



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111094238 B

(45) 授权公告日 2023.06.09

(21) 申请号 201880059970.5

(22) 申请日 2018.07.31

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 111094238 A

(43) 申请公布日 2020.05.01

(30) 优先权数据

62/539,088 2017.07.31 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.03.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/044465 2018.07.31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/027941 EN 2019.02.07

(73) 专利权人 杰资制药爱尔兰有限公司

地址 爱尔兰都柏林市

(72) 发明人 F·赫尔利

(74) 专利代理机构 南京苏创专利代理事务所

(普通合伙) 32273

专利代理人 常晓慧

(51) Int.Cl.

C07C 237/20 (2006.01)

A61K 31/27 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07C 275/18 (2006.01)

C07C 307/02 (2006.01)

C07C 333/04 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/17 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/325 (2006.01)

(56) 对比文件

US 7553969 B1, 2009.06.30

WO 0064865 A1, 2000.11.02

WO 2017007695 A1, 2017.01.12

Piper, James R.等.Use of  $\alpha$ -amino acids in the synthesis of derivatives of 2-aminoethanethiol as potential antiradiation agents.《Journal of Medicinal Chemistry》.1966, 第9卷(第6期),

审查员 黄明辉

权利要求书2页 说明书21页

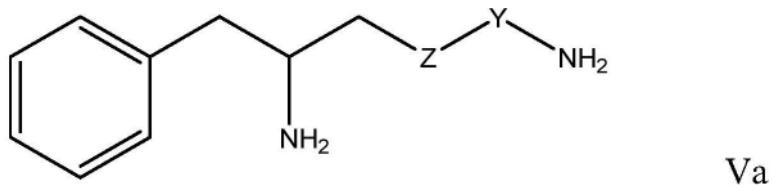
(54) 发明名称

氨基甲酰基苯丙氨醇类似物及其用途

(57) 摘要

本发明涉及氨基甲酰基苯丙氨醇类似物和使用所述氨基甲酰基苯丙氨醇类似物来治疗病症的方法。

1. 一种式Va的化合物，

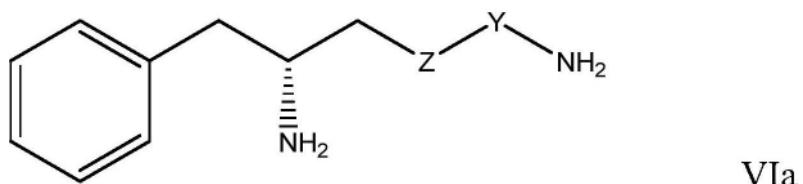


或其药学上可接受的盐，其中：

Z是S；

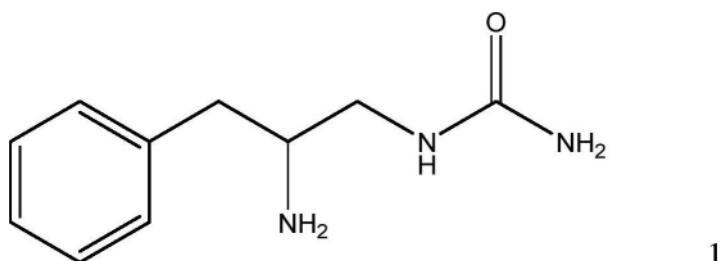
Y是C=S或SO<sub>2</sub>。

2. 如权利要求1所述的化合物，所述化合物具有式VIa：



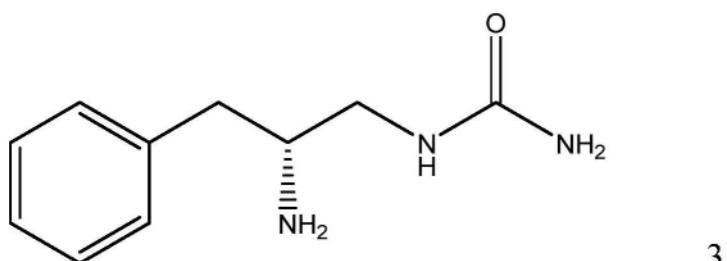
或其药学上可接受的盐。

3. 化合物1：



或其药学上可接受的盐。

4. 如权利要求3所述的化合物，其为化合物3：



或其药学上可接受的盐。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物，所述化合物是盐酸盐。

6. 一种组合物，所述组合物包含如权利要求1-5中任一项所述的化合物。

7. 一种药物组合物，所述药物组合物包含如权利要求1-5中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

8. 如权利要求6或7所述的组合物，其中所述组合物是某一剂型，任选地所述组合物是立即释放口服剂型，任选地所述组合物是片剂或胶囊。

9. 一种药盒，所述药盒包括如权利要求1-5中任一项所述的化合物。

10. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物在制备治疗有需要的受试者的选自猝睡症、

猝倒症、过度日间困倦、阻塞性睡眠呼吸暂停、特发性睡眠过度、药物成瘾、性功能异常、疲劳、纤维肌痛、注意力缺陷/活动过度障碍、不宁腿综合征、抑郁、双相障碍、非典型抑郁、暴食障碍或肥胖症的病症或疾患的药物或者促进有需要的受试者的戒烟的药物中的用途。

11. 如权利要求10所述的化合物的用途,其中所述病症或疾患选自猝睡症、猝倒症、过度日间困倦、阻塞性睡眠呼吸暂停、特发性睡眠过度。

12. 如权利要求11所述的化合物的用途,其中所述过度日间困倦与特发性睡眠过度、阻塞性睡眠呼吸暂停、多发性硬化症、非典型抑郁或药物相关的过度困倦相关。

13. 如权利要求10-12中任一项所述的化合物的用途,其中所述药物的施用方法包括施用包含所述化合物的组合物,任选地包括施用包含所述化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

14. 如权利要求13所述的化合物的用途,其中所述组合物是某一剂型,任选地所述组合物是立即释放口服剂型,任选地所述组合物是片剂或胶囊。

15. 如权利要求10-14中任一项所述的化合物的用途,其中所述药物的施用方法进一步包括施用额外治疗剂。

## 氨基甲酰基苯丙氨酸类似物及其用途

[0001] 优先权陈述

[0002] 本发明根据35U.S.C. §119(e)要求2017年7月31日提交的美国临时申请号62/539,088的权益,所述美国临时申请的整个内容以引用的方式并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及氨基甲酰基苯丙氨酸类似物和使用所述氨基甲酰基苯丙氨酸类似物来治疗病症的方法。

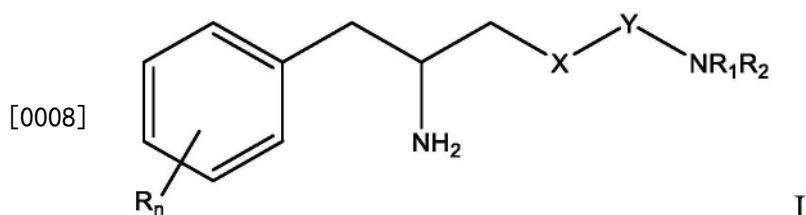
[0004] 发明背景

[0005] (R)-氨基甲酸2-氨基-3-苯基丙酯(APC)是一种已被证明适用于治疗多种病症的苯丙氨酸类似物,所述病症包括过度日间困倦、猝倒症、猝睡症、疲劳、抑郁、双相障碍、纤维肌痛和其他病症。参见例如美国专利号8,232,315;8,440,715;8,552,060;8,623,913;8,729,120;8,741,950;8,895,609;8,927,602;9,226,910;和9,359,290;以及美国公布号2012/0004300和2015/0018414。用于产生APC(其也具有其他名称)和相关化合物的方法可见于美国专利号5,955,499;5,705,640;6,140,532和5,756,817中。所有以上专利和申请都据此出于所有目的以引用的方式整体并入本文。

[0006] 本发明通过提供APC的类似物和一种使用所述类似物来治疗病症的方法来克服本领域中的短处。

### 发明内容

[0007] 本发明涉及对APC的具有类似药理学活性的类似物的开发。因此,本发明涉及一种式I化合物:



[0009] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0010] X是CH<sub>2</sub>、O、NH或S;

[0011] Y是C=O、C=S或SO<sub>2</sub>;

[0012] R是任选被取代的C<sub>1-8</sub>烷基、卤素、任选被取代的C<sub>1-4</sub>烷氧基、氰基、羟基、任选被取代的三氟甲基、或C<sub>1-4</sub>硫代烷氧基;

[0013] n是0、1、2或3,前提是当x是2或3时,R可相同或不同;并且

[0014] R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>可相同或不同,并且独立地选自由以下组成的组:氢、任选被取代的C<sub>1-8</sub>烷基、任选被取代的酰胺、任选被取代的芳基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基烷基、以及任选被取代的C<sub>3-7</sub>环烷基;

[0015] 或R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>可接合以形成任选被烷基或芳基取代的5至7元杂环,其中环状化合物可

包含1至2个氮原子和0至1个氧原子，其中所述氮原子不彼此直接连接或不与所述氧原子直接连接；

[0016] 其中当Y是C=0时，X不是0。

[0017] 本发明的另一方面涉及包含本发明化合物的一种组合物(例如药物组合物)和药盒。

[0018] 本发明的另一方面涉及一种治疗有需要的受试者的选自猝睡症、猝倒症、过度日间困倦、药物成瘾、性功能异常、疲劳、纤维肌痛、注意力缺陷/活动过度障碍、不宁腿综合征、抑郁、双相障碍、非典型抑郁、步态冻结、轻度认知损害、神经源性立位性高血压、暴食障碍或肥胖症的病症或疾患，或促进有需要的受试者的戒烟的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明化合物，由此治疗所述病症或疾患或促进戒烟。

[0019] 本发明在本文中的图式和以下阐述的说明书中加以更详细说明。

## 具体实施方式

[0020] 本发明可以不同形式体现，并且不应解释为限于本文阐述的实施方案。更确切来说，这些实施方案被提供来对本领域技术人员例示本发明的作为本发明的完全范围的代表的方面。举例来说，关于一个实施方案加以说明的特征可并入其他实施方案中，并且关于一特定实施方案加以说明的特征可从那个实施方案去除。此外，对本文提出的实施方案进行的众多变化和添加将为本领域技术人员鉴于本公开而显而易知，所述变化和添加不脱离本发明。

[0021] 除非另外定义，否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与由本发明所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。在本文中用于发明描述中的术语仅出于描述特定实施方案的目的，并且不意图限制本发明。

[0022] 除非上下文另外指示，否则明确意图本文所述的本发明的各种特征可以任何组合加以使用。

[0023] 此外，本发明也预期在本发明的一些实施方案中，本文阐述的任何特征或特征的组合可加以排除或省略。

[0024] 为进行说明，如果说明书陈述复合物包含组分A、B和C，那么明确意图A、B或C或它们的组合中的任一者可单独或以任何组合加以省略和放弃。

[0025] 本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献都出于所有目的以引用的方式整体并入本文。

[0026] 如本文所用，“一个(种)(a/an)”或“这个(种)(the)”可意指一个(种)或超过一个(种)。举例来说，“一个(种)”细胞可意指单个(种)细胞或多个(种)细胞。

[0027] 也如本文所用，“和/或”是指并且涵盖相关所列条目中的一者或多者的任何和所有可能组合，以及当以选择性连接词(“或”)加以解释时，是指并且涵盖没有组合。

[0028] 此外，如本文所用的术语“约”在涉及可测量值诸如本发明的化合物或药剂的量、剂量、时间、温度等时意图涵盖指定量的±10%、±5%、±1%、±0.5%或甚至±0.1%变化。

[0029] 如应用于本发明的组合物的术语“基本上由……组成”(和语法变化形式)意指组合物可含有额外组分，只要所述额外组分不实质上改变所述组合物即可。如应用于组合物

的术语“实质上改变”是指相较于由所叙述组分组成的组合物的有效性，组合物的治疗有效性增加或降低至少约20%或更多。

[0030] 如本文所用的术语“治疗有效量”或“有效量”是指本发明的组合物、化合物或药剂的对受病症、疾病或病害折磨的受试者赋予例如可为有益作用的调节作用的那个量，所述调节作用包括改进所述受试者的疾患(例如改进一种或多种症状)，延迟或降低疾患的进展，预防或延迟所述病症的发作，和/或改变临床参数、疾病或病害等，如将在本领域中所熟知。举例来说，治疗有效量或有效量可指组合物、化合物或药剂的使受试者的疾患改进至少5%，例如至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少100%的量。

[0031] “治疗(Treat/treating/treatment)”是指对受病症、疾病或病害折磨的受试者赋予例如可为有益作用的调节作用的任何类型的作用，所述调节作用包括改进所述受试者的疾患(例如改进一种或多种症状)，延迟或降低疾患的进展，和/或改变临床参数、疾病或病害等，如将在本领域中所熟知。

[0032] “可经受用APC治疗的病症”是指其中向受试者施用APC会导致对所述受试者的病症的一种或多种症状的治疗的任何病症。病症的实例显示于以上并入的专利中。

[0033] 如本文所用的“药学上可接受”意指物质在生物学上或其他方面不是不合需要的，即所述物质可连同本发明的组合物一起向个体施用，而不导致实质性有害生物作用或以有害方式与它含于其中的组合物的任何其他组分相互作用。物质将天然地加以选择以使活性成分的任何降解最小，并且使受试者中的如将为本领域技术人员所熟知的任何不利副作用最小(参见例如Remington's Pharmaceutical Science;第21版2005)。

[0034] “并行”意指在时间上足够接近以产生组合作用(也就是说，并行可为同时，或它可分为两个或更多个事件在彼此之前或之后在短暂时期内发生)。在一些实施方案中，“并行”施用两种或更多种化合物意指两种化合物在时间上足够接近地加以施用，以致一种化合物的存在会改变另一化合物的生物作用。两种化合物可于同一制剂中或于不同制剂中或以依序方式加以施用。并行施用可通过以下方式来进行：在施用之前将化合物混合，或以两种不同制剂向受试者施用化合物，例如在相同时间点但在不同解剖部位或使用不同施用途径。

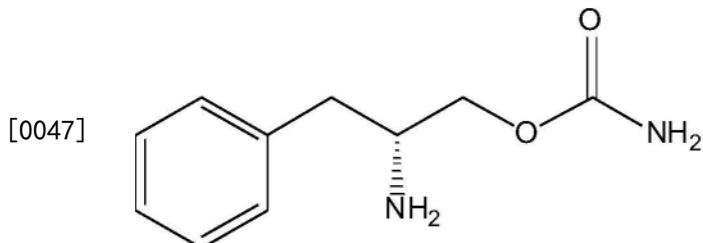
[0035] 术语“烷基”表示含有1-12个碳原子，例如1-8、1-6或1-4个碳原子的直链或支链烃链。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等。

[0036] 就“取代的烷基”来说，其意指以下烷基：其中所述烷基的原子被例如碳、氮、硫、氧、硅或卤素原子取代，或者被氮、硫、氧或卤素原子取代。所述术语涵盖在烷基、烯基、炔基和环烷基上的取代基。

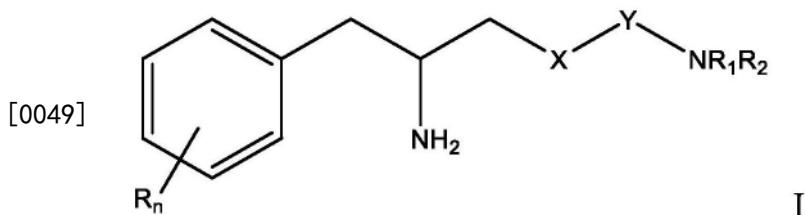
[0037] 可连接于“取代的烷基”中的烷基的任何原子的取代基的实例包括环基、杂环基；芳基、杂芳基、氨基、酰胺基、硝基、氰基、叠氮基团、羟基、烷氧基、酰基氧基、硫代烷氧基、酰基硫代烷氧基、卤素基团、磺酸酯基团、磺酰胺基团、酯基团、羧酸、氧(例如羰基)和硫(例如硫代羰基)。取代基也包括对分子赋予改进的水溶性的任何化学官能团(例如羧酸、羧酸酯、羧酰胺基、吗啉代基、哌嗪基、咪唑基、硫代吗啉代基或四唑基；包括未取代的化学官能团与取代的化学官能团两者)。

[0038] 术语“卤基”和“卤素”是指氟、氯、溴或碘的任何基团。

- [0039] 术语“烷氧基”表示氧连接于如上定义的烷基或取代的烷基。
- [0040] 术语“硫代烷氧基”表示硫连接于如上定义的烷基或取代的烷基。
- [0041] 术语“环烷基”表示含有3-8个碳原子例如3-6个碳原子的单环饱和碳环基团。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。
- [0042] 术语“芳基”是指芳族5-8元单环或8-12元双环系统，其中各环的0、1、2或3个原子可被取代基取代。所述术语也包括芳族双环系统，其中氢原子已被添加至一个环(例如部分饱和环)中的一个、两个或三个环碳中。芳基的实例包括苯基、萘基等。
- [0043] 术语“芳基烷基”表示芳基连接于如上定义的烷基或取代的烷基。
- [0044] 术语“杂环”是指包含1-3个杂原子(如果是单环)或1-6个杂原子(如果是双环)的芳族或非芳族5-8元单环或8-12元双环系统，所述杂原子选自O、N或S，其中各环的0、1、2或3个原子可被取代基取代。所述术语也包括芳族和非芳族双环系统，其中氢原子已被添加至一个环(例如部分饱和环)中的一个、两个或三个环碳中。杂环基团的实例包括吡啶基、呋喃基(furyl/furanyl)、苯并呋喃基、咪唑基、苯并咪唑基、嘧啶基、噻吩基(thiophenyl/thienyl)、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、二氢喹啉基、二氢异喹啉基、萘啶基、二氢萘啶基、喹唑啉基、吲哚基、吲唑基、噻唑基、苯并噻唑基、噁嗪基、苯并噁嗪基、噁唑基、苯并噁唑基、二氢苯并二氧杂环己二烯基(dihydrobenzodioxinyl)等。
- [0045] 适于芳基和杂芳基的取代基与烷基的取代基相同。
- [0046] 本发明涉及对APC的被预期具有等效或类似生物和治疗活性的类似物的鉴定和表征。以下给出APC游离碱的结构。



[0048] 因此，本发明的一个方面涉及一种式I化合物：



[0050] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0051] X是CH<sub>2</sub>、O、NH或S；

[0052] Y是C=O、C=S或SO<sub>2</sub>；

[0053] R是任选被取代的C<sub>1-8</sub>烷基、卤素、任选被取代的C<sub>1-4</sub>烷氧基、氰基、羟基、任选被取代的三氟甲基、或C<sub>1-4</sub>硫代烷氧基；

[0054] n是0、1、2或3，前提是当x是2或3时，R可相同或不同；并且

[0055] R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>可相同或不同，并且独立地选自由以下组成的组：氢、任选被取代的C<sub>1-8</sub>烷基、任选被取代的酰胺、任选被取代的芳基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基烷基、

以及任选被取代的C<sub>3-7</sub>环烷基；

[0056] 或R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>可接合以形成任选被烷基或芳基取代的5至7元杂环，其中环状化合物可包含1至2个氮原子和0至1个氧原子，其中所述氮原子不彼此直接连接或不与所述氧原子直接连接；

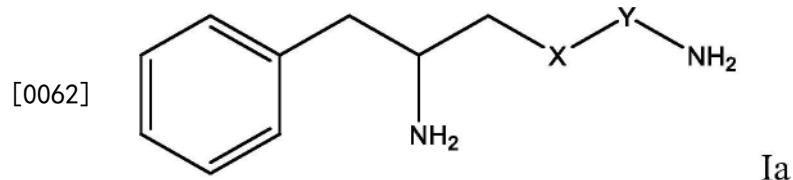
[0057] 其中当Y是C=O时，X不是O。

[0058] 在一些实施方案中，X是CH<sub>2</sub>、O或NH；X是CH<sub>2</sub>、O或S；X是CH<sub>2</sub>、NH或S；X是O、NH或S；X是CH<sub>2</sub>或S；X是CH<sub>2</sub>或NH；X是CH<sub>2</sub>或O；X是O或S；X是NH或S；X是O或S；X是O或NH；X是CH<sub>2</sub>；X是O；X是NH；或X是S。

[0059] 在一些实施方案中，Y是C=O或SO<sub>2</sub>；Y是C=O或C=S；Y是C=S或SO<sub>2</sub>；Y是C=O；Y是C=S；或Y是SO<sub>2</sub>。

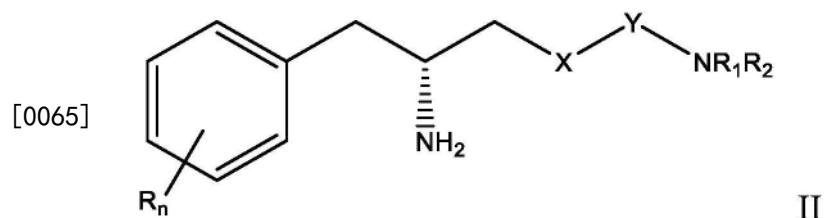
[0060] 在一些实施方案中，R<sub>1</sub>或R<sub>2</sub>是C(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>，其中R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>独立地是氢、具有1至8个碳原子的任选被取代的低级烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的芳基烷基、或具有3至7个碳原子的任选被取代的环烷基；或R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>可接合以形成任选被选自由烷基和芳基组成的组的成员取代的5至7元杂环，其中所述杂环可包含1至2个氮原子和0至1个氧原子，其中所述氮原子不彼此直接连接或不与所述氧原子直接连接。在一些实施方案中，R<sub>1</sub>或R<sub>2</sub>是C(O)NH<sub>2</sub>。参见美国申请号62/404,917，所述美国申请的内容以引用的方式整体并入本文。

[0061] 在一些实施方案中，式I化合物具有式Ia结构：



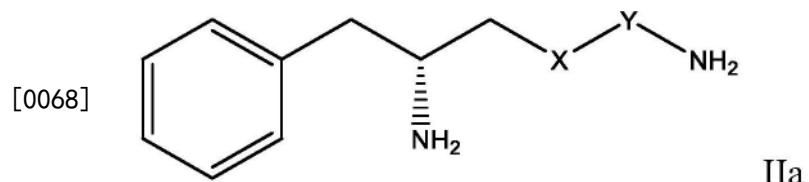
[0063] 或其药学上可接受的盐。

[0064] 在一些实施方案中，式I化合物具有式II结构：



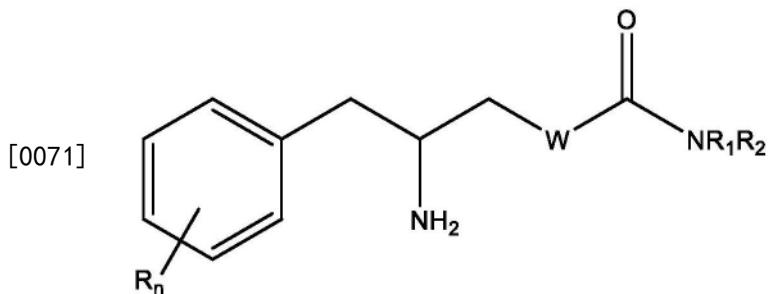
[0066] 或其药学上可接受的盐。

[0067] 在某些实施方案中，式II化合物具有式IIa结构：



[0069] 或其药学上可接受的盐。

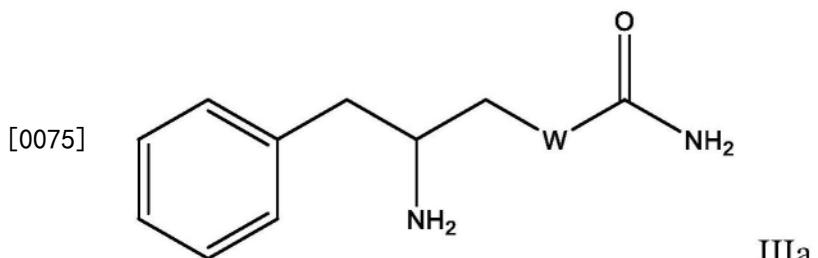
[0070] 在一些实施方案中，式I化合物具有式III结构：



[0072] 或其药学上可接受的盐,其中:

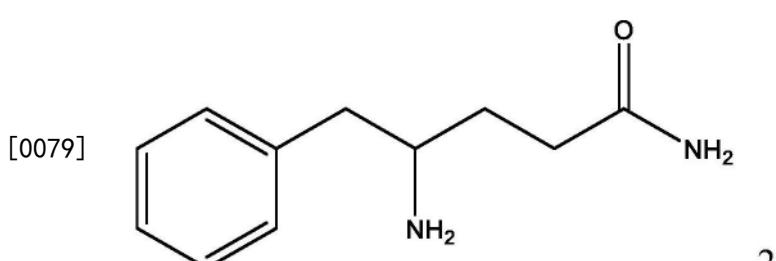
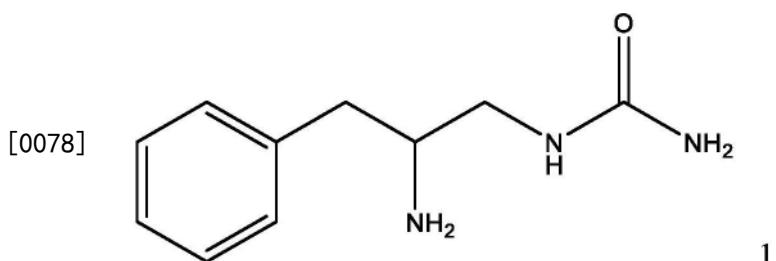
[0073] W是CH<sub>2</sub>或NH。

[0074] 在某些实施方案中,式III化合物具有式IIIa结构:



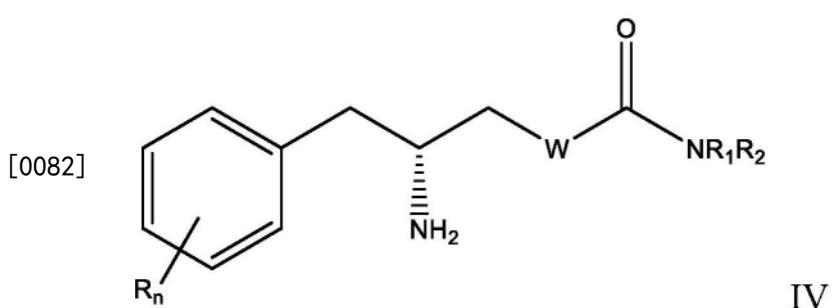
[0076] 或其药学上可接受的盐。

[0077] 式IIIa结构内的化合物的实例包括不限于化合物1和2:



[0080] 或其药学上可接受的盐。

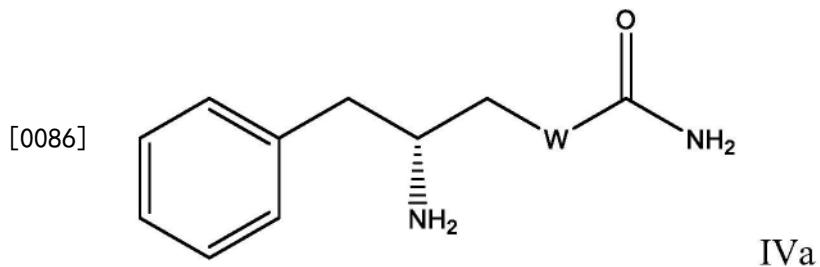
[0081] 在一些实施方案中,式III化合物具有式IV结构:



[0083] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0084] W是CH<sub>2</sub>或NH。

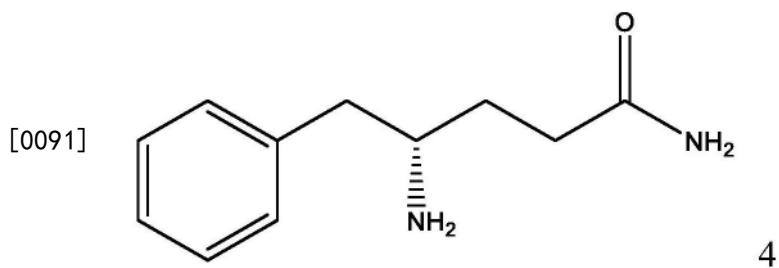
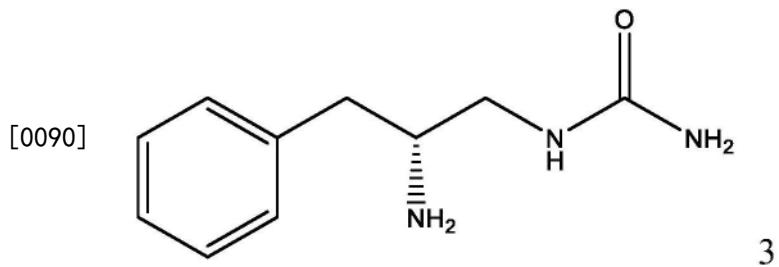
[0085] 在某些实施方案中,式IV化合物具有式IVa结构:



[0087] 或其药学上可接受的盐,其中:

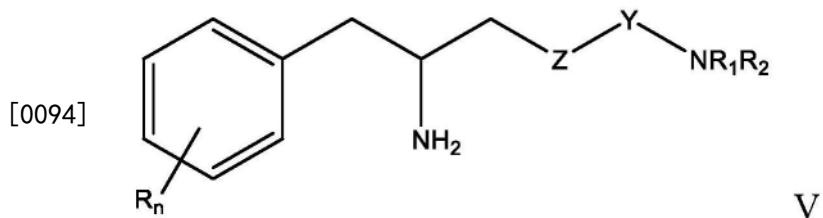
[0088] W是CH<sub>2</sub>或NH。

[0089] 式IVa结构内的化合物的实例包括不限于化合物3和4:



[0092] 或其药学上可接受的盐

[0093] 在一些实施方案中,式I化合物具有式V结构:



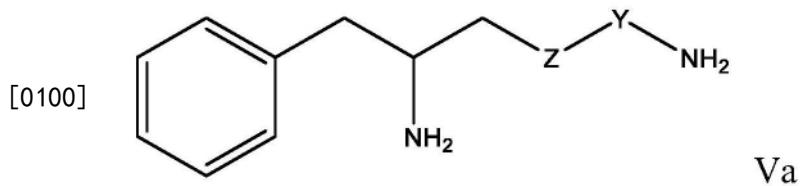
[0095] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0096] Z是O或S;并且

[0097] Y是C=O、C=S或SO<sub>2</sub>;

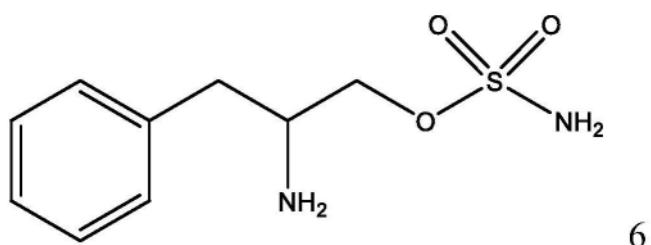
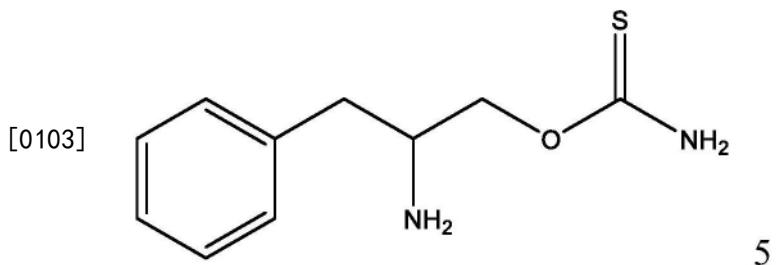
[0098] 其中当Y是C=O时,Z不是O。

[0099] 在某些实施方案中,式V化合物具有式Va结构:

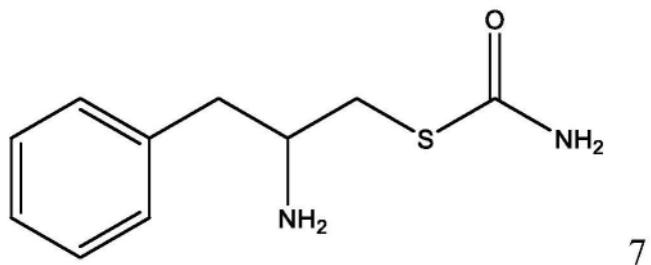


[0101] 或其药学上可接受的盐。

[0102] 式IVa结构内的化合物的实例包括不限于化合物5、6和7：

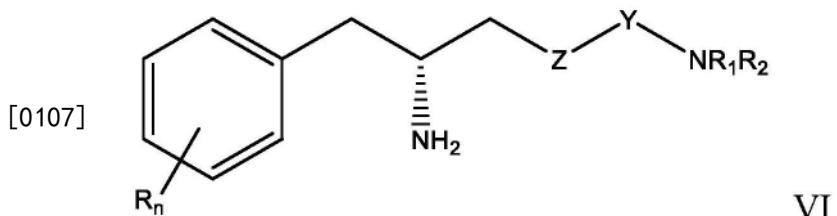


[0104]



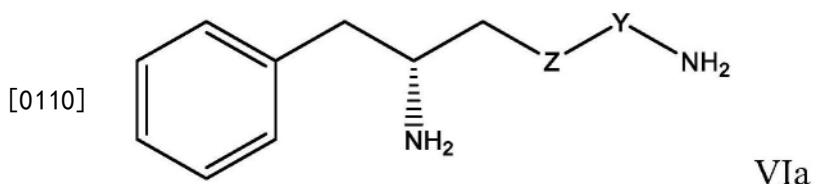
[0105] 或其药学上可接受的盐。

[0106] 在一些实施方案中，式V化合物具有式VI结构：



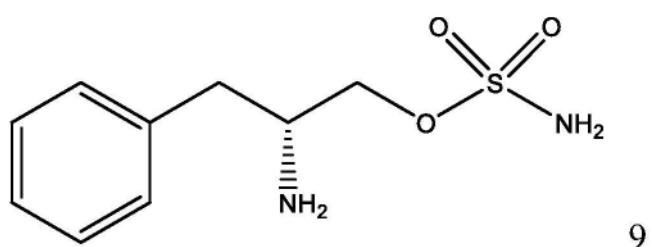
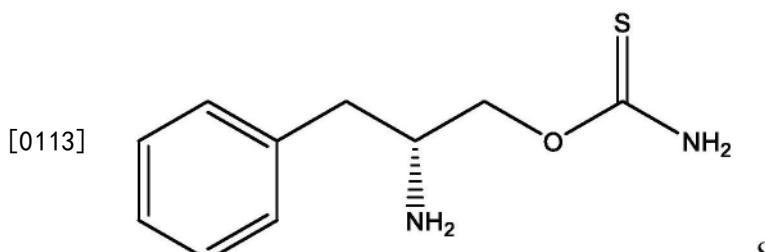
[0108] 或其药学上可接受的盐。

[0109] 在某些实施方案中，式VI化合物具有式VIa结构：

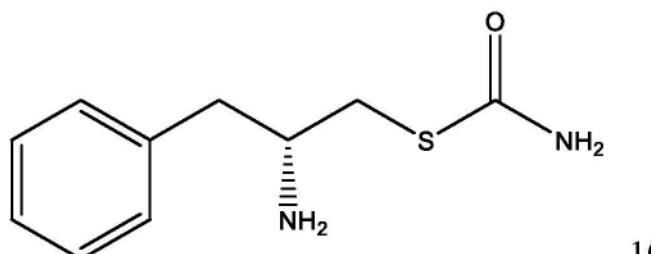


[0111] 或其药学上可接受的盐。

[0112] 式IVa结构内的化合物的实例包括不限于化合物8、9和10：



[0114]



[0115] 或其药学上可接受的盐。

[0116] 本文提供的化合物、制剂和单位剂型可例如用于实现本发明化合物以及化合物的药学上可接受的盐、水合物、异构体，包括互变异构体、溶剂合物和络合物的立即、受控制和/或延迟释放。

[0117] 本发明化合物的适合盐包括不限于乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、反丁烯二酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、乳酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、羟基萘甲酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫代氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一酸盐。诸如草酸的其他酸尽管本身不是药学上可接受的，但可用于制备在获得本发明化合物和它们的药学上可接受的酸加成盐时适用作中间体的盐。在某些实施方案中，盐是盐酸盐。

[0118] 本文中具有各式的化合物包括具有其中任何碱性含氮基团的季铵化的那些。

[0119] 为简单起见，本文中的讨论在未提及立体异构现象或未提及添加氘原子的情况下提供。本领域技术人员将了解本发明化合物可含有一个或多个不对称中心，因此以外消旋物以及外消旋混合物和单一光学异构体的形式存在。这些化合物的所有所述异构和氘化形式都明确包括在本发明中。在一些实施方案中，化合物呈单一立体异构体或混合物的形式，在所述混合物中，一种立体异构体例如以约60%、70%、80%、90%、95%或更多占优势。

[0120] 本文中的讨论也在未提及化合物的多晶型物、水合物、笼合物、溶剂合物、包合化合物、异构体或其他形式的情况下提供。这些化合物的所有所述形式都明确包括在本发明中。

[0121] 此外，本发明化合物包括化合物的在体内转化成活性化合物的前药。举例来说，化

合物可被改性以使细胞可透性增强(例如通过使极性基团酯化),接着由细胞酶转化以产生活性剂。将带电荷或反应性部分掩蔽成前药的方法为本领域技术人员所知(参见例如P.Korgsgaard-Larsen和H.Bundgaard,A Textbook of Drug Design and Development,Reading U.K.,Harwood Academic Publishers,1991)。

[0122] 术语“前药”是指在体内例如通过在血液中水解来快速转变以产生具有上式的母体化合物的化合物,参见例如T.Higuchi和V.Stella,Prodrugs as Novel delivery Systems,A.C.S.Symposium Series的第14卷,以及Edward B.Roche编,Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987,所述参考资料两者均以引用的方式并入本文。也参见美国专利号6,680,299。示例性前药包括在体内由受试者代谢成具有如本文所述的化合物的活性的活性药物的前药,其中所述前药是醇或羧酸基团的酯,条件是这种基团存在于化合物中;胺基团或羧酸基团的酰胺,条件是所述基团存在于化合物中;胺基团的氨基甲酸乙酯,条件是这种基团存在于化合物中;醇基团的缩醛或缩酮,条件是这种基团存在于化合物中;胺基团的N-曼尼希碱(Mannich base)或亚胺,条件是这种基团存在于化合物中;或羰基的希夫碱(Schiff base)、肟、缩醛、烯醇酯、噁唑烷或噻唑烷,条件是这种基团存在于化合物中,诸如例如在美国专利号6,680,324和美国专利号6,680,322中所述。

[0123] 如本文所用的术语“药学上可接受的前药”(和类似术语)是指本发明化合物的在合理医学判断的范围内适用于与人和/或其他动物的组织接触,而无过度毒性、刺激、过敏应答等,与合理风险/益处比率相称,并且有效达成它们的预定用途的那些前药,以及当有可能时,是指本发明化合物的两性离子形式。

[0124] 本发明化合物可通过本领域中已知以及如实施例中公开的方法来合成。

[0125] 本发明的另一方面涉及一种包含本发明化合物的组合物,例如某一剂型。在一些实施方案中,组合物是包含本发明化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。在一些实施方案中,剂型是口服剂型,例如片剂或胶囊,例如立即释放剂型。

[0126] 在一些实施方案中,剂型是在向受试者施用片剂之后,在小于15分钟的时期内,释放其中含有的至少85%,例如至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%的本发明化合物的立即释放片剂。

[0127] 本发明化合物的制剂,包括立即释放制剂,可被加工成适于口服施用的单位剂型,诸如像填充胶囊、压制片剂或囊片、或适于使用常规技术来进行口服施用的其他剂型。如所述加以制备的立即释放剂型可适合于口服施用,以便历经预选间隔获得和维持化合物的治疗水平。在某些实施方案中,如本文所述的立即释放剂型可包括具有包括圆形、卵形、椭圆形、圆柱形或多边形的任何所需形状和大小的固体口服剂型。在一个所述实施方案中,立即释放剂型的表面可为平坦的,圆形的,凹形的,或凸形的。在一些实施方案中,制剂可为以引用的方式整体并入本文的美国申请号62/383,818中所述的固体口服剂型。

[0128] 特定来说,当立即释放制剂被制备成片剂时,立即释放片剂含有相对较大百分比和绝对量的化合物,因此被预期会通过替代对摄取大量液体或液体/固体混悬液的需要来改进患者顺应性和便利性。一个或多个如本文所述的立即释放片剂可通过口服摄取来施用,例如以紧密间隔方式来施用,以在相对短暂时期内对受试者提供化合物的治疗有效剂量。

[0129] 当需要或必要时,立即释放剂型的外表面可例如使用本领域中已知的材料和方法来用彩色涂料或用防潮层加以涂布。

[0130] 本文公开用以通过施用有效量的一种或多种如本文所述的剂型来治疗可经受用APC治疗的疾患的方法。举例来说,可施用本发明剂型以治疗需要针对有需要的受试者的猝睡症、猝倒症、过度日间困倦、特发性睡眠过度、药物成瘾、性功能异常(例如性欲低下障碍)、疲劳、纤维肌痛、注意力缺陷/活动过度障碍(ADHD)(例如治疗抗性ADHD)、不宁腿综合征、抑郁、双相障碍、非典型抑郁、暴食障碍或肥胖症进行治疗的受试者,或促进有需要的受试者的戒烟,由此治疗病症或疾患或促进戒烟。参见例如美国专利号8,232,315;8,440,715;8,552,060;8,623,913;8,729,120;8,741,950;8,895,609;8,927,602;9,226,910;9,359,290;和9,610,274;以及美国公布号2015/0018414;所述美国专利和美国公布各自关于待治疗的病症以引用的方式整体并入本文。

[0131] 在某些实施方案中,过度日间困倦与特发性睡眠过度、阻塞性睡眠呼吸暂停、多发性硬化症、非典型抑郁、或药物相关的过度困倦(DAES)相关。

[0132] 在某些实施方案中,疲劳与多发性硬化症、癌症或其他疾患相关。

[0133] 在一些实施方案中,病症或疾患是多发性硬化症、非典型抑郁或DAES。

[0134] 在一些实施方案中,方法用于改进受试者例如具有轻度认知损害的受试者的认知。

[0135] 在某些实施方案中,本发明化合物可治疗病症的多种症状。实例包括不限于ADHD,其中化合物可改进过度困倦和ADHD症状诸如警觉性;非典型抑郁,其中化合物可改进过度困倦和/或抑郁症状;以及多发性硬化症,其中化合物可改进过度困倦和/或疲劳。

[0136] 本文公开的剂型也可以药盒形式提供,所述药盒包括例如单独包装的包含多个立即释放片剂或胶囊的容器,所述片剂或胶囊可被个别地加以包装,如包装在箔封袋中或泡罩包装中。片剂或胶囊可以许多构造加以包装,伴有或不伴有干燥剂或用以防止水的进入的其他物质。也可包括说明材料或媒介诸如印刷标签以达成它们的施用,例如历经预选时期和/或在预选间隔下依序施用,以持续预选时期在体内产生化合物的所需水平,以治疗预选疾患。

[0137] 可施用每日剂量约1至约2000mg的本发明化合物或其药学上可接受的盐以实现本文公开的治疗结果。举例来说,以单次剂量或分次剂量施用每日剂量约10-1000mg,例如约20-500mg。在一些实施方案中,每日剂量可为约0.01至约150mg/kg体重,例如约0.2至约18mg/kg体重。

[0138] 在本发明的一个实施方案中,根据需要向受试者施用本发明化合物以治疗病症或疾患。化合物可连续地或间歇地加以施用。在一个实施方案中,一天超过一次例如每天2、3或4次,或每1、2、3、4、5、6或7天一次,向受试者施用化合物。在另一实施方案中,至多一周一次,例如至多每两周一次、一个月一次、每两个月一次、每三个月一次、每四个月一次、每五个月一次、每六个月一次或更久时间一次,向受试者施用化合物。在另一实施方案中,使用两种或更多种不同时程来施用化合物,例如初始以较大频率(例如以累积至某一水平,例如一天一次或更大频率),接着以较小频率(例如一周一次或更小频率)。在其他实施方案中,化合物可通过任何不连续施用方案来施用。在一个实例中,化合物可至多每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每七天一次、每八天一次、每九天一次或每十天一次或更

久时间一次加以施用。施用可持续一周、两周、三周或四周，或一个月、两个月或三个月，或更久。任选地，在一段休息时期之后，化合物可根据相同或不同时程加以施用。根据化合物对受试者的药效作用，休息时期可为一周、两周、三周或四周，或更久。在另一实施方案中，可施用化合物以累积至某一水平，接着维持在恒定水平下，然后采用末尾剂量。

[0139] 在本发明的一个方面，本发明化合物与额外治疗剂一起并行向受试者递送。额外治疗剂可与化合物在同一组合物中或在单独组合物中加以递送。相较于化合物，额外治疗剂可根据不同时程或通过不同途径来向受试者递送。额外治疗剂可为对受试者提供益处的任何药剂。其他药剂包括但不限于刺激剂、抗精神病剂、抗抑郁剂、用于神经病症的药剂以及化学治疗剂。可在相同时期期间施用的一种治疗剂是用于治疗猝睡症和猝倒症的 Xyrem®，由 Jazz Pharmaceuticals 以商业方式销售。参见美国专利号 8,952,062 和 9,050,302。

[0140] 本发明适用于研究以及兽医学和医学应用中。适合受试者通常是哺乳动物受试者。如本文所用的术语“哺乳动物”包括但不限于人、非人灵长类动物、牛、绵羊、山羊、猪、马、猫、狗、兔、啮齿动物（例如大鼠或小鼠）等。人受试者包括新生儿、婴儿、青少年、成人和老年受试者。

[0141] 在特定实施方案中，受试者是患有可经受用 APC 治疗的病症的人受试者。在其他实施方案中，用于本发明方法中的受试者是患有可经受用 APC 治疗的病症的动物模型。

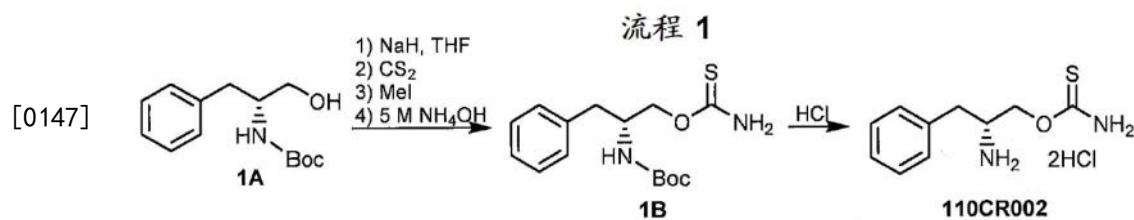
[0142] 受试者可为“需要”本发明方法，例如需要本发明方法的治疗作用的受试者。举例来说，受试者可为正经受可经受用 APC 治疗的病症，被怀疑患有可经受用 APC 治疗的病症，和/或被预期会经受可经受用 APC 治疗的病症的受试者，并且本发明的方法和组合物用于进行治疗性和/或防治性治疗。

[0143] 本发明在以下非限制性实施例中加以更详细说明。

[0144] 实施例 1

[0145] 化合物的合成

[0146] 化合物 8 (110CR002)



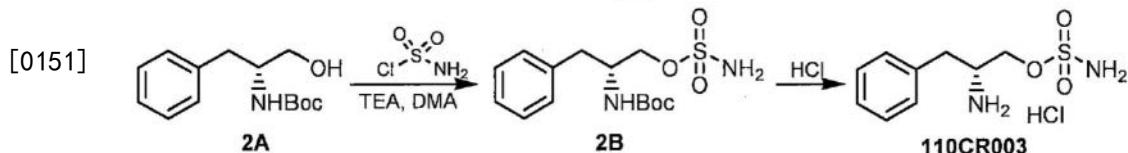
[0148] (R)-1-(氨基硫代甲酰基氧基)-3-苯基丙-2-基氨基甲酸叔丁酯 (1B)：在 0℃ 下将氢化钠 (0.36g, 4.78mmol, 1.2 当量) 于矿物油中的 60% 分散液分数份添加至含化合物 1A (1.0g, 3.98mmol, 1 当量) 的 THF (20mL) 中。在搅拌 1 小时之后，在 0℃ 下添加二硫化碳 (0.191g, 4.78mmol, 1.2 当量)。在再搅拌 1 小时之后，添加碘代甲烷 (0.3mL, 4.78mmol, 1.2 当量)，并且使反应升温至室温。在再搅拌两小时之后，添加浓氢氧化铵 (1.6mL, 7.98mmol, 2 当量)，并且将反应在室温下搅拌过夜。将反应用水 (50mL) 稀释，并且用二氯甲烷 (3x 50mL) 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩以产生粗化合物 1B。于乙醚 (20mL) 中湿磨固体以产生呈淡黄色固体状的化合物 1B (0.17g, 14% 产率)。

[0149] (R)-氨基硫代甲酸 O-(2-氨基-3-苯基丙基) 酯二盐酸盐 (110CR002)：将含 4M HCl

的二噁烷 (0.68mL, 2.74mmol, 5当量) 添加至纯化合物1B (0.17g, 0.548mmol, 1当量) 中, 并且将反应搅拌过夜。将溶液用乙醚 (20mL) 稀释, 并且过滤所得混悬液。于乙醚 (20mL) 中湿磨固体, 并且在室温下在真空下干燥经过滤固体两小时以产生呈白色固体状的化合物110CR003 (140mg, 93%产率, 96.9%纯度)。

[0150] 化合物9 (110CR003)

流程 2

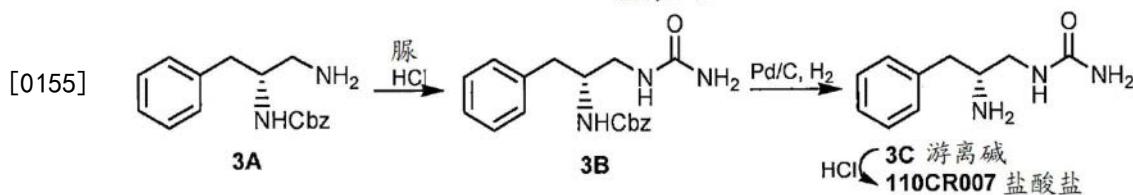


[0152] (R) - 氨基磺酸2- ((叔丁氧基羰基)氨基) - 3- 苯基丙酯 (2B) : 在0℃下将氨磺酰氯 (1.15g, 9.95mmol, 2.5当量) 于乙腈 (2mL) 中的溶液逐滴添加至化合物2A (1.0g, 3.98mmol, 1当量) 和三乙胺 (2.1mL, 14.95mmol, 3.75当量) 于N,N-二甲基乙酰胺 (20mL) 中的溶液中。在室温下搅拌4小时之后, 在0℃下再添加含三乙胺 (2.1mL, 14.95mmol, 3.75当量) 和氨磺酰氯 (1.15g, 9.95mmol, 2.5当量) 的乙腈 (2mL) 。将反应在室温下搅拌过夜, 此时LCMS指示存在产物与起始物质的3:2混合物。在0℃下再添加含三乙胺 (2.1mL, 14.95mmol, 3.75当量) 和氨磺酰氯 (1.15g, 9.95mmol, 2.5当量) 的乙腈 (2mL), 并且在室温下再搅拌反应6小时。LCMS指示存在产物与起始物质的4:1混合物。将反应用饱和碳酸氢钠 (5mL) 淬灭, 并且在室温下再搅拌1小时。将反应用饱和碳酸氢钠 (25mL) 稀释, 并且用乙酸乙酯 (3x 50mL) 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。产物仍然含有不可易于分离的未反应的起始物质。在0℃下将含氨磺酰氯 (1.15g, 9.95mmol, 2.5当量) 的乙腈 (2mL) 逐滴添加至粗化合物2B (0.9g) 和三乙胺 (2.1mL, 14.95mmol, 3.75当量) 于N,N-二甲基乙酰胺 (20mL) 中的溶液中。在室温下搅拌两小时之后, 将反应用饱和碳酸氢钠 (5mL) 淬灭, 并且在室温下再搅拌反应1小时。将反应用饱和碳酸氢钠 (25mL) 稀释, 并且用乙酸乙酯 (3x 50mL) 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。在AnaLogix自动化系统 (Redisep 24g硅胶柱) 上纯化残余物, 用含25%至50%乙酸乙酯的庚烷的梯度洗脱, 以产生呈白色固体状的化合物2B (0.37g, 28%产率)。

[0153] (R) - 氨基磺酸2-氨基-3-苯基丙酯盐酸盐 (110CR003) : 将含4MHC1的二噁烷 (1.4mL, 5.6mmol, 5当量) 添加至纯化合物2B (0.37g, 1.12mmol, 1当量) 中, 并且将反应搅拌过夜。将溶液用乙醚 (20mL) 稀释, 并且过滤所得混悬液。于乙醚 (20mL) 中湿磨固体, 并且在室温下在真空下干燥经过滤固体两小时以产生呈白色固体状的化合物110CR003 (250mg, 84%产率, 97.8%纯度)。

[0154] 化合物3 (110CR007)

流程 3



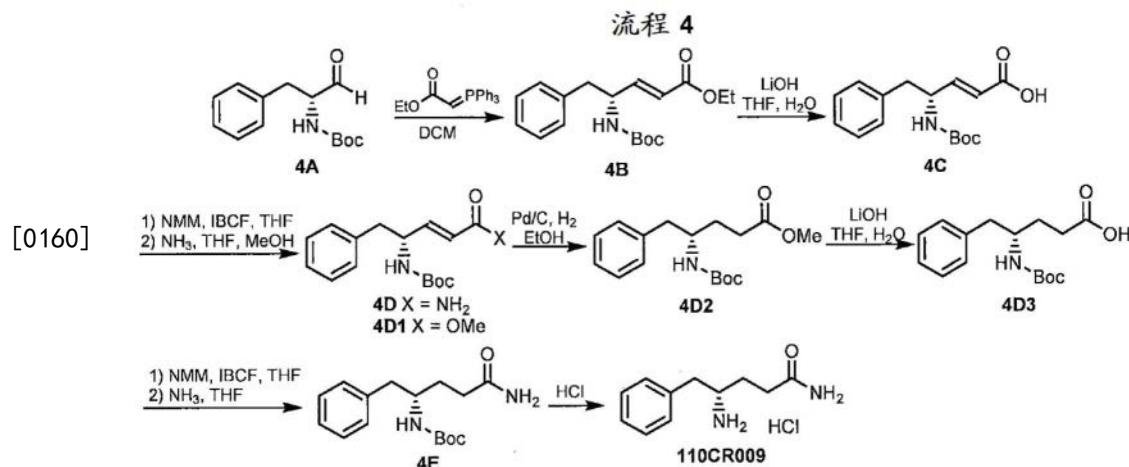
[0156] ((R) - (1- 苯基 - 3- 脲基丙 - 2- 基) 氨基甲酸苯甲酯) (3B) : 在氮气下将浓盐酸

(0.06mL, 0.68mmol, 0.12当量)添加至(R)-((R)-1-(氨基-3-苯基丙-2-基)氨基甲酸苯甲酯(1.5g, 5.28mmol, 1当量)和脲(1.26g, 21.21mmol, 4当量)于甲苯(150mL)中的溶液中。在回流过夜之后, LCMS指示反应完全。在减压下浓缩反应, 用水(150mL)稀释, 并且搅拌30分钟。过滤所得固体, 并且用水(25mL)洗涤以产生呈白色固体状的粗化合物3B(1.4g, 4.27mmol, 80%产率), 所述粗化合物3B被继续加以使用。

[0157] ((R)-1-(2-氨基-3-苯基丙基)脲)(3C): 使化合物3B(0.5g, 1.5mmol, 1当量)和10%钯/炭(0.09g)在甲醇(60mL)中在30psi下氢化1小时, 此时LC-MS确定反应不完全。过滤溶液, 并且添加新鲜催化剂(0.09g)。使溶液在30psi下再氢化45分钟, 从而导致完全转化。将两个相同规模的反应各自操作105分钟, 两者均导致完全转化。将三次操作合并, 并且经硅藻土过滤, 用甲醇(50mL)洗涤所述硅藻土。在减压下浓缩滤液以产生粗化合物3C(0.9g), 所述粗化合物3C被继续加以使用。

[0158] (R)-1-(2-氨基-3-苯基丙基)脲盐酸盐(110CR007): 将化合物3C(0.88g, 4.58mmol, 1当量)溶解于乙醚(10mL)中, 并且添加含4NHC1的二噁烷(2.31mL, 9.27mmol, 2当量)。将反应搅拌过夜, 接着在减压下浓缩以产生呈白色固体状的粗110CR007。使物质从含10%甲醇的乙醇(30mL)重结晶两次以产生呈白色固体状的110CR007(0.163g, 16%产率, 93.7%纯度)。

[0159] 化合物4(110CR009)



[0161] (R,E)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-苯基戊-2-烯酸乙酯(4B): 将化合物4A(4.0g, 16.1mmol, 1当量)和(三苯基亚正膦基)乙酸乙酯(5.6g, 16.1mmol, 1当量)于二氯甲烷(40mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。在减压下浓缩反应以移除有机溶剂, 并且在AnaLogix自动化系统(40g Sorbtech硅胶柱)上纯化所得残余物, 用含50%至100%乙酸乙酯的庚烷的梯度洗脱, 以产生呈白色固体状的化合物4B(4.8g, 94%产率)。

[0162] (R,E)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-苯基戊-2-烯酸(4C): 在室温下将含氢氧化锂(1.4g, 60mmol, 4当量)的水(15mL)添加至含化合物4B(4.8g, 15mmol, 1当量)的THF(60mL)中, 并且将反应搅拌过夜。在16小时之后, 用1N盐酸将反应调整至pH 4。移除有机层, 并且将水层用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(50mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩以产生呈淡乳酪色固体状的化合物4C(4.2g, 97%产率), 所述化合物4C随后加以使用。

[0163] (R,E)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-苯基戊-2-烯酸甲酯(4D1): 在-15℃下将含氯

甲酸异丁酯(1.3mL, 10mmol, 1当量)的THF(4mL)逐滴添加至化合物4C(3.0g, 10mmol, 1当量)和N-甲基-吗啉(1.1mL, 10mmol, 1当量)于THF(12mL)中的溶液中。在搅拌30分钟之后, LCMS指示完全转化成酸酐中间体。在保持内部温度在-25°C至-15°C之间的情况下历经20分钟逐滴添加含2M氨的甲醇(5mL, 10mmol, 1当量)。在搅拌30分钟之后, 使反应升温至室温, 并且搅拌过夜。在减压下浓缩反应混合物以移除有机溶剂。将所得残余物溶解于乙酸乙酯(50mL)中, 并且用水(100mL)洗涤。将水层用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(50mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。在AnaLogix自动化系统(80g Sorbtech硅胶柱)上纯化残余物, 用含25%至50%乙酸乙酯的庚烷的梯度洗脱, 以产生呈白色固体状的化合物4D1(1.1g, 35%产率)。

[0164] (S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-苯基戊酸甲酯(4D2): 使化合物4D1(1.1g, 3.6mmol, 1当量)和10%钯/炭(0.33g, 50%, 湿性)于甲醇(40mL)中的混合物在室温下在40psi下氢化4小时。混合物经硅藻土过滤, 用甲醇(100mL)洗涤所述硅藻土。在减压下浓缩滤液以产生呈白色固体状的化合物4D2(1.1g, 99%产率)。

[0165] (S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-苯基戊酸(4D3): 在室温下将含氢氧化锂(73mg, 3mmol, 1.5当量)的水(1mL)添加至含化合物4B(0.6g, 2mmol, 1当量)的THF(9mL)中。在搅拌过夜之后, 用1N盐酸将反应调整至pH 4。移除有机层, 并且将水层用乙酸乙酯(3x 25mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(25mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩以产生呈白色固体状的化合物4D3(0.56g, 98%产率), 所述化合物4D3随后加以使用。

[0166] (S)-(5-氨基-5-氧代-1-苯基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(4E): 在-15°C下将含氯甲酸异丁酯(0.23mL, 1.8mmol, 1当量)的THF(0.5mL)逐滴添加至化合物4C(0.54g, 1.8mmol, 1当量)和N-甲基吗啉(0.2mL, 1.8mmol, 1当量)于THF(1mL)中的溶液中。在搅拌20分钟之后, LCMS指示完全转化成酸酐中间体。在保持内部温度在-25°C至-15°C之间的情况下历经20分钟逐滴添加含0.4M氨的THF(9mL, 3.6mmol, 2当量)。在搅拌30分钟之后, 使反应升温至室温, 并且搅拌过夜。在减压下浓缩反应混合物以移除有机溶剂。将所得残余物溶解于乙酸乙酯(25mL)中, 并且用水(25mL)洗涤。分离有机层, 并且将水层用乙酸乙酯(2x 25mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(50mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩以产生呈白色固体状的化合物4E(0.5g, 93%产率), 所述化合物4E随后加以使用。

[0167] (S)-4-氨基-5-苯基戊酰胺盐酸盐(110CR009): 将含4M HCl的二噁烷(6mL, 25mmol, 10当量)添加至化合物4E(0.73g, 1.12mmol, 1当量)中。在室温下搅拌过夜之后, 将反应用乙醚(20mL)稀释, 并且搅拌6小时。过滤所得混悬液, 并且将固体用乙醚(20mL)洗涤。在室温下在真空下干燥经过滤固体两小时以产生呈白色固体状的化合物110CR009(340mg, 60%产率, 97.9%纯度)。

[0168] 化合物10(110CR012)



[0170] (R)-(1-(氨基甲酰基硫基)-3-苯基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(5B): 将化合物5A(0.15g, 0.56mmol, 1当量)溶解于THF(8mL)中, 并且用氮气鼓泡15分钟。添加异氰酸三氯乙

酰酯(0.1mL,0.84mmol,1.5当量),并且将溶液搅拌3小时,此时TLC(含30%乙酸乙酯的庚烷)指示不存在起始物质。使反应冷却至0℃,并且添加浓氢氧化铵(0.15mL)。在室温下搅拌过夜之后,TLC指示反应完全。将反应用10%氢氧化铵(10mL)洗涤。在减压下浓缩有机层。在AnaLogix自动化系统(12g硅胶柱)上纯化残余物,用含0至30%乙酸乙酯的庚烷的梯度洗脱,以产生化合物5B。以0.15g和0.18g将这个反应再重复两次。产物用以产生呈白色固体状的化合物5B(0.35g,1.12mmol,62.2%产率)。

[0171] (R)-氨基硫代甲酸S-(2-氨基-3-苯基丙基)酯盐酸盐(110CR012):将化合物5B(0.35g,1.12mmol,1当量)溶解于含4N HC1的二噁烷(2mL)中。将反应搅拌两小时,接着在减压下浓缩以产生呈白色固体状的粗110CR012。于乙醚(15mL)中湿磨物质以产生呈白色固体状的110CR012(0.215g,78%产率,98.0%纯度)。

[0172] 实施例2

[0173] 结合概况的表征

[0174] 相较于APC来测试本发明化合物的药理学活性。进行八种结合测定以提供各化合物的结合概况,包括与多巴胺转运体(DAT)、去甲肾上腺素转运体(NET)、血清素(5-HT)转运体(SERT)、 $\alpha$ 2A肾上腺素能受体(Alpha2A)、 $\alpha$ 2C肾上腺素能受体(Alpha2C)、D2S多巴胺受体(D2S)、D2L多巴胺受体(D2L)和囊泡单胺转运体(VMAT2)的结合。用各化合物在10 $\mu$ M下进行使用经放射性标记配体的竞争性结合测定。各靶标的放射性配体如下:DAT-BTCP,NET-尼索西汀(nisoxetine),SERT-丙咪嗪(imipramine),Alpha2A-育亨宾(yohimbine),Alpha2C-育亨宾,D2S-7-OH-DPAT,D2L-甲基螺哌隆(methylspiperone),VMAT2-丁苯那嗪(tetrabenazine)。受体和转运体的来源是所制备的细胞膜部分。测定条件显示于表1中。

[0175] 结果显示于表2中。个别结果显示于表3中。APC与化合物3和4在结合概况方面的类似性(实质性结合多巴胺转运体,最小程度结合其他受体和转运体)指示生物活性类似。除具有实质性多巴胺转运体结合活性之外,化合物8、9和10也展现与肾上腺素能和多巴胺能受体以及去甲肾上腺素转运体的实质性结合。这表明这些化合物可适用于APC所适用的相同方法,并且也可具有额外治疗活性。

[0176] 先前所述是说明本发明,并且不应解释为限制本发明。本发明由以下权利要求限定,同时所述权利要求的等效物将被包括在所述权利要求中。本文引用的所有出版物、专利申请、专利、专利公布和任何其他参考文献都关于与呈现参考文献所处的语句和/或段落相关的教义而以引用的方式整体并入本文。

表 1

测定 受体	来源	配体	浓度	Kd	非特异性	孵育	检测方法
$\alpha_{2A}$ (拮抗剂放射性配体)	人重组(CHO 细胞)	[ <sup>3</sup> H]RX 821002	1 nM	0.8 nM	(-)肾上腺素(100 $\mu$ M)	60 分钟 室温	闪烁计数
$\alpha_{2C}$ (拮抗剂放射性配体)	人重组(CHO 细胞)	[ <sup>3</sup> H]RX 821002	2 nM	0.95 nM	(-)肾上腺素(100 $\mu$ M)	60 分钟 室温	闪烁计数
D <sub>2S</sub> (激动剂放射性配体)	人重组(HEK-293 细胞)	[ <sup>3</sup> H]7-OH-DPAT	1 nM	0.68 nM	布他拉莫(butaclamol) (10 $\mu$ M)	60 分钟 室温	闪烁计数
D <sub>2L</sub> (拮抗剂放射性配体)	人重组(HEK-293 细胞)	[ <sup>3</sup> H]甲基-螺哌隆	0.3 nM	0.1 nM	布他拉莫 (10 $\mu$ M)	60 分钟 室温	闪烁计数
转运体							
去甲肾上腺素转运体 (拮抗剂放射性配体)	人重组(CHO 细胞)	[ <sup>3</sup> H]尼索西汀	1 nM	2.9 nM	去甲丙咪嗪 (1 $\mu$ M)	120 分钟 $4^{\circ}\text{C}$	闪烁计数
多巴胺转运体 (拮抗剂放射性配体)	人重组(CHO 细胞)	[ <sup>3</sup> H]BTCP	4 nM	4.5 nM	BTCP (10 $\mu$ M)	120 分钟 $4^{\circ}\text{C}$	闪烁计数
5-HT 转运体 (拮抗剂放射性配体)	人重组(CHO 细胞)	[ <sup>3</sup> H]丙咪嗪	2 nM	1.7 nM	丙咪嗪 (10 $\mu$ M)	60 分钟 室温	闪烁计数
VMAT2 转运体 (拮抗剂放射性配体)	大鼠脑(除去小脑)	[ <sup>3</sup> H]二氢丁苯那嗪	10 nM	14.0 nM	Ro-4-1284 (10 $\mu$ M)	30 分钟 室温	闪烁计数

表 2: 结合概况

[0178]

化合物*	结构	在各转运体或受体靶标下的结合抑制%							
		Alpha2A	Alpha2C	D2S	D2L	NET	DAT	SERT	VMAT2
APC		7.0	3.2	4.4	2.3	11.4	80.2	-4.8	7.0
3		4.8	15.6	-0.7	0.5	32.8	88.6	-1.4	0.0
4		-0.8	2.9	-6.0	1.1	-7.5	56.5	-0.5	0.0

8		60.6	48.8	27.4	1.1	37.8	81.6
9		68.3	63.4	39.5	-4.5	5.1	35.2
10		55.3	90.9	90.0	34.7	91.7	86.3

\* 呈盐酸盐形式。

[0180] 表3

	对照特异性结合抑制%		
化合物	第1值	第2值	平均值
<b><math>\alpha_{2A}</math> (拮抗剂放射性配体)</b>			
APC	5.2	8.7	7.0
3	1.7	7.8	4.8
4	7.8	-9.3	-0.8
8	60.0	61.3	60.6
9	65.7	70.8	68.3
10	64.4	46.1	55.3
<b><math>\alpha_{2C}</math> (拮抗剂放射性配体)</b>			
APC	4.1	2.3	3.2
3	8.6	22.6	15.6
4	3.4	2.3	2.9
8	50.6	47.0	48.8
9	65.8	60.9	63.4
10	89.3	92.4	90.9
<b><math>D_{2S}</math> (激动剂放射性配体)</b>			
APC	0.7	8.2	4.4
3	-1.6	0.2	-0.7
4	-8.2	-3.7	-6.0
8	33.5	21.4	27.4
9	45.3	33.7	39.5
10	89.5	90.5	90.0
<b><math>D_{2L}</math> (拮抗剂放射性配体)</b>			
APC	-0.1	4.6	2.3
3	-6.7	7.6	0.5
4	1.4	0.8	1.1
8	-0.5	2.7	1.1
9	-2.2	-6.8	-4.5
10	33.7	35.6	34.7
<b>去甲肾上腺素转运体(拮抗剂放射性配体)</b>			
APC	6.9	16.0	11.4
3	42.6	23.0	32.8
4	7.0	-21.9	-7.5
8	29.5	46.1	37.8
9	-3.7	14.0	5.1
10	91.7	91.7	91.7

[0181]

[0182]

<b>多巴胺转运体(拮抗剂放射性配体)</b>			
APC	79.3	81.1	80.2
3	86.8	90.5	88.6
4	52.9	60.0	56.5
8	67.9	95.4	81.6
9	26.4	44.0	35.2
10	85.3	87.3	86.3
<b>5-HT 转运体(拮抗剂放射性配体)</b>			
APC	-6.3	-3.3	-4.8
3	-2.4	-0.4	-1.4
4	-2.9	1.8	-0.5
8	-1.9	-2.4	-2.1
9	-1.7	-3.7	-2.7
10	21.7	22.0	21.9
<b>VMAT2 转运体(拮抗剂放射性配体)</b>			
APC	7		
3	0		
4	0		
8	6		
9	16		
10	5		