(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115350184 A
(43)申请公布日 2022.11.18

(21)申请号 202210965451.3

(22)申请日 2021.01.10

(30)优先权数据
62/959,534 2020.01.10 US
62/959,769 2020.01.10 US
62/980,053 2020.02.21 US
63/022,484 2020.05.09 US

(62)分案原申请数据
202180008853.8 2021.01.10

(71)申请人 康圣博施医药有限公司
地址 美国纽约州

(72)发明人 刘爽 约翰·麦基 P·R·古佐 崔文革

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 孟凡宏 谢燕军

(51)Int.Cl.
A61K 31/444(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/44(2006.01)
A61K 31/501(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 25/26(2006.01)
A61P 25/08(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/22(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
A61P 21/00(2006.01)
A61P 25/14(2006.01)

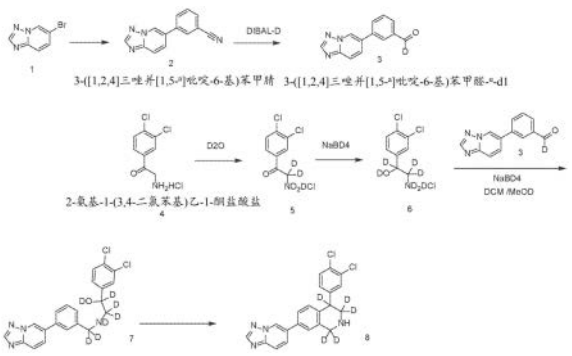
权利要求书13页 说明书62页 附图36页

(54)发明名称

药物的治疗组合以及其使用方法

(57)摘要

提供了药物的治疗组合或制剂,所述药物的治疗组合或制剂包含三重单胺再摄取抑制剂、黑色素浓缩激素受体1(MCHR1)拮抗剂和二氮嗪或其制剂以及其各种组合、这些与其它药物或活性剂的组合。提供了使用如本文提供的药物的治疗组合和制剂治疗各种病况,包括遗传证实的综合征和疾病的方法。提供了用于施用三重单胺再摄取抑制剂(TRI)、黑色素浓缩激素受体1(MCHR1)拮抗剂和二氮嗪或二氮嗪或其制剂的方法,所述药剂的剂量使用本文提供的方法确定,所述方法包括用于安全和可预测的滴定以及确定初始治疗剂量的经验方法;用于安全和可预测的滴定以及确定所述初始治疗剂量并确定最低治疗剂量或确定最佳有效剂量的基于模型的方法,包括使用贝叶斯药物计量学模型。



CN 115350184 A

1.一种用于治疗、改善疾病或病况、减缓其进展、减轻其症状、减少与其相关的不良事件或预防所述疾病或病况的方法,所述疾病或病况包括以下各者或与以下各者相关:

摄食过量(任选地由HQ-CT评估),

中度至重度暴食症(BED),

神经性贪食症,

肥胖的管理,任选地进一步包括体重减轻的管理和体重减轻的维持,或任选地进一步包括作为低热量饮食的辅助或用于长期体重管理的增加的体力活动,

早发性病态肥胖,

非酒精性脂肪性肝炎(NASH),

非酒精性脂肪肝病(NAFLD),

原发性硬化性胆管炎(PSC),

原发性胆汁性肝胆管炎(PBC),

炎症性肠病(IBD)或肠易激综合征(IBS),

II型糖尿病,

下丘脑损伤诱发的肥胖,

强迫症(OCD),

破坏性情绪失调障碍(DMDD),

对立违抗性障碍(ODD),

抠皮症,

拔毛癖,

间歇性暴怒症(IED),

白天过度嗜睡(EDS),

与嗜睡症和睡眠呼吸暂停相关的白天过度嗜睡,

与嗜睡症相关的白天过度嗜睡,

与中枢性或阻塞性睡眠呼吸暂停相关的白天过度嗜睡,

嗜睡症,

根据国际睡眠障碍分类-第三版(ICSD-3)的1型嗜睡症(NT1),

嗜睡症伴猝倒,

根据ICSD-3的2型嗜睡症(NT2),

嗜睡症,无猝倒,

猝倒,

特发性睡眠过度,

快速眼动(REM)睡眠行为障碍,

癫痫发作,

癫痫、成瘾或成瘾障碍或行为,其中任选地,所述成瘾、成瘾障碍或成瘾行为是或包括网络游戏障碍(IGD)或毒瘾,并且任选地,所述毒瘾是或包括可卡因依赖或酒精依赖,

重度抑郁症(MDD),

难治性抑郁症(TRD),

精神分裂症的阴性症状,

与帕金森氏病相关的MDD，

帕金森氏病，

广泛性焦虑，

社交焦虑障碍(社交恐惧症)，

纤维肌痛(FM)，

糖尿病性肾病，

下背痛，

慢性疲劳综合征，

注意缺陷多动障碍(ADHD)，

自闭症，

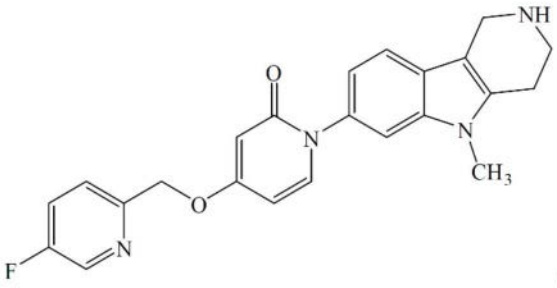
阿斯伯格谱系，一种基因证实的疾病或综合征，其中任选地，所述基因证实的疾病或综合征是或包括普拉德-威利综合征、巴比二氏综合征、史密斯-马吉利氏综合征、1p36缺失综合征、16p11.2缺失综合征、脆性X综合征、阿黑皮素原(POMC)缺乏性肥胖、瘦素受体(LEPR)缺乏性肥胖、黑皮质素4受体(MC4R)途径杂合性肥胖、21三体、雷特氏综合征、细胞周期蛋白依赖性激酶样5(CDKL-5)X连锁遗传病、安格尔曼氏综合征、沙夫-杨综合征、奥尔布莱特遗传性骨营养不良症、西尔弗-拉塞尔综合征、母亲14二体、阿尔斯特雷姆综合征、威尔姆氏瘤、无虹膜症、泌尿生殖系统异常、智力迟钝或WAGR或WAGRO综合征；德拉韦综合征、伦诺克斯-加斯托综合征、吉勒斯皮氏综合征或小脑共济失调或多泽综合征或肌阵挛性失张力性癫痫(MAE)，或C型尼曼-匹克病，或诺里病，或科-劳二氏病，

所述方法包括施用有效量的黑色素浓缩激素受体1(MCHR1)拮抗剂或其药学上可接受的盐。

2.如权利要求1所述的方法，其中所述MCHR1拮抗剂选自：

(a)GW8564649、AZD-1979、AMG-076、BMS-830216、ATC-0065、ATC-0175、GW-803430、GW-3430、NGD-4715、SNAP-7941、T-226或T-296，或其任何组合；

(b)式II的化合物：

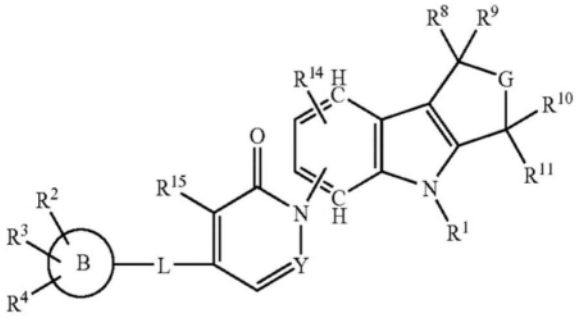


(II)

或其药学上可接受的盐；

(c)如USPN 8,716,308中所述的(1-吖嗪酮)取代的吡啶并吲哚；

(d)具有下式的化合物



或其药学上可接受的盐，其中

R^1为H或任选被取代的烷基；

R^2、R^3和R^4各自独立地选自H、-O-烷基、-S-烷基、烷基、卤基、-CF_3和-CN；

G为-$CR^{12}R^{13}$-NR^5-或-NR^5-$CR^{12}R^{13}$；

R^5为H、任选被取代的烷基、任选被取代的杂环、-C(=O)-R^6、-C(=O)-O-R^7或-C(=O)-$NR^{19}R^{20}$；

R^6和R^7各自为任选被取代的烷基或任选被取代的杂环；

R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{19}和R^{20}各自独立地选自H或任选被取代的烷基；

R^{14}和R^{15}各自独立地为H或卤素；

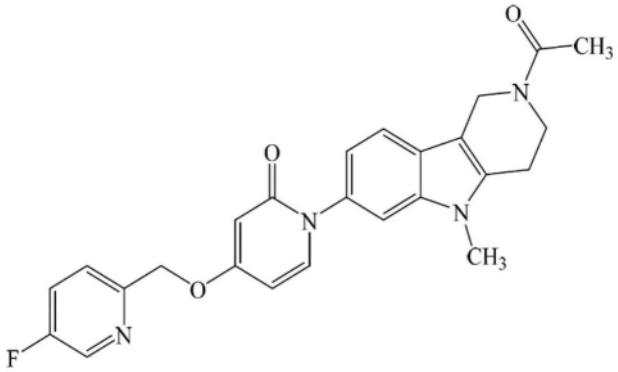
Y为CH；

L为-CH_2-O-、-CH_2CH_2-、-CH=CH-或键；且

B为芳基、杂芳基或环烷基；条件是，当L为直接键时，B不能为未取代的杂芳基或被氟单取代的杂芳基；

(e)(a)、(b)、(c)或(d)的化合物的氘化形式；或

(f)以下结构的化合物：



或其药学上可接受的盐。

3.如权利要求1或权利要求2所述的方法，所述方法进一步包括施用N-乙酰基转移酶2(NAT2)抑制剂、芳胺N-乙酰基转移酶抑制剂、对乙酰氨基酚、N-乙酰基-对氨基苯酚(APAP)或扑热息痛(或TYLENOL™或PANADOL™)。

4.如权利要求1至3中任一项所述的方法，所述方法进一步包括施用任何以下活性剂中的一种或多种：

(1)未酰化的饥饿素(UAG)类似物和/或livolitide，

(2)卡贝缩宫素，或DURATOCIN™、PABAL™或LONACTENE™，

(3)催产素和/或前体催产素-神经垂体素，

(4)利拉鲁肽,或VICTOZA™或SAXENDA™,

(5)艾塞那肽,或BYETTA™、BYDUREON™、BYDUREON™或BCISE™,

(6)赛美拉肽,

(7)利莫那班,

(8)β肾上腺素能阻滞剂,其中任选地,所述β肾上腺素能阻滞剂是美托洛尔(或LOPRESSOR™、METOLAR XR™、TOPROL X™)、阿替洛尔(或TENORMIN™)、普萘洛尔(或INDERAL™)和/或纳多洛尔(或CORGARD™),或其任何组合,

(9)褪黑激素受体激动剂,其中任选地,所述褪黑激素受体激动剂是褪黑激素或N-乙酰-5-甲氧基色胺、雷美替昂(或ROZEREM™)和/或替西美替昂(或HETLIOZ™),或其任何组合,

(10)组胺受体1拮抗剂,其中所述组胺受体1拮抗剂是多塞平(或SINEQUAN™、QUITAXON™或APONAL™),或多塞平低剂量(其中任选地,所述低剂量为每剂3mg或6mg、曲唑酮(或DESYREL™、DESYREL DIVIDOSE™或OLEPTRO™)、阿米替林(或ELAVIL™、PROTANOL™、QUALITRIPTINE™、REDOMEX™或SAROTEN™)或阿米替林与氯氮䓬(MORELIN™、RISTRYL™或SEDANS™)和/或米氮平(或REMERON™),或其任何组合,

(11)组胺H3受体拮抗剂或反向激动剂,其中任选地,所述H3受体拮抗剂或反向激动剂是:匹托立生(或替普罗生、西普罗定或WAKIX™)、硫哌酰胺、克洛普罗、西普罗凡、康里新(或尼润、锥丝碱、地麻素)和/或倍他司汀(或SERC™)、SUVN-G3031(Suven Life Sciences Ltd)或其任何组合,

(12)莫达非尼(或PROVIGIL™、ALERTEC™或MODAVIGIL™)和/或阿莫达非尼(或NUVIGIL™),(13)人生长激素(hGH)(或生长激素)或其重组形式(或Omnitrope™、Jintropin™、Nutropin™或Nutropin DEPOT™、Humatrope™、Genotropin™、Norditropin™或Saizen™),或其任何组合,

(14)睾酮和/或17β-羟基雄-4-烯-3-酮,

(15)孕酮和/或孕-4-烯-3,20-二酮,

(16)雌激素、雌酮、雌二醇或雌三醇,或其任何组合,

(17)甲状腺激素或其衍生物,其中任选地,所述甲状腺激素或其衍生物是:三碘甲状腺素(T3)、甲状腺素(T4)、左甲状腺素或L-甲状腺素,或其任何组合,

(18)绒毛膜促性腺激素(hCG)激素或其重组形式,或NOVAREL™或PREGNYL™,或其任何组合,

(19)二甲双胍(或GLUCOPHAGE™)和/或瑞格列奈(或PRANDIN)™,

(20)胰岛素或人胰岛素或其重组或类似形式(或ACTRAPID™、HUMALOG™、NOVORAPID™、APIDRA™、LANTUS™或LEVEMIR™)或其任何组合,

(21)糖皮质激素受体拮抗剂或抗皮质激素,或米非司酮(或RU-486,或MIFEGYNE™或MIFEPREX™)、美替拉酮(或METOPIRONE™)、酮康唑(或NIZORAL™)或氨鲁米特(或ELIPTEN™、CYTADREN™或ORIMETEN™),

(22)组胺受体2拮抗剂,其中任选地,所述组胺受体2拮抗剂是:西咪替丁(或TAGAMET™)、雷尼替丁(或ZANTAC™)和/或法莫替丁(或PEPCID™),或其任何组合,

(23)情绪稳定剂,其中任选地,所述情绪稳定剂是:加巴喷丁(或NEURONTIN™);氯硝西

泮(或KLONOPIN™或RIVOTRILF™);丙戊酸盐、丙戊酸、丙戊酸钠或丙戊酸半钠(或CONVULEX™、DEPAKOTE™、EPILIM™或STAVZOR™);奥卡西平(或TRILEPTAL™或OXTELLAR XR™);锂或碳酸锂(或LITHOBID™或LITHOMAX™);托吡酯(或TOPAMAX™、TROKENDI XR™或QUDEXY XR™)和/或拉莫三嗪(或LAMICTAL™),或其任何组合,

(24)精神安定剂,其中任选地,所述精神安定剂包括:利培酮(或Risperdal)、阿立哌唑(或ABILIFY™)、喹硫平(或SEROQUEL™)、奥氮平(或ZYPREXA™)、齐拉西酮(或GEODON™)和/或氟哌啶醇(或HALDOL™或SERENACE™),或其任何组合,

(25)喹硫平,或SEROQUEL™或TEMPROLIDE™,

(26)纳曲酮(或FEBIA™或VIVITROL™),

(27)γ-氨基丁酸(GABA)B(GABAB)受体调节剂,例如羟丁酸钠(XyremTM),或控释羟丁酸钠(或FT218),或低羟丁酸钠,任选地JZP-258,或巴氯芬,

(28)索利氨酯或SUNOSTM,

(29)下视丘分泌素/食欲素2受体选择性激动剂,任选地TAK-925、TAK-988或TAK-994,

(30)选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI),或选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI),或选择性血清素去甲肾上腺素抑制剂(SNRI),其中任选地,所述SSRI或SNRI抑制剂是瑞波西汀(或AXS-12,或EdronaxTM)、阿托西汀(或StratteraTM)、文拉法辛(EffexorTM或Effexor XRTM)、氟西汀(ProzacTM)、西酞普兰(CelexaTM)、艾司西酞普兰(Lexapro)、帕罗西汀(PaxilTM)、舍曲林(ZoloftTM)或度洛西汀(CymbaltaTM),

(31)苯丙胺,右旋苯丙胺(或AdderallTM)、右旋苯丙胺-苯丙胺(MydayisTM)或赖右苯丙胺(或VyvanseTM),

(32)哌醋甲酯或Ritalin、Ritalin LA、Concerta、Metadate CD、Methylin、Methylin ER、Daytrana、Quillivant XR、Quillichew ER、Aptensio XR、Cotempla XR-ODT、Jornay PM或Adhansia XR,

(33)三环抗抑郁药(TCA),其中任选地,所述TCA是丙咪嗪(TofranilTM)、阿米替林(ElavilTM)、氯米帕明(AnafranilTM)或另一TCA,

(34)单胺氧化酶抑制剂(MAOI),其中任选地,所述MAOI是司来吉兰(EmsamTM)、异卡波肼(MarplanTM)、苯乙肼(NardilTM)和反苯环丙胺(ParnateTM)或另一种MAOI,

(35)THN102,或莫达非尼和氟卡尼的组合,

(36)星形胶质细胞连接蛋白抑制剂的抑制剂,其中任选地,所述星形胶质细胞连接蛋白抑制剂的抑制剂是氟卡尼,

(37)前列腺素DP1受体拮抗剂,其中任选地,所述前列腺素DP1受体拮抗剂是ONO-4127Na,

(38)阿片类物质,其中任选地,所述阿片样物质包括吗啡,

(39)抗肥胖药物,其中任选地,所述抗肥胖药物包括氯卡色林(BelviqTM)、奥利司他(AlliTM)、芬特明和托吡酯(QsymiaTM)、或盐酸纳曲酮或盐酸安非他酮(ContraveTM),

(40)法尼醇X受体(FXR)激动剂,其中任选地,所述FXR激动剂包括奥贝胆酸(OCA)、EYP001(ENYO Pharma)、TQA3526、Px-102、Px-104或托非索,

(41)PPAR激动剂,任选地PPARα/δ激动剂或PPAR-α/γ激动剂,其中任选地,所述PPAR-α/γ激动剂包括吡格列酮、埃拉弗诺或拉尼弗诺(或IVA337,Inventiva),

(42)CC趋化因子受体CCR2/CCR5抑制剂,其中任选地,所述CC趋化因子受体包括托非索、托非索和赛尼维罗的组合、或赛尼维罗,

(43)线粒体丙酮酸载体(MPC)抑制剂,其中任选地,所述MPC抑制剂包括MSDC-0602K(Cirius Therapeutics),

(44)成纤维细胞生长因子19(FGF19)类似物,其中任选地,所述FGF19类似物包括奥达夫明(或NGM282,NGM Biopharmaceuticals)

(45)成纤维细胞生长因子21(FGF21)类似物,其中任选地,所述FGF21类似物包括聚乙二醇化的成纤维细胞生长因子21类似物,任选地培贝夫明,

(46)甲状腺激素受体β(THR-β)激动剂,其中任选地,所述THR-β激动剂包括瑞美替隆(MGL-3196,Magrigal Pharmaceuticals)或VK-2890,

(47)硬脂酰辅酶A去饱和酶-1(SCD1)抑制剂,其中任选地,所述SCD1抑制剂包括阿姆科尔(Galmed Pharmaceuticals),

(48)细胞凋亡信号调节激酶1(ASK1)抑制剂,其中任选地,所述ASK1抑制剂包括塞隆替布(Gilead Sciences),

(49)乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂,其中任选地,所述ACC抑制剂包括菲科司他(GS-0976)或MK-4074,

(50)二氮嗪(或PROGLYCEMTM)或二氮嗪胆碱控释剂(DCCR制剂);或

(51)(1)至(50)的任何组合。

5.如权利要求4所述的方法,其中所述药物或活性剂中的两种或三种或更多种被配制成单独的组合物,或所述药物或活性剂中的两种或三种或更多种被配制成一种组合物或药物制剂。

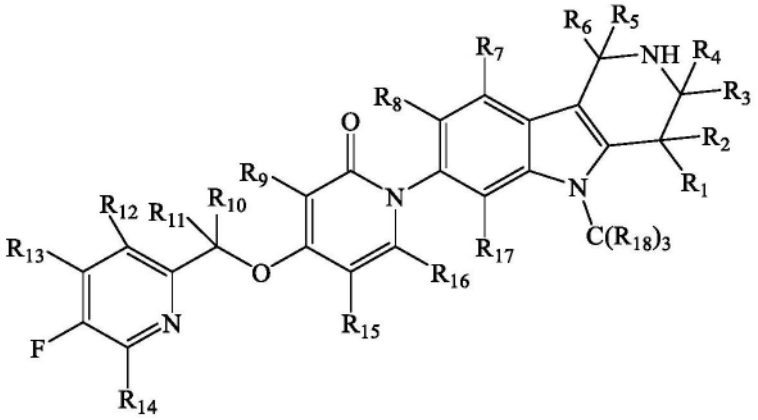
6.如权利要求4或权利要求5所述的方法,其中所述药物或活性剂中的一种或两种或更多种被单独包装,或包装在一起,或以任何组合包装于单个包装、多个包装或小包、或泡罩包、带盖泡罩或泡罩卡或包、或收缩包裹中。

7.如权利要求4至6中任一项所述的方法,其中所述药物或活性剂中一种或两种或更多种或所有被配制或制造成肠胃外制剂、水溶液、脂质体、可注射溶液、片剂、丸剂、锭剂、胶囊、囊片、喷雾剂、药囊、吸入剂、粉剂、冻干粉剂、吸入剂、贴剂、凝胶、凝胶片、纳米悬浮液、纳米颗粒、纳米脂质体、微凝胶、丸粒、栓剂或其任何组合。

8.如权利要求7所述的方法,其中所述药物或活性剂中的一种或两种或更多种或所有一起配制或制造成一种肠胃外制剂、一种水溶液、一种脂质体、一种可注射溶液、一种冻干粉剂、一种饲料、一种食品、一种食品补充剂、一种丸粒、一种锭剂、一种液体、一种酏剂、一种气雾剂、一种吸入剂、一种粘合剂、一种喷雾剂、一种粉剂、一种冻干粉剂、一种贴剂、一种片剂、一种丸剂、一种胶囊、一种凝胶、一种凝胶片、一种锭剂、一种囊片、一种纳米悬浮液、一种纳米颗粒、一种纳米脂质体、一种微凝胶或一种栓剂。

9.如权利要求4至8中任一项所述的方法,其中将所述药物或活性剂中的一种或两种或更多种或所有包装成与定时给药方案相匹配的剂量,以匹配一天中的最佳剂量。

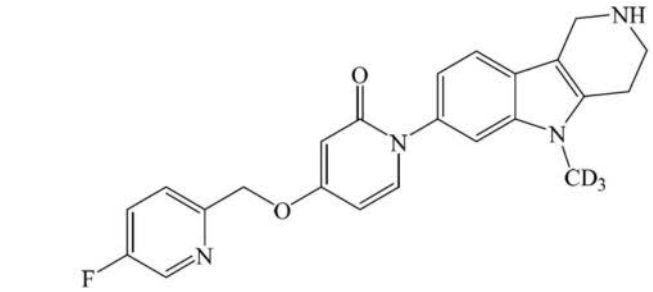
10.如权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述MCHR1拮抗剂具有下式:

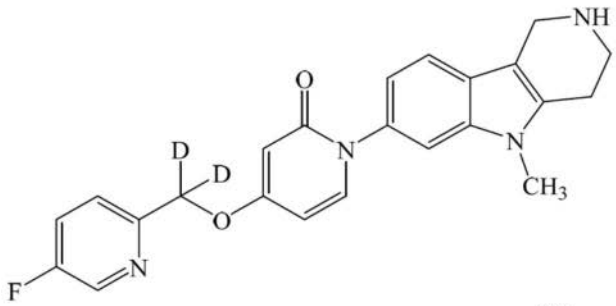


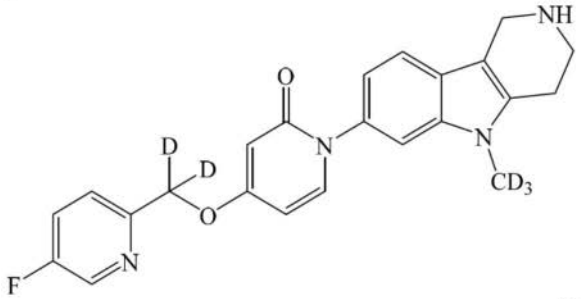
或其药学上可接受的盐

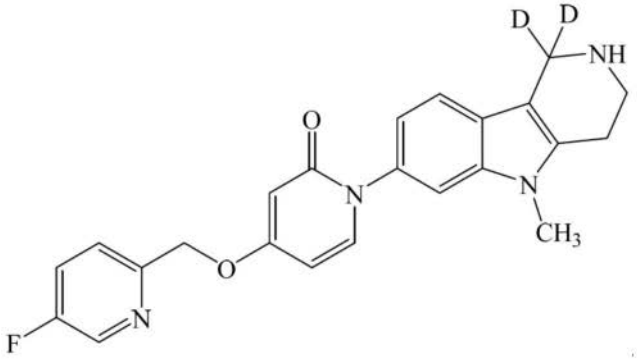
其中R^1至R^{18}中的至少一个为-D(氘),或R^1至R^{18}全部为-D并且R^1-R^{18}中的为其余者氢。

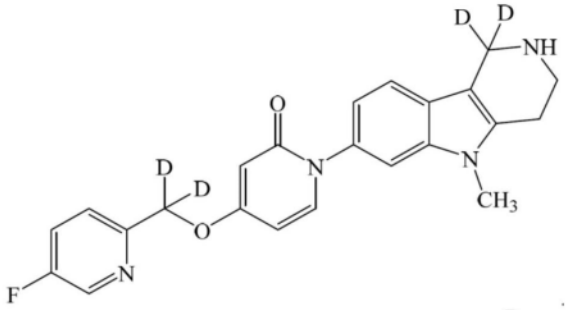
11.如权利要求1至10中任一项所述的方法,其中所述MCHR1拮抗剂为:

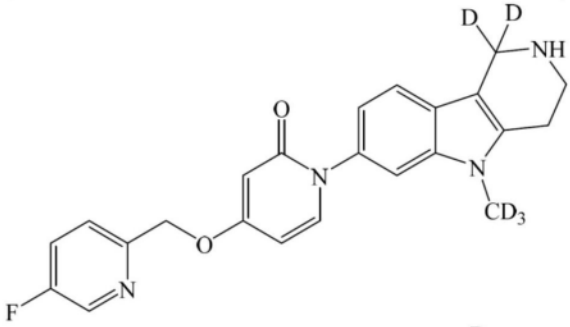


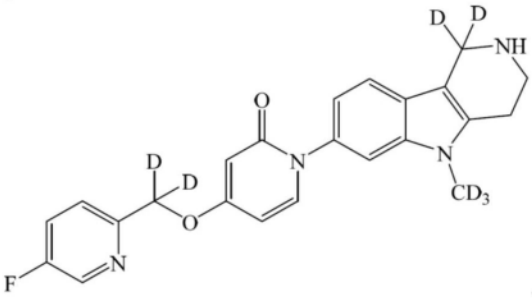


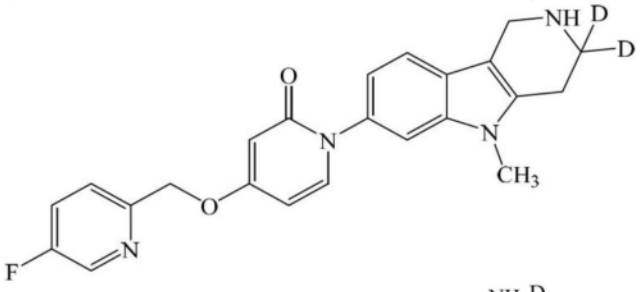


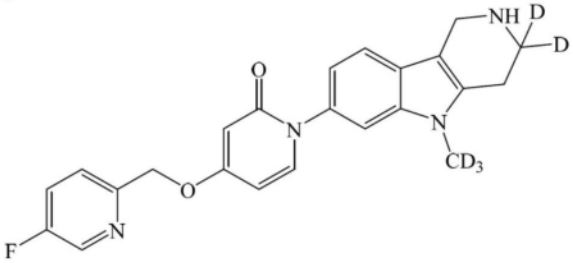


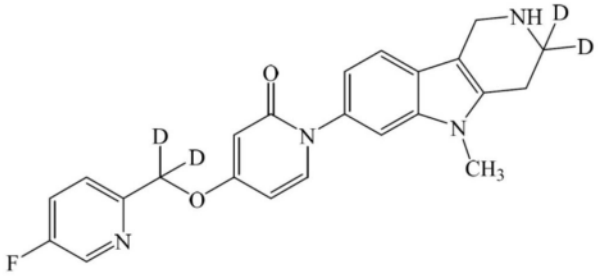


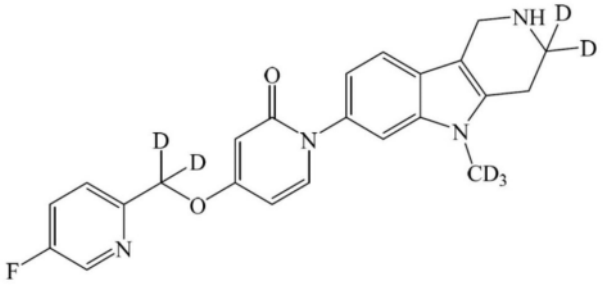


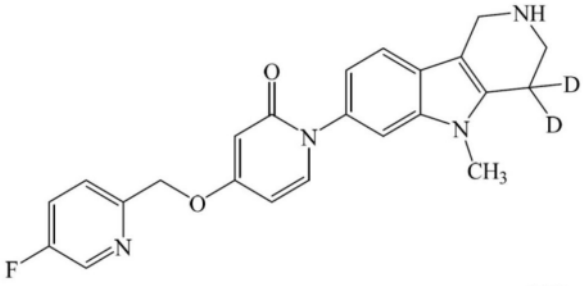


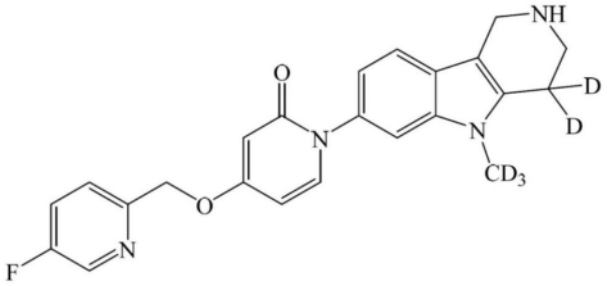


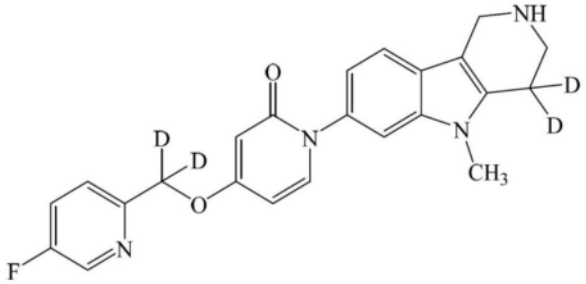


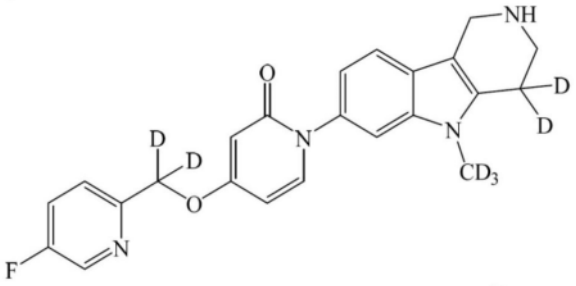


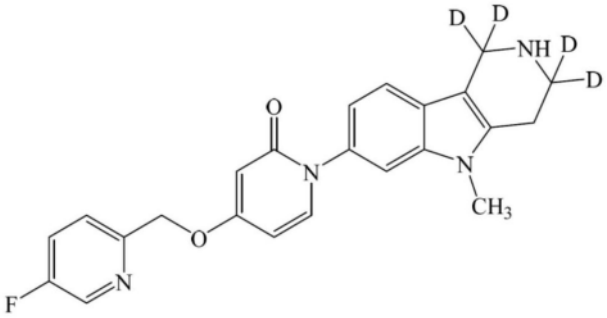


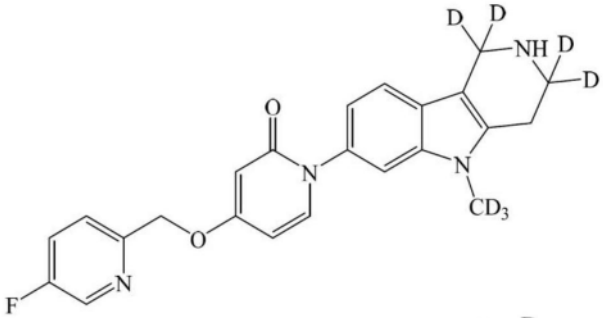


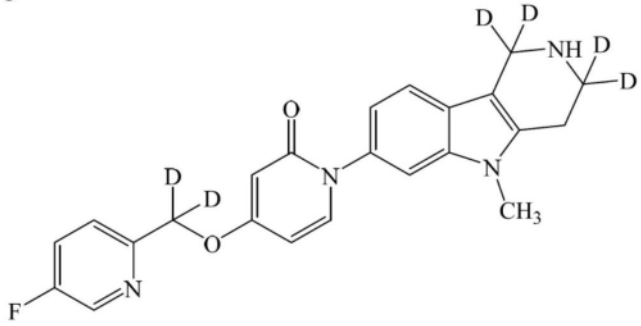


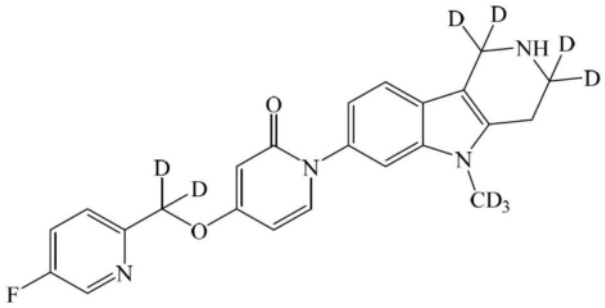


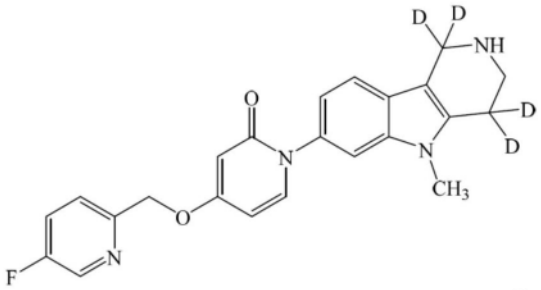


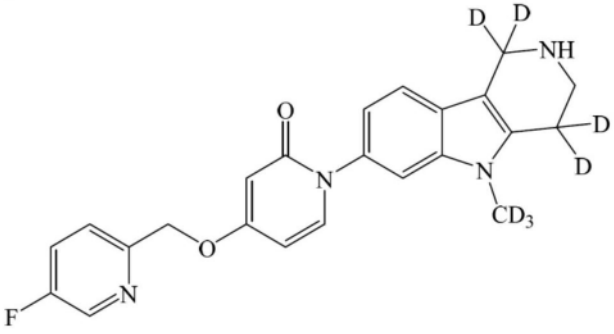


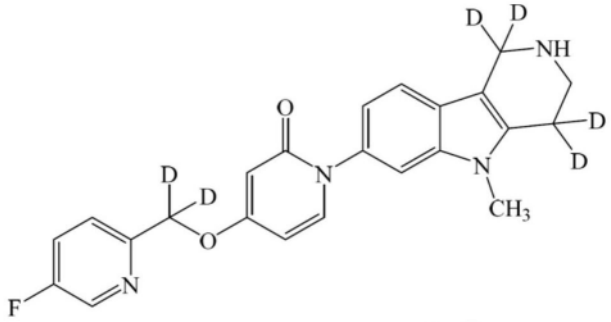


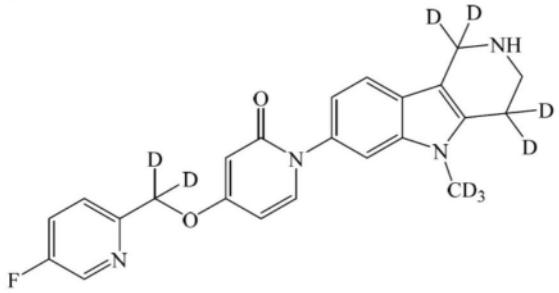


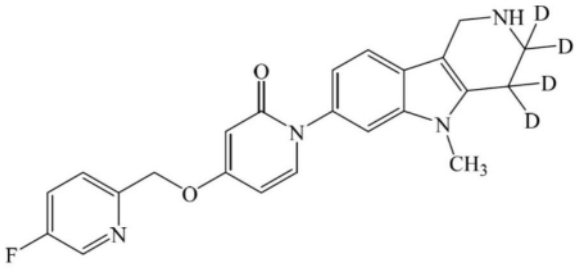


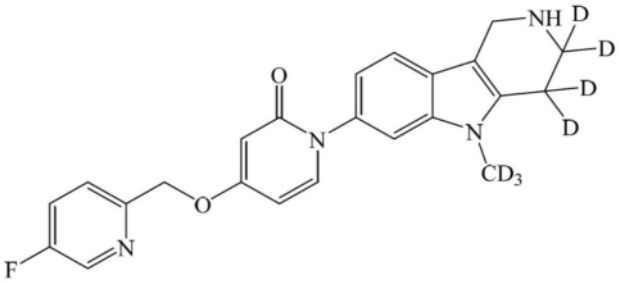


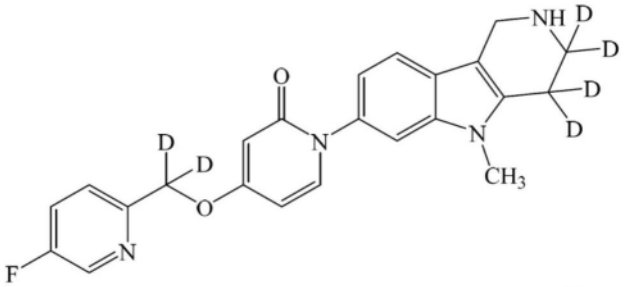


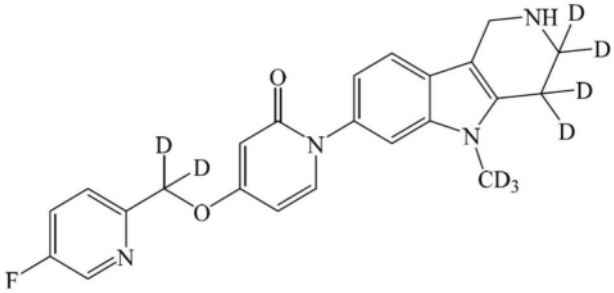


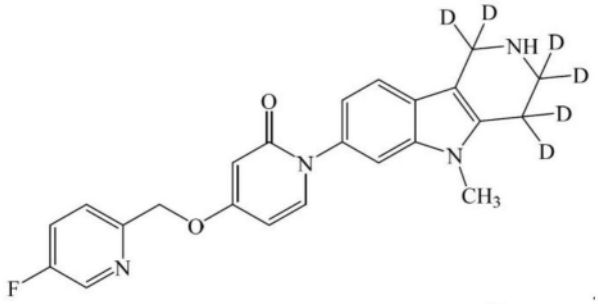


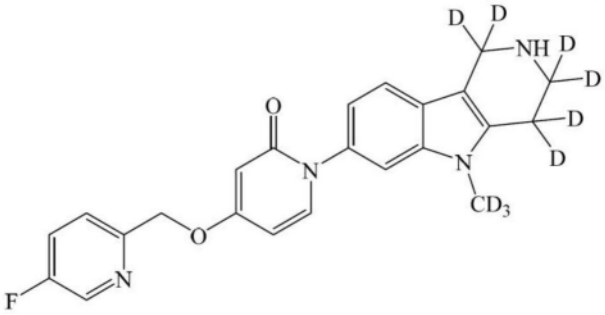


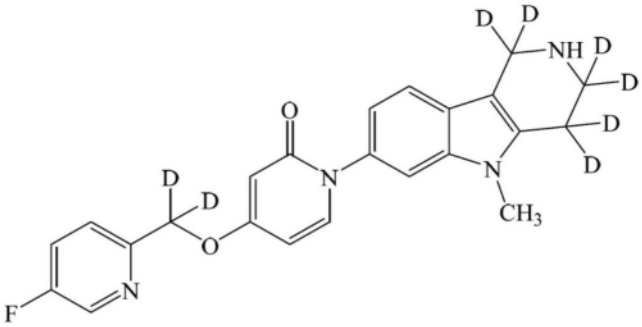


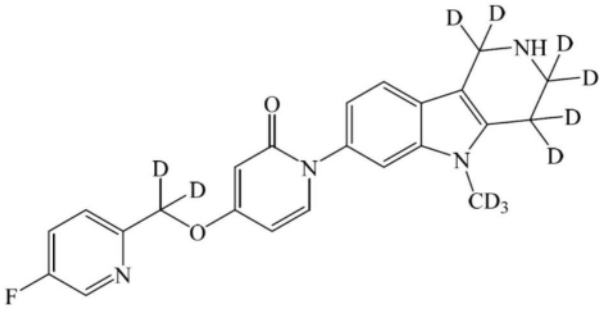


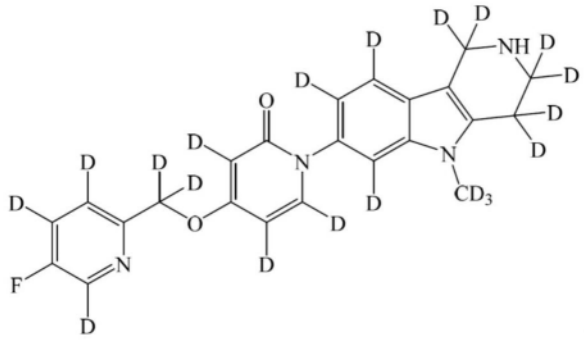












或其药学上可接受的盐。

12.如权利要求1至11中任一项所述的方法，其中所述MCHR1拮抗剂经口、肠胃外、通过吸入喷雾、经鼻、局部、鞘内、鞘内、脑内、硬膜外、颅内经直肠、脑内硬膜外、皮下、静脉内、肌肉内和/或动脉内施用。

13.如权利要求1至11中任一项所述的方法，其中施用所述MCHR1拮抗剂达到稳态血浆

浓度的治疗水平范围，并且其中：所述(1-吖嗪酮)取代的吡啶并吲哚或式II的化合物的血浆浓度的治疗水平范围为约：5至4000ng/ml、10至1000ng/ml、10至500ng/ml、25至500ng/ml、25至250ng/ml、50至500ng/ml、50至1000ng/ml、50至500ng/ml、100至1000ng/ml、100至500ng/ml、200至1000ng/ml、500至1000ng/ml、1000至2000ng/ml、2000至3000ng/ml或3000至4000ng/ml。

14.如权利要求13所述的方法，其中所述稳态在以下项之后达到：

(a)所述活性剂在人中的消除半衰期(T1/2)的约3至5倍，或

(b)在所述药物或治疗组合、药物剂型的定期或常规施用至任选地每天一次给药后约7至14天。

15.如权利要求13或权利要求14所述的方法，其中所述MCHR1拮抗剂的血浆浓度为：

(a)谷水平或谷浓度(C谷)，或在施用第二或下一剂量前所述药物或治疗组合或药物剂型达到的最低浓度，或

(b)从所述药物或治疗组合、药物剂型的最后一次给药或施用后约2小时至24小时，或4至12小时，或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10小时或更长时间采集的血液样品测定。

16.如权利要求1至15中任一项所述的方法，其中所述MCHR1拮抗剂为式II或式II的氘化衍生物。

17.如权利要求1至16中任一项所述的方法，其中所述病症是1型嗜睡症。

18.如权利要求17所述的方法，其中所述人还患有猝倒。

19.如权利要求17所述的方法，其中所述人未患有猝倒。

20.如权利要求1至19中任一项所述的方法，其中所述病症是普拉德-威利综合征。

21.一种药物组合物，其包含黑色素浓缩激素受体1(MCHR1)拮抗剂或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体，其用于权利要求1至20中任一项所述的方法中。

药物的治疗组合以及其使用方法

[0001] 本申请是申请日为2021年1月10日、申请号为202180008853.8、发明名称为“药物的治疗组合以及其使用方法”的发明专利申请的分 案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本专利合作条约(PCT)国际申请根据35U.S.C.§119(e)要求2020 年1月10日提交的美国临时申请第USSN 62/959,534号;2020年1 月10日提交的第USSN 62/959,769号;2020年2月21日提交的第 USSN 62/980,053号;以及2020年5月9日提交的第USSN 63/022,484 号的优先权。前述申请明确地以引用方式整体并入本文中并用于所有 目的。本文引用的所有公开案、专利、专利申请出于所有目的明确地 特此以引用方式并入。

技术领域

[0004] 本发明一般涉及药理学和药物动力学。在替代实施方案中,提供 了药物的治疗组合或制剂,所述药物的治疗组合或制剂包含三重单胺 再摄取抑制剂(TRI)(其通过阻断中枢血清素转运蛋白(SERT)、多巴胺 转运蛋白(DAT)和去甲肾上腺素转运蛋白(NET)来抑制血清素、多巴 胺和去甲肾上腺素的再摄取)、黑色素浓缩激素受体1(MCHR1)拮抗 剂和二氮嗪或二氮嗪或其制剂,以及它们的各种组合,以及这些与其 它药物或活性剂的组合。在替代实施方案中,提供了用于施用三重单 胺再摄取抑制剂(TRI)、黑色素浓缩激素受体1(MCHR1)拮抗剂或二氮 嗪或其制剂的方法,所述药剂的剂量使用本文提供的方法确定,所述 方法包括用于安全和可预测的滴定以及确定初始治疗剂量的经验方 法;用于安全和可预测的滴定以及确定初始治疗剂量并确定最低治疗 剂量或确定最佳有效剂量的基于模型的方法,包括使用贝叶斯药物计 量学模型。在替代实施方案中,提供了使用本文提供的药物的治疗组 合和制剂治疗各种病况,包括遗传证实的综合征和疾病的方法。在替 代实施方案中,提供了使用上述药物动力学建模和模拟方法或类似建 模和模拟方法以及式I的群体PK/PD模型的PK指导的精确给药方法, 用于以口服剂量的式I或其氘化形式治疗摄食过量、PWS中的摄食过 量、破坏性情绪失调障碍(DMDD)、对立违抗性障碍(ODD)、下丘脑 损伤诱导的肥胖中的肥胖和暴食症(BED)。

背景技术

[0005] 普拉德-威利综合征(PWS)是一种罕见的、严重的、复杂的遗传性 神经发育障碍,存在于1/15,000至1/30,000的个体中。PWS是由染 色体15q11-13上父系表达基因的缺失引起的。在大约70%的病例中, PWS是由于15q11-q13处的父系缺失。大约25%的PWS病例是由于 母系单亲二体性(mUPD),或当第15号染色体的两个拷贝都从母亲那 里遗传时,且5%是由于易位或印记中心突变。

[0006] 现今,美国食品和药物管理局(FDA)目前批准用于治疗PWS的 唯一疗法是人生长激素,它用于增加线性生长。没有批准用于治疗 PWS标志性特征,特别是摄食过量、焦虑和强迫症状的疗法。对于 与PWS相关的摄食过量或相关行为症状,尚无批准的药物治疗。

[0007] 下丘脑性肥胖或下丘脑损伤诱导的肥胖(HO或HIO)是由下丘脑 损伤引起的。最常

见的原因与一种称为颅咽管瘤的罕见非癌性肿瘤有 关。当这种肿瘤被切除时,下丘脑会受到损伤,导致下丘脑性肥胖的 症状,所述病症与PWS表型的许多方面有共同之处,例如摄食过量、白天过度嗜睡、ADHD、自主神经失衡;生长激素、促性腺激素和促 甲状腺激素缺乏症。

[0008] 嗜睡症是一种慢性致残性过度嗜睡神经病症,估计全世界每100,000人中有20-67人受到影响。嗜睡症发作最常发生在生命的第 二个十年,但诊断通常会延迟数年。嗜睡症的症状包括白天过度嗜睡 (EDS),虽然不是嗜睡症特有的,但它是所有患者都存在的病症的一 个特征,因为它是诊断的必要条件。多达60%的患者会出现猝倒症, 它是一种清醒时肌肉张力的不自主丧失,典型地由强烈的情绪引起。 其它症状是夜间睡眠受到干扰;分别在入睡和醒来时发生的入睡前幻 觉和觉醒前幻觉;以及睡眠瘫痪。嗜睡症无法治愈。各种调节单胺系 统的药物,如血清素、多巴胺、去甲肾上腺素和组胺,以及γ-氨基丁 酸B($GABA_B$)受体已在临床上用于控制症状。人们认为,嗜睡症,尤 其是伴有猝倒的嗜睡症是由于食欲素/下视丘分泌素缺乏所致。

[0009] 为个体患者获得最佳剂量对于实现临床益处和最大限度地减少 不良事件非常重要。由于体重、身体组成、代谢酶CYP P450多态性、 药物转运蛋白(如PGP)多态性、药物-药物整合以及多种药物的使用存 在个体差异,因此医生很难为患者开出最佳剂量,并且通常涉及经验 性滴定,这对于找到最佳剂量是无效的。对于儿科、智力残障和临床 脆弱的患者来说,它更具挑战性。

[0010] 特索芬辛的案例强调了给药以实现临床益处和最大限度地减少 不良事件的重要性。使用标准剂量的特索芬辛进行的初步临床研究显 示,在管理HIO体重和PWS摄食过量方面有一定的前景(Saniona Corporation Presentation,2020年6月)。然而,公开的数据还显示, PWS患者的血浆药物浓度可能存在显著差异(Saniona Corporation Presentation 2019年3月)。仅使用标准mg/天剂量,2/3患者的血浆药 物水平超过安全水平并因不良事件而停止治疗(由DAT抑制所致的多 巴胺过度增加可导致CNS副作用或加剧患者现有的CNS病症),而 血浆药物水平适当的患者的摄食过量完全得到控制。另一方面,同样 在特索芬辛的情况下,使用标准mg/天剂量,降低所有患者的剂量导 致无功效。

[0011] 需要新的范例来确保为这些高风险患者提供安全且有效的给药 方案。

发明内容

[0012] 在替代实施方案中,提供了治疗组合、药物剂型、药物递送装置 或制造产品,其包含任何活性剂或药物中的一种或多种,所述活性剂 或药物包括:

[0013] (a)(i)三重单胺再摄取抑制剂(TRI)和黑色素浓缩激素受体1 (MCHR1)拮抗剂或抑制剂,

[0014] (ii)三重单胺再摄取抑制剂(TRI)和二氮嗪(或PROGLYCEM™) 或二氮嗪胆碱控释剂(DCCR制剂),

[0015] (iii)黑色素浓缩激素受体1(MCHR1)拮抗剂或抑制剂和二氮嗪 (或PROGLYCEM™)或二氮嗪胆碱控释剂(DCCR制剂),或

[0016] (iv)三重单胺再摄取抑制剂(TRI)黑色素浓缩激素受体1 (MCHR1)拮抗剂或抑制剂和二氮嗪(或PROGLYCEM™)或二氮嗪胆 碱控释剂(DCCR制剂);或

[0017] (b)(i)三重单胺再摄取抑制剂(TRI)，

[0018] (ii)黑色素浓缩激素受体1(MCHR1)拮抗剂或抑制剂，

[0019] (iii)二氮嗪胆碱控释剂(DCCR制剂)，或

[0020] (c)：用以下药物或小分子中的任何一种或几种配制的(a)或(b)：

[0021] (1)未酰化的饥饿素(UAG)类似物和/或livolitide(也称为 AZP-531)，

[0022] (2)卡贝缩宫素，或DURATOCIN™、PABAL™或 LONACTENE™，

[0023] (3)催产素和/或前体催产素-神经垂体素，

[0024] (4)利拉鲁肽(liraglutide)，或VICTOZA™或SAXENDA™，

[0025] (5)艾塞那肽(exenatide)，或BYETTA™、BYDUREON™、 BYDUREON™或BCISE™，

[0026] (6)赛美拉肽(setmelanotide)(也称为IMCIVREE™、RM-493、 BIM-22493、IRC-022493、N2-乙酰-L-精氨酰-L-半胱氨酰-D-丙氨酰-L- 组氨酰-D-苯丙氨酰-L-精氨酰-L-色氨酰-L-半胱氨酰胺)，

[0027] (7)利莫那班(rimonabant)(也称为SR141716)和/或 ACOMPLIA™、ZIMULTI™，

[0028] (8)β肾上腺素能阻滞剂，其中任选地，β肾上腺素能阻滞剂是或 包括：美托洛尔(metoprolol)(或LOPRESSOR™、METOLAR XR™、 TOPROL X™)、阿替洛尔(atenolol)(或TENORMIN™)、普萘洛尔 (propranolol)(或INDERAL™)和/或纳多洛尔(nadolol)(或CORGARD™)，或其任何组合，

[0029] (9)褪黑激素受体激动剂，其中任选地，所述褪黑激素受体激动 剂是或包括：褪黑激素或N-乙酰-5-甲氧基色胺、雷美替昂(ramelteon) (或ROZEREM™)和/或替西美替昂(tesimelteon)(或HETLIOZ™)，或 其任何组合，

[0030] (10)组胺受体1拮抗剂，其中组胺受体1拮抗剂是或包括：多 塞平(doxepin)(或SINEQUAN™、QUITAXON™或APONAL™)，或 多塞平低剂量(其中任选地，低剂量为每剂3mg或6mg、曲唑酮(tr azadone)(或DESYREL™、DESYREL DIVIDOSE™或OLEPTRO™)、阿米替林(amitriptyline)(或ELAVIL™、PROTANOL™、QUALITR IPTINE™、REDOMEX™或SAROTEN™)或阿米替林与氯氮䓬(chlor diazepoxide)(MORELIN™、RISTRYL™或SEDANS™)和/或米氮平(mirtazapine)(或REMERON™)，或其任何组合，

[0031] (11)组胺H3受体拮抗剂或反向激动剂，其中任选地，所述H3 受体拮抗剂或反向激动剂是或包括：匹托立生(pitolisant)(或替普罗生 (tiprolisant)、西普罗定(ciproxidine)或WAKIX™)、硫哌酰胺 (thioperamide)、克洛普罗(clobenpropit)、西普罗凡(ciproxifan)、康里 新(conessine)(或尼润(nerine)、锥丝碱(roquessine)、地麻素(wrightine)) 和/或倍他司汀(betahistine)(或SERC™)、SUVN-G3031(Suven Life Sciences Ltd)或其任何组合，

[0032] (12)莫达非尼(modafinil)(或PROVIGIL™、ALERTEC™或 MODAVIGIL™)和/或阿莫达非尼(amodafonil)(或NUVIGIL™)，

[0033] (13)人生长激素(hGH)(或生长激素)或其重组形式(或OMNITR OPE™、JINTROPIN™、NUTROPIN™或NUTROPIN DEPOT™、H UMATROPE™、GENOTROPIN™、NORDITROPIN™或SAIZEN™)，或其任何组合，

[0034] (14)睾酮和/或17β-羟基雄-4-烯-3-酮，

[0035] (15)孕酮和/或孕-4-烯-3,20-二酮，

[0036] (16)雌激素、雌酮、雌二醇或雌三醇,或其任何组合,

[0037] (17)甲状腺激素或其衍生物,其中任选地,所述甲状腺激素或 其衍生物是或包括:三碘甲状腺素(T3)、甲状腺素(T4)、左甲状腺素 或L-甲状腺素,或其任何组合,

[0038] (18)绒毛膜促性腺激素(hCG)激素或其重组形式,或 NOVAREL™或PREGNYL™,或其任何组合,

[0039] (19)二甲双胍(或GLUCOPHAGE™)和/或瑞格列奈(或 PRANDIN)™,

[0040] (20)胰岛素或人胰岛素或其重组或类似形式(或ACTRAPID™、HUMALOG™、NOVORAPID™、APIDRA™、LANTUS™或LEVE MIR™)或其任何组合,

[0041] (21)糖皮质激素受体拮抗剂或抗皮质激素,或米非司酮 (mifepristone)(或RU-486,或MIFEGYNE™或MIFEPREX™)、美替 拉酮(metyrapone)(或METOPIRONE™)、酮康唑(ketoconazole)(或 NIZORAL™)或氨鲁米特(氨基glutethimide)(或ELIPTEN™、CYTADREN™或ORIMETEN™),

[0042] (22)组胺受体2拮抗剂,其中任选地,所述组胺受体2拮抗剂 是或包括:西咪替丁(cimetidine)(或TAGAMET™)、雷尼替丁 (ranitidine)(或ZANTAC™)和/或法莫替丁(famotidine)(或PEPCID™), 或其任何组合,

[0043] (23)情绪稳定剂,其中任选地,情绪稳定剂是或包括:加巴喷 丁(gabapentin)(或NEURONTIN™);氯硝西泮(clonazepam)(或 KLONOPIN™或RIVOTRILF™);丙戊酸盐、丙戊酸、丙戊酸钠或丙 戊酸半钠(或CONVULEX™、DEPAKOTE™、EPILIM™或 STAVZOR™);奥卡西平(oxcarbazepine)(或TRILEPTAL™或 OXTELLAR XR™);锂或碳酸锂(或LITHOBID™或LITHOMAX™); 托吡酯(topiramate)(或TOPAMAX™、TROKENDI XR™或QUDEXY XR™)和/或拉莫三嗪(lamotrigine)(或LAMICTAL™),或其任何组合,

[0044] (24)精神安定剂,其中任选地,精神安定剂包括:利培酮 (risperidone)(或Risperdal)、阿立哌唑(aripiprazole)(或ABILIFY™)、 喹硫平(quetiapine)(或SEROQUEL™)、奥氮平(olanzapine)(或 ZYPREXA™)、齐拉西酮(ziprasidone)(或GEODON™)和/或氟哌啶醇 (haloperidol)(或HALDOL™或SERENACE™),或其任何组合,

[0045] (25)喹硫平(quetiapine),或SEROQUEL™或TEMPROLIDE™,

[0046] (26)纳曲酮(naltrexone)(或FEBIA™或VIVITROL™),

[0047] (27)γ-氨基丁酸(GABA)B($GABA_B$)受体调节剂,例如羟丁酸钠 (Xyrem™),或控释羟丁酸钠(或FT218),或低羟丁酸钠,任选地 JZP-258,或巴氯芬(baclofen),

[0048] (28)索利氨酯(solriamfetol)或SUNOS™,

[0049] (29)下视丘分泌素/食欲素2受体选择性激动剂,任选地 TAK-925、TAK-994或TAK-988,

[0050] (30)选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI),或选择性血清素 再摄取抑制剂(SSRI),或选择性血清素去甲肾上腺素抑制剂(SNRI), 其中任选地,SSRI或SNRI抑制剂是或包括瑞波西汀(reboxetine)(或 AXS-12,或Edronax™)、阿托西汀(atomoxetine)(或Strattera™)、文 拉法辛(venlafaxine)(Effexor™或Effexor XR™)、氟西汀(fluoxetine)(Prozac™)、西酞普兰(citalopram)(Celexa™)、艾司西酞普兰 (escitalopram)(Lexapro)、帕罗西汀(paroxetine)(Paxil™)、舍曲林 (sertraline)(Zoloft™)或度洛西汀(duloxetine)(Cymbalta™),

[0051] (31)苯丙胺,其中任选地,苯丙胺或包括苯丙胺、右旋苯丙胺(dextroamphetamine)(或Adderall™)、右旋苯丙胺-苯丙胺(Mydayis™) 或赖右苯丙胺(lisdexamfetamine)(或Vyvanse™),

[0052] (32)哌醋甲酯或Ritalin、Ritalin LA、Concerta、Metadate CD、Methylin、Methylin ER、Daytrana、Quillivant XR、Quillichew ER、Aptensio XR、Cotempla XR-ODT、Jornay PM或Adhansia XR,

[0053] (33)三环抗抑郁药(TCA),其中任选地,TCA是或包括丙咪嗪 (Tofranil™)或阿米替林(Elavil™)、氯米帕明(Anafranil™)或另一TCA,

[0054] (34)单胺氧化酶抑制剂(MAOI),其中任选地,MAOI是或包括 司来吉兰(selegiline)(Emsam™)、异卡波肼(isocarboxazid)(Marplan™)、苯乙肼(phenelzine)(Nardil™)和反苯环丙胺(tranylcypromine) (Parnate™)或另一种MAOI,

[0055] (35)THN102,或莫达非尼(modafinil)和氟卡尼(flecainide)的组合,

[0056] (36)星形胶质细胞连接蛋白抑制剂的抑制剂,其中任选地,所 述星形胶质细胞连接蛋白抑制剂的抑制剂是或包括氟卡尼,

[0057] (37)前列腺素DP1受体拮抗剂,其中任选地,所述前列腺素DP1 受体拮抗剂是或包括ONO-4127Na,

[0058] (38)阿片类物质,其中任选地,所述阿片样物质包括吗啡,

[0059] (39)抗肥胖药物,其中任选地,所述抗肥胖药物包括氯卡色林 (lorcaserin)(Belviq™)、奥利司他(orlistat)(Alli™)、芬特明(phentermine) 和托吡酯(topiramate)(Qsymia™)、或盐酸奥纳曲酮(naltrexone HCl)或 盐酸安非他酮(bupropion HCl)(Contrave™),

[0060] (40)法尼醇X受体(FXR)激动剂,其中任选地,所述FXR激动 剂包括奥贝胆酸(Obeticholic Acid)(OCA)、EYP001(ENYO Pharma)、TQA3526、Px-102、Px-104或托非索(tropifexor),

[0061] (41)PPAR激动剂,任选地PPARα/δ激动剂或PPAR-α/γ激动剂, 其中任选地,所述PPAR-α/γ激动剂包括吡格列酮(pioglitazone)、埃 拉弗诺(elafibranor)或拉尼弗诺(lanifibranor)(或IVA337,Inventiva),

[0062] (42)CC趋化因子受体CCR2/CCR5抑制剂,其中任选地,所述 CC趋化因子受体包括托非索、托非索和赛尼维罗(cenicriviroc)的组合、或赛尼维罗,

[0063] (43)线粒体丙酮酸载体(MPC)抑制剂,其中任选地,所述MPC 抑制剂包括MSDC-0602K(Cirius Therapeutics),

[0064] (44)成纤维细胞生长因子19(FGF19)类似物,其中任选地,所述 FGF19类似物包括奥达夫明(aldafermin)(或NGM282,NGM Biopharmaceuticals)

[0065] (45)成纤维细胞生长因子21(FGF21)类似物,其中任选地,所述 FGF21类似物包括聚乙二醇化的成纤维细胞生长因子21类似物,任 选地培贝夫明(pegbelfermin),

[0066] (46)甲状腺激素受体β(THR-β)激动剂,其中任选地,所述THR-β 激动剂包括瑞美替隆(resmetirom)(MGL-3196,Magrigal Pharmaceuticals)或VK-2890,

[0067] (47)硬脂酰辅酶A去饱和酶-1(SCD1)抑制剂,其中任选地,所 述SCD1抑制剂包括阿姆科尔(aramchol)(Galmed Pharmaceuticals),

[0068] (48)细胞凋亡信号调节激酶1(ASK1)抑制剂,其中任选地,所述 ASK1抑制剂包括塞隆替布(selonsertib)(Gilead Sciences),

[0069] (49)乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂,其中任选地,所述ACC 抑制剂包括菲科司他(firsocostat)(GS-0976)或MK-4074,或

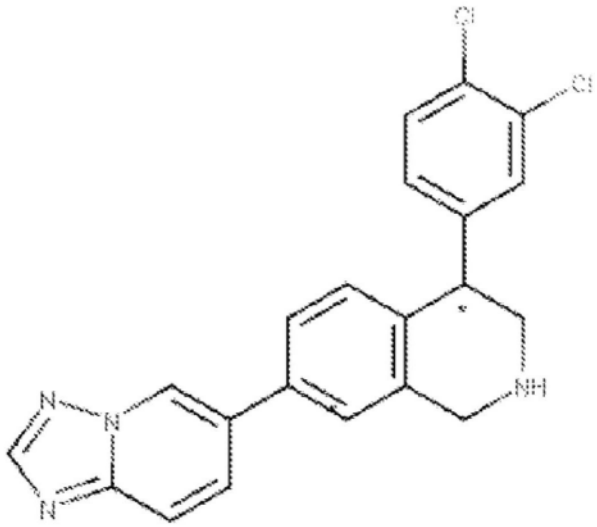
[0070] (50)(1)至(49)的任何组合。

[0071] 在替代实施方案中,三重单胺再摄取抑制剂是或包括:

[0072] (a)特索芬辛、特索美(tesomet)或特索芬(tesofen)(Saniona, Ballerup, Denmark),

[0073] (b)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基-6-基取代的四氢异喹啉或其盐、溶 剂化物、外消旋物、结晶形式或衍生物,任选地如USPN 8,802,696 中所述,或7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4- 四氢异喹啉或其盐、溶剂化物、外消旋物、结晶形式或衍生物,或具 有下式(式I)的化合物:

[0074]



式 I

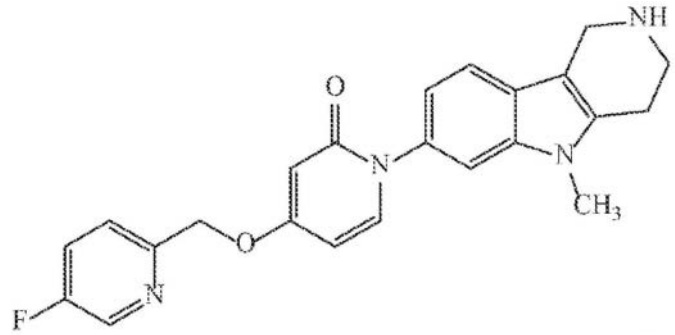
[0075] 或其药学上可接受的盐,或其S-对映异构体、(+)-立体异构体或 (-)-立体异构体,或S或R构型的化合物,或其(S)(+)-立体异构体或 (R)(-)-立体异构体,

[0076] (c)(a)或(b)的化合物或药物的氘化形式,其中1、2、3、4、5、6、 7、8、9或10个或更多个氢残基是氘化的。

[0077] 在替代实施方案中,黑色素浓缩激素受体1(MCHR1)拮抗剂或抑 制剂是或包括:

[0078] (a)GW8564649(GSK)、AZD-1979(AstraZeneca)、AMG-076 (Amgen)、BMS-830216(BMS)、ATC-0065或ATC-0175(参见Chaki 等(2005)CNS Drug Reviews第11(4)卷:341-52)、GW-803430或 GW-3430(参见Gehlert等(2009)J Pharm and Experimental Therapeutics,第329(2)卷:429-38)、NGD-4715(Ligand Pharmaceuticals)、 SNAP-7941(参见Klemenhagen等(2007)J Pharm and Experimental Therapeutics,第321(1)卷:237-48)、T-226或T-296(参见Takekawa等 (2002)Eur J Pharm第438(3)卷:129-35),或其任何组合,

[0079] (b)具有下式的化合物(指定为式II):

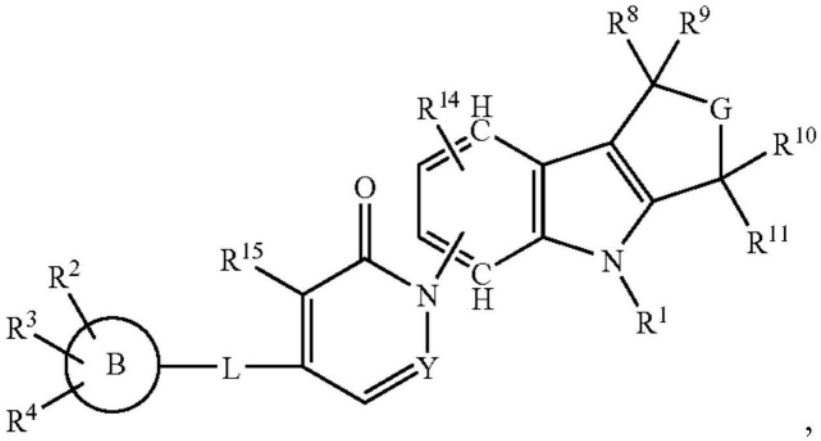
[0080] 

4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基)吡啶-2(1*H*)-酮

式II

[0081] ,或

[0082] 如USPN 8,716,308中所述的(1-吖嗪酮)取代的吡啶并吲哚,或具 有下式的化合物:

[0083] 

[0084] 其中R_1是H或任选被取代的烷基;

[0085] R_2、R_3、R_4各自独立地选自H、--O-烷基、--S-烷基、烷基、卤 基、--CF_3和--CN;

[0086] G是--$CR^{12}R^{13}$------NR^5--或--NR^5--$CR^{12}R^{13}$;R^5是H、任选被取代的 烷基、任选被取代的杂环、--C(=O)--R^6、--C(=O)--O--R^7或 --C(=O)--$NR^{19}R^{20}$;R^6和R^7各自为任选被取代的烷基或任选被取代的 杂环;

[0087] R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{19}和R_{20}各自独立地选自H或任 选被取代的烷基;R^{14}和R^{15}各自独立地为H或卤素;Y是CH;L是 --CH_2--O--、--CH_2CH_2--、--CH=CH--或键;并且B是芳基或杂芳基或 环烷基;条件为当L是直接键时,B不能是未取代的杂芳基或被氟单 取代的杂芳基,或

[0088] (c)(a)或(b)的化合物或药物的氘化形式,

[0089] 并且任选地,所述治疗组合、药物剂型、药物递送装置或制造产 品进一步包含N-乙酰基转移酶2(NAT2)或芳胺N-乙酰基转移酶抑制 剂,任选地对乙酰氨基酚、N-乙酰基-对氨基苯酚(APAP)或扑热息痛 (或TYLENOL™或PANADOL™),与(b)的任何化合物或(b)的化合物 或药物的氘化形式组合,其中任选地,在此组合中,(b)是式II。

[0090] 在替代实施方案中,药物或活性剂中的两种或三种或更多种被配 制成单独的组

合物,或药物或活性剂中的两种或三种或更多种配制成 一种组合物或药物制剂(两种或多种药物或活性剂一起配制)。

[0091] 在替代实施方案中,药物或活性剂中的一种或两种或更多种被单 独包装,或包装在一起,或以任何组合包装于单个包装、多个包装或 小包、或泡罩包、带盖泡罩或泡罩卡或包、或收缩包裹中。

[0092] 在替代实施方案中,药物或活性剂中的一种或两种或更多种或所 有被配制或制造成肠胃外制剂、水溶液、脂质体、可注射溶液、片剂、 丸剂、锭剂、胶囊、囊片、喷雾剂、药囊、吸入剂、粉剂、冻干粉剂、 吸入剂、贴剂、凝胶、凝胶片、纳米悬浮液、纳米颗粒、纳米脂质体、 微凝胶、丸粒、栓剂或其任何组合,并且任选地,所述药物递送装置 或制造产品是或包括植入物。

[0093] 在替代实施方案中,药物或活性剂中的一种或两种或更多种或所 有一起配制或制造成一种肠胃外制剂、一种水溶液、一种脂质体、一 种可注射溶液、一种冻干粉剂、一种饲料、一种食品、一种食品补充 剂、一种丸粒、一种锭剂、一种液体、一种酏剂、一种气雾剂、一种 吸入剂、一种粘合剂、一种喷雾剂、一种粉剂、一种冻干粉剂、一种 贴剂、一种片剂、一种丸剂、一种胶囊、一种凝胶、一种凝胶片、一 种锭剂、一种囊片、一种纳米悬浮液、一种纳米颗粒、一种纳米脂质 体、一种微凝胶或一种栓剂。

[0094] 在替代实施方案中,将药物或活性剂中的一种或两种或更多种或 所有包装成与定时给药方案相匹配的剂量,以匹配一天中的最佳剂量。

[0095] 在替代实施方案中,药物或活性剂包含:

[0096] (a)三重单胺再摄取抑制剂或[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基-6-基取 代的四氢异喹啉衍生物,任选地式I的化合物,和组胺受体1拮抗剂, 任选地多塞平;

[0097] (b)三重单胺再摄取抑制剂或[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基-6-基取 代的四氢异喹啉衍生物,任选地式I的化合物,和纳曲酮;

[0098] (c)三重单胺再摄取抑制剂或[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基-6-基取 代的四氢异喹啉衍生物,任选地式I的化合物,和组胺受体1拮抗剂, 任选地多塞平,和纳曲酮;

[0099] (d)三重单胺再摄取抑制剂或[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基-6-基取 代的四氢异喹啉衍生物,任选地式I的化合物,和二氮嗪(或 PROGLYCEM™)或二氮嗪胆碱控释剂(DCCR制剂);

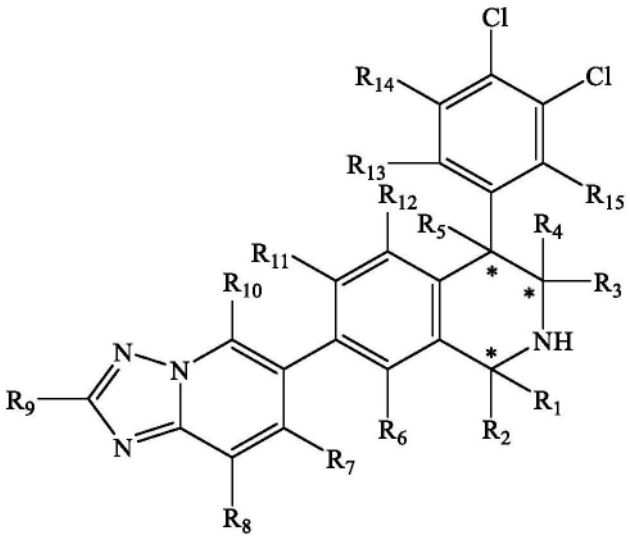
[0100] (e)三重单胺再摄取抑制剂或[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基-6-基取 代的四氢异喹啉衍生物,任选地式I的化合物,和二氮嗪(或 PROGLYCEM™)或二氮嗪胆碱控释剂(DCCR制剂)和褪黑激素受体 激动剂,任选地褪黑激素或N-乙酰-5-甲氧基色胺、雷美替昂(或ROZEREM™)和/或替西美替昂(或HETLIOZ™),或其任何组合,

[0101] (f)三重单胺再摄取抑制剂或[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基-6-基取 代的四氢异喹啉衍生物,任选地式I的化合物,和黑色素浓缩激素受 体1(MCHR1)拮抗剂或抑制剂,任选地式II的化合物,或其任何组 合;

[0102] (g)三重单胺再摄取抑制剂或[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基-6-基取 代的四氢异喹啉衍生物,任选地式I的化合物,和β阻滞剂,任选地 阿替洛尔(TENORMIN™)、比索洛尔(bisoprolol)(CARDICOR™、EMCOR™)或美托洛尔(BETALOC™、LOPRESOR™、TOPROL XL™),或其任何组合;和/或

[0103] (h)(a)至(g)的任何组合。

[0104] 在替代实施方案中,提供了包含具有下式的化合物或其药学上可 接受的盐的药物组合物、药物或制剂:

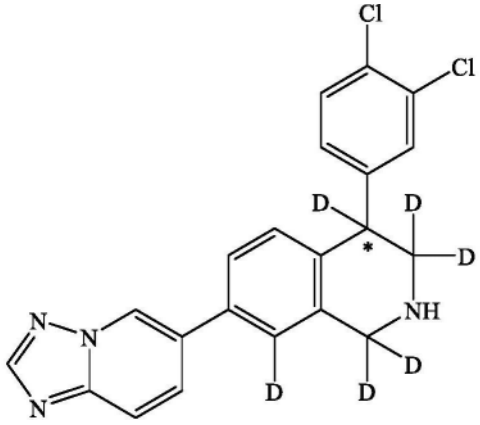
[0105] 

[0106] 其中R_1至R_{15}中的至少一个为-D(氘),或R_1至R_{15}全部为-D,

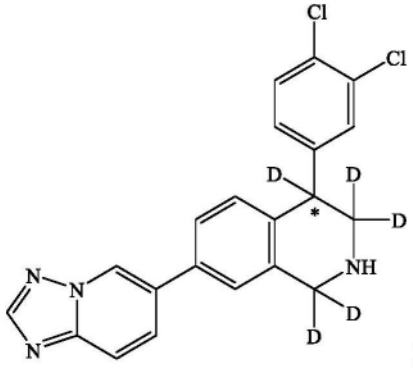
[0107] 并且任选地,如果指定为*的碳原子是立体中心,则其呈R或S 构型。

[0108] 在替代实施方案中,本文提供具有下式的化合物:

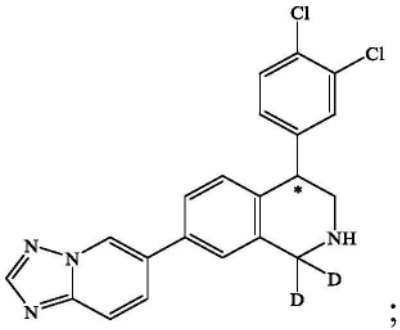
[0109] (a)具有下式的7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1,3,3,4,8-d6化合物:

[0110] ;

[0111] (b)具有下式的7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1,3,3,4-d5化合物:

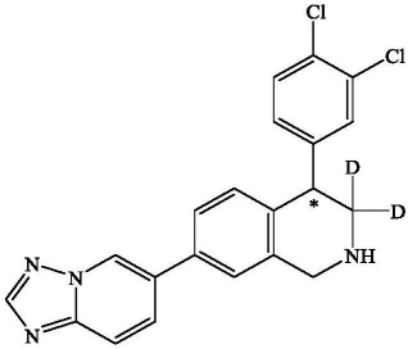
[0112] ;

[0113] (c)具有下式的7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1-d2化合物：

[0114] 

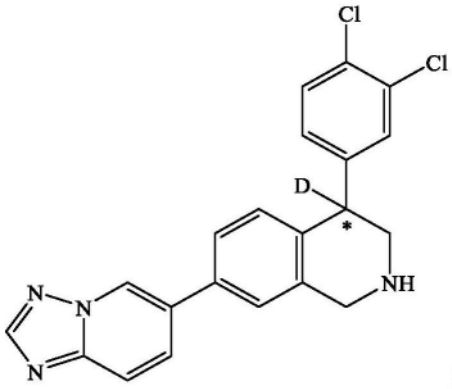
;

[0115] (d)具有下式的7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3,3-d2化合物：

[0116] 

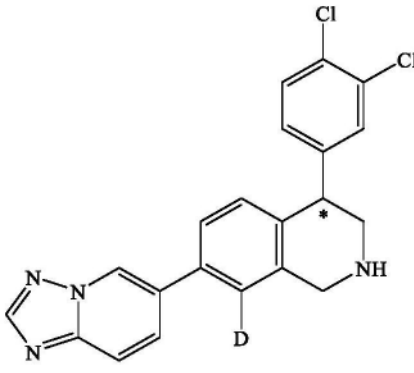
;

[0117] (e)具有下式的7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-d化合物：

[0118] 

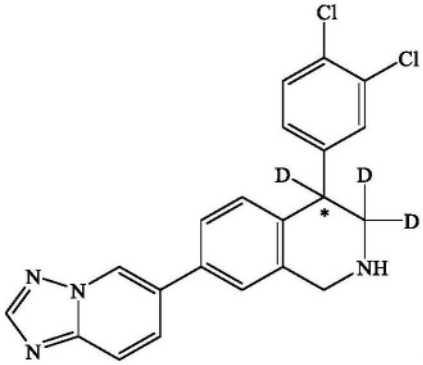
;

[0119] (f)具有下式的7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-d化合物：

[0120]  或

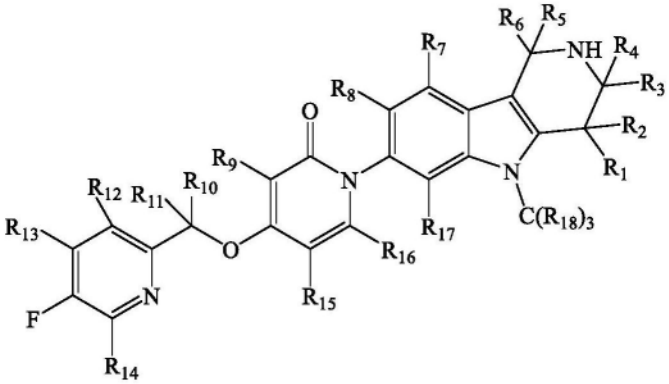
;

[0121] (g)具有下式的7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3,3,4-d3化合物：

[0122] 

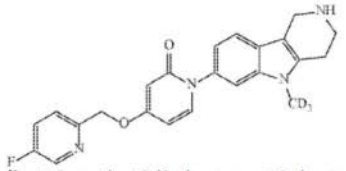
。

[0123] 在替代实施方案中，提供了包含具有下式的化合物或其药学上可 接受的盐的药物组合物、药物或制剂：

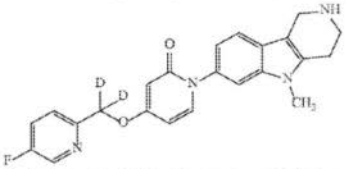
[0124] 

[0125] 其中R_1至R_{18}中的至少一个为-D(氘)，或R_1至R_{18}全部为-D。

[0126] 在替代实施方案中，提供了包含具有下式的化合物的药物组合物、药物或制剂：

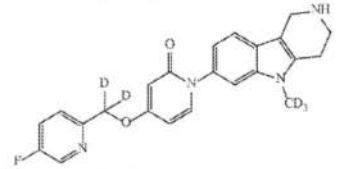


4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-1-(5-(甲基-d_3)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基)吡啶-2(1*H*)-酮 、

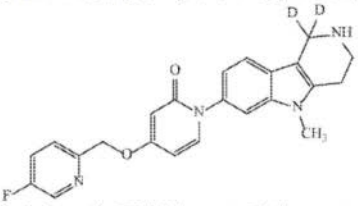


4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基-d_2)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基)吡啶-2(1*H*)-酮 、

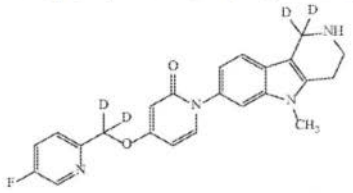
[0127]



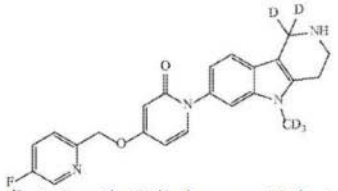
4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基-d_2)-1-(5-(甲基-d_3)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基)吡啶-2(1*H*)-酮 、



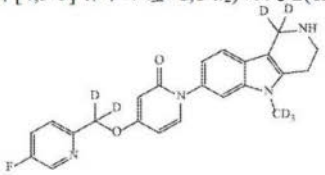
4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-1,1-d_2)吡啶-2(1*H*)-酮 、



4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基-d_2)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-1,1-d_2)吡啶-2(1*H*)-酮 、

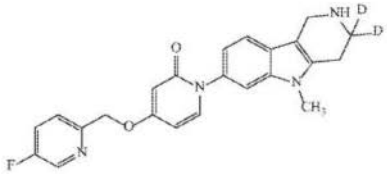


4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-1-(5-(甲基-d_3)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-1,1-d_2)吡啶-2(1*H*)-酮、

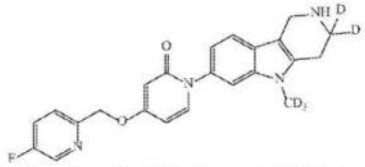


4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基-d_2)-1-(5-(甲基-d_3)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-1,1-d_2)吡啶-2(1*H*)-酮、

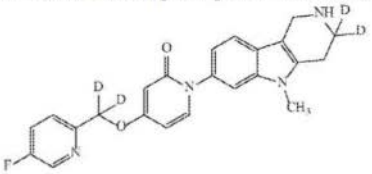
[0128]



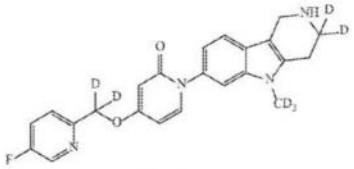
4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-3,3-d_2)吡啶-2(1*H*)-酮、



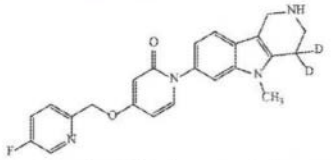
4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-1-(5-(甲基-d_3)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-3,3-d_2)吡啶-2(1*H*)-酮、



4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基-d_2)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-3,3-d_2)吡啶-2(1*H*)-酮、

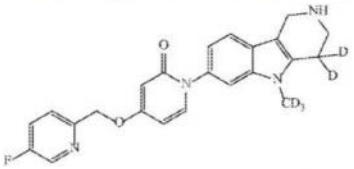


4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基-d_2)-1-(5-(甲基-d_3)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-3,3-d_2)吡啶-2(1*H*)-酮、

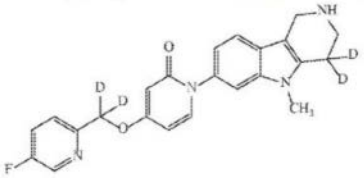


4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-4,4-d_2)吡啶-2(1*H*)-酮、

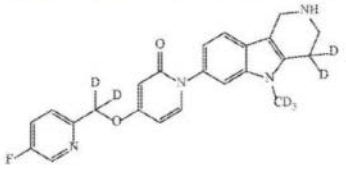
[0129]



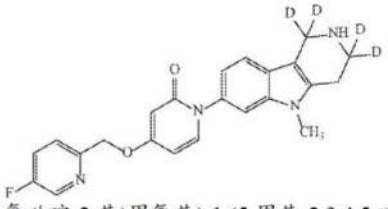
4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-1-(5-(甲基-d_3)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-4,4-d_2)吡啶-2(1*H*)-酮、



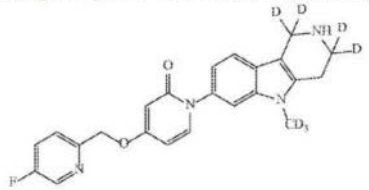
4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基-d_2)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-4,4-d_2)吡啶-2(1*H*)-酮、



4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基-d_2)-1-(5-(甲基-d_3)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-4,4-d_2)吡啶-2(1*H*)-酮、

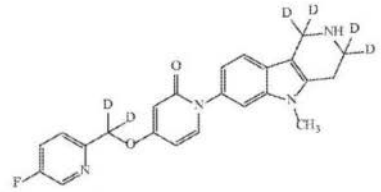


4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-1,1,3,3-d_4)吡啶-2(1*H*)-酮、

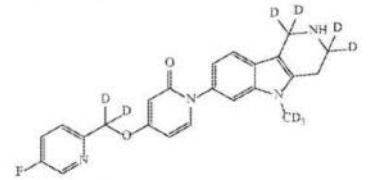


4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-1-(5-(甲基-d_3)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-1,1,3,3-d_4)吡啶-2(1*H*)-酮、

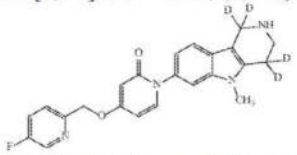
[0130]



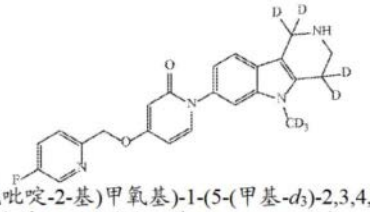
4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基-d_2)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-1,1,3,3-d_4)吡啶-2(1*H*)-酮、



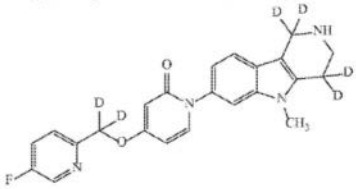
4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基-d_2)-1-(5-(甲基-d_3)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-1,1,3,3-d_4)吡啶-2(1*H*)-酮、



4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-1,1,4,4-d_4)吡啶-2(1*H*)-酮、

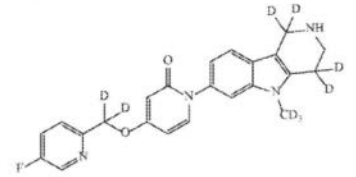


4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-1-(5-(甲基-d_3)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-1,1,4,4-d_4)吡啶-2(1*H*)-酮 、

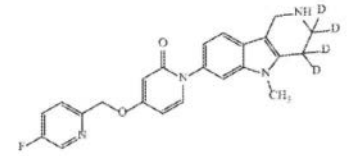


4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基-d_2)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-1,1,4,4-d_4)吡啶-2(1*H*)-酮 、

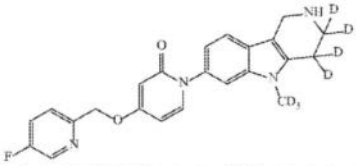
[0131]



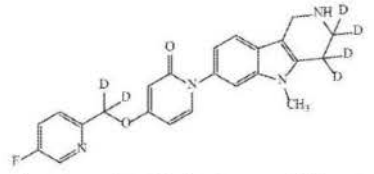
4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基-d_2)-1-(5-(甲基-d_3)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-1,1,4,4-d_4)吡啶-2(1*H*)-酮 、



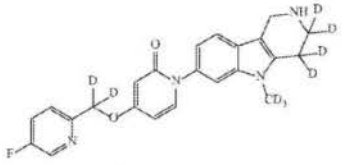
4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-3,3,4,4-d_4)吡啶-2(1*H*)-酮 、



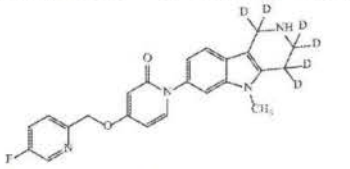
4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-1-(5-(甲基-d_3)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-3,3,4,4-d_4)吡啶-2(1*H*)-酮 、



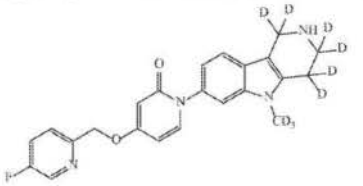
4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基-d_2)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-3,3,4,4-d_4)吡啶-2(1*H*)-酮 、



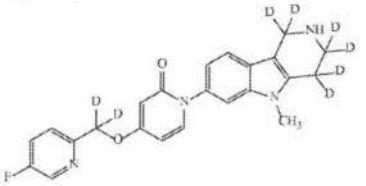
4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基-d_2)-1-(5-(甲基-d_3)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-3,3,4,4-d_4)吡啶-2(1*H*)-酮 、



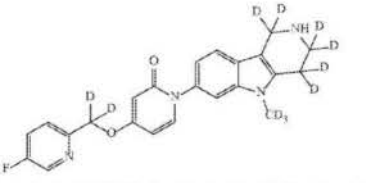
4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-1,1,3,3,4,4-d_6)吡啶-2(1*H*)-酮 、



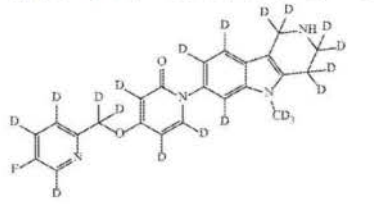
[0132] 4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-1-(5-(甲基-d_3)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-1,1,3,3,4,4-d_6)吡啶-2(1*H*)-酮 、



4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基-d_2)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-1,1,3,3,4,4-d_6)吡啶-2(1*H*)-酮 、



4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基-d_2)-1-(5-(甲基-d_3)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-1,1,3,3,4,4-d_6)吡啶-2(1*H*)-酮 、或



4-((5-氟吡啶-2-基-3,4,6-d_3)甲氧基-d_2)-1-(5-(甲基-d_3)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-基-1,1,3,3,4,4,6,8,9-d_9)吡啶-2(1*H*)-酮-3,5,6-d_3 。

[0133] 在替代实施方案中，提供了用于治疗、改善疾病或病况、减缓其 进展、减轻其症

状、减少与其相关的不良事件或预防所述疾病或病况 的方法，所述疾病或病况包括以下各者或与以下各者相关：

[0134] 摄食过量(任选地由HQ-CT评估)，

[0135] 中度至重度暴食症(BED)，

[0136] 神经性贪食症，

[0137] 肥胖的管理，任选地进一步包括体重减轻的管理和体重减轻的维 持，或任选地进一步包括作为低热量饮食的辅助或用于长期体重管理 的增加的体力活动，

[0138] 早发性病态肥胖，

[0139] 非酒精性脂肪性肝炎(NASH)，

[0140] 非酒精性脂肪肝病(NAFLD)，

[0141] 原发性硬化性胆管炎(PSC)，

[0142] 原发性胆汁性肝胆管炎(PBC)，

[0143] 炎症性肠病(IBD)或肠易激综合征(IBS)，

[0144] II型糖尿病，

[0145] 下丘脑损伤诱发的肥胖，

[0146] 强迫症(OCD)，

[0147] 破坏性情绪失调障碍(DMDD)，

[0148] 对立违抗性障碍(ODD)，

[0149] 抠皮症，

[0150] 拔毛癖，

[0151] 间歇性暴怒症(IED)，

[0152] 白天过度嗜睡(EDS)，

[0153] 与嗜睡症和睡眠呼吸暂停相关的白天过度嗜睡，

[0154] 与嗜睡症相关的白天过度嗜睡，

[0155] 与中枢性或阻塞性睡眠呼吸暂停相关的白天过度嗜睡，

[0156] 嗜睡症，

[0157] 根据国际睡眠障碍分类-第三版(ICSD-3)的1型嗜睡症(NT1)，

[0158] 嗜睡症伴猝倒，

[0159] 根据ICSD-3的2型嗜睡症(NT2)，

[0160] 嗜睡症，无猝倒，

[0161] 猝倒，

[0162] 特发性睡眠过度，

[0163] 快速眼动(REM)睡眠行为障碍、癫痫发作，

[0164] 癫痫、成瘾或成瘾障碍或行为，其中任选地，所述成瘾、成瘾障 碍或成瘾行为是或包括网络游戏障碍(IGD)或毒瘾，并且任选地，所 述毒瘾是或包括可卡因依赖或酒精依赖，

[0165] 重度抑郁症(MDD)，

[0166] 难治性抑郁症(TRD)，

[0167] 精神分裂症的阴性症状，

[0168] 帕金森氏病，

[0169] 与帕金森氏病相关的MDD，

[0170] 广泛性焦虑，

[0171] 社交焦虑障碍(社交恐惧症)，

[0172] 纤维肌痛(FM)，

[0173] 糖尿病性肾病，

[0174] 下背痛，

[0175] 慢性疲劳综合征，

[0176] 注意缺陷多动障碍(ADHD)，

[0177] 自闭症，

[0178] 阿斯伯格谱系，一种基因证实的疾病或综合征，其中任选地，所 述基因证实的疾病或综合征是或包括普拉德-威利综合征、巴比二氏 综合征(Bardet Biedl Syndrome)、史密斯-马吉利氏综合征 (Smith-Magenis Syndrome)、1p36缺失综合征、16p11.2缺失综合征、 脆性X综合征、阿黑皮素原(POMC)缺乏性肥胖、瘦素受体(LEPR) 缺乏性肥胖、黑皮质素4受体(MC4R)途径杂合性肥胖、21三体、雷 特氏综合征(Rett syndrome)、细胞周期蛋白依赖性激酶样5(CDKL-5) X连锁遗传病、安格尔曼氏综合征(Angelman's Syndrome)、沙夫-杨综合征(Schaff-Yang Syndrome)、奥尔布莱特遗传性骨营养不良症 (Albright Hereditary Osteodystroph)、西尔弗-拉塞尔综合征 (Silver-Russell Syndrome)、母亲14二体、阿尔斯特雷姆综合征(Alström Syndrome)、威尔姆氏瘤(Wilms'Tumor)、无虹膜症、泌尿生殖系统异 常、智力迟钝或WAGR或WAGRO综合征；德拉韦综合征(Dravet Syndrome)、伦诺克斯-加斯托综合征(Lennox-Gastaut syndrome)、吉勒 斯皮氏综合征(Gillespie syndrome)或小脑共济失调或多泽综合征 (Doose Syndrome)或肌阵挛性失张力性癫痫(MAE)，或C型尼曼-匹克 病(Niemann-Pick type C disease)，或诺里病(Norrie disease)，或科-劳 二氏病(Coffin-Lowry disease)，

[0179] 其中任选地，减少不良事件包括减少精神病、血清素综合征、心 动过速或体位性心动过速综合征，

[0180] 所述方法包括：

[0181] (a)(i)提供或已经提供如本文提供的治疗组合、药物剂型、药物 递送装置或制造产品，或如本文提供的药物组合物，和

[0182] (ii)将治疗组合、药物剂型、药物递送装置或制造产品施用或植 入至有需要的个体，或

[0183] (b)将治疗有效剂量的如本文提供的治疗组合、药物剂型、药物 递送装置或制造产品施用或植入至有需要的个体。

[0184] 在本文提供的方法的替代实施方案中：

[0185] -药物或治疗组合、药物剂型经口、肠胃外、通过吸入喷雾、经 鼻、局部、鞘内、鞘内、脑内、硬膜外、颅内或经直肠施用，并且任 选地，肠胃外施用包括鞘内、脑内或硬膜外(进入鞘内、脑内、硬膜 外空间)、皮下、静脉内、肌肉内和/或动脉内施用，

[0186] -施用药物或治疗组合、药物剂型以达到稳态血浆浓度的治疗水 平范围，并且其中：

[0187] [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基-6-基取代的四氢异喹啉衍生物或式I 的化合物的

血浆浓度的治疗水平范围为约:50至4000ng/ml;100至 3000ng/ml;250至1600ng/ml;500至1400ng/ml、600至1300ng/ml、 800至1250ng/ml、1000ng/ml至1250ng/ml、1250至1500ng/ml、 1500至2000ng/ml、2000至2500ng/ml;2500至3000ng/ml;3000 至3500ng/ml;或3500至4000ng/ml;

[0188] (1-吖嗪酮)取代的吡啶并吲哚或式II的化合物的血浆浓度的治疗 水平范围为约:5至4000ng/ml、10至1000ng/ml、10至500ng/ml、 25至500ng/ml、25至250ng/ml、50至500ng/ml、50至1000ng/ml、 50至500ng/ml、100至1000ng/ml、100至500ng/ml、200至1000ng/ml、500至1000ng/ml、1000至2000ng/ml、2000至3000ng/ml 或3000至4000ng/ml,

[0189] 特索芬辛的血浆浓度的治疗水平范围为约:2ng至50ng/ml、5 至20ng/ml、6.5至15ng/ml、8至12ng/ml或约10ng/ml,

[0190] 二氮嗪的血浆浓度的治疗水平范围为约:10ng/ml至100ng/ml、 20ng/ml至80ng/ml、30至50ng/ml或约40ng/ml;

[0191] -在本文提供的方法的替代实施方案中,稳态浓度是体内药物浓 度保持一致的时间;对于大多数药物,如果定期给予药物,则达到稳 态的时间是三至五个半衰期,

[0192] -在本文提供的方法的替代实施方案中,药物或治疗组合、药物 剂型的血浆浓度为:

[0193] (a)谷水平或谷浓度($C_{谷}$),或在施用第二或下一剂量前所述药物 或治疗组合或药物剂型达到的最低浓度,或

[0194] (b)从药物或治疗组合、药物剂型的最后一次给药或施用后约0.5 小时至24小时,或4至12小时,或1、2、3、4、5、6、7、8、9或 10小时或更长时间采集的血液样品测定,

[0195] -施用药物、治疗组合或药物剂型以达到稳态血浆浓度(任选地 人血浆浓度)的治疗水平范围,并且其中:

[0196] (a)式I的化合物的血浆浓度的治疗水平范围为约:250至1600 ng/ml;500至1400ng/ml、600至1300ng/ml、800至1250ng/ml、1000 ng/ml至1250ng/ml、1250至1500ng/ml、1500至2000ng/ml、2000 至2500ng/ml;或2500至3000ng/ml;

[0197] (b)式I的化合物的血浆浓度的治疗水平范围为约:600至1300 ng/ml、800至1250ng/ml、1000ng/ml至1250ng/ml、1250至1500ng/ml、 1500至2000ng/ml或2000至2500ng/ml;或

[0198] (c)式I的化合物的血浆浓度的治疗水平范围为约:600至1300 ng/ml、800至1250ng/ml、1000ng/ml至1250ng/ml或1250至1500 ng/ml;

[0199] -在替代实施方案中,施用药物或治疗组合、药物剂型以达到约 8至12小时时间平均血浆浓度之间的白天治疗水平范围,其中血浆 浓度在达到稳态后测量,并且其中:

[0200] [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基-6-基取代的四氢异喹啉衍生物或式I 的化合物的白天12小时时间平均血浆浓度的治疗水平范围为约:50 至4000ng/ml;100至3000ng/ml;250至1600ng/ml;500至1400ng/ml、 600至1300ng/ml、800至1250ng/ml、1000ng/ml至1250ng/ml、1250 至1500ng/ml、1500至2000ng/ml、2000至2500ng/ml;2500至3000 ng/ml;3000至3500ng/ml;或3500至4000ng/ml;

[0201] (1-吖嗪酮)取代的吡啶并吲哚或式II的化合物的白天12小时时 间平均血浆浓度的治疗水平范围为约:5至4000ng/ml、10至1000 ng/ml、10至500ng/ml、25至500ng/ml、25至

250ng/ml、50至500 ng/ml、50至1000ng/ml、50至500ng/ml、100至1000ng/ml、100 至500ng/ml、200至1000ng/ml、500至1000ng/ml、1000至2000ng/ml、2000至3000ng/ml或3000至4000ng/ml，

[0202] 特索芬辛的白天12小时时间平均血浆浓度的治疗水平范围为约：2ng至50ng/ml、5至20ng/ml、6.5至15ng/ml、8至12ng/ml或约 10ng/ml，或

[0203] 二氮嗪的白天12小时时间平均血浆浓度的治疗水平范围为约：10ng/ml至100ng/ml、20至80ng/ml、30至50ng/ml或约40ng/ml；

[0204] -治疗组合、药物剂型、药物递送装置或制造产品的每种药物或 活性剂同时或分别递送至个体，其中任选地，治疗组合、药物剂型、 药物递送装置或制造产品的一种或每种药物或活性剂以定时给药方 案施用，和/或

[0205] -治疗组合、药物剂型、药物递送装置或制造产品包含式I或式 I的氘化衍生物。

[0206] 在替代实施方案中，提供了如本文提供的治疗组合、药物剂型、 药物递送装置或制造产品用于治疗、改善疾病或病况、减缓其进展、 减轻其症状、减少与其相关的不良事件或预防所述疾病或病况的用途， 所述疾病或病况包括以下各者或与以下各者相关：

[0207] 摄食过量(任选地由HQ-CT评估)，

[0208] 中度至重度暴食症(BED)，

[0209] 神经性贪食症，

[0210] 肥胖的管理，任选地进一步包括体重减轻的管理和体重减轻的维 持，或任选地进一步包括作为低热量饮食的辅助或用于长期体重管理 的增加的体力活动，

[0211] 早发性病态肥胖，

[0212] 非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)，

[0213] 原发性硬化性胆管炎(PSC)，

[0214] 原发性胆汁性肝胆管炎(PBC)、炎症性肠病(IBD)或肠易激综合征 (IBS)，

[0215] II型糖尿病，

[0216] 下丘脑损伤诱发的肥胖，

[0217] 强迫症(OCD)，

[0218] 破坏性情绪失调障碍(DMDD)，

[0219] 对立违抗性障碍(ODD)，

[0220] 抠皮症，

[0221] 拔毛癖，

[0222] 间歇性暴怒症(IED)，

[0223] 白天过度嗜睡(EDS)，

[0224] 与嗜睡症和睡眠呼吸暂停相关的白天过度嗜睡，

[0225] 与嗜睡症相关的白天过度嗜睡，

[0226] 与中枢性或阻塞性睡眠呼吸暂停相关的白天过度嗜睡，

[0227] 嗜睡症，

[0228] 根据国际睡眠障碍分类-第三版(ICSD-3)的1型嗜睡症(NT1)，

[0229] 嗜睡症伴猝倒，

[0230] 根据ICSD-3的2型嗜睡症(NT2)，

[0231] 嗜睡症,无猝倒,

[0232] 猝倒,

[0233] 特发性睡眠过度,

[0234] 快速眼动(REM)睡眠行为障碍,

[0235] 癫痫发作,

[0236] 癫痫、成瘾或成瘾障碍或行为,其中任选地,所述成瘾、成瘾障 碍或成瘾行为是或包括网络游戏障碍(IGD)或毒瘾,并且任选地,所 述毒瘾是或包括可卡因依赖或酒精依赖,

[0237] 重度抑郁症(MDD),

[0238] 难治性抑郁症(TRD),

[0239] 精神分裂症的阴性症状,

[0240] 帕金森氏病,

[0241] 与帕金森氏病相关的MDD,

[0242] 广泛性焦虑,

[0243] 社交焦虑障碍(社交恐惧症),

[0244] 纤维肌痛(FM),

[0245] 糖尿病性肾病,

[0246] 下背痛,

[0247] 慢性疲劳综合征,

[0248] 注意缺陷多动障碍(ADHD),

[0249] 自闭症,

[0250] 阿斯伯格光谱系,

[0251] 一种基因证实的疾病或综合征,其中任选地,所述基因证实的疾 病或综合征是或包括普拉德-威利综合征、巴比二氏综合征、史密斯- 马吉利氏综合征、1p36缺失综合征、16p11.2缺失综合征、脆性X综 合征、阿黑皮素原(POMC)缺乏性肥胖、瘦素受体(LEPR)缺乏性肥胖、 黑皮质素4受体(MC4R)途径杂合性肥胖、21三体、雷特氏综合征、 细胞周期蛋白依赖性激酶样5(CDKL-5)X连锁遗传病、安格尔曼氏 综合征、沙夫-杨综合征、奥尔布莱特遗传性骨营养不良症、西尔弗- 拉塞尔综合征、母亲14二体、阿尔斯特雷姆综合征、威尔姆氏瘤、无虹膜症、泌尿生殖系统异常、智力迟钝或WAGR或WAGRO综合 征;德拉韦综合征、伦诺克斯-加斯托综合征、吉勒斯皮氏综合征或 小脑共济失调或多泽综合征或肌阵挛性失张力性癫痫(MAE),或C型 尼曼-匹克病,或诺里病,或科-劳二氏病,

[0252] 其中任选地,减少不良事件包括减少精神病、血清素综合征、心 动过速或体位性心动过速综合征。

[0253] 在替代实施方案中,治疗组合、药物剂型、药物递送装置或制造 产品包含式I或式I的氘化衍生物。

[0254] 在替代实施方案中,提供了用于治疗、改善疾病或病况、减缓其 进展、减轻其症状、减少与其相关的不良事件或预防所述疾病或病况 的如本文提供的治疗组合、药物剂型、药物递送装置或制造产品,所 述疾病或病况包括以下各者或与以下各者相关:

[0255] 摄食过量(任选地由HQ-CT评估),

[0256] 中度至重度暴食症(BED),

[0257] 神经性贪食症，

[0258] 肥胖的管理，任选地进一步包括体重减轻的管理和体重减轻的维 持，或任选地进一步包括作为低热量饮食的辅助或用于长期体重管理 的增加的体力活动，

[0259] 早发性病态肥胖，

[0260] 非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)，

[0261] 原发性硬化性胆管炎(PSC)，

[0262] 原发性胆汁性肝胆管炎(PBC)，

[0263] 炎症性肠病(IBD)或肠易激综合征(IBS)，

[0264] II型糖尿病，

[0265] 下丘脑损伤诱发的肥胖，

[0266] 强迫症(OCD)，

[0267] 破坏性情绪失调障碍(DMDD)，

[0268] 对立违抗性障碍(ODD)，

[0269] 抠皮症，

[0270] 拔毛癖，

[0271] 间歇性暴怒症(IED)，

[0272] 白天过度嗜睡(EDS)，

[0273] 与嗜睡症和睡眠呼吸暂停相关的白天过度嗜睡，

[0274] 与嗜睡症相关的白天过度嗜睡

[0275] 与中枢性或阻塞性睡眠呼吸暂停相关的白天过度嗜睡，

[0276] 嗜睡症，

[0277] 根据国际睡眠障碍分类-第三版(ICSD-3)的1型嗜睡症(NT1)

[0278] 嗜睡症伴猝倒

[0279] 根据ICSD-3的2型嗜睡症(NT2)

[0280] 嗜睡症，无猝倒

[0281] 猝倒

[0282] 癫痫发作，

[0283] 癫痫，

[0284] 成瘾或成瘾障碍或行为，其中任选地，所述成瘾、成瘾障碍或成 瘾行为是或包括网络游戏障碍(IGD)或毒瘾，并且任选地，所述毒瘾 是或包括可卡因依赖或酒精依赖，

[0285] 重度抑郁症(MDD)，

[0286] 难治性抑郁症(TRD)，

[0287] 精神分裂症的阴性症状，

[0288] 帕金森氏病，

[0289] 与帕金森氏病相关的MDD，

[0290] 广泛性焦虑，

[0291] 社交焦虑障碍(社交恐惧症)，

[0292] 纤维肌痛(FM)，

[0293] 糖尿病性肾病，

[0294] 下背痛，

[0295] 慢性疲劳综合征，

[0296] 注意缺陷多动障碍(ADHD)，

[0297] 自闭症，

[0298] 阿斯伯格光谱系，

[0299] 一种基因证实的疾病或综合征，其中任选地，所述基因证实的疾 病或综合征是或包括普拉德-威利综合征、巴比二氏综合征、史密斯- 马吉利氏综合征、1p36缺失综合征、16p11.2缺失综合征、脆性X综 合征、阿黑皮素原(POMC)缺乏性肥胖、瘦素受体(LEPR)缺乏性肥胖、 黑皮质素4受体(MC4R)途径杂合性肥胖、21三体、雷特氏综合征、 细胞周期蛋白依赖性激酶样5(CDKL-5)X连锁遗传病、安格尔曼氏 综合征、沙夫-杨综合征、奥尔布莱特遗传性骨营养不良症、西尔弗- 拉塞尔综合征、母亲14二体、阿尔斯特雷姆综合征、威尔姆氏瘤、无虹膜症、泌尿生殖系统异常、智力迟钝或WAGR或WAGRO综合 征；德拉韦综合征、伦诺克斯-加斯托综合征、吉勒斯皮氏综合征或 小脑共济失调或多泽综合征或肌阵挛性失张力性癫痫(MAE)，或C型 尼曼-匹克病，或诺里病，或科-劳二氏病，

[0300] 其中任选地，减少不良事件包括减少精神病、血清素综合征、心 动过速或体位性心动过速综合征。

[0301] 在替代实施方案中，提供了用于施用以下各者的方法：

[0302] (i)三重单胺再摄取抑制剂(TRI)，

[0303] (ii)黑色素浓缩激素受体1(MCHR1)拮抗剂或抑制剂，

[0304] (iii)二氮嗪或二氮嗪制剂，

[0305] (iv)(i)至(iii)中任一项的治疗组合，

[0306] (iv)如本文提供的方法中使用的治疗组合，或

[0307] (v)如本文提供的药物组合物、药物或制剂，包括本文提供的氘 化化合物或组合物，

[0308] 其中剂量如下确定：

[0309] (a)用于安全和可预测的滴定以及确定初始治疗剂量或确定最低 治疗剂量或确定最佳有效剂量的经验方法；所述方法包括：

[0310] 1.每天施用测试剂量(例如，未观察到不良事件的剂量或观察到 最小不良事件的剂量或安全剂量)，直至患者达到稳态血浆药物浓度，

[0311] 2.在下一预定剂量之前，抽取血液样品并评估测试血浆药物浓 度，

[0312] 3.如下计算初始治疗剂量/天：

[0313] A.对于剂量与血浆浓度呈线性关系的药物，将初始目标治疗血 浆药物浓度除以测试血浆药物浓度，且接着将被除数乘以测试剂量，和

[0314] B.对于剂量与血浆浓度呈非线性关系的药物，将初始目标治疗 血浆药物浓度除以测试血浆药物浓度，接着将被除数乘以测试剂量，且接着将乘积乘以非线性指数因子，任选地，初始目标治疗血浆药物 浓度是对应于以下的浓度：(i)某些药效学功效标志物水平，例如通过 例如正电子发射断层扫描(PET)等成像方法确定的血清素转运蛋白 (SERT或5-HTT)、多巴胺转运蛋白(DAT)或去甲肾上腺素转运蛋白 (NET)的占有率；或者，(ii)通过临床研究确定的最低有效治疗剂量。

[0315] 4.任选地包括：

[0316] i.每天施用初始治疗剂量，直至患者达到稳态血浆药物浓度，

[0317] ii.在下一预定剂量之前，抽取血液样品并评估当前治疗血浆药 物浓度，

[0318] iii.如下计算下一治疗目标剂量/天：

[0319] A.对于剂量与血浆浓度呈线性关系的药物，将下一目标治疗血 浆药物浓度除以当前治疗血浆药物浓度，且接着将被除数乘以当前治 疗剂量，和

[0320] B.对于剂量与血浆浓度呈非线性关系的药物，将下一目标治疗 血浆药物浓度除以当前治疗血浆药物浓度，接着将被除数乘以当前治 疗剂量，且接着将乘积乘以非线性指数因子，和

[0321] iv.任选地，在相隔至少一周且在下一治疗血浆药物浓度目标范 围内的两个随后测量的血浆药物浓度结果后达到稳态，

[0322] v.并任选地继续所述过程直至达到最低治疗剂量或最佳有效剂 量；或

[0323] (b)用于安全和可预测的滴定以及确定初始治疗剂量并确定最 低治疗剂量或确定最佳有效剂量的基于模型的方法，且方法包括：

[0324] 1.在约1至28天、1至21天、1至14天、1至10天、1至7 天、1至3天或约1天内每天施用测试剂量，

[0325] 2.在施用第一测试剂量后约1小时至3天、6小时至2天或约1 天抽取第一血液样品，

[0326] 3.在抽取所述第一血液样品或随后的血液样品后约1小时至28 天、6小时至14天、1天至7天或约2天抽取第二或随后的血液样品，

[0327] 4.如下计算初始治疗起始剂量/天：

[0328] i.使用初始目标治疗血浆药物浓度、测试剂量、测试剂量施用时 间、血液样品的血浆浓度和抽取血液样品的时间和药物计量学模型，

[0329] ii.和任选地，使用初始目标治疗血浆药物浓度、测试剂量、测 试剂量施用时间、血液样品的血浆浓度、抽取血液样品的时间、人 PK数据和贝叶斯药物计量学模型，

[0330] 并且任选地包括：

[0331] i.每天施用初始治疗起始剂量，直至个体或患者达到稳态血浆药 物浓度，

[0332] ii.在下一预定剂量之前，抽取血液样品并评估当前治疗血浆药 物浓度，

[0333] iii.计算下一治疗目标剂量/天：

[0334] A.对于剂量与血浆浓度呈线性关系的药物，将下一目标治疗血 浆药物浓度除以当前治疗血浆药物浓度，且接着将被除数乘以当前治 疗剂量，和

[0335] B.对于剂量与血浆浓度呈非线性关系的药物，将下一目标治疗 血浆药物浓度除以当前治疗血浆药物浓度，且接着将被除数乘以当前 治疗剂量，且接着将乘积乘以非线性指数因子，和

[0336] iv.继续所述过程直至达到最低治疗剂量或最佳有效剂量，或

[0337] (c)用于安全和可预测的滴定以及确定初始治疗剂量并确定最低 治疗剂量或确定最佳有效剂量的基于模型的贝叶斯自适应控制方法，且方法包括：

[0338] 1.在约1至28天、1至21天、1至14天、1至10天、1至7 天、1至3天或约1天内每天一次或两次施用测试剂量，

[0339] 2.在施用第一测试剂量后约1/2小时至28天、1小时至3天、6小 时至2天和1天抽取第一血液样品，

[0340] 3.任选地，在抽取所述第一血液样品或随后的血液样品后约1 小时至28天、6小时至14天、1天至7天或约2天抽取第二或随后 的血液样品，

[0341] 4.如下计算初始治疗起始剂量/天：

[0342] i.选择初始目标谷血浆药物浓度或其它对应PK参数，例如 CMAX和谷值之前的其它血浆浓度、AUC等)，

[0343] ii.记录信息，所述信息可包括但不限于测试剂量、施用测试剂 量的时间(记录在病历或电子日记中)、测量的血浆药物浓度和抽取血 液样品的时间、患者信息(例如年龄、体重、身高、性别、患者的遗 传信息(例如CYP450概况)、患者的非遗传信息、患者的药物、患者 的健康状况等因素)、可用的剂量强度，

[0344] iii.如下开发群体PK模型：

[0345] A.使用来自人群体PK研究的数据，和

[0346] B.使用非线性混合效应建模软件(例如NONMEM(版本7.2，ICON,Ellicott City,MD)、Phoenix NLME(版本8.1,CERTARA,St. Louis,MO)或其它建模软件)，

[0347] C.应用估计方法，例如一阶条件估计与交互方法(FOCE-I)、贝 叶斯和其它类似估计方法，

[0348] D.探索不同的结构、异速生长和其它类型的模型，

[0349] E.选择定义为拟合优度诊断图的充分描述数据的模型、基于最 小目标函数值(OFV)的比较以及群体固定和随机效应参数的估计值 的评估，

[0350] F.根据清除率(CL)、分布体积(V)和吸收速率常数(Ka)的值对PK 模型进行参数化，

[0351] iv.将来自i、ii和iii的信息输入到药物动力学临床决策支持软件，例如MWPharm++(Mediware,Prague,Czech Republic)、InsightRx (InsightRx,San Francisco,CA)、DoseMeRx(DoseMe,Queensland, Australia)以及其它软件系统)的适当部分中，

[0352] v.使用贝叶斯估计，生成单个参数估计并选择最接近初始谷血 浆药物浓度目标的可用剂量强度，或任选地，表征目标治疗血浆药物 浓度目标的其它PK参数目标，

[0353] vi.任选地，达到任选地相隔约一周由两个随后测量的血浆药物 浓度结果定义的当前剂量的稳态，在当前目标血浆浓度范围内，

[0354] 5.任选地，如下计算下一个和后续剂量：

[0355] i.选择下一目标谷血浆药物浓度或其它对应PK参数，例如 CMAX和谷值之前的其它血浆浓度、AUC等)，

[0356] ii.记录信息，所述信息可包括但不限于当前剂量、施用测试剂 量的时间(记录在病历或电子日记中)、测量的血浆药物浓度和抽取血 液样品的时间、患者信息(例如年龄、体重、身高、性别、患者的遗 传信息(例如CYP450概况)、患者的非遗传信息、患者的药物、患者 的健康状况、可用的剂量强度

[0357] iii.将以上i和ii输入药物动力学临床决策支持软件，例如 MWPharm++(Mediware,Prague,Czech Republic)、InsightRx (InsightRx,San Francisco,CA)、DoseMeRx(DoseMe,Queensland, Australia)以及其它软件系统的适当部分中，使用贝叶斯

估计生成单个 参数估计并选择最接近下一谷血浆药物浓度目标的可用剂量强度,或 任选地,表征目标治疗血浆药物浓度的其它PK参数目标,

[0358] iv.任选地,在任选地相隔约一周的两个随后测量的血浆药物 浓度结果后达到稳态,在目标范围内,

[0359] v.任选地,继续所述过程直至达到稳态的最低治疗剂量或最佳 有效剂量。

[0360] 在替代实施方案中,治疗组合、药物剂型、药物递送装置或制造 产品包含式I或式I的氘化衍生物。

[0361] 在替代实施方案中,作为向有需要的个体递送或施用三重单胺再 摄取抑制剂(TRI)的方法提供,其中TRI包括式I或式I的氘化衍生物, 并且任选地,TRI包括特索芬辛。

[0362] 在替代实施方案中,提供了用于施用和维持以下各者的有效剂量 的方法:

[0363] (i)三重单胺再摄取抑制剂(TRI),

[0364] (ii)黑色素浓缩激素受体1(MCHR1)拮抗剂或抑制剂,

[0365] (iii)二氮嗪或二氮嗪制剂,

[0366] (iv)(i)至(iii)中任一项的治疗组合,或

[0367] (iv)如本文提供的方法中使用的治疗组合,或

[0368] (v)如本文提供的药物组合物、药物或制剂,包括本文提供的氘 化化合物或组合物,

[0369] 其中所述剂量通过包括以下的方法确定:

[0370] (a)记录与最低有效治疗剂量或最佳治疗剂量相关的维持剂量和 维持治疗血浆药物浓度,和

[0371] (b)在约1至12个月、3至9个月、4至8个月或6个月的早期 或体重、药物或健康状况发生变化时:

[0372] 在下一预定剂量之前,抽取血液样品并评估当前血浆药物浓度,

[0373] 并且任选地,如果当前血浆药物浓度与维持治疗血浆药物浓度相 差超过约20%,任选地超过约50%,则通过包括以下的方法计算新 的治疗剂量/天:

[0374] i.对于剂量与血浆浓度呈线性关系的药物,将维持治疗血浆药物 浓度除以当前血浆药物浓度,且接着将被除数乘以维持剂量,

[0375] A.任选地,在相隔至少一周且在所述维持治疗血浆浓度的约20% 以内的两个随后测量的血浆药物浓度结果后达到稳态,或

[0376] B.任选地,继续所述过程直至达到稳态的维持治疗剂量,和

[0377] ii.对于剂量与血浆浓度呈非线性关系的药物,将维持治疗血浆 药物浓度除以当前血浆药物浓度,接着将被除数乘以维持剂量,且接 着将乘积乘以非线性指数;或

[0378] iii.并且任选地使用基于贝叶斯自适应模型的方法,其包括:

[0379] (A)记录维持治疗谷血浆药物浓度、实际剂量、施用剂量的时间、 测量的血液样品的当前谷血浆浓度和/或抽取血液样品的时间、患者 因素,

[0380] (B)将上述内容输入药物动力学临床软件的适当部分,和

[0381] (C)使用贝叶斯估计并生成单个参数并选择将最接近达到维持 治疗谷血浆药物浓度的剂量,或

[0382] D.任选地,在相隔至少一周且在所述维持治疗血浆浓度的约20% 以内的两个随

后测量的血浆药物浓度结果后达到稳态,或

[0383] E.任选地,继续所述过程直至达到稳态的维持治疗剂量。

[0384] 在替代实施方案中,TRI包括式I或式I的氘化衍生物,或TRI 包括特索芬辛。

[0385] 在替代实施方案中,提供了用于治疗摄食过量、PWS中的摄食 过量、破坏性情绪失调障碍(DMDD)、对立违抗性障碍(ODD)、下丘 脑损伤诱导的肥胖中的肥胖或暴食症(BED)的方法,其包括向有需要 的个体施用式I或式I的氘化衍生物。

[0386] 在替代实施方案中,提供了用于施用式I或式I的氘化衍生物的 方法,用于治疗摄食过量、PWS中的摄食过量、破坏性情绪失调障 碍(DMDD)、对立违抗性障碍(ODD)、下丘脑损伤诱导的肥胖中的肥 胖或暴食症(BED)。

[0387] 在替代实施方案中,提供了用于用前述权利要求的式I或式I的 氘化衍生物的口服剂型治疗摄食过量、PWS中的摄食过量、破坏性 情绪失调障碍(DMDD)、对立违抗性障碍(ODD)、下丘脑损伤诱导的 肥胖中的肥胖和暴食症(BED)的方法,所述方法包括施用口服剂型, 所述口服剂型当每天一次或每天两次施用,且在约一周、约两周或稳 态处测量时提供250ng/mL至500ng/ml、500至1000ng/ml、1000 至1500ng/ml、1500至2000ng/ml或1500至2500ng/ml的前述权利 要求的式I或式I的氘化衍生物的谷血浆浓度、24小时时间平均血浆浓度或白天12小时时间平均血浆浓度。

[0388] 在替代实施方案中,提供了用于用前述权利要求的式I或式I的 氘化衍生物的口服剂型治疗摄食过量、PWS中的摄食过量、破坏性 情绪失调障碍(DMDD)、对立违抗性障碍(ODD)、下丘脑损伤诱导的 肥胖中的肥胖和暴食症(BED)的方法,所述方法包括施用口服剂型, 所述口服剂型当每天一次或每天两次施用,且在约一周、约两周或稳 态处测量时提供150至3000ng/ml的前述权利要求的式I或式I的氘 化衍生物的谷血浆浓度、24小时时间平均血浆浓度或白天12小时时 间平均血浆浓度。

[0389] 本发明的一个或多个示例性实施方案的细节将在附图和以下说 明中阐述。从说明书和附图、以及从权利要求中,本发明的其它特征、目标以及优点将显而易见。

[0390] 本文引用的所有公开案、专利、专利申请出于所有目的明确地特 此以引用方式整体并入。

[0391] 附图简述

[0392] 专利或申请文件含有至少一幅彩色绘图。专利局将根据请求且在 支付必要的费用后提供带有彩色附图的本专利或专利申请公开案的 副本。

[0393] 本文所阐述的附图是对本文提供的示例性实施方案的说明,并不 意味着限制如权利要求书所涵盖的本发明的范围。

[0394] 附图在本文中进行了详细描述。

[0395] 图1说明了用于合成示例性化合物7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6- 基)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1,3,3,4-d5的示例性方案, 如以下实施例2中所述。

[0396] 图2说明了用于合成示例性化合物7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6- 基)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1-d2的示例性方案,如以 下实施例3中所述。

[0397] 图3说明了用于合成示例性化合物7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6- 基)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3,3,4-d3的示例性方案,如以 下实施例4中所述。

[0398] 图4说明了用于合成示例性化合物4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧 基)-1-(5-甲基-2,

3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基-1,1-d2)吡啶 -2(1H)-酮的示例性方案,如以下实施例5中所述。

[0399] 图5说明了用于合成示例性化合物4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧 基)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基-1,1,3,3-d4)吡啶 -2(1H)-酮的示例性方案,如以下实施例6中所述。

[0400] 图6说明了用于合成示例性化合物4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧 基)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基-3,3-d2)吡啶 -2(1H)-酮的示例性方案,如以下实施例7中所述。

[0401] 图7说明了:在多个剂量的10至60mg式I的化合物后,式I 的化合物的血浆浓度与多巴胺转运蛋白(DAT)的纹状体占有率之间 的关系。

[0402] 图8和图9说明了在多个剂量的3-60mg式I的化合物后,式I 的化合物的血浆浓度与纹状体和丘脑中血清素转运蛋白(SERT)的占 有率之间的关系。各图中相同的参考标号指示相同的元件。

[0403] 图10示意性地说明了用于合成示例性化合物4-((5-氟吡啶-2-基) 甲氧基)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基-1,1,3,3-d4) 吡啶-2(1H)-酮的示例性替代方案。

[0404] 图11示意性地说明了用于合成示例性化合物P的示例性替代方 案,如以下实施例8中所详细论述。

[0405] 图12示意性地说明了化合物P的质子NMR谱,如以下实施例8 中所详细论述。

[0406] 图13示意性地说明了化合物P的LCMS谱,如以下实施例8中 所详细论述。

[0407] 图14说明了用于合成示例性化合物7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 -6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1,3,3,4-d5、8A和8B的 示例性方案,如以下实施例4.1中所述。

[0408] 图15示意性地说明了化合物8-Boc的质子NMR谱,如以下实 施例4.1中所详细论述。

[0409] 图16示意性地说明了化合物8A的质子NMR谱,如以下实施例 4.1中所详细论述。

[0410] 图17说明了用于合成示例性化合物7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 -6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1-d2、12A和12B的示 例性方案,如以下实施例5.1中所述。

[0411] 图18示意性地说明了化合物12的质子NMR谱,如以下实施例 5.1中所详细论述。

[0412] 图19示意性地说明了化合物12A的质子NMR谱,如以下实施 例5.1中所详细论述。

[0413] 图20说明了用于合成示例性化合物7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 -6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3,3,4-d3、16A和16B的示 例性方案,如以下实施例6.1中所述。

[0414] 图21示意性地说明了化合物16B的质子NMR谱,如以下实施 例6.1中所详细论述。

[0415] 图22说明了来自健康人单次递增剂量PK研究的式I药物动力学 参数的汇总统计。

[0416] 图23说明了来自健康人单次递增剂量PK研究的式I Cmax的剂 量比例图。

[0417] 图24说明了来自健康人单次递增剂量PK研究的式I AUC(0-T) 的剂量比例图。

[0418] 图25说明了式I的I期单次递增剂量研究中的PK曲线。

[0419] 图26说明了式I的3室PK模型。

[0420] 图27说明了式I的群体PK模型的拟合优度图。

[0421] 图28说明了PK模型的PK结果与由来自式I的人SAD研究的 数据确定的结果的一致性。

[0422] 图29说明了由式I的剂量组分层的视觉预测检查(VPC)

[0423] 图30说明了使用来自实施例12的PK-PD数据的Emax模型拟 合。

[0424] 图31说明了用于模拟式I的PK/PD模型参数。

[0425] 图32说明了30、45和60％DAT受体占有率所需的式I的C谷 水平,如以下实施例16中所论述。

[0426] 图33说明了式I关于受体占有率与给药后时间(以小时计)之间的 关系的模拟,如以下实施例16中所论述。

[0427] 图34说明了基于第7天的C谷模拟个体化给药以估计第14天 的剂量变化以达到30％DAT受体占有率,如以下实施例16中所论述。

[0428] 图35说明了对160kg患者实现60％DAT受体占有率的个体化 给药的模拟,如以下实施例16中所论述。

[0429] 各图中的相同参考标号表示相同元件。

具体实施方式

[0430] 在替代实施方案中,提供了新的氘化[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基 -6-基取代的四氢异喹啉衍生物三重单胺再摄取抑制剂。在替代实施 方案中,提供了新的氘化(1-吖嗪酮)取代的吡啶并吲哚黑色素浓缩激 素受体1(MCHR1)拮抗剂或抑制剂。

[0431] 在替代实施方案中,提供了药物的治疗组合或制剂,所述治疗组 合或制剂包括三重单胺再摄取拮抗剂或抑制剂、黑色素浓缩激素受体 1(MCHR1)拮抗剂或抑制剂和二氮嗪或二氮嗪胆碱控释剂(DCCR)制 剂的各种组合,这些与其它药物或活性剂组合。在替代实施方案中, 提供了使用本文提供的药物的治疗组合和制剂治疗各种病况,包括遗 传证实的综合征和疾病的方法。

[0432] 尽管本文提供的实施方案不受任何特定作用机制的限制,但有证 据表明,虽然TRI、MCHR1拮抗剂和二氮嗪靶向大脑中的不同区域 和药理学靶标,但它们的作用是相互补充的,因此,本文首次描述的 发现是施用TRI、MCHR1拮抗剂和二氮嗪或所有三者的组合可以例 如在治疗摄食过量和/或相关饮食失调中为有需要的个体提供协同益 处。

[0433] 药物组合物和制剂

[0434] 在替代实施方案中,本文提供了药物或化合物,或本文提供了用 于实施方法的药物或化合物,它们被配制用于通过任何或多种方式施 用,包括经口、肠胃外、通过吸入喷雾、经鼻、局部、鞘内、鞘内、 脑内、硬膜外、颅内或经直肠。本文提供了药物或化合物,或本文提 供了用于实施方法的药物或化合物,它们可以进一步包含药学上可接 受的载体、佐剂和赋形剂。在替代实施方案中,本文提供的药物或化 合物,或用于实施本文提供的方法的组合物被配制用于肠胃外施用, 包括鞘内、脑内或硬膜外(进入鞘内、脑内、硬膜外腔)、皮下、静脉 内、肌肉内和/或动脉内施用;例如,通过注射途径但还包括多种输 注技术。如在一些实施方案中使用的动脉内、鞘内、颅内、硬膜外、 静脉内和其它注射可包括通过导管

或泵,例如鞘内泵或可植入医疗装 置(其可为鞘内泵或导管)施用。

[0435] 在替代实施方案中,本文提供的药物或化合物,或用于实施本文 提供的方法的组合物可以根据适于所需施用途径的常规程序配制。在 替代实施方案中,本文提供的药物或化合物,或用于实施本文提供的 方法的组合物被配制或制造为油性或水性媒介物中的冻干物、粉末、 锭剂、脂质体、悬浮液、溶液或乳液,并且可含有配制剂,例如悬浮 剂、稳定剂和/或分散剂。

[0436] 在替代实施方案中,本文提供的药物或化合物,或用于实施本文 提供的方法的组合物可以配制为用于植入或注射的制备物。因此,例 如,化合物可与合适的聚合物材料或疏水性材料(例如配制为在可接 受的油中的乳液)或离子交换树脂一起配制,或配制为略微可溶的衍 生物(例如略微可溶的盐)。或者,活性成分可呈在使用前用合适的媒 介物,例如无菌无热原水复原的粉末形式。例如,用于这些施用方法 中的每一种的合适的替代和示例性制剂可在例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,A.Gennaro编,第20版,Lippincott, Williams&Wilkins,Philadelphia,Pa中找到。

[0437] 在替代实施方案中,本文提供的药物或化合物,或用于实施本文 提供的方法的组合物可以是用于肠胃外施用的制剂,其包含任何常见 的赋形剂,例如无菌水或盐水、聚亚烷基二醇如聚乙二醇、合成油或 植物油、氢化萘等。在替代实施方案中,本文提供的药物或化合物, 或用于实施本文提供的方法的组合物可以是生物相容的、可生物降解 的丙交酯聚合物、丙交酯/乙交酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物, 可以是适用于控制活性化合物的释放的赋形剂。

[0438] 在替代实施方案中,本文提供的药物或化合物,或用于实施本文 提供的方法的组合物使用肠胃外递送系统,例如乙烯-乙酸乙烯酯共 聚物颗粒、渗透泵、植入式输注系统、鞘内导管、泵和植入物和/或 使用脂质体来施用。用于肠胃外施用的制剂还可以包括用于经颊施用 的甘胆酸盐、用于直肠施用的甲氧基水杨酸盐或用于经阴道施用的柠 檬酸。用于吸入施用的制剂可以含有例如乳糖作为赋形剂,或者可以 是含有例如聚氧乙烯-9-月桂基醚、甘胆酸盐和脱氧胆酸盐的水溶液, 或以滴鼻剂形式或作为鼻内应用的凝胶施用的油性溶液。

[0439] 在替代实施方案中,如本文提供的药物或化合物,或用于实施如 本文提供的方法的组合物被鼻内施用。当通过这种途径给予时,合适 剂型的实例是鼻喷雾剂或干粉剂,如本领域技术人员已知的。例如, 鼻用制剂可以包含常规表面活性剂,通常是非离子表面活性剂。当在 鼻用制剂中使用表面活性剂时,存在的量将根据所选择的特定表面活 性剂、特定施用方式(例如滴剂或喷雾剂)和所需效果而变化。

[0440] 在替代实施方案中,本文提供的药物或化合物,或用于实施本文 提供的方法的组合物呈无菌可注射制备物的形式,例如无菌可注射水 性或油质悬浮液。可根据已知的技术使用那些合适的分散剂或湿润剂 以及悬浮剂来配制这种悬浮液。无菌可注射制备物也可以是无毒、肠 胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射的溶液或悬浮液,如1,3- 丁二醇中的溶液或制备为冻干粉末。在可接受的媒介物和溶剂中,可 采用水、林格氏溶液(Ringer's solution)以及等张氯化钠溶液。在替代 实施方案中,常规地采用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。出于 这个目的,可以使用包括合成单甘油酯或二甘油酯的任何温和不挥发 性油。在替代实施方案中,如油酸等脂肪酸也可用于可注射液的制备。 用于静

脉内施用的制剂可包含无菌等张水性缓冲液中的溶液。必要时，制剂还可包含增溶剂和局部麻醉剂以减轻注射部位的疼痛。通常，所 述成分单独提供或以单位剂型混合在一起，例如作为干燥的冻干粉末 或无水浓缩物提供于标明活性剂的量的密封容器，如安瓿(ampule/ampoule)或小袋中。在化合物通过输注施用的情况下，它可 以用含有无菌医用级水、盐水或右旋糖/水的输液瓶以制剂形式分配。当化合物通过注射施用时，可以提供一安瓿无菌注射用水或盐水，以 便在施用前混合成分。

[0441] 在替代实施方案中，本文提供的药物或化合物，或用于实施本文 提供的方法的组合物进一步包含水性和非水性无菌注射溶液，其可以 含有(包含)抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、杀菌抗生素和使制剂与预期 接受者的体液等渗的溶质；和/或水性和非水性无菌悬浮液，其可以 包括悬浮剂和增稠剂。

[0442] 在替代实施方案中，本文提供的药物或化合物，或用于实施本文 提供的方法的组合物被配制用于局部施用，例如以液体、洗剂、乳膏 或凝胶的形式。局部施用可以通过直接应用于治疗区域来完成。例如，这种应用可以通过将制剂(例如洗剂或凝胶)摩擦到治疗区域的皮肤 上，或通过将液体制剂喷雾应用到应用或治疗区域上来完成。

[0443] 在替代实施方案中，本文提供的药物或化合物，或用于实施本文 提供的方法的组合物包含生物植入物或生物植入物材料，并且还可以 用本发明化合物或其它化合物包被以改善细胞与植入物之间的相互 作用。

[0444] 在替代实施方案中，本文提供的药物或化合物，或用于实施本文 提供的方法的组合物包含少量润湿剂或乳化剂，或pH缓冲剂。

[0445] 在替代实施方案中，本文提供的药物或化合物，或用于实施本文 提供的方法的组合物与传统的粘合剂和载体如甘油三酯一起配制成 栓剂。

[0446] 在替代实施方案中，本文提供的药物或化合物，或用于实施本文 提供的方法的组合物包含口服制剂，例如片剂、丸剂、糖锭、锭剂(参 见例如，如USPN 5,780,055中所述)、水性或油悬浮液、可分散粉末 或颗粒、乳液、硬胶囊或软胶囊或凝胶片、凝胶、果冻、糖浆和/或 酏剂。意图用于口服使用的组合物可根据本领域中已知用于制造药物 组合物的任何方法来制备，并且这类组合物可含有一种或多种剂，包 括甜味剂、掩味剂、调味剂、着色剂以及防腐剂，以便提供可口的制 备物。口服制剂可包括标准载体，例如药物级甘露醇、乳糖、淀粉、 硬脂酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。含有活性 成分与无毒药学上可接受的赋形剂混合的混合物的片剂是可接受的，所述赋形剂适用于制造片剂。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂，例 如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；成粒剂和崩解剂，例如 玉米淀粉或海藻酸；粘合剂，例如淀粉、明胶或阿拉伯胶；和润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的，或者可以通过 包括微囊封的已知技术包衣以延缓在胃肠道中的崩解和吸附，并从而 在更长的时间内提供持久的作用。例如，可以单独或与蜡一起采用延 时材料，例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0447] 在替代实施方案中，用于口服使用的制剂是硬明胶胶囊剂，其中 将活性成分与惰性固体稀释剂(例如磷酸钙或高岭土)混合，或呈现为 软明胶胶囊剂，其中活性成分与水或油介质(例如花生油、液体石蜡 或橄榄油)混合。

[0448] 在替代实施方案中，本文提供的药物或化合物，或用于实施本文 提供的方法的组合物包含水性悬浮液，所述水性悬浮液包含活性材料 与适用于制造水性悬浮液的赋形剂

的混合物。示例性赋形剂包括悬浮 剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸 钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶，以及分散剂或润湿剂， 例如天然存在的磷脂(例如卵磷脂)、环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如 聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如十七亚 乙基氧基十六醇)、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩 合产物(例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)。水性悬浮液还可含有一种或多种防腐剂如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯、一种 或多种着色剂、一种或多种调味剂以及一种或多种甜味剂如蔗糖或糖 精。

[0449] 在替代实施方案中，本文提供的药物或化合物，或用于实施本文 提供的方法的组合物包含油悬浮液，其可以通过将活性成分(例如本 发明的化合物)悬浮在植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油， 或矿物油如液体石蜡中来配制。口服悬浮液可含有增稠剂，例如蜂蜡、 硬石蜡或鲸蜡醇。可添加甜味剂(如上述的那些甜味剂)和调味剂以提 供可口的口服制备物。这些组合物可通过添加如抗坏血酸等抗氧化剂 来保存。

[0450] 在替代实施方案中，本文提供的药物或化合物，或用于实施本文 提供的方法的组合物包括控制化合物释放的剂，从而提供定时或持续 释放化合物。

[0451] 在替代实施方案中，本文提供的药物或化合物，或用于实施本文 提供的方法的组合物被配制成或制成多微粒和/或固体分散体制剂， 例如，如在例如美国专利申请公开案第20080118560号中所述，例如 包含疏水性基质形成剂，它是一种水不溶性、非溶胀性两亲脂质；和 亲水性基质形成剂，它是一种可熔的水溶性赋形剂。在一个实施方案 中，本文提供的药物或化合物，或用于实施本文提供的方法的组合物 含于片剂、丸剂、胶囊、糖锭等中，其包含以下各者的任何组合：粘 合剂，例如呈淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶或明胶形式；填充剂， 例如微晶纤维素或乳糖；崩解剂，例如交聚维酮、羟基乙酸淀粉钠、 玉米淀粉等；润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸、山嵛酸甘油酯；助流 剂，例如胶体二氧化硅和滑石；甜味剂，例如蔗糖或糖精、阿斯巴甜、 乙酰磺胺酸钾；和/或调味剂，例如薄荷、水杨酸甲酯或橙香精。当 剂量单位形式是胶囊时，它还可以包含液体载体，例如脂肪油。

[0452] 在替代实施方案中，本文提供的药物或化合物，或用于实施本文 提供的方法的组合物包含单位剂量制剂(或含于或包装于其中)，所述 制剂具有包衣，例如包含糖、虫胶、缓释剂和/或其它肠溶包衣剂的 包衣，或任何药学上纯的和/或无毒的剂。

[0453] 在替代实施方案中，本文提供的药物或化合物，或用于实施本文 提供的方法的组合物包含单位剂量制剂(或含于或包装于其中)，其中 组合物或制造产品的每种不同化合物含于丸剂、片剂或胶囊的不同层 中，例如如USPN 7,384,653中所述，例如具有外部碱溶性层和内部 酸溶性层。在替代实施方案中，本文提供的药物或化合物，或用于实 施本文提供的方法的组合物包含单位剂量制剂(或含于或包装于其 中)，其中组合物或制造产品的每种不同化合物含于不同粘度的液体 或凝胶中，例如在美国专利申请公开案第20050214223号中所述。在 替代实施方案中，本文提供的药物或化合物，或用于实施本文提供的 方法的组合物包含具有降低的滥用可能性的单位剂量制剂(或含于或 包装于其中)，例如如美国专利申请公开案第20040228802号中所述， 例如包含苦味剂、明亮的威慑/指示染料或细小的不溶性微粒物质。

[0454] 载体

[0455] 在替代实施方案中，本文提供的药物或化合物，或用于实施本文 提供的方法的组

合物包含水溶液或非水溶液、悬浮液、乳液和固体或 与其一起配制或配制为水溶液或非水溶液、悬浮液、乳液和固体。适 合如本文公开的用途的非水性溶剂的实例包括但不限于丙二醇、聚乙 二醇、植物油如橄榄油和可注射有机酯如油酸乙酯。在替代实施方案 中，水性载体可包含水、乙醇、醇/水溶液、甘油、乳液和/或悬浮液， 包括盐水和缓冲介质。口服载体可以是酏剂、糖浆、胶囊、片剂等。

[0456] 在替代实施方案中，液体载体用于制造或配制本文提供的药物或 化合物，或用于实施本文提供的方法的组合物，包括用于制备溶液、 悬浮液、乳液、糖浆、酏剂和加压化合物的载体。活性成分可溶解或 悬浮于药学上可接受的液体载体，例如水、有机溶剂、两者的混合物 或药学上可接受的油或脂肪中。液体载体可包含其它合适的药物添加 剂，例如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、调味剂、悬浮 剂、增稠剂、着色剂、粘度调节剂、稳定剂或渗透压调节剂。

[0457] 在替代实施方案中，用于制造或配制本发明化合物的液体载体包 括水(部分含有如上的添加剂，例如纤维素衍生物，优选羧甲基纤维 素钠溶液)、醇(包括一元醇和多元醇，例如二醇)和它们的衍生物和油 (例如分馏椰子油和花生油)。对于肠胃外施用，载体还可包括油性脂， 例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。无菌液体形式的无菌液体载体是有 用的，其包含用于肠胃外施用的化合物。本文公开的加压化合物的液 体载体可以是卤代烃或其它药学上可接受的推进剂。

[0458] 在替代实施方案中，固体载体用于制造或配制本文提供的药物或 化合物，或用于实施本文提供的方法的组合物，包括包含例如乳糖、 淀粉、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、甘露醇等物质的 固体载体。固体载体还可包括一种或多种用作调味剂、润滑剂、增溶 剂、悬浮剂、填充剂、助流剂、压缩助剂、粘合剂或片剂崩解剂的物 质；它也可以是一种囊封材料。在粉末中，载体可以是与细碎活性化 合物混合的细碎固体。在片剂中，活性化合物以合适的比例与具有必 要压缩特性的载体混合并且压制成所希望的形状和大小。合适的固体 载体包括例如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、糊精、淀粉、明 胶、纤维素、聚乙烯吡咯烷(polyvinylpyrrolidine)、低熔点蜡和离子交 换树脂。可以任选地与一种或多种辅助成分一起通过压制或模制来制 备片剂。压制片剂可以通过在合适的机器中压制自由流动形式的活性 成分来制备，所述活性成分例如粉末或颗粒，任选地与粘合剂(例如 聚维酮、明胶、羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、 崩解剂(例如羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠)表 面活性剂或分散剂混合。可通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释 剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备模制片剂。片剂可任选地包衣 或刻痕并且可配制以便提供其中的活性成分的缓慢或受控释放，使用 例如不同比例的羟丙基甲基纤维素来提供所需的释放曲线。片剂可任 选地提供有肠溶包衣，以提供在肠道部分而不是在胃中的释放。

[0459] 在替代实施方案中，肠胃外载体用于制造或配制本文提供的药物 或化合物，或用于实施本文提供的方法的组合物，包括适合如本文公 开地使用的肠胃外载体，包括但不限于氯化钠溶液、林格氏右旋糖、 右旋糖和氯化钠、乳酸林格氏液和不挥发性油。静脉内载体可包含流 体和营养补充物、电解质补充物，例如基于林格氏右旋糖的那些等。 防腐剂和其它添加剂还可包含例如抗微生物剂、抗氧化剂、螯合剂、 惰性气体等。

[0460] 在替代实施方案中，用于制造或配制本文提供的药物或化合物， 或用于实施本文

提供的方法的组合物的载体可以根据需要使用本领 域已知的常规技术与崩解剂、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂等混 合。载体也可以使用不会与化合物产生有害反应的方法进行灭菌，如 本领域通常已知的。

[0461] 本发明还提供含有(包含)本文提供的药物或化合物或用于实施 本文提供的方法的组合物，包括药物组合物和制剂的制品和试剂盒。仅举例来说，试剂盒或制品可包括具有期望量的本文所述的化合物 (或化合物的药物组合物)的容器(例如瓶子)。这种试剂盒或制品可以 进一步包括使用本文所述的化合物(或化合物的药物组合物)的说明 书。说明书可以附在容器上，或者可以包括于容纳容器的包装(例如 盒子或塑料袋或铝箔袋)中。

[0462] 本文提供的药物或化合物，或用于实施本文提供的方法的组合物 可以通过任何方法或方案递送至身体或靶向特定组织或器官(例如肌 肉或脑)，例如包括用本文提供的药物或化合物或用于实施本文提供 的方法的组合物进行离体“细胞加载”，其中“加载的细胞”被肌肉内、或鞘内、脑内或硬膜外施用到中枢神经系统(CNS)中，例如如美国专 利申请公开案第20050048002号中所述。

[0463] 在替代实施方案中，本文提供的药物或化合物，或用于实施本文 提供的方法的组合物首先被冻干且接着悬浮于疏水介质中，例如包含 脂肪族、环状或芳香族分子，例如如美国专利申请公开案第 20080159984号中所述。

[0464] 在替代实施方案中，本文提供的药物或化合物，或用于实施本文 提供的方法的组合物包含或配制成药学上可接受的盐。药学上可接受 的盐可包括其合适的酸加成盐或碱盐。在替代实施方案中，化合物可 以如Berge等人，J Pharm Sci，66，1-19(1977)中所述配制。

[0465] 在替代实施方案中，本文提供的药物或化合物，或用于实施本文 提供的方法的组合物被配制成盐，所述盐例如用以下各者形成：强无 机酸如矿物酸，例如氢卤酸如盐酸盐、氢溴酸盐和氢碘酸盐、硫酸、 磷酸硫酸盐、硫酸氢盐、半硫酸盐、硫氰酸盐、过硫酸盐和磺酸；强 有机羧酸，如未取代或取代(例如被卤素)的1至4个碳原子的烷烃- 羧酸，如乙酸；饱和或不饱和二羧酸，例如草酸、丙二酸、琥珀酸、 马来酸、富马酸、邻苯二甲酸或四邻苯二甲酸；羟基羧酸，例如抗坏 血酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸；氨基酸，例如天冬氨酸或谷氨酸；苯甲酸；或有机磺酸，例如未取代或取代(例如被卤 素)的(C_1-C_4)-烷基或芳基磺酸，例如甲磺酸或对甲苯磺酸。本发明化 合物还包括药学上不可接受的盐，例如，盐作为合成或分析过程或方 案中的中间体可能仍然有价值。

[0466] 在替代实施方案中，本文提供的或用于实施本文提供的方法的化 合物、活性剂或药物包括任何可接受的盐，例如乙酸盐、三氟乙酸盐、 乳酸盐、葡糖酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、泛 酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、丁酸盐、二葡 萄糖酸盐、环戊酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、草酸盐、庚酸盐、 己酸盐、富马酸盐、烟酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、3-苯丙酸盐、苦 味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、酒石酸盐、乳糖酸盐、新戊酸盐(pivolate)、 樟脑酸盐、十一酸盐和琥珀酸盐、有机磺酸如甲磺酸盐、乙磺酸盐、 2-羟基乙磺酸盐、樟脑磺酸盐、2-萘磺酸盐、苯磺酸盐、对氯苯磺酸 盐和对甲苯磺酸盐；和无机酸，例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、 硫酸盐、硫酸氢盐、半硫酸盐、硫氰酸盐、过硫酸盐、磷酸和磺酸。如本文所公开的药物组合物可以根据本领域熟知和常规实践的方法 制备。参见例如，Remington:The Science and Practice of Pharmacy, Mack

Publishing Co.,第20版,2000;和Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems,J.R.Robinson编,Marcel Dekker,Inc., New York,1978。

[0467] 在一些实施方案中,本文提供的或用于实施本文提供的方法的化 合物、活性剂或药物以药学上可接受的盐的形式提供,所述盐包括本 质上是碱性并且可以与无机或有机酸反应形成药学上可接受的酸加 成盐的胺;例如,此类盐包括无机酸,例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、 硫酸和磷酸,以及有机酸,例如对甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对溴苯 磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸和乙酸,以及相关的无机和有 机酸;或任选地,此类药学上可接受的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫 酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、 偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、 癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、癸酸盐、庚酸盐、 丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富 马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、 氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧 基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、 苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、β.-羟基丁酸盐、 乙醇酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸 盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐、马尿酸盐、葡萄糖酸盐、乳糖酸盐、 亚甲基-双-b-羟基萘酸盐、龙胆酸盐、羟乙基磺酸盐、二-对甲苯酰酒 石酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己基氨 基磺酸盐和奎尼酸盐月桂基磺酸盐等盐。

[0468] 在替代实施方案中,本文提供的或用于实践本文提供的方法的化 合物、活性剂或药物包括在“良好生产规范”或GMP或“当前良好生产 规范”(cGMP)条件下制造的组合物。

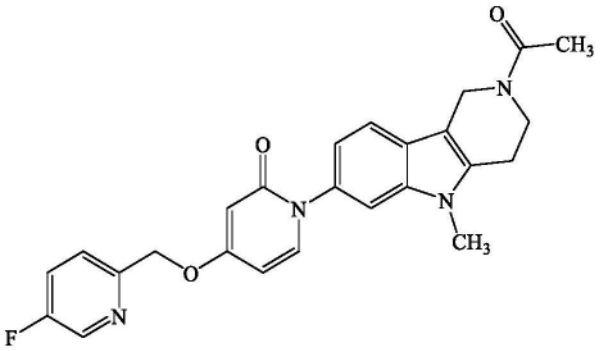
[0469] 衍生化和氘化化合物

[0470] 在替代实施方案中,本文提供的或用于实施本文提供的方法的化 合物、活性剂或药物是衍生类似物,例如代谢阻断或以其它方式改变 的衍生物,包括氘化、羟基化、氟化或甲基化的类似物或衍生物,或 其任何组合。

[0471] 关于本文提供的或用于实践本文提供的方法的氘化化合物,将认 识到,根据合成中使用的化学材料的来源,合成化合物中会出现天然 同位素丰度的一些变化。因此,化合物的制备物将固有地含有少量氘 化同位素体。对于本文提供的或用于实施本文提供的方法的化合物, 包括药物制备物和制剂,当特定位置被指定为具有氘(“-D”)时,应理 解,在所述位置的氘丰度大于或显著大于氘的自然丰度(其为0.015%)。 例如,本发明的替代实施方案包括本文提供的药物或化合物,或用于 实施本文提供的方法的药物或化合物的类似物,所述类似物具有大于 0.02%或大于约0.1%的氘。在一个实施方案中,氘取代或“富集”发生 在一个或多个特定位置。在一个实施方案中,氘富集不小于约1%、10%、20%、50%、70%、80%、90%或95%或更多或在约1%与100% 之间。

[0472] 在一个实施方案中,与相应的质子化(非氘化、非取代)化合物相 比,本文提供的或用于实施本文提供的方法的氘化(或以其他方式取 代)化合物具有较慢的代谢速率,例如较慢的羟基化速率。

[0473] 关于提供用于氘化式II的新位点,发现式II的重要代谢途径包 括其通过N-乙酰转移酶2(NAT-2)的N-乙酰化,所述N-乙酰化产生 1-(2-乙酰基-5-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)-4-((5-氟 吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2(1H)-酮,即下面的结构:

[0474] 

[0475] 在I期临床试验中,与健康志愿者中的母体化合物式II相比,发 现此代谢物的量非常大。此代谢物对MCHR1拮抗作用的药理学没有 贡献。预期将式II与NAT-2抑制剂(例如对乙酰氨基酚)组合可减少 此代谢物并增加患者中式II的有效浓度,从而降低所需剂量。通过 用与被乙酰化的氮相邻的碳上的氘取代氢(参见例如实施例5至7), 可以减慢乙酰化过程以减少此代谢物的形成。

[0476] 立体异构体

[0477] 在替代实施方案中,本文提供的或用于实施本文提供的方法的化 合物、活性剂或药物作为基本不含另一种可能的立体异构体的单独的 对应立体异构体存在(包含所述立体异构体)。在替代实施方案中,本 文使用的术语"基本上不含其它立体异构体"是指存在小于约15%、 20%、25%、30%、35%、40%、50%或55%的其它立体异构体,或小 于约10%的其它立体异构体,或小于约5%的其它立体异构体,或小 于约2%的其它立体异构体,或小于约1%或更少的其它立体异构体, 或小于"X"%的其它立体异构体(其中X是0与100之间的数字,包括 端点)。获得或合成给定化合物的单独对映异构体的方法在本领域中 是已知的,并且可以在可行的情况下适用于最终化合物或起始材料或 中间体。

[0478] 施用方法

[0479] 在替代实施方案中,本文提供了药物或化合物,或本文提供了用 于实施方法的药物或化合物,它们通过任何或多种方式施用,所述方 式包括经口、肠胃外、通过吸入喷雾、经鼻、局部、鞘内、鞘内、脑 内、硬膜外、颅内或经直肠。本文提供了药物或化合物,或本文提供 了用于实施方法的药物或化合物,它们与药学上可接受的载体、佐剂 和媒介物一起施用。在替代实施方案中,本文提供的药物或化合物, 或用于实施本文提供的方法的组合物鞘内、脑内或硬膜外(进入鞘内、 脑内、硬膜外腔)、皮下、静脉内、肌肉内和/或动脉内施用;例如, 通过注射途径但还包括多种输注技术。动脉内、鞘内、颅内、硬膜外、 静脉内和其它注射可包括通过导管或泵,例如鞘内泵或可植入医疗装 置(其可为鞘内泵或导管)施用。

[0480] 在替代实施方案中,药物、药物组合物、制备物和试剂盒的治疗 组合可以通过任何已知的方法或途径施用,包括通过鼻内、肌内、静 脉内、局部或口服或其组合途径。

[0481] 一个实施方案包括一种制造产品,所述制造产品包含药物组合物 或制剂、泡罩包装、带盖泡罩或泡罩卡或包、翻盖、托盘或收缩包裹 或试剂盒,包含:如本文提供的用于口服施用的药物、药物组合物或 制备物的治疗组合。

[0482] 在替代实施方案中,尽管所有成分可以在一个泡罩包装、带盖泡 罩或泡罩卡或包、翻盖、托盘或收缩包裹或试剂盒中,但可以配制单 独的成分,例如用于局部应用,用于经口或局部应用。每种成分可以 单独包装,或者可以配制成一个单位剂量,例如,作为一个

管(例如 具有凝胶、洗剂等)、安瓿、泡罩小包等。

[0483] 剂量

[0484] 在替代实施方案中,本文提供的药物或化合物,或用于实施本文 提供的方法的组合物根据待改善的疾病或病况、待治疗的个体的病况、 治疗的目标等以多种不同的剂量和治疗方案进行配制和施用,如由临 床医生常规地确定,参见例如最新版的Remington:The Science and Practice of Pharmacy,Mack Publishing Co.,同上。

[0485] 在替代实施方案中,本文提供的药物或化合物,或用于实施本文 提供的方法的组合物,包括立体异构体、盐、水合物或溶剂化物的有 效量为每kg个体或受试者(例如患者)的体重约0.1mg至约20.0mg。在另一变化形式中,有效量为每kg个体或受试者(例如患者)体重约 0.1mg至约10.0mg或每kg患者体重约0.1mg至约5.0mg。或者, 有效量为每kg个体或受试者(例如患者)体重约0.2mg至约2mg。

[0486] 在替代实施方案中,本文提供的药物或化合物,或用于实施本文 提供的方法的组合物(例如作为固体剂量,例如丸剂、片剂或锭剂)的 有效量为每kg所述个体、受试者或患者体重约0.1mg至约2.0mg; 或为每kg体重约0.1mg至约1.0mg;或为每kg体重约0.1mg、约0.15mg、约0.2mg、约0.25mg、约0.3mg、约0.35mg、约0.4mg、 约0.45mg、约0.5mg、约0.55mg、约0.6mg、约0.65mg、约0.7mg、 约0.75mg、约0.8mg、约0.85mg、约0.9mg、约0.95mg或约1.0mg; 或本文提供的药物或化合物,或用于实施本文提供的方法的组合物的 有效量为每kg体重约0.1mg、约0.15mg、约0.2mg、约0.25mg或 约0.3mg。

[0487] 在替代实施方案中,本文提供的药物或化合物,或用于实施本文 提供的方法的组合物的有效量(例如作为固体剂量,例如丸剂、片剂 或锭剂)为约1mg至约400mg;或为包含约1mg至约250mg的固 体剂型;或固体剂型包含约5mg至约150mg;或固体剂型(例如作为 丸剂、片剂或锭剂)包含约1mg至约75mg;或固体剂型包含约5mg、 约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约 40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70 mg或约75mg。

[0488] 安全且可预测地滴定至有效剂量的方法

[0489] 在替代实施方案中,提供了一种经验方法,其用于安全和可预测 的滴定并确定用于本文提供的方法中的任何单个药物(例如当所述药 物单独使用时),或用于本文提供的任何药物组合的初始治疗剂量, 或确定最低治疗剂量,或确定最佳有效剂量;所述方法包括:

[0490] a.每天施用测试剂量(例如,未观察到不良事件的剂量或观察到 最小不良事件的剂量或安全剂量),直至患者达到稳态血浆药物浓度,

[0491] b.在下一预定剂量之前,抽取血液样品并评估测试血浆药物浓 度,

[0492] c.如下计算初始治疗剂量/天:

[0493] 1.对于剂量与血浆浓度呈线性关系的药物,将初始目标治疗血 浆药物浓度除以测试血浆药物浓度,且接着将被除数乘以测试剂量, 和

[0494] 2.对于剂量与血浆浓度呈非线性关系的药物,将初始目标治疗 血浆药物浓度除以测试血浆药物浓度,接着将被除数乘以测试剂量, 且接着将乘积乘以非线性指数因子,任选地,初始目标治疗血浆药物 浓度是对应于以下的浓度:(i)某些药效学功效标志物水平,例如通过 例如正电子发射断层扫描(PET)等成像方法确定的血清素转运蛋白 (SERT或

5-HTT)、多巴胺转运蛋白(DAT)或去甲肾上腺素转运蛋白 (NET)的占有率;或者,(ii)通过临床研究确定的最低有效治疗剂量。

[0495] d.任选地包括:

[0496] i.每天施用初始治疗剂量,直至患者达到稳态血浆药物浓度,

[0497] ii.在下一预定剂量之前,抽取血液样品并评估当前治疗血浆药 物浓度,

[0498] iii.如下计算下一治疗目标剂量/天:

[0499] 1.对于剂量与血浆浓度呈线性关系的药物,将下一目标治疗血 浆药物浓度除以当前治疗血浆药物浓度,且接着将被除数乘以当前治 疗剂量,和

[0500] 2.对于剂量与血浆浓度呈非线性关系的药物,将下一目标治疗 血浆药物浓度除以当前治疗血浆药物浓度,接着将被除数乘以当前治 疗剂量,且接着将乘积乘以非线性指数因子,和

[0501] iv.继续所述过程直至达到最低治疗剂量或最佳有效剂量。

[0502] 在替代实施方案中,提供一种用于安全和可预测的滴定以及确定 初始治疗剂量并确定最低治疗剂量或确定最佳有效剂量的基于模型 的方法,且方法包括:

[0503] a.在约1至28天、1至21天、1至14天、1至10天、1至7 天、1至3天或约1天内每天施用测试剂量,

[0504] b.在施用第一测试剂量后约1小时至3天、6小时至2天或约1 天抽取第一血液样品,

[0505] c.在抽取所述第一血液样品或随后的血液样品后约1小时至28 天、6小时至14天、1天至7天或约2天抽取第二或随后的血液样品,

[0506] d.如下计算初始治疗起始剂量/天:

[0507] i.使用初始目标治疗血浆药物浓度、测试剂量、测试剂量施用时 间、血液样品的血浆浓度和抽取血液样品的时间和药物计量学模型,

[0508] ii.和任选地,使用初始目标治疗血浆药物浓度、测试剂量、测 试剂量施用时间、血液样品的血浆浓度、抽取血液样品的时间、人 PK数据和贝叶斯药物计量学模型,

[0509] iii.和任选地,使用初始目标治疗血浆药物浓度、测试剂量、测 试剂量施用时间、血液样品的血浆浓度、抽取血液样品的时间、人 PK数据,患者的遗传信息、患者的非遗传宿主因素、患者的其它药 物以及贝叶斯药物计量学模型,

[0510] e.并且任选地包括:

[0511] i.每天施用初始治疗起始剂量,直至患者达到稳态血浆药物浓度,

[0512] ii.在下一预定剂量之前,抽取血液样品并评估当前治疗血浆药 物浓度,

[0513] iii.计算下一治疗目标剂量/天:

[0514] 1.对于剂量与血浆浓度呈线性关系的药物,将下一目标治疗血 浆药物浓度除以当前治疗血浆药物浓度,且接着将被除数乘以当前治 疗剂量,和

[0515] 2.对于剂量与血浆浓度呈非线性关系的药物,将下一目标治疗 血浆药物浓度除以当前治疗血浆药物浓度,且接着将被除数乘以当前 治疗剂量,且接着将乘积乘以非线性指数因子,和

[0516] iv.继续所述过程直至达到最低治疗剂量或最佳有效剂量。

[0517] 在替代实施方案中,提供了一种维持有效剂量的方法,其中所述 方法包括:

[0518] (a)记录与最低有效治疗剂量或最佳治疗剂量相关的维持剂量和 维持治疗血浆药物浓度，

[0519] (b)在约1至12个月、3至9个月、4至8个月或6个月的早期 或体重、药物或健康状况发生变化时：

[0520] 1.在下一预定剂量之前，抽取血液样品并评估当前血浆药物浓 度

[0521] 2.如果当前血浆药物浓度与维持治疗血浆药物浓度相差超过约 20％，任选地超过约50％，则通过包括以下的方法计算新的治疗剂量 /天：

[0522] i.对于剂量与血浆浓度呈线性关系的药物，将所述维持治疗血浆 药物浓度除以所述当前血浆药物浓度，且接着将被除数乘以所述维持 剂量，和

[0523] ii.对于剂量与血浆浓度呈非线性关系的药物，将维持治疗血浆 药物浓度除以当前血浆药物浓度，接着将被除数乘以维持剂量，且接 着将乘积乘以非线性指数，或

[0524] iii.任选地，在相隔至少一周且在所述维持治疗血浆浓度的约20％ 以内的两个随后测量的血浆药物浓度结果后达到稳态，或

[0525] iv.任选地，继续所述过程直至达到稳态的维持治疗剂量。

[0526] 在替代实施方案中，需要将最低治疗剂量或最佳有效剂量四舍五 入到最接近的可用剂量。例如，计算可能确定最佳有效剂量为23mg/ 天，但最接近的可用剂量可能仅为20mg。因此，患者将仅被施用20 mg/天。

[0527] 在替代实施方案中，提供了式I的药物动力学建模和模拟方法， 其包括使用人PK数据，如在图25至图29中依序描述的。3室模型 最能描述人PK数据。健康志愿者的患者间变异性为20.2％。视觉预 测检查(VPC)图表明最终模型是无偏的。在替代实施方案中，是使用如图30和图31中所述的人PK数据的式I的群体PK/PD模型。

[0528] 在替代实施方案中，提供了使用上述药物动力学建模和模拟方法 或类似建模和模拟方法以及式I的群体PK/PD模型的PK指导的精确 给药方法，用于以口服剂量的式I治疗摄食过量、PWS中的摄食过量、 破坏性情绪失调障碍(DMDD)、对立违抗性障碍(ODD)、下丘脑损伤 诱导的肥胖中的肥胖和暴食症(BED)。

[0529] 包装和药物递送系统

[0530] 在替代实施方案中，提供了治疗组合、制备物、制剂和/或试剂 盒，其包含如本文所述的成分的组合。在一个方面，成分组合的每个 成员在单独的包装、试剂盒或容器中制造；或者，所有或一部分的成 分组合在单独的包装或容器中制造。在替代方面，包装、试剂盒或容 器包括泡罩包装、翻盖、托盘、收缩包裹等。

[0531] 在一个方面，包装、试剂盒或容器包括“泡罩包装”(也称为泡罩 包或泡沫包)。在替代实施方案中，提供了治疗组合、制备物、制剂 和/或试剂盒，其被制造成“泡罩包装”或多个小包，包括带盖泡罩包 装、带盖泡罩或泡罩卡或包装或小包，或收缩包裹。

[0532] 在一个方面，泡罩包装由两个独立的元件构成：形状适合产品的 透明的或封闭的塑料空腔，和其泡罩箔背衬。接着将这两个元件密封 在一起形成一个或多个泡罩的泡罩条，其中每个泡罩具有经环境(例 如水分、病原体、光)防护的单位剂量。一个或多个泡罩条可以进一 步与允许产品被包装、处理、悬挂、展示或运输而不损坏泡罩密封并 提供儿童防护功能的板材连接。“泡罩包装”的示例性类型包括：面封 泡罩包装、组合式(gang run)泡罩包装、模拟泡罩包装、交互式泡罩 包装、滑动泡罩包装。

[0533] 泡罩包、翻盖或托盘是用于货物的包装形式;因此,提供了包含 如本文提供的组合物(例如,活性成分的组合(如本文提供的药物的多 成分组合))的泡罩包、翻盖或托盘。泡罩包、翻盖或托盘可以设计为 不可重新封闭的,因此消费者可以判断包装是否已经打开。它们用于 包装其中产品篡改是一个考虑因素的待售商品,例如本文提供的药品。在一个方面,本文提供的泡罩包包含模制PVC基底,具有凸起区域 (“泡罩”)以容纳包含本文提供的组合的片剂、丸剂等,被箔层压材料 覆盖。片剂、丸剂等通过向后剥离箔片或通过推动泡罩以迫使片剂破 坏箔片而从包中取出。在一个方面,泡罩包的特殊形式是条状包。在 一个方面,在英国,泡罩包符合英国标准8404。

[0534] 在替代实施方案中,层压铝箔泡罩包例如用于制备被设计为在患 者口中立即溶解的药物。此示例性方法包括将本文提供的药物组合、治疗组合和药物剂型制备为水溶液,将所述水溶液分配(例如以测量 的剂量)至泡罩包的铝(例如铝箔)层压托盘部分中。接着将此托盘冷冻 干燥以形成具有泡罩袋形状的片剂。托盘和盖的铝箔层压材料均完全 保护任何高度吸湿和/或敏感的单个剂量。在一个方面,所述包包含 防儿童剥开的安全层压材料。在一个方面,所述系统通过将设计压印 到铝箔袋中来为片剂提供识别标记,当片剂从水态变为固态时,片剂 将所述铝箔袋占据。在一个方面,使用单独的‘推入式’泡罩包/小包, 例如使用硬质回火铝(例如铝箔)封盖材料。在一个方面,使用气密的 高阻隔铝(例如铝箔)层压材料。在一个方面,本文提供的任何制造产 品,包括试剂盒或泡罩包使用箔层压材料和条状包、棒状包、小袋和 袋、组合箔、纸和薄膜以用于高阻隔包装的可剥离和不可剥离层压材 料。

[0535] 在替代实施方案中,本文提供的任何制造产品,包括试剂盒或泡 罩包包括帮助提醒患者何时以及如何服用药物的记忆辅助工具。这通 过在服用之前保护每颗丸剂来保护药物的功效;使产品或试剂盒具有 便携性,便于随时随地服用。

[0536] 在替代实施方案中,本文提供的药物组合、治疗组合、药物剂型、药物递送装置和制造产品使用儿童防护和老年人友好的包装,例如符 合美国政府要求最小指力和握力的儿童防护包装法规的包装。例如, 在替代实施方案中,使用仅箔的丸剂封装。

[0537] 在替代实施方案中,本文提供的药物组合、治疗组合、药物剂型、药物递送装置和制造产品将片剂、胶囊、丸剂或等效物置于泡罩卡或 等效物上以跟踪使用情况。通过跟踪使用情况,泡罩卡监视器可以提 醒患者和/或主要照顾者在正确的时间服药(或已服药),例如在上午和 /或下午;并且可以便于与医疗保健专业人员的讨论,以确定和克服 依从性的障碍。

[0538] 在替代实施方案中,通过使用定制的泡罩卡或使用电子依从性监 视器(ECM)系统(Intelligent Devices SEZC Inc.(IDI),Grand Cayman, Cayman Islands)或等效物的等效物来监视患者使用情况。例如,在替 代实施方案中,泡罩卡或等效物包含检测、记录、保护和/或传输从 泡罩卡或等效物取出药物的电子组件。例如,传感器检测从泡罩卡或 等效物取出药物,并且此信息可以传输到远程位置以供例如药物提供 者和/或初级保健机构或个人审查。数据传输可通过硬接触将数据下 载到传输和/或存储装置,并且可使用以操作方式连接到计算机和/或 手机或其它装置的射频识别(RFID)芯片、标签或装置或等效物远程扫 描和下载数据。射频识别使用电磁场来自动识别和跟踪附着在物体上 的标签,其中标签含有电子存储的信息,在此实施方案中,所述信息 传输是否和/或何时从泡罩卡或等

效物的每个隔室中取出药物，或通 过近场通信(NFC)传输到支持NFC的移动装置或手机。NFC是一组 通信协议，使两个电子装置(其中一个通常是例如智能手机等便携式 装置)能够通过使它们彼此相距4厘米(1.6英寸)以内来建立通信。

[0539] 在替代实施方案中，本文提供的方法中使用的多药物递送系统可 包括使用盒来容纳或封装本文提供的药物递送装置或包装、泡罩包装、 翻盖或托盘，其中在此示例性递送系统中，一周的药物剂型(例如， 一个、两个或三个或更多个片剂、丸剂、胶囊、凝胶片或等效物)储 存在四排中，两个施用排(用于由使用者，例如患者打开和自行施用) 用于早间或早餐或上午施用，且两排用于晚间、晚餐时间或下午施用； 早间或早餐或上午施用排与晚间、晚餐时间或下午施用排明显分、开， 并且每天和备用剂量以列形式排列。在替代实施方案中，泡罩包装、 翻盖或托盘物理连接到储存盒，其中泡罩包装、翻盖或托盘滑入和滑出存储盒，并且在替代实施方案中，必要时，可以将排中的下午组折 叠在排中的上午组上以用于将泡罩包装、翻盖或托盘重新插入储存盒 中。在替代实施方案中，储存盒包括传感器以检测从每个隔室中取出 药物(例如，打开哪个隔室以及何时打开)，并且此信息可以传输到远 程位置，例如通过近场通信(NFC)传输到支持NFC的移动装置或手机， 例如以供药物提供者和/或初级保健机构或个人审查。

[0540] 在本文提供的方法的任何实施方案中，药物或治疗组合、药物剂 型的血浆浓度是：(a)谷水平或谷浓度($C_{谷}$)，或在施用第二剂量或下 一剂量之前，药物或治疗组合或药物剂型达到的最低浓度，或(b)从 药物或治疗组合、药物剂型的最后一次给药或施用后约0.5小时至24 小时，或4至12小时，或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10或更多 个小时获取的血液样品确定的。

[0541] 在替代实施方案中，“个体化给药”和“PK指导的给药”、“精确给 药”是可互换的术语，意指根据药物在患者中的PK特性而向每个患 者施用。

[0542] 在替代实施方案中，在药物浓度上下文中的术语“血浆浓度”、“血 浆药物浓度”、“血清浓度”、“血清药物浓度”、“血浆水平”、“水平” 是可互换的，并且意指人或动物中的药物浓度，并且由本领域技术人 员测量和解释，参见Loftsson T.Essential Pharmacokinetics-第1版. Elsevier.2015。

[0543] 在替代实施方案中，“目标治疗血浆药物浓度”或类似术语在治疗 血浆范围内，任选地在血浆浓度的治疗水平范围的中点附近。例如， 如果用于治疗PWS的治疗，即有效或奏效血浆浓度范围在1000ng/ml 至1400ng/ml之间，则目标治疗血浆药物浓度可以是约1000ng/ml、约1300ng/ml或任选地约1200ng/ml的中点。

[0544] 在替代实施方案中，在血浆浓度上下文中的治疗意指有效或奏效 地治疗医学病况。

[0545] 任何上述方面和实施方案均可与本文在发明内容、附图和/或具 体实施方式部分中公开的任何其它方面或实施方案组合。

[0546] 除非上下文另外明确规定，否则如本说明书和权利要求书中使用 的单数形式“一(a/an)”和“所述(the)”包括复数个指示物。

[0547] 除非特别说明或从上下文显而易见，否则如本文所用，术语“或” 被理解为具有包容性并且涵盖“或”和“和”两者。

[0548] 除非特别说明或从上下文显而易见，否则如本文所用，术语“约” 被理解为在本领

域的正常公差范围内，例如在平均值的2个标准偏差 内。约(使用术语“约”)可以理解为在规定值的20％、19％、18％、17％、 16％、15％、14％、13％、12％、11％、10％、9％、8％、7％、6％、5％、 4％、3％、2％、1％、0.5％、0.1％、0.05％或0.01％内。除非上下文另 有明确说明，否则本文提供的所有数值均由术语“约”修饰。

[0549] 除非特别说明或从上下文显而易见，否则如本文所用，术语“基 本上所有”、“基本上大部分”、“基本上所有的”或“大部分”涵盖组合物 的参考量的至少约75％、80％、85％、90％、95％、97％、98％、99％ 或99.5％或更多。例如，在替代实施方案中，术语“基本上纯”是指化 学纯度，例如，如本文所提供的治疗制剂或组合中所提供或使用的“基 本上纯”化合物(例如包含式I)为至少约75％、80％、85％、90％、95％、 97％、98％、99％或99.5％纯或不含污染物或其它形式，例如不含除 式I的S-对映异构体以外的任何形式。

[0550] 本文中引用的每个专利、专利申请、出版物和文件的全部内容均 特此以引用的方式并入。对上述专利、专利申请、出版物和文件的引 用不是对上述任何内容是相关的现有技术的承认，也不构成对这些出 版物或文件的内容或日期的任何承认。单独以引用的方式并入这些文 件不应被解释为断言或承认任何文件内容的任何部分都被视为满足 任何国家或地区对专利申请的法定公开要求的必要材料。尽管如此， 仍保留在适当情况下依赖任何此类文件的权利，以提供审查机构或法 院认为对要求保护的主题至关重要的材料。

[0551] 在不脱离本发明的基本方面的情况下，可以对前述内容进行修改。尽管已经参考一个或多个具体实施方案对本发明进行了相当详细的 描述，但本领域普通技术人员将认识到，可以对本申请中具体公开的 实施方案进行改变，而这些修改和改进仍在本发明的范围和精神内。本文中说明性描述的本发明可以在不存在本文中未具体公开的任何 要素的情况下合适地实施。因此，例如，在本文的每种情况下，术语 “包含”、“基本上由……组成”和“由……组成”中的任一个可以被其它 两个术语中的任一个替换。因此，所采用的术语和表述被用作描述的 术语而不是限制，不排除所示和所述的特征或其部分的等同物，并且认识到在本发明的范围内有可能进行各种修改。本发明的实施方案阐 述于以下权利要求书中。

[0552] 本发明将参考本文所述的实施例进一步描述；然而，应理解，本 发明不限于此类实施例。

[0553] 实施例

[0554] 实施例1：通过施用式I或其氘化类似物治疗普拉德-威利综合征的示例性方法

[0555] 此实施例描述了通过施用包含式I或7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 -6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉的药物组合物来治疗普拉 德-威利综合征的示例性方法和组合物。

[0556] 选择具有经基因测试证实的PWS病史记录的男性和女性患者(4 岁和以上)进行治疗。

[0557] 给予患者每天1mg至20mg的低(任选亚治疗)剂量的药物组合 物，持续一天、一周、两周、三周或四周。定期采集血液样品以确定 稳态下的药物浓度，并确定实现多巴胺转运蛋白(DAT)占有率在15％ 至75％之间所需的最近目标剂量，无论是否借助也利用药物动力学/ 药效学(PK/PD)数据的药物计量学建模方法；任选地，通过在稳态下 达到100ng/ml至4000ng/ml之间的血浆药物浓度值来确定所述最近 目标剂量；任选地，通过在稳态下达到

200ng/ml至2000ng/ml之间 的血浆药物浓度值来确定所述最近目标剂量;任选地,通过在稳态下 达到400ng/ml至2000ng/ml之间的血浆药物浓度值来确定所述最近 目标剂量。每3个月或6个月,或当患者用药有明显变化、体重和其 它身体变化会影响药物吸收和代谢时,将重新检测血药浓度,以在必 要时调整剂量;任选地,患者将开始每天5mg至20mg之间的低剂 量并以5mg或10mg或20mg间隔逐渐增加剂量,直至安全地达到 对摄食过量和/或神经精神和行为症状的功效。临床医生可以加速滴 定,必要时减缓滴定,并在以后根据患者的耐受性重新加速滴定。

[0558] 实施例2:通过施用式I或其任何氘化类似物治疗下丘脑性肥胖或下丘脑损伤诱导的肥胖的示例性方法

[0559] 此实施例描述了通过施用包含式I或7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 -6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉的药物组合物来治疗下丘 脑性肥胖或下丘脑损伤诱导的肥胖的示例性方法和组合物。

[0560] 选择诊断患有下丘脑损伤诱导的肥胖的男性和女性患者(4岁和 以上)进行治疗。

[0561] 给予患者每天1mg至20mg的低(任选亚治疗)剂量的药物组合 物,持续一天、一周、两周、三周或四周。定期采集血液样品以确定 稳态下的药物浓度,并确定实现DAT占有率在15%至75%之间所需 的最近目标剂量,无论是否借助也利用PK/PD数据的药物计量学建模方法;任选地,通过在稳态下达到100ng/ml至4000ng/ml之间的 血浆药物浓度值来确定所述最近目标剂量;任选地,通过在稳态下达 到200ng/ml至2000ng/ml之间的血浆药物浓度值来确定所述最近目 标剂量;任选地,通过在稳态下达到400ng/ml至2000ng/ml之间的血浆药物浓度值来确定所述最近目标剂量,任选地,通过在稳态下达 到约400ng/ml至2000ng/ml之间的血浆药物浓度值来确定所述最近 目标剂量。每3个月或6个月,或当患者用药有明显变化、体重和其 它身体变化会影响药物吸收和代谢时,将重新检测血药浓度,以在必 要时调整剂量;任选地,患者将开始每天5mg至20mg之间的低剂 量并以5mg或10mg或20mg间隔逐渐增加剂量,直至安全地达到 对摄食过量和/或神经精神和行为症状的功效。临床医生可以加速滴 定,必要时减缓滴定,并在以后根据患者的耐受性重新加速滴定。

[0562] 实施例3:通过施用式I或其任何氘化类似物治疗暴食症(BED)的示例性方法

[0563] 此实施例描述了用于治疗暴食症(BED)的示例性方法和组合物

[0564] 选择以下各者进行治疗:患有根据DCM-IV(DSM-IV:精神病症 诊断和统计手册,第四版)诊断的BED的男性和女性患者,任选地, 患有根据DCM-IV诊断的BED和根据DCM-IV诊断的重度抑郁症 (MDD)的男性和女性患者;任选地,BED是难治性BED,任选地, MDD是难治性MDD,任选地,MDD的诊断涉及视频记录的访谈。

[0565] 给予患者每天1mg至20mg的低(任选亚治疗)剂量的药物组合 物,持续一天、一周、两周、三周或四周。定期采集血液样品以确定 稳态下的药物浓度,并确定实现DAT占有率在15%至75%之间所需 的最近目标剂量,无论是否借助也利用PK/PD数据的药物计量学建模方法;任选地,通过在稳态下达到100ng/ml至4000ng/ml之间的 血浆药物浓度值来确定所述最近目标剂量;任选地,通过在稳态下达 到200ng/ml至2000ng/ml之间的血浆药物浓度值来确定所述最近目 标剂量;任选地,通过在稳态下达到400ng/ml至2000ng/ml之间的血浆药物浓度值来确定所述最近目标剂量。每3个月或6个月,或当 患者用药有明显变化、体重和其它身体变化会影响药物吸收和代谢时, 将重新检测血药浓度,以在必要时调整剂

量;任选地,患者将开始每 天5mg至20mg之间的低剂量并以5mg或10mg或20mg间隔逐渐 增加剂量,直至安全地达到对BED的功效。临床医生可以加速滴定, 必要时减缓滴定,并在以后根据患者的耐受性重新加速滴定。

[0566] 实施例4:

[0567] 此实施例描述了用于合成示例性化合物7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡 啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1,3,3,4-d5的示例性方 案,如图1中所示意性说明。

[0568] 酮4,2-氨基-1-(3,4-二氯苯基)乙-1-酮盐酸盐在活性质子氘化条件 下转化为中间体5。中间体5被硼氘化钠还原形成醇6。通过用 DIBAL-D(二异丁基氘化铝)还原中间体2,3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡 啶-6-基)苯甲腈制备的氘化醛3,3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲 醛-α-d1通过硼氘化钠用氘化胺6进行还原胺化,得到中间体7。中 间体7在酸性条件下环化得到目标分子8,-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 -6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1,3,3,4-d5。实施例4.1:7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1,3,3,4-d58A和8B的制备

[0569] 2-(氨基-d_2)-1-(3,4-二氯苯基)乙-1-酮-2,2-d2 DCl盐5的制备:

[0570] 将密封管中的2-氨基-1-(3,4-二氯苯基)乙-1-酮盐酸盐4(3.0g, 12.5mmol)、D_2O(20mL)、THF(20mL)和DCl(20%,8mL)的混合 物在95℃下搅拌24小时。同位素纯度通过质谱法测定(91%D)。将 挥发物真空去除。重复所述程序。通过真空浓缩获得呈灰白色固体状的产物(>99%D)。ESI-MS(M+1)m/z:206

[0571] 2-(氨基-d2)-1-(3,4-二氯苯基)乙-1,2,2-d3-1-醇-d 6的制备:

[0572] 在0℃下向2-(氨基-d_2)-1-(3,4-二氯苯基)乙-1-酮-2,2-d_2 DCl盐5 (367mg,1.50mmol)于CH_3OD(2.8mL)中的溶液中添加$NaBD_4$(61 mg,1.46mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。添加几滴D_2O以淬 灭反应。将混合物真空浓缩至干燥,得到粗标题化合物6。

[0573] 2-(((3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)甲基-d2)氨基 -d)-1-(3,4-二氯苯基)乙-1,2,2-d3-1-醇-d 7的制备:

[0574] 向以上残余物6(1.50mmol)于CH_3OD(2.8mL)中的溶液中添加 (3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲醛-□-d1 3(336mg,1.50mmol) 和DCM(1.5mL)。将混合物在室温下搅拌2小时,随后添加$NaBD_4$(61 mg,1.46mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将混合物真空浓 缩并将残余物分配于DCM与4N NH_4OH之间。水相用DCM(2X)萃 取。将合并的萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到粗产物 (610mg)。

[0575] 7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢异喹 啉-2(1H)-甲酸叔丁酯-1,1,3,3,4-d5 8-Boc的制备:

[0576] 在0℃下向冷硫酸(2.15mL)中逐滴添加2-(((3-([1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-6-基)苯基)甲基-d2)氨基-d)-1-(3,4-二氯苯基)乙-1,2,2-d3-1- 醇-d 7(610mg)于DCM(1.9mL)中的溶液。搅拌混合物并使其升温至 室温后维持过夜。向反应物中添加冰水,且通过添加20%NaOH使 pH达到9-10。将混合物用DCM(3X)萃取,且将合并的萃取物经 Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到含有7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡 啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1,3,3,4-d5 8的粗残余 物。将含有8的粗残余物溶解于DCM(20mL)中。向溶液中添加二碳 酸二叔丁酯(360mg,1.65mmol)。将所得混合物在室温下搅拌

过夜，且接着通过柱色谱法(H:EtOAc 2:1至1:2)纯化，得到7-([1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯 -1,1,3,3,4-d5 8-Boc(180mg，24％三步)。ESI-MS(M+1)m/z:500；^{1}HNMR(400MHZ,CDCl3)δ8.80(s,1H),8.39(s,1H),7.93-7.69(m, 2H),7.47-7.30(m,3H),7.20(s,1H),7.12-6.77(m,2H?),1.64-1.14(m,9H)。

[0577] 手性SFC分离：

[0578] 将外消旋7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4- 二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯-1,1,3,3,4-d5 8-Boc(165mg)溶解于5 mL MeOH和5mL二氯甲烷中，且接着通过手性SFC(Regis Whelk-O1 (S,S)21X 250mm;流动相:45％2-丙醇+0.25DEA/CO2;254nM) 拆分，以产生对映异构体A 8A-Boc(88mg,RT＝2.35min,100％ee) 和对映异构体B 8B-Boc(69mg,RT＝2.77min,100％ee)。

[0579] 对映异构体7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1,3,3,4-d5 HCl盐8A的制备：

[0580] 将以上8A-Boc和4N HCl于二噁烷(1mL)中的混合物在室温下搅 拌1小时。去除挥发物后，将残余物与EtOAc(2mL)一起湿磨。获得 产物对映异构体7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1,3,3,4-d5 HCl盐8B(60mg)；ESI-MS(M+1) m/z:400;^{1}HNMR(400MHz,DMSO)δ9.8(bs,2H),9.34(s,1H),8.56 (s,1H),7.68(m,4H),7.37-7.27(m,1H),6.90(d,J＝7.80Hz,1H)。

[0581] 对映异构体7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1,3,3,4-d5 HCl盐8B的制备：

[0582] 将以上8B-Boc和4N HCl于二噁烷(1mL)中的混合物在室温下搅 拌1小时。去除挥发物后，将残余物与EtOAc(2mL)一起湿磨。获得 产物对映异构体7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1,3,3,4-d5 HCl盐8B(50mg)；ESI-MS(M+1) m/z:400;^{1}HNMR：与8A相同

[0583] 实施例5：

[0584] 此实施例描述了用于合成示例性化合物7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡 啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1-d2的示例性方案，如图2中所示意性说明。化合物5经由硼氢化钠还原为化合物醇9，其接着转化为氘化胺10。通过用DIBAL-D(二异丁基氘化铝)还原中 间体2,3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲腈制备的氘化醛 3,3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲醛-□-d1通过硼氘化钠用氘化 胺10进行还原胺化，得到中间体11。中间体11在酸性条件下环化得 到目标分子12,7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1-d2。

[0585] 实施例5.1:7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1-d2 12A和12B的制备

[0586] 2-(氨基-d2)-1-(3,4-二氯苯基)乙-1-醇-d 10的制备：

[0587] 在0℃下，向2-氨基-1-(3,4-二氯苯基)乙-1-酮盐酸盐4(288mg,1.2mmol)于2mL甲醇中的溶液中添加$NaBH_4$(33mg,0.79mmol)。 将混合物在0℃下搅拌30分钟，且接着真空浓缩。用D_2O/MeOD(0.5 mL/1.5mL)处理残余物。在室温下搅拌20分钟后，将混合物真空浓 缩。残余物直接用于下一反应。

[0588] (3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)甲-d-醇3b的制备：

[0589] 在0℃下向3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲醛3a(2.51g，11.2mmol)于CH_3OD(22mL)中的溶液中添加$NaBD_4$(265mg,6.33 mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,且接着添加水(40mL)。过滤 得到呈白色固体状的(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)甲-d-醇 3b(1.65g,65％产率)。

[0590] (3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲醛-a-d1 3的制备：

[0591] 在室温下向(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)甲-d-醇3b (1.65g，7.37mmol)于CH_2Cl_2(30mL)中的溶液中添加戴斯-马丁高碘 烷(3.75g,8.84mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。柱色谱纯化得 到呈灰白色固体状的(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲醛-α-d1 3 (1.64g,99％,74％D)。ESI-MS(M+1)m/z:225。

[0592] (3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)甲-d2-醇3c的制备：

[0593] 在0℃下向3(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲醛-a-d1 3 (1.64g，7.37mmol)于CH_3OD(20mL)中的溶液中添加$NaBD_4$(310mg，7.37mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,且接着添加水(30mL)。过滤得到呈白色固体状的(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)甲 -d2-醇3c(1.40g,84％产率,95％D)。

[0594] (3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲醛-a-d1 3的制备：

[0595] 在室温下向(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)甲-d2-醇3c (1.40g，6.25mmol)于CH_2Cl_2(30mL)中的溶液中添加戴斯-马丁高碘 烷(3.18g,7.50mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。柱色谱纯化得 到呈灰白色固体状的(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲醛-□-d1 3(1.39g,99％,92％D)。ESI-MS(M+1)m/z:225

[0596] 2-(((3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)甲基-d2)氨基)-1-(3,4- 二氯苯基)乙-1-醇11的制备：

[0597] 将2-(氨基-d2)-1-(3,4-二氯苯基)乙-1-醇-d 10(210mg,0.99mmol)、(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲醛-□-d1 3(220mg,0.99mmol)、DCM(1mL)和CH_3OD(1.4mL)的混合物在室温下搅拌4小时。添加 $NaBD_4$(41mg,0.90mmol)并将所得混合物在室温下搅拌2小时。将 混合物真空浓缩并将残余物分配于DCM与4N NH_4OH之间。水相用 DCM(2X)萃取。将合并的萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩，得到粗产物(440mg左右,>99％D)。

[0598] 7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢 异喹啉-1,1-d2 12的制备：

[0599] 在0℃下向冷硫酸(1.72mL)中逐滴添加2-(((3-([1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-6-基)苯基)甲基-d2)氨基)-1-(3,4-二氯苯基)乙-1-醇11于 DCM(1.5mL)中的溶液。搅拌混合物并使其升温至室温后维持过夜。向反应物中添加冰水,且通过添加20％NaOH使pH达到9-10。将混 合物用DCM(3X)萃取,且将合并的萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤并 真空浓缩。将残余物通过柱色谱纯化,得到标题化合物12(177mg， 45％,两步)。ESI-MS(M+1)m/z:397;^{1}HNMR(400MHz,CDCl3)δ 8.79(s,1H),8.39(s,1H),7.88-7.73(m,2H),7.47-7.27(m,3H)， 7.25-7.22(s,1H),7.05-6.97(m,2H),4.32-4.25(m,1H),3.58-3.50(m, 1H),3.18-3.10(m,1H)。

[0600] 7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢异喹 啉-2

(1H)-甲酸叔丁酯-1,1-d2 12-Boc的制备：

[0601] 在室温下向7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1-d2 12(177mg,0.446mmol)于DCM(4mL) 中的溶液中添加Boc_2O(107mg,0.490mmol)。将混合物在室温下搅 拌过夜。将混合物通过柱色谱纯化,得到标题化合物12-Boc(160mg)。

[0602] 手性SFC(超临界流体色谱)分离：

[0603] 将外消旋7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4- 二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯-1,1-d2 12-Boc(139mg)溶解于5mL MeOH和5mL二氯甲烷中,且接着通过手性SFC(Regis Whelk-O1(S, S)21X 250mm;流动相:45%2-丙醇+0.25DEA/CO2;254nM)拆分，以产生对映异构体A 12A-Boc(56mg,RT＝2.35min,100%ee)和对 映异构体B12B-Boc(56mg,RT＝2.77min,100%ee)。

[0604] 对映异构体(7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1-d2 HCl盐12A的制备：

[0605] 将以上12A-Boc和4N HCl于二噁烷(1mL)中的混合物在室温(rt) 下搅拌1小时。去除挥发物后,将残余物与EtOAc(2mL)一起湿磨。获得产物对映异构体(7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1-d2 HCl盐12A(50mg);ESI-MS(M+1)m/z: 397;^{1}HNMR(400MHz,DMSO)δ9.8(bs,2H),9.34(s,1H),8.56(s, 1H),7.68(m,4H),7.37-7.27(m,1H),6.90(d,J＝7.80Hz,1H), 4.61-4.39(m,1H),3.76-3.62(m,1H),3.50-3.45(m,1H)。

[0606] 对映异构体(7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1-d2 HCl盐12B的制备：

[0607] 将以上12B-Boc和4N HCl于二噁烷(1mL)中的混合物在室温下 搅拌1小时。去除挥发物后,将残余物与EtOAc(2mL)一起湿磨。获 得产物对映异构体(7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1,1-d2 HCl盐12B(50mg);ESI-MS(M+1)m/z: 397;^{1}HNMR:与12A相同。

[0608] 实施例6：

[0609] 此实施例描述了用于合成示例性化合物7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡 啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3,3,4-d3的示例性方案，如图3中所示意性说明。

[0610] 酮5,2-氨基-1-(3,4-二氯苯基)乙-1-酮盐酸盐在活性质子氘化条件 下转化为中间体13。中间体13被硼氘化钠还原形成醇14。通过用 DIBAL(二异丁基氢化铝)还原中间体2,3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6- 基)苯甲腈制备的醛3a,3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲腈通过 硼氘化钠用氘化中间体14进行还原胺化,得到中间体15。中间体15在酸性条件下环化得到目标分子16,7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6- 基)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3,3,4-d3。

[0611] 实施例6.1:7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3,3,4-d316A和16B的制备：

[0612] 2-((3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲基)氨基)-1-(3,4-二氯苯 基)乙-1,2,2-d3-1-醇15的制备：

[0613] 向以上残余物14(1.50mmol)于CH_3OH(2.2mL)中的溶液中添加 醛3a(336mg，1.50mmol)和DCM(1.5mL)。将混合物在室温下搅拌 2小时，随后添加$NaBH_4$(57mg，1.50mmol)。将所得混合物在室温 下搅拌过夜。将混合物在DCM与4N NH_4OH之间分配。水相用DCM (2X)萃取。将合并的萃取物经Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩，得到 粗产物(580mg)。

[0614] 7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢异喹 啉-2(1H)-甲酸叔丁酯-3,3,4-d3 16-Boc的制备：

[0615] 在0℃下向冷硫酸(2.15mL)中逐滴添加2-((3-([1,2,4]三唑并[1,5-a] 吡啶-6-基)苯甲基)氨基)-1-(3,4-二氯苯基)乙-1,2,2-d3-1-醇15(580mg) 于DCM(1.9mL)中的溶液。搅拌混合物并使其升温至室温后维持过 夜。向反应物中添加冰水，且通过添加20％NaOH使pH达到9-10。将混合物用DCM(3X)萃取，且将合并的萃取物经Na_2SO_4干燥，过 滤并真空浓缩，得到含有7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二 氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3,3,4-d3 16的残余物。将含有16的残余 物溶解于DCM(20mL)中。向溶液中添加二碳酸二叔丁酯(360mg，1.65mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜，且接着通过柱色谱法 (H:EtOAc 2:1至1:2)纯化，得到7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6- 基)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸酯-3,3,4-d3 16-Boc (168mg，22％，三步)。ESI-MS(M+1)m/z:498；

[0616] 手性SFC分离：

[0617] 将外消旋7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4- 二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯-3,3,4-d3 16-Boc(101mg)溶解于5mL MeOH和5mL二氯甲烷中，且接着通过手性SFC(Regis Whelk-O1(S, S)21X 250mm；流动相：45％2-丙醇+0.25DEA/CO2；254nM)拆分，以产生对映异构体A 16A-Boc(30mg，RT＝2.35min，100％ee)和对 映异构体B16B-Boc(33mg，RT＝2.77min，100％ee)。

[0618] 对映异构体7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3,3,4-d3 HCl盐16A的制备：

[0619] 将以上16A-Boc和4N HCl于二噁烷(1mL)中的混合物在室温下 搅拌1小时。去除挥发物后，将残余物与EtOAc(2mL)一起湿磨。获 得产物对映异构体7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3,3,4-d3 HCl盐16A(26mg)；ESI-MS(M+1) m/z:398；^{1}HNMR：与16B相同

[0620] 对映异构体7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3,3,4-d3 HCl盐16B的制备：

[0621] 将以上16B-Boc和4N HCl于二噁烷(1mL)中的混合物在室温下 搅拌1小时。去除挥发物后，将残余物与EtOAc(2mL)一起湿磨。获 得产物对映异构体7-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-4-(3,4-二氯苯 基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3,3,4-d3 HCl盐16B(27mg)；ESI-MS(M+1) m/z:398；^{1}HNMR(400MHz,DMSO)δ9.8(bs,2H),9.34(s,1H),8.56 (s,1H),7.68(m,4H),7.37-7.27(m,1H),6.90(d,J＝7.80Hz,1H), 4.58-4.50(m,1H),4.41-3.99(m,1H)。

[0622] 实施例7：

[0623] 此实施例描述了用于合成示例性化合物4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧 基)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基-1,1-d2)吡啶 -2(1H)-酮的示例性方案，如图4中所示意性说明。

[0624] 吲哚胺A与氘化甲醛环化形成中间体B,其被Boc保护得到中 间体C。化合物D通过吲哚C的甲基化得到。溴化物D和吡啶F的 Ullman偶合得到化合物G,且随后在酸性条件下脱保护,得到呈HCl 盐形式的目标化合物H。

[0625] 实施例8:

[0626] 此实施例描述了用于合成示例性化合物4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧 基)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基-1,1,3,3-d4)吡啶 -2(1H)-酮的示例性方案,如图5中所示意性说明。

[0627] 吲哚酸I转化为吲哚酰胺J。吲哚酰胺J与CD2O的Pictet-Spingler 反应得到内酰胺K。内酰胺K用氘化硼烷还原得到胺L,它被Boc 保护得到吲哚M。化合物N通过吲哚M的甲基化获得。吡啶酮F通 过用甲酸乙酸铵处理由化合物E获得。溴化物N和F的Ullman偶合 得到化合物O。O在酸性条件下的脱保护得到呈HCl盐形式的目标化 合物P。

[0628] 一种用于合成示例性化合物4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基-1,1,3,3-d4)吡啶-2(1H)-酮的 替代方案,如图10中所示意性说明。

[0629] 在氘化甲醛存在下,苯甲胺W与烯丙基三甲基硅烷X反应形成 1-苯甲基哌啶-2,2,6,6-d4-4-醇Y。Y脱除苯甲基,然后Boc保护得到 醇Z。在用N-甲基吗啉N-氧化物(NMO)和四丙基过钌酸铵(TPAP)氧 化醇Z后,接着使酮AA与(3-溴苯基)肼AB反应,得到氘化吲哚L, 其被Boc保护得到吲哚M。化合物N通过吲哚M的甲基化得到。将 化合物E用甲酸和乙酸铵处理,得到化合物F。溴化物N和吡啶F 的Ullman偶合得到化合物O,且随后在酸性条件下脱保护,得到目 标化合物P。

[0630] 化合物P按照图11中所述的路线合成。将从羟基哌啶AC获得 的亚硝胺AD用氧化氘钠/氧化氘处理以形成2,2,6,6-d4 N-亚硝基哌啶 AE。将N-亚硝基通过Ni/Al还原去除,得到哌啶AF,其被Boc保护 以产生化合物Z。羟基哌啶Z被氧化形成酮AA。酮AA和3-溴苯肼 的Fisher吲哚合成得到吲哚L,它被Boc保护形成化合物M。化合物 N通过吲哚M的甲基化得到。溴化物N和吡啶酮F的Ullman偶合得 到化合物O,且随后在酸性条件下脱保护,得到超过50mg呈HCl 盐形式的目标化合物P。质子NMR和LCMS光谱分别包括于图12 和图13中。

[0631] 实施例9:

[0632] 此实施例描述了用于合成示例性化合物4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧 基)-1-(5-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基-3,3-d2)吡啶 -2(1H)-酮的示例性方案,如图6中所示意性说明。

[0633] 吲哚酸I转化为吲哚酰胺J。吲哚酰胺J与甲醛的Pictet-Spingler 反应得到内酰胺Q。内酰胺Q用氘化硼烷还原得到胺R,它被Boc 保护得到吲哚S。化合物T通过吲哚S的甲基化获得。吡啶酮F通过 用甲酸乙酸铵处理由化合物E获得。溴化物T和F的Ullman偶合得 到化合物U。U在酸性条件下的脱保护得到呈HCl盐形式的目标化合 物V。

[0634] 实施例10:

[0635] 此实施例描述了本文提供的新算法,用于计算初始剂量,且接着 安全地滴定并维持有效剂量。中心转运蛋白占有率是一种评估转运蛋 白抑制剂的靶标参与并指导功效临床试验中的给药的强大药效学标 志物。已经报道了几种再摄取抑制剂通过正电子发射断层扫描(PET) 测量的占有率。据报道,在SSRI和SSNRI的奏效剂量下,SERT占 有率为65-

85％(Meyer JH等人,Am J Psychiatry.2004年5 月;161(5):826-35;Herold N等人,J Neural Transm(Vienna).2006年5 月;113(5):659-70;Klein N等人,Psychopharmacology (Berl).2007年4 月;191(2):333-9.)。有趣的是,临床剂量的SERT占有率量值适中,为 25-46％,意味着抑制血清素再摄取可能是必要的,但不足以使在人 中发挥功效,支持了低吞噬作用需要共同抑制SERT和NET的临床 前数据(Talbot PS等人,Neuropsychopharmacology.2010年2 月;35(3):741-51)。报道了安非他酮(14-26％)、莫达非尼(51-57％)和哌 醋甲酯(40-74％)在各种批准剂量下的DAT占有率(

[0636] Volkow ND等人,Am J Psychiatry.1998年10月;155(10):1325-31; Kim W等人,Int J Neuropsychopharmacol.2014年5月;17(5):697-703, Kim W等人,Int J Neuropsychopharmacol.2014年5月;17(5):697-703.)。据报道,特索芬辛的DAT占有率为50％-70％,并建议作为最佳减肥 剂量(Appel L等人,Eur Neuropsychopharmacol.2014年2 月;24(2):251-61)。NET的放射性配体是最近开发的,它允许评估NET 占有率。据报道,在奏效剂量下,度洛西汀的NET占有率范围约为 30-50％(Moriguchi S等人,Int J Neuropsychopharmacol.2017年12月1 日;20(12):957-962)且文拉法辛为8-61％(Arakawa 2014)。为便于查看, 表9总结了上述经批准的单胺再摄取抑制剂的报道的转运蛋白占有率范围。

[0637] 表1:奏效剂量下经批准的单胺再摄取抑制剂的报道的转运蛋白 占有率范围

[0638]

范围	SERT	DAT	NET
最低占有率	25%	14% (安非他酮)	8% (文拉法辛)
	65% (SSRI)		
最高占有率	85% (舍曲林)	74% (哌醋甲酯)	61% (文拉法辛)

[0639] PET研究是式I的化合物的先前临床开发策略的一部分,以在健 康男性志愿者中评估安全性、耐受性和药物动力学以及DAT和SERT 占有率。

[0640] 在所述研究中,多个30-60mg剂量的式I的化合物在稳态下的 SERT占有率达到65-75％。在多个60mg剂量的式I的化合物后,达 到明显且剂量依赖性的DAT占有率,至多为约60％。使用单个值, 血浆式I的化合物浓度与DAT占有率之间的近似线性关系呈现于图7中。使用各个值,血浆式I的化合物浓度与SERT占有率之间的关系 呈现于图8和图9中。单个SERT和DST占有率的数值和相应的血 浆浓度列于实施例12中。

[0641] 尽管在几个群组中观察到式I的化合物的血浆浓度相对于剂量的 显著变化性,如图5和图6中所示,但一般来说,血浆浓度的大小与 估计的占有率的大小非常吻合。建立的这种PK/PD关系将用于指导 未来研究中的给药。

[0642] 当开始PET研究时,没有足够的方法用于估计人脑中的NET占 有率。然而,基于小鼠脑中的离体占有率数据,预期NET占有率几 乎与施用式I的化合物后的DAT占有率一致。

[0643] 综合此PET研究的结果和临床前结果,得出的结论是,式I是人 的DAT、SERT和NET的有效、竞争性和选择性三重再摄取抑制剂。此外,式I具有独特的三重再摄取抑制特性,将允许在已批准的单一 和双重SERT、DAT和NET抑制剂的治疗范围内以奏效剂量给药。特别地,在对健康男性进行的PET研究中,式I可以在SSRI中在安 全剂量范围内实现接近奏效

水平的SERT占有率,同时允许将DAT 占有率提高到大约60％。式I的这种独特的TRI特性允许在逐渐滴定 中灵活地为个体患者量身定制更好的耐受性和功效。

[0644] 鉴于血浆浓度与DAT占有率之间的近似线性关系,使用浓度控 制的给药方法,利用式I的PET研究中建立的PK/PD关系,剂量和 血浆药物浓度的预期大变化可以为个体患者提供精确的剂量以获得 最佳结果。

[0645] 上文的实施例1描述了用于治疗普拉德-威利综合征和相关病症 的示例性方法和组合物,并且上文的实施例2描述了用于治疗下丘脑 损伤诱导的肥胖(HO)和相关病症的方法和组合物,所述治疗使用如本 文所述的式I和其氘化类似物,例如如本文所述。

[0646] 给予患者每天1mg至20mg的亚治疗剂量,持续一天、一周、两周、三周或四周。定期采集血液样品以确定稳态下的药物浓度,并 确定实现DAT占有率在15％至75％之间所需的最近目标剂量,无论 是否借助也利用PK/PD数据的药物计量学建模方法;任选地,通过 在稳态下达到100ng/ml至4000ng/ml之间的血浆药物浓度值来确定 接近目标剂量;任选地,通过在稳态下达到200ng/ml至2000ng/ml 之间的血浆药物浓度值来确定接近目标剂量;任选地,通过在稳态下 达到400ng/ml至2000ng/ml之间的血浆药物浓度值来确定接近目标剂量。每3个月或6个月,或当患者用药有明显变化、体重和其它身 体变化会影响药物吸收和代谢时,将重新检测血药浓度,以在必要时 调整给药;任选地,患者将开始每天5mg至20mg之间的低剂量并 以5mg或10mg或20mg间隔逐渐增加剂量,直至安全地达到对摄 食过量和/或神经精神和行为症状的功效。临床医生可以加速滴定, 必要时减缓滴定,并在以后根据患者的耐受性重新加速滴定。

[0647] 实施例11:

[0648] 在替代实施方案中,提供了包括以足以达到稳态血浆浓度(任选 地人血浆浓度)的治疗水平范围的量施用药物的方法,并且此实施例 描述了使用本领域技术人员已知的LC-MS-MS方法确定人血浆中式I 的浓度的示例性分析方法,和确定人EDTA血浆中式I的浓度的示例 性生物分析方法。

[0649] 开发并验证了一种LC-MS/MS方法,用于在总共7次运行中对 0.250mL人EDTA血浆中的式I进行定量,其中1次运行被拒绝。所 述方法使用稳定标记的式I作为内标。在添加内标(等效于人EDTA 血浆中的285.4ng/mL)和0.250mL每个质量控制(QC)样品和校准标 准品后,将0.525mL甲基叔丁基醚(MTBE)添加到96孔样品管。去 除有机层并使用液-液萃取(LLE)蒸发至干燥。将残余物复原并注入 LC-MS/MS系统中。通过在Acquity UPLC、BEH Shield RP18™、50×2.1 mm、1.7μm粒度柱上进行梯度洗脱来实现色谱分离。流动相含有水、乙腈、甲酸铵和甲酸。使用Sciex API 4000串联质谱仪在正离子电喷 雾SRM模式下完成检测。将范围为1.00至1000ng/mL的式I的标准 曲线拟合至1/x2加权线性回归模型。基于四个分析QC水平(低、中、 GM和高)的分析内精确度在4.2％CV内,且分析物的分析间精确度 在7.2％CV内。以％DEV表示的分析准确度在分析物的标称浓度值 的6.4％内。在式I的1.00ng/mL定量下限(LLOQ)下,来自六个不同 基质批次的所有LLOQ样品的预测浓度与标称值的偏差在14.1％内。 与QC0响应比相比时,LLOQ响应比在所有基质批次中均≥5。分析 物在人EDTA血浆中在室温下稳定至少24小时,在-20℃下稳定至少 14天,并且接着进行至少3次冻融循环。处理后的样品在室温下稳 定72小时(h)。

[0650] 根据此验证的结果,样品分析的验收标准如下:

[0651] 1)所有校准标准品中有至少四分之三的预测浓度应在其标称浓 度的±15.0%内,但LLOQ除外,其将在±20.0%内。不符合这些标准 的标准品将被排除在回归之外。所有标准品中至少有四分之三将满足 验收标准并包括于最终回归中;

[0652] 2)标准曲线中最低浓度的至少一个复制品将满足上述标准,并 包括于所述水平的最终回归中,以符合LLOQ的要求。如果不满足 此标准,则下一个标准水平将进行相同的测试,并相应提高LLOQ;

[0653] 3)所有分析质量控制样品的至少三分之二的预测浓度将在其标 称浓度的±15.0%内,其中至少50%的QC样品符合每个水平的验收标 准;

[0654] 4)如果使用稀释QC的单一稀释度,则在特定稀释度下,至少 50%的稀释QC样品的预测浓度将在其标称浓度的±15.0%内,以使相 同或更低稀释度下的稀释样品结果被接受。

[0655] 如果使用稀释QC的不同稀释度,则在每个稀释度下,至少50% 的稀释QC样品的预测浓度将在其标称浓度的±15.0%内,以使相同稀 释度下的稀释样品结果被接受。稀释QC样品的结果将不会用于确定 运行可接受性。

[0656] 使用的HPLC参数如下表中所示:

[0657]

使用流动相A和D的梯度	等度，80%A/20%D，持续 1.0 min 接着为线性梯度，在 0.50 min 内将%D 从 20%增加到 55% 接着为线性梯度，在 0.1 min 内将%D 从 55%增加到 95% 将%D 保持在 95%处 0.3 min，在 0.1 min 内将%D 从 95%降低到 20% 2.0 min 时停止运行
流速	0.6 mL/min
柱	Acquity UPLC，BEH Shield RP18 分析柱，50×2.1 mm，1.7 μm 粒度
柱温	60℃
自动进样器清洗液 1	含 1% EDTA 的 50/50 水和甲醇

[0658]

自动进样器清洗液 2	水、丙酮、2-丙醇和甲醇(1/1/1/1；v/v)
注射体积	10 □L，使用 5 μL 固定环
自动进样器温度	室温
式 I 保留时间	0.9 min
IS-式 I 保留时间	0.9 min
总运行时间	2.0 min

[0659] 流动相A-含10mM甲酸铵和0.1%甲酸的水和乙腈(90/10)。将 0.63g甲酸铵溶解于添加有1.0mL甲酸的900mL水和100mL乙腈 中。

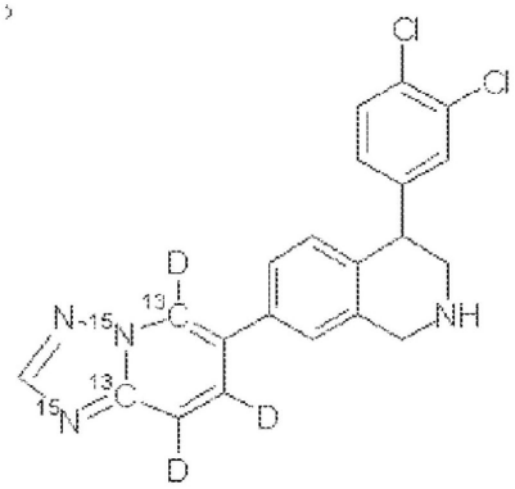
[0660] 流动相D-含10mM甲酸铵和0.1%甲酸的水和乙腈(10/90)。将 0.63克(g)甲酸铵溶解于添加有1.0mL甲酸的100mL水和900mL乙 腈中。

[0661] 使用的质谱参数如下表中所示：

Sciex API 4000 的参数	值	
离子极性	正	
源类型	电喷雾	
气帘气(CUR)	氮气，UHP	10
碰撞气体(CAD)	氮气，UHP	5.0
去簇电压(DP)	85 V，式 I 76 V，IS-式 I	
碰撞能量(CE)	39 V，式 I 34 V，IS-式 I	
碰撞室出口电压(CXP)	19.5 V，式 I 27.3 V，IS-式 I	
TurboIonSpray 电压(IS)	4500 V	
涡轮探头温度设置(TEM)	500 摄氏度	
入口电压(EP)	10.6 V， 10.3 V，IS-式 I	
离子源气体 1 (GS1)	50	
离子源气体 2 (GS2)	50	
停留时间	200 毫秒	

[0662]

[0663] IS-式I

[0664] 

[0665] 实施例12：

[0666] 在给药后PET(正电子发射断层扫描)扫描的中点时间(T＝4和24)，SERT和DAT健康男性群组分别每天一次给予多个3-60mg和10-60 mg剂量后，多巴胺转运蛋白(DAT)和血清素转运蛋白(SERT)随式I 血浆浓度的纹状体受体占有率(下表，RO代表受体占有率)。假设稳 态条件，分别使用特定的DAT和SERT示踪剂^{11}C-PE2I和 ^{11}C-MADAM，在第10天(最后一次给药后4小时)和第14天(最后一 次给药后24小时)进行给药后PET扫描。对于45mg和60mg群组，通过持续3天施用30mg，且接着从第4天开始施用指定剂量进行滴 定。关于使用这两

种示踪剂的代表性报告是Learned-Coughlin SM等 人,Biol Psychiatry.2003,54(8):800-5;Jucaite A等人,Eur J Nucl Med Mol Imaging.2006,33(6):657-68;和Lundberg J等人,Int J Neuropsychopharmacol.2007,10(6):777-85。

[0667]

受试者ID	剂量(mg)	天	时间(h)	式I血浆浓度(ng/ml)	SERT RO%
1	3	10	4	68	51
2	3	10	4	64	28
5	3	10	4	63	13
1	3	14	24	52	38
2	3	14	24	45	29
5	3	14	24	42	6
33	10	10	4	184	53
35	10	10	4	201	53
37	10	10	4	212	52
33	10	14	24	127	47
35	10	14	24	129	48
37	10	14	24	156	51
47	30	10	4	691	71
48	30	10	4	847	72
57	30	10	4	667	74
47	30	14	24	668	69
48	30	14	24	434	66
57	30	14	24	567	67
63	45	10	4	1163	73
65	45	10	4	1191	74
69	45	10	4	1105	75
63	45	14	24	940	73
65	45	14	24	904	75
69	45	14	24	895	78
75	60	10	4	1039	70
84	60	10	4	837	61
86	60	10	4	2035	76
75	60	14	24	698	76
84	60	14	24	679	72
86	60	14	24	1557	77

[0668]

受试者ID	剂量(mg)	天	时间(h)	式I血浆浓度(ng/ml)	DAT RO%
36	10	10	4	204	12
38	10	10	4	214	21
40	10	10	4	173	18
36	10	14	24	141	1

38	10	14	24	149	19
40	10	14	24	147	13
45	30	10	4	607	36
49	30	10	4	225	22
53	30	10	4	896	43
45	30	14	24	430	26
49	30	14	24	207	23
53	30	14	24	705	43
62	45	10	4	809	42
64	45	10	4	924	44
66	45	10	4	905	48
62	45	14	24	647	36
64	45	14	24	668	41
66	45	14	24	673	43
77	60	11	4	1340	60
80	60	10	4	1263	59
77	60	14	24	920	48
80	60	14	24	991	49

[0669] 实施例13

[0670] 此实施例描述了用于测量对多巴胺转运蛋白(DAT)、去甲肾上腺 素转运蛋白(NET)和血清素转运蛋白(SERT或5-HTT)的抑制效力的 方法以及使用这些方法测量的式I、8A、8B、12A、12B、16A和16B 化合物的抑制效力(Eurofin DiScovery Taiwan Category#s 220320、204410、274030);以及用于测量对转运蛋白,多巴胺(DAT)的抑制效 力的方法(Giros等人,Trends Pharmacol Sci.14(2):43-49,1993;Gu等 人,J Biol Chem.269(10):7124-7130,1994):

[0671] 方案概述:

[0672] 来源:人重组CHO-S细胞;

[0673] 媒介物:1.0%DMSO;

[0674] 培育时间/温度:3小时,在4℃下;

[0675] 培育缓冲液:50mM Tris-HCl,pH 7.4,100mM NaCl,1μM亮 抑酶肽,10μM PMSF;

[0676] Kd:0.58nM(历史值);

[0677] 配体:0.15nM[^{125}I]RTI-55;

[0678] 非特异性配体:10.0μM诺米芬新;

[0679] 特异性结合:90%(历史值);

[0680] 定量方法:放射性配体结合;

[0681] 显著性标准:≥最大刺激或抑制的50%;

[0682] Bmax:0.047pmole/mg蛋白质

[0683] 测量对转运蛋白去甲肾上腺素(NET)的抑制效力(Galli等人,J Exp Biol.198(Pt 10):2197-2212,1995)

[0684] 方案概述：

[0685] 来源:人重组MDCK细胞；

[0686] 媒介物:1.0%DMSO；

[0687] 培育时间/温度:3小时,在4℃下；

[0688] 培育缓冲液:50mM Tris-HCl,pH 7.4,100mM NaCl,1μM亮 抑酶肽,10μM PMSF；

[0689] Kd:0.024μM(历史值)；

[0690] 配体:0.2nM[^{125}I]RTI-55；

[0691] 非特异性配体:10.0μM地昔帕明；

[0692] 特异性结合:75%(历史值)；

[0693] 定量方法:放射性配体结合；

[0694] 显著性标准:≥最大刺激或抑制的50%；

[0695] Bmax:2.50pmole/mg蛋白质

[0696] 测量对转运蛋白血清素(5-羟色胺)(SERT)的抑制效力(Shearman 等人,Am J Physiol.275(6Pt 1):C1621-1629,1998;Wolf等人,J Biol Chem.267(29):20820-20825,1992)

[0697] 方案概述：

[0698] 来源:人重组HEK-293细胞；

[0699] 媒介物:1.0%DMSO；

[0700] 培育时间/温度:60分钟,在25℃下；

[0701] 培育缓冲液:50mM Tris-HCl,pH 7.4,120mM NaCl,5mM KCl；

[0702] Kd:0.078nM(历史值)；

[0703] 配体:0.4nM[3H]帕罗西汀；

[0704] 非特异性配体:10.0μM丙咪嗪；

[0705] 特异性结合:95%(历史值)；

[0706] 定量方法:放射性配体结合；

[0707] 显著性标准:大于或等于(≥)最大刺激或抑制的50%；

[0708] Bmax:4.40pmole/mg蛋白质(历史值)

[0709] 效力数据表示为下表中化合物浓度为10nM和100nM时的抑 制%。

[0710]

化合物编号	SERT，抑制%		DAT，抑制%		NET，抑制%	
	100 nM	10 nM	100 nM	10 nM	100 nM	10 nM
式I	91	59	92	47	84	35
8A	91	51	93	44	86	29
8B	51	34	75	4	71	37
12A	94	54	92	53	79	34
12B	54	21	74	0	74	44
16A	96	59	91	47	83	38
16B	46	2	76	-2	72	49

[0711] 实施例14

[0712] 此实施例描述了使用此方法测量对MCHR1的抑制效力和化合 物式II的抑制效力的方法(Eurofin Discovery Taiwan Category #251010)：

[0713] 方案概述：

[0714] 来源：人重组CHO-K1细胞；

[0715] 媒介物：1.00％DMSO；

[0716] 培育时间/温度：2小时，在25℃下；

[0717] 培育缓冲液：25mM HEPES，pH 7.4，10mM $MgCl_2$，1mM EDTA，0.2％BSA；

[0718] Kd：0.10nM(历史值)；

[0719] 配体：0.050nM[^{125}I]Tyr-S36057；

[0720] 非特异性配体：1.0μM MCH(人、小鼠、大鼠)；

[0721] 特异性结合：85％(历史值)；

[0722] 定量方法：放射性配体结合；

[0723] 显著性标准：≥最大刺激或抑制的50％；

[0724] Bmax：26.0pmole/mg蛋白质(历史值)

[0725] 效力数据表示为下表中的IC50和Ki

[0726]

化合物编号	IC50	Ki
式II	10.6nM	7.04nM
P	10.5nM	6.99nM

[0727] 实施例16：

[0728] 使用PK指导的给药将式I的化合物单独给药至PWS或下丘脑 损伤诱导的肥胖患者

[0729] 给予患者10mg/天的式I的化合物的初始低剂量2周，接着为任 选的额外滴定步骤，所述步骤将在2周内单独增加剂量以达到大约 375ng/mL的目标谷血浆浓度(或对应于健康人中大约30％的DAT占 有率)。接着，患者将被滴定至达到低剂量的大约700ng/mL(对应于 健康人的大约45％DAT占有率)，或大约1295ng/mL(对应于健康人 的大约60％DAT占有率)的目标血浆谷浓度所需的剂量。图32说明 了达到目标受体占有率所需的血浆水平的PK/PD模型通知模拟。目 标血浆浓度使用实施方案中针对式I描述的PK-PD模型计算。

[0730] PK指导的给药基于药物血浆浓度，而不是给予个体的实际剂量 (以mg为单位)。换句话说，根据患者的年龄、体型、代谢药物的能 力和其它因素，两名患者可能会接受完全不同的剂量，即使他们可能 被随机分配到如下所述的相同“剂量”组。

[0731] 所述药物被配制成片剂或胶囊，用量为5至240mg，并有适当 的增量，这应该使所有参与者尽可能接近他们的目标血浆水平。所有 患者每天都会收到一或两个药片/胶囊，在早间服用。

[0732] 已选择每个目标DAT占用率水平所需的C谷，以便它们在白天 12小时内处于或略高于目标DAT受体占有率，如下面的模拟所示，对应于早上服药后每天血浆水平的波动。Pk指导的给药为每位患者 提供了达到所需功效的最佳机会，而无需不必要的药物暴露。图25显示了24小时内的血浆水平，其中优化了剂量以在白天12小时期间 提供所需的30％DAT受体占有覆盖率。说明参见图33。

[0733] 实施例17：

[0734] 此实施例描述了基于第7天C谷的模拟个体化给药，以估计第 14天的剂量变化，以达到30％DAT受体占有率。参见图34中的插 图说明。

[0735] 实施例18：

[0736] 此实施例描述了模拟个体化给药以达到160kg患者的60％DAT 受体占有率。参见图35中的插图说明。

[0737] 实施例19：

[0738] 此实施例描述了使用初始PK评估将式I的化合物单独给药至 PWS或下丘脑损伤诱导的肥胖患者，然后进行PK指导的给药。

[0739] 患者将接受初始PK评估以确定受试者的个体PK参数以调整式 I的初始起始剂量。在初始PK评估中，受试者将接受单次低剂量， 例如10mg剂量的式I的化合物。PK绘图将在给药前和给药后小时、 2小时、4小时、24小时、3天和7天进行。

[0740] 接着，将使用实施方案中所述的PK模拟方法对患者进行单独给 药，以使他们能够达到约375ng/mL(或对应于健康人的约30％DAT 占有率)、约700ng/mL(对应于健康人的约45％DAT占有率)或大约 1300ng/mL(对应于健康人的大约60％DAT占有率)的目标谷血浆浓度。必要时，将在治疗3至12个月后进行任选的稳态重复PK。

[0741] PK指导的给药基于药物血浆浓度，而不是给予个体的实际剂量 (以mg为单位)。换句话说，根据患者的年龄、体型、代谢药物的能 力和其它因素，两名患者可能会接受完全不同的剂量，即使他们可能 被随机分配到如下所述的相同“剂量”组。

[0742] 所述药物被配制成片剂或胶囊，用量为5至240mg，并有适当 的增量，这应该使所有参与者尽可能接近他们的目标血浆水平。所有 患者每天都会收到一或两个药片/胶囊，在早间服用。

[0743] 已选择每个目标DAT占用率水平所需的C谷，以便它们在白天 12小时内处于或略高于目标DAT受体占有率，如下面的模拟所示， 对应于早上服药后每天血浆水平的波动。PK指导的给药为每位患者 提供了达到所需功效的最佳机会，而无需不必要的药物暴露。

[0744] 实施例20

[0745] 在式I的化合物的14天、每天一次口服给药、多次递增剂量研 究中，健康人的列表的第14天PK数据(Cmax、C谷和AUC)。

[0746]

受试者 ID	性别	日剂量 (mg)	抽血时间 (h)	式 I 血浆浓度 (ng/ml)	Cmax	AUC
1	男性	3	0	51		
1	男性	3	2.017	77	是	73
1	男性	3	23.05	48		525
2	男性	3	0	44		
2	男性	3	3	74	是	73
2	男性	3	22.967	50		439
5	男性	3	0	42		
5	男性	3	2	66	是	63
5	男性	3	22.933	42		374
7	男性	3	0	36		

[0747]

7	男性	3	3	64	是	60
7	男性	3	24	38		369
9	男性	3	0	40		
9	男性	3	3	67	是	66
9	男性	3	23.967	42		414
14	男性	3	0	31		
14	男性	3	1	63	是	29
14	男性	3	23.95	34		338
33	男性	10	0	125		
33	男性	10	1.117	218	是	120
33	男性	10	23	130		1263
35	男性	10	0	127		
35	男性	10	2	249	是	231
35	男性	10	23	140		1447
36	男性	10	0	134		
36	男性	10	3	243	是	240
36	男性	10	22.967	138		1302
37	男性	10	0	183		
37	男性	10	2	285	是	280
37	男性	10	23.017	178		1925
38	男性	10	0	155		
38	男性	10	3	259	是	258
38	男性	10	24	160		1884
40	男性	10	0	147		
40	男性	10	1	242	是	109
40	男性	10	24.033	162		1985
45	男性	30	0	461		
45	男性	30	3	805	是	764
45	男性	30	23	473		4727
47	男性	30	0	595		
47	男性	30	2	979	是	938
47	男性	30	23	617		5862
48	男性	30	0	460		
48	男性	30	2	768	是	723
48	男性	30	23.017	472		4181
49	男性	30	0	256		
49	男性	30	1	353	是	166
49	男性	30	23.017	208		2231
53	男性	30	0	809		
53	男性	30	1	1549	是	655
53	男性	30	24	791		9425

[0748]

57	男性	30	0	556		
57	男性	30	2	853	是	849
57	男性	30	23.033	602		6523
62	男性	45	0	635		
62	男性	45	1	1152	是	523
62	男性	45	23	672		6276
63	男性	45	0	866		
63	男性	45	1	1570	是	682
63	男性	45	23	890		8418
64	男性	45	0	695		
64	男性	45	1	1394	是	505
64	男性	45	23	693		6879
65	男性	45	0	862		
65	男性	45	2	1579	是	1472
65	男性	45	23	941		8712
66	男性	45	0	791		
66	男性	45	1	1348	是	571
66	男性	45	23	779		8687
69	男性	45	0	957		
69	男性	45	1	1808	是	801
69	男性	45	23	924		9833
87	女性	45	0	997		
87	女性	45	3	1679	是	1673
87	女性	45	23.983	901		10113
89	女性	45	0	832		
89	女性	45	1	1465	是	699
89	女性	45	24	929		9936
90	女性	45	0	732		
90	女性	45	1	1198	是	513
90	女性	45	24	649		6959
91	女性	45	0	714		
91	女性	45	1	1313	是	541
91	女性	45	24.05	749		8066
95	女性	45	0	973		
95	女性	45	2	1713	是	1625
95	女性	45	24.017	1033		11276
96	女性	45	0	1274		
96	女性	45	1	2112	是	906
96	女性	45	24.017	1249		12977
75	男性	60	0	761		
75	男性	60	1	1596	是	736

[0749]

75	男性	60	23	695		7304
77	男性	60	0	960		
77	男性	60	1	1764	是	849
77	男性	60	23	995		11087
80	男性	60	0	1070		
80	男性	60	1	1839	是	807
80	男性	60	23	990		10073
84	男性	60	0	639		
84	男性	60	1	1211	是	509
84	男性	60	23	619		7876
86	男性	60	0	1578		
86	男性	60	3	2710	是	2593
86	男性	60	23	1667		18777

[0750] 已经描述了本发明的若干实施方案。然而，可以理解的是，在不 脱离本发明的精神和范围的情况下，可以进行各种修改。因此，其它 实施方案也在下述权利要求的范围内。

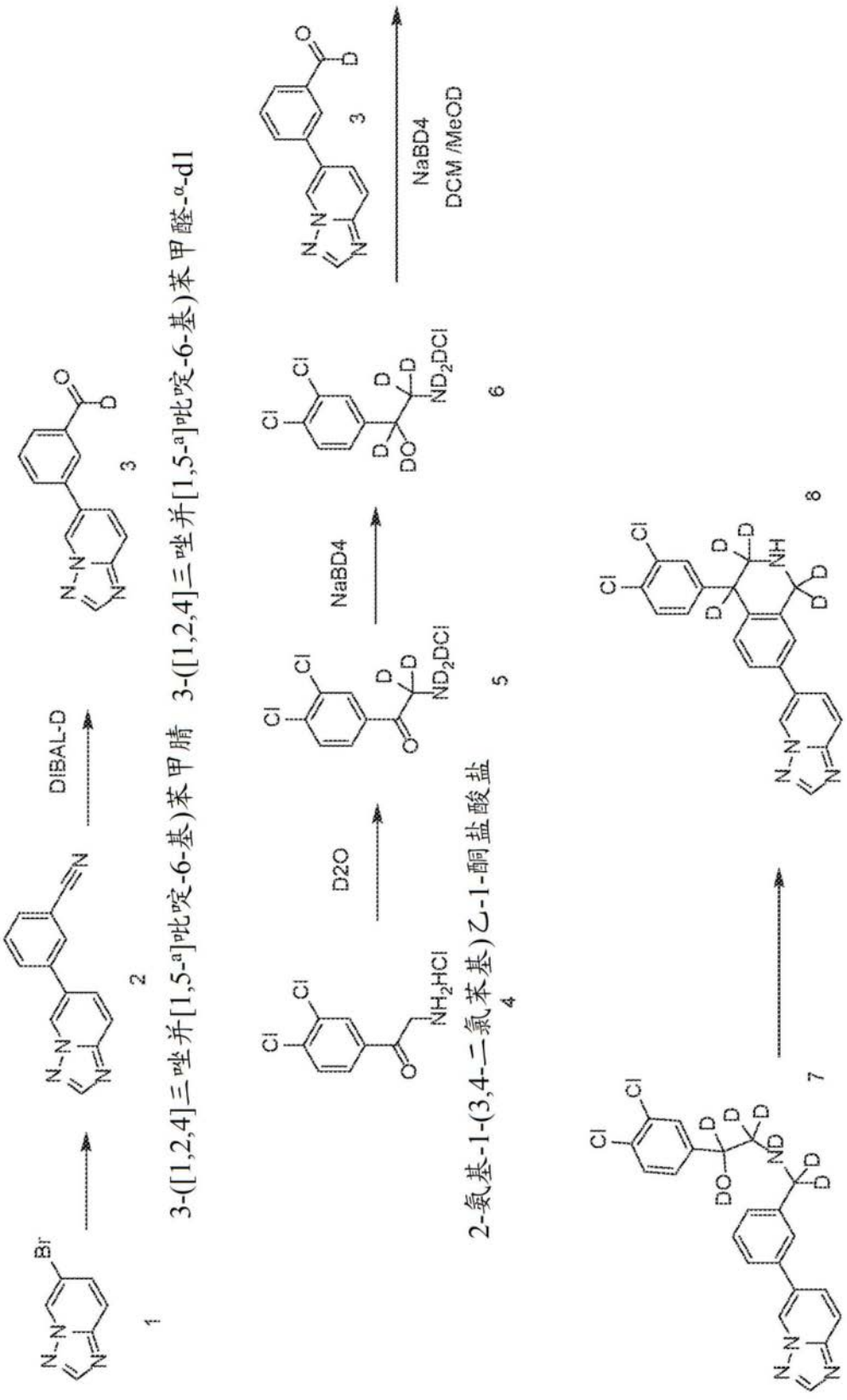

DIBAL-D
NaBD4
DCM /MeOD
D2O
NaBD4
3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲腈
3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲醛-α-d1
2-氨基-1-(3,4-二氯苯基)乙-1-酮盐酸盐

图1

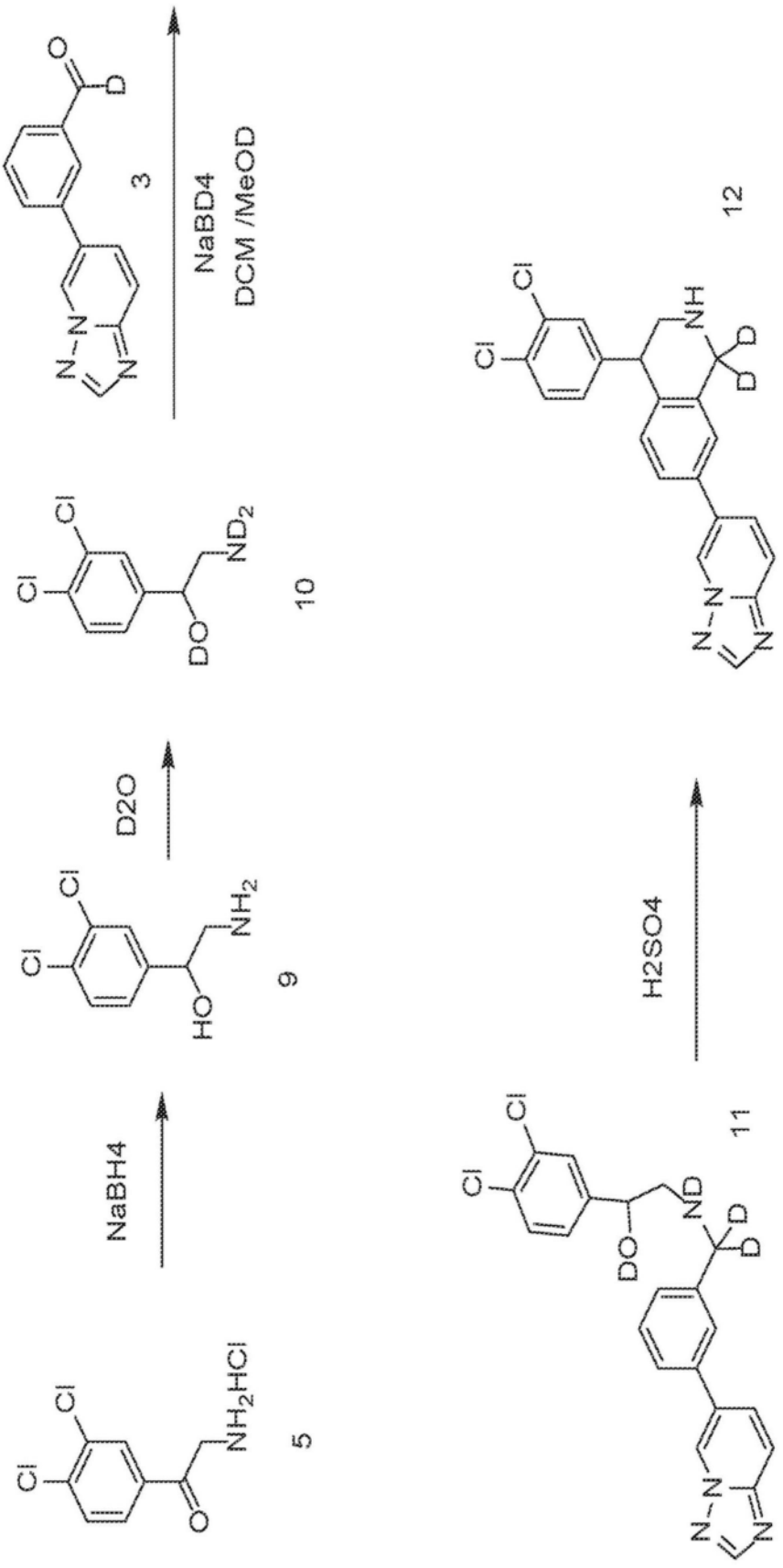


图2

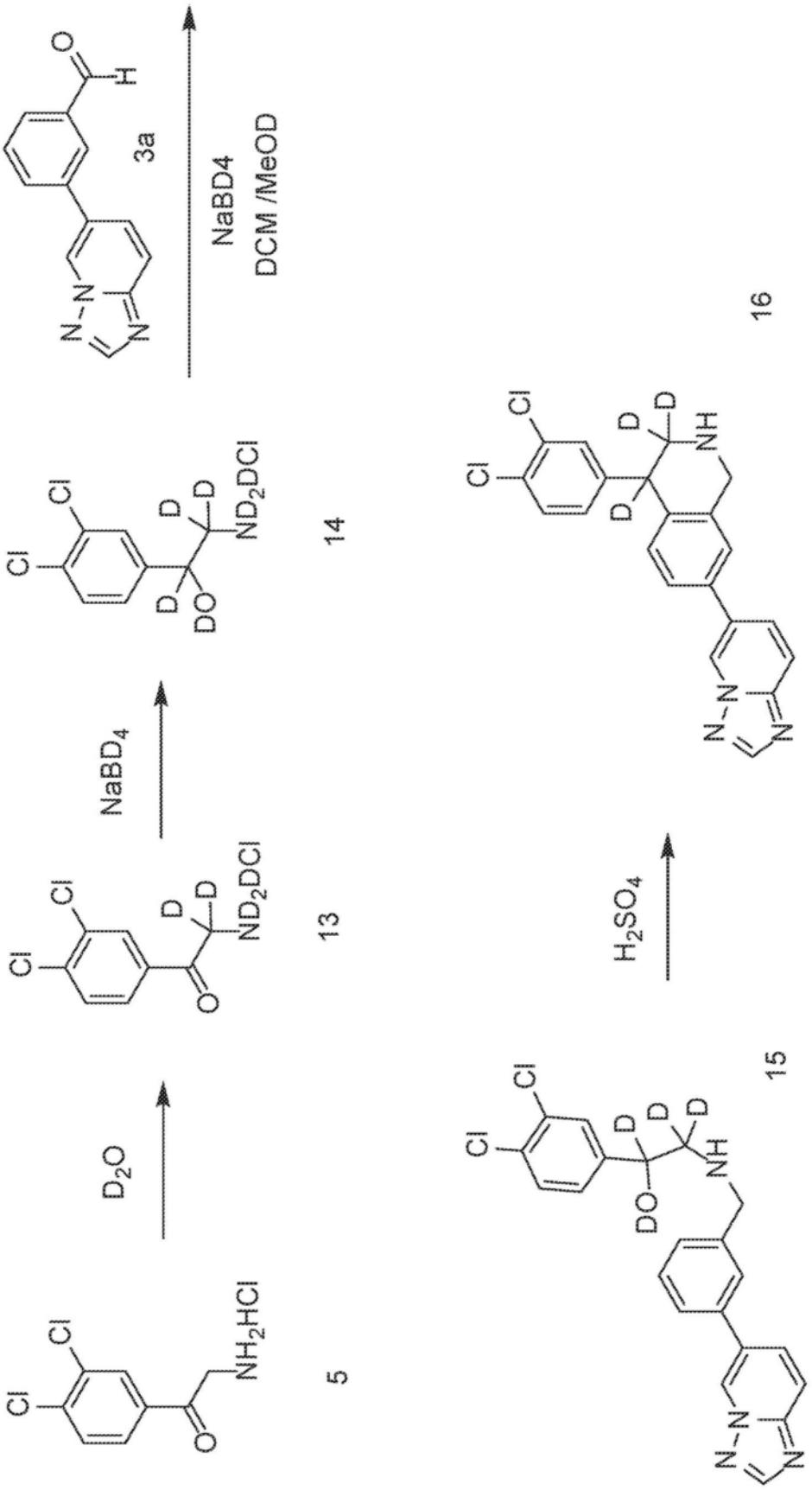

Cl
Cl
NH2HCl
O
5
D2O
Cl
Cl
D
D
ND2DCl
O
13
NaBD4
Cl
Cl
D
D
ND2DCl
DO
14
NaBD4
DCM /MeOD
O
H
3a
H2SO4
Cl
Cl
D
D
NH
16
Cl
Cl
D
D
D
NH
DO
15

图3

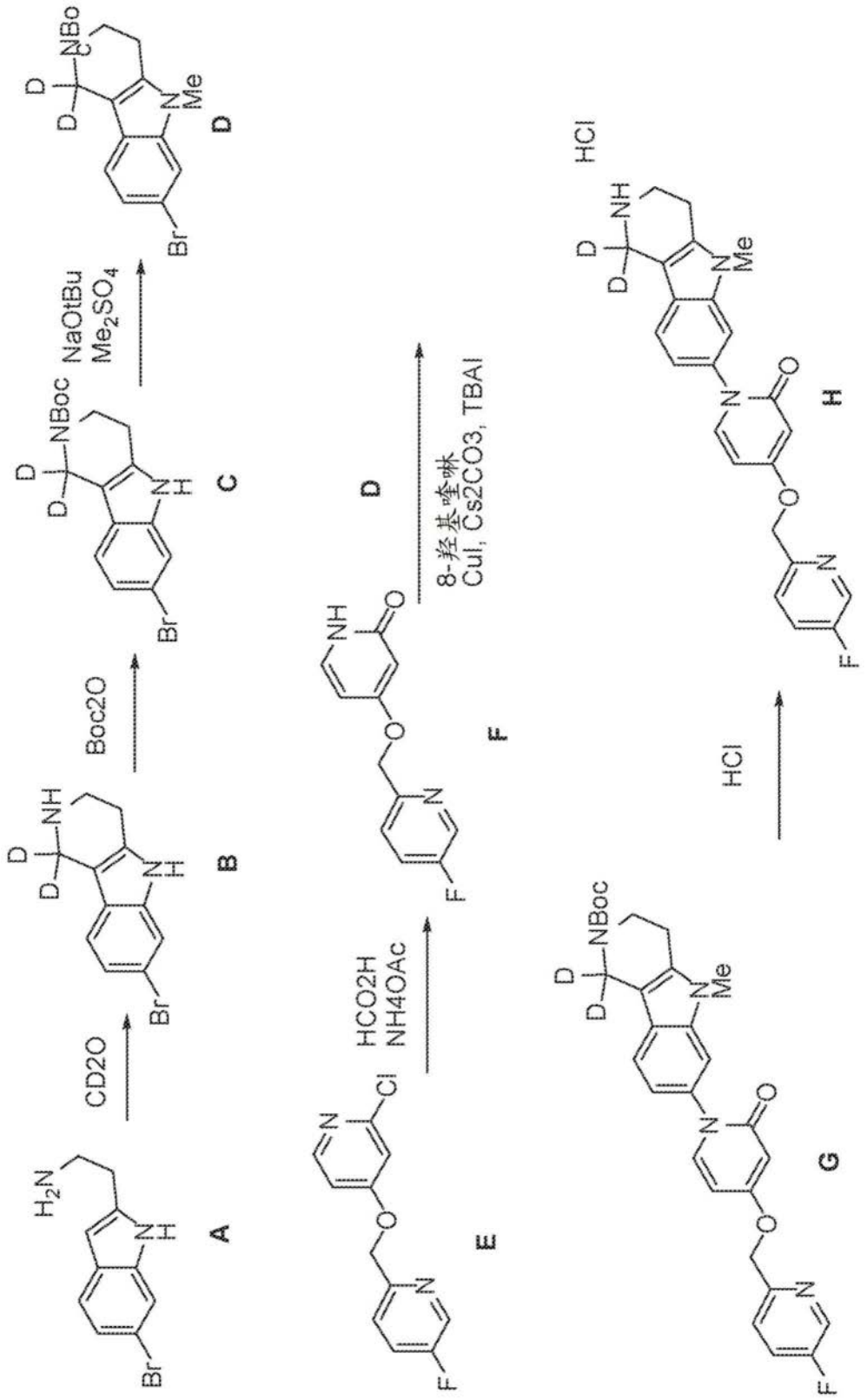

A
B
C
D
E
F
G
H
CD2O
Boc2O
NaOtBu
Me2SO4
HCO2H
NH4OAc
8-羟基喹啉
CuI, Cs2CO3, TBAI
HCl
HCl

图4

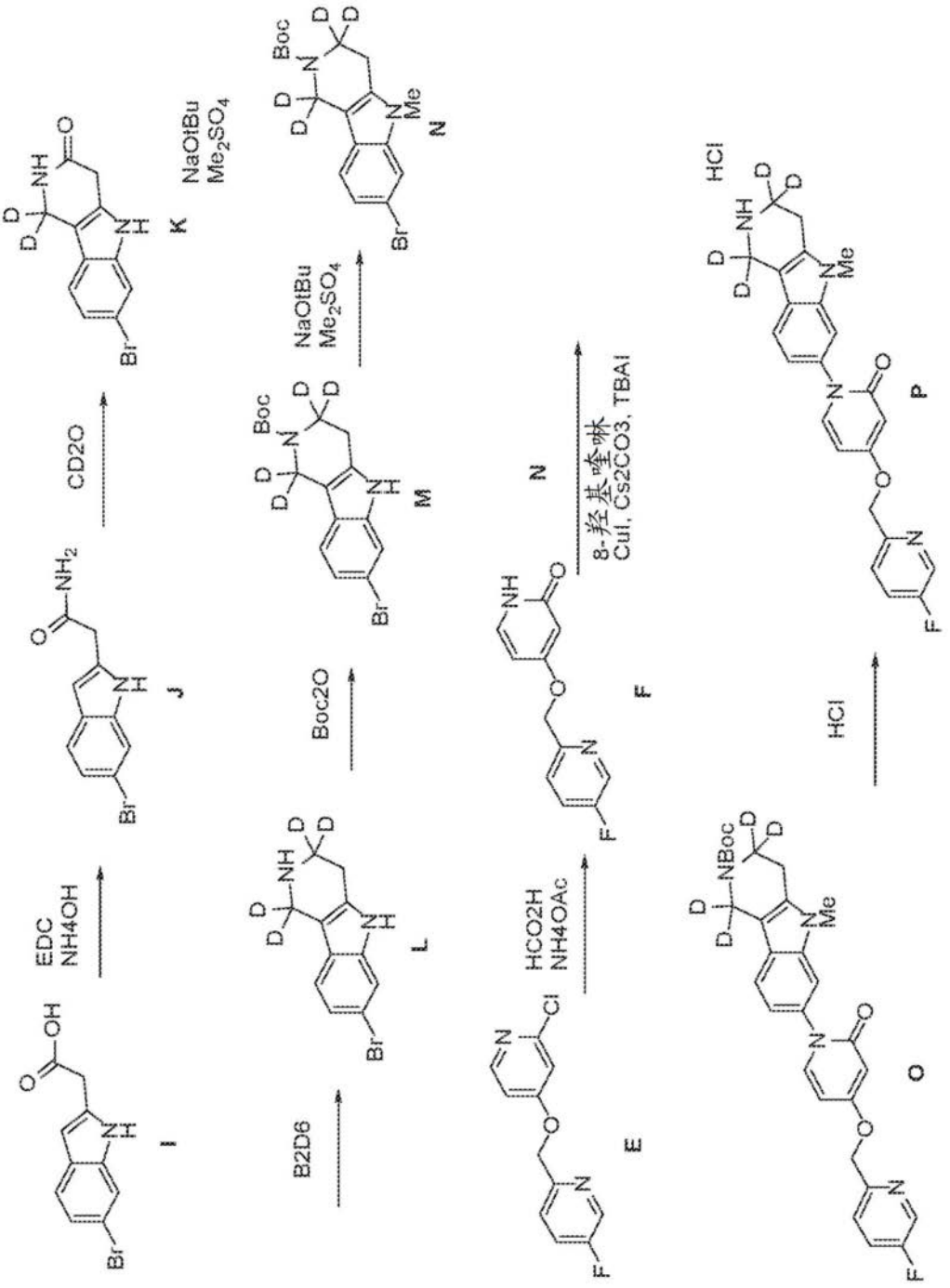

EDC
NH4OH
CD2O
NaOtBu
Me2SO4
B2D6
Boc2O
NaOtBu
Me2SO4
HCO2H
NH4OAc
8-羟基喹啉
CuI, Cs2CO3, TBAI
HCl
I
J
K
L
M
N
E
F
O
P

图5

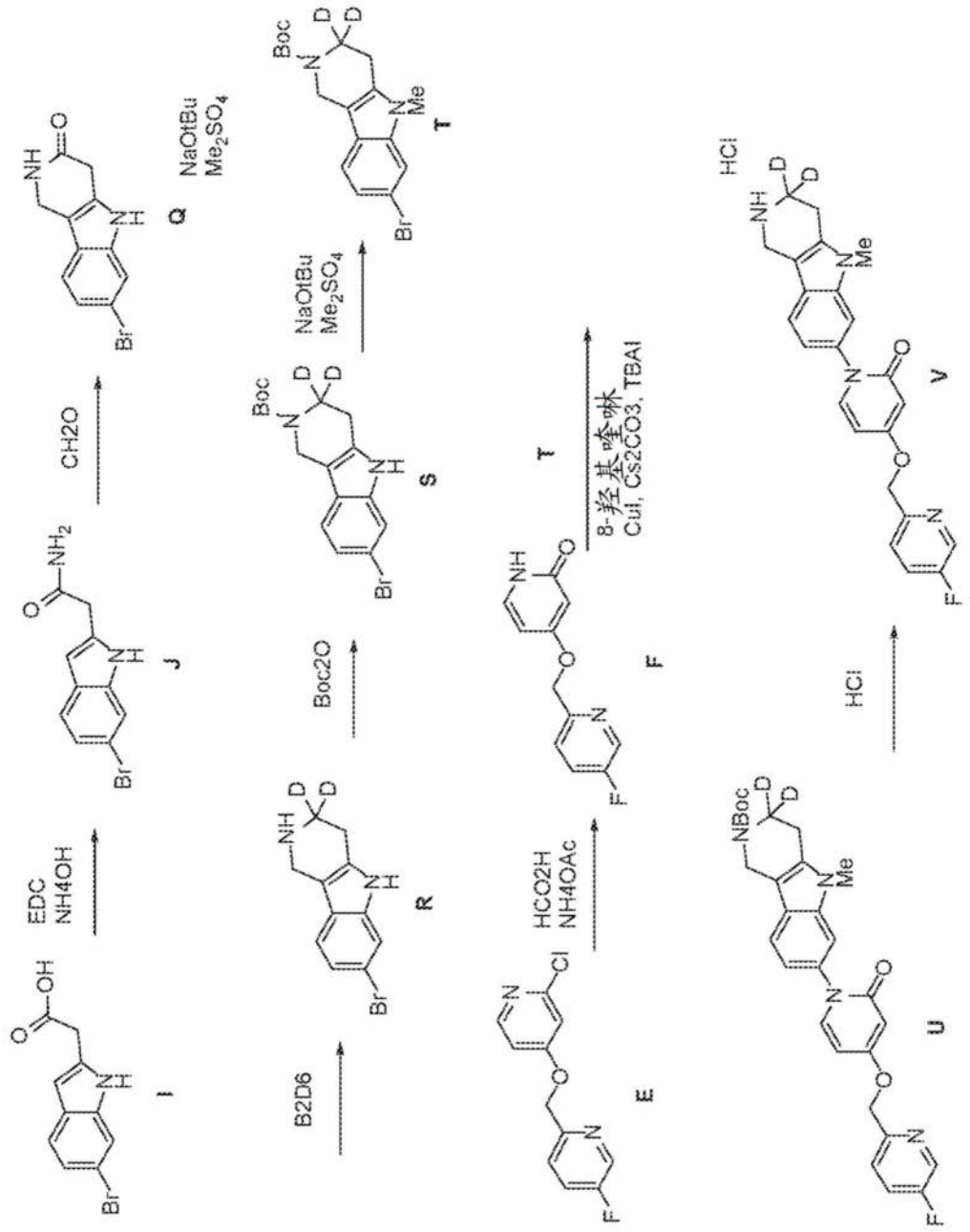

EDC
NH4OH
CH2O
NaOtBu
Me2SO4
B2D6
Boc2O
NaOtBu
Me2SO4
HCO2H
NH4OAc
8-羟基喹啉
CuI, Cs2CO3, TBAI
HCl
HCl

图6

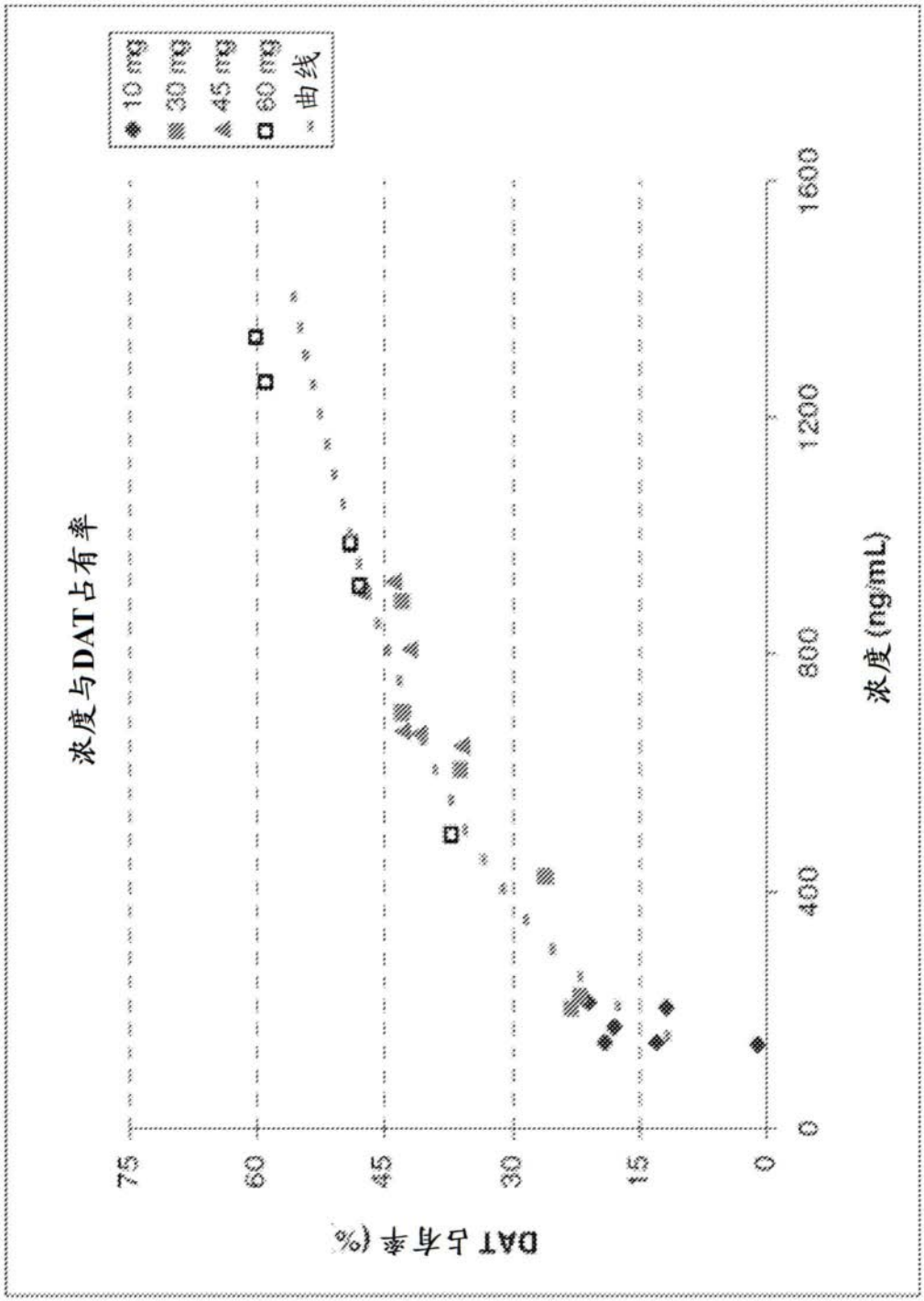

浓度与DAT占有率
10 mg
30 mg
45 mg
60 mg
曲线
DAT 占有率 (%)
75
60
45
30
15
0
0
400
800
1200
1600
浓度 (ng/mL)

图7

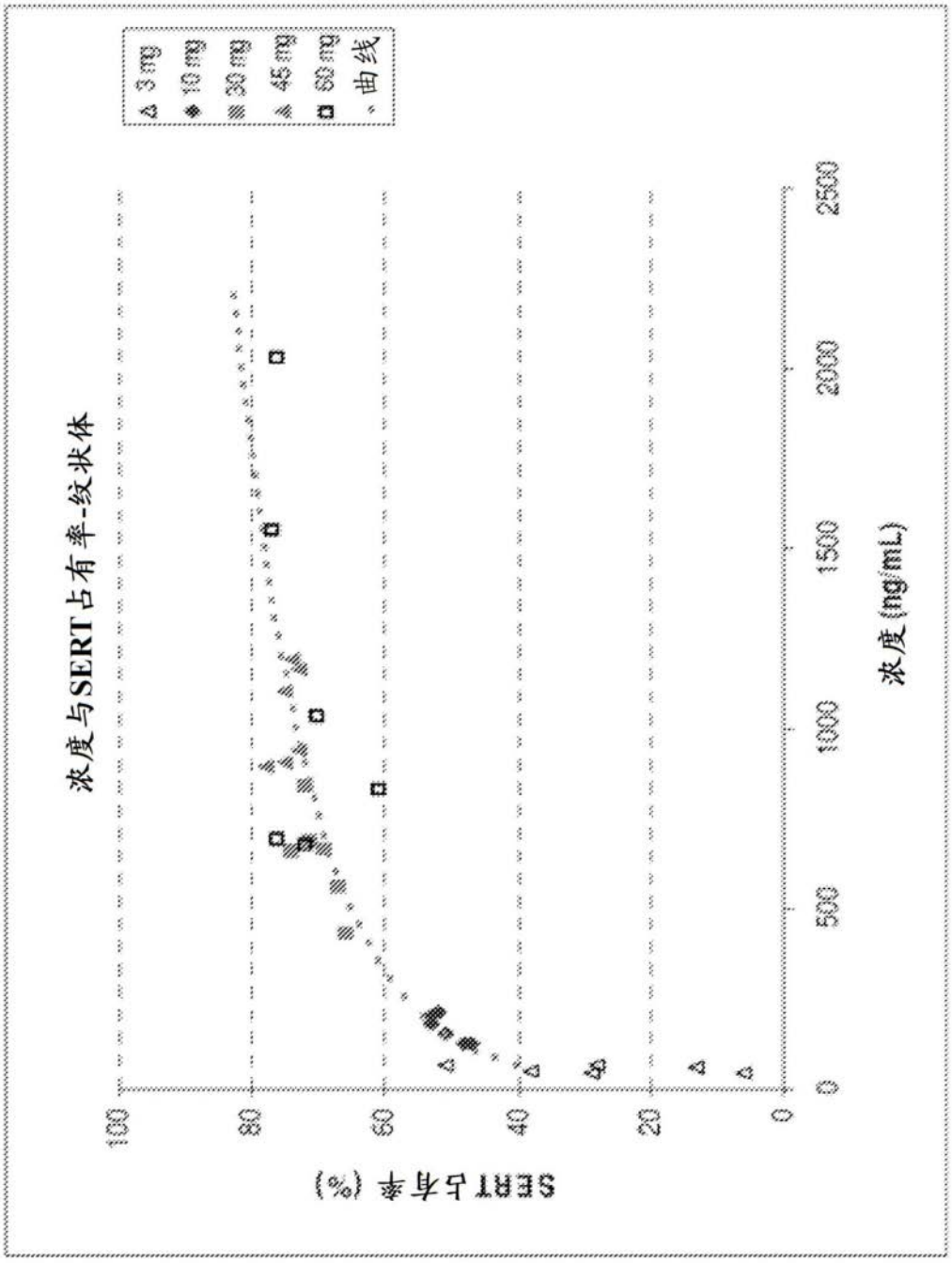

浓度与SERT占有率-纹状体
3 mg
10 mg
30 mg
45 mg
60 mg
曲线
SERT占有率 (%)
100
80
60
40
20
0
0
500
1000
1500
2000
2500
浓度 (ng/mL)

图8

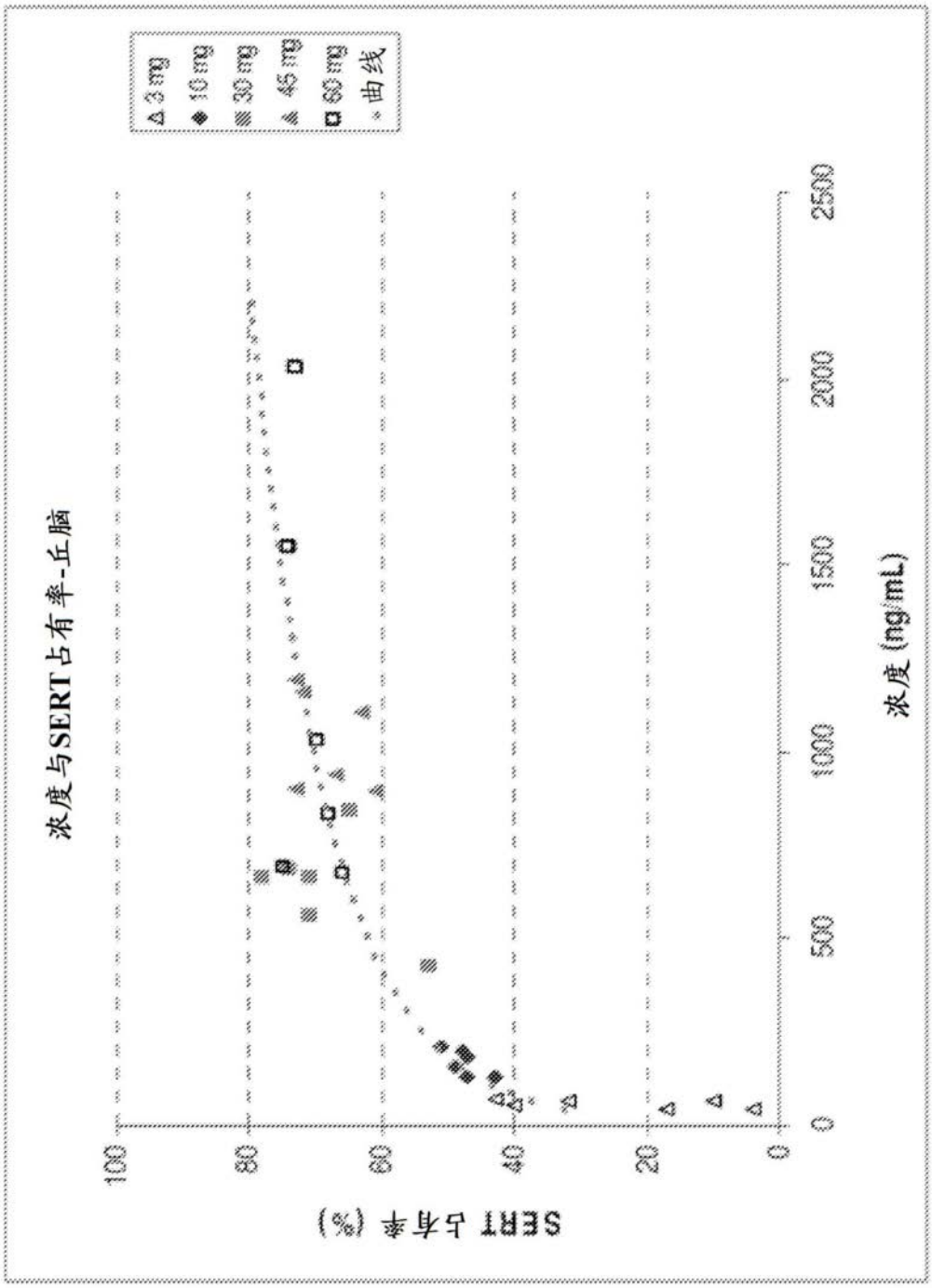

浓度与SERT占有率-丘脑
3 mg
10 mg
30 mg
45 mg
60 mg
曲线
SERT 占有率 (%)
浓度 (ng/mL)
0
20
40
60
80
100
0
500
1000
1500
2000
2500

图9

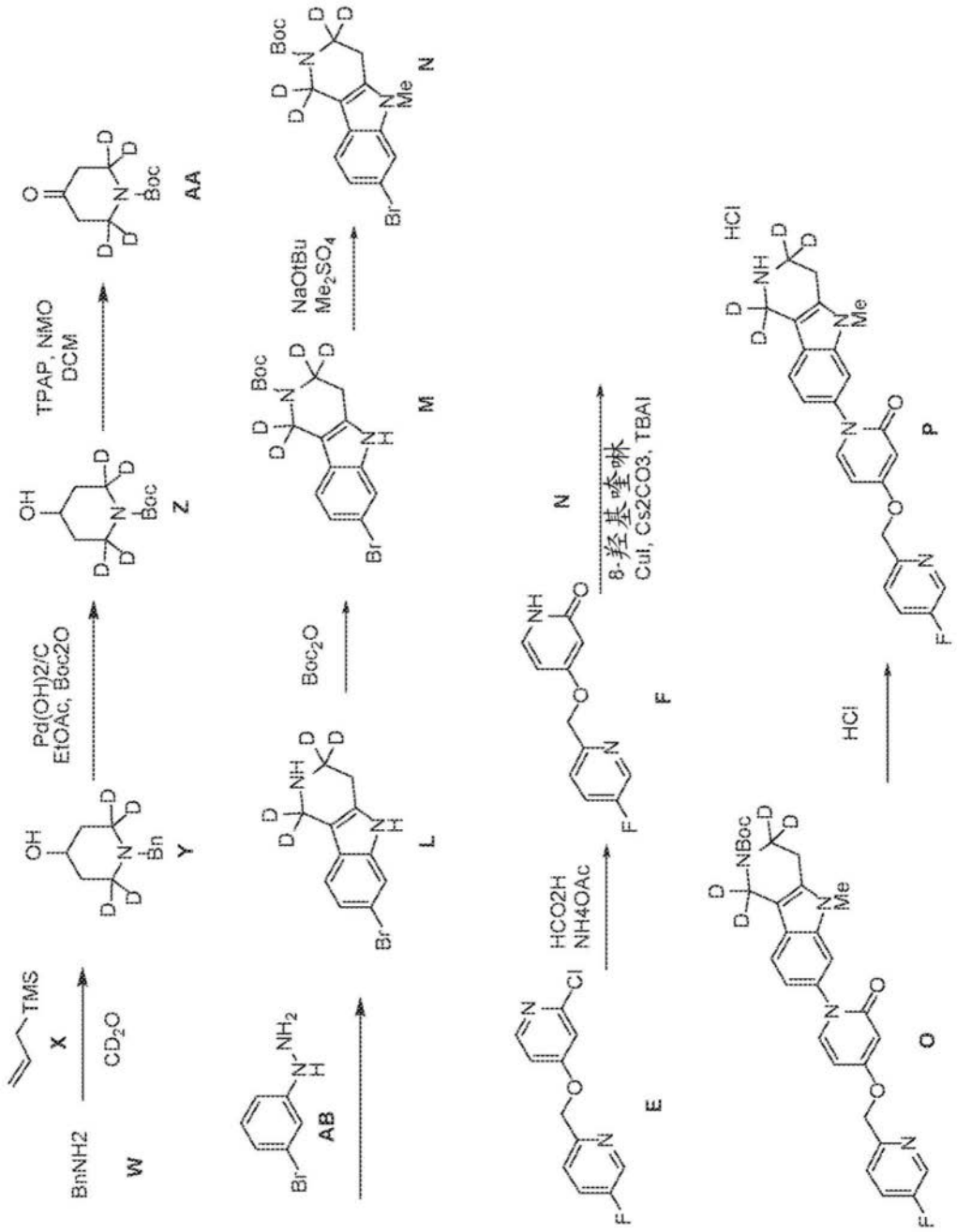

BnNH2
W
X
CD2O
TMS
Y
Pd(OH)2/C
EtOAc, Boc2O
Z
TPAP, NMO
DCM
AA
AB
L
Boc2O
M
NaOtBu
Me2SO4
N
HCO2H
NH4OAc
E
8-羟基喹啉
CuI, Cs2CO3, TBAI
F
HCl
P
O

图10

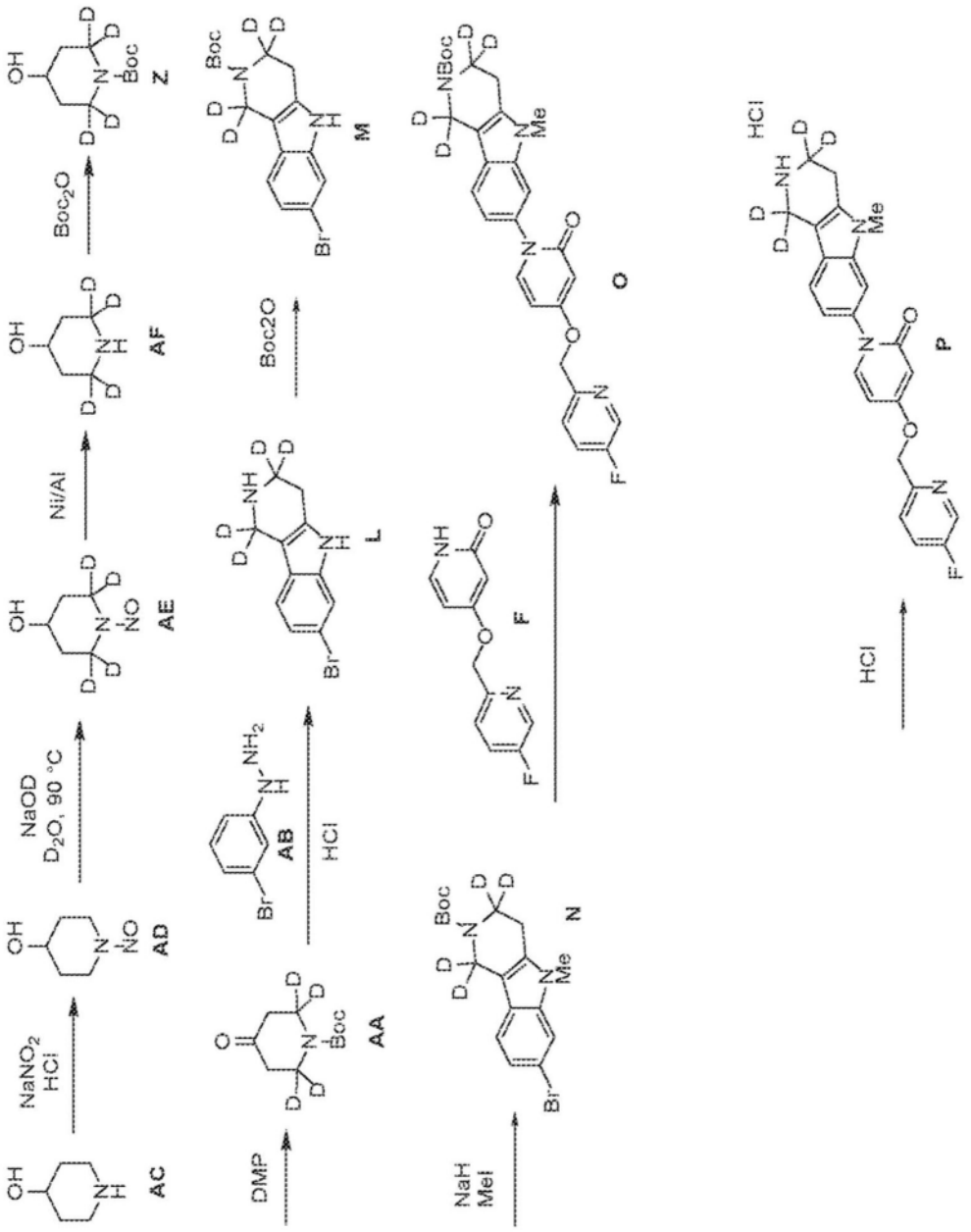

Boc2O
Z
Ni/Al
AF
NaOD
D2O, 90 °C
AE
NaNO2
HCl
AD
AC
DMP
AA
HCl
AB
Boc2O
M
L
NaH
MeI
N
F
O
HCl
P

图11

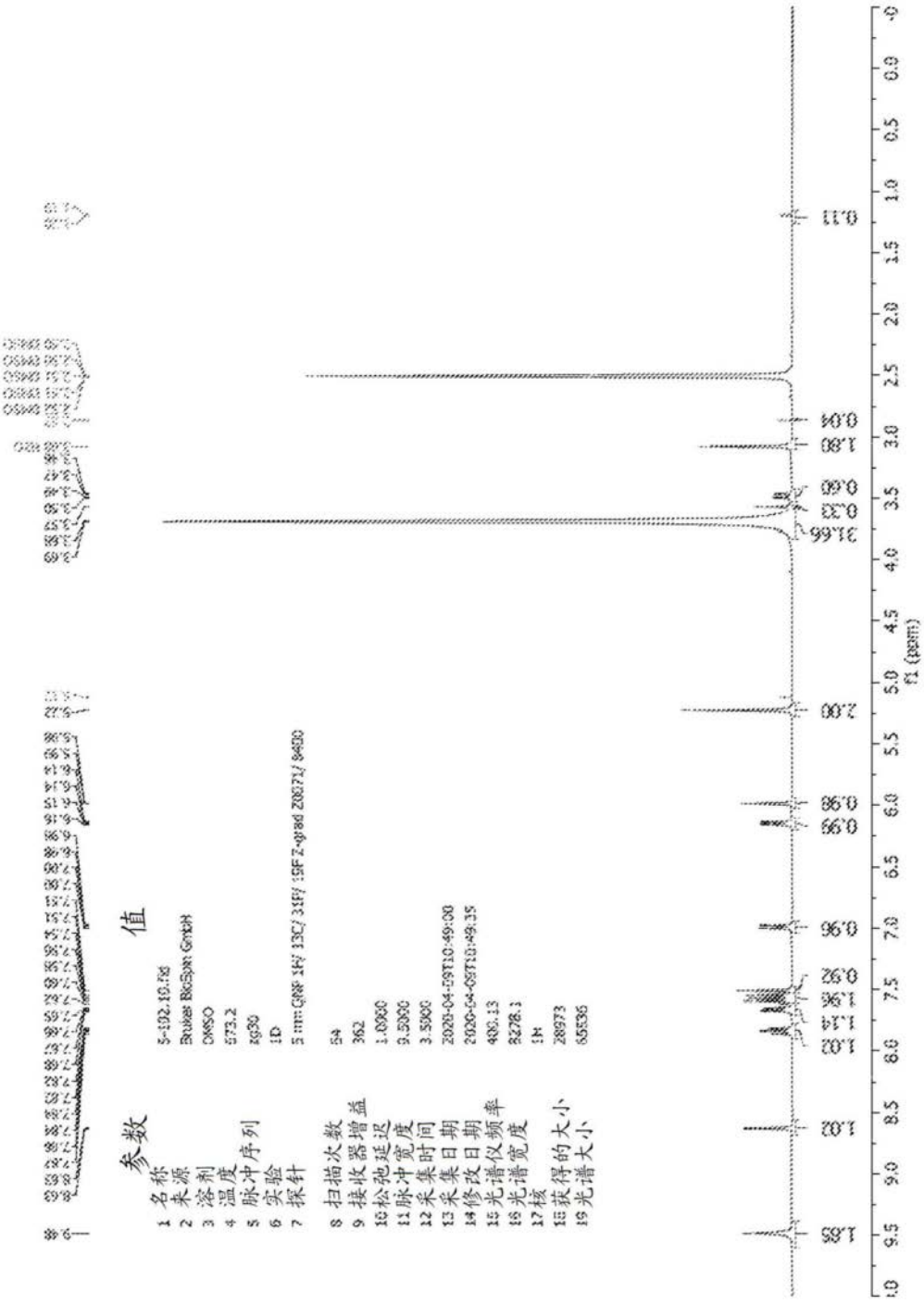

参数
值
1 名称 5-192.10.fid
2 来源 Bruker BioSpin GmbH
3 溶剂 DMSO
4 温度 573.2
5 脉冲序列 zg30
6 实验 1D
7 探针 5 mm CPDUL 1H/ 13C/ 31P/ 19F Z-grad Z08714/ 84620
8 扫描次数 64
9 接收器增益 362
10 松弛延迟 1.00000
11 脉冲宽度 9.50000
12 采集时间 3.59000
13 采集日期 2020-04-09T10:49:00
14 修改日期 2020-04-09T10:49:35
15 光谱仪频率 400.13
16 光谱宽度 8278.1
17 核 1H
18 获得的大小 28973
19 光谱大小 65536
f1 (ppm)

图12

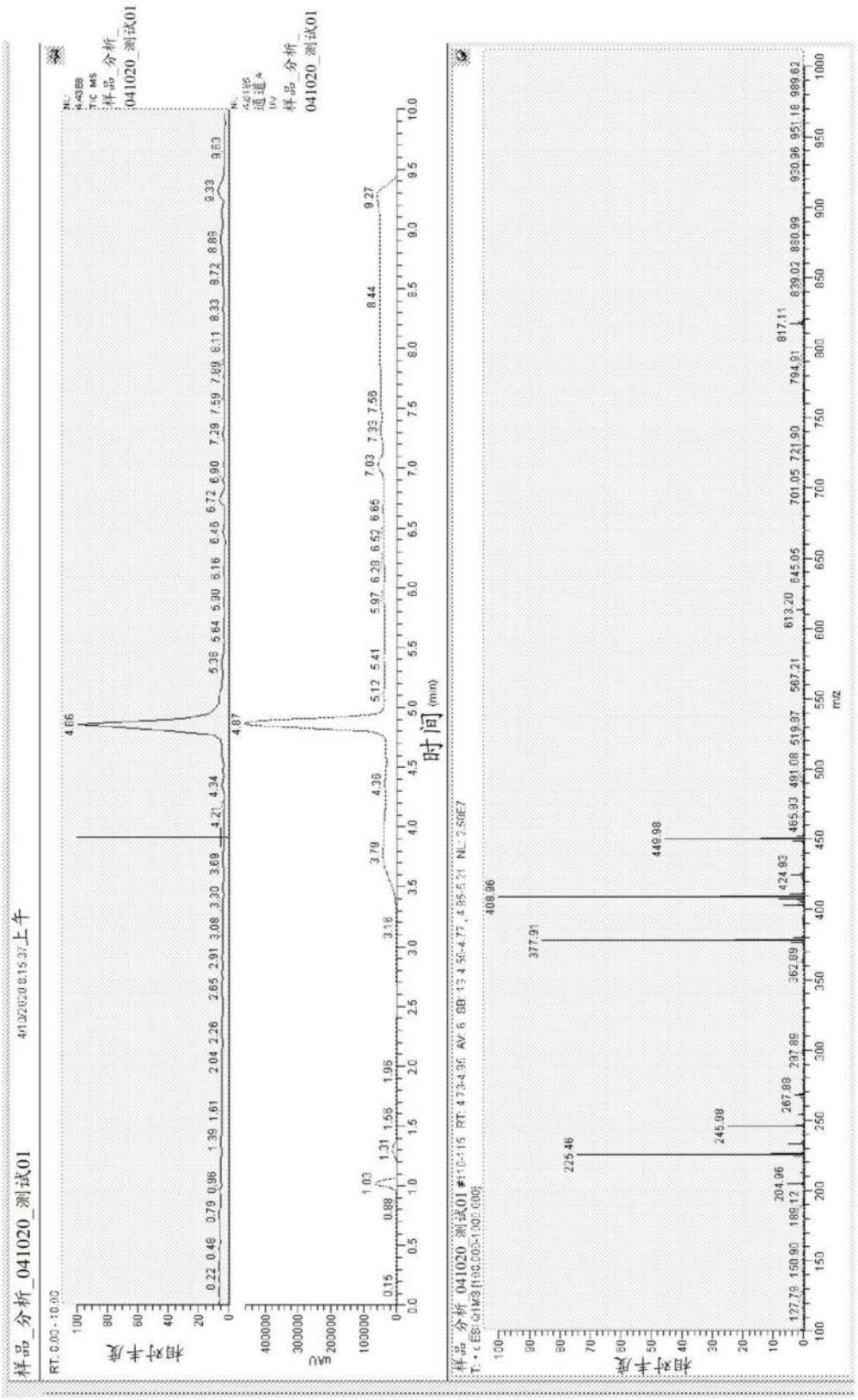

样品_分析_041020_测试01
041020_测试01.d
RT: 0.00 - 10.00
相对丰度
时间 (min)
m/z
样品_分析_041020_测试01
TIC MS
通道 4
UV
4.66
4.87
5.12
5.41
6.65
7.03
7.33
7.59
8.44
9.27
408.86
377.91
449.98
225.46
245.98

图13

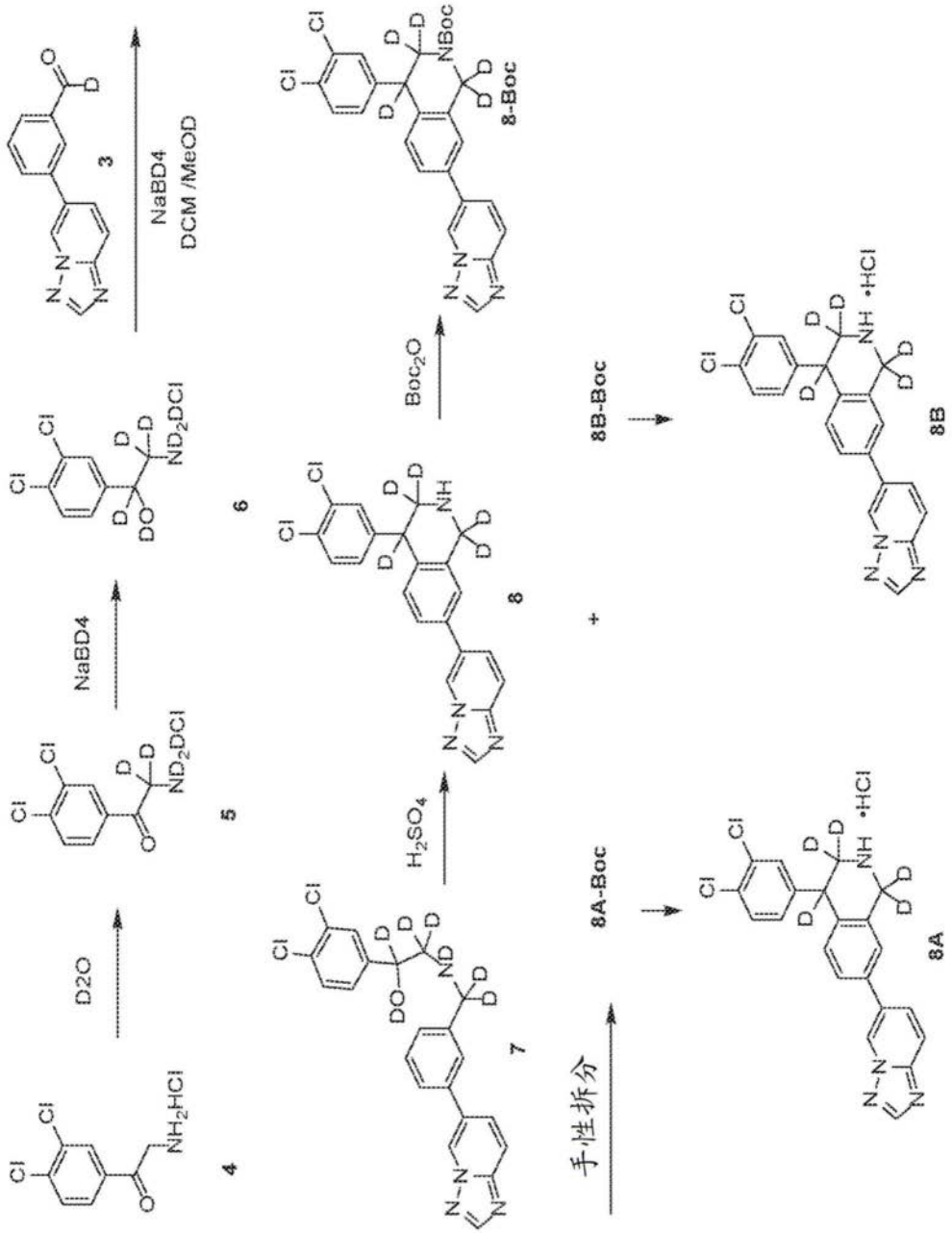

NaBD4
DCM /MeOD
3
NaBD4
D2O
4
5
6
Boc2O
8-Boc
H2SO4
8
7
手性拆分
8A-Boc
8B-Boc
8A
8B

图14

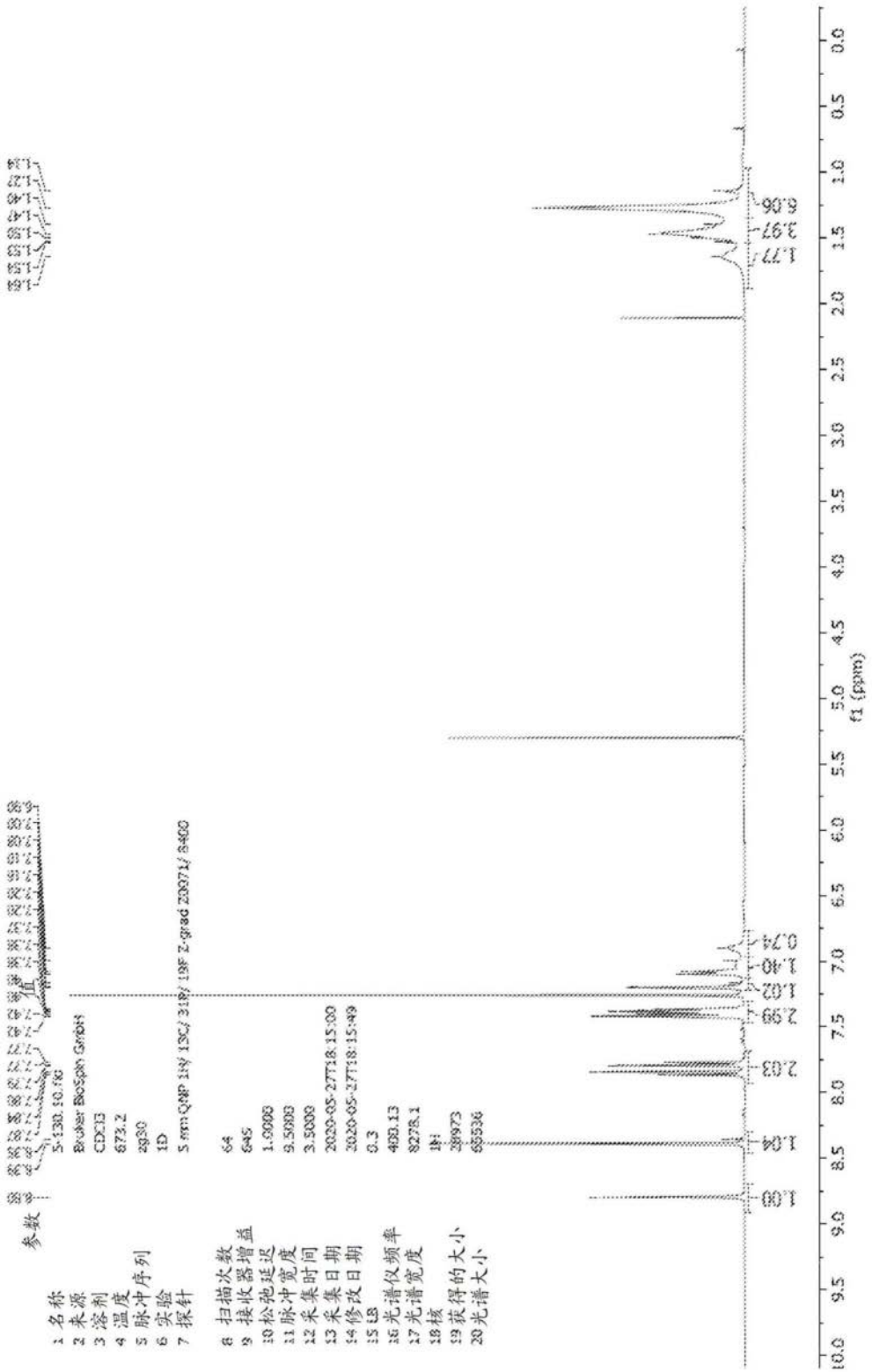

参数值
1 名称 5-1330.10.fid
2 来源 Bruker BioSpin GmbH
3 溶剂 CDCl3
4 温度 673.2
5 脉冲序列 zg30
6 实验 1D
7 探针 5 mm QNP 1H/ 13C/ 31P/ 19F Z-grad Z00371/ 8400
8 扫描次数 64
9 接收器增益 645
10 松弛延迟 1.0000
11 脉冲宽度 3.5000
12 采集时间 3.5000
13 采集日期 2020-05-27T18:15:00
14 修改日期 2020-05-27T18:15:49
15 SB 0.3
16 光谱仪频率 400.13
17 光谱宽度 8278.1
18 核 1H
19 获得的大小 38973
20 光谱大小 65536
f1 (ppm)

图15

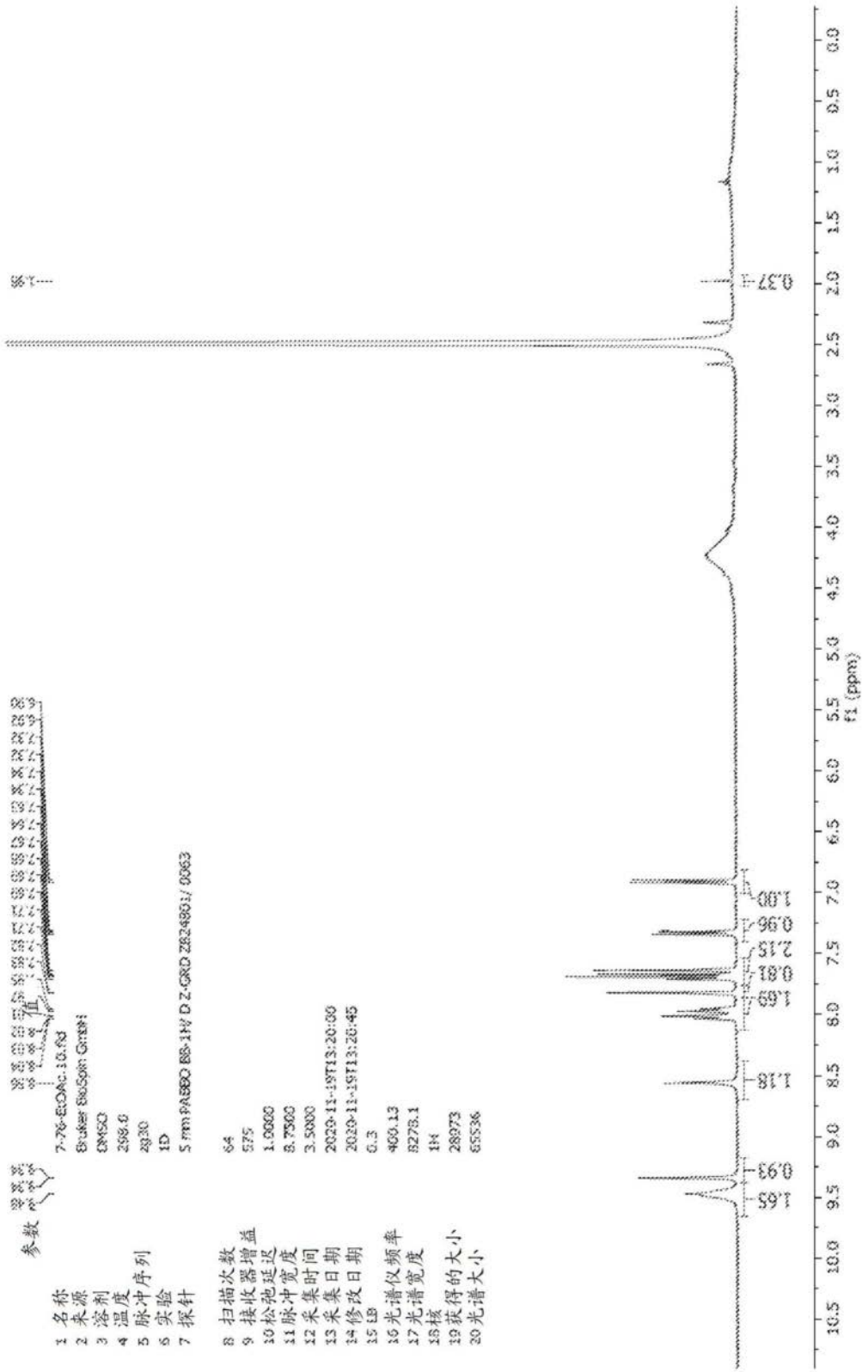

参数
1 名称 7-76-EtOAc-10.fid
2 来源 Bruker Biospin Gmbh
3 溶剂 DMSO
4 温度 298.6
5 脉冲序列 zg30
6 实验 1D
7 探针 5 mm PABBO BB-1H/ D Z-GRD Z824961/ 0063
8 扫描次数 64
9 接收器增益 575
10 松弛延迟 1.0000
11 脉冲宽度 8.7500
12 采集时间 3.5000
13 采集日期 2020-11-19T13:20:00
14 修改日期 2020-11-19T13:26:45
15 LB 0.3
16 光谱仪频率 400.13
17 光谱宽度 8278.1
18 核 1H
19 获得的大小 28973
20 光谱大小 65536
f1 (ppm)

图16

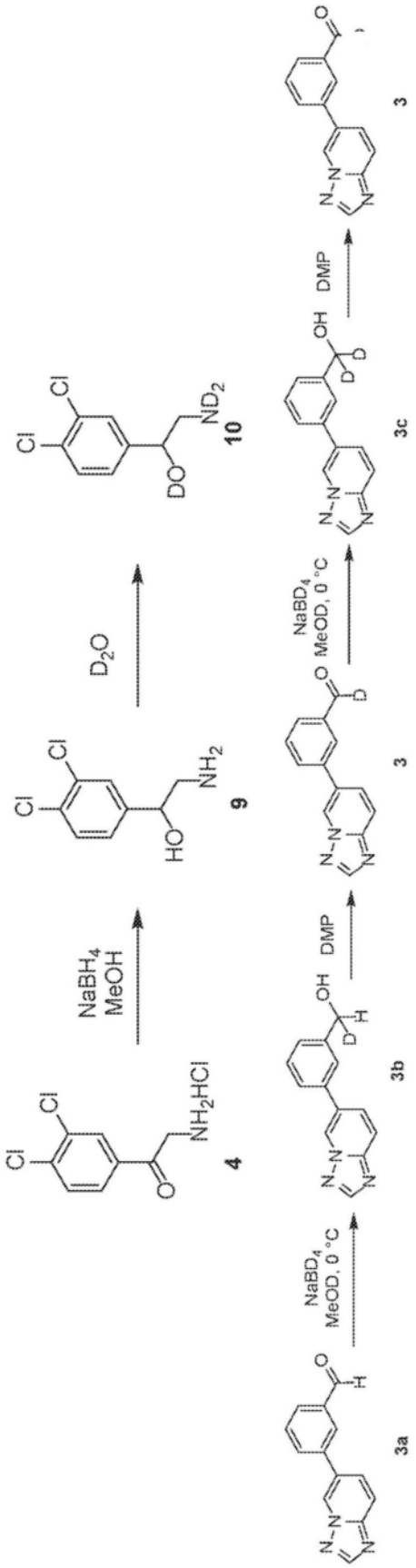

NaBH4
MeOH
NaBD4
MeOD, 0 °C
DMP
D2O
NaBD4
MeOD, 0 °C
DMP
4
9
10
3a
3b
3
3c
3

图17

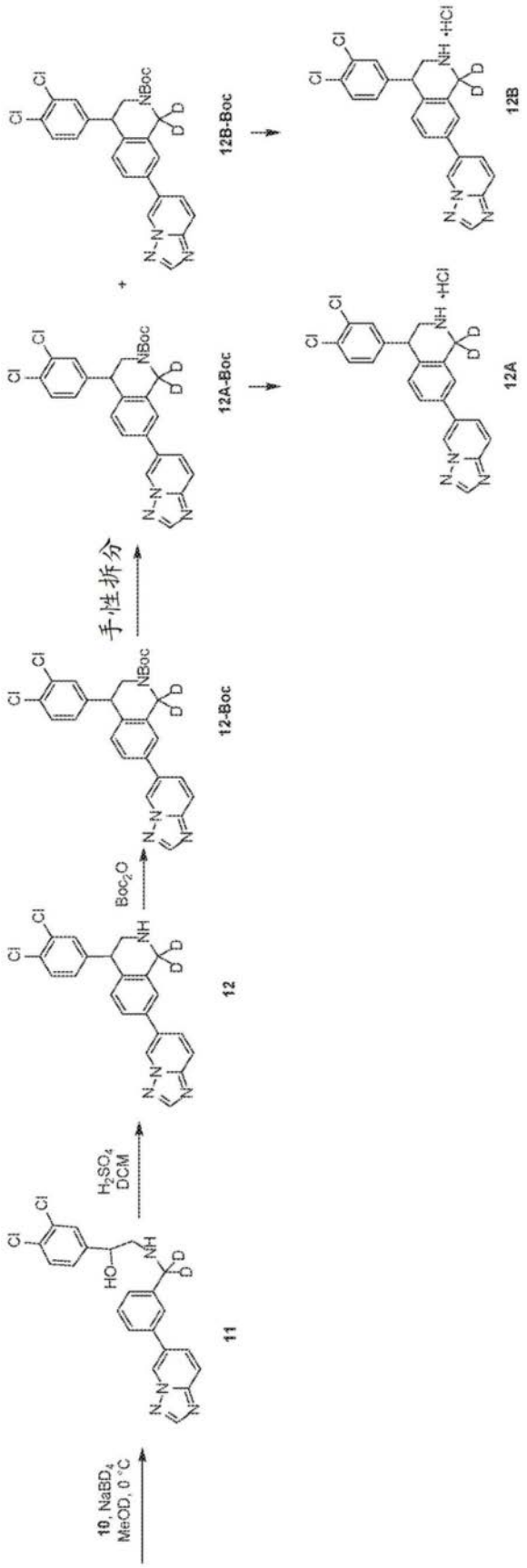

10, NaBD4
MeOD, 0 °C
11
H2SO4
DCM
12
Boc2O
12-Boc
手性拆分
12A-Boc
12B-Boc
12A
12B
NBoc
NH
HCl
Cl
D
N

图17(续)

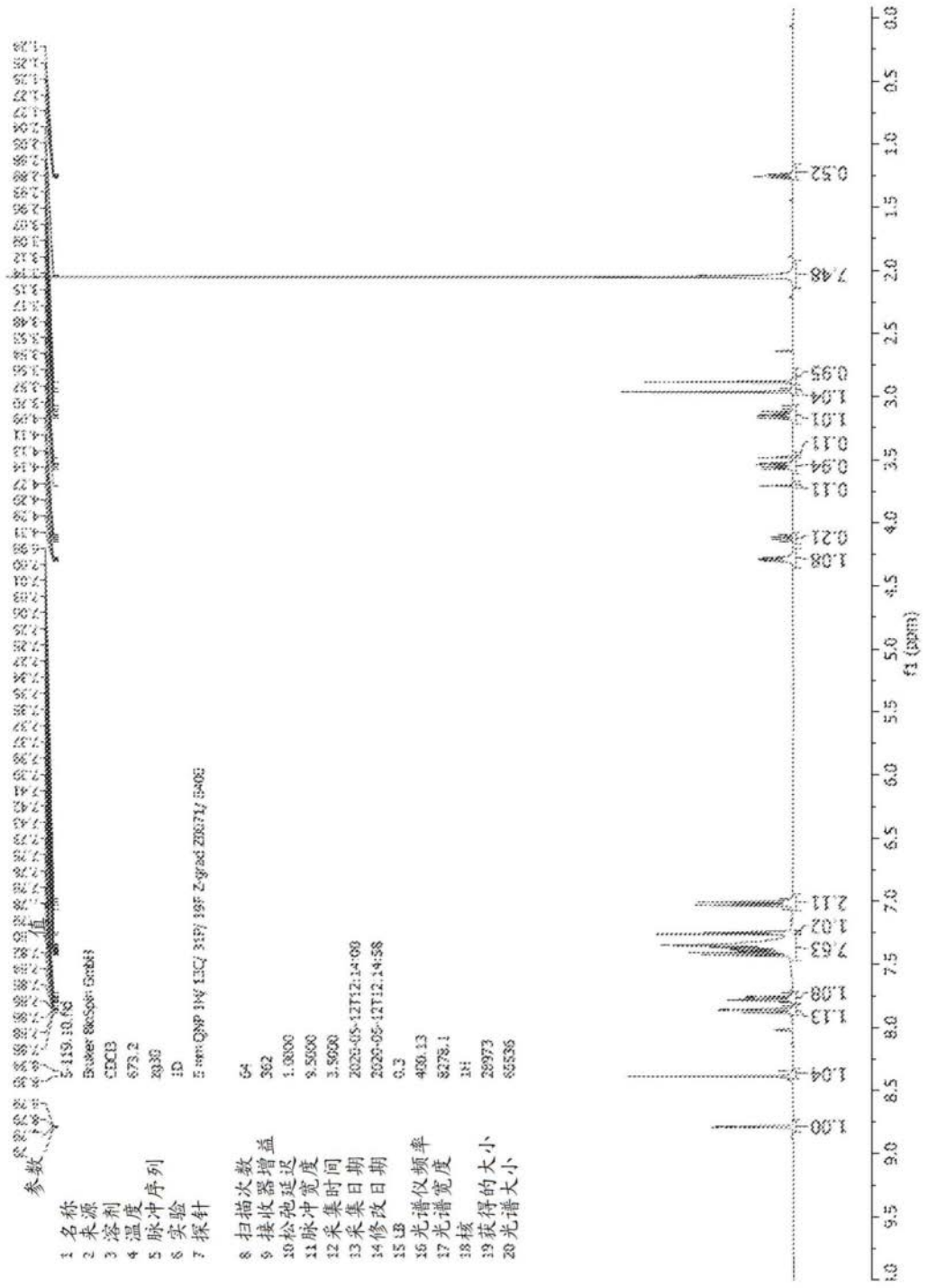

参数 值
1 名称 5-119-10-f3
2 来源 Bruker BioSpin GmbH
3 溶剂 CDCl3
4 温度 573.2
5 脉冲序列 zg30
6 实验 1D
7 探针 5 mm CPP BBF 13C{ 31P} 19F Z-grad Z108714 0403
8 扫描次数 64
9 接收器增益 362
10 松弛延迟 1.0000
11 脉冲宽度 9.5500
12 采集时间 3.5600
13 采集日期 2025-05-12T12:14:03
14 修改日期 2025-05-12T12:14:58
15 SB 0.3
16 光谱仪频率 400.13
17 光谱宽度 8278.1
18 核 1H
19 获得的大小 29973
20 光谱大小 65536
f1 (ppm)

图18

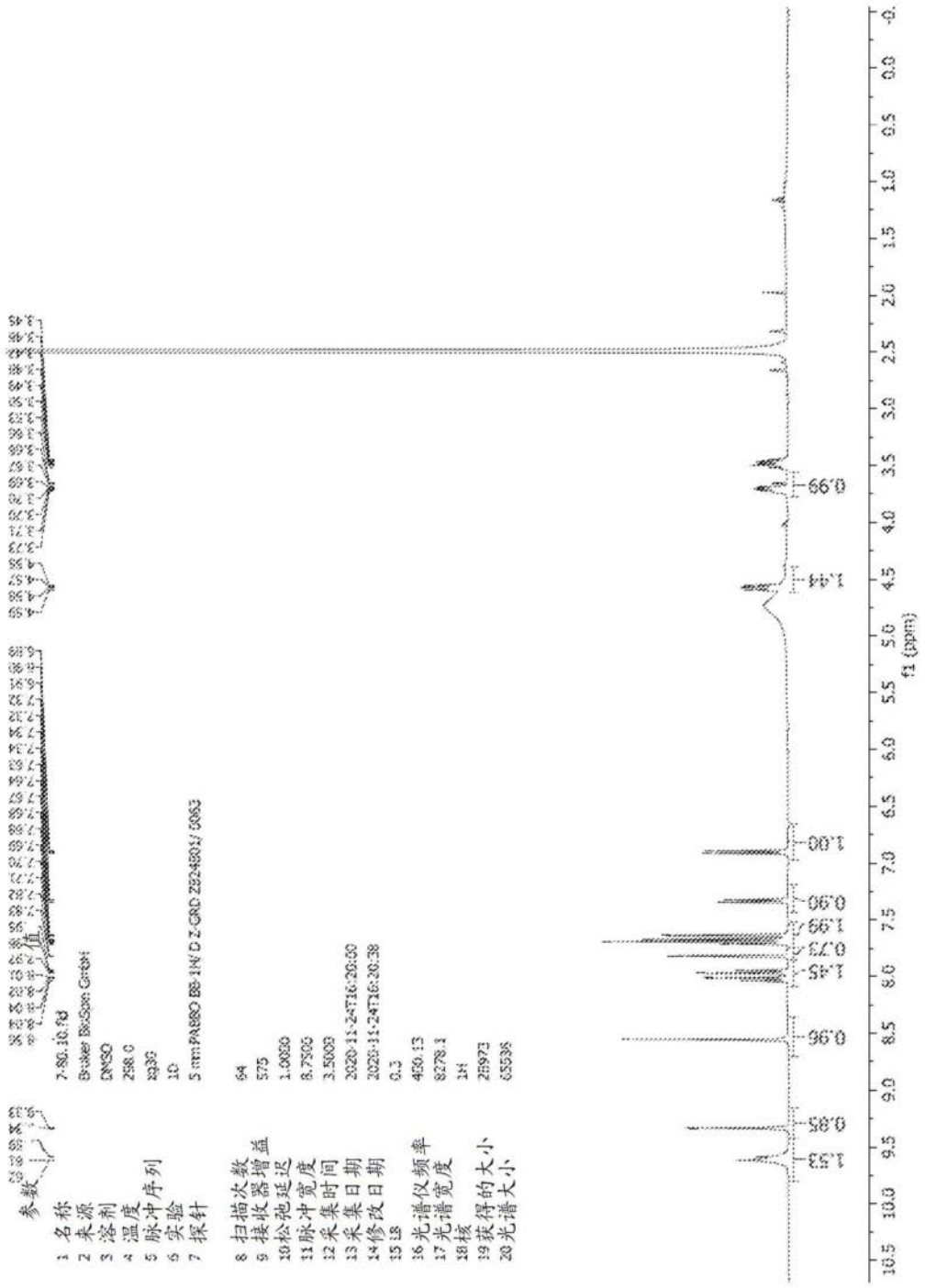

参数
1 名称 7-BG.10.7d
2 来源 Bruker BioSpin GmbH
3 溶剂 DMSO
4 温度 298.0
5 脉冲序列 zg30
6 实验 1D
7 探针 5 mm PABBO BB-1H/D Z-GRD Z824803/ 0063
8 扫描次数 64
9 接收器增益 575
10 松弛延迟 1.0000
11 脉冲宽度 8.7500
12 采集时间 3.5003
13 采集日期 2020-11-24T16:20:50
14 修改日期 2020-11-24T16:20:38
15 SS 0.3
16 光谱仪频率 400.13
17 光谱宽度 8278.1
18 核 1H
19 获得的大小 28973
20 光谱大小 65536
f1 (ppm)

图19

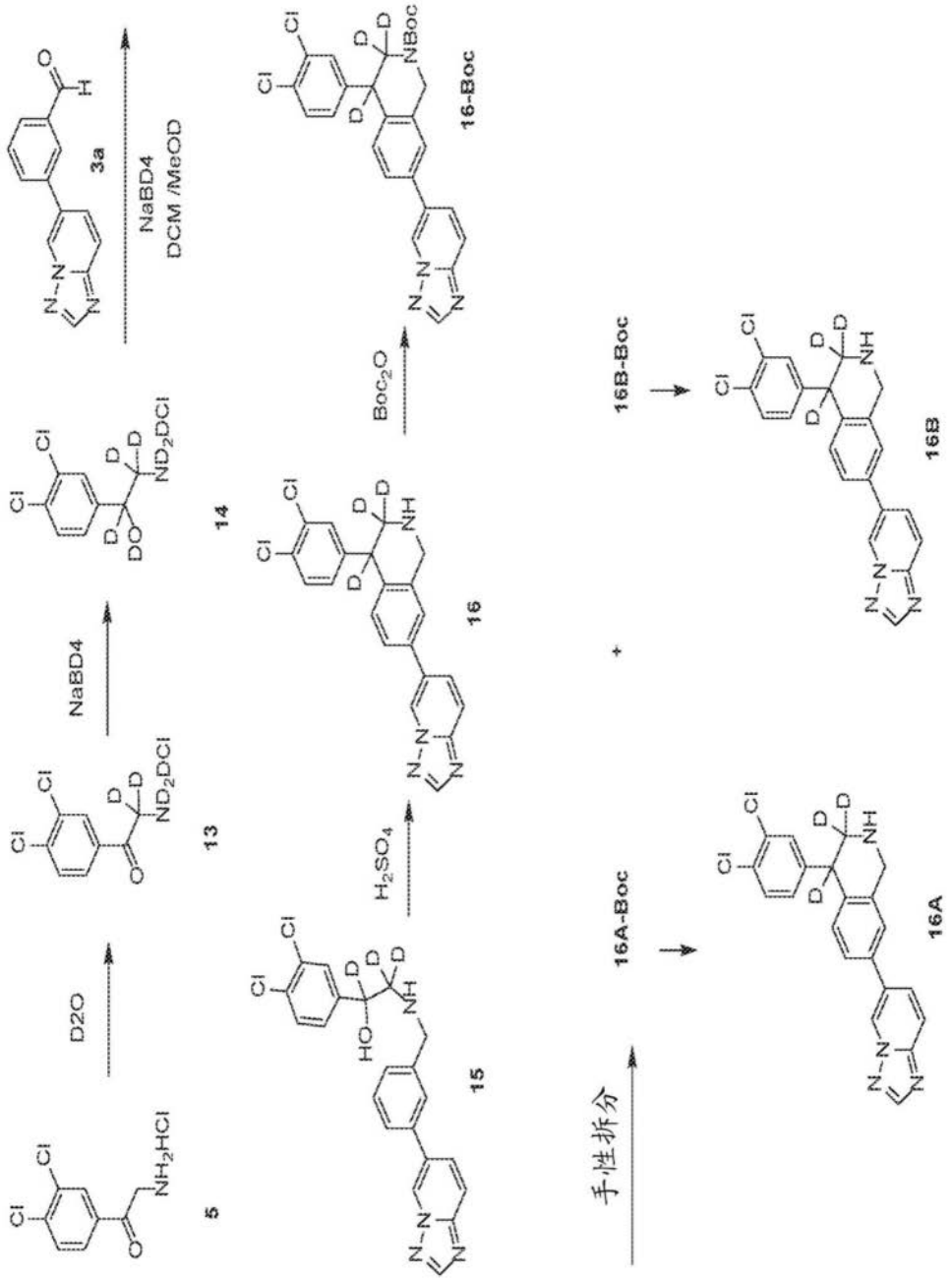

D2O
NaBD4
NaBD4
DCM /MeOD
H2SO4
Boc2O
手性拆分
16A-Boc
16B-Boc
5
13
14
15
16
16-Boc
16A
16B

图20

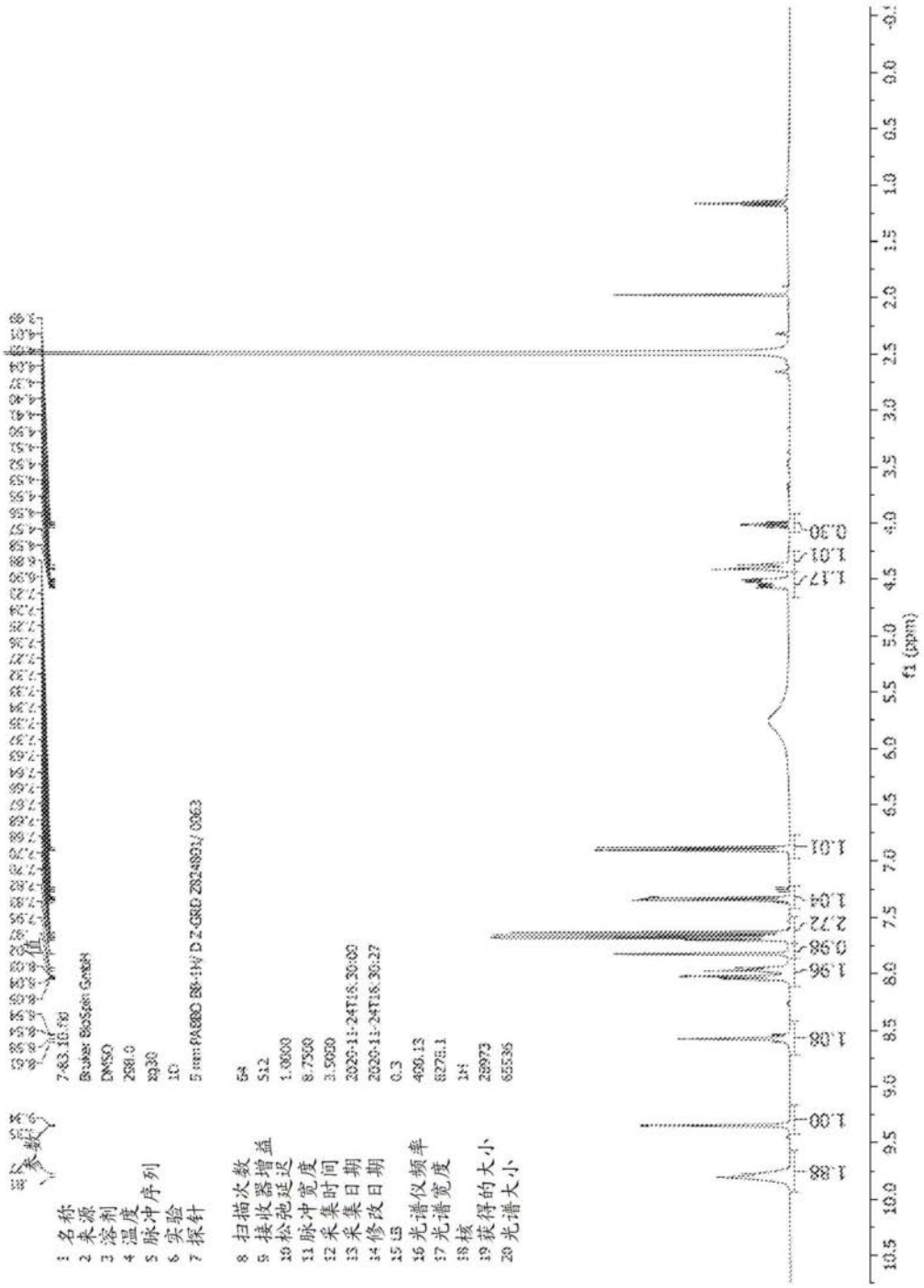

1 名称
2 来源
3 溶剂
4 温度
5 脉冲序列
6 实验
7 探针
8 扫描次数
9 接收器增益
10 松弛延迟
11 脉冲宽度
12 采集时间
13 采集日期
14 修改日期
15
16 光谱仪频率
17 光谱宽度
18 核
19 获得的大小
20 光谱大小
DMSO
Bruker BioSpin GmbH
f1 (ppm)

图21

式I药物动力学参数的汇总统计

药物动力学参数	治疗							
	0.5 mg (N = 6)	2.5 mg (N = 6)	10 mg (N = 6)	25 mg (N = 6)	50 mg (N = 6)	100 mg (N = 6)	100 mg PET (N = 6)	150 mg (N = 6)
Cmax (ng/mL)	3.60	24.52	67.58	291.14	419.02	870.08	---	1334.93
几何平均值 (%CV)	(19)	(25)	(21)	(11)	(18)	(33)		(24)
AUC(0-T) (ng*h/mL)	90	942	2751	9222	14977	30649	29869	51980
几何平均值 (%CV)	(7)	(14)	(20)	(16)	(17)	(20)	(15)	(19)
AUC(INF) (ng*h/mL)	NR	1072	3183	10455	16822	34857	---	58660
几何平均值 (%CV)		(16)	(25)	(16)	(18)	(23)		(19)
C24h (ng/mL)	1.73	9.90	32.49	105.12	173.75	341.28	---	632.01
几何平均值 (%CV)	(7)	(13)	(14)	(23)	(15)	(19)		(17)
CLTF (L/h)	3.0	2.3	3.1	2.4	3.0	2.9	---	2.8
几何平均值 (%CV)	(17)	(17)	(28)	(19)	(16)	(18)		(20)
Tmax (h)	2.0	2.0	2.0	1.0	2.0	1.5	---	2.0
中值(最小，最大)	(1, 7)	(1, 2)	(2, 2)	(1, 2)	(1, 5)	(1, 2)		(2, 2)
T-一半 (h)	44	48	50	48	45	47	---	47
中值(最小，最大)	(38, 54)	(42, 54)	(34, 72)	(39, 56)	(40, 54)	(38, 63)		(39, 58)

NR:由于在最后一个时间点后外推的AUC百分比较大(35%至54%)，因此未报告

图22

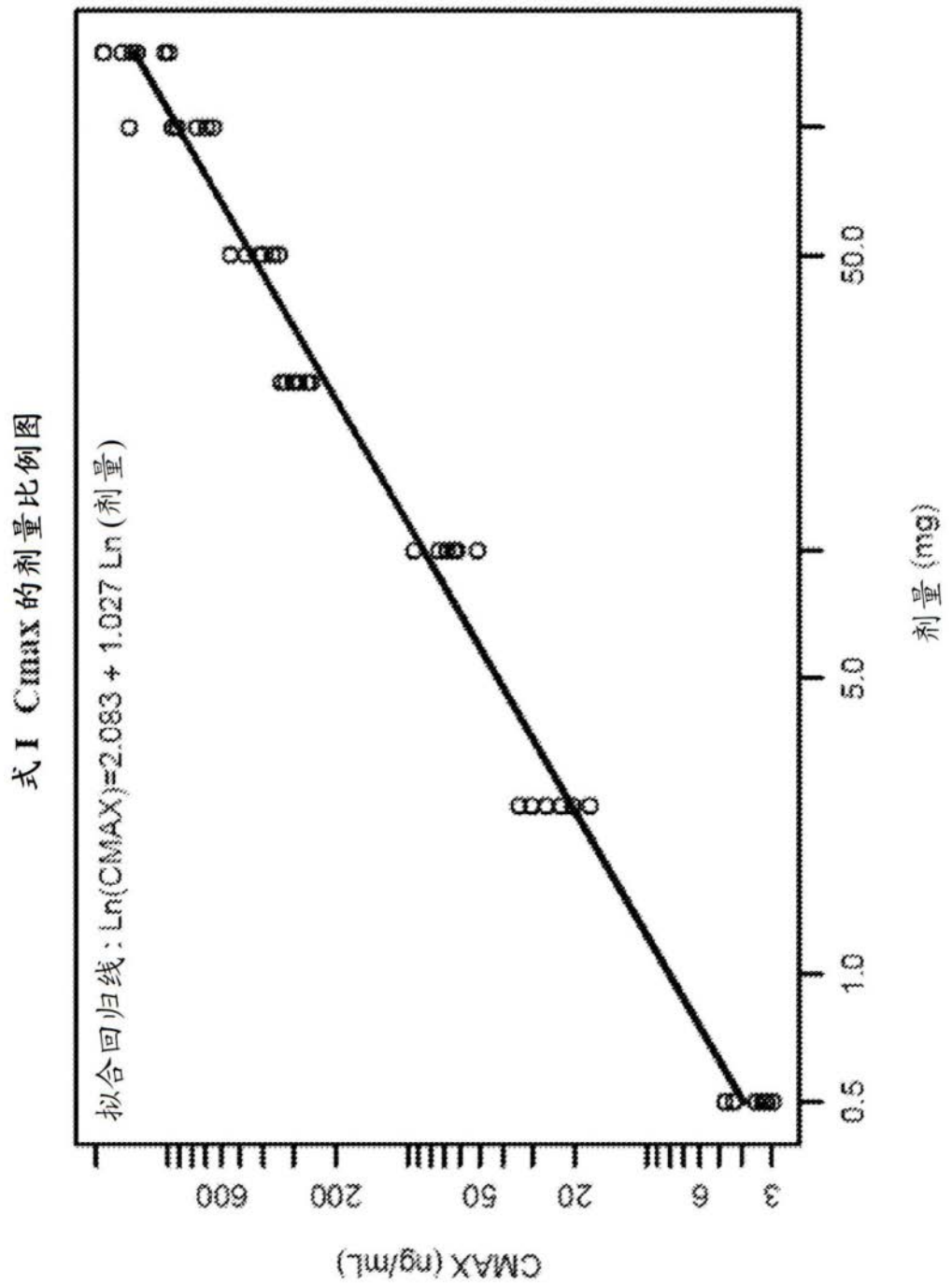

式 I Cmax 的剂量比例图
拟合回归线：Ln(CMAX)=2.083 + 1.027 Ln (剂量)
CMAX (ng/mL)
3
6
20
50
200
600
剂量 (mg)
0.5
1.0
5.0
50.0

图23

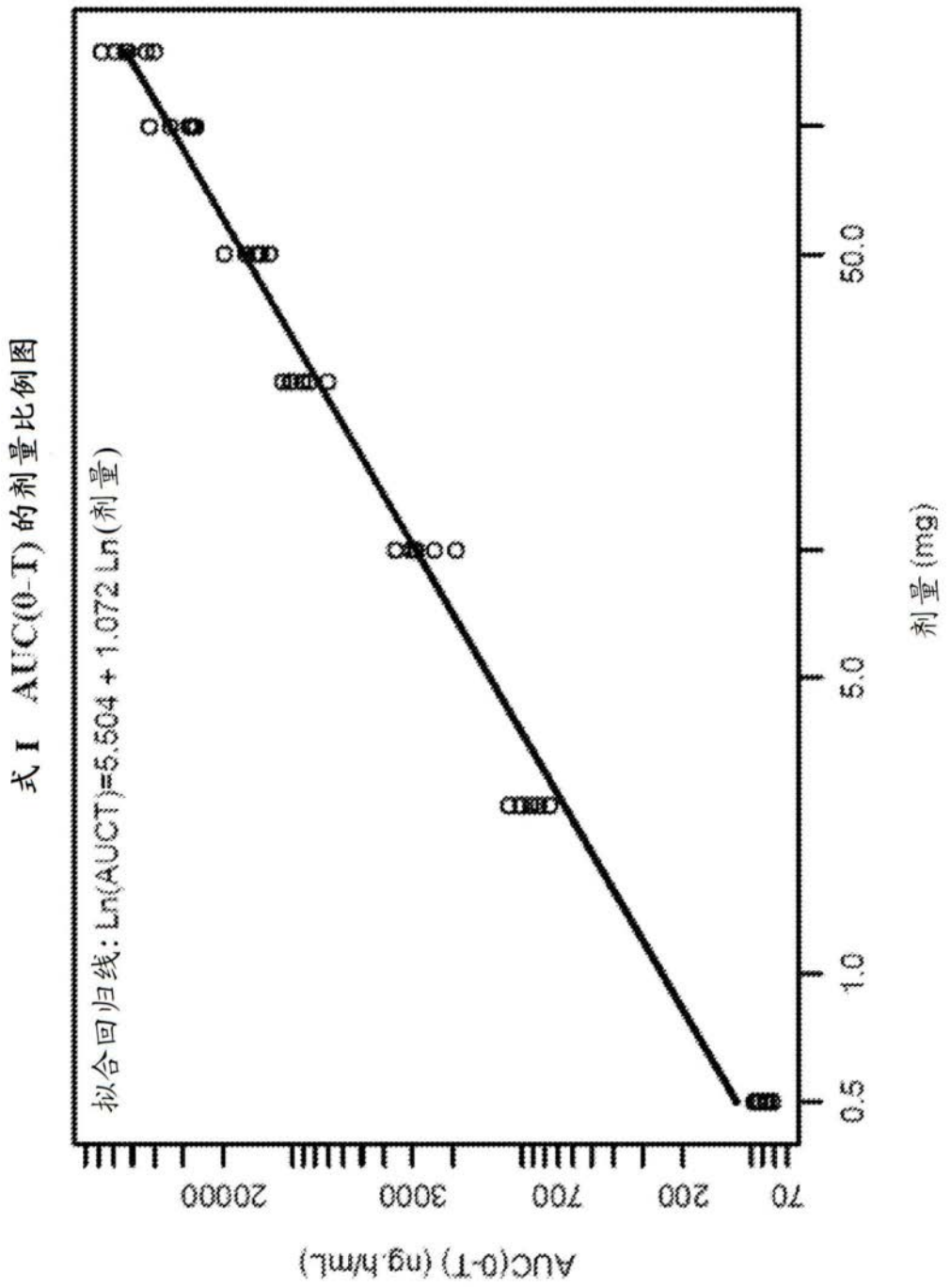

式 I AUC(0-T) 的剂量比例图
拟合回归线: Ln(AUCT)=5.504 + 1.072 Ln(剂量)
AUC(0-T) (ng.h/mL)
70
200
700
3000
20000
剂量 (mg)
0.5
1.0
5.0
50.0

图24

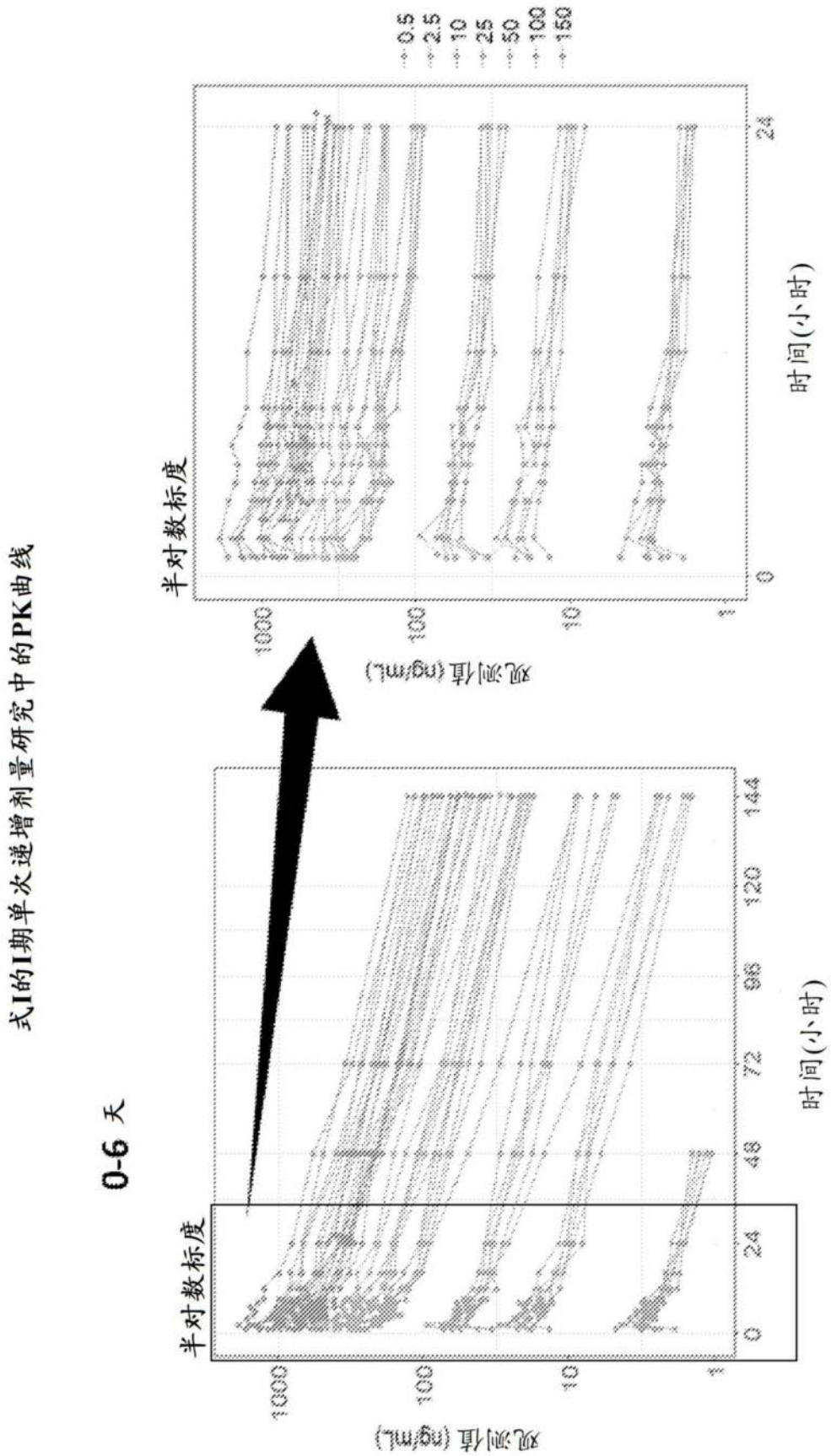

式I的I期单次递增剂量研究中的PK曲线
0-6 天
半对数标度
观测值 (ng/mL)
1000
100
10
1
0
24
48
72
96
120
144
时间(小时)
0.5
2.5
10
25
50
100
150

图25

3室模型最能描述数据。

参数	描述	1室模型		2室模型		3室模型	
		A100		A200		A300	
	OFV 目标函数	[illegible]		[illegible]		[illegible]	
	ΔOFV (带 A100)	0		[illegible]		[illegible]	
TH 1	CL/F	2.45	(3.79%)	2.76	(2.89%)	3.72	(2.29%)
TH 2	V/F	108	(3.7%)	22.5	(9.49%)	20.1	(11.6%)
TH 3	Q3/F	[illegible]		24.1	(3.7%)	25.5	(4%)
TH 4	V3/F			137	(2.49%)	122	(2.5%)
TH 5	Q4/F			[illegible]		0.828	(3.6%)
TH 6	V4/F					30.2	(8.8%)
TH 7	KA *					[illegible]	
OM 1	ETA_CL/F	17.3%	(22.2%)	20%	(9.78%)	20.3%	(9.59%)
OM 2	ETA_V2/F	19.9%	(11.6%)	58.6%	(13.1%)	63.7%	(13.6%)
OM 3	ETA_Q3/F	[illegible]		20.8%	(18.8%)	23.3%	(23.1%)
OM 4	ETA_V3/F			15.6%	(13.6%)	17.6%	(14.7%)
OM 5	ETA_Q4/F			[illegible]		[illegible]	
OM 6	ETA_V4/F					[illegible]	
OM 7	ETA_KA					[illegible]	
SI 1	ERR_CV	59%	(3.9%)	9.3%	(8.2%)	8.5%	(4.2%)
SI 2	ERR_AGD	8%		6%		6%	
	AIC:	6045		3870		3780	
	ΔAIC:			-2175		-90	

*假设从小鼠、大鼠、猴子和狗的反卷积分析中获得的吸收速率常数(KA)为0.35 hr^{-1}

图26

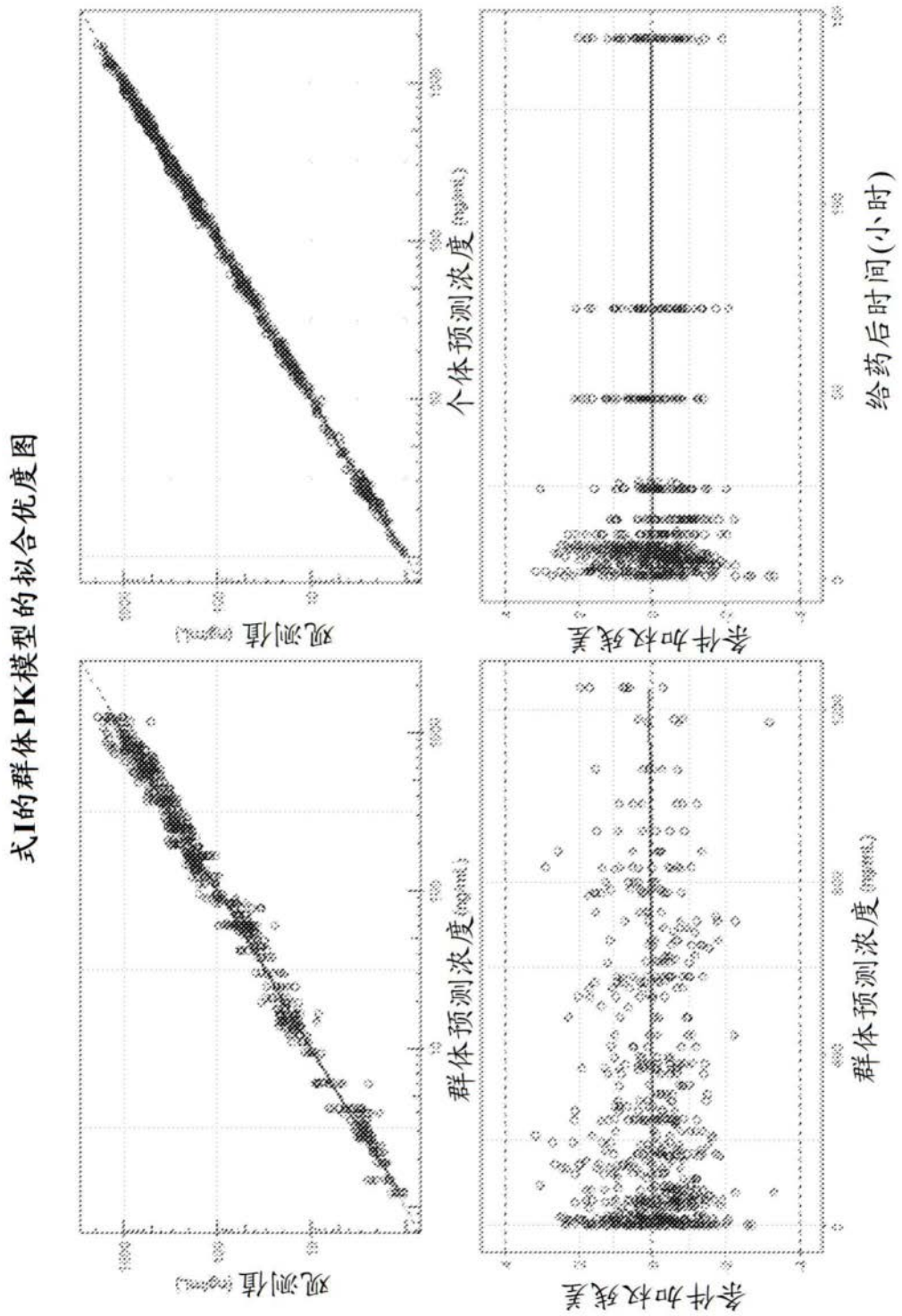

式I的群体PK模型的拟合优度图
观测值
个体预测浓度
条件加权残差
给药后时间(小时)
观测值
群体预测浓度
条件加权残差
群体预测浓度

图27

PK结果与由人SAD研究数据确定的结果的一致性

最终模型中的群体PK参数估计值		
固定参数		
CL/F_{pop}	(L/hr/70kg)	2.72 (2%)
$V2/F_{pop}$	(L/70kg)	20.1 (12%)
$Q3/F_{pop}$	(L/hr/70kg)	25.5 (4%)
$V3/F_{pop}$	(L/70kg)	122 (3%)
$Q4/F_{pop}$	(L/hr/70kg)	0.83 (6%)
$V4/F_{pop}$	(L/70kg)	30.2 (9%)
KA_{pop}	(hr^{-1})	0.35 FIX
个体间变异性		
$\omega_{CL/F}$		20.2% (9%)
$\omega_{V2/F}$		63.7% (14%)
$\omega_{Q3/F}$		23.3% (13%)
$\omega_{V3/F}$		17.6% (14%)
残差变异性		
σ_{prop}		0.0072

图28

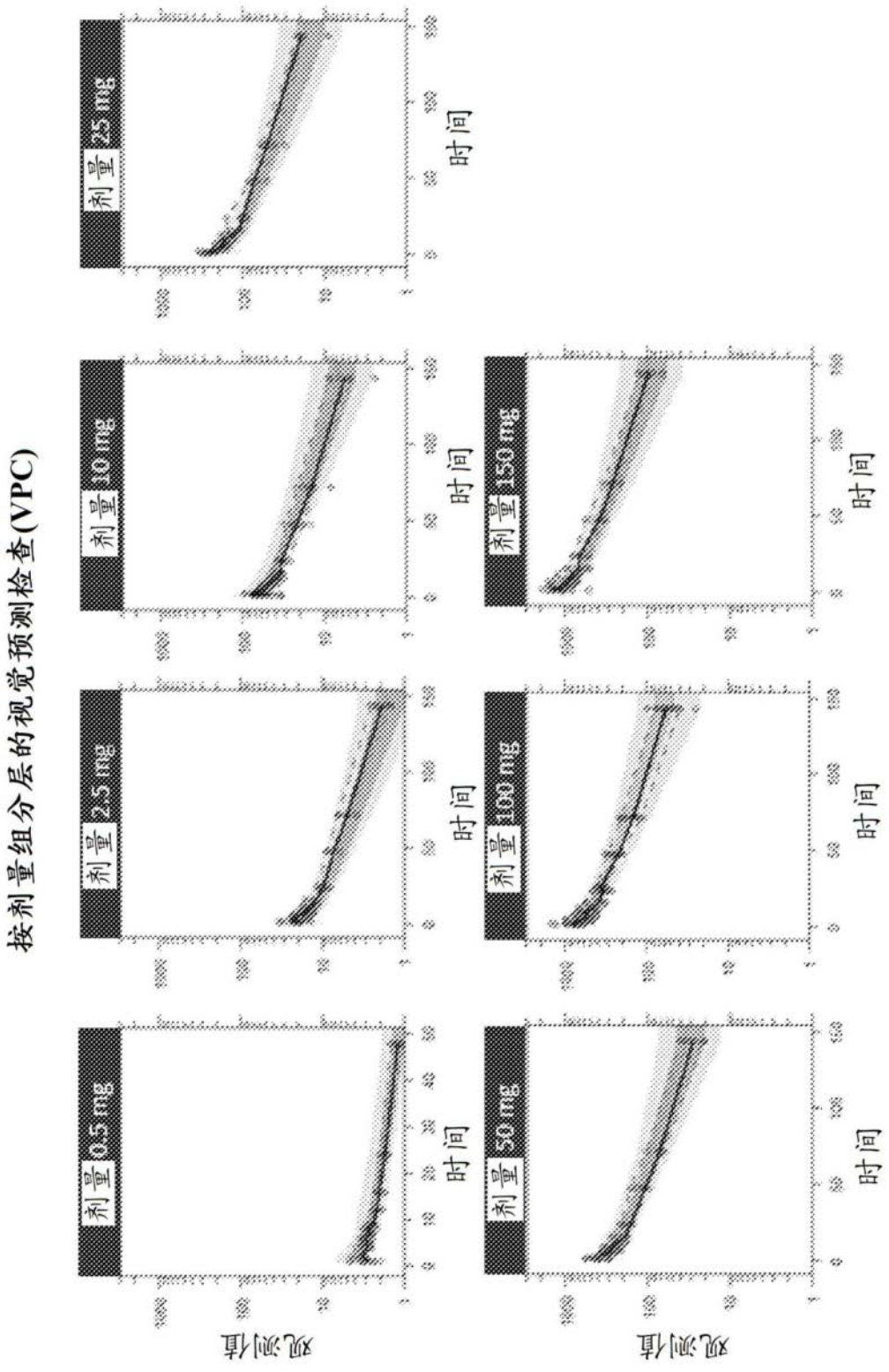

按剂量组分层的视觉预测检查(VPC)
剂量 0.5 mg
剂量 2.5 mg
剂量 10 mg
剂量 25 mg
剂量 50 mg
剂量 100 mg
剂量 150 mg
观测值
时间

图29

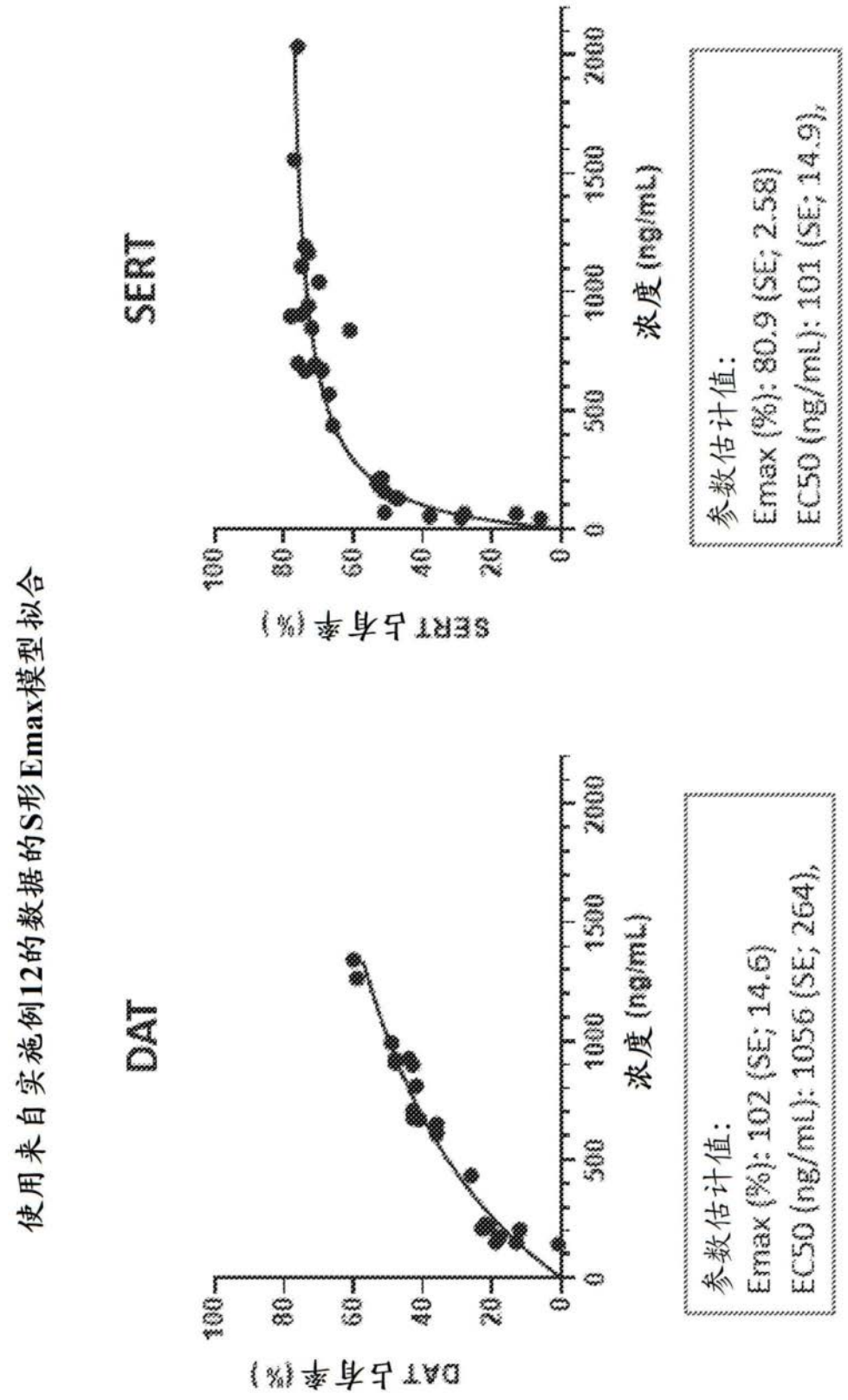

使用来自实施例12的数据的S形Emax模型拟合
DAT
DAT占有率(%)
浓度(ng/mL)
参数估计值:
Emax (%): 102 (SE; 14.6)
EC50 (ng/mL): 1056 (SE; 264),
SERT
SERT占有率(%)
浓度(ng/mL)
参数估计值:
Emax (%): 80.9 (SE; 2.58)
EC50 (ng/mL): 101 (SE; 14.9),

图30

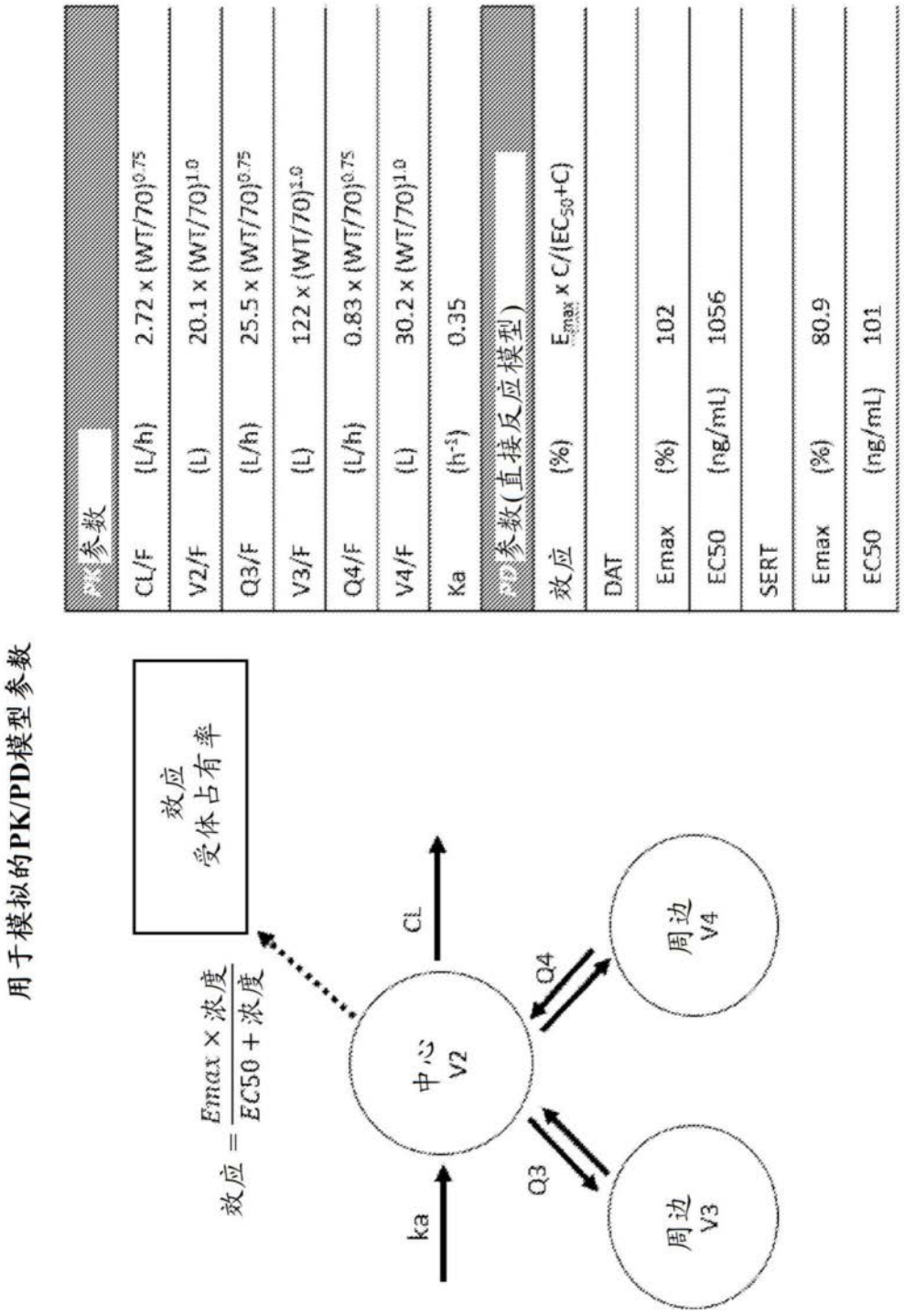

用于模拟的PK/PD模型参数
PK参数
CL/F (L/h) 2.72 x (WT/70)^0.75
V2/F (L) 20.1 x (WT/70)^1.0
Q3/F (L/h) 25.5 x (WT/70)^0.75
V3/F (L) 122 x (WT/70)^1.0
Q4/F (L/h) 0.83 x (WT/70)^0.75
V4/F (L) 30.2 x (WT/70)^1.0
Ka (h-1) 0.35
PD参数(直接反应模型)
效应 (%) Emax x C/(EC50+C)
DAT
Emax (%) 102
EC50 (ng/mL) 1056
SERT
Emax (%) 80.9
EC50 (ng/mL) 101
效应 = Emax × 浓度 / EC50 + 浓度
效应 受体占有率
ka
中心 V2
CL
Q3
Q4
周边 V3
周边 V4

图31

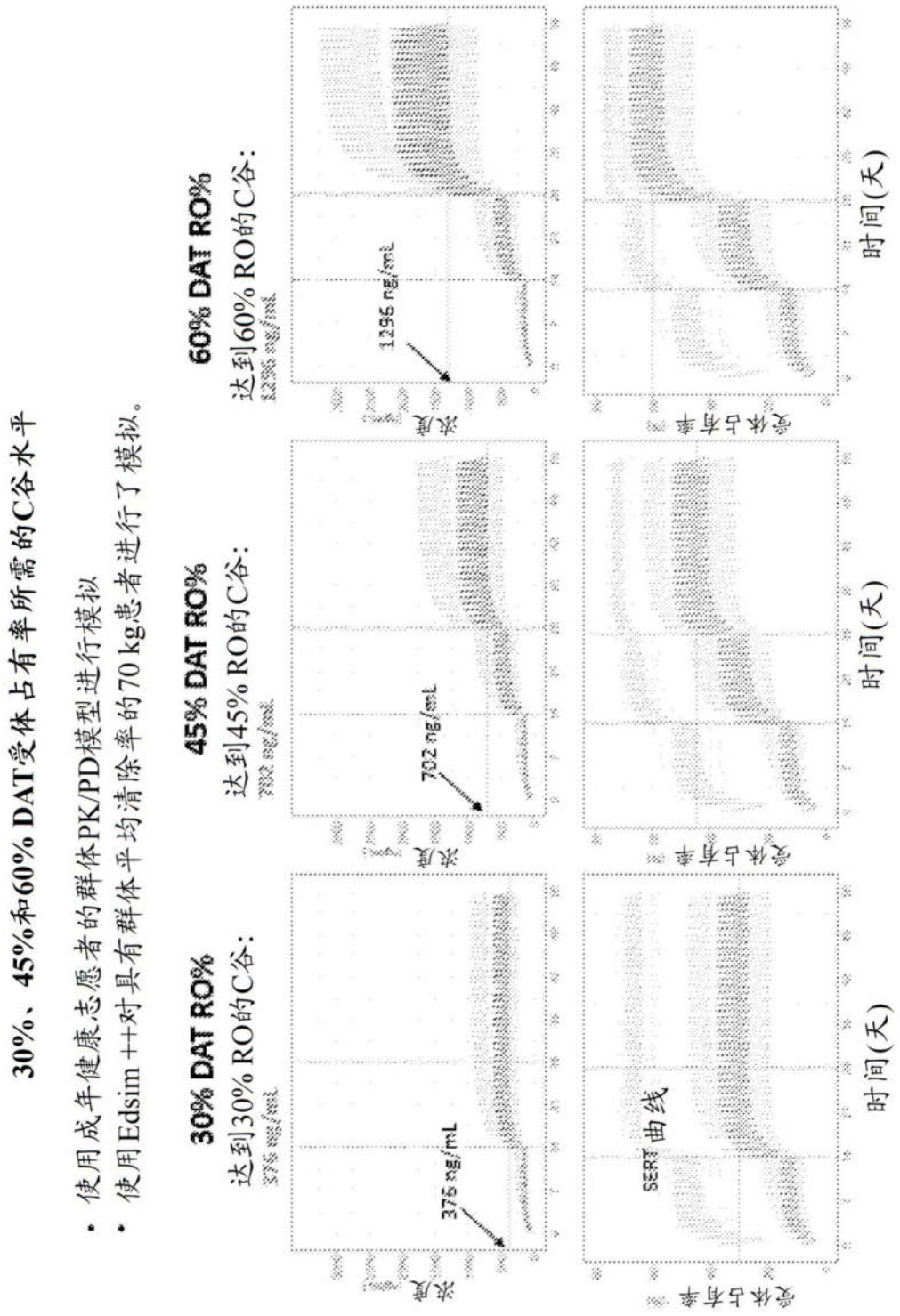

30%、45%和60% DAT受体占有率所需的C谷水平
使用成年健康志愿者的群体PK/PD模型进行模拟
使用Edsim ++对具有群体平均清除率的70 kg患者进行了模拟。
30% DAT RO%
达到30% RO的C谷:
375 ng/mL
45% DAT RO%
达到45% RO的C谷:
702 ng/mL
60% DAT RO%
达到60% RO的C谷:
1295 ng/mL
SERT 曲线
浓度
受体占有率
时间(天)

图32

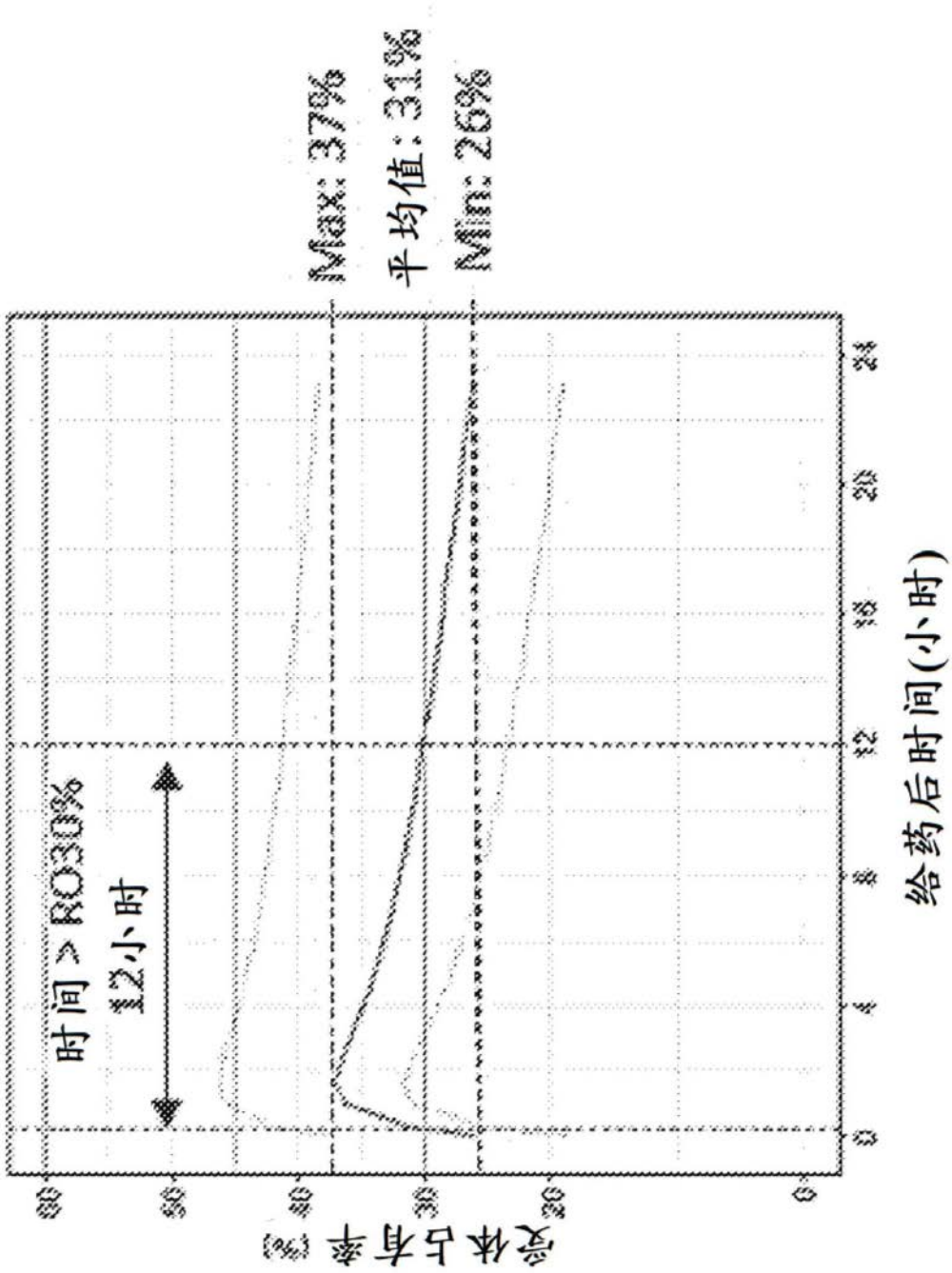


图33

根据第7天的C谷进行个体化给药，以估计第14天的剂量变化，
以达到30% DAT受体占有率
场景：中等清除率
第7天的C谷结果：109 ng/mL
达到30% DAT RO%的
个体化剂量
初始固定剂量
80 mg/天
此患者为31 mg/天
个体PK曲线
群体PK曲线的第5和第95
百分位数(虚线曲线)
第7天的观测值
SERT(更高曲线)
DAT
时间(天)
成人群体PK/PD模型用于模拟。
假设1%的残差变异性。
对体重70 kg、具有中位清除率(第50百分位)的
患者进行了模拟，第7天的实际C谷测量值为
109 ng/mL。
贝叶斯估计用于估计个体化剂量以在
稳态下达到高于30% DAT RO >= 12小时的时间。
在稳态下达到高于30% DAT RO >= 12小时的
时间所需的预测C谷为373 ng/mL。
达到30% DAT RO的预测剂量为31 mg/天。

图34

个体化给药以达到160 kg患者的60% DAT受体占有率
在成年健康志愿者中开发的群体PK/PD模型用于模拟。假设1%残差变异性。
假设清除率为20% CV，对具有低、中等和高清除率(≈第5、第50、第95百分位数)的160kg患者进行了模拟。
覆盖90%患者(在第5和第95百分位数范围内)的预期剂量范围为110-295 mg/天。
案例A: 低清除率
(第5百分位数，3.06 L/h)
案例B: 中等清除率
(第50百分位数，5.06 L/h)
案例C: 高清除率
(第95百分位数，7.06 L/h)
110 mg/天
135 mg/天
165 mg/天
185 mg/天
220 mg/天
295 mg/天
第5
第50
第95
SERT占有率(%)
时间(天)

图35