



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102186848 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 12

(21) 申请号 200980141378. 0

C07D 215/02 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 09. 18

C07D 221/06 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 25/16 (2006. 01)

61/097, 896 2008. 09. 18 US

A61P 43/00 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2011. 04. 18

CN 1980924 A, 2007. 06. 13, 说明书第 1-2

页.

(86) PCT国际申请的申请数据

CN 1148843 A, 1997. 04. 30, 说明书第 1 页.

PCT/US2009/057480 2009. 09. 18

审查员 蒋世超

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/044981 EN 2010. 04. 22

(73) 专利权人 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 M·沙赫巴兹

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 王磊 过晓东

(51) Int. Cl.

C07D 455/06 (2006. 01)

C07D 455/08 (2006. 01)

A61K 31/47 (2006. 01)

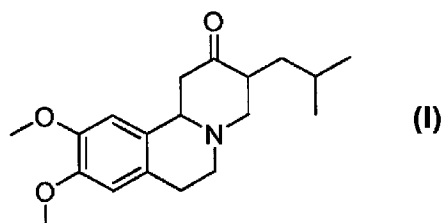
权利要求书2页 说明书33页

(54) 发明名称

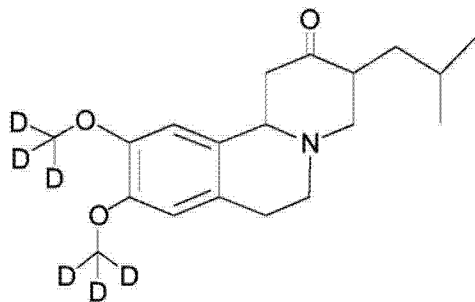
囊泡单胺转运体 2 的苯并喹啉抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及囊泡单胺转运体 2 (VMAT2) 的新型苯并喹啉抑制剂、其药物组合物和其使用方法。



1. 化合物,其中所述化合物具有结构式:



2. 如权利要求 1 所述的化合物在制备用于治疗 VMAT2- 介导的病症的药物中的应用。

3. 如权利要求 2 所述的应用,其中所述 VMAT2- 介导的病症是慢性运动过度性运动失调。

4. 如权利要求 3 所述的应用,其中所述慢性运动过度性运动失调选自图雷特综合征、帕金森病、亨廷顿病、西登哈姆舞蹈症、以及迟发性运动障碍。

5. 如权利要求 4 所述的应用,其中所述慢性运动过度性运动失调是亨廷顿病。

6. 如权利要求 2 所述的应用,其中给药所述化合物造成选自由以下组成的组的至少一种效应:

a. 与非同位素富集的化合物相比降低的所述化合物或其代谢物的血浆水平的个体间差异;

b. 与非同位素富集的化合物相比增加的每剂量单位的所述化合物的平均血浆水平;

c. 与非同位素富集的化合物相比降低的每剂量单位的所述化合物的至少一种代谢物的平均血浆水平;

d. 与非同位素富集的化合物相比增加的每剂量单位的所述化合物的至少一种代谢物的平均血浆水平;和

e. 与非同位素富集的化合物相比改善的每剂量单位的所述化合物在所述受治疗者治疗过程中的临床效应。

7. 如权利要求 2 所述的应用,其中给药所述化合物造成选自由以下组成的组的至少两种效应:

a. 与非同位素富集的化合物相比降低的所述化合物或其代谢物的血浆水平的个体间差异;

b. 与非同位素富集的化合物相比增加的每剂量单位的所述化合物的平均血浆水平;

c. 与非同位素富集的化合物相比降低的每剂量单位的所述化合物的至少一种代谢物的平均血浆水平;

d. 与非同位素富集的化合物相比增加的每剂量单位的所述化合物的至少一种代谢物的平均血浆水平;和

e. 与非同位素富集的化合物相比改善的每剂量单位的所述化合物在所述受治疗者治疗过程中的临床效应。

8. 如权利要求 2 所述的应用,其中与对应的非同位素富集的化合物相比,给药所述化合物实现每剂量单位的所述化合物通过受治疗者中的至少一种多态表达的细胞色素 P450 同种型的代谢的降低。

9. 如权利要求 8 所述的应用,其中所述细胞色素 P₄₅₀ 同种型选自由 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6 组成的组。

10. 如权利要求 2 所述的应用,其中所述化合物的特征在于每剂量单位的所述化合物与非同位素富集的化合物相比降低的、在所述受治疗者中至少一种细胞色素 P₄₅₀ 或单胺氧化酶同种型的抑制。

11. 如权利要求 10 所述的应用,其中所述细胞色素 P₄₅₀ 或单胺氧化酶同种型选自由以下组成的组: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。

12. 如权利要求 2 所述的应用,其中与对应的非同位素富集的化合物相比,给药所述化合物减轻诊断性肝胆功能终点的有害变化。

13. 如权利要求 12 所述的应用,其中所述诊断性肝胆功能终点选自由以下组成的组:丙氨酸氨基转移酶(“ALT”)、血清谷丙转氨酶(“SGPT”)、天冬氨酸氨基转移酶(“AST”、“SGOT”)、ALT/AST 比值、血清醛缩酶、碱性磷酸酶(“ALP”)、氨水平、胆红素、γ-谷氨酰转肽酶(“GGTP”、“γ-GTP”、“GGT”)、亮氨酸氨肽酶(“LAP”)、肝活检、肝超声波扫描术、肝核扫描、5'-核苷酸酶和血液蛋白质。

14. 一种药物组合物,包含权利要求 1 所述的化合物以及药学可接受载体。

15. 如权利要求 14 的组合物,其还包含另外的治疗剂。

16. 如权利要求 15 的组合物,其中所述另外的治疗剂选自由奥氮平和匹莫齐特组成的组。

17. 如权利要求 15 的组合物,其中所述另外的治疗剂选自由苯二氮平类和抗精神病药组成的组。

18. 如权利要求 17 的组合物,其中所述苯二氮平类选自由以下组成的组:阿普唑仑、阿地唑仑、溴西洋、卡马西洋、氯巴占、氯硝西洋、氯噻西洋、氯噁唑仑、地西洋、氯氟卓乙酯、艾司唑仑、氟地西洋、氟硝西洋、哈拉西洋、凯他唑仑、劳拉西洋、美达西洋、达唑仑、硝西洋、去甲西洋、奥沙西洋、氯氮卓钾、匹那西洋、普拉西洋、托非索泮、三唑仑、替马西洋和氯氮卓。

19. 如权利要求 17 的组合物,其中所述抗精神病药选自由以下组成的组:氯丙嗪、左美丙嗪、丙嗪、乙酰丙嗪、三氟丙嗪、氟美马嗪、氯丙沙嗪、地西拉嗪、氟奋乃静、奋乃静、丙氯拉嗪、醋酸奋乃静、三氟拉嗪、醋奋乃静、硫丙拉嗪、丁酰拉嗪、丙拉嗪、哌氟嗪、硫利达嗪、美索达嗪、哌泊噻嗪、氟哌啶醇、三氟派啶醇、甲哌酮、莫哌隆、匹洋哌隆、溴哌利多、苯哌利多、氟哌利多、氟阿尼酮、奥昔哌汀、吗茛酮、舍吡啶、齐拉西酮、氟哌噻吨、氯哌噻吨、氯普噻吨、替沃噻吨、珠氯噻醇、氟司必林、匹莫齐特、五氟利多、洛沙平、氯氮平、奥氮平、喹硫平、四苯喹嗪、舒必利、舒托必利、硫必利、瑞莫必利、氨磺必利、维拉必利、左舒必利、锂、丙硫喷地、利培酮、氯噻平、莫沙帕明、佐替平、阿立哌唑和帕潘立酮。

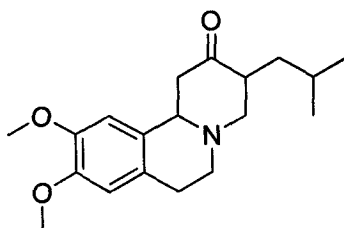
囊泡单胺转运体 2 的苯并喹啉抑制剂

[0001] 本申请要求 2008 年 9 月 18 日提交的美国临时申请第 61/097,896 号的优先权权益,其公开内容通过引用并入本文,如同将其完整写入本文。

[0002] 本文公开了新型苯并喹啉化合物、由其制成的药物组合物,并且还提供了在受治疗者中抑制囊泡单胺转运体 2 (VMAT2) 活性的方法以用于治疗慢性运动过度性运动失调。

[0003] 四苯喹啉 (tetraabenazine) (丁苯喹啉 (Nitoman)、丁苯那喹 (Xenazine)、Ro1-9569), 即 1,3,4,6,7,11b- 六氢 -9,10- 二甲氧 -3-(2- 甲基丙基) -2H- 苯并 [a] 喹啉, 是囊泡单胺转运体 2 (VMAT2) 抑制剂。四苯喹啉通常用于处方治疗亨廷顿病 (Savani 等人, Neurology 2007, 68 (10), 797 ;和 Kenney 等人, Expert Review of Neurotherapeutics 2006, 6 (1), 7-17)。

[0004]



[0005] 四苯喹啉

[0006] 在体内,四苯喹啉被快速和彻底地代谢为其还原形式 3- 异丁基 -9,10- 二甲氧 -1,3,4,6,7,11b- 六氢 -2H- 吡啶并 [2,1-a] 异喹啉 -2- 醇,该还原形式然后与 VMAT2 特异性结合 (Zhang 等人, AAPS Journal, 2006, 8 (4), E682-692)。另外的代谢途径包括甲氧基的 O- 去甲基化,以及异丁基的羟基化 (Schwartz 等人, Biochem. Pharmacol., 1966, 15, 645-655)。与施用四苯喹啉相关的不利效应包括神经阻滞剂恶性综合征、困倦、疲劳、神经质、焦虑、失眠、激动、意识错乱、直立性低血压、恶心、头晕、抑郁和帕金森综合征。

[0007] 氘的动力学同位素效应

[0008] 为了清除诸如治疗剂的外来物质,动物体表达多种酶,如细胞色素 P₄₅₀ 酶 (CYP)、酯酶、蛋白酶、还原酶、脱氢酶和单胺氧化酶,以与这些外来物质反应并将这些外来物质转化成肾排泄的更大极性的中间体或代谢物。此类代谢反应经常包括碳 - 氢 (C-H) 键氧化成碳 - 氧 (C-O) 或碳 - 碳 (C-C) π 键。产生的代谢物可以是在生理条件下稳定的或不稳定的,并且可以具有相对于母体化合物明显不同的药物代谢动力学、药效动力学以及急性性和长期毒性特征。对于大多数药物而言,此类氧化一般是迅速的并且最终导致施用多个或高的日剂量。

[0009] 活化能和反应速率之间的关系可以通过阿伦尼乌斯 (Arrhenius) 方程 $k=Ae^{-E_{\text{活化}}/RT}$ 计算。阿伦尼乌斯方程表明,在给定的温度下,化学反应速率以指数方式依赖于活化能 ($E_{\text{活化}}$)。

[0010] 反应中的过渡态是反应途径中短暂存在的状态,期间原始键已经伸展到它们的极限。根据定义,反应的活化能 $E_{\text{活化}}$ 是达到该反应的过渡态所需的能量。一旦达到过渡态,所述分子可以复原成原始反应物,或形成新键以产生反应产物。催化剂通过降低达到过渡态

的活化能而促进反应过程。酶是生物催化剂的实例。

[0011] 碳氢键强度与键的基态振动能的绝对值成正比。此振动能依赖于形成键的原子的质量,并随着形成键的原子的一个或两个的质量的增加而增加。因为氘(D)具有两倍于氢(^1H)的质量,所以C-D键强于相应的C- ^1H 键。如果C- ^1H 键在化学反应的限速步骤(即具有最高过渡态能量的步骤)断裂,那么用氘取代氢将引起反应速率的下降。这一现象被称为氘动力学同位素效应(DKIE)。DKIE的大小可表示为其中破坏C- ^1H 键的给定反应和其中用氘取代氢的相同反应的速率之间的比值。DKIE的范围可从约1(无同位素效应)变化到非常大的数字,例如50或更多。用氘取代氢产生甚至比氘更强的键并且产生数字上更大的同位素效应。

[0012] 氘(^2H 或D)是氢的稳定的和非放射性的同位素,它具有大约两倍于氢(^1H)的质量,氢是氢的最常见同位素。氧化氘(D_2O 或“重水”)的外观和味道像 H_2O ,但是具有不同的物理性质。

[0013] 当将纯 D_2O 给与啮齿动物时,其容易吸收。诱导毒性所需的氘的量非常高。当身体水分的约0%–15%已经被 D_2O 取代时,动物是健康的但是不能和对照(未处理)组同样快地增加体重。当身体水分的约15%–20%已经被 D_2O 取代时,所述动物变得易激动。当身体水分的约20%–25%已经被 D_2O 取代时,所述动物变得如此易激动以致当被刺激时它们变得频繁地痉挛。出现皮肤损伤、爪和鼻口部溃疡以及尾坏死。所述动物还变得非常有侵略性。当身体水分的约30%已经被 D_2O 取代时,所述动物拒绝进食并且变得昏迷。它们的体重急剧下降,并且它们的代谢速率降至远低于正常,且在 D_2O 取代达约30%至约35%时出现死亡。所述效应是可逆的,除非由于 D_2O 已经失去超过百分之三十的之前体重。研究还表明使用 D_2O 可以延缓癌细胞的生长并且增强某些抗肿瘤剂的细胞毒性。

[0014] 氘化药品以改善药物代谢动力学(PK)、药效动力学(PD)和毒性特征之前已经在一些类别的药物中获得证实。例如,推测DKIE通过限制诸如三氟乙酰氯的活性物种(reactive species)的产生而被用于减少氟烷的肝毒性。然而,这一方法可能不适用于所有的药物类别。例如,氘掺入可以导致代谢转换(metabolic switching)。代谢转换发生于当被I相酶整合的异源物(xenogens)暂时结合并在化学反应(如氧化)前以各种构象重新结合时。代谢转换通过许多I相酶中结合袋(binding pockets)的相对大尺寸和许多代谢反应的混杂性质实现。代谢转换可导致已知代谢物和全新的代谢物的不同比例。这一新的代谢特征可以或多或少地给予毒性。对于任何药物类别,此类缺陷是不明显的,并且不是通过推理可预测的。

[0015] 四苯喹啉是VMAT2抑制剂。四苯喹啉的碳氢键含有氢同位素的天然存在分布,即 ^1H 或氢(约99.9844%)、 ^2H 或氘(约0.0156%)和 ^3H 或氚(在每 10^{18} 个氢原子中约0.5至67个氚原子的范围内)。增加的氘掺入的水平产生可检测的氘动力学同位素效应(DKIE),其相对于具有天然存在水平的氘的四苯喹啉能够影响四苯喹啉的药物代谢动力学、药理学和/或毒理学特征。

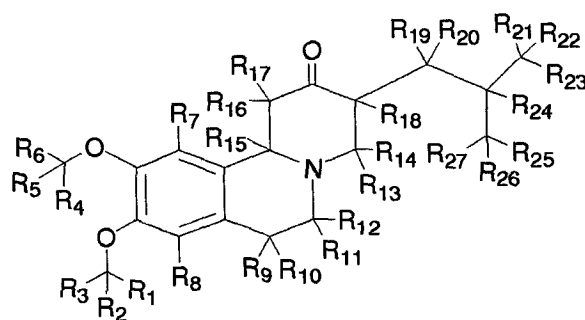
[0016] 基于我们实验室作出的发现以及考虑文献,四苯喹啉在人类中是在异丁基和甲氧基处代谢。目前的方法有防止这些位点的代谢的潜能。该分子上的其它位点也可经历导致具有迄今未知的药理学/毒理学的代谢物的转化。限制这些代谢物的产生具有降低此类药物施用的危险的潜能,并且甚至可允许增加的剂量和/或增加的效力。所有这些转化可通

过多态表达的酶发生,加剧患者间变化。另外,一些病症在受治疗者连续 24 小时用药或长期用药时得到最好治疗。对于所有上述原因,半衰期较长的药物可得到更高的效力和成本节约。可以使用多种氘化方式以 (a) 减少或清除不想要的代谢物;(b) 增加母体药物的半衰期;(c) 减少达到预期效应所需的用药次数;(d) 减少达到预期效应所需的剂量;(e) 如果形成任何活性代谢物,增加活性代谢物的形成;(f) 减少在特定组织中有害代谢物的产生;和/或 (g) 生成用于复方用药的更有效的药物和/或更安全的药物,无论所述复方用药是否是有意的。氘化方法具有减缓四苯喹嗪得代谢和减少患者间变化的巨大潜力。

[0017] 发现了新型化合物和药物组合物,其中的某些化合物和药物组合物抑制 VMAT2,以及合成和使用所述化合物的方法,包括通过施用本文公开的化合物治疗患者中 VMAT2-介导的病症的方法。

[0018] 在本发明的某些实施方案中,化合物具有结构式 I 或其盐、溶剂化物或前药:

[0019]



(I)

[0020] 其中:

[0021] R_1 - R_{27} 独立选自由氢和氘组成的组;和

[0022] R_1 - R_{27} 中的至少一个是氘。

[0023] 在某些实施方案中,式 I 可包括单一对映体、(+)-对映体和(-)-对映体的混合物、按重量计约 90% 或更多的(-)-对映体和按重量计约 10% 或更少的(+)-对映体的混合物、按重量计约 90% 或更多的(+)-对映体和按重量计约 10% 或更少的(-)-对映体的混合物、单独的非对映异构体、或其非对映异构体的混合物。

[0024] 本文公开的某些化合物可拥有有用的 VMAT2 抑制活性,并可用于治疗或预防其中 VMAT2 起积极作用的病症。因此,某些实施方案还提供包含本文公开的一种或多种化合物以及药学可接受载体的药物组合物,以及制备和使用所述化合物和组合物的方法。某些实施方案提供抑制 VMAT2 的方法。其他实施方案提供治疗需要此类治疗的患者中的 VMAT2-介导的病症的方法,包括向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。还提供了本文公开的某些化合物用于制备预防或治疗被 VMAT2 的抑制缓解的病症的药物的用途。

[0025] 本文公开的化合物还可含有其它元素的较稀有同位素,包括但不限于碳的 ^{13}C 或 ^{14}C , 硫的 ^{33}S 、 ^{34}S 或 ^{36}S , 氮的 ^{15}N 和氧的 ^{17}O 或 ^{18}O 。

[0026] 在某些实施方案中,本文公开的化合物可使患者暴露于最多约 0.000005% D_2O 或约 0.00001% DHO , 假定本文公开的化合物中的所有 C-D 键被代谢并释放为 D_2O 或 DHO 。在某些实施方案中,显示在动物中引起毒性的 D_2O 的水平比甚至施用本文公开的氘富集化合物导致的暴露的最大限高得多。因此,在某些实施方案中,本文公开的氘富集化合物不应由

于药物代谢后形成 D_2O 或 DHO 而导致任何另外的毒性。

[0027] 在某些实施方案中,本文公开的氘化合物保持了相应的非同位素富集分子的有益方面,同时显著增加最大耐受剂量、降低毒性、增加半衰期 ($T_{1/2}$)、降低最小有效剂量 (MED) 的最大血浆浓度 ($C_{\text{最大}}$)、降低有效剂量并因此降低非机制相关的毒性、和 / 或降低药物-药物相互作用的可能性。

[0028] 本文引用的所有出版物和参考文献通过引用明确整体并入本文。不过,关于在所并入的出版物或参考文献和本文件中明确提出或定义的那些二者中发现的任何相似或相同的术语,则在所有情况下以本文件中明确提出的那些术语定义或含义为准。

[0029] 如本文所用,下面的术语具有所示的含义。

[0030] 除非另有具体陈述,单数形式“一”、“一个”和“该”可以指多个事物。

[0031] 术语“约”,如本文所用,意图描述其修饰的数值,指明此类值在误差范围内是可变的。当没有陈述具体的误差范围如数据图或表格中给出的平均值的标准偏差时,术语“约”应理解为意指将包括以下的范围:所述值和通过对该数字舍入或舍出以及考虑有效数字而被包括的范围。

[0032] 当公开值的范围和使用表述“从 n_1 ... 至 n_2 ”或“ n_1 - n_2 ”时,其中 n_1 和 n_2 是数字,则除非另外指明,否则此表述意图包括所述数字本身和它们之间的范围。此范围可以是介于端值之间并包括端值的整数或连续范围。

[0033] 术语“氘富集”指在给定的位置上氘掺入氢的位置的百分比。例如,给定位置上 1% 的氘富集指在给定的样品中,1% 的分子在所指的位置上含有氘。因为天然存在的氘分布为约 0.0156%,所以使用非富集起始材料合成的化合物的任何位置的氘富集为约 0.0156%。可使用本领域技术人员已知的常规的分析方法诸如质谱分析法和核磁共振波谱法确定氘富集。

[0034] 当术语“是氘”用于描述分子中的给定位置诸如 R_1 - R_{27} 或符号“D”用于在分子结构图中代表给定的位置时,指所指位置以高于天然存在的氘分布富集氘。在一实施方案中,氘富集为所指位置不低于约 1%、在另一实施方案中不低于约 5%、在另一实施方案中不低于约 10%、在另一实施方案中不低于约 20%、在另一实施方案中不低于约 50%、在另一实施方案中不低于约 70%、在另一实施方案中不低于约 80%、在另一实施方案中不低于约 90% 或在另一实施方案中不低于约 98% 的氘。

[0035] 术语“同位素富集”指在给定的位置上元素的较稀有的同位素掺入替代所述元素的较普遍的同位素的百分比。

[0036] 术语“非同位素富集的”指其中各种同位素的百分比与天然存在的百分比基本相同的分子。

[0037] 本文公开的化合物存在不对称中心。取决于围绕手性碳原子的取代基的构型,这些中心用符号“R”或“S”表示。应理解,本发明涵盖所有立体化学异构形式,包括非对映异构体形式、对映体形式和差向异构形式,以及 D- 异构体和 L- 异构体,和其混合物。化合物的单独立体异构体可从可以商业获得的含有手性中心的起始材料合成制备,或通过制备对映体产物的混合物,然后分离诸如转化为非对映体的混合物,然后分离或重结晶、色谱技术、在手性色谱柱上直接分离对映体、或本领域已知的任何其它合适方法而制备。具有特定立体化学的起始化合物是可以商业获得的或可通过本领域已知的技术制备和拆分。另外,

本文公开的化合物可作为几何异构体存在。本发明包括所有顺式 (cis)、反式 (trans)、同式 (syn)、逆式 (anti)、异侧 (entgegen) (E)、和同侧 (zusammen) (Z) 异构体以及其适当的混合物。另外,化合物可作为互变异构体存在;本发明提供所有的互变异构体。另外,本文公开的化合物可以非溶剂化形式以及药学可接受溶剂的溶剂化形式存在,所述药学可接受溶剂诸如水、乙醇、和类似溶剂。一般而言,认为溶剂化形式与非溶剂化形式是等同的。

[0038] 术语“键”指两个原子或两个部分(当键所连接的原子被视为是更大的子结构的部分时)之间的共价连接。除非另外指明,键可以是单键、双键、或三键。分子图中两个原子之间的虚线表明该位置可存在或不存在另外的键。

[0039] 如本文所用的术语“病症”意欲通常与术语“疾病”、“综合征”和“疾患”(如在医学疾患中)同义并可互换使用,因为它们全都反映人或动物身体或其部位之一的异常状况,所述异常状况损害正常功能并典型地通过区别的迹象和症状来显现。

[0040] 术语“治疗 (treat)”、“治疗 (treating)”和“治疗 (treatment)”意在包括缓解或消除病症或与所述病症相关的一种或多种症状;或缓解或根除病症自身的起因。如本文所用,提及“治疗”病症意图包括预防。术语“预防 (prevent)”、“预防 (preventing)”和“预防 (prevention)”指延迟或阻止病症的发作;和/或其伴随的症状;防止受治疗者获得病症;或降低受治疗者获得病症的风险的方法。

[0041] 术语“治疗有效量”指当施用,足以预防所治疗的病症的一种或多种症状的发展或在一定程度上缓解所治疗的病症的一种或多种症状的化合物的量。术语“治疗有效量”还指研究者、兽医、医生或临床医生寻求的、足以引起细胞、组织、系统、动物或人的生物学或医学应答的化合物的量。

[0042] 术语“受治疗者”指动物,包括但不限于灵长类(如人、猴、黑猩猩、大猩猩和类似灵长类)、啮齿动物(如,大鼠、小鼠、沙鼠、仓鼠、白鼬和类似啮齿动物)、兔形目动物、猪科动物(如,猪、小型猪)、马科动物、犬科动物、猫科动物和类似动物。术语“受治疗者”和“患者”在指例如哺乳动物受治疗者,诸如人患者时可互换使用。

[0043] 术语“组合疗法”意指施用两种或更多种治疗剂以治疗本公开中描述的治疗病症。此类施用涵盖这些治疗剂以基本同时的方式的共施用,诸如在具有固定比值的活性成分的单一胶囊中,或在各活性成分的多个单独胶囊中。此外,此类施用还涵盖以顺序的方式使用每种类型的治疗剂。在任一种情形下,治疗方案将提供在治疗本文所述的病症中药物组合的有益效应。

[0044] 术语“慢性运动过度性运动失调”指特征为以下的病症:无目的的、反复的、失调的运动行为,被多样化地称为“强迫的”、“节律的”、或“刻板的”。在人类中,慢性运动过度性运动失调可以是精神性的(如抽搐)、特发性的(像在如图雷特综合征和帕金森病中、遗传性的(像在如亨廷顿病特征性的舞蹈症中)、传染性的(像在如西登哈姆舞蹈症中)、或像在迟发性运动障碍中是药物诱导的。除非另外指明,“慢性运动过度性运动失调”指代并包括所有精神性、特发性、遗传性和药物诱导性运动失调。

[0045] 术语“刻板的”指略有变化地反复出现的或较不常见的,作为复杂系列运动反复出现的重复行为。

[0046] 术语“VMAT2”指囊泡单胺转运体 2,一种作用为从细胞胞质溶胶向突触囊泡转运单胺—特别是神经递质诸如多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺、和组胺—的内在膜蛋白。

[0047] 术语“VMAT2-介导的病症”指特征为异常的 VMAT2 活性的病症。VMAT2-介导的病症可完全或部分通过调节 VMAT2 介导。特别地,VMAT2-介导的病症是其中抑制 VMAT2 造成对潜在病症有一些作用,如施用 VMAT2 抑制剂造成至少一些治疗的患者的某些改善的病症。

[0048] 术语“VMAT2 抑制剂”、“抑制 VMAT2”、或“VMAT2 的抑制”指本文公开的化合物改变 VMAT2 的功能的能力。VMAT2 抑制剂可通过在抑制剂和 VMAT2 之间形成可逆或不可逆的共价键或通过形成非共价结合的复合物而阻断或降低 VMAT2 的活性。此类抑制可仅在特定细胞类型中显现,或可以伴随特定的生物事件。术语“VMAT2 抑制剂”、“抑制 VMAT2”、或“VMAT2 的抑制”还指通过降低 VMAT2 和天然底物之间形成复合物的可能性改变 VMAT2 的功能。

[0049] 术语“治疗可接受的”指适合用于与患者组织的接触而没有过度的毒性、刺激、过敏反应、免疫原性的那些化合物(或盐、前药、互变异构体、两性离子形式等),是与合理的效益/风险比相称的,并且是它们的目标用途有效的。

[0050] 术语“药学可接受载体”、“药学可接受赋形剂”、“生理学可接受载体”或“生理学可接受赋形剂”指药学可接受的材料、组合物或媒介物(vehicle),如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料。每个组分必须是在与药物制剂的其他成分相容的意义上“药学可接受的”。其还必须适合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、变态反应、免疫原性或其他问题或并发症,与合理的效益/风险比相称。参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy(雷明顿:药剂学科学与实践),第 21 版;Lippincott Williams & Wilkins:Philadelphia, PA, 2005;Handbook of Pharmaceutical Excipients(药物赋形剂手册),第 5 版,Rowe 等人编,The Pharmaceutical Press 和 the American Pharmaceutical Association:2005;以及 Handbook of Pharmaceutical Additives(药物添加剂手册),第 3 版,Ash 和 Ash 编,Gower Publishing Company:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation(药物预制剂和制剂),Gibson 编,CRC Press LLC:Boca Raton, FL, 2004)。

[0051] 术语“活性成分”、“活性化合物”、和“活性物质”指单独或与一种或多种药学可接受赋形剂或载体组合施用于受治疗者以治疗、预防或改善病症的一种或多种症状的化合物。

[0052] 术语“药物”、“治疗剂”和“化疗剂”指施用于受治疗者以治疗、预防或改善病症的一种或多种症状的化合物或其药物组合物。

[0053] 术语“控制释放的赋形剂”指其主要功能是与常规速释剂型相比改变活性物质从剂型中释放的持续时间或位置的赋形剂。

[0054] 术语“非控制释放的赋形剂”指其主要功能不包括与常规速释剂型相比改变活性物质从剂型中释放的持续时间或位置的赋形剂。

[0055] 术语“前药”指为本文公开的化合物的功能衍生物的化合物,并且在体内容易地转变成母体化合物。前药通常是有用的,因为在某些情况下,它们可以比母体化合物更容易施用。例如,它们可以是通过口服施用生物有效的,而母体化合物则不是。前药还可以具有超过母体化合物的提高的药物组合物中的溶解度。前药可以通过多种机理包括酶促过程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,在“Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and

Analogs(通过前药和类似物设计生物药品性质)”,Roche 编,APHA Acad. Pharm. Sci. 1977;“Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application(药物设计、理论和应用中药物的生物可逆载体)”,Roche 编,APHA Acad. Pharm. Sci. 1987;“Design of Prodrugs(前药设计)”,Bundgaard, Elsevier,1985;Wang 等人, Curr. Pharm. Design 1999,5,265-287;Pauletti 等人, 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,在“Transport Processes in Pharmaceutical Systems(药物系统的转运过程)”, 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 等人, 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。

[0056] 本文公开的化合物可作为治疗可接受的盐存在。如本文所用的术语“治疗可接受的盐”代表根据本文定义治疗可接受的本文公开的化合物盐或两性离子形式。所述盐可在化合物的最终分离和纯化过程中制备或通过使适当的化合物与合适的酸或碱反应而单独制备。治疗可接受的盐包括酸加成盐和碱加成盐。关于盐的制备和选择的更完整的讨论,参考 Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use”(药物盐、性质和使用手册), Stah 和 Wermuth 编, (Wiley-VCH 和 VHCA, Zurich, 2002) 和 Berge 等人, J Pharm Sci. 1977, 66, 1-19。

[0057] 用于制备药学可接受盐的合适的酸包括但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、酰化氨基酸、己二酸、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、环己烷氨基磺酸、十二烷基磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基-乙磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、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、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-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、葡萄糖二酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、丹宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、十一烯酸和戊酸。

[0058] 用于制备药学可接受盐的合适的碱包括但不限于无机碱,例如氢氧化镁、氢氧化

钙、氢氧化钾、氢氧化锌或氢氧化钠；和有机碱，例如伯胺、仲胺、叔胺和季胺、脂族胺和芳族胺，包括 L- 精氨酸、苯乙苄胺、二苄二乙胺 (benzathine)、胆碱、丹醇 (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 (hydrabamine)、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- 丙二醇和氨丁三醇。

[0059] 虽然本发明的化合物可作为原始化学物施用，但是也可将它们呈现为药物组合物。因此，本文提供了包含以下的药物组合物：一种或多种本文公开的某些化合物，或一种或多种其学可接受盐、前药、或溶剂化物，以及一种或多种其药学可接受载体和任选地一种或多种其他治疗成分。适合的制剂取决于选择的施用路径。可使用任何公知的技术、载体、和赋形剂，如本领域所合适的和所理解的；例如，在 Remington' s Pharmaceutical Sciences(雷明顿药物科学) 中的。本文公开的药物组合物可用本领域已知的任何方式制备，如通过常规的混合、溶解、粒化、糖衣化、磨细、乳化、包封、包裹或压缩过程。还可以将所述药物组合物配制成调释剂型，包括延缓 (delayed)、延长 (extended)、持久 (prolonged)、持续 (sustained)、脉动 (pulsatile)、控制、加速和快速、靶向、程序化的释放和胃滞留剂型。这些剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备（参见 Remington :The Science and Practice of Pharmacy(雷明顿：药剂学科学与实践)，同上；Modified-Release Drug Deliver Technology(调释药物递送技术)，Rathbone 等人编，Drugs and the Pharmaceutical Science(药物与药物科学)，Marcel Dekker, Inc.，New York, NY, 2002, 第 126 卷)。

[0060] 所述组合物包括适合口服、胃肠外（包括皮下、皮内、肌内、静脉内、关节内和骨髓内）、腹膜内、透粘膜、透皮、直肠和局部（包括皮肤、口腔、舌下和眼内）施用的那些组合物，尽管最适合的路径可取决于例如接受者的疾患和病症。所述组合物可方便地制成单位剂量形式，并可通过药剂学领域公知的任何方法制备。典型地，这些方法包括使本发明的化合物或其药用的盐、前药、或溶剂化物（“活性成分”）与构成一种或多种辅助成分的载体联合的步骤。一般而言，所述组合物通过与活性成分与液体载体或细碎的固体载体或二者均匀和密切地联合制备，然后，如果需要，将产品塑形为期望的制剂。

[0061] 适合口服施用的本文公开的化合物的制剂可制备为各含有预定量的活性成分的离散单位诸如胶囊、扁囊或片剂；可制备为粉剂或粒剂；可制备为在水性液体或非水性液体中的溶液或悬液；或可制备为水包油液体乳液或油包水液体乳液。活性成分还可呈现为丸剂、药糖剂或糊剂。

[0062] 可口服使用的药物制品包括片剂，由明胶制成的推合式胶囊 (push-fit capsules)，以及由明胶和增塑剂诸如甘油或山梨醇制成的软密封胶囊。片剂可通过压缩或模塑制备，任选地用一种或多种辅助成分。压缩的片剂可通过在合适的机器中压缩处于自由流动形式诸如粉剂或粒剂的活性成分而制备，所述活性成分任选地与粘合剂、惰性稀释剂或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合。模塑的片剂可通过在合适的机器中模塑用惰性液体稀释剂湿润的粉剂化的化合物的混合物而制备。所述片剂可任选地包衣或刻痕，并可配置为提供其中的活性成分的缓释或控制释放。用于口服施用的所有制剂应处于适合此类施

用的剂量。推合式胶囊可含有与填充剂诸如乳糖、粘合剂诸如淀粉、和 / 或润滑剂诸如滑石或硬脂酸镁以及任选地稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中, 活性化合物可溶解或悬浮于合适的液体, 诸如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。此外, 可添加稳定剂。提供糖衣剂核心与适当的包衣。为此目的, 可使用浓缩的糖溶液, 该溶液可任选地含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚羧乙烯胶 (carbopol gel)、聚乙二醇、和 / 或二氧化钛、漆溶液、和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可向片剂或糖衣剂包衣添加染料或色素以识别或鉴别活性化合物剂量的不同组合。

[0063] 化合物可被配制为用于通过注射如通过快速浓注或连续输注而胃肠外施用。用于注射的制剂可以与添加的防腐剂的单位剂型呈现, 如在安瓿中或在多剂量容器中。组合物可采取诸如在油性或水性媒介物中的悬液、溶液或乳液的形式, 并可含有配制剂 (formulatory agent) 诸如悬浮剂、稳定剂和 / 或分散剂。制剂可在单剂量或多剂量容器例如密封的安瓿瓶和管形瓶 (vial) 中, 并可以粉剂形式或以冷冻干燥 (冻干) 条件储存, 仅需要在即将临使用之前添加无菌液体载体, 例如盐水或无菌无热原水。即用注射溶液和悬液可从之前描述的类型的不菌粉剂、粒剂和片剂制备。

[0064] 用于胃肠外施用的制剂包括活性化合物的水性和非水性 (油性) 无菌注射溶液, 该溶液可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与目标接受者的血液等渗的溶质; 和水性和非水性无菌悬液, 该悬液可包括悬浮剂和增稠剂。合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油诸如芝麻油、或合成的脂肪酸酯诸如油酸乙酯或甘油三酯、或脂质体。水性注射悬液可含有增加悬液的粘度的物质, 诸如羧甲基纤维素钠、山梨醇、或葡聚糖 (dextran)。任选地, 所述悬液还可含有合适的稳定剂或增加化合物的溶解度以允许制备高度浓缩溶液的剂。

[0065] 除了之前所述的制剂之外, 所述化合物还可配制成贮存式制品。此类长效作用制剂可通过植入 (例如皮下或肌内) 或通过肌内注射施用。因此, 例如, 所述化合物可用合适的聚合材料或疏水材料 (例如作为在可接受的油中的乳液) 或离子交换树脂制备, 或制备为微溶的衍生物, 例如制备为微溶的盐。

[0066] 对于口腔或舌下施用, 组合物可采取以常规方式配制的片剂、锭剂、软锭剂 (pastille)、或凝胶形式。此类组合物可包含在调味基底诸如蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶 (tragacanth) 中的活性成分。

[0067] 化合物还可以配制成直肠组合物诸如栓剂或保留灌肠剂, 如含有常规栓剂基底诸如可可油、聚乙二醇、或其它甘油酯。

[0068] 本文公开的某些化合物可局部施用, 即非系统施用。这包括将本文公开的化合物外部应用于表皮或口腔, 和将此化合物滴注于耳、眼和鼻, 以使所述化合物不显著地进入血流。相反, 系统施用指口服、静脉内、腹膜内和肌内施用。

[0069] 适合局部施用的制剂包括适合渗透穿过皮肤到达炎症部位的液体或半液体制品, 诸如凝胶、擦剂、洗剂、霜剂、膏剂或糊剂和适合施用于眼、耳或鼻的滴剂。

[0070] 对于通过吸入施用, 化合物可从吹入器、雾化器加压包 (nebulizer pressurized pack) 或递送气溶胶喷雾的其它方便装置递送。加压包可包含合适的推进剂诸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体。在加压气溶胶的情形下, 计量单位可通过提供递送计量量的阀而确定。可选择地, 对于通过吸入或吹入施用, 根据本发明的化合物可采取干粉组合物的形式, 例如化合物和合适的粉剂基底诸如乳糖或淀粉的粉

剂混合物。粉剂组合物可以单位剂量形式呈现,例如在胶囊、药筒、明胶或泡罩中,可借助吸入器或吹入器从其中施用粉剂。

[0071] 优选的单位剂量制剂是含有如下文所述的有效剂量或该有效剂量的适当分数的活性成分的那些制剂。

[0072] 化合物可以每天 0.1 至 500mg/kg 的剂量口服或经由注射施用。用于成人的剂量范围一般是从 5mg 至 2g/天。以离散单位提供的片剂或其它呈现形式可方便地含有在此剂量或该量的倍数下有效的量的一种或多种化合物,例如,含有 5mg 至 500mg、通常在 10mg 至 200mg 左右的单位。

[0073] 可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将依赖于治疗的宿主和施用的具体模式而变化。

[0074] 化合物可以不同模式施用,如口服、局部、或通过注射。向患者施用的化合物的精确量将由主治医师决定。任何特定患者的具体剂量水平将取决于多种因素,包括采用的具体化合物的活性、年龄、体重、健康状况、性别、饮食、施用时间、施用路径、排泄速率、药物组合、治疗的精确病症、和治疗的病症的严重度。另外,施用路径可根据病症和其严重度而变化。

[0075] 在患者疾患没有改善的情况下,根据医生的判断,所述化合物的施用可以是长期地施用,即延长的时期,包括患者生命的整个持续时间,以改善或以其它方式控制或限制患者病症的症状。

[0076] 在患者状态确实改善的情况下,根据医生谨慎的判断,所述化合物的施用可以连续地提供或暂时地中止特定时间长度(即“药物假日”)。

[0077] 出现患者疾患的改善后,在必要时施用维持剂量。随后,作为症状的函数,施用的剂量或频率或两者可以降至保持改善的疾病、病症或疾患的水平。然而任何症状复发时,患者可以要求长期的间歇治疗。

[0078] 本文公开了治疗 VMAT2 介导的病症的方法,所述方法包括向具有或怀疑具有此病症的受治疗者施用治疗有效量的本文公开化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0079] VMAT2-介导的病症包括但不限于,慢性运动过度运动性失调和/或可通过施用 VMAT2 抑制剂减轻、缓解或预防的任何病症。在某些实施方案中,所述慢性运动过度性运动失调是亨廷顿病。

[0080] 在某些实施方案中,治疗 VMAT2-介导的病症的方法包括向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可接受的盐、溶剂化物或前药,以实现:与相应非同位素富集的化合物相比(1)减少的所述化合物或其代谢物血浆水平的个体间差异;(2)增加的每剂量单位的所述化合物的平均血浆水平或降低的每剂量单位的所述化合物的至少一种代谢物的平均血浆水平;(3)降低的受治疗者中至少一种细胞色素 P450 或单胺氧化酶同种型的抑制和/或代谢;(4)降低的经由受治疗者中至少一种多态表达的细胞色素 P450 同种型的代谢;(5)至少一种统计学显著改善的病症控制和/或病症根除终点;(6)病症治疗期间改善的临床效应;(7)阻止异常饮食或肝参数的重现或延迟其衰退或出现作为主要的临床益处;或(8)减少或消除在任何诊断性肝胆管功能终点中的有害改变。

[0081] 在某些实施方案中,与相应非同位素富集的化合物相比,本文所公开的化合物或其代谢物的血浆水平的个体间差异是降低的;本文所公开的化合物的平均血浆水平是增加

的;本文所公开的化合物的代谢物的平均血浆水平是降低的;本文所公开的化合物对细胞色素 P450 或单胺氧化酶同种型的抑制是降低的;或本文所公开的化合物被至少一种多态表达的细胞色素 P450 同种型的代谢是降低的;改变大于约 5%、大于约 10%、大于约 20%、大于约 30%、大于约 40%、或大于约 50%。

[0082] 本文公开的化合物或其代谢物的血浆水平使用由以下描述的方法测量:Li 等人 *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2005,19,1943-1950);Jindal 等人, *Journal of Chromatography, Biomedical Applications* 1989,493(2),392-7;Schwartz 等人, *Biochemical Pharmacology* 1966,15(5),645-55;Mehvar 等人, *Drug Metabolism and Disposition* 1987,15(2),250-5;Roberts 等人, *Journal of Chromatography, Biomedical Applications* 1981,226(1),175-82;和其中引用的任何参考文献或对其进行的任何修改。

[0083] 哺乳动物受治疗者中细胞色素 P₄₅₀ 同种型的实例包括但不限于 CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A5P1、CYP3A5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46 和 CYP51。

[0084] 哺乳动物受治疗者中单胺氧化酶同种型的实例包括但不限于 MAO_A 和 MAO_B。

[0085] 细胞色素 P₄₅₀ 同种型的抑制通过 Ko 等人 (*British Journal of Clinical Pharmacology*, 2000, 49, 343-351) 的方法测量。MAO_A 同种型的抑制通过 Weyler 等人 (*J. Biol Chem.* 1985, 260, 13199-13207) 的方法测量。MAO_B 同种型的抑制通过 Uebelhack 等人 (*Pharmacopsychiatry*, 1998, 31, 187-192) 的方法测量。

[0086] 在哺乳动物受治疗者中,多态表达的细胞色素 P₄₅₀ 同种型的实例包括但不限于 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6。

[0087] 肝微粒体、细胞色素 P₄₅₀ 同种型和单胺氧化酶同种型的代谢活性通过本文描述的方法测量。

[0088] 改善的病症控制和/或病症根除的终点或改善的临床效应的实例包括但不限于统一亨廷顿病等级量表 (UHDRS) 的舞蹈症评分从基线的变化。

[0089] 诊断性肝胆管功能终点的实例包括但不限于,丙氨酸氨基转移酶 (“ALT”)、血清谷丙转氨酶 (“SGPT”)、天冬氨酸氨基转移酶 (“AST”或“SGOT”)、ALT/AST 比值、血清醛缩酶、碱性磷酸酶 (“ALP”)、氨水平、胆红素、γ-谷氨酰转肽酶 (“GGTP”、“-GTP”或“GGT”)、亮氨酸氨肽酶 (“LAP”)、肝活检、肝超声波扫描术、肝核扫描、5'-核苷酸酶和血液蛋白质。将肝胆管终点与“Diagnostic and Laboratory Test Reference (诊断和实验室检测标准)”,第 4 版, Mosby, 1999 提供的指定标准水平比较。这些测定由合格的实验室根据标准方案进行。

[0090] 除了用于人治疗之外,本文公开的某些化合物和制剂还可用于伴侣动物、外来动物和农场动物,包括哺乳动物、啮齿动物和类似动物的兽医治疗。更优选的动物包括马、狗、和猫。

[0091] 组合治疗

[0092] 本文公开的化合物还可以与用于治疗 VMAT2 介导的病症的其他药剂组合或组合

使用。或,仅作为实例,本文描述的化合物之一的治疗效力可以通过施用佐剂来增强(即佐剂自身可能只具有极小的治疗效益,但是与另一治疗剂组合时,对患者的总治疗益处加强)。

[0093] 此类其他药剂、佐剂或药物可以因此通过普遍使用的途径和以普遍使用的量与本文公开的化合物同时地或顺序地施用。当本文公开的化合物和一种或多种其他药物同时使用时,可以应用除了本文公开的化合物以外还含有此类其他药物的药物组合物,但不是必须的。

[0094] 在某些实施方案中,本文公开的化合物可与一种或多种抗精神病药组合,所述抗精神病药包括但不限于:氯丙嗪、左美丙嗪、丙嗪、乙酰丙嗪、三氟丙嗪、氟美马嗪、氯丙沙嗪、地西拉嗪、氟奋乃静、奋乃静、丙氯拉嗪、醋酸奋乃静、三氟拉嗪、醋奋乃静、硫丙拉嗪、丁酰拉嗪、丙拉嗪、哌氰嗪、硫利达嗪、美索达嗪、哌泊噻嗪、氟哌啶醇、三氟派啶醇、甲哌酮、莫哌隆、匹泮哌隆、溴哌利多、苯哌利多、氟哌利多、氟阿尼酮、奥昔哌汀、吗茛酮、舍吲哌、齐拉西酮、氟哌噻吨、氯哌噻吨、氯普噻吨、替沃噻吨、珠氯噻醇、氟司必林、匹莫齐特、五氟利多、洛沙平、氯氮平、奥氮平、喹硫平、四苯喹嗪、舒必利、舒托必利、硫必利、瑞莫必利、氨磺必利、维拉必利、左舒必利、锂、丙硫喷地、利培酮、氯噻平、莫沙帕明、佐替平、阿立哌唑(pripiprazole)和帕潘立酮。

[0095] 在某些实施方案中,本文公开的化合物可与一种或多种苯二氮平类(“弱安定药”)组合,所述苯二氮平类包括但不限于:阿普唑仑、阿地唑仑、溴西洋、卡马西洋、氯巴占、氯硝西洋、氯噻西洋、氯噻唑仑、地西洋、氯氟卓乙酯、艾司唑仑(estizolam)、氟地西洋、氟硝西洋、哈拉西洋、凯他唑仑、劳拉西洋、美达西洋、达唑仑(dazolam)、硝西洋、去甲西洋、奥沙西洋、氯氮卓钾、匹那西洋、普拉西洋、托非索泮、三唑仑、替马西洋和氯氮卓。

[0096] 在某些实施方案中,本文公开的化合物可与奥氮平或匹莫齐特组合。

[0097] 本文公开的化合物还可以和其他类化合物组合施用,所述其他类化合物包括但不限于:抗逆转录病毒剂;CYP3A 抑制剂;CYP3A 诱导剂;蛋白酶抑制剂;肾上腺素能激动剂;抗胆碱能剂;肥大细胞稳定剂;黄嘌呤类;白三烯拮抗剂;糖皮质激素治疗剂;局部或全身麻醉剂;非类固醇抗炎剂(NSAID),诸如萘普生;抗菌剂,诸如阿莫西林;胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂,诸如 anacetrapib;抗真菌剂,诸如异康唑;脓毒症治疗剂,诸如 drotrecogin- α ;甾体类,诸如氢化可的松;局部或全身麻醉剂,诸如氯胺酮;去甲肾上腺素重摄取抑制剂(NRI),诸如阿托西汀;多巴胺重摄取抑制剂(DARI),诸如苯哌啶醋酸甲酯;5-羟色胺-去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI),诸如米那普仑;镇静剂,诸如地西洋;去甲肾上腺素-多巴胺重摄取抑制剂(NDSRI),诸如安非他酮(bupropion);5-羟色胺-去甲肾上腺素-多巴胺重摄取抑制剂(SNDRI),诸如文拉法辛;单胺氧化酶抑制剂,诸如司来吉兰;下丘脑磷脂;内皮素转化酶(ECE)抑制剂,诸如磷酸二肽;阿片样物质,诸如曲马多;凝血烷受体拮抗剂,诸如伊非曲班;钾通道开放剂;凝血酶抑制剂,诸如水蛭素;下丘脑磷脂;生长因子抑制剂,诸如 PDGF 活性调节剂;血小板活化因子(PAF)拮抗剂;抗血小板剂,诸如 GPIIb/IIIa 阻断剂(如,阿昔单抗(abdiximab)、依替巴肽和替罗非班)、P2Y(AC)拮抗剂(如,氯吡格雷、噻氯匹定和 CS-747)和阿司匹林;抗凝血剂,诸如华法林;低分子量肝素,诸如依诺肝素;VIIa 因子抑制剂和 Xa 因子抑制剂;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),诸如奥马曲拉和 gemopatrilat;HMG CoA 还原

酶抑制剂, 诸如普伐他汀、洛伐他汀、阿伐他汀、辛伐他汀、NK-104 (又称伊伐他汀、尼伐他汀或nisbastatin) 和 ZD-4522 (又称罗苏伐他汀或阿伐他汀 (atavastatin) 或visastatin) ; 鲨烯合成酶抑制剂; 贝特类; 胆酸螯合剂, 诸如消胆胺; 烟酸; 抗动脉粥样硬化剂, 诸如 ACAT 抑制剂; MTP 抑制剂; 钙通道阻断剂, 诸如苯磺酸氨氯地平; 钾通道活化剂; α - 蕈毒碱剂; β - 蕈毒碱剂, 诸如卡维地洛和美托洛尔; 抗节律不齐剂; 利尿剂, 诸如氯噻嗪、双氢氯噻嗪 (hydrochlorothiazide)、氟甲噻嗪、氢氟甲噻嗪、苄氟噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯甲噻嗪、聚噻嗪、苯并噻嗪 (benzothiazide)、利尿酸、tricyclic、氯噻酮、furosenilide、musolimine、布美他尼、氨苯蝶啶、阿米洛利和螺内酯; 血栓溶解剂, 诸如组织血浆酶原活化剂 (tPA)、重组 tPA、链激酶、尿激酶、尿激酶原和甲氧苯酰化血浆酶原链激酶活化剂复合体 (APSAC) ; 抗糖尿病剂, 诸如双胍类 (如二甲双胍)、葡萄糖苷酶抑制剂 (如阿卡波糖)、胰岛素、美格列奈类 (例如瑞格列奈)、磺脲类 (如, 格列美脲、格列本脲和格列吡嗪)、噻唑烷二酮类 (例如曲格列酮、罗格列酮和匹格列酮) 和 PPAR- γ 激动剂; 盐皮质激素受体拮抗剂, 诸如螺内酯和依普利酮; 生长激素促分泌素; α P2 抑制剂; 磷酸二酯酶抑制剂, 诸如 PDE III 抑制剂 (如, 西洛他唑) 和 PDE V 抑制剂 (如, 西地那非、他达拉非、伐地那非); 酪氨酸蛋白质激酶抑制剂; 抗炎剂; 抗增殖剂, 诸如氨甲蝶呤、FK506 (他克莫司, 普乐可复)、麦考酚酸吗乙酯 (mycophenolate mofetil) ; 化疗剂; 免疫抑制剂; 抗癌剂和细胞毒性剂 (如, 烷化剂, 诸如氮芥、烷基磺酸酯、亚硝基脲、乙撑亚胺和三氮烯); 抗代谢物, 诸如叶酸酯拮抗剂、嘌呤类似物和吡啶类似物; 抗生素, 诸如蒽环类抗生素、博来霉素、丝裂霉素、放线菌素和光辉霉素; 酶, 诸如 L- 天冬酰胺酶; 法尼基蛋白转移酶抑制剂; 激素剂, 诸如糖皮质激素 (如, 可的松)、雌激素 / 抗雌激素、雄性激素 / 抗雄性激素、孕激素和促黄体生成激素 - 释放激素拮抗剂和醋酸奥曲肽; 微管破裂剂, 诸如海鞘素; 微管稳定剂, 诸如紫杉醇、多烯紫杉醇和埃博霉素 A-F ; 植物来源的产物, 例如长春花生物碱、表鬼臼毒素和紫杉烷; 和拓扑异构酶抑制剂; 异戊二烯基 - 蛋白质转移酶抑制剂; 和环孢菌素; 类固醇, 诸如强的松和地塞米松; 细胞毒性药物, 例如硫唑嘌呤和环磷酰胺; TNF- α 抑制剂, 诸如替尼达普; 抗 TNF 抗体或可溶 TNF 受体, 诸如依那西普、雷伯霉素和来氟米特 (leflunimide) ; 和环氧合酶 -2 (COX-2) 抑制剂, 诸如塞来考昔和罗非考昔; 和其他试剂, 诸如羟基脲、甲基苄肼、米托坦、六甲密胺、金化合物、铂配位络合物, 例如顺铂、沙铂和碳铂。

[0098] 因此, 在另一方面, 某些实施方案提供治疗需要此类治疗的受治疗者中的 VMAT2- 介导的病症的方法, 所述方法包括向所述受治疗者施用有效减轻或预防受治疗者中的所述病症的量的本文公开的化合物与用于治疗所述病症的至少一种另外的剂。在相关的方面, 某些实施方案提供治疗组合物, 所述治疗组合物包含至少一种本文公开的化合物与用于治疗 VMAT2- 介导的病症的一种或多种另外的剂。

[0099] 制备化合物的通用合成方法

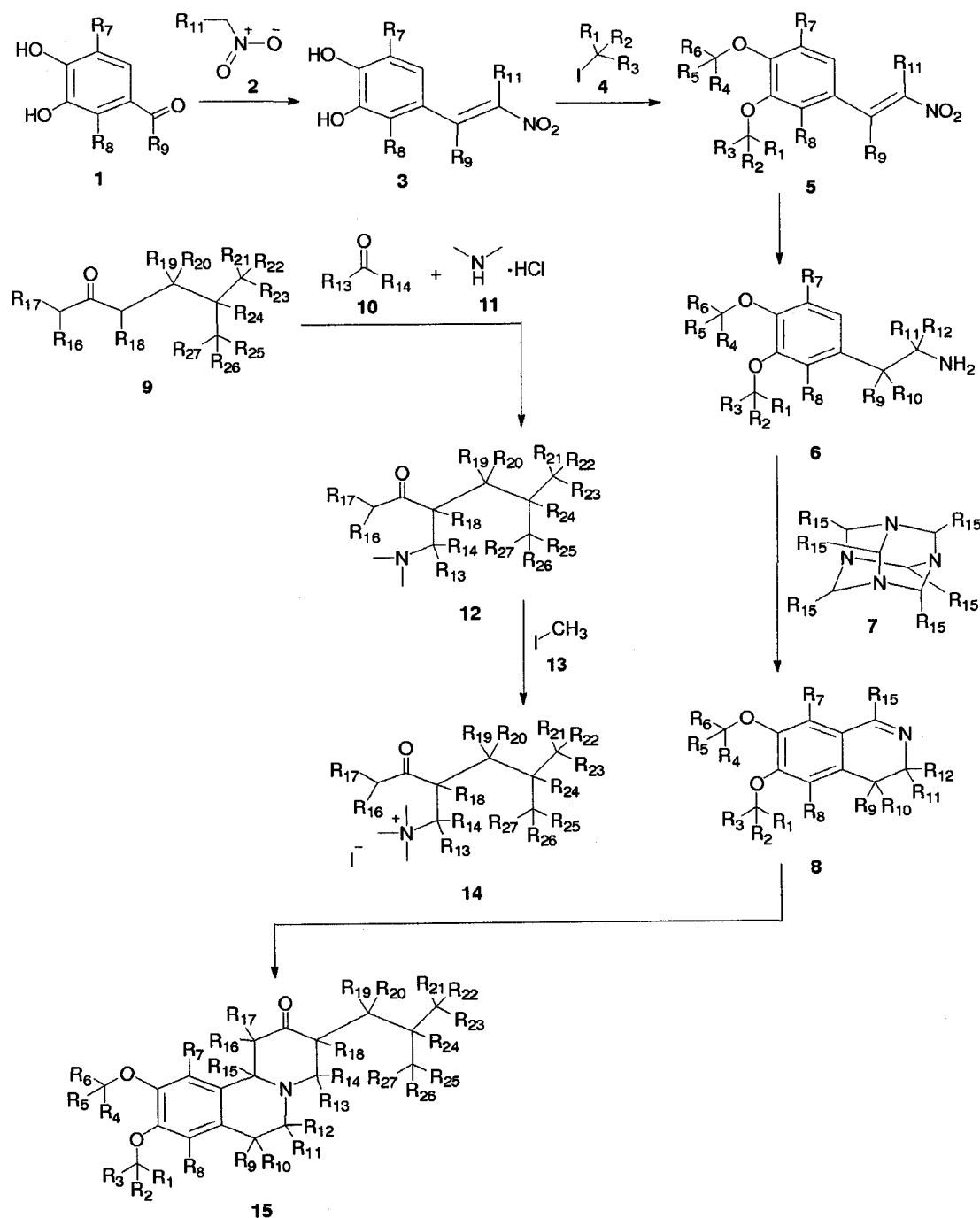
[0100] 同位素氢可通过以下技术被引入本文公开的化合物: 使用氘化试剂的合成技术, 藉此掺入率 (incorporation rate) 是预先确定的; 和 / 或通过交换技术, 其中掺入率由平衡条件确定, 并且可以根据反应条件高度可变。合成技术 (其中通过已知同位素含量的氘化试剂或氘化试剂直接地并特异性地插入氘或氕) 可以产生高的氘或氕的丰度, 但是可能受所需的化学反应的限制。另一方面, 交换技术可以产生较低的氘或氕掺入并且所述同位素通常分布在分子的许多位点上。

[0101] 本文所公开的化合物可以通过本领域技术人员已知的方法和其常规修饰、和 / 或按照与本文实施例一节描述的那些相似的过程和其常规修饰、和 / 或见于以下和其中引用的参考文献的过程和其常规修饰来制备 :DaSilva 等人, Appl. Radiat. Isot., 1993, 44(4), 673-676 ;Popp 等 人, J. Pharm. Sci., 1978, 67(6), 871-873 ;Ivanov 等 人, Heterocycles 2001, 55(8), 1569-1572 ;US 2, 830, 993 ;US 3, 045, 021 ;W0 2007/130365 ;W0 2008/058261, 其整体并入本文。本文所公开的化合物还可如以下所示任何一种路线和其常规修饰来制备。

[0102] 以下路线可用于实施本发明。显示为氢的任何位置可任选地用氘取代。

[0103] 路线 I

[0104]

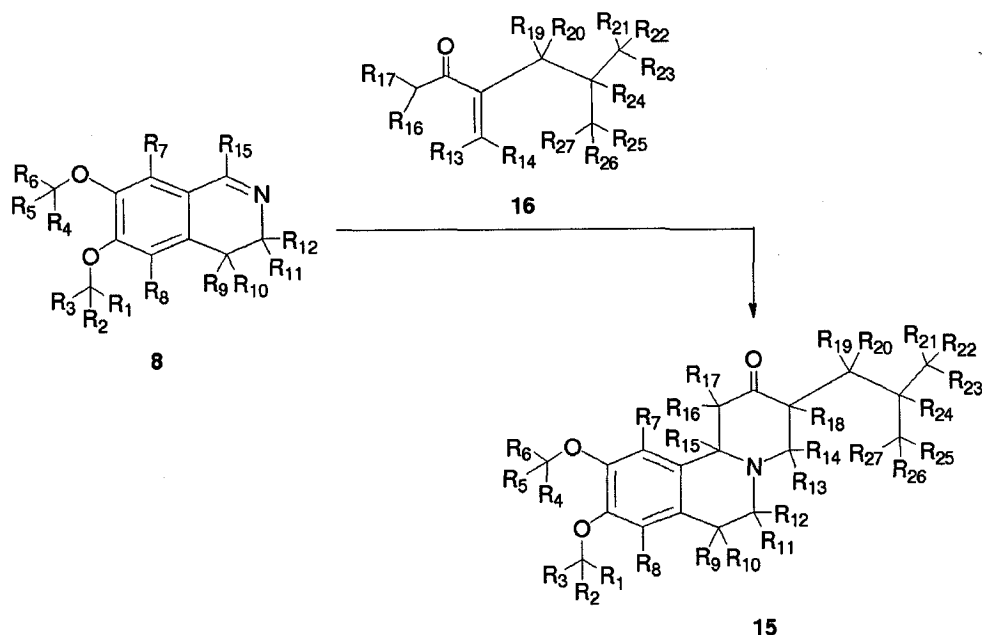


[0105] 化合物 1 与化合物 2 在适当的溶剂诸如硝基甲烷中、在适当的酸诸如乙酸铵存在下、在高温下反应以产生化合物 3。化合物 3 与化合物 4 在适当的碱诸如碳酸钾存在下、在适当的溶剂诸如 N,N-二甲基甲酰胺中、在高温下反应以产生化合物 5。化合物 5 与适当的还原剂诸如氢化锂铝、在适当的溶剂诸如四氢呋喃中、在高温下反应以产生化合物 6。化合物 6 与化合物 7 在适当的酸诸如三氟乙酸存在下、在适当的溶剂诸如乙酸中、在高温下反应以产生化合物 8。化合物 9 与化合物 10 和化合物 11 在适当的溶剂诸如甲醇中、在高温下反应以产生化合物 12。化合物 12 与化合物 13 在适当的溶剂诸如乙酸乙酯中反应以产生化合物 14。化合物 14 与化合物 8 在适当的溶剂诸如乙醇中、在高温下反应以产生式 I 的化合物 15。

[0106] 根据路线 I 所示的合成过程,通过使用适当的氟化中间体,氟可合成地掺入到不同位置。例如,为了在 R_1 - R_6 的一个或多个位置引入氟,可使用具有相应的氟取代的化合物 4。为了在 R_7 - R_9 的一个或多个位置引入氟,可使用具有相应的氟取代的化合物 1。为了在 R_{10} 和 R_{12} 的一个或多个位置引入氟,可使用氟化锂铝。为了在 R_{11} 引入氟,可使用具有相应的氟取代的化合物 2。为了在 R_{13} - R_{14} 的一个或多个位置引入氟,可使用具有相应的氟取代的化合物 10。为了在 R_{15} 引入氟,可使用具有相应的氟取代的化合物 7。为了在 R_{16} - R_{27} 的一个或多个位置引入氟,可使用具有相应的氟取代的化合物 9。

[0107] 路线 II

[0108]



[0109] 化合物 8 与化合物 16 在适当的溶剂诸如水中、在适当的碱诸如氢氧化钠存在下反应以产生式 I 的化合物 15。

[0110] 根据路线 II 所示的合成过程,通过使用适当的氟化中间体,氟可合成地掺入到不同位置。例如,为了在 R_1 - R_{12} 和 R_{15} 的一个或多个位置引入氟,可使用具有相应的氟取代的化合物 8。为了在 R_{13} - R_{14} 和 R_{16} - R_{17} 、和 R_{19} - R_{27} 的一个或多个位置引入氟,可使用具有相应的氟取代的化合物 16。为了在 R_{18} 引入氟,可使用氧化氟。

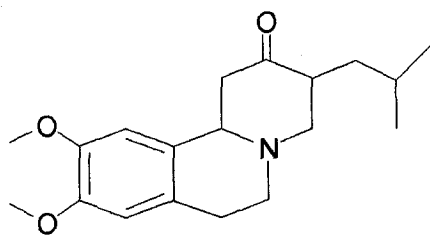
[0111] 氟还可通过使用本领域已知的质子-氟交换方法选择性地或非选择性地掺入不同位置。

[0112] 本发明进一步由以下实施例阐释。所有 IUPAC 名称使用 CambridgeSoft 的 ChemDraw 10.0 生成。

[0113] 实施例 1

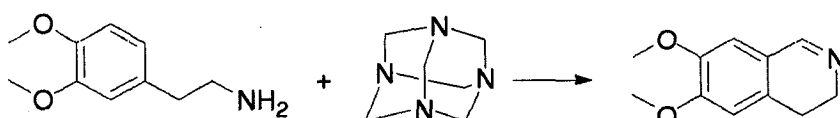
[0114] 3-异丁基-9,10-双(甲基氨基)-3,4,6,7-四氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2(11bH)-酮(四苯喹嗪)

[0115]



[0116] 步骤 1

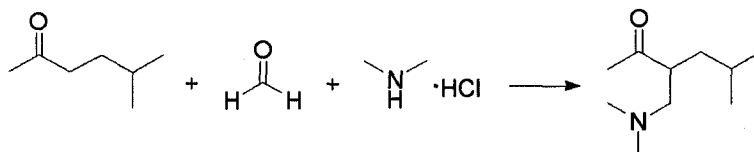
[0117]



[0118] 6,7-二甲氧-3,4-二氢异喹啉: 将乙酸 / 三氟乙酸 (100mL) 添加至 2-(3,4-二甲氧苯基) 乙胺 (20g, 110.38mmol, 1.00 当量) 和六甲撑四胺 (31g, 221.11mmol, 2.00 当量) 的溶液。将得到的溶液于油浴中在回流下加热约 5 小时。添加水 (100mL) 后, 用二氯甲烷 (3x200mL) 萃取所述溶液, 合并有机层, 并经无水硫酸钠干燥。通过过滤除去固体, 将得到的滤液真空浓缩以产生为黄色油的标题产物 (20g, 产率 = 95%)。LC-MS : $m/z = 192$ (MH)⁺。

[0119] 步骤 2

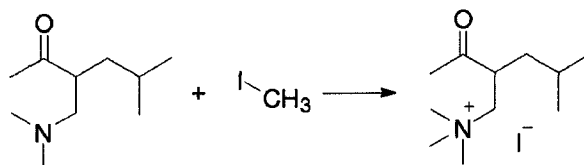
[0120]



[0121] 3-((二甲基氨基)甲基)-5-甲基-己-2-酮: 将多聚甲醛 (5.5g, 183.33mmol, 1.60 当量) 和盐酸二甲胺 (10g, 122.70mmol, 1.00 当量) 添加至 5-甲基己-2-酮 (50g, 437.83mmol, 3.00 当量) 和甲醇 (30mL) 的溶液中。得到的溶液在回流下加热约 16 小时, 然后用氢氧化钠 (10%) 将 pH 调节至约 8。用乙醚 (3x100mL) 进行的标准萃取流程产生为黄色油的标题产物 (12g, 产率 = 57%)。

[0122] 步骤 3

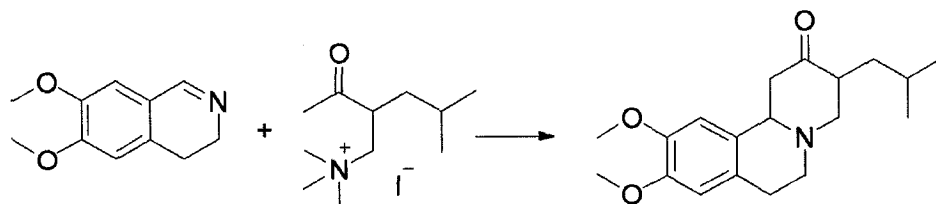
[0123]



[0124] (2-乙酰-4-甲基-戊基)-三甲基-碘化铵: 将碘甲烷 (20g, 140.94mmol, 2.00 当量) 逐滴添加到 3-((二甲基氨基)甲基)-5-甲基己-2-酮 (12g, 70.05mmol, 1.00 当量) 和乙酸乙酯 (50mL) 的溶液中。将溶液在室温下搅拌约 16 小时, 通过过滤收集得到的沉淀以提供标题产物 (15g, 产率 = 68%)。

[0125] 步骤 4

[0126]

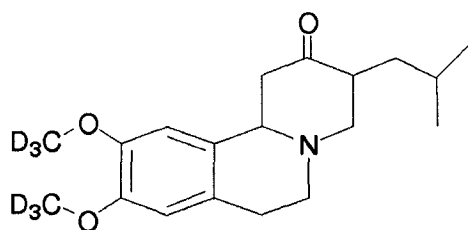


[0127] 3-异丁基-9,10-二甲氧-3,4,6,7-四氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2(1H)-酮:将(2-乙酰-4-甲基-戊基)-三甲基-碘化铵(800mg, 2.55mmol, 1.00当量)添加到6,7-二甲氧-3,4-二氢异喹啉(100mg, 2.62mmol, 1.00当量)和乙醇(10mL)的溶液中。将得到的溶液在回流下加热约5小时,然后添加水(20mL)。使用二氯甲烷(3x50mL)进行的标准萃取流程之后,通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/石油醚(1:4))纯化粗残余物以提供为白色固体的标题化合物(300mg, 产率=36%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃), δ 6.63(s, 1H), 6.55(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.55(s, 1H), 3.22-3.28(m, 1H), 2.94-3.14(m, 4H), 2.31-2.65(m, 4H), 1.73-1.81(t, 1H, J = 11.4), 1.33-1.39(m, 1H), 0.996-1.067(t, 1H, J = 10.5), 0.79-0.85(m, 6H) LC-MS :m/z = 318(MH)⁺。

[0128] 实施例 2

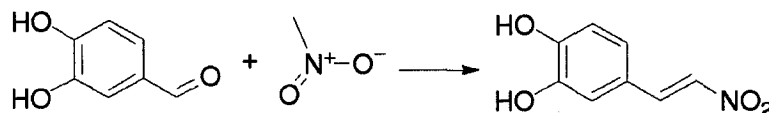
[0129] 3-异丁基-9,10-d₆-二甲氧-3,4,6,7-四氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2(1H)-酮 (d₆-四苯喹啉)

[0130]



[0131] 步骤 1

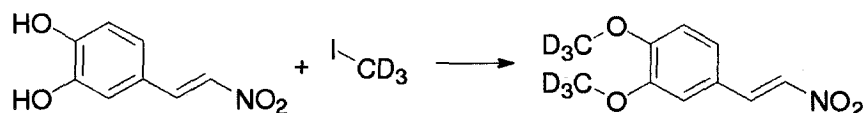
[0132]



[0133] 4-(2-硝基乙烯基)苯-1,2-二醇:将乙酸铵(5.6g, 72.73mmol, 1.00当量)添加至3,4-二羟基苯甲醛(10g, 72.41mmol, 1.00当量)和硝基甲烷(50mL)的溶液中。将得到的混合物在回流下加热约16小时,然后真空浓缩。然后通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/石油醚(1:5))纯化得到的残余物以提供为黄色油的标题化合物(8g, 产率=61%)。

[0134] 步骤 2

[0135]



[0136] d₆-(E)-1,2-二甲氧-4-(2-硝基乙烯基)苯:将d₃-碘甲烷(4.3g, 31mmol, 1.10当量)逐滴添加到(E)-4-(2-硝基乙烯基)苯-1,2-二醇(5g, 28mmol, 1.00当量)、二甲基甲酰胺(50mL)和碳酸钾(20g, 140mmol, 5.00当量)的溶液中。将得到的悬液在约50℃下搅拌约16小时。过滤悬液,用乙酸乙酯洗涤滤饼,并将洗涤液与滤液合并。然后用乙酸乙

酯 (200x3mL) 萃取得到的混合物,并用盐水洗涤。混合物经无水硫酸钠干燥并真空浓缩以提供为黄色油的标题化合物 (5g,产率 = 77%)。

[0137] 步骤 3

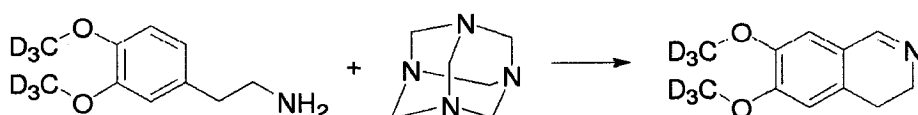
[0138]



[0139] 2-(3,4-d₆-二甲氧苯基)乙胺:在约 0℃下,将 d₆-(E)-1,2-二甲氧-4-(2-硝基乙烯基)苯 (8g,44.17mmol,1.00 当量)和四氢呋喃 (20mL) 的溶液逐滴添加到氢化锂铝 (1.6g,42.11mmol,1.00 当量)和四氢呋喃 (30mL) 的溶液中。将得到的溶液在回流下加热约 16 小时,然后添加水 (10mL)。通过过滤除去固体后,将滤液经无水硫酸镁干燥并真空浓缩以提供为黄色固体的标题化合物 (6g,产率 = 93%)。LC-MS :m/z = 188 (MH)⁺。

[0140] 步骤 4

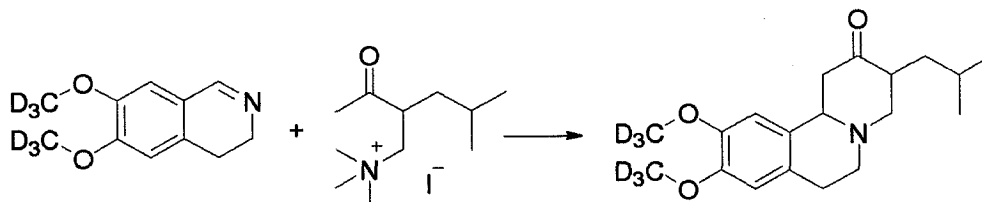
[0141]



[0142] 6,7-d₆-二甲氧-3,4-二氢异喹啉:按照实施例、步骤 1 的程序,但是用 2-(3,4-d₆-二甲氧苯基)乙胺代替 2-(3,4-二甲氧苯基)乙胺。标题化合物分离为黄色油 (20g,产率 = 95%)。

[0143] 步骤 5

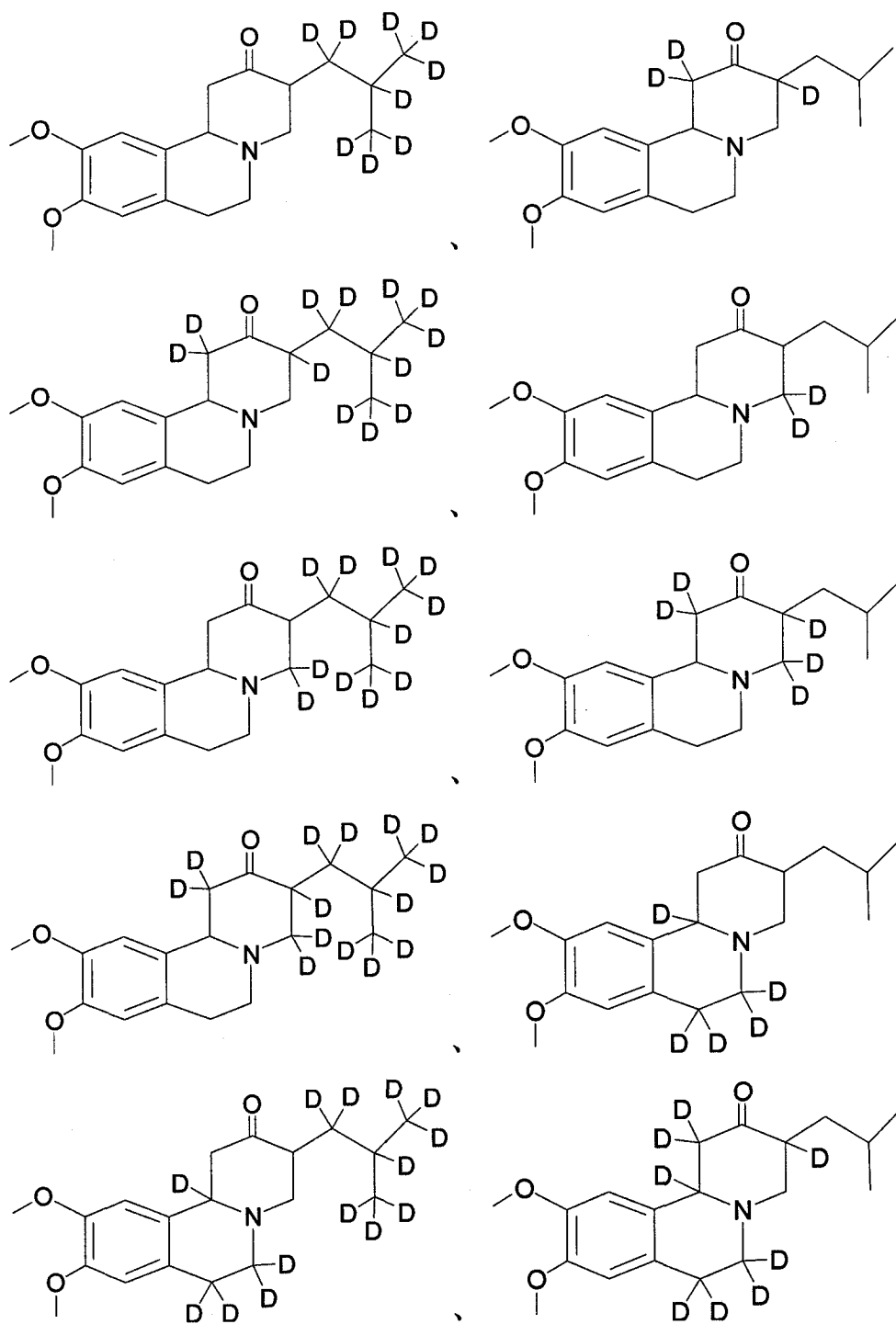
[0144]



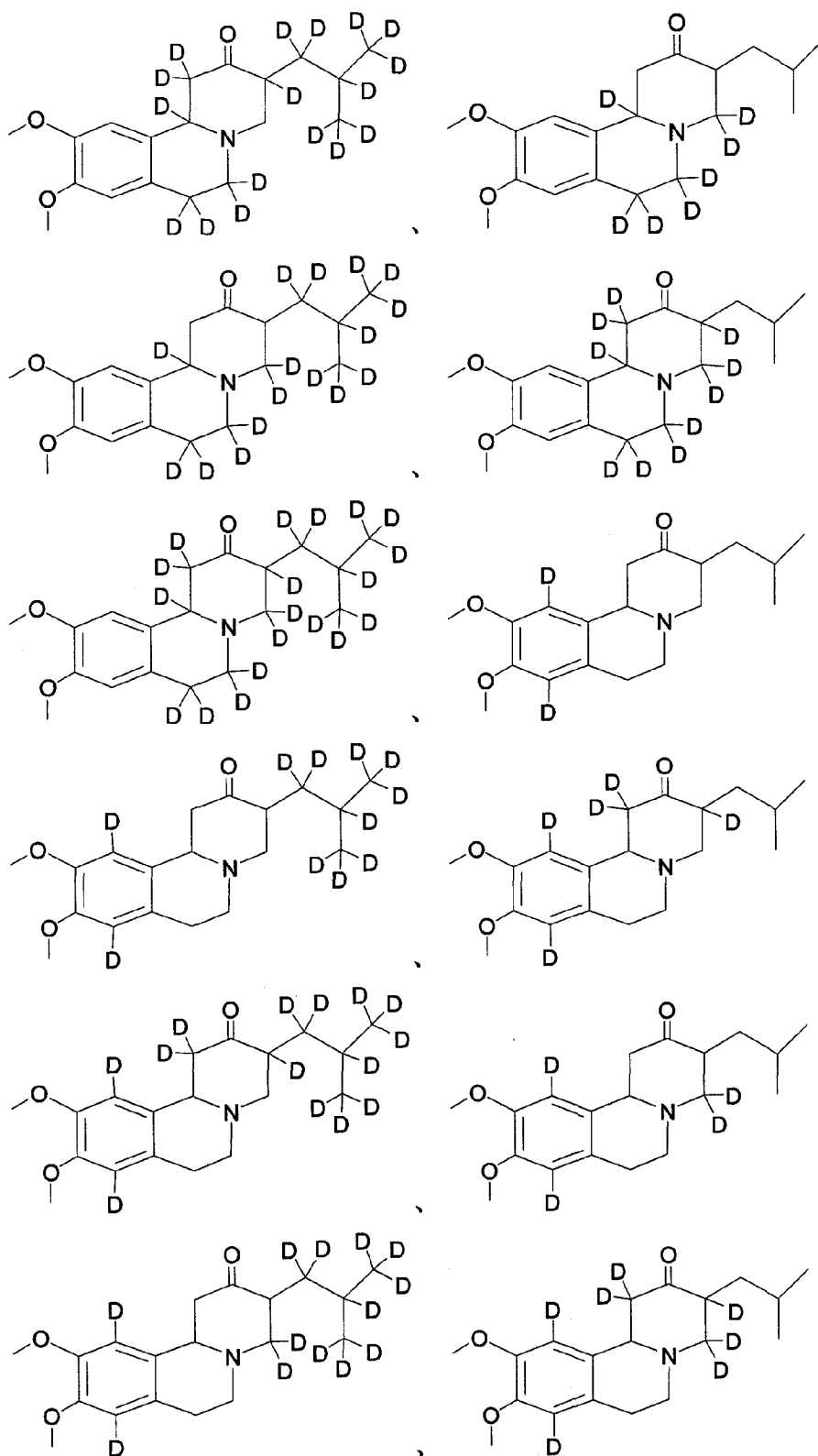
[0145] 3-异丁基-9,10-d₆-二甲氧-3,4,6,7-四氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2(11bH)-酮:按照实施例 1、步骤 4 的程序,但是用 6,7-d₆-二甲氧-3,4-二氢异喹啉代替 6,7-二甲氧-3,4-二氢异喹啉。标题产物分离为白色固体 (300mg,产率 = 35%)。1H NMR (300MHz, CDCl₃), δ 6.63 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.22-3.28 (m, 1H), 2.94-3.14 (m, 4H), 2.31-2.65 (m, 4H), 1.73-1.81 (t, 1H, J = 11.4), 1.33-1.39 (m, 1H), 0.99-1.06 (t, 1H, = 10.5), 0.79-0.85 (m, 6H) LC-MS :m/z = 326 (MH)⁺。

[0146] 下列化合物一般可使用上述方法制备。预期这些化合物在制备时将具有与以上实施例中描述的那些相似的活性。

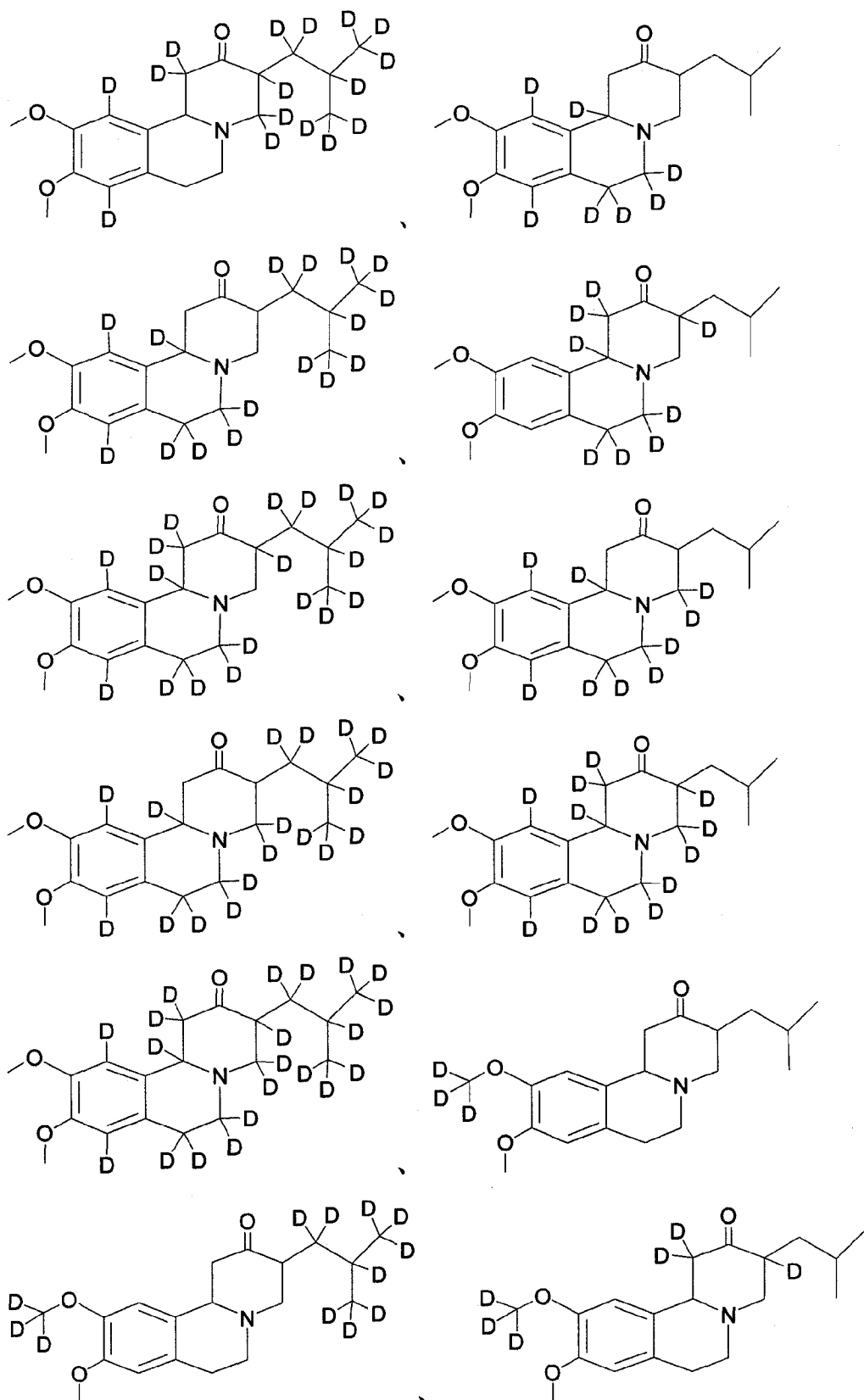
[0147]



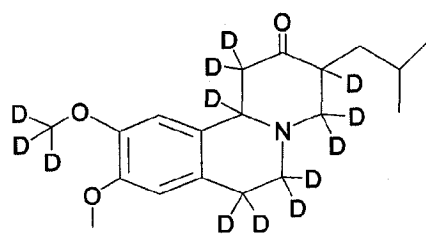
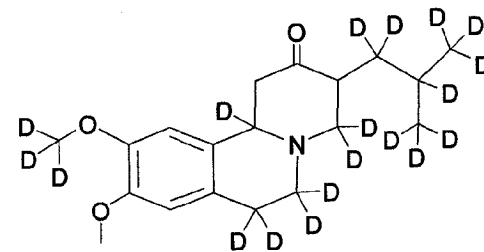
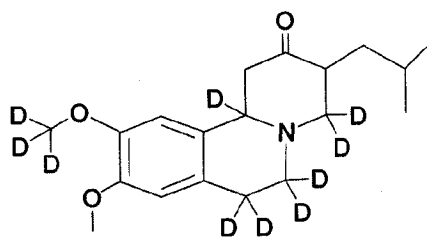
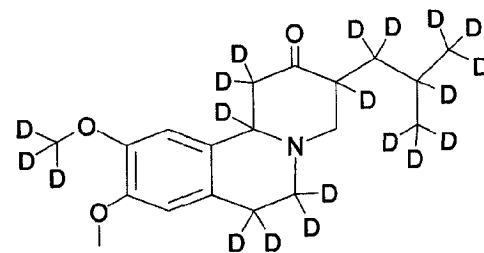
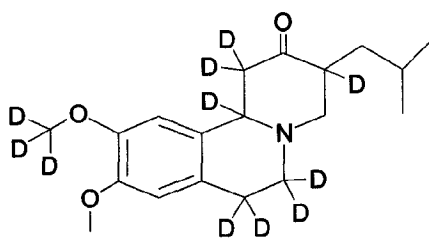
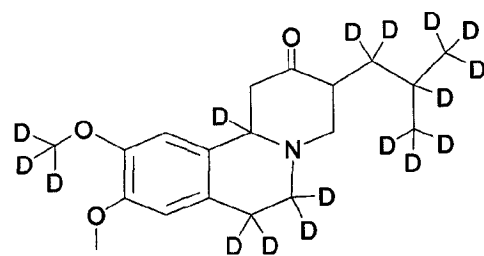
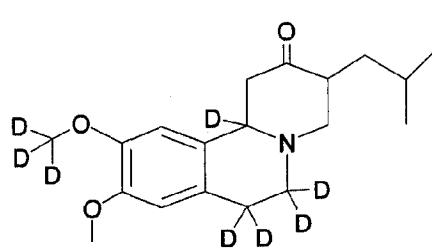
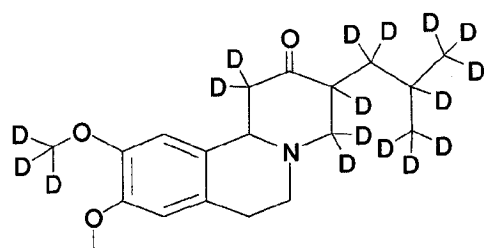
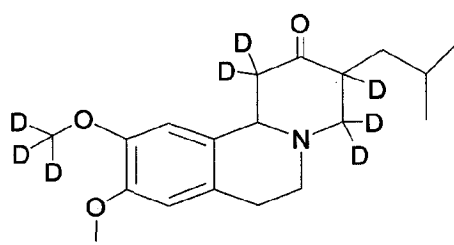
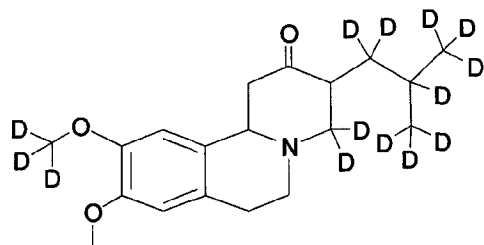
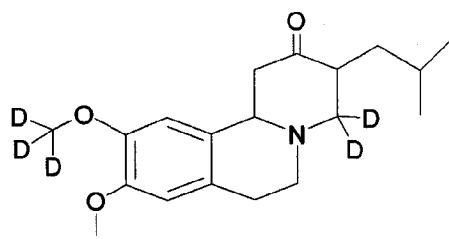
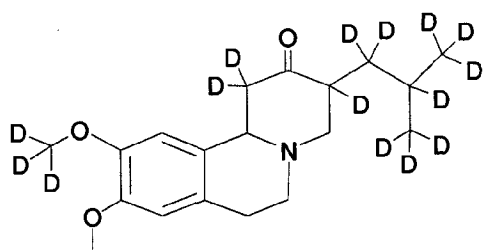
[0148]



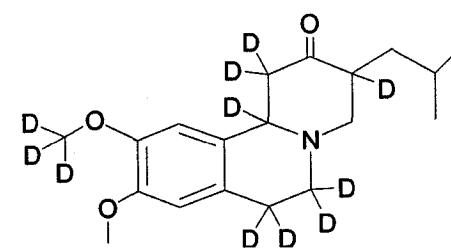
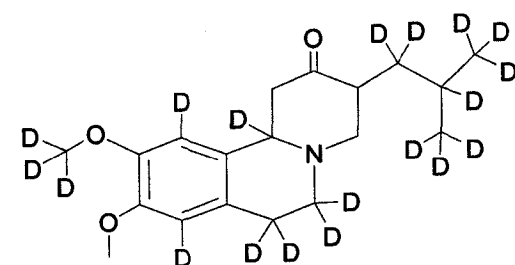
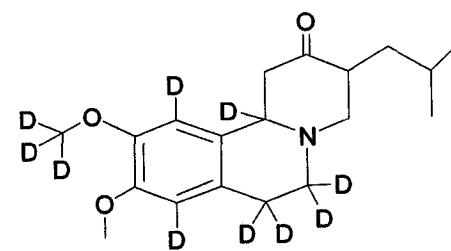
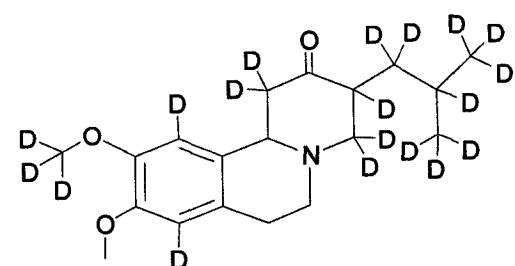
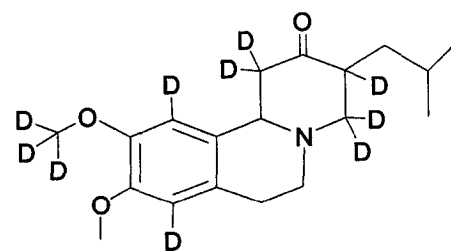
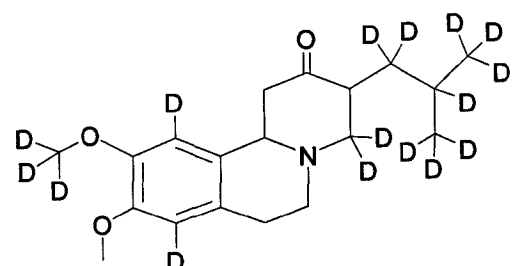
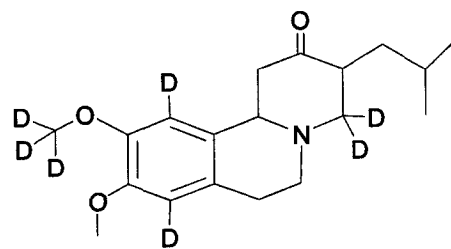
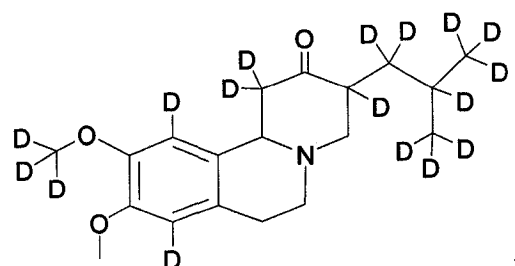
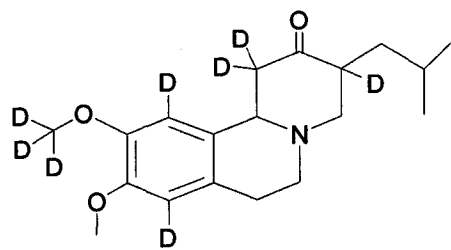
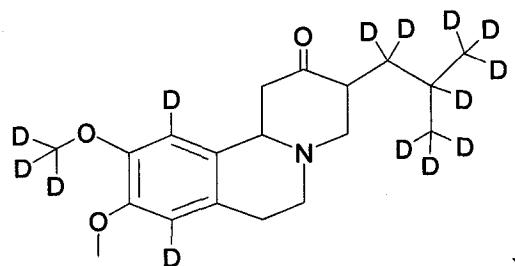
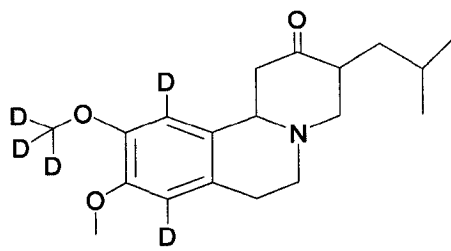
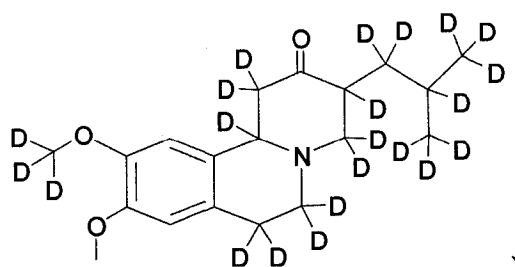
[0149]



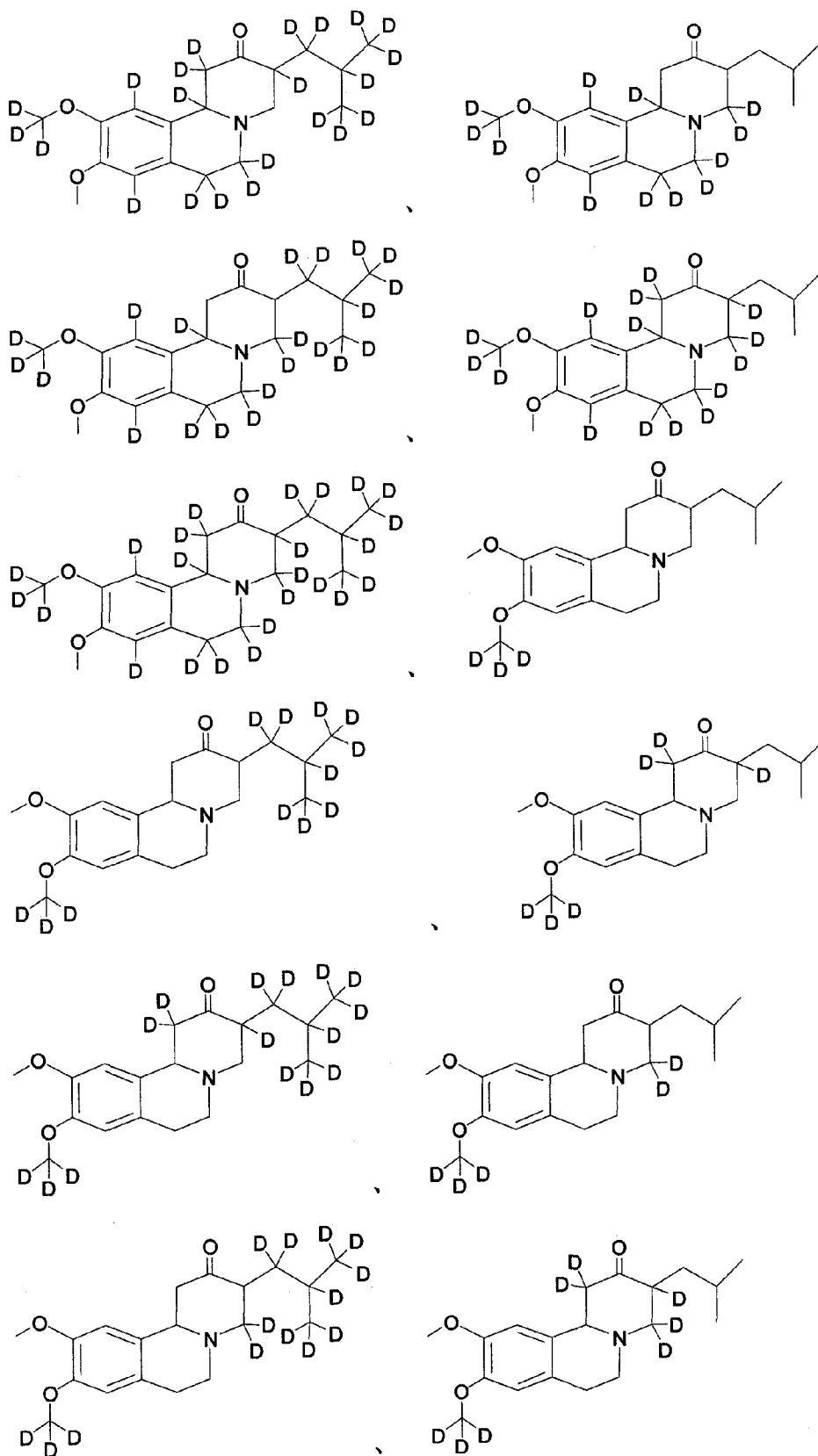
[0150]



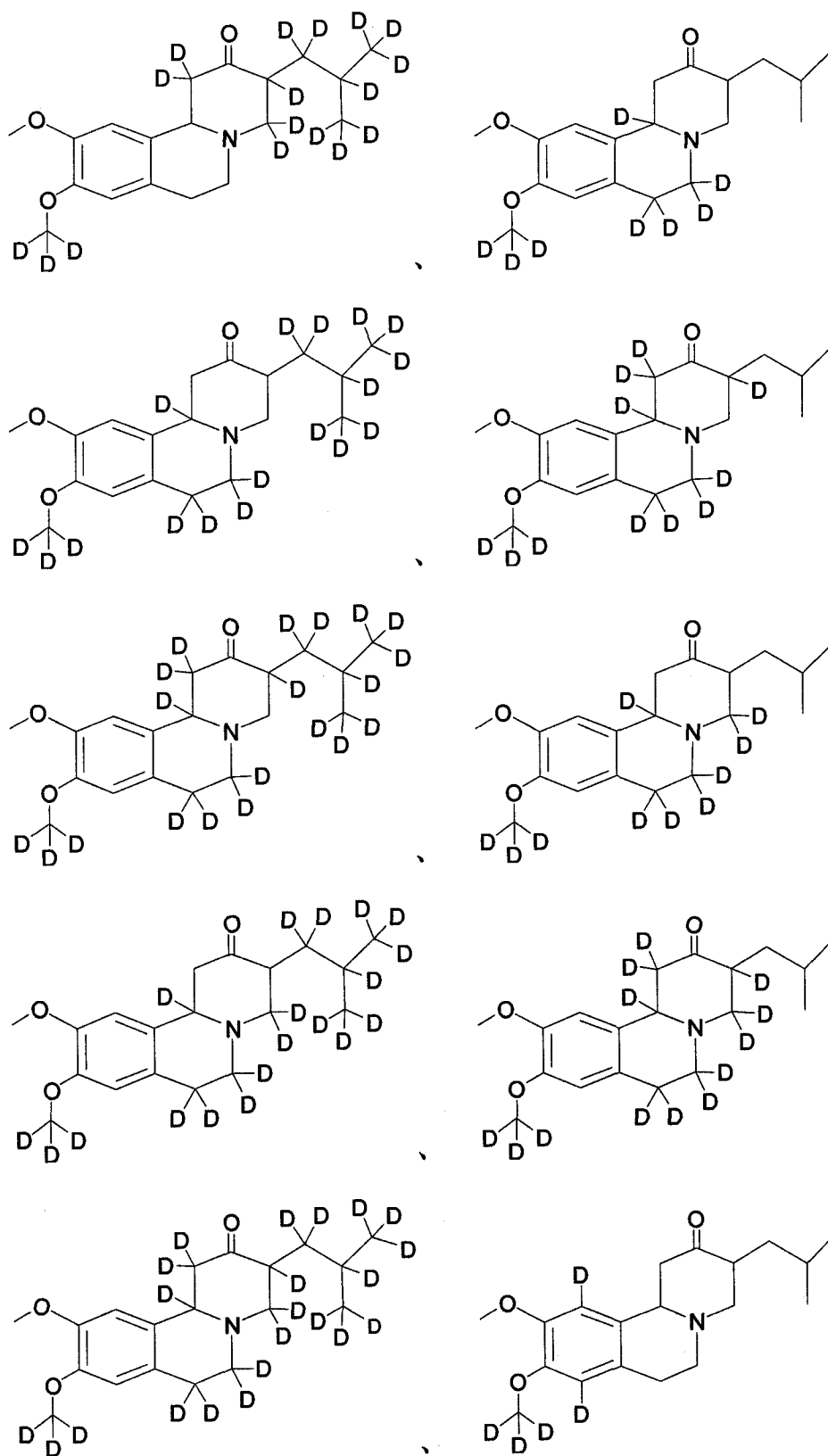
[0151]



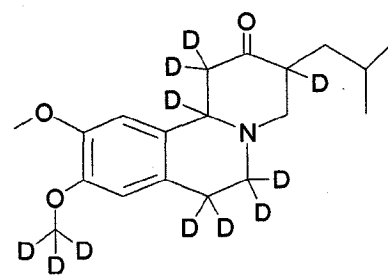
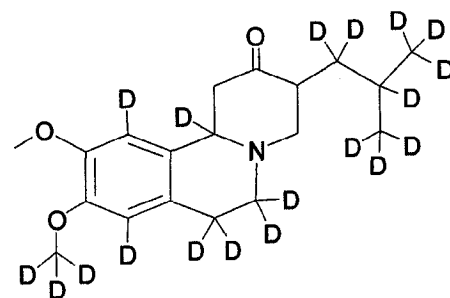
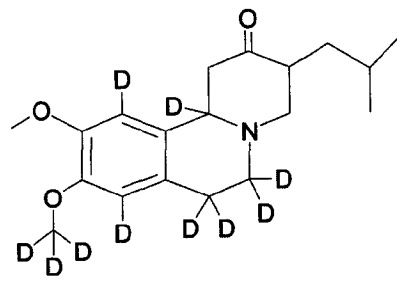
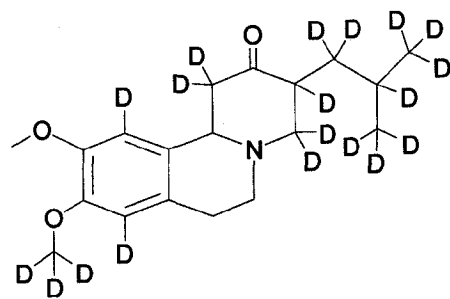
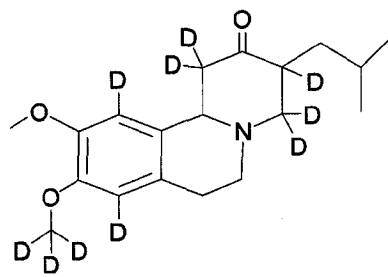
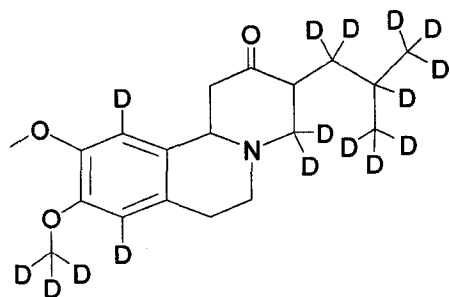
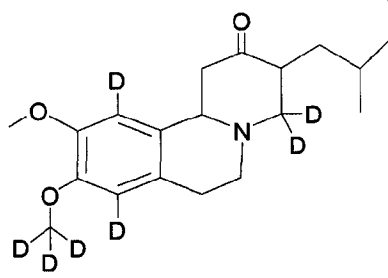
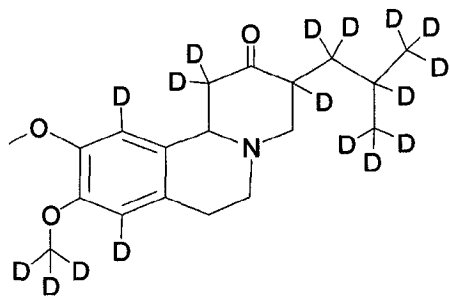
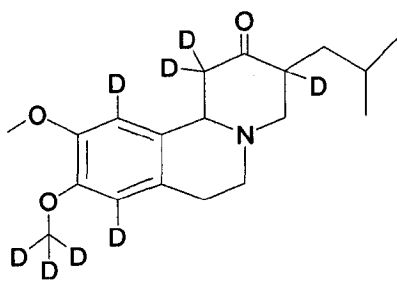
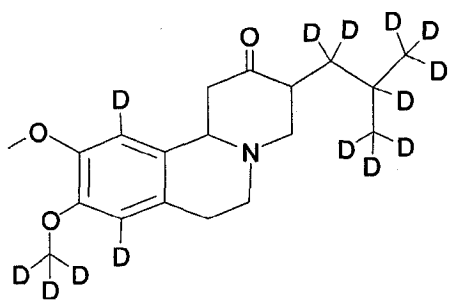
[0152]



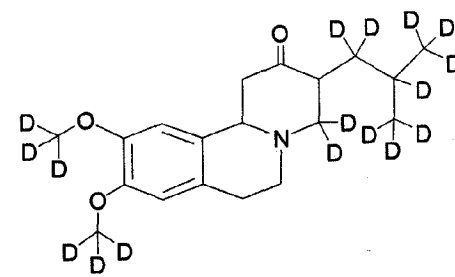
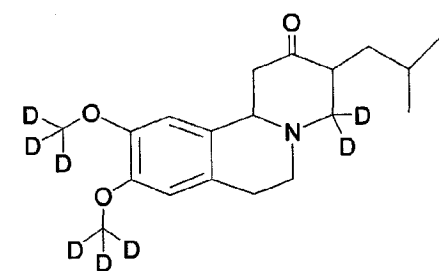
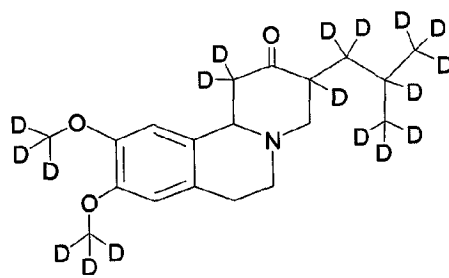
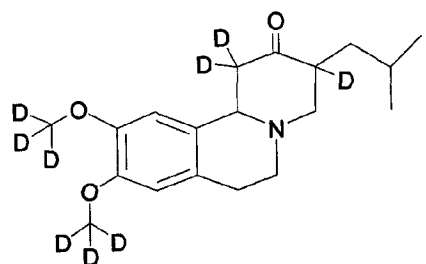
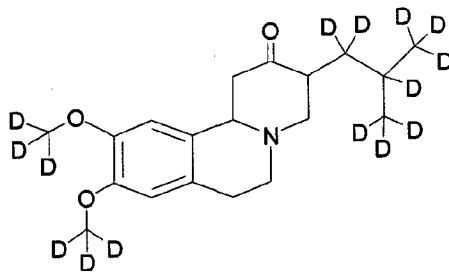
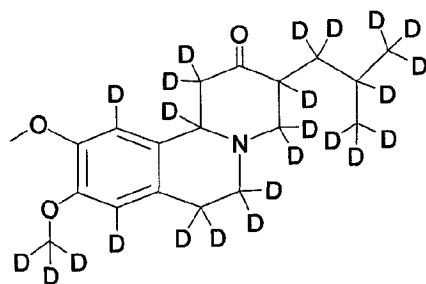
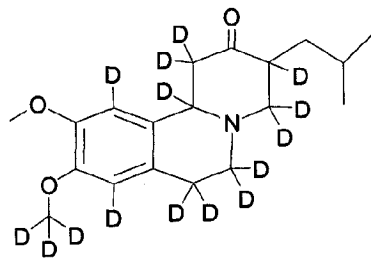
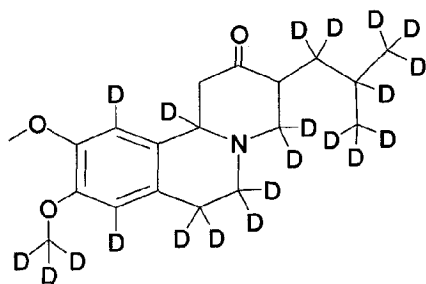
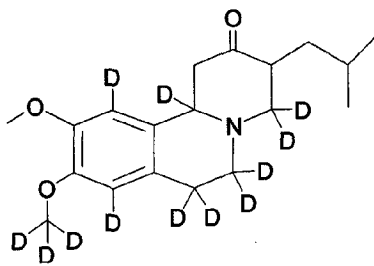
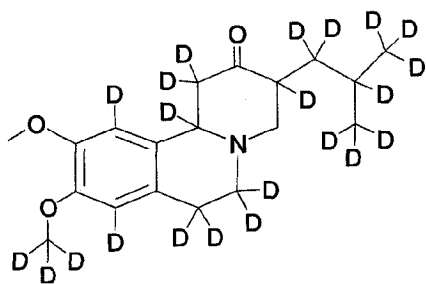
[0153]



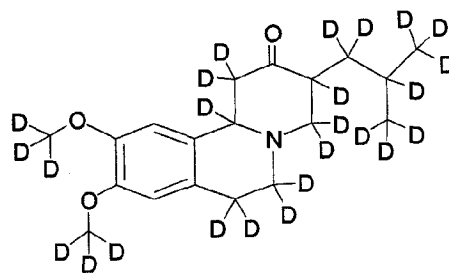
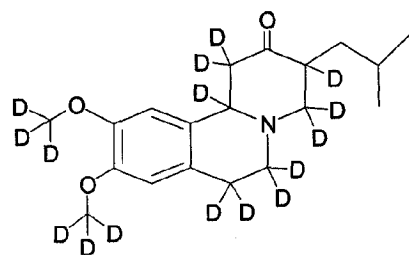
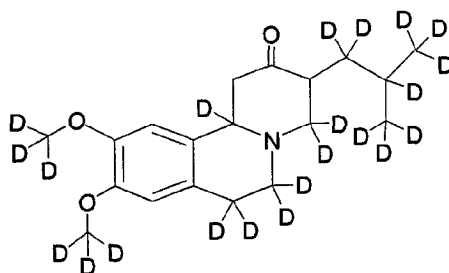
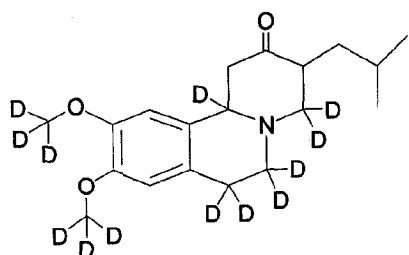
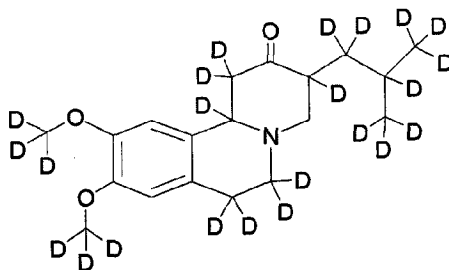
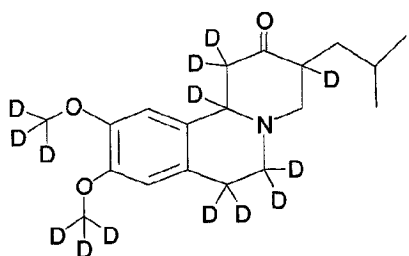
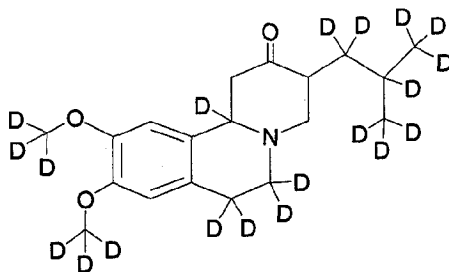
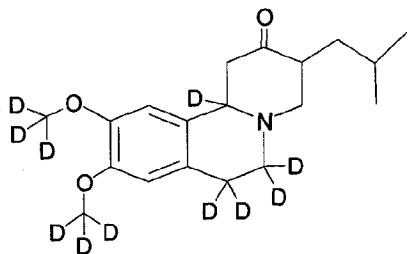
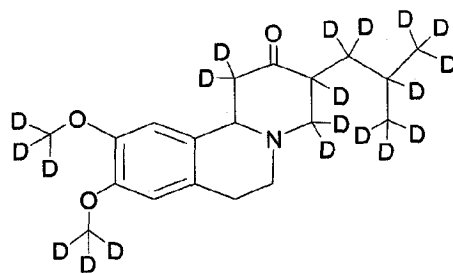
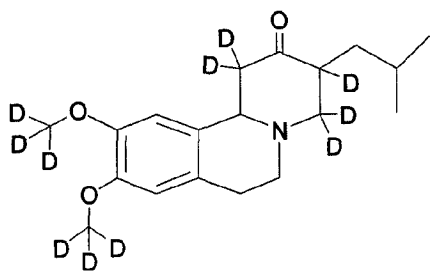
[0154]



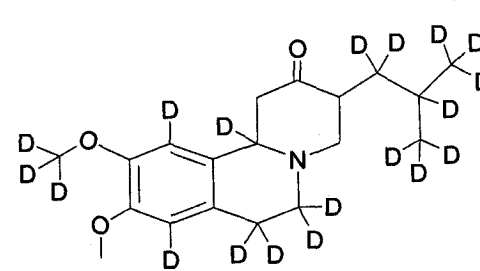
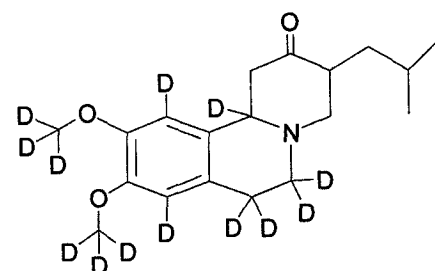
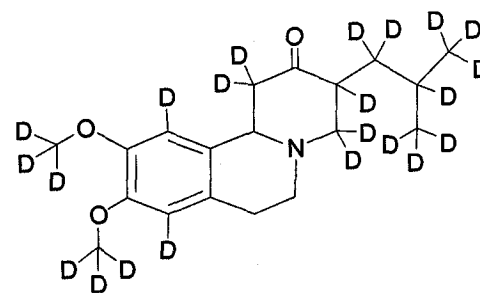
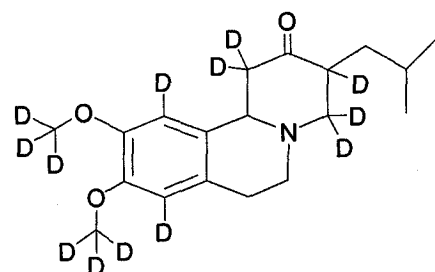
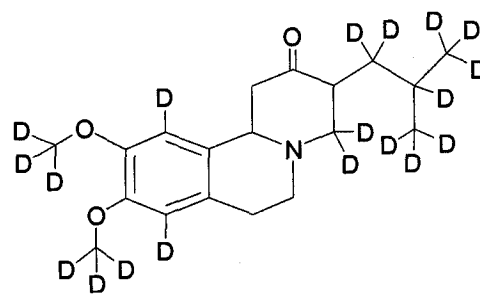
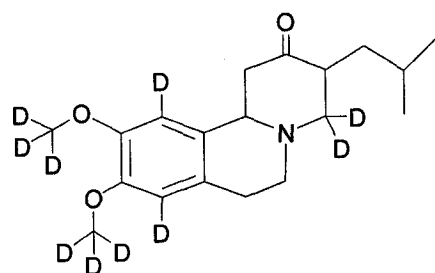
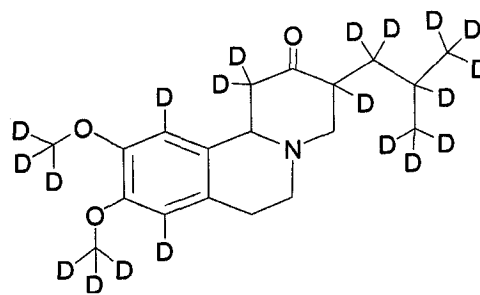
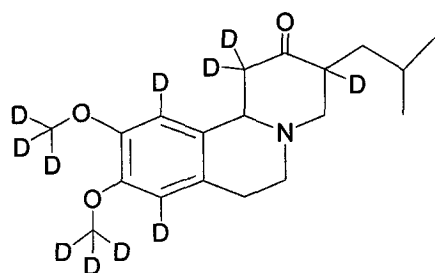
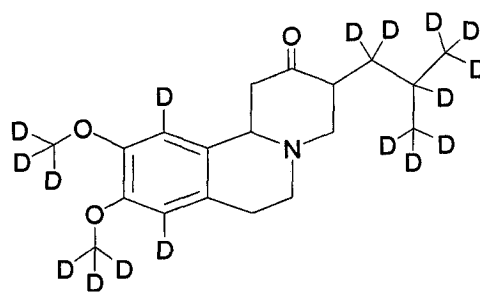
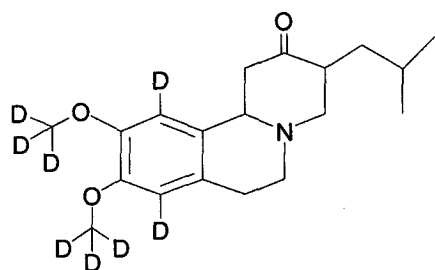
[0155]



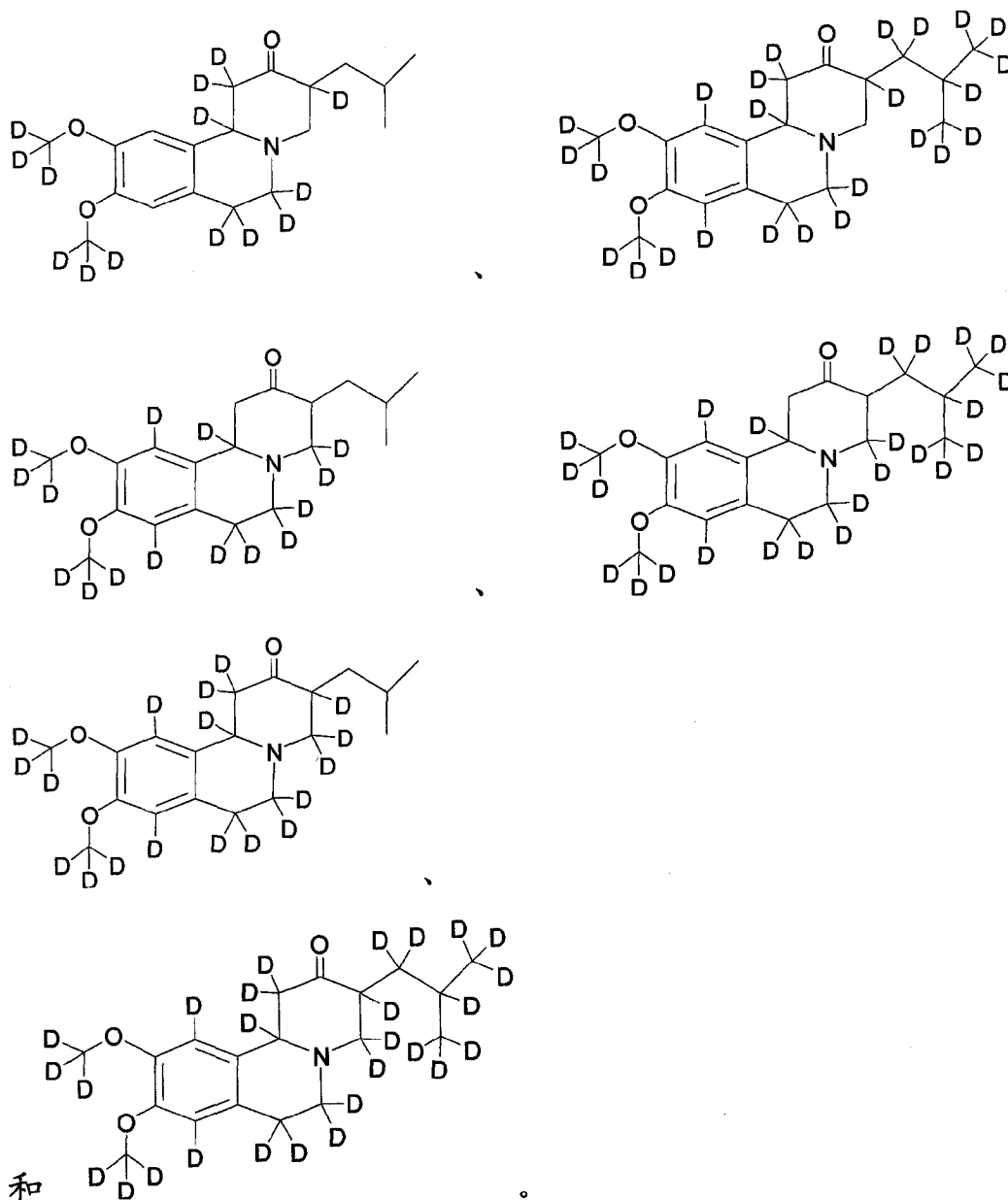
[0156]



[0157]



[0158]



[0159] 本文公开的化合物与其非同位素富集的类似物相比的代谢性质的变化可使用下列测定显示。预测尚未制备和 / 或测试的上文列出的化合物也具有如这些测定中的一种或多种显示的改变的代谢性质。

[0160] 生物活性测定

[0161] 体外肝微粒体稳定性测定

[0162] 在于 2% 碳酸氢钠中的 NADPH- 产生系统 (2. 2mM NADPH、25. 6mM 葡萄糖 6- 磷酸酯、6 单位 /mL 葡萄糖 6- 磷酸脱氢酶和 3. 3mM 氯化镁) 中以 1mg/mL 肝微粒体蛋白进行肝微粒体稳定性测定。将测试化合物制备为于 20% 乙腈 - 水中的溶液, 将该溶液加入测定混合物 (最终测定浓度 5 μ g/mL) 并在 37°C 下孵育。测定中乙腈的最终浓度应 < 1%。在 0、15、30、45 和 60 分钟时取出小份 (50 μ L), 以冰冷乙腈 (200 μ L) 稀释以终止反应。在 12, 000RPM 离心样品 10 分钟以沉淀蛋白。将上清液转移到微离心管并储存以用于测试化合物降解半衰期的 LC/MS/MS 分析。由此发现在此测定中测试的某些本文公开的氘富集的化合物显示与非同位素富集的药物相比增加的降解半衰期。实施例 1 和 2 (四苯喹啉和 d_6 - 四苯喹啉)

的降解半衰期显示于表 1。

[0163] 体外人类肝微粒体 (HLM) 稳定性测定结果

	%HLM 降解半衰期增加			
	-30%-0%	0%-30%	30%-100%	>100%
[0164] 实施例 1	+			
实施例 2		+		

[0165] 使用人类细胞色素 P₄₅₀ 酶的体外代谢

[0166] 细胞色素 P₄₅₀ 酶是使用杆状病毒表达系统 (BD Biosciences, San Jose, CA) 从相应的人类 cDNA 表达的。将在 100 毫摩尔磷酸钾 (pH 7.4) 中的含有 0.8 毫克 / 毫升蛋白质、1.3 毫摩尔 NADP⁺、3.3 毫摩尔葡萄糖 -6- 磷酸酯、0.4U/mL 葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶、3.3 毫摩尔氯化镁和 0.2 毫摩尔的式 I 化合物、相应的非同位素富集的化合物或标准品或对照的 0.25 毫升反应混合物在 37°C 下培养 20 分钟。孵育后,通过加入合适溶剂 (例如乙腈、20% 三氯乙酸、94% 乙腈 /6% 冰醋酸、70% 高氯酸、94% 乙腈 /6% 冰醋酸) 终止反应并且离心 (10,000g) 3 分钟。通过 HPLC/MS/MS 分析上清液。

[0167]

细胞色素 P ₄₅₀	标准品
CYP1A2	非那西汀
CYP2A6	香豆素
CYP2B6	[¹³ C]-(S)- 美芬妥因
CYP2C8	紫杉醇

[0168]

CYP2C9	双氯芬酸
CYP2C19	[¹³ C]-(S)- 美芬妥因
CYP2D6	(+/-)- 丁呋洛尔
CYP2E1	氯唑沙宗
CYP3A4	睾酮
CYP4A	[¹³ C]- 月桂酸

[0169] 单胺氧化酶 A 抑制和氧化周转

[0170] 该方案使用 Weyler 等人, Journal of Biological Chemistry 1985, 260, 13199-13207 所述的方法进行,该文献通过引用整体并入本文。单胺氧化酶 A 活性以分光光度法测量,通过监测犬尿胺氧化形成 4- 羟基喹啉时在 314nm 吸光度的增加。测量在 30°C、

在含有 0.2% Triton X-100 (单胺氧化酶测定缓冲液) 加 1mM 犬尿胺和期望量的酶的 50mM 磷酸钠缓冲液、pH 7.2、1mL 总体积中进行。

[0171] 单胺氧化酶 B 抑制和氧化周转

[0172] 该方案使用 Uebelhack 等人, Pharmacopsychiatry 1998, 31 (5), 187-192 所述的方法进行, 该文献通过引用整体并入本文。

[0173] 四苯喹啉和活性代谢物的 HPLC 确定

[0174] 该方案使用 Roberts 等人, Journal of Chromatography, Biomedical Applications 1981, 226 (1), 175-82 所述的方法进行, 该文献通过引用整体并入本文。

[0175] 男性和大鼠中四苯喹啉和其主要代谢物的药物代谢动力学测定

[0176] 该方案使用 Mehvar 等人, Drug Metabolism and Disposition 1987, 15 (2), 250-5 所述的方法进行, 该文献通过引用整体并入本文。

[0177] 检测动物和男性中的四苯喹啉代谢物

[0178] 该方案使用 Schwartz 等人, Biochemical Pharmacology 1966, 15 (5), 645-55 所述的方法进行, 该文献通过引用整体并入本文。

[0179] 四苯喹啉的质谱确定

[0180] 该方案使用 Jindal 等人, Journal of Chromatography, Biomedical Applications 1989, 493 (2), 392-7 所述的方法进行, 该文献通过引用整体并入本文。

[0181] 体外放射配体结合测定

[0182] 该方案使用 Scherman 等人, Journal of Neurochemistry 1988, 50 (4), 1131-36 所述的方法进行, 该文献通过引用整体并入本文。

[0183] 体外放射配体结合测定

[0184] 该方案使用 Kilbourn 等人, Synapse 2002, 43 (3), 188-194 所述的方法进行, 该文献通过引用整体并入本文。

[0185] 体外放射配体结合测定

[0186] 该方案使用 Kilbourn 等人, European Journal of Pharmacology 1997, 331 (2-3), 161-68 所述的方法进行, 该文献通过引用整体并入本文。

[0187] ^3H -组胺转运测定

[0188] 该方案使用 Erickson 等人, Journal of Molecular Neuroscience 1995, 6 (4), 277-87 所述的方法进行, 该文献通过引用整体并入本文。

[0189] 根据以上描述, 本领域技术人员可确定本发明的必要特征, 并可在不背离本发明精神和范围下对本发明进行各种变化和修饰以使其适于各种用途和条件。