



(21)申請案號：105104725

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 18 日

(51)Int. Cl. : C07C217/60 (2006.01)

A61K31/135 (2006.01)

(30)優先權：2015/02/18 美國

62/117,654

(71)申請人：奧斯沛克斯製藥股份有限公司 (美國) AUSPEX PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：張 承智 ZHANG, CHENGZHI (US)

(74)代理人：陳翠華

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：62 項 圖式數：0 共 126 頁

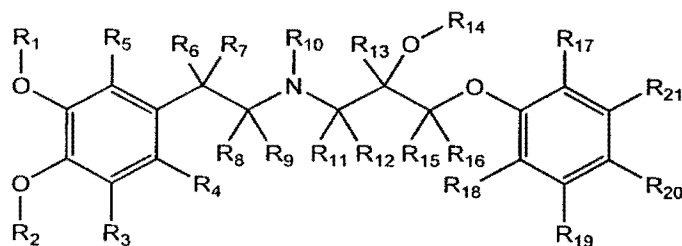
(54)名稱

囊狀單胺轉運體 2 的二甲氧基苯基抑制劑

DIMETHOXYPHENYL INHIBITORS OF VESICULAR MONOAMINE TRANSPORTER 2

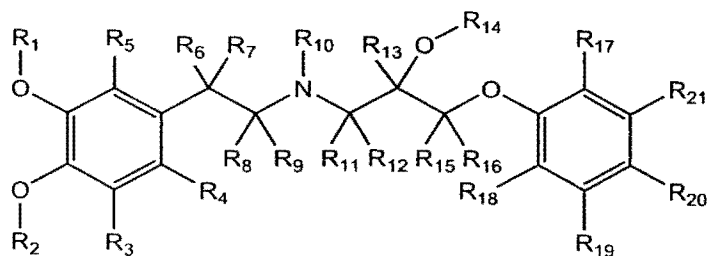
(57)摘要

描述的是 VMAT2 的二甲氧基苯基抑制劑、其醫藥組成物、及其使用方法。



式I

Described are dimethoxyphenyl inhibitors of VMAT2, pharmaceutical compositions thereof, and methods of use thereof.



Formula I

發明摘要

※ 申請案號：105104725

※ 申請日：105年2月18日

※IPC分類：C07C 217/60 (2006.01)

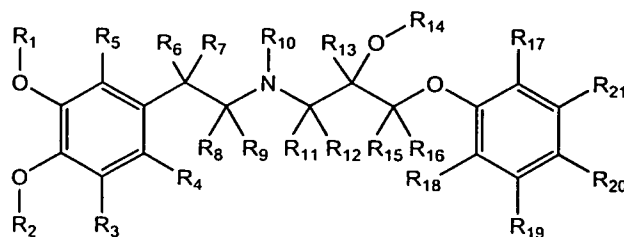
A61K 31/35 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

囊狀單胺轉運體2的二甲氧基苯基抑制劑/DIMETHOXYPHENYL
inhibitorS OF vesicular monoamine transporter 2

【中文】

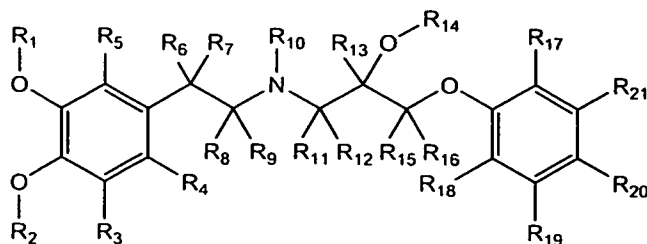
描述的是VMAT2的二甲氧基苯基抑制劑、其醫藥組成物、及其使用方
法。



式I

【英文】

Described are dimethoxyphenyl inhibitors of VMAT2 , pharmaceutical
compositions thereof , and methods of use thereof.



Formula I

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

**囊狀單胺轉運體2的二甲氧基苯基抑制劑/DIMETHOXYPHENYL
inhibitorS OF vesicular monoamine transporter 2**

【相關申請交叉參考】

[0001] 本申請案要求於 2015 年 2 月 18 日提交的美國臨時申請案號 62/117,654 優先權之權益，將其揭露內容藉由引用以其全文特此結合（就像在此所寫）。

【技術領域】

[0002] 在此揭露了新的二甲氧基苯基化合物和組成物及其作為用於治療障礙的藥物之用途。還提供了抑制受試者的囊狀單胺轉運體 2（VMAT2）活性之方法用於治療多種障礙，例如慢性過份運動運動障礙，妥瑞氏症，帕金森氏病，杭丁頓氏症，杭丁頓氏舞蹈病，西登哈姆氏舞蹈病（Sydenham's chorea），遲發性運動障礙/肌肉緊張不足，帕金森氏病左旋多巴引起運動困難，左旋多巴引起運動困難，運動失調，皮质基底核退化症（corticobasal degeneration），運動困難（陣發性），肌肉緊張不足（全身性、分節性、局部性）（包括眼瞼痙攣、痙攣性斜頸（頸部肌肉緊張不足）、書寫痙攣（肢體肌肉緊張不足）、喉肌肉緊張不足（痙攣性發聲障礙）、和口下頷肌肉緊張不足），自發性震顫，遺傳性痙攣性截癱，多系統萎縮（夏伊-德雷格症候群（Shy Drager Syndrome）），肌陣攣，進行性核上性麻痺，不寧腿症候群，雷特氏症候群（Rett Syndrome），由於中風的痙攣，大腦性麻痺，多發性硬化症，脊髓損傷或腦損傷，抽搐，威爾遜

氏病，對立違反抗疾患，杭丁頓氏症樣疾病（HDL1、HDL2 和 HDL3），良性遺傳性舞蹈病，神經棘細胞增殖，具有腦鐵累積的神經退行疾病（NBIA），手足徐動病，弗裡德賴希運動失調（Friedreich ataxia），脊髓小腦性失調症，多系統萎縮，丘腦底核萎縮，動眼運用不能型運動失調（類型 1 和 2），運動失調性毛細血管擴張，局部性肌肉緊張不足，特發性肌肉緊張不足（例如奧本海姆肌肉緊張不足（Oppenheim dystonia）和斜頸），肌肉緊張不足疊加綜合症，繼發性肌肉緊張不足，杜興氏肌肉失養症，以及唐氏症候群。還提供了在受試者中拮抗 β -1 腎上腺素受體活性和阻斷鈣離子通道的方法用於治療或預防多種障礙，例如心梗塞形成、心絞痛、心房震顫、心律不整、鬱血性心臟衰竭、肥大性梗阻性心肌病、自發性震顫、青光眼、高血壓、偏頭痛(預防)、二尖瓣脫垂、心肌梗塞、嗜鉻細胞瘤、體位性心動過速綜合症（postural orthostatic tachycardia syndrome）、焦慮、多汗症、和甲狀腺功能亢進。

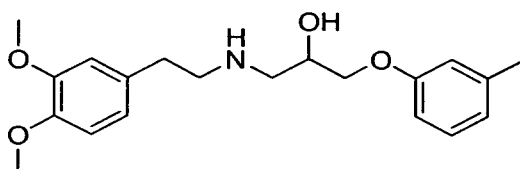
【背景】

[0003] 貝凡洛爾 ((±)-貝凡洛爾 (bevantolol) ; DL-貝凡洛爾 ; NSC 132348 ; 1-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]胺基]-3-(3-甲基苯氧基)-2-丙醇 ; CAS#59170-23-9) 係囊狀單胺轉運體 2 (VMAT2) 抑制劑。貝凡洛爾已經示出在治療以下障礙中的希望：慢性過份運動運動障礙，妥瑞氏症，帕金森氏病，杭丁頓氏症，杭丁頓氏舞蹈病，西登哈姆氏舞蹈病，遲發性運動障礙/肌肉緊張不足，帕金森氏病左旋多巴引起運動困難，左旋多巴引起運動困難，運動失調，皮質基底核退化症，運動困難（陣發性），肌肉緊張不足（全身性、分節性、局部性）（包括眼瞼痙攣、痙攣性斜頸（頸部肌肉緊張不足）、書寫痙攣（肢體肌肉緊張不足）、喉肌肉緊張不足（痙攣

性發聲障礙）、和口下頷肌肉緊張不足），自發性震顫，遺傳性痙攣性截癱，多系統萎縮（夏伊-德雷格症候群），肌陣攣，進行性核上性麻痺，不寧腿症候群，雷特氏症候群，由於中風的痙攣，大腦性麻痺，多發性硬化症，脊髓損傷或腦損傷，抽搐，威爾遜氏病，對立違反抗疾患，杭丁頓氏症樣疾病（HDL1、HDL2 和 HDL3），良性遺傳性舞蹈病，神經棘細胞增殖，具有腦鐵累積的神經退行疾病（NBIA），手足徐動病，弗裡德賴希運動失調，脊髓小腦性失調症，多系統萎縮，丘腦底核萎縮，動眼運用不能型運動失調（類型 1 和 2），運動失調性毛細血管擴張，局部性肌肉緊張不足，特發性肌肉緊張不足（例如奧本海姆肌肉緊張不足和斜頸），肌肉緊張不足疊加綜合症，繼發性肌肉緊張不足，杜興氏肌肉失養症，以及唐氏症候群。WO 2014202646。

[0004] 還已知貝凡洛爾為 β -1 腎上腺素受體拮抗劑（沃恩 威廉姆斯（Vaughan Williams），“貝凡洛爾：具有獨特的附加作用的 β -1 腎上腺素受體拮抗劑（Bevantolol: a beta-1 adrenoreceptor antagonist with unique additional actions）”，臨床藥理學雜誌（J. Clin. Pharmacol.）1987，27，450-460），和鈣離子通道阻斷劑（大村（T. Omura），小林（T. Kobayashi），西岡（K. Nishioka），三宅（N. Miyake），赤池（N. Akaike），“貝凡洛爾在體外對下丘腦神經元的 $\text{Ca}(2+)$ -拮抗作用：它與其他 β -1 腎上腺素受體拮抗劑、局部麻醉劑和 $\text{Ca}(2+)$ -拮抗劑的那些作用的比較（ $\text{Ca}(2+)$ -antagonistic action of bevantolol on hypothalamic neurons in vitro: its comparison with those of other beta-adrenoreceptor antagonists, a local anesthetic and a $\text{Ca}(2+)$ -antagonist）”，腦研究（Brain Res.）1996，706，289-292）。借助該等作用，對於治療高血壓和心絞痛，貝凡洛爾是有用的。（菲什曼（W.H. Fishman），戈爾德貝爾格（R.J. Goldberg），本菲爾德（P. Benfield），“貝凡洛爾它的高血壓和

心絞痛中的藥效學和藥物動力學特性，和治療效果的初審（Bevantolol. A preliminary review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris）”，藥物（Drugs），1988，35，1-21；卡普蘭（H. Kaplan），“鹽酸貝凡洛爾的藥理學（Pharmacology of bevantolol hydrochloride）”，美國心臟病學雜誌（Am. J. Cardiol.）1986，58，E3-E7。）例如在美國、英國、法國和日本批准了治療來自冠心病的高血壓和心絞痛。



貝凡洛爾

[0005] 貝凡洛爾經受了大量 CYP₄₅₀ 誘發的（induced）氧化代謝，包括帶甲基的苯環的羥基化作用、芳香族甲基的羥基化作用，隨後是被進一步氧化為羧酸，和甲氧基的氧化去甲基作用。卡普蘭（Kaplan）等人，年度新藥：心血管藥（New Drugs Annual：Cardiovascular Drugs），1985，卷3。萊茨（Latts，J. R.），貝凡洛爾的臨床藥物動力學和代謝（Clinical Pharmacokinetics and Metabolism of Bevantolol），血管學（*Angiology*）-血管疾病雜誌（*Journal of Vascular Diseases*），1986 年 3 月，221-225 頁。

氘同位素效應

[0006] 為了消除外來物質（如治療劑），動物體表現各種酶（如細胞色素 P₄₅₀ 酶（CYP）、酯酶、蛋白酶、還原酶、脫氫酶、以及單胺氧化酶），以與該等外來物質反應並將它們轉化為更具極性的中間體或代謝物用於腎排泄。此類代謝反應通常包括碳-氫（C-H）鍵氧化為碳-氧（C-O）或碳-碳

(C-C)-鍵。該等生成的代謝物在生理條件下可以是穩定或不穩定的，並且可以相對於母體化合物具有本質上不同的藥物動力學、藥效動力學及急性和長期毒性特徵。對於大多數藥物，此類氧化通常快速並且最終導致每日多次或高劑量的給藥。

[0007] 活化能與反應速率之間的關係可以藉由阿瑞尼斯 (Arrhenius) 方程定量， $k = Ae^{-E_{act}/RT}$ 。阿瑞尼斯方程規定在給定溫度下化學反應速率成指數地取決於活化能 (E_{act})。

[0008] 反應中的過渡態係沿著反應途徑的短暫狀態，在此期間原始的鍵伸展至其極限。根據定義，反應的活化能 E_{act} 係達到該反應過渡態所需的能量。一旦達到過渡態，該等分子可以回復為原始反應物，或形成新鍵以產生反應產物。催化劑藉由降低導致過渡態的活化能來促進反應過程。酶係生物催化劑的實例。

[0009] 碳-氫鍵強度與該鍵的基態振動能的絕對值成正比。該振動能取決於形成該鍵的該等原子的質量，並且隨著構成該鍵的原子中的一者或兩者的質量增加而增加。由於氘 (D) 具有兩倍於氕 (1H) 的質量，C-D 鍵強於對應的 C- 1H 鍵。如果 C- 1H 鍵在化學反應的速率決定步驟 (即具有最高過渡態能量的步驟) 期間斷裂，那麼用氘對該氕的取代會導致反應速率的降低。這種現象被稱為氘動力學同位素效應 (DKIE)。DKIE 的大小可表示為給定反應 (其中 C- 1H 鍵斷裂) 和相同反應 (其中氘取代氕) 的速率之間的比率。DKIE 可以在從約 1 (無同位素效應) 至非常大數字 (如 50 或更大) 的範圍內。用氘取代氫還會產生比氕更強的鍵並且產生數值上更大的同位素效應。

[0010] 氕 (2H 或 D) 係氫的穩定且非放射性同位素，其具有大約兩

倍於氕 (^1H) 的質量，是氘最常見的同位素。氧化氘 (D_2O 或“重水”) 看上去且嘗上去像 H_2O ，但是具有不同的物理性質。

[0011] 當給予齧齒動物純的 D_2O 時，其很容易被吸收。引起毒性所需的氘的量極高。當約 0-15% 的身體水分已被 D_2O 替代時，動物健康但是無法像對照（未處理）組一樣快地增加體重。當約 15%-20% 的身體水分已被 D_2O 替代時，該等動物變得容易興奮。當約 20%-25% 的身體水分已被 D_2O 替代時，該等動物變得如此容易興奮以致於它們受到刺激時進入頻繁驚厥。腳爪和鼻口部出現皮膚損傷、潰瘍，並且出現尾壞死。該等動物還變得很凶。當約 30% 的身體水分已被 D_2O 替代時，該等動物拒絕進食並且變昏迷。它們的體重急劇降低，並且它們的代謝速率下降至遠低於正常水平，在約 30% 至約 35% 被 D_2O 替代時發生死亡。除非多於百分之三十的先前體重由於 D_2O 而喪失，該等效果係可逆的。研究還顯示使用 D_2O 可以延遲癌細胞的生長並且增強某些抗腫瘤劑的細胞毒性。

[0012] 為改進藥物動力學 (PK)、藥效動力學 (PD) 以及毒性曲線而進行的藥物的氘化已經在先前使用一些類別的藥物進行了證明。例如，假定藉由限制反應性組分（如三氟乙醯氯）的產生，DKIE 被用於降低氟烷的肝臟毒性。然而，此方法可能不適用於所有藥物類別。例如，氘摻入可導致代謝轉向。當由第一階段酶整合的 xenogen 在化學反應（例如，氧化）之前暫態結合並且以多種構象重新結合時，代謝轉向發生。代謝轉向由許多第一階段酶中相對較大尺寸的結合口袋以及許多代謝反應的混雜性質來實現。代謝轉向可導致不同比例的已知代謝物連同全部新代謝物。這種新代謝譜可賦予或多或少毒性。此類缺陷係非顯而易見的並且對於任何藥物類別都不可事前預測。

[0013] 貝凡洛爾係囊狀單胺轉運體 2 (VMAT2) 抑制劑。貝凡洛爾的碳-氫鍵包含天然存在的氫同位素的分佈，即 ^1H 或氕 (大約 99.9844%)、 ^2H 或氘 (大約 0.0156%)、以及 ^3H 或氚 (在每 10^{18} 個氕原子大約 0.5 和 67 個氕原子之間的範圍內)。增加的氕摻入水平可產生可檢出的氕動力學同位素效應 (DKIE)，與具有天然發生的氕水平的化合物相比，該氕動力學同位素效應可影響這種貝凡洛爾的藥物動力學、藥理學和/或毒理學特徵。

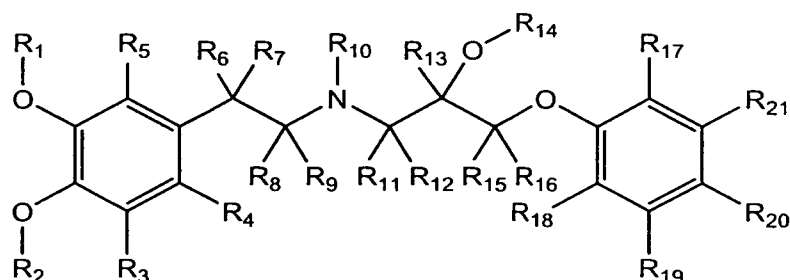
[0014] 基於我們實驗室做出的發現，連同考慮了文獻，在人體中，貝凡洛爾可能是在芳香族甲基和甲氧基、帶甲基的苯環、苄型亞甲基、N-亞甲基、O-亞甲基、以及 O-次甲基處被代謝。當前的方法具有阻止該等位點處的代謝的潛力。分子上的其他位點還可經歷轉化，由此產生具有迄今未知的藥理學/毒理學的代謝物。限制該等代謝物的產生具有降低此類藥物的給藥危險的潛力並且甚至可以允許增加的劑量和/或增加的療效。所有該等轉化可以藉由以多態方式表現的酶發生，從而加劇患者間差異性。另外，最好當受試者晝夜不停或在很長一段時間內用藥治療時對一些障礙進行治療。出於所有前述原因，具有較長半衰期的藥物可導致更高的療效以及成本節約。不同氕化模式可以用於 (a) 降低或消除不希望的代謝物，(b) 增加母體藥物的半衰期，(c) 減少實現所希望的效果所需要的劑量數目，(d) 減少實現所希望的效果所需要的劑量數量，(e) 增加活性代謝物的形成（如果形成的話），(f) 減少在特定組織中有害代謝物的產生和/或 (g) 產生對於多重用藥而言更有效的藥物和/或更安全的藥物（不論該多重用藥是否是有意向的）。該氕化方法具有減緩貝凡洛爾代謝以及減弱患者間差異性的強大潛力。

[0015] 已經發現了新穎的化合物和醫藥組成物（已經發現其中的某

些阻斷鈣離子通道或 β 腎上腺素受體活性、和/或抑制 VMAT2)，以及合成和使用該等化合物之方法，包括藉由給予該等化合物來治療患者的障礙之方法。

【詳細說明】

[0016] 在本發明的某些實施方式中，化合物具有結構式 I：



(I)

或其鹽，其中：

R_1 - R_2 和 R_{21} 獨立地選自由以下各項組成之群組： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{D}$ 、 $-\text{CD}_2\text{H}$ 、和 $-\text{CD}_3$ ；

R_3 - R_{20} 獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和氘；並且

R_1 - R_{21} 中的至少一者係氘或包含氘。

[0017] 在某些實施方式中， R_{10} 和 R_{14} 係氫。

[0018] 在某些實施方式中， R_1 係 $-\text{CD}_3$ 。

[0019] 在某些實施方式中， R_2 係 $-\text{CD}_3$ 。

[0020] 在某些實施方式中， R_1 係 $-\text{CD}_3$ 並且 R_2 係 CD_3 。

[0021] 在某些實施方式中， R_{21} 係 $-\text{CD}_3$ 。

- [0022] 在某些實施方式中， R_1 和 R_2 之一係- CD_3 並且 R_{21} 係 CD_3 。
- [0023] 在某些實施方式中， R_1 係- CD_3 ， R_2 係 CD_3 ，並且 R_{21} 係 CD_3 。
- [0024] 在某些實施方式中， R_6 和 R_7 係氬。
- [0025] 在某些實施方式中， R_8 和 R_9 係氬。
- [0026] 在某些實施方式中， R_6 - R_9 係氬。
- [0027] 在某些實施方式中， R_{11} 和 R_{12} 係氬。
- [0028] 在某些實施方式中， R_{13} 係氬。
- [0029] 在某些實施方式中， R_{15} 和 R_{16} 係氬。
- [0030] 在某些實施方式中， R_{11} 、 R_{12} 、 R_{15} 以及 R_{16} 係氬。
- [0031] 在某些實施方式中， R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 以及 R_{16} 係氬。
- [0032] 在某些實施方式中， R_6 - R_9 、 R_{11-13} 、和 R_{15} 、以及 R_{16} 係氬。
- [0033] 在某些實施方式中， R_{11} 、 R_{12} 、 R_{15} 、和 R_{16} 係氬， R_1 係 CD_3 並且 R_2 係 CD_3 。
- [0034] 在某些實施方式中， R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 、和 R_{16} 係氬， R_1 係 CD_3 並且 R_2 係 CD_3 。
- [0035] 在某些實施方式中， R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 、和 R_{16} 係氬，並且 R_{21} 係 CD_3 。
- [0036] 在某些實施方式中， R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 、和 R_{16} 係氬， R_1 係 CD_3 ， R_2 係 CD_3 ，並且 R_{21} 係 CD_3 。
- [0037] 在某些實施方式中， R_6 - R_9 係氬， R_1 係 CD_3 並且 R_2 係 CD_3 。

[0038] 在某些實施方式中， R_6 - R_9 係氘， R_1 係 CD_3 ， R_2 係 CD_3 ，並且 R_{21} 係 CD_3 。

[0039] 在某些實施方式中， R_6 - R_9 、 R_{11-13} 、和 R_{15} 、以及 R_{16} 係氘， R_1 係 CD_3 並且 R_2 係 CD_3 。

[0040] 在某些實施方式中， R_6 - R_9 、 R_{11-13} 、和 R_{15} 、以及 R_{16} 係氘，並且 R_{21} 係 CD_3 。

[0041] 在某些實施方式中， R_6 - R_9 、 R_{11-13} 、和 R_{15} 、以及 R_{16} 係氘， R_1 係 CD_3 ， R_2 係 CD_3 ，並且 R_{21} 係 CD_3 。

[0042] 在此還提供了根據以上實施方式的每一項之實施方式，其中：

R_3 - R_{20} 中沒有指定為氘的其他每個取代基係氫；並且

如果 R_1 - R_2 和 R_{21} 中的任何一個或多個沒有指定為 $-CD_3$ ，則它（它們）係 $-CH_3$ 。

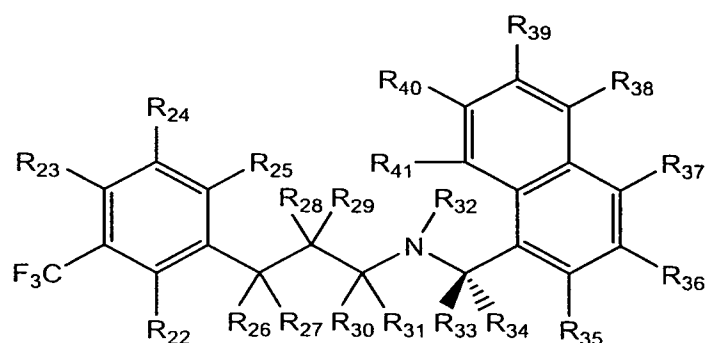
[0043] 在某些實施方式中， R_1 - R_{21} 中的至少一者獨立地具有不小於約 1% 之氘富集量。在某些實施方式中， R_1 - R_{21} 中的至少一者獨立地具有不小於約 10% 之氘富集量。在某些實施方式中， R_1 - R_{21} 中的至少一者獨立地具有不小於約 50% 之氘富集量。在某些實施方式中， R_1 - R_{21} 中的至少一者獨立地具有不小於約 90% 之氘富集量。在某些實施方式中， R_1 - R_{21} 中的至少一者獨立地具有不小於約 98% 之氘富集量。

[0044] 在此所揭露的某些化合物可以具有有用的 VMAT2 抑制活性，並且可以用於治療或預防 VMAT2 在其中發揮活躍作用的障礙。因而，某些實施方式還提供了含有一種或多種在此所揭露之化合物連同藥學上可

接受之載體之醫藥組成物，以及製備和使用該等化合物和組成物之方法。某些實施方式提供了用於抑制 VMAT2 之方法。其他實施方式提供了用於治療需要這種治療的患者的 VMAT2 誘發的障礙之方法，該等方法包括向該患者給予治療有效量的根據本發明之化合物或組成物。還提供了在此揭露的某些化合物在製備藥物中之用途，該藥物用於預防或治療藉由抑制 VMAT2 而改善的障礙。

[0045] 在此揭露的某些化合物可以擁有有用的 β -1 腎上腺素受體拮抗劑活性，並且此外擁有鈣離子通道阻斷劑活性，並且可以用於治療其中 β -1 腎上腺素受體拮抗劑活性和/或鈣離子通道阻斷劑活性係有用的心血管疾患。某些實施方式提供了用於拮抗 β -1 腎上腺素受體、和/或鈣離子通道阻斷之方法。其他實施方式提供了用於治療需要這種治療的患者的心血管疾患之方法，該等方法包括向所述患者給予治療有效量的根據本發明之化合物。在一些實施方式中，心血管疾患係高血壓或心絞痛。還提供了在此揭露的某些化合物在製造藥物中之用途，該藥物用於治療藉由 β -1 腎上腺素受體拮抗作用或鈣離子通道阻斷而改善的心血管疾患。

[0046] 在本發明的某些實施方式中，化合物具有結構式 II：



(II)

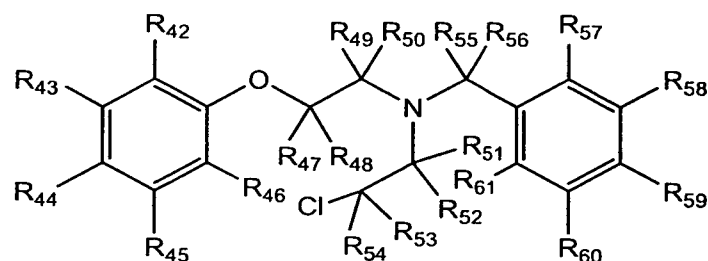
或其鹽，其中：

R_{22} - R_{32} 和 R_{34} - R_{41} 獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和氘；

R_{33} 選自由以下各項組成之群組： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{D}$ ； $-\text{CD}_2\text{H}$ 、和 $-\text{CD}_3$ ；並且

R_{22} - R_{41} 中的至少一者係氘或包含氘。

[0047] 在本發明的某些實施方式中，化合物具有結構式 III：



(III)

或其鹽，其中：

R_{42} - R_{49} 和 R_{51} - R_{61} 獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和氘；

R_{50} 選自由以下各項組成之群組： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{D}$ ； $-\text{CD}_2\text{H}$ 、和 $-\text{CD}_3$ ；並且

R_{42} - R_{61} 中的至少一者係氘或包含氘。

[0048] 對於其他元素，如在此揭露之化合物還可以包含較不普遍的同位素，包括但不限於，對於碳而言 ^{13}C 或 ^{14}C ，對於硫而言 ^{33}S 、 ^{34}S 、或 ^{36}S ，對於氮而言 ^{15}N ，對於氧而言 ^{17}O 或 ^{18}O 。

[0049] 在某些實施方式中，在此揭露之化合物可使患者接觸最大為約 0.000005% D_2O 或約 0.00001% DHO ，假設如在此揭露之化合物中所有的 C-D 鍵作為 D_2O 或 DHO 被代謝或釋放。在某些實施方式中，顯示出導致

動物毒性的 D_2O 的水平甚至遠大於由給予如在此揭露的氘富集化合物所引起的接觸的最大極限。因而，在某些實施方式中，在藥物代謝後，在此揭露的氘富集化合物不應該由於 D_2O 或 DHO 的形成造成任何另外的毒性。

[0050] 在某些實施方式中，在此揭露的氘化的化合物在維持對應的非同位素富集的分子的有益方面同時大幅增加最大耐受劑量、減小毒性、增加半衰期 ($T_{1/2}$)、降低最小有效劑量 (MED) 的最大血漿濃度 (C_{max})、降低有效劑量並且由此減小非機制相關的毒性、和/或降低藥物-藥物相互作用的概率。

[0051] 還提供了選自在此所揭露的該等實例和化合物的化合物。

[0052] 在某些實施方式中提供了在此所揭露之化合物，其中每個表示為 D 的位置具有不少於約 1% 之氘富集量。在某些實施方式中提供了在此所揭露之化合物，其中每個表示為 D 的位置具有不少於約 10% 之氘富集量。在某些實施方式中提供了在此所揭露之化合物，其中每個表示為 D 的位置具有不少於約 50% 之氘富集量。在某些實施方式中提供了在此所揭露之化合物，其中每個表示為 D 的位置具有不少於約 90% 之氘富集量。在某些實施方式中提供了在此所揭露之化合物，其中每個表示為 D 的位置具有不少於約 95% 之氘富集量。在某些實施方式中提供了在此所揭露之化合物，其中每個表示為 D 的位置具有不少於約 98% 之氘富集量。

[0053] 還提供的是包括在此揭露之化合物連同藥學上可接受之載體之醫藥組成物。

[0054] 還提供了用於治療 VMAT2 誘發的障礙之方法，該方法包括向對其有需要的患者給予治療有效量的如在此揭露之化合物。還提供的是

如在此揭露之化合物在治療疾病中的相應用途。還提供的是如在此揭露之化合物在治療 VMAT2 誘發的障礙中的相應用途。還提供的是如在此揭露之化合物在製造用於治療疾病的藥物中的相應用途，該疾病係例如 VMAT2 誘發的障礙。

[0055] 在某些實施方式中，該障礙選自由以下各項組成之群組：慢性過份運動運動障礙，妥瑞氏症，帕金森氏病，杭丁頓氏症，杭丁頓氏舞蹈病，西登哈姆氏舞蹈病，遲發性運動障礙/肌肉緊張不足，帕金森氏病左旋多巴引起運動困難，左旋多巴引起運動困難，運動失調，皮质基底核退化症，運動困難（陣發性），肌肉緊張不足（全身性、分節性、局部性）（包括眼瞼痙攣、痙攣性斜頸（頸部肌肉緊張不足）、書寫痙攣（肢體肌肉緊張不足）、喉肌肉緊張不足（痙攣性發聲障礙）、和口下頷肌肉緊張不足），自發性震顫，遺傳性痙攣性截癱，多系統萎縮（夏伊-德雷格症候群），肌陣攣，進行性核上性麻痺，不寧腿症候群，雷特氏症候群，由於中風的痙攣，大腦性麻痺，多發性硬化症，脊髓損傷或腦損傷，抽搐，威爾遜氏病，對立違反抗疾患，杭丁頓氏症樣疾病（HDL1、HDL2 和 HDL3），良性遺傳性舞蹈病，神經棘細胞增殖，具有腦鐵累積的神經退行疾病（NBIA），手足徐動病，弗裡德賴希運動失調，脊髓小腦性失調症，多系統萎縮，丘腦底核萎縮，動眼運用不能型運動失調（類型 1 和 2），運動失調性毛細血管擴張，局部性肌肉緊張不足，特發性肌肉緊張不足（例如奧本海姆肌肉緊張不足和斜頸），肌肉緊張不足疊加綜合症，繼發性肌肉緊張不足，杜興氏肌肉失養症，以及唐氏症候群。

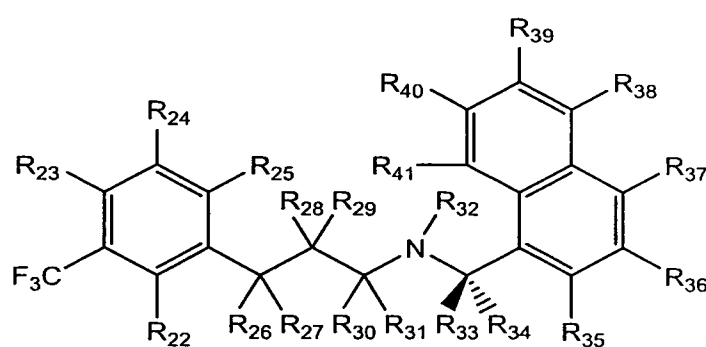
[0056] 還提供了用於治療 β -1 腎上腺素受體和/或鈣離子通道誘發的障礙之方法，該方法包括向對其有需要的患者給予治療有效量的如在此揭

露之化合物。還提供的是如在此揭露之化合物在治療疾病中的相應用途。還提供的是如在此揭露之化合物在治療 β -1 腎上腺素受體和/或鈣離子通道誘發的障礙中的相應用途。還提供的是如在此揭露之化合物在製造用於治療疾病的藥物中的相應用途，該疾病係例如 β -1 腎上腺素受體和/或鈣離子通道誘發的障礙。

[0057] 在某些實施方式中，該障礙選自由以下各項組成之群組：心肌梗塞形成、心絞痛、心房震顫、心律不整、鬱血性心臟衰竭、肥大性梗阻性心肌病、自發性震顫、青光眼、高血壓、偏頭痛（預防）、二尖瓣脫垂、心肌梗塞、嗜鉻細胞瘤、體位性心動過速綜合症、焦慮、多汗症、和甲狀腺功能亢進。

[0058] 在某些實施方式中，該方法進一步包括給予另外的治療劑。

[0059] 在某些實施方式中，該另外的治療劑係具有結構式 II 之化合物：



(II)

或其鹽，其中：

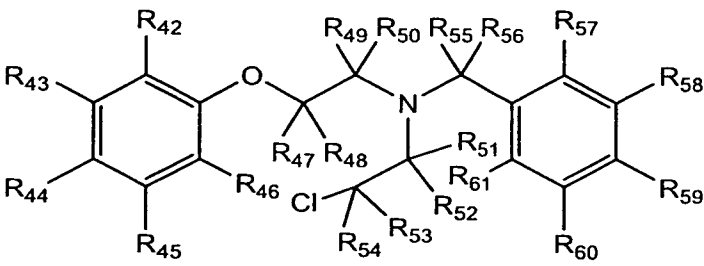
R_{22} - R_{32} 和 R_{34} - R_{41} 獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和氘；

R_{33} 選自由以下各項組成之群組： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{D}$ ； $-\text{CD}_2\text{H}$ 、和 $-\text{CD}_3$ ；並

且

R₂₂-R₄₁ 中的至少一者係氘或包含氘。

[0060] 在某些實施方式中，該另外的治療劑係具有結構式 III 之化合物：



(III)

或其鹽，其中：

R₄₂-R₄₉ 和 R₅₁-R₆₁ 獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和氘；

R₅₀ 選自由以下各項組成之群組：-CH₃、-CH₂D；-CD₂H、和-CD₃；並

且

R₄₂-R₆₁ 中的至少一者係氘或包含氘。

[0061] 在某些實施方式中，該另外的治療劑選自由以下各項組成之群組：丁苯那吡（tetrabenazine）、二氘丁苯那吡、丁苯那吡的氘化類似物、和二氘丁苯那吡的氘化類似物。

[0062] 在某些實施方式中，該治療方法進一步導致至少一種選自由以下各項組成之群組之效果：

a. 與非同位素富集的化合物相比，該化合物或其代謝物的血漿水平方面減小的個體間差異；

b. 與非同位素富集的化合物相比，該化合物在其每劑量單位下提高的平均血漿水平；

c. 與非同位素富集的化合物相比，該化合物在其每劑量單位下至少一種代謝物的降低的平均血漿水平；

d. 與非同位素富集的化合物相比，該化合物在其每劑量單位下至少一種代謝物的提高的平均血漿水平；以及

e. 與非同位素富集的化合物相比，在治療過程中在該化合物每劑量單位下該受試者中改進的臨床療效。

[0063] 在某些實施方式中，該方法進一步導致至少兩種選自由以下各項組成之群組之效果：

a. 與非同位素富集的化合物相比，該化合物或其代謝物的血漿水平方面減小的個體間差異；

b. 與非同位素富集的化合物相比，該化合物在其每劑量單位下提高的平均血漿水平；

c. 與非同位素富集的化合物相比，該化合物在其每劑量單位下至少一種代謝物的降低的平均血漿水平；

d. 與非同位素富集的化合物相比，該化合物在其每劑量單位下至少一種代謝物的提高的平均血漿水平；以及

e. 與非同位素富集的化合物相比，在治療過程中在該化合物每劑量單位下該受試者中改進的臨床療效。

[0064] 在某些實施方式中，與對應的非同位素富集的化合物相比，

該方法實現該受試者中至少一種以多態方式表現的細胞色素 P450 亞型對該化合物在其每劑量單位下減少的代謝。

[0065] 在某些實施方式中，該細胞色素 P450 亞型選自由以下各項組成之群組：CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、以及 CYP2D6。

[0066] 在某些實施方式中，其中該化合物特徵在於在其每劑量單位下與非同位素富集的化合物相比，該受試者中至少一種細胞色素 P450 或單胺氧化酶亞型的降低的抑制。

[0067] 在某些實施方式中，該細胞色素 P450 或單胺氧化酶亞型選自由以下各項組成之群組：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、MAOA、以及 MAOB。

[0068] 在某些實施方式中，與對應的非同位素富集的化合物相比，該方法減少診斷性肝膽功能端點方面的有害變化。

[0069] 在某些實施方式中，該診斷性肝膽功能端點選自由以下各項組成之群組：丙胺酸轉胺酶(“ALT”)、血清麩胺酸丙酮酸轉胺酶(“SGPT”)、天冬胺酸轉胺酶(“AST”、“SGOT”)、ALT/AST 比率、血清醛縮酶、鹼性磷酸酶(“ALP”)、氨水平、膽紅素、 γ -穀胺醯轉胺酶(“GGTP”、“ γ -GTP”、

“GGT”)、亮胺酸胺肽酶 (“LAP”)、肝生檢、肝臟超音波檢查、肝臟核掃描、5'-核苷酸酶、以及血蛋白。

[0070] 還提供了用作藥物的如在此所揭露之化合物。

[0071] 還提供了如在此揭露之化合物在製造藥物中的用途，該藥物用於預防或治療藉由抑制 VMAT2 而改善的障礙。

[0072] 在此引用的所有出版物和參考文獻藉由引用以其全部內容清楚地結合在此。然而，對於所結合出版物或參考文獻中所見的任何相似或相同的術語以及在本文件中明確提出或定義的那些，則在各個方面將以那些在本文件中明確提出的術語定義或含義為準。

[0073] 如在此使用的，以下術語具有指示的含義。

[0074] 除非另外確切說明，單數形式“一個/一種(a/an)”和“該(the)”可以指複數冠詞。

[0075] 如在此使用的，術語“約”旨在限定它所修飾的數值，表示這個值為在誤差界限之內的變數。當未列出具體誤差界限（如圖表或數據表中給出的平均值的標準差）時，術語“約”應理解為意指涵蓋所列舉值的範圍以及還有藉由四捨五入到該數字而被包括的範圍，考慮到了有效數字。

[0076] 當揭露值的範圍，並且使用符號“從 n_1 ...至 n_2 ”或“ n_1 - n_2 ”時，其中 n_1 和 n_2 係數字，則除非另外說明，該符號旨在包括該等數字本身以及它們之間的範圍。此範圍可以是整的或在該等端值之間連續的並且包括該等端值。

[0077] 術語“氘富集量”係指在分子中的一給定位置處代替氫的氘的摻入百分比。例如，在給定位置處 1%之氘富集量係指在給定樣品中 1%的

分子在指定的位置含有氘。因為天然存在的氘的分佈係約 0.0156%，在使用非富集的起始材料合成的化合物的任何位置上之氘富集量係約 0.0156%。氘富集量可以使用熟習該項技術者已知的常規分析方法來確定，包括質譜以及核磁共振光譜法。

[0078] 術語“係氘”，當用於描述分子中的給定位置（例如 R_1 - R_{61} 或符號“D”）時，當用於表示在分子結構圖中的給定位置時，意為指定位置富含高於天然存在的氘的分佈的氘。在一個實施方式中，在指定位置處，氘富集量為不小於約 1%，在另一個實施方式中為不小於約 5%，在另一個實施方式中為不小於約 10%，在另一個實施方式中為不小於約 20%，在另一個實施方式中為不小於約 50%，在另一個實施方式中為不小於約 70%，在另一個實施方式中為不小於約 80%，在另一個實施方式中為不小於約 90%，或者在另一個實施方式中為不小於約 98% 的氘。

[0079] 術語“同位素富集量”係指元素的較不普遍的同位素在分子中的給定位置處代替該元素更普遍的同位素的摻入百分比。

[0080] 術語“非同位素富集的”係指這樣一種分子，在該分子中各種同位素的百分比基本上與天然存在的百分比相同。

[0081] 不對稱中心存在於在此揭露的該等化合物中。該等中心由符號“R”或“S”指定，取決於手性碳原子周圍的取代基的構型。應當理解，本發明涵蓋所有立體化學異構物形式，包括非鏡像異構物、鏡像異構物、以及差向異構物形式，連同 d-異構物和 l-異構物，及其混合物。化合物的單獨立體異構物可以用含手性中心的可商購起始材料合成製備，或者藉由製備鏡像異構物產物的混合物，然後分離（如轉化成非鏡像異構物混合物），然後是分離或重結晶，層析技術，在手性層析柱上直接分離鏡像異構物，

或本領域已知的任何其他適當方法來製備。特定立體化學的初始化合物可商業上得到，或可以製備，並藉由本領域已知的技術拆分。另外，在此揭露之化合物可以作為幾何異構物存在。本發明包括所有順式（cis）、反式（trans）、同式（syn）、逆式（anti）、異側（E）以及同側（Z）異構物連同其適當混合物。另外，化合物可以作為互變異構物存在；本發明提供了所有互變異構物。另外，在此揭露之化合物可以以非溶劑化物的形式以及與藥學上可接受的溶劑例如水、乙醇等的溶劑化物形式存在。通常，認為該等溶劑化形式等效於非溶劑化形式。

[0082] 術語“鍵”係指當由該鍵連接的原子被認為是較小子結構的一部分時兩個原子或兩個部分之間的共價連接。鍵可以是單鍵、雙鍵、或三鍵，除非另外說明。在分子圖中的兩個原子之間的虛線指示另外的鍵可以在那個位置處存在或不存在。

[0083] 如在此使用的術語“障礙（disorder）”旨在總體上是與術語“疾病（disease）”以及“病症（condition）”（如在醫學症狀中）同義的並且與其可互換使用，因為都反映人體或動物體或其中一部分的、損傷正常功能的異常狀況，典型地表現為區別體征和症狀。

[0084] 術語“治療”（treat、treating 和 treatment）意在包括緩解或消除障礙或與障礙相關的一種或多種症狀，或者緩解或根除障礙本身的一個或多個致因。如在此使用的，提到障礙的“治療”旨在包括預防。術語“預防（prevent、preventing 和 prevention）”係指延緩或阻止障礙和/或其伴隨症狀發作，阻止受試者患病，或降低受試者患病風險的方法。

[0085] 術語“治療有效量”係指當給予時足以預防被治療的障礙的症狀中的一種或多種的發展或者在一定程度上使其緩解的化合物的量。術語

“治療有效量”還指研究者、獸醫、醫生或臨床醫師探尋的足以在細胞、組織、系統、動物或人類中引出生物或醫學應答的的化合物的量。

[0086] 術語“受試者”係指動物，包括但不限於靈長類動物（例如，人類、猴、黑猩猩、大猩猩等），齧齒類動物（例如，大鼠、小鼠、沙鼠、倉鼠、雪貂等），兔形目動物，豬（例如，豬、小型豬），馬科動物、犬科動物、貓科動物等。當例如就哺乳動物受試者（如人類患者）而言時，術語“受試者”和“患者”在此可互換地使用。

[0087] 術語“組合療法”意指給予兩種或更多種治療劑以治療本揭露中描述的治療性障礙。這種給藥包括以基本上同時的方式共同給予該等治療劑，例如以具有固定比率的活性成分的單個膠囊或者針對每種活性成分的多個分開的膠囊。此外，這種給藥還包括以連續方式使用每種類型的治療劑。在任一情況下，在治療在此所描述的障礙時，治療方案將提供聯合用藥的有益效果。

[0088] 術語“VMAT2”係指囊狀單胺轉運體 2，係膜內在蛋白，作用係從細胞液運輸單胺—具體地是神經遞質，例如多巴胺、去甲腎上腺素、血清素、和組胺—進入突觸囊泡。

[0089] 術語“VMAT2 誘發的障礙”係指一障礙，該障礙特徵在於異常 VMAT2 活性。VMAT2 誘發的障礙可以完全地或部分地藉由調節 VMAT2 來誘發。具體而言，VMAT2 誘發的障礙係這樣一障礙，其中 VMAT2 的抑制引起對潛在障礙的一定效果，例如給予 VMAT2 抑制劑引起至少一些所治療患者的一定改善。

[0090] 術語“VMAT2 抑制劑”、“抑制 VMAT2”、或“VMAT2 的抑制”

係指在此揭露之化合物改變 VMAT2 功能的能力。VMAT2 抑制劑可藉由在該抑制劑和 VMAT2 之間形成可逆或不可逆的共價鍵或藉由形成一非共價結合的錯合物來阻斷或降低 VMAT2 的活性。這種抑制可僅在特定細胞類型中顯現或可視特定的生物學事件而定。術語“VMAT2 抑制劑”、“抑制 VMAT2”、或“VMAT2 的抑制”還指藉由降低 VMAT2 與天然底物之間形成錯合物的概率來改變 VMAT2 的功能。

[0091] 術語“ β -1 腎上腺素受體拮抗劑活性”、“ β -1 腎上腺素受體的拮抗”或“拮抗 β -1 腎上腺素受體”係指在此的化合物藉由結合該等受體，抑制 β -1 腎上腺素受體誘發的信號傳導途徑的能力。拮抗活性可以是競爭性拮抗、非競爭性拮抗、或部分拮抗。此類化合物有時稱為“ β 阻斷劑”。

[0092] 術語“治療學上可接受的”係指適合與患者組織接觸而不產生過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性的化合物（或鹽、先質藥物、互變異構物、兩性離子形式等），它們具有合理受益/風險比，可有效用於預定用途。

[0093] 術語“藥學上可接受之載體”、“藥學上可接受之賦形劑”、“生理學上可接受之載體”、或“生理學上可接受之賦形劑”係指藥學上可接受的材料、組成物或運載體，如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或包封材料。每種組分在與藥物配製物的其他成分相容的意義上必須是“藥學上可接受的”。它還必須適用於以合理的受益/風險比率與人類和動物的組織或器官相接觸，而不產生過度的毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症。

[0094] 術語“活性成分”、“活性化合物”和“活性物質”係指單獨或與一種或多種藥學上可接受之賦形劑或載體組合給予至受試者以治療、預防

或改善障礙的一種或多種症狀的化合物。

[0095] 術語“藥物”、“治療劑”、以及“化療劑”係指給予至受試者以治療、預防或改善障礙的一種或多種症狀的化合物、或其醫藥組成物。

[0096] 術語“控釋賦形劑”係指這樣一賦形劑，與常規的速釋劑型相比，其主要功能係用於改變活性物質從劑型釋放的持續時間或位置。

[0097] 術語“非控釋賦形劑”係指這樣一賦形劑，其主要功能不包括與常規的速釋劑型相比，改變活性物質從劑型釋放的持續時間或位置。

[0098] 術語“前藥”係指如在此揭露之化合物的化合物功能衍生物，並且在體內可易於轉化為母體化合物。因為在一些情況下前藥比母體化合物更容易進行給藥，所以它們經常是有用的。例如，它們可以藉由口服給藥而成為生物可利用的，而母體化合物卻不行。前藥在醫藥組成物中還具有增強的超過母體化合物的溶解性。前藥可以藉由不同的機制轉化成母體藥物，包括酶促過程和代謝水解。

[0099] 在此揭露之化合物可作為治療上可接受的鹽存在。如在此使用的，術語“治療上可接受的鹽”表示在治療上可接受的如在此定義的在此揭露之化合物的鹽或兩性離子形式。該等鹽可以在化合物的最終分離和純化期間來製備，或單獨地藉由使適當的化合物與適合的酸或鹼進行反應來製備。治療上可接受的鹽包括酸和鹼加成鹽。

[0100] 用於製備藥學上可接受的鹽的適合的酸包括但不限於：乙酸、2,2-二氯乙酸、醯化胺基酸、己二酸、海藻酸、抗壞血酸、L-天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、硼酸、(+)-樟腦酸、樟腦磺酸、(+)-(1S)-樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、檸檬酸、環己胺磺酸、環己烷

胺基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羥基-乙烷磺酸、甲酸、富馬酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡萄庚酸、D-葡萄糖酸、D-葡糖醛酸、L-穀胺酸、 α -氧-戊二酸、乙醇酸、馬尿酸、氫溴酸、鹽酸、氫碘酸、(+)-L-乳酸、($\pm$)-DL-乳酸、乳糖酸、月桂酸、馬來酸、(-)-L-蘋果酸、丙二酸、($\pm$)-DL-扁桃酸、甲烷磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、煙酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、高氯酸、磷酸、L-焦穀胺酸、糖酸、水楊酸、4-胺基-水楊酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、單寧酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、十一碳烯酸以及戊酸。

[0101] 用於製備藥學上可接受的鹽的適合的鹼包括但不限於：無機鹼，如氫氧化鎂、氫氧化鈣、氫氧化鉀、氫氧化鋅或氫氧化鈉；以及有機鹼，如一級胺、二級胺、三級胺以及季胺，脂肪族胺以及芳香胺，包括 L-精胺酸、苯乙苳胺、苯乍生、膽鹼、二甲基乙醇胺、二乙醇胺、二乙胺、二甲胺、二丙胺、二異丙胺、2-(二乙胺基)-乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、異丙胺、N-甲基-葡糖胺、海巴明 (hydrabamine)、1H-咪唑、L-賴胺酸、咪啉、4-(2-羥乙基)-咪啉、甲胺、哌啶、哌啶、丙胺、吡咯啶、1-(2-羥乙基)吡咯啶、吡啶、吡啶、喹啉、異喹啉、二級胺、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、N-甲基-D-葡糖胺、2-胺基-2-(羥甲基)-1,3-丙二醇、以及胺丁三醇。

[0102] 雖然本發明之化合物可能作為原始化學物質給予，還可能將它們作為醫藥組成物提供。因此，在此提供了醫藥組成物，該等醫藥組成物包括在此揭露的某些化合物中的一種或多種，或其一種或多種藥學上可接受的鹽、前藥、或溶劑化物，連同其一種或多種藥學上可接受之載體以及視情況一種或多種其他治療成分。合適的配製物取決於所選擇的給藥途

徑。該等熟知的技術、載體以及賦形劑中的任何一種可適宜地並且如本領域所理解地來使用；例如在雷明頓藥物科學（Remington's Pharmaceutical Sciences）中。在此揭露的醫藥組成物可以用本領域中已知的任何方式，例如藉由常規的混合、溶解、造粒、造糖衣錠、磨細、乳化、包囊、包埋或壓片方法進行製造。還可以將醫藥組成物配製成改良釋放劑型，包括延遲釋放、延長釋放、拖長釋放、持續釋放、脈衝式釋放、受控釋放、加速釋放以及快速釋放、靶向釋放、程序化釋放、以及胃內滯留的劑型。該等劑型可以根據常規的方法以及熟習該項技術者已知的技術來製備。

[0103] 該等組成物包括適合用於口服、腸胃外（包括皮下、皮內、肌內、靜脈內、關節內和髓內）、腹膜內、經粘膜、經皮、直腸和局部（包括皮膚、經頰、舌下以及眼內）給藥的那些，但最適合的途徑可以取決於例如接受者的病症和障礙。該等組成物可以方便地以單位劑型呈現並且可以藉由製藥領域中熟知的任何方法來製備。典型地，該等方法包括以下步驟：將本發明之化合物或其藥用鹽、前藥或溶劑化物（“活性成分”）與構成一種或多種輔助成分的載體混合。通常，該等組成物藉由以下步驟製備：均勻地並密切地將活性成分與液體載體或細粉碎的固體載體或與這兩者混合，並且然後如果需要的話，使產物成形，得到所需要的配製物。

[0104] 適合用於口服給藥的在此揭露之化合物的配製物能以不連續單位形式呈現，如各自含有預先確定量的活性成分的膠囊、扁囊劑或片劑；呈粉劑或顆粒劑；呈水性液體或非水性液體中的溶液或懸浮液；或呈水包油型液體乳劑或油包水型液體乳劑。活性成分還可作為大丸劑、藥糖劑或糊劑存在。

[0105] 可口服使用的藥物製劑包括片劑、由明膠製成的插接式膠囊

(pushfit capsule) 以及由明膠和增塑劑 (如甘油或山梨醇) 製成的密封式軟膠囊。片劑可以藉由視情況與一種或多種輔助成分壓制或模制而製造。壓制片劑可以藉由在合適的機器中壓制自由流動形式 (例如粉末或顆粒) 的活性成分來製備, 視情況混合粘合劑、惰性稀釋劑、或潤滑劑、表面活性劑或分散劑。模塑片可以藉由在適宜的機器中將用惰性液體稀釋劑潤濕的粉狀化合物的混合物模塑來製備。所述片劑視情況被包衣或刻痕且可為了提供活性成分的緩慢或受控釋放而配製。用於口服給藥的所有配製物都應當處於適宜於這種給藥方式的劑量。插接式膠囊可含有與填充劑 (如乳糖)、粘合劑 (如澱粉類)、和/或潤滑劑 (如滑石或硬脂酸鎂) 以及視情況穩定劑相混合的活性成分。在軟膠囊中, 活性化合物可溶解或懸浮於合適的液體, 例如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇中。另外, 可以添加穩定劑。糖衣丸的核心配有適宜的包衣。為此目的, 可使用濃縮的糖溶液, 該等糖溶液可以視情況含有阿拉伯樹膠、滑石、聚乙烯吡咯啉酮、卡波姆膠 (carbomer)、聚乙二醇和/或二氧化鈦、漆溶液、以及適合的有機溶劑或溶劑混合物。可將染料或著色劑添加至片劑或糖衣丸包衣中, 以用於鑒別或表徵活性化合物劑量的不同組合。

[0106] 該等化合物可配製為用於藉由注射 (例如, 藉由單次快速靜脈注射或連續輸注) 進行腸胃外給藥。用於注射的配製物可以與添加的防腐劑一起以單位劑型 (例如, 在安瓿或多劑量容器中) 呈遞。組成物可以採取此類形式, 如在油性或水性運載體中的懸浮液、溶液或乳液, 並且可以包含配製試劑例如懸浮劑、穩定劑和/或分散劑。該等配製物可以存在於單位劑量或多劑量容器 (例如密封的安瓿和小瓶) 中, 並且可以被儲存在僅需要在使用之前立即添加無菌液體載體 (例如鹽水或滅菌無熱原水) 的粉末形式中或冷凍乾燥 (凍乾) 條件下。臨時注射溶液和懸浮液可由前述

種類的無菌粉末、顆粒和片劑製備。

[0107] 用於腸胃外給藥的配製物包括活性化合物的水性和非水性（油性）無菌注射溶液，其可包含抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑和使得該配製物與預期的接受者的血液等滲的溶質；以及水性和非水性無菌懸浮液，其可包含懸浮劑和增稠劑。適合的親脂性溶劑或運載體包括脂肪油例如芝麻油或合成的脂肪酸酯例如油酸乙酯或甘油三酯，或者脂質體。水性注射懸浮液可包含增加該懸浮液的粘度的物質例如羧甲基纖維素鈉、山梨醇或葡聚糖。視情況，該懸浮液還可包含適合的穩定劑或增加化合物的溶解度以允許製備高度濃縮溶液的試劑。

[0108] 除了先前描述的配製物之外，該等化合物還可被配製成貯庫製劑。此類長效配製物可藉由植入（例如皮下或肌內）或藉由肌內注射來給予。因而，例如，該等化合物可用適合的聚合物或疏水材料（例如作為在可接受的油中的乳液）或離子交換樹脂來配製，或配製為微溶的衍生物，例如微溶的鹽。

[0109] 對於經頰或舌下給藥，該等組成物可以按常規方式採用片劑、錠劑（lozenges）、軟錠劑（pastilles）、或凝膠劑的形式。此類組成物可以包括調味基料例如蔗糖和阿拉伯膠或黃芪膠中的活性成分。

[0110] 該等化合物還可被配製成直腸組成物（如栓劑或保留灌腸劑），例如包含常規的栓劑基質（如可可脂、聚乙二醇、或其他甘油酯）。

[0111] 可以將在此揭露的某些化合物局部給予，即藉由非全身性給藥。這包括將在此揭露之化合物給藥於表皮外部或口腔以及將這種化合物滴入耳、眼以及鼻內，這樣使得該化合物不顯著地進入血流。相比之下，

全身性給藥係指口服給藥、靜脈內給藥、腹膜內給藥以及肌內給藥。

[0112] 適合用於局部給藥的配製物包括，適合用於透過皮膚到達炎症部位的液體或半液體配製物，如凝膠劑、搽劑、洗劑、霜劑、軟膏劑或糊劑，以及適合用於給藥於眼、耳或鼻的滴劑。

[0113] 對於藉由吸入給藥，化合物可以藉由吹藥器、噴霧器加壓包或其他方便遞送噴霧劑的手段進行遞送。加壓包可以包括一適合的推進劑，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合的氣體。在加壓氣霧劑的情況下，劑量單位可以藉由提供用於遞送一個計量的量的閥門來確定。可替代地，對於藉由吸入或吹入給藥，根據本發明之化合物可以採用乾燥粉組成物的形式，例如，該化合物與適合的粉末基質（如乳糖或澱粉）的粉末混合物。粉末組成物可以按單位劑型呈現在例如膠囊、藥筒（cartridge）、明膠或泡罩（blister pack）包裝中，粉末從中可借助於吸入器或吹入器給藥。

[0114] 較佳的單位劑量配製物係包含活性成分的如在下文所述的有效劑量或其適當部分的那些。

[0115] 化合物可以按從 0.1 至 500 mg/kg/天的劑量口服或經由注射給予。對成人而言，劑量範圍通常是從 5 mg 至 2 g/天。片劑或其他以不連續單位提供的呈現形式可以便利地包含在這種劑量或作為相等劑量的多倍有效的量的一種或多種化合物，例如包含 5 mg 至 500 mg，通常在 10 mg 至 200 mg 左右的單位。

[0116] 可以與載體材料組合以產生單一劑型的活性成分的量將取決於治療的宿主和具體給藥方式而變化。

[0117] 可以按多種方式給予該等化合物，例如口服、局部、或藉由注射。給予患者精確量的化合物係巡診醫生的職責。任何特定患者的具體劑量水平將取決於多種因素，包括所用具體化合物的活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、給藥時間、給藥途徑、排泄率、藥物組合、正被治療的確切障礙和正被治療的障礙的嚴重性。另外，給藥途徑可取決於障礙及其嚴重性而變化。

[0118] 在其中根據醫生的判定，患者狀況沒有改善的情況下，可以長期給予化合物用藥，即，在很長一段時間內，包括貫穿患者的生命期間，以便改善或以其他方式控制或限制患者障礙的症狀。

[0119] 在其中根據醫生的判定，患者狀況沒有改善的情況下，可以連續給予化合物用藥或在一定時間長度內暫時暫停給予（例如“停藥期”）。

[0120] 一旦患者狀況發生改善，必要時給予維持劑量。隨後，給藥的劑量或頻率或兩者可隨症狀而變化減少至一定水平，該水平下改善的障礙能得以維持。然而，基於任何症狀的復發，患者可能需要長期的間歇治療。

[0121] 在此揭露了用於治療 VMAT2 誘發的障礙之方法，該方法包括向具有或懷疑具有這種障礙的受試者給予治療有效量的如在此揭露之化合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前物。

[0122] VMAT2 誘發的障礙包括但不限於慢性過份運動運動障礙，妥瑞氏症，帕金森氏病，杭丁頓氏症，杭丁頓氏舞蹈病，西登哈姆氏舞蹈病，遲發性運動障礙/肌肉緊張不足，帕金森氏病左旋多巴引起運動困難，左旋多巴引起運動困難，運動失調，皮质基底核退化症，運動困難（陣發

性），肌肉緊張不足（全身性、分節性、局部性）（包括眼瞼痙攣、痙攣性斜頸（頸部肌肉緊張不足）、書寫痙攣（肢體肌肉緊張不足）、喉肌肉緊張不足（痙攣性發聲障礙）、和口下頷肌肉緊張不足），自發性震顫，遺傳性痙攣性截癱，多系統萎縮（夏伊-德雷格症候群），肌陣攣，進行性核上性麻痹，不寧腿症候群，雷特氏症候群，由於中風的痙攣，大腦性麻痺，多發性硬化症，脊髓損傷或腦損傷，抽搐，威爾遜氏病，對立違反抗疾患，杭丁頓氏症樣疾病（HDL1、HDL2 和 HDL3），良性遺傳性舞蹈病，神經棘細胞增殖，具有腦鐵累積的神經退行疾病（NBIA），手足徐動病，弗裡德賴希運動失調，脊髓小腦性失調症，多系統萎縮，丘腦底核萎縮，動眼運用不能型運動失調（類型 1 和 2），運動失調性毛細血管擴張，局部性肌肉緊張不足，特發性肌肉緊張不足（例如奧本海姆肌肉緊張不足和斜頸），肌肉緊張不足疊加綜合症，繼發性肌肉緊張不足，杜興氏肌肉失養症，以及唐氏症候群，和/或可以藉由給予 VMAT2 抑制劑而減輕、緩解、或預防的任何障礙。

[0123] 在此揭露了治療藉由拮抗 β -1 腎上腺素受體和/或鈣離子通道阻斷而改善的心血管疾患之方法，該方法包括向具有或懷疑具有這種障礙的受試者給予治療有效量的在此揭露之化合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前物。

[0124] 藉由拮抗 β -1 腎上腺素受體和/或鈣離子通道阻斷而改善的障礙包括但不限於心梗塞形成、心絞痛、心房震顫、心律不整、鬱血性心臟衰竭、肥大性梗阻性心肌病、自發性震顫、青光眼、高血壓、偏頭痛（預防）、二尖瓣脫垂、心肌梗塞、嗜鉻細胞瘤、體位性心動過速綜合症、焦慮、多汗症、和甲狀腺功能亢進。

[0125] 在某些實施方式中，一種用於治療 VMAT2、 β -1 腎上腺素受體、和/或鈣離子通道誘發的障礙的方法包括向該受試者給予治療有效量的如在此揭露之化合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前物，以便起如下作用：與對應的非同位素富集的化合物相比，（1）該化合物或其代謝物的血漿水平方面減小的個體間差異；（2）該化合物的提高的平均血漿水平或該化合物的至少一種代謝物每劑量單位降低的平均血漿水平；（3）該受試者中至少一種細胞色素 P_{450} 或單胺氧化酶亞型的降低的抑制和/或降低的其進行代謝；（4）在該受試者中減少的經由至少一種以多態方式表現的細胞色素 P_{450} 亞型進行的代謝；（5）至少一種統計學上顯著改善的障礙控制和/或障礙根除端點；（6）在治療該障礙過程中改善的臨床療效，（7）防止復發、或延遲衰退或出現不正常的營養參數或肝參數，作為主要的臨床益處，或（8）減少或消除任何診斷性肝膽功能端點方面的有害變化。

[0126] 在某些實施方式中，與對應的非同位素富集的化合物相比，如在此揭露之化合物或其代謝物的血漿水平方面的個體間差異減小；如在此揭露之化合物的平均血漿水平提高；如在此揭露之化合物的代謝物的平均血漿水平降低；如在此揭露之化合物對細胞色素 P_{450} 或單胺氧化酶亞型的抑制降低；或至少一種以多態方式表現的細胞色素 P_{450} 亞型對如在此揭露之化合物的代謝減少；大於約 5%、大於約 10%、大於約 20%、大於約 30%、大於約 40%、或大於約 50%。

[0127] 可以使用卡普蘭(Kaplan)等人，新藥物年鑒：心血管藥(New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs)，1985，卷 3 中所述的方法測量如在此揭露之化合物或其代謝物的血漿水平，將其藉由引用而特此結合。

[0128] 在哺乳動物受試者中細胞色素 P_{450} 亞型的實例包括但不限於

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、以及 CYP51。

[0129] 在哺乳動物受試者中單胺氧化酶亞型的實例包括但不限於 MAO_A 和 MAO_B。

[0130] 細胞色素 P₄₅₀ 亞型的抑制係藉由柯 (Ko) 等人 (英國臨床藥理學雜誌 (*British Journal of Clinical Pharmacology*), 2000, 49, 343-351) 的方法測量的。MAO_A 亞型的抑制係藉由韋勒 (Weyler) 等人 (生物化學雜誌 (*J. Biol Chem.*) 1985, 260, 13199-13207) 的方法測量的。MAO_B 亞型的抑制係藉由貝爾哈克 (Uebelhack) 等人 (藥物精神病學 (*Pharmacopsychiatry*), 1998, 31, 187-192) 的方法測量的。

[0131] 在哺乳動物受試者中以多態方式表現的細胞色素 P₄₅₀ 亞型的實例包括但不限於 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、以及 CYP2D6。

[0132] 肝微粒體、細胞色素 P₄₅₀ 亞型、以及單胺氧化酶亞型的代謝活動係藉由在此描述的方法測量的。

[0133] 改善的障礙-對照和/或障礙-根除端點，或改善的臨床療效的實例包括但不限於在統一杭丁頓氏症評定量表 (UHDRS) 的舞蹈病評分中從基線的變化。

[0134] 改善的障礙-對照和/或障礙-根除端點，或改善的臨床療效的另外實例包括但不限於：

- a. 減少的進攻性；
- b. 發脾氣的事件的比率或嚴重性的降低；
- c. 與成年人爭吵的事件的比率或嚴重性的降低；
- d. 反抗或拒絕遵守成年人的要求或規則的事件的比率或嚴重性的降低；
- e. 因為他或她的不當行為或錯誤而責備其他人的事件的比率或嚴重性的降低；
- f. 被其他人打擾的易生氣或容易程度的降低；
- g. 減少的發怒和/或憤懣；
- h. 減少的惡意和/或報復性；
- i. 爭吵的事件的比率或嚴重性的降低；
- j. 聲稱不關心失去權利，其結果係負面行為的事件的比率或嚴重性的降低；
- k. 歸咎於其他人的事件的比率或嚴重性的降低；
- l. 不為行為負責的事件的比率或嚴重性的降低；
- m. 忽略指令的事件的比率或嚴重性的降低；
- n. 與成年人相互玩弄的事件的比率或嚴重性的降低；
- o. 不肯“暫停”的事件的比率或嚴重性的降低；

- p. 抵制指導的事件的比率或嚴重性的降低；
- q. 減少的固執；
- r. 測試限度的事件的比率或嚴重性的降低；以及
- s. 不願妥協、讓步、或與成年人或同事協商的事件的比率或嚴重性的降低。

[0135] 改善的障礙-對照和/或障礙-根除端點，或改善的臨床療效的另外實例包括但不限於：

- a. 改善的統一帕金森氏病評定量表（ Unified Parkinson's Disease Rating Scale）分數；
- b. 改善的異常不隨意運動量表（ Abnormal Involuntary Movement Scale）分數；
- c. 改善的戈茨運動障礙評定量表（ Goetz Dyskinesia Rating Scale）分數；
- d. 改善的統一運動障礙評定量表（ Unified Dyskinesia Rating Scale）分數；
- e. 改善的 PDQ-39 帕金森氏病調查表（ Parkinson's Disease Questionnaire）分數；以及
- f. 改善的綜合性靈長類動物運動障礙評定量表（ Global Primate Dyskinesia Rating Scale）分數。

[0136] 診斷性肝膽功能端點的實例包括但不限於丙胺酸轉胺酶（“ALT”）、血清麩胺酸丙酮酸轉胺酶（“SGPT”）、天冬胺酸轉胺酶（“AST”

或“SGOT”)、ALT/AST 比率、血清醛縮酶、鹼性磷酸酶 (“ALP”)、氨水平、膽紅素、 γ -穀胺醯轉胺酶 (“GGT”、“-GTP”、或“GGT”)、亮胺酸胺胺酶 (“LAP”)、肝生檢、肝臟超音波檢查、肝臟核掃描、5'-核苷酸酶、以及血蛋白。將肝膽端點與如在“診斷與實驗室測試參考 (Diagnostic and Laboratory Test Reference)”，第 4 版，莫斯比 (Mosby)，1999 中給出的所述正常水平進行比較。該等測定由認可的實驗室根據標準方案進行。

[0137] 除了可用於人類治療外，在此揭露的某些化合物和配製物還可用于獸醫治療寵物、外來的動物 (exotic animal) 及家畜，包括哺乳動物、齧齒類動物等。更較佳的動物包括馬、狗以及貓。

[0138] 組合療法

[0139] 在此揭露的該等化合物還可以與其他有用於治療 VMAT2 誘發的障礙的藥劑相組合或組合使用。或者，僅作為舉例，可以藉由給予佐劑 (即，該佐劑單獨可能只有極小治療益處，但與另一種治療劑相組合時，帶給患者的總體治療益處得以增強) 增強在此描述的化合物之一的治療有效性。

[0140] 可藉由為此常用的途徑和量將此類其他藥劑、佐劑或藥物與如在此揭露之化合物同時或順序給藥。當將如在此揭露之化合物與一種或多種其他藥物同時使用時，可使用除在此揭露之化合物以外還包含此類其他藥物的醫藥組成物，但不是必須的。

[0141] 在某些實施方式中，在此揭露之化合物可以與一種或多種抗精神病藥組合，該等抗精神病藥包括但不限於氯普麻 (chlorpromazine)、左美丙哌 (levomepromazine)、丙哌 (promazine)、乙醯丙哌 (acepromazine)、

三氟丙哌（triflupromazine）、氟美馬哌（cyamemazine）、氯丙乙哌（chlorproethazine）、地西拉哌（dixyrazine）、氟配非那靜（fluphenazine）、配非那靜（perphenazine）、丙氯拉哌（prochlorperazine）、醋酸配非那靜（thiopropazate）、三氟拉哌（trifluoperazine）、醋配非那靜（acetophenazine）、硫丙拉哌（thiopropazine）、布他哌哌（butaperazine）、培拉哌（perazine）、哌氯哌（periciazine）、甲硫嗒哌（thioridazine）、美索達哌（mesoridazine）、哌泊噻哌（pipotiazine）、氟哌醇（haloperidol）、三氟哌醇（trifluoperidol）、美哌隆（melperone）、莫哌隆（moperone）、匹洋哌隆（pipamperone）、溴哌醇（bromperidol）、苯哌利多（benperidol）、氟哌利多（droperidol）、氟阿尼酮（fluanisone）、奧昔哌汀（oxypertine）、嗎茛酮（molindone）、舍引哌（sertindole）、齊拉西酮（ziprasidone）、氟哌噻噸（flupentixol）、氯哌噻噸（clopenthixol）、氯普噻噸（chlorprothixene）、胺噻噸（thiothixene）、珠氯噻醇（zuclopenthixol）、氟司必林（fluspirilene）、哌咪清（pimozide）、五氟利多（penfluridol）、洛克塞平（loxapine）、氯氮平（clozapine）、奧氮平（olanzapine）、喹硫平（quetiapine）、丁苯那哌（tetrabenazine）、舒必利（sulpiride）、舒托必利（sultopride）、硫必利（tiapride）、瑞莫必利（remoxipride）、胺磺必利（amisulpride）、維拉必利（veralipride）、左舒必利（levosulpiride）、鋰、丙硫噴地（prothipendyl）、利培酮（risperidone）、氯噻平（clotiapine）、莫沙帕明（mosapramine）、佐替平（zotepine）、阿立哌唑（pripiprazole）、和帕利哌酮（paliperidone）。

[0142] 在某些實施方式中，在此揭露之化合物可以與一種或多種苯並二氮卓類（“弱安定劑”）組合，該等苯並二氮卓類包括但不限於三氮二氮平（alprazolam）、阿地唑侖（adinazolam）、溴西潘（bromazepam）、卡馬西洋（camazepam）、氯巴占（clobazam）、可那氮平（clonazepam）、

氯噻西洋 (clotiazepam)、氯噁唑仑 (cloxazolam)、二氮平 (diazepam)、
 氯氟卓乙酯 (ethyl loflazepate)、艾司唑仑 (estizolam)、氟地西洋
 (fludiazepam)、氟硝基安定 (flunitrazepam)、哈拉西洋 (halazepam)、
 凱他唑仑 (ketazolam)、蘿拉西洋 (lorazepam)、美達西洋 (medazepam)、
 達唑仑 (dazolam)、硝西洋 (nitrazepam)、去甲西洋 (nordazepam)、去
 甲羥基安定 (oxazepam)、氯氮卓鉀 (potassium clorazepate)、匹那西洋
 (pinazepam)、普拉西洋 (prazepam)、托非索洋 (tofisopam)、三唑仑
 (triazolam)、替馬西洋 (temazepam)、和氯二氮平 (chlordiazepoxide)。

[0143] 在某些實施方式中，在此揭露之化合物可以與奧氮平或哌迷
 清組合。

[0144] 在某些實施方式中，在此揭露之化合物可以與一種或多種多
 巴胺先質 (包括但不限於左旋多巴) 組合。

[0145] 在某些實施方式中，在此揭露之化合物可以與一種或多種
 DOPA 脫羧酶抑制劑 (包括但不限於碳度巴) 組合。

[0146] 在某些實施方式中，在此揭露之化合物可以與一種或多種兒
 茶酚-O-甲基轉移酶 (COMT) 抑制劑 (包括但不限於奧皮卡朋 (opicapone)、
 恩他卡朋 (entacapone) 和托卡朋 (tolcapone)) 組合。

[0147] 在某些實施方式中，在此揭露之化合物可以與一種或多種多
 巴胺受體激動劑 (包括但不限於阿朴嗎啡 (apomorphine)、溴隱亭
 (bromocriptine)、羅匹尼祿 (ropinirole)、和普拉克索 (pramipexole))
 組合。

[0148] 在某些實施方式中，在此揭露之化合物可以與一種或多種神

經保護劑（包括但不限於司來吉蘭（selegeline）和利魯唑（riluzole））組合。

[0149] 在某些實施方式中，在此揭露之化合物可以與一種或多種 NMDA 拮抗劑（包括但不限於金剛胺）組合。

[0150] 在某些實施方式中，在此揭露之化合物可以與一種或多種苯並二氮卓類（“弱安定劑”）組合，該等苯並二氮卓類包括但不限於三氮二氮平、阿地唑侖、溴西泮、卡馬西泮、氯巴占、可那氮平、氯噻西泮、氯噁唑侖、二氮平、氯氟卓乙酯、艾司唑侖、氟地西泮、氟硝基安定、哈拉西泮、凱他唑侖、蘿拉西泮、美達西泮、達唑侖、硝西泮、去甲西泮、去甲羥基安定、氯氮卓鉀、匹那西泮、普拉西泮、托非索泮、三唑侖、替馬西泮、和氯二氮平。

[0151] 在某些實施方式中，在此揭露之化合物可以與奧氮平或哌迷清組合。

[0152] 在某些實施方式中，該 DOPA 脫羧酶抑制劑係碳度巴。

[0153] 在某些實施方式中，該兒茶酚-O-甲基轉移酶（COMT）抑制劑選自由以下各項組成之群組：奧皮卡朋、恩他卡朋和托卡朋。

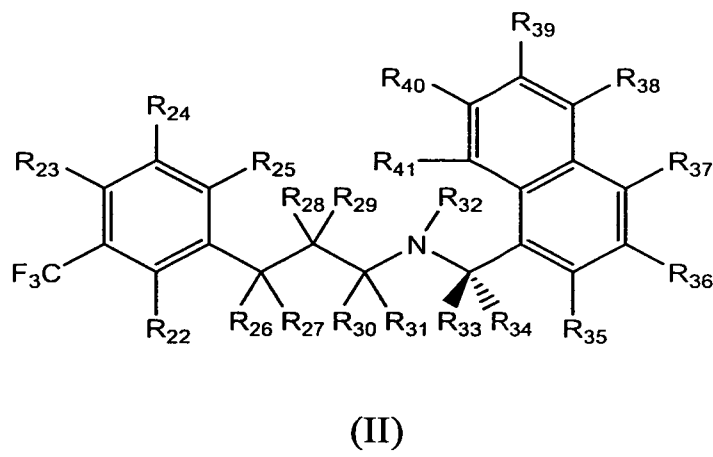
[0154] 在某些實施方式中，該多巴胺受體激動劑選自由以下各項組成之群組：阿朴嗎啡、溴隱亭、羅匹尼祿、和普拉克索。

[0155] 在某些實施方式中，該神經保護劑選自由以下各項組成之群組：司來吉蘭和利魯唑。

[0156] 在某些實施方式中，該 NMDA 拮抗劑係金剛胺。

[0157] 在某些實施方式中，該抗精神病藥係氯氮平。

[0158] 在某些實施方式中，在此揭露之化合物可以與一種或多種具有結構式 II 之化合物組合：



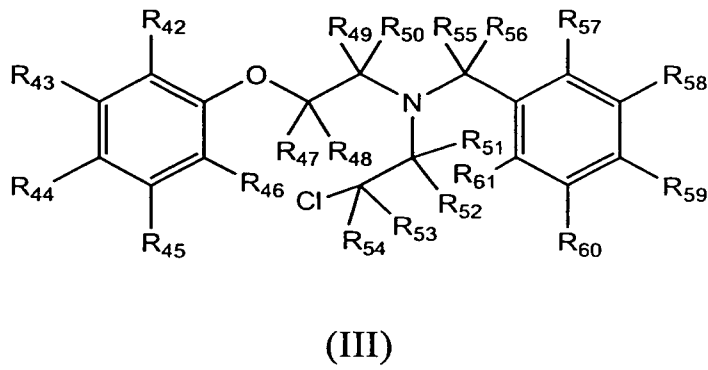
或其鹽，其中：

R₂₂-R₃₂ 和 R₃₄-R₄₁ 獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和氖；

R₃₃ 選自由以下各項組成之群組：-CH₃、-CH₂D；-CD₂H、和-CD₃；並且

R₂₂-R₄₁ 中的至少一者係氖或包含氖。

[0159] 在某些實施方式中，在此揭露之化合物可以與一種或多種具有結構式 III 之化合物組合：



或其鹽，其中：

R_{42} - R_{49} 和 R_{51} - R_{61} 獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和氘；

R_{50} 選自由以下各項組成之群組： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{D}$ ； $-\text{CD}_2\text{H}$ 、和 $-\text{CD}_3$ ；並且

R_{42} - R_{61} 中的至少一者係氘或包含氘。

[0160] 在某些實施方式中，在此揭露之化合物可以與丁苯那哌或丁苯那哌的氘化類似物組合。

[0161] 在某些實施方式中，在此揭露的該等化合物可以與如在 US 20150004231 中揭露的一種或多種化合物組合，將該文獻藉由引用以其全文特此結合。

[0162] 在此揭露之化合物還可以與其他類化合物聯合給藥，包括但不限於，去甲腎上腺素再攝取抑制劑（NRI），如阿托西汀（atomoxetine）；多巴胺再攝取抑制劑（DARI），如派醋甲酯（methylphenidate）；5-羥色胺-去甲腎上腺素再攝取抑制劑（SNRI），如米那普侖（milnacipran）；鎮靜藥，如二氫平；去甲腎上腺素-多巴胺再攝取抑制劑（NDRI），如丁胺苯丙酮（bupropion）；5-羥色胺-去甲腎上腺素-多巴胺再攝取抑制劑（SNDRI），如文拉法辛；單胺氧化酶抑制劑，如司來吉蘭（selegiline）；下視丘磷脂；內皮素轉化酶（ECE）抑制劑，如磷醯胺素（phosphoramidon）；類鴉片，如曲馬多（tramadol）；凝血脂素受體拮抗劑，如伊非曲班（ifetroban）；鉀離子通道開放劑；凝血酶抑制劑，如水蛭素（hirudin）；下視丘磷脂；生長因子抑制劑，如 PDGF 活性調節劑；血小板活化因子（PAF）拮抗劑；抗血小板劑，如 GPIIb/IIIa 阻滯劑（例如阿昔單抗（abdximab）、依替巴肽（eptifibatide）、以及替羅非班（tirofiban））、P2Y(AC)拮抗劑（例如氯吡

格雷 (clopidogrel)、噻氯匹定 (ticlopidine) 以及 CS-747)、以及阿司匹林 抗凝血藥 如華法林 (warfarin) 低分子量肝素 如依諾肝素 (enoxaparin) ; 因子 VIIa 抑制劑以及因子 Xa 抑制劑 ; 腎素抑制劑 ; 中性肽鏈內切酶 (NEP) 抑制劑 ; 血管肽酶抑制劑 (雙重 NEP-ACE 抑制劑) 如奧馬曲拉 (omapatrilat) 以及格莫曲拉 (gemopatrilat) ; HMG CoA 還原酶抑制劑 , 如普伐他汀 (pravastatin) 、洛伐他汀 (lovastatin) 、阿托伐他汀 (atorvastatin) 、辛伐他汀 (simvastatin) 、NK-104 (又稱伊伐他汀 (itavastatin) 、尼伐他汀 (nisvastatin) 或 nisbastatin) 、以及 ZD-4522 (又稱羅蘇伐他汀 (rosuvastatin) 、或 atavastatin 或 visastatin) ; 角鯊烯合成酶抑制劑 ; 貝特 ; 膽汁酸螯合劑 , 如消膽胺 (questran) ; 煙酸 ; 抗動脈粥樣硬化劑 , 如 ACAT 抑制劑 ; MTP 抑制劑 ; 鈣離子通道阻斷劑 , 如苯磺酸氨氯地平 ; 鉀離子通道活化劑 : α -蕈毒鹼劑 (alpha-muscarinic agents) 、 β -蕈毒鹼劑 (beta-muscarinic agents) , 如卡維地洛 (carvedilol) 以及美托洛爾 (metoprolol) ; 抗心律不整劑 劑 ; 利尿藥 , 如氯噻嗪 (chlorothiazide) 、氫氯苯噻嗪 (hydrochlorothiazide) 、氟甲噻嗪 (flumethiazide) 、氫氟噻嗪 (hydroflumethiazide) 、苧氟噻嗪 (bendroflumethiazide) 、甲氯噻嗪 (methylchlorothiazide) 、三氯噻嗪 (trichloromethiazide) 、泊利噻嗪 (polythiazide) 、benzothiazide 、依他尼酸 (ethacrynic acid) 、tricyanfen 、氯薩利酮 (chlorthalidone) 、furosenilde 、木索麗敏 (musolimine) 、布美他尼 (bumetanide) 、胺苯蝶啶 (triamterene) 、阿米洛利 (amiloride) 、以及安體舒通 (spironolactone) ; 血栓溶解劑 , 如組織纖溶酶原啟動劑 (tPA) 、重組體 tPA 、鏈激酶 (streptokinase) 、尿激酶 (urokinase) 、前尿激酶 (prourokinase) 、以及茴醯化纖溶酶原鏈激酶啟動劑複合物 (APSAC) ; 抗糖尿病劑 , 如雙縮脲 (例如二甲雙胍) , 葡萄糖苷酶抑制劑 (例如阿卡波糖 (acarbose)) 、胰島

素、美各里替尼類 (meglitinide) (例如瑞格列奈 (repaglinide))、磺脲 (例如格列美脲 (meglitinide)、格列本脲 (glyburide)、以及格列吡啶 (glipizide))、噻唑啉二酮類藥物 (thiozolidinediones) (例如曲格列酮 (troglitazone)、羅格列酮 (pioglitazone) 以及吡格列酮 (rosiglitazone))、以及 PPAR- γ 激動劑；鹽皮質激素受體拮抗劑，如安體舒通以及依普利酮 (eplerenone)；生長激素促分泌素； α_2 抑制劑；磷酸二酯酶抑制劑，如 PDE III 抑制劑 (例如西洛他唑 (cilostazol)) 以及 PDE V 抑制劑 (例如西地那非 (sildenafil)、他達拉非 (tadalafil)、伐地那非 (vardenafil))；酪胺酸蛋白激酶抑制劑；消炎藥；抗增殖劑，如胺甲喋呤 (methotrexate)、FK506 (他克莫司 (tacrolimus)，普樂可復 (Prograf))、嗎替麥考酚酯 (mycophenolate)；化學治療劑；免疫抑制劑；抗癌劑以及細胞毒劑 (例如烷基化劑，如氮芥、烷基磺酸酯、亞硝基脲、乙烯亞胺以及三氮烯)；抗代謝物，如葉酸拮抗劑、嘌呤類似物以及嘧啶類似物；抗生素，如蒽環抗生素、博來黴素 (bleomycins)、絲裂黴素 (mitomycin)、放線菌素 (dactinomycin)、以及光輝黴素 (plicamycin)；酶，如左旋天冬醯胺酶；法尼基蛋白轉化酶抑制劑；荷爾蒙試劑，如甾類皮質激素 (例如可體松)、雌激素/抗雌激素、雄激素/抗雄激素、孕激素類、以及促黃體激素釋放激素拮抗劑、以及醋酸體抑素胜肽 (octreotide acetate)；微管破壞劑，如海鞘素 (ecteinascidin)；微管穩定劑，如紫杉醇 (paclitaxel)、紫杉醇 (docetaxel)、以及埃坡黴素 A-F (epothilones A-F)；植物衍生產物，如長春花鹼 (vinca alkaloid)、表鬼臼毒素 (epipodophyllotoxin)、以及紫杉烷類；和拓撲異構酶抑制劑；異戊二烯基 (prenyl) 蛋白轉移酶抑制劑；和環孢素；類固醇，如強體松以及地塞米松；毒害細胞的藥物，如硫唑嘌呤和環磷醯胺；TNF- α 抑制劑，如替尼達普 (tenidap)；抗-TNF 抗體或可溶性 TNF 受體，如依那

西普 (etanercept)、拉珀黴素 (rapamycin)、以及來氟米特 (leflunimide)；和環氧合酶-2 (COX-2) 抑制劑，如塞來昔布 (celecoxib) 以及羅非考昔 (rofecoxib)；和混雜藥劑，如羥基脲、丙卡巴肼 (procarbazine)、米托坦 (mitotane)、六甲嘧胺 (hexamethylmelamine)、金化合物、鉑配位錯合物，如順鉑、沙鉑以及卡鉑。

[0163] 因而，在又一方面，某些實施方式提供用於治療需要此治療的人類或動物受試者的 VMAT2 誘發的障礙之方法，其包括向該受試者給予一定量的可有效地減少或防止該受試者該障礙的在此揭露之化合物，與至少一種用於治療該障礙的本領域已知的另外藥劑組合。在一個相關的方面，某些實施方式提供治療組成物，其包括至少一種在此揭露之化合物與一種或多種用於治療 VMAT2 誘發的障礙的另外藥劑的組合。

[0164] 製備化合物之通用合成方法

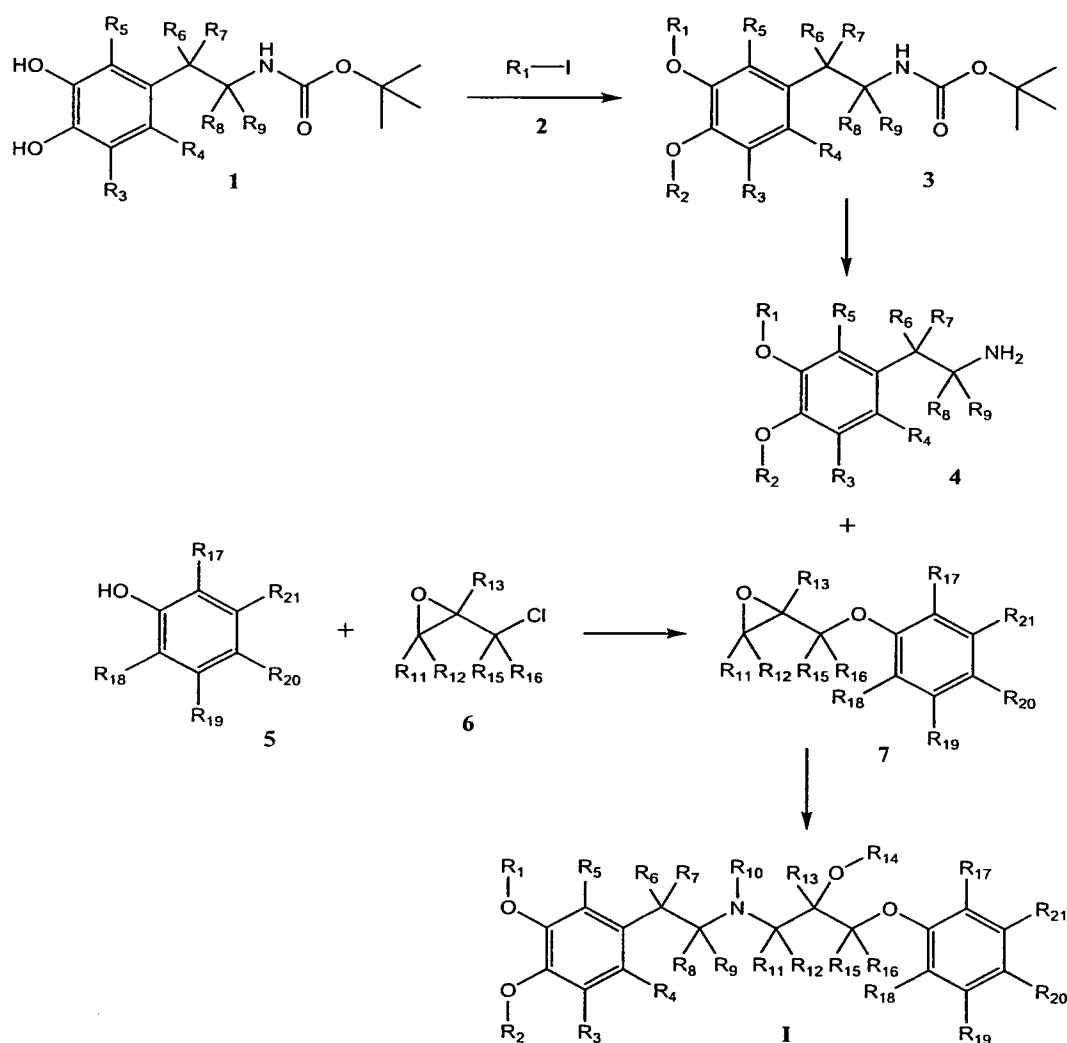
[0165] 同位素的氫可以藉由使用氘化試劑的合成技術（由此摻入率係預定的）；和/或藉由交換技術（其中摻入率由平衡狀態決定）引入如在此揭露之化合物，並且取決於反應條件可以是高度可變的。合成技術（其中氘或氚藉由具有已知同位素含量的氘化或氚化試劑直接並且特異性地插入）可得到高的氘或氚豐度，但可以藉由所需化學進行限制。從另一方面來說，交換技術可得到較低的氘或氚摻入，同位素通常分佈在分子的許多位點上。

[0166] 可以藉由熟習該項技術者已知的方法以及其常規更改，和/或遵循與本文的實例部分中所述程序類似的程序以及其常規更改，和/或發現於 EP 165682（藉由引用將其全部併入本文）、以及其中引用的文獻及其常規更改中的程序製備如在此揭露之化合物。如在此揭露之化合物還可以

如在以下方案及其常規更改中的任一個中所示的來製備。

[0167] 以下方案可以用來實踐本發明。顯示為氫的任何位置可以視情況被氘替代。

[0168] 方案 I



[0169] 在適當的鹼（例如碳酸鉀）的存在下，在適當的溶劑（例如丙酮）中，化合物 1 與化合物 2 進行反應，以給出化合物 3。用適當的去保護劑（例如三氟乙酸）於適當的溶劑（例如二氯甲烷）中處理化合物 3 以給出化合物 4。在適當的鹼（例如氫氧化鈉）的存在下，在適當的溶劑（例如水）中，化合物 5 與化合物 6 進行反應，以給出化合物 7。化合物 4 與化合物 7 反應，以給出具有化學式 I 的化合物。

[0170] 根據如方案 I 中所示的合成程序，藉由使用適當的氙化的中間體，氙可以在合成中摻入不同位置中。例如，可以使用具有對應氙取代的化合物 2 以在 R₂-R₂ 處引入氙。可以使用具有對應氙取代的化合物 1 以在 R₃-R₉ 中的一個或多個位置處引入氙。可以使用具有對應氙取代的化合物 5 以在 R₁₇-R₂₁ 中的一個或多個位置處引入氙。可以使用具有對應氙取代的化合物 12 以在 R₁₁-R₁₃ 以及 R₁₅-R₁₆ 中的一個或多個位置處引入氙。

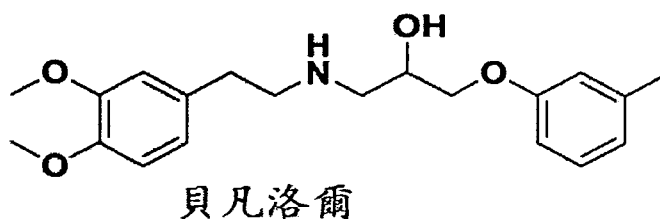
[0171] 氙可以藉由質子-氙平衡交換摻入具有可交換的質子（如胺 N-H 以及羥基 O-H）的不同位置。例如，為了在 R₁₀ 和 R₁₄ 處引入氙，該等質子可以藉由本領域已知的質子-氙交換方法選擇性或非選擇性地與氙置換。

[0172] 本發明進一步藉由如下實例說明。使用劍橋軟體的（CambridgeSoft）ChemDraw 10.0 生成所有 IUPAC 名稱。

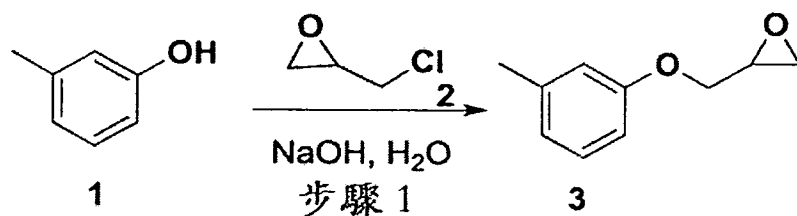
【實例】

實例 1

[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基][2-羥基-3-(3-甲基苯氧基)丙基]胺（貝凡洛爾）



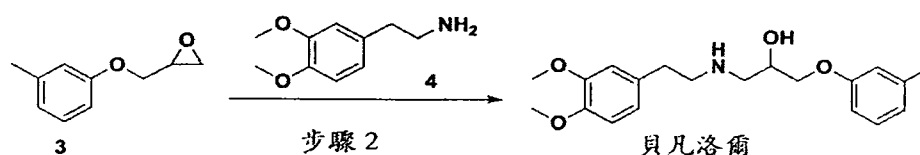
步驟 1



2-(3-甲基苯氧基甲基)環氧乙烷：

[0173] 向氫氧化鈉 (10 g, 250 mmol, 1.25 當量) 于水 (240 mL) 中的溶液中添加 3-甲基苯酚 (21.6 g, 200 mmol, 1.0 當量)。將所得溶液在 20°C 攪拌 1.5 h。向其中添加 2-(氯甲基)環氧乙烷 (27.6 mg, 298 mmol, 1.50 當量)。將所得溶液在 20°C 下攪拌過夜。用氯化氫 (1 M) 將該溶液的 pH 值調節至 8-9。將所得溶液用二氯甲烷 (3 x 200 mL) 萃取。將合併的有機層用水 (2 x 200 mL)、鹽水 (2 x 100 mL) 洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物通過矽膠柱上 (用二氯甲烷/石油醚 (1:15-1:1) 洗脫) 純化，以給出為淺黃色油的 20 g (61%) 的 2-(3-甲基苯氧基甲基)環氧乙烷。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.36 (s, 3H), 2.78-2.80 (m, 1H), 2.92-2.94 (m, 1H), 3.36-3.39 (m, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 4.20-4.24 (m, 1H), 6.74-6.83 (m, 3H), 7.18-7.22 (m, 1H)。

步驟 2



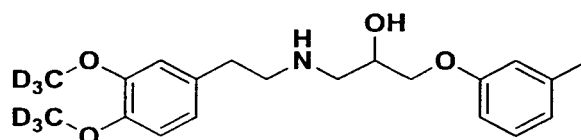
[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基][2-羥基-3-(3-乙基苯氧基)丙基]胺：

[0174] 向 2-(3,4-二甲氧基苯基)乙-1-胺 (1 g, 5.52 mmol, 1.00 當量) 於乙醇 (10 mL) 中的溶液中添加 2-(3-甲基苯氧基甲基)環氧乙烷 (900 mg, 5.48 mmol, 1.00 當量)。將所得溶液在 20°C 下攪拌過夜。過濾出固體，

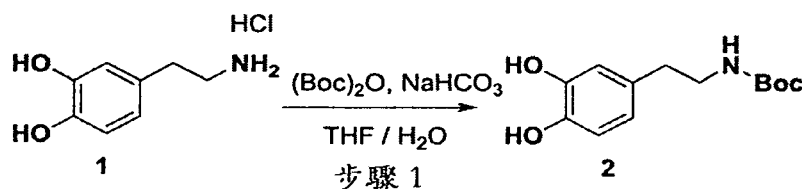
用甲醇 (100 mL) 洗滌。將濾液在真空下濃縮。將殘餘物通過 C18 矽膠柱 (用 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) 洗脫) 純化, 以給出呈白色固體的 460 mg (24%) 的 [2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基][2-羥基-3-(3-甲基苯氧基)丙基]胺。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.34 (s, 3H), 2.77-2.84 (m, 3H), 2.88-2.97 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.97-3.98 (m, 2H), 4.03-4.08 (m, 1H), 6.71-6.83 (m, 6H), 7.16-7.20 (m, 1H)。LC-MS: $m/z = 346$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 2

[2-[3,4-二($^2\text{H}_6$)甲氧基苯基]乙基][2-羥基-3-(3-甲基苯氧基)丙基]胺



步驟 1

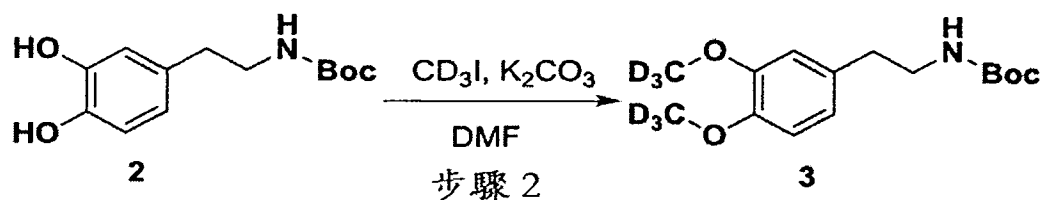


N-[2-(3,4-二羥基苯基)乙基]胺基甲酸三級丁酯:

[0175] 向 4-(2-胺乙基)苯-1,2-二醇 (6 g, 31.75 mmol, 1.00 當量) 於四氫呋喃 (60 mL) 和水 (12 mL) 中的溶液中添加碳酸氫鈉 (5.8 g, 69.04 mmol, 2.50 當量) 和 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (6.6 g, 30.24 mmol, 1.10 當量)。將所得溶液在 20°C 攪拌 3 h。然後將該反應藉由加水 (50 mL) 進行淬滅。用乙酸乙酯 (2 × 50 mL) 對所得溶液進行萃取。將有機層合併, 並且用水 (1 × 100 mL)、鹽水 (1 × 200 mL) 洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾並在真空下濃縮以給出呈白色固體的 8 g (99%) 的 N-[2-(3,4-二羥基苯基)乙基]胺基甲酸

三級丁酯。

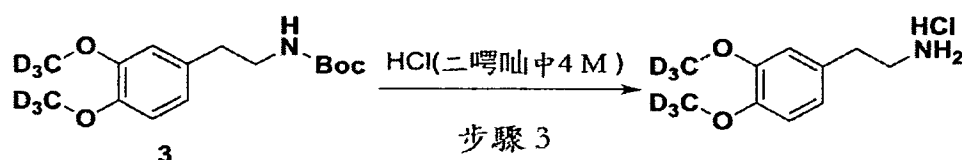
步驟 2



N-[2-[3,4-二(²H₆)甲氧基苯基]乙基]胺基甲酸三級丁酯：

[0176] 向 N-[2-(3,4-二羥基苯基)乙基]胺基甲酸三級丁酯 (6 g, 23.69 mmol, 1.00 當量) 和碳酸鉀 (9.82 g, 71.05 mmol, 3.00 當量) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (60 mL) 中的溶液中分若干部分添加 CD₃I (10.32 g, 71.22 mmol, 3.00 當量)。將所得溶液在 20°C 下攪拌過夜。然後將該反應藉由加水 (120 mL) 進行淬滅。用乙酸乙酯 (3 × 100 mL) 對所得溶液進行萃取。將有機層合併，並且用水 (2 × 100 mL)、鹽水 (2 × 200 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮以給出呈棕色固體的 6.7 g (98%) 的 N-[2-[3,4-二(²H₆)甲氧基苯基]乙基]胺基甲酸三級丁酯。

步驟 3

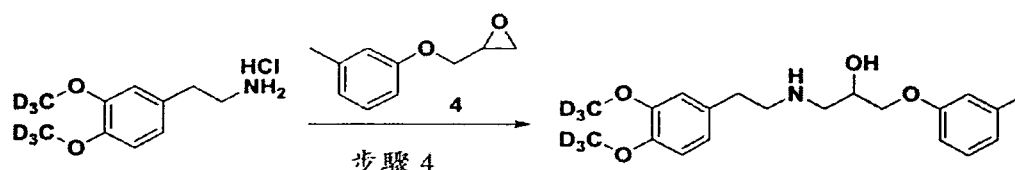


2-[3,4-二(²H₆)甲氧基苯基]乙-1-胺：

[0177] 向氯化氫 (二噁啉中 4 M) (32.5 mL) 的溶液中添加 N-[2-[3,4-二(²H₆)甲氧基苯基]乙基]胺基甲酸三級丁酯 (6.5 g, 22.62 mmol, 1.00 當量)。將所得溶液在 20°C 攪拌 0.5 h。經過濾收集固體，用二乙醚 (2 × 100 mL)

洗滌，並且在真空下濃縮以給出呈白色固體的 3.7 g (73%) 的 2-[3,4-二($^2\text{H}_6$)甲氧基苯基]乙-1-胺。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.80-2.84 (m, 2H), 2.96-3.03 (m, 2H), 6.75-6.90 (m, 3H), 8.09 (brs, 3H)。

步驟 4

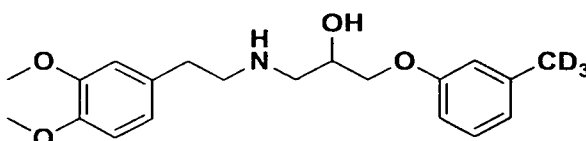


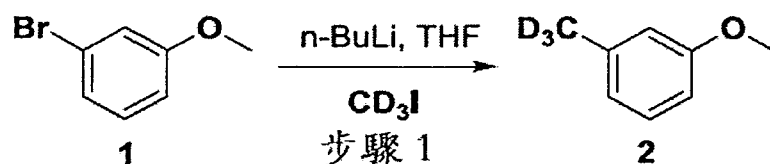
[2-[3,4-二($^2\text{H}_6$)甲氧基苯基]乙基][2-羥基-3-(3-甲基苯氧基)丙基]胺

[0178] 向 2-[3,4-二($^2\text{H}_6$)甲氧基苯基]乙-1-胺 (1 g, 4.47 mmol, 1.00 當量) 和碳酸鉀 (926 mg, 6.71 mmol, 1.50 當量) 於乙醇 (15 mL) 中的溶液中添加 2-(3-甲基苯氧基甲基)環氧乙烷 (734 mg, 4.48 mmol, 1.00 當量)。將所得溶液在 20°C 下攪拌過夜。過濾出固體，用甲醇 (100 mL) 洗滌。將濾液在真空下濃縮。將殘餘物通過 C18 矽膠柱 (用 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) 洗脫) 純化，以給出呈白色固體的 200 mg (12.7%) 的 [2-[3,4-二($^2\text{H}_6$)甲氧基苯基]乙基][2-羥基-3-(3-甲基苯氧基)丙基]胺。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.34 (s, 3H), 2.75-2.83 (m, 3H), 2.88-2.99 (m, 3H), 3.97-3.98 (m, 2H), 4.03-4.08 (m, 1H), 6.71-6.83 (m, 6H), 7.16-7.20 (m, 1H)。LC-MS: $m/z = 352 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

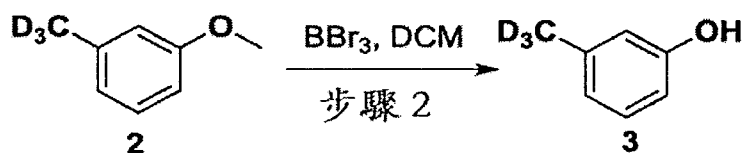
實例 3

[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]([2-羥基-3-[3-($^2\text{H}_3$)甲基苯氧基]丙基])胺



步驟 1呈淺黃色油的 1-甲氧基-3-($^2\text{H}_3$)甲基苯：

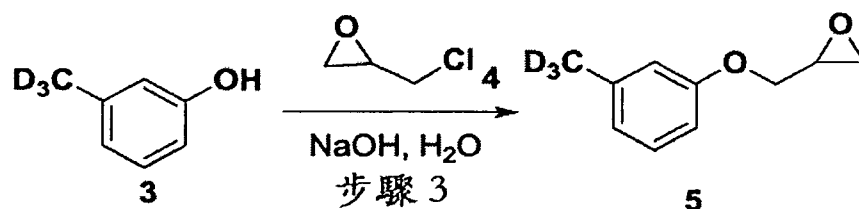
[0179] 在 -78°C ，在 N_2 的氣氛下，向 1-溴-3-甲氧基苯 (20 g, 106.94 mmol, 1.00 當量) 於 THF (200 mL) 中的溶液中添加 $n\text{-BuLi}$ (47.4 mL, 1.10 當量)。將所得溶液在 -78°C 下攪拌 30 min。然後在 -78°C ，添加 CD_3I (18.8 g, 1.20 當量)。將所得溶液在 -10°C 下攪拌 30 min。然後將該反應藉由添加 NH_4Cl 淬滅。用乙酸乙酯 ($3 \times 80\text{ mL}$) 對所得溶液進行萃取。將有機層合併，用無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，以給出呈淺黃色油的 9 g (67.5%) 的 1-甲氧基-3-($^2\text{H}_3$)甲基苯。

步驟 2呈棕色油的 3-($^2\text{H}_3$)甲基苯酚：

[0180] 在 -60°C ，向 1-甲氧基-3-($^2\text{H}_3$)甲基苯 (9 g, 71.89 mmol, 1.00 當量) 於二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液中添加 BBr_3 (144 mL, 2.00 當量)。將所得溶液在 0°C 攪拌 2 h。然後將該反應藉由加水/冰進行淬滅。將所得溶液用二氯甲烷 ($3 \times 50\text{ mL}$) 萃取。用氫氧化鈉溶液 (10%) 處理有機層。然後用氯化氫 (1 M) 酸化水層，用二氯甲烷 ($3 \times 50\text{ mL}$) 萃取，用無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，以給出呈棕色油的 6 g (75%) 的 3-($^2\text{H}_3$)甲基苯

酚。

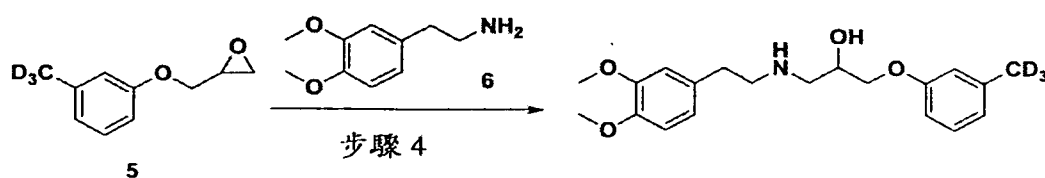
步驟 3



2-[3-(²H₃)甲基苯氧基甲基]環氧乙烷：

[0181] 向氫氧化鈉 (2.25 g, 56.25 mmol, 1.25 當量) 于水 (53.5 mL) 中的溶液中添加 3-(²H₃)甲基苯酚 (5 g, 44.98 mmol, 1.00 當量)。將所得溶液在 20°C 攪拌 1.5 h。向其中添加 2-(氯甲基)環氧乙烷 (6.22 g, 67.23 mmol, 1.50 當量)。將所得溶液在 20°C 下攪拌過夜。用氯化氫 (1 M) 將該溶液的 pH 值調節至 8-9。將所得溶液用二氯甲烷 (3 x 50 mL) 萃取。將合併的有機層用水 (2 x 50 mL) 和鹽水 (2 x 50 mL) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物通過矽膠柱 (用二氯甲烷/石油醚 (1 : 15-1 : 1) 洗脫) 純化，以給出為無色油的 5.3 g (70%) 的 2-[3-(²H₃)甲基苯氧基甲基]環氧乙烷。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.77-2.79 (m, 1H), 2.92-2.94 (m, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 6.76-6.84 (m, 3H), 7.19-7.23 (m, 1H)。

步驟 4

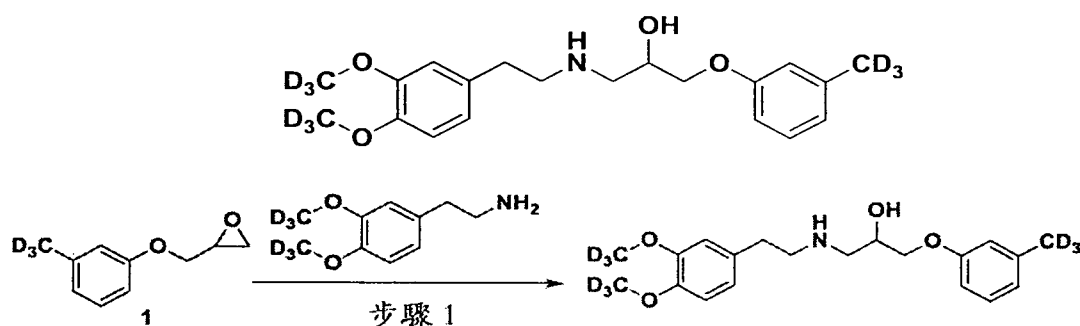


[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]([2-羥基-3-[3-(²H₃)甲基苯氧基]丙基])胺：

[0182] 向 2-(3,4-二甲氧基苯基)乙-1-胺 (2.17 g, 11.97 mmol, 1.00 當量) 和碳酸鉀 (2.48 g, 17.94 mmol, 1.50 當量) 於乙醇 (4.5 mL) 中的溶液中添加 2-[3-(²H₃)甲基苯氧基甲基]環氧乙烷 (2 g, 11.96 mmol, 1.00 當量)。將所得溶液在 20°C 下攪拌過夜。過濾出固體，用甲醇 (50 mL) 洗滌。將濾液在真空下濃縮。將殘餘物通過 C18 矽膠柱 (用 CH₃CN/H₂O (1 : 1) 洗脫) 純化，以給出呈白色固體的 400 mg (10%) 的[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]([2-羥基-3-[3-(²H₃)甲基苯氧基]丙基])胺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.74-2.84 (m, 3H), 2.89-2.98 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94-3.98 (m, 2H), 4.03-4.09 (m, 1H), 6.71-6.83 (m, 6H), 7.16-7.20 (m, 1H)。LC-MS: m/z = 349 [M+H]⁺。

實例 4

[2-[3,4-二(²H₆)甲氧基苯基]乙基]([2-羥基-3-[3-(²H₃)甲基苯氧基]丙基])胺



[2-[3,4-二(²H₆)甲氧基苯基]乙基]([2-羥基-3-[3-(²H₃)甲基苯氧基]丙基])

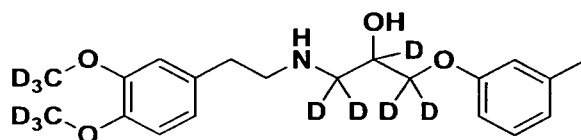
胺：

[0183] 向 2-[3,4-二(²H₆)甲氧基苯基]乙-1-胺 (1.2 g, 5.37 mmol, 1.00 當量) 和碳酸鉀 (1.11 g, 8.03 mmol, 1.50 當量) 於乙醇 (2.5 mL) 中的溶液中添加 2-[3-(²H₃)甲基苯氧基甲基]環氧乙烷 (900 mg, 5.38 mmol, 1.00

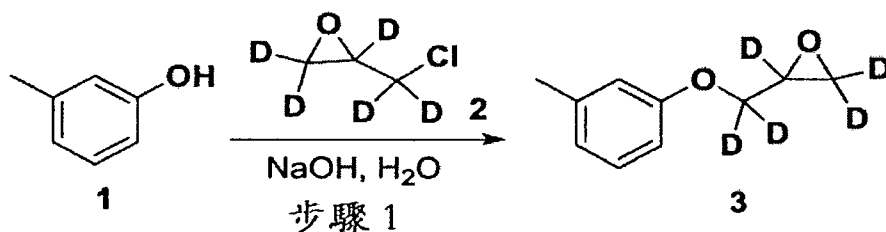
當量)。將所得溶液在 20°C 下攪拌過夜。過濾出固體，用甲醇 (50 mL) 洗滌。將濾液在真空下濃縮。將殘餘物通過 C18 矽膠柱 (用 CH₃CN/H₂O (1 : 1) 洗脫) 純化，以給出呈白色固體的 300 mg (16%) 的 [2-[3,4-二(²H₆)甲氧基苯基]乙基]胺基)-3-(3-甲基苯氧基)(²H₅)丙-2-醇。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.76-2.84 (m, 3H), 2.89-3.00 (m, 3H), 3.97-3.99 (m, 2H), 4.04-4.09 (m, 1H), 6.71-6.85 (m, 6H), 7.16-7.20 (m, 1H)。LC-MS: m/z = 355 [M+H]⁺。

實例 5

1-([2-[3,4-二(²H₆)甲氧基苯基]乙基]胺基)-3-(3-甲基苯氧基)(²H₅)丙-2-醇



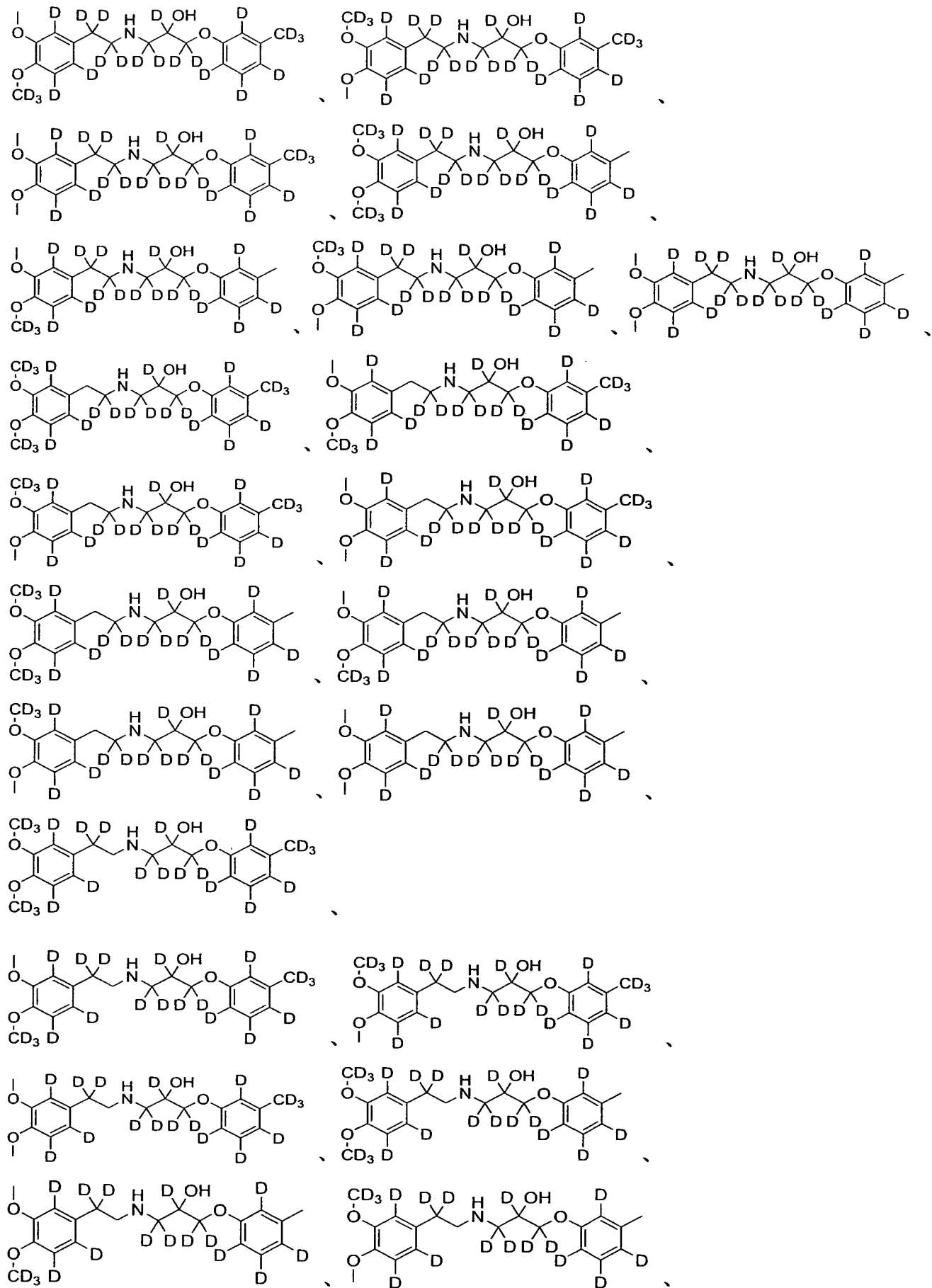
步驟 1

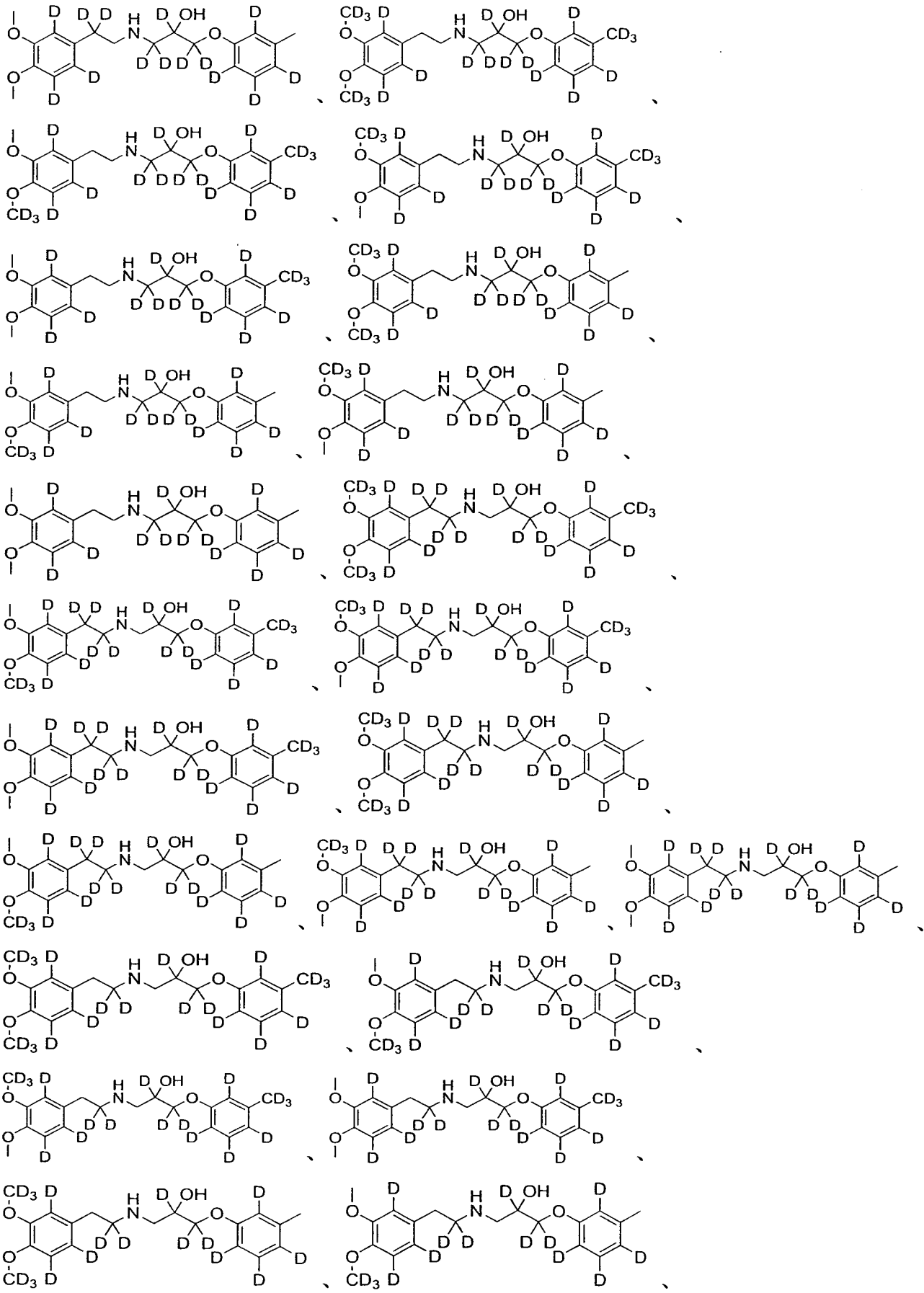


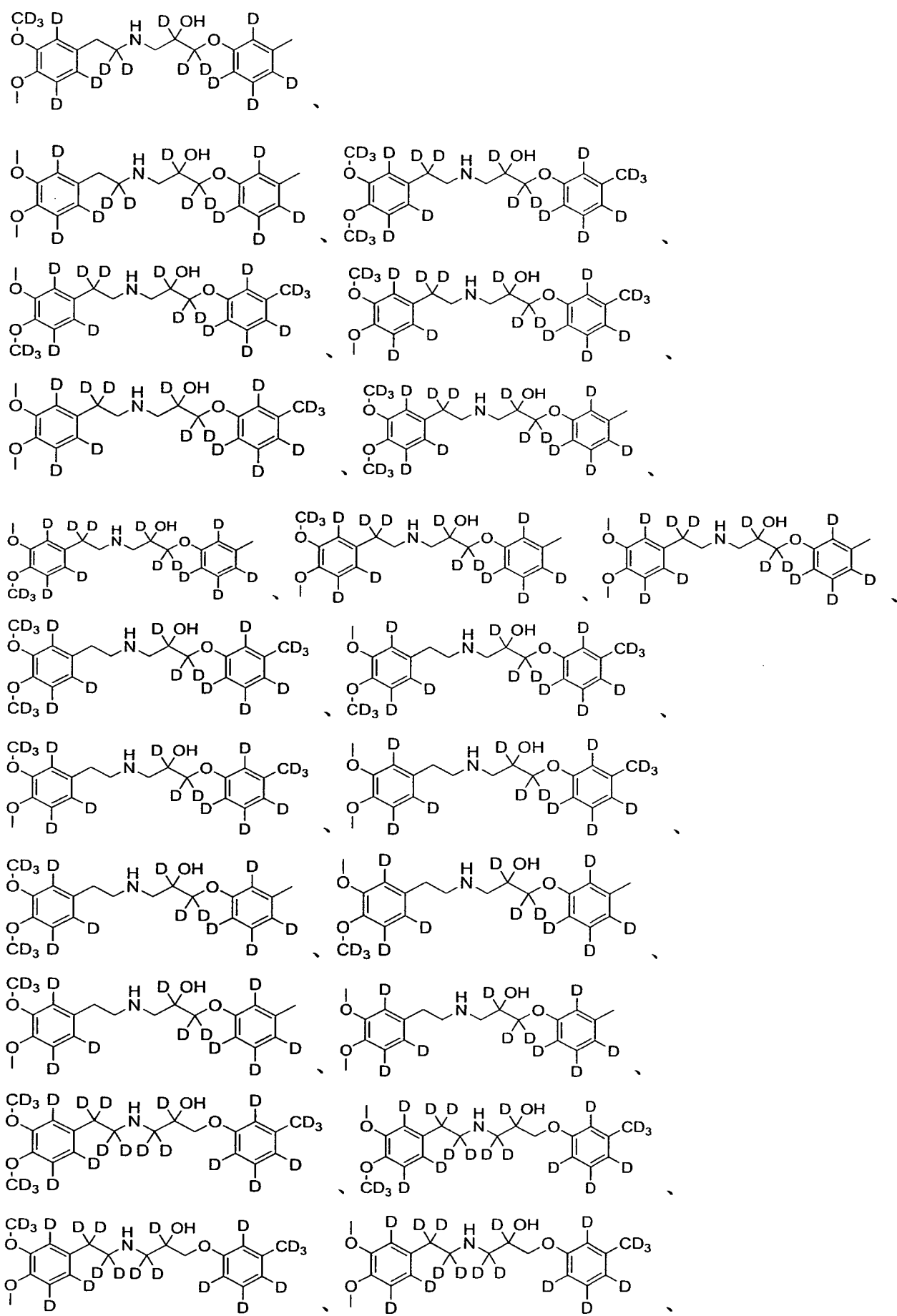
2-[3-甲基苯氧基(²H₂)甲基](²H₃)環氧乙烷:

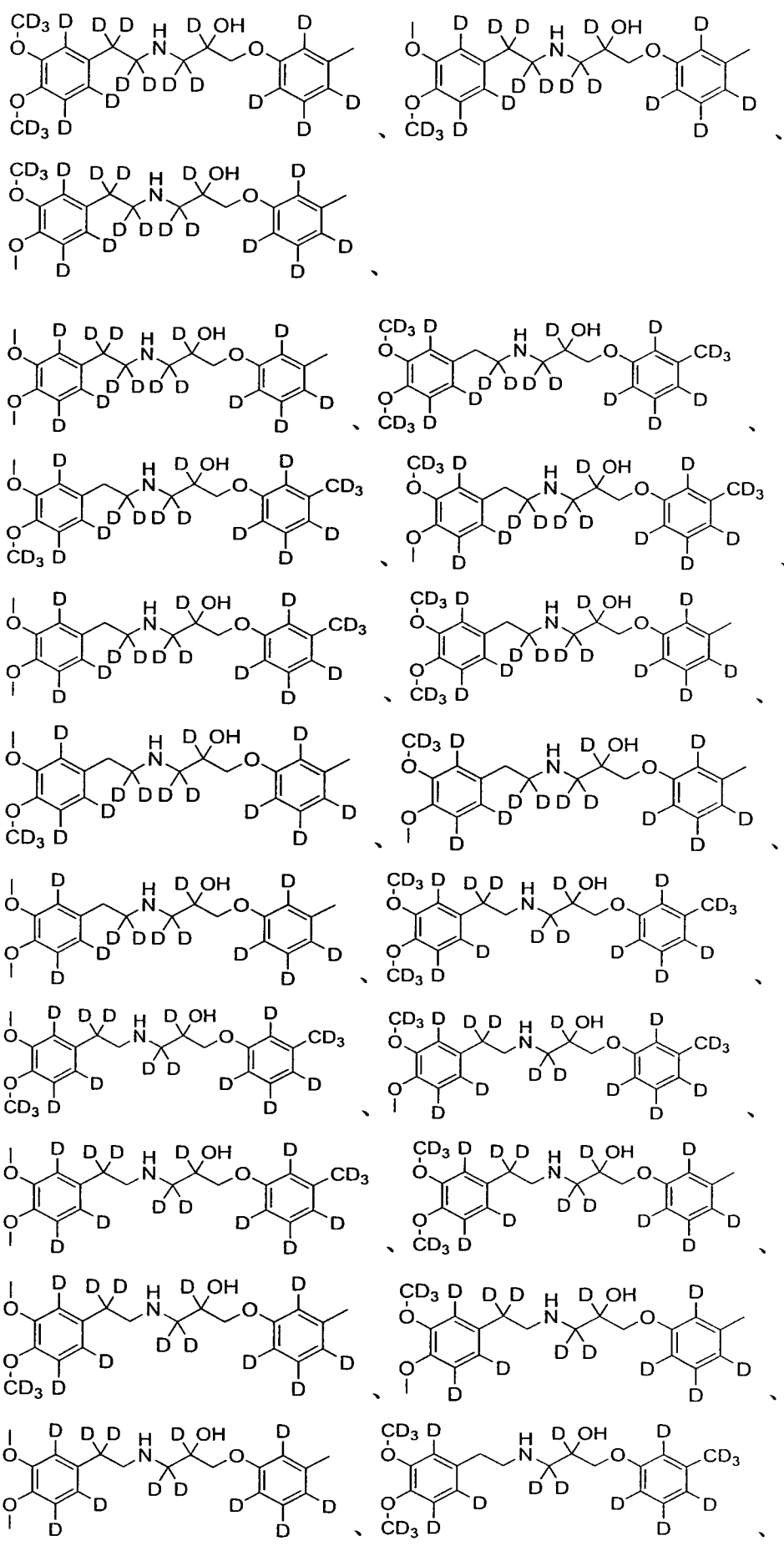
[0184] 向氫氧化鈉 (10.0 g, 250 mmol, 1.25 當量) 于水 (240 mL) 中的溶液中添加 3-甲基苯酚 (2.0 g, 18.49 mmol, 1.00 當量)。將所得溶液在 20°C 攪拌 1.5 h。向其中添加 2-[氯(²H₂)甲基](²H₃)環氧乙烷 (2.7 g, 27.60 mmol, 1.50 當量)。將所得溶液在 20°C 下攪拌過夜。用氯化氫 (1 M) 將該溶液的 pH 值調節至 8-9。將所得溶液用二氯甲烷 (3 x 30 mL) 萃取。將合併的有機層用水 (2 x 30 mL) 和鹽水 (2 x 30 mL) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。將殘餘物通過矽膠柱 (用二氯甲烷/石油醚 (1 : 15-1 :

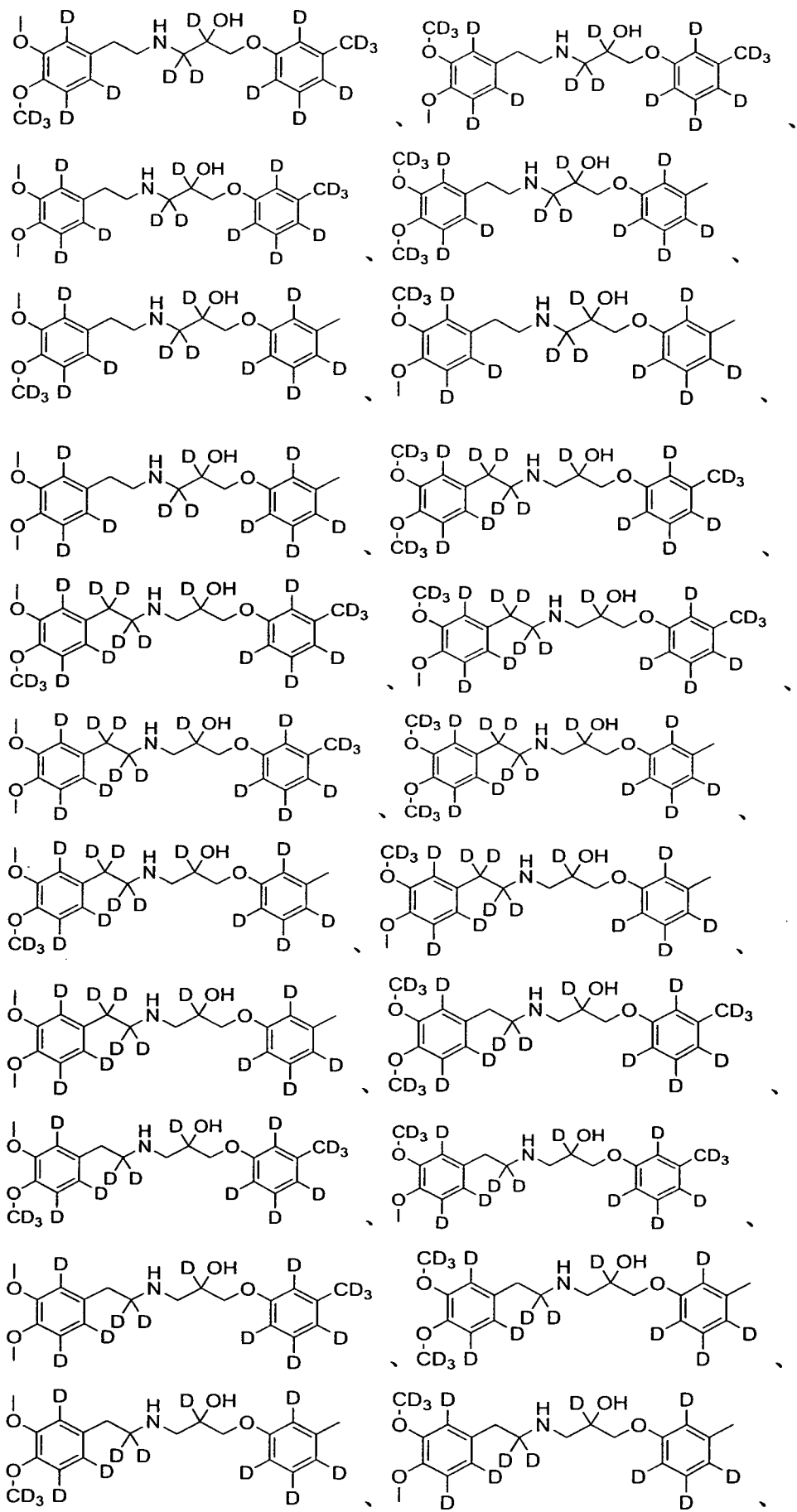
[0185] 向 2-[3,4-二($^2\text{H}_6$)甲氧基苯基]乙-1-胺 (1.2 g, 5.37 mmol, 1.00 當量) 和碳酸鉀 (1.11 g, 8.03 mmol, 1.50 當量) 於乙醇 (3 mL) 中的溶液中添加 2-[3-甲基苯氧基($^2\text{H}_2$)甲基]($^2\text{H}_3$)環氧乙烷 (910 mg, 5.38 mmol, 1.00 當量)。將所得溶液在 20°C 下攪拌過夜。過濾出固體，用甲醇 (100 mL) 洗滌。將濾液在真空下濃縮。將殘餘物通過 C18 矽膠柱 (用 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1 : 1) 洗脫) 純化，以給出呈淺黃色固體的 290 mg (15%) 的 1-([2-[3,4-二($^2\text{H}_6$)甲氧基苯基]乙基]胺基)-3-(3-甲基苯氧基)($^2\text{H}_5$)丙-2-醇。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.34 (s, 3H), 2.75-2.84 (m, 2H), 2.88-2.99 (m, 2H), 6.70-6.82 (m, 6H), 7.16-7.20 (m, 1H)。LC-MS: $m/z = 357 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

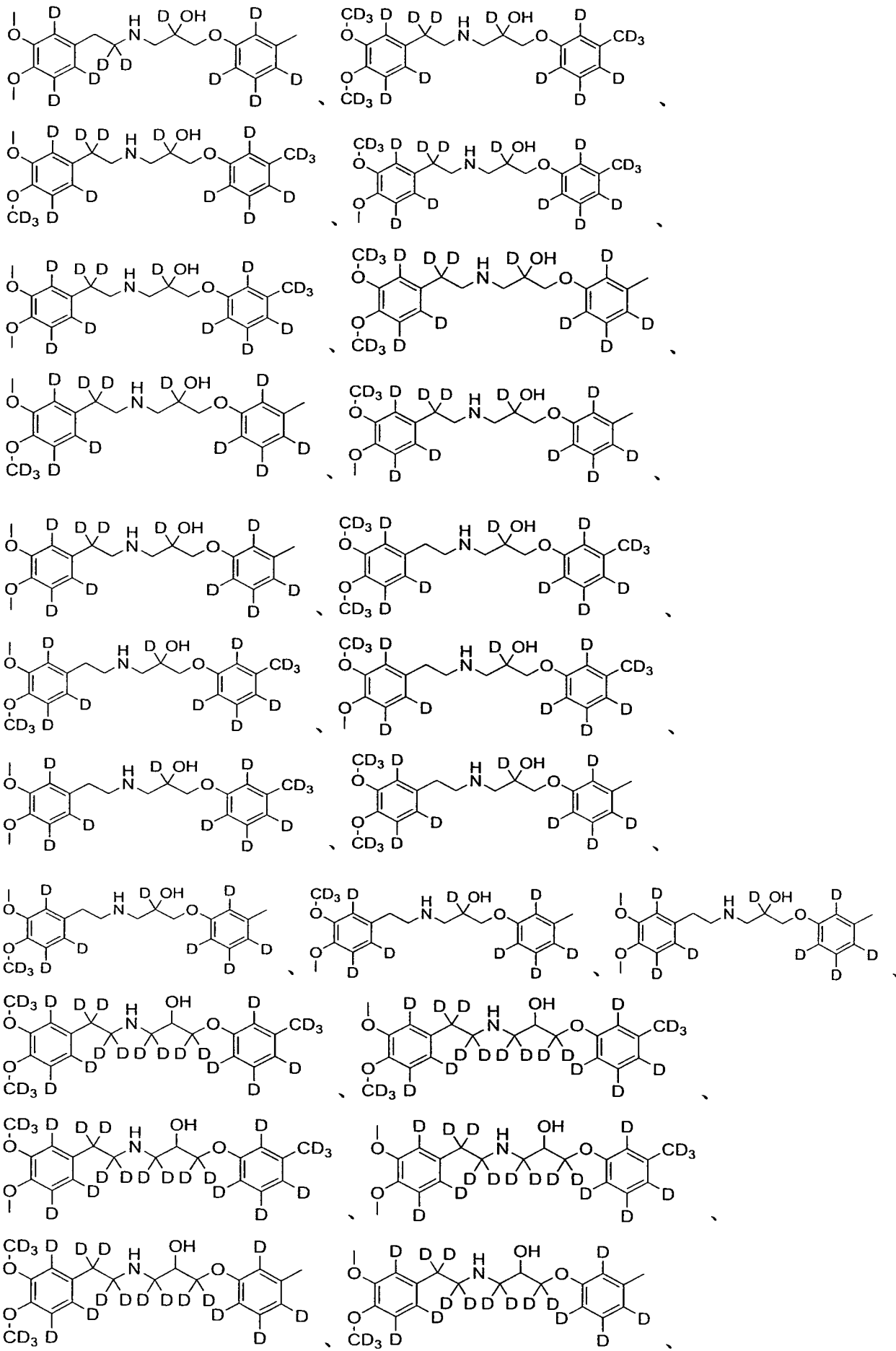


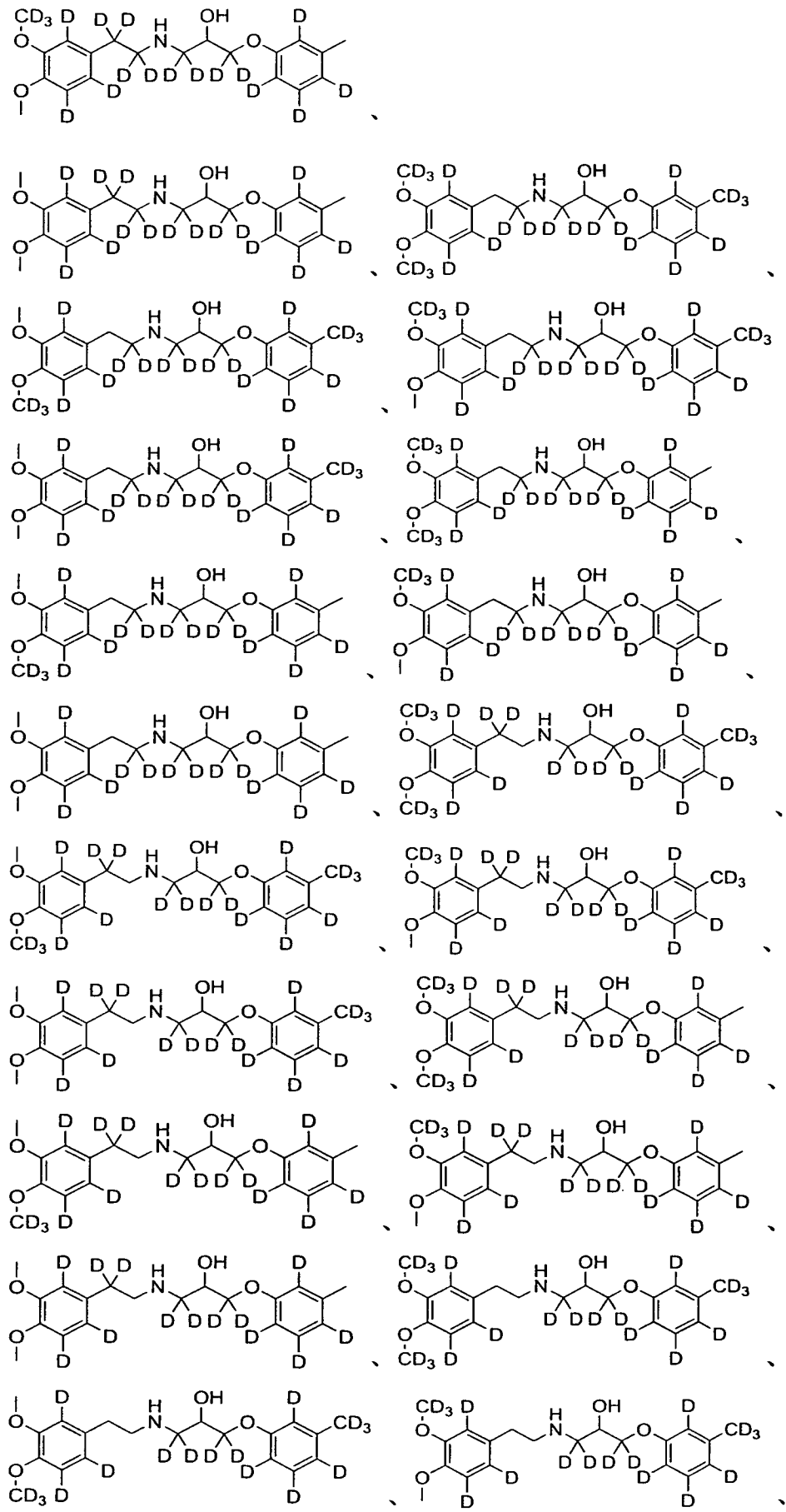


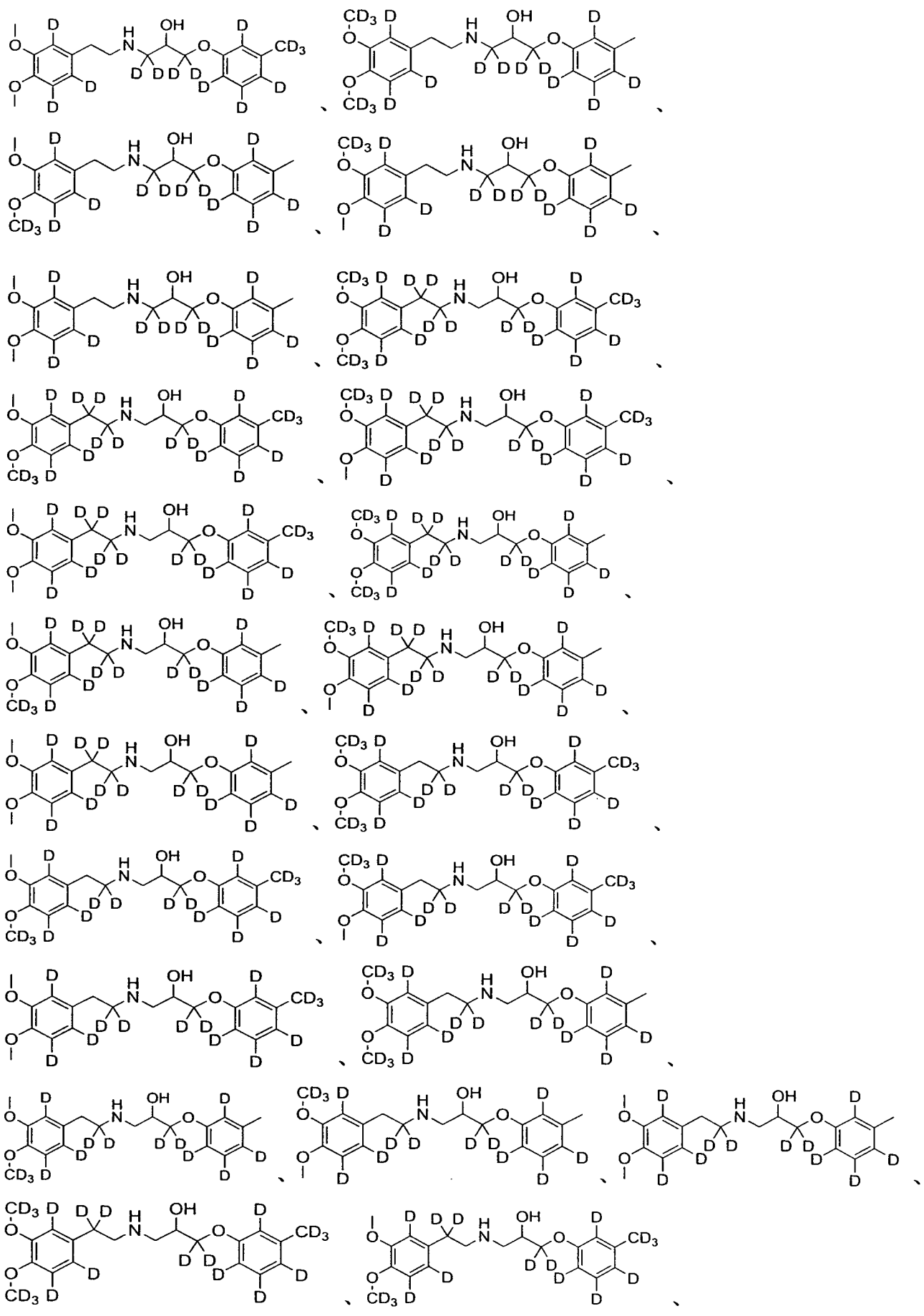


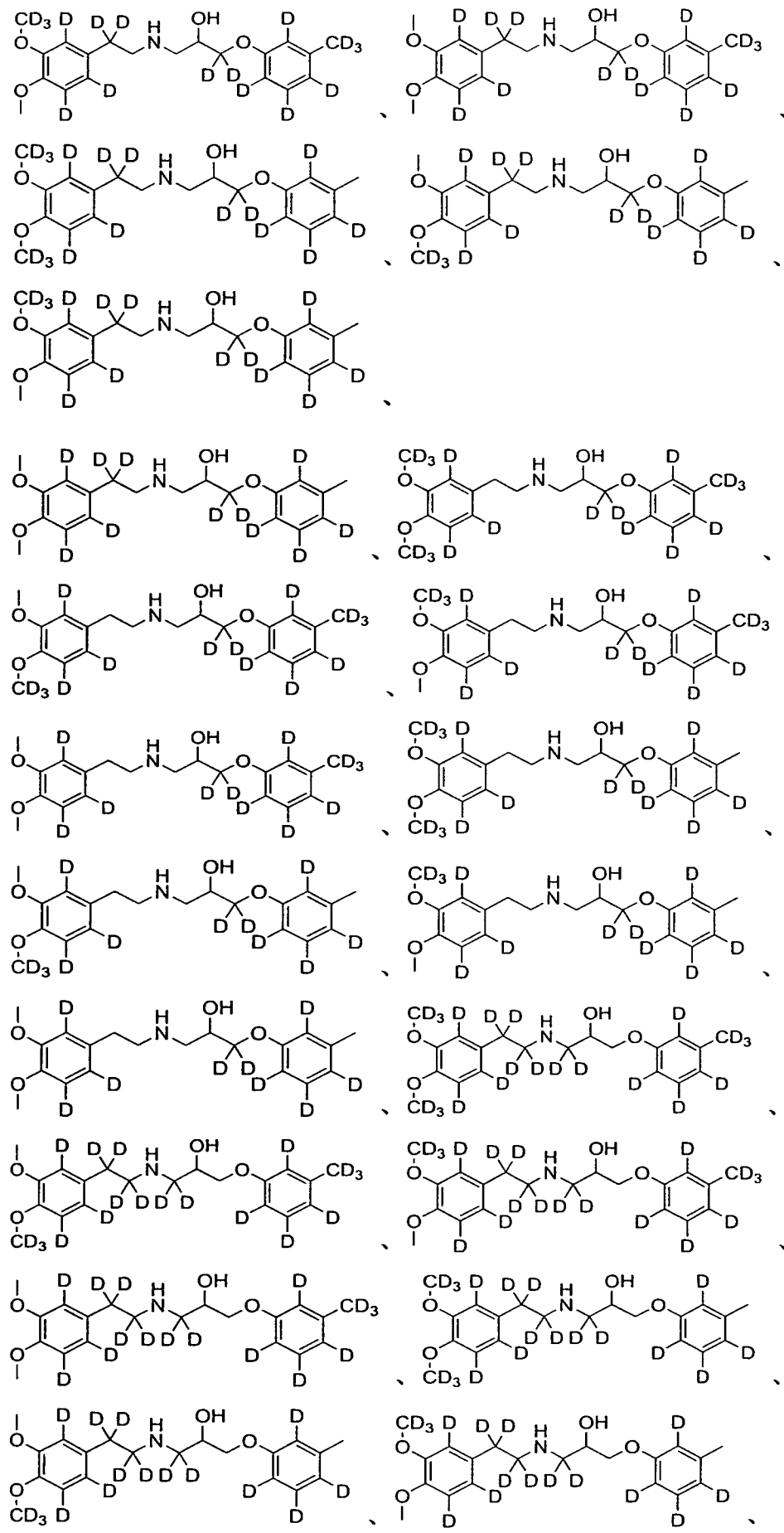


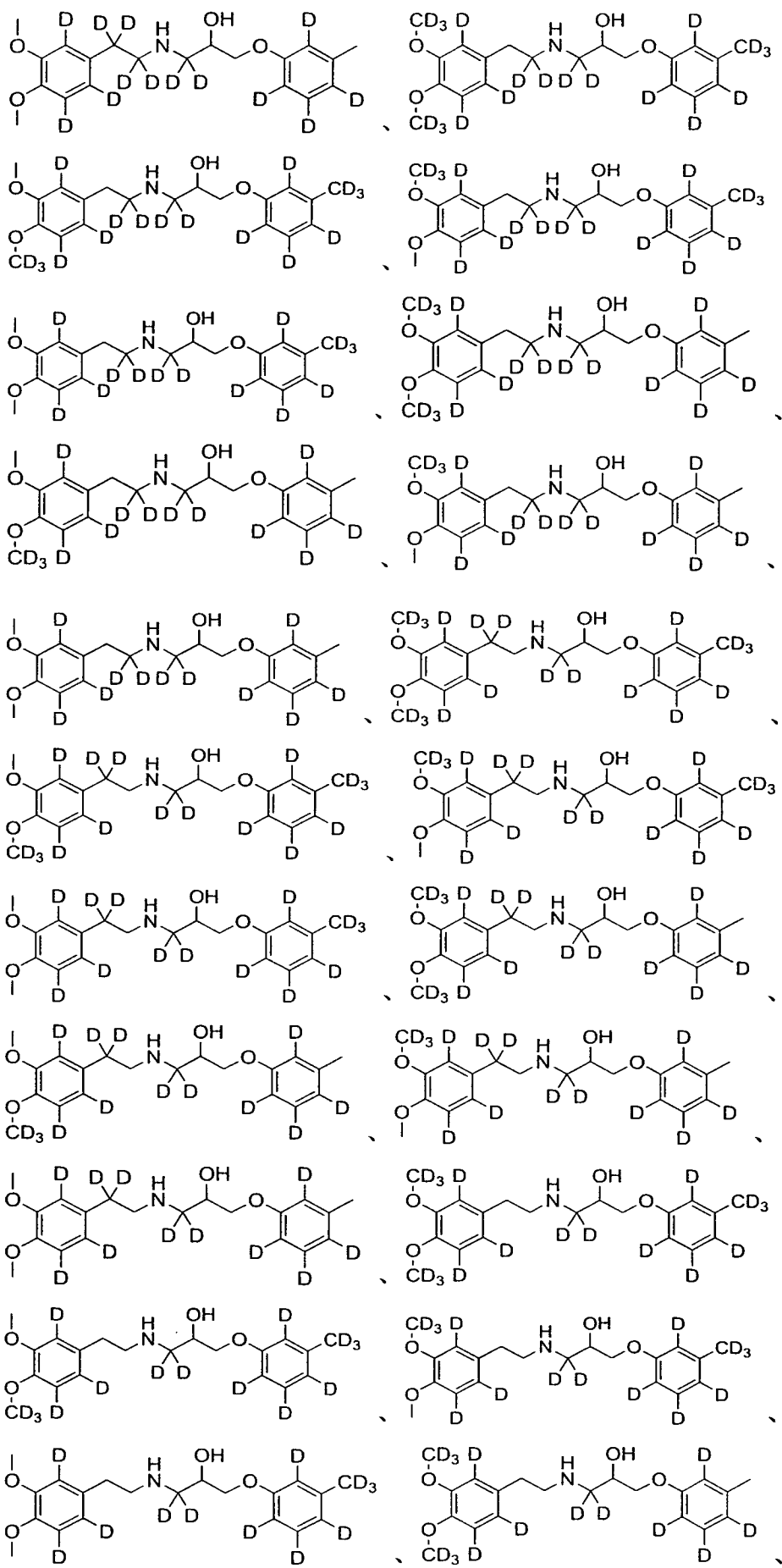


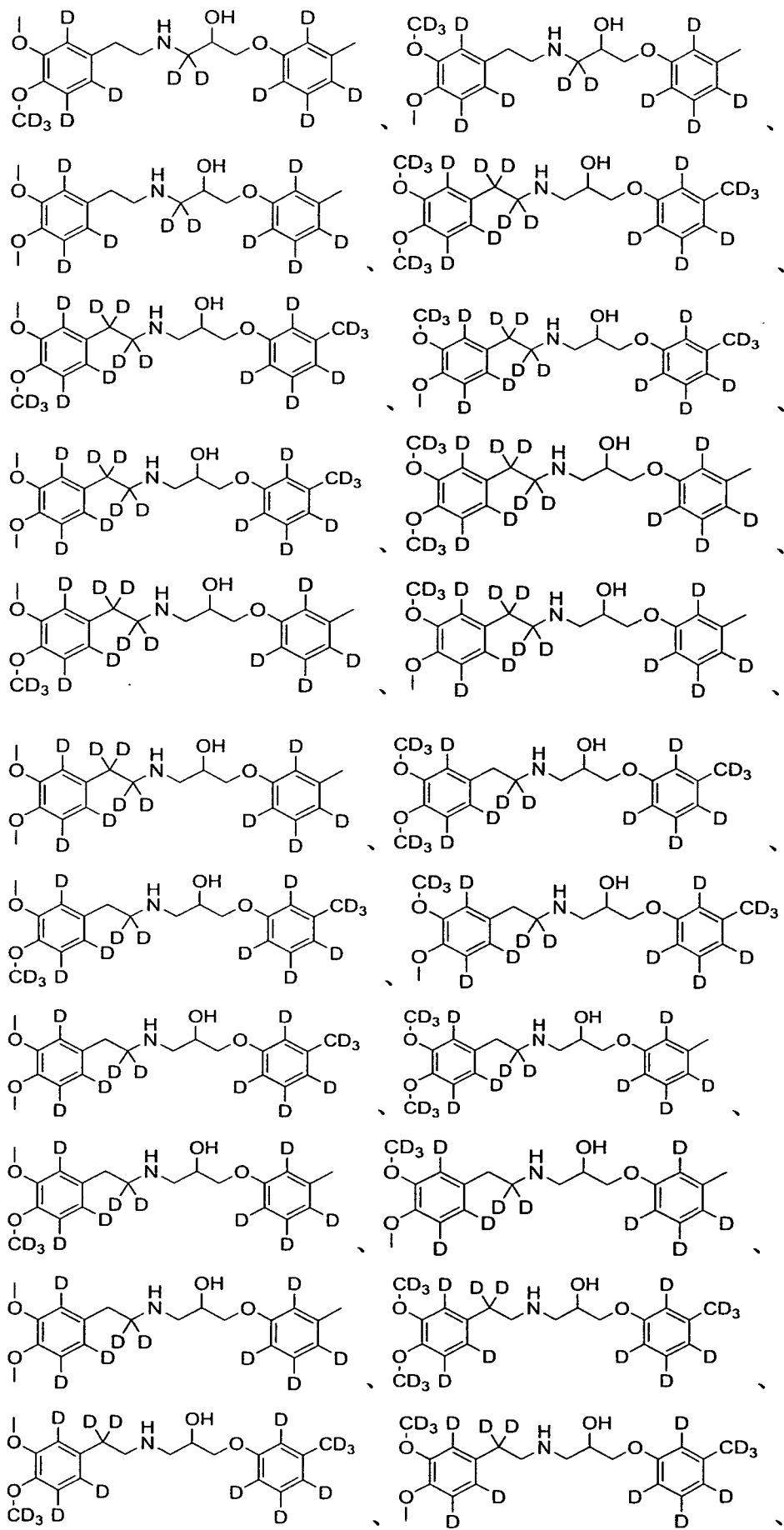


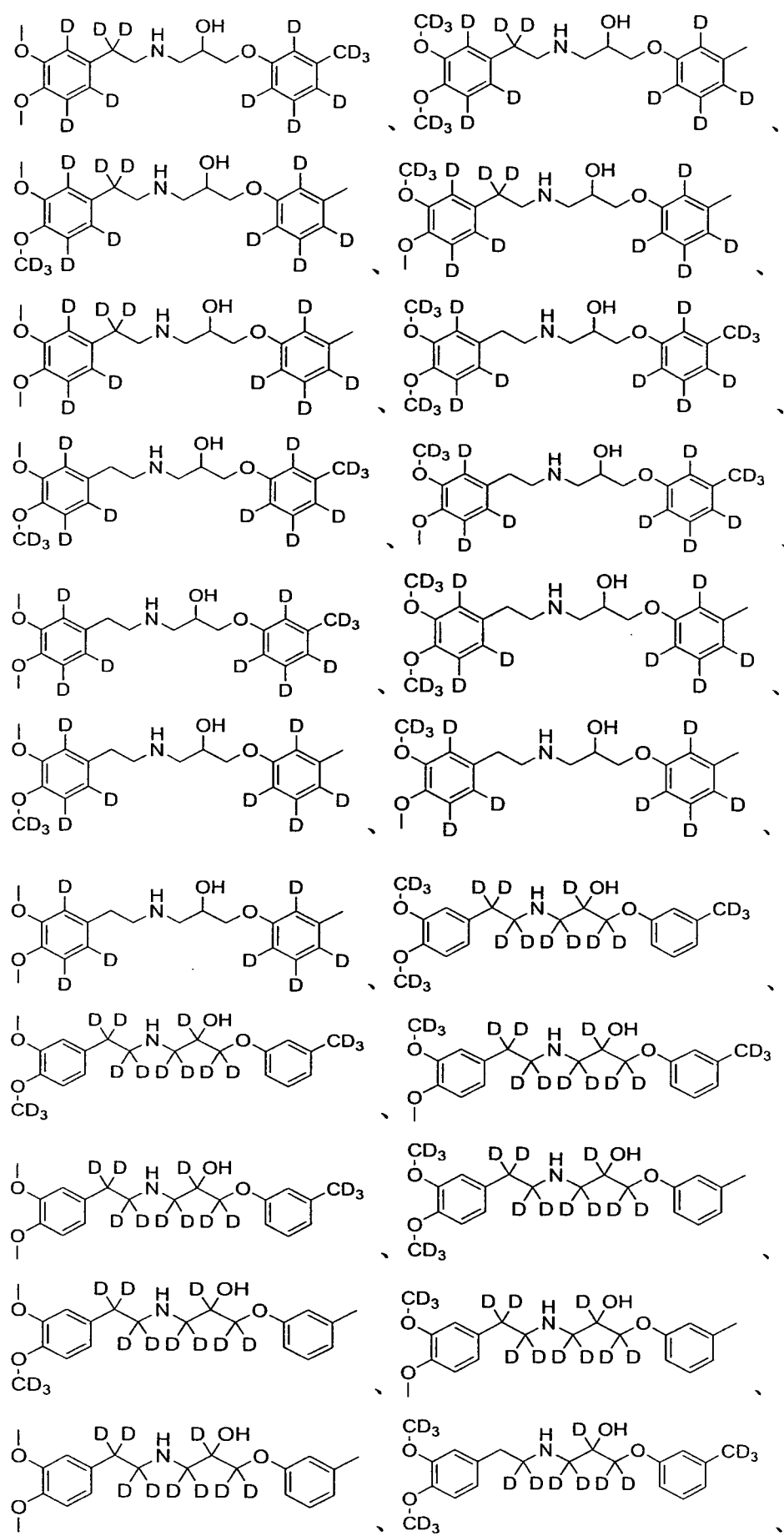


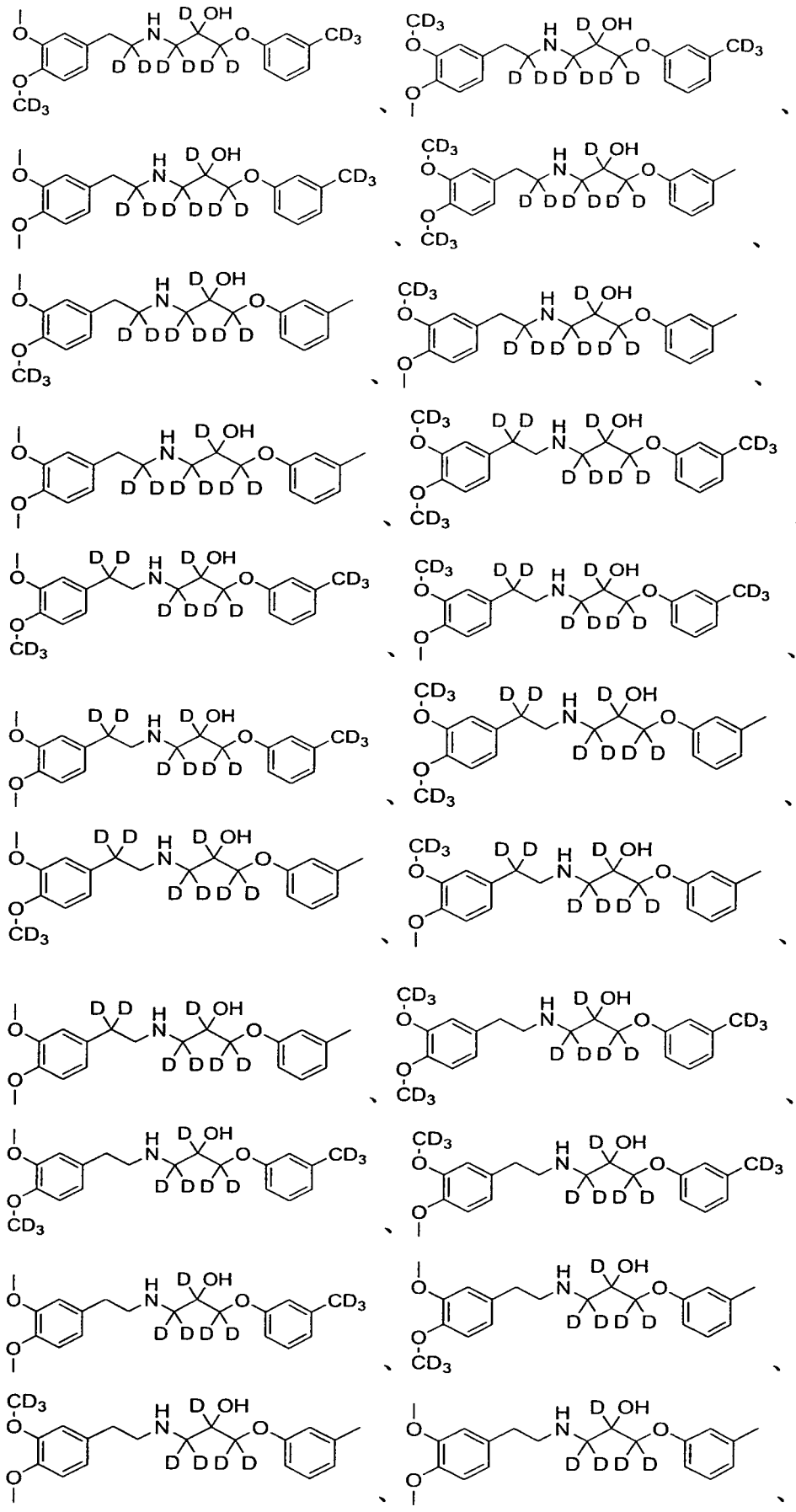


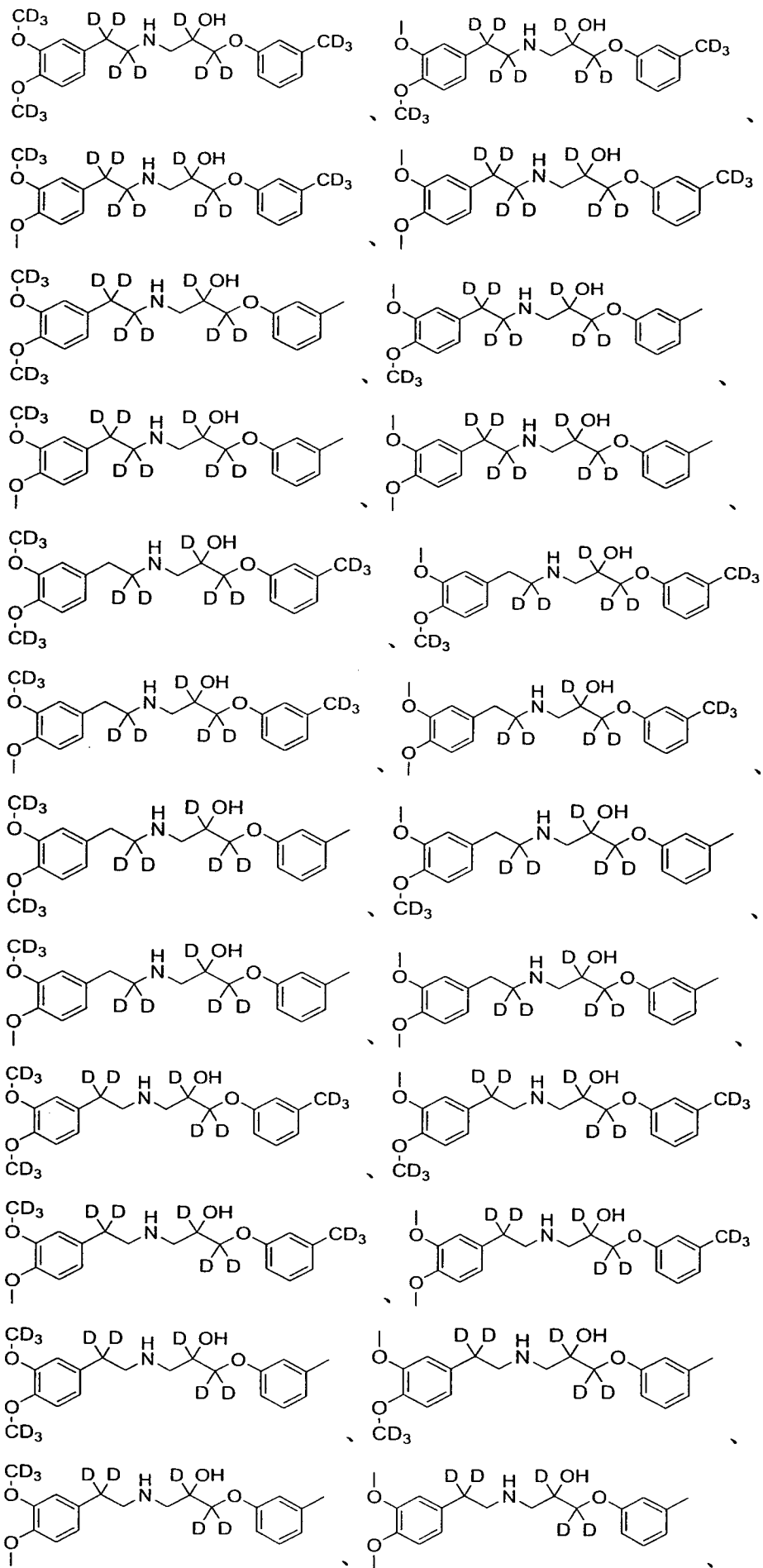


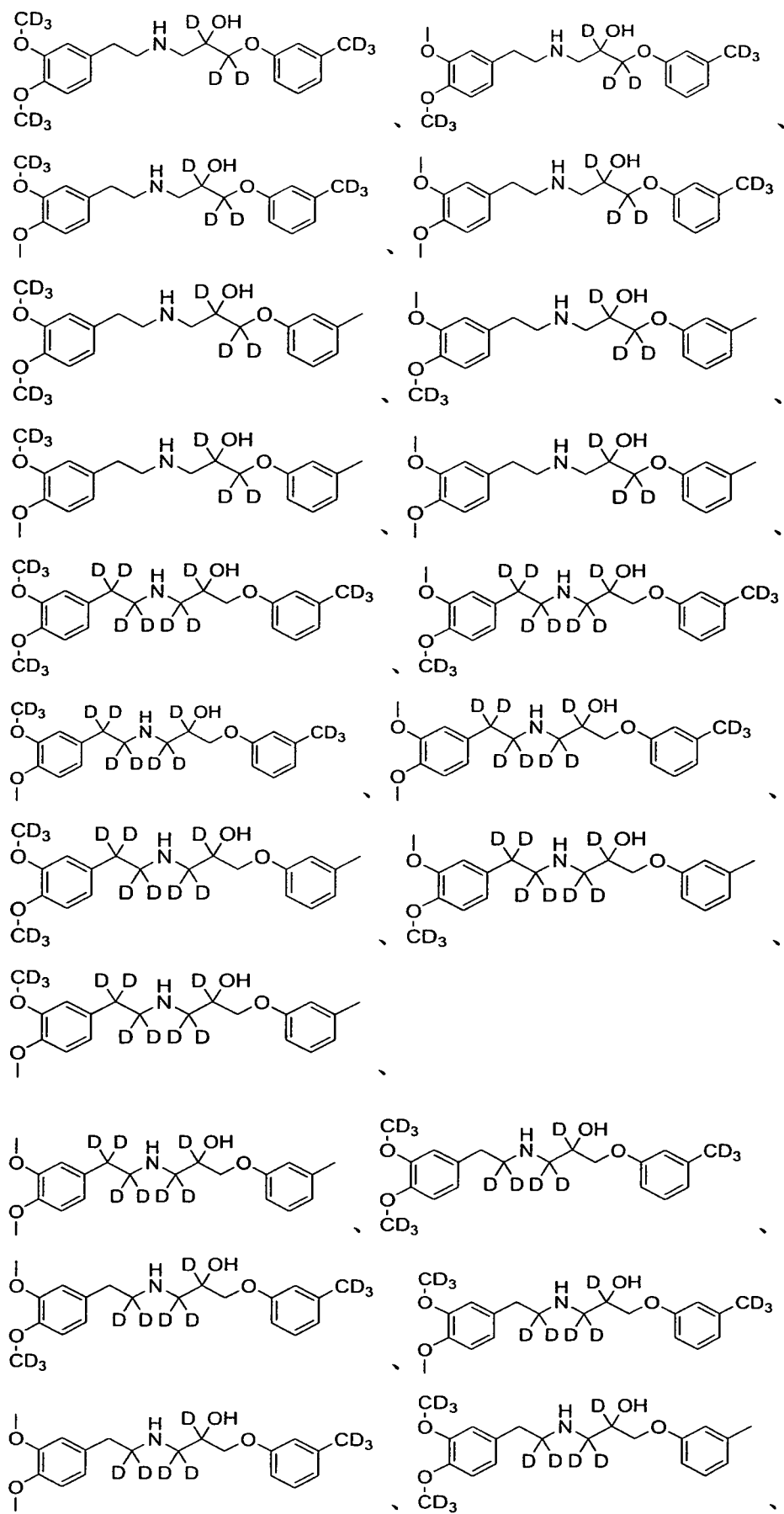


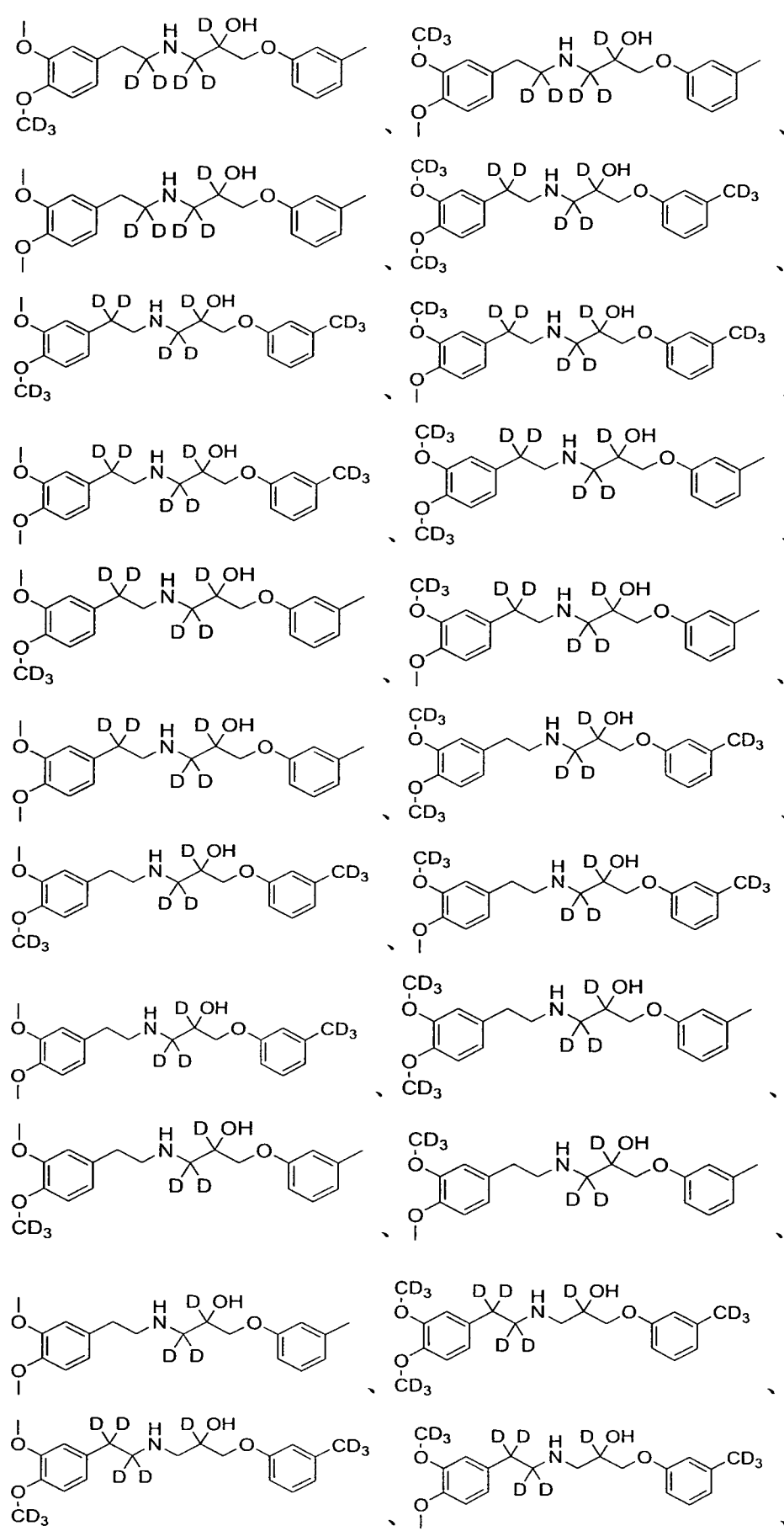


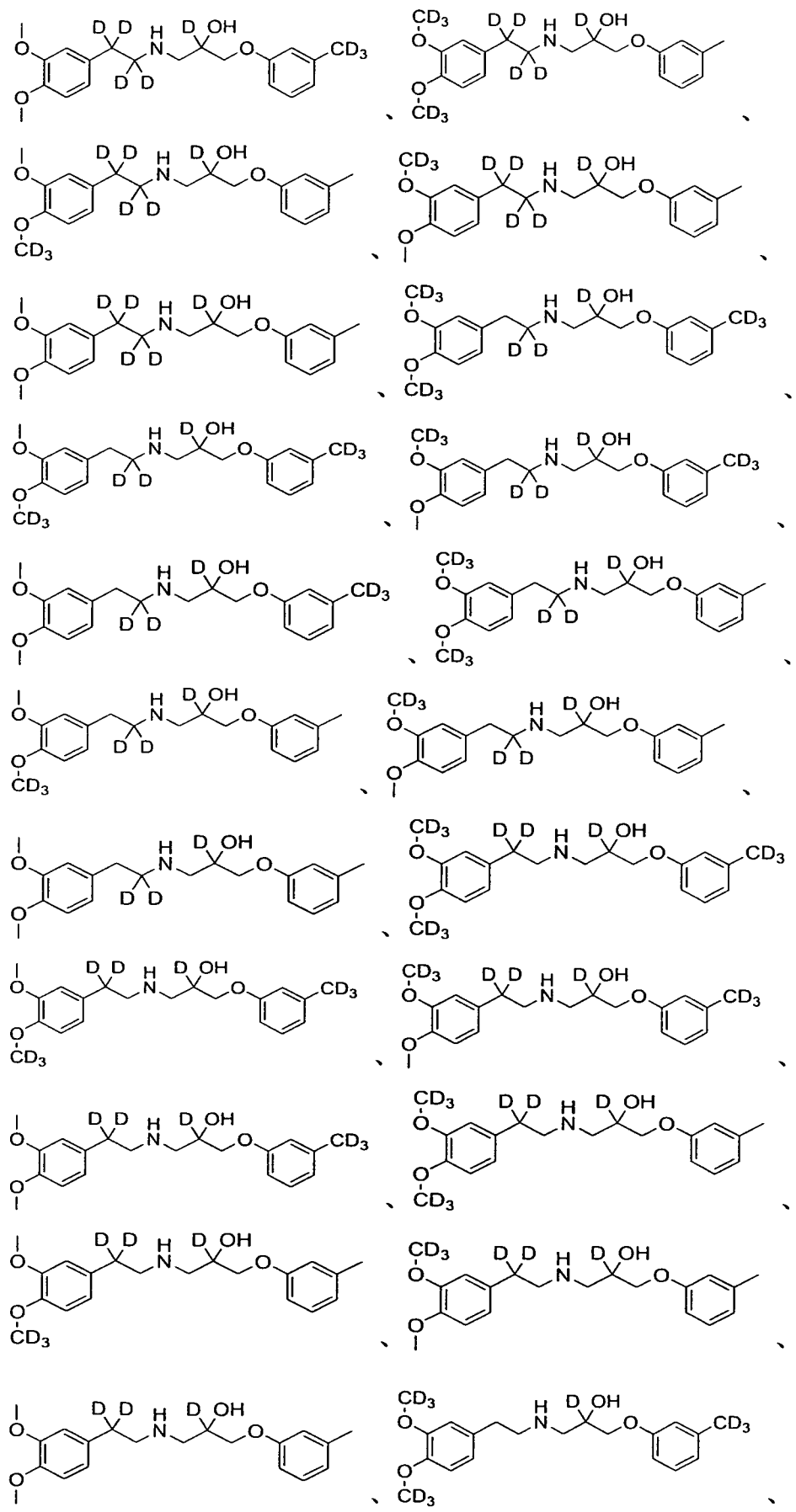


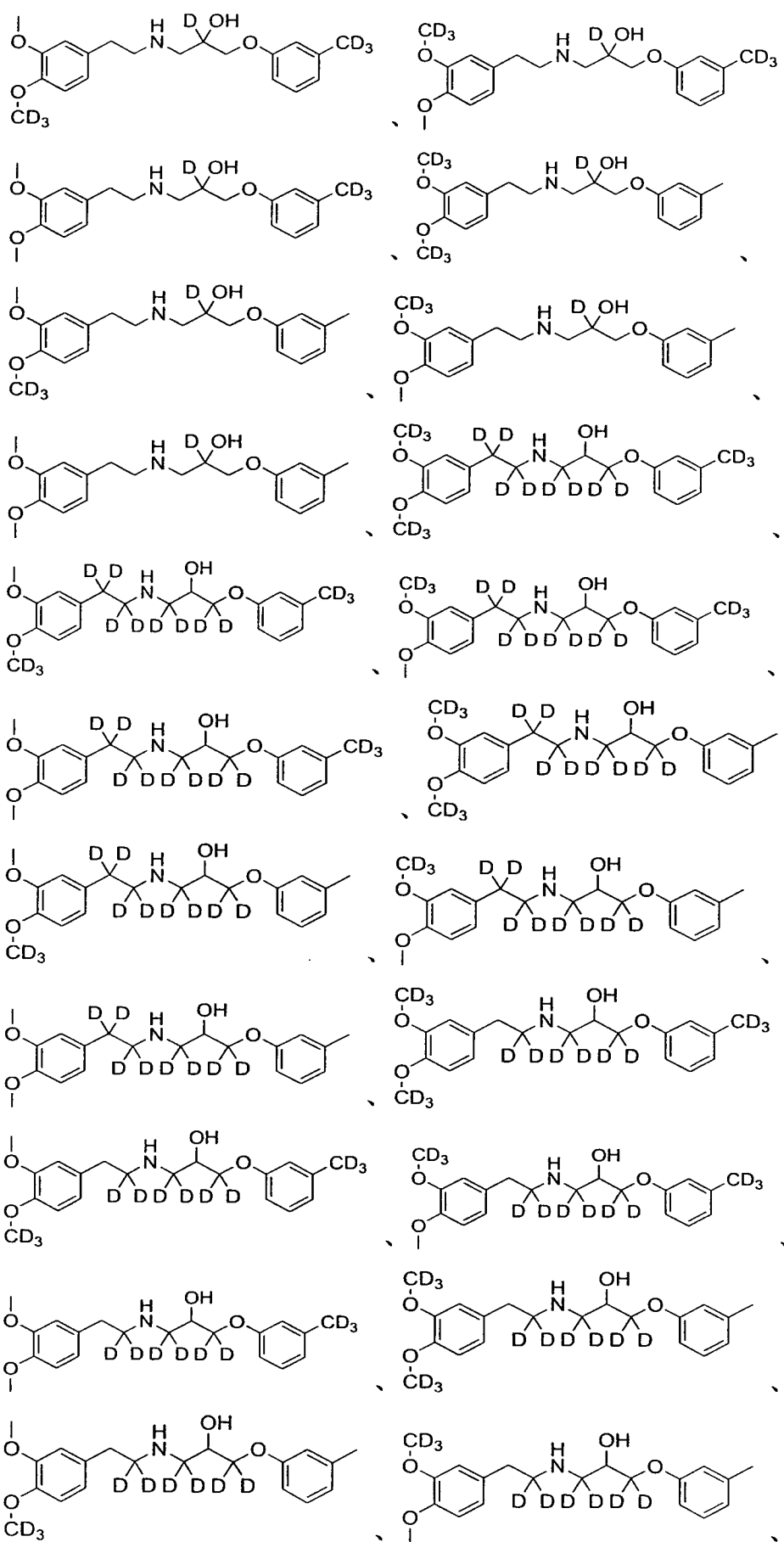


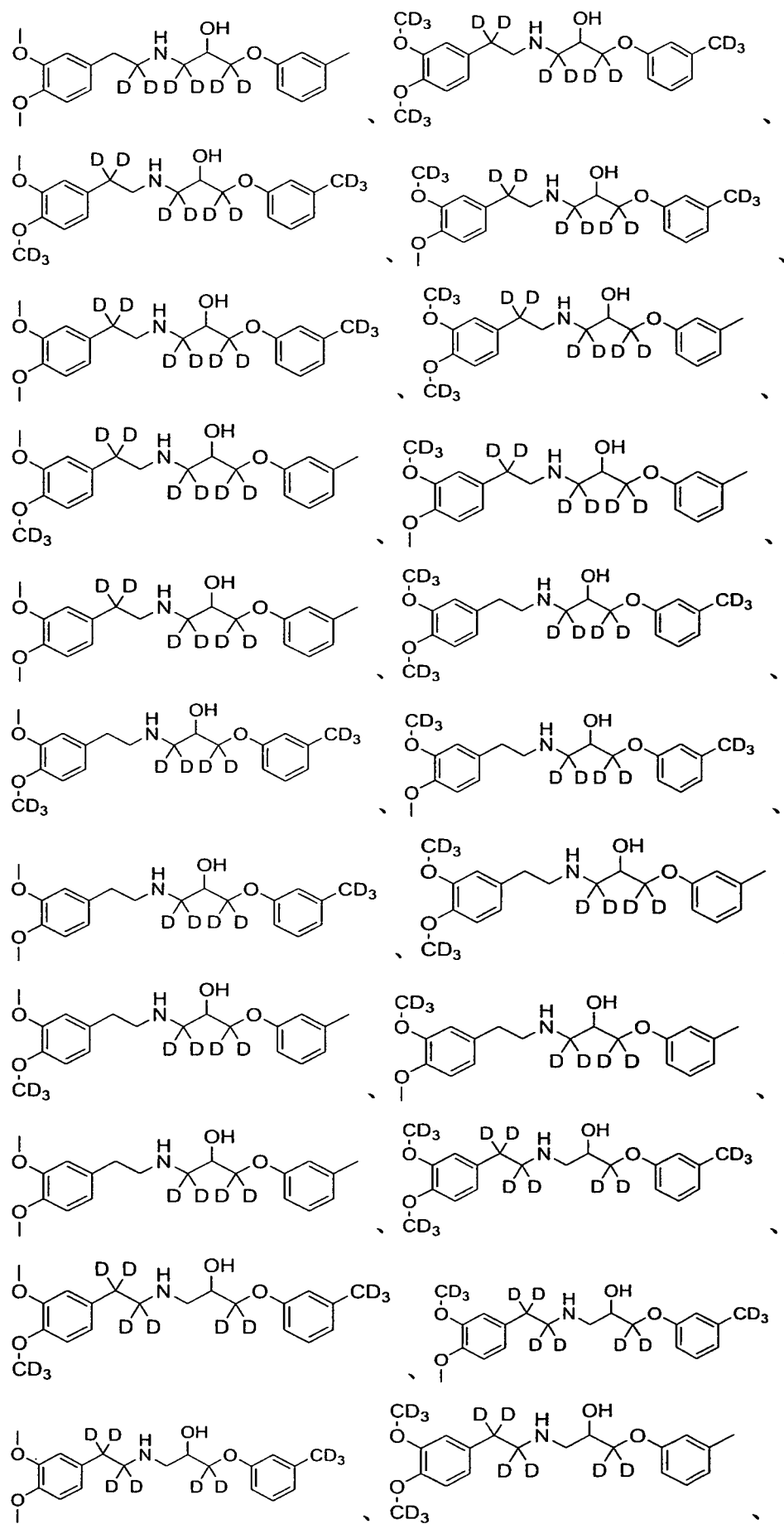


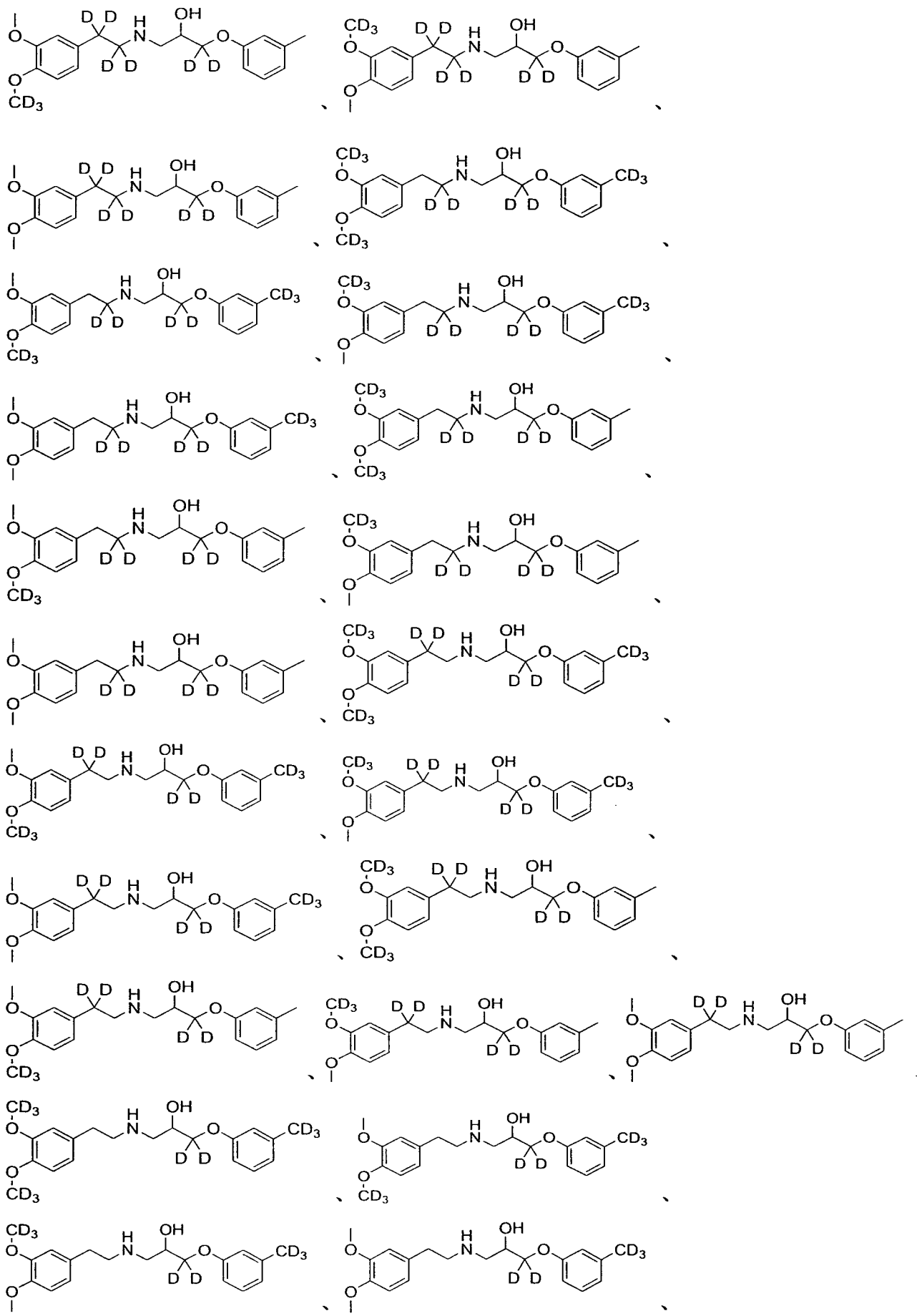


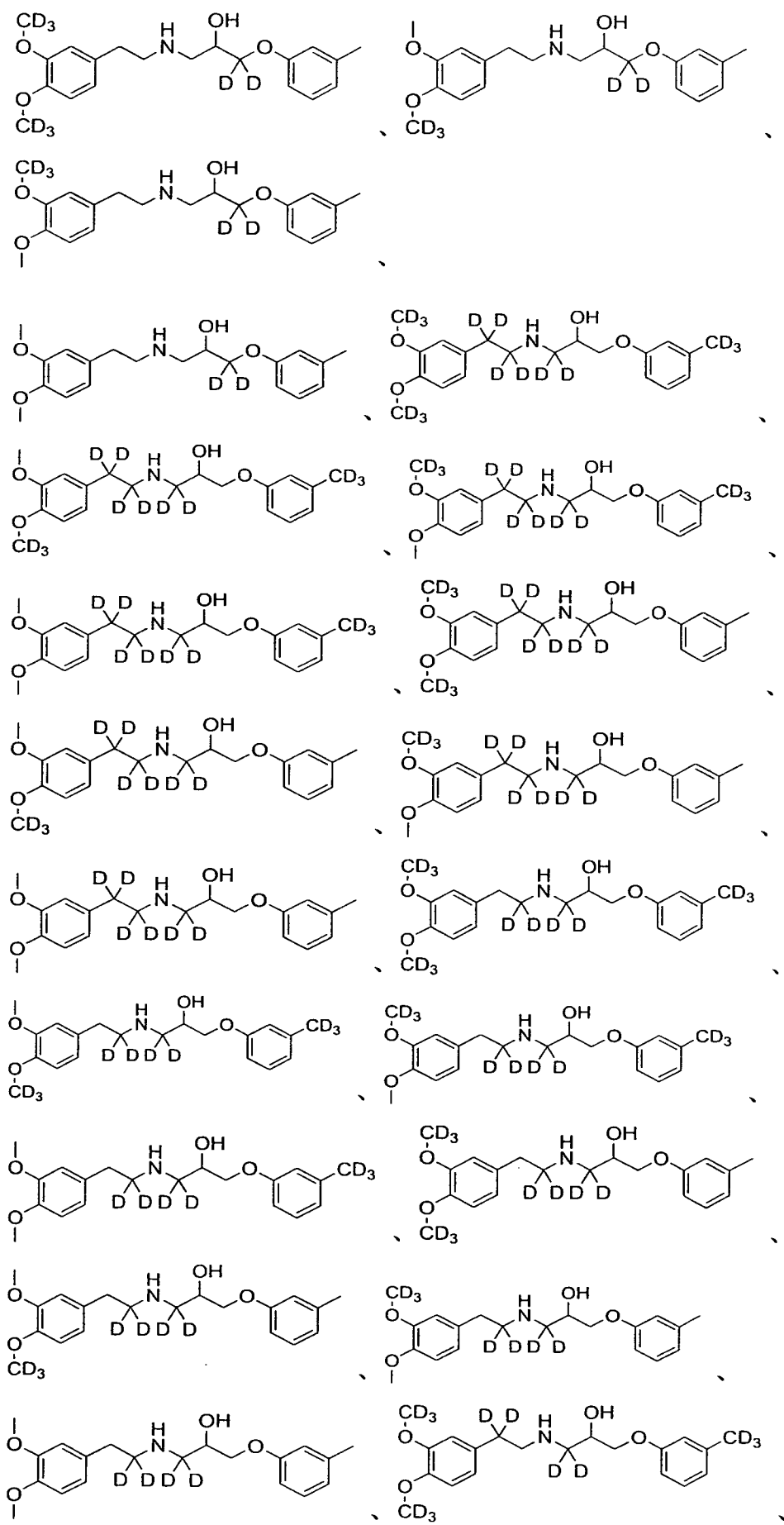


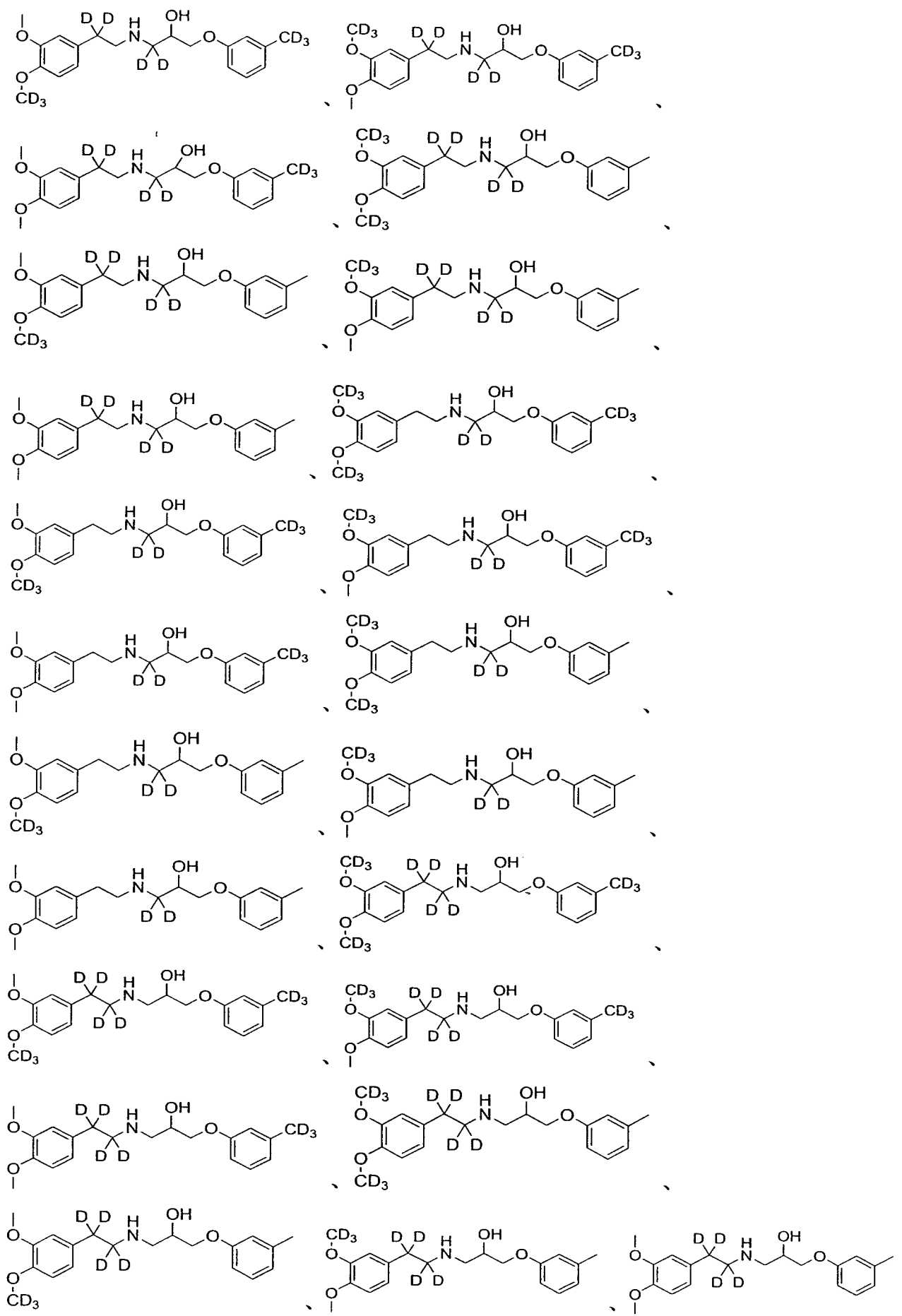


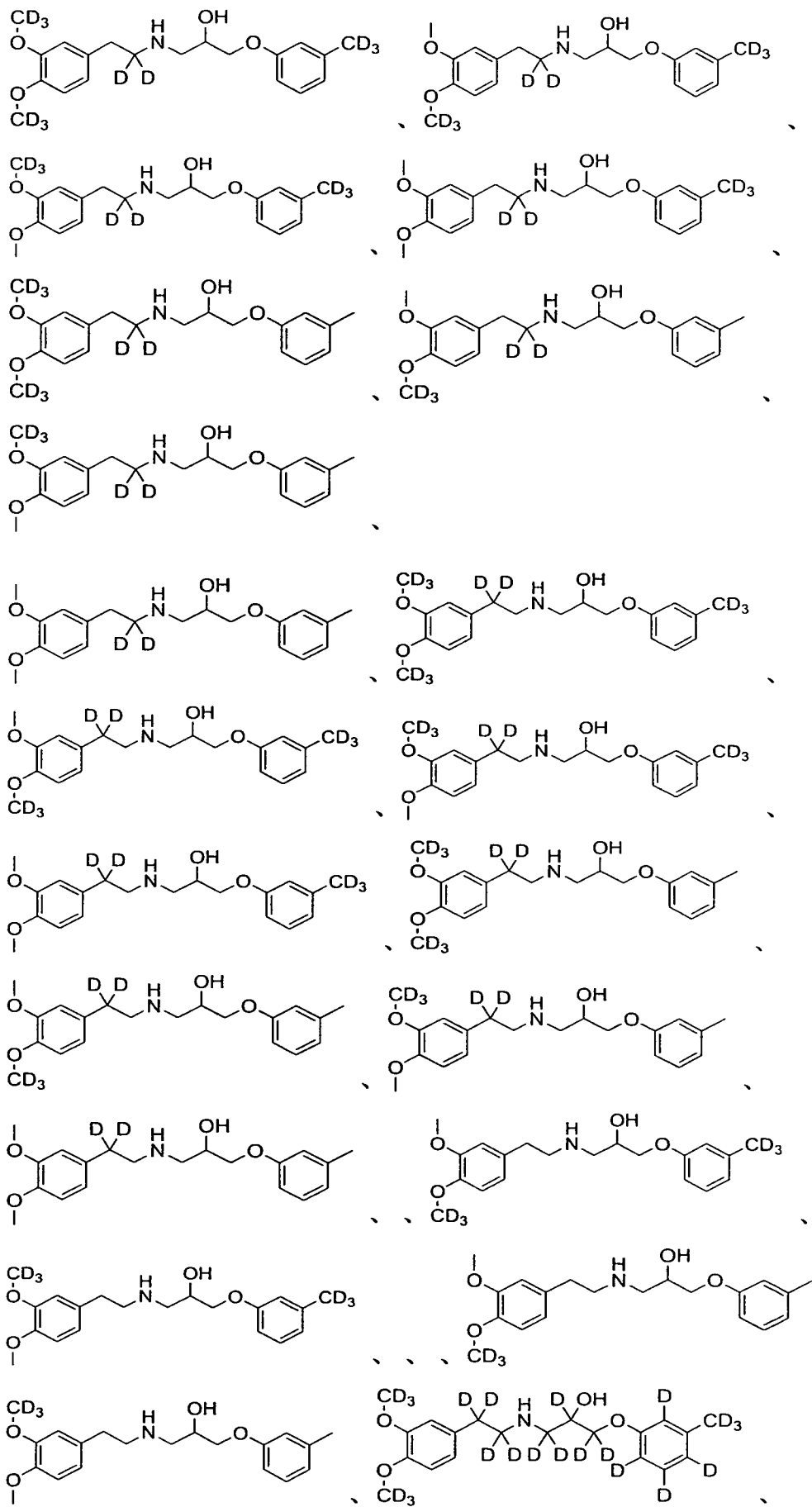


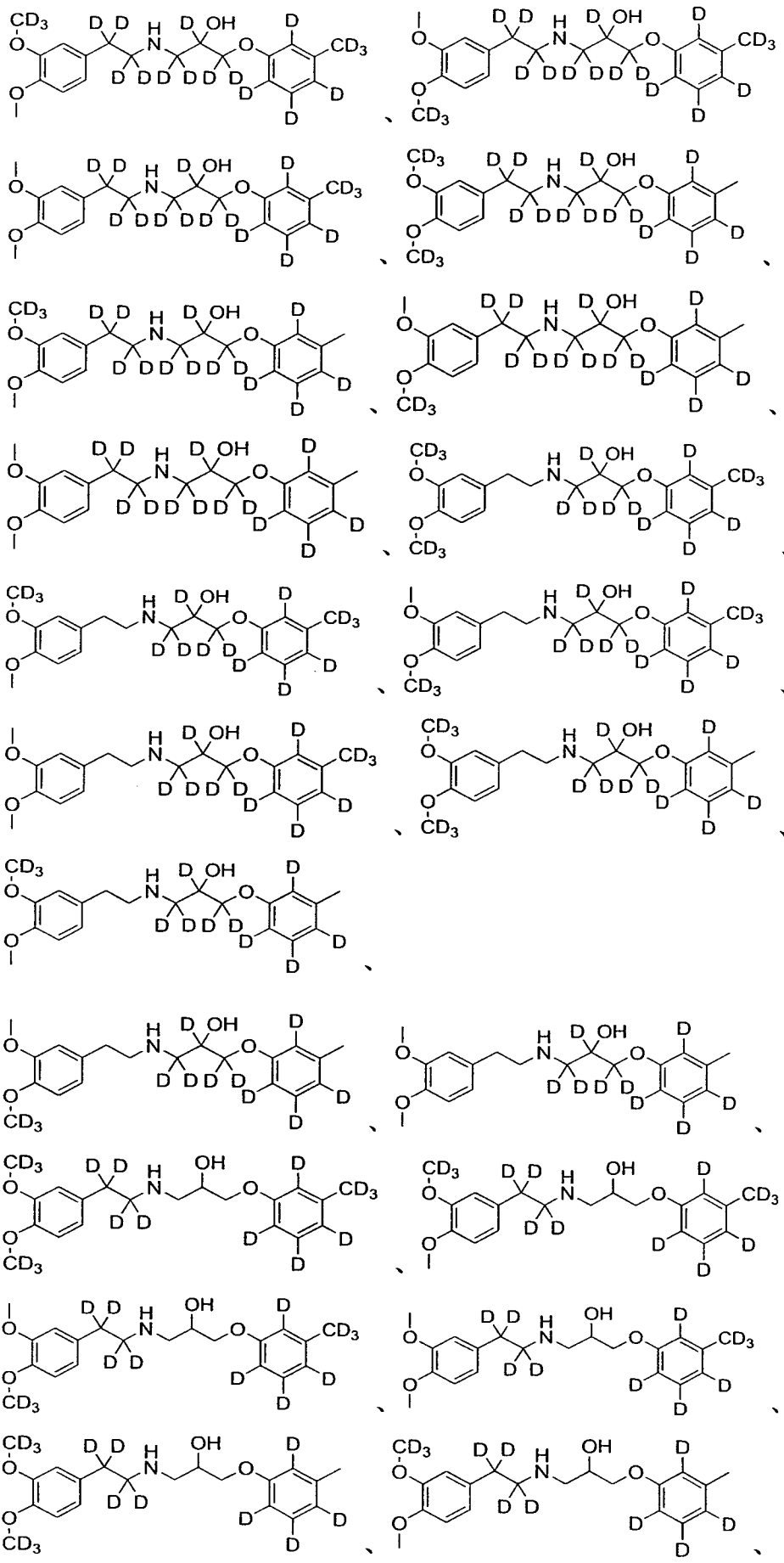


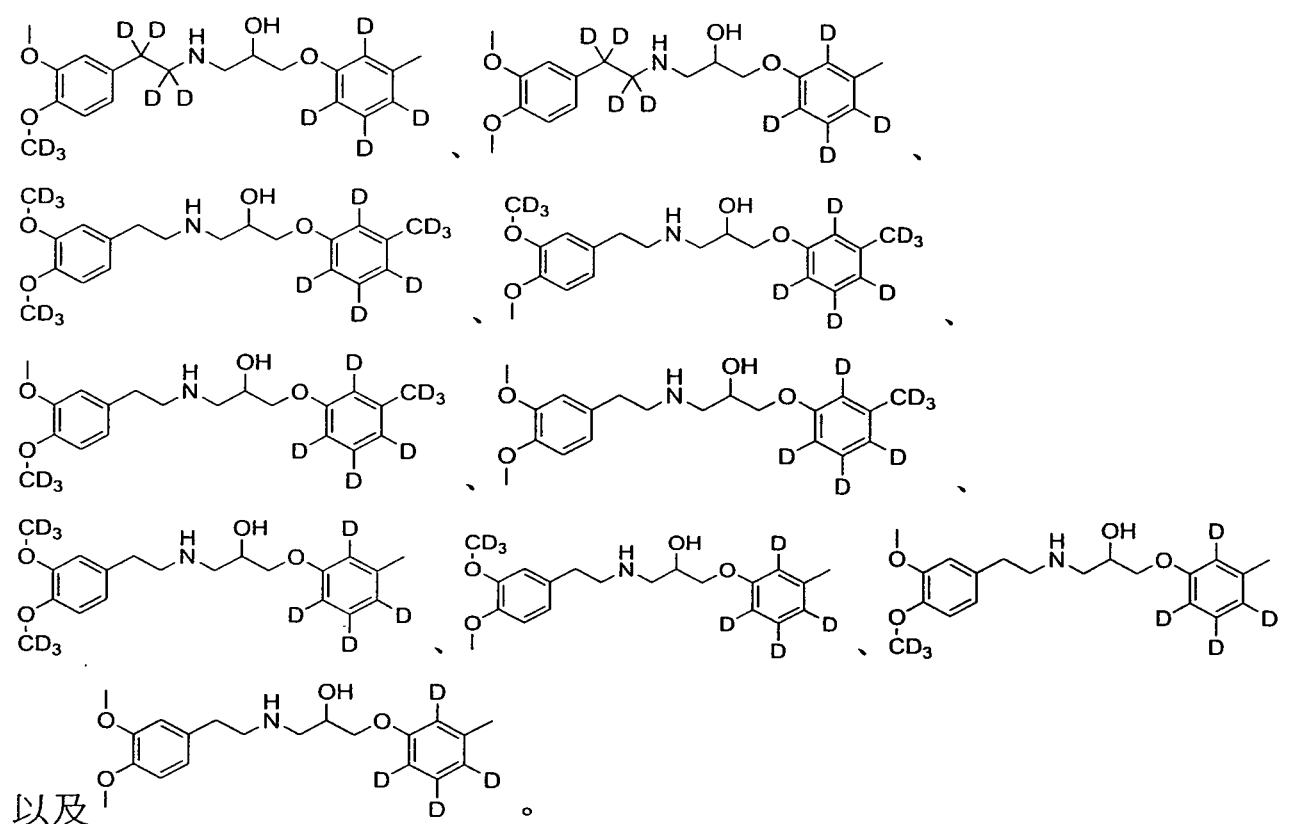












[0187] 與其非同位素富集的類似物相比，可以使用以下測定顯示在此揭露之化合物的代謝特性變化。還預測以上列出的尚未製備出和/或測試的化合物具有如藉由該等測定中的一個或多個所示的改變的代謝特性。

生物活性測定

肝微粒體穩定性體外測定

[0188] 人肝微粒體穩定性測定在 0.5 mg/mL 肝微粒體蛋白連同 NADPH (2 mM, pH 7.4) 下進行。

[0189] 測試化合物典型地作為於具有 5% DMSO 的乙腈中的溶液製備並且添加至測定混合物 (1 uM, 培養中終濃度) 以在 37°C 下培養。反應藉由添加 NADPH 輔因子開始，並且使用終止劑乙腈在輔因子添加 0、5、15、20 或 30 min 後終止。淬滅之後，將含有樣品的板振動 10 min (600 rpm/min)，然後在 5594 g 下離心 15 min。藉由 LC-MS/MS 分析上清液級

分以確定殘餘百分比並且估計該等測試化合物的降解半衰期。結果於下面給出。

實例	相比於 d0 的清 除率%變化	相比於 d0 的半 衰期%變化
1	0.00	0.00
2	1.68	-1.65
3	-4.71	4.95
4	-21.15	26.83
5	0.85	-0.84

[0190] 預期在此揭露的其他化合物具有類似於或大於上述揭露的化合物的活性。

人肝微粒體代謝物 ID 體外測定

[0191]在用人類肝微粒體（0.5 mg/mL）在 37°C 下在 NADPH 存在下於包含 5 mM Mg²⁺（K/Mg 緩衝液）的 100 mM 磷酸鉀緩衝液中培養化合物（母體化合物，終濃度在 10 μM）之後，進行體外代謝物鑒定。於 0 min 以及 30 min 取出樣品，藉由使用乙腈淬滅，並且使用 UPLC-UV-G2-S Q-ToF 進行分析。藉由使用 MassLynx 和 MetaboLynx 軟體在 T₀ 和 T₃₀ 樣品中比較 LC-UV 和 LC-MS 總離子層析圖（TIC），來鑒定測試的化合物的主要代謝物。在陽離子和陰離子電灑條件下，使用產物離子掃描，獲得針對母體化合物和它們的代謝物的串聯質譜或 MS/MS 數據。基於它們的 MS/MS 譜，推導出代謝物的可能的化學結構。

[0192] 在大多數具有推定的結構排布的測試化合物中，藉由 MS 鑒定了大約 8 種代謝物，推定的結構排布包括 I 期生物轉化，該等生物轉化包括甲苯基部分的芳環的羥化、一個或多個甲氧基的去甲基作用、以及導致

羧酸的形成的甲苯基部分中的甲基的逐步氧化。可以藉由 UV 監測該等代謝物中至少四種的一個亞組。將相對於未代謝母體化合物針對氘取代結構的代謝物豐度模式與使用非氘化的化合物的同一模式進行比較。具有芳環上 O-聯接的 CD3 基團的實例與 O-去甲基代謝物的更低豐度相關聯。相比之下，並且出乎意料地，具有連接至芳環的 CD3 基團的實例與環單經化的更高豐度相關聯。在臨床前研究中，在具有增加的豐度的該等單經基代謝物中，一種代謝物具有 β 腎上腺素能受體阻斷活性（萊茨（Latts, J. R.），貝凡洛爾的臨床藥物動力學和代謝（Clinical Pharmacokinetics and Metabolism of Bevantolol），血管學（*Angiology*）-血管疾病雜誌（*Journal of Vascular Diseases*），1986 年 3 月，221-225 頁）。

針對 β 腎上腺素能拮抗劑活性的體外競爭性放射性配位基結合測定

[0193] 方法如在以下中：滝田（Takita M1），木越（Kigoshi S），村松（Muramatsu I.）在大鼠大腦皮層中，鹽酸貝凡洛爾朝向 α 和 β 腎上腺素受體亞型的選擇性（Selectivity of bevantolol hydrochloride towards alpha- and beta-adrenoceptor subtypes in rat cerebral cortex）.日本藥理學雜誌（*Jpn J Pharmacol.*）1992 年 2 月；58(2):193-6。

[0194] 在與不同濃度的實例化合物共同培養後，評估在大鼠大腦皮層膜中結合 β -腎上腺素受體的 1 nM 3H-二氫阿普洛爾的置換。預期該等實例，以類似于貝凡洛爾（滝田）的方式，置換 3H-二氫阿普洛爾。

大鼠中針對抗高血壓活性的體內測定

[0195] 方法如在以下中：卡普蘭（Kaplan, H.），鹽酸貝凡洛爾的藥理學（Pharmacology of bevantolol hydrochloride），美國心臟病學雜誌（*Am*

J Cardio) 1986 58(12):3E-7E。

[0196] 自發性高血壓大鼠裝備有附接心率/血壓感測器和監測裝置的進入左頸動脈的填充肝素的導管。在給藥後，預期經 10 小時的時段，實例化合物降低血壓至與貝凡洛爾類似的程度（卡普蘭）。

在離體組織中，對 β 腎上腺素受體阻斷效應的心選擇性效應

[0197] 方法如在以下中：赫斯廷斯（Hastings）等人，CI-775，一種心選擇性 β 腎上腺素能拮抗劑的藥理學評估（Pharmacologic evaluation of CI-775, a cardioselective beta adrenergic antagonist），*Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*.3/1977;226(1):81-99\

[0198] 在適當的氧化緩衝液中，將豚鼠心房的和氣管的組織附接至力位移感測器。在實例化合物或適當的運載體存在下，比較在心房收縮中異丙腎上腺素誘導的增加以及在氣管靜息張力中異丙腎上腺素誘導的下降。預期與實例化合物一起預培養抑制異丙腎上腺素誘導的反應的方式類似于與貝凡洛爾類似的程度（引用赫斯廷斯（Hastings））。

在狗中，對 β 腎上腺素受體阻斷效應的心選擇性效應

[0199] 方法如在以下中：赫斯廷斯（Hastings）等人，CI-775，一種心選擇性 β 腎上腺素能拮抗劑的藥理學評估（Pharmacologic evaluation of CI-775, a cardioselective beta adrenergic antagonist），*Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*.3/1977;226(1):81-99\

[0200] 麻醉的狗裝備有附接應變計壓力感測器的、在頸總動脈或肱動脈中的導管。預期以 0.2 至 6.0 mg/kg 的濃度靜脈內注射實例化合物以類似于貝凡洛爾的方式降低靜息血壓（赫斯廷斯（Hastings））。在不同劑量

的實例化合物之前和之後，狗還可以接受從 0.1 至 2.0 $\mu\text{g/kg}$ 的異丙腎上腺素的靜脈輸注。預期實例化合物以類似于貝凡洛爾的方式，降低異丙腎上腺素誘導的心率和血壓方面的變化（赫斯廷斯（Hastings））。

使用人細胞色素 P₄₅₀ 酶的體外代謝

[0201] 細胞色素 P₄₅₀ 酶係使用杆狀病毒表現系統（BD 生物科技公司（BD Biosciences），聖約瑟（San Jose），加利福尼亞州（CA））從相應的人類 cDNA 表現的。將 0.25 毫升的包含以下項的反應混合物在 37°C 下培養 20 min：0.8 毫克/毫升的蛋白質，1.3 毫莫耳 NADP⁺，3.3 毫莫耳葡萄糖-6-磷酸，0.4 U/mL 葡萄糖-6-磷酸脫氫酶，3.3 毫莫耳氯化鎂和 0.2 毫莫耳具有化學式 I 的化合物，相應的非同位素富集的化合物或標準或對照，在 100 毫莫耳磷酸鉀（pH 7.4）中。培養之後，藉由加入適當的溶劑（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）終止反應並且離心（10,000 g）3 min。藉由 HPLC/MS/MS 分析上清液。

細胞色素 P ₄₅₀	標準
CYP1A2	非那西丁 (Phenacetin)
CYP2A6	香豆素 (Coumarin)
CYP2B6	[¹³ C]-(S)-美芬妥英 (mephenytoin)
CYP2C8	紫杉醇
CYP2C9	雙氯芬酸
CYP2C19	[¹³ C]-(S)-美芬妥英
CYP2D6	(+/-)-丁呋洛爾 (Bufuralol)
CYP2E1	氯唑沙宗

CYP3A4	辜酮
CYP4A	[¹³ C]-月桂酸

單胺氧化酶 A 抑制以及氧化周轉 (turnover)

[0202] 該程序係使用由韋勒 (Weyler)，生物化學雜誌 (*Journal of Biological Chemistry*) **1985**，260，13199-13207 所描述的方法進行的，將該文獻藉由引用以其全文特此結合。藉由監測犬尿胺的氧化形成 4-羥基喹啉在 314 nm 處的吸光度增加，藉由分光光度方法測量單胺氧化酶 A 活性。該等測量在 30°C 下，於 50mM NaP_i 緩衝液 (pH 7.2) 中，含有 0.2% Triton X-100 (單胺氧化酶測定緩衝液)，加 1 mM 犬尿胺，以及所需量的酶，在總體積 1 mL 的條件下進行。

單胺氧化酶 B 抑制以及氧化周轉 (turnover)

[0203] 該程序係如在於貝爾哈克 (Uebelhack)，藥物精神病學 (*Pharmacopsychiatry*) **1998**，31(5)，187-192 中描述的進行的，將該文獻藉由引用以其全文特此結合。

VMAT2 功能測定

[0204] 以下 VMAT2 功能測定確定了在分離的大腦皮層囊泡中存在的化合物和 VMAT2 之間的相互作用。參見例如桑多瓦爾 (Sandoval) 等人，神經科學雜誌 (*J Neurosci*)，**2002**，卷 22，8705-10 頁，將該文獻藉由引用以其全文特此結合。

[0205] 使用差速離心純化大鼠皮層囊泡，並且在測定緩衝液 (例如 100 mM 酒石酸鉀、1.7 mM 抗壞血酸、0.05 mM EGTA、0.1 mM EDTA、2 mM 鎂-ATP 和 25 mM HEPES) 中稀釋獲得的囊泡，並且將它們在室溫下，與

陽性參考對照（利血平 10 μM ）、比較樣品（丁苯那咄）或測試化合物一起預培養 30 分鐘。攝取開始於添加 [^3H]-多巴胺（30 μM ），並且允許該混合物在室溫下培養 15 分鐘。在這段時間後，藉由真空過濾停止反應，並且使用液體閃爍分光光度計法確定過濾器上捕獲的放射性標記的 [^3H]-多巴胺的放射活性的量（例如貝克曼（Beckman）和珀金 埃爾默（Perkin Elmer））。將用比較樣品或測試化合物獲得的放射活性的量與用陽性參考對照（利血平）獲得的放射活性的量進行比較。

[0206] 藉由測量競爭配位基的濃度（其置換 [^3H]-多巴胺的 50% 的特異性結合），確定比較樣品和測試化合物的半最大抑制濃度（ IC_{50} ）。使用（Cheng）程-普盧梭夫（Prusoff）方程，將 IC_{50} 值轉化為絕對抑制常數 K_i 。典型地進行兩次分開的、獨立的實驗。在與比較樣品（例如丁苯那咄）大致相同的數量級的 IC_{50} 值指示了在用本發明之化合物治療運動過度性運動障礙中的療效。預期本發明的測試化合物產生類似於或低於比較樣品、並且類似於或低於貝凡洛爾的 IC_{50} 值。

體外放射性配位基結合測定

[0207] 該程序係如在於謝爾曼（Scherman）等人，神經化學雜誌（*Journal of Neurochemistry*）1988，50(4)，1131-36 中描述的進行的，將該文獻藉由引用以其全文特此結合。殺死雄性大鼠，並且取出全腦（除了小腦），在 50 mM Tris 緩衝液，pH 7.4 中勻漿，並且在 -70°C 冷凍儲存。藉由在 30°C ，在測試化合物或作為比較的丁苯那咄存在或不存在下，以 50 μl 最終體積，將腦組織勻漿（3-5 mg 蛋白/ml）在 0.3 M 蔗糖、50 mM HEPES、pH 8 中培養 30 min，評估 [^3H]-TBZOH（ α -二氫丁苯那咄）的結合。然後如謝爾曼（Scherman）等人（（Scherman）等人，腦研究（Brain Res.）1986，

370, 186-191) 中所述, 在 GF/C 玻璃纖維過濾器上, 用包含 0.3 M 蔗糖; 10 mM Tris、pH 8 和 100 μ M 測試化合物、或作為陽性對照的丁苯那吡的洗滌緩衝液過濾該等樣品。一式三份測定樣品, 並且減去非特異性結合 (在 1 mM 丁苯那吡存在下測量)。預期本發明測試化合物用與非特異性結合顯著不同的效價置換 $[^3\text{H}]$ -TBZOH。

體內放射性配位基結合測定

[0208] 該程序係如在於基爾伯恩 (Kilbourn) 等人, 突觸 (*Synapse*) 2002, 43(3), 188-194 中描述的進行的, 將該文獻藉由引用以其全文特此結合。在史一道二氏 CD 大鼠中完成放射性配位基的體內結合。用戊巴比妥鈉麻醉動物, 並且在一個或兩個股靜脈插入導管。封閉切口並且把動物放入塑膠束縛管, 並且允許覺醒。經由股靜脈導管完成測試化合物注射或鹽水 (對照) 注射。使用可程序設計輸注泵, 通過股靜脈導管完成放射性配位基 ($[^3\text{H}]$ -TBZOH (α -二氫丁苯那吡)) 注射。使用按 1 ml 的體積的放射性配位基的 1-min 輸注, 完成放射性配位基的推注給藥。經 1 min 時段, 使用該給藥劑量 (1 ml) 的 66.6% 的推注, 隨後是經剩餘的 59 min (用於 10 hr 輸注研究) 或 119 min (2 hr 輸注研究), 該劑量的剩餘 33% (0.5 ml) 的恒定輸注, 如此來進行平衡輸注研究。與放射性配位基一起共同輸注測試化合物 (即貝凡洛爾和類似物連同作為陽性對照的丁苯那吡和作為陰性對照的運載體)。在指定時間, 藉由靜脈注射過量的戊巴比妥鈉殺死動物, 並且根據文獻方法 (戈羅文司機 (Glowinski) 和艾弗森 (Iversen), 神經化學雜誌 (*J. Neurochem.*) 1966, 13, 655-669) 取出大腦並且將其解剖為紋狀體、皮層、海馬、下丘腦區、丘腦、腦橋/髓質、和小腦的樣品。稱重組織樣品, 並且添加組織增溶劑, 並且在消化 (2-3 天) 後, 添加閃爍液,

並且針對氚對樣品計數。將數據計算為注射劑量/克組織的百分比。預期本發明的測試化合物用以與運載體顯著不同的效價置換 $[\text{}^3\text{H}]\text{-TBZOH}$ 。

體內放射性配位基結合測定

[0209] 該程序係如在於基爾伯恩 (Kilbourn) 等人, 歐洲藥理學雜誌 (*European Journal of Pharmacology*) 1997, 331(2), 161-6 中描述的進行的, 將該文獻藉由引用以其全文特此結合。麻醉雌性史一道二氏大鼠, 並且如針對以上的在先測定所描述, 用導管進行準備。在推注、或推注加輸注給藥後, 評估在測試化合物存在或不存在下, $\alpha\text{-(+)-}[\text{}^3\text{H}]\text{-TBZOH}$ ($\alpha\text{-(+)-}$ 二氫丁苯那吡) 的結合。將測試化合物 (貝凡洛爾、測試化合物、或作為陽性對照的 50 mg/kg 丁苯那吡) 溶解在包含 5% 乙醇的 1.5 ml 鹽水中。在一些動物中, 將這一運載體用作陰性對照。對於推注加輸注實驗, 將 $\alpha\text{-(+)-}[\text{}^3\text{H}]\text{-TBZOH}$ (10 μCi) 添加至這一溶液, 並且使用在先前測定中描述的 2/3 推注 : 1/3 輸注方案, 將放射性配位基和測試化合物的組合輸注 1 hr。對於推注實驗, 使用相同的輸注方案給予 30 mg/kg 測試化合物, 但是給予 $\alpha\text{-(+)-}[\text{}^3\text{H}]\text{-TBZOH}$, $\alpha\text{-(+)-}[\text{}^3\text{H}]\text{-TBZOH}$ 作為 1 min 推注, 45 min 開始進入測試化合物輸注。在每組實驗中, 在 60 min 輸注結束時, 殺死動物。如在先前的以上測定中所述, 進行結合的評估。預期本發明測試化合物以與運載體顯著不同的可比較效價置換 $\alpha\text{-(+)-}[\text{}^3\text{H}]\text{-TBZOH}$ 。

^3H -組胺運輸測定

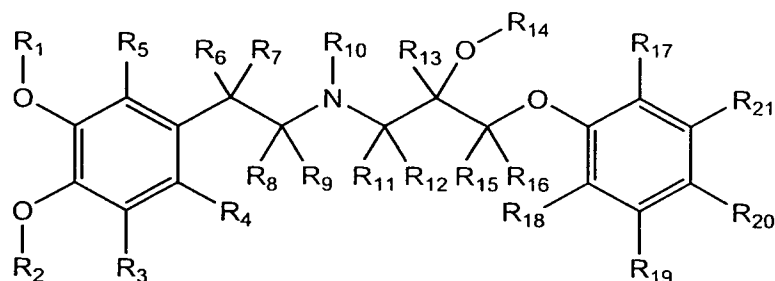
[0210] 該程序係如在於埃裡克森 (Erickson) 等人, 分子神經科學雜誌 (*Journal of Molecular Neuroscience*) 1995, 6(4), 277-87 中描述的進行的, 將該文獻藉由引用以其全文特此結合。如埃裡克森 (Erickson) 等人中所述製備表現 VMAT1 和 VMAT2 的 CV-1 細胞, 用細胞內緩衝液 (110 mM

酒石酸鉀、5 mM 葡萄糖、1 mM 抗壞血酸、10 μ M 帕吉林、和 20 mM HEPES、pH 8.0) 沖洗，並且在 37°C，在具有 10 mM 毛地黃皂苷的攝取緩衝液中透化 10 min。用包含 5 mM MgATP 和 [3 H]組胺 (45 Ci/mmol) 的、無毛地黃皂苷的新鮮緩衝液置換介質，並且在 37°C 培養不同長度的時間。就在添加放射性標記的底物 [3 H]組胺之前，添加按 2 μ M 濃度的丁苯那吡 (作為陽性對照)、溶液 (作為陰性對照) 或測試化合物。在冰上，用在包含 2 mM MgSO₄ 的緩衝液中的兩次洗滌終止 [3 H]組胺的攝取。預期本發明之化合物以顯著大於測試品游離溶液的效價抑制 VMAT2 誘發的組胺運輸。

[0211] 藉由以上的說明，熟習該項技術者可以容易地確定本發明的實質特徵，並且在不偏離本發明精神和範圍的情況下，可以對本發明作不同變化和變更，以使它適應不同用途和條件。

申請專利範圍

1. 一種具有結構式 I 的化合物



(I)

或其鹽，其中：

R_1 - R_2 和 R_{21} 獨立地選自由以下各項組成之群組： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{D}$ ；

$-\text{CD}_2\text{H}$ 、和 $-\text{CD}_3$ ；

R_3 - R_{20} 獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和氘；並且

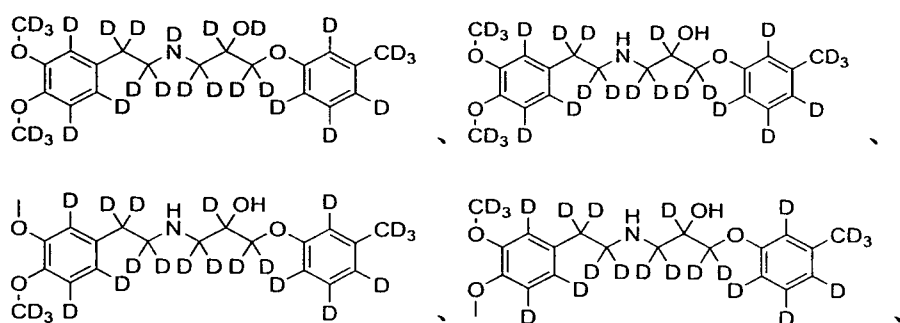
R_1 - R_{21} 中的至少一者係氘或包含氘。

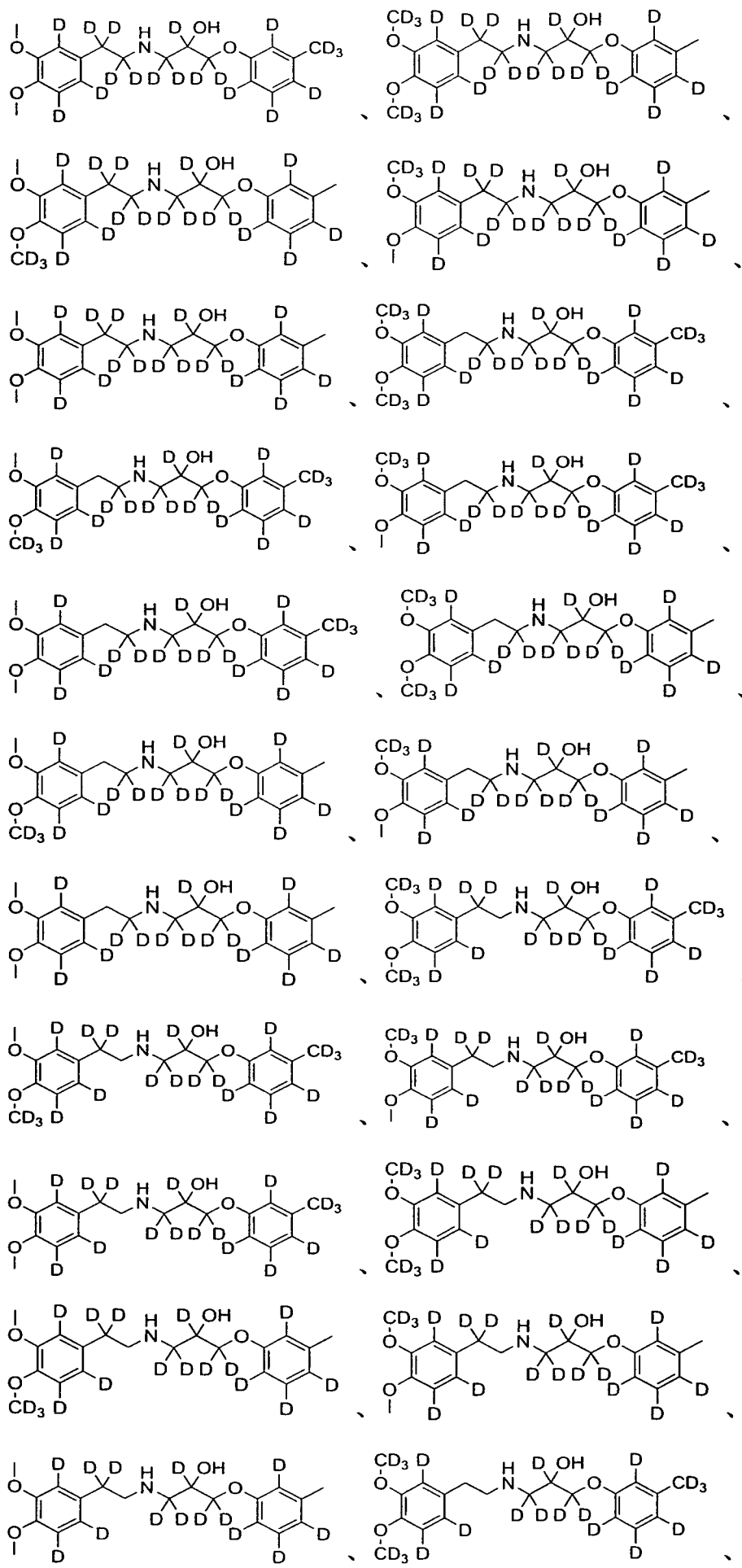
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_{10} 和 R_{14} 係氫。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_1 係 CD_3 。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_2 係 CD_3 。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_1 係 CD_3 並且 R_2 係 CD_3 。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_{21} 係 CD_3 。
7. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_1 和 R_2 之一係 CD_3 並且 R_{21} 係 CD_3 。
8. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_1 係 CD_3 ， R_2 係 CD_3 ，並且 R_{21} 係 CD_3 。
9. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_6 和 R_7 係氘。
10. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_8 和 R_9 係氘。

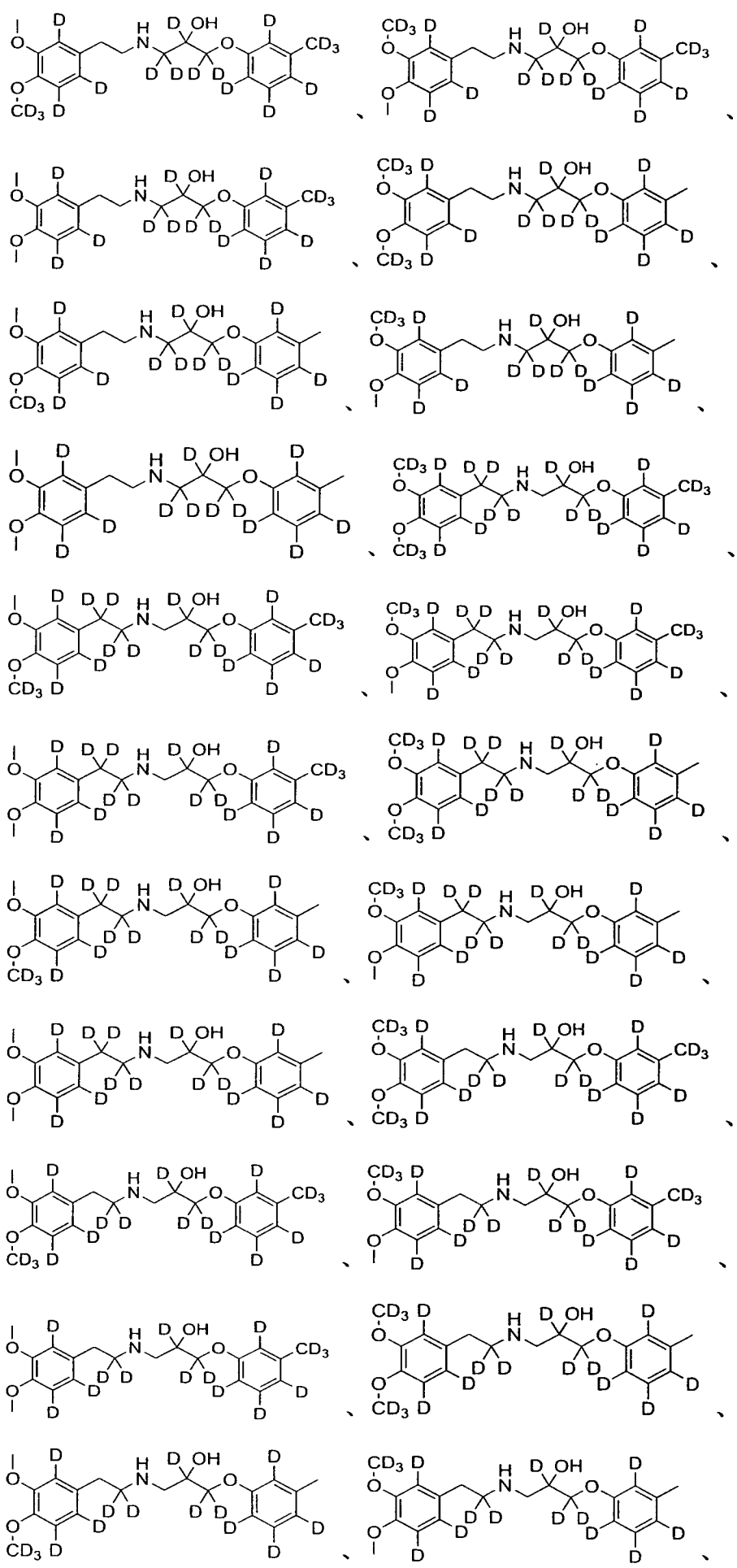
11. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_6 - R_9 係氘。
12. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_{11} 和 R_{12} 係氘。
13. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_{13} 係氘。
14. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_{15} 和 R_{16} 係氘。
15. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{15} 、和 R_{16} 係氘。
16. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 、和 R_{16} 係氘。
17. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_6 - R_9 、 R_{11-13} 、和 R_{15} 、以及 R_{16} 係氘。
18. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{15} 、和 R_{16} 係氘， R_1 係 CD_3 並且 R_2 係 CD_3 。
19. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 、和 R_{16} 係氘， R_1 係 CD_3 ，並且 R_2 係 CD_3 。
20. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 、和 R_{16} 係氘，並且 R_{21} 係 CD_3 。
21. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 、和 R_{16} 係氘， R_1 係 CD_3 ， R_2 係 CD_3 ，並且 R_{21} 係 CD_3 。
22. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_6 - R_9 係氘， R_1 係 CD_3 並且 R_2 係 CD_3 。
23. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_6 - R_9 係氘， R_1 係 CD_3 ， R_2 係 CD_3 ，並且 R_{21} 係 CD_3 。
24. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_6 - R_9 、 R_{11-13} 、和 R_{15} 、以

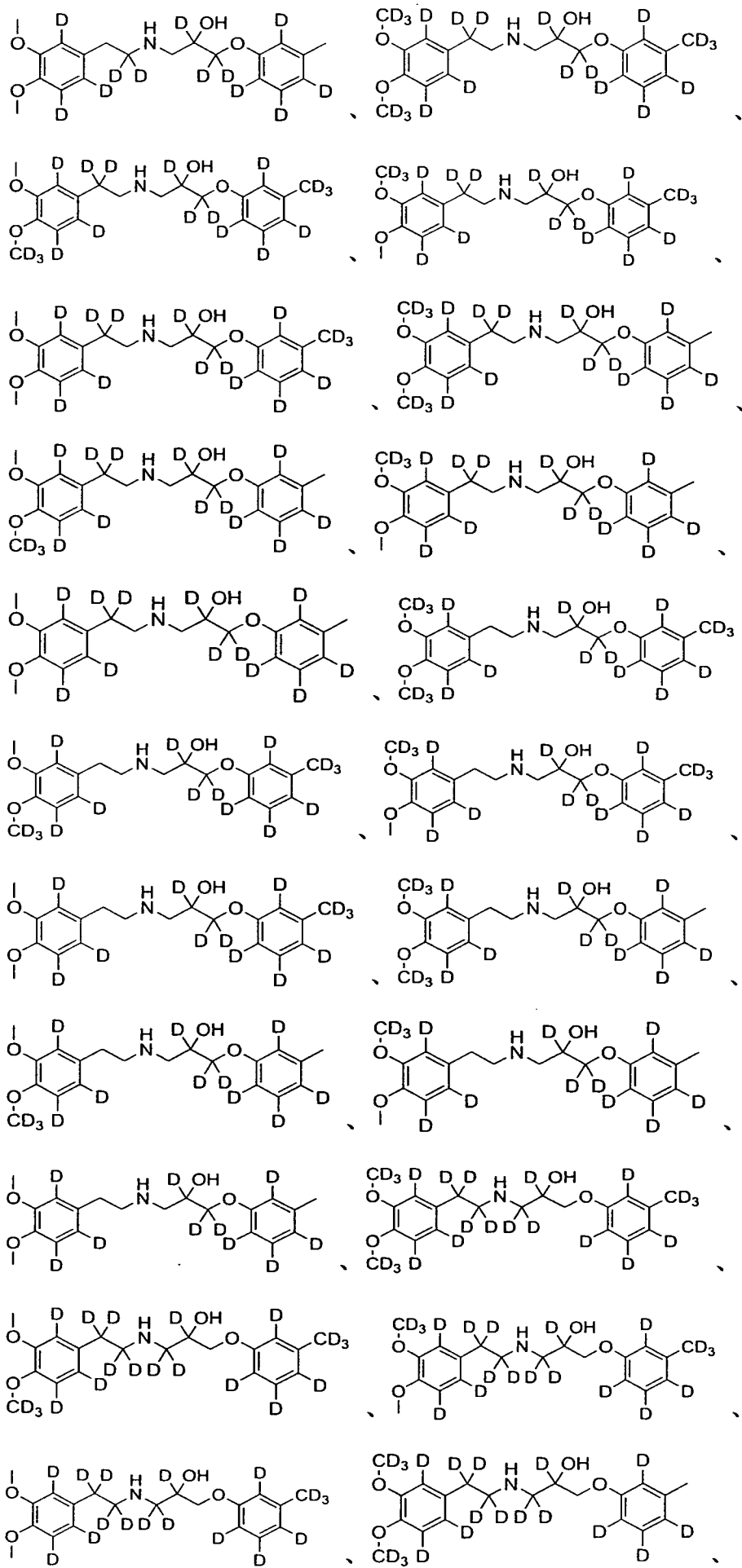
及 R_{16} 係氘， R_1 係 CD_3 並且 R_2 係 CD_3 。

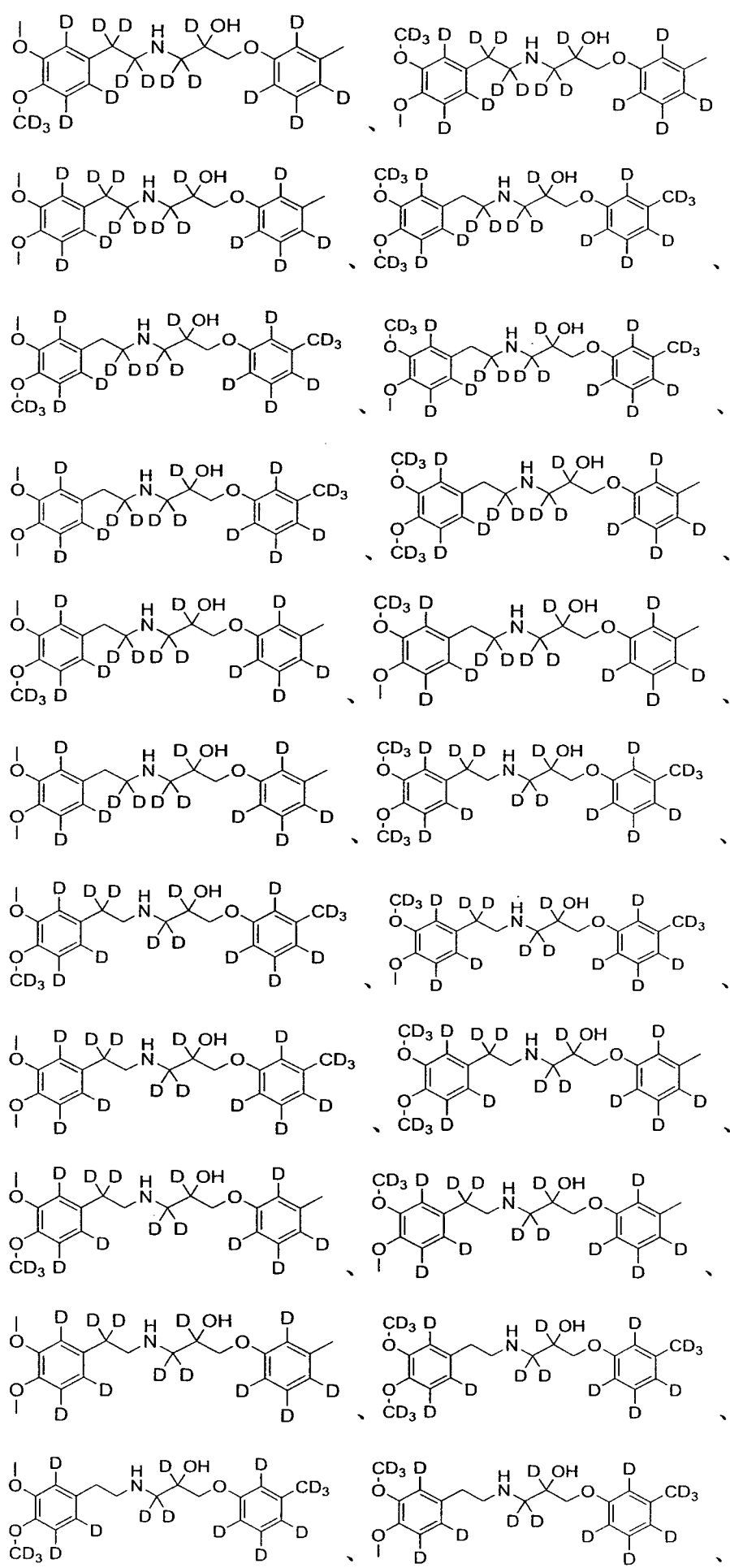
25. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_6 - R_9 、 R_{11-13} 、和 R_{15} 、以及 R_{16} 係氘，並且 R_{21} 係 CD_3 。
26. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R_6 - R_9 、 R_{11-13} 、和 R_{15} 、以及 R_{16} 係氘， R_1 係 CD_3 ， R_2 係 CD_3 ，並且 R_{21} 係 CD_3 。
27. 如申請專利範圍第 1-26 項中任一項所述之化合物，其中 R_1 - R_{21} 中的至少一者獨立地具有不少於約 1% 之氘富集量。
28. 如申請專利範圍第 1-26 項中任一項所述之化合物，其中 R_1 - R_{21} 中的至少一者獨立地具有不少於約 10% 之氘富集量。
29. 如申請專利範圍第 1-26 項中任一項所述之化合物，其中 R_1 - R_{21} 中的至少一者獨立地具有不少於約 50% 之氘富集量。
30. 如申請專利範圍第 1-26 項中任一項所述之化合物，其中 R_1 - R_{21} 中的至少一者獨立地具有不少於約 90% 之氘富集量。
31. 如申請專利範圍第 1-26 項中任一項所述之化合物，其中 R_1 - R_{21} 中的至少一者獨立地具有不少於約 98% 之氘富集量。
32. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中該化合物具有選自下組的結構式，該組由以下各項組成

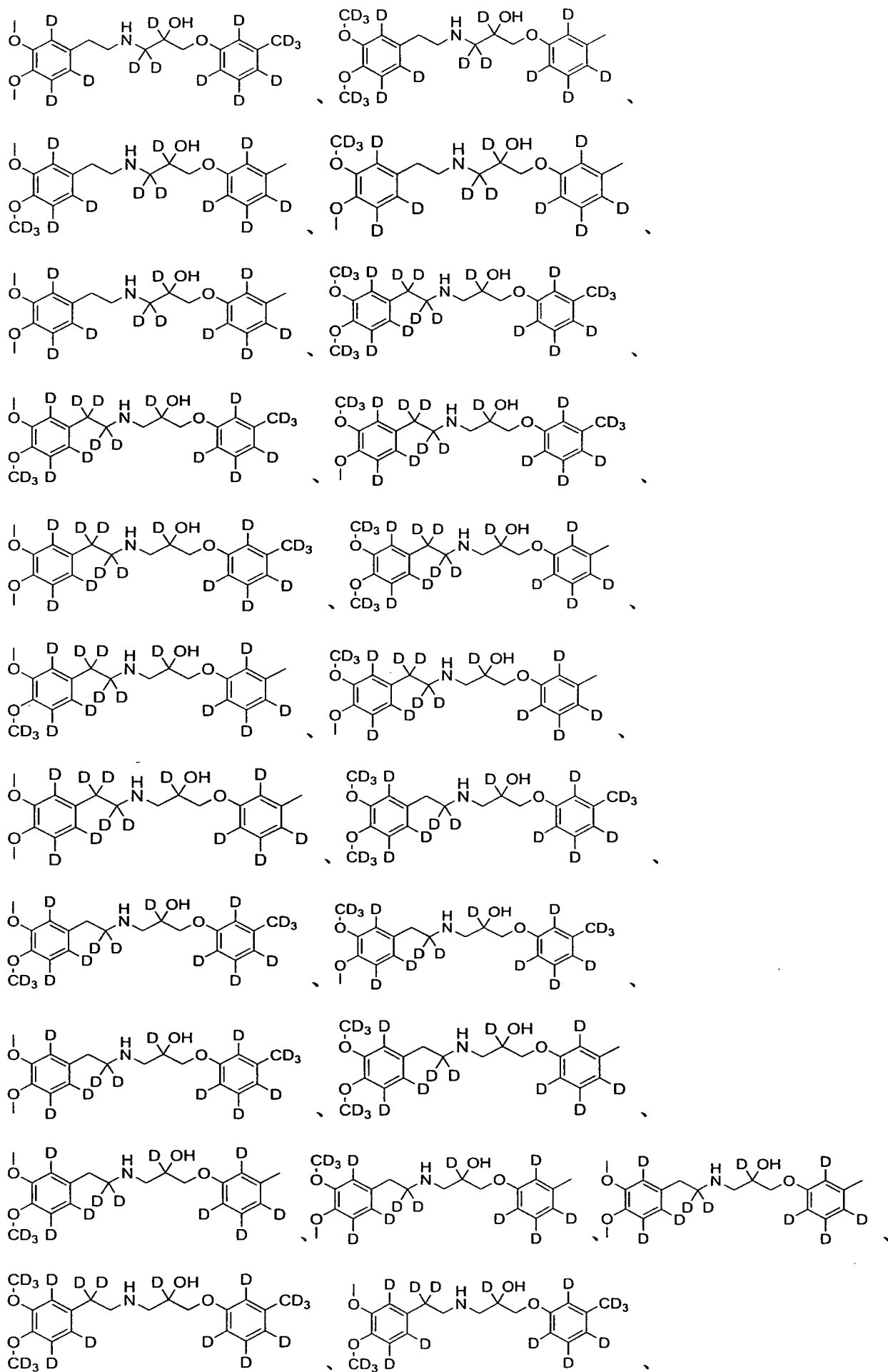


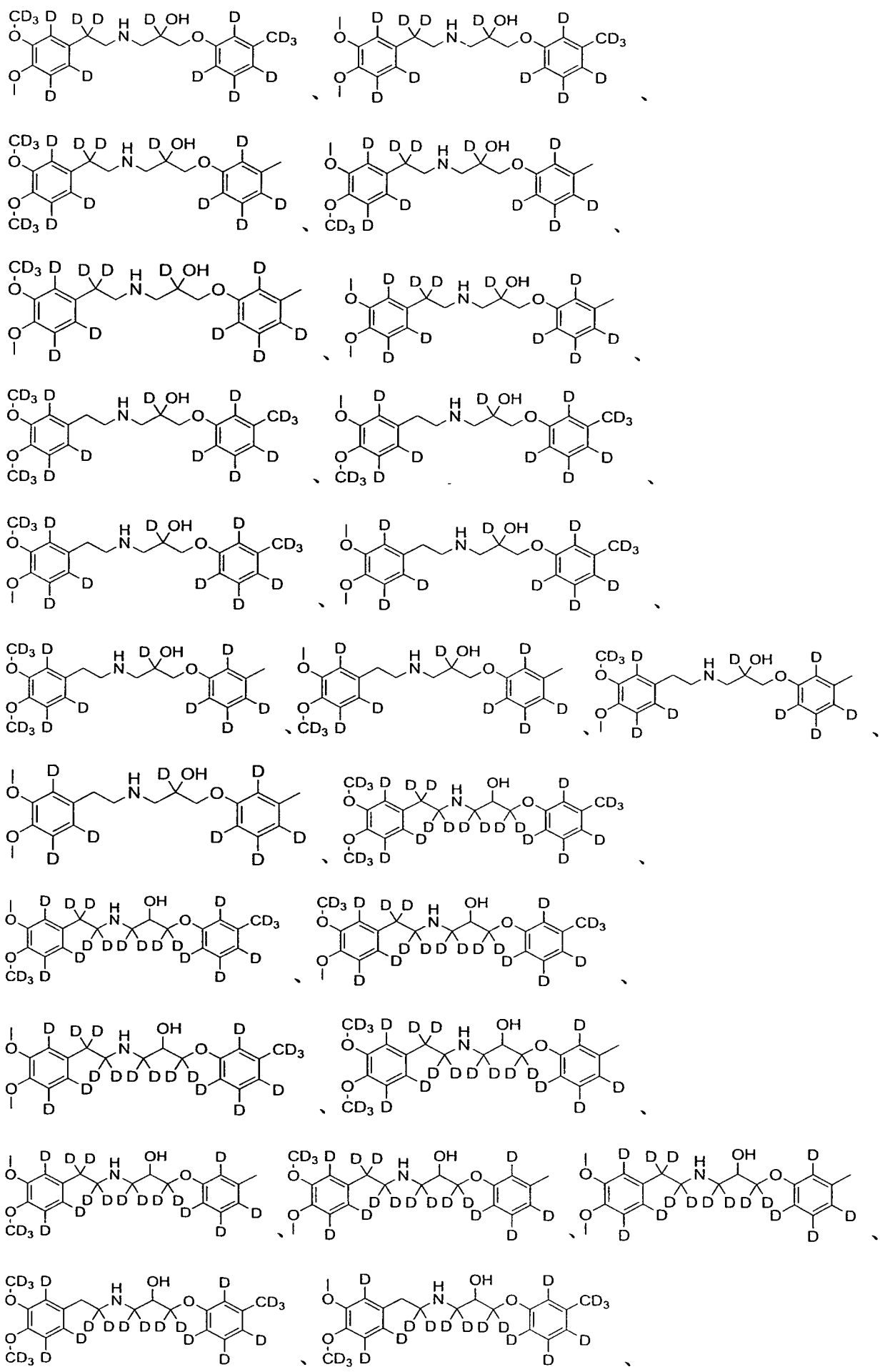


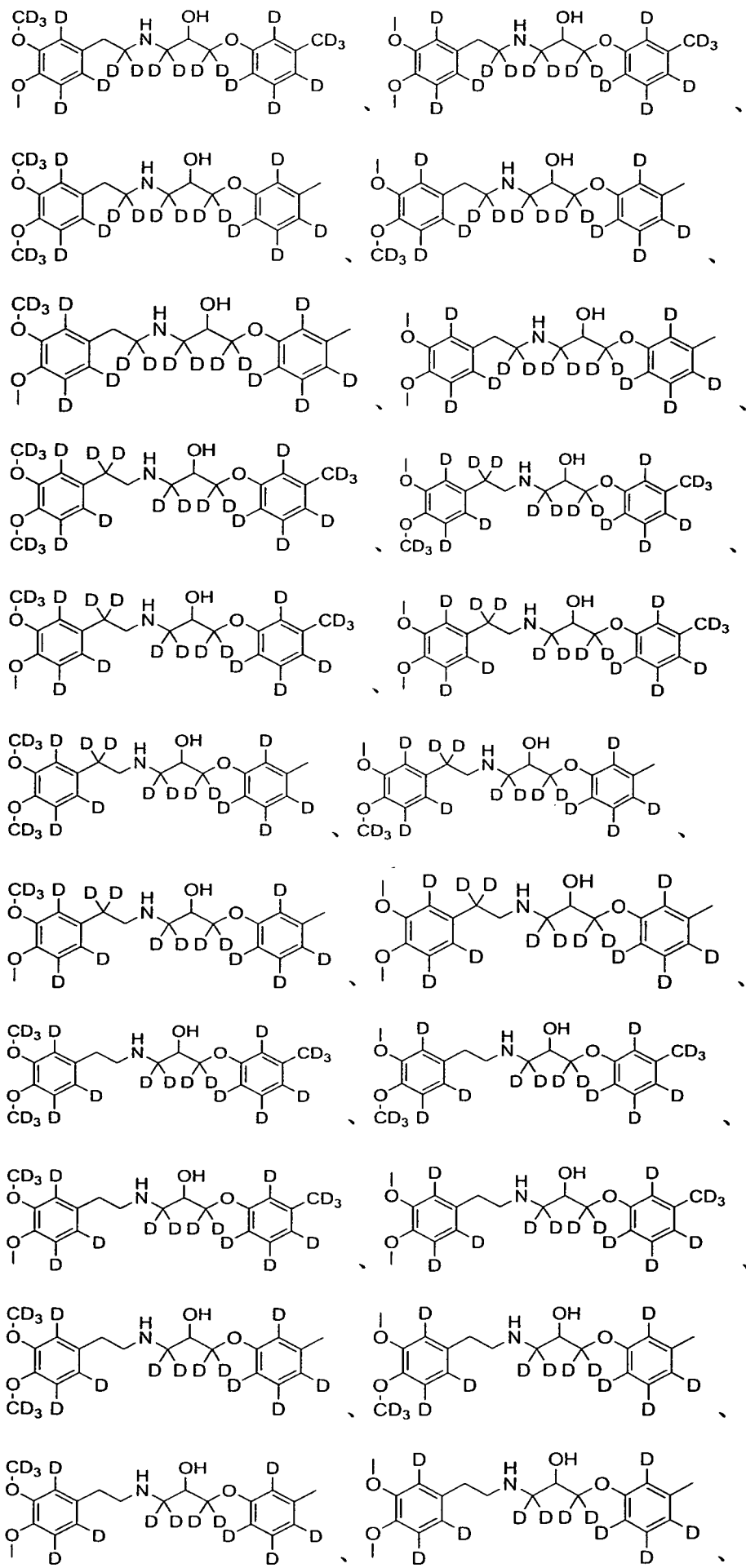


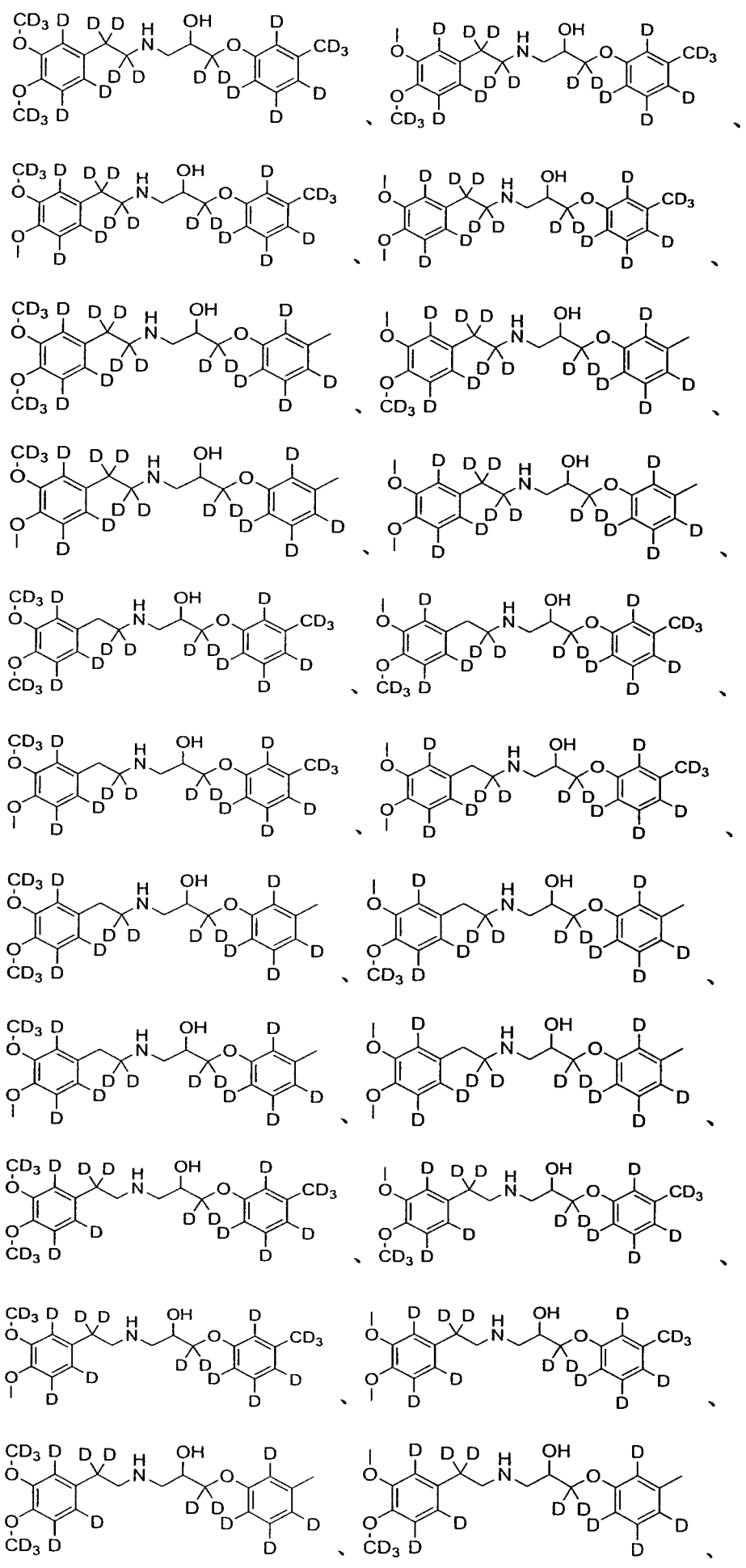


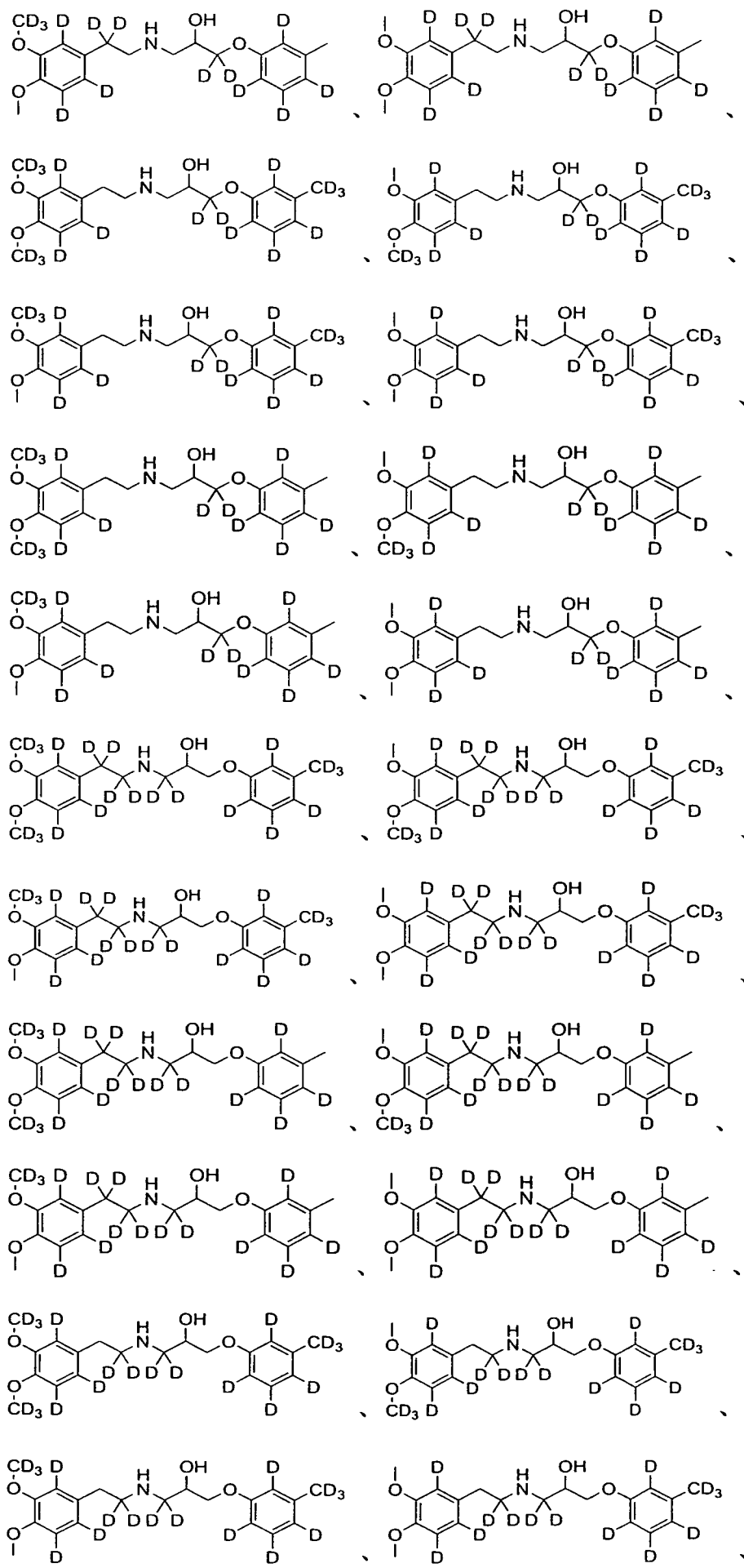


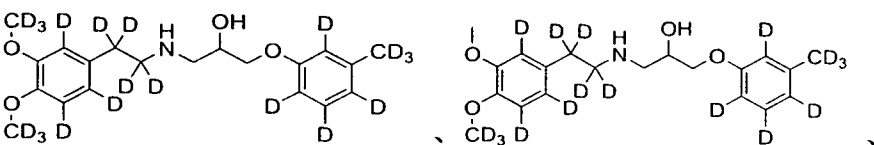


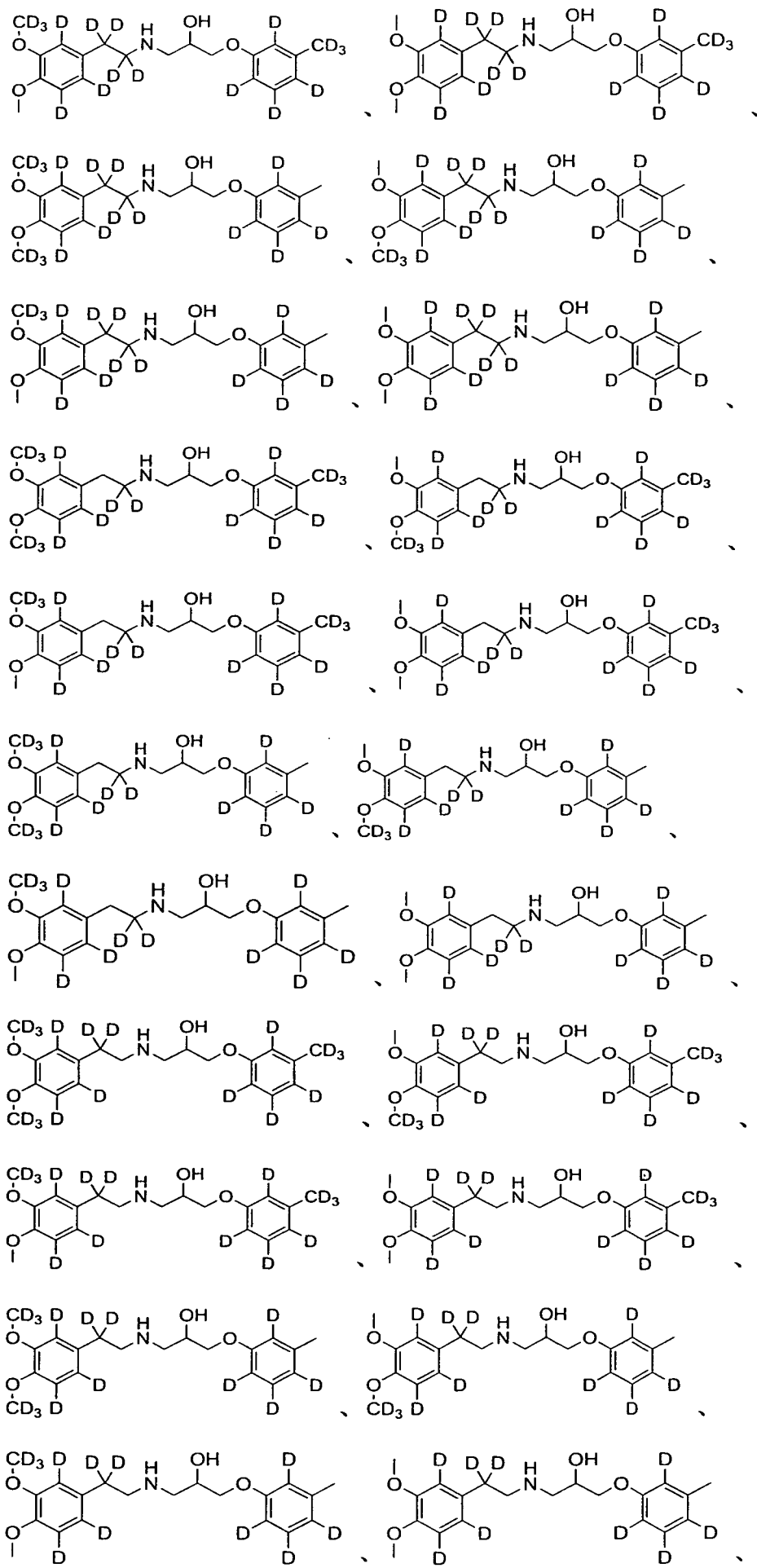


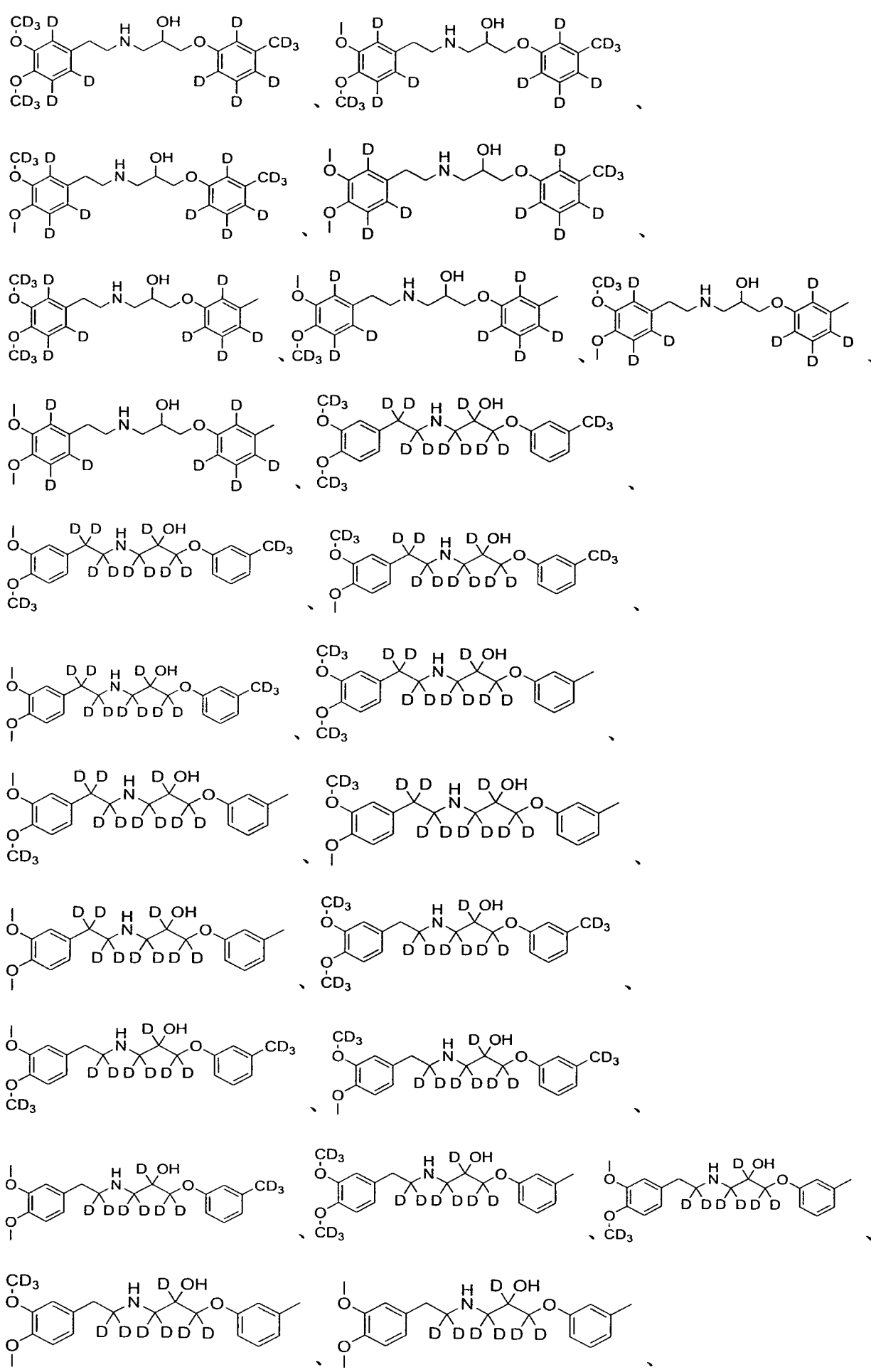


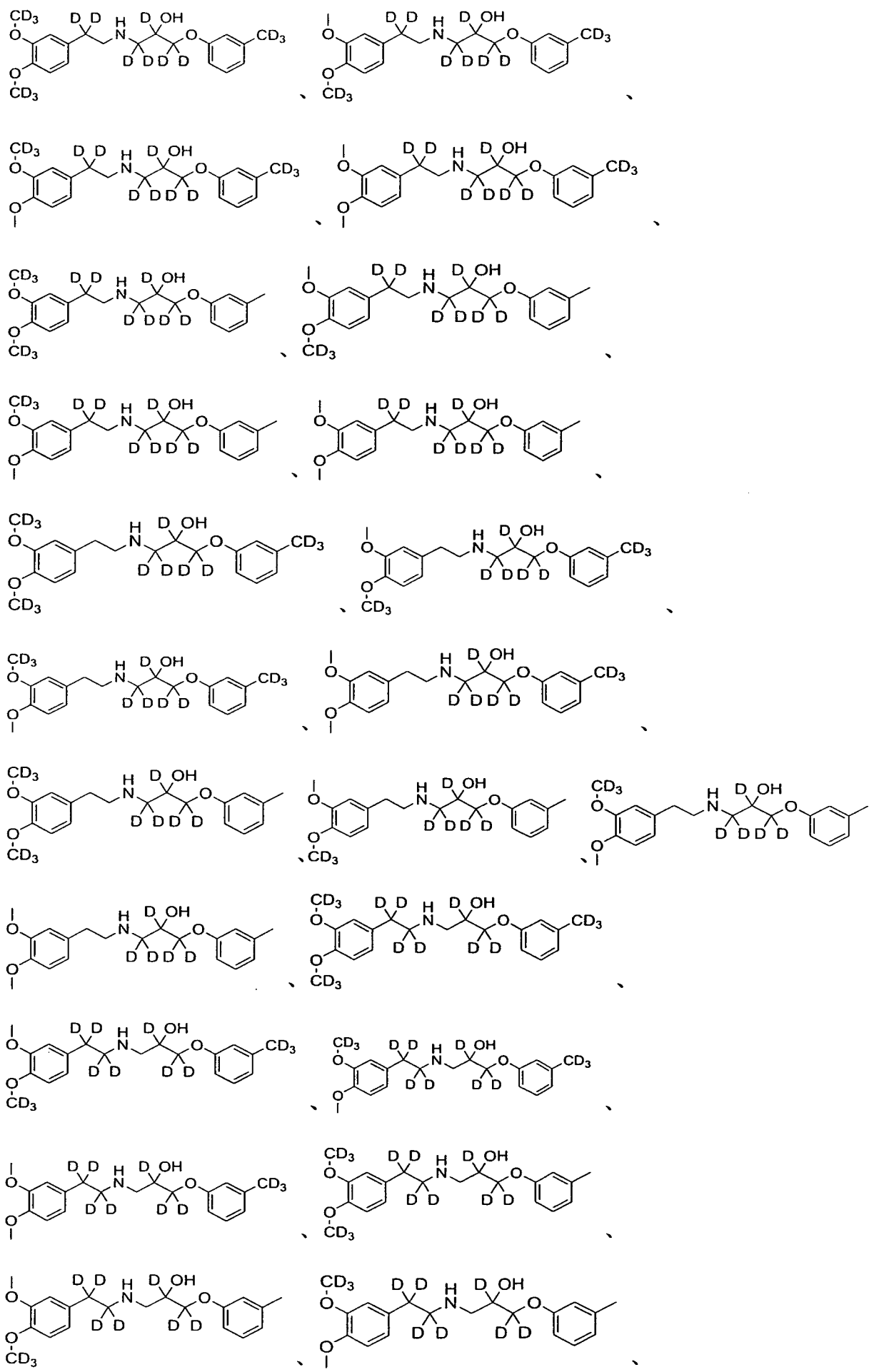


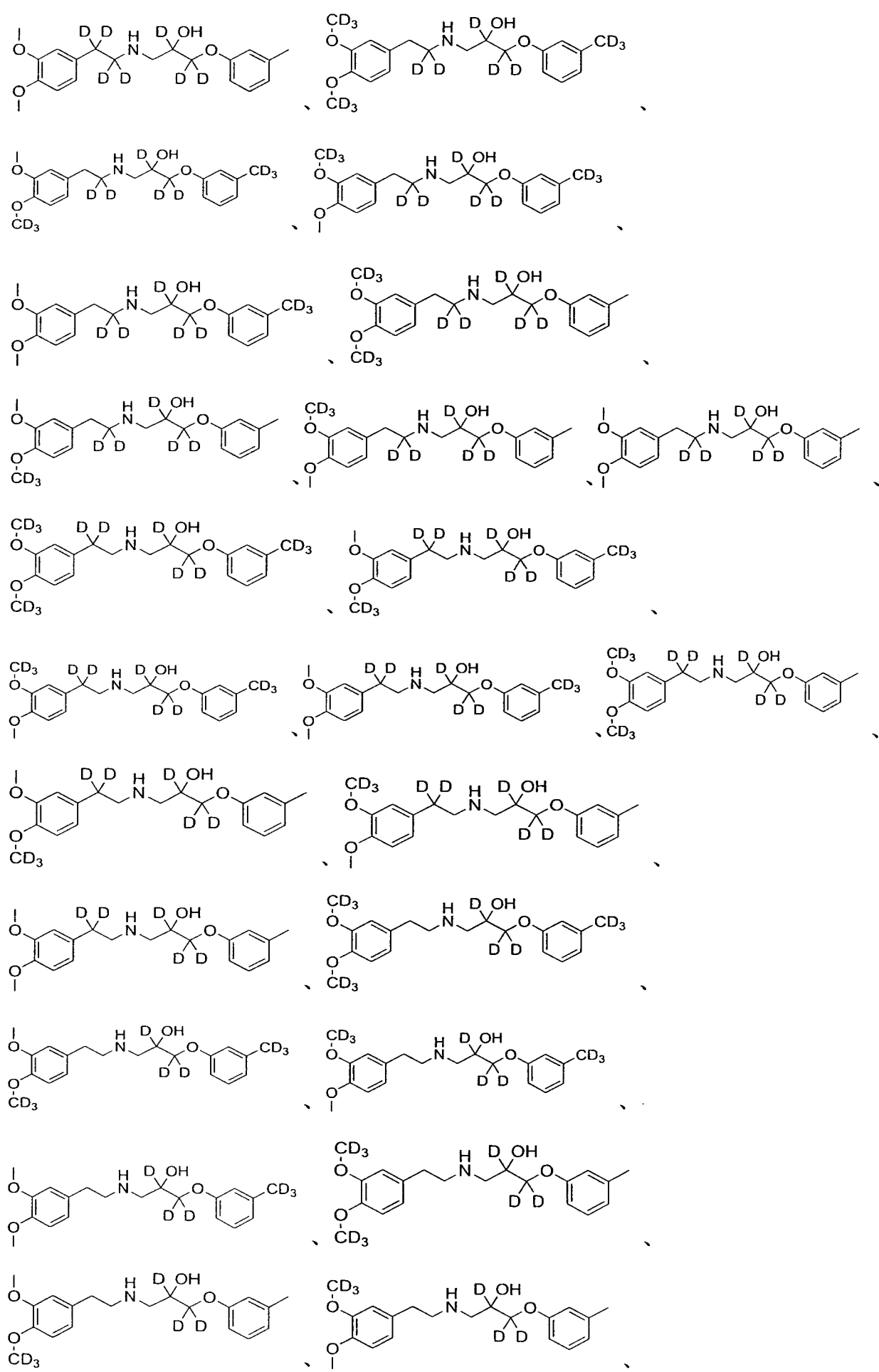


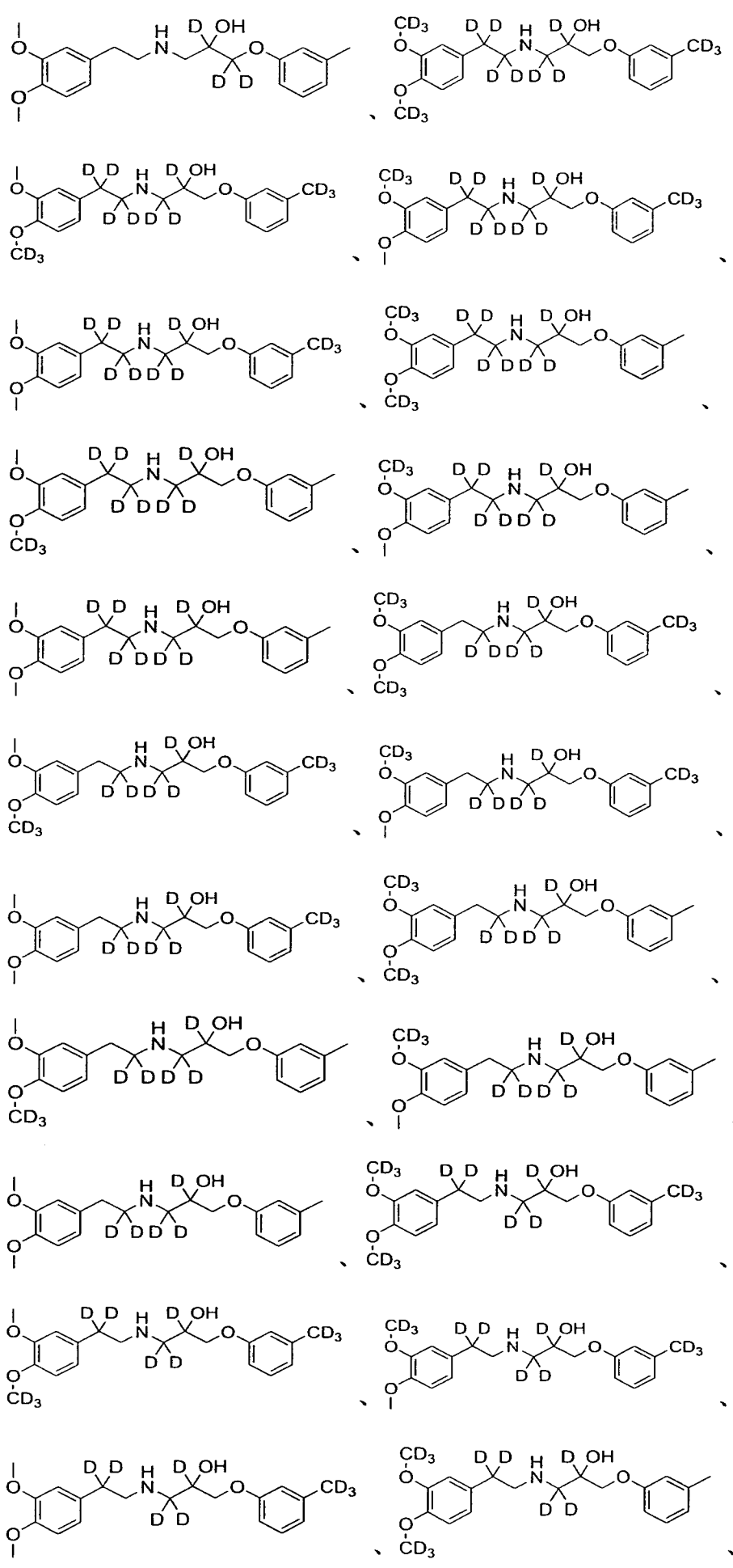




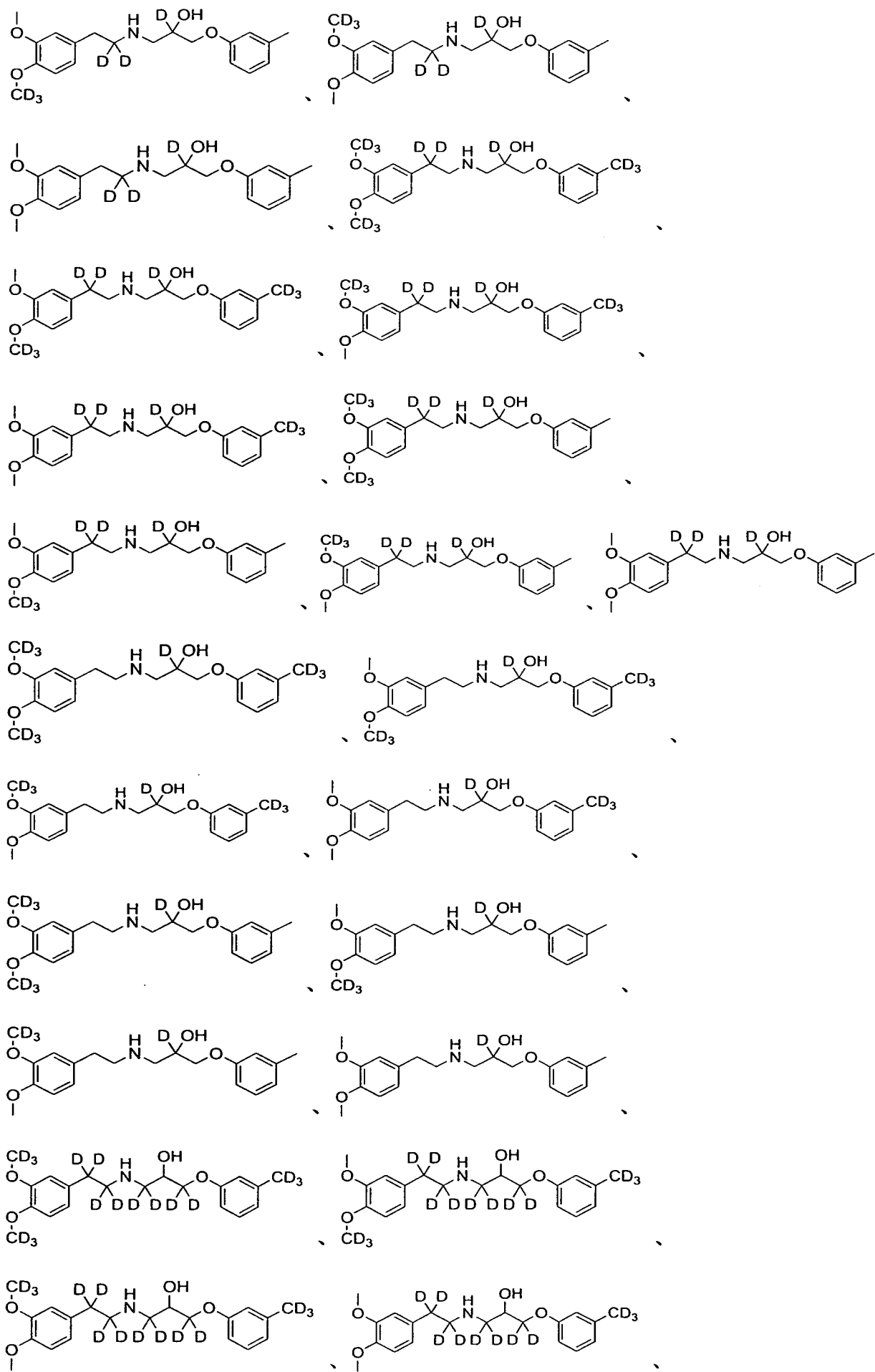


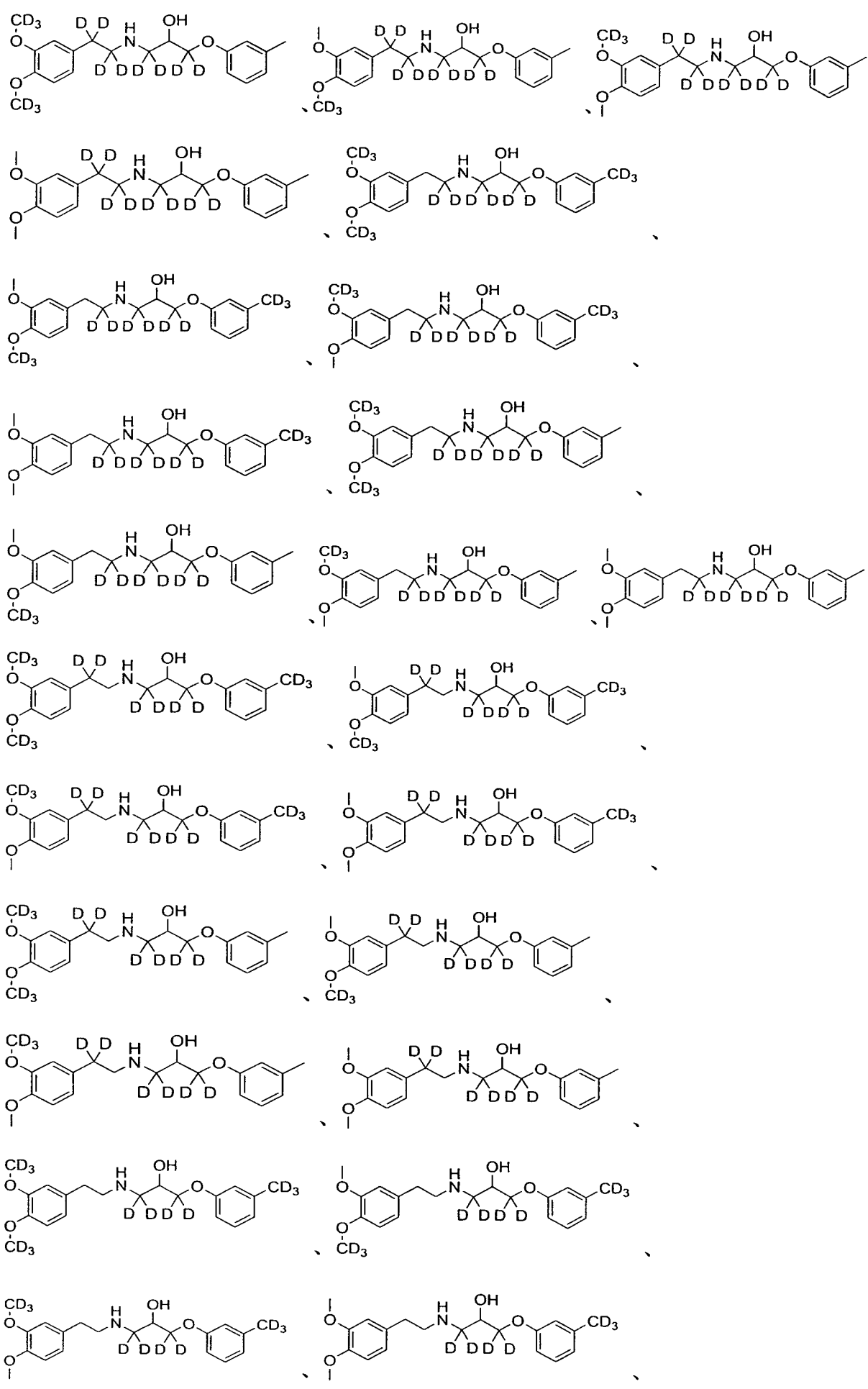


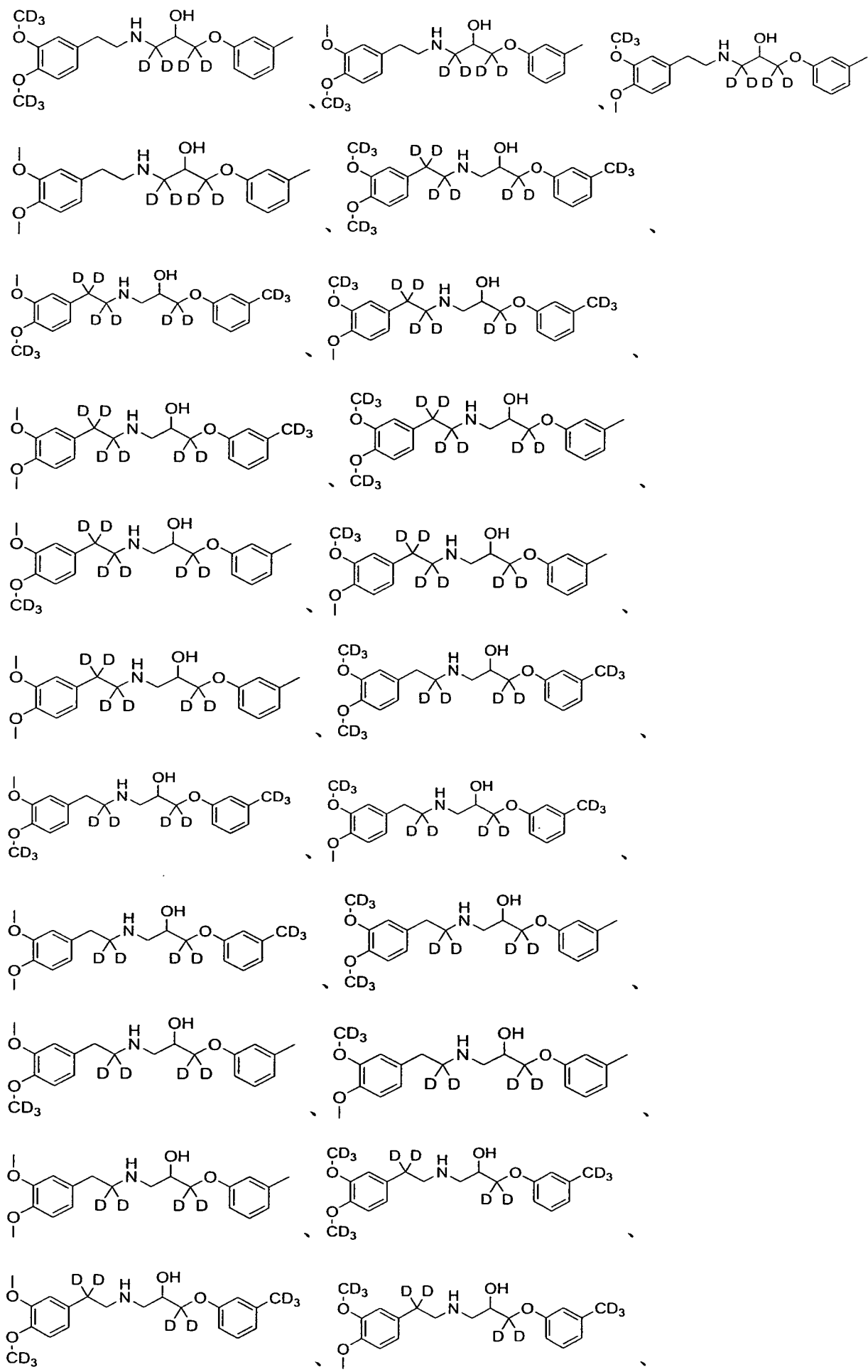


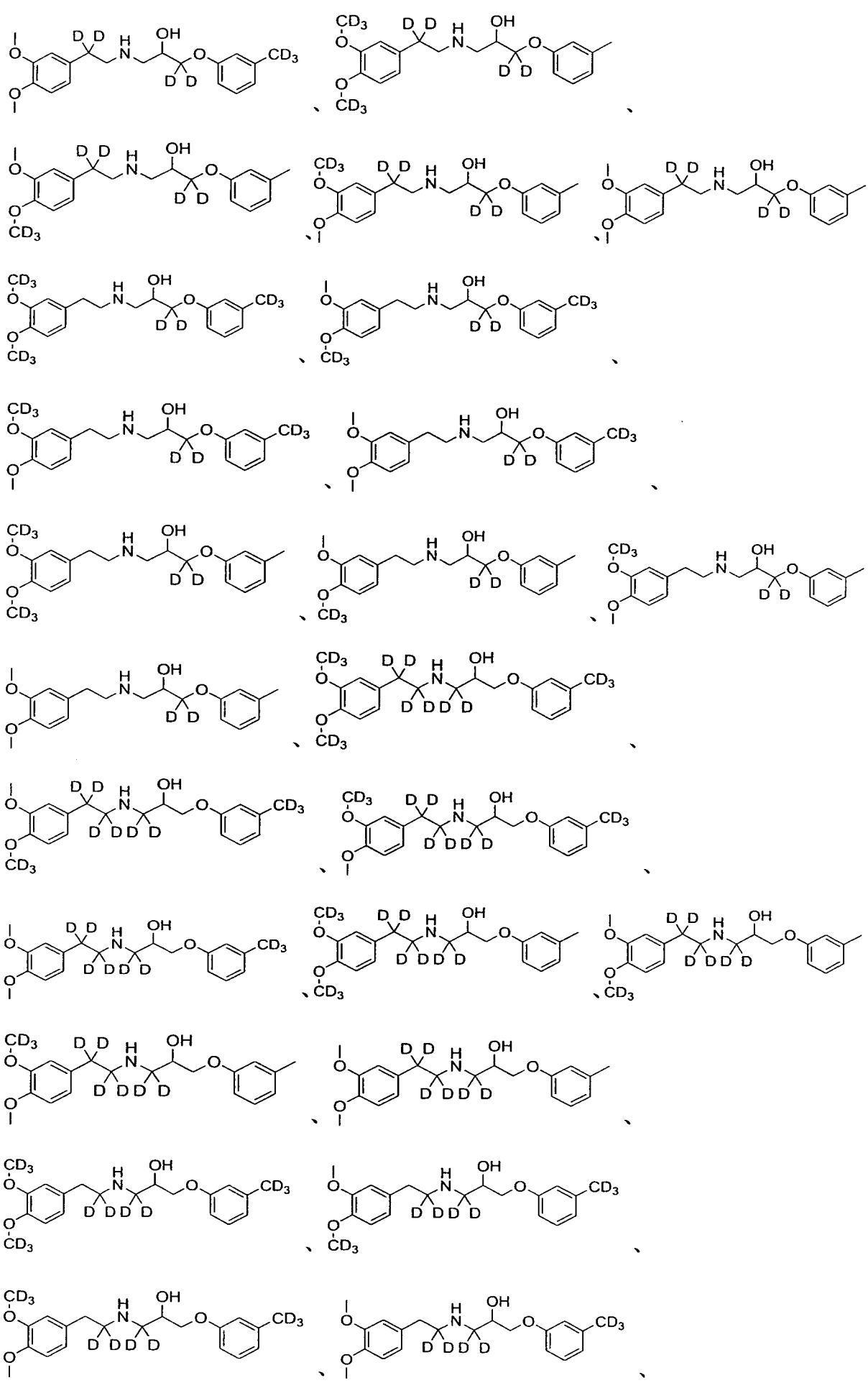


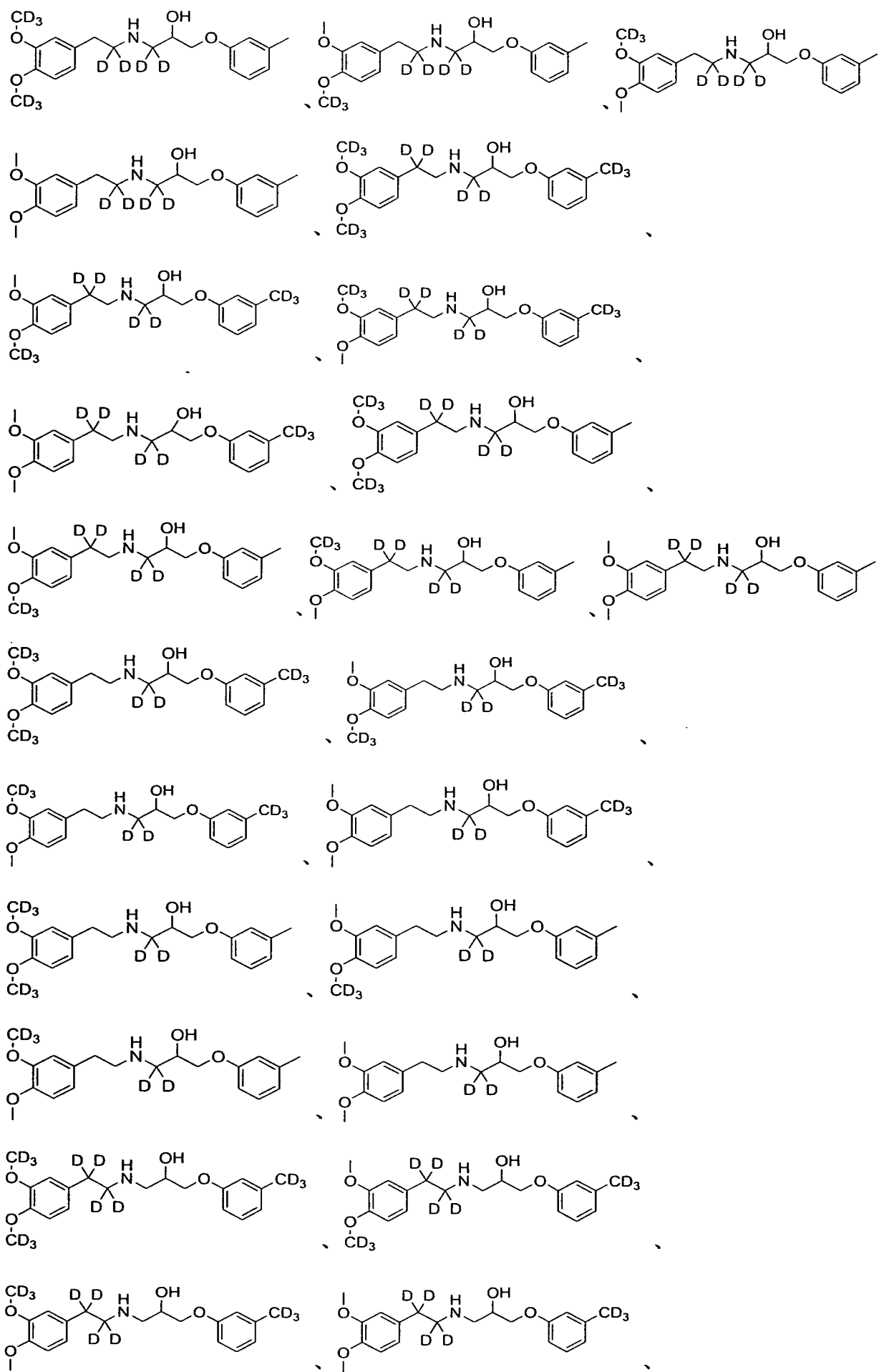


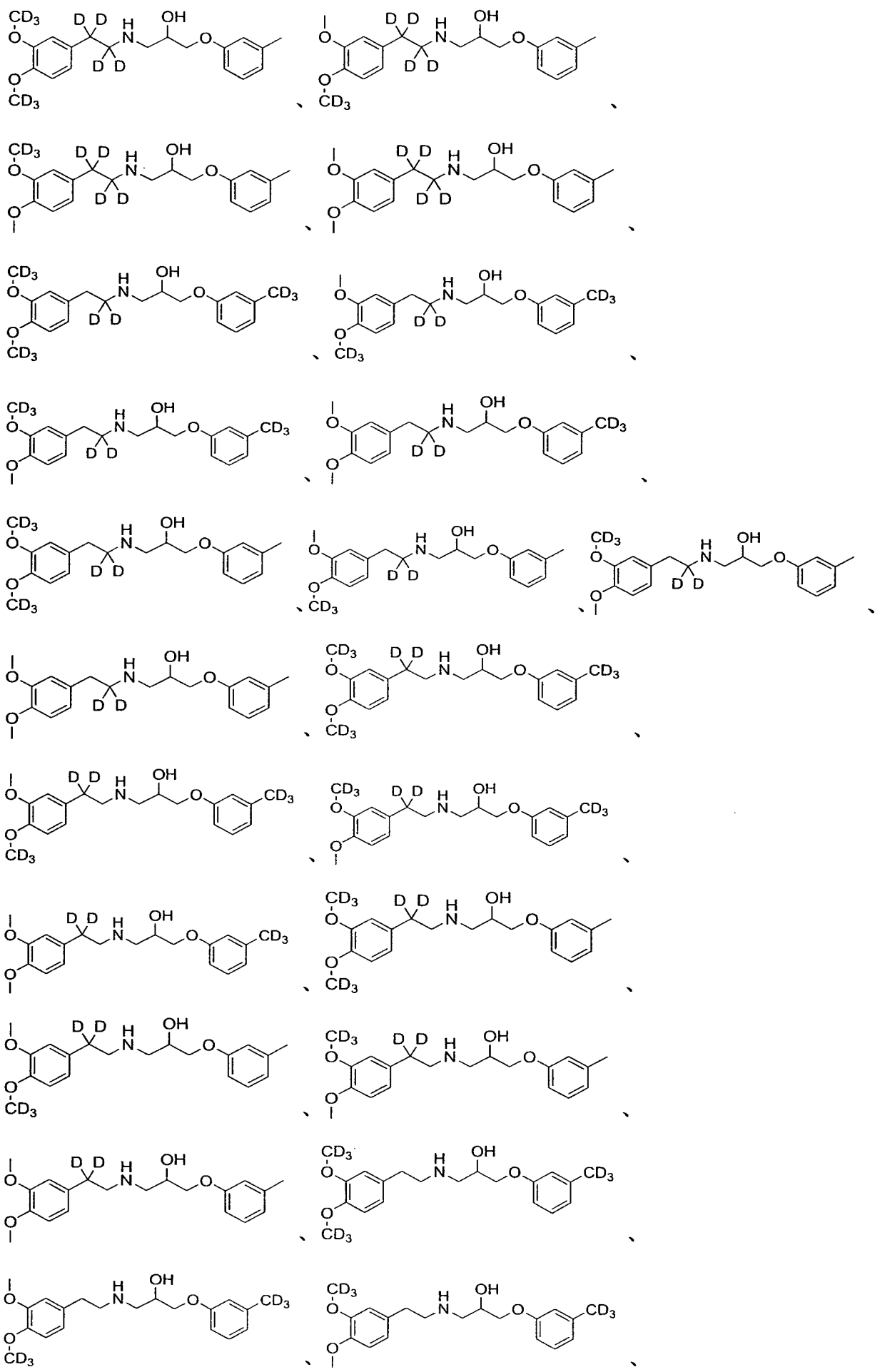


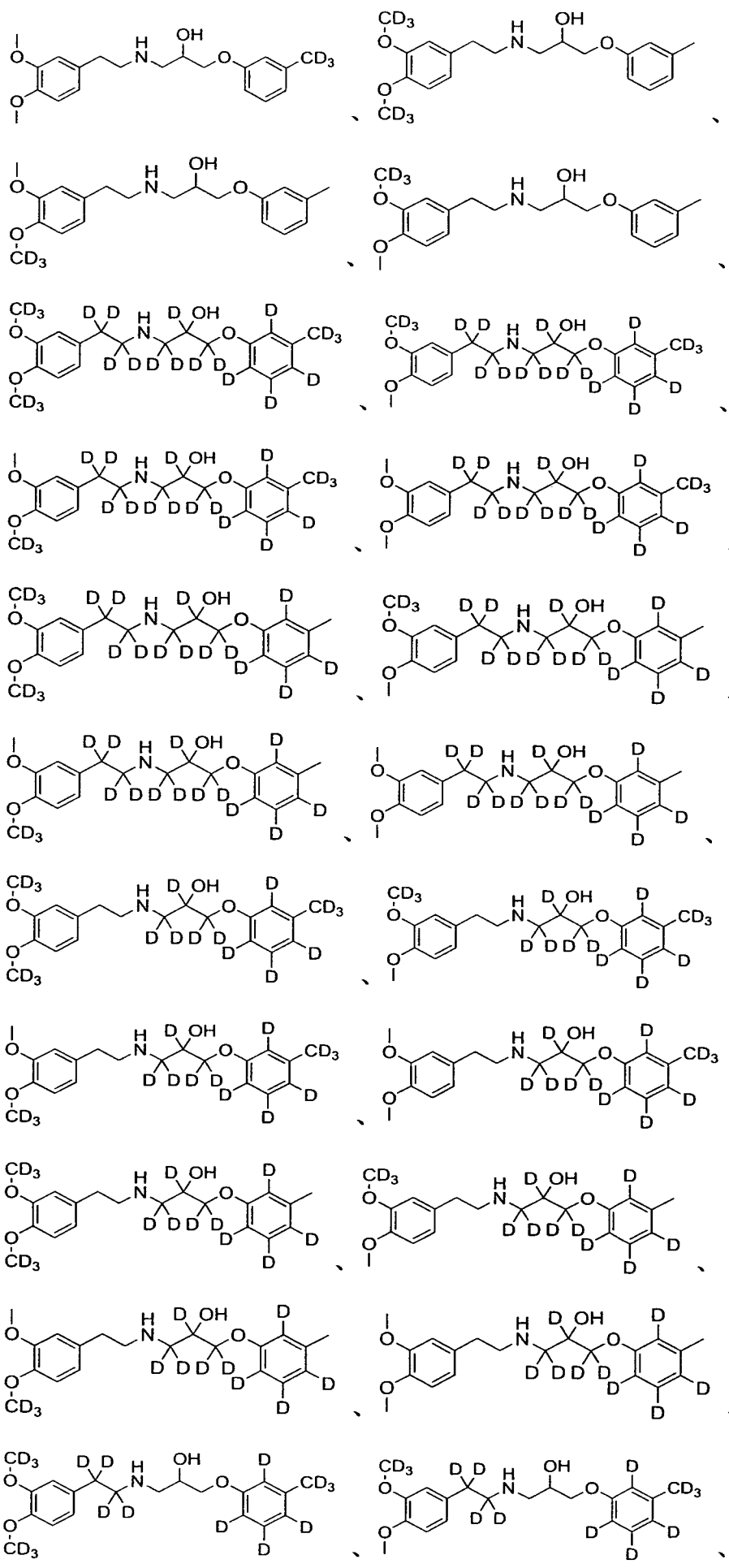








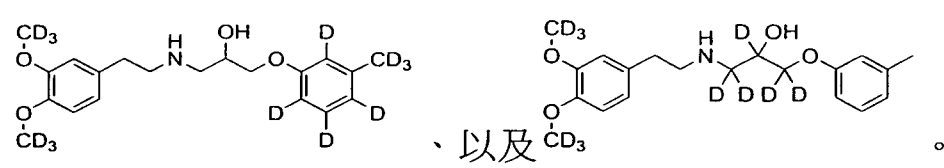




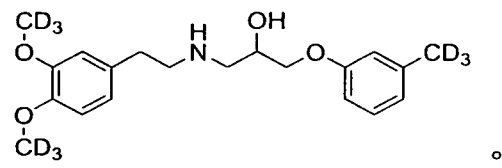


項組成之群組之結構式：

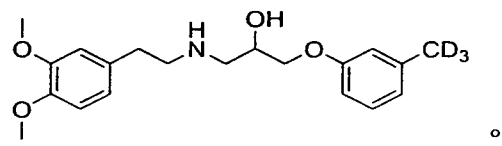




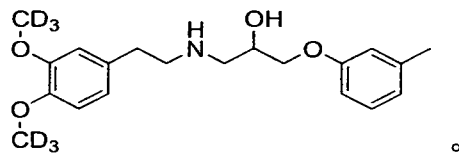
34. 如申請專利範圍第 32 項所述之化合物，其中該化合物具有以下結構式：



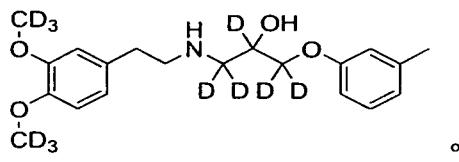
35. 如申請專利範圍第 32 項所述之化合物，其中該化合物具有以下結構式：



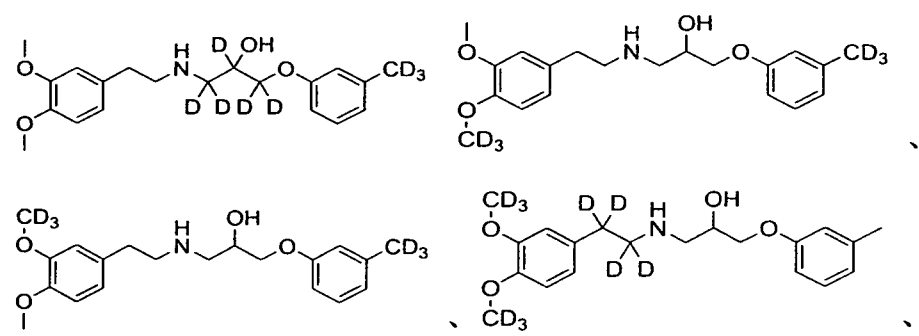
36. 如申請專利範圍第 32 項所述之化合物，其中該化合物具有以下結構式：

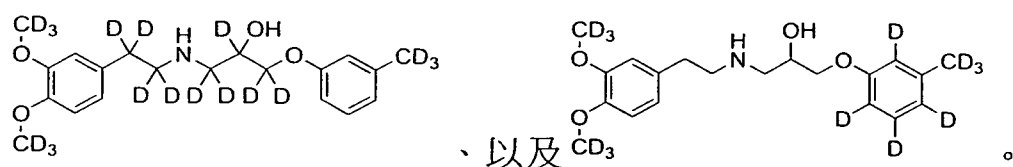


37. 如申請專利範圍第 32 項所述之化合物，其中該化合物具有以下結構式：



38. 如申請專利範圍第 32 項所述之化合物，其中該化合物具有選自由以下各項組成之群組之結構式：



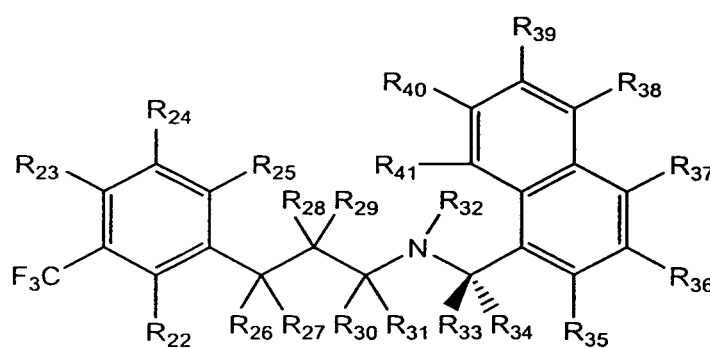


39. 如申請專利範圍第 32-38 項中任一項所述之化合物，其中每個表示為 D 的位置具有不少於約 1% 之氘富集量。
40. 如申請專利範圍第 32-38 項中任一項所述之化合物，其中每個表示為 D 的位置具有不少於約 10% 之氘富集量。
41. 如申請專利範圍第 32-38 項中任一項所述之化合物，其中每個表示為 D 的位置具有不少於約 50% 之氘富集量。
42. 如申請專利範圍第 32-38 項中任一項所述之化合物，其中每個表示為 D 的位置具有不少於約 90% 之氘富集量。
43. 如申請專利範圍第 32-38 項中任一項所述之化合物，其中每個表示為 D 的位置具有不少於約 98% 之氘富集量。
44. 醫藥組成物，包含如申請專利範圍第 1-43 項中任一項所述之化合物連同藥學上可接受之載體。
45. 用於治療 VMAT2 誘發的障礙的方法，該方法包括向對其有需要的患者給予治療有效量的如申請專利範圍第 1-43 項中任一項所述之化合物。
46. 如申請專利範圍第 45 項所述之方法，其中該障礙選自由以下各項組成之群組：慢性過份運動運動障礙，妥瑞氏症，帕金森氏病，杭丁頓氏症，杭丁頓氏舞蹈病，西登哈姆氏舞蹈病，遲發性運動障礙/肌肉緊張不足，帕金森氏病左旋多巴引起運動困難，左旋多巴引起運動困難，運動失調，皮質基底核退化症，運動困難（陣發性），肌肉緊張不足（全身性、分節性、局部性）（包括眼瞼痙攣、痙攣性斜頸（頸部肌肉緊張不足）、

書寫痙攣（肢體肌肉緊張不足）、喉肌肉緊張不足（痙攣性發聲障礙）、和口下頷肌肉緊張不足），自發性震顫，遺傳性痙攣性截癱，多系統萎縮（夏伊-德雷格症候群），肌陣攣，進行性核上性麻痺，不寧腿症候群，雷特氏症候群，由於中風的痙攣，大腦性麻痺，多發性硬化症，脊髓損傷或腦損傷，抽搐，威爾遜氏病，對立違反抗疾患，杭丁頓氏症樣疾病（HDL1、HDL2 和 HDL3），良性遺傳性舞蹈病，神經棘細胞增殖，具有腦鐵累積的神經退行疾病（NBIA），手足徐動病，弗裡德賴希運動失調，脊髓小腦性失調症，多系統萎縮，丘腦底核萎縮，動眼運用不能型運動失調（類型 1 和 2），運動失調性毛細血管擴張，局部性肌肉緊張不足，特發性肌肉緊張不足（例如奧本海姆肌肉緊張不足和斜頸），肌肉緊張不足疊加綜合症，繼發性肌肉緊張不足，杜興氏肌肉失養症，以及唐氏症候群。

47. 如申請專利範圍第 45 項所述之方法，該方法進一步包括給予另外的治療劑。

48. 如申請專利範圍第 47 項所述之方法，其中該另外的治療劑係具有結構式 II 之化合物：



(II)

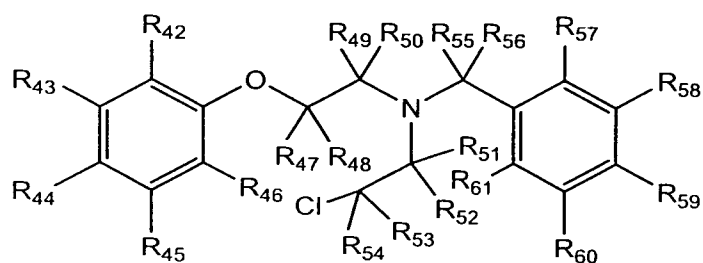
或其鹽，其中：

R_{22} - R_{32} 和 R_{34} - R_{41} 獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和氘；

R_{33} 選自由以下各項組成之群組： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{D}$ ； $-\text{CD}_2\text{H}$ 、和
 $-\text{CD}_3$ ；並且

R_{22} - R_{41} 中的至少一者係氘或包含氘。

49. 如申請專利範圍第 47 項所述之方法，其中該另外的治療劑係具有結構式 III 之化合物：



(III)

或其鹽，其中：

R_{42} - R_{49} 和 R_{51} - R_{61} 獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和氘；

R_{50} 選自由以下各項組成之群組： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{D}$ ； $-\text{CD}_2\text{H}$ 、和
 $-\text{CD}_3$ ；並且

R_{42} - R_{61} 中的至少一者係氘或包含氘。

50. 如申請專利範圍第 47 項所述之方法，其中該另外的治療劑選自由以下各項組成之群組：丁苯那吡、二氫丁苯那吡、丁苯那吡的氘化類似物、和二氫丁苯那吡的氘化類似物。

51. 如申請專利範圍第 45 項所述之方法，該方法進一步導致至少一種選自由以下各項組成之群組之效果：

a. 與非同位素富集的化合物相比，該化合物或其代謝物的血漿水平方面減小的個體間差異；

- b. 與非同位素富集的化合物相比，該化合物在其每劑量單位下提高的平均血漿水平；
 - c. 與非同位素富集的化合物相比，該化合物在其每劑量單位下至少一種代謝物的降低的平均血漿水平；
 - d. 與非同位素富集的化合物相比，該化合物在其每劑量單位下至少一種代謝物的提高的平均血漿水平；以及
 - e. 與非同位素富集的化合物相比，在治療過程中在該化合物每劑量單位下該受試者中改進的臨床療效。
- 52. 如申請專利範圍第 45 項所述之方法，該方法進一步導致至少兩種選自由以下各項組成之群組之效果：
 - a. 與非同位素富集的化合物相比，該化合物或其代謝物的血漿水平方面減小的個體間差異；
 - b. 與非同位素富集的化合物相比，該化合物在其每劑量單位下提高的平均血漿水平；
 - c. 與非同位素富集的化合物相比，該化合物在其每劑量單位下至少一種代謝物的降低的平均血漿水平；
 - d. 與非同位素富集的化合物相比，該化合物在其每劑量單位下至少一種代謝物的提高的平均血漿水平；以及
 - e. 與非同位素富集的化合物相比，在治療過程中在該化合物每劑量單位下該受試者中改進的臨床療效。
- 53. 如申請專利範圍第 45 項所述之方法，其中與對應的非同位素富集的化合物相比，該方法實現該受試者中至少一種以多態方式表現的細胞色素

P₄₅₀ 亞型對該化合物在其每劑量單位下減少的代謝。

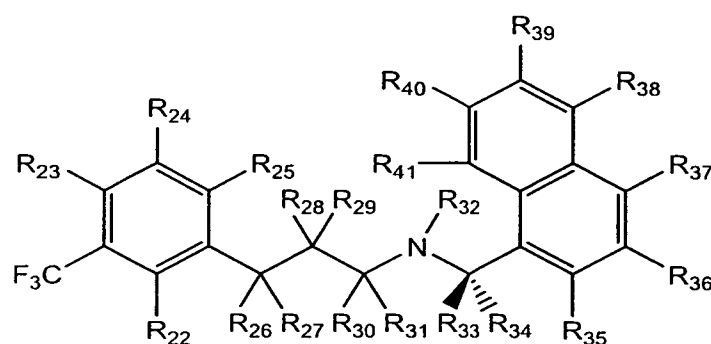
54. 如申請專利範圍第 53 項所述之方法，其中該細胞色素 P₄₅₀ 亞型選自由以下各項組成之群組：CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、以及 CYP2D6。
55. 如申請專利範圍第 45 項所述之方法，其中該化合物特徵在於在其每劑量單位下與非同位素富集的化合物相比，該受試者中至少一種細胞色素 P₄₅₀ 或單胺氧化酶亞型的降低的抑制。
56. 如申請專利範圍第 55 項所述之方法，其中該細胞色素 P₄₅₀ 或單胺氧化酶亞型選自由以下各項組成之群組：CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、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、以及 MAO_B。
57. 如申請專利範圍第 45 項所述之方法，其中與對應的非同位素富集的化合物相比，該方法減少診斷性肝膽功能端點方面的有害變化。
58. 如申請專利範圍第 57 項所述之方法，其中該診斷性肝膽功能端點選自由以下各項組成之群組：丙胺酸轉胺酶（“ALT”）、血清麩胺酸丙酮酸轉胺酶（“SGPT”）、天冬胺酸轉胺酶（“AST”、“SGOT”）、ALT/AST 比率、血清醛縮酶、鹼性磷酸酶（“ALP”）、氨水平、膽紅素、γ-穀胺

醯轉胺酶 (“GGTP”、“ γ -GTP”、“GGT”)、亮胺酸胺肽酶 (“LAP”)、
肝生檢、肝臟超音波檢查、肝臟核掃描、5'-核苷酸酶、以及血蛋白。

59. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，用作藥物。

60. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，用於在製造以下藥物中使用，該
藥物用於預防或治療藉由抑制 VMAT2 而改善的障礙。

61. 一種具有結構式 II 之化合物



(II)

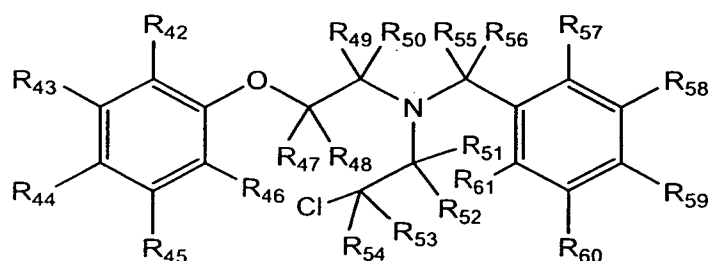
或其鹽，其中：

R_{22} - R_{32} 和 R_{34} - R_{41} 獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和氘；

R_{33} 選自由以下各項組成之群組： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{D}$ ； $-\text{CD}_2\text{H}$ 、和
 $-\text{CD}_3$ ；並且

R_{22} - R_{41} 中的至少一者係氘或包含氘。

62. 一種具有結構式 III 之化合物



(III)

或其鹽，其中：

R_{42} - R_{49} 和 R_{51} - R_{61} 獨立地選自由以下各項組成之群組：氫和氖；

R_{50} 選自由以下各項組成之群組： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{D}$ ； $-\text{CD}_2\text{H}$ 、和
 $-\text{CD}_3$ ；並且

R_{42} - R_{61} 中的至少一者係氖或包含氖。