构异构体中的一种。实例包括酮-烯醇互变异构体如丙酮/丙烯-2-醇及类似酮-烯醇互变异构体,环-链互变异构体如葡萄糖/2,3,4,5,6-五羟基-己醛及类似环-链互变异构体。本文所描述的化合物可具有一种或多种互变异构体,因而包括各种异构体。这些化合物的所有这些异构形式明确地包括在本发明中。

应理解,本文所公开的化合物可包含一个或多个手性中心、手性轴和/或手性平面,如在“*Stereochemistry of Carbon Compounds*” Eliel 和 Wilen,

John Wiley & Sons, New York, 1994, 第 1119-1190 页中所述。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。

用于表征含有具有至少一个手性中心的化合物的组合物的方法是通过所述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%的本文所公开化合物的(+)对映体和/或(-)对映体的组合物包含在本文所述的组合物的范围内。

当本文所公开的化合物包含烯基或亚烯基时,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,本文所公开的化合物可以以单一互变异构体或互变异构体的混合物存在。这可在例如含有亚氨基、酮基或脞基的本文所公开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。

本文所公开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;或可以是立体异构的混合物,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)形式的施用与所述化合物以(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。

当本文所公开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 等人, *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19; 和“Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use”Stah 和 Wermuth 编; Wiley-VCH 和 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-乙酰氨基苯甲酸、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 -氧代-戊二酸、乙醇酸、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-焦谷氨酸、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、仲、叔和季脂肪族胺和芳族胺，包括 L-精氨酸、苄乙苄胺(benethamine)、苄星、胆碱、二甲基乙醇胺(deanol)、二乙醇胺、二乙胺、二甲胺、二丙胺、二异丙胺、2-(二乙基氨基)-乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、异丙胺、N-甲基-葡糖胺、哈胺、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-葡糖胺、2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇和氨基丁三醇。

本文所公开的化合物还可以以前体药物提供，所述前体药物是母体化合物的官能衍生物，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，而母体化合物不是生物可利用的。前体药物比起母体化合物，在药物组合物中还可具有增加的溶解度。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 等人, "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs" Roche 编, APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application", Roche 编, APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; "Design of

Prodrugs”, Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang 等人, *Curr. Pharm. Design* 1999, 5, 265-287; Pauletti 等, *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997, 27, 235-256; Mizen 等人, *Pharm. Biotech.* 1998, 11, 345-365; Gagnault 等人, *Pract. Med. Chem.* 1996, 671-696; Asgharnejad, “Transport Processes in Pharmaceutical Systems”, Amidon 等人编, Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant 等人, *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 等人, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115-130; Fleisher 等人, *Methods Enzymol.* 1985, 112, 360-381; Farquhar 等, *J. Pharm. Sci.* 1983, 72, 324-325; Freeman 等人, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 875-877; Friis 和 Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* 1996, 4, 49-59; Gangwar 等人, *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 等人, *Drugs* 1985, 29, 455-73; Tan 等人, *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 等人, *Br. J. Clin. Pharmac.* 1989, 28, 497-507。

药物组合物

本文公开的是药物组合物, 其包含与一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体组合的、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本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物。

在本发明的另一个实施方案中, 提供了用于肠内、静脉内输注、口服、胃肠外、鼻内、局部或眼部施用的药物组合物, 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组合中的至少一种本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物。

在本发明的又一个实施方案中，提供了用于治疗由 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体调控介导的病状的药物组合物，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组合中的至少一种本文(hereinor)所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物。

在本发明的另一个实施方案中，提供了用一种或多种本文所公开的化合物或组合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物调控中枢神经系统中 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体活性的方法。

本文进一步提供的是肠溶包衣剂型的药物组合物，其包含本文所公开的化合物或其非对映体的混合物；或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物，和一种或多种用于肠溶包衣剂型的释放控制赋形剂或载体。所述药物组合物还可包含非释放控制赋形剂或载体。

本文提供的是调释(modified release)剂型的药物组合物，其包含本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物；和一种或多种本文所述的释放控制赋形剂或载体。适合的调释剂量运载体包括但不限于亲水性或疏水性基质装置、水溶性分离层包衣、肠溶包衣、渗透装置、多微粒装置及其组合。所述药物组合物还可包含非释放控制赋形剂或载体。

本文进一步提供的是泡腾剂型的药物组合物，其包含本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物；和一种或多种用于肠溶包衣剂型的释放控制赋形剂或载体。所述药物组合物还可包含非释放控制赋形剂或载体。

另外提供的是具有即时释放组分和至少一种延缓释放组分且能够以至少两个时间相隔为 0.1 小时至 24 小时的连续脉冲的形式间断释放所述化合物的剂型的药物组合物。所述药物组合物包含本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物；和一种或多种释放控制和非释放控制赋形剂或载体，如适于可破裂的半透膜和作为可膨胀物质的那些赋形剂或载体。

本文还提供的是用于对受治疗者口服施用的剂型的药物组合物，其包

含本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物；和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体，它们包封在含有用碱部分中和的耐胃液聚合物层状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。

本文提供的是包含约 0.1 至约 1000 mg、约 1 至约 500 mg、约 2 至约 100 mg、约 1 mg、约 2 mg、约 3 mg、约 5 mg、约 10 mg、约 20 mg、约 30 mg、约 40 mg、约 50 mg、约 100 mg、约 300 mg、约 500 mg、约 1000 mg 的一种或多种本文所公开的化合物的药物组合物。

本文所提供的药物组合物可以以单位剂量形式(unit-dosage form)和多重剂量形式(multiple-dosage form)提供。本文所用的单位剂量形式是指适于对人和动物受治疗者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。单位剂量形式的实例包括安瓿、注射器和单独包装的片剂和胶囊。单位剂量形式可以以其部分或多个施用。多重剂量形式是包装在单一容器中以隔离(segregate)的单位剂量形式施用的多个相同的单位剂量形式。多重剂量形式的实例包括小瓶(vial)、片剂或胶囊的瓶、或者品脱或加仑的瓶。

本文所公开的化合物可单独或与一种或多种本文所公开的其他化合物、一种或多种其他活性成分组合施用。包含本文所公开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*, 见上；*Modified-Release Drug Deliver Technology*, Rathbone 等人编, *Drugs and the Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2002; 第 126 卷)。

本文所公开的药物组合物可单次或以时间间隔内多次施用。应理解，精确的剂量和治疗的持续时间可以随着所治疗的患者的年龄、重量和病状

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，随时间调整特定的剂量方案。

在患者的病状没有改善的情况下，根据医生的判断，化合物的施用可以是长期的施用，即在持续延长的时段，包括贯穿患者寿命的持续时间以便减轻、或者以其他方式控制或限制所述患者的疾病或病状的症状。

在患者的病状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”)。

一旦患者的病状有所改善，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、病症或病状的水平。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

本文所公开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)、药用口香糖、颗粒剂、整装散剂(bulk powder)、泡腾或非泡腾粉剂或颗粒剂、溶液剂、乳剂、悬浮剂、溶液剂、干胶片(wafer)、喷洒剂(sprinkle)、酏剂和糖浆剂。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)、增甜剂和芳香剂。

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公开的药物组合物的约 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。在本文所公开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。本文所公开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。本文所公开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 染料和悬浮在水合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化氧化物从而形成染料的不溶形式的组合。芳香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、羧甲基纤维素钠(sodium carbomethylcellulose)、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。防腐剂包括甘油、尼泊金甲酯和尼泊金丙酯、苯甲酸(benzoic add)、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，甚至在同一种制剂中，很多载体和赋形剂可具有几种功能。

本文所公开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、多重压缩片或肠溶包衣片、糖衣或薄膜衣片提供。肠溶包衣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。肠溶包衣包括但不限于脂肪酸、脂肪、水杨酸苯酯、蜡、虫胶、氨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)。

片剂剂型可由以粉状、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描述的载体或赋形剂(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。芳香剂和增甜剂特别用于咀嚼片和锭剂的形成。

本文所公开的药物组合物可以以软胶囊或硬胶囊提供,所述软胶囊和硬胶囊可由明胶、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,因而完全包封活性成分。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,包括尼泊金甲酯与尼泊金丙酯和山梨酸。本文所公开的液体、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第4,328,245; 4,409,239; 和 4,410,545 号中所述而制备。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。

本文所公开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、悬浮剂、酏剂和糖浆剂。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。悬浮剂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,如低级烷基醛的二(低级烷基)缩醛(术语“低级”表示具有1至6个碳原子的烷基),例如乙醛二乙缩醛;和具有一个或多个羟基的水混溶性溶剂,如丙二醇和乙醇。酏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:本文所公开的活性成分,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公开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第 6,350,458 号中所述而制备。

本文所公开的药物组合物可以以非泡腾或泡腾的颗粒和粉剂提供，它们可重建成液体剂型。用于非泡腾颗粒或粉剂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。用于泡腾颗粒或粉剂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。

着色剂和芳香剂可用于所有的上述剂型。

本文所公开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。

本文所公开的药物组合物可与其他不会削弱期望治疗作用的活性成分或与补充期望作用的物质如重组人类活化 C 蛋白(drotrecogin- α)、氢化可的松共配制。

B. 胃肠外施用

本文所公开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。

本文所公开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、悬浮剂、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含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、薄荷油、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)。

本文所公开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剂和皮下注射片(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。

本文所公开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，本文所公开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高分子膜所包围。

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。

适合的外部高分子膜包括聚乙烯、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

本文所公开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。

本文所公开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、悬浮剂、乳膏剂、凝胶剂、水凝胶剂、软膏剂、扑粉(dusting powder)、敷料、酞剂、洗剂、悬浮剂、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。本文所公开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。

适于在本文所公开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)。

本文所公开的药物组合物可以以软膏剂、乳膏剂和凝胶剂的形式提供。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-聚氧丙烯共聚物和聚乙烯醇；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；树胶，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。

本文所公开的药物组合物可以以栓剂、阴道栓剂、栓剂(bougie)、糊药(poultice)或泥敷剂(cataplastm)、糊剂、粉剂、敷料、乳膏剂、硬膏剂、避孕药、软膏剂、溶液剂、乳剂、悬浮剂、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，它们在常温下为固态，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，它当与本文所公开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、和适当的脂肪酸的单酸甘油酯、甘油二酯和甘油三酯的混合物、水凝胶如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羟乙酯、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模压法(molding)来制备。直肠和阴道栓剂的典型重量为约 2 g 至约 3 g。

本文所公开的药物组合物可以以溶液剂、悬浮剂、软膏剂、乳剂、胶凝溶液、用于溶液的粉剂、凝胶剂、眼用嵌入剂和埋植剂的形式经眼施用。

本文所公开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,所述粉剂可包含生物粘附剂,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公开的活性成分的分散、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。

本文所公开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处理技术、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公开的药物组合物的粉末混合物;适合的粉剂基质,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。其他适合的赋形剂或载体包括葡聚糖、葡萄糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。用于吸入/鼻内施用的本文所公开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公开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

本文所公开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、肠溶包衣、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

调释剂型的本文所公开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” 第 2 卷, Mathiowitz 编, Wiley, 1999)。

在一个实施方案中,调释剂型的本文所公开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、乙基丙烯酸酯、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或载体来控制想要的释放动力学。

调释剂型的本文所公开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

调释剂型的本文所公开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, 这种装置具有至少两个组件: (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。

可使用不同溶出速率的渗透剂以影响活性成分在开始时如何快速地从剂型递送。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、未增塑和强化的醋酸纤维素(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、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 β 葡聚糖、三醋酸 β 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，这些如在美国专利第 5,798,119 号中所公开。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，如美国专利第 5,612,059 和 5,698,220 号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或载体，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, 本文所公开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或载体的芯的非对称渗透膜。参见, 美国专利第 5,612,059 号和 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, 本文所公开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或载体的芯的渗透膜。

3. 多颗粒控制释放装置

调释剂型的本文所公开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、挤出/滚圆法、碾压法(roller-compaction)、熔化-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或载体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剂。

5. 靶向递送

本文所公开的药物组合物还可配置为靶向待治疗的受治疗者机体的

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第 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 号。

在某些实施方案中，用于口服施用的片剂制剂包含约 0.5 mg 至约 300 mg 如本文所公开的化合物的药学上可接受的盐，优选琥珀酸盐。某些片剂制剂还包含交联羧甲基纤维素钠、磷酸氢钙、硬脂酸镁、微晶纤维素和碳酸氢钠。其他片剂制剂还包括羟丙甲纤维素、氧化铁、二氧化钛和三醋精。

在某些实施方案中，用于口服施用的片剂制剂包含约 0.5 mg 至约 300 mg 如本文所公开的化合物的药学上可接受的盐，优选苹果酸盐。某些片剂制剂还包含甘露醇、纤维素、聚维酮、羟基乙酸淀粉钠、硬脂酰富马酸钠、二氧化钛、羟丙甲纤维素、聚乙二醇、丙二醇、氧化铁和巴西棕榈蜡。

在某些实施方案中，与在美国专利第 6,368,627 (于 2002 年 4 月 9 日授权)、6,020,001(于 2000 年 2 月 1 日授权)和 5,863,559 号(于 1999 年 1 月 26 日授权)中所公开的那些类似的片剂制剂包含芯，所述芯包含由等份的以琥珀酸盐形式的如本文所公开的化合物和乳糖组成的约 280 mg 颗粒、约 15.5 mg 微晶纤维素、约 3.0 mg 交联羧甲基纤维素钠、约 1.25 至约 1.75 硬脂酸镁，并且被 10% (w/w)羟丙基甲基纤维素和约 5% (w/w) opaspray 白的含水混合物所包衣，其中包衣时所用的固体最大重量是每片 11 mg，且所述片芯被约 5.3% (w/w) opadry 粉红的含水混合物所包衣，其中包衣时所用的固体最大重量是每片 9 mg。

在某些实施方案中，与美国专利第 4,816,470 号(于 1989 年 3 月 28 日授权)中所公开的那些类似的直接压缩片剂制剂包含约 10 mg 每片如本文所公开的化合物、约 188.5 mg 微晶纤维素和约 1.5 mg 硬脂酸镁。

在某些实施方案中，与美国专利第 4,816,470 号(于 1989 年 3 月 28 日授权)中所公开的那些类似的湿法制粒片剂制剂包含约 10 mg 每片如本文所公开的化合物、约 143.5 mg 乳糖、约 30 mg 淀粉、约 15 mg 预糊化玉米

淀粉和约 1.5 mg 硬脂酸镁。

在某些实施方案中，鼻内制剂包含约 50 微升至约 200 微升单位剂量含水缓冲溶液中的约 0.5 mg 至约 50 mg 如本文所公开的化合物，所述缓冲溶液包含磷酸二氢钾 NF、无水磷酸氢二钠 USP、硫酸 NF、氢氧化钠 NF 和净化水 USP，具有范围为约 5 至约 7 的 pH 和范围为约 300 mOsmol 至约 800 mOsmol 的同渗质量摩尔浓度。

在某些实施方案中，注射用制剂包含约 0.5 mg 每毫升至约 50 mg 每毫升以药学上可接受的盐、优选琥珀酸盐形式的如本文所公开的化合物、USP 注射用水中的 USP 氯化钠，具有范围为约 4 至约 7 的 pH 和范围为约 200 mOsmol 至约 400 mOsmol 的同渗质量摩尔浓度。

在某些实施方案中，注射用制剂包含约 0.5 mg 每毫升至约 50 mg 每毫升以药学上可接受的盐、优选苹果酸盐形式的如本文所公开的化合物、USP 注射用水中的 USP 氯化钠、具有范围为约 4 至约 7 的 pH 和范围为约 200 mOsmol 至约 400 mOsmol 的同渗质量摩尔浓度。

在某些实施方案中，以安瓿形式的与美国专利第 5,565,447 号(于 1996 年 10 月 15 日授权)中所公开的那些类似的注射用制剂包含 10 mg 以盐酸盐形式的如本文所公开的化合物中的每一种，并可经由将约 200 g 盐酸阿莫曲坦和约 200 g 氯化钠溶解于约 40 L 水、将所得溶液通过除菌过滤器 (bacteria-retaining filter)、然后以已知方式填充安瓿来制备。

在某些实施方案中，与美国专利第 5,037,845 号(于 1991 年 8 月 6 日授权)中所公开的那些类似的注射用制剂包含溶解于 0.9% (w/v)氯化钠水溶液的约 0.896 mg/ml 如本文所公开的化合物。

提供的是用于治疗、预防或改善 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体介导的疾病、病症或病状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、病症或病状的受治疗者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物。

5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体介导的疾病、病症或病状包括但不限于，包括有先兆或没有先兆的偏头痛的头痛、运动失调、抑郁和焦虑和/或通过

调控 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体而改善的任何疾病、病症或病状。

还提供的是通过对患有或疑似患有与 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体相关的疾病、病症或病状的受治疗者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物，治疗、预防或改善这种疾病、病症或病状的一种或多种症状的方法。

进一步提供的是治疗、预防或改善对 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体的调控作出响应的疾病、病症或病状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、病症或病状的受治疗者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物。

此外，本文所公开的是调控 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体的活性的方法，所述方法包括将所述受体与至少一种本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物接触。在一种实施方案中，所述 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体经细胞表达。

本文所公开的是用于治疗患有或疑似患有下述疾病、病症或病状的受治疗者(包括人)、或者用于在易患所述疾病、病症或病状的受治疗者中预防这种疾病、病症或病状的方法，所述疾病、病症或病状包括但不限于，包括有先兆或没有先兆的偏头痛的头痛、运动失调、抑郁和焦虑和/或通过调控 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体而改善的任何疾病、病症或病状；所述方法包括对所述受治疗者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物；以便相比于对应的非同位素富集的化合物，在治疗疾病、病症或病状期间使得所述化合物或其代谢产物的血浆水平的个体间差异减少。

在某些实施方案中，相比于对应的非同位素富集的化合物，本文所公开的化合物或其代谢产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%。

本文所公开的是用于治疗患有或疑似患有下述疾病、病症或病状的受治疗者(包括人)、或者用于在易患所述疾病、病症或病状的受治疗者中预防这种疾病、病症或病状的方法，所述疾病、病症或病状包括但不限于，

包括有先兆或没有先兆的偏头痛的头痛、运动失调、抑郁和焦虑和/或通过调控 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体而改善的任何疾病、病症或病状；所述方法包括对所述受治疗者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物；以便相比于对应的非同位素富集的化合物，实现每剂量单位所述化合物的平均血浆水平增加或所述化合物的至少一种代谢产物的平均血浆水平减少。

在某些实施方案中，相比于对应的非同位素富集的化合物，本文所公开的化合物的平均血浆水平增加超过约 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，相比于对应的非同位素富集的化合物，本文所公开的化合物的代谢产物的平均血浆水平减少超过约 5%、超过约 10%、超过约 20%、超过约 30%、超过约 40%或超过约 50%。

本文所公开的化合物或其代谢产物的血浆水平可使用由 Li 等人(*Rapid Communications in Mass Spectrometry* **2005**, *19*, 1943-1950)所描述的方法来测量。

本文所公开的是用于治疗患有或疑似患有下述疾病、病症或病状的受治疗者(包括人)、或者用于在易患所述疾病、病症或病状的受治疗者中预防这种疾病、病症或病状的方法，所述疾病、病症或病状包括但不限于，包括有先兆或没有先兆的偏头痛的头痛、运动失调、抑郁和焦虑和/或通过调控 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体而改善的任何疾病、病症或病状；所述方法包括对所述受治疗者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物；以便相比于对应的非同位素富集的化合物，实现在治疗所述疾病期间所述受治疗者中的至少一种细胞色素 P₄₅₀ 或单胺氧化酶同工型的抑制减少和/或通过所述受治疗者中的至少一种细胞色素 P₄₅₀ 或单胺氧化酶同工型的代谢减少。

哺乳动物受治疗者中的细胞色素 P₄₅₀ 同工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。

哺乳动物受治疗者中的单胺氧化酶同工型的实例包括但不限于 MAO_A 和 MAO_B。

在某些实施方案中，相比于对应的非同位素富集的化合物，通过本文所公开的化合物的细胞色素 P₄₅₀ 或单胺氧化酶同工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 同工型的抑制通过 Ko 等人的方法(*British Journal of Clinical Pharmacology*, **2000**, 49, 343-351)来测量。MAO_A 同工型的抑制通过 Weyler 等人的方法(*J. Biol Chem.* **1985**, 260, 13199-13207)来测量。MAO_B 同工型的抑制通过 Uebelhack 等人的方法(*Pharmacopsychiatry*, **1998**, 31, 187-192)来测量。

在其他的实施方案中，相比于非同位素富集的化合物，本发明化合物通过细胞色素 P₄₅₀ 或单胺氧化酶同工型的代谢减少超过约 30%。在其他的实施方案中，相比于非同位素富集的化合物，本发明化合物通过细胞色素 P₄₅₀ 或单胺氧化酶同工型的代谢减少超过约 40%。在其他的实施方案中，相比于非同位素富集的化合物，本发明化合物通过细胞色素 P₄₅₀ 或单胺氧化酶同工型的代谢减少超过约 50%。

本文所公开的是用于治疗患有或疑似患有下述疾病、病症或病状的受治疗者(包括人)、或者用于在易患所述疾病、病症或病状的受治疗者中预防这种疾病、病症或病状的方法，所述疾病、病症或病状包括但不限于，包括有先兆或没有先兆的偏头痛的头痛、运动失调、抑郁和焦虑和/或通过调控 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体而改善的任何疾病、病症或病状；所述方法包括对所述受治疗者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物；以便相比于对应的非同位素富集的化合物，实现在治疗所述疾病期间经由所述受治疗者中的至少一种多态表达的细胞色素 P₄₅₀ 同工型的代谢减少。

哺乳动物受治疗者中的多态表达的细胞色素 P₄₅₀ 同工型的实例包括但不限于 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6。

在某些实施方案中，相比于对应的非同位素富集的化合物，本文所公开的化合物通过至少一种多态表达的细胞色素 P₄₅₀ 同工型细胞色素 P₄₅₀ 同工型的代谢减少超过约 5%、超过约 10%、超过约 20%、超过约 30%、超过约 40%或超过约 50%。

肝微粒体和细胞色素 P₄₅₀ 同工型的代谢活性通过实施例 6 和 7 中所述的方法来测量。单胺氧化酶同工型的代谢活性通过实施例 8、9 和 11 中所述的方法来测量。

在本发明的另一个实施方案中，提供了用于治疗患有、疑似患有或易患有通过调控 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体而减轻的疾病、病症或病状的哺乳动物、特别是人的方法，所述方法包括对有相应需要的哺乳动物施用治疗有效量的 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体调质，所述调质包括至少一种本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物；条件是本文所公开的化合物包含至少一个氮原子。

在本发明的另一个实施方案中，提供了用于治疗患有、疑似患有或易患有通过 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体调控而减轻的疾病或病状的哺乳动物、特别是人的方法，所述方法包括对有相应需要的哺乳动物施用治疗有效量的 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体调质，以便相比于非同位素富集的化合物，直接或间接地产生心理终点(psychological endpoint)的统计学上的显著改善，所述调质包括至少一种本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物。

改善的心理终点的实例包括但不限于：当在包括每天相同的给药次数和每剂量相同的药物量的相同的给药方案下给予时，相比于对应的非同位素富集的化合物，抑郁、与创伤后应激障碍)相关的幻觉重现(flashback)的统计学上的显著改善。

本文所公开的是用于治疗患有或疑似患有下述疾病、病症或病状的受治疗者(包括人)、或用于在易患所述疾病、病症或病状的受治疗者中预防

这种疾病、病症或病状的方法，所述疾病、病症或病状包括但不限于，包括有先兆或没有先兆的偏头痛的头痛、运动失调、抑郁和焦虑和/或通过调控 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体而改善的任何疾病、病症或病状；所述方法包括对所述受治疗者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物；以便相比于对应的非同位素富集的化合物，实现至少一种统计学上显著改善的疾病控制和/或疾病根除终点。

改善的疾病控制和/或疾病根除终点的实例包括但不限于：相比于对应的非同位素富集的化合物，血管麻痹(vasoplegia)、乳酸性酸中毒、组织坏死、不可逆动脉低血压的预防、多器官功能障碍综合征、死亡率降低、心率正常化、体温正常化、血气正常化、白细胞计数正常化、血液透析需要减少和/或毒性(包括但不限于肝毒性或其他毒性)降低、或如通过标准实验室方案所测的异常肝酶水平降低的统计学上的显著改善。

本文所公开的是用于治疗患有或疑似患有下述疾病、病症或病状的受治疗者(包括人)、或用于在易患所述疾病、病症或病状的受治疗者中预防这种疾病、病症或病状的方法，所述疾病、病症或病状包括但不限于，包括有先兆或没有先兆的偏头痛的头痛、运动失调、抑郁和焦虑和/或通过调控 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体而改善的任何疾病、病症或病状；所述方法包括对所述受治疗者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物；以便相比于对应的非同位素富集的化合物，实现临床效果的改善。

本文所公开的是用于治疗患有或疑似患有下述疾病、病症或病状的受治疗者(包括人)、或用于在易患所述疾病、病症或病状的受治疗者中预防这种疾病、病症或病状的方法，所述疾病、病症或病状包括但不限于，包括有先兆或没有先兆的偏头痛的头痛、运动失调、抑郁和焦虑和/或通过调控 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体而改善的任何疾病、病症或病状；所述方法包括对所述受治疗者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物；以便相比于对应的非同位素富集的化合物，实现作为主要临床效益的不正常的营养或肝参数的再次出现的预防、或者不正常的营养或肝参数的降低或出现的延缓。

本文所公开的是用于治疗患有或疑似患有下述疾病、病症或病状的受治疗者(包括人)、或用于在易患所述疾病、病症或病状的受治疗者中预防这种疾病、病症或病状的方法,所述疾病、病症或病状包括但不限于,包括有先兆或没有先兆的偏头痛的头痛、运动失调、抑郁和焦虑和/或通过调控 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体而改善的任何疾病、病症或病状;所述方法包括对所述受治疗者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前体药物;以便相比于对应的非同位素富集的化合物,实现包括有先兆或没有先兆的偏头痛的头痛、运动失调、抑郁和焦虑和/或通过调控 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体而改善的任何疾病、病症或病状的治疗,同时减少或消除任何诊断性肝胆功能终点的有害改变。

诊断性肝胆功能终点的实例包括但不限于丙氨酸转氨酶(“ALT”)、血清谷氨酸-丙酮酸转氨酶(“SGPT”)、天冬氨酸转氨酶(“AST”或“SGOT”)、ALT/AST 比、血清醛缩酶、碱性磷酸酶(“ALP”)、氨水平、胆红素、 γ -谷氨酰基转肽酶(“GGTP”、“ γ -GTP”或“GGT”)、亮氨酸氨基肽酶(“LAP”)、肝活组织检查、肝超声图像检查法(ultrasonography)、肝核扫描、5'-核苷酸酶和血红蛋白。将肝胆终点与“Diagnostic and Laboratory Test Reference”,第 4 版, Mosby, 1999 中给出的所述正常水平相比较。这些测定根据标准方案通过认可的实验室来进行。

根据待治疗的疾病和受治疗者的病状,本文所公开的化合物可经口、胃肠外(例如肌内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内(intracisternal)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,并且可单独或与适用于每种施用途径的药学上可接受的载体、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,所述亚剂量以每天适当的间隔施用。所述剂量或亚剂量可以以每剂量单位包含约 0.1 至约 300 毫克、约 0.1 至约 200 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,并且如果患者的病状需要,作为替代所述剂量可以以连续输注施用。

所述药物组合物可优选包含至少约 0.1 体积%重量的活性成分。实际

浓度将取决于人受治疗者和所选的施用途径。一般而言,对于上述应用和适应症,这种浓度可位于约 0.1%至约 100%之间。待施用活性成分的剂量可在约 1 微克至约 100 毫克每千克体重每天之间、优选在约 1 微克至 50 毫克每千克体重每天之间、且最优选在约 1 微克至 20 毫克每千克体重每天之间进一步变化。

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,可以以单剂量或多剂量的形式施用。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 0.1 mg/kg 每天、约 0.1 至约 1.0 mg/kg 每天、约 1.0 至约 10 mg/kg 每天、或约 10 至约 50 mg/kg 每天。

组合治疗

本文所公开的化合物还可与用于治疗、预防或改善不限于包括有先兆或没有先兆的偏头痛的头痛、运动失调、抑郁和焦虑和/或通过调控 5-羟色胺 1B 和/或 1D 受体而改善的任何疾病、病症或病状的一种或多种症状的其他剂组合或组合使用。或者,仅仅作为例子,本文所公开的化合物中的一种的治疗有效性可通过施用佐剂来增强(即单独佐剂可仅具有最小治疗效益,但是与另一种治疗剂组合时,对患者的总治疗效益得以增强)。

这些其他活性物质、佐剂或药物可经由一定途径和以其常用量同时或顺序地与本文所公开的化合物施用。当本文所公开的化合物与一种或多种其他药物同时使用时,则可以利用(但并不必需)包含除本文所公开的化合物之外这类其他药物的药物组合物。因此,本文所公开的药物组合物包括除本文所公开的化合物之外、还含有一种或多种其他活性成分或治疗剂的那些药物组合物。

在某些实施方案中,本文所公开的化合物可与本领域已知的一种或多种败血症治疗组合,所述败血症治疗包括但不限于重组人类活化 C 蛋白或激活蛋白 C 的生物仿制药物(biosimilar)。

在某些实施方案中，本文所公开的化合物可与本领域已知的一种或多种甾体药物组合，所述甾体药物包括但不限于醛甾酮、倍氯米松、倍他米松、醋酸脱氧皮质酮、醋酸氟氢可的松、氢化可的松(皮质醇)、泼尼松龙、泼尼松、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)、地塞米松和氟羟脱氢皮质醇。

在某些实施方案中，本文所公开的化合物可与本领域已知的一种或多种抗菌剂组合，所述抗菌剂包括但不限于包括下列的组：阿米卡星、阿莫西林、氨苄西林、头孢凡纳明、阿奇霉素、氨基糖苷、阿洛西林、杆菌肽、羧苄西林、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢孟多、头孢唑啉、头孢氨苄、头孢地尼、头孢妥仑(cefditorin)、头孢吡肟、头孢克肟、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢西丁、头孢泊肟、头孢丙烯、头孢他啶、头孢布坦、头孢唑肟、头孢曲松、头孢呋辛、氯霉素、西拉司丁、环丙沙星、克拉霉素、克林霉素、氯唑西林、粘菌素、达福普汀、地美环素、双氯西林、地红霉素、多西环素、红霉素、恩氟沙星(enafloxacin)、ertapenem、乙胺丁醇、氟氯西林、磷霉素、呋喃唑酮、加替沙星、格尔德霉素、庆大霉素、除莠霉素、亚胺培南、异烟肼、卡那霉素、左氧氟沙星、利奈唑胺、洛美沙星、氯碳头孢、磺胺米隆、莫西沙星、美罗培南、甲硝唑、美洛西林、米诺环素、莫匹罗星(mupirozin)、萘夫西林、新霉素、奈替米星、呋喃妥因、诺氟沙星、氧氟沙星、土霉素、青霉素、哌拉西林、平板霉素(platensimycin)、多粘菌素B、百浪多息(prontosil)、吡嗪酰胺、奎奴普丁(quinupristine)、利福平、罗红霉素、大观霉素、链霉素、乙酰磺胺、磺胺甲二唑、磺胺甲噁唑、替考拉宁、泰利霉素、四环素、替卡西林、妥布霉素、甲氧苄啶、醋竹桃霉素、曲伐沙星和万古霉素。

在某些实施方案中，本文所公开的化合物可与本领域已知的一种或多种抗真菌剂组合，所述抗真菌剂包括但不限于包括下列的组：阿莫罗芬、两性霉素B、阿尼芬净、联苯苄唑、布替萘芬、布康唑、卡泊芬净、环吡酮、克霉唑、益康唑、芬替康唑、非律平、氟康唑、异康唑、伊曲康唑、酮康唑、米卡芬净(micafungin)、咪康唑、萘替芬、纳他霉素、制霉菌素、氧康唑(oxyconazole)、雷夫康唑、泊沙康唑、龟裂杀菌素、舍他康唑、硫康唑、特比萘芬、特康唑、噻康唑和伏立康唑。

在某些实施方案中，本文所公开的化合物可与本领域已知的一种或多种抗凝剂组合，所述抗凝剂包括但不限于包括下列的组：醋硝香豆素、阿加曲班、比伐卢定、来匹卢定、磺达肝癸(fondaparinux)、肝素、苯茚二酮、华法林和希美加群(ximalagatran)。

在某些实施方案中，本文所公开的化合物可与本领域已知的一种或多种溶栓剂组合，所述溶栓剂包括但不限于包括下列的组：阿尼普酶、瑞替普酶、t-PA(阿替普酶活化酶)、链激酶、替奈普酶和尿激酶。

在某些实施方案中，本文所公开的化合物与本领域已知的一种或多种非甾体抗炎药组合，所述非甾体抗炎药包括但不限于包括下列的组：醋氯芬酸、阿西美辛、amoxiprin、阿司匹林、阿扎丙宗、贝诺酯、溴芬酸、卡洛芬、赛来考昔、胆碱水杨酸镁(choline magnesium salicylate)、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、艾托考昔、faislamine、芬布芬(fenbuten)、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、氯诺昔康、洛索洛芬、罗美昔布(lumiracoxib)、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美洛昔康、安乃近、水杨酸甲酯、水杨酸镁、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利、羟基保泰松、帕瑞考昔、苯基保泰松、吡罗昔康、双水杨酯、舒林酸、磺吡酮(sulfinprazone)、舒洛芬、替诺昔康、噻洛芬酸和托美汀。

在某些实施方案中，本文所公开的化合物与本领域已知的一种或多种抗血小板剂组合，所述抗血小板剂包括但不限于包括下列的组：阿昔单抗、西洛他唑、氯吡格雷、双嘧达莫、噻氯匹定和替罗非班(tirofiban)。

本文所公开的化合物还可与其他类别的化合物组合施用，所述其他类别的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 活性调质；血小板活化因子(PAF)拮抗剂；抗血小板剂，如 GPIIb/IIIa 阻断剂(例如阿昔单抗(abdximab)、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)，如奥马曲拉和吉米沙星(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(fibrate);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,如卡维地洛和美托洛尔;抗心律失常药;利尿剂,如氯噻嗪(chlorothiazide)、双氢氯噻嗪、氟甲噻嗪、氢氟甲噻嗪、苄氟噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯噻嗪(trichloromethiazide)、泊利噻嗪、苯并噻嗪(benzothiazide)、依地尼酸、tricyclafen、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),磺酰脲类(例如格列美脲、格列本脲和格列吡嗪)、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、亚硝胺类、氯丙啶和三氮烯类);抗代谢剂,如叶酸拮抗剂、嘌呤类似物和嘧啶类似物;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-天冬酰胺酶;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、孕酮和促黄体生成激素-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)抑制剂,如塞来考昔和罗非考昔;和混杂剂,如羟脲、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。

试剂盒/制品

为了在本文所述的治疗应用中使用,本文也描述试剂盒和制品。这种试剂盒可包含载体、包装(package)或容器(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要素。适合的容器包括例如瓶、小瓶、注射器和试管。该容器可由各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公开的药物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具有可被皮下注射针刺穿的塞的小瓶)。这种试剂盒任选包含具有识别描述或标签或与在本文所述的方法中使用相关的标签或说明书的化合物。

试剂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剂、稀释剂、过滤器、针、注射器;载体、包装、容器、小瓶和/或列出内含物(content)的管标签和/或使用说明书以及含有使用说明的包装说明书(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(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。

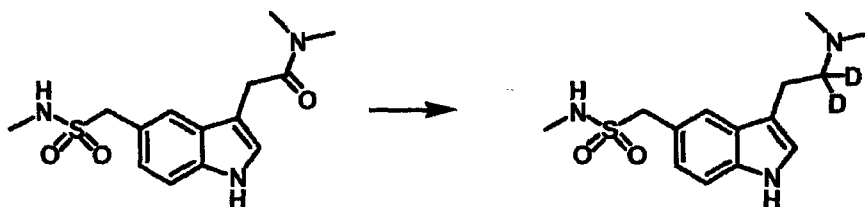
通过下述实施例来进一步说明本发明。

化学

本文所公开的化合物可通过本领域已知的方法及其常规变化、和/或按照与本文实施例部分中所述的方法类似的程序及其常规变化、和/或在本文所引用的参考文献中发现的程序及其常规变化来制备。

实施例 1

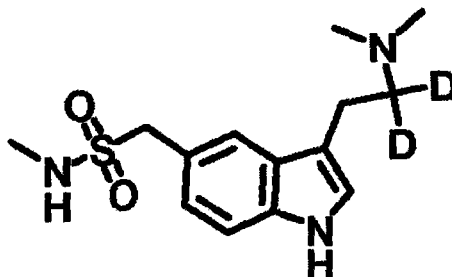
d_2 -C-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-1*H*-吲哚-5-基]-*N*-甲基-甲磺酰胺
(methanesulfonimide)
(d_2 -舒马曲坦)



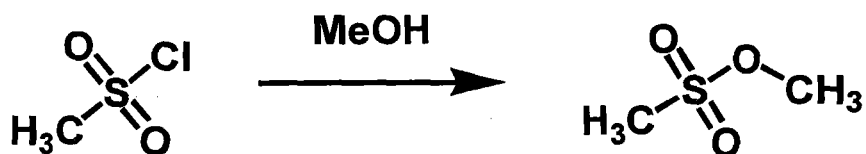
此程序如 Bosch, Tetrahedron 2001, 57(6), 1041-1048(据此其全部内容通过引用并入)中所述、用 $LiAlD_4$ 替换 $LiAlH_4$ 来进行。

实施例 2

d_2 -C-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-1*H*-吲哚-5-基]-*N*-甲基-甲磺酰胺
(d_2 -舒马曲坦)

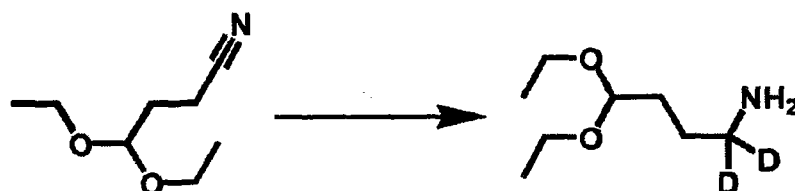


步骤 1



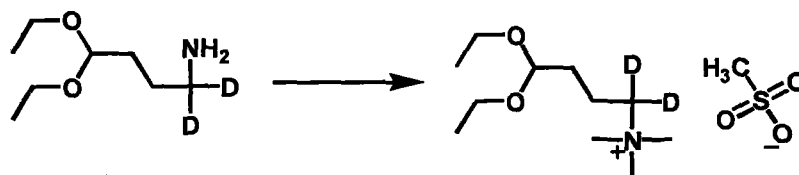
甲磺酸甲酯：将无水二氯甲烷(400 mL)中的甲醇(15 g, 0.469 mol)溶液冷却至-30℃并用三乙胺(71.5 g, 0.705 mol)处理。在氮气氛下将混合物搅拌 15 分钟，并逐滴加入甲磺酰氯(59.05 g, 0.515 mol)的溶液。在-20℃下将所得混合物搅拌 1 小时。有机相用水、1N 盐酸和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，经硫酸镁干燥，并浓缩得到标题化合物。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.91 (s, 3H), 3.01 (s, 3H)。GC-MS (m/z): 110 (M⁺)。

步骤 2

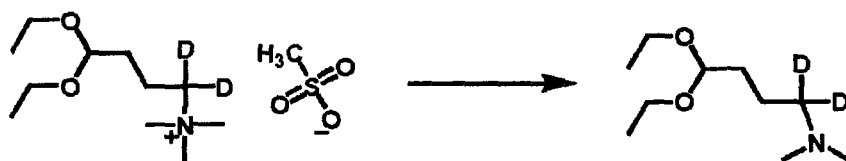


d₂-4,4-二乙氧基丁胺：在回流下，将无水四氢呋喃(100 mL)中的 4,4-二乙氧基-丁腈(9.3 g, 59.5 mmol)溶液逐滴加至无水四氢呋喃(100 mL)中的氧化铝锂(5.0 g, 119 mmol)溶液。加热所得混合物使之回流 4 小时，冷却至 0℃并逐滴加入水(200 mL)。在滤除固体后，用水洗涤有机相，经硫酸镁干燥并浓缩得到标题化合物。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.50 (t, J=5.4 Hz, 1H)、3.59-3.67 (m, 2H)、3.46-3.51 (m, 2H)、1.60-1.68(m, 2H)、1.47-1.53(m, 2H)、1.18 (t, J=7.0 Hz, 6H)。GC-MS (m/z): 163(M⁺)。

步骤 3



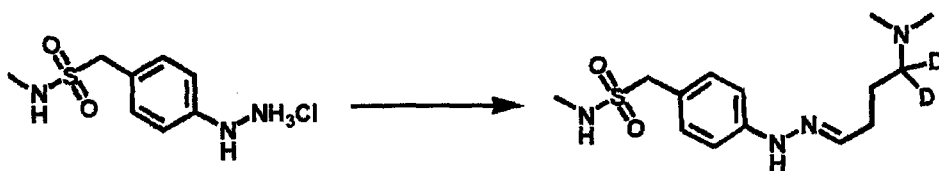
d₂-甲磺酸(4,4-二乙氧基-丁基)-三甲基铵：氯仿(200 mL)中的 4,4-二乙氧基丁胺(9.7 g, 59.5 mmol)和甲磺酸甲酯(22.9 g, 208 mmol)的溶液用碳酸钾(24.6 g, 178.5 mmol)处理，并加热使之回流过夜。过滤反应混合物。将滤液真空浓缩，得到标题化合物。LC-MS (m/z): 206 (M⁺)。

步骤 4

d₂-(4,4-二乙氧基-丁基)-二甲胺: 在回流下, 将 2-氨基乙醇(18 mL)中的 d₂-甲磺酸(4,4-二乙氧基-丁基)-三甲基铵(18.0 g, 59.5 mmol)溶液搅拌 4 小时。用水(20 mL)稀释反应混合物, 并用氯仿(100 mL)萃取。用盐水洗涤有机萃取液并浓缩得到标题化合物。LC-MS (m/z): 192 (M+1)⁺。

步骤 5

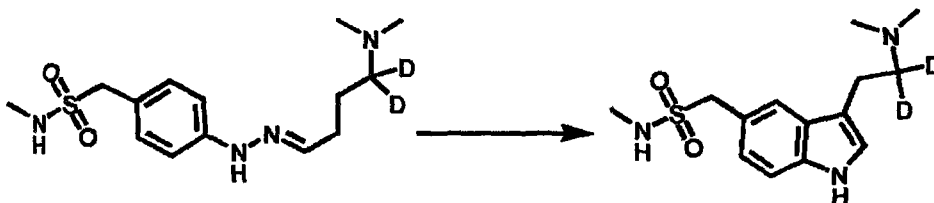
C-(4-肼基-苯基)-n-甲基-甲磺酰胺盐酸盐: 在-10℃下, 将水中的亚硝酸钠(7.6 g, 110 mmol)溶液逐滴加至浓盐酸(106 mL)中的 C-(4-氨基苯基)-N-甲基-甲磺酰胺(20 g, 100 mmol)悬浮液。在-5℃下将所得混合物搅拌 30 分钟并过滤到预冷烧瓶中。在-5℃下, 将溶液逐滴加至浓盐酸(106 mL)中的氯化锡二水合物(90.3 g, 400 mmol)的冷却且搅拌的溶液。将所得悬浮液升温到室温, 过滤并用醚和己烷洗涤固体产物, 真空干燥以得到标题化合物。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.30 (s, 3H)、7.24 (d, J=8.4 Hz, 2H)、6.94 (d, J=8.4 Hz, 2H)、4.22 (s, 2H)、2.50 (s, 3H)。LC-MS (m/z): 216 (M+1)⁺。

步骤 6

d₂-C-(4-N'-[4-二甲基氨基-丁-(E)-亚基]-肼基)-苯基-N-甲基-甲磺酰胺: 水(27 mL)中的 C-(4-肼基-苯基)-N-甲基-甲磺酰胺盐酸盐(7.2 g, 28.6 mmol)和 d₂-(4,4-二乙氧基-丁基)-二甲胺(4.5 g, 23.8 mmol)溶液用 2N 盐酸(9 mL)

处理,并在室温下搅拌过夜。用碳酸钠碱化反应混合物并用 200 mL 氯仿萃取。有机萃取液用盐水洗涤,并浓缩得到标题化合物。LC-MS (m/z): 315 ($M+1$)⁺。

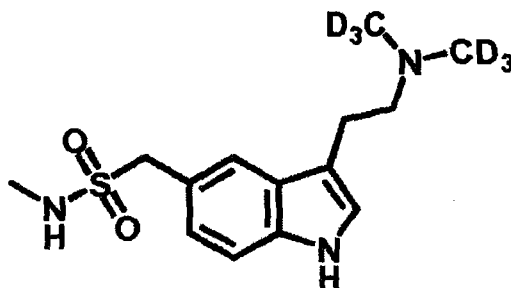
步骤 7



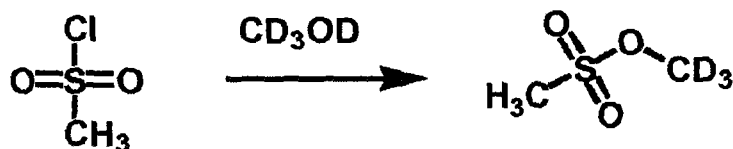
d_2 -C-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-1H-吲哚-5-基]-N-甲基-甲磺酰胺: 氯仿 (200 mL) 中的 d_2 -C-(4-N'-[4-二甲基氨基-丁-(E)-亚基]-胍基)-苯基-N-甲基-甲磺酰胺 (3.97 g, 13.1 mmol) 溶液用聚磷酸乙酯 (27.8 g) 处理,并在 30°C 下搅拌 4 小时。加入水 (100 mL), 分离有机层并用碳酸钾碱化水层,用 200 mL 乙酸乙酯萃取。有机萃取液用盐水洗涤并浓缩。残留物经柱色谱法纯化得到标题化合物。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H)、7.59 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.19 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.06 (s, 1H)、4.36 (s, 1H)、4.14 (s, 1H)、2.93 (s, 2H)、2.71 (s, 3H)、2.36 (s, 6H)。LC-MS (m/z): 298 ($M+1$)⁺。纯度 > 97% (HPLC, 214 nm UV)。

实施例 3

d_6 -C-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-1H-吲哚-5-基]-N-甲基-甲磺酰胺
(d_6 -舒马曲坦)



步骤 1



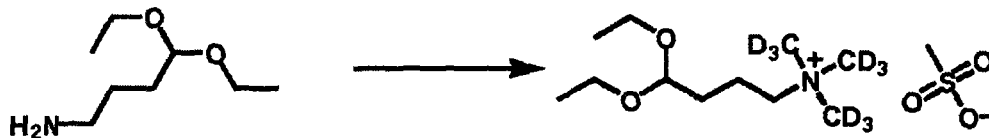
d₃-甲磺酸甲酯: 根据实施例 2 通过用甲醇-d₄ 替换甲醇来制备。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.01 (m, 3H)。GC-MS (m/z): 113 (M⁺)。

步骤 2



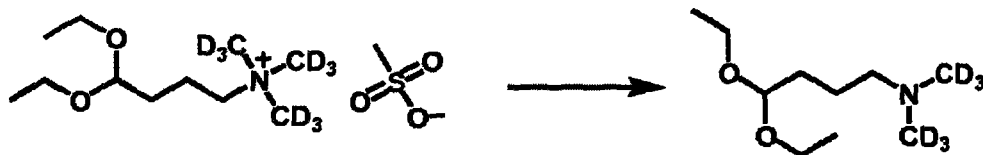
4,4-二乙氧基丁基-胺: 根据实施例 2 通过用氢化铝锂替换肼化铝锂来制备。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.50 (t, J=5.4 Hz, 1H)、3.59-3.67 (m, 2H)、3.46-3.51 (m, 2H)、2.69 (t, 2H)、1.60-1.68 (m, 2H)、1.47-1.53 (m, 2H)、1.18 (t, J=7.0 Hz, 6H)。GC-MS (m/z): 161 (M⁺)。

步骤 3



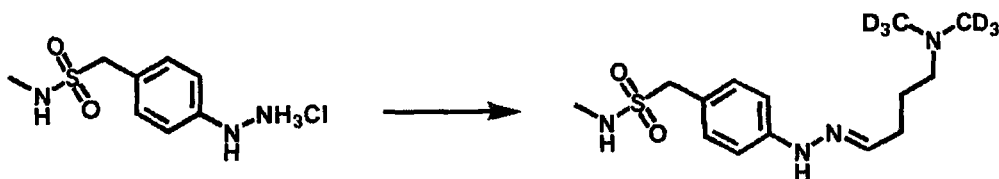
d₉-甲磺酸(4,4-二乙氧基-丁基)-三甲基铵: 根据实施例 2 通过用 d₃-甲磺酸甲酯替换甲磺酸甲酯来制备。LC-MS (m/z): 213 (M⁺)。

步骤 4



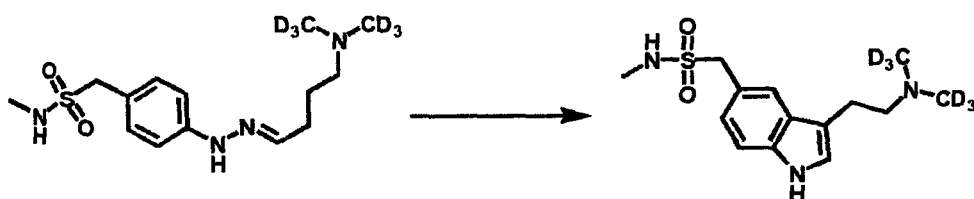
d₆-(4,4-二乙氧基丁基)-二甲胺: 根据实施例 2 通过用 d₉-甲磺酸(4,4-二乙氧基-丁基)-三甲基铵替换 d₂-甲磺酸(4,4-二乙氧基-丁基)-三甲基铵来制备。LC-MS (m/z): 196 (M+1)⁺。

步骤 5



d_6 -C-(4-N'-[4-二甲基氨基-丁-(E)-亚基]-胍基)-苯基-N-甲基-甲磺酰胺: 根据实施例2通过用 d_6 -(4,4-二乙氧基丁基)-二甲胺替换 d_2 -(4,4-二乙氧基丁基)-二甲胺来制备。LC-MS (m/z): 319 ($M+1$)⁺。

步骤6

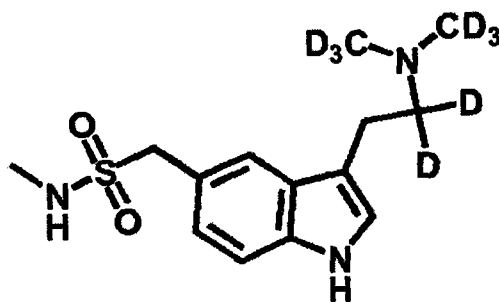


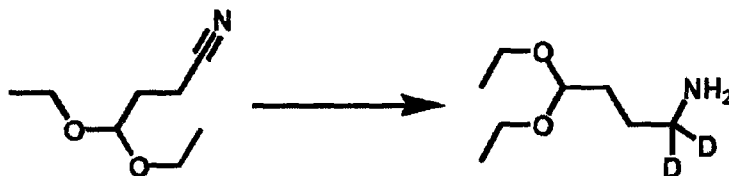
d_6 -C-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-N-甲基-甲磺酰胺: 根据实施例2通过用 d_6 -C-(4-N'-[4-二甲基氨基-丁-(E)-亚基]-胍基)-苯基-N-甲基-甲磺酰胺替换 d_2 -C-(4-N'-[4-二甲基氨基-丁-(E)-亚基]-胍基)-苯基-N-甲基-甲磺酰胺来制备。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H)、7.63 (s, 1H)、7.36 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、7.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、7.01 (s, 1H)、4.38 (s, 1H)、4.16 (s, 1H)、2.96 (dd, $J=8.4$ Hz, 7.2 Hz, 2H)、2.65-2.74 (m, 5H)。LC-MS (m/z): 302 ($M+1$)⁺。纯度: > 99% (HPLC, 214 nm, UV)。

实施例4

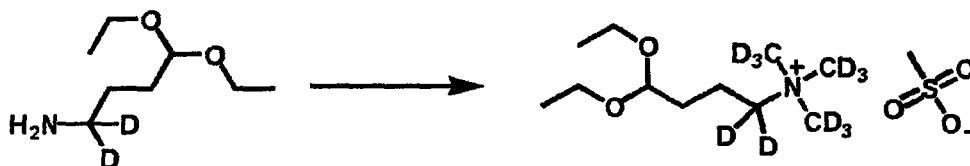
d_8 -C-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-N-甲基-甲磺酰胺

(d_8 -舒马曲坦)

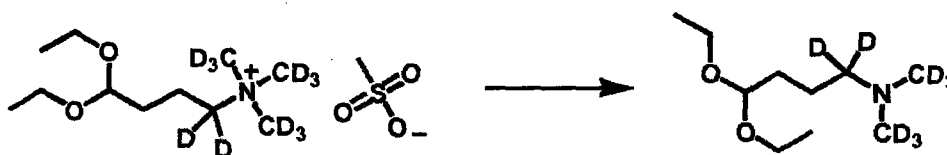


步骤 1

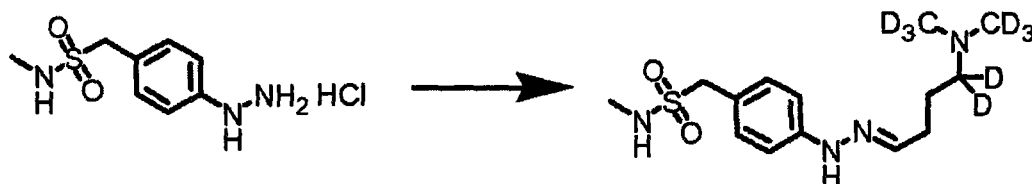
d₂-4,4-二乙氧基丁胺: 根据实施例 2 来制备。

步骤 2

d₁₁-甲磺酸(4,4-二乙氧基丁基)-三甲基铵: 根据实施例 3 通过用 d₂-4,4-二乙氧基丁胺替换 4,4-二乙氧基丁胺来制备。LC-MS (m/z): 215 (M⁺)。

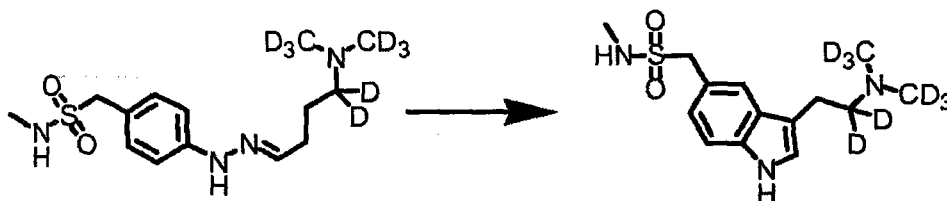
步骤 3

d₈-(4,4-二乙氧基-丁基)-二甲胺: 根据实施例 3 通过用 d₁₁-甲磺酸(4,4-二乙氧基丁基)-三甲基铵替换 d₉-甲磺酸(4,4-二乙氧基丁基)-三甲基铵来制备。LC-MS (m/z): 198 (M+1)⁺。

步骤 4

d₈-C-(4-N'-[4-二甲基氨基-丁-(E)-亚基]-肼基)-肼基-苯基-N-甲基-甲磺酰胺: 根据实施例 2 通过用 d₈-(4,4-二乙氧基丁基)-二甲胺替换 d₂-(4,4-二乙氧基丁基)-二甲胺来制备。LC-MS (m/z): 321 (M+1)⁺。

步骤 5

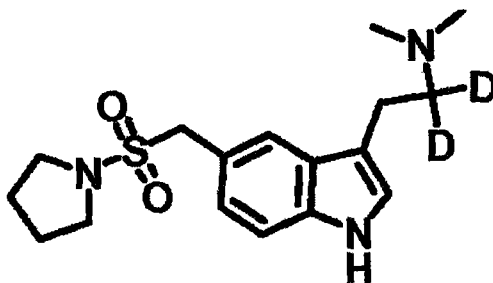


d_8 -C-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-N-甲基-甲磺酰胺: 根据实施例 2 通过用 d_8 -C-(4-N'-[4-二甲基氨基-丁-(E)-亚基]-肼基)-苯基-N-甲基-甲磺酰胺替换 d_2 -C-(4-N'-[4-二甲基氨基-丁-(E)-亚基]-肼基)-苯基-N-甲基-甲磺酰胺来制备。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H)、7.60 (s, 1H)、7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、7.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、7.01 (s, 1H)、4.37 (s, 2H)、4.00 (s, 1H)、3.00 (s, 2H)、2.70-2.72 (m, 3H)。LC-MS (m/z): 304 ($M+1$) $^+$ 。纯度 > 99% (HPLC, 214 nm, UV)。

实施例 5

d_2 -5-吡咯烷-磺酰基甲基-3-N,N-二甲基氨基乙基-吡啶

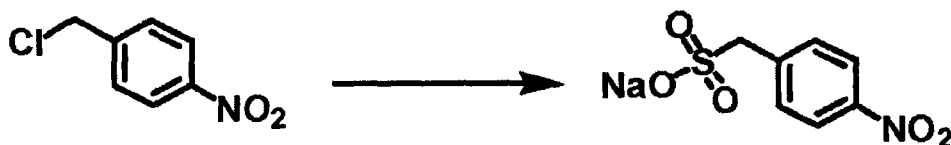
(d_2 -阿莫曲坦)



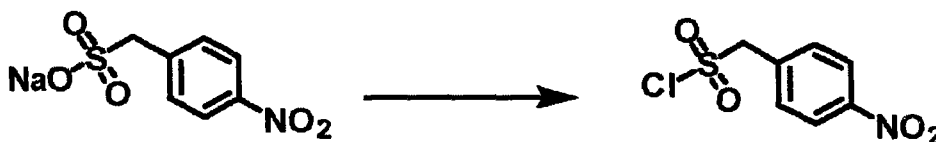
步骤 1



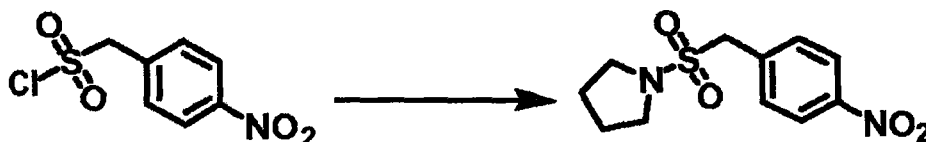
1-(氯甲基)-4-硝基苯: 将浓硝酸(98 mL)和冷浓硫酸(122.5 mL)的混合物加至含有 245 mL 苄基氯的三颈圆底烧瓶。将反应混合物升温至室温并搅拌 2 小时。将混合物倾至冰中, 并过滤沉淀物, 使之从乙醇中重结晶, 得到标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.65 (s, 2H)、7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、8.22 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)。GC-MS (m/z): 171 (M^+)。

步骤 2

(4-硝基苯基)-甲磺酸钠: 将亚硫酸钠(76.6 g, 0.61 mol)、甲醇(190 mL)和 1-(氯甲基)-4-硝基苯(94.8 g, 0.55 mol)装入到含有 285 mL 水的三颈圆底烧瓶。加热反应混合物, 使之回流过夜, 并冷却至室温。过滤沉淀物, 用乙醇洗涤, 并干燥, 得到得到标题化合物。LC-MS (m/z): 240 ($M+1$)⁺。

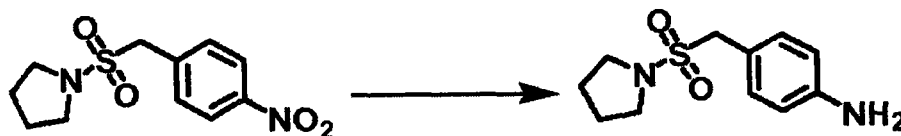
步骤 3

(4-硝基苯基)甲磺酰氯: 加热含有(4-硝基苯基)-甲磺酸钠(100 g, 0.42 mol)、五氯化磷(100.5 g, 0.48 mol)和甲苯(600 mL)的混合物, 使之回流 1 小时。将反应混合物冷却至室温, 过滤并浓缩, 得到标题化合物。

步骤 4

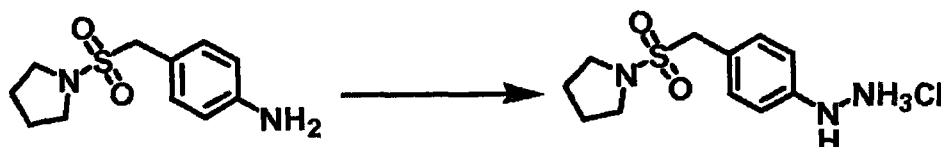
4-硝基苄基磺酰基-吡咯烷: 在 10°C 下, 将吡咯烷(74.2 g, 1.05 mol)逐滴加至二氯甲烷(150 mL)中的(4-硝基苯基)-甲磺酰氯(98 g, 0.42 mol)溶液。将反应混合物升温至室温并搅拌过夜。用水洗涤反应混合物, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩并从乙醇和二氯甲烷中重结晶, 得到标题化合物。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.86(m, 4H)、3.22(t, $J=6.6$ Hz, 4H)、4.32(s, 2H)、7.59(d, $J=8.7$ Hz, 2H)、8.24(d, $J=8.7$ Hz, 2H)。

步骤 5



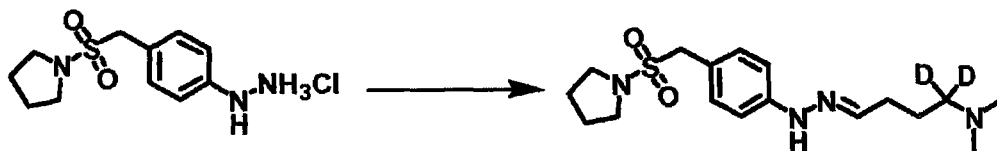
4-(吡咯烷-1-磺酰基甲基)苯胺: 在氢气氛下, 于室温将二氯甲烷(300 mL)中的 4-硝基苄基磺酰基-吡咯烷(40 g, 0.15 mol)和 10% 钯/碳(10% palladium on carbon) (10 g)的混合物搅拌 24 小时。过滤反应混合物并将之浓缩, 得到标题化合物。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.78 (m, 4H)、3.14 (t, J=6.3Hz, 4H)、3.74 (br, 2H)、4.14 (s, 2H)、6.65 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.1Hz, 2H)。

步骤 6



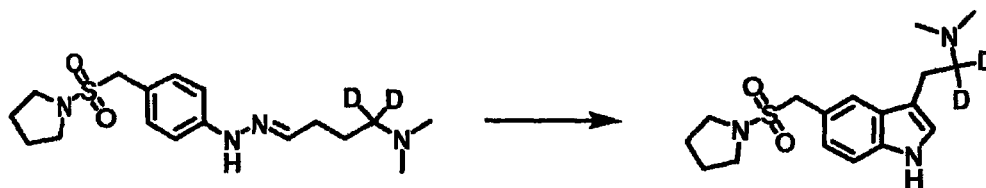
4-(吡咯烷-1-磺酰基甲基)苯基肼盐酸盐: 在-5℃下, 将 22.5 mL 水中的亚硝酸钠(5.2 g, 75 mmol)溶液逐滴加至浓盐酸(66 mL)中的 4-(吡咯烷-1-磺酰基甲基)-苯胺(15 g, 62.5 mmol)悬浮液。在-5℃下, 将反应混合物搅拌 1 小时。然后在-5℃下将混合物逐滴加至浓盐酸(66 mL)中的氯化锡二水合物(56.4 g, 250 mmol)的冷却且搅拌的溶液。将所得悬浮液升温至室温, 过滤并用醚和己烷洗涤固体, 得到标题化合物。LC-MS (m/z): 256 (M+1)⁺。

步骤 7



d₂-4-[2-[4-(二甲基氨基)亚丁基]肼基]-苄基磺酰基吡咯烷: 将水(30 mL)中的 d₂-(4,4-二乙氧基丁基)-二甲胺(3.76 g, 19.7 mmol)和 4-(吡咯烷-1-磺酰基甲基)苯肼盐酸盐(4.5 g, 23.6 mmol)的溶液用 2N 盐酸(10 mL)处理。在室温下搅拌 4 小时后, 用碳酸钠碱化反应混合物并用氯仿萃取。用盐水洗涤有机萃取液并将之浓缩, 得到标题化合物。LC-MS (m/z): 355 (M+1)⁺。

步骤 8



d₂-5-吡咯烷-磺酰基甲基-3-N,N-二甲基氨基乙基-吲哚: 将氯仿(200 mL)中的 d₂-4-[2-[4-(二甲基氨基)-亚丁基]胍基]-苄基磺酰基-吡咯烷(6.97 g, 19.69 mmol)溶液用聚磷酸乙酯(29.3 g)处理。在 30℃ 下搅拌 4 小时后, 加入水(100 mL)。分离有机层, 用碳酸钾碱化水层并用氯仿萃取。用盐水洗涤有机萃取液, 将之浓缩, 残留物经柱色谱法纯化得到标题化合物。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.78 (t, J=6.3Hz, 4H)、2.43 (s, 6H)、3.00 (s, 2H)、3.15 (t, J=6.3Hz, 4H)、4.38 (s, 2H)、7.07 (s, 1H)、7.25 (d, J=8.4Hz, 1H)、7.34 (d, J=8.4Hz, 1H)、7.61 (s, 1H)、8.19 (s, 1H)。LC-MS (m/z): 338。纯度> 95% (HPLC)。

生物测定

相比于非同位素富集类似物, 实施例 1-5 中的化合物的代谢性质的变化可应用下列测定来显示。如通过这些测定中的一种或多种所示, 预测还未制备和/或测试的上文所列出的其他化合物也具有改变的代谢性质。

实施例 6

使用人细胞色素 P₄₅₀ 酶的体外代谢

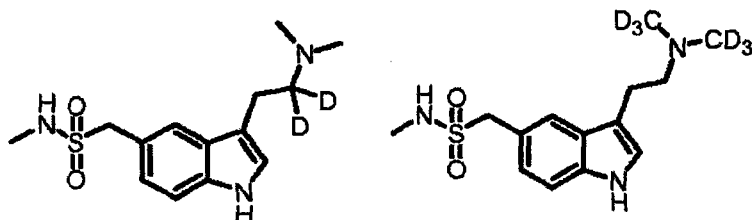
使用杆状病毒表达系统(BD Biosciences, San Jose, CA)从对应的人 cDNA 表达细胞色素 P₄₅₀ 酶。在 37℃ 将含有 0.8 毫克每毫升蛋白、1.3 毫摩尔 NADP⁺、3.3 毫摩尔葡萄糖-6-磷酸、0.4 U/mL 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、3.3 毫摩尔氯化镁和 0.2 毫摩尔式 I 化合物的 0.25 毫升反应混合物、在 100 毫摩尔磷酸钾(pH 7.4)中的对应的非同位素富集的化合物或标准品或对照温育 20 分钟。温育后, 通过加入适当的溶剂(例如乙腈、20%三氯乙酸、94%乙腈/6%冰醋酸、70%高氯酸、94%乙腈/6%冰醋酸)终止反应, 并离心(10,000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

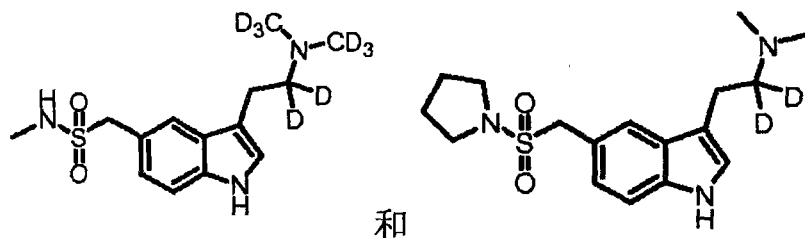
细胞色素 P ₄₅₀	标准品
CYP1A2	非那西丁
CYP2A6	香豆素
CYP2B6	[¹³ C]-(S)-美芬妥英
CYP2C8	紫杉醇
CYP2C9	双氯芬酸
CYP2C19	[¹³ C]-(S)-美芬妥英
CYP2D6	(+/-)-丁呋洛尔
CYP2E1	氯唑沙宗
CYP3A4	睾酮
CYP4A	[¹³ C]-月桂酸

实施例 7

体外肝微粒体稳定性测定

以在 2% NaHCO₃ 中的 NADPH 生成系统(2.2 mM NADPH、25.6 mM 葡萄糖 6-磷酸、6 单位/mL 葡萄糖 6-磷酸脱氢酶和 3.3 mM MgCl₂)和 1 mg/mL 的肝微粒体蛋白, 来进行肝微粒体稳定性测定。将测试化合物制备成 20%乙腈-水中的溶液, 然后加至测定混合物(最终测定浓度 5 µg/mL)并且在 37°C 温育。在测定中乙腈的最终浓度为 < 1%。在第 0、15、30、45 和 60 分钟的时间取出等分试样(50 µL), 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 分钟使蛋白质沉淀。将上清液转移至微量离心管, 并且贮藏以用于测试化合物的降解半衰期的 LC/MS/MS 分析。因此已发现, 此测定中所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。例如相比于非同位素富集的化合物,





的降解半衰期增加 20-250%。

实施例 8

单胺氧化酶 A 抑制和氧化反转(Oxidative Turnover)

此程序使用由 Weyler, *Journal of Biological Chemistry* **1985**, 260, 13199-13207 所述的方法来进行, 据此所述文献全部内容通过引用并入。单胺氧化酶 A 活性通过在 314 nm 下监控犬尿胺 (kynuramine) 氧化和 4-羟基喹啉生成的吸光度的增加用分光光度法来测量。测量在 30°C 下在含有 0.2% Triton X-100(单胺氧化酶测定缓冲液)加上 1 mM 犬尿胺和 1 mL 总体积中期望量的酶的 50 mM pH 7.2 NaP_i 缓冲液中进行。

实施例 9

单胺(Monooamine)氧化酶 B 抑制和氧化反转

此程序如 Uebelhack, *Pharmacopsychiatry* **1998**, 31(5), 187-192 中所述来进行, 据此所述文献全部内容通过引用并入。

实施例 10

富含血小板血浆和血小板的制备

禁食过夜后, 在上午 8 至 8:30 之间将健康受治疗者的静脉血收集到含 EDTA 的 vacutainer 管中(11.6 mg EDTA/mL 血)。

在 20°C 下将血液以 250 x g 离心 15 分钟后, 收集上清液富含血小板血浆(PRP), 并用细胞计数器(MÖLAB, Hilden, Germany)计数 PRP 中的血小板数目。将 PRP (2 mL)以 1500 x g 旋转 10 分钟获得血小板沉淀(pellet)。用冰冷盐水洗涤沉淀三次, 将之再悬浮于 2 mL pH 7.4 的 Soerensen 磷酸盐缓冲液, 并在 -18°C 下贮藏一天。

实施例 11

MAO 测定

在 37°C 下, 分别在 37°C 的 100 μ l 0.9% NaCl 溶液或 pH 7.4 磷酸盐缓冲液中在药物的缺乏或存在下, 通常将新制 PRP 或冷冻的血小板悬浮液 (100 μ l) 预温育 10 分钟。然后加入 2-苯基乙胺(Phenylethylamine)-[乙基-1- 14 C]盐酸盐(PEA)溶液(比活性 56 Ci/mol, Amersham, 50 μ l), 得到 5 μ M 的终浓度, 并继续温育 30 分钟。反应通过添加 50 μ l 4M HClO₄ 来终止。将 MAO 的反应产物苯乙醛萃取到 2 mL 正己烷中。将有机相的等分试样加至闪烁混合物(scintillator cocktail)并且放射性使用液体闪烁计数器来确定。在合适的血小板数目下, 产物形成与时间成线性达至少 60 分钟。空白值通过将 2 mM 优降宁(pargyline)包含于温育混合物而获得。

实施例 12

羟色胺 1B 结合测定

此程序如在 Hoyer, European Journal of Pharmacology 1985, 118(1-2), 1-12 和 Hoyer, European Journal of Pharmacology 1985, 118(1-2), 13-23 中所述来进行, 据此所述文献全部内容通过引用并入。

实施例 13

5-羟色胺 1D 结合测定

此程序如在 Heuring, Journal of Neuroscience 1987, 7(3), 894-903 中所述来进行, 据此所述文献全部内容通过引用并入。

* * * * *

提供上文所列举的实施例以便给出如何制备和使用所要求保护的实施方案的完整的公开和描述, 而不旨在限制本文所公开的范围。在本领域中明显的变化预期在下列权利要求的范围内。本说明书中所引用的所有出版物、专利和专利申请通过引用并入本文, 如同明确且独立地表明每一个这样的出版物、专利或专利申请通过引用并入本文。但是, 关于所并入的

出版物或参考文献和本文件所明确提出或定义的那些出版物或参考文献中都存在的任何类似或相同的术语，则在任何情况下均应以本文件所明确提出的那些术语定义或含义为准。