

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112741835 A

(43) 申请公布日 2021.05.04

(21) 申请号 202011483135.X

(22) 申请日 2015.05.06

(30) 优先权数据

61/989,240 2014.05.06 US

(62) 分案原申请数据

201580023821.X 2015.05.06

(71) 申请人 纽罗克里生物科学有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 克里斯托弗·F·奥布赖恩

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 何可

(51) Int.Cl.

A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

权利要求书3页 说明书14页 附图1页

(54) 发明名称

用于运动机能亢进性运动障碍的治疗的
VMAT2抑制剂

(57) 摘要

提供治疗运动机能亢进性疾病和病症,如迟发性运动障碍的方法。在某一实施方案中,将有效的VMAT2抑制剂(+)α-3-异丁基-9,10-二甲氨基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+)α-HTBZ)用于本文所述的方法,以对需要治疗的患者进行治疗。

1. 包含选自下述的VMAT2抑制剂的药物组合物在制备用于治疗对象的运动机能亢进性运动障碍的药物中的用途: (a) 四苯喹嗪 (TBZ); (b) (S)-2-氨基-3-甲基-丁酸 (2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯; (c) 氯化的TBZ; (d) 氯化的(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸 (2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯; (e) (+) α-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇 ((+) α-HTBZ); 以及 (f) 氯化的 (+) α-HTBZ, 其中以足以在8小时的时段内提供每mL血浆约15ng至约60ng (+) α-HTBZ 的C_{max} 以及每mL血浆至少15ng (+) α-HTBZ 的C_{min} 的量施用所述药物。

2. 如权利要求1所述的用途, 其中所述C_{max} 为每mL血浆约15ng、约20ng、约25ng、约30ng、约35ng、约40ng、约45ng、约55ng或者约60ng (+) α-HTBZ。

3. 如权利要求1或2所述的用途, 其中所述C_{min} 为每mL血浆至少20ng, 至少25ng, 至少30ng或者至少35ng (+) α-HTBZ。

4. 如权利要求1或2所述的用途, 其中所述C_{min} 为每mL血浆约15ng至约35ng (+) α-HTBZ。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的用途, 其中在12小时、16小时、20小时或者24小时的时段内, 所述C_{min} 为每mL血浆至少15ng (+) α-HTBZ。

6. 包含选自下述的VMAT2抑制剂的药物组合物在制备用于治疗对象的运动机能亢进性运动障碍的药物中的用途: (a) 四苯喹嗪 (TBZ); (b) (S)-2-氨基-3-甲基-丁酸 (2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯; (c) 氯化的TBZ; (d) 氯化的(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸 (2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯; (e) (+) α-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇 ((+) α-HTBZ); 以及 (f) 氯化的 (+) α-HTBZ, 其中以足以在约8小时至约24小时的时段内提供: (i) 每mL血浆约15ng至约60ng (+) α-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇 ((+) α-HTBZ) 的治疗浓度范围; 和 (ii) 每mL血浆至少15ng (+) α-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇 ((+) α-HTBZ) 的阈浓度的量施用所述药物。

7. 如权利要求6所述的用途, 其中所述 (+) α-HTBZ 的治疗浓度范围为约15ng/mL至约35ng/mL。

8. 如权利要求6所述的用途, 其中所述 (+) α-HTBZ 的治疗浓度为约15ng/mL至约40ng/mL。

9. 如权利要求6所述的用途, 其中所述 (+) α-HTBZ 的治疗浓度为约15ng/mL至约45ng/mL。

10. 如权利要求6所述的用途, 其中所述 (+) α-HTBZ 的治疗浓度为约15ng/mL至约50ng/mL。

11. 如权利要求6所述的用途, 其中所述 (+) α-HTBZ 的治疗浓度为约15ng/mL至约55ng/mL。

12. 如权利要求6至11中任一项所述的用途, 其中所述 (+) α-HTBZ 的阈浓度为约15ng/mL。

13. 如权利要求6至11中任一项所述的用途, 其中所述 (+) α-HTBZ 的阈浓度为约20ng/mL。

mL。

14. 如权利要求6-13中任一项所述的用途,其中在约8小时的时段内维持所述(+)α-HTBZ的阈浓度。

15. 如权利要求6-13中任一项所述的用途,其中在约12小时的时段内维持所述(+)α-HTBZ的阈浓度。

16. 如权利要求6-13中任一项所述的用途,其中在约16小时的时段内维持所述(+)α-HTBZ的阈浓度。

17. 如权利要求6-13中任一项所述的用途,其中在约20小时的时段内维持所述(+)α-HTBZ的阈浓度。

18. 如权利要求6-13中任一项所述的用途,其中在约24小时的时段内维持所述(+)α-HTBZ的阈浓度。

19. 如权利要求1-18中任一项所述的用途,其中所述运动机能亢进性运动障碍为迟发性运动障碍。

20. 如权利要求1-18中任一项所述的用途,其中所述运动机能亢进性运动障碍为图雷特综合征。

21. 如权利要求1-18中任一项所述的用途,其中所述运动机能亢进性运动障碍不为亨廷顿病。

22. 如权利要求1所述的用途,其中所述VMAT2抑制剂的足够量提供浓度为C_{max}的至少50%的(+)α-HTBZ,每天持续至少12小时。

23. 如权利要求1-22中任一项所述的用途,其中所述药物组合物包含VMAT2抑制剂的持续释放制剂。

24. 如权利要求1-23中任一项所述的用途,其中所述VMAT2抑制剂为(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯。

25. 如权利要求24所述的用途,其中以约40mg至约80mg的每日剂量施用(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯。

26. 如权利要求25所述的用途,其中以约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg或者约80mg的每日剂量施用(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯。

27. 如权利要求1-23中任一项所述的用途,其中所述VMAT2抑制剂为TBZ。

28. 如权利要求1-23中任一项所述的用途,其中所述VMAT2抑制剂为(+)α-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+)α-HTBZ)。

29. 如权利要求1-28中任一项所述的用途,其中所述VMAT2抑制剂是氘化的。

30. 如权利要求29所述的用途,其中所述对象的血浆中提供的所述(+)α-HTBZ是氘化的。

31. 用于治疗运动机能亢进性运动障碍的药物组合物,其包含(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯或其药物可接受的盐,其中所述药物组合物包含相当于约40mg至约80mg的(S)-

2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯的游离碱的量的(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯或其药物可接受的盐。

32. 如权利要求31所述的药物组合物,其中所述药学可接受的盐是二甲苯磺酸盐。

33. 如权利要求31或32所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含相当于约40mg、约60mg或约80mg的(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯的游离碱的量的(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯或其药物可接受的盐。

34. 如权利要求31-33中任一项所述的药物组合物,其中所述运动机能亢进性运动障碍为迟发性运动障碍、与亨廷顿病相关的舞蹈病或图雷特综合征。

用于运动机能亢进性运动障碍的治疗的VMAT2抑制剂

[0001] 本申请是申请日为2015年5月6日、发明名称为“用于运动机能亢进性运动障碍的治疗的VMAT2抑制剂”的第201580023821.X号中国专利申请的分案申请。

[0002] 背景

技术领域

[0003] 本文提供获得对象中的运动机能亢进性运动障碍的最佳治疗的方法，其中实现 $(+)$ - α -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇($(+)$ - α -HTBZ)的有效血浆浓度。

[0004] 相关技术的描述

[0005] 多巴胺能系统调节异常对于数种中枢神经系统(CNS)病症和病况是不可或缺的，所述病症包括运动机能亢进性运动障碍(例如迟发性运动障碍(TD))，所述病况如精神分裂症和双相障碍。转运蛋白囊泡单胺转运体2(VMAT2)在突触前多巴胺释放、调节用于贮存和释放的单胺由细胞质至突触囊泡的摄取中发挥重要作用。VMAT2在人大脑对比内分泌组织中的差异表达为可能用于CNS病症的治疗的选择性靶向VMAT2的耐受良好的药剂的使用提供了机会(参见，例如Weihe和Eiden, The FASEB Journal 2000, 14:2345-2449)。

[0006] 迟发性运动障碍(TD)是以口面部区域(即，舌、嘴唇、颌、脸)的不自主运动以及四肢和躯干的舞蹈性手足徐动症样运动为特征的神经性病况。通常不对TD的轻度症状进行治疗。患有轻度TD的患者通常未意识到不自主运动，并且他们不寻求治疗。随着症状严重性增加，运动机能亢进性运动开始扰乱正常的讲话、咀嚼、呼吸、面部表情、肢体运动、走路和平衡。此时，药物治疗的可能益处超过治疗相关的副作用的可能风险。在最严重的情况下，TD可能导致自我损伤、擦伤、撕裂伤，不能穿衣、进食或饮水。对于迟发性综合征的近期概述，参见Bhidayasiri和Boonyawairoj, Postgrad Med J 2011, 87 (1024) :132-141。

[0007] TD因神经抑制性药物的长期使用而发生，并且在引起问题的药物治疗中止之后通常持续。用多巴胺受体阻断药物治疗的患者中的一小部分发展为TD；这些患者中的大部分通常患有精神分裂症。尽管未完全了解TD的病理生理学，但是纹状体中突触后多巴胺的超敏反应是其最主要的特征。TD不同于多巴胺阻断的急性征象或症状，如静坐不能或帕金森综合征。这些急性暴露症状通常被描述为“锥体外系副作用”或EPSE，而非迟发的或延迟的应答。尽管存在短期暴露之后单独的TD的病例报告，大部分TD通常出现于数月至数年的长期治疗之后。除了神经抑制性暴露的持续时间和量之外，TD的其它风险因子似乎包括较高的年龄、精神分裂症和认知功能障碍(Margolese等, Can J Psychiatry 2005, 50 (9) :541-47)。

[0008] 关于TD的最新文献提示，TD在精神病患者中的患病率约为15%，而在其它非精神病群体中的患病率十分低(参见，例如Tarsy和Baldessarini, Movement Disorders 2006, 21 (5) :589-98)。TD在精神分裂症患者中的该聚集可能反映：TD通常出现于慢性暴露的背景中。相反地，多巴胺拮抗剂的短期使用极少与TD相关。TD的大部分综述描述了暴露于这些药剂平均超过五年。TD的DSM-IV和临床研究标准(例如，1982年的Schooler-Kane标准)记录了

这样的要求：记录的暴露大于三个月，以确认诊断。最近的评估表明，在接受慢性神经抑制性药物治疗的患者中，迟发性运动机能亢进性运动发病率为约1-5%/暴露年（参见，例如Tenback等，J Psychopharmacol 2010, 24:1031; Woods等，J Clin Psychiatry 2010, 71 (4) :463-74）。数年不再摄入引起问题的药剂的患者中的30-60%报导了缓解。

[0009] 希望TD的发病率在进行非典型的或者所谓的第二代抗精神病药物治疗之后大幅降低。然而，发病率的降低仅由文献部分证实。12个月或者更短的短期试验报导了极少的TD，而较长的非工业赞助的试验提示患病率更接近于4-6%（参见，例如Correll和Schenk，Curr Opin Psychiatry 2008, 21 (2) :151-6）。对患有双相障碍（BD）的患者也开处方接受抗精神病药物治疗，特别是如果首选药物治疗是难治的情况。通常开处方将第二代非典型的抗精神病药物用于BD的治疗。BD的替代疗法是可用的（例如锂、丙戊酸盐等）；因此，出现TD征象的患者通常能够中止暴露于引起问题的药剂，并继续他们的标准治疗，这可能使TD缓解。

[0010] TD可以在患有非精神病性病症的患者中发展，所述患者接受有限持续时间并间或较长持续时间暴露于多巴胺受体拮抗剂（例如，用于胃轻瘫的REGLAN® [甲氧氯普胺]）的治疗。尽管对REGLAN®相关的副作用的认识增加了，并且其成为集体诉讼关注的焦点，甲氧氯普胺诱导的TD似乎事实上在<1%的暴露于药物的患者中发生（参见，例如Rao等，Aliment Pharmacol Ther 2010, 31 (1) :11）。

[0011] 对于TD的治疗，既无标准治疗方案也无批准的药物可用。治疗该病况的第一步通常是停止疑似引起该病况的神经抑制性药物的使用或者将其最小化。用替代的抗精神病药物（如氯氮平）代替引起问题的药物可以帮助一些患者。对于严重的情况，已经用更具侵略性的干预（如脑深部刺激）进行一些实验工作。此外，囊泡单胺转运体2（VMAT2）抑制剂已经在各种运动病症（包括迟发性运动障碍）的治疗中显示有效（参见，例如Ondo等，Am J Psychiatry 1999, 156 (8) :1279-1281; Jankovic和Beach, Neurology 1997, 48:359-362）。对于患有中度或者严重TD的患者，耐受良好的口服药物可以为该病况提供重要的治疗选择。因此，本领域存在对可用于治疗TD的疗法的需求。

[0012] 发明概述

[0013] 本文提供下述实施方案。

[0014] 实施方案1. 治疗对象中的运动机能亢进性运动障碍的方法，所述方法包括向对象施用一定量的包含选自下述的VMAT2抑制剂的药物组合物：(a) 四苯喹嗪（TBZ）；(b) (S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯；(c) 氯化的TBZ；(d) 氯化的(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯；(e) (+) α-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇（(+)-α-HTBZ）；以及(f) 氯化的(+)-α-HTBZ，所述量足以在8小时的时段内提供每mL血浆约15ng至约60ng (+)-α-HTBZ的C_{max} 以及每mL血浆至少15ng (+)-α-HTBZ的C_{min}。

[0015] 实施方案2. 根据实施方案1所述的方法，其中所述C_{max} 为每mL血浆约15ng、约20ng、约25ng、约30ng、约35ng、约40ng、约45ng、约55ng或者约60ng (+)-α-HTBZ。

[0016] 实施方案3. 根据实施方案1或者2所述的方法，其中所述C_{min} 为每mL血浆至少20ng，至少25ng，至少30ng或者至少35ng (+)-α-HTBZ。

[0017] 实施方案4.根据实施方案或者2所述的方法,其中所述 C_{min} 为每mL血浆约15ng至约35ng (+) α -HTBZ。

[0018] 实施方案5.根据实施方案1-4中任一项所述的方法,其中在12小时、16小时、20小时或者24小时的时段内,所述 C_{min} 为每mL血浆至少15ng (+) α -HTBZ。

[0019] 实施方案6.治疗对象中的运动机能亢进性运动障碍的方法,所述方法包括向对象施用包含选自下述的VMAT2抑制剂的药物组合物:(a)四苯喹嗪(TBZ);(b)(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯;(c)氘化的TBZ;(d)氘化的(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯;(e)(+) α -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+) α -HTBZ);以及(f)氘化的(+) α -HTBZ,所述量足以在约8小时至约24小时的时段内提供:(i)每mL血浆约15ng至约60ng (+) α -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+) α -HTBZ)的治疗浓度范围;和(ii)每mL血浆至少15ng (+) α -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+) α -HTBZ)的阈浓度。

[0020] 实施方案7.根据实施方案6所述的方法,其中所述(+) α -HTBZ的治疗浓度范围为约15ng/mL至约35ng/mL。

[0021] 实施方案8.根据实施方案6所述的方法,其中所述(+) α -HTBZ的治疗浓度为约15ng/mL至约40ng/mL。

[0022] 实施方案9.根据实施方案6所述的方法,其中所述(+) α -HTBZ的治疗浓度为约15ng/mL至约45ng/mL。

[0023] 实施方案10.根据实施方案6所述的方法,其中所述(+) α -HTBZ的治疗浓度为约15ng/mL至约50ng/mL。

[0024] 实施方案11.根据实施方案6所述的方法,其中所述(+) α -HTBZ的治疗浓度为约15ng/mL至约55ng/mL。

[0025] 实施方案12.根据实施方案6至11中任一项所述的方法,其中所述(+) α -HTBZ的阈浓度为约15ng/mL。

[0026] 实施方案13.根据实施方案6至11中任一项所述的方法,其中所述(+) α -HTBZ的阈浓度为约20ng/mL。

[0027] 实施方案14.根据实施方案6-13中任一项所述的方法,其中在约8小时的时段内维持所述(+) α -HTBZ的阈浓度。

[0028] 实施方案15.根据实施方案6-13中任一项所述的方法,其中在约12小时的时段内维持所述(+) α -HTBZ的阈浓度。

[0029] 实施方案16.根据实施方案6-13中任一项所述的方法,其中在约16小时的时段内维持所述(+) α -HTBZ的阈浓度。

[0030] 实施方案17.根据实施方案6-13中任一项所述的方法,其中在约20小时的时段内维持所述(+) α -HTBZ的阈浓度。

[0031] 实施方案18.根据实施方案6-13中任一项所述的方法,其中在约24小时的时段内维持所述(+) α -HTBZ的阈浓度。

[0032] 实施方案19.根据实施方案1-18中任一项所述的方法,其中所述运动机能亢进性运动障碍为迟发性运动障碍。

[0033] 实施方案20.根据实施方案1-18中任一项所述的方法,其中所述运动机能亢进性运动障碍为图雷特综合征。

[0034] 实施方案21.根据实施方案1-18中任一项所述的方法,其中所述运动机能亢进性运动障碍不为亨廷顿病。

[0035] 实施方案22.根据实施方案1-21中任一项所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂的足够量提供浓度至少为Cmax的50%的(+)α-HTBZ,每天持续至少12小时。

[0036] 实施方案23.根据实施方案1-22中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含VMAT2抑制剂的持续释放制剂。

[0037] 实施方案24.根据实施方案1-23中任一项所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂为(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯。

[0038] 实施方案25.根据实施方案24所述的方法,其中以约40mg至约80mg的每日剂量施用(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯。

[0039] 实施方案26.根据实施方案25所述的方法,其中以约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg或者约80mg的每日剂量施用(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯。

[0040] 实施方案27.根据实施方案1-23中任一项所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂为TBZ。

[0041] 实施方案28.根据实施方案1-23中任一项所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂为(+)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+)-α-HTBZ)。

[0042] 实施方案29.根据实施方案1-28中任一项所述的方法,其中所述VMAT2抑制剂是氘化的。

[0043] 实施方案30.根据实施方案29所述的方法,其中所述对象的血浆中提供的所述(+)-HTBZ是氘化的。

[0044] 通过参考以下详细描述,这些以及其它实施方案将是清楚的。为此,本文阐述了更详细地描述某些背景信息、程序、化合物和组合物的各种参考文献,并且在此将它们通过引用各自整体并入。

[0045] 本文未明确限定的术语应当具有本领域技术人员根据公开内容和上下文所给出的含义。然而,如在说明书中所使用的,除非作出相反说明,否则术语具有所指定的含义。

[0046] 贯穿本说明书,提及“一个实施方案 (one embodiment)”或者“一个实施方案 (an embodiment)”意为与所述实施方案相关描述的具体特征、结构或特性包含于至少一个实施方案中。因此,贯穿本说明书在不同位置出现的短语“在一个实施方案中 (in one embodiment)”或者“在一个实施方案中 (in an embodiment)”不一定全部指示相同的实施方案。此外,在一个或多个实施方案中,可以以任何合适的方式将具体特征、结构或者特性

进行组合。

[0047] 另外,如本说明书和所附的权利要求中所使用的,单数形式“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”和“所述(the)”包括复数指示物,除非内容另外明确规定。因此,例如提及“一个(a)非人类动物”可以指一个或多个/一种或多种非人类动物,或者多个此类动物,以及提及“一个/一种细胞”或者“所述细胞”包括指示一个或多个/一种或多种细胞以及本领域技术人员已知的其等同物(例如多个细胞)等等。当描述或者要求保护方法的步骤,并且所述步骤被描述为以特定顺序发生时,对第一步骤发生于(或者被实施于)第二步骤“之前”(即先于)的描述与如果重写为陈述第二步骤在第一步骤“之后”发生(或者被实施)具有相同的含义。当提及数字或者数值范围时,术语“约”意为提及的所述数字或数值范围是实验变化内的近似值(或者在统计学实验误差内),并且因此所述数字或者数值范围可以变化所述数字或数值范围的1%至15%。还应当注意,术语“或者”通常采用的是其包含“和/或”的含义,除非内容另外明确规定。术语“至少一个/至少一种”,例如当指示至少一种化合物或者指示至少一种组合物时,其具有与术语“一种或多种”相同的含义和理解。

[0048] 附图简要描述

[0049] 图1显示了在第8天,在预定的给药后时间,NBI-98854多剂量组研究中的患者的活性代谢物(+)α-HTBZ的平均血浆浓度数据(线性比例)。

[0050] 发明详述

[0051] 本文提供通过向对象施用一定剂量的化合物四苯喹嗪(3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮,TBZ)或其类似物,获得或者维持对象中TBZ的至少一种活性代谢物的最佳浓度,从而使治疗运动机能亢进性运动障碍(例如TD)的临床益处最优化的方法,所述化合物的一定剂量为在指定时间段内获得或维持活性代谢物(例如(+)α-HTBZ)的浓度的剂量。在本文的公开内容之前,导致对象的最佳临床益处的TBZ或其类似物的剂量似乎针对治疗的对象个体而变化。

[0052] 四苯喹嗪(XENAZINE[®])是具有VMAT2抑制活性的被批准的药剂,其为在2008年批准用于与亨廷顿病相关的舞蹈病的治疗的多巴胺消耗剂(dopamine-depleting agent)。然而,XENAZINE未被批准用于TD,并且四苯喹嗪具有严格的风险评估和减低策略(REMS)程序,仅限制其分配给亨廷顿病患者。描述了当在医师IND下用于TD和多种运动机能亢进性运动障碍的治疗时,关于四苯喹嗪的临床益处(参见,例如Ondo等,Am J Psychiatry 1999,156(8):1279-1281;Jankovic和Beach,Neurology 1997,48:359-362)。记录了四苯喹嗪对于靶向的运动机能亢进性不自主运动的有益药理作用,以及与过度单胺消耗相关的不良反应,如镇静、抑郁、静坐不能和帕金森综合征。这些关于四苯喹嗪的不良反应的发生导致了在限制性REMS程序中对个性化给药、剂量调整和治疗相关的副作用的管理的需求。

[0053] 对于临床中关于四苯喹嗪的剂量调整的需求可能是由于其广泛且可变的代谢。TBZ包含两个手性中心,并且是两种立体异构体的外消旋混合物,其在体内被快速且广泛地代谢为它的还原形式3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇,也被称为二氢四苯喹嗪(HTBZ)。HTBZ被认为以四种单独的同分异构体的形式存在:(±)α-HTBZ和(±)β-HTBZ。(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇或者(+)α-HTBZ被认为是最活跃的代谢物的绝对构型(参见,例如Kilbourn Chirality 1997 9:59-62)。由于四苯喹嗪代谢快速,以及由于

在口服施用四苯喹嗪时观察到其极低的暴露,因而四苯喹嗪的治疗效果似乎主要是由于代谢物(+)α-HTBZ和(+)β-HTBZ的作用(参见,例如Kilbourn等,Eur J Pharmacol 1995,278:249-252;Mehvar等,Drug Metabolism and Disposition 1987,15(2):250-255;Xenazine Package Insert,Biovail Laboratories International,2009)。四苯喹嗪至(±)α-HTBZ和(±)β-HTBZ的代谢在患者中高度可变(参见,例如Mehvar等,Drug Metabolism and Disposition 1987,15(2):250-255)。此外,HTBZ的这些立体异构体显示出不同的药理学(即与脱靶蛋白受体结合)(参见,例如Kilbourn等,Eur J Pharmacol 1995,278:249-252)。在积极管理患者的给药方案方面,这提供了对患者而言增加的风险的来源和对医师而言的复杂性的来源。

[0054] 本文描述的是用足够量的[+]α-二氢四苯喹嗪或其前体治疗患有运动机能亢进性运动障碍的对象的方法,所述足够量足以在特定的时间段内实现[+]α-二氢四苯喹嗪在血浆中的合适的浓度。

[0055] 在一个实施方案中,施用[+]α-二氢四苯喹嗪的酯。在一个实施方案中,所述酯为缬氨酸酯,以及化合物为(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯(NBI-98854)。在更具体的实施方案中,(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯或其盐是氘化的。

[0056] 在另一实施方案中,施用四苯喹嗪或者其药学可接受的盐。可以通过多种方法施用四苯喹嗪,包括PCT公开W0 2010/018408、W0 2011/019956和W0 2014/047167中所公开的制剂。

[0057] 在另一实施方案中,施用美国专利号8,524,733中所公开的d₆-四苯喹嗪,造成在特定的时间段内血浆中代谢物(+)α-3-异丁基-9,10-d₆-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇(氘化的(+)-α-HTBZ)或者氘化的(+)-β-HTBZ的合适的浓度。可以通过多种方法施用d₆-四苯喹嗪,包括如PCT公开W0 2014/047167中所公开的制剂。

[0058] 在一个实施方案中,用于本文所述的方法的TBZ化合物是取代的3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇化合物及其药学可接受的盐。在另一实施方案中,化合物为3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇,也被称为二氢四苯喹嗪(HTBZ),并且包括其各同分异构体((±)α-HTBZ和(±)β-HTBZ)及其药学可接受的盐。在另一具体实施方案中,HTBZ是氘化的。

[0059] 一方面,本文提供治疗运动机能亢进性运动障碍的方法,所述方法包括向需要的对象施用一定量的包含本文所述的VMAT2抑制剂的药物组合物,所述一定量足以在8小时的时段内实现每mL血浆约15ng至约60ng的(+)α-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+)-α-HTBZ)的最高血浆浓度(C_{max}),以及每mL血浆至少15ng的(+)α-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+)-α-HTBZ)的最低血浆浓度(C_{min})。

[0060] 在某些实施方案中,VMAT2抑制剂为四苯喹嗪(TBZ);(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯;氘化的TBZ;氘化的(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯;(+)α-3-异丁基-9,10-

甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇 ((+) α -HTBZ) ;或者氘化的 ((+) α -HTBZ)。

[0061] 在本文所述的方法中提及 ((+) α -HTBZ) 的血浆浓度,既包括氘化的 ((+) α -HTBZ) 又包括非氘化的 ((+) α -HTBZ)。对本领域技术人员而言显而易见的是,如果向对象施用如本文所述的氘化的VMAT2抑制剂(例如氘化的TBZ、氘化的(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯或者氘化的((+) α -HTBZ)),则在所述对象的血浆中将出现氘化的 ((+) α -HTBZ),并对其进行测量。如果向对象施用如本文所述的非氘化的VMAT2抑制剂(例如TBZ、(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯、((+) α -HTBZ)),则在所述对象的血浆中将出现非氘化的 ((+) α -HTBZ),并对其进行测量。如果向对象施用如本文所述的氘化的和非氘化的VMAT2抑制剂的组合,则所述对象的血浆中将出现氘化的和非氘化的 ((+) α -HTBZ)二者,并对这二者进行测量。

[0062] 在某些实施方案中,((+) α -HTBZ)的 C_{max} 为约15ng/mL血浆、约20ng/mL血浆、约25ng/mL血浆、约30ng/mL血浆、约35ng/mL血浆、约40ng/mL血浆、约45ng/mL血浆、约50ng/mL血浆、约55ng/mL血浆或者约60ng/mL血浆。在某些实施方案中,在8小时、12小时、16小时、20小时、24小时、28小时或者32小时的时段内,((+) α -HTBZ)的 C_{min} 为至少15ng/mL血浆、至少20ng/mL血浆、至少25ng/mL血浆、至少30ng/mL血浆或者至少35ng/mL血浆。在某些实施方案中,((+) α -HTBZ)的 C_{min} 为约15ng/mL至约35ng/mL。

[0063] 在某些实施方案中,本文提供治疗运动机能亢进性运动障碍的方法,所述方法包括向需要的对象施用一定量的包含本文所述的VMAT2抑制剂的药物组合物,所述一定量足以在8小时的时段内实现每mL血浆约15ng至约60ng的 ((+) β -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇 ((+) β -HTBZ) 的最高血浆浓度 (C_{max}),以及每mL血浆至少15ng的 ((+) β -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇 ((+) β -HTBZ) 的最低血浆浓度 (C_{min})。

[0064] 在某些实施方案中,((+) β -HTBZ)的 C_{max} 为约15ng/mL血浆、约20ng/mL血浆、约25ng/mL血浆、约30ng/mL血浆、约35ng/mL血浆、约40ng/mL血浆、约45ng/mL血浆、约50ng/mL血浆、约55ng/mL血浆或者约60ng/mL血浆。在某些实施方案中,在8小时、12小时、16小时、20小时、24小时、28小时或者32小时的时段内,((+) β -HTBZ)的 C_{min} 为至少15ng/mL血浆、至少20ng/mL血浆、至少25ng/mL血浆、至少30ng/mL血浆或者至少35ng/mL血浆。在某些实施方案中,((+) β -HTBZ)的 C_{min} 为约15ng/mL至约35ng/mL。

[0065] 在某些实施方案中,以一定量施用VMAT2抑制剂,所述量足以:i) 在8小时的时段内,实现每mL血浆约15ng至约60ng的 ((+) α -HTBZ)的 C_{max} ,和每mL血浆至少15ng的 ((+) α -HTBZ)的 C_{min} ;和/或ii) 在8小时的时段内,实现每mL血浆约15ng至约60ng的 ((+) β -HTBZ)的 C_{max} ,和每mL血浆至少15ng的 ((+) β -HTBZ)的 C_{min} 。

[0066] 在一个实施方案中,以一定量施用药物组合物,所述量足以在24小时的时段内提供约15ng/mL血浆至约60ng/mL血浆的 ((+) α -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇 ((+) α -HTBZ) 的 C_{max} ,和大约为 C_{max} 的至少33%的 C_{min} 。在另一实施方案中,以一定量施用药物组合物,所述量足以在24小时的时段内提供约15ng/mL血浆至约60ng/mL血浆的 ((+) α -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并

[2,1-a]异喹啉-2-醇((+)α-HTBZ)的C_{max},和大约为C_{max}的至少50%的C_{min}。在某些具体实施方案中,以一定量施用药物组合物,所述量足以在24小时的时段内提供约15ng/mL血浆至约60ng/mL血浆的((+)α-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+)α-HTBZ)的C_{max},和大约为C_{max}的约至少33%-50%的C_{min}。

[0067] 在其它特定实施方案中,以一定量施用药物组合物,所述量足以在12小时的时段内,提供约15ng/mL血浆至约60ng/mL血浆的((+)α-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+)α-HTBZ)的C_{max},和大约为C_{max}的至少33%的C_{min}。在另一特定实施方案中,以一定量施用药物组合物,所述量足以在12小时的时段内提供约15ng/mL血浆至约60ng/mL血浆的((+)α-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+)α-HTBZ)的C_{max},和大约为C_{max}的至少50%的C_{min}。在某些具体实施方案中,以一定量施用药物组合物,所述量足以在12小时的时段内提供约15ng/mL血浆至约60ng/mL血浆的((+)α-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+)α-HTBZ)的C_{max},和大约为C_{max}的约至少33%-50%的C_{min}。

[0068] 在另一实施方案中,向需要的对象施用一定量的药物组合物,所述量在24小时的时段内提供约15ng/mL血浆至约60ng/mL血浆的((+)α-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+)α-HTBZ)的C_{max},和约5ng/mL血浆至约30ng/mL血浆的C_{min}。在另一实施方案中,向需要的对象施用一定量的药物组合物,所述量在24小时的时段内提供约15ng/mL血浆至约60ng/mL血浆的((+)α-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+)α-HTBZ)的C_{max},和约7.5ng/mL血浆至约30ng/mL血浆的C_{min}。

[0069] 在另一方面,本文提供治疗运动机能亢进性运动障碍的方法,所述方法包括向需要的对象施用一定量的包含本文所述的VMAT2抑制剂的药物组合物,所述量足以在约8小时至约24小时的时段内提供:(i)每mL血浆约15ng至约60ng((+)α-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+)α-HTBZ)的治疗浓度范围;和(ii)每mL血浆至少15ng((+)α-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+)α-HTBZ)的阈浓度。

[0070] 在某些实施方案中,VMAT2抑制剂为四苯喹嗪(TBZ);(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯;氘化的TBZ;氘化的(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯;((+)α-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+)α-HTBZ);或者氘化的((+)α-HTBZ)。

[0071] 在某些实施方案中,治疗浓度范围为每mL血浆约15ng至约35ng,至约40ng,至约45ng,至约50ng或者至约55ng((+)α-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+)α-HTBZ))。

[0072] 在某些实施方案中,在约8小时、约12小时、约16小时、约20小时、约24小时、约28小时或者约32小时的时段内,((+)α-HTBZ)的阈浓度为约15ng/mL血浆、约20ng/mL血浆、约25ng/mL血浆、约30ng/mL血浆、约35ng/mL血浆、约40ng/mL血浆、约45ng/mL血浆、约50ng/mL血浆、

约55ng/mL血浆或者约60ng/mL血浆。在具体实施方案中,在约8小时至约24小时的时段内, (+) α -HTBZ的阈浓度为约15ng/mL至约35ng/mL。

[0073] 在另一方面,本文提供治疗运动机能亢进性运动障碍的方法,所述方法包括向需要的对象施用一定量的包含本文所述的VMAT2抑制剂的药物组合物,所述量足以在约8小时至约24小时的时段内提供:(i)每mL血浆约15ng至约60ng (+) β -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+) β -HTBZ)的治疗浓度范围;和(ii)每mL血浆至少15ng (+) β -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+) β -HTBZ)的阈浓度。

[0074] 在某些实施方案中,治疗浓度范围为每mL血浆约15ng至约35ng、约40ng、约45ng、约50ng或者约55ng (+) β -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+) β -HTBZ)。

[0075] 在某些实施方案中,在约8小时、约12小时、约16小时、约20小时或者约24小时的时段内, (+) β -HTBZ的阈浓度为约15ng/mL血浆、约20ng/mL血浆、约25ng/mL血浆、约30ng/mL血浆、约35ng/mL血浆、约40ng/mL血浆、约45ng/mL血浆、约50ng/mL血浆、约55ng/mL血浆或者约60ng/mL血浆。

[0076] 在某些实施方案中,以一定量施用本文所述的VMAT2抑制剂,所述量足以提供:A)在约8小时至约24小时的时段内,(i)每mL血浆约15ng至约60ng (+) α -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+) α -HTBZ)的治疗浓度范围;和(ii)每mL血浆至少15ng (+) α -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+) α -HTBZ)的阈浓度;和/或B)在约8小时至约24小时的时段内,(i)每mL血浆约15ng至约60ng (+) β -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+) β -HTBZ)的治疗浓度范围;和(ii)每mL血浆至少15ng (+) β -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+) β -HTBZ)的阈(或者最低)浓度。

[0077] 在具体实施方案中,用于本文所述的方法的药物组合物包含(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯。在更具体的实施方案中,化合物为二盐酸盐或二甲苯磺酸盐。

[0078] 在具体实施方案中,在本文所述的方法中,向对象施用约40mg至约80mg每日剂量的(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯(可以是氘化的或非氘化的)。在更具体的实施方案中,向对象施用约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg或者约80mg每日剂量的(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯。

[0079] 在另一实施方案中,用于本文所述的方法的药物组合物包含(+) α -3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇((+) α -HTBZ),其在一天中以多剂量施用于对象和/或作为持续释放制剂施用于对象。

[0080] 在另一实施方案中,用于本文所述的方法的药物组合物包含四苯喹嗪(TBZ),其在一天中以多剂量施用于对象和/或作为持续释放制剂施用于对象。

[0081] 在另一实施方案中,用于本文所述的方法的药物组合物包含 d_6 -四苯喹嗪(TBZ),

其在一天中以多剂量施用于对象和/或作为持续释放制剂施用于对象。

[0082] 可以通过Derangula等,Biomedical Chromatography 2013 27 (6) :792-801; Mehvar等,Drug Metabolism and Distribution 1987 15 (2) :250-55中所述的方法,以及通常通过串联质谱法测量(+)α-HTBZ、(+)β-HTBZ和本文所公开的化合物的血浆浓度。

[0083] 如本文所讨论的,本文所述的化合物及其盐可能通过抑制人单胺转运体同种型2(VMAT2)而降低中枢神经系统中单胺的供应。同样地,这些化合物及其盐可能在大范围的治疗应用中具有实用性,并且可能用于治疗由人单胺转运体同种型2的抑制引起的或者与之相关的多种病症。这些病症包括运动机能亢进性病症。在一个实施方案中,可用本文所述的化合物进行治疗的病况包括但不限于运动机能亢进性病症,如亨廷顿病、迟发性运动障碍、图雷特综合征、肌张力障碍、偏侧投掷症、舞蹈病和抽搐。在某些实施方案中,根据本文所述的方法,通过本文所述的化合物治疗的运动机能亢进性病症不包括亨廷顿病。

[0084] 可以根据本领域描述的已知有机合成技术合成本文所述的化合物。参见例如,描述包括(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯的具体化合物的合成的一般合成方案和方法的美国专利号8,039,627(在美国专利号8,039,627中称为2-1)。

[0085] 本文所述的化合物通常可被用作游离酸或游离碱。可选地,所述化合物可以以酸加成盐或者碱加成盐的形式使用。游离的氨基化合物的酸加成盐可以通过本领域众所周知的方法制备,并且可以由有机酸和无机酸形成。合适的有机酸包括:马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、甲磺酸、乙酸、三氟乙酸、草酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、扁桃酸、肉桂酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、乙醇酸、谷氨酸以及苯磺酸。合适的无机酸包括:盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸和硝酸。碱加成盐包括由羧酸阴离子形成的那些盐,并包括由有机阳离子和无机阳离子以及铵离子和其取代衍生物(例如二苄基铵、苄基铵、2-羟乙基铵等)形成的盐,所述无机阳离子如选自碱金属和碱土金属(例如,锂、钠、钾、镁、钡和钙)的那些无机阳离子。因此,术语本文所述化合物的“药学可接受的盐”意图涵盖任何以及所有可接受的盐形式。

[0086] 关于立体异构体,本文所述的化合物可以具有手性中心,并且可以以外消旋物、外消旋混合物的形式以及以单独的对映体或非对映体的形式出现。所有此类同分异构体形式均包含于本发明内,包括其混合物。此外,本文考虑,所述化合物的一些晶体形式可以以多晶型物的形式存在。此外,一些化合物也可以与水或其它有机溶剂形成溶剂合物。此类溶剂合物同样包含于本文所述的化合物的范围内。

[0087] 本领域技术人员将会理解,任何前述化合物均可以并入放射性同位素。因此,也考虑使用同位素标记的化合物,所述化合物与本文所述的那些化合物相同,其中一个或多个原子被具有与通常在自然界中发现的原子量或质量数不同的原子量或质量数的原子替代。可以并入这些化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟以及氯各自的同位素,例如但不限于²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。某些同位素标记的化合物,例如其中并入放射性同位素(如³H和¹⁴C)的那些化合物也可用于药物或底物组织分布分析。特别优选氘化的氢(³H)和碳14(¹⁴C)同位素,因为它们易于制备和检测。用较重的同位素(如氘(²H))进行的取代可以提供由较高的代谢稳定性导致的某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或者降低的剂量需求,并因此在一些情况下其可能是优选的。通常可以通过实施本领

域所实践的常规程序来制备同位素标记的化合物。

[0088] 当根据当前方案施用时,四苯喹嗪主要引起由神经元的单胺消耗导致的CNS反应(例如嗜睡、眩晕、静坐不能(不安地踱步)、嗜睡、疲劳、神经质、失眠、焦虑、帕金森综合征和抑郁)。四苯喹嗪的效果是可逆的,因而是暂时的。在人类中,四苯喹嗪快速代谢为其活性代谢物HTBZ,以使对四苯喹嗪的全身暴露实际上可忽略不计。四苯喹嗪至HTBZ的还原由羰基还原酶催化且是高度可变的,并且HTBZ具有短的半衰期。这导致了对个性化给药方案(12.5至225mg/天,每天给予1-3次)的需求。如本文所述的,由四苯喹嗪形成的HTBZ是通过结合脱靶受体而导致不同的药理学的四种立体异构体的混合物(参见,例如Kilbourn等,1995supra)。然而,实际的限制为100mg/kg/天,因为FDA要求对超过50mg的剂量进行CYP2D6测试(参见XENAZINE Package Insert,Bioavail Laboratories International,2009)。

[0089] NBI-98854 ((S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯)及其药学可接受的盐是囊泡单胺转运体2(VMAT2)抑制剂((+)α-HTBZ)的口服活性缬氨酸酯,并且其被设计为以可控的方式递送[+]α-HTBZ,伴随着降低的峰值血浆浓度和意图限制脱靶结合并允许在人类对象中的改善的安全性特征的药代动力学(PK)可变性。

[0090] VMAT2的选择性靶向和活性代谢物[+]α-HTBZ的药代动力学特征似乎提供了多巴胺释放的优选且剂量相关的调节,而无显著的血清素、去甲肾上腺素或组胺消耗的证据。当与患者既有的抗精神病药物治疗联合施用或者在抗精神病药物治疗已经中止的患者中独立施用,这应当是可能的。

[0091] 如医学领域的技术人员所理解的,术语“治疗(treat)”和“治疗(treatment)”指对象(即患者)的疾病、病症或病况的医学管理(参见,例如Stedman's Medical Dictionary)。术语“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”包含预防性(preventative)(即预防性(prophylactic))治疗或治疗性即治愈系治疗和/或缓解性治疗。因此术语“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”包括对已经发展出病况(特别是以明显的方式)的患者的治疗性治疗。治疗性治疗可以是为了减轻具体适应症的症状的对症治疗或者是为了逆转或部分逆转适应症的病况或者停止或减缓疾病的发展的病因疗法。因此,本文所述的组合物和方法可以用作,例如经一段时间的治疗性治疗,以及用于慢性疗法。此外,术语“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”包括预防性治疗,即对处于发展为上文提及的病况的风险的患者的治疗,从而降低风险。

[0092] 需要本文所述的组合物和方法的对象包括已被医学和精神病学领域的技术人员诊断为患有运动机能亢进性病症(例如迟发性运动障碍)的对象。待治疗的对象(或患者)可以是哺乳动物,包括人或非人的灵长类。所述哺乳动物可以是家养的动物,如猫或狗。

[0093] 治疗性和/或预防性益处包括,例如治疗性治疗和预防性(prophylactic)或预防性(preventative)度量的改善的临床结果,其中目标为预防或减缓或延迟(减轻)非期望的生理学变化或病症或者预防或减缓或延迟(减轻)此类病症的发展或严重性。本文的组合物的预防性施用可以开始于用多巴胺受体阻断药物如神经松弛剂进行的首次治疗。如本文所讨论的,来自对对象进行治疗的有益的或期望的临床结果包括但不限于:减少、减轻或缓解由待治疗的疾病、病况或病症导致的或与之相关的症状;症状的降低的发生;改善的生活质量;较长的无病状态(即降低对象将表现出症状的可能性或倾向,基于所述可能性或倾向作

出疾病的诊断);降低疾病的程度;稳定(即不恶化)疾病的状态;延迟或减缓疾病发展;改善或减轻疾病状态;以及可检测的或者不可检测的缓解(不论部分还是整体);和/或总生存期。“治疗”也可以意为与如果对象不接受治疗的期望的生存期相比,延长生存期。需要治疗的对象包括已经患有病况或病症的那些对象,以及倾向于患有疾病、病况或病症(例如TD或者本文所述的其它病况或病症)或者处于发展出疾病、病况或病症的风险的对象,和将要预防(即降低疾病、病症或病况发生的可能性)疾病、病况或病症的那些对象。本文所述的化合物中的任何一种的治疗有效量为向治疗的对象提供统计学或临床显著的治疗性和/或预防性益处的化合物的量。

[0094] 测定用于治疗运动机能亢进性病症的治疗剂的有效性的方法是医学和临床领域技术人员常规使用的。通过举例说明的方式,可以通过异常不自主运动量表(Abnormal Involuntary Movement Scale) (AIMS) 来诊断、监测和评估患有运动机能亢进性病症的对象。AIMS是发展于1976年的结构化神经学检查,并且已经广泛用于运动性病症的评价。它由评分为零至四数值范围的七个不同的区域不自主身体运动评级组成,其中零被评为无,并且四被评为严重。

[0095] 药物组合物

[0096] 本公开还提供包含本文所述的VMAT2抑制剂化合物中的任一种以及药学可接受的赋形剂的药物组合物,其用于治疗运动机能亢进性病症的方法。药学可接受的赋形剂是生理学和药学合适的无毒且无活性的材料或成分,其不干扰活性成分的活性;赋形剂也可被称为载体。本文所述的配制方法和赋形剂是示例性的,并且绝不是限制性的。药学可接受的赋形剂在药物领域是众所周知的,并且其描述于例如Rowe等, *Handbook of Pharmaceutical Excipients:A Comprehensive Guide to Uses,Properties, and Safety*, 5th Ed., 2006和Remington:*The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) 中。示例性的药学可接受的赋形剂包括生理pH的无菌盐水和磷酸盐缓冲盐水。可以在药物组合物中提供防腐剂、稳定剂、染料、缓冲剂等。此外,还可以使用抗氧化剂和悬浮剂。

[0097] 对于配制为液体溶液的组合物,可接受的载体和/或稀释剂包括盐水和无菌水,并且可以任选地包括抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和其它常见的添加剂。还可将组合物配制为除VMAT2抑制剂之外还包含稀释剂、分散剂和表面活性剂、粘结剂和润滑剂的丸剂、胶囊剂、颗粒剂或片剂。本领域技术人员还可以以合适的方式并根据接受的实践如以上Remington中所公开的那些来配制VMAT2抑制剂。

[0098] 在另一实施方案中,提供治疗中枢或周围神经系统的病症的方法。此类方法包括向温血动物施用足以治疗所述病况的量的本发明的化合物。在该背景下,“治疗”包括预防性施用。此类方法包括全身施用本文所述的VMAT2抑制剂,优选地以上文所讨论的药物组合物的形式。如本文所使用的,全身施用包括口服和肠胃外施用方法。对于口服施用,合适的药物组合物包括粉剂、颗粒剂、丸剂、片剂和胶囊剂以及液体剂、糖浆剂、悬浮剂和乳剂。这些组合物也可以包含调味剂、防腐剂、悬浮剂、增稠剂和乳化剂以及其它药学可接受的添加剂。对于肠胃外施用,可以将本发明的化合物制备为水性注射液,其除VMAT2抑制剂之外还可以包含缓冲剂、抗氧化剂、抑菌剂以及此类溶液中常用的其它添加剂。

[0099] 如本文所述,通常通过使用实验模型和/或临床试验来确定最佳剂量。最佳剂量可

能取决于对象的体重 (body mass)、重量、血量或者其它个体特征。例如,医学领域技术人员可以考虑对象的情况,即疾病的阶段、由疾病引起的症状的严重性、整体健康状态以及年龄、性别和体重,以及对医学领域技术人员而言显而易见的其它因素。一般而言,本文所述的化合物的量,以每kg对象体重约0.1mg至约2mg的剂量范围存在。在某些实施方案中,每日剂量为约10-150mg。通常优选足以提供有效治疗的最低剂量的使用。通常可以通过临床评估以及使用适于被治疗或预防的病况的分析来监测对象的治疗有效性,所述评估和分析方法(例如AIMS评估)对于本领域技术人员而言是熟悉的,并且在本文进行了描述。可以通过测定生物体液中所述化合物的浓度来监测施用于对象的化合物的浓度,所述生物体液例如血液、血液部分(例如血浆、血清)和/或尿和/或来自对象的其它生物样品。可以使用用于检测所述化合物的本领域实践的任何方法来测量治疗方案期间化合物的浓度。

[0100] 四苯喹嗪和 d_6 -四苯喹嗪的持续释放制剂在本领域是已知的。持续释放药物组合物描述于PCT公开WO 2010/018408、WO 2011/019956和WO2014/047167中。

[0101] 可以通过有效递送有效量的组合物的数种途径中的任何一种,向需要的对象施用包含本文描述的VMAT2抑制剂化合物中的至少一种的本文所述的药物组合物。此类施用途径包括,例如口服施用、肠胃外施用、肠内施用、直肠施用、鼻内施用、颊部施用、舌下施用、肌肉内施用以及经皮施用。

实施例

[0102] 实施例1

[0103] 人临床试验-NBI-98854

[0104] 来自施用12.5mg/天至100mg/天重复剂量的(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯的TD对象的临床数据显示该药物通常耐受良好。效力与活性代谢物[+]α-二氢四苯喹嗪的浓度相关。暴露-应答分析显示血浆中30ng/mL的浓度是合适的目标。血浆中高于60ng/mL的暴露提供少量增加的益处,但是增加了不良事件的风险,这反映了VMAT2药理学的扩展。低于15ng/mL的暴露在一般TD群体中是次优的。

[0105] 将来源于(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯的2期临床研究的视频评级的观察到的暴露和异常不自主运动量表(AIMS)用于暴露-应答关系的发展。将总共96名患者随机化为安慰剂组(N=41)和(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯组(25mg、50mg或75mg,N=45)。38名接受(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯的患者具有可用于代谢物[+]α-二氢四苯喹嗪的PK数据。因此,将来自总共79名患者(41名安慰剂患者和38名暴露于药物的患者)的数据用于暴露-AIMS分析。可以获得来源于各患者的基线和第6周的视频评级的AIMS。将第6周与基线的百分比变化用作应答度量。可以获得各患者在第6周在约 T_{max} 时抽取的试样的[+]α-二氢四苯喹嗪浓度,并且可将该 C_{max} 稳定状态(ss)用作暴露度量。

[0106] 基于第6周的 C_{max} ss,将具有可计量的[+]α-二氢四苯喹嗪浓度的患者分为四组。计算各组的平均 C_{max} ss和从基线的平均AIMS降低。如下表所示,将这些组与安慰剂患者进

行比较。

	平均血浆浓度 ([+]α-HTBZ 的 Cmax ss, ng/mL)	平均 AIMS 降低- % (第 6 周相对于基线)
	安慰剂组 0	2
[0107]	第 1 组 15	33
	第 2 组 29	70
	第 3 组 42	65
	第 4 组 93	52

[0108] 可以看出,安慰剂患者在第6周的时间点的AIMS与基线读数基本类似。第1组患者(不管施用的NBI-98854剂量如何,在第6周的时间点显示出最低的[+]α-HTBZ Cmax ss的那些患者)显示出大约15ng/mL的[+]α-HTBZ的平均Cmax ss和AIMS大约33%的中度降低。下一组患者显示出大约29ng/mL的[+]α-HTBZ的平均Cmax ss和AIMS从基线读数大约70%的最大降低。如通过相对于第2组患者的平均AIMS评分的降低所测量的,在下2组中达到最高[+]α-HTBZ浓度的患者未实现TD症状的任何更大的减轻。

[0109] 实施例2

[0110] 在NBI-98854治疗的患者中[+]α-HTBZ的血浆阈浓度的维持

[0111] 使多剂量组中的患者(对于50mg剂量组,n=13;对于100mg剂量组,n=4)口服施用50mg或100mg剂量的NBI-98854,每天一次,持续8天。在第8天,在预定的给药后时间(0hr、2hr、4hr、6hr、8hr、12hr、16hr、24hr、48hr、96hr和120hr)收集单个对象的(+)-HTBZ血浆浓度数据,并将其表示为平均血浆浓度数据(线性比例)(参见图1)。在第8天,对于这两种剂量,(+)-HTBZ的T_{max}的中值时间均为大约4.0小时。在达到最大浓度(C_{max})之后,(+)-HTBZ的血浆浓度出现下降,并显示出大约21小时(50mg剂量)和大约19小时(100mg剂量)的表观t_{1/2}。如图1所示,在约8小时至约24小时的时段内,50mg剂量的NBI-98854表现出维持每mL血浆约15ng至约60ng(+)-HTBZ的期望的治疗浓度范围,这在约15ng/mL的阈浓度之上。

[0112] 根据35 U.S.C. §119 (e),本申请要求于2014年5月6日提交的美国临时申请号61/989,240的权益,将该申请通过引用整体并入本文。

[0113] 可将以上所述的各实施方案进行组合,以提供其它实施方案。将本说明书中参考的和/或申请数据表中列出的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请以及非专利出版物通过引用整体并入本文。如果必要,可对实施方案的方面进行修改,以采用不同专利、申请和出版物中的概念,从而提供其它实施方案。

[0114] 可以根据以上详细描述,对实施方案作出这些和其它改变。一般而言,在下述权利要求中,使用的术语不应被解释为将权利要求限制为本说明书和权利要求书中公开的具体实施方案,而应被解释为包括所有可能的实施方案以及被授权的此权利要求的等同物的全部范围。因此,权利要求不受本公开的限制。

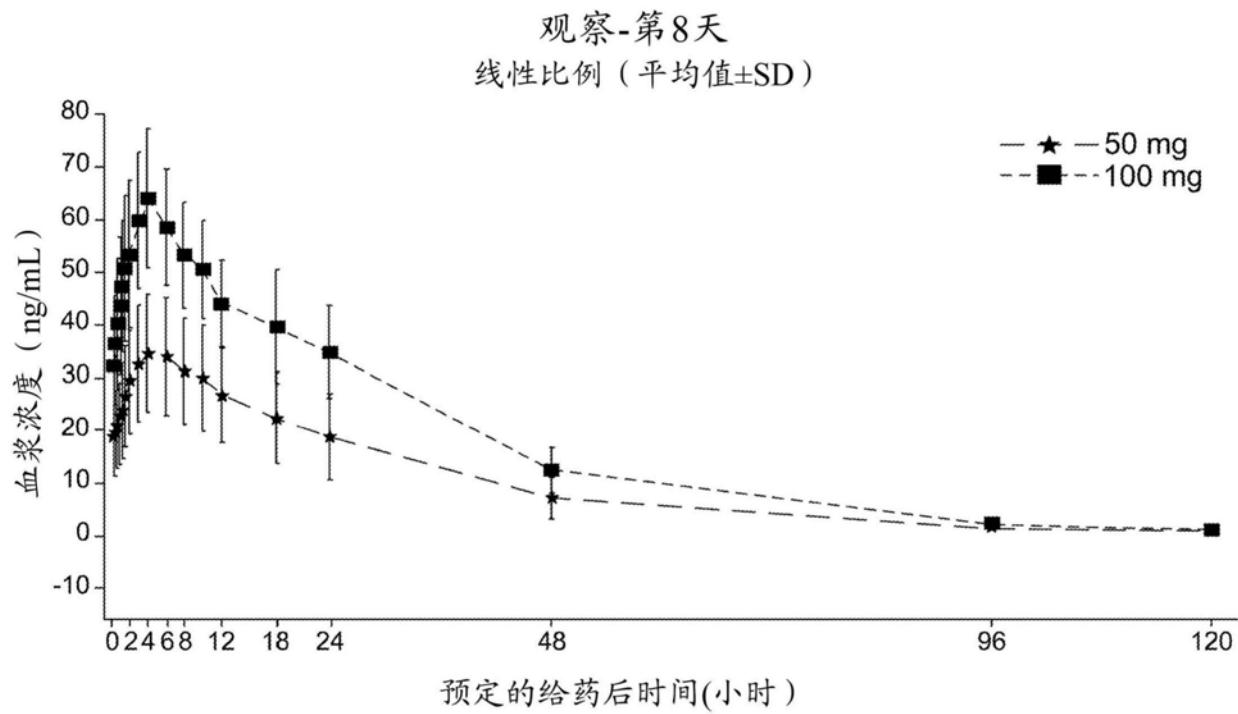


图1