

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091397 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.09.04

(22) Дата подачи заявки
2014.01.28

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) БЕНЗОХИНОЛОНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ VMAT2

(31) 61/758,861

(32) 2013.01.31

(33) US

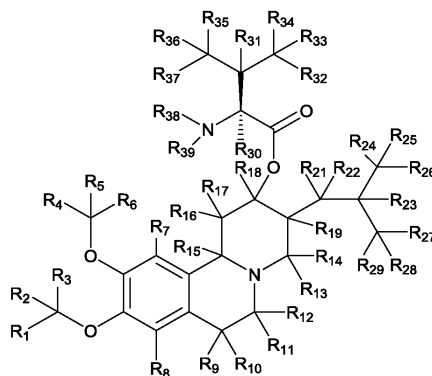
(62) 201500801; 2014.01.28

(71) Заявитель:
АУСПЕКС ФАРМАЦЕТИКАЛС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Соммер Андреас, Чжан Чэнчжи (US)

(74) Представитель:
Рыбина Н.А., Рыбин В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым бензохинолоновым ингибиторам VMAT2, их фармацевтическим композициям и способам их применения.



Формула II

A1

202091397

202091397

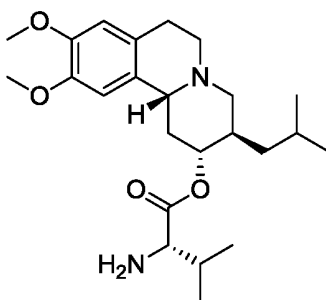
A1

БЕНЗОХИНОЛОНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ VMAT2

[0001] Данная заявка заявляет преимущество приоритета предварительной заявки на патент США № 61/758861, поданной 31 января 2013 года, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки, как если бы она была приведена в данном документе во всей своей полноте.

[0002] Раскрытые в данном документе соединения относятся к новым бензохинолоновым соединениям и композициям, а также их применению в качестве фармацевтических препаратов для лечения расстройств. Также предусмотрены способы ингибирования активности VMAT2 у субъекта для лечения расстройств, таких как хронические гиперкинетические двигательные расстройства, болезнь Хантингтона, гемибаллизм, хоря, связанная с болезнью Хантингтона, старческая хоря, расстройства, характеризующиеся тиком, поздняя дискинезия, дистония, синдром Туретта, депрессия, рак, ревматоидный артрит, психоз, рассеянный склероз, астма, леводопа-индуцированная дискинезия при болезни Паркинсона, двигательные расстройства и вызывающее оппозиционное расстройство.

[0003] NBI-98854 (№ по CAS 1025504-59-9), (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноат, представляет собой ингибитор VMAT2. NBI-98854 в настоящее время находится на стадии исследования в отношении лечения двигательных расстройств, в том числе поздней дискинезии. WO 2008058261; WO 2011153157 и US 8039627. NBI-98854, валиновый сложный эфир (+)- α -дигидротетрабеназина, у людей медленно гидролизуеться до (+)- α -дигидротетрабеназина, который представляет собой активный метаболит тетрабеназина, который в настоящее время применяют для лечения болезни Хантингтона. Savani et al., *Neurology* **2007**, 68(10), 797; и Kenney et al., *Expert Review of Neurotherapeutics* **2006**, 6(1), 7-17.

**NBI-98854**

[0004] Дигидротетрабеназин, образованный посредством гидролиза валинового сложного эфира NBI-98854, подвергаются интенсивному окислительному метаболизму, в том числе O-деметилованию метоксильных групп, а также гидроксильному метаболитизму изобутильной группы (Schwartz et al., *Biochem. Pharmacol.*, **1966**, *15*, 645-655). Побочные действия, потенциально связанные с введением NBI-98854, включают в себя злокачественный нейролептический синдром, сонливость, усталость, нервозность, тревогу, бессонницу, тревожное возбуждение, спутанность сознания, ортостатическую гипотензию, тошноту, головокружение, депрессию и паркинсонизм.

Кинетический изотопный эффект дейтерия

[0005] Для выведения чужеродных веществ, таких как терапевтические средства, животный организм экспрессирует различные ферменты, такие как ферменты цитохром P₄₅₀ (CYP), эстеразы, протеазы, редуктазы, дегидрогеназы и моноаминоксидазы, для реакции с и превращением таких чужеродных веществ в более полярные промежуточные соединения или метаболиты для выведения с мочой. Такие метаболические реакции часто предусматривают окисление связи углерод-водород (C-H) с образованием связи либо углерод-кислород (C-O), либо углерод-углерод (C-C)л. Полученные в результате метаболиты могут быть стабильными или нестабильными при физиологических условиях и могут значительно отличаться фармакокинетическими, фармакодинамическими профилями, а также профилями острой и долгосрочной токсичности относительно родоначальных соединений. Для большинства лекарственных

средств такие процессы окисления, как правило, являются быстрыми и, в конечном счете, приводят к введению многократных или высоким суточным дозам.

[0006] Взаимосвязь между энергией активации и скоростью реакции может быть выражена количественно с помощью уравнения Аррениуса, $k = Ae^{-E_{act}/RT}$. Уравнением Аррениуса утверждается то, что при заданной температуре скорость химической реакции экспоненциально зависит от энергии активации (E_{act}).

[0007] Переходное состояние в реакции представляет собой кратковременное состояние вдоль реакционного пути, при котором исходные связи растягиваются до своего предела. По определению энергия активации E_{act} для реакции представляет собой энергию, необходимую для достижения переходного состояния данной реакции. Как только переходное состояние достигается, молекулы могут либо возвращаться в исходные реагирующие вещества, либо образовывать новые связи, что приводит к образованию продуктов реакции. Катализатор способствует процессу реакции посредством снижения энергии активации, что приводит к переходному состоянию. Ферменты являются примерами биологических катализаторов.

[0008] Прочность связи углерод-водород прямо пропорциональна абсолютной величине колебательной энергии основного состояния связи. Данная колебательная энергия зависит от массы атомов, которые образуют связь, и повышается, как только масса одного или нескольких атомов, образующих связь, увеличивается. Поскольку дейтерий (D) имеет массу в два раза большую массы протия (^1H), связь C-D является более прочной, нежели соответствующая связь C- ^1H . Если связь C- ^1H разрывается в ходе стадии задания скорости при химической реакции (то есть стадии с наивысшим значением энергии переходного состояния), то замещение дейтерия протием будет вызывать снижение скорости реакции. Данное явление известно как кинетический изотопный эффект дейтерия (DKIE). Величина DKIE может быть выражена как отношение скоростей заданной реакции, при которой связь C- ^1H разрывается, и аналогичной реакции, при которой протий замещен дейтерием. DKIE может варьироваться от приблизительно 1 (изотопный эффект отсутствует) до очень

больших числовых значений, таких как 50 или более. Замещение водорода тритием обеспечивает получение еще более крепкой связи, нежели с дейтерием, и достижение численно больших изотопных эффектов.

[0009] Дейтерий (^2H или D) представляет собой стабильный и нерадиоактивный изотоп водорода, который имеет массу примерно в два раза большую массы протия (^1H), наиболее распространенного изотопа водорода. Оксид дейтерия (D_2O или “тяжелая вода”) по внешнему виду и вкусу похож на H_2O , но имеет отличные физические свойства.

[0010] Когда чистый D_2O дают грызунам, его легко поглощают. Количество дейтерия, необходимое для индукции токсичности, чрезвычайно велико. При замене приблизительно 0-15% воды в организме D_2O животные были здоровыми, но были неспособными набирать вес настолько быстро, как в контрольной (необработанной) группе. При замене приблизительно 15-20% воды в организме D_2O животные становились возбудимыми. При замене приблизительно 20-25% воды в организме D_2O животные становились возбудимыми настолько, что их хватало частые судороги при возбуждении. Появлялись повреждения кожи, язвы на лапах и мордах, а также некроз хвостов. Также животные становились очень агрессивными. При замене приблизительно 30% воды в организме D_2O животные отказывались от еды и становились вялыми. Их вес тела резко падал, а их значения скорости метаболизма падали значительно ниже нормальных значений, при этом смерть возникала при от приблизительно 30 до приблизительно 35% замене D_2O . Эффекты являются обратимыми, если не более тридцати процентов прежнего веса тела были потеряны из-за D_2O . Исследования также показали, что применение D_2O может задерживать рост раковых клеток и повышать цитотоксичность некоторых антибластомных средств.

[0011] Дейтерирование фармацевтических препаратов для улучшения фармакокинетики (PK), фармакодинамики (PD), а также профилей токсичности было продемонстрировано ранее с некоторыми классами лекарственных средств. Например, ДКИЕ применяли для повышения гепатотоксичности галотана, вероятно, за счет ограничения продуцирования реакционноспособных частиц, таких как трифторацетилхлорид. Однако данный способ не может быть

применим для всех классов лекарственных средств. Например, включение дейтерия может привести к метаболическому переключению. Метаболическое переключение происходит, когда ксеногены, секвестрированные ферментами фазы I, временно связываются и повторно связываются в разнообразных конформациях перед химической реакцией (к примеру, окисления).

Метаболическое переключение обеспечивается относительно большим размером связывающих карманов в большинстве ферментов фазы I и смешанным характером большинства метаболических реакций. Метаболическое переключение может приводить к различным соотношениям известных метаболитов, а также совершенно новых метаболитов. Данный новый метаболический профиль может обеспечивать большую или меньшую токсичность. Такие сложности не являются очевидными и не являются предсказуемыми *априори* для любого класса лекарственных средств.

[0012] NBI-98854 представляет собой ингибитор VMAT2. На связях углерод-водород в NBI-98854 предусмотрено встречающееся в природе распределение изотопов водорода, а именно ^1H или протия (приблизительно 99,9844%), ^2H или дейтерия (приблизительно 0,0156%) и ^3H или трития (в диапазоне от приблизительно 0,5 до 67 атомов трития на 10^{18} атомов протия). Повышенные уровни включения дейтерия могут вызвать выявляемый кинетический изотопный эффект дейтерия (DKIE), который может влиять на фармакокинетический, фармакологический и/или токсикологический профили такого NBI-98854 по сравнению с соединением с встречающимися в природе уровнями дейтерия.

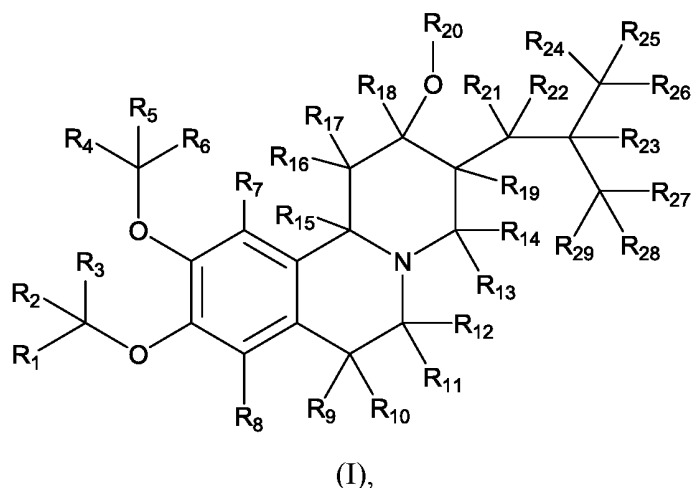
[0013] Исходя из открытий, сделанных в нашей лаборатории, а также принимая во внимание данные из литературы, NBI-98854 метаболизирует у людей по изобутильным и метоксильным группам. Нынешний подход обладает потенциалом предотвращения метаболизма по таким участкам. Другие участки в молекуле также могут подвергаться преобразованиям, приводящим к метаболитам с все еще неизвестными фармакологией/токсикологией. Ограничение продуцирования таких метаболитов обладает потенциалом для снижения опасности введения таких лекарственных средств и может даже обеспечивать возможность применения повышенной дозы и/или повышенную

эффективность. Все из таких преобразований можно осуществить посредством полиморфно экспрессируемых ферментов, усиливающих межиндивидуальные колебания. Кроме того, некоторые расстройства наилучшим образом поддаются лечению, когда субъект принимает лекарственное средство круглосуточно или в течение продолжительного периода времени. Для всех вышеуказанных причин лекарственный препарат с более длительным периодом полувыведения может привести в результате к большей эффективности и снижению расходов.

Различные паттерны дейтерирования могут применяться для (a) уменьшения или выведения нежелательных метаболитов, (b) увеличения периода полувыведения родоначального лекарственного средства, (c) уменьшения числа доз, необходимых для достижения желаемого эффекта, (d) уменьшения количества дозы, необходимой для достижения желаемого эффекта, (e) повышения образования активных метаболитов, если какие-либо образуются, (f) снижения продуцирования вредных метаболитов в конкретных тканях и/или (g) создания более эффективного лекарственного средства и/или более безопасного лекарственного средства для полипрогмазии, при этом полипрогмазия является преднамеренной или непреднамеренной. Подходы с применением дейтерирования обладают мощным потенциалом для замедления метаболизма NBI-98854 и ослабления межиндивидуальных колебаний.

[0014] Были открыты новые соединения и фармацевтические композиции, для некоторых из которых было обнаружено ингибирование VMAT2, вместе со способами синтеза и применения соединений, в том числе способами для лечения VMAT2-опосредованных расстройств у пациента посредством введения соединений.

[0015] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения характеризуются структурной формулой I:



или ее солью, где

R_1 - R_{19} и R_{21} - R_{29} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и дейтерия;

R_{20} выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, $-C(O)O$ -алкила и $-C(O)-C_{1-6}$ алкила, или группы, расщепляемой при физиологических условиях, где указанный алкил или C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-NH-C(NH)NH_2$, $-CO_2H$, $-CO_2$ алкила, $-SH$, $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, фенила, $-OH$, 4-гидроксифенила, имидазолила и индолила, и любой заместитель R_{20} дополнительно необязательно замещен дейтерием; и

по меньшей мере один из R_1 - R_{29} представляет собой дейтерий или содержит дейтерий.

[0016] Некоторые соединения, раскрытые в данном документе, могут обладать полезной ингибирующей VMAT2 активностью и могут применяться при лечении или профилактике расстройств, при которых VMAT2 принимает активное участие. Таким образом, определенные варианты осуществления также предусматривают фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений, раскрытых в данном документе, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, а также способы получения и применения соединений и композиций. Определенные варианты осуществления предусматривают способы ингибирования VMAT2. Другие варианты

осуществления предусматривают способы лечения VMAT2-опосредованных расстройств у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или композиции согласно настоящему изобретению. Также предусмотрено применение некоторых соединений, раскрытых в данном документе, при изготовлении лекарственного препарата для предупреждения или лечения расстройства, ослабляемого посредством ингибирования VMAT2.

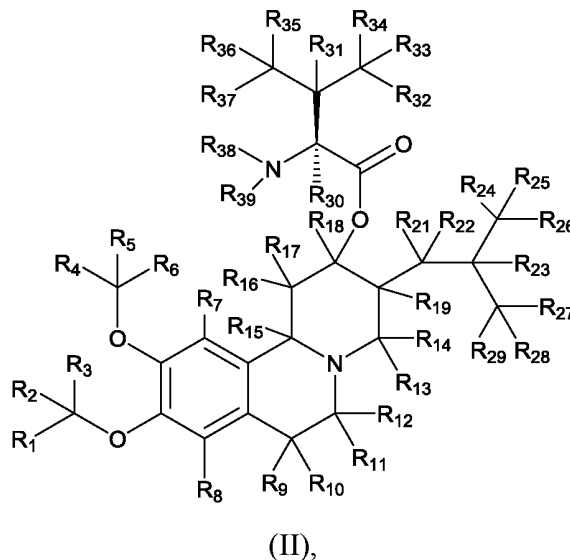
[0017] Соединения, раскрытые в данном документе, также могут содержать менее распространенные изотопы для других элементов, в том числе без ограничения ^{13}C или ^{14}C для углерода, ^{33}S , ^{34}S или ^{36}S для серы, ^{15}N для азота и ^{17}O или ^{18}O для кислорода.

[0018] В определенных вариантах осуществления при применении соединения, раскрытого в данном документе, пациент может подвергаться воздействию максимум до приблизительно 0,000005% D_2O или приблизительно 0,00001% DHO , при условии, что все связи C-D в соединении, как раскрыто в данном документе, метаболизируются и происходит высвобождение D_2O или DHO . В определенных вариантах осуществления уровни D_2O , представленные как вызывающие токсичность у животных, значительно выше, нежели даже максимальное предельное значение воздействия, вызванного введением обогащенного дейтерием соединения, раскрытого в данном документе. Таким образом, в определенных вариантах осуществления обогащенное дейтерием соединение, раскрытое в данном документе, не может вызвать какой-либо дополнительной токсичности вследствие образования D_2O или DHO при метаболизме лекарственного средства.

[0019] В определенных вариантах осуществления дейтерированные соединения, раскрытые в данном документе, поддерживают полезные аспекты соответствующих изотопно необогащенных молекул при значительном увеличении максимальной переносимой дозы, снижении токсичности, увеличении периода полувыведения ($T_{1/2}$), снижении максимальной концентрации в плазме (C_{max}) минимальной эффективной дозы (MED), снижении эффективной дозы и, таким образом, снижении не связанной с механизмом

токсичности и/или снижении вероятности взаимодействий лекарственное средство-лекарственное средство.

[0020] В определенных вариантах осуществления соединения, раскрытое в данном документе, представляет собой соединение структурной формулы II,



или его соль, или стереоизомер, где:

R_1 - R_{19} и R_{21} - R_{39} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и дейтерия;

по меньшей мере один из R_1 - R_{19} и R_{21} - R_{39} представляет собой дейтерий.

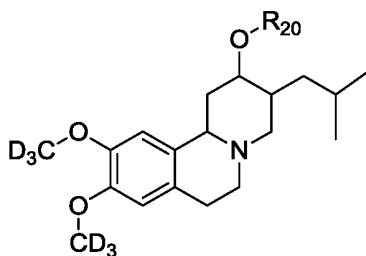
[0021] В определенных вариантах осуществления соединения формулы I характеризуются (+)-альфа-стереохимией.

[0022] В определенных вариантах осуществления соединения формулы I характеризуются (-)-альфа-стереохимией.

[0023] В дополнительных вариантах осуществления соединения формулы I характеризуются (+)-бета-стереохимией.

[0024] В дополнительных вариантах осуществления соединения формулы I характеризуются (-)-бета-стереохимией.

[0025] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения характеризуются структурной формулой III,



(III),

или ее солью, или стереоизомером, где

R_{20} выбран из группы, состоящей из $-C(O)O$ -алкила и $-C(O)-C_{1-6}$ алкила, или группы, расщепляемой при физиологических условиях, где указанный алкил или C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-NH-C(NH)NH_2$, $-CO_2H$, $-CO_2$ алкила, $-SH$, $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, фенила, $-OH$, 4-гидроксифенила, имидазолила и индолила, и любой заместитель R_{20} дополнительно необязательно замещен дейтерием.

[0026] В еще дополнительных вариантах осуществления соединения формулы I представляют собой смесь альфа- и бета-стереоизомеров. В еще дополнительных вариантах осуществления отношение альфа/бета-стереоизомеров составляет по меньшей мере 100:1, по меньшей мере 50:1, по меньшей мере 20:1, по меньшей мере 10:1, по меньшей мере 5:1, по меньшей мере 4:1, по меньшей мере 3:1 или по меньшей мере 2:1. В еще дополнительных вариантах осуществления отношение бета/альфа-стереоизомеров составляет по меньшей мере 100:1, по меньшей мере 50:1, по меньшей мере 20:1, по меньшей мере 10:1, по меньшей мере 5:1, по меньшей мере 4:1, по меньшей мере 3:1 или по меньшей мере 2:1.

[0027] Все публикации и ссылки, упоминаемые в данном документе, прямо включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Однако в отношении аналогичных или идентичных терминов, находящихся как во включенных публикациях или по ссылкам, так и таковых, ясно приведенных или определенных в данном документе, то такие определения терминов или значения, ясно приведенные в данном документе, следует контролировать во всех отношениях.

[0028] Применяемые в данном документе термины имеют значения, указанные ниже.

[0029] Формы единственного числа могут относиться к множеству изделий, если не указано иное.

[0030] Термин “приблизительно”, применяемый в данном документе, предназначен для оговорки численных значений, с помощью которого их изменяют, обозначая такое значение как переменное в пределах допустимой погрешности. Если не задана определенная допустимая погрешность, такая как стандартное отклонение для среднего значения, приведенного на графике или в таблице с данными, то под термином “приблизительно” следует понимать диапазон, который может включать в себя приведенные значения, и диапазон, который может быть включен точно так же, полученный за счет округления в большую или меньшую сторону до такой цифры с учетом значащих цифр.

[0031] Если раскрывают диапазоны значений и применяют обозначение “от n_1 ... до n_2 ” или “ n_1 - n_2 ”, где n_1 и n_2 представляют собой числа, то если не указано иное, данное обозначение предназначено для включения собственно чисел и диапазона между ними. Данный диапазон может быть целочисленным или сквозным между конечными значениями и включать их.

[0032] Термин “обогащение дейтерием” относится к процентному отношению включения дейтерия в заданном положении в молекуле вместо водорода. Например, обогащение дейтерием на 1% в заданном положении означает, что 1% молекул во взятом образце содержит дейтерий в указанном положении. Поскольку встречающееся в природе распределение дейтерия составляет приблизительно 0,0156%, обогащение дейтерием в каком-либо положении в соединении, синтезированном с применением необогащенных исходных веществ, составляет приблизительно 0,0156%. Обогащение дейтерием можно определить с применением традиционных аналитических способов, известных специалисту в данной области, в том числе с применением масс-спектрометрии и ядерной магнитно-резонансной спектроскопии.

[0033] Термин “представляет/представляют собой дейтерий” при применении для описания заданного положения в молекуле, такого как R_1 - R_{29} или символ

“D”, при применении для представления заданного положения на изображении молекулярной структуры означает, что указанное положение обогащено дейтерием при распределении, выше встречающегося в природе распределения дейтерия. В одном варианте осуществления обогащение дейтерием составляет не менее чем приблизительно 1%, в другом составляет не менее чем приблизительно 5%, в другом составляет не менее чем приблизительно 10%, в другом составляет не менее чем приблизительно 20%, в другом составляет не менее чем приблизительно 50%, в другом составляет не менее чем приблизительно 70%, в другом составляет не менее чем приблизительно 80%, в другом составляет не менее чем приблизительно 90% или в другом составляет не менее чем приблизительно 98% дейтерия в указанном положении.

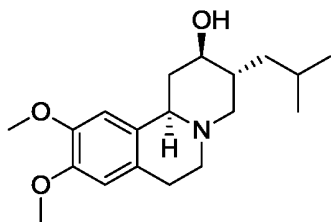
[0034] Термин “изотопное обогащение” относится к процентному отношению включения менее распространенного изотопа элемента в заданном положении в молекуле вместо более распространенного изотопа элемента.

[0035] Термин “изотопно необогащенный” относится к молекуле, в которой процентные отношения различных изотопов являются практически такими же, как процентные отношения, встречающиеся в природе.

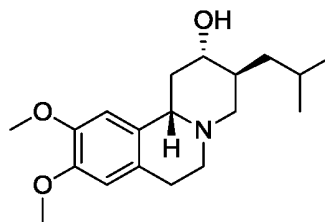
[0036] В соединениях, раскрытых в данном документе, существуют центры асимметрии. Такие центры обозначают символами “R” или “S” в зависимости от конфигурации заместителей вокруг хирального атома углерода. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все стереохимические изомерные формы, в том числе диастереоизомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также d-изомеры и l-изомеры и их смеси. Отдельные стереоизомеры соединений могут быть получены синтетически из коммерчески доступных исходных веществ, которые содержат хиральные центры, или посредством получения смеси энантиомерных продуктов с последующим разделением, таким как превращение в смесь диастереоизомеров с последующим разделением или перекристаллизацией, хроматографических методик, прямого разделения энантиомеров на колонках для хиральной хроматографии или посредством какого-либо подходящего способа, известного из уровня техники. Исходные соединения с определенной стереохимией являются либо коммерчески

доступными, либо могут быть получены и выделены с помощью методик, известных из уровня техники. Дополнительно, соединения, раскрытые в данном документе, могут существовать в виде геометрических изомеров. Настоящее изобретение включает все цис-, транс-, син-, анти-, entgegen- (E) и zusammen- (Z) изомеры, а также их подходящие смеси. Дополнительно, соединения могут существовать в виде таутомеров; причем все таутомерные изомеры предусмотрены настоящим изобретением. Дополнительно, соединения, раскрытые в данном документе, могут существовать в несольватированной, а также сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. В общем, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам.

[0037] Термины “альфа-дигидротетрабеназин”, “ α -дигидротетрабеназин” или термины “альфа” или “альфа-стереоизомер” или символ “ α ”, применяемые по отношению к дигидротетрабеназину, относятся либо к стереоизомерам дигидротетрабеназина со структурными формулами, показанными ниже, либо их смеси:

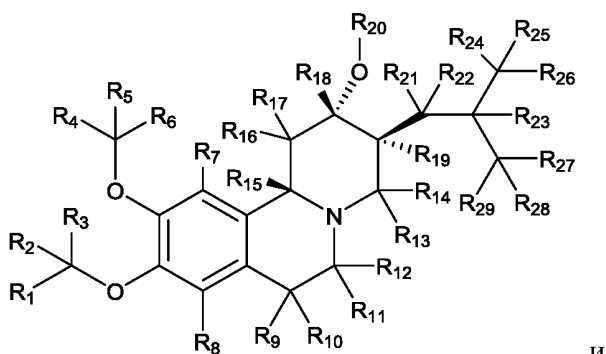


(+)-альфа-дигидротетрабеназин,

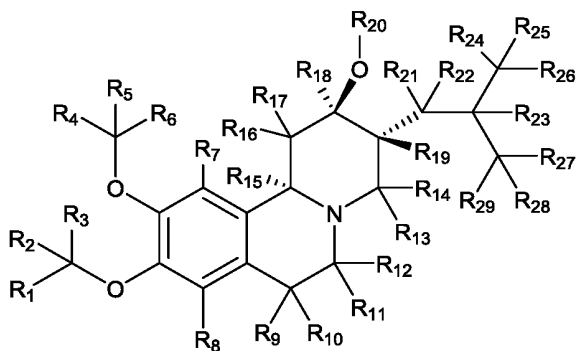


(-)-альфа-дигидротетрабеназин.

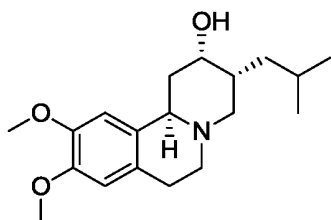
[0038] Термины “альфа” или “альфа-стереоизомер” или символ “ α ”, применяемые по отношению к соединению формулы I, относятся либо к стереоизомерам соединений формулы I, показанным ниже, либо к их смеси:



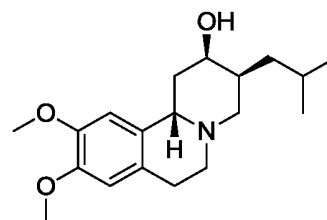
И



[0039] Термины “бета-дигидротетрабеназин”, “ β -дигидротетрабеназин” или термины “бета” или “бета-стереоизомер” или символ “ β ”, применяемые по отношению к дигидротетрабеназину, относятся либо к стереоизомерам дигидротетрабеназина со структурными формулами, показанными ниже, либо их смеси:

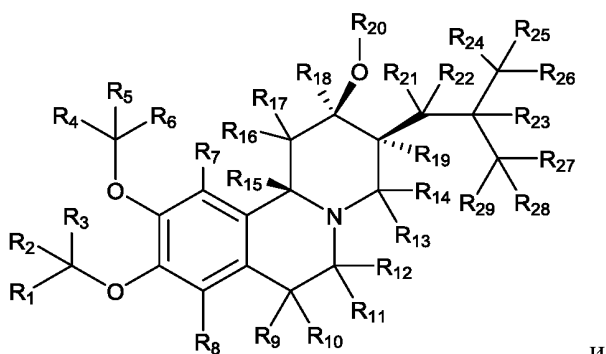


(+)-бета-дигидротетрабеназин,

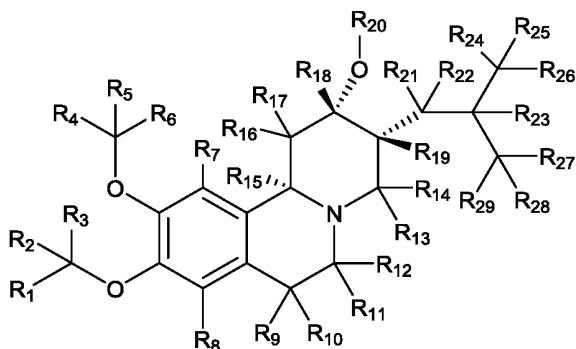


(-)-бета-дигидротетрабеназин.

[0040] Термины “бета” или “бета-стереоизомер” или символ “ β ”, применяемые по отношению к соединению формулы I, относятся либо к стереоизомерам соединений формулы I, показанным ниже, либо к их смеси:



И



[0041] Термин “связь” относится к ковалентной связи между двумя атомами или двумя фрагментами, причем атомы, соединенные посредством связи, рассматриваются как часть более крупной подструктуры. Связь может быть одинарной, двойной или тройной, если не указано иное. Пунктирная линия между двумя атомами на изображении молекулы указывает на то, что дополнительная связь может присутствовать или отсутствовать в данном положении.

[0042] Термин “расстройство”, применяемый в данном документе, приведен, как правило, как синонимический и применяется взаимозаменяемо с терминами “заболевание”, “синдром” и “состояние” (а именно медицинское состояние) в том смысле, что он отражает все ненормальные состояния организма человека или животного или одной из его частей, которые осложняют нормальное функционирование, при этом обычно проявляется за счет отличительных признаков и симптомов.

[0043] Термины “лечить”, “осуществлять лечение” и “лечение” предназначены для включения облегчения или устранения расстройства или одного или нескольких симптомов, связанных с расстройством; или облегчения

или устранения причины(причин) расстройства как такового. Применяемая в данном документе ссылка на “лечение” расстройства предназначена для включения предупреждения. Термины “предупреждать”, “осуществлять предупреждение” и “предупреждение” относятся к способу задерживания или предотвращения дебюта расстройства и/или его сопутствующих симптомов, предохранения субъекта от приобретения расстройства или снижения риска к приобретению расстройства у субъекта.

[0044] Термин “терапевтически эффективное количество” относится к количеству соединения, которое при введении является достаточным для предупреждения развития или облегчения в некоторой степени одного или нескольких симптомов расстройства, подлежащих лечению. Термин “терапевтически эффективное количество” также относится к количеству соединения, которое является достаточным для выявления биологического или медицинского ответа клетки, ткани, системы, животного или человека, который подлежит обнаружению исследователем, ветеринаром, врачом или клиницистом.

[0045] Термин “субъект” относится к животному, в том числе без ограничения к приматам (к примеру, человеку, обезьяне, шимпанзе, горилле и т. п.), грызунам (к примеру, крысам, мышам, песчанкам, хомякам, хорькам и т. п.), зайцеобразным, свинье (к примеру, поросенку, миниатюрному поросенку), лошади, собаке, кошке и т. п. Термины “субъект” и “пациент” в данном документе применяют взаимозаменяемо при ссылке, например, на субъект, относящийся к млекопитающим, такой как пациент-человек.

[0046] Термин “комбинированная терапия” означает введение двух или более терапевтических средств для лечения терапевтического расстройства, описанного в настоящем раскрытии. Такое введение охватывает совместное введение таких терапевтических средств при практически одновременном приеме, например, в одной капсуле с фиксированным отношением активных ингредиентов или во множестве, отдельных капсул для каждого активного ингредиента. Кроме того, такое введение также охватывает применение каждого типа терапевтического средства при последовательном приеме. В любом случае при схеме лечения будут обеспечиваться благоприятные эффекты комбинации

лекарственных средств при осуществлении лечения расстройств, описанных в данном документе.

[0047] Термин "стереотипированное" относится к повторяющемуся поведению, которое проявляется повторно с незначительным отклонением или, реже, в виде сложных последовательностей движений.

[0048] Термин "вызывающее оппозиционное расстройство" или "ODD" относится к психиатрическому расстройству, характеризующемуся агрессивностью и склонностью к намеренному надоеданию и раздражению окружающих. Согласно руководствам по диагностике вызывающее оппозиционное расстройство характеризуется повторяющимся паттерном вызывающего, непослушного, враждебного и отрицательного поведения по отношению к авторитетным лицам. В одном варианте осуществления вызывающее оппозиционное расстройство наблюдается в течение по меньшей мере шести месяцев. В одном варианте осуществления вызывающее оппозиционное расстройство наблюдается более часто, нежели у остальных детей на том же уровне развития. В одном варианте осуществления для диагностики вызывающего оппозиционного расстройства дети должны проявлять четыре или более из следующих симптомов: (1) часто не сдерживаются, (2) часто спорят со взрослыми, (3) часто активно проявляют неповиновение или отклоняют требования или правила взрослых, (4) часто винят окружающих в своем плохом поведении или ошибках, (5) часто обижаются или легко раздражаются окружающими, (6) часто сердятся и возмущаются или (7) часто озлоблены и мстительны. В одном варианте осуществления типы поведения, которые являются ожидаемыми от ребенка с вызывающим оппозиционным расстройством, включают в себя: (1) оспаривание, (2) заявление об отсутствии заботы с потерей прав, как следствие отрицательное поведение, (3) постоянный перенос вины на окружающих, (4) неприятие ответственности за действия, (5) игнорирование установок, (6) настраивание взрослых друг против друга (к примеру, родителя и учителя), (7) отклонение требования "прекратить", (8) сопротивление наставлениям, (9) неуступчивость, (10) испытание границ и

(11) нежелание идти на компромисс, сдаться или договариваться со взрослыми или ровесниками.

[0049] Термины “леводопа-индуцированная дискинезия при болезни Паркинсона”, “леводопа-индуцированная дискинезия” или “LID” относятся к расстройству с ненормальной мышечной деятельностью, характеризующемуся либо беспорядочным или чрезмерным движением (называемым “гиперкинезия” или “дискинезия”), либо медлительностью или недостатком движения (называемым “гипокинезия”, “брадикинезия” или “акинезия”). Исходя из их взаимосвязи с дозированием леводопы, типы леводопа-индуцированной дискинезии классифицируют как пиковой дозы, двухфазная, состояния “выключения”, состояния “включения” и “йо-йо” дискинезии. Дискинезии пиковой дозы представляют собой самые распространенные формы LID и связаны с пиковыми уровнями в плазме (и возможно высокими в полосатом теле) леводопы. При них вовлекаются мышцы головы, туловища и конечностей, а иногда дыхательные мышцы. Уменьшение дозы может ослаблять их, зачастую за счет ухудшения симптомов паркинсонизма. Дискинезии пиковой дозы обычно являются хорееформными, хотя на поздних стадиях дистонии могут накладываться. Двухфазные дискинезии развиваются, когда уровни леводопы в плазме повышаются или падают, но не соответствуют пиковым уровням. Их также называют D-I-D (дискинезия-улучшение-дискинезия). D-I-D обычно являются дистоническими по природе, хотя может наблюдаться хорей или смешанный паттерн. Для них отсутствует ответ на уменьшение дозы леводопы, и улучшение скорее возможно при высокой дозе леводопы. Дистонии состояния “выключения” наблюдаются, когда уровни леводопы в плазме являются низкими (например, утром). Они обычно представляют собой дистонию в чистой форме, наблюдаемую в виде причиняющих боль спазмов в одной ноге. Для них имеет место ответ на терапию с применением леводопы. Редкие формы LID включают в себя дистонии состояния “включения” (наблюдаемые при более высоких уровнях леводопы) и дискинезии “йо-йо” (полностью непредсказуемый паттерн).

[0050] Термин “VMAT2” относится к везикулярному транспортеру моноаминов 2, интегральному мембранному белку, который выполняет функцию транспорта моноаминов, в частности, нейромедиаторов таких как допамин, норэпинефрин, серотонин и гистамин, из клеточного цитозоля в синаптические везикулы.

[0051] Термин “VMAT2-опосредованное расстройство” относится к расстройству, которое характеризуется ненормальной активностью VMAT2 или активностью VMAT2, которая при модуляции приводит к улучшению других ненормальных биологических процессов. VMAT2-опосредованное расстройство может быть полностью или частично опосредованным модуляцией VMAT2. Конкретно, VMAT2-опосредованное расстройство представляет собой таковое, при котором ингибирование VMAT2 приводит в результате к некоторому эффекту в отношении подлежащего расстройства, к примеру, введение ингибитора VMAT2 приводит в результате к некоторому улучшению по меньшей мере у некоторых пациентов, подлежащих лечению.

[0052] Термины “ингибитор VMAT2”, “ингибировать VMAT2” или “ингибирование VMAT2” относятся к способности соединения, раскрытого в данном документе, изменять функцию VMAT2. Ингибитор VMAT2 может блокировать или снижать активность VMAT2 посредством образования обратимой или необратимой ковалентной связи между ингибитором и VMAT2 или посредством образования нековалентно связанного комплекса. Такое ингибирование может проявляться только в конкретных типах клеток или может зависеть от определенного биологического явления. Термины “ингибитор VMAT2”, “ингибировать VMAT2”, или “ингибирование VMAT2” также относятся к изменению функции VMAT2 посредством снижения вероятности того, что комплекс образуется между VMAT2 и природным субстратом. В некоторых вариантах осуществления модуляцию VMAT2 можно оценить с применением способа, описанного в WO 2005077946; WO 2008/058261; EP 1716145; Kilbourn et al., *European Journal of Pharmacology* **1995**, (278), 249-252; Lee et al., *J. Med. Chem.*, **1996**, (39), 191-196; Scherman et al., *Journal of Neurochemistry* **1988**, 50(4), 1131-36; Kilbourn et al., *Synapse* **2002**, 43(3), 188-194;

Kilbourn et al., *European Journal of Pharmacology* **1997**, 331(2-3), 161-68; и Erickson et al., *Journal of Molecular Neuroscience* **1995**, 6(4), 277-87.

[0053] Термин “терапевтически приемлемый” относится к таким соединениям (или солям, пролекарствам, таутомерам, цвиттер-ионным формам и т. д.), которые являются подходящими для применения при контакте с тканями пациентов без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности, являются соответствующими разумному отношению польза/риск и являются эффективными для их предполагаемого применения.

[0054] Термины “фармацевтически приемлемый носитель”, “фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество”, “физиологически приемлемый носитель” или “физиологически приемлемое вспомогательное вещество” относятся к фармацевтически-приемлемому веществу, композиции или среде, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавителю, вспомогательному веществу, растворителю или инкапсулирующему веществу. Каждый компонент должен быть “фармацевтически приемлемым” в том смысле, что он должен быть совместимым с другими ингредиентами фармацевтического состава. Также он должен подходить для применения при контакте с тканью или органом людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений при соответствии разумному отношению польза/риск. См. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition; Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; и *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd Edition; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004).

[0055] Термины “активный ингредиент”, “активное соединение” и “активное вещество” относятся к соединению, которое вводят само по себе или в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами или носителями субъекту для осуществления

лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности одного или нескольких симптомов расстройства.

[0056] Термины “лекарственное средство”, “терапевтическое средство” и “химиотерапевтическое средство” относятся к соединению или его фармацевтической композиции, которые вводят субъекту для осуществления лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности одного или нескольких симптомов расстройства.

[0057] Термин “регулирующее высвобождение вспомогательное вещество” относится к вспомогательному веществу, чья первичная функция заключается в изменении продолжительности или места высвобождения активного вещества из лекарственной формы по сравнению с традиционной лекарственной формой с быстрым высвобождением.

[0058] Термин “не регулирующее высвобождение вспомогательное вещество” относится к вспомогательному веществу, чья первичная функция не заключается в изменении продолжительности или места высвобождения активного вещества из лекарственной формы по сравнению с традиционной лекарственной формой с быстрым высвобождением.

[0059] Термин “пролекарство” относится к функциональной производной соединения на основе соединения, раскрытого в данном документе, и легко превращаемой в родоначальное соединение *in vivo*. Пролекарства часто являются полезными, поскольку в некоторых ситуациях они легче поддаются введению, нежели родоначальное соединение. Например, они могут быть биологически доступными при пероральном введении, при этом родоначальное соединение не является таковым. Пролекарство также может обладать повышенной растворимостью в фармацевтических композициях относительно родоначального соединения. Пролекарство может быть превращено в родоначальное лекарственное средство посредством различных механизмов, в том числе посредством ферментативных процессов и метаболического гидролиза. См. Harper, *Progress in Drug Research* **1962**, 4, 221-294; Morozowich et al. in “Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs,” Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; “Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and

Application,” Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; “Design of Prodrugs,” Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang et al., *Curr. Pharm. Design* 1999, 5, 265-287; Pauletti et al., *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997, 27, 235-256; Mizen et al., *Pharm. Biotech.* 1998, 11, 345-365; Gaignault et al., *Pract. Med. Chem.* 1996, 671-696; Asgharnejad in “Transport Processes in Pharmaceutical Systems,” Amidon et al., Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1990, 15, 143-53; Balimane and Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* 1997, 20, 1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* 1979, 86, 1-39; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* 1987, 17, 179-96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1992, 8, 1-38; Fleisher et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115-130; Fleisher et al., *Methods Enzymol.* 1985, 112, 360-381; Farquhar et al., *J. Pharm. Sci.* 1983, 72, 324-325; Freeman et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 875-877; Friis and Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* 1996, 4, 49-59; Gangwar et al., *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, 1977, 409-421; Nathwani and Wood, *Drugs* 1993, 45, 866-94; Sinhababu and Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 241-273; Stella et al., *Drugs* 1985, 29, 455-73; Tan et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 131-148; Valentino and Borchardt, *Drug Discovery Today* 1997, 2, 148-155; Wiebe and Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 63-80; Waller et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989, 28, 497-507.

[0060] Соединения, раскрытые в данном документе, могут существовать в виде терапевтически приемлемых солей. Термин “терапевтически приемлемая соль”, применяемый в данном документе, представляет соли или цвиттер-ионные формы соединений, раскрытых в данном документе, которые являются терапевтически приемлемыми, как определено в данном документе. Соли могут быть получены в ходе конечного выделения и очистки соединений или отдельно посредством осуществления реакции подходящего соединения с подходящей кислотой или основанием. Терапевтически приемлемые соли включают в себя кислотно- и основно-аддитивные соли. Для более полного пояснения получения и выбора солей следует обратиться к “Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use,” Stah and Wermuth, Ed.; (Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002) and Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19.

[0061] Подходящие кислоты для применения при получении фармацевтически приемлемых солей включают без ограничения уксусную кислоту, 2,2-дихлоруксусную кислоту, ацилированные аминокислоты, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, L-аспарагиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, 4-ацетамидобензойную кислоту, борную кислоту, (+)-камфарную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, (+)-(1S)-камфор-10-сульфоновую кислоту, каприновую кислоту, капроновую кислоту, каприловую кислоту, коричную кислоту, лимонную кислоту, цикламтовую кислоту, циклогексансульфаминовую кислоту, додецилсерную кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, галактаровую кислоту, гентизиновую кислоту, глюкөгептоновую кислоту, D-глюконовую кислоту, D-глюкуроновую кислоту, L-глутаминовую кислоту, α -оксоглутаровую кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, бромистоводородную кислоту, хлористоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту, (+)-L-молочную кислоту, (\pm)-DL-молочную кислоту, лактобионовую кислоту, лауриновую кислоту, малеиновую кислоту, (-)-L-яблочную кислоту, малоновую кислоту, (\pm)-DL-миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, никотиновую кислоту, азотную кислоту, олеиновую кислоту, оротовую кислоту, щавелевую кислоту, пальмитиновую кислоту, памовую кислоту, перхлорную кислоту, фосфорную кислоту, L-пироглутаминовую кислоту, сахарную кислоту, салициловую кислоту, 4-аминосалициловую кислоту, себациновую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, дубильную кислоту, (+)-L-винную кислоту, тиоциановую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, ундециленовую кислоту и валериановую кислоту.

[0062] Подходящие основания для применения при получении фармацевтически приемлемых солей включают без ограничения неорганические основания, такие как гидроксид магния, гидроксид кальция, гидроксид калия, гидроксид цинка или гидроксид натрия; и органические основания, такие как

первичные, вторичные, третичные и четвертичные алифатические и ароматические амины, в том числе L-аргинин, бенетамин, бензатин, холин, динол, диэтаноламин, диэтиламин, диметиламин, дипропиламин, диизопропиламин, 2-(диэтиламино)-этанол, этаноламин, этиламин, этилендиамин, изопропиламин, N-метил-глюкамин, гидрабамин, 1H-имидазол, L-лизин, морфолин, 4-(2-гидроксиэтил)-морфолин, метиламин, пиперидин, пиперазин, пропиламин, пирролидин, 1-(2-гидроксиэтил)-пирролидин, пиридин, хинукледин, хинолин, изохинолин, вторичные амины, триэтаноламин, триметиламин, триэтиламин, N-метил-D-глюкамин, 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол и трометамин.

[0063] При том, что для соединений в соответствии с настоящим изобретением возможно введение в виде исходного химического вещества, они также могут быть представлены в виде фармацевтической композиции. Соответственно, предусмотренные в данном документе композиции представляют собой фармацевтические композиции, которые содержат одно или несколько определенных соединений, раскрытых в данном документе, или одно или несколько из их фармацевтически приемлемых солей, пролекарств или сольватов, вместе с их одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями и необязательно с одним или несколькими другими терапевтическими ингредиентами. Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения. Любые хорошо известные методики, носители и вспомогательные вещества могут применяться в качестве подходящих и таким образом, как известно из уровня техники; *к примеру*, в Remington's Pharmaceutical Sciences. Фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, могут быть изготовлены каким-либо способом, известным из уровня техники, *к примеру*, посредством традиционных способов смешивания, растворения, гранулирования, формирования драже, отмучивания, эмульгирования, инкапсулирования, включения или прессования. Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением, в том числе лекарственных форм с отложенным высвобождением, с продленным высвобождением, с пролонгированным высвобождением, с замедленным

высвобождением, с пульсирующим высвобождением, с контролируемым высвобождением, с ускоренным высвобождением, а также с быстрым высвобождением, с направленным высвобождением, с запрограммированным высвобождением и удерживаемых в желудке лекарственных форм. Такие лекарственные формы могут быть получены согласно традиционным способам и методикам, известным специалистам в данной области (см., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, выше; *Modified-Release Drug Deliver Technology*, Rathbone et al., Eds., *Drugs and the Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2002; Vol. 126).

[0064] Композиции включают в себя таковые, подходящие для перорального, парентерального (в том числе подкожного, внутрикожного, внутримышечного, внутривенного, внутрисуставного и интрамедуллярного), внутрибрюшинного, трансмукозального, трансдермального, ректального и местного (в том числе накожного, буккального, подъязычного и внутриглазного) введения, несмотря на то, что наиболее подходящий путь может зависеть от, например, состояния и расстройства реципиента. Композиции с целью удобства могут быть представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармации. Обычно такие способы включают стадию объединения соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или сольвата ("активного ингредиента") с носителем, который состоит из одного или нескольких вспомогательных ингредиентов. В общем, композиции получают посредством равномерного и тщательного объединения активного ингредиента с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями, или носителями обоих типов, а затем, при необходимости, формования продукта в необходимый состав.

[0065] Составы соединений, раскрытых в данном документе, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных компонентов, таких как капсулы, крахмальные капсулы или таблетки, каждый из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в

водной жидкости или не водной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. Активный ингредиент также может быть представлен в виде болюса, электуария или пасты.

[0066] Фармацевтические препараты, которые могут применяться перорально, включают таблетки, твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметизированные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть изготовлены посредством прессования или формования необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены посредством прессования в подходящем устройстве активного ингредиента в свободнотекучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующими, инертными разбавителями или смазывающим, поверхностно-активным или диспергирующими средствами. Формованные таблетки могут быть изготовлены посредством формования в подходящем устройстве смеси порошкообразного активного ингредиента, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки необязательно могут иметь покрытие или борозды и могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента из них. Необходимо, чтобы все составы для перорального введения были в дозах, подходящих для такого введения. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты с добавкой наполнителя, такого как лактоза, связующих, таких как крахмалы, и/или смазывающих средств, таких как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторов. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут добавляться стабилизаторы. На ядрах драже предусматривают подходящие покрытия. Для этих целей могут применять концентрированные растворы сахаров, которые могут необязательно содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, летучие растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. В таблетки или покрытия

для драже с целью идентификации или отличия разных комбинаций доз активного соединения могут добавлять красящие вещества или пигменты.

[0067] Соединения могут быть составлены для парентерального введения посредством инъекции, *к примеру*, посредством болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, *к примеру*, в ампулах или в многодозовых контейнерах с добавлением консерванта. Композициям могут придавать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах, при этом они могут содержать средства для составления, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Составы могут быть представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, в запаянных ампулах и флаконах, и могут храниться в порошкообразной форме или высушенном посредством сублимационной сушки (лиофилизированном) состоянии, для которых требуется добавление стерильного жидкого носителя, например, минерализованной или стерильной апиrogenной воды, непосредственно перед применением. Экстемпоральные растворы для инъекций и суспензии можно получить из стерильных порошков, гранул и таблеток описанных ранее типов.

[0068] Составы для парентерального введения включают водные и неводные (масляные) стерильные инъекционные растворы активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические факторы и растворы, которые придают составу изотоничность крови предполагаемого реципиента; а также водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие средства и загустители. Подходящие липофильные растворители или среды включают жирные масла, такие как сезамовое масло, или сложные эфиры синтетических жирных кислот, такие как этилолеат, или триглицериды, или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно суспензии также могут содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые

повышают растворимость соединений с обеспечением получения высококонцентрированных растворов.

[0069] В дополнение к составам, описанным выше, соединения также могут быть составлены в виде депо-препарата. Такие препараты пролонгированного действия могут вводить посредством имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или посредством внутримышечной инъекции. Таким образом, например, соединения могут быть составлены с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или с ионообменными смолами, или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

[0070] Для буккального или подъязычного введения композициям могут придавать форму таблеток, леденцов для рассасывания, пастилок или гелей, составленных традиционным способом. Такие композиции могут содержать активный ингредиент на ароматизированной основе, такой как сахароза и гуммиарабик или трагакант.

[0071] Соединения могут быть составлены в ректальные композиции, такие как суппозитории или удерживающие клизмы, к примеру, содержащие традиционные суппозиторные основы, такие как масло какао, полиэтиленгликоли или другие глицериды.

[0072] Определенные соединения, раскрытые в данном документе, могут вводить местно, то есть посредством несистемного введения. Таковое включает в себя нанесение соединения, раскрытого в данном документе, наружно на эпидермис или в полости рта, а также вливание такого соединения в ухо, глаз и нос таким образом, чтобы соединение в значительной степени не поступало в кровотоки. В отличие от этого, системное введение относится к пероральному, внутривенному, внутривнутрибрюшинному и внутримышечному введению.

[0073] Составы, подходящие для местного введения, включают в себя жидкие или полужидкие препараты, подходящие для проникания через кожу к месту воспаления, такие как гели, жидкие мази, лосьоны, крема, мази или пасты, а также капли, подходящие для введения в глаз, ухо или нос.

[0074] Для введения посредством ингаляции соединения могут доставляться из инсуффлятора, аэрозольных баллонов, находящихся под давлением, или других пригодных средств доставки распыляемого аэрозоля. Баллоны, находящиеся под давлением, могут содержать подходящее распыляющее вещество, такое как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафтопентан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением единица дозы может быть определена путем обеспечения клапана для доставки дозированного количества. В качестве альтернативы, для введения посредством ингаляции или инсуффляции соединениям согласно настоящему изобретению могут придавать форму сухой порошкообразной композиции, например, порошкообразной смеси соединения и подходящей порошкообразной основы, такой как лактоза или крахмал. Порошкообразная композиция может быть представлена в стандартной лекарственной форме, например, в капсулах, гильзах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок может быть введен с помощью ингалятора или инсуффлятора.

[0075] Предпочтительные стандартные лекарственные составы представляют собой таковые, содержащие эффективную дозу, как изложено выше в данном документе, или ее соответствующую долю активного ингредиента.

[0076] Соединения могут быть введены перорально или посредством инъекции при дозе от 0,1 до 500 мг/кг в сутки. Диапазон доз для взрослых людей, как правило, составляет от 5 мг до 2 г/сутки. Таблетки или другие формы выпуска, предусмотренные в виде дискретных единиц, для удобства могут содержать количество одного или нескольких соединений, которое является эффективным при такой дозировке или которое является кратным таковой, например, единицы, содержащие от 5 мг до 500 мг, обычно от примерно 10 мг до 200 мг.

[0077] Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с веществом-носителем с получением единой лекарственной формы, будет изменяться в зависимости от организма-хозяина, которого лечат, и конкретного пути введения.

[0078] Соединения могут вводить различными способами, *к примеру*, перорально, местно или посредством инъекции. За точное количество соединения, вводимое пациенту, будет отвечать лечащий врач. Конкретный уровень дозы для какого-либо определенного пациента будет зависеть от ряда факторов, в том числе активности конкретного используемого соединения, возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, режимов питания, времени введения, пути введения, скорости экскреции, комбинации лекарственных средств, определенного расстройства, подлежащего лечению, и тяжести расстройства, подлежащего лечению. Также путь введения могут менять в зависимости от расстройства и его тяжести.

[0079] В случае, когда состояние пациента не улучшается, на усмотрение врача соединения могут вводить постоянно, то есть в течение продолжительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента, с целью уменьшения интенсивности или иного контроля, или ограничения симптомов расстройства пациента.

[0080] В случае, когда состояние пациента улучшается, на усмотрение врача введение соединений могут осуществлять непрерывно или временно приостановить на определенный период времени (то есть “лекарственные каникулы”).

[0081] Как только наблюдается улучшение состояний пациента, при необходимости вводят поддерживающую дозу. Далее доза или частота введения, или и то, и другое, могут быть снижены как функция от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшение расстройства. Однако пациентам может потребоваться интермиттирующее лечение на долгосрочной основе при каком-либо повторном проявлении симптомов.

[0082] Раскрытые в данном документе способы представляют собой способы осуществления лечения VMAT2-опосредованного расстройства, включающие введение субъекту, страдающему таким расстройством или с подозрением на такое расстройство, терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства.

[0083] VMAT2-опосредованные расстройства включают в себя без ограничения хронические гиперкинетические двигательные расстройства, болезнь Хантингтона, гемибаллизм, хорею, связанную с болезнью Хантингтона, старческую хорею, расстройства, характеризующиеся тиком, позднюю дискинезию, дистонию, синдром Туретта, депрессию, рак, ревматоидный артрит, психоз, рассеянный склероз, астму, леводопа-индуцированную дискинезию при болезни Паркинсона, двигательные расстройства, а также вызывающее оппозиционное расстройство и/или любое расстройство, которое может быть ослаблено, облегчено или предупреждено посредством введения ингибитора VMAT2.

[0084] Двигательные расстройства включают в себя без ограничения атаксию, кортико-базальную дегенерацию, дискинезии (пароксизмальные), дистонию (обычную, сегментарную, фокальную), в том числе блефароспазм, спастическую кривошею (цервикальную дистонию), писчий спазм (дистонию конечности), ларингеальную дистонию (спастическую дисфонию) и черепно-лицевую дистонию, эссенциальный тремор, наследственную спастическую параплегию, болезнь Хантингтона, множественную системную атрофию (синдром Шая-Дрейджера), миоклонус, болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, синдром беспокойных ног, синдром Ретта, спастичность по причине приступа, церебральный паралич, рассеянный склероз, повреждение спинного или головного мозга, хорею Сиденгама, позднюю дискинезию/дистонию, тики, синдром Туретта и болезнь Вильсона.

[0085] В определенных вариантах осуществления способ осуществления лечения VMAT2-опосредованного расстройства включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства, с тем чтобы повлиять на: (1) снижение межиндивидуальной вариабельности уровней в плазме соединения или его метаболита; (2) повышение средних уровней в плазме соединения или понижение средних уровней в плазме по меньшей мере одного метаболита соединения на единицу дозирования; (3) снижение ингибирования и/или метаболизма посредством по меньшей мере

одного цитохрома P₄₅₀ или изоформы моноаминоксидазы у субъекта; (4) снижение метаболизма посредством по меньшей мере одной изоформы полиморфно-экспрессируемого цитохрома P₄₅₀ у субъекта; (5) по меньшей мере одно статистически значимое улучшение конечной точки расстройство-контроль и/или расстройство-устранение; (6) улучшение клинического эффекта в ходе лечения расстройства, (7) предупреждение повторного проявления или задержки ухудшения или появления ненормальных пищеварительных или печеночных параметров в качестве первичного клинического результата или (8) снижение или исключение вредных изменений в любых конечных точках диагностики гепатобилиарной системы по сравнению с соответствующим изотопно небогащенным соединением.

[0086] В определенных вариантах осуществления межиндивидуальная вариабельность уровней в плазме соединений, раскрытых в данном документе, или их метаболитов снижается; средние уровни в плазме соединения, раскрытого в данном документе повышаются; средние уровни в плазме метаболитов соединения, раскрытого в данном документе, снижаются; ингибирование цитохрома P₄₅₀ или изоформы моноаминоксидазы соединением, раскрытым в данном документе, снижается; или метаболизм соединения, раскрытого в данном документе, посредством по меньшей мере одной изоформы полиморфно-экспрессируемого цитохрома P₄₅₀ снижается более чем на приблизительно 5%, более чем на приблизительно 10%, более чем на приблизительно 20%, более чем на приблизительно 30%, более чем на приблизительно 40% или на более чем на приблизительно 50% по сравнению с соответствующим изотопно небогащенным соединением.

[0087] Уровни в плазме соединения, раскрытого в данном документе, или его метаболитов могут быть измерены с применением способов, описанных Li et al. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* **2005**, *19*, 1943-1950; Jindal, et al., *Journal of Chromatography, Biomedical Applications* **1989**, *493(2)*, 392-7; Schwartz, et al., *Biochemical Pharmacology* **1966**, *15(5)*, 645-55; Mehvar, et al., *Drug Metabolism and Disposition* **1987**, *15(2)*, 250-5; Roberts et al., *Journal of*

Chromatography, Biomedical Applications **1981**, 226(1), 175-82; а также любые ссылки в них или какие-либо изменения, внесенные в них.

[0088] Примеры изоформ цитохрома P₄₅₀ у субъекта-млекопитающего включают без ограничения CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2G1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A5P1, CYP3A5P2, CYP3A7, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4X1, CYP4Z1, CYP5A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8A1, CYP8B1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17, CYP19, CYP21, CYP24, CYP26A1, CYP26B1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39, CYP46 и CYP51.

[0089] Примеры изоформ моноаминоксидазы у субъекта-млекопитающего включают без ограничения MAO_A и MAO_B.

[0090] Ингибирование изоформы цитохрома P₄₅₀ измеряют с помощью способа Ko et al. (*British Journal of Clinical Pharmacology*, **2000**, 49, 343-351). Ингибирование изоформы MAO_A измеряют с помощью способа Weyler et al. (*J. Biol Chem.* **1985**, 260, 13199-13207). Ингибирование изоформы MAO_B измеряют с помощью способа Uebelhack et al. (*Pharmacopsychiatry*, **1998**, 31, 187-192).

[0091] Примеры изоформ полиморфно-экспрессируемого цитохрома P₄₅₀ у субъекта-млекопитающего включают без ограничения CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6.

[0092] Метаболические активности микросом печени, изоформ цитохрома P₄₅₀ и изоформ моноаминоксидазы измеряют с помощью способов, описанных в данном документе.

[0093] Примеры улучшенных конечных точек расстройство-контроль и/или расстройство-устранение или улучшенных клинических эффектов включают в себя без ограничения изменение от исходного уровня балла хореи по унифицированной шкале оценки болезни Хантингтона (UHDRS).

[0094] Примеры улучшенных конечных точек расстройство-контроль и/или расстройство-устранение или улучшенных клинических эффектов включают в себя без ограничения:

- a. улучшенные баллы по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона;
- b. улучшенные баллы по шкале оценки патологических произвольных движений;
- c. улучшенные баллы по шкале оценки дискинезии Goetz;
- d. улучшенные баллы по унифицированной шкале оценки дискинезии;
- e. улучшенные баллы по анкете при болезни Паркинсона PDQ-39 и
- f. улучшенные баллы по универсальной шкале оценки дискинезии у приматов.

[0095] Примеры улучшенных конечных точек расстройство-контроль и/или расстройство-устранение или улучшенных клинических эффектов при лечении вызывающего оппозиционного расстройства включают в себя без ограничения:

- a. пониженную агрессивность;
- b. снижение числа или тяжести случаев проявления несдержанности;
- c. снижение числа или тяжести случаев споров со взрослыми;
- d. снижение числа или тяжести случаев проявления неповиновения или отклонения требований или правил взрослых;
- e. снижение числа или тяжести случаев обвинения окружающих в своем плохом поведении или ошибках;
- f. пониженную раздражительность или легкость раздражения окружающими;
- g. пониженную гневливость и/или раздосадованность;
- h. пониженную озлобленность и/или мстительность;
- i. снижение числа или тяжести случаев споров;
- j. снижение числа или тяжести случаев заявления об отсутствии заботы с потерей прав, как следствия отрицательного поведения;
- k. снижение числа или тяжести случаев переноса вины на окружающих;
- l. снижение числа или тяжести случаев неприятия ответственности за действия;

- m. снижение числа или тяжести случаев игнорирования установок;
- n. снижение числа или тяжести случаев настраивания взрослых друг против друга;
- o. снижение числа или тяжести случаев отклонения требования "прекратить";
- p. снижение числа или тяжести случаев сопротивления наставлениям;
- q. пониженную неуступчивость;
- r. снижение числа или тяжести случаев испытания границ и
- s. снижение числа или тяжести случаев нежелания идти на компромисс, сдаться или договариваться со взрослыми или ровесниками.

[0096] Примеры конечных точек диагностики гепатобилиарной системы включают в себя без ограничения аланинаминотрансферазу ("ALT"), сывороточную глутамат-пируват-трансаминазу ("SGPT"), аспаратаминотрансферазу ("AST" или "SGOT"), отношения ALT/AST, сывороточную альдолазу, щелочную фосфатазу ("ALP"), уровни аммиака, билирубин, гамма-глутамилтранспептидазу ("GGTP," "γ-GTP" или "GGT"), лейцинаминопептидазу ("LAP"), биопсию печени, ультразвуковое исследование печени, ядерное сканирование печени, 5'-нуклеотидазу и белок крови. Конечные точки для гепатобилиарной системы сравнивают с установленными нормальными уровнями, приведенными в "Diagnostic and Laboratory Test Reference", 4th edition, Mosby, 1999. Такие анализы проводятся аккредитованными лабораториями в соответствии со стандартным протоколом.

[0097] Помимо применимости для лечения человека некоторые соединения и составы, раскрытые в данном документе, также могут быть применимы для ветеринарного лечения домашних животных, экзотических животных и сельскохозяйственных животных, в том числе млекопитающих, грызунов и т. п. Более предпочтительные животные включают в себя лошадей, собак и кошек.

Комбинированная терапия

[0098] Соединения, раскрытые в данном документе, также могут объединять или применять в комбинации с другими средствами, применимыми при лечении VMAT2-опосредованных расстройств. Либо, только в качестве примера, терапевтическая эффективность одного из соединений, описанных в данном документе, может быть повышена за счет введения адьюванта (то есть адьювант сам по себе может обладать лишь минимальной терапевтической полезностью, но в комбинации с другим терапевтическим средством повышается общая терапевтическая полезность для пациента).

[0099] Такие другие средства, адьюванты или лекарственные средства могут вводить посредством путей и в обычно применяемом для них количестве, одновременно или последовательно с соединением, раскрытым в данном документе. Если соединение, раскрытое в данном документе, применяют в одно время с одним или несколькими другими лекарственными средствами, может использоваться, но не является необходимой, фармацевтическая композиция, содержащая такие другие лекарственные средства в дополнение к соединению, раскрытому в данном документе.

[00100] В определенных вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, могут быть объединены с одним или несколькими предшественниками допамина, в том числе без ограничения с леводопой.

[00101] В определенных вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, могут быть объединены с одним или несколькими ингибиторами DOPA-декарбоксилазы, в том числе без ограничения с карбидопой.

[00102] В определенных вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, могут быть объединены с одним или несколькими ингибиторами катехол-О-метилтрансферазы (COMT), в том числе без ограничения с энтакапоном и толкапоном.

[00103] В определенных вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, могут быть объединены с одним или несколькими агонистами допаминовых рецепторов, в том числе без ограничения с апоморфином, бромокриптином, ропиниролом и прамипексолом.

[00104] В определенных вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, могут быть объединены с одним или несколькими нейропротекторными средствами, в том числе без ограничения с селегилином и рилузолем.

[00105] В определенных вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, могут быть объединены с одним или несколькими антагонистами NMDA, в том числе без ограничения с амантидином.

[00106] В определенных вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, могут быть объединены с одним или несколькими антипсихопатическими препаратами, в том числе без ограничения с хлорпромазином, левомепромазином, промазином, ацепромазином, трифлупромазином, циамемазином, хлорпроэтазином, диксиразином, флуфеназином, перфеназином, прохлорперазином, тиопропазатом, трифлуоперазином, ацетофеназином, тиопроперазином, бутаперазином, перазином, перициaziном, тиоридазином, мезоридазином, пипотиазином, галоперидолом, трифлуперидолом, мелпероном, мопероном, пипампероном, бромперидолом, бенперидолом, дроперидолом, флуанизоном, оксипертином, молиндоном, сертиндолом, зипрасидоном, флупентиксолом, клопентиксолом, хлорпротиксеном, тиотиксеном, зуклопентиксолом, флуспириленом, пимозидом, пенфлуридолом, локсапином, клозапином, оланзапином, кветиапином, тетрабеназином, сульпридом, сультопридом, тиапридом, ремоксипридом, амисульпридом, вералипридом, левосульпридом, литием, протипендиллом, рисперидоном, клотиапином, мозапрамином, зотепином, припиразолом и палиперидоном.

[00107] В определенных вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, могут быть объединены с одним или несколькими бензодиазепинами (“слабыми транквилизаторами”), в том числе без ограничения с алпразоломом, адиназоломом, бромазепамом, камазепамом, клобазамом, клоназепамом, клотиазепамом, клоксазоломом, диазепамом, этил лофлазепатом, эстазоломом, флудиазепамом, флунитразепамом, галазепамом, кетазоломом, лоразепамом, медазепамом, дазоломом, нитразепамом, нордазепамом,

оксазепамом, клоразепатом калия, пиназепамом, празепамом, тофизопамом, триазоламом, темазепамом и хлордiazепоксидом.

[00108] В определенных вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, могут быть объединены с оланзапином или пимозидом.

[00109] Соединения, раскрытые в данном документе, также могут вводить в комбинации с другими классами соединений, в том числе без ограничения с ингибиторами обратного захвата норэпинефрина (NRI), такими как атомoksetин; ингибиторами обратного захвата допамина (DARI), такими как метилфенидат; ингибиторами обратного захвата серотонина-норэпинефрина (SNRI), такими как милнаципран; седативными средствами, такими как diaзепам; ингибитором обратного захвата норэпинефрина-допамина (NDRI), таким как бупропион; ингибиторами обратного захвата серотонин-норэпинефрин-допамина (SNDRI), такими как венлафаксин; ингибиторами моноаминоксидазы, такими как селегилин; гипоталамическими фосфолипидами; ингибиторами эндотелин-преобразующего фермента (ECE), такими как фосфорамидон; опиоидами, такими как трамадол; антагонистами тромбосановых рецепторов, такими как ифетробан; веществами, открывающими калиевые каналы; ингибиторами тромбина, такими как гирудин; гипоталамическими фосфолипидами; ингибиторами факторов роста, такими как модуляторы активности PDGF; антагонистами фактора активации тромбоцитов (PAF); антиагрегантными средствами, такими как блокаторы GPIIb/IIIa (к примеру, абциксимаб, эптифибатид и тирофибан), антагонисты P2Y(AC) (к примеру, клопидогрель, тиклопидин и CS-747) и аспирин; антикоагулянтами, такими как варфарин; низкомолекулярными гепаринами, такими как эноксапарин; ингибиторами фактора VIIa и ингибиторами фактора Ха; ингибиторами ренина; ингибиторами нейтральной эндопептидазы (NEP); ингибиторами вазопептидазы (двойными ингибиторами NEP-ACE), такими как омапатрилат и гемопатрилат; ингибиторами HMG CoA редуктазы, такими как правастатин, ловастатин, аторвастатин, симвастатин, НК-104 (также известный как итавастатин, нисвастатин или нисбастатин) и ZD-4522 (также известный как розувастатин или атавастатин или висастатин); ингибиторами сквален-синтетазы; фибратами;

веществами, усиливающими экскрецию желчной кислоты, такими как квестран; ниацин; противоатеросклеротическими средствами, такими как ингибиторы АСАТ; ингибиторы МТР; блокаторами кальциевого канала, такими как амлодипин безилат; активаторами калиевого канала; средствами, блокирующими альфа-мускариновые рецепторы; средствами, блокирующими бета-мускариновые рецепторы, такими как карведилол и метопролол; противоаритмическими средствами; диуретиками, такими как хлортиазид, гидрохлортиазид, флуметиазид, гидрофлуметиазид, бендрофлуметиазид, метилхлортиазид, трихлорметиазид, политиазид, бензотиазид, этакриновая кислота, трикринафен, хлорталидон, фуросемид, мусолимин, буметанид, триамтерен, амилорид и спиронолактон; тромболитическими средствами, такими как тканевой активатор плазминогена (tPA), рекомбинантный tPA, стрептокиназа, урокиназа, проурокиназа и анизоилированный активатор комплекса стрептокиназы и плазминогена (APSAC); противодиабетическими средствами, такими как бигуаниды (к примеру метформин), ингибиторы глюкозидазы (к примеру акарбоза), инсулины, меглитиниды (к примеру репаглинид), сульфонилмочевины (к примеру, глимепирид, глибурид и глипизид), тиазолидинедионы (к примеру, троглитазон, росиглитазон и пиоглитазон) и агонисты PPAR-гамма; антагонистами рецептора к минералокортикоидам, такими как спиронолактон и эплеренон; средство, усиливающее секрецию гормона роста; ингибиторами aP2; ингибиторами фосфодиэстеразы, такими как ингибиторы PDE III (к примеру цилостазол) и ингибиторы PDE V (к примеру, силденафил, тадалафил, варденафил); ингибиторами протеин-тирозин киназы; противовоспалительными средствами; антипролиферативные средства, такими как метотрексат, FK506 (такролимус, Prograf), мофетила микофенолат; химиотерапевтическими средствами; иммунодепрессантами; противораковыми средствами и цитотоксическими средствами (к примеру, алкилирующими средствами, такими как азотистые иприты, алкилсульфонаты, нитрозомочевины, этиленимины и триазены); антиметаболитами, такими как антагонисты фолата, аналоги пуринов и аналоги пиридинов; антибиотиками, такими как антрациклины, блеомицины, митомицин, дактиномицин и пликамицин; ферментами, такими как L-

аспарагиназа; ингибиторами фарнезил-протеин-трансферазы; гормональными средствами, такими как глюкокортикоиды (к примеру кортизон), эстрогены/антиэстрогены, андрогены/антиандрогены, прогестины и антагонисты рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона, а также октреотида ацетат; средствами, представляющими собой дезинтегратор микротрубочек, такими как естеинасцидины; средствами, стабилизирующими микротрубочки, такими как паклитаксел, доцетаксел и эпотилоны А-Е; продуктами растительного происхождения, такими как алкалоиды барвинка, эпидофиллотоксины и таксаны; и ингибиторами топоизомеразы; ингибиторами пренил-протеин-трансферазы; и циклоспоринами; стероидами, такими как преднизон и дексаметезон; цитотоксическими лекарственными средствами, такими как азатиоприн и циклофосфамид; ингибиторами TNF-альфа, такими как тенидап; антителами к TNF или растворимым рецептором к TNF, таким как этанерцепт, рапамицин и лефлуномид; и ингибиторами циклооксигеназы-2 (COX-2), такими как целекоксиб и рофекоксиб; и смешанными средствами, такими как гидроксимочевина, прокарбазин, митотан, гексаметилмеламин, соединения золота, координационными комплексами платины, такими как цисплатин, сатраплатин и карбоплатин.

[00110] Таким образом, в другом аспекте в определенных вариантах осуществления предусматриваются способы осуществления лечения VMAT2-опосредованных расстройств у субъекта-человека или субъекта-животного, нуждающихся в таком лечении, включающие введение указанным субъектам количества соединения, раскрытого в данном документе, эффективного для ослабления или предупреждения указанного расстройства у субъекта, в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным средством для лечения указанного расстройства, которое является известным из уровня техники. В связанном аспекте в определенных вариантах осуществления предусматриваются терапевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, раскрытое в данном документе, в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами для лечения VMAT2-опосредованных расстройств.

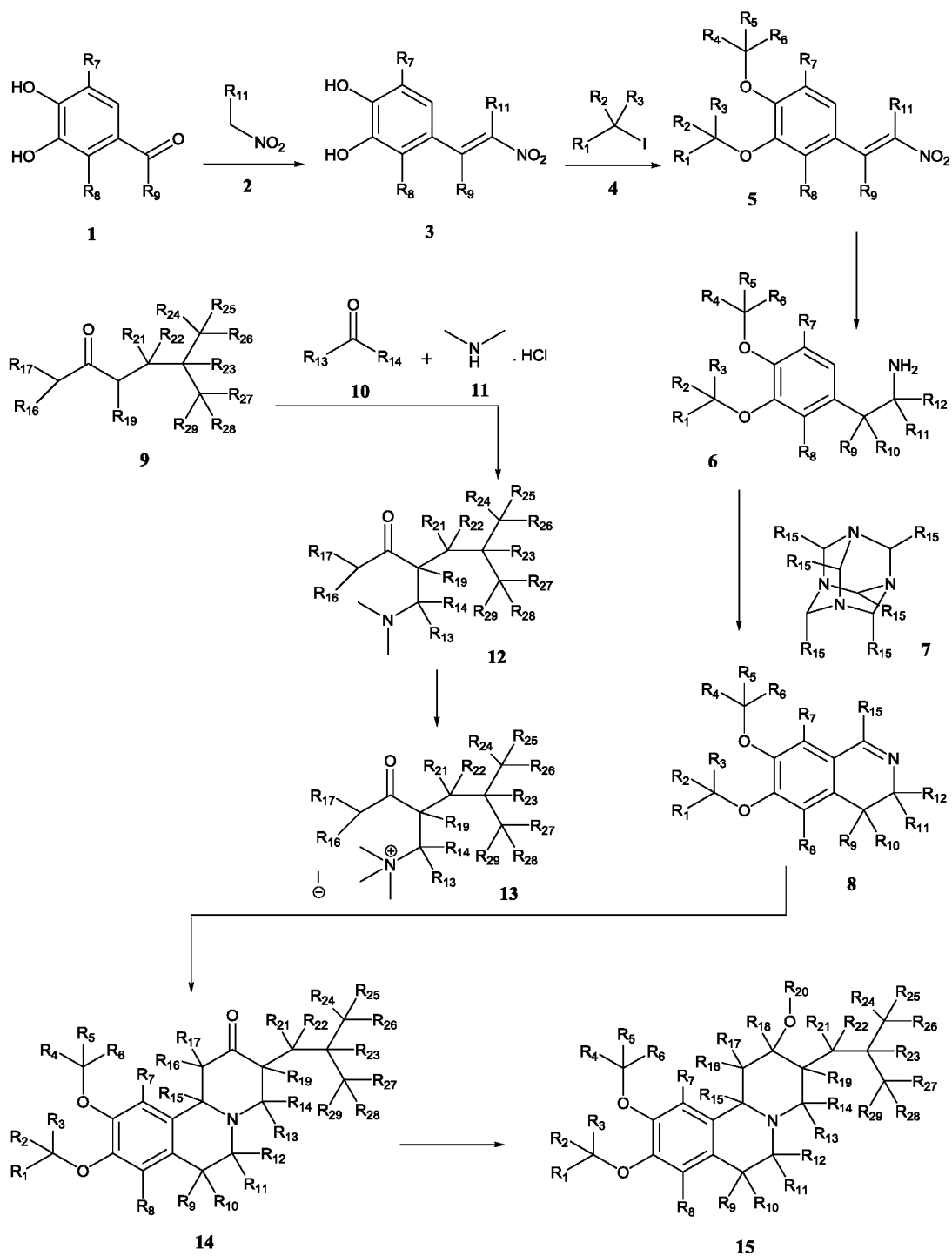
Общие способы синтеза для получения соединений

[00111] Изотопный водород может быть введен в соединение, раскрытое в данном документе с помощью методик синтеза, в которых используют дейтерированные реагенты, при этом скорости включения являются предварительно определенными; и/или с помощью обменных методик, где скорости включения определяются равновесными условиям и могут значительно варьировать в зависимости от условий реакции. В методиках синтеза, при которых тритий или дейтерий непосредственно и особым образом встраивают с помощью тритированных или дейтерированных реагентов с известным изотопным содержанием, могут получать большой избыток трития или дейтерия, но возможно ограничение необходимым химическим составом. В обменных методиках, с другой стороны, может достигаться более низкое включение трития или дейтерия, часто с изотопом, распределенным по множеству участков в молекуле.

[00112] Соединения, раскрытые в данном документе, могут быть получены с помощью способов, известных специалисту в данной области, а также с помощью их стандартных модификаций, и/или следующих процедур, аналогичных таковым, описанным в разделе примеров в данном документе, и их стандартных модификаций, и/или процедур, предусмотренных в WO 2005077946; WO 2008/058261; EP 1716145; Lee et al., *J. Med. Chem.*, **1996**, (39), 191-196; Kilbourn et al., *Chirality*, **1997**, (9), 59-62; Boldt et al., *Synth. Commun.*, **2009**, (39), 3574-3585; Rishel et al., *J. Org. Chem.*, **2009**, (74), 4001-4004; DaSilva et al., *Appl. Radiat. Isot.*, **1993**, 44(4), 673-676; Popp et al., *J. Pharm. Sci.*, **1978**, 67(6), 871-873; Ivanov et al., *Heterocycles* **2001**, 55(8), 1569-1572; US 2,830,993; US 3,045,021; WO 2007130365; US 20100130480, US 8039627, WO 2011153157, US 20120003330, включенных во всей своей полноте, а также ссылок, указанных в них, и стандартных модификациях. Соединения, раскрытые в данном документе, также могут быть получены как показано на любой из следующих схем и их стандартных модификациях.

[00113] Следующие схемы могут применяться для практического осуществления настоящего изобретения. Любое положение, показанное как водород, необязательно может быть заменено дейтерием.

Схема I



[00114] Осуществляют реакцию соединения 1 с соединением 2 в подходящем растворителе, таком как нитрометан, в присутствии подходящей кислоты, такой как ацетат аммония, при повышенной температуре с получением соединения 3.

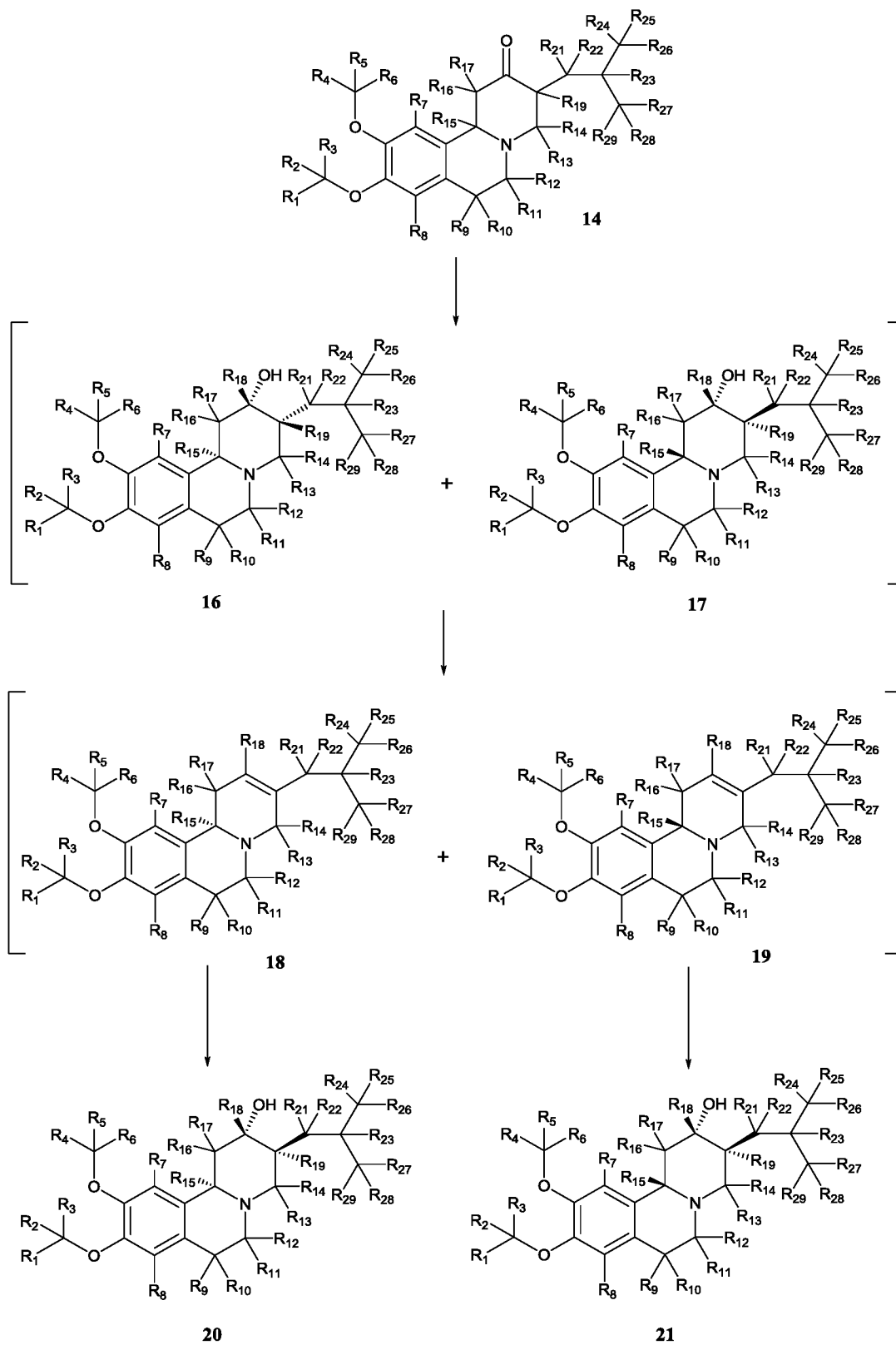
Осуществляют реакцию соединения **3** с соединением **4** в присутствии подходящего основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид, при повышенной температуре с получением соединения **5**. Осуществляют реакцию соединения **5** с подходящим восстановителем, таким как алюмогидрид лития, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, при повышенной температуре с получением соединения **6**. Осуществляют реакцию соединения **6** с соединением **7** в присутствии подходящей кислоты, такой как трифторуксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как уксусная кислота, при повышенной температуре с получением соединения **8**. Осуществляют реакцию соединения **9** с соединением **10** и соединением **11** в подходящем растворителе, таком как метанол, при повышенной температуре с получением соединения **12**. Осуществляют реакцию соединения **12** с подходящим метилирующим средством, таким как метилйодид, в подходящем растворителе, таком как этилацетат, с получением соединения **13**. Осуществляют реакцию соединения **8** с соединением **13** в подходящем растворителе, таком как этанол, при повышенной температуре с получением соединения **14**. Осуществляют реакцию соединения **14** с подходящим восстанавливающим средством, таким как борогидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как метанол, с получением соединения **15** формулы I.

[00115] Дейтерий может быть введен в состав в различные положения синтетически согласно процедурам синтеза, показанным на схеме I, посредством применения подходящих дейтерированных промежуточных соединений. Например, для введения дейтерия в одно или несколько положений R₁-R₆ может применяться соединение **4** с соответствующими замещениями дейтерия. Для введения дейтерия в одно или несколько положений R₇-R₉ может применяться соединение **1** с соответствующими замещениями дейтерия. Для введения дейтерия в одно или несколько положений R₁₀ и R₁₂ может применяться дейтерид лития и алюминия. Для введения дейтерия в R₁₁ может применяться соединение **2** с соответствующим замещением дейтерия. Для введения дейтерия в одно или

несколько положений R_{13} - R_{14} может применяться соединение **10** с соответствующими замещениями дейтерия. Для введения дейтерия в R_{15} может применяться соединение **7** с соответствующим замещением дейтерия. Для введения дейтерия в одно или несколько положений из R_{16} - R_{17} , R_{19} и R_{21} - R_{29} может применяться соединение **9** с соответствующими замещениями дейтерия. Для введения дейтерия в R_{18} может применяться бородейтерид натрия.

[00116] Дейтерий может быть введен в состав в различные положения, содержащие протон, обладающий способностью к обменному взаимодействию, такой как в гидроксиле О-Н, посредством равновесного обмена протон-дейтерий. Например, для введения дейтерия в R_{20} данный протон может быть заменен дейтерием избирательно или неизбирательно посредством способа обмена протон-дейтерий, известного из уровня техники.

Схема II

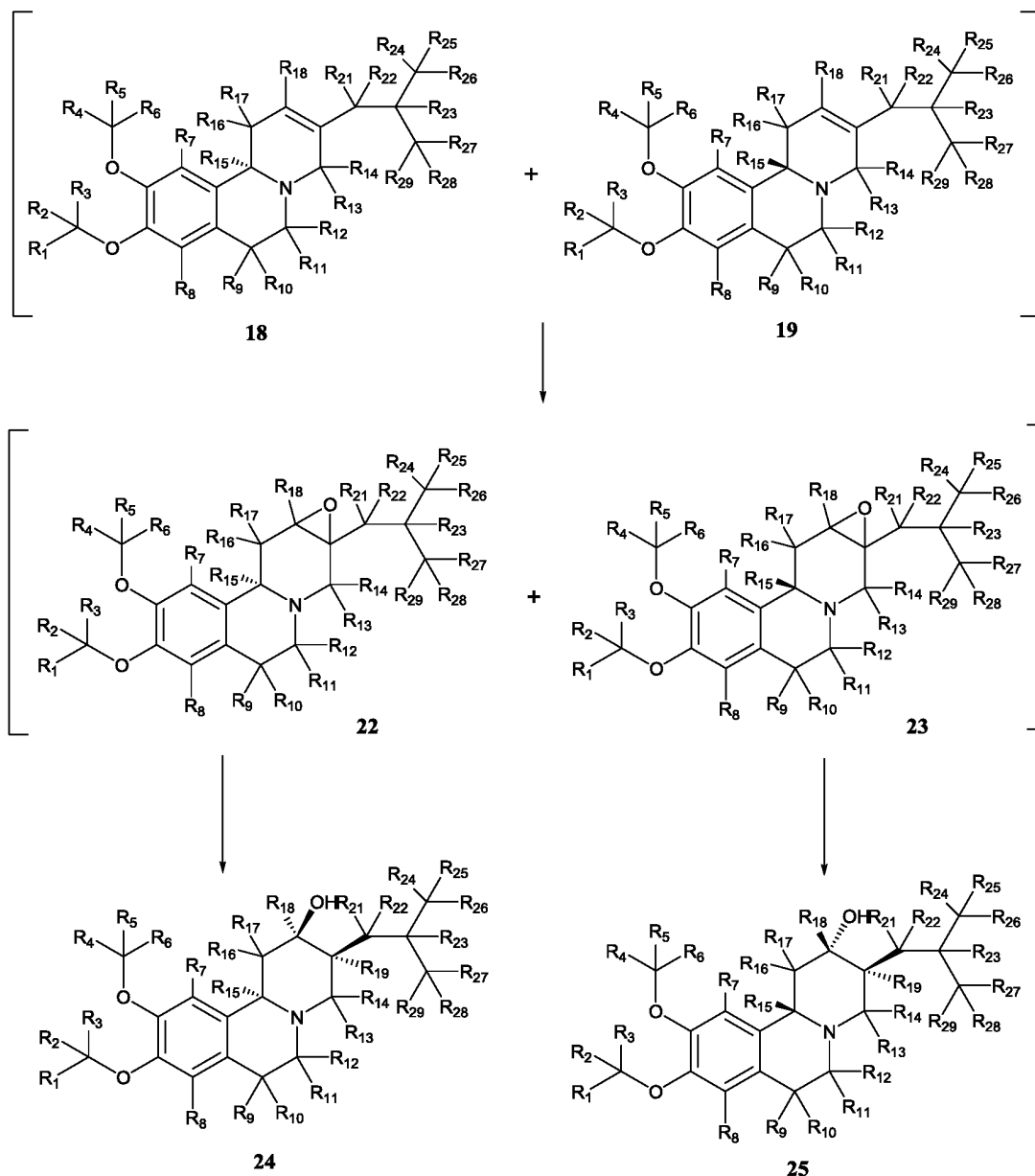


[00117] Осуществляют реакцию соединения **14** с подходящим восстанавливающим средством, таким как три-втор-бутил-борогидрид лития, в подходящем растворителе, таком как этанол, с получением смеси соединений **16** и **17** формулы I. Осуществляют реакцию соединений **16** и **17** с подходящим дегидратирующим реагентом, таким как пентахлорид фосфора, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, с получением смеси соединений **18** и **19**. Осуществляют реакцию соединений **18** и **19** с подходящим гидроборирующим реагентом, таким как комплекс боран-тетрагидрофуран, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, затем проводят окисление смесью гидроксида натрия и перекиси водорода с получением соединений **20** и **21** формулы I. Смеси соединений **16** и **17** или **20** и **21** могут быть разделены с помощью хиральной препаративной хроматографии посредством получения сложных эфиров Мошера (где смесь обрабатывают R-(+)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-фенилпропановой кислотой, подходящим хлорирующим средством, таким как оксалилхлорид, и подходящим основанием, таким как 4-диметиламинопиридин, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, с получением эимерной смеси R-(+)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-фенилпропаноатных сложных эфиров), которые могут быть выделены посредством хроматографии, а затем превращены в требуемый спирт посредством гидролиза (сложные эфиры Мошера обрабатывают подходящим основанием, таким как гидроксид натрия, в подходящем растворителе, таком как метанол, с получением требуемого соединения формулы I).

[00118] Дейтерий может быть введен в состав в различные положения синтетически согласно процедурам синтеза, показанным на схеме II, посредством применения подходящих дейтерированных промежуточных соединений. Например, для введения дейтерия в одно или несколько положений из R₁-R₁₇ и R₂₁-R₂₉ может применяться соединение **14** с соответствующими замещениями дейтерия. Для введения дейтерия в R₁₈ может применяться три-втор-бутил-бородейтерид лития. Для введения дейтерия в R₁₉ может применяться тридейтероборан.

[00119] Дейтерий может быть введен в состав в различные положения, содержащие протон, обладающий способностью к обменному взаимодействию, такой как в гидроксиле О-Н, посредством равновесного обмена протон-дейтерий. Например, для введения дейтерия в R₂₀ данный протон может быть заменен дейтерием избирательно или неизбирательно посредством способа обмена протон-дейтерий, известного из уровня техники.

Схема III



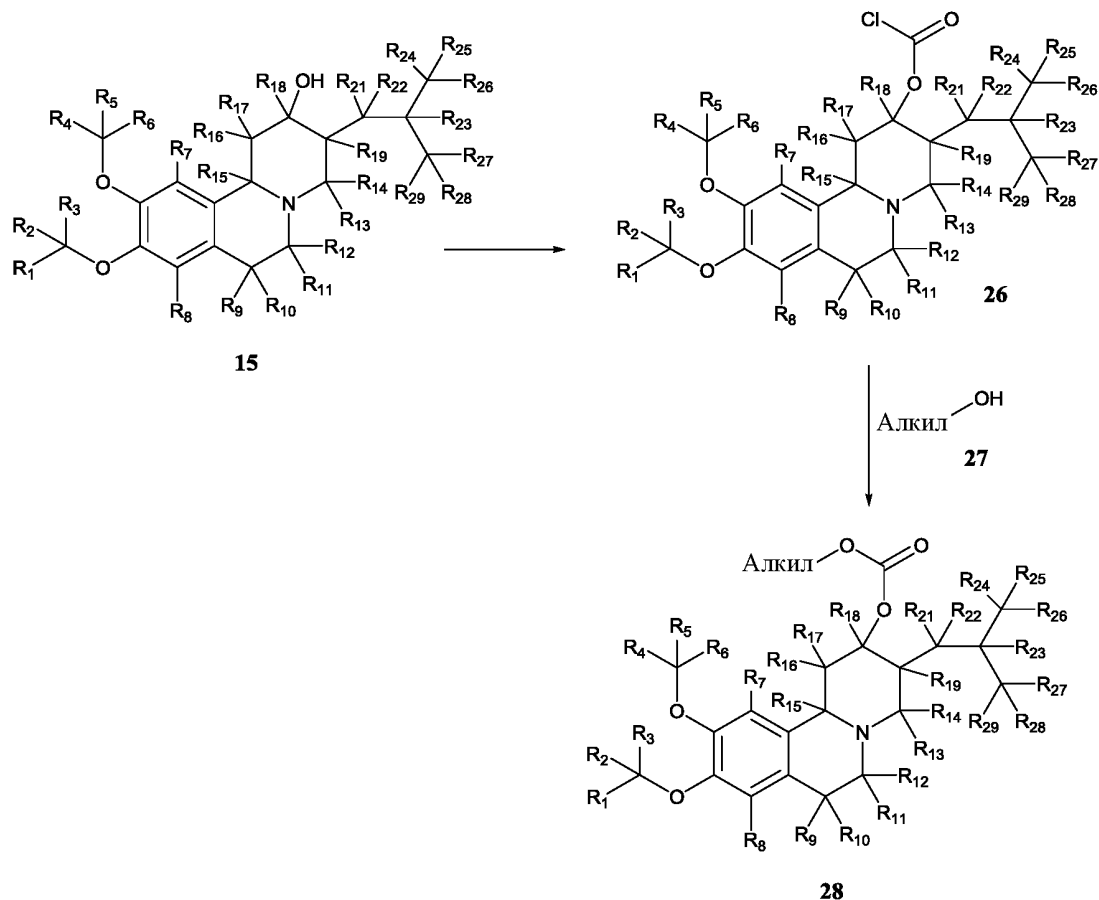
[00120] Осуществляют реакцию соединений **18** и **19** (полученных, как показано на схеме II) с подходящим пероксилирующим средством, таким как м-хлорпербензойная кислота, в присутствии подходящей кислоты, такой как перхлорная кислота, в подходящем растворителе, таком как метанол, с получением соединений **22** и **23**. Осуществляют реакцию соединений **22** и **23** с подходящим восстанавливающим средством, таким как комплекс боран-тетрагидрофуран, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, затем

их гидролизуют смесью гидроксида натрия и перекиси водорода с получением соединений **24** и **25** формулы I. Смеси соединений **24** и **25** могут быть разделены с помощью хиральной препаративной хроматографии посредством получения сложных эфиров Мошера (где смесь обрабатывают R-(+)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-фенилпропановой кислотой, подходящим хлорирующим средством, таким как оксалилхлорид, и подходящим основанием, таким как 4-диметиламинопиридин, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, с получением эимерной смеси R-(+)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-фенилпропаноатных сложных эфиров), которые могут быть выделены посредством хроматографии, а затем превращены в требуемый спирт посредством гидролиза (сложные эфиры Мошера обрабатывают подходящим основанием, таким как гидроксид натрия, в подходящем растворителе, таком как метанол, с получением требуемого соединения формулы I).

[00121] Дейтерий может быть введен в состав в различные положения синтетически согласно процедурам синтеза, показанным на схеме III, посредством применения подходящих дейтерированных промежуточных соединений. Например, для введения дейтерия в одно или несколько положений из R₁-R₁₈ и R₂₁-R₂₉ могут применяться соединения **18** и **19** с соответствующими замещениями дейтерия. Для введения дейтерия в R₁₉ может применяться тридейтероборан.

[00122] Дейтерий может быть введен в состав в различные положения, содержащие протон, обладающий способностью к обменному взаимодействию, такой как в гидроксиле O-H, посредством равновесного обмена протон-дейтерий. Например, для введения дейтерия в R₂₀ данный протон может быть заменен дейтерием избирательно или неизбирательно посредством способа обмена протон-дейтерий, известного из уровня техники.

Схема IV

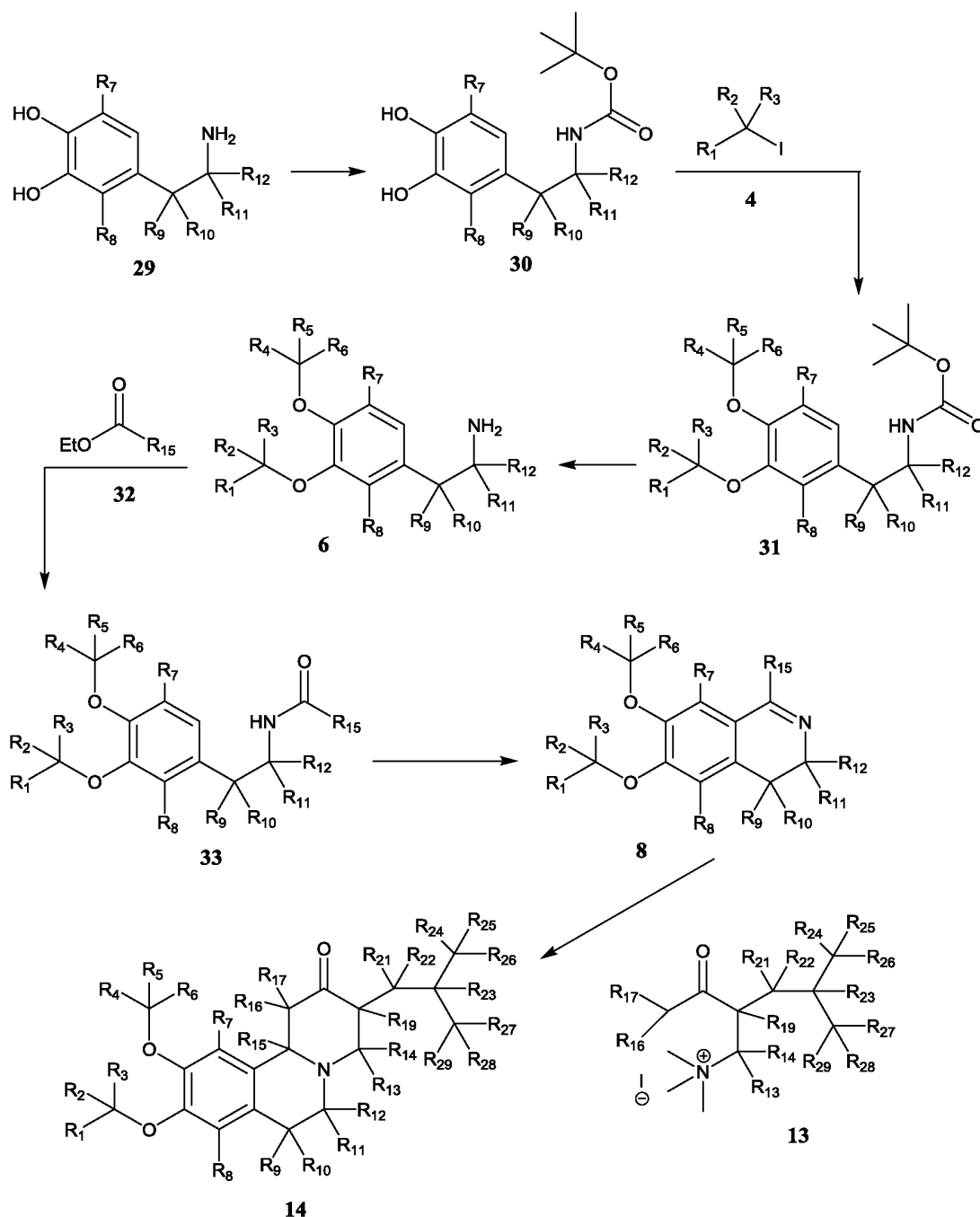


[00123] Осуществляют реакцию соединения **15** с подходящим эквивалентом фосгена, таким как трифосген, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, с получением соединения **26**. Осуществляют реакцию соединения **26** с подходящим спиртом, таким как соединение **27**, в присутствии подходящего основания, такого как 4-диметиламинопиридин, с получением соединения **28** формулы I (где R_{22} представляет собой $-\text{C}(\text{O})$ -алкил).

[00124] Дейтерий может быть введен в состав в различные положения синтетически согласно процедурам синтеза, показанным на схеме IV, посредством применения подходящих дейтерированных промежуточных соединений. Например, для введения дейтерия в одно или несколько положений из R_1 - R_{19} и R_{21} - R_{29} может применяться соединение **16** с соответствующими замещениями дейтерия. Для введения дейтерия в R_{20}

может применяться соединение 27 с соответствующими замещениями дейтерия.

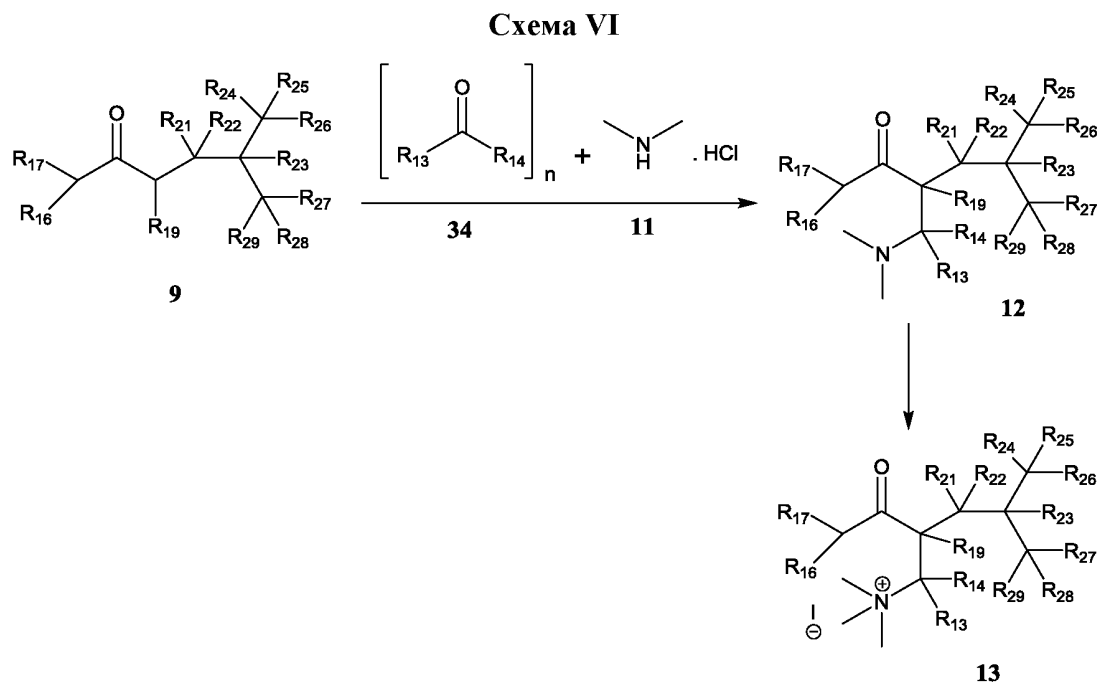
Схема V



[00125] Осуществляют реакцию соединения **29** с подходящим защитным средством, таким как ди-трет-бутил-дикарбонат, в подходящем растворителе, таком как смесь тетрагидрофурана и воды, в присутствии подходящего основания, такого как карбонат натрия, с получением соединения **30**.

Осуществляют реакцию соединения **30** с соединением **4** в присутствии подходящего основания, такого как карбонат калия, в присутствии подходящего катализатора, такого как 18-краун-6, в подходящем растворителе, таком как ацетон, с получением соединения **31**. Осуществляют реакцию соединения **31** с подходящим средством для снятия защиты, таким как хлористый водород, в подходящем растворителе, таком как этилацетат, с получением соединения **6**. Осуществляют реакцию соединения **6** с соединением **32** при повышенной температуре с получением соединения **33**. Осуществляют реакцию соединения **33** с подходящим дегидратирующим средством, таким как хлорокись фосфора, при повышенной температуре с получением соединения **8**. Осуществляют реакцию соединения **8** с соединением **13** в подходящем растворителе, таком как метанол, при повышенной температуре с получением соединения **14**.

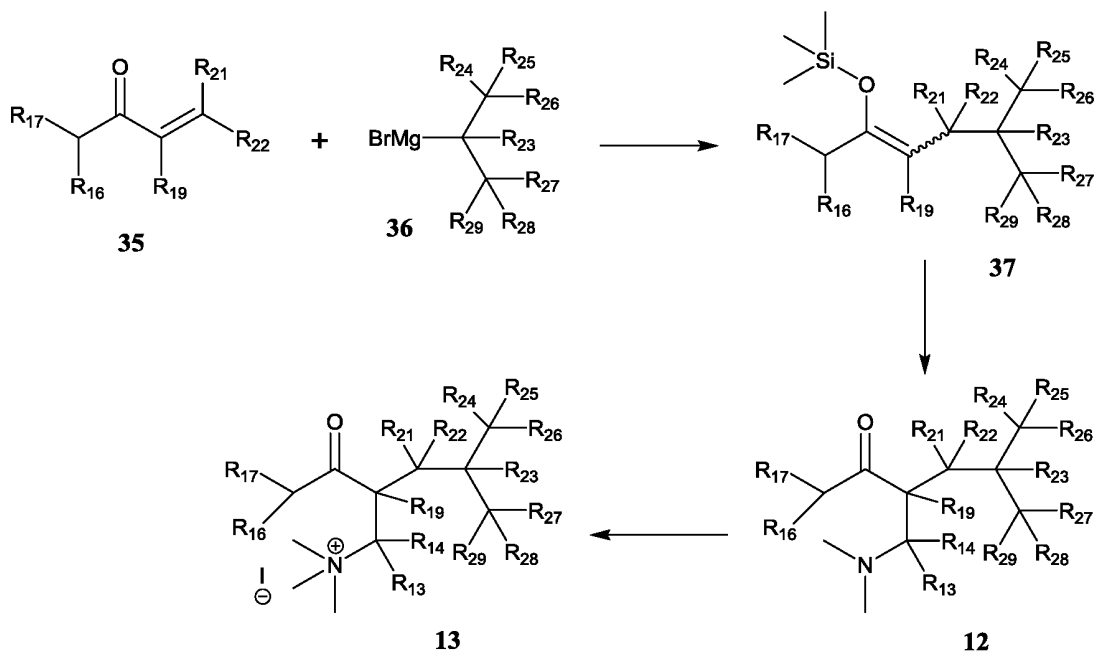
[00126] Дейтерий может быть введен в состав в различные положения синтетически согласно процедурам синтеза, показанным на схеме V, посредством применения подходящих дейтерированных промежуточных соединений. Например, для введения дейтерия в одно или несколько положений R₁-R₆ может применяться соединение **4** с соответствующими замещениями дейтерия. Для введения дейтерия в одно или несколько положений R₇-R₁₂ может применяться соединение **29** с соответствующими замещениями дейтерия. Для введения дейтерия в R₁₅ может применяться соединение **32** с соответствующим замещением дейтерия. Для введения дейтерия в одно или несколько положений из R₁₃-R₁₄, R₁₆-R₁₇, R₁₉ и R₂₁-R₂₉ может применяться соединение **13** с соответствующими замещениями дейтерия.



[00127] Осуществляют реакцию соединения **9** с соединением **11** и соединением **34** (параформальдегидом и/или формальдегидом) в подходящем растворителе, таком как этанол, в присутствии подходящей кислоты, такой как хлористоводородная кислота, при повышенной температуре с получением соединения **12**. Осуществляют реакцию соединения **12** с подходящим метилирующим средством, таким как метилйодид, в подходящем растворителе, таком как этилацетат, с получением соединения **13**. Осуществляют реакцию соединения **8** с соединением **13** в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, с получением соединения **13**.

[00128] Дейтерий может быть введен в состав в различные положения синтетически согласно процедурам синтеза, показанным на схеме VI, посредством применения подходящих дейтерированных промежуточных соединений. Например, для введения дейтерия в одно или несколько положений R₁₃-R₁₄ может применяться соединение **10** с соответствующими замещениями дейтерия. Для введения дейтерия в одно или несколько положений из R₁₆-R₁₇, R₁₉ и R₂₁-R₂₉ может применяться соединение **9** с соответствующими замещениями дейтерия.

Схема VII

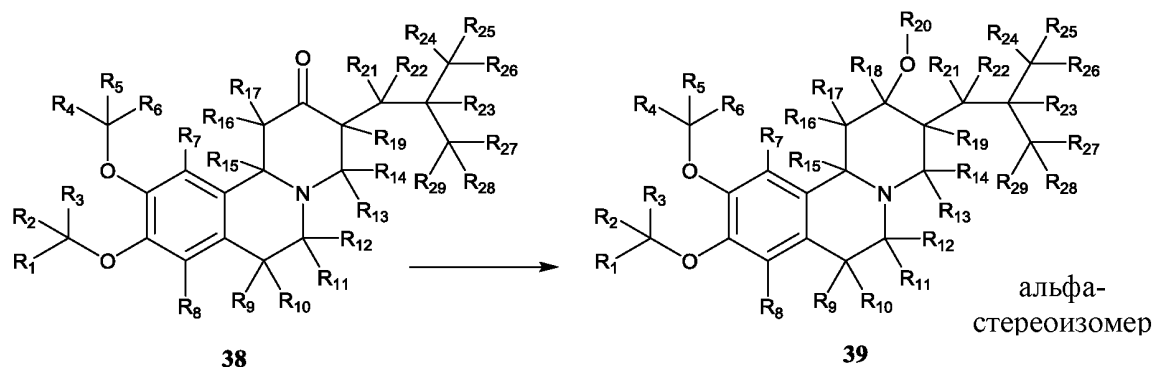


[00129] Осуществляют реакцию соединения **35** с соединением **36** в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, в присутствии подходящего катализатора, такого как йодистая медь, и подходящего соразтворителя, такого как триамид гексаметилфосфора, затем осуществляют реакцию с подходящим защитным средством, таким как триметилсилилхлорид, и подходящим основанием, таким как триэтиламин, с получением соединения **37**. Осуществляют реакцию соединения **37** с подходящим основанием Манниха, таким как *N*-метил-*N*-метиленметанамина йодид, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, с получением соединения **12**. Осуществляют реакцию соединения **12** с подходящим метилирующим средством, таким как метилйодид, в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир, с получением соединения **13**.

[00130] Дейтерий может быть введен в состав в различные положения синтетически согласно процедурам синтеза, показанным на схеме VII, посредством применения подходящих дейтерированных промежуточных соединений. Например, для введения дейтерия в одно или несколько положений из R_{16} - R_{17} , R_{19} и R_{21} - R_{22} может применяться соединение **35** с

соответствующими замещениями дейтерия. Для введения дейтерия в одно или несколько положений R₂₃-R₂₉ может применяться соединение **36** с соответствующими замещениями дейтерия.

Схема VIII

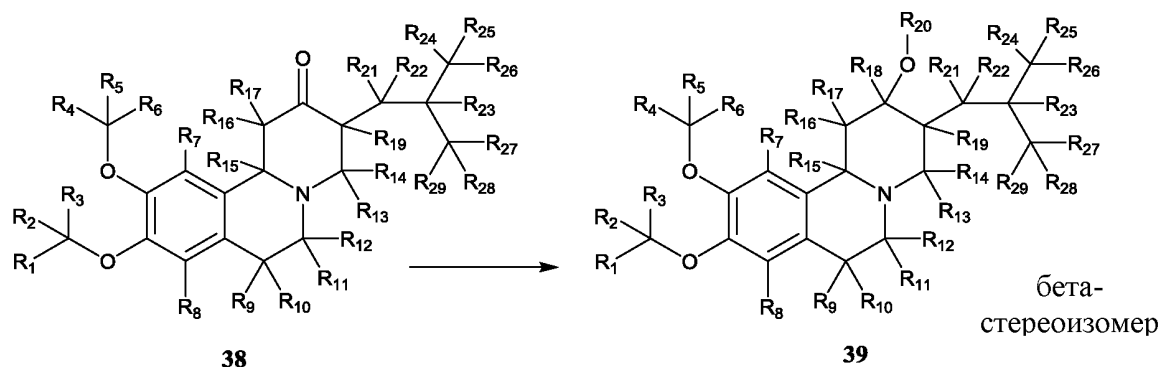


[00131] Осуществляют реакцию соединения **38** с подходящим восстанавливающим средством, таким как борогидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как этанол, с получением соединения **39** формулы I, преимущественно характеризующегося альфа-стереохимией (~4:1). Альфа-стереоизомер может быть дополнительно обогащен посредством перекристаллизации из подходящего растворителя, такого как этанол.

[00132] Дейтерий может быть введен в состав в различные положения синтетически согласно процедурам синтеза, показанным на схеме I, посредством применения подходящих дейтерированных промежуточных соединений. Например, для введения дейтерия в одно или несколько положений из R₁-R₁₇, R₉₉ и R₂₁-R₂₉ может применяться соединение **38** с соответствующими замещениями дейтерия. Для введения дейтерия в R₁₈ может применяться бородейтерид натрия.

[00133] Дейтерий может быть введен в состав в различные положения, содержащие протон, обладающий способностью к обменному взаимодействию, такой как в гидроксиле O-H, посредством равновесного обмена протон-дейтерий. Например, для введения дейтерия в R₂₀ данный протон может быть заменен дейтерием избирательно или неизбирательно посредством способа обмена протон-дейтерий, известного из уровня техники.

Схема IX

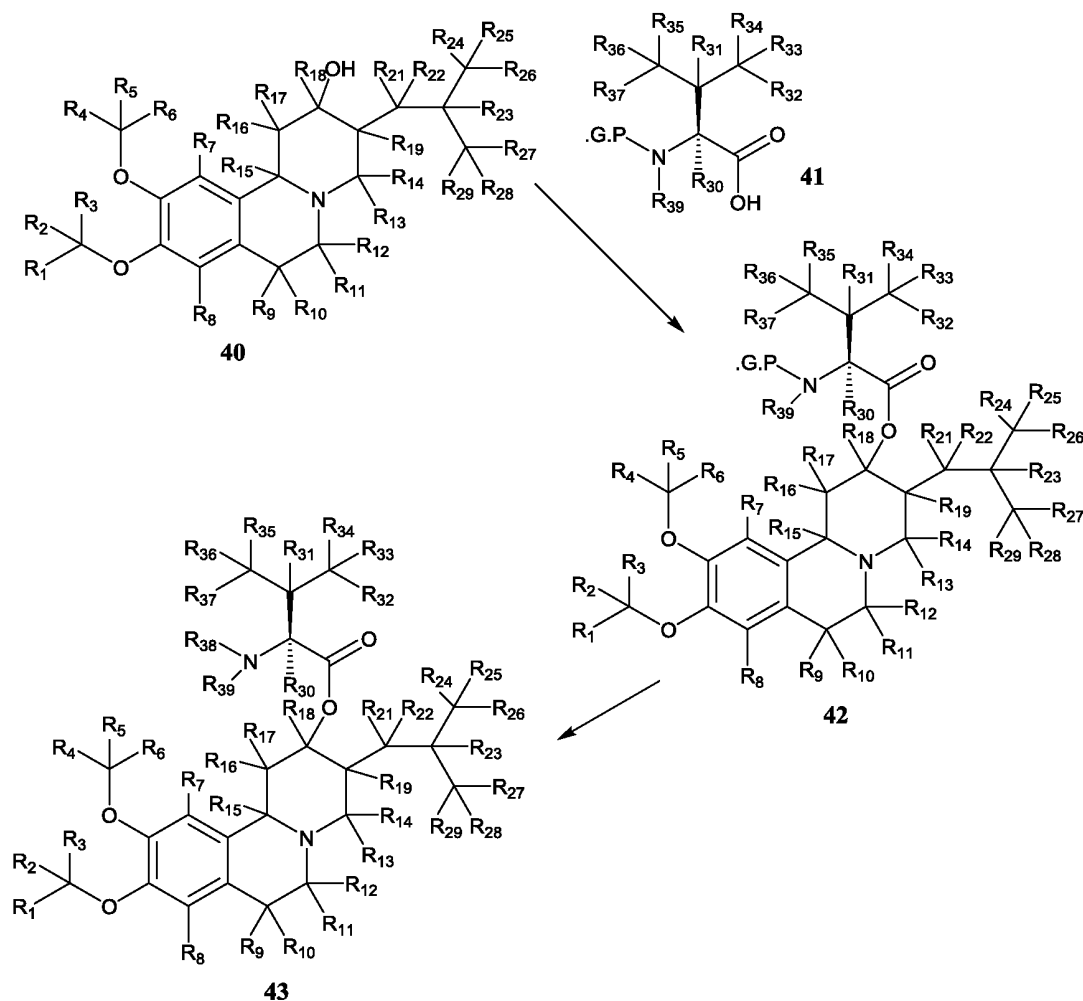


[00134] Осуществляют реакцию соединения **38** с подходящим восстанавливающим средством, таким как три-втор-бутил-борогидрид калия (К-селектрид), в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, с получением соединения **40** формулы I, характеризующегося бета-стереохимией.

[00135] Дейтерий может быть введен в состав в различные положения синтетически согласно процедурам синтеза, показанным на схеме I, посредством применения подходящих дейтерированных промежуточных соединений. Например, для введения дейтерия в одно или несколько положений из R₁-R₁₇, R₉₉ и R₂₁-R₂₉ может применяться соединение **38** с соответствующими замещениями дейтерия. Для введения дейтерия в R₁₈ может применяться три-втор-бутил-бородейтерид калия.

[00136] Дейтерий может быть введен в состав в различные положения, содержащие протон, обладающий способностью к обменному взаимодействию, такой как в гидроксиле О-Н, посредством равновесного обмена протон-дейтерий. Например, для введения дейтерия в R₂₀ данный протон может быть заменен дейтерием избирательно или неизбирательно посредством способа обмена протон-дейтерий, известного из уровня техники.

Схема X



[00137] Осуществляют реакцию соединения **40** с соединением **41** (где P.G. представляет собой подходящую защитную группу, такую как карбоксибензоильная группа) в присутствии подходящего средства для реакции сочетания, такого как дициcloгексилкарбодиимид (DCC), подходящего катализатора, такого как 4-диметиламинопиридин (DMAP), в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, с получением соединения **42**.
Осуществляют реакцию соединения **42** с подходящим средством для снятия защиты, таким как комбинация водорода и подходящего катализатора, такого как палладий на углероде, в подходящем растворителе, таком как метанол, с получением соединения **43** формулы I.

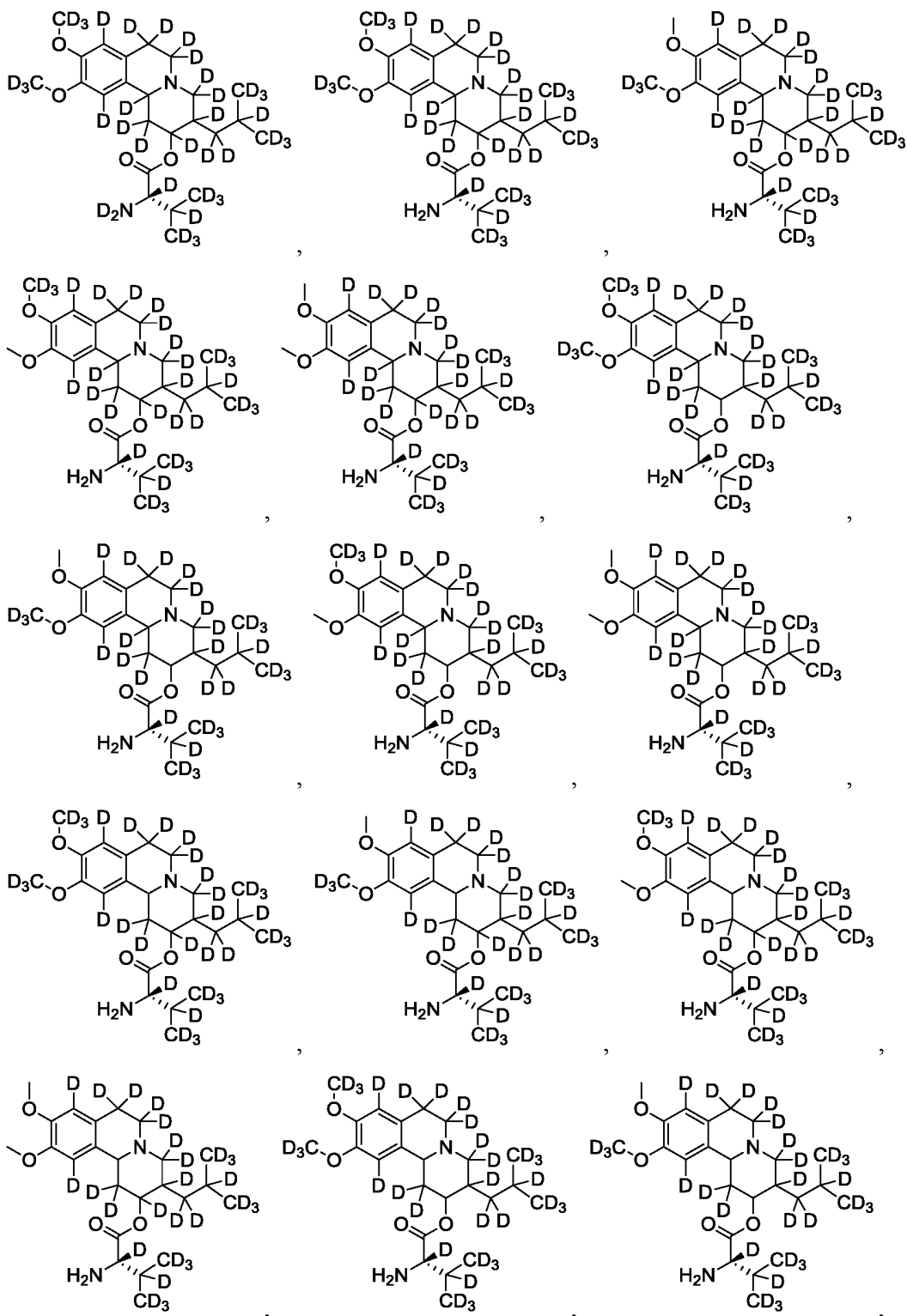
[00138] Дейтерий может быть введен в состав в различные положения синтетически согласно процедурам синтеза, показанным на схеме I,

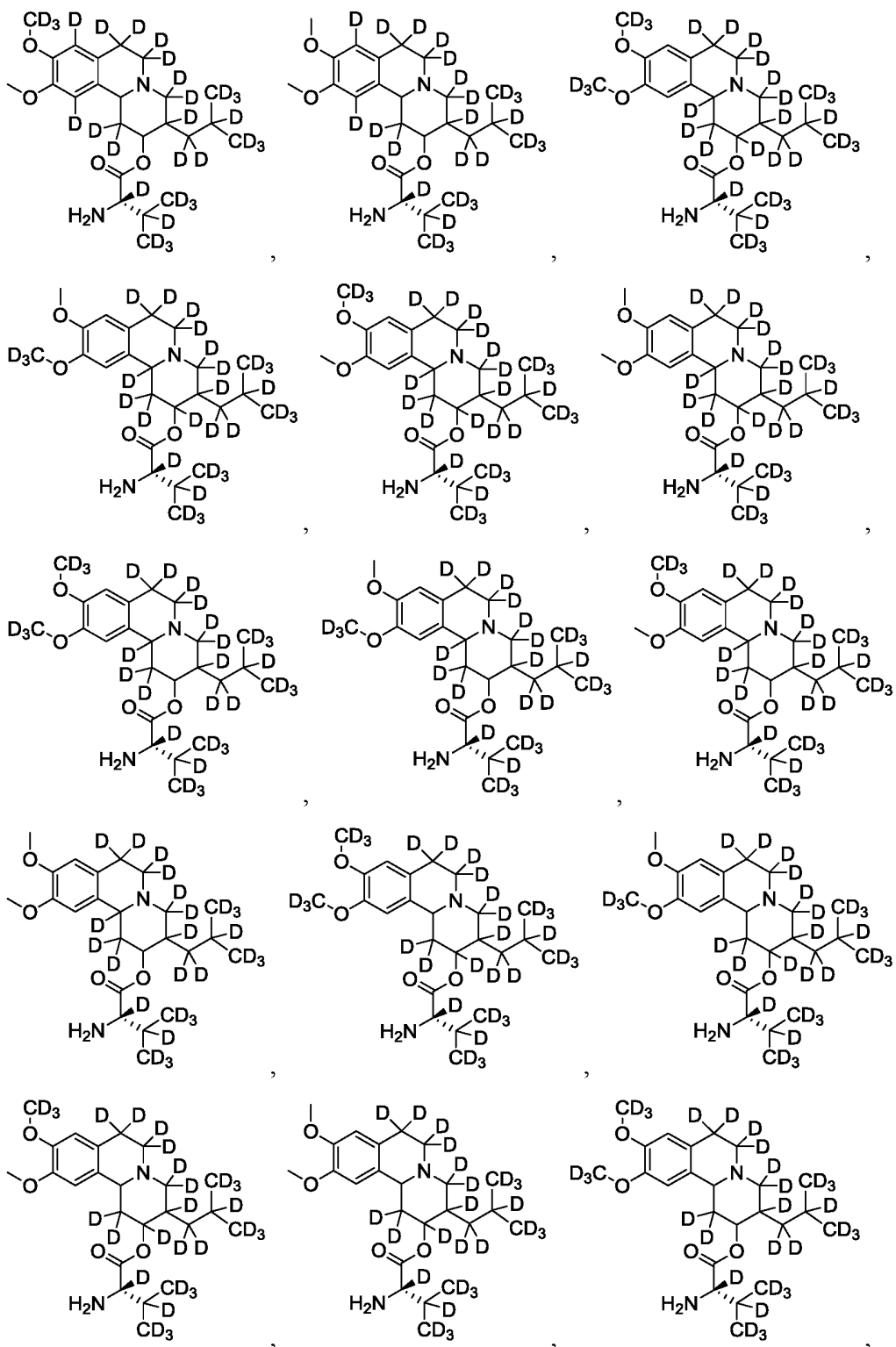
посредством применения подходящих дейтерированных промежуточных соединений. Например, для введения дейтерия в одно или несколько положений из R₁-R₁₉ и R₂₁-R₂₉ может применяться соединение **40** с соответствующими замещениями дейтерия. Для введения дейтерия в одно или несколько положений R₃₀-R₃₇ может применяться соединение **41** с соответствующими замещениями дейтерия.

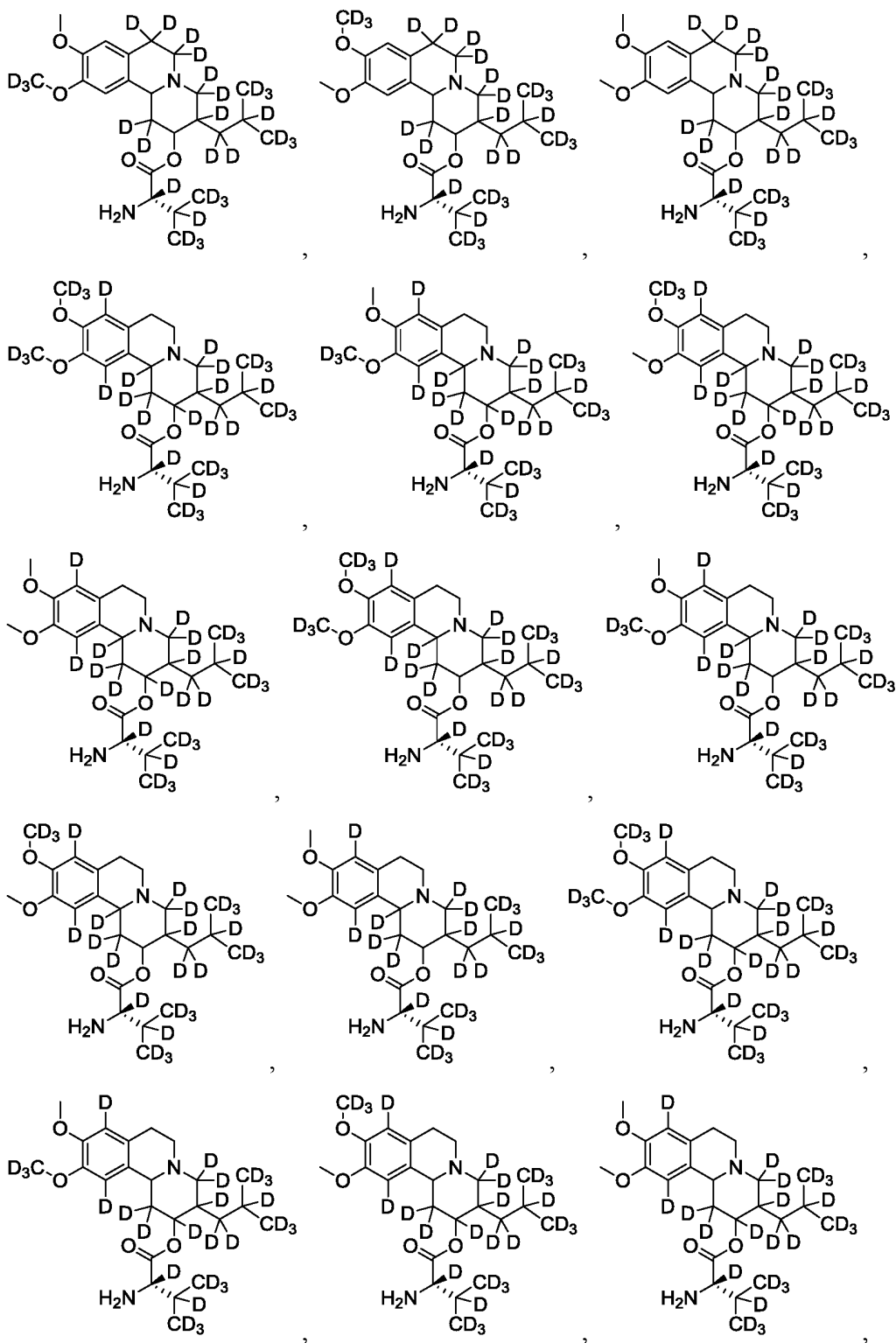
[00139] Дейтерий может быть введен в состав в различные положения, содержащие протон, обладающий способностью к обменному взаимодействию, такой как в гидроксиле O-H или амине N-H, посредством равновесного обмена протон-дейтерий. Например, для введения дейтерия в R₂₀ и R₃₈-R₃₉ такие протоны могут быть заменены дейтерием избирательно или неизбирательно посредством способа обмена протон-дейтерий, известного из уровня техники.

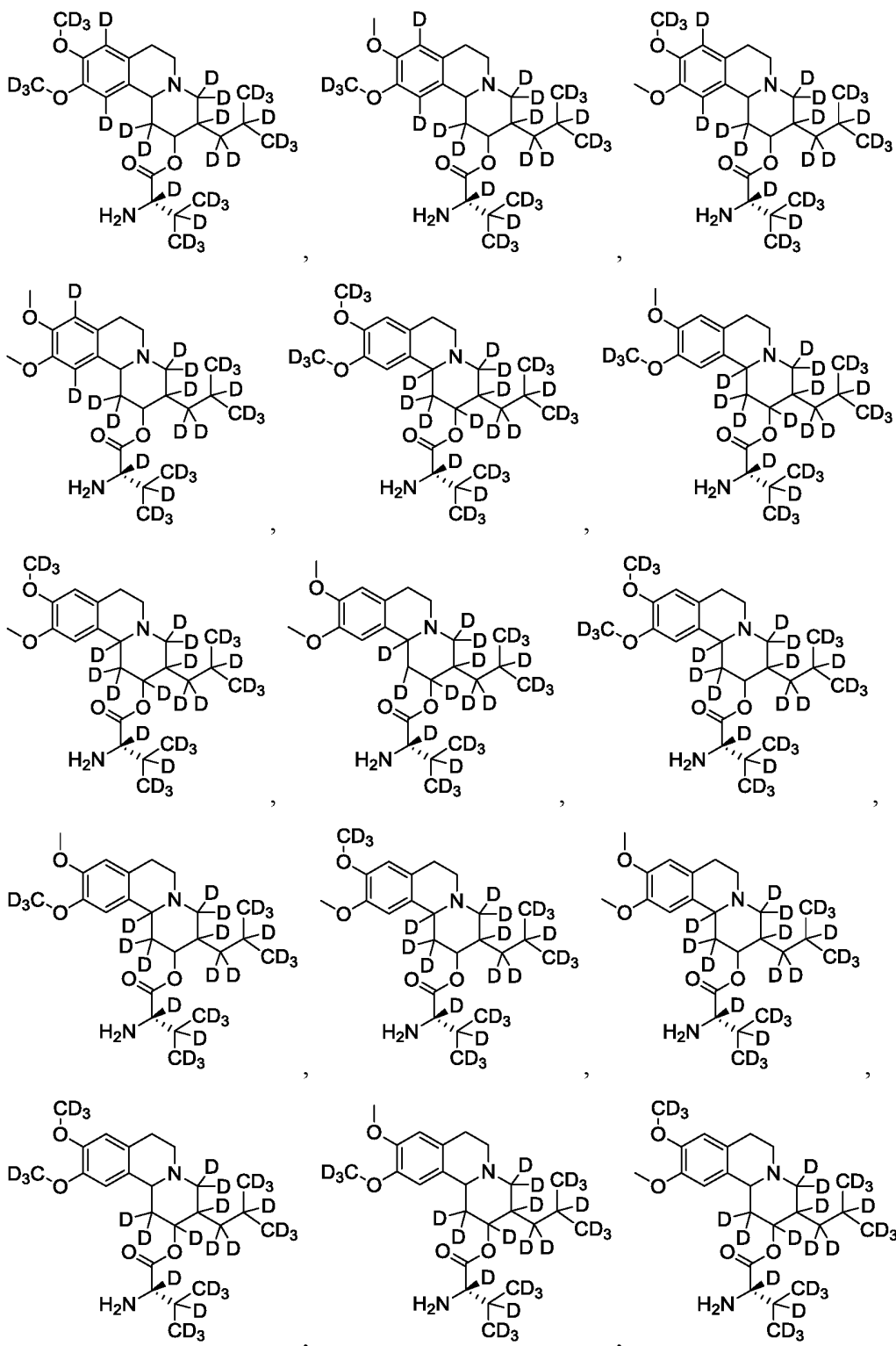
[00140] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами. Все названия IUPAC генерировали с применением ChemDraw 10.0 от CambridgeSoft.

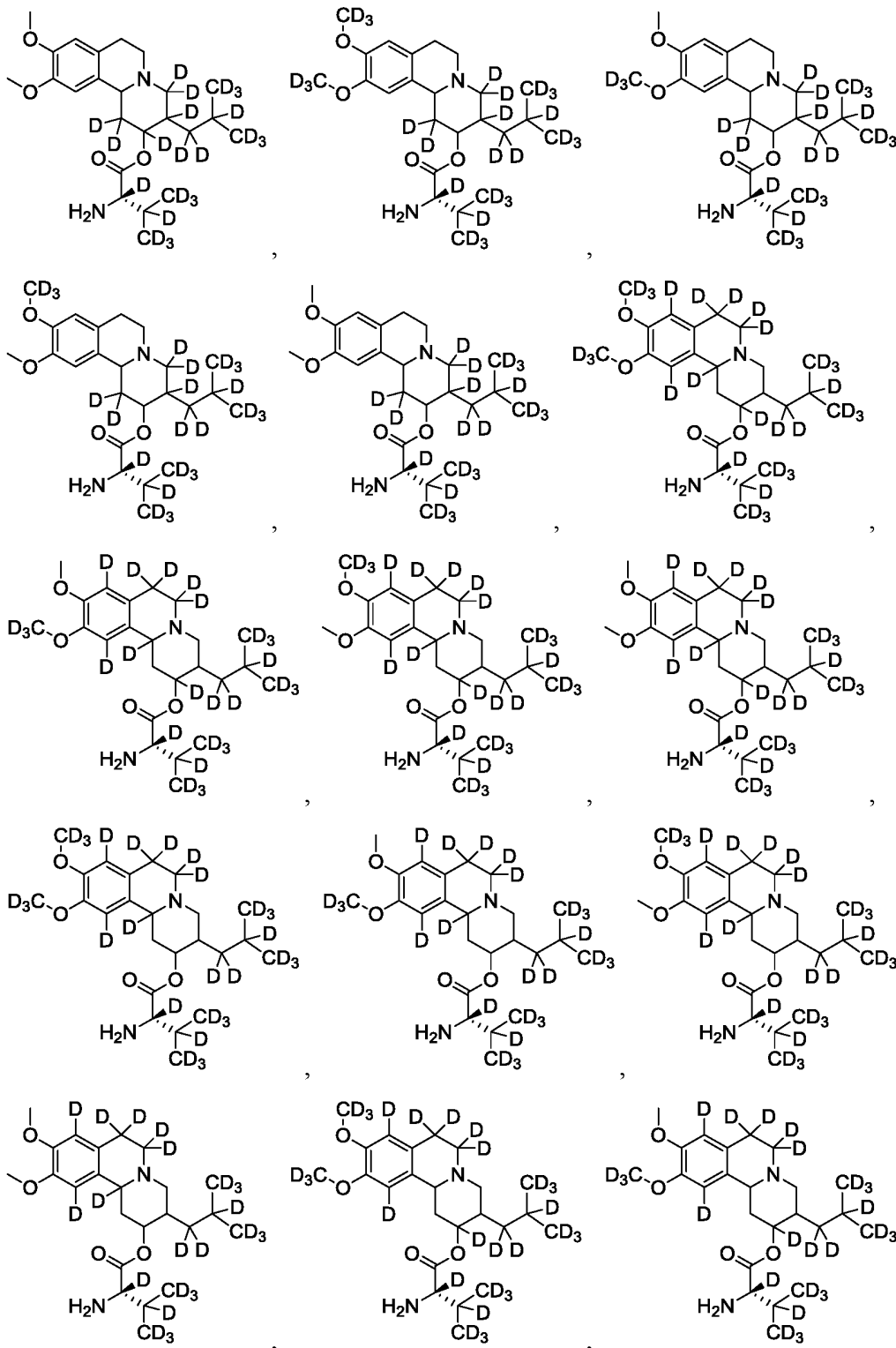
[00141] Следующие соединения, как правило, могут быть получены с применением способов, описанных выше. Предполагается, что такие соединения при получении будут обладать активностью, аналогичной таковой, описанной в примерах выше.

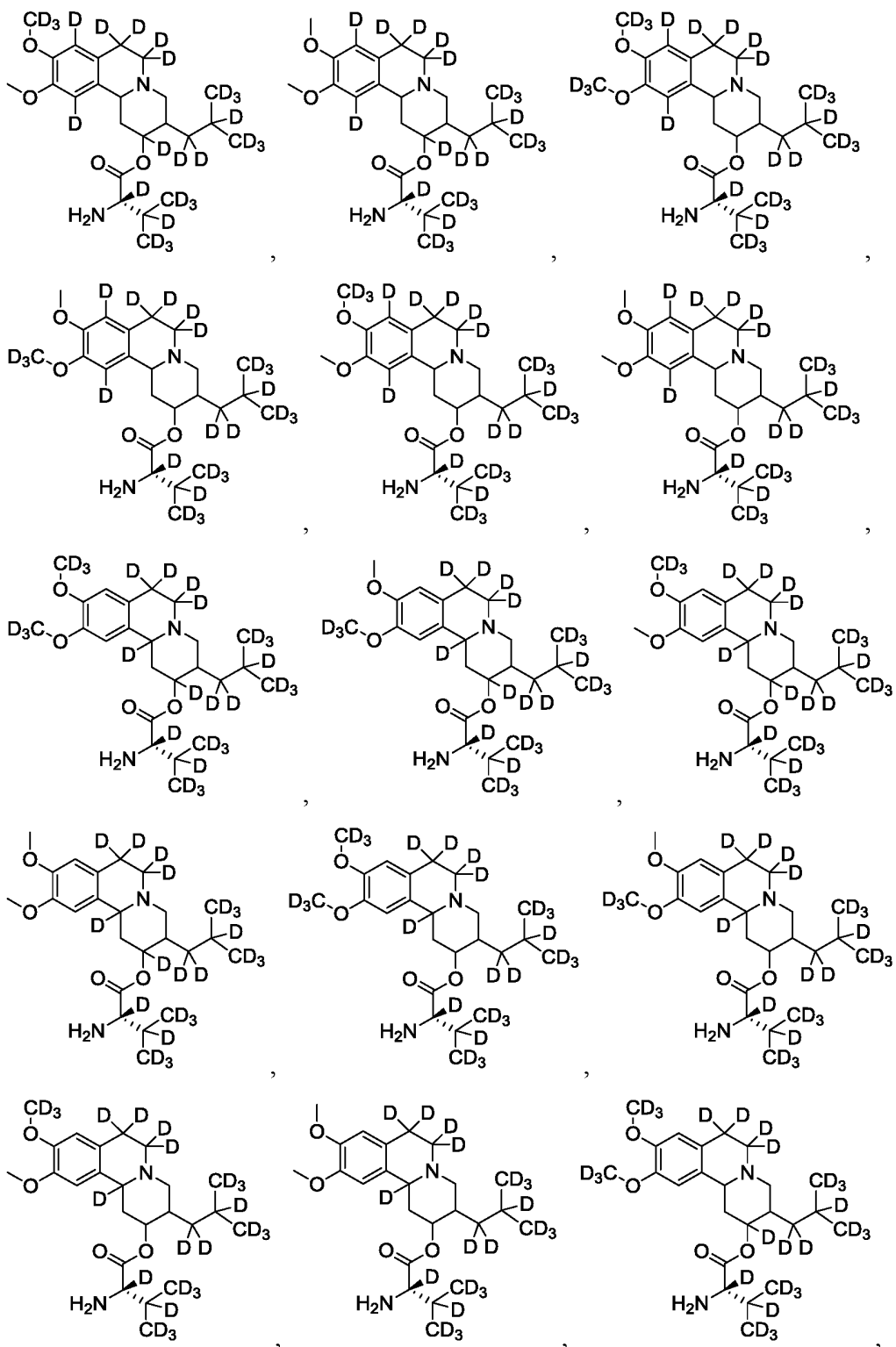


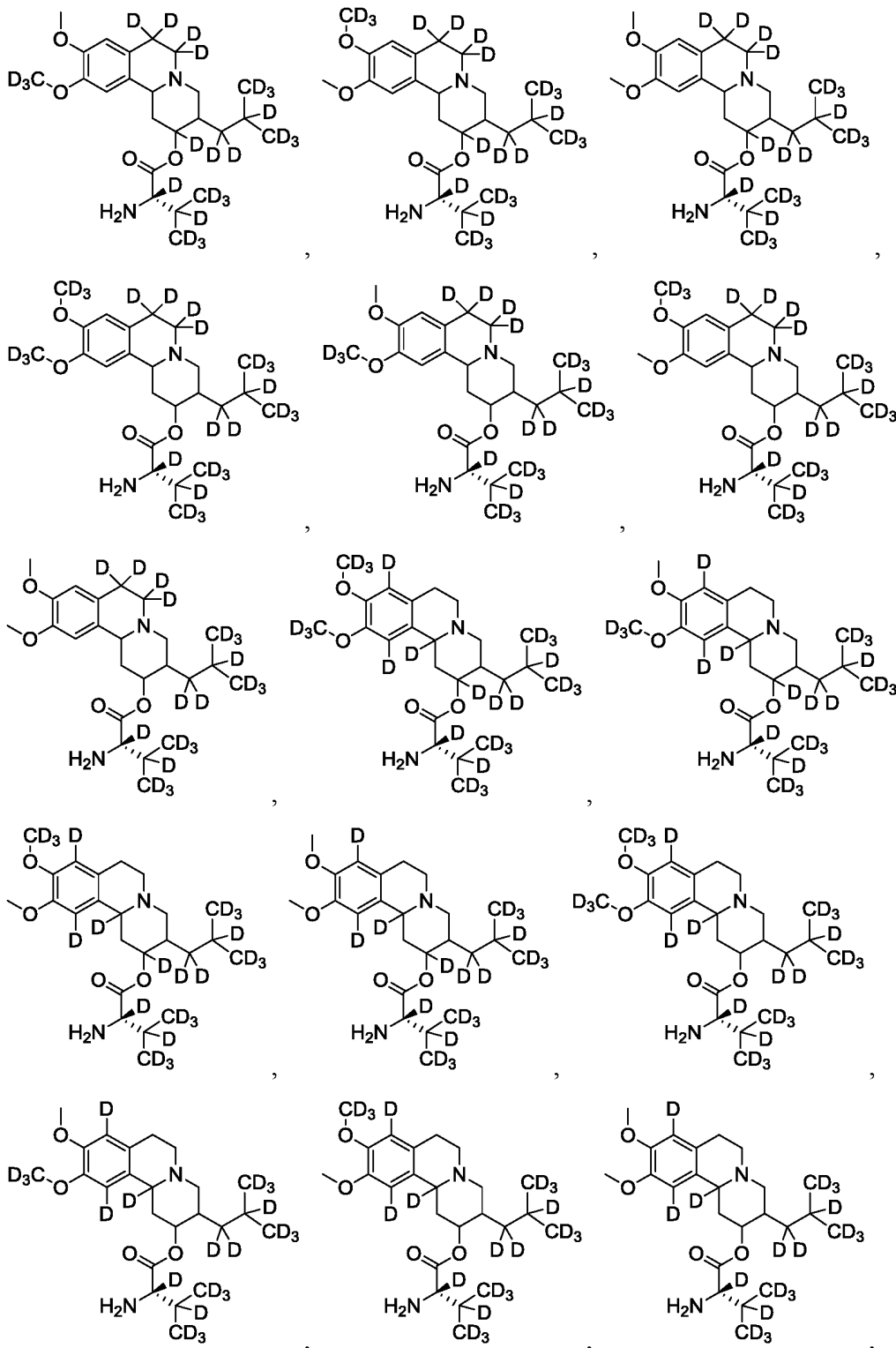


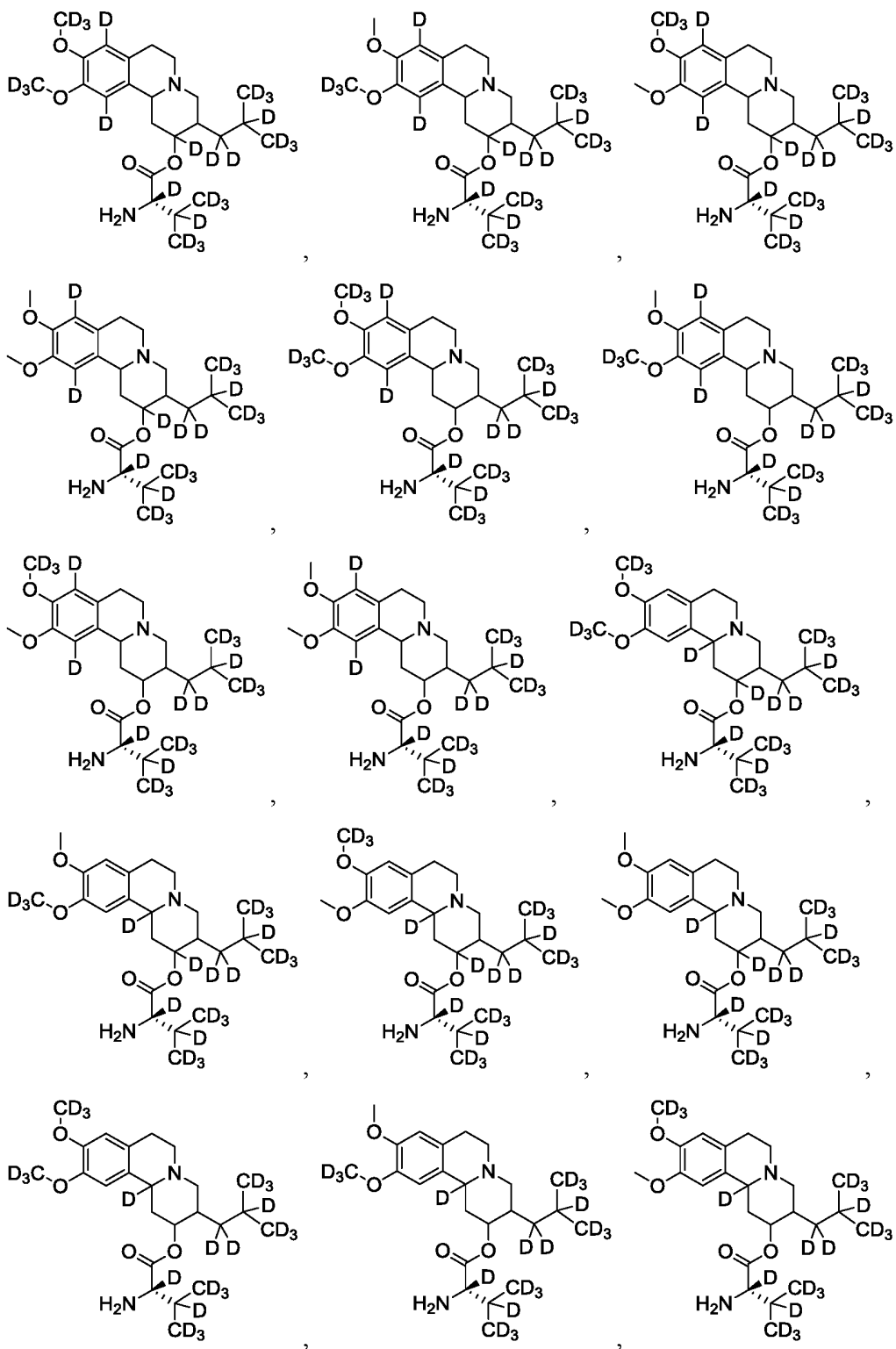


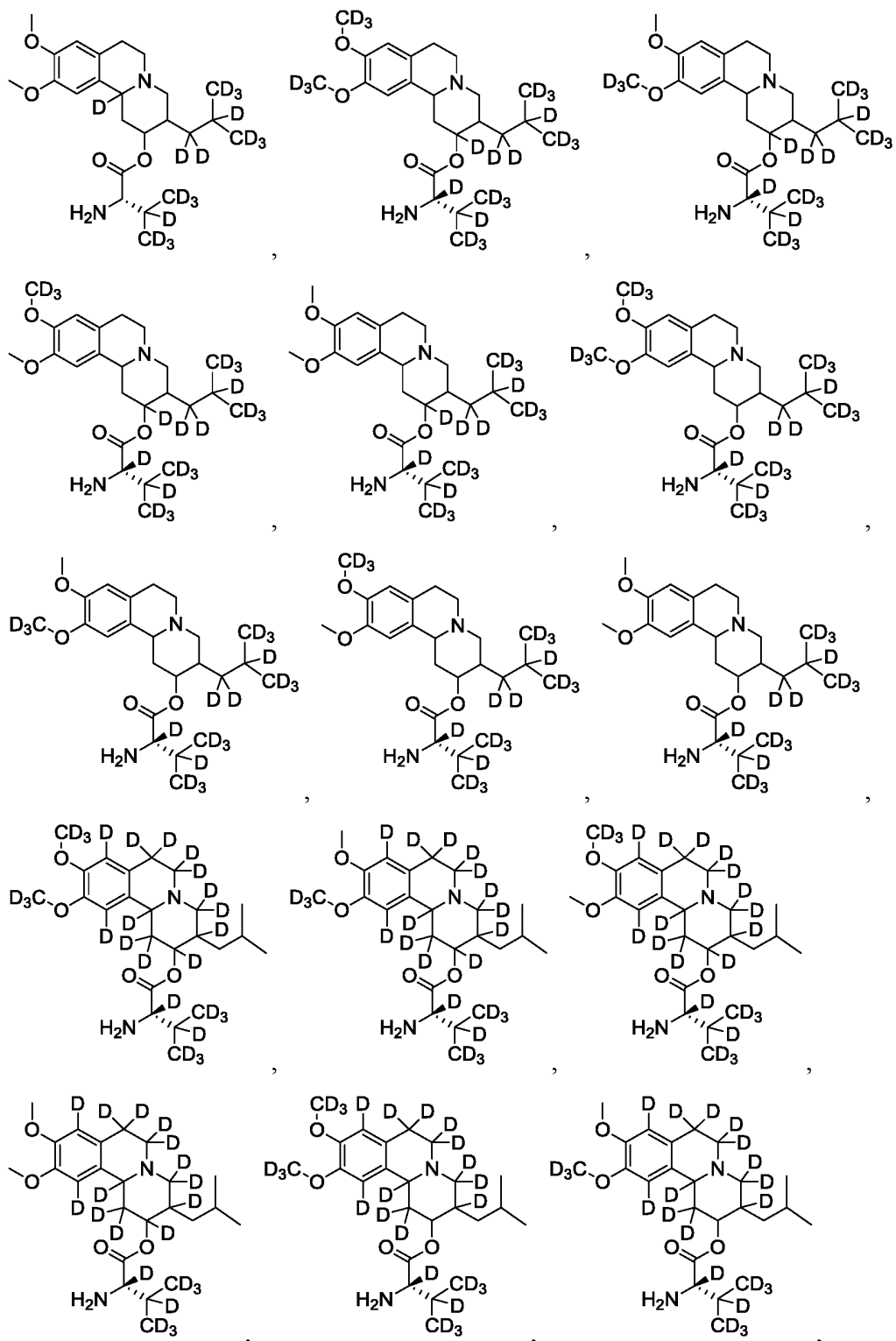


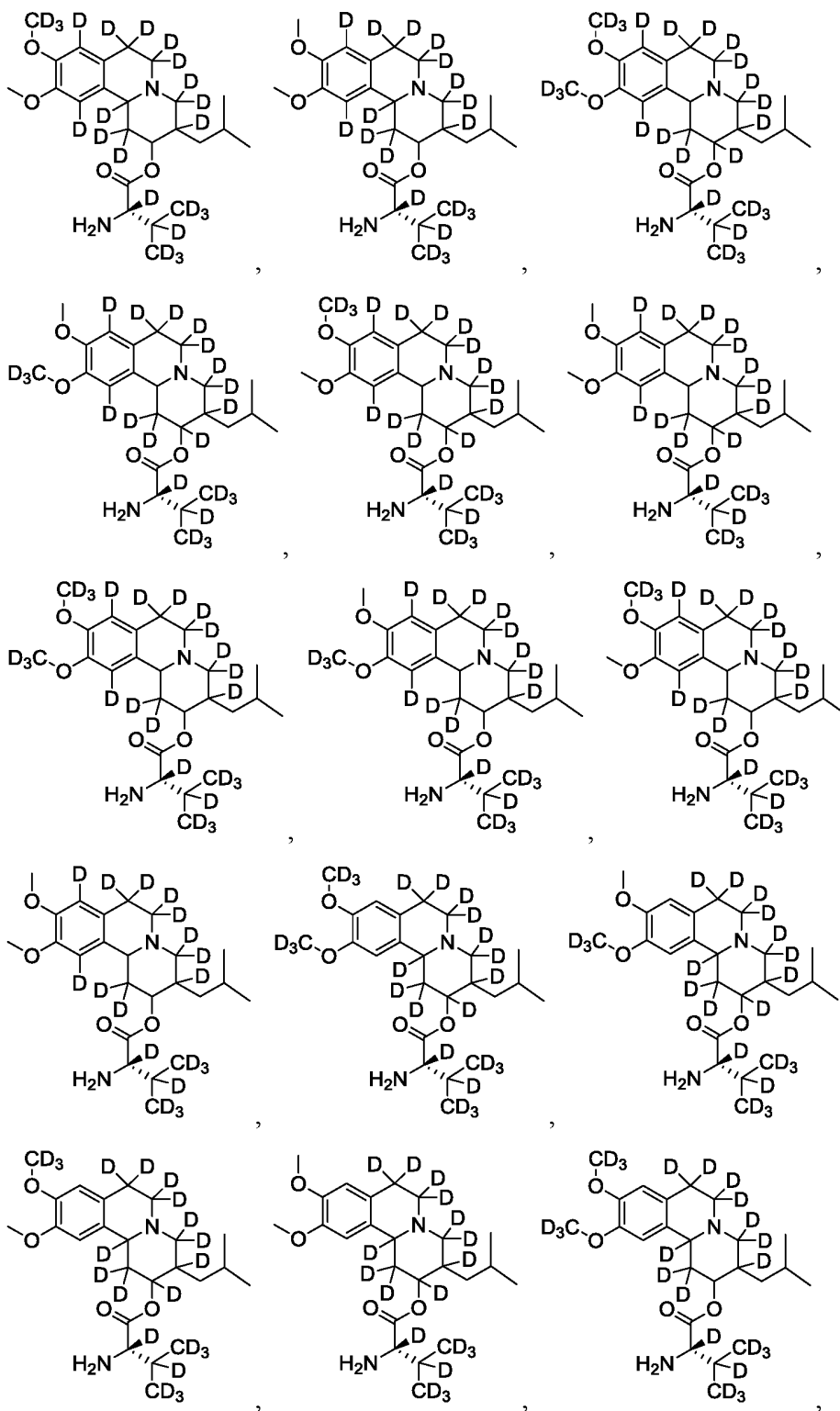


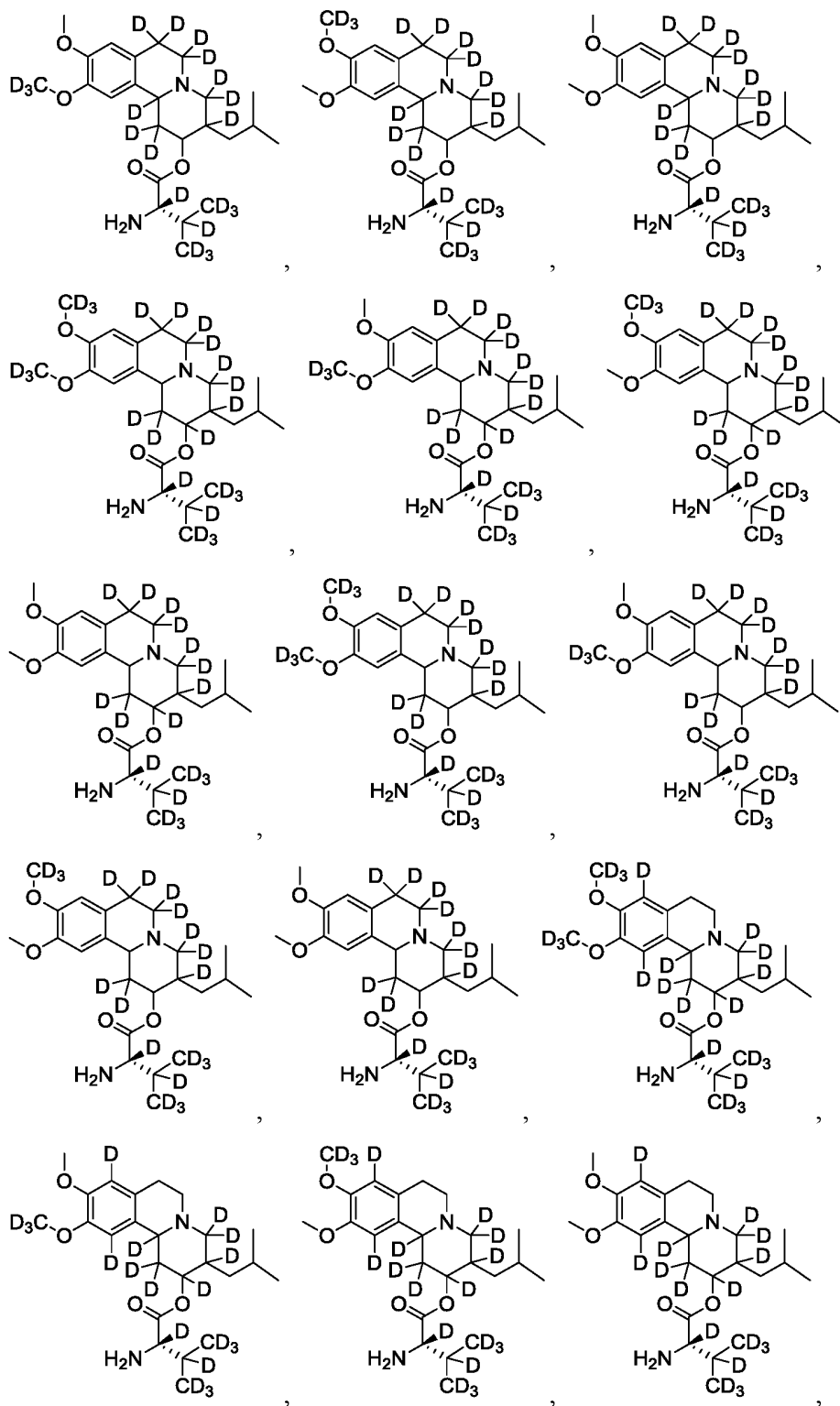


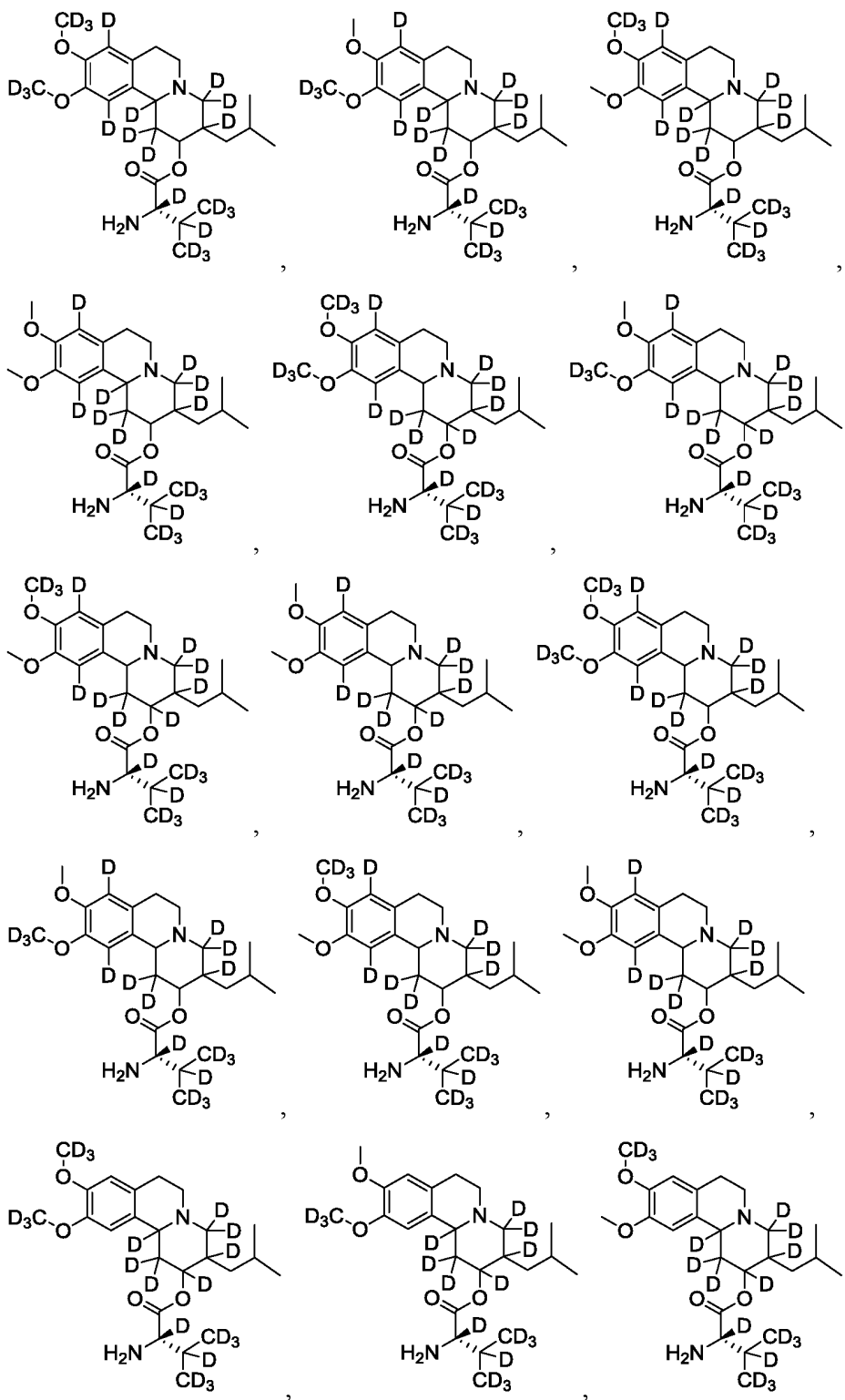


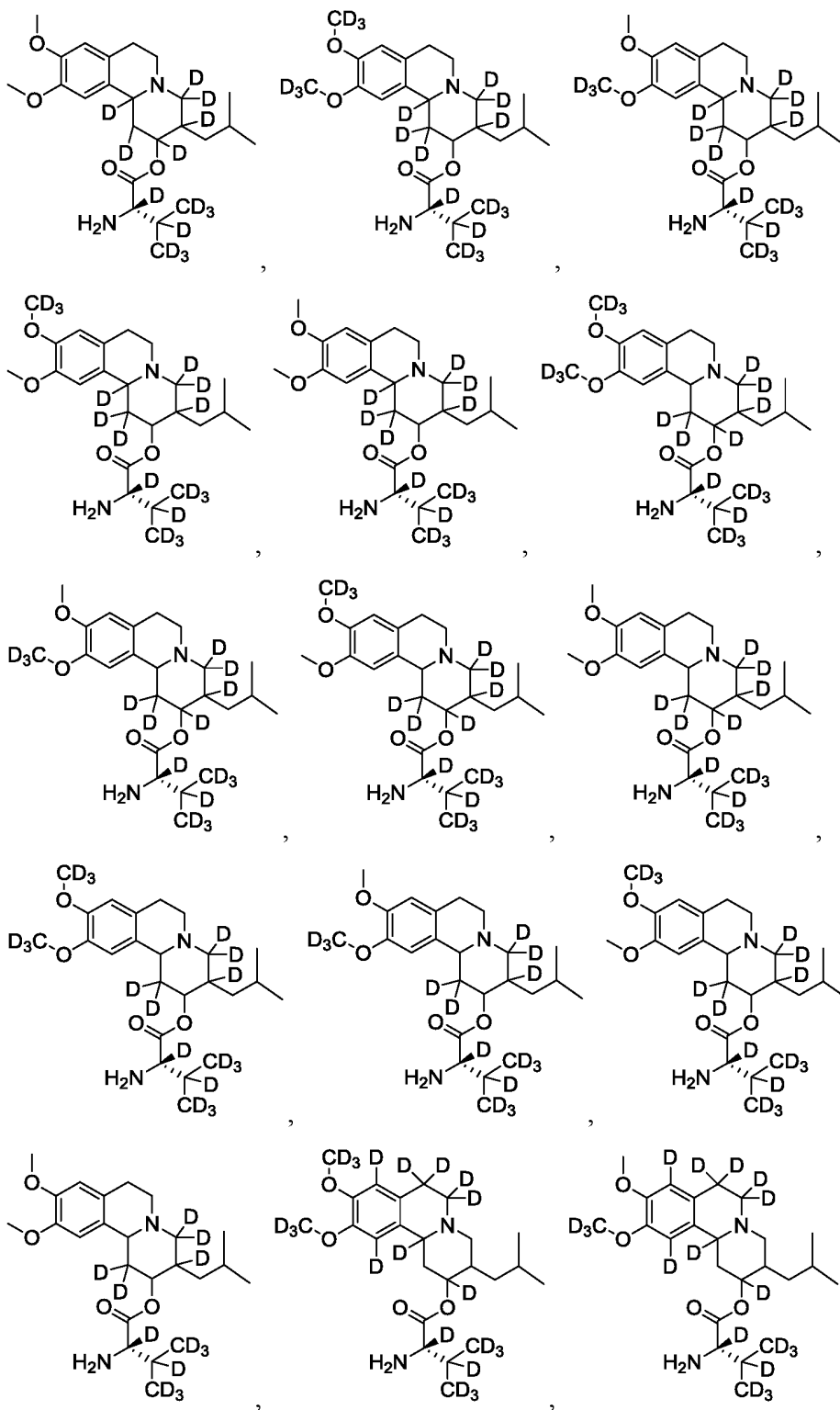


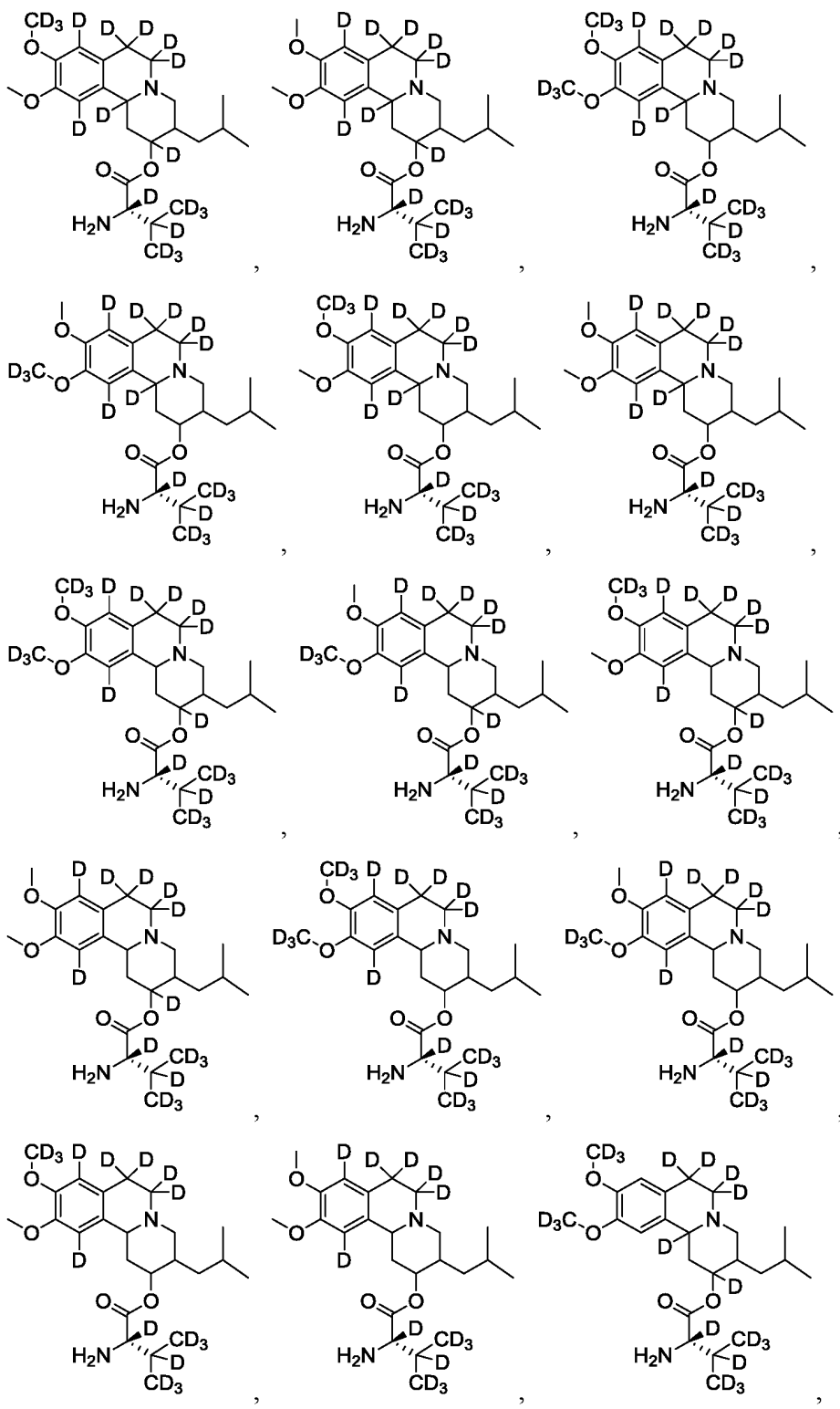


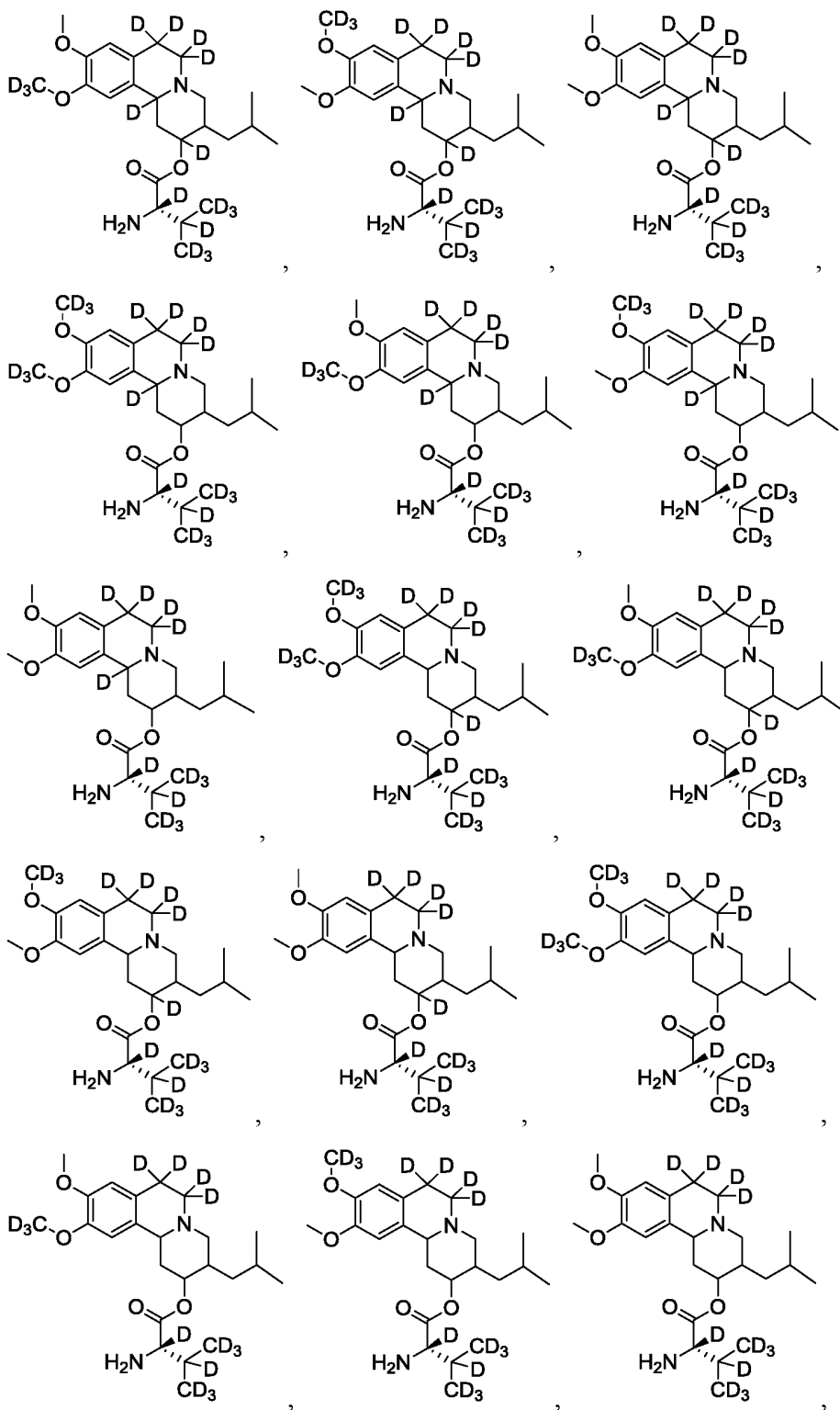


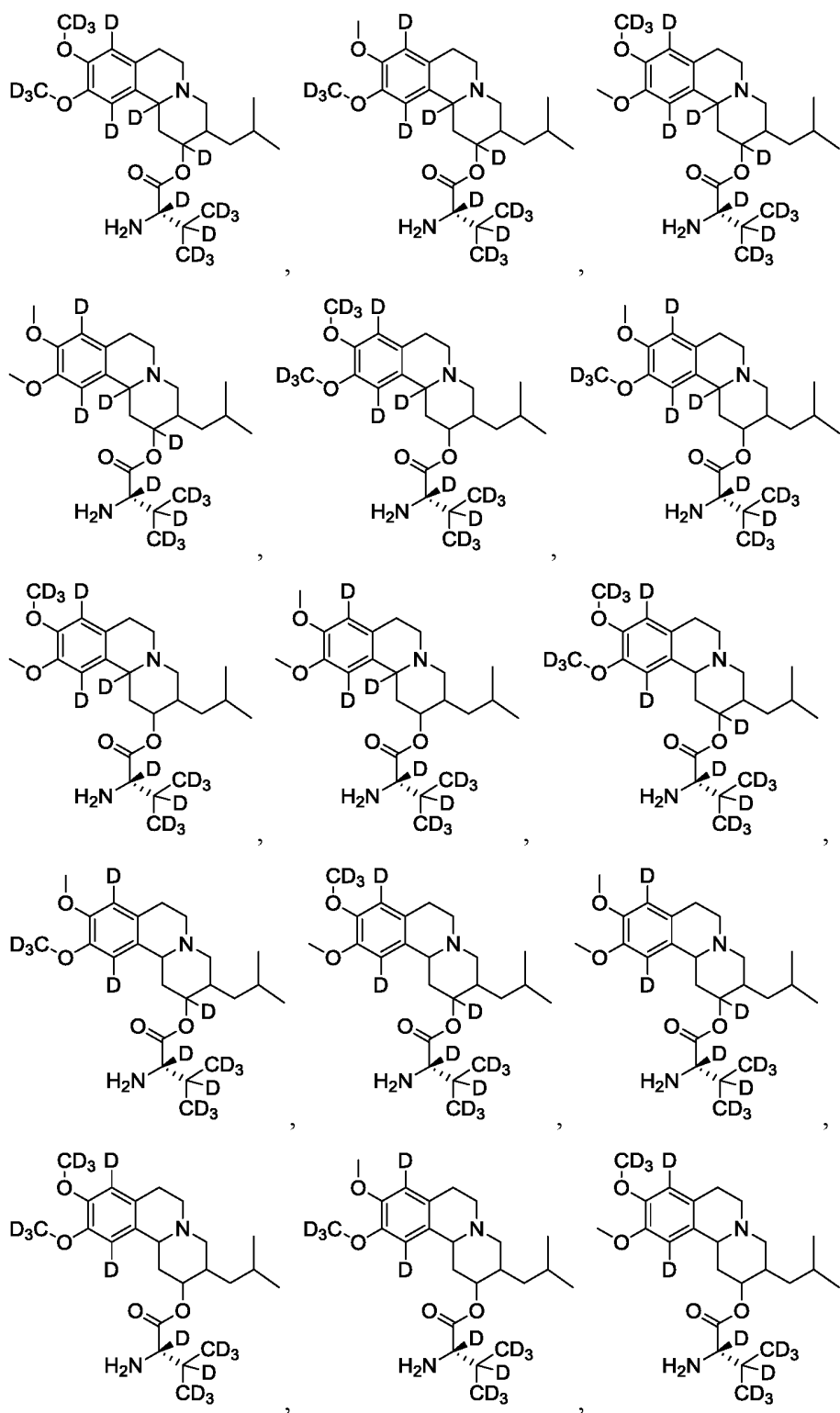


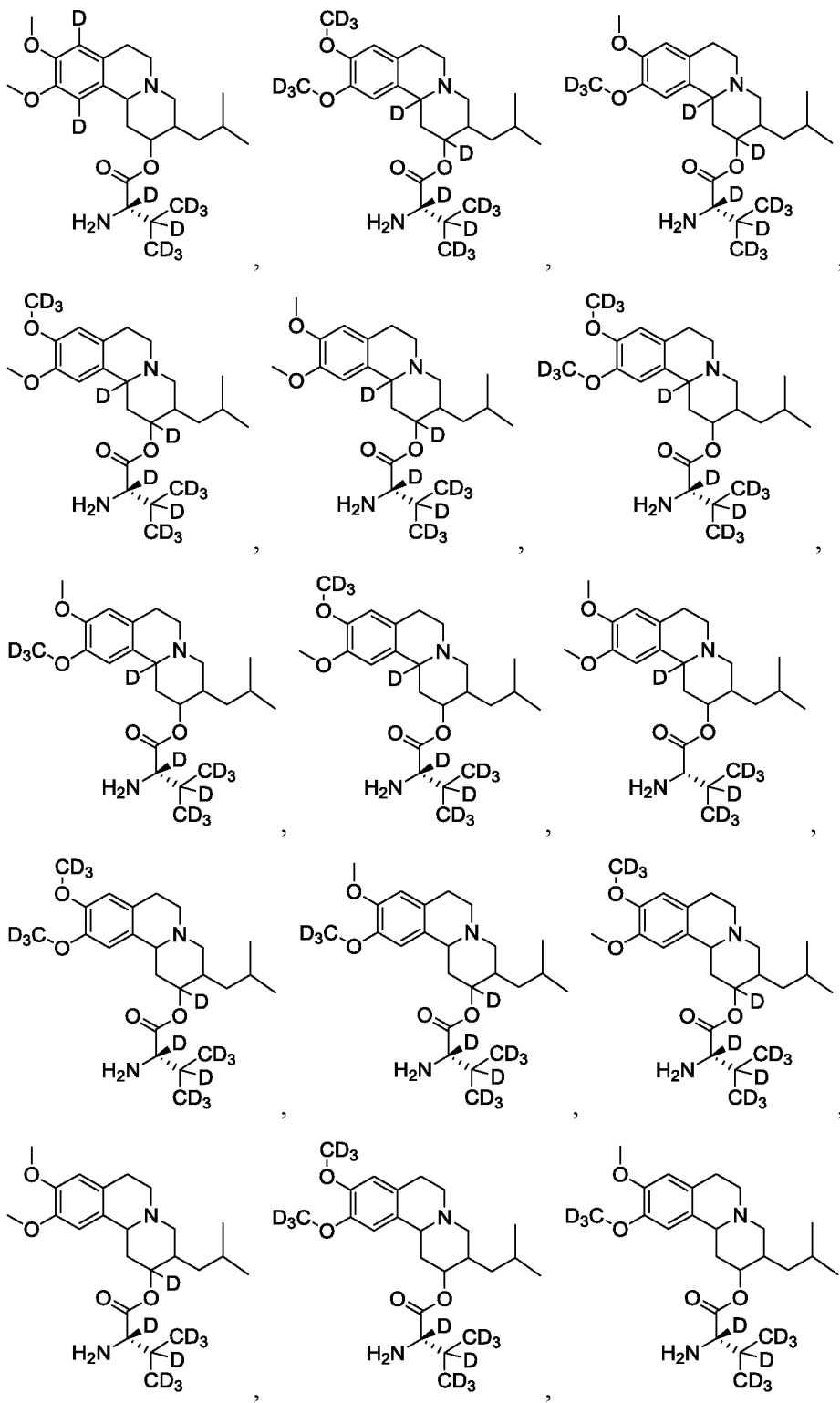


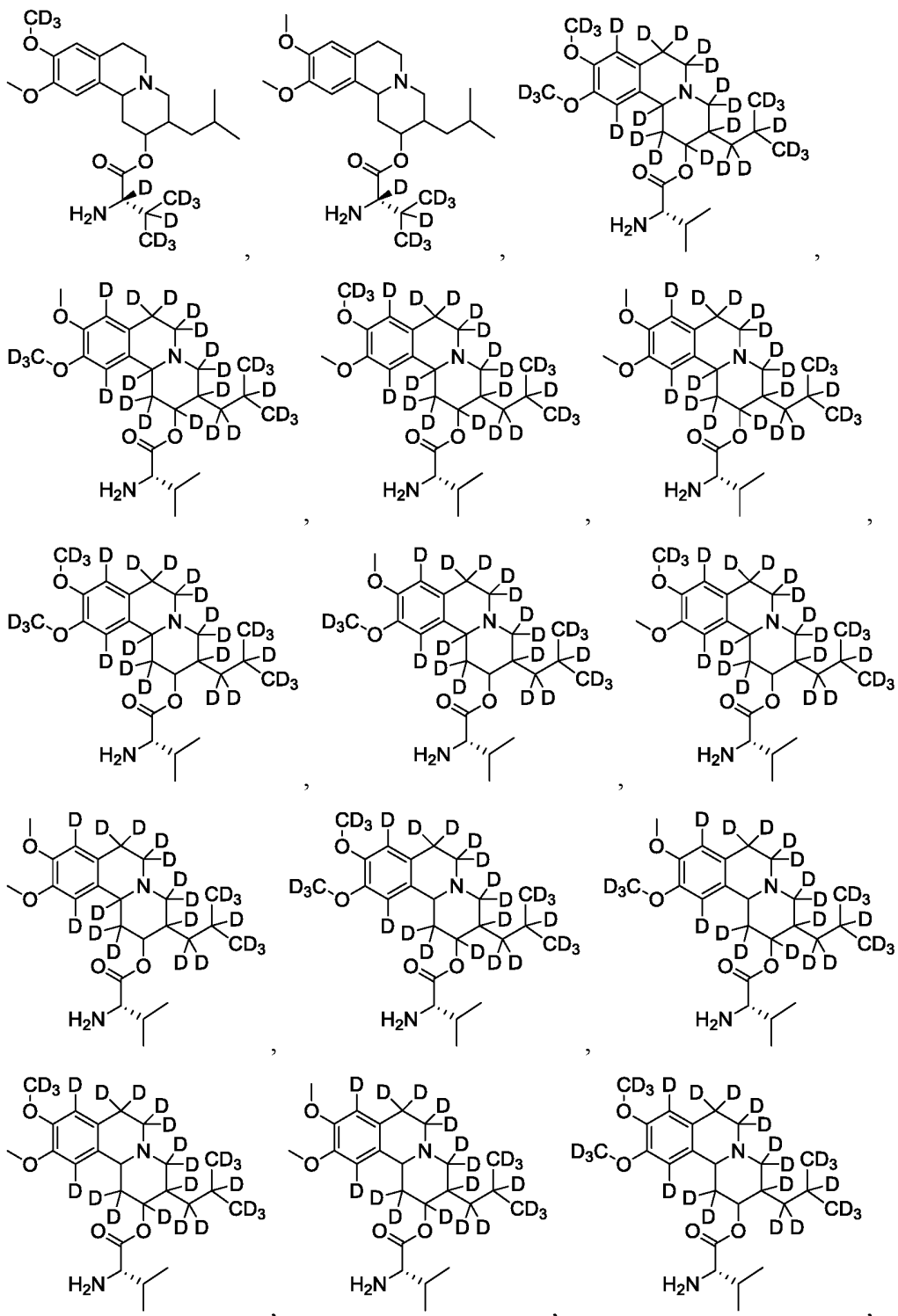


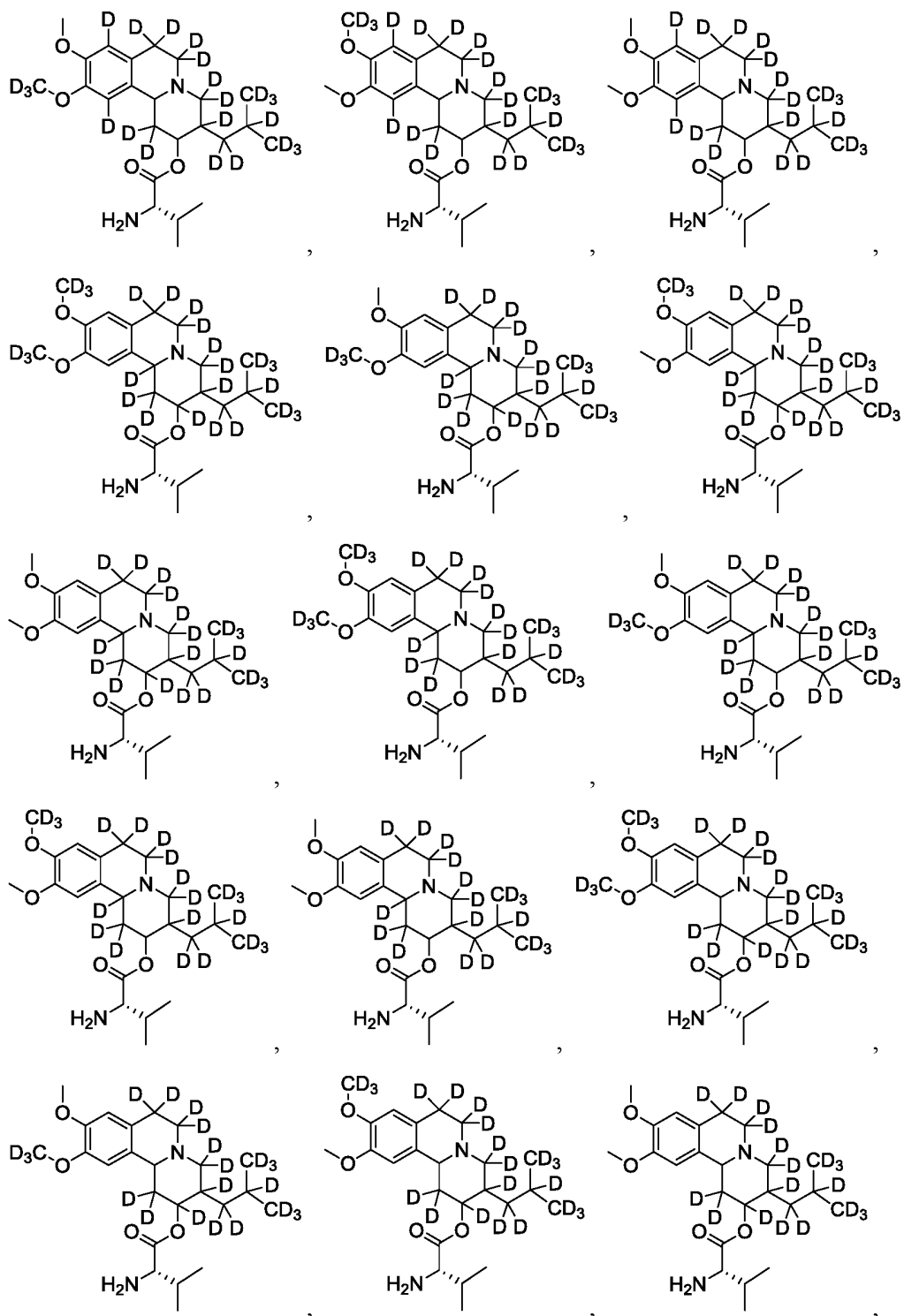


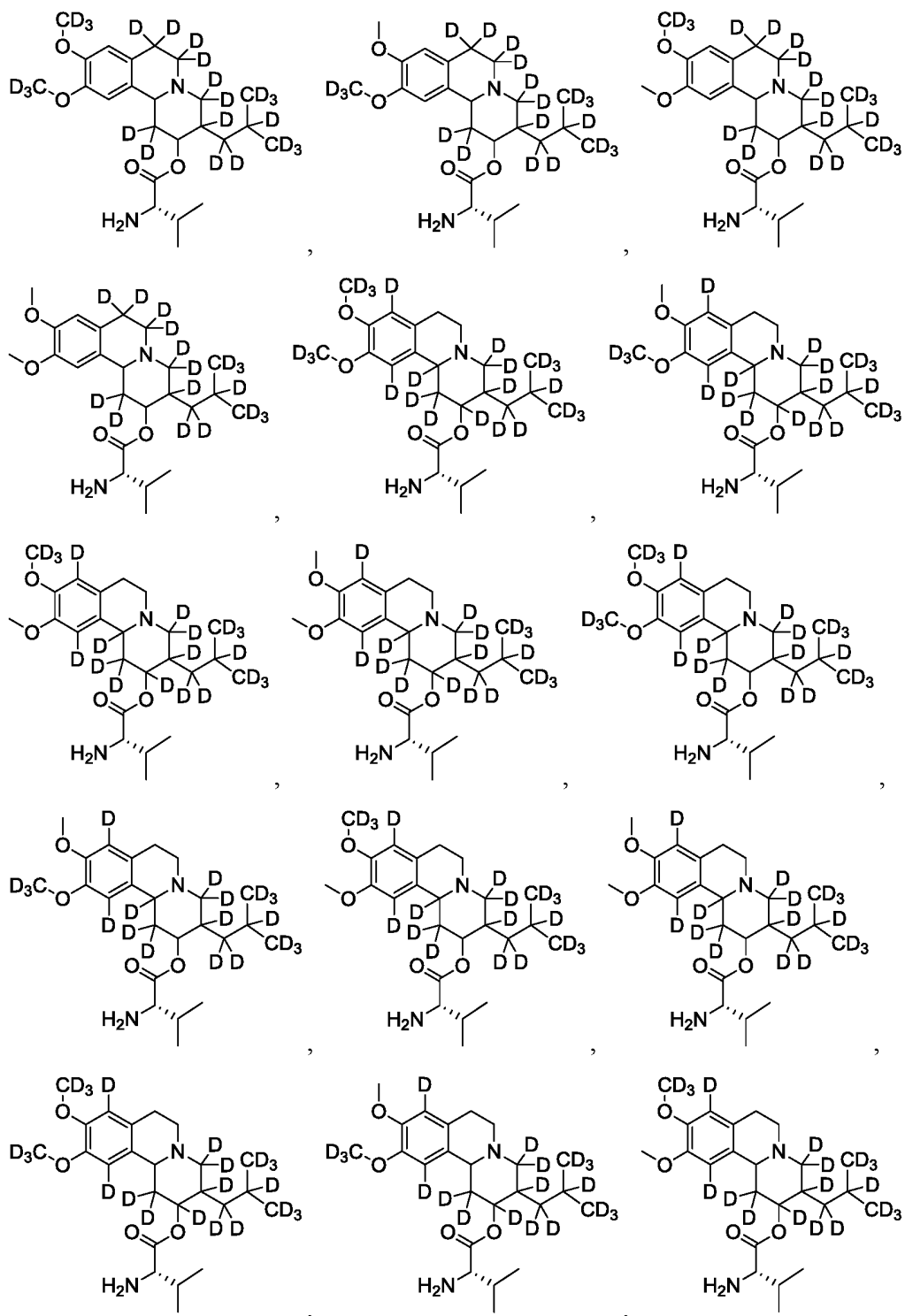


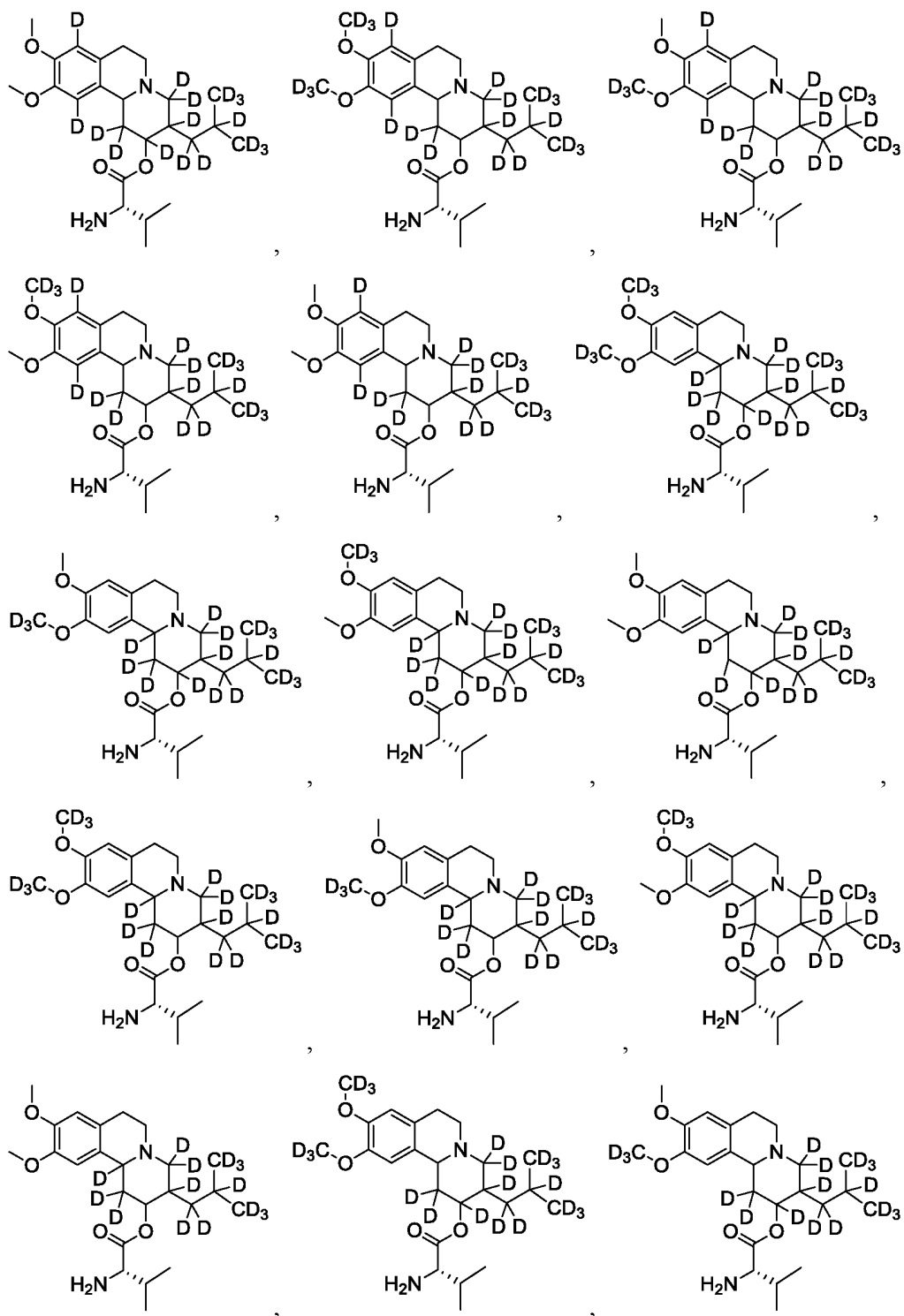


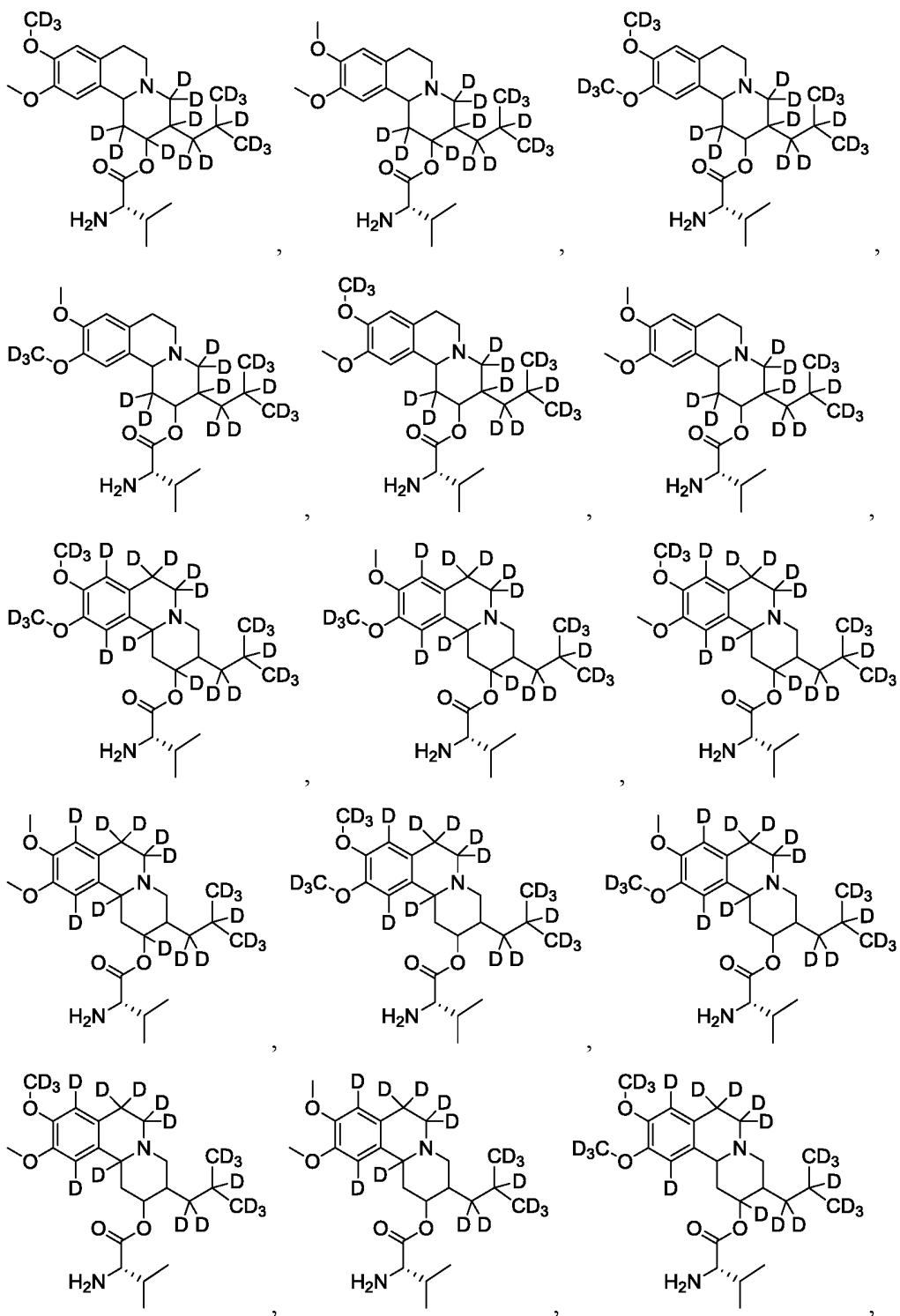


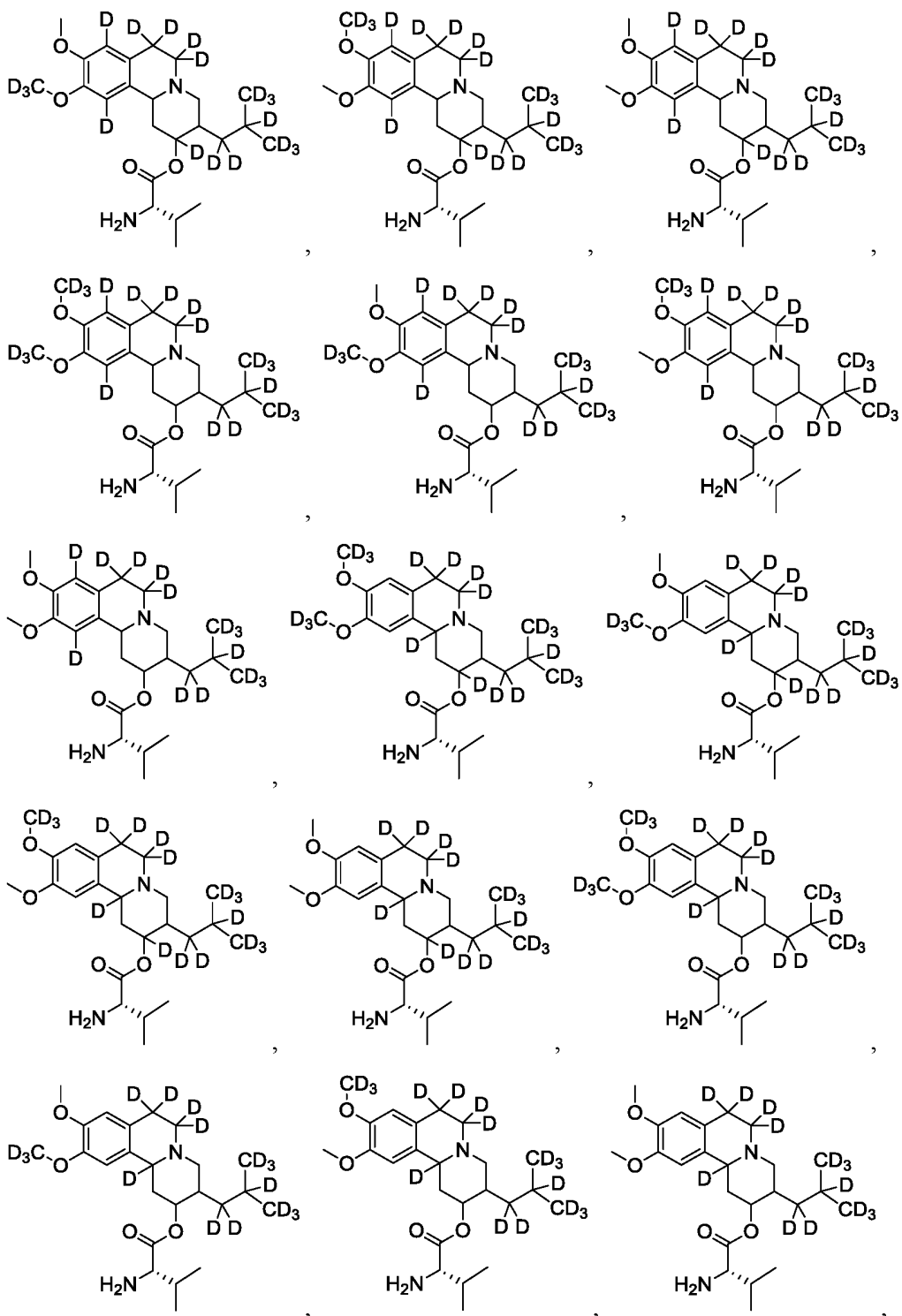


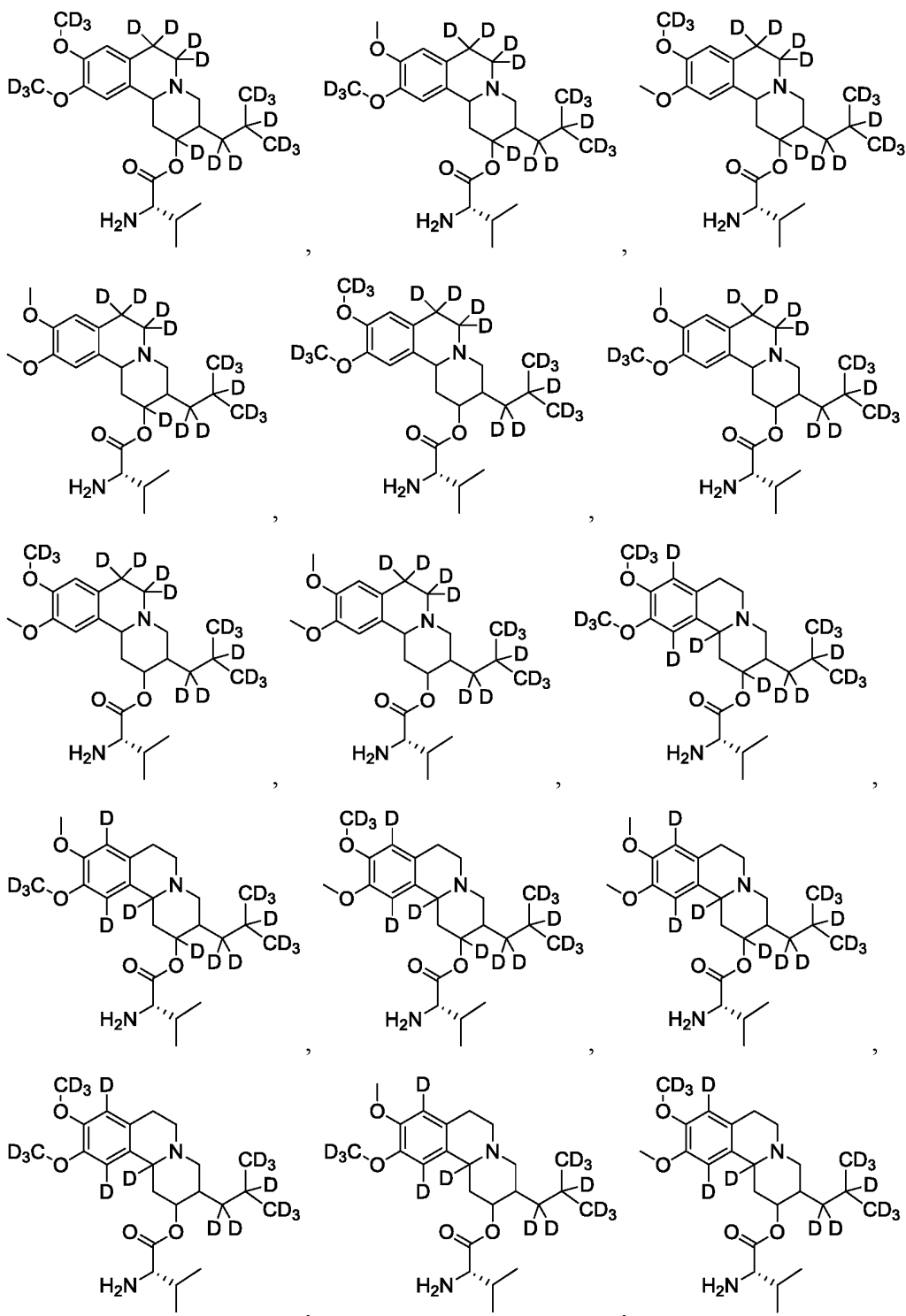


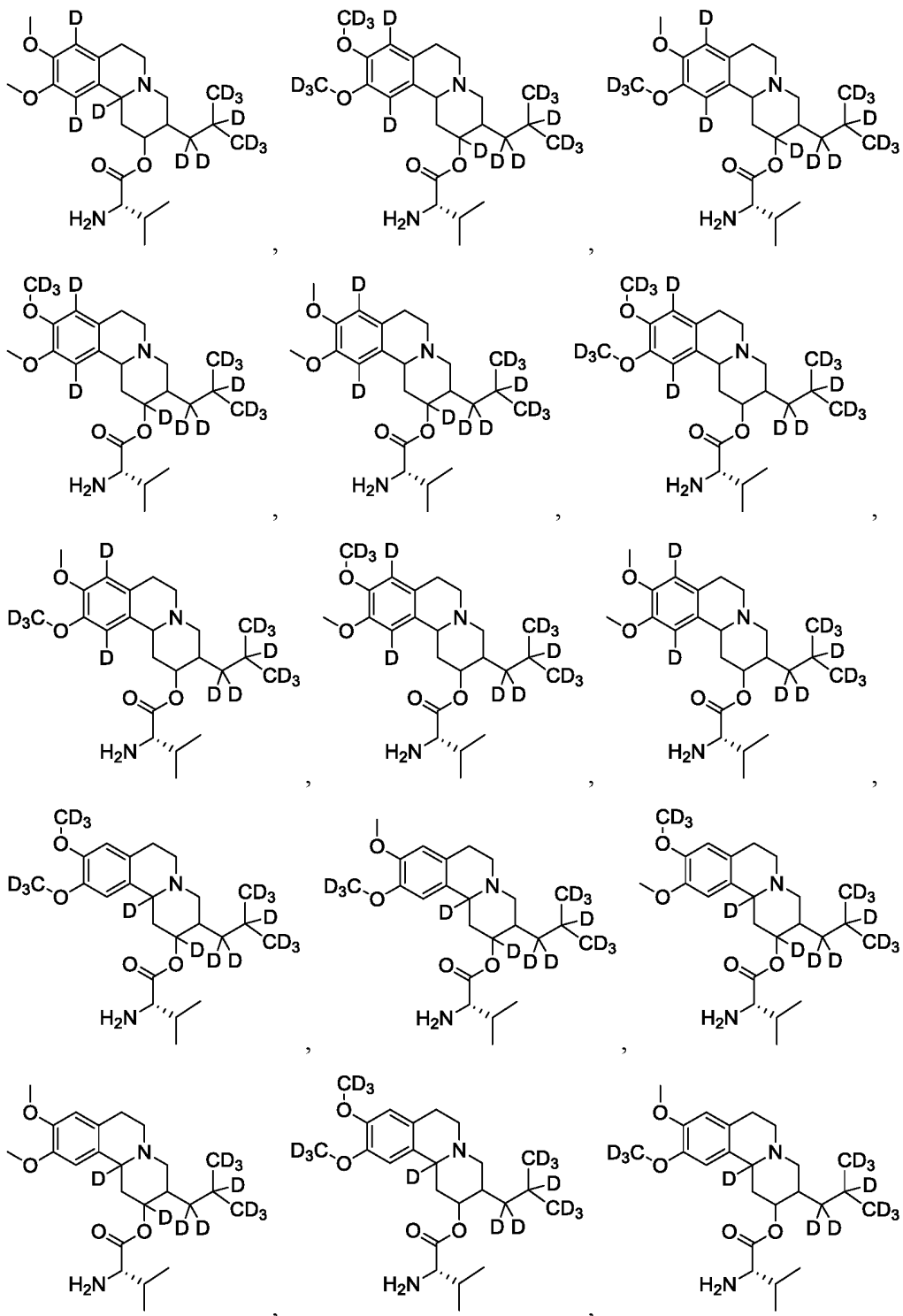


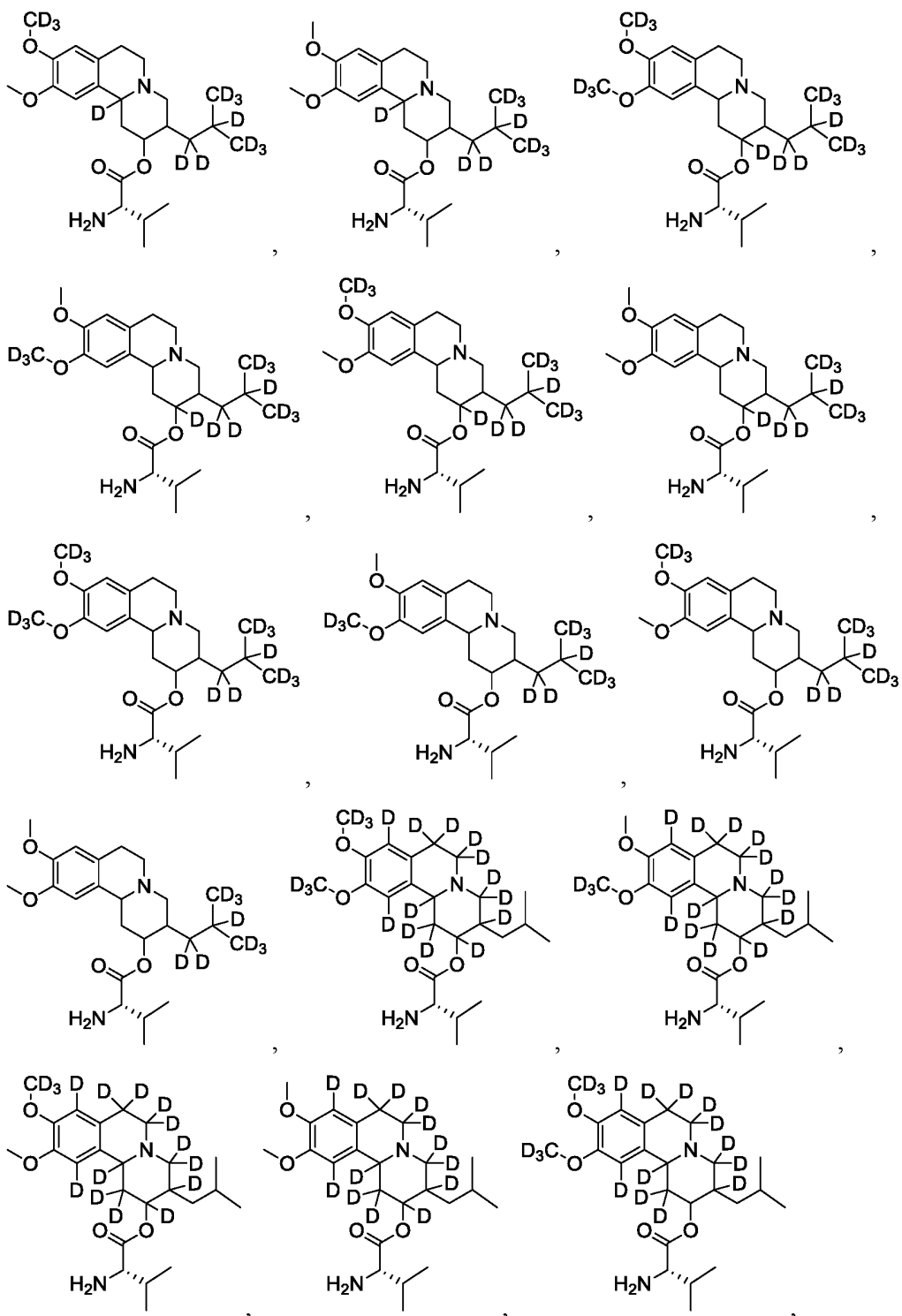


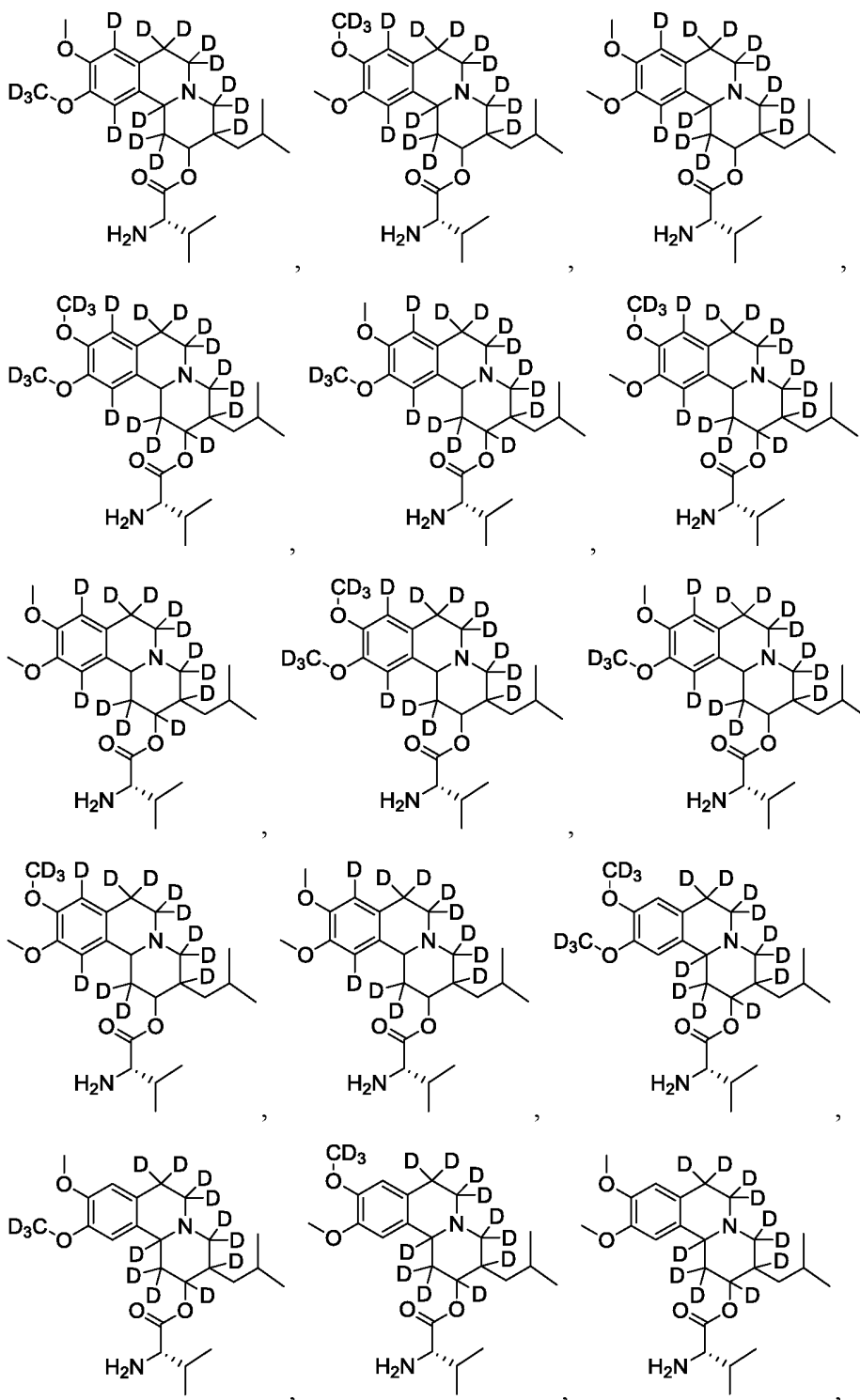


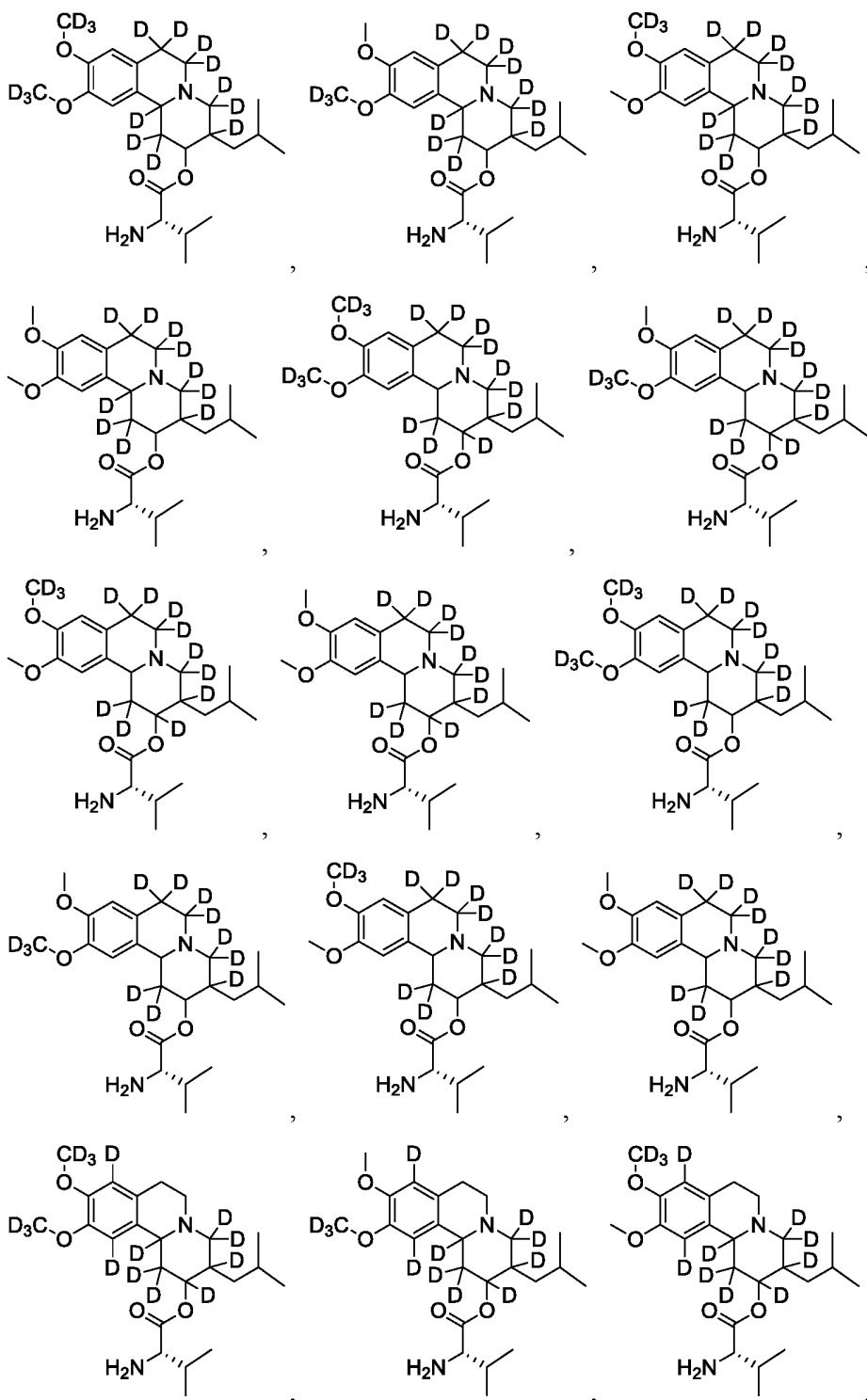


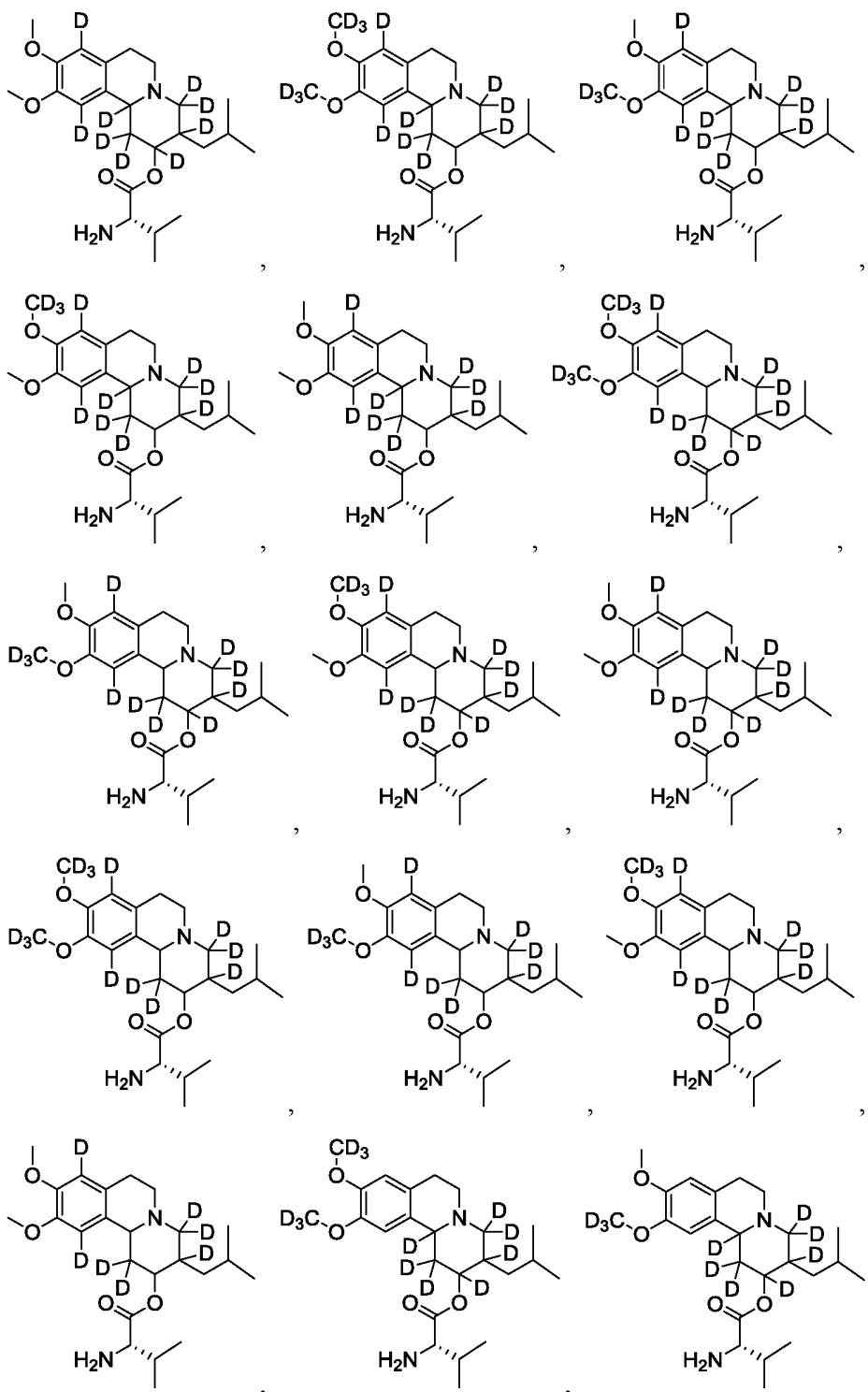


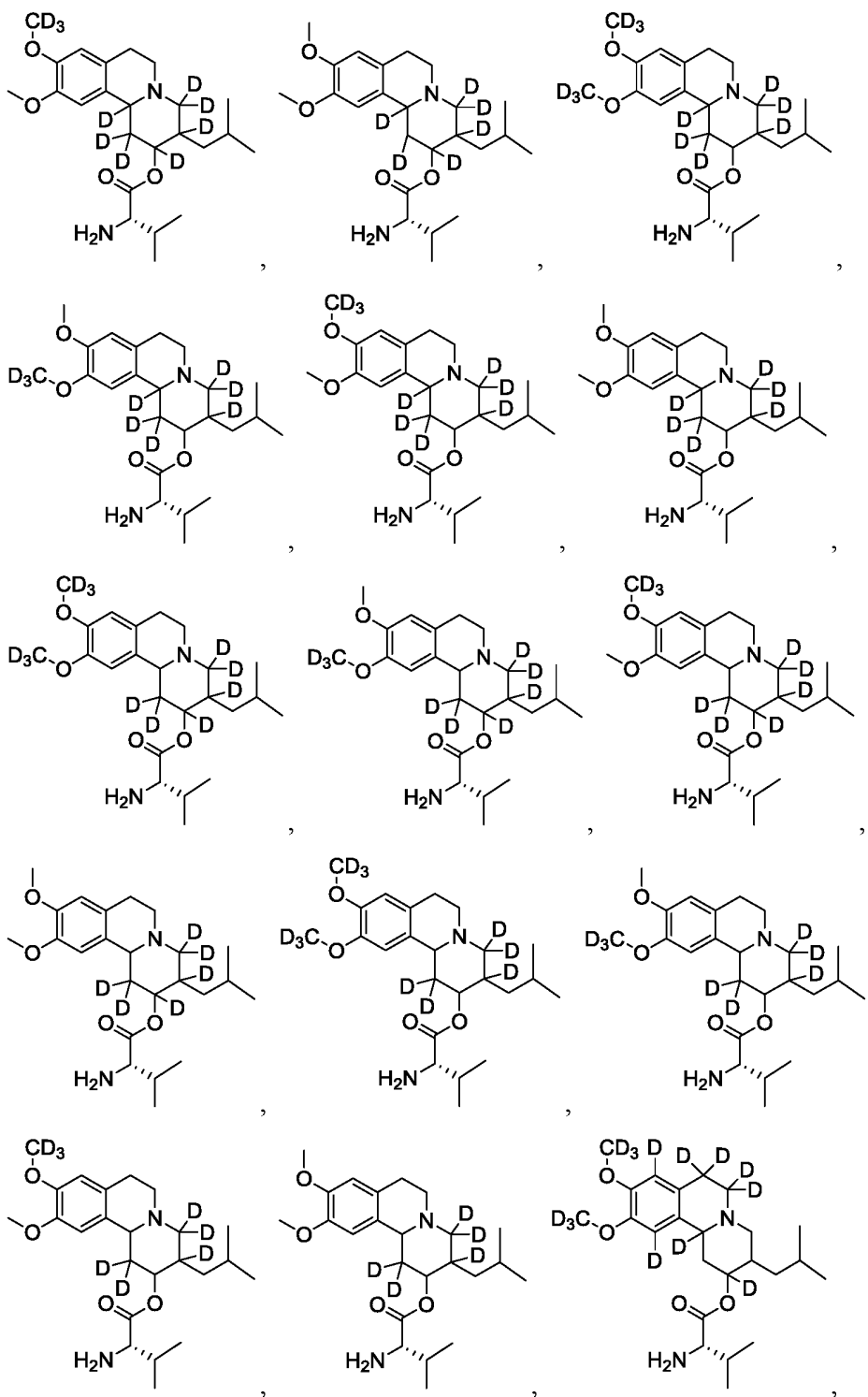


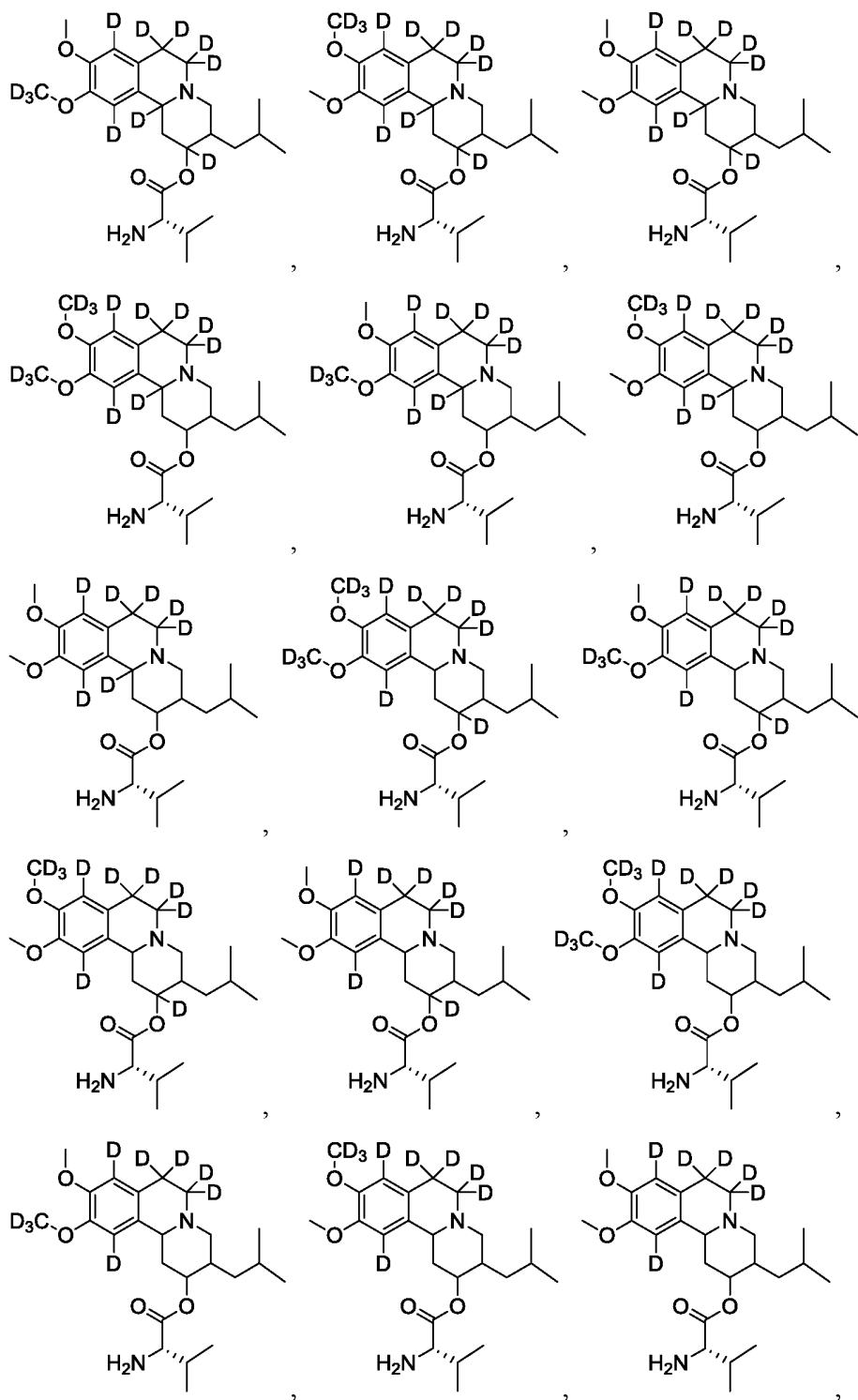


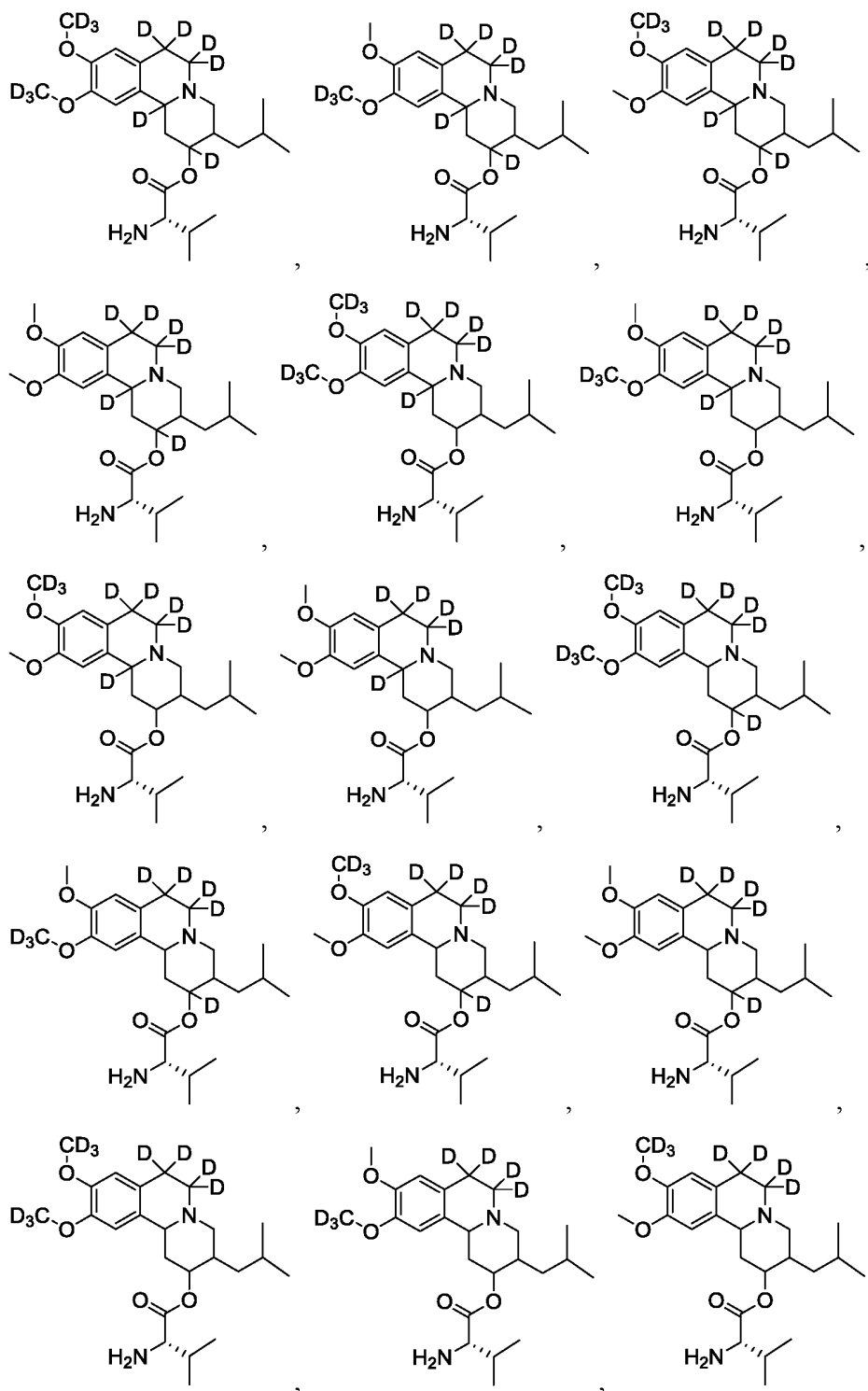


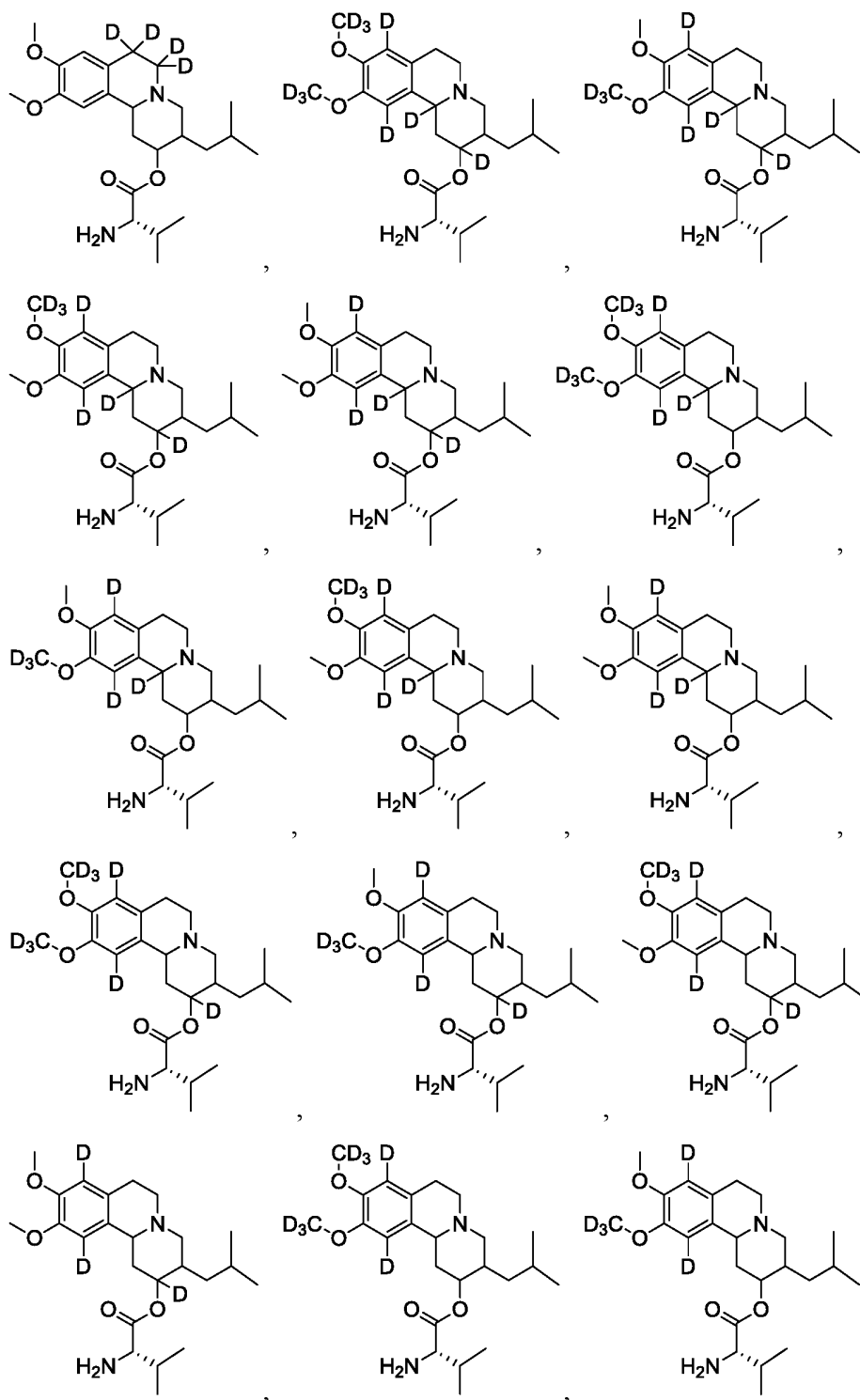


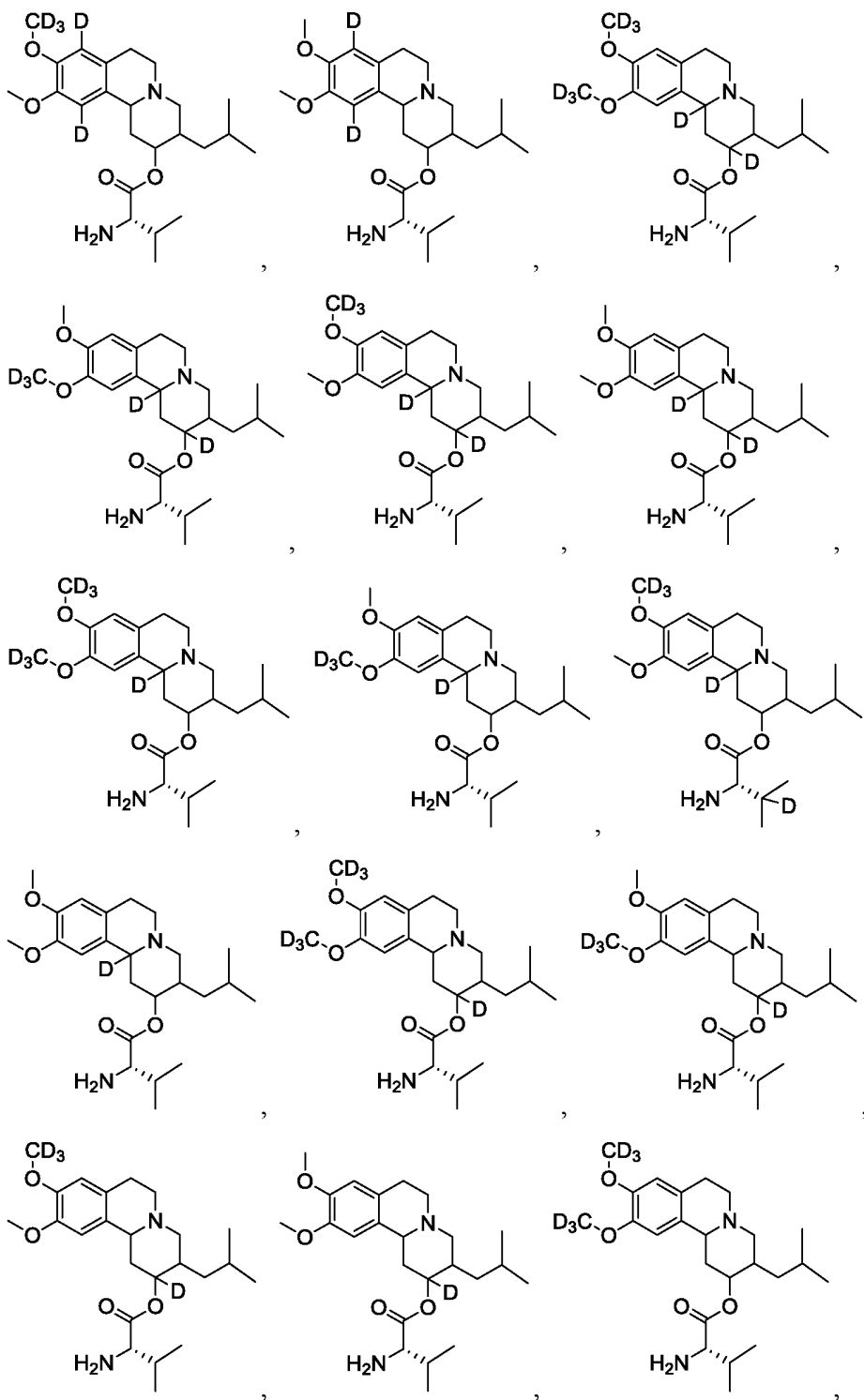


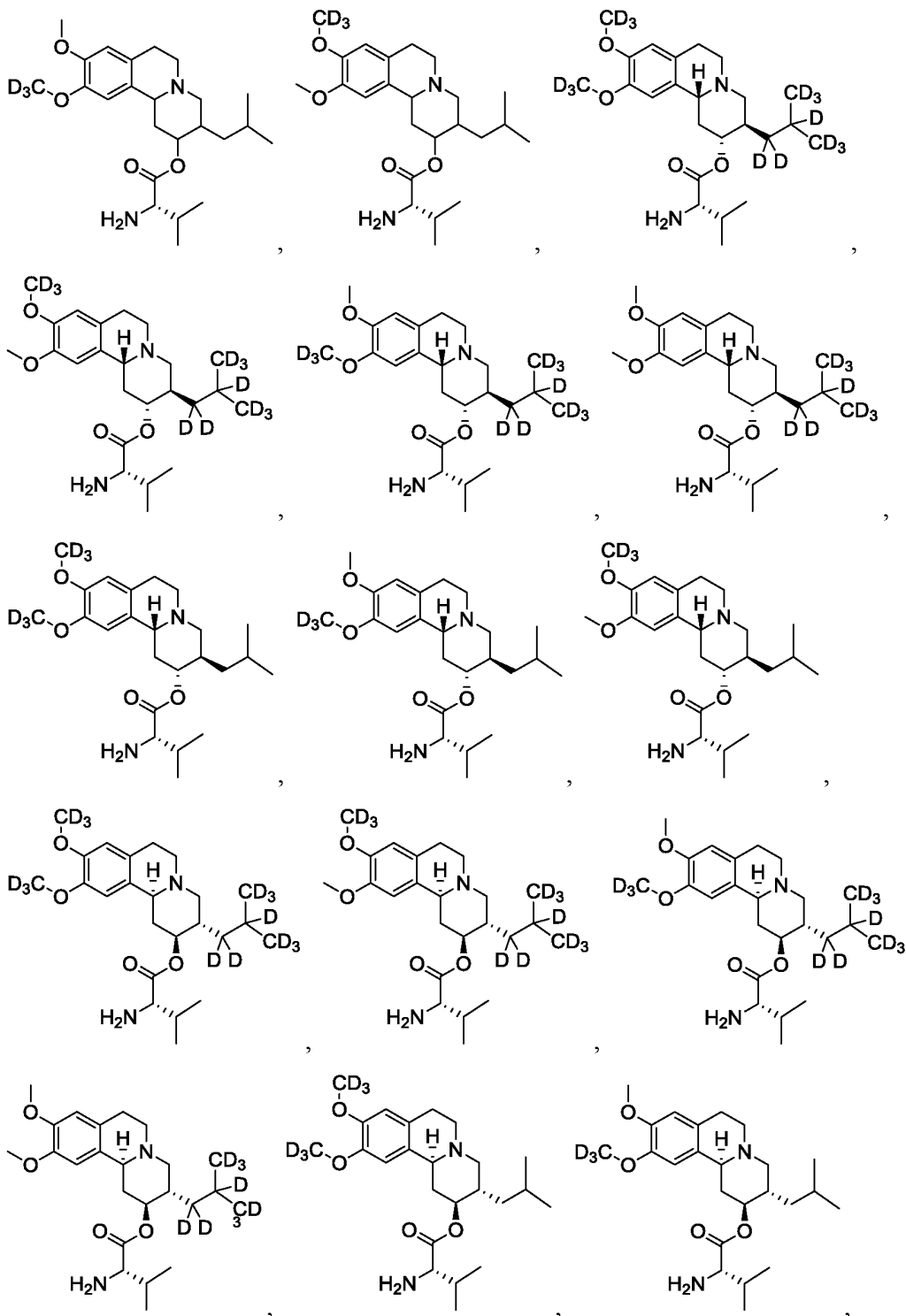


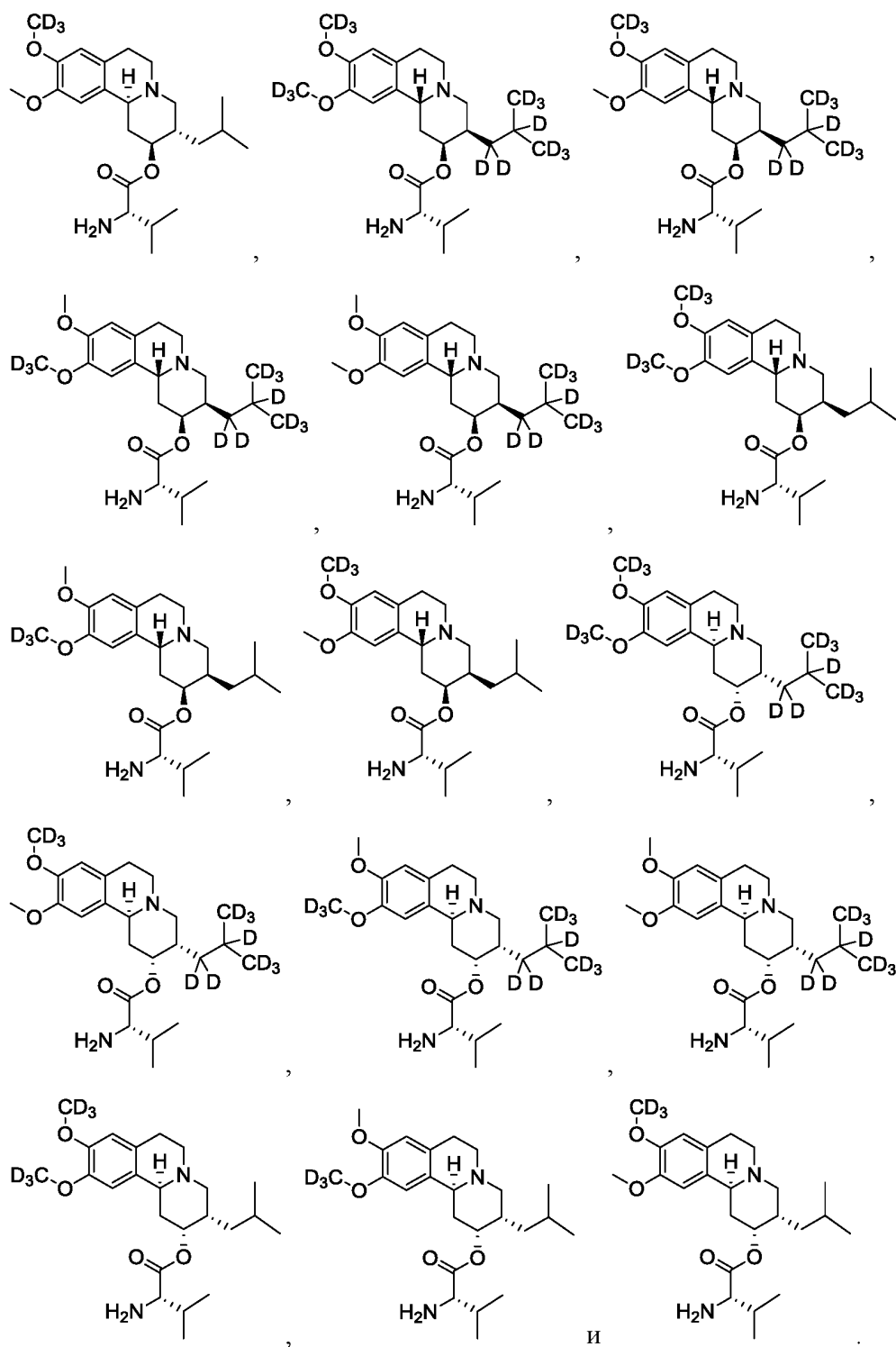












[00142] Изменения метаболических свойств соединений, раскрытых в данном документе, по сравнению с их изотопно небогащенными аналогами могут быть

продемонстрированы с применением следующих анализов. Предполагается, что соединения, перечисленные выше, которые еще не были получены и/или испытаны, в той же степени обладают измененными метаболическими свойствами, как показано с помощью одного или нескольких таких анализов.

Анализы биологической активности

Анализ *in vitro* микросомальной стабильности в печени человека

[00143] Тестируемые соединения растворяют в 50% ацетонитрила/50% H₂O с целью дополнительного разбавления для анализа. Тестируемые соединения объединяли с микросомами, полученными из образцов печени указанных видов в присутствии NADPH-регенерирующей системы (NRS), для инкубации при 37°C в двух повторностях. Для недеитерированных тестируемых соединений внутренний стандарт представлял собой дейтерированный аналог. Для дейтерированных тестируемых соединений внутренний стандарт представлял собой недеитерированную форму. Образцы хранили при -70°C для последующего LC/MS/MS-анализа.

[00144] Тестируемые соединения инкубируют при концентрации 0,25 мкМ с 4 мг/мл микросом печени человека в течение 60 минут с образцами, взятыми через 0, 15, 30, 45 и 60 минут. В каждый момент времени реакцию останавливают добавлением 100 мкл ацетонитрил-содержащего внутреннего стандарта. После перемешивания на вортексе образцы центрифугируют в течение 10 минут при 14000 об./мин. (RT) и надосадочные жидкости переносят в виалы для HPLC для LC/MS/MS-анализа.

[00145] Аналиты разделяют с помощью обращенно-фазовой HPLC с применением колонок Phenomenex (Oпуx Monolithic C18, 25 X 4,6 мм). Подвижная фаза LC представляет собой 0,1% муравьиную кислоту (А) и метанол (В). Скорость потока составляет 1 мл/минуту, а объем вводимой пробы составляет 10 мкл.

Время	А (%)	В (%)
-------	-------	-------

(минуты)		
0,1	90	10
0,6	10	90
1,2	10	90
1,3	90	10
2,0	Системный контроллер	Остановка

[00146] После хроматографического разделения аналитов проводят количественный анализ с применением детектора 4000 QTrap ABI MS/MS в положительном режиме мониторинга множественных реакций (MRM).

[00147] Проводят некомпартментные фармакокинетические анализы с применением WinNonlin Professional (версия 5.2, Pharsight, Маунтин-Вью, Калифорния) и рассчитывают конечный период полувыведения ($t_{1/2}$).

Анализ *in vitro* S9-фракции печени человека

[00148] Тестируемые соединения растворяют в 50% ацетонитрила/50% H₂O с целью дополнительного разбавления для анализа. Тестируемые соединения объединяли с S9-фракцией печени или цитозолем клеток печени в присутствии NADPH-регенерирующей системы (NRS) для инкубации при 37°C в двух повторностях, как отмечалось выше, в течение 60 минут. Для недеитерированных тестируемых соединений внутренний стандарт представляет собой дейтерированный аналог. Для дейтерированных тестируемых соединений внутренний стандарт представляет собой недеитерированную форму. Образцы хранят при -70°C для последующего LC/MS/MS-анализа.

[00149] Тестируемые соединения инкубируют при концентрации 0,25 мкМ с 4 мг/мл S9-фракции печени человека в течение 60 минут с образцами, взятыми через 0, 15, 30, 45 и 60 минут. В каждый момент времени реакцию останавливают добавлением 100 мкл ацетонитрил-содержащего внутреннего стандарта. После перемешивания на вортексе образцы центрифугируют в течение 10 минут при 14000 об./мин. (RT) и надосадочные жидкости переносят в виалы для HPLC для LC/MS/MS-анализа.

[00150] Аналитический способ 1. Аналиты разделяют с помощью обращенно-фазовой HPLC с применением колонок Phenomenex (Опух Monolithic C18, 25 X 4,6 мм). Подвижная фаза LC представляет собой 0,1% муравьиную кислоту (А) и метанол (В). Скорость потока составляет 1 мл/минуту, а объем вводимой пробы составляет 10 мкл.

Время (минуты)	А (%)	В (%)
0,1	90	10
0,6	10	90
1,2	10	90
1,3	90	10
2,0	Системный контроллер	Остановка

[00151] После хроматографического разделения аналитов проводят количественный анализ с применением детектора 4000 QTrap ABI MS/MS в положительном режиме мониторинга множественных реакций (MRM).

[00152] Аналитический способ 2. Аналиты разделяют с помощью обращенно-фазовой HPLC с применением колонок Agilent Eclipse XBD C19*150. Подвижная фаза LC представляет собой 0,1% муравьиную кислоту в воде (А) и 0,1% муравьиную кислоту в ACN (В). Скорость потока составляет 1 мл/минуту, а объем вводимой пробы составляет 10 мкл.

Время (минуты)	A (%)	B (%)
3,5	75	25
4,5	10	90
6,2	10	90
6,3	75	25
6,5	Системный контроллер	Остановка

[00153] После хроматографического разделения аналитов проводят количественный анализ с применением детектора 4000 QTrap ABI MS/MS в положительном режиме мониторинга множественных реакций (MRM). Параметры перехода MRM для каждого аналита и внутренний стандарт приведены ниже.

[00154] Проводят некомпартментные фармакокинетические анализы с применением WinNonlin Professional (версия 5.2, Pharsight, Маунтин-Вью, Калифорния) и рассчитывают конечный период полувыведения ($t_{1/2}$).

Метаболизм *in vitro* при применении ферментов цитохром P₄₅₀ человека

[00155] Тестируемые соединения растворяют в 50% ацетонитрила/50% H₂O с целью дополнительного разбавления для анализа. Тестируемые соединения при конечной концентрации 0,25 мкМ объединяли с рекомбинантным CYP1A2, CYP3A4 или CYP2D6 человека в микросомах, полученных из инфицированных бакуловирусом клеток насекомого (Supersomes™, Gentest, Вобурн, Массачусетс), в присутствии NADPH-регенерирующей системы (NRS) для инкубации при 37°C в течение 0, 15, 30, 45 или 60 минут. Концентрации изоферментов CYP находится в диапазоне от 25 до 200 пкмоль/мл. В каждый момент времени реакцию останавливают добавлением 100 мкл ACN-содержащего внутреннего стандарта. Для дейтерированных тестируемых соединений внутренний стандарт представляет собой недейтерированную форму. После перемешивания на вортексе образцы центрифугируют в течение 10 минут при 14000 об./мин.

(комнатная температура) и надосадочные жидкости переносят в виалы для HPLC для LC/MS/MS-анализа. Образцы хранят при -70°C для последующего LC/MS/MS-анализа.

[00156] Аналиты разделяют с помощью обращенно-фазовой HPLC с применением колонок Phenomenex (Опух Monolithic C18, 25 X 4,6 мм). Подвижная фаза LC представляет собой 0,1% муравьиную кислоту (А) и метанол (В). Скорость потока составляет 1 мл/минуту, а объем вводимой пробы составляет 10 мкл.

Время (минуты)	А (%)	В (%)
0,1	90	10
0,6	10	90
1,2	10	90
1,3	90	10
2,0	Системный контроллер	Остановка

[00157] После хроматографического разделения аналитов проводят количественный анализ с применением детектора 4000 QTrap ABI MS/MS в положительном режиме мониторинга множественных реакций (MRM).

Ингибирование моноаминоксидазы А и окислительный обмен веществ

[00158] Процедуру проводят с применением способов, описанных Weyler, *Journal of Biological Chemistry* **1985**, 260, 13199-13207, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Активность моноаминоксидазы А измеряют спектрофотометрически посредством наблюдения увеличения оптической плотности при 314 нм при окислении кинурамина с образованием 4-гидроксикинолина. Измерения проводят при 30°C в 50 мМ буфере на основе NaP_i, рН 7,2, содержащем 0,2% Triton X-100 (буфер для анализа моноаминоксидазы), с добавлением 1 мМ кинурамина и требуемого количества фермента в общем объеме 1 мл.

Ингибирование моноаминоксидазы В и окислительный обмен веществ

[00159] Процедуру проводят, как описано в Uebelhack, *Pharmacopsychiatry* **1998**, 31(5), 187-192, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Определение тетрабеназина и активного метаболита с помощью HPLC

[00160] Процедуру проводят, как описано в Roberts et al., *Journal of Chromatography, Biomedical Applications* **1981**, 226(1), 175-82, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Фармакокинетические анализы тетрабеназина и его главный метаболит у человека и крысы

[00161] Процедуру проводят, как описано в Mehvar, et al., *Drug Metabolism and Disposition* **1987**, 15(2), 250-5, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Выявление метаболитов тетрабеназина у животных и человека

[00162] Процедуру проводят, как описано в Schwartz, et al., *Biochemical Pharmacology* **1966**, 15(5), 645-55, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Масс-спектрометрическое определение тетрабеназина

[00163] Процедуру проводят, как описано в Jindal, et al., *Journal of Chromatography, Biomedical Applications* **1989**, 493(2), 392-7, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Анализ радиолигандного связывания *in vitro*

[00164] Процедуру проводят, как описано в Scherman et al., *Journal of Neurochemistry* **1988**, 50(4), 1131-36, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Анализ радиолигандного связывания *in vitro*

[00165] Процедуру проводят, как описано в Kilbourn et al., *Synapse* **2002**, 43(3), 188-194, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Анализ радиолигандного связывания *in vitro*

[00166] Процедуру проводят, как описано в Kilbourn et al., *European Journal of Pharmacology* **1997**, 331(2-3), 161-68, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Анализ транспорта ³H-гистамина

[00167] Процедуру проводят, как описано в Erickson et al., *Journal of Molecular Neuroscience* **1995**, 6(4), 277-87, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Фармакокинетическая оценка у крыс и собак

[00168] Процедуру проводят, как описано в US 8039627, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Анализ связывания VMAT2

[00169] Процедуру проводят, как описано в US 8039627, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Анализ избирательности связывания рецептора

[00170] Процедуру проводят, как описано в US 8039627, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Индукцированное ингибитором VMAT2 снижение показателей локомоторной активности

[00171] Процедуру проводят, как описано в US 8039627, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

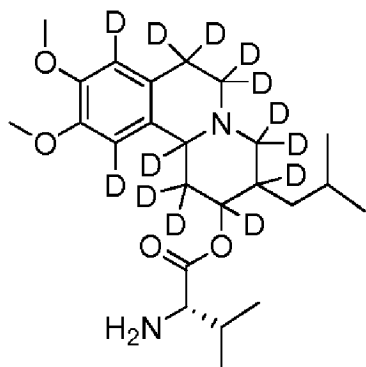
Анализ индуцированного ингибитором VMAT2 птоза

[00172] Процедуру проводят, как описано в US 8039627, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00173] Из вышеизложенного описания специалист в данной области может легко выявить существенные характеристики настоящего изобретения и без отступления от сущности и объема настоящего изобретения может осуществлять различные изменения и модификации настоящего изобретения с целью адаптации его к различным применениям и условиям.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся формулой:



где каждое положение, представленное как D, характеризуется обогащением дейтерием не менее чем приблизительно на 10%, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где каждое положение, представленное как D, характеризуется обогащением дейтерием не менее чем приблизительно на 50%.
3. Соединение по п. 1, где каждое положение, представленное как D, характеризуется обогащением дейтерием не менее чем приблизительно на 90%.
4. Соединение по п. 1, где каждое положение, представленное как D, характеризуется обогащением дейтерием не менее чем приблизительно на 98%.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference APX0251-401-PC	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2014/013327	International filing date (<i>day/month/year</i>) 28 January 2014 (28.01.2014)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 31 January 2013 (31.01.2013)
Applicant AUSPEX PHARMACEUTICALS, INC.		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of :

the international application in the language in which it was filed

a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. **Unity of invention is lacking** (See Box No. III)

4. With regard to the **title**,

the text is approved as submitted by the applicant.

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

the text is approved as submitted by the applicant.

the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

as suggested by the applicant.

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. none of the figures is to be published with the abstract.

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 33-47
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 33-47 are directed to a treatment method of the human body by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**C07D 471/04(2006.01)i, A61K 31/4375(2006.01)i, A61P 21/00(2006.01)i, A61P 25/00(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D 471/04Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean utility models and applications for utility models
Japanese utility models and applications for utility modelsElectronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: VMAT2, deuterium**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011-153157 A2 (AUSPEX PHARMACEUTICAL, INC.) 08 December 2011 See the claims.	1-32, 48
A	US 2010-0113496 A1 (GANT, T. G.) 06 May 2010 See the whole document.	1-32, 48
A	US 2010-0130480 A1 (GANT, T. G. et al.) 27 May 2010 See the claims.	1-32, 48

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family


Date of the actual completion of the international search

30 May 2014 (30.05.2014)

Date of mailing of the international search report

02 June 2014 (02.06.2014)

Name and mailing address of the ISA/KR


 International Application Division
 Korean Intellectual Property Office
 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701,
 Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-472-7140

Authorized officer

YOO, Jun Seok

Telephone No. +82-42-481-5782



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2014/013327

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011-153157 A2	08/12/2011	AU 2011-261551 A1 CA 2801061 A1 CN 103003275 A EP 2576552 A2 EP 2576552 A4 JP 2013-527237 A US 2012-003330 A1 WO 2011-153157 A3	06/12/2012 08/12/2011 27/03/2013 10/04/2013 13/11/2013 27/06/2013 05/01/2012 19/04/2012
US 2010-0113496 A1	06/05/2010	None	
US 2010-0130480 A1	27/05/2010	AU 2009-303758 A1 CA 2736409 A1 CN 102186848 A DK 2326643 T3 EP 2326643 A2 EP 2326643 A4 EP 2326643 B1 EP 2610254 A1 ES 2425623 T3 JP 2012-503010 A NZ 591615 A US 2013-0296360 A1 US 8524733 B2 WO 2010-044981 A2 WO 2010-044981 A3	22/04/2010 22/04/2010 14/09/2011 05/08/2013 01/06/2011 21/03/2012 29/05/2013 03/07/2013 16/10/2013 02/02/2012 27/07/2012 07/11/2013 03/09/2013 22/04/2010 17/06/2010