



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I860478 B

(45) 公告日：中華民國 113 (2024) 年 11 月 01 日

(21) 申請案號：110119792 (22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 06 月 01 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/4045 (2006.01)* *C07D209/16 (2006.01)*
A61P25/22 (2006.01) *A61P25/24 (2006.01)*
A61P25/30 (2006.01)

(30) 優先權：2020/06/02 世界智慧財產權組織 PCT/EP2020/065244
 2020/06/02 英國 2008303.6
 2020/06/02 美國 16/890,664

(71) 申請人：英商賽本英國有限公司 (英國) CYBIN UK LTD (GB)
 英國

(72) 發明人：蘭茲 彼得 RANDES, PETER (GB)；本威 蒂芬妮 BENWAY, TIFFANIE (US)；喬爾 澤拉 JOEL, ZELAH (GB)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

WO 2019/081764A1

期刊 Brandt SD, et al. "Microwave-accelerated synthesis of psychoactive deuterated N,N-dialkylated- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -d₄-tryptamine" J. Label Compd. Radiopharm 51: 2008; 423-429

期刊 Morris PE, et al. "Indolealkylamine metabolism: synthesis of deuterated indolealkylamines as metabolic probes" J. Label Compd. Radiopharm 33(6); 1993; 455-466

期刊 Beaton JM, et al. "A comparison of the behavioral effects of proteo- and deuterio-N,N-dimethyltryptamine" Pharmacology Biochemistry and Behavior 16: 1982; 811-814

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：3 共 43 頁

(54) 名稱

治療組合物

(57) 摘要

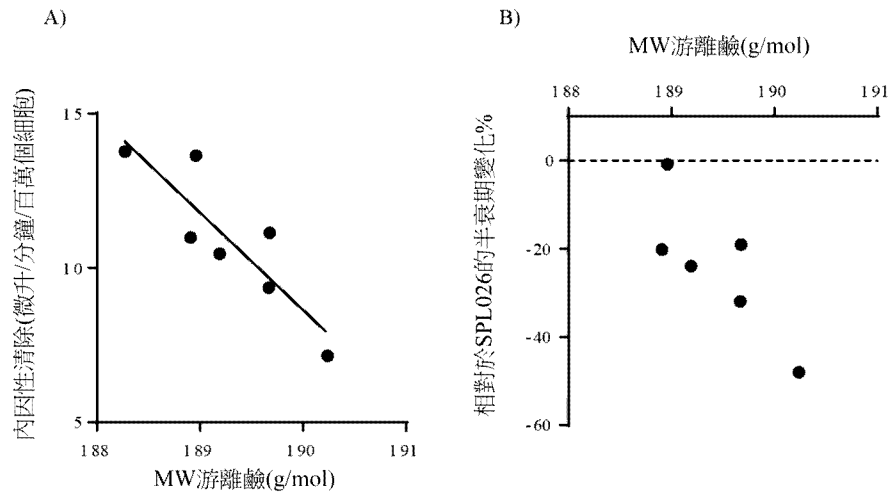
本發明係關於包含 N,N-二甲基色胺，以及氘化 N,N-二甲基色胺及/或部分氘化 N,N-二甲基色胺的組合物。

特定言之，本發明係關於包含以下組成的組合物：該組成包含 5 重量%至 95 重量%的 N,N-二甲基色胺及一或多種選自 α -氘、 α -氘-N,N-二甲基色胺及 α,α -二氘-N,N-二甲基色胺的化合物。

The present invention relates to compositions comprising N,N-dimethyltryptamine, and deuterated N,N-dimethyltryptamine and/or partially deuterated N,N-dimethyltryptamine.

In particular, the present invention relates to compositions comprising composition comprising from 5% to 95% by weight of N,N-dimethyltryptamine and one or more compounds selected from α -protio, α -deutero-N,N-dimethyltryptamine and α,α -dideutero-N,N-dimethyltryptamine.

指定代表圖：



【圖3】



I860478

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療組合物

【英文發明名稱】

THERAPEUTIC COMPOSITIONS

【中文】

本發明係關於包含*N,N*-二甲基色胺，以及氘化*N,N*-二甲基色胺及/或部分氘化*N,N*-二甲基色胺的組合物。

特定言之，本發明係關於包含以下組成的組合物：該組成包含5重量%至95重量%的*N,N*-二甲基色胺及一或多種選自 α -氘、 α -氘-*N,N*-二甲基色胺及 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺的化合物。

【英文】

The present invention relates to compositions comprising *N,N*-dimethyltryptamine, and deuterated *N,N*-dimethyltryptamine and/or partially deuterated *N,N*-dimethyltryptamine.

In particular, the present invention relates to compositions comprising composition comprising from 5% to 95% by weight of *N,N*-dimethyltryptamine and one or more compounds selected from α -protio, α -deutero-*N,N*-dimethyltryptamine and α,α -dideutero-*N,N*-dimethyltryptamine.

【指定代表圖】

圖3A), 3B)

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療組合物

【英文發明名稱】

THERAPEUTIC COMPOSITIONS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於包含兩種或更多種選自 N,N -二甲基色胺、氘化 N,N -二甲基色胺及部分氘化 N,N -二甲基色胺之化合物的組合物。

【0002】 特定言之，本發明係關於包含以下組合之組合物： N,N -二甲基色胺及2重量%或更多的一或多種氘化 N,N -二甲基色胺化合物，該等氘化 N,N -二甲基色胺化合物選自 α,α -二氘- N,N -二甲基色胺及 $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -四氘- N,N -二甲基色胺。本發明之其他及替代組合物包含 N,N -二甲基色胺與2重量%或更多之一或多種部分氘化 N,N -二甲基色胺化合物的組合，該等部分氘化 N,N -二甲基色胺化合物選自 α,β,β -三氘- N,N -二甲基色胺、 α,β -二氘- N,N -二甲基色胺及 α -氘、 α -氘- N,N -二甲基色胺。亦提供合成本發明之組合物的方法，及使用此類組合物治療精神障礙或心理認知障礙(諸如重度抑鬱症)的方法。

【先前技術】

【0003】 經典致幻劑已顯示有望在臨床前及臨床中治療精神障礙 (Carhart-Harris 及 Goodwin (2017), *The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present and Future*, *Neuropsychopharmacology* **42**, 2105-2113)。特定而言，賽洛西賓(psilocybin)在隨機雙盲研究中已證明在抑鬱症及焦慮症評分量表範圍內具有顯著改善作用(Griffiths等人

(2016), *Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomised double-blind trial*, *Journal of Psychopharmacology* **30**(12), 1181-1197)。

【0004】亦應瞭解，*N,N*-二甲基色胺(DMT)雖然保持短效致幻劑的治療價值，但其持續作用時間(不足20分鐘)如此之短以致限制了有效治療。已開發出投藥方案來延長DMT的沉浸式致幻體驗(Gallimore及Strassman (2016), *A model for the application of target-controlled intravenous infusion for a prolonged immersive DMT psychedelic experience*, *Frontiers in Pharmacology*, **7**:211)。然而，此等方案給DMT不良代謝患者帶來了毒性積累的風險(關於進一步論述，參見Strassman等人(1994), *Dose response study of N,N-dimethyltryptamine in humans*, *Arch Gen Psychiatry* **51**, 85)。

【0005】已知 $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -四氘-*N,N*-二甲基色胺展現動力學同位素效應，該效應使其活體內藥物動力學概況與*N,N*-二甲基色胺存在顯著差異。已知 sp^3 碳中心之氫被氘取代憑藉CH與CD鍵之間的鍵強度差異而產生『動力學同位素效應』。1982年首次證明(Barker等人(1982), *Comparison of the brain levels of N,N-dimethyltryptamine and $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetradeutero-N,N-dimethyltryptamine following intraperitoneal injection*, *Biochemical Pharmacology*, **31**(15), 2513-2516)， $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -四氘-*N,N*-二甲基色胺在啮齒動物腦中的半衰期表明， $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -四氘-*N,N*-二甲基色胺單獨投與使得患者的DMT空間得到維持，從而比治療上所需的更長。

【發明內容】

【0006】本發明部分地基於應用 $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -四氘- N,N -二甲基色胺所展現之動力學同位素效應知識來可控地調節 N,N -二甲基色胺之藥物動力學概況、從而允許更靈活之治療應用的能力。特定而言，藉由提供包含 N,N -二甲基色胺與氘化 N,N -二甲基色胺類似物(特定言之，包含至少一個位於 α 位置(亦即，連接至與二甲基胺基部分連接的碳原子)之氘原子的 N,N -二甲基色胺且根據某些實施例，包含一或兩個位於 β 位置之氘原子的 N,N -二甲基色胺)之混合物的個別原料藥組合物，本發明提供能夠使單次劑量實現精細調節的組合物及方法，以便維持患者與外部世界的充分脫離(在本文中稱為「DMT空間」)，達成治療上最佳的持續時間，而不依賴於臨床中的輸注方案或與單胺氧化酶抑制劑的組合療法。本發明提供一種臨床上適用的解決方案，在DMT輔助心理療法的投與方面，其降低臨床複雜度且提高臨床靈活性。

【0007】此外，吾等已觀測到氘化程度(根據本文所揭示之合成方法中之輸入還原劑中的H:D比率)與增強親本化合物代謝半衰期之作用之間存在可定量的關係。此類技術效果可用於可定量地提高可藉以製備包含複數種 N,N -二甲基色胺化合物(亦即，包含超過一種類型的選自 N,N -二甲基色胺及其氘化類似物的化合物，特定言之，在 α 及視情況在 β 位置氘化之彼等物，或此等物之醫藥學上可接受之鹽)之組合物的精確度。

【0008】因此，自第一態樣看，本發明提供一種組合物，其包含兩種或更多種選自 N,N -二甲基色胺、 α,α -二氘- N,N -二甲基色胺化合物、 α -氘、 α -氘- N,N -二甲基色胺化合物的化合物及此等化合物的醫藥學上可接受之鹽。

【0009】自第二態樣看，本發明提供一種可藉由還原劑還原2-(3-吡

噪基)-*N,N*-二甲基乙二醛醯胺而獲得的組合物，該還原劑基本上由最多90 mol%氫化鋰鋁及10 mol%或更多氫化鋰鋁組成。

【0010】自第三態樣看，本發明提供一種可藉由還原劑還原2-(3-吡啶基)-*N,N*-二甲基乙醯胺而獲得的組合物，該還原劑基本上由最多90 mol/重量%的氫化鋰鋁及10 mol%或更多氫化鋰鋁組成。

【0011】自第四態樣看，本發明提供一種醫藥組合物，其包含根據第一至第三態樣中之任一態樣所定義的組合物與醫藥學上可接受之賦形劑的組合。

【0012】自第五態樣看，本發明提供一種如根據第一至第四態樣中之任一態樣所定義的組合物，其用於治療。

【0013】自第六態樣看，本發明提供一種如根據第一至第四態樣中之任一態樣所定義的組合物，其用於治療患者之心理認知障礙的方法中。

【0014】自第七態樣看，本發明提供一種治療心理認知障礙的方法，其包含將如根據第一至第四態樣中之任一態樣所定義的組合物投與有需要之患者。

【0015】自第八態樣看，本發明提供如根據第一至第四態樣中之任一態樣所定義之組合物的用途，其用於製造供治療患者之心理認知障礙之方法中使用的藥劑。

【0016】自第九態樣看，本發明提供一種根據本發明之第一至第三態樣中之任一態樣製備組合物的方法，該方法包含使2-(3-吡啶基)-*N,N*-二甲基乙二醛醯胺及/或2-(3-吡啶基)-*N,N*-二甲基乙醯胺與還原劑接觸，該還原劑基本上由最多90 mol%氫化鋰鋁及10 mol%或更多的氫化鋰鋁組成。

【0017】自第十態樣看，本發明提供一種選自 α,β,β -三氘-*N,N*-二甲基色胺、 α,α,β -三氘-*N,N*-二甲基色胺、 α,β -二氘-*N,N*-二甲基色胺及 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺。

【0018】自下文論述將顯而易見本發明的其他態樣及實施例。

【圖式簡單說明】

【0019】

圖1描繪相較於DMT及完全氘化DMT，部分氘化DMT之預測藥物動力學概況。預測的A)血漿濃度及B)腦組織濃度顯示部分氘化DMT的半衰期延長。散列區描繪經歷與外部世界充分脫離的作用位點濃度(>60 ng/mL)，稱為『DMT空間』。

圖2繪製實例4中所述之DMT及6中含氘組合物的活體外半衰期計算值。A)線性回歸分析。半衰期的 r^2 值為0.754；其中發現斜率顯著不同於零， $p=0.01$ 。B)氘化類似物的半衰期相對於(非氘化) DMT的變化百分比(虛線)。

圖3是實例4中所述之DMT及6種含氘組合物的活體外內因性清除。A)線性回歸分析。內因性清除的 r^2 值為0.7648；其中發現斜率顯著不同於零， $p=0.01$ 。B)氘化類似物的內因性清除相對於(非氘化) DMT的變化百分比(虛線)。

【實施方式】

【0020】在通篇本說明書中，本發明的一或多個態樣可與本說明書中所述的一或多個特徵組合以定義本發明之不同實施例。

【0021】除非上下文另外指出，否則本文中提及名詞的單數形式涵蓋該名詞的複數形式，且反之亦然。

【0022】 在通篇本說明書中，「包含(comprise)」一詞或其變化形式(諸如「包含(comprises/comprising)」)應理解為意指包括所述元素、整數或步驟，或元素、整數或步驟之群組，但不排除任何其他元素、整數或步驟，或元素、整數或步驟之群組。

【0023】 本發明提供一種組合物，其包含兩種或更多種選自*N,N*-二甲基色胺、 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺化合物、 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺化合物的化合物及此等化合物的醫藥學上可接受之鹽。

【0024】 氘原子為具有額外中子的氫原子。

【0025】 在本文中，術語 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺化合物及 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺化合物通常分別稱為氘化(或完全氘化) *N,N*-二甲基色胺及部分氘化*N,N*-二甲基色胺。氘化(或完全氘化) *N,N*-二甲基色胺因此嚴格地指 α 位置之兩個質子均被氘原子取代的*N,N*-二甲基色胺化合物。術語部分氘化*N,N*-二甲基色胺嚴格地指其中 α 位置之兩個質子之一被氘原子取代的*N,N*-二甲基色胺化合物。本發明的氘化*N,N*-二甲基色胺化合物為 α 位置被兩個氘原子取代分任何*N,N*-二甲基色胺化合物，且本發明的部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物為 α 位置存在一個氫原子及一個氘原子的任何*N,N*-二甲基色胺化合物。

【0026】 相應地，本發明提供包含兩種或更多種選自*N,N*-二甲基色胺、氘化*N,N*-二甲基色胺及部分氘化*N,N*-二甲基色胺之化合物的組合物，亦即，包含*N,N*-二甲基色胺與一或多種氘化或部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物之組合的組合物。

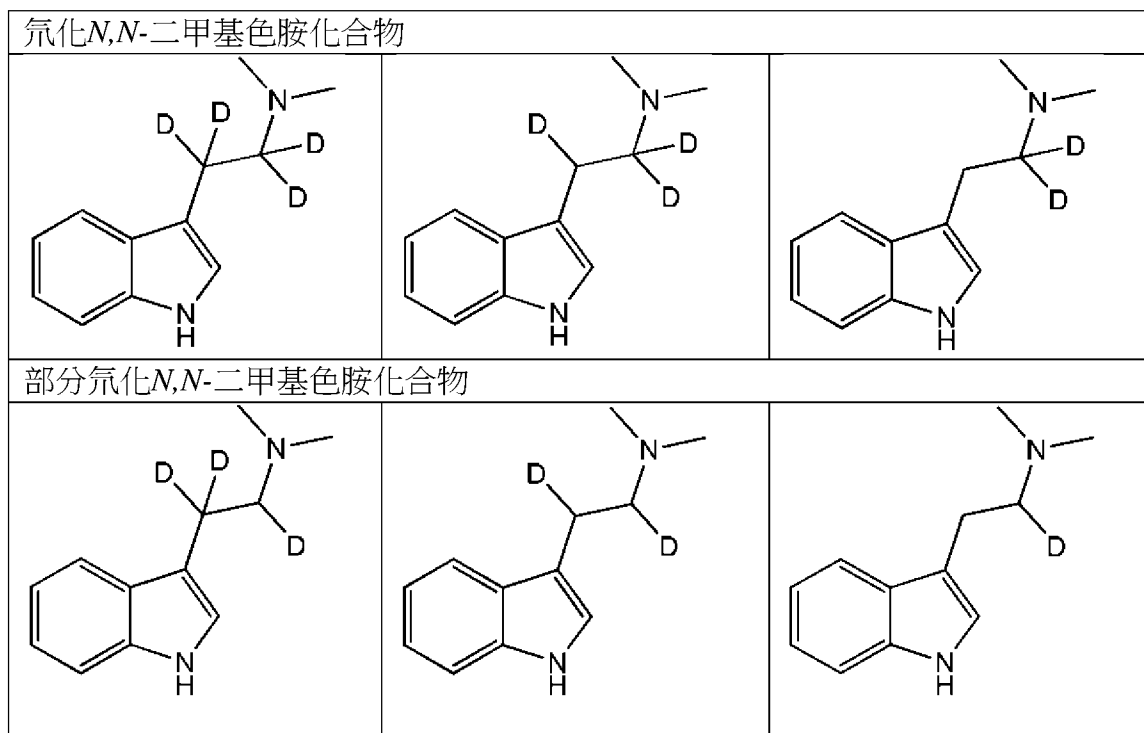
【0027】 *N,N*-二甲基色胺及所有其氘化類似物自由地與陰離子相對離子形成加成鹽。在整篇說明書中，*N,N*-二甲基色胺化合物(特定言之，

N,N-二甲基色胺、 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺化合物及 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺化合物)同樣指醫藥學上可接受之任何鹽，例如反丁烯二酸鹽。

【0028】 典型地，酸性試劑可用於製備*N,N*-二甲基色胺化合物的鹽，特定言之，醫藥學上可接受之鹽。適合的酸性試劑實例係選自由反丁烯二酸、氫氯酸、酒石酸、檸檬酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、順丁烯二酸、乳酸、酒石酸及葡萄糖酸組成之群。通常，在呈鹽形式之情況下，根據本發明之各種態樣使用之本發明組合物或以其他方式使用之本發明組合物中的*N,N*-二甲基色胺化合物(特定言之，本發明的化合物)及其實施例為反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、酒石酸鹽或檸檬酸鹽，尤其是反丁烯二酸鹽。

【0029】 存在於本發明之第一態樣之組合物中的化合物及實際上本發明之第二及第三(及其他，適當時)態樣的彼等物因此可以*N,N*-二甲基色胺化合物(特定言之，*N,N*-二甲基色胺或如本文所定義之氘化或部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物)的游離鹼或鹽形式(諸如本文所述之鹽)存在，視情況以其溶劑合物(例如水合物)形式存在。

【0030】 根據本發明之特定實施例， α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺化合物(完全氘化化合物)包含0、1或2個位於 β 位置的氘原子，但除存在2、3或4個氘原子之外，其餘與化合物*N,N*-二甲基色胺相同。根據本發明的此等特定及其他特定實施例， α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺化合物(部分氘化化合物)亦可包含0、1或2個位於 β 位置的氘原子，但除存在1、2或3個氘原子之外，其餘與化合物*N,N*-二甲基色胺相同。根據本發明之此等特定實施例的六種完全氘化及部分氘化化合物描繪於下表中：



【0031】 在第一態樣之較佳實施例中，組合物包含2重量%或更多的一或多種氘化或部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物。在第一態樣之較佳實施例中，組合物包含5重量%或更多的一或多種氘化或部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物。在第一態樣之較佳實施例中，組合物包含10重量%或更多的一或多種氘化或部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物。在第一態樣之較佳實施例中，組合物包含15重量%或更多的一或多種氘化或部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物。在第一態樣之較佳實施例中，組合物包含20重量%或更多的一或多種氘化或部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物。在第一態樣之較佳實施例中，組合物包含25重量%或更多的一或多種氘化或部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物。在第一態樣之較佳實施例中，組合物包含30重量%或更多的一或多種氘化或部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物。在第一態樣之較佳實施例中，組合物包含50重量%或更多的一或多種氘化或部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物。在第一態樣之較佳實施例中，組合物包含60重量%或更多的一或多種氘化或部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物。在第一態樣之較佳實施

例中，組合物包含75重量%或更多的一或多種氘化或部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物。在第一態樣之較佳實施例中，組合物包含至多90重量%的一或多種氘化或部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物。在第一態樣之較佳實施例中，組合物包含至多95重量%的一或多種氘化或部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物。在第一態樣之較佳實施例中，組合物包含至多96重量%的一或多種氘化或部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物。在第一態樣之較佳實施例中，組合物包含至多97重量%的一或多種氘化或部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物。在第一態樣之較佳實施例中，組合物包含至多98重量%的一或多種氘化或部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物。

【0032】 相應地，由前述內容將瞭解，根據本發明之第一態樣的特定實施例，尤其是以下八個段落中所論述的彼等實施例，該組合物包含以重量計2%與90%之間、2%與95%之間、2%與96%之間、2%與97%之間、2%與98%之間、例如5%與90%之間、5%與95%之間、5%與96%之間、5%與97%之間、5%與98%之間；10%與90%之間、10%與95%之間、10%與96%之間、10%與97%之間、10%與98%之間；15%與90%之間、15%與95%之間、15%與96%之間、15%與97%之間、15%與98%之間；20%與90%之間、20%與95%之間、20%與96%之間、20%與97%之間、20%與98%之間；25%與90%之間、25%與95%之間、25%與96%之間、25%與97%之間、25%與98%之間；30%與90%之間、30%與95%之間、30%與96%之間、30%與97%之間、30%與98%之間；50%與90%之間、50%與95%之間、50%與96%之間、50%與97%之間、50%與98%之間；60%與90%之間、60%與95%之間、60%與96%之間、60%與97%之間、60%與98%之間；或75%與90%之間、75%與95%之間、75%與96%

之間、75%與97%之間、75%與98%之間的一或多種氘化或部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物。

【0033】 在第一態樣之實施例中，組合物包含*N,N*-二甲基色胺與一或多種氘化*N,N*-二甲基色胺化合物的組合，該氘化*N,N*-二甲基色胺化合物選自 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺、 α,α,β -三氘-*N,N*-二甲基色胺及 $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -四氘-*N,N*-二甲基色胺，例如*N,N*-二甲基色胺與 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺的組合、*N,N*-二甲基色胺與 $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -四氘-*N,N*-二甲基色胺的組合，或*N,N*-二甲基色胺、 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺與 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺的組合。

【0034】 在第一態樣之較佳實施例中，組合物包含*N,N*-二甲基色胺與2重量%或更多之一或多種氘化*N,N*-二甲基色胺化合物的組合，該等氘化*N,N*-二甲基色胺化合物選自 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺及 $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -四氘-*N,N*-二甲基色胺。

【0035】 在第一態樣之其他實施例中，組合物包含*N,N*-二甲基色胺與2重量%或更多之一或多種氘化*N,N*-二甲基色胺化合物的組合，該等氘化*N,N*-二甲基色胺化合物選自 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺、 α,α,β -三氘-*N,N*-二甲基色胺及 $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -四氘-*N,N*-二甲基色胺。

【0036】 在第一態樣之較佳實施例中，組合物包含2重量%或更多的 $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -四氘-*N,N*-二甲基色胺。

【0037】 在第一態樣之較佳實施例中，組合物包含2重量%或更多的 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺。

【0038】 在第一態樣之某些實施例中，組合物包含2重量%或更多的 $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -四氘-*N,N*-二甲基色胺及2重量%或更多的 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色

胺。

【0039】 應瞭解，在組合物包含2重量%或更多之一或多種氘化*N,N*-二甲基色胺化合物的任何情況下，此類組合物可包含至多95重量%或至多96重量%、至多97重量%或至多98重量%的一或多種氘化*N,N*-二甲基色胺化合物。

【0040】 在第一態樣之較佳實施例中，組合物包含或進一步包含(例如進一步包含)一或多種選自以下的部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物： α,β,β -三氘-*N,N*-二甲基色胺、 α,β -二氘-*N,N*-二甲基色胺，及 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺。較佳地，部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物為 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺。

【0041】 在較佳實施例中，一或多種部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物佔總組合物的至多50重量%。

【0042】 根據本發明之第一態樣的其他較佳實施例，以組合物之總重量計，組合物包含至多50重量%的一或多種選自以下的化合物： α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺化合物、 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺化合物及其醫藥學上可接受之鹽。應瞭解，在此類實施例中，以總組合物計，此類組合物可包含2重量%或更多(例如5%或更多、10%以上、15%以上、20%或更多、25%或更多，或30%或更多)的該一或多種化合物。

【0043】 典型地，本發明之組合物包含*N,N*-二甲基色胺。

【0044】 根據特定實施例，本發明之組合物(包括本文所述之所有實施例，包括(但不限於)包含*N,N*-二甲基色胺的彼等實施例)基本上由兩種或更多種*N,N*-二甲基色胺化合物(亦即，選自*N,N*-二甲基色胺及其氘化類似物的化合物，特定言之，在 α 位置且視情況在 β 位置氘化的彼等物，或其

醫藥學上可接受之鹽)組成。基本上由兩種或更多種*N,N*-二甲基色胺化合物組成的組合物意指組合物可包含其他組分(除*N,N*-二甲基色胺化合物之外)，但此等其他組分的存在實質上不影響組合物的基本特徵。特定而言，基本上由*N,N*-二甲基色胺化合物組成的組合物不包含實質量的其他醫藥活性物質(亦即，實質量的其他原料藥)。

【0045】 甚至更典型地，本發明之組合物(包括本文所述之所有實施例，包括(但不限於)包含*N,N*-二甲基色胺的彼等實施例)由兩種或更多種*N,N*-二甲基色胺化合物組成。

【0046】 本發明之組合物可包含2重量%至98重量%的*N,N*-二甲基色胺，且較佳包含5重量%至95重量%的*N,N*-二甲基色胺。本發明之較佳組合物包含10重量%至90重量%的*N,N*-二甲基色胺，或15重量%至85重量%的*N,N*-二甲基色胺，或20重量%至80重量%的*N,N*-二甲基色胺，或25重量%至75重量%的*N,N*-二甲基色胺，或30重量%至70重量%的*N,N*-二甲基色胺，或40重量%至60重量%的*N,N*-二甲基色胺。

【0047】 本發明之組合物較佳包含5重量%至95重量%的氘化*N,N*-二甲基色胺化合物，該氘化*N,N*-二甲基色胺化合物選自 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺及 $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -四氘-*N,N*-二甲基色胺。

【0048】 本發明的第二態樣提供可藉由還原劑還原2-(3-吡啶基)-*N,N*-二甲基乙二醛醯胺而獲得的組合物，該還原劑基本上由至多90 mol%氫化鋰鋁及10 mol%或更多的氘化鋰鋁組成；且第三態樣提供可藉由還原劑還原2-(3-吡啶基)-*N,N*-二甲基乙醯胺而獲得的組合物，該還原劑基本上由至多90 mol%氫化鋰鋁及10 mol%或更多的氘化鋰鋁組成。在兩個態樣中，還原劑可溶解或懸浮於液體介質中。典型地，由於與水及保護溶劑

(諸如醇)存在強反應性，因此儘管可以固體(粉末狀)形式獲得，但氫化鋰鋁(或氫化物)通常在脫水的非質子性溶劑(諸如醚)中、通常在惰性氛圍下操作。熟習此項技術者充分瞭解此類注意事項及適當方案。

【0049】 應瞭解，本發明因此提供一種可藉由還原劑還原包含2-(3-吡啶基)-*N,N*-二甲基乙二醛醯胺及2-(3-吡啶基)-*N,N*-二甲基乙醯胺中之一或多者的組合物而獲得的組合物，該還原劑基本上由至多90莫耳%的氫化鋰鋁及10莫耳%或更多的氫化鋰鋁組成且視情況溶解或懸浮於液體介質中。本發明亦提供一種藉由此類還原而獲得或更通常根據本發明之第二或第三態樣還原而獲得的組合物。

【0050】 亦應理解，本文特別提及本發明之第一態樣之組合物時所述之*N,N*-二甲基色胺化合物的量可加以必要的修改而適用於本發明之第二及第三態樣的組合物。

【0051】 較佳地，本文所述(例如根據本發明之第二、第三及第九態樣，而且如剛剛前一段落中所述)之還原劑主要由85莫耳%的氫化鋰鋁及15莫耳%的氫化鋰鋁組成，或主要由80莫耳%的氫化鋰鋁及20莫耳%的氫化鋰鋁組成，或主要由25莫耳%的氫化鋰鋁及75莫耳%的氫化鋰鋁組成，或主要由30莫耳%的氫化鋰鋁及70莫耳%的氫化鋰鋁組成，或主要由65莫耳%的氫化鋰鋁及35莫耳%的氫化鋰鋁組成，或主要由60莫耳%的氫化鋰鋁及40莫耳%的氫化鋰鋁組成，或主要由55莫耳%的氫化鋰鋁及45莫耳%的氫化鋰鋁組成，或主要由50莫耳%的氫化鋰鋁及50莫耳%的氫化鋰鋁組成，或主要由45莫耳%的氫化鋰鋁及55莫耳%的氫化鋰鋁組成，或主要由40莫耳% (重量)的氫化鋰鋁及60莫耳%的氫化鋰鋁組成，或主要由35莫耳%的氫化鋰鋁及65莫耳%的氫化鋰鋁組成，或主要由30莫耳%的氫化鋰鋁

及70莫耳%的氫化鋰鋁組成，或主要由25莫耳%的氫化鋰鋁及75莫耳%的氫化鋰鋁組成，或主要由20莫耳%的氫化鋰鋁及80莫耳%的氫化鋰鋁組成，或主要由15莫耳/重量%的鋰鋁組成。

【0052】 根據特定實施例，敘述還原劑主要由氫化鋰鋁及氫化鋰鋁組成意指該還原劑可包含其他組分，而且此等組分的存在實質上不影響還原劑的基本特徵(尤其是穩定性及還原性傾向)。

【0053】 根據本發明之第四態樣，提供一種醫藥組合物，其包含根據本發明之第一至第三態樣所定義之組合物與醫藥學上可接受之賦形劑的組合。

【0054】 本發明之醫藥組合物包含本發明之組合物(根據其第一至第三態樣中的任一態樣)與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑的組合。熟習此項技術者可製備適合的醫藥組合物，醫藥學上可接受之賦形劑之實例包括(但不限於)以下文獻中所述的彼等實例：Gennaro等人, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版, Lippincott, Williams及Wilkins, 2000 (尤其是第5部分：製藥)。適合賦形劑亦描述於Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第2版；編者A. Wade及P. J.Weller, American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, London, 1994。

【0055】 本發明之醫藥組合物可壓縮成固體劑量單元，諸如錠劑，或加工成膠囊或栓劑。藉由醫藥學上適合的液體亦可將化合物製備成溶液、懸浮液、乳液或噴霧劑形式。為了製造劑量單元(包括錠劑)，考慮使用習知添加劑，諸如填充劑、著色劑、聚合物黏合劑及其類似物。一般而言，可使用醫藥學上可接受之任何添加劑。

【0056】可藉以製備且投與醫藥組合物的適合填充劑包括以適量使用的乳糖、澱粉、纖維素及其衍生物，及其類似物，或其混合物。對於非經腸投藥而言，可使用含有醫藥學上可接受之分散劑及/或濕潤劑(諸如丙二醇或丁二醇)的水性懸浮液、等張性生理鹽水溶液及無菌可注射溶液。

【0057】本發明亦提供本發明之醫藥組合物與適用於組合物之封裝材料的組合，該封裝材料包括醫藥組合物使用說明書。

【0058】本發明之組合物適用於治療且可投與有需要之患者。如本文所用，術語『患者』較佳指人類患者，而且可指馴養的哺乳動物。該術語不涵蓋實驗室哺乳動物。

【0059】根據本發明之第六態樣，提供一種如根據第一至第四態樣中之任一態樣所定義的組合物，其用於治療患者之心理認知障礙的方法中。本發明之第七態樣提供一種治療心理認知障礙的方法，該方法包含將如根據第一至第四態樣中之任一態樣所定義的組合物投與有需要之患者，且第八態樣提供如根據第一至第四態樣中之任一態樣所定義的組合物用於製造藥劑的用途，該藥劑用於治療患者之心理認知障礙的方法中。

【0060】如本文所使用，術語心理認知障礙涵蓋可與一或多種認知障礙相關之精神障礙。如本文所用，術語『精神障礙』為個體出現的臨床上明顯的行為或心理症候群或模式，其與當前的苦惱(例如疼痛性症狀)或失能(亦即，一或多個重要功能區域的損傷)相關或與遭受死亡、疼痛、失能的風險顯著增加或自由度的重大損失相關。

【0061】本文所提及之精神及心理認知障礙的診斷準則提供於 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 第五版(DSM-

5)，該文獻之內容以引用的方式併入本文中。

【0062】 如本文所使用，術語『強迫症』定義為存在強迫意念或強迫行為，但通常兩者均存在。症狀可導致明顯的功能障礙及/或苦惱。強迫意念定義為非所需的侵入想法、影像或衝動反覆地進入人的心理。強迫行為為人感覺被迫執行的反覆行為或心理活動。典型地，強迫症(OCD)表現為迫使採用強迫行為的一或多次強迫意念。舉例而言，對病菌的強迫意念可驅動潔癖的強迫行為。強迫行為可為明顯的且可根據其他行為觀測到，諸如檢查鎖門，或無法觀測的隱蔽心理活動，諸如一個人的心理重複某一片語。

【0063】 如本文所用，術語『抑鬱症』包括重度抑鬱症、持久性抑鬱症、躁鬱症、雙極性抑鬱症，及臨終患者的抑鬱症。

【0064】 如本文所用，術語『重度抑鬱症』(MDD，亦稱為重度抑鬱或臨床抑鬱)定義為在兩週或更長時段內(在本文中亦稱為『重度抑鬱發作』)幾乎每天的一天大部分時間存在五種或更多種以下症狀：

- 抑鬱的情緒，諸如感到難過、空虛或悲傷(在兒童及青少年中，抑鬱的情緒可表現為持久的易怒)；
- 對所有或大部分活動的興趣顯著減少或在所有或大部分活動中感覺不快樂；
- 明顯的體重減輕(不節食時)、體重增加，或食慾降低或增加(在兒童中，體重未能如預期增加)；
- 失眠，或睡眠的慾望增加；
- 可根據其他方式觀測到的坐立不安或動作減緩；
- 疲勞或能量損失；

- 無價值感，或過度或不適當的內疚；
- 難以作出決定，或難以思考或集中注意力；
- 反覆出現死亡或自殺的想法，或試圖自殺。

【0065】 至少一種症狀必須為抑鬱的情緒，或興趣或愉悅的損失。

【0066】 持久性抑鬱症，亦稱為輕鬱症，定義為患者展現以下兩種特徵：

A. 至少兩年幾乎每天的大部分時間出現抑鬱的情緒。兒童及青少年可能出現易怒的情緒，且時間範圍為至少一年。

B. 一個人在抑鬱時，經歷至少兩種以下症狀：

- 飲食過量或缺乏食慾。
- 睡眠過多或難以睡眠。
- 疲勞、缺乏能量。
- 缺乏自尊心。
- 難以集中注意力或難以作成決定。

【0067】 如本文所用，術語『耐治療性抑鬱症』描述對標準照護療法之充分治療未能達成充分反應的MDD。

【0068】 如本文所用，『躁鬱症』，亦稱為躁狂-抑鬱病，為導致情緒、能量、活躍程度及執行日常任務之能力發生異常轉變的病症。

【0069】 躁鬱症存在兩種定義的子類；其全部涉及情緒、能量及活躍程度的明確變化。此等情緒的範圍為極其「更新」及賦能行為(稱為躁狂發作，且進一步定義於下文)的時段至非常難過、「低落」或絕望的時段(稱為抑鬱發作)。不太嚴重的躁狂時段已知為輕症躁狂發作。

【0070】 雙極性I病症 - 定義為躁狂發作持續至少7天，或定義為躁

狂症狀如此嚴重以致個體需要立即醫院照護。通常，亦出現抑鬱發作，典型地持續至少2週。亦可能出現具有混合特徵(同時具有抑鬱及躁狂症狀)之抑鬱發作。

【0071】 雙極性II病症 - 定義為抑鬱發作與輕症躁狂發作之模式，但並非上述全面的躁狂發作。

【0072】 如本文所用，『雙極性抑鬱症』定義為個體正經歷抑鬱症狀並且存在躁狂症狀之過往或共存發作，但不符合躁鬱症的臨床準則。

【0073】 如本文所用，術語『焦慮症』包括廣泛性焦慮症、恐懼症、恐慌症、社交焦慮症及創傷後應激障礙。

【0074】 如本文所用，『廣泛性焦慮症』(GAD)意謂以持久焦慮、不能專注於任一對象或情形為特徵的慢性病症。罹患GAD之彼等個體經歷非特異性持久恐懼及憂慮，且變得對日常事情過度擔心。GAD的特徵在於長期的過度憂慮，伴隨三種或更多種以下症狀：坐立不安、疲勞、集中注意力問題、易怒、肌肉緊張及睡眠障礙。

【0075】 『恐懼症』定義為受影響個體竭力避免的對某一或情形之持久恐懼，典型地與所提出的實際危險不相稱。若恐懼的對象或情形不能完全避免，則受影響的個體將在社交或職業活動中以明顯的苦惱及顯著的干擾忍受該對象或情形。

【0076】 罹患『恐慌症』的患者定義為經歷一或多次強烈驚恐及擔憂短暫發作(亦稱為恐慌發作)者，通常出現以下標誌：震顫、搖晃、意識模糊、眩暈、噁心及/或呼吸困難。恐慌發作定義為突然產生且在不到十分鐘內達到峰值的恐懼或不適。

【0077】 『社交焦慮症』定義為強烈的恐懼及回避消極的公共監

督、公共窘迫、羞辱或社交互動。社交焦慮通常表現為特定的身體症狀，包括臉紅、出汗及談話困難。

【0078】 『創傷後應激障礙』(PTSD)為創傷性經歷引起的焦慮症。創傷後應激可起因於極端的情形，諸如格鬥、自然災難、強姦、人質情形、虐待兒童、欺凌，或甚至嚴重的事故。常見症狀包括警覺過度、閃回、回避型行為、焦慮、憤怒及抑鬱。

【0079】 如本文所用，術語『物質濫用』意謂對藥物的模式化使用，其中使用者以對自身或其他人有害之量或方法消費該物質。

【0080】 如本文所用，術語『意志力缺乏症』係指一種病症，其包括起始及執行自導引有目的活動的動機減少作為症狀。

【0081】 在本發明之第六至第八態樣的較佳實施例中，心理認知障礙係選自(i)強迫症、(ii)抑鬱症、(iii)焦慮症、(iv)物質濫用及(v)意志力缺乏症。

【0082】 根據本發明之第六至第八態樣的特定實施例，抑鬱症為重度抑鬱症。根據仍更特定的實施例，重度抑鬱症為耐治療性重度抑鬱症。

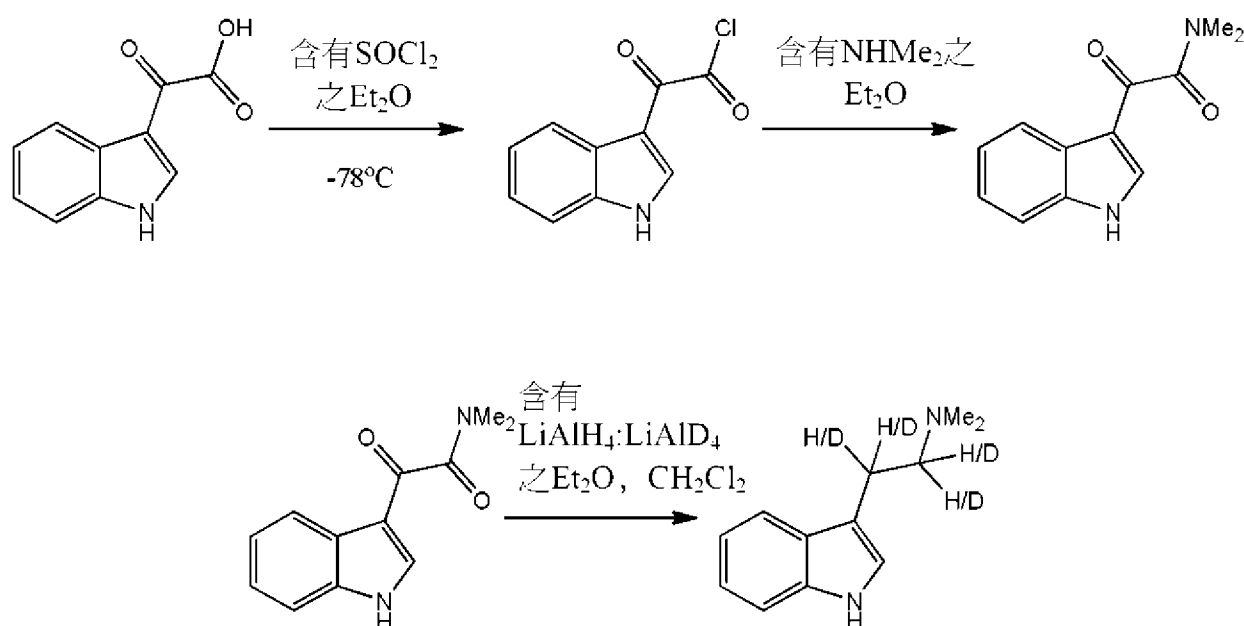
【0083】 包含本發明之部分氘化 N,N -二甲基色胺化合物的組合物可依循以下流程1及流程2中所提供的反應流程(合成流程)合成。流程中所描繪之化學製程報導於PE Morris及C Chiao (*Journal of Labelled Compounds And Radiopharmaceuticals*, 第XXXIII卷, 第6期, 455-465 (1993))。包含本發明之部分氘化 N,N -二甲基色胺化合物的組合物亦可依循以下流程3及實例4中所描繪之合成流程合成。

【0084】 N,N -二甲基色胺相對於氘化 N,N -二甲基色胺化合物及部分氘化 N,N -二甲基色胺化合物的相對比例可藉由改變還原劑中之氫化鋰鋁與

氘化鋰鋁比率加以控制。相對比例可進一步藉由向上述組合物中添加*N,N*-二甲基色胺、 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺及 $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -四氘-*N,N*-二甲基色胺中之一或多者來改變。

【0085】本發明之特定優勢(尤其是(但不限於)可根據其第二及第三態樣獲得的組合物及其第九態樣之方法)在於，根據本發明之此等態樣所述的還原允許獲得特別高的純度，而無需隨後的層析純化(例如管柱層析)，從而提高可製備本發明之組合物的效率。此外，能夠避免使用層析來達成高純度允許更高效地按比例擴大且因此實現成本效益。

【0086】熟習此項技術者在處置時，若必要，則可藉由習知方式對混合物中的組分進行層析分離並且進行光譜及/或質譜分析來鑑別由流程1及2中之還原步驟獲得的組合物(其代表本發明之第二及第三態樣的特定實施例)。



流程 1

與所得組合物之代謝半衰期之間存在可定量的關係。氘化程度可經由本發明方法(經由本發明方法可獲得本發明之組合物)中所用之含氘還原劑的量控制，且因此以經由延長親本化合物(非氘化*N,N*-二甲基色胺)之代謝半衰期可預測的方式執行控制，

【0090】 特定而言，如實例4及相關圖2及3中所詳述，吾等已證明增加*N,N*-二甲基色胺之 α -碳處的氘增濃可增強代謝穩定性，從而減少清除且延長半衰期。分子量與半衰期之間存在線性關係，尤其是當用於製備本發明之含有氘增濃*N,N*-二甲基色胺之組合物的輸入還原劑包含比率在約1:2.5與約2.5:1之間的 LiAlH_4 及 LiAlD_4 時。

【0091】 此類型的組合物構成本發明之第一態樣的特定實施例。根據此等特定實施例，組合物主要由*N,N*-二甲基色胺與 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺及 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺中之一者或兩者的混合物組成，該組合物視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式，其中存在於組合物中之*N,N*-二甲基色胺、 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺及 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺的平均分子量為188.28 g/mol至190.28 g/mol。

【0092】 如本文所用，平均分子量意謂*N,N*-二甲基色胺之分子量與 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺及 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺中之一者或兩者之分子量的加權平均值，適用時如藉由適當的質譜技術所量測，例如LC-MS SIM (所選離子監測)，不考慮醫藥學上可接受之鹽之形成所引起的任何重量貢獻。

【0093】 應瞭解，熟習此項技術者可經由本文中之教示，尤其是藉由調整本文所述之還原劑中之氫化鋰鋁與氘化鋰鋁之相對比例來提供具有此類特定平均分子量的組合物。

【0094】 在本文中，敘述組合物主要由*N,N*-二甲基色胺與 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺及 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺中之一者或兩者的混合物組成係意謂該組合物可包含除此等物之外的其他組分，但此類其他組分的存在實質上不影響組合物的基本特徵。特定而言，組合物不包含實質量的其他醫藥學活性化合物，包括其他*N,N*-二甲基色胺化合物。因此，此類實施例之組合物中不存在實質量的其他氘化*N,N*-二甲基色胺化合物，尤其是 α 位置之氫原子分別被一或兩個氘原子取代的 β -氘-*N,N*-二甲基色胺化合物及 β,β -二氘-*N,N*-二甲基色胺化合物，諸如 β -氘-*N,N*-二甲基色胺及 β,β -二氘-*N,N*-二甲基色胺與 β -氘-*N,N*-二甲基色胺化合物及 β,β -二氘-*N,N*-二甲基色胺化合物。

【0095】 換而言之，且可替代地，根據此等特定實施例的組合物構成包含生物活性成分的原料藥，該生物活性成分基本上由*N,N*-二甲基色胺與 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺及 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺中之一或多者的混合物組成，其中該生物活性成分具有188.28 g/mol至190.28 g/mol的平均分子量且其中該原料藥視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式。

【0096】 應瞭解，根據此等特定實施例的組合物包含 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺及 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺中的一或多者，其含量大於同位素非增濃之*N,N*-二甲基色胺中所發現的量。亦將瞭解，在此等特定實施例中， α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺與 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺之比例愈大，則組合物的平均分子量愈高。

【0097】 根據更特定的實施例，存在於組合物中之*N,N*-二甲基色胺、 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺及 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺的平均分子量為188.9 g/mol至189.7 g/mol，例如188.90 g/mol至189.70 g/mol。

【0098】 根據本文所述之特定實施例的仍更特定實施例，包括存在於組合物中之*N,N*-二甲基色胺、 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺及 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺的平均分子量為188.9 g/mol至189.7 g/mol (例如188.90 g/mol至189.70 g/mol)的組合物，該組合物視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式，藉此應瞭解存在於該組合物中的*N,N*-二甲基色胺、 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺及 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺係以醫藥學上可接受之鹽形式存在。此類鹽可如本文中別處所述，且根據仍更特定的實施例，組合物係呈反丁烯二酸鹽形式。

【0099】 本文所提及的每一個專利及非專利參考文獻以全文引用的方式併入本文中，如同各參考文獻的全部內容以全文闡述於本文中一般。

【0100】 本發明可進一步根據以下非限制性條項及後附實例理解：

1. 一種組合物，其包含兩種或更多種選自*N,N*-二甲基色胺、氘化*N,N*-二甲基色胺及部分氘化*N,N*-二甲基色胺的化合物。
2. 如第1項之組合物，其包含*N,N*-二甲基色胺與2重量%或更多之一或多種氘化或部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物的組合，其中氘化*N,N*-二甲基色胺化合物在 α 位置經兩個氘原子取代，且部分氘化*N,N*-二甲基色胺化合物為在 α 位置具有一個氘原子及一個氘原子的*N,N*-二甲基色胺化合物。
3. 如第1或2項之組合物，其中該氘化*N,N*-二甲基色胺化合物係選自 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺及 $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -四氘-*N,N*-二甲基色胺。
4. 如第3項之組合物，其包含2重量%或更多的 $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -四氘-*N,N*-二甲基色胺。
5. 如第3或4項之組合物，其包含2重量%或更多的 α,α -二氘-*N,N*-

二甲基色胺。

6. 如第1項至第5項中任一項之組合物，其包含一或多種部分氘化 *N,N*-二甲基色胺化合物，該等部分氘化 *N,N*-二甲基色胺化合物選自 α,β,β -三氘-*N,N*-二甲基色胺、 α,β -二氘-*N,N*-二甲基色胺，及 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺。

7. 如第6項之組合物，其中該部分氘化 *N,N*-二甲基色胺化合物為 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺。

8. 如第1項至第7項中任一項之組合物，其中該一或多種部分氘化 *N,N*-二甲基色胺化合物佔總組合物的至多50重量%。

9. 如第1項至第8項中任一項之組合物，其包含5重量%至95重量%的 *N,N*-二甲基色胺。

10. 如第1項至第9項中任一項之組合物，其包含5重量%至95重量%的氘化 *N,N*-二甲基色胺化合物，該氘化 *N,N*-二甲基色胺化合物選自 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺及 $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -四氘-*N,N*-二甲基色胺。

11. 一種組合物，其可藉由基本上由至多90重量%之氫化鋰鋁及10%或更多之氘化鋰鋁組成的還原劑還原2-(3-吡啶基)-*N,N*-二甲基乙二醛醯胺而獲得。

12. 一種組合物，其可藉由基本上由至多90重量%之氫化鋰鋁及10%或更多之氘化鋰鋁組成的還原劑還原2-(3-吡啶基)-*N,N*-二甲基乙醯胺而獲得。

13. 如第1項至第12項中任一項之組合物，其用於治療患者的精神或心理認知障礙。

14. 如第13項之組合物，其中該精神或心理認知障礙係選自(i)強迫

症、(ii)抑鬱症、(iii)焦慮症、(iv)物質濫用，及(v)意志力缺乏症。

15. 一種化合物，其選自 α,β,β -三氘-*N,N*-二甲基色胺、 α,β -二氘-*N,N*-二甲基色胺，及 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺。

【0101】

實例

實例1：

【0102】 如Morris及Chiao (1993), *Journal of labelled compounds and radiopharmaceuticals*, 第XXXIII卷, 第6期中所述，合成2-(3-吡啶基)-*N,N*-二甲基乙醯胺。

【0103】 利用磁攪拌將 0.063 g LiAlH_4 及 0.278 g LiAlD_4 (LiAlH_4 : LiAlD_4 莫耳比20:80)懸浮於25 ml無水 Et_2O 中。將0.785 g 2-(3-吡啶基)-*N,N*-二甲基乙醯胺溶解於300 mL中且逐滴添加至經攪拌的懸浮液中。試劑在回流下加熱3小時，接著在冰浴中冷卻且用水逐滴淬滅。過濾所得混合物，乾燥，且在真空下移除溶劑，產生約0.5 g由以下組成的組合物：3莫耳%的*N,N*-二甲基色胺、28莫耳%的 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺及69莫耳%的 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺。

【0104】

實例2：

利用磁攪拌將0.173 g LiAlH_4 及0.156 g LiAlD_4 (LiAlH_4 : LiAlD_4 莫耳比55:45)懸浮於25 ml無水 Et_2O 中。將0.785 g 2-(3-吡啶基)-*N,N*-二甲基乙醯胺溶解於300 mL中且逐滴添加至經攪拌的懸浮液中。試劑在回流下加熱3小時，接著在冰浴中冷卻且用水逐滴淬滅。過濾所得混合物，乾燥，且在真空下移除溶劑，產生約0.5 g由以下組成的組合物：24莫耳%的

N,N-二甲基色胺、50莫耳%的 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺及26莫耳%的 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺。

【0105】

實例3：

利用磁攪拌將0.293 g LiAlH_4 及0.035 g LiAlD_4 ($\text{LiAlH}_4:\text{LiAlD}_4$ 莫耳比90:10)懸浮於25 ml無水 Et_2O 中。將0.785 g 2-(3-吡啶基)-*N,N*-二甲基乙醯胺溶解於300 mL中且逐滴添加至經攪拌的懸浮液中。試劑在回流下加熱3小時，接著在冰浴中冷卻且用水逐滴淬滅。過濾所得混合物，乾燥，且在真空下移除溶劑，產生約0.5 g由以下組成的組合物：76莫耳%的*N,N*-二甲基色胺、22莫耳%的 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺及2莫耳%的 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺。

【0106】

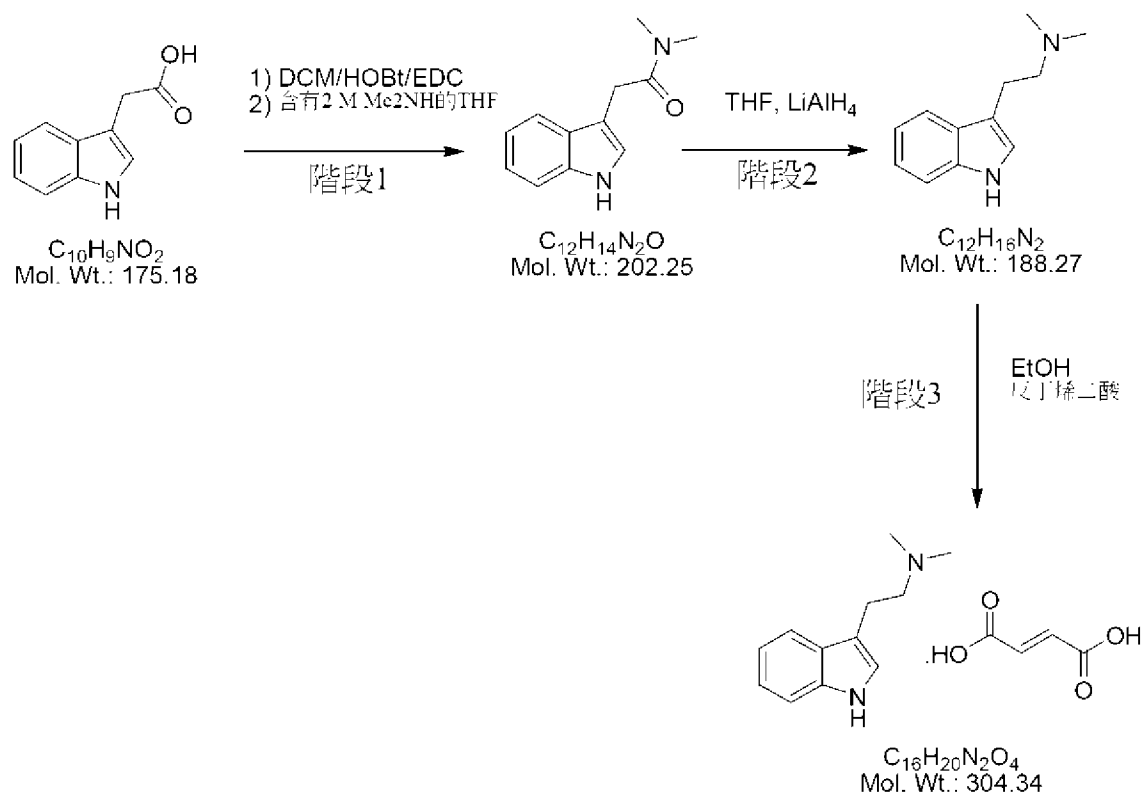
實例4：利用人類肝細胞評估氘化DMT類似物摻合物相對於DMT之活體外內因性清除

內因性清除的活體外測定為用於預測活體內肝清除的有價值之模型。肝臟為體內藥物代謝之主要器官，其含有存在於完整細胞中的階段I與階段II藥物代謝酶。

【0107】

樣品合成

利用流程3中所描繪之化學方法，製備220.9 g呈*N,N*-DMT反丁烯二酸鹽形式的*N,N*-DMT (游離鹼)。亦利用經修改的條件製備另外4-6 g的六種部分氘化混合物。



流程 3

DMT的合成

【0108】

階段1：吲哚-3-乙酸與二甲胺的偶合

在N₂下，將吲哚-3-乙酸(257.0 g, 1.467 mol)、羥基苯并三唑(HOBt, 約20%, 濕)(297.3 g, 1.760 mol)及二氯甲烷(2313 mL)裝入5 L 容器中，得到乳白色懸浮液。接著在16-22°C下，歷經5分鐘逐份裝填1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC.HCl, 337.5 g, 1.760 mol)。在環境溫度下攪拌反應混合物2小時，隨後在20-30°C下，歷經20分鐘逐滴裝填含有2 M二甲胺的THF (1100 mL, 2.200 mol)。所得溶液在環境溫度下攪拌1小時，其中HPLC指示1.1%吲哚-3-乙酸及98.1%目標產物(稱為階段1)。接著裝入反應混合物及10% K₂CO₃ (1285 mL)且攪拌5分鐘。分離各層，且上部的水層用二氯甲烷(643 mL×2)萃取。將有機萃取

物合併且用飽和鹽水(643 mL)洗滌。有機萃取物接著經 MgSO_4 乾燥，過濾且在 45°C 下真空濃縮。由此得到303.1 g呈灰白色黏稠固體狀之階段1粗物質。接著將粗物質於第三丁基甲基醚(TBME, 2570 mL)中在 50°C 下製漿2小時，隨後冷卻至環境溫度，過濾且用TBME (514 mL \times 2)洗滌。濾餅接著在 50°C 下真空乾燥，得到266.2 g (產率 = 90%)呈灰白色固體狀的階段1產物；純度根據HPLC為98.5%且根據NMR為 $>95\%$ 。

【0109】

階段2：製備DMT

在 N_2 下，將階段1產物(272.5 g, 1.347 mol)及四氫呋喃(THF, 1363 mL)裝入5 L容器中，得到灰白色懸浮液。接著在 $20\text{-}56^\circ\text{C}$ 下，歷經35分鐘逐滴裝填含有2.4 M LiAlH_4 的THF (505.3 mL, 1.213 mol)，得到琥珀色溶液。將溶液加熱至 60°C 維持2小時，其中HPLC指示階段1 ND，目標產物(稱為階段2, 92.5%)，雜質1 (2.6%)，雜質2 (1.9%)。將整個反應混合物冷卻至環境溫度且接著在 $20\text{-}30^\circ\text{C}$ 下經30分鐘逐滴裝入25%羅謝爾鹽(Rochelle's salts)(水溶液)之溶液(2725 mL)。將所得乳白色懸浮液在 $20\text{-}25^\circ\text{C}$ 下攪拌1小時，隨後分離各層，且上部的有機層用飽和鹽水(681 mL)洗滌。有機層接著經 MgSO_4 乾燥，過濾且在 45°C 下真空濃縮。所得粗油狀物與乙醇(545 mL \times 2)進行共沸。由此得到234.6 g (產率 = 92%)階段2產物，其純度根據HPLC為95.0%且根據NMR為 $>95\%$ 。

【0110】

階段3a(i)-(iii)：DMT反丁烯二酸鹽晶種的製備

(i) 將階段2產物(100 mg)溶解於8個體積的乙酸異丙酯中且升溫至 50°C ，隨後裝填反丁烯二酸(1當量)於乙醇中的溶液。接著使燒瓶在 50°C

下成熟1小時，隨後冷卻至室溫且攪動隔夜，產生白色懸浮液。藉由過濾分離出固體且在50°C下乾燥4小時，得到161 mg產物(>99%產率)。純度根據HPLC測定為99.5%且根據NMR測定為>95%。

(ii) 在方法(i)中，用乙酸異丙酯取代異丙醇，攪動隔夜之後，得到白色懸浮液。藉由過濾分離出固體且在50°C下乾燥4小時，得到168 mg產物(>99%產率)。純度根據HPLC測定為99.8%且根據NMR測定為>95%。

【0111】 在方法(i)中，用乙酸異丙酯取代四氫呋喃，攪動隔夜之後，得到白色懸浮液。藉由過濾分離出固體且在50°C下乾燥4小時，得到161 mg產物(>99%產率)。純度根據HPLC測定為99.4%且根據NMR測定為>95%。

【0112】 根據x射線粉末繞射進行的分析顯示，方法9i)至(iii)中之每一者的產物相同，其為經標記之模式A。

【0113】

階段3b：DMT反丁烯二酸鹽的製備

在N₂下，將反丁烯二酸(152.7 g，1.315 mol)及階段2產物(248.2 g，1.315 mol)於乙醇(2928 mL)中的溶液裝入5 L凸緣燒瓶中。將混合物加熱至75°C，得到深棕色溶液。將溶液精緻過濾於預熱(80°C)的5 L夾套容器中。接著將溶液冷卻至70°C且接種模式A (0.1 wt%)，使晶種成熟30分鐘，隨後以5°C/小時的速率冷卻至0°C。在0°C下再攪動4小時之後，將批料過濾且用冷乙醇(496 mL×2)洗滌且接著在50°C下乾燥隔夜。由此得到312.4 g (產率 = 78%)階段3產物，其純度根據HPLC為99.9%且根據NMR為>95%。XRPD：模式A。

【0114】

DMT化合物之氘化混合物的合成

使用1.8當量相對於0.9當量的 $\text{LiAlH}_4/\text{LiAlD}_4$ ，使用上文針對非氘化DMT所述之方法，在階段2使用固體 $\text{LiAlH}_4/\text{LiAlD}_4$ 混合物進行經修改的合成。

【0115】 進行六次氘化反應。

【0116】

DMT化合物之氘化混合物的代表性合成(使用1:1 $\text{LiAlH}_4:\text{LiAlD}_4$)

在 N_2 下，將 LiAlH_4 (1.013 g, 26.7 mmol)、 LiAlD_4 (1.120 g, 26.7 mmol)及THF (100 mL)裝入250 mL 3頸燒瓶中。將所得懸浮液攪拌30分鐘，隨後在20-40 °C下，經15分鐘逐份裝填階段1產物(6 g, 29.666 mmol)。接著將反應混合物加熱至回流(66 °C)維持2小時，其中HPLC指示階段1產物無剩餘。將混合物冷卻至0 °C且在<30 °C下用25%羅謝爾鹽(水溶液)(120 mL)淬滅30分鐘。將所得乳白色懸浮液攪拌1小時且接著允許分離。移除下部水層且上部有機層用飽和鹽水(30 mL)洗滌。有機相接著經 MgSO_4 乾燥、過濾且真空濃縮。由此得到4.3 g粗物質。接著將粗物質溶解於乙醇(52 mL)中且裝填反丁烯二酸(2.66 g, 22.917 mmol)，隨後加熱至75 °C。將所得溶液冷卻至環境溫度隔夜，隨後進一步冷卻至0-5 °C維持1小時。固體藉由過濾分離且用冷乙醇(6.5 mL×2)洗滌。濾餅在50 °C下乾燥隔夜，得到5.7 g (產率 = 63%)產物，其純度根據HPLC為99.9%且根據NMR為>95%。

【0117】

氘化程度的評估

此藉由LCMS-SIM (SIM = 單離子監測)達成，分析得到三種氘化

N,N-二甲基色胺化合物(*N,N*-二甲基色胺(D0)、 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺(D1)及 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺(D2))之各種質量在*N,N*-二甲基色胺之滯留時間時的各別離子計數。接著利用此等離子計數計算各組分的百分比。

舉例而言，% D0 = [D0/(D0 + D1 + D2)] x 100。

【0118】

HPLC參數

系統： Agilent 1100/1200系列液體層析儀或等效物

管柱： Triart Phenyl；150×4.6 mm，3.0 μ m 粒度 (Ex：YMC，零件編號：TPH12S03-1546PTH)

移動相A： 水:三氟乙酸(100:0.05%)

移動相B： 乙腈:三氟乙酸(100:0.05%)

梯度：	時間	% A	% B
	0	95	5
	13	62	38
	26	5	95
	30.5	5	95
	31	95	5

流量： 1.0 mL/min

中止時間： 31分鐘 運作時間後： 4分鐘

注射體積： 5 μ L 洗滌瓶： N/A

管柱溫度： 30°C，組合式

波長 200 nm, (4 nm) 參考： N/A

質譜法參數

系統： Agilent 6100系列四極桿LC-MS或等效物

乾燥氣體流量： 12.0 L/min 乾燥氣體溫度： 350°C

氣霧器壓力： 35 psig

碎裂器： 110 增益： 1.00

Cpd	RT	RRT	Conc	稀釋劑	偵測	質量
D0	10.64	1.00	0.30 mg/ml	CH ₃ CN:H ₂ O (50:50)	(+) SIM	189.10 m/z
D1	10.64	1.00	0.30 mg/ml	CH ₃ CN:H ₂ O (50:50)	(+) SIM	190.10 m/z
D2	10.64	1.00	0.30 mg/ml	CH ₃ CN:H ₂ O (50:50)	(+) SIM	191.10 m/z

【0119】 MS-SIM範圍為目標質量 ± 0.1 m/z

【0120】 六種氘化反應的資料列表於下表1中：

混合物編號 (LiAlH ₄ :LiAlD ₄ 比率)	輸入(階段1)	輸出 階段3 (產率)	根據HPLC 的純度	根據NMR 的純度	氘化%		
					D ₀	D ₁	D ₂
1 (SPL026) (0:1)	5g	5.3g (65%)	99.7%	>95%	0.7%	2.7%	96.6%
2 (1:1)	6g	5.699g (63%)	99.9%	>95%	30.0%	48.3%	21.7%
3 (1:2)	5g	4.206g (52%)	99.9%	>95%	16.5%	46.8%	36.8%
4 (1:3)	5g	5.558g (68%)	99.8%	>95%	9.3%	41.5%	49.2%
5 (2:1)	5g	4.218g (52%)	99.9%	>95%	47.5%	41.3%	11.2%
6 (3:1)	5g	5.0g (62%)	99.4%	>95%	57.5%	35.3%	7.4%

【0121】

DMT (SPL026)及6種氘化化合物摻合物的活體外內因性清除

內因性清除的活體外測定為用於預測活體內肝清除的有價值之模型。肝臟為體內藥物代謝之主要器官，其含有存在於完整細胞中的階段I與階段II藥物代謝酶。

【0122】

目標

利用人類肝細胞評估氘化DMT類似物摻合物相對於DMT之活體外內因性清除。

【0123】

實驗的描述

使用得自10個供者之經混合的人類(混合性別)肝細胞(每毫升0.545百萬個細胞)研究DMT及6種氘化類似物的活體外內因性清除。

【0124】 所有測試化合物以及舒馬曲坦(sumatriptan)、血清素(serotonin)、苯甲胺對照物均使用5 μM 濃度。選擇此濃度是為了使信噪比最大化，同時使單胺氧化酶(MAO)保持低於米氏常數(Michaelis constant)(Km)。地爾硫卓(Diltiazem)及雙氯芬酸(diclofenac)對照物以1 μM 的實驗室驗證濃度使用。

【0125】 將測試化合物與肝細胞懸浮液混合於96孔盤內且在37°C下培育長達60分鐘。連續攪拌懸浮液。在7個時間點，抽取少量等分試樣，且藉由LC-MS/MS量測其中的測試化合物/摻合物濃度。測量時間點為2、4、8、15、30、45及60分鐘。

【0126】 以下LC-MS/MS條件用於分析：

儀器： 具有Thermo Vanquish UPLC系統的Thermo TSQ Quantiva

管柱： Luna Omega 2.1x50 mm 2.6 μm

溶劑A： H₂O + 0.1%甲酸

溶劑B： 乙腈 + 0.1%甲酸

流量： 0.8 ml/min

注射體積： 1 μl

管柱溫度： 65°C

梯度：

時間(分鐘)	%溶劑B
0.00	5.0
0.90	75.0
1.36	99.0
1.36	5.0
1.80	5.0

MS參數：

正離子噴霧電壓： 4000 V

汽化器溫度： 450°C

離子輸送管溫度： 365°C

護套氣體： 54

輔助氣體： 17

掃描氣體： 1

停留時間 8 ms

MRM轉換：

- D0 = 質荷比189.14>58.16.
- D1 = 質荷比190.14>59.17.
- D2 = 質荷比191.14>60.17.

【0127】 藉由對不含氘(用於D0轉換)或含有高水準之D1或D2氘化(分別用於D1及D2轉換)的DMT樣品進行初始分析來確定MRM轉換。

【0128】 接著利用所得濃度-時間特徵曲線計算內因性清除(CLint)及半衰期($t_{1/2}$)。為此，對各種分析物的MS峰面積或MS峰面積/IS反應作圖(y軸上的自然對數尺度相對於X軸上的取樣時間(分鐘))。此線之斜率為消除速率常數。藉由 $-\ln(2)/$ 斜率將其轉換為半衰期。利用斜率/消除速率常

數計算內因性清除，且公式為 $CL_{int} = (-1000 * \text{斜率}) / \text{細胞密度}(1E6 \text{個細胞/ml})$ ，單位為微升/分鐘/百萬個細胞。

【0129】

結果

計算DMT及上述6種氙化混合物的內因性清除及半衰期值。根據D0、D1及D2的比率，對此等資料進行加權，得到各種化合物摻合物的總體內因性清除及半衰期值(表2)。

表2：DMT及6種氙化混合物之活體外內因性清除及半衰期計算值

化合物名稱或混合物編號(根據表1)	LiAlH ₄ :LiAlD ₄ 輸入比率	D ₀ :D ₁ :D ₂ 輸出比率	分子量(g/mol)	內因性清除(μL/min/百萬個細胞)	半衰期(分鐘)
DMT (SPL026)	1:0	100:0:0	188.269	13.77	92.39
1	0:1	0.7:2.7:96.6	190.240	7.15	178.79
2	1:1	30.0:48.3:21.7	189.192	10.46	125.80
3	1:2	16.5:46.8:36.8	189.669	9.36	140.43
4	1:3	9.3:41.5:49.2	189.676	11.14	116.84
5	2:1	47.5:41.3:11.2	188.910	10.99	119.61
6	3:1	57.4:35.3:7.4	188.961	13.64	95.04

【0130】 利用回歸分析將資料與線性模型進行擬合，揭露隨著分子量(MW)增加，DMT之α碳處的氙增濃使得內因性清除以線性方式降低，因此能夠製造可在所鑑別之範圍內準確地預測出半衰期的DMT原料藥。

【0131】 含有96.6% D2-DMT的混合物1出現最大的變化，相較於非氙化DMT，內因性清除率幾乎減半(圖3)，半衰期幾乎倍增(圖2)。中間物氙化摻合物(混合物2至5)以與分子量相關的方式減少內因性清除(圖3)。

【0132】

結論

此等資料表明，DMT之α碳處的氙增濃幅度增加使得代謝穩定性增

強，從而減少清除且延長半衰期。MW與半衰期之間存在線性關係，尤其是藉由本發明方法製備含有氘增濃DMT之原料藥的輸入還原劑包含比率在1:2.5與2.5:1之間的 LiAlH_4 及 LiAlD_4 。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種醫藥組合物，其包含：

(i) 氘增濃同位素混合物，包含

(a) 在 α 位置經兩個氘原子取代的*N,N*-二甲基色胺化合物或其醫藥學上可接受之鹽；

(b) 在 α 位置經一個氘原子取代的*N,N*-二甲基色胺化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及

(c) *N,N*-二甲基色胺或其醫藥學上可接受之鹽；

其中該氘增濃同位素混合物包含50重量%或更多的(a) 在 α 位置經兩個氘原子取代的*N,N*-二甲基色胺化合物或其醫藥學上可接受之鹽及(b) 在 α 位置經一個氘原子取代的*N,N*-二甲基色胺化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及

(ii) 醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項2】

如請求項1之醫藥組合物，其中(i) 該氘增濃同位素混合物基本上由以下所組成：

(a) 在 α 位置經兩個氘原子取代的*N,N*-二甲基色胺化合物或其醫藥學上可接受之鹽；

(b) 在 α 位置經一個氘原子取代的*N,N*-二甲基色胺化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及

(c) *N,N*-二甲基色胺或其醫藥學上可接受之鹽；

其中該氘增濃同位素混合物的平均分子量為188.90至190.28。

【請求項3】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中(i) 該氘增濃同位素混合物包含60重量%或更多的(a) 該在 α 位置經兩個氘原子取代的*N,N*-二甲基色胺化合物或其醫藥學上可接受之鹽及(b) 該在 α 位置經一個氘原子取代的*N,N*-二甲基色胺化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項4】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中該在 α 位置經兩個氘原子取代的*N,N*-二甲基色胺化合物為 α,α -二氘-*N,N*-二甲基色胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項5】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中(i) 該氘增濃同位素混合物包含選自由以下組成之群的在 α 位置經一個氘原子取代的*N,N*-二甲基色胺化合物： α,β,β -三氘-*N,N*-二甲基色胺、 α,β -二氘-*N,N*-二甲基色胺及 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺及其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項6】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中(i) 該氘增濃同位素混合物包含 α -氘, α -氘-*N,N*-二甲基色胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項7】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中(i) 該氘增濃同位素混合物根據HPLC具有大於或等於99%之純度。

【請求項8】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中(a) 該在 α 位置經兩個氘原子取代的*N,N*-二甲基色胺、(b) 該在 α 位置經一個氘原子取代的*N,N*-二甲基色胺

及*N,N*-二甲基色胺，各者呈醫藥學上可接受之鹽形式。

【請求項9】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中(a) 該在 α 位置經兩個氬原子取代的*N,N*-二甲基色胺、(b) 該在 α 位置經一個氬原子取代的*N,N*-二甲基色胺及*N,N*-二甲基色胺，各者呈反丁烯二酸鹽形式。

【請求項10】

一種如請求項1至9中任一項之醫藥組合物的用途，其係用於製造供治療患者之心理認知障礙(psychocognitive disorder)用的藥劑。

【請求項11】

如請求項10之用途，其中該心理認知障礙選自由以下組成之群：(i) 強迫症、(ii) 抑鬱症、(iii) 焦慮症、(iv) 物質濫用，及(v) 意志力缺乏症。

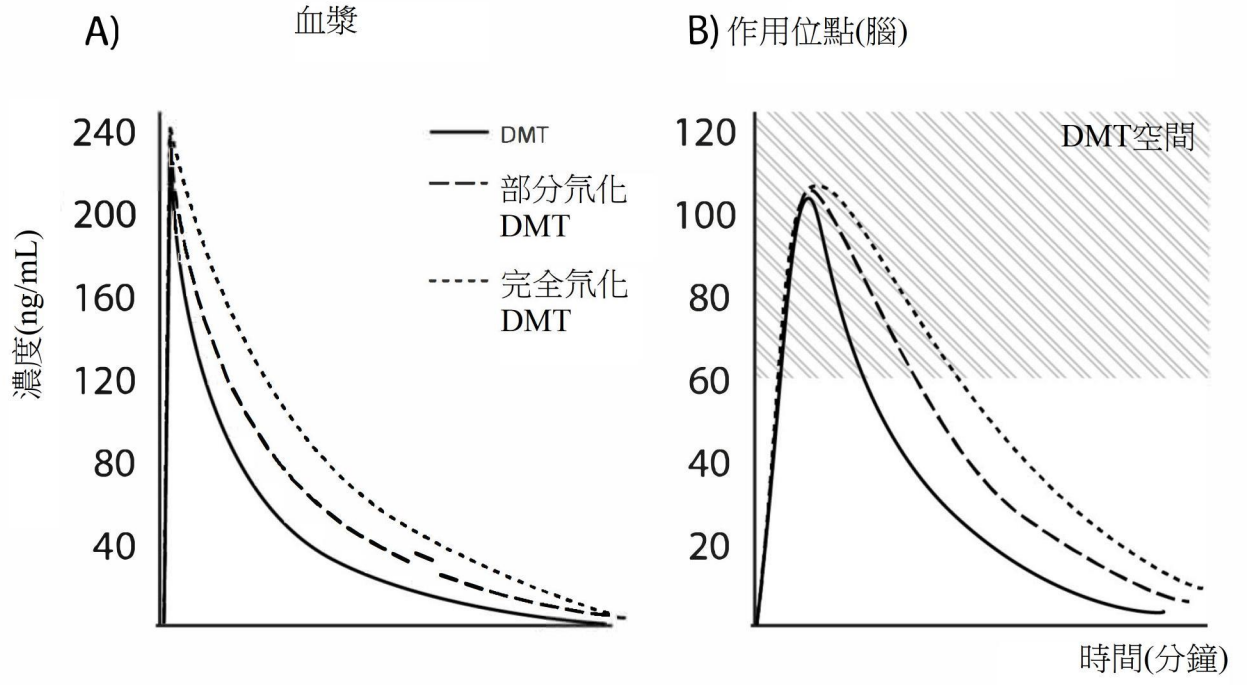
【請求項12】

如請求項11之用途，其中該病症為重度抑鬱症或耐治療性抑鬱。

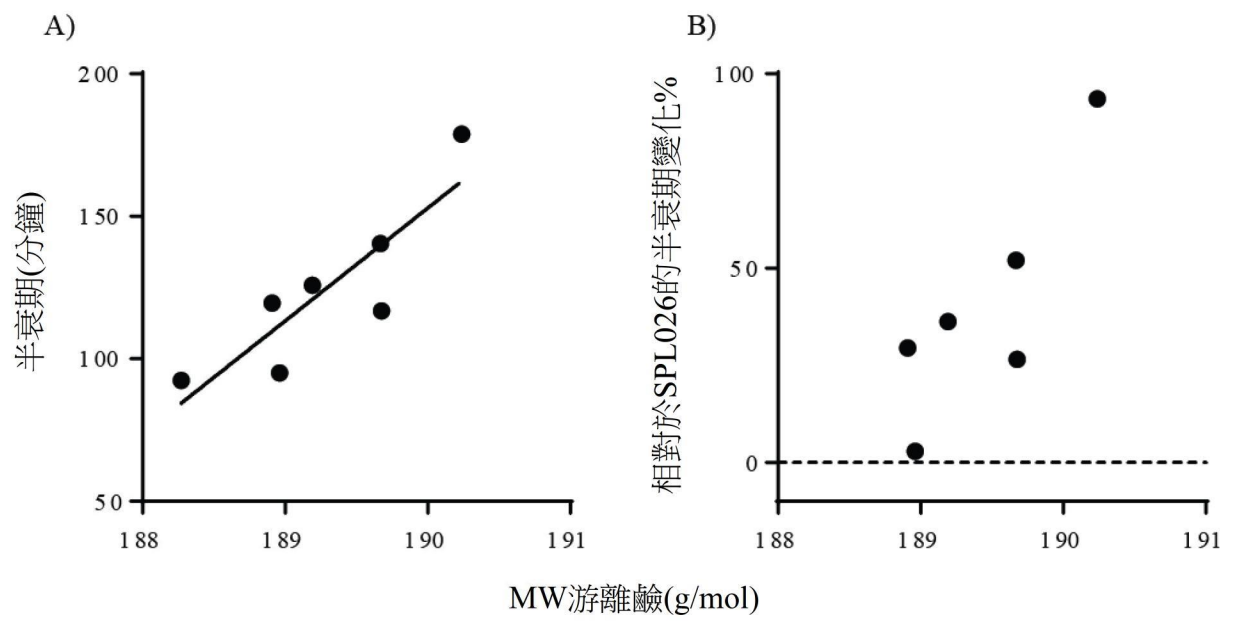
【請求項13】

如請求項11之用途，其中該障礙(disorder)係廣泛性焦慮症。

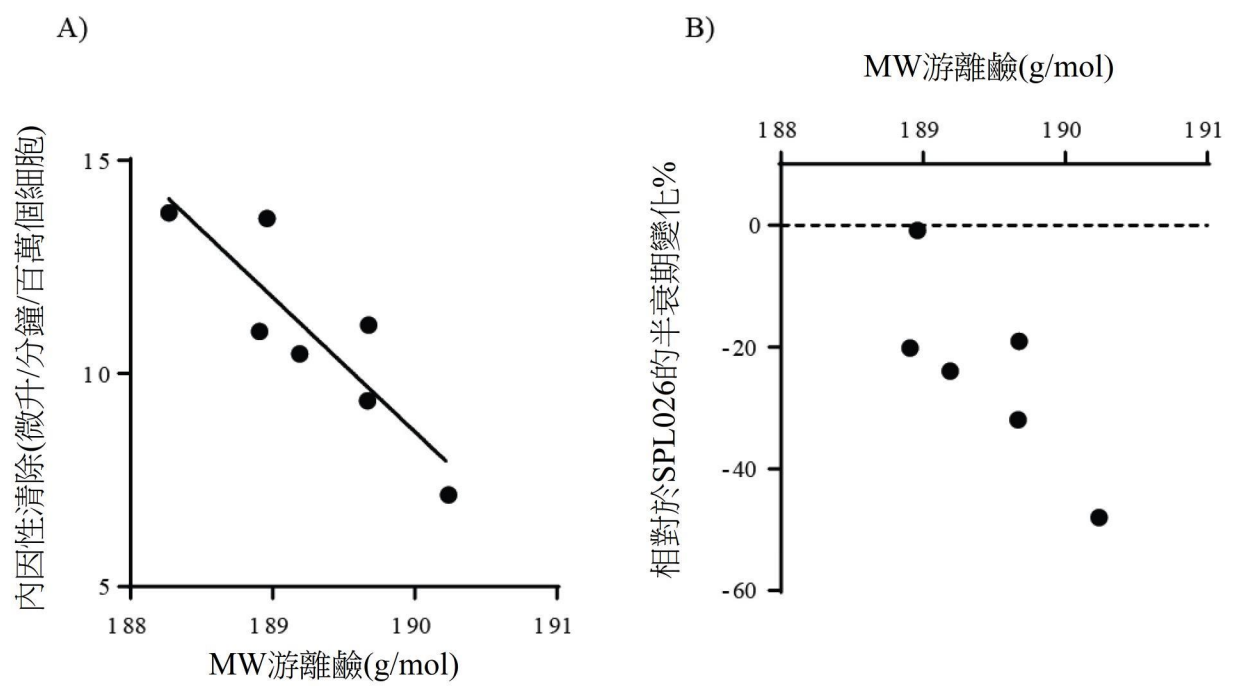
【發明圖式】



【圖1】



【圖2】



【圖3】