(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106456638 A
(43)申请公布日 2017.02.22

(21)申请号 201580029208.9

(22)申请日 2015.04.03

(30)优先权数据
61/975,502 2014.04.04 US
62/015,120 2014.06.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.12.01

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/024345 2015.04.03

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/154030 EN 2015.10.08

(71)申请人 细胞内治疗公司
地址 美国纽约州

(72)发明人 S·梅特斯 李鹏
L·P·文诺格勒 R·戴维斯

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 贾士聪 黄革生

(51)Int.Cl.
A61K 31/4985(2006.01)
C07D 471/14(2006.01)

权利要求书4页 说明书24页

(54)发明名称

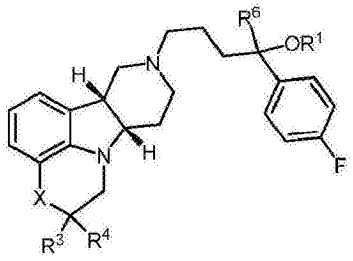
有机化合物

(57)摘要

本发明涉及本文所述的游离、固体、药学上可接受的盐和/或基本上纯形式的特定取代的杂环稠合γ-咔啉类化合物、它们的前药、其药物组合物，以及在治疗涉及5-HT_{2A}受体、血清素转运蛋白(SERT)的疾病和/或涉及多巴胺D_1/D_2受体信号传导系统的途径的疾病中和/或在治疗残留症状中的使用方法。

CN 106456638 A

1.游离形式或盐形式的式I的化合物：



式I

其中：

X是N(H)、N(R^5)或O；

R^5是C_{1-6}烷基，其任选被D取代(例如CH_3、CH_2D、CHD_2或CD_3)；

R^3和R^4各自独立地是H或D；

R^6是H或D；

R^1是H；或

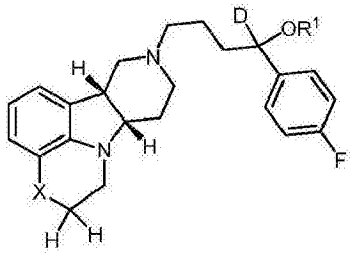
C_{1-6}烷基，其任选被D取代(例如CH_3、CH_2D、CHD_2或CD_3)，或

药学上可接受的且生理学上不稳定的基团，例如药学上可接受的且生理学上不稳定的酰基，例如，其中所述不稳定的基团是-C(O)-R^2，且R^2是C_{1-21}烷基，例如直链C_{1-21}烷基；

其中D是氘，

且条件是R^1、R^2、R^3、R^4、R^5或R^6中至少一个包括至少一个D。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物是式I-B的化合物：



式I-B

其中：

X是N(H)、N(R^5)或O；

R^5是C_{1-6}烷基；

R^1是H；或

C_{1-6}烷基，或

药学上可接受的且生理学上不稳定的基团，例如药学上可接受的且生理学上不稳定的酰基，例如，其中所述不稳定的基团是-C(O)-R^2，且R^2是C_{1-21}烷基，例如直链C_{1-21}烷基，

且其中D是氘。

3.根据权利要求1或2所述的化合物，其中R^1是H。

4.根据权利要求1或2所述的化合物，其中R^1是C_{1-6}烷基(例如甲基)。

5.根据权利要求1所述的化合物，其中R^1是任选被D取代的C_{1-6}烷基。

6.根据权利要求1或2所述的化合物，其中R^1是CH_3。

7.根据权利要求1所述的化合物，其中R^1是CD_3。

8.根据权利要求1或2所述的化合物，其中R^1是药学上可接受的且生理学上不稳定的基团，例如药学上可接受的且生理学上不稳定的酰基。

9.根据权利要求1或2所述的化合物，其中R^1是$-C(O)-R^2$，且其中R^2是C_{1-21}烷基。

10.根据权利要求1或2所述的化合物，其中R^1是$-C(O)-R^2$，且其中R^2是C_{1-15}烷基。

11.根据权利要求1或2所述的化合物，其中R^1是$-C(O)-R^2$，且其中R^2是C_{1-9}烷基。

12.根据权利要求1或2所述的化合物，其中R^1是$-C(O)-R^2$，且其中R^2是甲基、乙基或丙基。

13.根据权利要求1或2所述的化合物，其中R^1是$-C(O)-R^2$，且其中R^2是甲基。

14.根据权利要求1-13中任意一项所述的化合物，其中X是N(H)、$N(R^5)$或O。

15.根据权利要求1-13中任意一项所述的化合物，其中X是O。

16.根据权利要求1-13中任意一项所述的化合物，其中X是N(H)。

17.根据权利要求1-13中任意一项所述的化合物，其中X是$N(R^5)$，且其中R^5是C_{1-4}烷基。

18.根据权利要求1-13中任意一项所述的化合物，其中X是$N(R^5)$，且其中R^5是CH_3。

19.根据权利要求1-13中任意一项所述的化合物，其中X是$N(R^5)$，且其中R^5是CD_3。

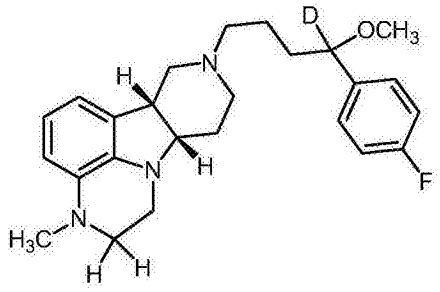
20.根据权利要求1-19中任意一项所述的化合物，其中R^3是D。

21.根据权利要求1-19中任意一项所述的化合物，其中R^4是D。

22.根据权利要求1-19中任意一项所述的化合物，其中R^3和R^4是D。

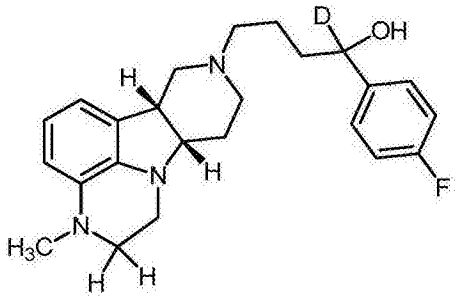
23.根据权利要求1-22中任意一项所述的化合物，其中X是$N(R^5)$，R^5是CD_3，且R^3和R^4均是D。

24.根据权利要求1-23中任意一项所述的化合物，其中所述化合物是：



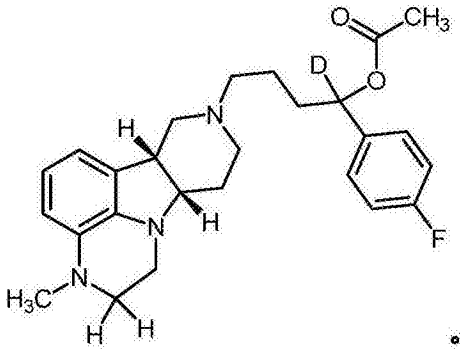
。

25.根据权利要求1-23中任意一项所述的化合物，其中所述化合物是：



。

26.根据权利要求1-23中任意一项所述的化合物，其中所述化合物是：



27.根据权利要求1-26中任意一项所述的化合物，其中所述化合物是盐形式。

28.根据权利要求27所述的化合物，其中所述盐选自甲苯磺酸加成盐、富马酸加成盐和磷酸加成盐。

29.药物组合物，其包含权利要求1－28中任意一项所述的游离形式或药学上可接受的盐形式的化合物以及与其组合或联合的药学上可接受的稀释剂或载体。

30.治疗或预防中枢神经系统障碍的方法，其包括给需要其的患者施用治疗有效量的权利要求1－28中任意一项的游离形式或药学上可接受的盐形式的化合物或权利要求29的药物组合物。

31.根据权利要求30所述的方法，其中所述障碍选自肥胖、焦虑、抑郁(例如难治性抑郁和MDD)、精神病、精神分裂症、睡眠障碍(特别是与精神分裂症和其它精神病学和神经病学疾病相关的睡眠障碍)、性障碍、偏头痛、与头部疼痛相关的病症、社交恐怖、痴呆中的激动(例如阿尔茨海默病中的激动)、孤独症和相关孤独性障碍中的激动、胃肠道病症例如胃肠道动力功能障碍、创伤后应激障碍、冲动控制障碍、间歇性暴躁障碍。

32.根据权利要求30所述的方法，其中所述障碍是一种或多种与痴呆相关的障碍、例如与轻度认知功能损害和痴呆性疾患相关的障碍，所述痴呆性疾患包括老年性痴呆、阿尔茨海默病、皮克病、额颞叶痴呆、副核上性麻痹、卢伊体痴呆、血管性痴呆、亨廷顿舞蹈病、帕金森病、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、唐氏综合征、老年抑郁、韦-科综合征、皮质基底节变性和朊病毒病、孤独症和注意缺陷多动症。

33.根据权利要求30所述的方法，其中所述障碍是涉及血清素5-HT_{2A}、多巴胺D2和/或血清素再摄取转运蛋白(SERT)途径之一的障碍。

34.根据权利要求30－32中任意一项所述的方法，其中所述中枢神经系统障碍是精神病例如精神分裂症、妄想性障碍、具有精神病的重症抑郁、具有精神病症状的双相性精神障碍、短时精神障碍、精神分裂样障碍、分裂情感性障碍或者由医疗条件或物质使用导致的精神病的残留症状，优选地，所述患者患有精神分裂症的残留症状。

35.根据权利要求34所述的方法，其中所述残留期症状选自阴性症状例如感情迟钝、情感退缩、和睦关系差、被动或冷漠的社交退缩、抽象思维困难、缺乏自主性和滔滔不绝的谈话和刻板思想；一般精神病理学症状例如身体关注、焦虑、罪恶感、紧张、怪癖和做出某种姿态、抑郁、行动迟缓、不协同性、奇特思想内容、定向障碍、注意力差、缺乏判断和洞察力、意志紊乱、冲动控制差、偏见和主动社交回避；认知功能损害和睡眠障碍(例如失眠)。

36.根据权利要求30-35中任意一项所述的方法，其还包括施用一种或多种另外的治疗剂例如另外的抗精神病药和/或抗抑郁药和/或安眠药。

37.权利要求36的方法，其中所述一种或多种另外的治疗剂选自抗抑郁药例如调节GABA活性(例如增强活性和有利于GABA传递)的化合物、GABA-B激动剂、5-HT调节剂(例如5-HT_{1A}激动剂、5-HT_{2A}拮抗剂、5-HT_{2A}反激动剂等)、褪黑素激动剂、离子通道调节剂(例如，阻滞剂)、血清素-2拮抗剂/再摄取抑制剂(SARI)、食欲肽受体拮抗剂、H3激动剂、去甲肾上腺素能拮抗剂、甘丙肽激动剂、CRH拮抗剂、人生长激素、生长激素激动剂、雌激素、雌激素激动剂、神经激肽-1药物；和抗精神病药，例如非典型抗精神病药，上述药物是游离形式或药学上可接受的盐形式。

38.权利要求36-37中任意一项的方法，其中所述一种或多种另外的治疗剂是抗精神病药，其选自氯丙嗪、氟哌啶醇、氟哌利多、氟奋乃静、洛沙平、美索达嗪、吗茚酮、奋乃静、匹莫齐特、丙氯拉嗪、丙嗪、硫利达嗪、替沃噻吨、三氟拉嗪、氯氮平、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮、帕潘立酮、阿塞那平、鲁拉西酮、伊潘立酮、卡立拉嗪、氨磺必利、佐替平、舍吲哚，上述药物是游离形式或药学上可接受的盐形式。

39.权利要求36-38中任意一项的方法，其中所述一种或多种另外的治疗剂是抗抑郁药，其选自以下一种或多种：阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、西酞普兰、氯米帕明、地昔帕明、多塞平、度洛西汀、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、丙米嗪、异卡波肼、马普替林、米氮平、奈法唑酮、去甲替林、帕罗西汀、硫酸苯乙肼、普罗替林、舍曲林、反苯环丙胺、曲唑酮、曲米帕明和文法拉辛。

40.权利要求36-39中任意一项的方法，其中所述一种或多种另外的治疗剂是抗抑郁药，其选自选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)、血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)和三环抗抑郁药。

41.权利要求40的方法，其中所述抗抑郁药是SSRI。

有机化合物

[0001] 本申请要求了2014年4月4日提交的美国临时申请No.61/975,502和2014年6月20日提交的美国临时申请No.62/015,120的优先权，通过引用将这些文献各自的内容完整地合并入本文。

发明领域

[0002] 本发明涉及如本文所述的游离形式的、药学上可接受的盐形式的和/或基本上纯的形式的特定的取代的杂环稠合的γ-咔啉类化合物、其药物组合物和用于治疗疾病的方法，所述疾病涉及：5-HT_{2A}受体、血清素转运蛋白(SERT)和/或涉及多巴胺D_1/D_2受体信号传导系统的途径，例如诸如以下的疾病或障碍：焦虑、精神病、精神分裂症、睡眠障碍、性障碍、偏头痛、与头部疼痛相关的病症、社交恐怖、胃肠道障碍例如胃肠道动力功能障碍和肥胖；抑郁和与精神病或帕金森病相关的心境障碍；精神病例如与抑郁相关的精神分裂症；双相性精神障碍；和其它精神病学和神经病学病症；且本发明还涉及与其它活性剂的组合。

[0003] 精神病、特别是精神分裂症侵害全世界1.1％的人口。这种疾病包括三个阶段：先兆期、活动期和残留期。先兆期是早期，其中观察到亚临床征兆和症状。这些症状可包括对通常的追求失去兴趣、脱离朋友和家族成员、意识错乱、难以专注、倦怠和冷漠。活动期的特征在于阳性症状加剧，例如妄想、幻觉和多疑。残留期的特征在于阴性症状，例如情感退缩(emotional withdrawal)、被动社交退缩和刻板思想(stereotyped thinking)；和一般精神病理学症状，包括主动社交回避、焦虑、紧张和身体关注(somatic concern)。残留期症状还通常伴有抑郁、认知功能障碍和失眠。共同地，许多目前市售可得到的抗精神病药物无法良好治疗这些残留期症状，因此通常在治疗后活动期症状已经消退之后观察到这些残留期症状。疾病的该期在患者希望恢复至更有效的和令人愉快的生活时存在，但是由于残留阴性症状和认知功能损害没有得到适当治疗，所以它使得恢复至这样的功能失败。对于不仅能治疗精神病、例如精神分裂症的活动期或急性期症状、而且能治疗其残留期症状的抗精神病药存在迫切需求。此外，对于不具有不期望的与组胺H1和毒蕈碱乙酰胆碱受体系统脱靶相互作用导致的副作用的治疗这些症状的药物存在需求。

[0004] 发明背景

[0005] 已知取代的杂环稠合的γ-咔啉类化合物在治疗中枢神经系统障碍中是5-HT2受体、特别是5-HT_{2A}和5-HT_{2C}受体的激动剂或拮抗剂。这些化合物已经作为用于治疗与5-HT_{2A}受体调节相关的障碍的新化合物公开在美国专利No.6,548,493、7,238,690、6,552,017、6,713,471、7,183,282、U.S.RE39680和U.S.RE39679中，所述与5-HT_{2A}受体调节相关的障碍例如肥胖、焦虑、抑郁、精神病、精神分裂症、睡眠障碍、性障碍、偏头痛、与头部疼痛相关的病症、社交恐怖、胃肠道障碍例如胃肠道动力功能障碍和肥胖。

[0006] PCT/US08/03340(WO 2008/112280)和序号为10/786,935的美国申请公开了制备取代的杂环稠合的γ-咔啉类化合物的方法和这些γ-咔啉类化合物作为血清素激动剂和拮抗剂用于控制和预防中枢神经系统障碍例如成瘾行为和睡眠障碍的用途。

[0007] WO/2009/145900公开了特定的取代的杂环稠合的γ-咔啉类化合物用于治疗精神

病和抑郁性障碍的组合以及具有精神病或帕金森病的患者的睡眠障碍、抑郁性障碍和/或心境障碍的用途。除了与精神病和/或抑郁相关的障碍外，本专利申请还公开了并且要求保护了这些化合物在低剂量下选择性拮抗5-HT_{2A}受体而不影响或以最小程度影响多巴胺D_2受体的用途，从而可用于治疗睡眠障碍而无多巴胺D_2途径的副作用或与常规镇静催眠药(例如苯并二氮杂䓬类)相关的其它途径(例如$GABA_A$受体)的副作用，包括、但不限于发生药物依赖性、肌肉张力过低、虚弱、头痛、视力模糊、眩晕、恶心、呕吐、上腹部痛(epigastric distress)、腹泻、关节疼痛和胸痛。

[0008] 此外，已经发现，这些取代的杂环稠合的γ-咔啉类化合物不仅可有效地治疗精神病的急性症状，而且可治疗其残留症状。因此，公开了单独使用或作为辅助疗法使用这些取代的杂环稠合的γ-咔啉类化合物治疗精神病、特别是精神分裂症的残留症状的方法。参见，例如申请PCT/US2014/68443。

[0009] WO 2009/114181公开了制备特定的杂环稠合的γ-咔啉类化合物的甲苯磺酸加成盐结晶的方法，所述特定的杂环稠合的γ-咔啉类化合物的甲苯磺酸加成盐例如4-((6bR,10aS)-3-甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔林-8(7H)-基)-1-(4-氟苯基)-1-丁酮的甲苯磺酸加成盐。

[0010] WO 2011/133224公开了用于改进制剂例如延长释放/控制释放制剂的取代的杂环稠合的γ-咔啉的前药/代谢物。该申请公开了被4-氟苯基(4-羟基)丁基N-取代的杂环稠合的γ-咔啉显示出相对于含有4-氟苯基丁酮的杂环稠合的γ-咔啉对血清素转运蛋白(SERT)具有高度选择性。然而，这些化合物上的羟基在血浆和脑内与酮相互转化，从而使得其用作4-氟苯基丁酮药物的贮库。尽管取代的杂环稠合的γ-咔啉类及其用途是已知的，但是我们的发明人已经令人惊奇地发现，特定的取代的杂环稠合的γ-咔啉类化合物尽管在体外试验中活性较低，但是在血浆和脑内是在这些活性较低的化合物与具有高度活性的酮药物之间相互转化的。我们的发明人还提供了特定的取代的杂环稠合的γ-咔啉类化合物的前药，其具有改变的药动学特性，例如改变的机制和/或吸收和分布速率，因此可用于改进的制剂和/或控制药物在体内的作用持续时间(例如用于持续释放或控制释放)。

[0011] WO 2013/155505公开了通过在带有羟基的碳上并入烷基取代基而阻断羟基与酮之间的体内相互转化的化合物，从而产生拮抗5-HT_{2A}受体并且还抑制血清素再摄取转运蛋白的化合物。

[0012] 之前公开的酮和醚化合物的主要代谢途经中的一些是细胞色素氧化酶催化的N-去甲基化和O-去甲基化以及酮还原酶催化的酮还原。

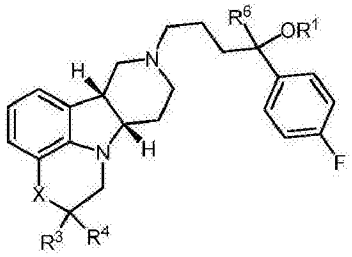
[0013] 发明概述

[0014] 不希望受理论束缚，本发明通过在不同位置上并入氘原子提供了部分限制N-甲基取代基代谢的化合物。认为其中用氘取代了氢的药物化合物通常与非氘代类似物具有类似的生物学活性。因此，本发明提供了含有单-、二-或三氘代N-甲基、或者与N-甲基相邻的单-或二-氘代亚甲基、或者这些氘化取代的任意组合的化合物。本发明还提供了之前公开的醇的O-氘代烷基醚类似物，其也限制O-烷基取代基的代谢。这些新化合物以与其天然氢类似物类似的方式拮抗5-HT_{2A}受体、抑制血清素再摄取转运蛋白、调节多巴胺受体启动的蛋白磷酸化，但具有改善的代谢特性。我们的发明人已经证实，一些代谢不稳定的位置的氘化改善了体外肝微粒体稳定性，而4-氟苯基环的氘化(产生含有2,3,5,6-四氘代-4-氟环的化合

物)不改善微粒体稳定性。

[0015] 本发明还提供了通过在带有羟基的碳上并入氘原子部分或完全阻断体内羟基与酮之间相互转化的另外的化合物,从而产生了具有新颖性的新化合物,其拮抗5-HT_{2A}受体、抑制血清素再摄取转运蛋白并调节多巴胺受体启动的蛋白磷酸化。

[0016] 在第一个方面,本发明提供了游离形式或盐形式的式I的化合物:

[0017] 

式I

[0018] 其中:

[0019] X是N(H)、N(R^5)或O;

[0020] R^5是C_{1-6}烷基,其任选被D取代(例如CH_3、CH_2D、CHD_2或CD_3);

[0021] R^3和R^4各自独立地是H或D;

[0022] R^6是H或D;

[0023] R^1是H;或

[0024] C_{1-6}烷基,其任选被D取代(例如CH_3、CH_2D、CHD_2或CD_3),

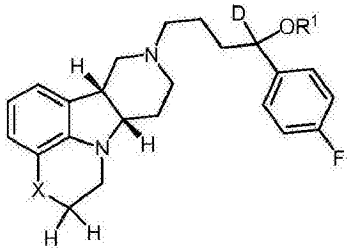
[0025] 或

[0026] 药学上可接受的且生理学上不稳定的基团,例如药学上可接受的且生理学上不稳定的酰基,例如,其中所述不稳定的基团是-C(O)-R^2,且R^2是C_{1-21}烷基,例如直链C_{1-21}烷基;

[0027] 其中D是氘,

[0028] 且条件是R^1、R^2、R^3、R^4、R^5或R^6中至少一个包括至少一个D。

[0029] 在第二个方面,本发明提供了式I-B的化合物:

[0030] 

式I-B

[0031] 其中:

[0032] X是N(H)、N(R^5)或O;

[0033] R^5是C_{1-6}烷基;

[0034] R^1是H;或

[0035] C_{1-6}烷基,或

[0036] 药学上可接受的且生理学上不稳定的基团,例如药学上可接受的且生理学上不稳定的酰基,例如,其中所述不稳定的基团是-C(O)-R^2,且R^2是C_{1-21}烷基,例如直链C_{1-21}烷基,

[0037] 且其中D是氘。

[0038] 在另一个实施方案中，本发明提供了游离形式或盐形式的式I或I-B的化合物，其如下所述：

[0039] 1.1式I或I-B的化合物，其中R^1是H；

[0040] 1.2式I或I-B的化合物，其中R^1是C_{1-6}烷基(例如甲基)；

[0041] 1.3式I或I-B的化合物，其中R^1是任选被D取代的C_{1-6}烷基；

[0042] 1.4式I或I-B的化合物，其中R^1是CH_3；

[0043] 1.5式I或I-B的化合物，其中R^1是CD_3；

[0044] 1.6式I或I-B的化合物，其中R^1是药学上可接受的且生理学上不稳定的基团，例如药学上可接受的且生理学上不稳定的酰基；

[0045] 1.7式I或I-B的化合物，其中R1是-C(O)-R^2，且其中R^2是C_{1-21}烷基；

[0046] 1.8式I或I-B的化合物，其中R1是-C(O)-R^2，且其中R^2是C_{1-15}烷基；

[0047] 1.9式I或I-B的化合物，其中R1是-C(O)-R^2，且其中R^2是C_{1-9}烷基；

[0048] 1.10式I或I-B的化合物，其中R1是-C(O)-R^2，且其中R^2是甲基、乙基或丙基；

[0049] 1.11式I或I-B的化合物，其中R1是-C(O)-R^2，且其中R^2是甲基；

[0050] 1.12式I或I-B或方案1.1-1.11中任意一个的化合物，其中X是N(H)、N(R^5)或O；

[0051] 1.13式I或I-B或方案1.1-1.11中任意一个的化合物，其中X是O；

[0052] 1.14式I或I-B或方案1.1-1.11中任意一个的化合物，其中X是N(H)；

[0053] 1.15式I或I-B或方案1.1-1.11中任意一个的化合物，其中X是N(R^5)，且其中R^5是C_{1-4}烷基；

[0054] 1.16式I或I-B或方案1.1-1.11中任意一个的化合物，其中X是N(R^5)，且其中R^5或CH_3；

[0055] 1.17式I或I-B或方案1.1-1.11中任意一个的化合物，其中X是N(R^5)，且其中R^5是CD_3；

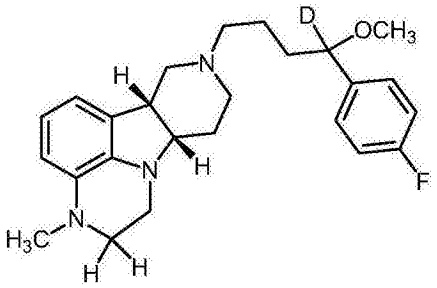
[0056] 1.18式I或I-B或方案1.1-1.17中任意一个的化合物，其中R^3是D；

[0057] 1.19式I或I-B或方案1.1-1.17中任意一个的化合物，其中R^4是D；

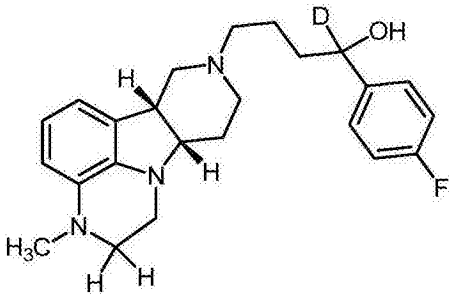
[0058] 1.20式I或I-B或方案1.1-1.17中任意一个的化合物，其中R^3和R^4是D；

[0059] 1.21式I或I-B或方案1.1-1.20中任意一个的化合物，其中X是N(R^5)，且R^5是CD_3，且R^3和R^4均是D；

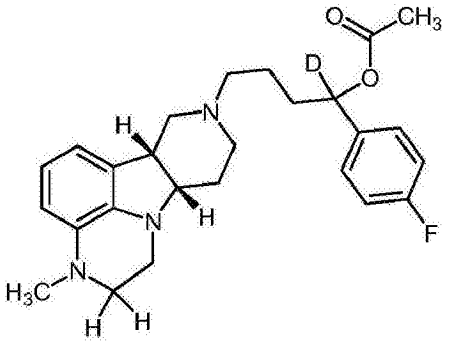
[0060] 1.22式I或I-B或方案1.1-1.21中任意一个的化合物，其中所述化合物是：

[0061] 

[0062] 1.23式I或I-B或1.1-1.21中任意一个的化合物，其中所述化合物是：

[0063] 

[0064] 1.24式I或I-B或1.1-1.21中任意一个的化合物，其中所述化合物是：

[0065] 

[0066] 1.25式I或I-B或1-1.21中任意一个的化合物，其中所述化合物是基本上纯的非对映体形式(即，基本上不含其它非对映体)；

[0067] 1.26式I或I-B或1-1.21中任意一个的化合物，其中所述化合物具有大于70％、优选大于80％、更优选大于90％、最优选大于95％的非对映体过量。

[0068] 在第一个或第二个方面的另一个实施方案中，本发明提供了游离形式或盐形式的式I的化合物，其如下所述：

[0069] 4.1式I的化合物或1-1.26中任意一项的化合物，所述盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、氨基磺酸盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、乙醇酸盐、硬脂酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、双羟萘酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、苯基乙酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、对氨基苯磺酸盐、2-乙酰氧基苯甲酸盐、富马酸盐、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙二磺酸盐、草酸盐、羟乙磺酸盐等；

[0070] 4.2式I或I-B或方案4.1的化合物，其中所述盐是富马酸加成盐；

[0071] 4.3式I或I-B或方案4.1的化合物，其中所述盐是磷酸加成盐；

[0072] 4.4式I或I-B或方案4.1的化合物，其中所述盐是甲苯磺酸加成盐。

[0073] 在第三个方面，本发明提供了药物组合物，其包含游离形式或药学上可接受的盐形式的式I或I-B或1-1.26或4.1-4.4中任意一项的化合物(本发明的化合物)以及与其混合的药学上可接受的稀释剂或载体，例如提供立即释放或提供持续释放或延迟释放。

[0074] 在第三个方面的另一个实施方案中，本发明的药物组合物用于持续释放或延迟释放、例如贮库制剂。在一个实施方案中，贮库制剂包含在聚合物基质中的本发明的化合物。在另一个实施方案中，本发明的化合物被分散在或溶解在聚合物基质内。在另一个实施方案中，所述聚合物基质包含用于贮库制剂的标准聚合物，例如选自以下的聚合物：羟基脂肪酸的聚酯及其衍生物、或α-氰基丙烯酸烷基酯的聚合物、聚草酸亚烷基二醇酯(polyalkylene oxalate)、聚(原酸酯)、聚碳酸酯、聚原碳酸酯(polyortho-carbonate)、聚(氨基酸)、透明质酸酯、和其混合物。在另一个实施方案中，聚合物选自聚丙交酯、聚d,l-丙

交酯、聚乙交酯、PLGA 50:50、PLGA 75:25、PLGA 85:15和PLGA 90:10聚合物。在另一个实施方案中，聚合物选自聚(乙醇酸)、聚-D,L-乳酸、聚-L-乳酸、上述物质的共聚物、聚(脂族羧酸)、共聚草酸酯(copolyoxalate)、聚己内酯、聚二噁烷酮(polydioxonone)、聚(原碳酸酯)、聚(缩醛)、聚(乳酸-己内酯)、聚原酸酯、聚(乙醇酸-己内酯)、聚酸酐和天然聚合物，包括清蛋白、酪蛋白、和蜡例如甘油单硬脂酸酯和二硬脂酸酯等。在一个特定的实施方案中，聚合物基质包含聚(d,l-丙交酯-共-乙交酯)。如上文所述的组合物中的任意一个可以是其中所述组合物与药学上可接受的稀释剂或载体混合的药物组合物。

[0075] 如上文所述的(药物)贮库组合物特别可用于持续释放或延迟释放，其中本发明的化合物在聚合物基质降解时被释放。这些组合物可以被配制用于历经至多180天、例如约14天至约30天至约180天的一段时间控制释放和/或持续释放本发明的化合物(例如，配制成贮库组合物)。例如，聚合物基质可以历经约30天、约60天或约90天的一段时间降解并释放本发明的化合物。在另一个实例中，聚合物基质可以历经约120天或约180天的一段时间降解并释放本发明的化合物。

[0076] 在还有另一个实施方案中，本发明的药物组合物、特别是本发明的贮库组合物被配制用于通过注射施用。

[0077] 在第四个方面，本发明提供了在口服持续释放或延迟释放制剂中的上文所述的本发明的化合物。例如，本发明提供了用于递送本发明的化合物的渗透控制释放口服递送系统(osmotic controlled release oral delivery system,OROS)，例如，与WO 2000/35419和EP 1 539 115(美国公开号2009/0202631)中所述的系统类似，通过引用将这些文献各自的内容完整地合并入本文。因此，在该方面的一个实施方案中，本发明提供了药物组合物或装置，其包含(a)含有上文所述的游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明的化合物或本发明的药物组合物的明胶胶囊；(b)位于所述明胶胶囊上的多层壁，按照从胶囊向外的顺序其包含：(i)屏障层，(ii)可膨胀层，和(iii)半渗透层(semipermeable layer)；和(c)通过壁形成的或可通过壁形成的孔。(组合物P.1)

[0078] 在该方面的另一个实施方案中，本发明提供了包含明胶胶囊的组合物，所述明胶胶囊含有液体的、上文所述的游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明的化合物或本发明的药物组合物，所述明胶胶囊被复合壁包围，所述复合壁包含与明胶胶囊外表面接触的屏障层、与屏障层接触的可膨胀层、围绕可膨胀层的半渗透层、和在壁中形成的或可在壁中形成的出口孔。(组合物P.2)

[0079] 在第四个方面的还有另一个实施方案中，本发明提供了包含明胶胶囊的组合物，所述明胶胶囊含有液体的、上文所述的游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明的化合物或本发明的药物组合物，所述明胶胶囊被复合壁包围，所述复合壁包含与明胶胶囊外表面接触的屏障层、与屏障层接触的可膨胀层、围绕可膨胀层的半渗透层、和在壁中形成的或可在壁中形成的出口孔，其中所述屏障层在可膨胀层与出口孔处的环境之间形成密封物。(组合物P.3)

[0080] 在第四个方面的还有另一个实施方案中，本发明提供了包含明胶胶囊的组合物，所述明胶胶囊含有液体的、上文所述的游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明的化合物或本发明的药物组合物，所述明胶胶囊被以下层包围：与明胶胶囊外表面接触的屏障层、与一部分屏障层接触的可膨胀层、至少围绕可膨胀层的半渗透层、和在剂型中形成的或可

在剂型中形成的出口孔，所述出口孔从明胶胶囊的外表面延伸至使用环境。(组合物P.4)。可膨胀层可以在一个或多个离散的部分、例如位于明胶胶囊相对侧或相对端的两个部分中形成。

[0081] 在第四个方面的一个特定的实施方案中，渗透-控制释放口服递送系统中(即，组合物P.1-P.4中)的本发明的化合物是液体配制物，该配制物可以是纯粹的液体活性剂、在溶液、混悬液、乳剂或自乳化组合物等中的液体活性剂。

[0082] 关于包括明胶胶囊、屏障层、可膨胀层、半渗透层和孔特征的渗透-控制释放口服递送系统组合物的更多的信息可以在WO 2000/35419中找到，通过引用将该文献的内容完整地合并入本文。用于本发明的化合物或药物组合物的其它渗透-控制释放口服递送系统可以在EP 1 539 115(美国公开号2009/0202631)中找到，通过引用将该文献的内容完整地合并入本文。

[0083] 因此，在第四个方面的另一个实施方案中，本发明提供了组合物或装置，其包含(a)两个或多个层，所述的两个或多个层包含第一层和第二层，所述第一层包含上文所述的游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明的化合物或药物组合物，所述第二层包含聚合物；(b)包围所述的两个或多个层的外壁；和(c)在所述外壁中的孔。(组合物P.5)

[0084] 组合物P.5优选利用包围三层芯的半渗透膜：在这些实施方案中，第一层被称作第一药物层并且含有少量的药物(例如本发明的化合物)和渗透剂(osmotic agent)例如盐，被称作第二药物层的中间层含有更高量的药物、赋形剂并且不含有盐；被称作推进层的第三层含有渗透剂并且不含有药物。通过胶囊形片剂的第一药物层末端上的膜钻至少一个孔。(组合物P.6)

[0085] 组合物P.5或P.6可以包含：确定隔室的膜，所述膜包围着内保护性底衣，在其中形成或可在其中形成至少一个出口孔，且该膜的至少一部分是半渗透性的；与所述膜的所述半渗透部分进行流体沟通的远离出口孔的隔室内的可膨胀层；与出口孔相邻的第一药物层；和位于第一药物层与可膨胀层之间的隔室内的第二药物层，所述的药物层包含游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明的化合物。根据第一药物层和第二药物层的相对粘度，得到不同的释放特性。必须鉴定每层的最佳粘度。在本发明中，通过添加盐氯化钠调节粘度。从芯中的递送特性取决于药物层各自的重量、制剂和厚度。(组合物P.7)

[0086] 在一个特定的实施方案中，本发明提供了组合物P.7，其中第一药物层包含盐且第二药物层不含有盐。组合物P.5-P.7可以任选包含在膜与药物层之间的流动促进层。组合物P.1-P.7被统称为渗透-控制释放口服递送系统组合物。

[0087] 在第五个方面，本发明提供了治疗或预防中枢神经系统障碍的方法(方法I)，其包括给需要其的患者施用游离形式或方案4.1-4.4中任意一项所述的药学上可接受的盐形式的式I或I-B或方案1-1.26中任意一项的化合物或上文所述的药物组合物。

[0088] 在第五个方面的另一个实施方案中，本发明提供了方法I，其中所述方法进一步如下面的方案中所述：

[0089] 7.1方法I，其中所述的中枢神经系统障碍是一种或多种与痴呆相关的障碍，例如与轻度认知功能损害和痴呆性疾患相关的障碍，所述痴呆性疾患包括老年性痴呆、阿尔茨海默病、皮克病、额颞叶痴呆(fronto-temporal dementia)、副核上性麻痹(parasupranculear palsy)、卢伊体痴呆(dementia with Lewy bodies)、血管性痴呆、亨

廷顿舞蹈病、帕金森病、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、唐氏综合征、老年抑郁(elderly depression)、韦-科综合征、皮质基底节变性和朊病毒病、孤独症和注意缺陷多动症，如WO 2013/155506中所公开，通过引用将该文献的内容完整地合并入本文；

[0090] 7.2方法I或7.1，其中所述的与痴呆相关的障碍选自(1)行为或心境障碍，例如激动/兴奋、攻击/暴力行为、愤怒、身体或情感暴发(physical or emotional outbursts)；(2)精神病；(3)抑郁；和(4)睡眠障碍；

[0091] 7.3方法I或7.1，其中所述的中枢神经系统障碍是激动/兴奋、攻击/暴力行为、愤怒、身体或情感暴发，如WO 2013/155504中所公开，通过引用将该文献的内容完整地合并入本文；

[0092] 7.4方法I，其中所述的中枢神经系统障碍是选自以下的障碍：肥胖、焦虑、抑郁(例如难治性抑郁(refractory depression)和重症抑郁性障碍(major depressive disorder)(MDD)、精神病、精神分裂症、睡眠障碍(特别是与精神分裂症和其它精神病学和神经病学疾病相关的睡眠障碍)、性障碍、偏头痛、与头部疼痛相关的病症、社交恐怖、痴呆中的激动(例如阿尔茨海默病中的激动)、孤独症和相关孤独性障碍中的激动、和胃肠道病症例如胃肠道动力功能障碍；

[0093] 7.5方法I或7.1-7.4中的任意一项，其中所述的中枢神经系统障碍是WO/2009/145900中类似地描述的涉及血清素5-HT_{2A}、多巴胺D_1/D_2受体系统和/或血清素再摄取转运蛋白(SERT)途径的障碍，通过引用将该文献的内容完整地合并入本文；

[0094] 7.6方法I或方案7.1-7.5中的任意一项，其中所述的中枢神经系统障碍是涉及血清素再摄取转运蛋白(SERT)途径的障碍；

[0095] 7.7方法I或方案7.1-7.6中的任意一项，其中所述的中枢神经系统障碍是选自以下的障碍：(i)患有抑郁的患者中的精神病例如精神分裂症；(2)患有精神病例如精神分裂症的患者中的抑郁；(3)与精神病例如精神分裂症或帕金森病相关的心境障碍；和(4)与精神病例如精神分裂症或帕金森病相关的睡眠障碍；(5)抑郁；(6)焦虑；(7)创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder)；或(8)冲动控制障碍例如间歇性暴躁障碍(intermittent explosive disorder)；

[0096] 7.8方法I或方案7.1-7.7中的任意一项，其中所述的中枢神经系统障碍是精神病，例如精神分裂症，且所述患者是患有抑郁的患者；

[0097] 7.9方法I或方案7.1-7.8中的任意一项，其中所述患者不能耐受常规抗精神病药物的副作用，所述常规抗精神病药物例如氯丙嗪、氟哌啶醇、氟哌利多、氟奋乃静、洛沙平、美索达嗪、吗茚酮、奋乃静、匹莫齐特、丙氯拉嗪、丙嗪、硫利达嗪、替沃噻吨、三氟拉嗪、氯氮平、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮和齐拉西酮；

[0098] 7.10方法I或方案7.1-7.9中的任意一项，其中所述患者不能耐受常规抗精神病药物例如氟哌啶醇、阿立哌唑、氯氮平、奥氮平、喹硫平、利培酮和齐拉西酮的副作用；

[0099] 7.11方法I或方案7.1-7.10中的任意一项，其中所述障碍是抑郁且所述患者是患有精神病例如精神分裂症或帕金森病的患者；

[0100] 7.12方法I或方案7.1-7.6中的任意一项，其中所述障碍是睡眠障碍且所述患者患有抑郁；

[0101] 7.13方法I或7.1-7.6中的任意一项，其中所述的一种或多种障碍是睡眠障碍且所

述患者患有精神病例如精神分裂症；

[0102] 7.14方法I或7.1-7.6中的任意一项，其中所述的一种或多种障碍是睡眠障碍且所述患者患有帕金森病；

[0103] 7.15方法I或7.1-7.6中的任意一项，其中所述的一种或多种障碍是睡眠障碍且所述患者患有抑郁症和精神病例如精神分裂症或帕金森病。

[0104] 7.16方法I或7.1-7.6中的任意一项，其中所述的中枢神经系统障碍是精神病例如精神分裂症(例如残留亚型)、妄想性障碍(例如身体型)、具有精神病的重症抑郁、具有精神病症状的双相性精神障碍、短时精神障碍(brief psychotic disorder)、分裂情感性障碍或者由医疗条件或物质使用导致的精神病的残留症状。优选地，所述患者患有精神分裂症的残留症状；

[0105] 7.17方法I或7.1-7.6中的任意一项，其中所述的残留期症状包括：阴性症状，例如感情迟钝、情感退缩、和睦关系差(poor rapport)、被动或冷漠的社交退缩(passive or apathetic social withdrawal)、抽象思维困难、缺乏自主性(lack of spontaneity)和滔滔不绝的谈话(flow of conversation)和刻板思想；一般精神病理学症状，例如身体关注、焦虑、罪恶感、紧张、怪癖(mannerisms)和做出某种姿态(posturing)、抑郁、行动迟缓(motor retardation)、不协同性(uncooperativeness)、奇特思想内容(unusual thought content)、定向障碍、注意力差(poor attention)、缺乏判断和洞察力、意志紊乱(disturbance of volition)、冲动控制差(poor impulse control)、偏见和主动社交回避；认知功能损害和睡眠障碍(例如失眠)；

[0106] 7.18上述方法中的任意一个，其中有效量是1mg-1000mg，优选2.5mg-50mg，更优选1-40mg，例如1-10mg，例如10mg、20mg、大于20mg，例如30mg、40mg；

[0107] 7.19上述方法的任意一个，其中有效量是1mg-100mg/天，优选2.5mg-50mg/天，更优选1-40mg/天，例如1-10mg/天，例如10mg/天，20mg/天，大于20mg/天，例如30mg/天、40mg/天；

[0108] 7.20上述方法中的任意一个，其中所治疗的病症是运动障碍，例如在接受多巴胺能药物的患者中的运动障碍，所述的多巴胺能药物例如是选自以下的药物：左旋多巴和左旋多巴辅助物(levodopa adjunct)(卡比多巴、COMT抑制剂、MAO-B抑制剂)、多巴胺激动剂、和抗胆碱能药，例如左旋多巴；

[0109] 7.21上述方法中的任意一个，其中所述患者患有帕金森病。

[0110] 7.22上述方法中的任意一个，其中所述患者对选择性血清素再摄取抑制剂不响应，所述选择性血清素再摄取抑制剂例如选自以下物质中的一种或多种：西酞普兰(Celexa,Cipramil,Cipram,Dalsan,Recital,Emocal,Sepram,Seropram,Citox,Cital)；达泊西汀(Priligy)；依他普仑(Lexapro,Cipralex,Seroplex,Esertia)；氟西汀(Depex,Prozac,Fontex,Seromex,Seronil,Sarafem,Ladose,Motivest,Flutop,Fluctin(EUR),Fluox(NZ),Depress(UZB),Lovan(AUS),Prodep(IND))；氟伏沙明(Luvox,Fevarin,Faverin,Dumyrox,Favoxil,Movox)；吲达品(Upstene)；帕罗西汀(Paxil,Seroxat,Sereupin,Aropax,Deroxat,Divarius,Rexetin,Xetanor,Paroxat,Loxamine,Deparoc)；舍曲林(Zoloft,Lustral,Serlain,Asentra)；维拉佐酮(Viibryd)；或齐美利定(Zelmid,Normud)。

[0111] 7.23上述方法中的任意一项，其中所述患者还正在接受选择性血清素再摄取抑制剂，例如选自以下物质的一种或多种：西酞普兰(Celexa,Cipramil,Cipram,Dalsan,Recital,Emocal,Sepram,Seropram,Citox,Cital)；达泊西汀(Priligy)；依他普仑(Lexapro,Cipralex,Seroplex,Esertia)；氟西汀(Depex,Prozac,Fontex,Seromex,Seronil,Sarafem,Ladose,Motivest,Flutop,Fluctin(EUR),Fluox(NZ),Depress(UZB),Lovan(AUS),Prodep(IND))；氟伏沙明(Luvox,Fevarin,Faverin,Dumyrox,Favoxil,Movox)；吲达品(Upstene)；帕罗西汀(Paxil,Seroxat,Sereupin,Aropax,Deroxat,Divarius,Rexetin,Xetanor,Paroxat,Loxamine,Deparoc)；舍曲林(Zoloft,Lustral,Serlain,Asentra)；维拉佐酮(Viibryd)；或齐美利定(Zelmid,Normud)。

[0112] 7.24上述方法中的任意一个，其中所述患者患有孤独症谱系障碍(autistic spectrum disorder)，例如孤独症或阿斯波哥尔综合征。

[0113] 7.25上述方法中的任意一个，其中所述患者患有痴呆，例如与轻度认知受损和痴呆性疾患相关的障碍，所述痴呆性疾患包括老年性痴呆、阿尔茨海默病、皮克病、额颞叶痴呆、副核上性麻痹、卢伊体痴呆、血管性痴呆、亨廷顿舞蹈病、帕金森病、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、唐氏综合征、老年抑郁、韦-科综合征、皮质基底节变性和朊病毒病、孤独症和注意缺陷多动症。

[0114] 7.26以上方法中的任意一个，其中所述患者还正在接受游离形式或药学上可接受的盐形式的胆碱酯酶抑制剂(例如乙酰胆碱酯酶抑制剂)或N-甲基D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂。

[0115] 7.27方法7.26，其中所述的胆碱酯酶抑制剂(例如乙酰胆碱酯酶抑制剂)选自游离形式或药学上可接受的盐形式的他克林、利伐斯的明(Exelon)、多奈哌齐(Aricept)和加兰他敏(Razadyne，以前称为Reminyl))。

[0116] 7.28方法7.26，其中所述的胆碱酯酶抑制剂(例如乙酰胆碱酯酶抑制剂)是游离形式或药学上可接受的盐形式的多奈哌齐。

[0117] 7.29方法7.26，其中所述的NMDA受体拮抗剂是游离形式或药学上可接受的盐形式的美金刚。

[0118] 7.30以上方法中的任意一个，其还包括施用一种或多种另外的治疗剂，例如另外的抗精神病药和/或抗抑郁药和/或安眠药；

[0119] 7.31方法7.30，其中所述的一种或多种另外的治疗剂选自抗抑郁药，例如调节GABA活性(例如增强活性和有利于GABA传递)的化合物、GABA-B激动剂、5-HT调节剂(例如5-HT_{1A}激动剂、5-HT_{2A}拮抗剂、5-HT_{2A}反激动剂等)、褪黑素激动剂、离子通道调节剂(例如，阻滞剂)、血清素-2拮抗剂/再摄取抑制剂(SARI)、食欲肽(orexin)受体拮抗剂、H3激动剂、去甲肾上腺素能拮抗剂、甘丙肽激动剂、CRH拮抗剂、人生长激素、生长激素激动剂、雌激素、雌激素激动剂、神经激肽-1药物；和抗精神病药，例如非典型抗精神病药，上述药物是游离形式或药学上可接受的盐形式；

[0120] 7.32方法7.30或7.31，其中所述的一种或多种另外的治疗剂是抗精神病药，例如氯丙嗪、氟哌啶醇、氟哌利多、氟奋乃静、洛沙平、美索达嗪、吗茚酮、奋乃静、匹莫齐特、丙氯拉嗪、丙嗪、硫利达嗪、替沃噻吨、三氟拉嗪、氯氮平、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮、帕潘立酮、阿塞那平(asenapine)、鲁拉西酮(lurasidone)、伊潘立酮、卡立拉嗪

(cariprazine)、氨磺必利、佐替平(zotepine)、舍吲哚,其中所述的一种或多种另外的治疗剂作为式I的化合物的辅助物(adjunct)施用或者式I的化合物是所述的一种或多种另外的治疗剂的辅助物。

[0121] 在第五个方面的一个特定的实施方案中,本发明提供了用于治疗或预防上文所述的中枢神经系统障碍的方法(方法IP),其包括给需要其的患者施用:

[0122] 7.4P游离形式或4.1-4.4中任意一项所述的(药学上可接受的)盐形式的式I或I-B或方案1-1.26中任意一项的化合物;

[0123] 7.8P上文所述的药物或贮库组合物;或

[0124] 7.11P上文所述的渗透-控制释放口服递送系统组合物。

[0125] 在第五个方面的另一个实施方案中,本发明提供了方法IP,其中所述方法进一步如方案7.1-7.32中任意一个所述。

[0126] 在第五个方面的一个特定的实施方案中,本发明提供了方法I、IP或7.1-7.32中任意一项,其中所述障碍是精神分裂症或睡眠障碍。

[0127] 在第五个方面的一个特定的实施方案中,本发明提供了方法I、IP或7.1-7.32中任意一项,其中所述障碍是抑郁或焦虑。

[0128] 在第五个方面的一个特定的实施方案中,本发明提供了方法I、IP或7.1-7.32中任意一项,其中所述障碍是创伤后应激障碍或冲动控制障碍,例如间歇性暴躁障碍。

[0129] 在第五个方面的一个特定的实施方案中,本发明提供了方法I、IP或7.1-7.32中的任意一项,其中所述障碍是患有痴呆、例如老年性痴呆、阿尔茨海默病、皮克病、额颞叶痴呆、副核上性麻痹、卢伊体痴呆、血管性痴呆、亨廷顿舞蹈病、帕金森病、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、唐氏综合征、老年抑郁、韦-科综合征、皮质基底节变性、朊病毒病、孤独症和/或注意缺陷多动症的患者中的创伤后应激障碍或冲动控制障碍,例如间歇性暴躁障碍。

[0130] 在第五个方面的还有另一个实施方案中,本发明提供了方法I、IP或7.1-7.32中的任意一项,其中施用本发明的贮库组合物用于历经从约14天、约30天至约180天的一段时间、优选历经约30天、约60天或约90天的一段时间控制释放和/或持续释放本发明的化合物。控制释放和/或持续释放特别可用于防止发生治疗的过早中断,特别是可用于抗精神病药物治疗,其中常发生不依从或不遵守用药方案。

[0131] 在第六个方面,本发明提供了用于预防或治疗一种或多种睡眠障碍、激动、攻击行为、创伤后应激障碍和/或冲动控制障碍、例如间歇性暴躁障碍的方法(方法II),其包括给需要其的患者施用以下方案中所述的化合物:

[0132] 8.1游离形式或4.1-4.4中任意一项所述的(药学上可接受的)盐形式的式I或I-B或方案1-1.26中任意一项的化合物;

[0133] 8.2上文所述的药物或贮库组合物;

[0134] 8.3上文所述的渗透-控制释放口服递送系统组合物。

[0135] 在第六个方面的一个实施方案中,本发明提供了方法II或8.1-8.3中的任意一项,其中所述障碍是睡眠障碍。在第五个方面的另一个实施方案中,本发明提供了方法II,其中所述障碍是激动、攻击行为、创伤后应激障碍和/或冲动控制障碍,例如间歇性暴躁障碍。

[0136] 在第六个方面的另一个实施方案中,本发明提供了方法II、8.1-8.3,其中所述睡眠障碍是睡眠维持性失眠(sleep maintenance insomnia)、频繁醒来(frequent

awakening)和感觉未恢复精神的醒来(waking up feeling unrefreshed)；

[0137] 8.11上述方法中的任意一个，其中所述睡眠障碍是睡眠维持性失眠；

[0138] 8.12上述方法中的任意一个，其中有效量是1mg-10mg/天，例如1-5mg/天，优选2.5-5mg/天，更优选10mg/天；

[0139] 8.13上述方法中的任意一个，其中有效量是2.5mg/天或5mg/天或10mg/天；

[0140] 8.4上述方法中的任意一个，其中所述睡眠障碍是患有运动障碍或处于运动障碍风险中的患者、例如接受选自左旋多巴和左旋多巴辅助物(卡比多巴、COMT抑制剂、MAO-B抑制剂)、多巴胺激动剂和抗胆碱能药的多巴胺能药物、例如接受左旋多巴的患者中的睡眠障碍；

[0141] 8.15上述方法中的任意一个，其中所述患者患有帕金森病。

[0142] 本发明的化合物提供了对5-HT_{2A}、SERT和/或D_2受体相关障碍的有效治疗，而没有WO 2009/145900中类似地公开的和请求保护的锥体束外副作用或者有最低限度的WO 2009/145900中类似地公开的和请求保护的锥体束外副作用，通过引用将该文献的内容完整地合并入本文。因此，本发明的化合物、本发明的药物组合物或本发明的贮库组合物可以与第二治疗剂组合使用，特别是以比各活性剂作为单一疗法使用时更低的剂量组合使用，以便增强组合的活性剂的治疗活性，而不导致常规单一疗法中常发生的不希望的副作用。因此，本发明的化合物可以与其它抗抑郁药、抗精神病药、其它催眠药和/或用于治疗帕金森病或心境障碍或痴呆的物质同时、相继或同期(contemporaneously)施用。在另一个实例中，通过施用与一种或多种游离形式或盐形式的第二治疗剂组合的本发明的化合物可以减少或最小化副作用，其中(i)一种或多种所述的第二治疗剂的剂量或(ii)本发明的化合物和第二治疗剂这二者的剂量低于所述活性剂/化合物作为单一疗法被施用时的剂量。在一个特定的实施方案中，本发明的化合物可用于治疗接受例如选自左旋多巴和左旋多巴辅助物(卡比多巴、COMT抑制剂、MAO-B抑制剂)、多巴胺激动剂和抗胆碱能药的多巴胺能药物的患者中的运动障碍，例如用于治疗帕金森病。

[0143] 因此，在第七个方面，本发明提供了例如方法I或I_p或方案7.1-7.32中的任意一项，或者方法II或8.1-8.15中的任意一项，其还包括一种或多种选自以下的治疗剂：调节GABA活性(例如增强活性和有利于GABA传递)的化合物、GABA-B激动剂、5-HT调节剂(例如5-HT_{1A}激动剂、5-HT_{2A}拮抗剂、5-HT_{2A}反激动剂等)、褪黑素激动剂、离子通道调节剂(例如阻滞剂)、血清素-2拮抗剂/再摄取抑制剂(SARI)、食欲肽受体拮抗剂、H3激动剂或拮抗剂、去甲肾上腺素能激动剂或拮抗剂、甘丙肽激动剂、CRH拮抗剂、人生长激素、生长激素激动剂、雌激素、雌激素激动剂、神经激肽-1药物、抗抑郁药和抗精神病药，例如非典型的抗精神病药，所述治疗剂是游离形式或药学上可接受的盐形式的(分别是方法I-A和II-A)。

[0144] 在第七个方面的另一个实施方案中，方法I-A和II-A、方法I、方法I_p或方案7.1-7.32中任意一项，或者方法II或8.1-8.15中的任意一项，其还包括一种或多种选自游离形式或药学上可接受的盐形式的胆碱酯酶抑制剂(例如乙酰胆碱酯酶抑制剂)或N-甲基D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂的治疗剂。在一个特定的实施方案中，所述胆碱酯酶抑制剂(例如乙酰胆碱酯酶抑制剂)选自游离形式或药学上可接受的盐形式的他克林、利伐斯的明(Exelon)、多奈哌齐(Aricept)和加兰他敏(Razadyne，以前称为Reminyl))。在另一个实施方案中，所述胆碱酯酶抑制剂(例如乙酰胆碱酯酶抑制剂)是游离形式或药学上可接受的盐

形式的多奈哌齐。在另一个实施方案中，NMDA受体拮抗剂是游离形式或药学上可接受的盐形式的美金刚。

[0145] 在第七个方面的另一个实施方案中，本发明提供了下面的方法I-A或II-A，其还包括一种或多种治疗剂。

[0146] 9.1方法I-A或II-A，其中所述的一种或多种治疗剂是调节GABA活性(例如增强活性和有利于GABA传递)的化合物)；

[0147] 9.2方法I-A或II-A或9.1，其中所述的GABA化合物选自多塞平、阿普唑仑、溴西泮、氯巴占、氯硝西泮、氯氮䓬、地西泮、氟硝西泮、氟西泮、劳拉西泮、咪达唑仑、硝西泮、奥沙西泮、替马西泮、三唑仑、英地普隆、佐匹克隆、艾司佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦、gabaxadol、氨己烯酸、噻加宾、EVT 201(Evotec Pharmaceuticals)和艾司唑仑中的一种或多种；

[0148] 9.3方法I-A或II-A，其中所述治疗剂是另外的$5HT_{2A}$拮抗剂；

[0149] 9.4方法I-A或II-A或9.3，其中所述另外的$5HT_{2A}$拮抗剂选自酮色林、利培酮、依利色林、氟利色林(volinanserin)(Sanofi-Aventis，法国)、普凡色林(pruvanserin)、MDL 100907(Sanofi-Aventis，法国)、HY 10275(Eli Lilly)、APD 125(Arena Pharmaceuticals，San Diego，CA)和AVE8488(Sanofi-Aventis，法国)中的一种或多种；方法I-A或II-A、9.3或9.4，其另外还选自哌马色林(pimavanserin)(ACP-103)和苯噻啶；

[0150] 9.5方法I-A或II-A，其中所述治疗剂是褪黑素激动剂；

[0151] 9.6方法I-A或II-A或9.5，其中所述的褪黑素激动剂选自褪黑素、雷美替胺(**ROZEREM®**，Takeda Pharmaceuticals，日本)、VEC-162(Vanda Pharmaceuticals，Rockville，MD)、PD-6735(Phase II Discovery)和阿戈美拉汀中的一种或多种；

[0152] 9.7方法I-A或II-A，其中所述治疗剂是离子通道阻滞剂；

[0153] 9.8方法I-A或II-A或9.7，其中所述离子通道阻滞剂是拉莫三嗪、加巴喷丁和普加巴林中的一种或多种。

[0154] 9.9方法I-A或II-A，其中所述治疗剂是食欲肽受体拮抗剂；

[0155] 9.10方法I-A或II-A或9.9，其中食欲肽受体拮抗剂选自食欲肽、1,3-联芳基脲、SB-334867-a(GlaxoSmithKline，UK)、GW649868(GlaxoSmithKline)和苯甲酰胺衍生物；

[0156] 9.11方法I-A或II-A，其中所述治疗剂是血清素-2拮抗剂/再摄取抑制剂(SARI)；

[0157] 9.12方法I-A或II-A或9.11，其中所述的血清素-2拮抗剂/再摄取抑制剂(SARI)选自一种或多种Org 50081(Organon-Netherlands)、利坦色林、奈法唑酮、奈法唑酮片剂和曲唑酮；

[0158] 9.13方法I-A或II-A，其中所述治疗剂是$5HT_{1a}$激动剂；

[0159] 9.14方法I-A或II-A或9.13，其中所述的$5HT_{1a}$激动剂选自瑞匹诺坦、沙立佐坦、依他匹隆、丁螺环酮和MN-305(MediciNova，San Diego，CA)中的一种或多种；

[0160] 9.15方法I-A或II-A，其中所述治疗剂是神经激肽-1药物；

[0161] 9.16方法I-A或II-A或9.15，其中所述的神经激肽-1药物是卡索匹坦(GlaxoSmithKline)；

[0162] 9.17方法I-A或II-A，其中所述治疗剂是抗精神病药；

[0163] 9.18方法I-A或II-A或9.17，其中所述抗精神病药选自氯丙嗪、氟哌啶醇、氟哌利

多、氟奋乃静、洛沙平、美索达嗪、吗茚酮、奋乃静、匹莫齐特、丙氯拉嗪、丙嗪、硫利达嗪、替沃噻吨、三氟拉嗪、氯氮平、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮和帕潘立酮；

[0164] 9.19方法I-A或II-A，其中所述治疗剂是抗抑郁药；

[0165] 9.20方法I-A或II-A或9.19，其中所述抗抑郁药选自阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、西酞普兰、氯米帕明、地昔帕明、多塞平、度洛西汀、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、丙米嗪、异卡波肼、马普替林、米氮平、奈法唑酮、去甲替林、帕罗西汀、硫酸苯乙肼(phenelazine sulfate)、普罗替林、舍曲林、反苯环丙胺、曲唑酮、曲米帕明和文法拉辛；

[0166] 9.21方法I-A或II-A、9.17或9.18，其中所述抗精神病药是非典型抗精神病药；

[0167] 9.22方法I-A或II-A或9.17-9.21中的任意一项，其中所述非典型抗精神病药选自氯氮平、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮和帕潘立酮；

[0168] 9.23方法I-A或II-A，其中所述治疗剂选自方法9.1-9.22中的任意一个，例如选自莫达非尼、阿莫非尼、多塞平、阿普唑仑、溴西泮、氯巴占、氯硝西泮、氯氮䓬、地西泮、氟硝西泮、氟西泮、劳拉西泮、咪达唑仑、硝西泮、奥沙西泮、替马西泮、三唑仑、英地普隆、佐匹克隆、艾司佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦、gabaxadol、氨己烯酸、噻加宾、EVT 201(Evotec Pharmaceuticals)、艾司唑仑、酮色林、利培酮、依利色林、氟利色林(Sanofi-Aventis,法国)、普凡色林、MDL 100907(Sanofi-Aventis,法国)、HY 10275(Eli Lilly)、APD 125(Arena Pharmaceuticals,SanDiego,CA)、AVE8488(Sanofi-Aventis,法国)、瑞匹诺坦、沙立佐坦、依他匹隆、丁螺环酮、MN-305(MediciNova,San Diego,CA)、褪黑素、雷美替胺(**ROZEREM®**,Takeda Pharmaceuticals,日本)、VEC-162(Vanda Pharmaceuticals,Rockville,MD)、PD-6735(PhaseII Discovery)、阿戈美拉汀、拉莫三嗪、加巴喷丁、普加巴林、食欲肽、1,3-联芳基脲、SB-334867-a(GlaxoSmithKline,UK)、GW649868(GlaxoSmithKline)、苯甲酰胺衍生物、Org 50081(Organon-Netherlands)、利坦色林、奈法唑酮、奈法唑酮片剂、曲唑酮、卡索匹坦(GlaxoSmithKline)、阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、西酞普兰、氯米帕明、地昔帕明、多塞平、度洛西汀、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、丙米嗪、异卡波肼、马普替林、米氮平、奈法唑酮、去甲替林、帕罗西汀、硫酸苯乙肼、普罗替林、舍曲林、反苯环丙胺、曲唑酮、曲米帕明、文法拉辛、氯丙嗪、氟哌啶醇、氟哌利多、氟奋乃静、洛沙平、美索达嗪、吗茚酮、奋乃静、匹莫齐特、丙氯拉嗪、丙嗪、硫利达嗪、替沃噻吨、三氟拉嗪、氯氮平、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮和帕潘立酮；除本文列举的治疗剂外，方法I-A或II-A，所述治疗剂还选自哌马色林(ACP-103)和苯噻啶；

[0169] 9.24方法I-A或II-A，其中所述治疗剂是H3激动剂；

[0170] 9.25方法I-A或II-A，其中所述治疗剂是H3拮抗剂；

[0171] 9.26方法I-A或II-A，其中所述治疗剂是去甲肾上腺素能激动剂或拮抗剂；

[0172] 9.27方法I-A或II-A，其中所述治疗剂是甘丙肽激动剂；

[0173] 9.28方法I-A或II-A，其中所述治疗剂是CRH拮抗剂；

[0174] 9.29方法I-A或II-A，其中所述治疗剂是人生长激素；

[0175] 9.30方法I-A或II-A，其中所述治疗剂是生长激素激动剂；

[0176] 9.31方法I-A或II-A，其中所述治疗剂是雌激素；

[0177] 9.32方法I-A或II-A，其中所述治疗剂是雌激素激动剂；

[0178] 9.33方法I-A或II-A，其中所述治疗剂是神经激肽-1药物；

[0179] 9.34方法I-A或II-A，其中治疗剂与式(I)的化合物组合使用，且所述治疗剂是抗帕金森病药，例如L-多巴、co-careldopa、duodopa、stalova、Symmetrel、benzotropine、比哌立登、溴隐亭、恩他卡朋、培高利特、普拉克索、丙环定、罗匹尼罗、司来吉兰和托卡朋；

[0180] 9.35方法I-A或II-A，其中式I或I-B的化合物可用于治疗患有所列出的疾病和/或帕金森病的患者中的睡眠障碍、抑郁、精神病或其任意组合；

[0181] 9.36方法I-A或II-A，其中所述障碍选自精神病、例如精神分裂症、抑郁、心境障碍、睡眠障碍(例如睡眠维持和/或睡眠发作)或其任意障碍组合中的至少一种或多种；

[0182] 9.37上述方法中的任意一个，其中所述障碍是睡眠障碍；

[0183] 9.38上述方法中的任意一个，其中所述障碍是与精神病例如精神分裂症或帕金森病相关的睡眠障碍；所述化合物是游离形式或药学上可接受的盐形式。

[0184] 在第七个方面的另一个实施方案中，本发明提供了上文所述的方法I_P或方法II，其还包括一种或多种选自以下的治疗剂：调节GABA活性(例如增强活性和有利于GABA传递)的化合物、GABA-B激动剂、5-HT调节剂(例如5-HT_{1A}激动剂、5-HT_{2A}拮抗剂、5-HT_{2A}反激动剂等)、褪黑素激动剂、离子通道调节剂(例如阻滞剂)、血清素-2拮抗剂/再摄取抑制剂(SARI)、食欲肽受体拮抗剂、H3激动剂或拮抗剂、去甲肾上腺素能激动剂或拮抗剂、甘丙肽激动剂、CRH拮抗剂、人生长激素、生长激素激动剂、雌激素、雌激素激动剂、神经激肽-1药物、抗抑郁药、抗精神病药例如非典型抗精神病药，所述治疗剂是游离形式或药学上可接受的盐形式的(分别是方法I_p-A和II-A)。在该方面的另一个实施方案中，本发明提供了类似于方案9.1-9.38中任意一项所述的方法I_P-A或II-A。

[0185] 在第七个方面的还有另一个实施方案中，上文所述的方法I_P或方法II还包括一种或多种选自游离形式或药学上可接受的盐形式的胆碱酯酶抑制剂(例如乙酰胆碱酯酶抑制剂)或N-甲基D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂的治疗剂。在一个特定的实施方案中，所述胆碱酯酶抑制剂(例如乙酰胆碱酯酶抑制剂)选自游离形式或药学上可接受的盐形式的他克林、利伐斯的明(Exelon)、多奈哌齐(Aricept)和加兰他敏(Razadyne，以前称为Reminyl))。在另一个实施方案中，所述胆碱酯酶抑制剂(例如乙酰胆碱酯酶抑制剂)是游离形式或药学上可接受的盐形式的多奈哌齐。在另一个实施方案中，NMDA受体拮抗剂是游离形式或药学上可接受的盐形式的美金刚。

[0186] 在本发明的第八个方面，本发明的化合物与方法I-A、II-A或9.1-9.38中的任意一项所述的一种或多种第二治疗剂的组合可以以上文所述的药物组合物或贮库组合物的形式被施用。类似地，本发明的化合物与方法I_p-A、II-A或9.1-9.38中的任意一项所述的一种或多种第二治疗剂的组合可以以上文所述的药物组合物或贮库组合物的形式被施用。所述组合的组合物可以包括被组合的药物的混合物以及两种或更多种分开的药物的组合物，所述各组合物可以例如被一起共同施用给患者。

[0187] 在一个特定的实施方案中，方法I-A、II-A、I_p-A、II-A或9.1-9.38中的任意一个包括给需要其的患者施用本发明的化合物与游离形式或药学上可接受的盐形式的非典型抗精神病药、例如选自氯氮平、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮或帕潘立酮的化合物的组合，例如其中所述非典型抗精神病药的剂量被减少和/或副作用被减少。

[0188] 在另一个实施方案中，方法I-A、II-A、方法I_p-A、II-A或9.1-9.38中的任意一项包

括给需要其的患者施用本发明的化合物与游离形式或药学上可接受的盐形式的抗抑郁药、例如阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、西酞普兰、氯米帕明、地昔帕明、多塞平、度洛西汀、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、丙米嗪、异卡波肼、马普替林、米氮平、奈法唑酮、去甲替林、帕罗西汀、硫酸苯乙肼、普罗替林、舍曲林、反苯环丙胺、曲唑酮、曲米帕明或文法拉辛的组合。或者，抗抑郁药可以用作除本发明的化合物外的辅助药物。

[0189] 在还有另一个实施方案中，方法I-A、II-A、I_P-A、II-A或9.1-9.38中的任意一项包括给需要其的患者施用本发明的化合物与游离形式或药学上可接受的盐形式的调节GABA活性的化合物、例如选自多塞平、阿普唑仑、溴西泮、氯巴占、氯硝西泮、氯氮䓬、地西泮、氟硝西泮、氟西泮、劳拉西泮、咪达唑仑、硝西泮、奥沙西泮、替马西泮、三唑仑、英地普隆、佐匹克隆、艾司佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦、gabaxadol、氨己烯酸、噻加宾、EVT 201(Evotec Pharmaceuticals)、艾司唑仑或其任意组合的化合物的组合。

[0190] 在另一个特定的实施方案中，方法I-A、II-A、I_P-A、II-A或9.1-9.38中的任意一项包括给需要其的患者施用本发明的化合物与游离形式或药学上可接受的盐形式的多塞平的组合。多塞平的剂量可以在本领域普通技术人员已知的任意范围内变化。在一个实例中，将10mg剂量的多塞平可以与任意剂量的本发明的化合物组合使用。

[0191] 在另一个实施方案中，方法I-A、II-A、I_P-A、II-A或9.1-9.38中的任意一项包括给需要其的患者施用与非典型刺激物、例如莫达非尼、阿屈非尼或阿莫非尼组合(包括作为日剂量方案的组成部分)的本发明的化合物。合并了本发明的化合物与这类药物的方案促进更规律的睡眠，并且避免副作用例如与较高水平的这类药物相关的精神病或躁狂，例如在治疗双相性抑郁(bipolar depression)、与精神分裂症相关的认知、和诸如帕金森病和癌症等病症中的过度想睡(excessive sleepiness)和疲劳中。

[0192] 在第九个方面，本发明提供了以下方案中所述的化合物：

[0193] 11.1游离形式或药学上可接受的盐形式的式I或I-B或方案1-1.26中任意一项的化合物；

[0194] 11.2上文所述的药物组合物；

[0195] 11.3上文所述的贮库组合物；或

[0196] 11.4上文所述的渗透-控制释放口服递送系统组合物(在制备药剂中)的用途，(所述药剂)用于治疗或预防上文所公开的一种或多种障碍，例如在方法I的任意一项、7.1-7.32中的任意一项、方法II、8.1-8.15中的任意一项、方法I-A、II-A、9.1-9.38中的任意一项、方法I_P、方法I_P-A或本发明的第六个或第七个方面中所述的任意方法中所述的一种或多种障碍。

[0197] 在第十个方面，本发明提供了上文所述的药物组合物、例如以下方案中的药物组合物：

[0198] 12.1上文所述的药物组合物；

[0199] 12.2上文所述的贮库组合物；或

[0200] 12.3上文所述的渗透-控制释放口服递送系统组合物，

[0201] 其用于治疗或预防上文所公开的一种或多种障碍，例如方法I的任意一项、7.1-7.32中的任意一项、方法II、8.1-8.15中的任意一项、方法I-A、II-A、9.1-9.38中的任意一项、方法I_P、方法I_P-A或本发明的第六个或第七个方面中所述的任意方法中所公开的一种或

多种障碍。

[0202] 发明详述

[0203] 如果在上下文中没有另外具体规定或未清楚地规定，则本文所用的下列术语具有以下含义：

[0204] a.除非另有规定，否则本文所用的“烷基”是饱和或不饱和的烃基，例如长度是1－21个碳原子、例如1－6个碳原子，其可以是直链的或支链的(例如正丁基或叔丁基)。

[0205] b.本文所用的“残留症状”包括阴性症状和如Kay等人在Schizophr.Bull.(1987)13(2)：261-276中所述的精神分裂症的阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Symptom Scale)(PANSS)中所描述的一般精神病理学症状，通过引用将该文献的内容完整地合并入本文。阴性症状包括：感情迟钝、情感退缩、和睦关系差、被动/冷漠的社交退缩、抽象思维困难、缺乏自主性和滔滔不绝的谈话和刻板思想。一般精神病理学症状包括：身体关注、焦虑、罪恶感、紧张、怪癖和做出某种姿态、抑郁、行动迟缓、不协同性、奇特思想内容、定向障碍、注意力差、缺乏判断和洞察力、意志紊乱、冲动控制差、偏见和主动社交回避。残留症状还可以包括抑郁、认知功能损害和睡眠障碍(例如失眠)。在这些残留症状中，本发明的化合物对被动社交退缩、刻板思想、身体关注、焦虑、紧张、主动社交回避和抑郁的治疗特别有用。因此，本发明的化合物特别可用于改善患有精神分裂症的患者中的社会结合(social integration)和社交功能。这些残留症状的治疗在还患有抑郁的精神分裂症患者中也特别有效。

[0206] c.本文所用的术语“氘代”或“氘化”是指含有至少一个C-D、N-D或O-D键的化合物，其中D是重氢元素氘，也称作^{2}H。

[0207] 除非另有说明，否则本发明的化合物、例如式I或I-B或1-1.26中的任意一项或方案4.1-4.4中的任意一项的化合物可以以游离形式或盐形式存在，例如以酸加成盐的形式存在。具有足够碱性的本发明的化合物的酸加成盐是例如与例如无机酸或有机酸形成的酸加成盐，所述无机酸或有机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、马来酸、甲苯磺酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、羟基马来酸、苯基乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸等。此外，具有足够酸性的本发明的化合物的盐是碱金属盐例如钠或钾盐、碱土金属盐例如钙或镁盐、铵盐或与提供生理学上可接受的阳离子的有机碱形成的盐，例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟基乙基)-胺形成的盐。在一个特定的实施方案中，本发明的化合物的盐是甲苯磺酸加成盐。在另一个特定的实施方案中，本发明的化合物的盐是富马酸加成盐。在一个特定的实施方案中，本发明的化合物的盐是磷酸加成盐。

[0208] 本发明的化合物旨在用作药物，因此优选药学上可接受的盐。不适合于药物应用的盐可以用于例如分离或纯化游离的本发明的化合物，因此也包括在本发明内。

[0209] 在本发明的一些实施方案中，本发明的化合物本身并非活性部分，而是活性部分的前药。术语“前药”是本领域公认的术语，其是指施用前的药物前体，施用后其通过一些化学或生理学过程在体内生产或释放活性代谢物。具体地，其中R^{1}是H或C_{1-6}烷基或任选被D取代的C_{1-6}烷基的式I或I-B的化合物是活性部分。相反，其中R^{1}是药学上可接受的且生理学上不稳定的基团、例如其中R^{1}是$-C(O)-R^{2}$且其中这类基团$-C(O)-R^{2}$是生理学上不稳定的基团

的式I或I-B的化合物具有弱活性或无活性，但在生理学条件下进行水解，产生其中R^1是H的式I或I-B的化合物和在相关浓度(通过体内水解一定剂量的前药化合物得到的浓度)下无毒性的另一种水解产物。例如，对于其中R^1是-C(O)R^2的式I或I-B的化合物，水解产物是其中R1是H的式I的化合物，另一种水解产物是式R^2-C(O)-OH的羧酸。这类生理学上不稳定的基团包括、但不限于羧酸酯，例如，其中R^2是C_{1-21}烷基。在一些生理学条件下，其中R^1是C_{1-6}烷基(例如CH_3或CD_3)的式I或I-B的化合物也可以进行体内转化，得到更具活性的其中R^1是H的化合物，因此这些化合物既可以被视为活性部分，也可以被视为前药。

[0210] 在本发明的一个优选的实施方案中，这类前药实施方案选自其中对R^2进行选择、从而导致以治疗有效速度进行生理学水解的化合物。本领域技术人员能选择这些基团以产生具有各种生理学水解速度、溶解度和膜渗透性的本发明的化合物，以便实现特定的所需的药动学或药效学特性。

[0211] 在另一个优选的实施方案中，可以从中选择R^2的基团可以基于前药化合物水解产生的式R^2-C-(O)-OH的副产物酸的化学、物理或毒理学特性。在一些实施方案中，可以选择所述基团，使得前药的水解产生药学上可接受的前体部分，例如无毒性的、快速排泄的、在治疗过程中生成的量的药学上可接受的前体部分。这类常用的前体部分包括乙酸、丁酸、异丁酸、新戊酸和天然存在的脂肪酸例如硬脂酸、月桂酸、棕榈酸、花生四烯酸、亚油酸、亚麻酸和油酸。

[0212] 本发明的化合物可以包含一个或多个手性碳原子。因此所述化合物以各异构体形式、例如对映体或非对映体形式或者以各形式的混合物、例如外消旋/非对映体混合物的形式存在。可以存在其中不对称中心是(R)-、(S)-或(R,S)-构型的任意异构体。应理解本发明包括各旋光异构体以及其混合物(例如外消旋/非对映体混合物)。因此，本发明的化合物可以是外消旋混合物，或者它可以主要例如以纯的或基本上纯的异构体形式存在，例如大于70％对映体/非对映体过量(“ee”)，优选大于80％ee，更优选大于90％ee，最优选大于95％ee。所述异构体的纯化和所述异构体混合物的分离可以通过本领域已知的标准技术(例如柱色谱法、制备型TLC、制备型HPLC、模拟移动床等)进行。

[0213] 由双键或环周围的取代基产生的几何异构体可以以顺式(Z)或反式(E)形式存在，并且两种异构体形式都包括在本发明范围内。

[0214] 其中X是-N(R^5)-，且其中R^5是CH_3或CD_3，本发明的化合物还可以在体内被代谢成去甲基衍生物(即，其中X是-N(H))。

[0215] 作为替代选择和/或另外地，本发明的化合物可以以贮库制剂的形式被包括，例如通过将本发明的化合物分散在、溶解在或包封在第二个和第三个方面中所述的聚合物基质中，从而使得所述化合物随着聚合物随时间降解而被持续地释放。本发明的化合物从聚合物基质中的释放提供了化合物的控制释放和/或延迟释放和/或持续释放，例如从药物贮库组合物中释放，释放入该药物贮库被施用的个体、例如温血动物、例如人中。因此，药物贮库历经持续的一段时间、例如14-180天、优选约30天、约60天或约90天将本发明的化合物以治疗特定疾病或医学病症有效的浓度递送至个体。

[0216] 用于本发明的组合物(例如本发明的贮库组合物)中的聚合物基质的聚合物可以包括羟基脂肪酸的聚酯及其衍生物或其它物质例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚柠檬酸、聚苹果酸、聚-β-羟基丁酸、ε-己内酯开环聚合物、乳酸-乙醇酸共聚物、2-羟基丁酸-乙醇酸共聚

物、聚乳酸-聚乙二醇共聚物或聚乙醇酸-聚乙二醇共聚物)、α-氰基丙烯酸烷基酯的聚合物(例如聚(2-氰基丙烯酸丁酯))、聚草酸亚烷基二醇酯(例如聚草酸丙二醇酯(polytrimethylene oxalate)或聚草酸丁二醇酯(polytetramethylene oxalate))、聚原酸酯、聚碳酸酯(例如聚碳酸乙二醇酯或聚碳酸乙二醇丙二醇酯(polyethylenepropylene carbonate))、聚原碳酸酯、聚氨基酸(例如聚-γ-L-丙氨酸、聚-γ-苄基-L-谷氨酸或聚-y-甲基-L-谷氨酸)、透明质酸酯等,可以使用这些聚合物中的一种或多种。

[0217] 如果聚合物是共聚物,则它们可以是无规、嵌段和/或接枝共聚物中的任意一种。当上述α-羟基羧酸、羟基二羧酸和羟基三羧酸在它们的分子中具有旋光性时,可以使用D-异构体、L-异构体和/或DL-异构体中的任意一种。其中,可以使用α-羟基羧酸聚合物(优选乳酸-乙醇酸聚合物)、其酯、聚-α-氰基丙烯酸酯等,优选乳酸-乙醇酸共聚物(也称为聚(丙交酯-α-乙交酯)或聚(乳酸-共-乙醇酸),且下文称作PLGA)。因此,在一个方面,用于所述聚合物基质的聚合物是PLGA。本文所用的术语PLGA包括乳酸的聚合物(也称作聚丙交酯、聚(乳酸)或PLA)。最优选地,聚合物是生物可降解的聚(d,l-丙交酯-共-乙交酯)聚合物。

[0218] 在一个优选的实施方案中,本发明的聚合物基质是生物相容性的和生物可降解的聚合物材料。术语“生物相容性”被定义为无毒的、无致癌性的并且在身体组织中不显著诱导炎症的聚合物材料。基质材料应当是生物可降解的,其中聚合物材料应当通过身体过程降解成易于被身体处置的产物并且不应在体内蓄积。既然聚合物基质与身体是生物相容性的,生物降解的产物也应当与身体是生物相容性的。特别有用的聚合物基质材料的实例包括聚(乙醇酸)、聚-D,L-乳酸、聚-L-乳酸、上述物质的共聚物、聚(脂族羧酸)、共聚草酸酯、聚己内酯、聚二噁烷酮、聚(原碳酸酯)、聚(缩醛)、聚(乳酸-己内酯)、聚原酸酯、聚(乙醇酸-己内酯)、聚酸酐和天然聚合物,包括清蛋白、酪蛋白和蜡,例如甘油单硬脂酸酯和二硬脂酸酯等。用于实施本发明的优选的聚合物是dl-(聚丙交酯-共-乙交酯)。优选的是在这类共聚物中丙交酯与乙交酯的摩尔比是约75:25-50:50。

[0219] 有用的PLGA聚合物可以具有约5,000-500,000道尔顿、优选约150,000道尔顿的重均分子量。根据要达到的降解速度的不同,可以使用不同分子量的聚合物。对于药物释放的扩散机制而言,聚合物应当保持完整至所有药物从聚合物基质中被释放,然后降解。药物也可以随着聚合物赋形剂生物侵蚀而从聚合物基质中被释放。

[0220] PLGA可以通过任意常规方法制备或者可以是可商购获得的。例如,PLGA可以使用适合的催化剂通过开环聚合由环状丙交酯、乙交酯等生产(参见EP-0058481B2;聚合变量对PLGA性质的影响:分子量、组成和链结构(Effects of polymerization variables on PLGA properties:molecular weight,composition and chain structure))。

[0221] 认为PLGA是藉由降解整个固体聚合物组合物而生物可降解的,这是由于可水解和酶可裂解的酯键在生物条件下(例如在水和温血动物例如人的组织中发现的生物酶的存在下)分解、从而形成乳酸和乙醇酸所导致的。乳酸和乙醇酸均是水溶性的、无毒的正常代谢产物,其可以进一步生物降解成二氧化碳和水。换言之,认为PLGA利用在水存在下、例如在温血动物例如人体内在水存在下其酯基团的水解而降解,从而产生乳酸和乙醇酸,并且生成酸性微环境。乳酸和乙醇酸是温血动物例如人体内正常生理条件下不同代谢途径的副产物,因此是良好耐受的,并且产生最小的全身毒性。

[0222] 在另一个实施方案中,用于本发明的聚合物基质可以包含星形聚合物,其中聚酯

的结构是星形的。这些聚酯具有单一多元醇残基，其作为中心部分，被酸残基链围绕。所述多元醇部分可以是例如葡萄糖或例如甘露醇。这些酯是已知的，描述在GB 2,145,422和美国专利No.5,538,739中，通过引用将这些文献的内容合并入本文。

[0223] 星形聚合物可以使用多羟基化合物、例如多元醇、例如葡萄糖或甘露醇作为起始物来制备。所述多元醇含有至少3个羟基并且具有至多约20,000道尔顿的分子量，其中多元醇的至少1个、优选至少2个、例如平均3个羟基是酯基的形式，其含有聚丙交酯或共-聚丙交酯链。支链聚酯例如聚(d,l-丙交酯-共-乙交酯)具有中心葡萄糖部分，其具有射线状的线型聚丙交酯链。

[0224] 上文所述的本发明的贮库组合物可以包含微粒或纳米粒形式或液体形式的聚合物，本发明的化合物分散或包封在其中。“微粒”意指含有在溶液中的或固体形式的本发明的化合物，其中所述化合物分散在或溶解在用作颗粒基质的聚合物内。通过适当选择聚合物材料，可以制备微粒配制物，其中所得的微粒既显示出扩散释放(diffusional release)，又显示出生物降解释放性质。

[0225] 在一个特定的实施方案中，本发明的化合物别配制成适当大小的微粒，以使得在肌内注射后产生缓慢释放动力学。

[0226] 当聚合物是微粒形式时，可以使用任意适宜的方法、例如通过溶剂蒸发或溶剂提取方法制备微粒。例如，在溶剂蒸发方法中，可以将本发明的化合物和聚合物溶解在挥发性有机溶剂(例如酮例如丙酮、卤代烃例如氯仿或二氯甲烷、卤代芳族烃、环状醚例如二噁烷、酯例如乙酸乙酯、腈例如乙腈、或醇例如乙醇)中并分散在含有适合的乳剂稳定剂(例如聚乙烯醇，PVA)的水相中。然后蒸发有机溶剂，得到其中包封了本发明的化合物的微粒。在溶剂提取方法中，可以将本发明的化合物和聚合物溶解在极性溶剂(例如乙腈、二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯或甲酸甲酯)中，然后分散在水相(例如水/PVA溶液)中。生成乳剂，从而得到其中包封了本发明的化合物的微粒。喷雾干燥是用于制备微粒的供替代选择的生产技术。

[0227] 用于制备本发明的微粒的另一种方法还描述在美国专利No.4,389,330和美国专利No.4,530,840中，通过引用将这些文献的内容合并入本文。

[0228] 本发明的微粒可以通过能产生具有用在可注射组合物中可接受的大小范围的微粒的任意方法来制备。一种优选的制备方法是美国专利No.4,389,330中描述的方法。在该方法中，将活性剂溶解在或分散在适宜的溶剂中。向含有活性剂的介质中以相对于活性成分而言提供具有期望的活性剂载量的产品的量加入聚合物基质材料。任选地，可以将微粒产品的所有成分混合在溶剂介质中。

[0229] 能实施本发明的用于本发明的化合物和聚合物基质材料的溶剂包括有机溶剂，例如丙酮；卤代烃，例如氯仿、二氯甲烷等；芳族烃化合物；卤代芳族烃化合物；环状醚；醇，例如苄醇；乙酸乙酯等。在一个实施方案中，用于实施本发明的溶剂可以是苄醇和乙酸乙酯的混合物。用于制备可用于本发明的微粒的另外的信息可以在美国专利公开号2008/0069885中找到，通过引用将该文献的内容完整地合并入本文。

[0230] 微粒中掺入的本发明的化合物的量通常在约1重量%-约90重量%、优选30-50重量%、更优选35-40重量%范围内。重量%是指本发明的化合物的份数/微粒总重量。

[0231] 药物贮库可以包含药学上可接受的稀释剂或载体，例如与水混溶的稀释剂或载体。

[0232] 渗透-控制释放口服递送系统组合物的详细描述可以在EP 1 539 115(美国公开号2009/0202631)和WO 2000/35419中找到,通过引用将这些文献各自的内容完整地合并入本文。

[0233] "治疗有效量"是当施用于患有疾病或障碍的个体时历经旨在治疗的时间有效地导致疾病或障碍减轻、缓解或消退的本发明化合物(例如药物贮库中含有的本发明化合物)的任意的量。

[0234] 用于实施本发明的剂量当然根据例如所治疗的具体疾病或病症、所用的具体的本发明的化合物、施用方式和所期望的疗法的不同而改变。

[0235] 可以通过任何令人满意的途径施用本发明的化合物,包括口服施用、肠胃外(静脉内、肌内或皮下)施用或透皮施用,但优选口服施用。在一些实施方案中,本发明的化合物、例如在贮库制剂中的本发明的化合物优选肠胃外施用、例如通过注射肠胃外施用。

[0236] 一般而言,对于方法I或方案7.1-7.32中的任意一项或方法I_P或上文所述的本发明的化合物例如用于治疗疾病组合的用途而言显示口服施用时在约1mg-100mg(每日一次)、优选约2.5mg-50mg、例如2.5mg、5mg、10mg、20mg、30mg、40mg或50mg(每日一次)级别的剂量(优选口服施用)下获得了令人满意的结果,所述的疾病组合例如是上文列举的至少抑郁、精神病、例如(1)患有抑郁的患者中的精神病、例如精神分裂症;(2)患有精神病例如精神分裂症的患者中的抑郁;(3)与精神病例如精神分裂症或帕金森病相关的心境障碍;和(4)与精神病例如精神分裂症或帕金森病相关的睡眠障碍的组合。

[0237] 对于方法II或8.1-8.15中的任意一项、方法II或上文所述的本发明的化合物例如用于治疗单独的睡眠障碍或单独的激动、攻击行为、创伤后应激障碍或冲动控制障碍、例如单独的间歇性暴躁障碍的用途而言,显示当口服施用时在约1mg-10mg(每日一次)、例如约2.5mg-5mg、例如2.5mg、3mg、4mg、5mg或10mg游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明的化合物(每日一次)级别的剂量下(优选通过口服施用)获得了令人满意的结果。

[0238] 对于方法I-A或9.1-9.38中的任意一项或方法I_P-A而言,显示在低于100mg、优选低于50mg、例如低于40mg、低于30mg、低于20mg、低于10mg、低于5mg、低于2.5mg(每日一次)获得了令人满意的结果。对于方法II-A或9.1-9.38中的任意一项而言,显示在低于10mg、例如低于5mg或优选低于2.5mg获得了令人满意的结果。

[0239] 对于其中贮库制剂用于实现更长的作用持续时间的本文所公开的障碍的治疗而言,剂量比更短作用的组合物更高,例如高于1-100mg、例如25mg、50mg、100mg、500mg、1,000mg,或高于1000mg。在一个特定的实施方案中,用于贮库组合物的剂量方案包括初始口服速释剂量与贮库释放,以便提供药物的稳态血液水平。可以通过操控聚合物组成、即聚合物:药物的比例和微粒大小来控制本发明的化合物的作用持续时间。在本发明的组合物是贮库组合物的情况中,优选通过注射施用。

[0240] 本发明的化合物的药学上可接受的的盐可通过常规化学方法由含有碱性或酸性基团的母体化合物合成。一般而言,可以通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量的适宜的酸在水中或在有机溶剂中或在这两者的混合物中反应来制备这类盐;一般而言,优选非水介质,如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。用于制备这些盐、例如无定形或晶形形式的甲苯磺酸盐的进一步详细描述可以在PCT/US08/03340和/或美国临时申请号61/036,069中找到。

[0241] 可以使用常规的稀释剂或赋形剂(实例包括、但不限于芝麻油)和盖仑制剂领域中已知的技术来制备包含本发明的化合物的药物组合物。因此,口服剂型可包括片剂、胶囊、溶液、混悬剂等。

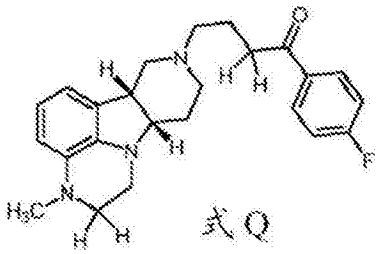
[0242] 本文所有对本发明的化合物或组合物的剂量、给药速度或治疗作用量的提及是指剂量中等价的游离碱或药学上可接受的盐形式的非前药部分,或者换言之,所述化合物或组合物的活性部分(其中R^1是H或C_{1-6}烷基的本发明的化合物)。

[0243] 制备本发明的化合物的方法:

[0244] 可以如下列文献中所述制备本发明的化合物的中间体:WO PCT/US08/03340(WO 2008/112280);美国申请序号10/786,935;美国专利No.6,548,493;7,238,690;6,552,017;6,713,471;7,183,282;U.S.RE39680和U.S.RE39679,通过引用将这些文献的内容完整地合并入本文。还可以类似地如下列文献中所述制备本发明的化合物的盐:美国专利No.6,548,493;7,238,690;6,552,017;6,713,471;7,183,282;U.S.RE39680;U.S.RE39679;和WO 2009/114181,通过引用将这些文献的内容完整地合并入本文。下面的实施例的结构和通式中出现的所有取代基X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6如上文的式I和I-B中所定义。

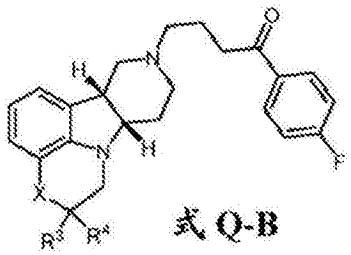
[0245] 可以通过本领域已知的常规方法实现本发明的化合物的非对映体的分离或纯化,例如柱纯化、制备型薄层色谱法、制备型HPLC、结晶、研磨、模拟移动床等。

[0246] 可以通过本领域技术人员已知的标准方法制备式I或I-B的化合物。美国专利US 8,309,722公开了式Q的化合物及其所有中间体的合成,通过引用将该文献完整地合并入本文:

[0247] 

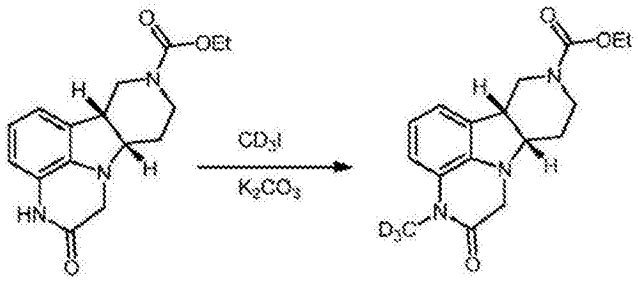
式Q

[0248] 如下面的实施例中所示,本发明的化合物是使用例如中间体化合物B和D按照与式Q的化合物类似的方法合成的,其中X、R^3和R^4如对式I或I-B所定义。

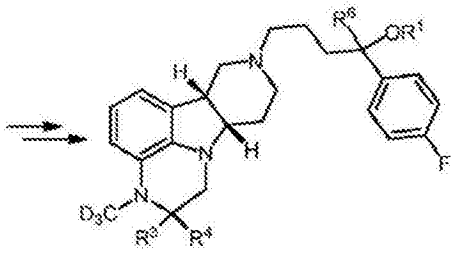
[0249] 

式Q-B

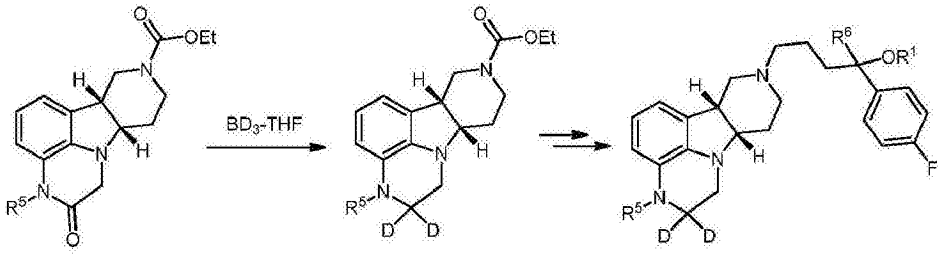
[0250] 例如,可以通过与d3-碘甲烷在碱例如碳酸钾或氢化钠的存在下、在适合的溶剂例如丙酮或二甲基甲酰胺中反应由化合物A(公开在美国专利US 8,309,722中)来制备化合物B。遵循美国专利US 8,309,722和本文的操作,然后可以将化合物B转化成式I或I-B的化合物,其中X是N(R^5),且R^5是CD3。可以将所述反应概括在下面的反应方案中:

[0251] 

化合物 A 化合物 B

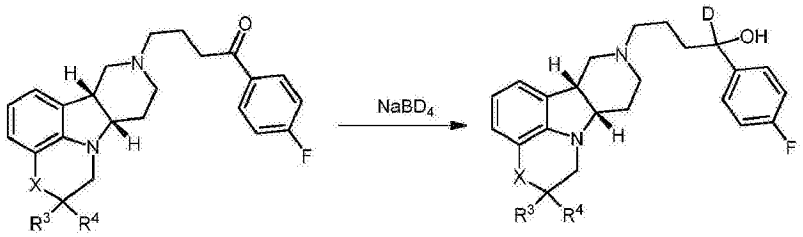


[0252] 例如，可以通过与d3-硼烷THF复合物在适合的溶剂例如四氢呋喃中反应由式C的化合物(公开在美国专利US 8,309,722和本文中)制备化合物D。遵循美国专利US 8,309,722和本文的操作，然后可以将化合物D转化成式I或I-B的化合物，其中R^3和R^4是D。可以将所述反应概括在下面的反应方案中：

[0253] 

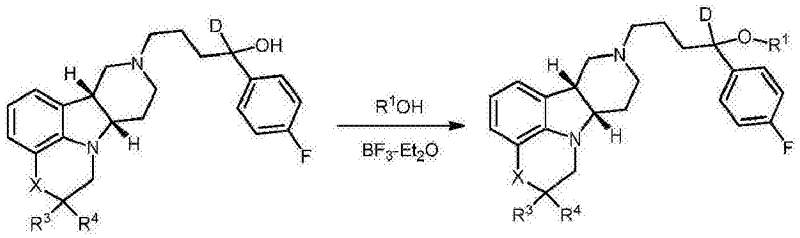
化合物 C 化合物 D

[0254] 可以通过本领域技术人员已知的标准方法制备式I的化合物。例如，可以通过使化合物E与硼氘化钠或氘化铝锂在醚溶剂例如四氢呋喃中反应来制备式I或I-B的化合物，其中R1是H，且其中X如式I或I-B中所定义，例如X是例如N(CH3)，所述醚溶剂任选地含有氘代质子共溶剂，例如甲醇-d(CH3OD)。可以将所述反应概括在下面的反应方案中：

[0255] 

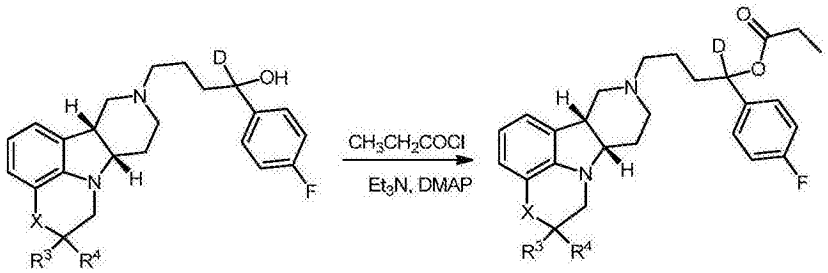
化合物 E 化合物 F

[0256] 可以通过使化合物F与R^1-OH和BF_3-OEt_2反应来制备式I或I-B的化合物，其中R^1是C_{1-6}烷基。可以将所述反应概括在下面的反应方案中：

[0257] 

化合物 F

[0258] 可以通过使化合物F与例如丙酰氯在溶剂例如二氯甲烷中在碱例如三乙胺和N,N-二甲基-4-氨基吡啶(DMAP)的存在下反应来制备式I或I-B的化合物,其中R^1是-C(O)-R^2,且其中R^2是例如乙基。可以将所述反应概括在下面的反应方案中:

[0259] 

[0260] 可以按照类似的方式制备式I或I-B的类似化合物,其中R^1是-C(O)-R^2,且其中R^2是C_{1-21}烷基,其任选被D取代。