

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992212** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.03.03

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.04.17

(54) СОЕДИНЕНИЯ - ИНГИБИТОРЫ VMAT2, КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К НИМ

(31) **62/487,413; 62/652,837**

(32) **2017.04.19; 2018.04.04**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/028031**

(87) **WO 2018/195121 2018.10.25**

(71) Заявитель:
**НЕЙРОКРИН БАЙОСАЙЕНСИЗ,
ИНК. (US)**

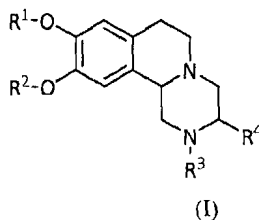
(72) Изобретатель:

**Харриотт Николь, Хеттингер
Дональд, Бранум Шон, Калхейн
Джеффри С. (US)**

(74) Представитель:

**Костюшенкова М.Ю., Строкова
О.В., Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Лебедев В.В., Парамонова К.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Глухарёва А.О. (RU)**

(57) Предусмотрено соединение, выбранное из соединений согласно формуле (I) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено в настоящем документе. Такие соединения представляют собой ингибиторы везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2) и характеризуются применимостью при лечении, например, неврологических и психических заболеваний и расстройств. Кроме того, раскрыты композиции, содержащие такие соединения в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, а также способы, относящиеся к их применению у нуждающихся в этом субъектов.

A1

201992212

201992212

A1

СОЕДИНЕНИЯ - ИНГИБИТОРЫ VMAT2, КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ, **ОТНОСЯЩИЕСЯ К НИМ**

ОПИСАНИЕ

Настоящее раскрытие в целом относится к соединениям-ингибиторам VMAT2, композициям и способам, относящимся к ним.

Нарушение регуляции дофаминергических систем является характерным признаком ряда расстройств центральной нервной системы (ЦНС), включая в себя неврологические и психические заболевания и расстройства. Эти неврологические и психические заболевания и расстройства включают в себя гиперкинетические расстройства движения и такие состояния, как шизофрения и расстройства настроения. Белок-переносчик везикулярный переносчик моноаминов 2 (VMAT2) играет важную роль в пресинаптическом высвобождении дофамина и регулирует захват моноамина из цитоплазмы в синаптическую везикулу для хранения и высвобождения.

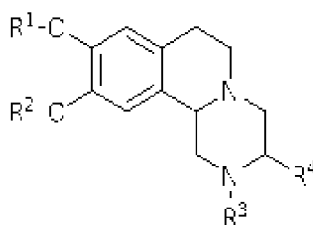
3-Изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]-изохинолин-2-он, также известный как тетрабеназин (TBZ), использовался в качестве лекарственного средства на протяжении десятилетий. Тетрабеназин является высокоативным обратимым ингибитором захвата катехоламинов везикулярным переносчиком моноаминов 2 (VMAT2) ($IC_{50} = 3,2$ нМ) (см., например, Scherman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1983) 80:584-8), и в настоящее время его используют при лечении различных гиперкинетических расстройств. Побочные эффекты, ассоциированные с TBZ, включают в себя седативный эффект, депрессию, акатизию и паркинсонизм. Ингибирование VMAT2 с помощью TBZ приводит к истощению моноаминов мозга *in vivo* (см., например, Pettibone et al., *Eur. J. Pharmacol.* (1984) 102:431-6). TBZ также ингибирует пресинаптические и постсинаптические дофаминовые рецепторы в мозге крысы (см., например, Login et al., (1982) *Ann. Neurology* 12:257-62; Reches et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1983) 225:515-521). Эта нецелевая активность TBZ может обуславливать некоторые наблюдаемые побочные эффекты.

Несмотря на осуществленные в этой области достижения, в настоящей области техники сохраняется потребность в улучшенных ингибиторах VMAT2, включая в себя соединения, композиции и способы, относящиеся к ним. Настоящее раскрытие удовлетворяет эти и другие потребности, как видно из приведенного ниже раскрытия.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Предусмотрены ингибиторы везикулярного переносчика моноаминов 2 (VMAT2), а также композиции и способы применения, относящиеся к ним.

Предусмотрено соединение, выбранное из соединений согласно формуле (I) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



(I)

где:

R¹ и R² представляют собой независимо низший алкил, низший циклоалкил или низший циклоалкилалкил, где каждый низший алкил, низший циклоалкил и низший циклоалкилалкил является независимо незамещенным или замещенным одним или несколькими из галогена, цианогруппы или низшей алкоксигруппы;

R³ представляет собой низший алкил; и

R⁴ представляет собой низший алкил или низший циклоалкилалкил.

Кроме того, предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами и/или разбавителями.

Кроме того, предусмотрены способы лечения заболеваний, расстройств или состояний, на которые ингибирование VMAT2 оказывает благоприятный эффект. Кроме того, предусмотрены способы лечения неврологических и/или психических заболеваний и расстройств у нуждающегося в этом субъекта путем введения нуждающемуся в этом субъекту фармацевтически эффективного количества одного или нескольких описанных в настоящем документе соединений или фармацевтической композиции, содержащей их.

Эти и другие аспекты настоящего изобретения станут очевидными после обращения к представленному ниже подробному описанию. С этой целью в настоящем документе приведены различные ссылки, которые более подробно описывают определенную справочную информацию, процедуры, соединения и/или композиции, и каждая из них тем самым полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Термины, конкретно не определенные в настоящем документе, должны иметь значения, которые будут даны им специалистом в настоящей области техники в свете настоящего раскрытия и контекста. Однако, используемые в настоящем описании термины, если не указано иное, имеют указанное значение.

В последующем описании определенные конкретные детали изложены для того, чтобы обеспечить полное понимание различных вариантов осуществления. Тем не менее, специалисту в настоящей области техники понятно, что настоящие соединения можно получить и использовать без этих деталей. В других случаях общеизвестные структуры не были показаны или описаны подробно, чтобы избежать ненужного загромождения описаний вариантов осуществления. Если контекст не требует иного, во всем описании и формуле изобретения, которые приведены ниже, слово “содержат” и его вариации, такие как “содержит” и “содержащий”, следует толковать в открытом, инклюзивном смысле, то есть как “включая в себя без ограничения”. Кроме того, термин “содержащий” (и связанные с ним термины, такие как “содержат” или “содержит” или “характеризующийся наличием” или “включающий в себя”) не предназначен для исключения того, что согласно другим определенным вариантам осуществления, например, согласно варианту осуществления любой состав, композиция, способ или процесс и тому подобное, описанные в настоящем документе, могут “состоять из” или “состоять по существу из” описанных признаков. Заголовки, представленные в настоящем документе, предназначены только для удобства и не интерпретируют объем или значение заявленных вариантов осуществления.

Ссылка во всем настоящем описании на “один вариант осуществления” или “вариант осуществления” означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления, включены по меньшей мере в один вариант осуществления. Таким образом, появления фраз “согласно одному варианту осуществления” или “согласно варианту осуществления” в различных местах в настоящем описании не обязательно относятся к одному и тому же варианту осуществления. Кроме того, конкретные признаки, структуры или характеристики можно объединить любым подходящим способом в одном или нескольких вариантах осуществления.

Кроме того, используемые в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают в себя ссылки на формы множественного числа, если содержание явно не предписывает иное. Таким образом, например, ссылка на “животное, отличное от человека” может относиться к одному или нескольким животным, отличным от человека, или множеству таких животных, а ссылка на “клетку” включает в себя ссылку на одну или несколько клеток и их эквиваленты

(например, множество клеток), известные специалистам в настоящей области техники, и так далее. Когда описаны или заявлены стадии способа и стадии описаны как происходящие в определенном порядке, описание первой стадии, происходящей (или выполняемой) “перед” (т.е. до) второй стадией, имеет то же значение, как если бы фраза была переписана, чтобы указать, что вторая стадия происходит (или выполняется) “после” первой стадии. Термин “приблизительно”, когда он относится к числу или числовому диапазону, означает, что упомянутое число или числовой диапазон является приблизительным в пределах колебаний показаний от эксперимента к эксперименту (или в пределах статистической ошибки эксперимента), и, таким образом, число или числовой диапазон может варьироваться от 1% до 15% от заявленного числа или числового диапазона. Следует также отметить, что термин “или”, как правило, используется в его смысле, включающем в себя “и/или”, если содержание явно не предписывает иное. Термин “по меньшей мере один”, например, когда он относится по меньшей мере к одному соединению или по меньшей мере к одной композиции, имеет то же значение и понимание, что и термин “один или несколько”.

Используемые в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют указанное значение.

"VMAT2" относится к изоформе 2 везикулярного переносчика моноаминов человека, интегральному мембранному белку, действие которого заключается в транспорте моноаминов, в частности нейромедиаторов, таких как дофамин, норэпинефрин, серотонин и гистамин, из клеточного цитозоля в синаптические везикулы.

Термин "ингибитор VMAT2", "ингибируют VMAT2" или "ингибирование VMAT2" относится к способности соединения, раскрытого в настоящем документе, изменять функцию VMAT2. Ингибитор VMAT2 может блокировать или снижать активность VMAT2 путем образования обратимой или необратимой ковалентной связи между ингибитором и VMAT2 или посредством образования нековалентно связанного комплекса. Такое ингибирование может проявляться только в определенных типах клеток или может зависеть от конкретного биологического события. Термин "ингибитор VMAT2", "ингибируют VMAT2" или "ингибирование VMAT2" также относится к изменению функции VMAT2 путем уменьшения вероятности образования комплекса между VMAT2 и природным субстратом.

Субъект, нуждающийся в композициях и способах, описанных в настоящем документе, включает в себя субъекта, который был диагностирован специалистом в области медицины и психиатрии как характеризующийся наличием неврологического и/или психического заболевания и расстройства, включая в себя гиперкинетическое расстройство

движения (например, поздняя дискинезия). Субъектом (или пациентом), подлежащим лечению, может являться млекопитающее, включая в себя человека или примата, не являющегося человеком. Млекопитающее может представлять собой одомашненное животное, такое как кошка или собака.

Как понятно специалисту в области медицины, термины “лечить” и “лечение” относятся к тактике ведения пациентов с заболеванием, расстройством или состоянием субъекта (т.е. пациента) (см., например, Медицинский словарь Стедмана). Термины “лечение” и “осуществление лечения” охватывают как превентивное, т.е. профилактическое, так и терапевтическое, т.е. лечебное и/или паллиативное лечение. Таким образом, термины “лечение” и “осуществление лечения” включают в себя терапевтическое лечение пациентов, у которых уже развилось состояние, в частности в манифестной форме. Терапевтическое лечение может представлять собой симптоматическое лечение для облегчения симптомов конкретного предусмотренного состояния или каузальное лечение для того, чтобы полностью или частично вызвать обратное развитие предусмотренного состояния или для остановки или замедления прогрессирования заболевания. Таким образом, композиции и способы, описанные в настоящем документе, можно использовать, например, в качестве терапевтического лечения в течение определенного периода времени, а также для длительной терапии. Кроме того, термины “лечение” и “осуществление лечения” включают в себя профилактическое лечение, т.е. лечение пациентов с риском развития состояния, упомянутого выше, таким образом, снижая этот риск.

Терапевтическое и/или профилактическое действие включает в себя, например, улучшенный клинический результат, как терапевтическое лечение, так и профилактические или превентивные меры, где целью является предотвращение или замедление или задержка (уменьшение) нежелательных физиологических изменений или расстройств, или предотвращение или замедление или задержка (уменьшение) распространения или тяжести такого расстройства. Профилактическое введение композиции согласно настоящему изобретению может начинаться после первого лечения лекарственными средствами, блокирующими дофаминовый рецептор, такими как нейролептики. Как обсуждается в настоящем документе, благоприятные или требуемые клинические результаты лечения субъекта включают в себя без ограничения следующее: ослабление, уменьшение или облегчение симптомов, которые возникают или ассоциированы с заболеванием, состоянием или расстройством, подлежащим лечению; уменьшение появления симптомов; улучшение качества жизни; более длительное состояние без признаков заболевания (т.е. уменьшение вероятности или склонности субъекта к появлению симптомов, на основании которых ставится диагноз заболевания); уменьшение степени заболевания; стабилизированное (т.е.

не ухудшающееся) состояние заболевания; задержка или замедление прогрессирования заболевания; улучшение или смягчение болезненного состояния; и ремиссия (частичная или полная), определяемая или не обнаруживаемая; и/или общая выживаемость. “Лечение” также может означать пролонгированную выживаемость по сравнению с ожидаемой выживаемостью в случае, если субъект не получал лечения. Субъекты, нуждающиеся в лечении, включают в себя тех, кто уже характеризуется наличием состояния или расстройства, а также субъектов, склонных к развитию или риску развития заболевания, состояния или расстройства (например, TD или других состояний или расстройств, описанных в настоящем документе), и тех, у которых заболевание, состояние или расстройство подлежат профилактике (т.е. снижению вероятности возникновения заболевания, расстройства или состояния). Терапевтически эффективное количество любого из описанных в настоящем документе ингибиторов VMAT2 представляет собой количество ингибитора VMAT2, которое обеспечивает статистически или клинически значимое терапевтическое и/или профилактическое действие в отношении субъекта, подвергаемого лечению.

Способы определения эффективности терапевтического средства для лечения неврологических и психических заболеваний и расстройств обычно практикуются в настоящей области техники специалистом в области медицины и клинической медицины. Например, субъекта с гиперкинетическим расстройством движения можно диагностировать, подвергнуть мониторингу и оценке по Шкале для оценки патологических непроизвольных движений (AIMS). AIMS представляет собой структурированное неврологическое обследование, которое было разработано в 1976 году и широко использовалось при оценке двигательных расстройств. Она состоит из семи различных оценок региональных непроизвольных движений тела, которые оцениваются по шкале от нуля до четырех, при этом ноль оценивается как нулевое, а четыре - как тяжелое.

“Монотерапия” относится к введению одного активного или терапевтического соединения нуждающемуся в этом субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления монотерапия будет включать в себя введение терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения. Монотерапию можно противопоставить комбинированной терапии, при которой вводят комбинацию нескольких активных соединений, например, при этом каждый компонент комбинации присутствует в терапевтически эффективном количестве.

“Поддерживающая терапия” относится к лечению, предоставляемому пациентам, чтобы дать им, например, возможность оставаться в состоянии ремиссии, поддерживать их здоровье в состоянии без заболевания или с ограниченными заболеваниями.

Поддерживающие лекарственные средства, как правило, принимают в течение длительного периода времени.

“Адьюнктивная терапия” относится к лечению, которое используют в сочетании с первичным лечением, и его целью является содействие первичному лечению. Адьюнктивные способы лечения представляют собой способы лечения на основе совместного введения. Например, если лечат обсессивно-компульсивное расстройство, первичной терапией может являться, например, антидепрессант, и совместное введение соединения, описанного в настоящем документе, будет считаться адьюнктивной терапией.

“Низший алкил” относится к радикалу с неразветвленной или разветвленной углеводородной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, насыщенному или ненасыщенному, содержащему от одного до восьми атомов углерода (C1-8) или от одного до шести атомов углерода (C1-6) согласно более конкретному варианту осуществления или от одного до четырех атомов углерода (C1-4) согласно более конкретному варианту осуществления и который присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Полностью насыщенные низшие алкилы в себя без ограничения метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, *n*-гексил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 2,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил и тому подобное. Ненасыщенные низшие алкилы включают в себя без ограничения любой из перечисленных выше насыщенных низших алкилов, содержащих по меньшей мере одну двойную связь между соседними атомами углерода, такие как этенил, проп-1-енил, бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и тому подобное.

“Низший циклоалкил” относится к неароматическому моноциклическому углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, содержащему от трех до восьми атомов углерода, или от трех до шести атомов углерода (C3-6) согласно более конкретному варианту осуществления, или три или четыре атома углерода (C₃ или C₄) согласно более конкретному варианту осуществления, который является насыщенным или ненасыщенным и присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Такие радикалы включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

“Низший циклоалкилалкил” относится к низшему алкилу, как определено выше, где атом водорода замещен низшим циклоалкильным радикалом, как определено выше. Такие радикалы включают в себя без ограничения –CH₂–циклопропил, –CH₂–циклобутил, –CH₂–циклопентил и тому подобное.

“Низшая алкоксигруппа” относится к радикалу –O(низший алкил), где низший алкил является таким, как определено выше.

"Цианогруппа" относится к радикалу $-\text{CN}$.

"Галоген" относится к бром, хлору, фтору или йоду.

Что касается стереоизомеров, соединения, описанные в настоящем документе, характеризуются наличием множественных хиральных (или асимметричных) центров, которые дают в результате энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены в терминах абсолютной стереохимии как (*R*)- или (*S*)-. Когда соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, подразумевается, что соединения включают в себя как *E*, так и *Z* геометрические изомеры (например, *цис* или *транс*). Аналогичным образом, если не указано иное, также подразумевается, что включены все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы и все таутомерные формы. Поэтому предполагается, что различные стереоизомеры и их смеси включают в себя "энантиомеры", которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых представляют собой не накладываемые зеркальные изображения друг друга. Таким образом, соединения могут встречаться в любой изомерной форме, включая в себя рацематы, рацемические смеси и в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров.

Соответственно, подразумевается, что настоящее изобретение охватывает каждый диастереоизомер, каждый энантиомер и их смеси каждого соединения и общей формулы, раскрытой в данном документе, так же, как если бы они были по отдельности раскрыты с определенным стереохимическим обозначением для каждого хирального углерода. Разделение отдельных изомеров (например, с помощью хиральной ВЭЖХ, перекристаллизации диастереоизомерных смесей и тому подобного) или селективный синтез (например, с помощью энантиомерного селективного синтеза и тому подобного) отдельных изомеров осуществляют путем применения различных способов, которые хорошо известны специалистам в настоящей области техники.

Кроме того, отдельные соединения и химические роды согласно настоящему изобретению охватывают все их фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты.

Следует понимать, что когда фразу "фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты" или фразу "фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат" используют при ссылке на соединения, описанные в настоящем документе, она охватывает фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты соединения, фармацевтически приемлемые соли соединений, а также фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты фармацевтически приемлемых солей соединений. Также понятно, что когда фразу "фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты" или фразу "фармацевтически

приемлемая соль, сольват или гидрат” используются при ссылке на соли, описанные в настоящем документе, она охватывает фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты таких солей.

Соединения, описанные в настоящем документе, как правило, можно использовать в виде свободной кислоты или свободного основания. Альтернативно, соединения можно использовать в форме солей присоединения кислоты или основания. Кислотно-аддитивные свободной аминогруппы можно получить способами, хорошо известными в настоящей области техники, и их можно получить из органических и неорганических кислот. Подходящие органические кислоты включают в себя следующее: малеиновая, фумаровая, бензойная, аскорбиновая, янтарная, метансульфоновая, п-толуолсульфоновая, уксусная, трифторуксусная, щавелевая, пропионовая, винная, салициловая, лимонная, глюконовая, молочная, миндальная, коричная, аспарагиновая, стеариновая, пальмитиновая, гликолевая, глутаминовая и бензолсульфоновая кислоты. Подходящие неорганические кислоты включают соляную, бромистоводородную, серную, фосфорную и азотную кислоты. Соли присоединения оснований, включая в себя те соли, которые образуются с карбоксилатным анионом, и включают в себя соли, образованные с органическими и неорганическими катионами, такие как соли, выбранные из следующего: соли щелочных и щелочноземельных металлов (например, лития, натрия, калия, магния, бария и кальция), а также иона аммония и его замещенных производных (например, дибензиламмония, бензиламмония, 2-гидроксиэтиламмония и тому подобного). Таким образом, подразумевается, что термин “фармацевтически приемлемая соль” охватывает любые и все приемлемые солевые формы, включая в себя моно- и дисолевые формы.

Описанные в настоящем документе соединения могут существовать в разнообразии вариантов твердых состояний в диапазоне от полностью аморфного до полностью кристаллического. Кроме того, некоторые из описанных в настоящем документе соединений могут существовать в виде полиморфов.

Кроме того, некоторые из соединений также могут образовывать сольваты с водой или другими органическими растворителями. Термин “сольват” используют в настоящем документе для описания молекулярного комплекса, включающего в себя соединение, описанное в настоящем документе, и одну или несколько молекул фармацевтически приемлемого растворителя. Когда молекулой растворителя является вода, молекулярный комплекс называется “гидрат”. Такие гидраты и сольваты аналогичным образом включены в объем настоящего раскрытия.

Специалисту в настоящей области техники понятно, что любое из соединений, описанных в настоящем документе, может включать в себя изотопы. Соответственно, также

предусмотрены меченные радиоактивным изотопом соединения, которые были бы применимы не только в радиографии, но также и в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественного определения рецепторов в образцах ткани, включая в себя человека, и для идентификации лигандов рецептора путем ингибирования связывания меченного радиоактивным изотопом соединения. Еще одной целью настоящего изобретения является разработка новых анализов рецепторных, которые включают в себя такие меченные радиоактивным изотопом соединения.

Эти меченные изотопом соединения в остальном идентичны тем, которые описаны в настоящем документе, где один или несколько атомов заменены атомом, атомная масса или массовое число которого отличается от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в эти соединения, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора и хлора, такие как без ограничения: ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F и ^{36}Cl . Определенные меченные изотопом соединения, например, те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , также являются применимыми в анализах распределения лекарственного средства или субстрата в ткани. Тритированные изотопы водорода (^3H) и углерода-14 (^{14}C) являются особенно предпочтительными из-за простоты их получения и обнаружения. Замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (^2H или D), может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличением периода полувыведения *in vivo*, или снижением потребностей в дозе, и, следовательно, может являться предпочтительной в некоторых обстоятельствах. Меченные изотопом соединения, как правило, можно получить путем выполнения процедур, обычно практикуемых в настоящей области техники.

Настоящее раскрытие включает в себя все изотопы атомов, присутствующих в настоящих соединениях, их промежуточных соединениях, солях и кристаллических формах. Изотопы включают в себя те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Один аспект настоящего изобретения включает в себя каждую комбинацию одного или нескольких атомов в настоящих соединениях, их промежуточных соединениях, солях и кристаллических формах, которые заменены атомом, имеющим тот же атомный номер, но другое массовое число. Одним из таких примеров является замена атома, который является наиболее распространенным в природе изотопом, такого как ^1H или ^{12}C , обнаруженного в одном из представленных соединений, промежуточных соединений, солей и кристаллических форм, другим атомом, который не является наиболее распространенным в природе изотопом, таким как ^2H или ^3H (заменяя ^1H), или ^{11}C , ^{13}C или ^{14}C (заменяя ^{12}C). Соответственно, один аспект настоящего изобретения включает в себя

каждую комбинацию одного или нескольких атомов водорода в настоящих соединениях, их промежуточных соединениях, солях и кристаллических формах, которые заменены дейтерием. Соединение, в котором произошла такая замена, обычно называют соединением, меченным изотопом. Мечение изотопами настоящих соединений, их промежуточных соединений, солей и кристаллических форм можно осуществить с использованием любого из множества различных способов синтеза, известных специалистам в настоящей области техники, и им без труда понятны способы синтеза и доступные реагенты, необходимые для проведения такого мечения изотопами. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают в себя ^2H (дейтерий) и ^3H (тритий). Изотопы углерода включают в себя ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C . Изотопы азота включают в себя ^{13}N и ^{15}N . Изотопы кислорода включают в себя ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O . Изотоп фтора включает в себя ^{18}F . Изотопы фосфора включают в себя ^{32}P и ^{33}P . Изотопы серы включают в себя ^{35}S . Изотопы хлора включают в себя ^{36}Cl . Изотопы брома включают в себя ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br и ^{82}Br . Изотопы йода включают в себя ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I .

Другой аспект настоящего изобретения относится к композициям, таким как композиции, полученные во время синтеза, получения предварительного состава и тому подобного, и фармацевтическим композициям, таким как композиции, полученные с целью использования в отношении млекопитающего для лечения одного или нескольких расстройств, описанных в настоящем документе, содержащие одно или несколько настоящих соединений, их промежуточных соединений, солей и кристаллических форм, где встречающееся в природе распределение изотопов в композиции нарушено. Другой аспект настоящего изобретения относится к композициям и фармацевтическим композициям, содержащим соединения, как описано в настоящем документе, где соединение обогащено в одном или нескольких положениях изотопом, отличным от наиболее распространенного в природе изотопа. Легко доступны способы для измерения таких изотопных возмущений или обогащений, такие как масс-спектрометрия, и для изотопов, которые являются радиоактивными изотопами, доступны дополнительные способы, такие как радиодетекторы, используемые в связи с ВЭЖХ или ГХ.

Определенные меченные изотопом соединения согласно настоящему изобретению применимы в анализах распределения соединений и/или субстратов в тканях. Согласно некоторым вариантам осуществления изотопы радионуклидов ^3H и/или ^{14}C применимы в этих исследованиях. Кроме того, замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H), может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью (например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo* или сниженными потребностями в дозировке), и, следовательно,

может являться предпочтительной в некоторых обстоятельствах. Меченные изотопами соединения согласно настоящему изобретению, как правило, можно получить с помощью следующих процедур, аналогичных тем, которые описаны в примерах, путем замены не меченного изотопом реагента на меченный изотопом реагент. Другие синтетические способы, которые являются применимыми, обсуждаются ниже. Кроме того, следует понимать, что все атомы, представленные в соединениях согласно настоящему изобретению, могут являться либо наиболее часто встречающимся изотопом таких атомов, либо более редким радиоактивным изотопом или нерадиоактивным изотопом.

Синтетические способы включения радиоактивных изотопов в органические соединения применимы к соединениям согласно настоящему изобретению и хорошо известны в настоящей области техники. Эти синтетические способы, например, включение уровней активности трития в молекулы-мишени, заключаются в следующем:

А. Каталитическое восстановление газообразным тритием: эта процедура, как правило, дает продукты с высокой удельной активностью и требует использования галогенированных или ненасыщенных предшественников.

В. Восстановление боргидридом натрия [^3H]: эта процедура довольно недорогая и требует использования предшественников, содержащих восстанавливаемые функциональные группы, такие как альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и тому подобное.

С. Восстановление с помощью алюмогидрида лития [^3H]: эта процедура обеспечивает получение продуктов с почти теоретической специфической активностью. Кроме того, она требует использования предшественников, содержащих восстанавливаемые функциональные группы, такие как альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и тому подобное.

Д. Маркировка за счет воздействия газообразного трития: эта процедура предусматривает воздействие газообразного трития на предшественников, содержащих способные к обмену протоны, в присутствии подходящего катализатора.

Е. N-Метилирование с использованием метилйодида [^3H]: эту процедуру, как правило, используют для получения продуктов O-метила или N-метила (^3H) путем обработки соответствующих предшественников метилйодидом (^3H) с высокой удельной активностью. Этот способ в целом обеспечивает возможность для более высокой удельной активности, такой как, например, около 70-90 Ки/ммоль.

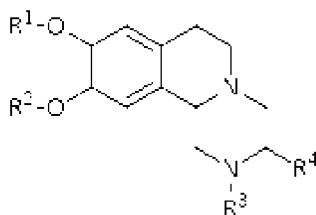
Синтетические способы включения уровней активности ^{125}I в молекулы-мишени предусматривают следующее:

А. Реакция Зандмейера и подобные реакции: эта процедура превращает ариламин или гетероариламин в соль диазония, такую как соль тетрафторбората диазония, а затем в соединение, меченное ^{125}I , с использованием Na^{125}I . Репрезентативная процедура представлена Zhu, G-D. с соавт в J. Org. Chem., 2002, 67, 943-948.

В. Орто-йодирование фенолов с помощью ^{125}I : эта процедура позволяет включать ^{125}I в орто-положение фенола, как сообщают Collier, T.L. с соавт. в J. Labeled Compd. Radiopharm., 1999, 42, S264-S266.

С. Обмен арилбромида и гетероарилбромида с ^{125}I . Этот способ, как правило, представляет собой двухстадийный процесс. Первая стадия представляет собой превращение арилбромида или гетероарилбромида в соответствующее промежуточное соединение триалкилтин с использованием, например, реакции, катализируемой Pd [т.е. $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$] или через арил- или гетероариллитий в присутствии триалкилтингалогенида или гексаалкилдитина [например, $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]. Репрезентативная процедура описана Le Bas, M.-D. С соавт. в J. Labeled Compd. Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

Предусмотрено соединение, выбранное из соединений согласно формуле (I) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



(I)

где:

R^1 и R^2 представляют собой независимо низший алкил, низший циклоалкил или низший циклоалкилалкил, где каждый низший алкил, низший циклоалкил и низший циклоалкилалкил являются независимо незамещенным или замещенным одним или несколькими из галогена, цианогруппы или низшей алкоксигруппы;

R^3 представляет собой низший алкил; и

R^4 представляет собой низший алкил или низший циклоалкилалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой низший алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой C_{1-6} насыщенный алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой незамещенный низший алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, изобутил, неопентил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой замещенный низший алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой низший алкил, замещенный галогеном. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой C_{1-4} насыщенный алкил, замещенный одной, двумя или тремя группами галогена. Согласно некоторым вариантам осуществления каждая из одной, двух или трех групп галогена представляет собой фтор.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой фторалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой $-(CH_2)_3CH_2F$, $-(CH_2)_2CH_2F$, $-CH_2CH_2F$, $-(CH_2)_4CF_3$, $-(CH_2)_3CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$ или $-CH_2CF_3$.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой низший алкил, замещенный низшей алкоксигруппой. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой C_{1-4} насыщенный алкил, замещенный C_{1-4} насыщенной алкоксигруппой. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой $-CH_2CH_2OCH_3$.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой низший алкил, замещенный цианогруппой. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой C_{1-4} насыщенный алкил, замещенный цианогруппой. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CN$.

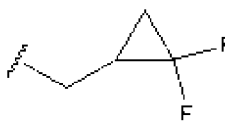
Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой циклоалкилалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой низший циклоалкилалкил, где фрагмент низшего алкила низшего циклоалкилалкила представляет собой C_{1-4} насыщенный алкил, и циклоалкильный фрагмент низшего циклоалкилалкила представляет собой циклопропил, циклобутил или циклопентил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой $-CH_2$ -циклопропил, $-CH_2$ -циклобутил или $-CH_2$ -циклопентил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой замещенный циклоалкилалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой циклоалкилалкил замещенный галогеном. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой низший циклоалкилалкил, замещенный галогеном, где фрагмент низшего алкила в низшем циклоалкилалкиле представляет собой C_{1-4} насыщенный алкил, и

циклоалкильный фрагмент низшего циклоалкилалкила представляет собой циклопропил, циклобутил или цикlopентил, и где любой фрагмент низшей циклоалкилалкильной группы замещен галогеном. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой:



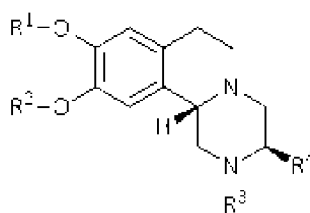
Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой низший алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой C_{1-4} насыщенный алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой метил, этил или пропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой метил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой C_{1-6} насыщенный алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, изобутил или неопентил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой метил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой низший алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} насыщенный алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой изобутил или неопентил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой низший циклоалкил или низший циклоалкилалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой циклопропил, циклобутил или $-CH_2$ -циклобутил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой низший циклоалкилалкил, где фрагмент низшего алкила в низшем циклоалкилалкиле представляет собой C_{1-4} насыщенный алкил, и циклоалкильный фрагмент низшего циклоалкилалкила представляет собой циклопропил или циклобутил.

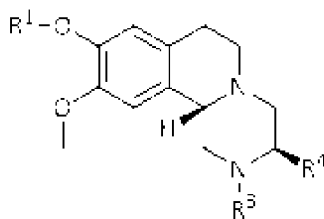
Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 выбран из соединений согласно формуле (II) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



(II)

где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как описано в настоящем документе.

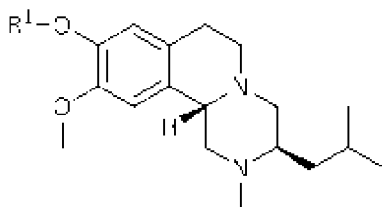
Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 выбран из соединений согласно формуле (III) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



(III)

где R¹, R³ и R⁴ являются такими, как описано в настоящем документе.

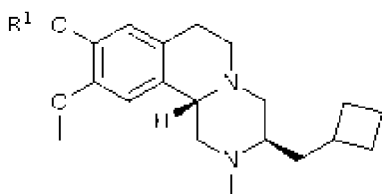
Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 выбран из соединений согласно формуле (IV) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



(IV)

где R¹ является таким, как описано в настоящем документе.

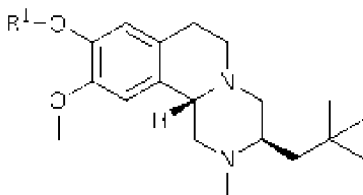
Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 выбран из соединений согласно формуле (V) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



(V)

где R¹ является таким, как описано в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 выбран из соединений согласно формуле (VI) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



(VI)

где R^1 является таким, как описано в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 является дейтерированным в одном или нескольких положениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 является дейтерированным в одном или нескольких положениях. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой $-CD_3$ или $-CD_2CD_3$.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 является дейтерированным в одном или нескольких положениях. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой $-CD_3$ или $-CD_2CD_3$.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R^1 и R^2 является дейтерированным в одном или нескольких положениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение выбрано из одного из следующих соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

(3R,11bS)-2-этил-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин;

(3R,11bS)-9,10-диметокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин;

(3R,11bS)-9,10-диметокси-2,3-бис(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин;

(3R,11bR)-2-этил-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин;

(3R,11bR)-9,10-диметокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин;

(3R,11bR)-9,10-диметокси-2,3-бис(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин;

(3R,11bS)-9-этокси-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин;

(3R,11bS)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-(пропан-2-илокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин;

(3R,11bS)-9-(3-фторпропокси)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин;

(3R,11bS)-9-(2-фторэтокси)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин;

(3R,11bS)-9-циклопропокси-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bS)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-пропокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bS)-9-(циклопентилокси)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bS)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-(проп-2-ен-1-илокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bS)-10-метокси-2-метил-9-(2-метилпропокси)-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bS)-10-метокси-9-(2-метоксиэтокси)-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bS)-9-(циклобутилметокси)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

4-{[(3R,11bS)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин-9-ил]окси}бутаннитрил;

(3R,11bS)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-(4,4,4-трифторбутокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bS)-9-(4-фторбутокси)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bS)-9-(циклопропилметокси)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bS)-9-циклобутокси-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bS)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-(2,2,2-трифторэтокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bS)-9-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bS)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bR)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-(пропан-2-илокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bR)-9-(3-фторпропокси)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R, 11bR)-9-(2-фторэтокси)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H, 11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R, 11bR)-9-циклопропокси-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H, 11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R, 11bS)-3-(циклобутилметил)-9-(3-фторпропокси)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H, 11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R, 11bS)-3-(циклобутилметил)-10-метокси-2-метил-9-(2,2,2-трифторэтокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H, 11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R, 11bS)-3-(циклобутилметил)-9-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H, 11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R, 11bS)-3-(циклобутилметил)-9-(2-фторэтокси)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H, 11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R, 11bS)-3-(циклобутилметил)-9-(циклопропилметокси)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H, 11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R, 11bS)-9-(циклобутилметокси)-3-(циклобутилметил)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H, 11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R, 11bS)-3-(циклобутилметил)-10-метокси-2-метил-9-(4,4,4-трифторбутокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H, 11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R, 11bS)-3-(циклобутилметил)-9-(4-фторбутокси)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H, 11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R, 11bR)-3-(циклобутилметил)-9-(3-фторпропокси)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H, 11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R, 11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(3-фторпропокси)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H, 11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R, 11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H, 11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R, 11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-9-(2,2,2-трифторэтокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H, 11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R, 11bS)-9-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H, 11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R, 11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H, 11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R, 11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(2-фторэтокси)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H, 11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bS)-9-(циклопропилметокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bS)-9-(циклобутилметокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-9-(4,4,4-трифторбутоксид)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(4-фторбутоксид)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2-метоксиэтоксид)-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-этоксид-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-9-(пропан-2-илоксид)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(этоксид-d₅)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-бис(метоксид-d₃)-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин;

(3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(3-фторпропоксид)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин; и

(3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолин.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение выбрано из 3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение содержит дейтерий в одном или нескольких положениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение выбрано из (3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение содержит дейтерий в одном или нескольких положениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение выбрано из 9-циклопропокси-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохиолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и

гидратов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение содержит дейтерий в одном или нескольких положениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение выбрано из (3R,11bS)-9-циклопропокси-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение содержит дейтерий в одном или нескольких положениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение выбрано из 3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-9-(2,2,2-трифторэтоксигруппы)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение содержит дейтерий в одном или нескольких положениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение выбрано из (3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-9-(2,2,2-трифторэтоксигруппы)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение содержит дейтерий в одном или нескольких положениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение выбрано из 3-(2,2-диметилпропил)-9-этоксигруппы-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение содержит дейтерий в одном или нескольких положениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение выбрано из (3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-этоксигруппы-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение содержит дейтерий в одном или нескольких положениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение выбрано из 9,10-бис(метокси-d₃)-2-метил-3-неопентил-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение содержит дейтерий в одном или нескольких дополнительных положениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение выбрано из (3R,11bS)-9,10-бис(метокси-d₃)-2-метил-3-неопентил-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Согласно

некоторым вариантам осуществления соединения содержит дейтерий в одном или нескольких дополнительных положениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения выбрано из 10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-(2,2,2-трифторэтокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-а]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения содержит дейтерий в одном или нескольких положениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения выбрано из (3R,11bS)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-(2,2,2-трифторэтокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-а]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения содержит дейтерий в одном или нескольких положениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения выбрано из 10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-а]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения содержит дейтерий в одном или нескольких положениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения выбрано из (3R,11bS)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-а]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения содержит дейтерий в одном или нескольких положениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения выбрано из 3-(2,2-диметилпропил)-9-(3-фторпропокси)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-а]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения содержит дейтерий в одном или нескольких положениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения выбрано из (3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(3-фторпропокси)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-а]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения содержит дейтерий в одном или нескольких положениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения выбрано из 3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-а]изохинолина и его фармацевтически

приемлемых солей, сольватов и гидратов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение содержит дейтерий в одном или нескольких положениях.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение выбрано из (3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение содержит дейтерий в одном или нескольких положениях.

В общем, соединения, используемые в реакциях, описанных в настоящем документе, можно получить в соответствии с техниками органического синтеза, известными специалистам в настоящей области техники, исходя из коммерчески доступных химических реактивов и/или из соединений, описанных в химической литературе. “Коммерчески доступные химические реактивы” можно получить из стандартных коммерческих источников, включая в себя Acros Organics (Pittsburgh PA), Aldrich Chemical (Milwaukee WI, включая в себя Sigma Chemical и Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park UK), Avocado Research (Lancashire U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA), Fisons Chemicals (Leicestershire UK), Frontier Scientific (Logan UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa CA), Key Organics (Cornwall U.K.), Lancaster Synthesis (Windham NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall U.K.), Parish Chemical Co. (Orem UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury CN), Polyorganix (Houston TX), Pierce Chemical Co. (Rockford IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville MD) и Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond VA).

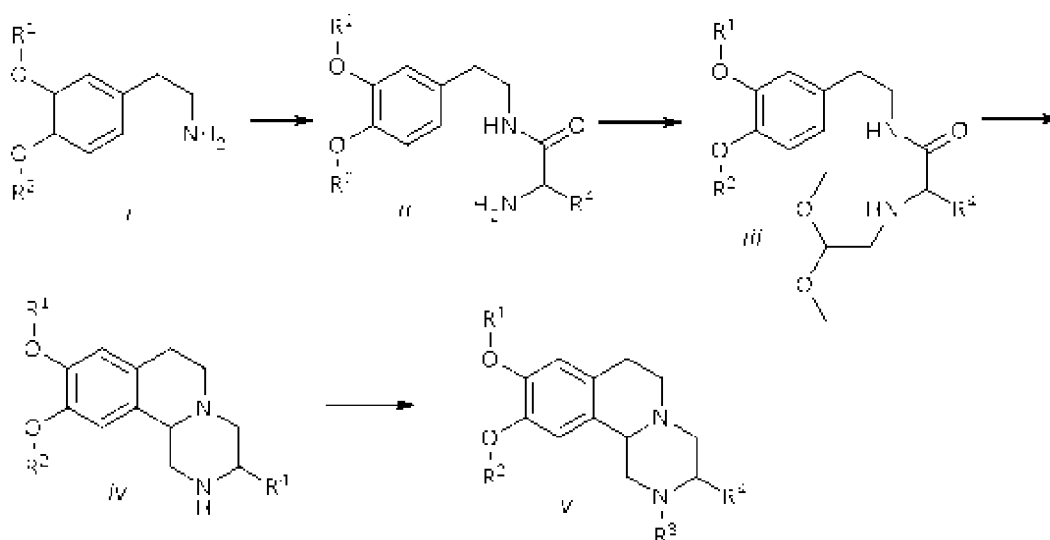
Способы, известные специалисту в настоящей области техники, можно идентифицировать с помощью различных справочников и баз данных. Подходящие справочники и научные труды, в которых детально описан синтез реагентов, применимых при получении ингибиторов VMAT2 согласно настоящему раскрытию, или в которых представлены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают в себя, например, “Synthetic Organic Chemistry,” John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations”, 2-е изд., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2-е изд., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2-е изд., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure,” 4-е изд., Wiley-Interscience, New York, 1992. Дополнительные подходящие справочники и научные труды, в которых детально описан синтез реагентов, применимых при получении ингибиторов VMAT2 согласно

настоящему раскрытию, или в которых представлены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают в себя, например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", 2-е изд. (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4-е изд. (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (редактор) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Quin, L.D. et al. "A Guide to Organophosphorus Chemistry" (2000) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-31824-8; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry", 7-е изд. (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry", 2-е изд. (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, в более чем 55 томах и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

Конкретные и аналогичные реагенты могут быть также идентифицированы с помощью индексов известных реактивов, подготовленных Службой Chemical Abstract Американского химического общества, которые доступны в большинстве общедоступных и университетских библиотек, а также через онлайн-базы данных (Американское химическое общество, Вашингтон, округ Колумбия, можно связаться для более подробной информации). Реактивы, которые являются известными, но не являются коммерчески доступными в каталогах, могут быть изготовлены фирмами, специализирующимися на химическом синтезе под заказ, где многие стандартные фирмы-поставщики реактивов (например, перечисленные выше) предоставляют услуги синтеза под заказ. Ссылка для получения и выбора фармацевтических солей согласно настоящему раскрытию представляет собой P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts," *Verlag Helvetica Chimica Acta*, Zurich, 2002

Описанные в настоящем документе ингибиторы VMAT2 можно получить с помощью известных техник органического синтеза, включая в себя способы, описанные на схемах ниже в настоящем документе и более подробно в примерах.

Схема реакции 1



Амин *i* подвергают сочетанию с защищенной аминокислотой с последующим снятием защитных групп с получением *ii*. Структура *iii* образована путем восстановительного дезаминирования с помощью диметоксиацетала. Структуру *iii* циклизуют в кислых условиях с последующим восстановлением амидкарбонила с получением *iv*. Алкилирование дает *v*.

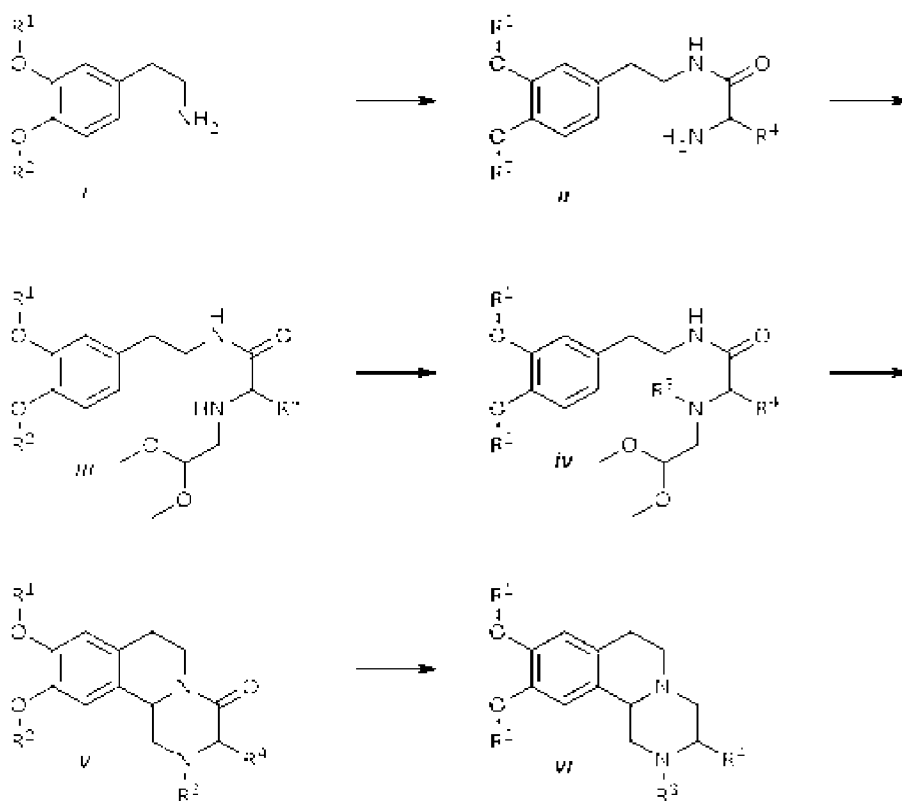
Также предусмотрен способ получения соединения согласно формуле *v*, предусматривающий алкилирование соединения согласно формуле *iv* с получением на выходе соединения согласно формуле *v*.

Согласно некоторым вариантам осуществления алкилирование соединения согласно формуле *iv* предусматривает реакцию соединения согласно формуле *iv* с соединением согласно формуле R^3-X , где X представляет собой уходящую группу, такую как йод. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилирование проводят в присутствии основания, такого как карбонат калия. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилирование проводят в полярном, апротонном растворителе, таком как DMF, THF, 1,4-диоксан, ацетонитрил, DMSO или их смеси. Согласно некоторым вариантам осуществления полярный, апротонный растворитель представляет собой DMF. Согласно некоторым вариантам осуществления используют по меньшей мере один эквивалент соединения согласно формуле R^3-X . Согласно некоторым вариантам осуществления используют избыток соединения согласно формуле R^3-X .

Согласно некоторым вариантам осуществления алкилирование соединения согласно формуле *iv* предусматривает реакцию соединения согласно формуле *iv* с ди-трет-бутилдикарбонатом в присутствии основания с получением на выходе соответствующего карбоксилата, который затем восстанавливают с помощью восстановителя, например, с

помощью алюмогидрида лития (ЛАН), с получением на выходе соединения согласно формуле v. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой органическое основание, такое как триметиламин. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилирование проводят в полярном, апротонном растворителе, таком как метиленхлорид или тетрагидрофуран. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере используют один эквивалент ди-трет-бутилдикарбоната. Согласно некоторым вариантам осуществления используют избыток ди-трет-бутилдикарбоната. Согласно некоторым вариантам осуществления восстановление проводят в полярном, апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран или простой эфир. Согласно некоторым вариантам осуществления используют избыток восстановителя.

Схема реакции 2

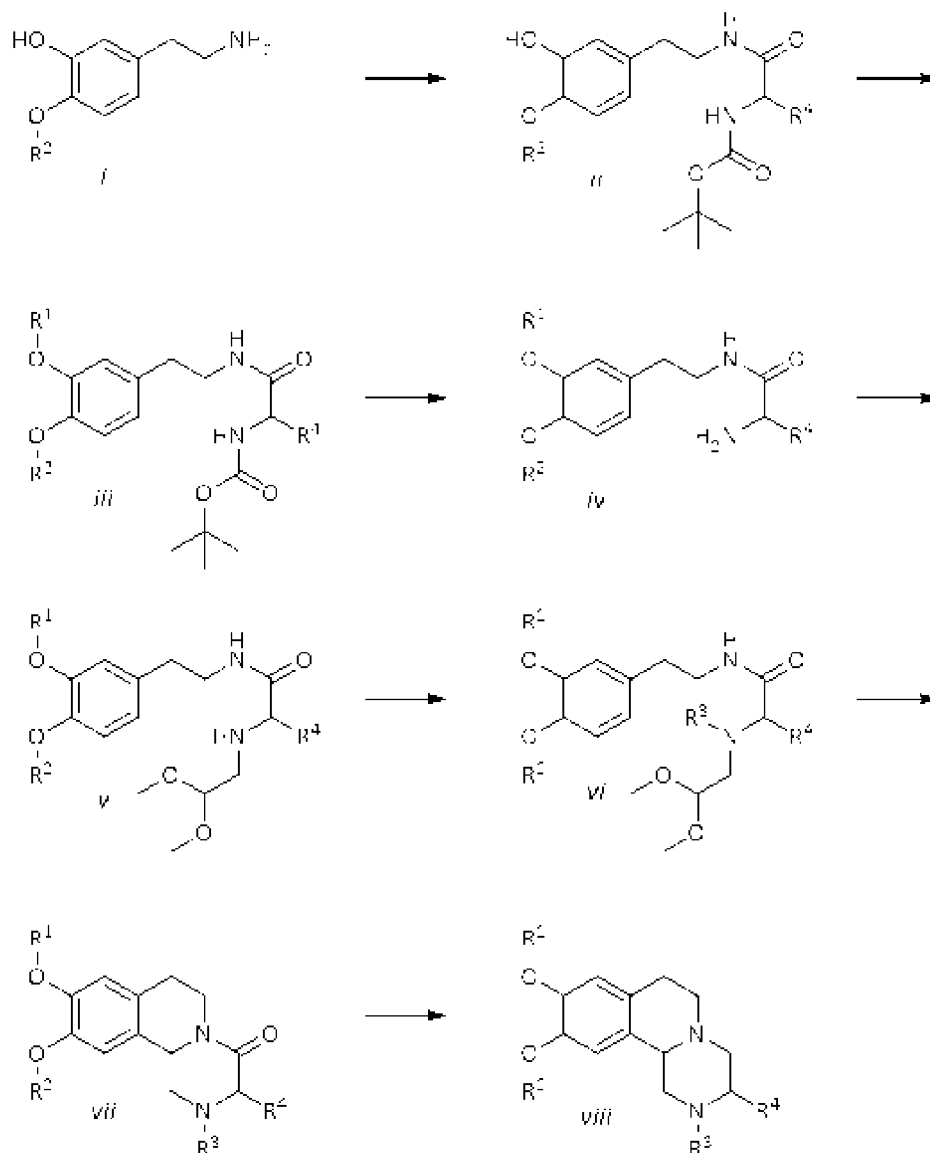


Амин *i* подвергают реакции сочетания с защищенной аминокислотой с последующим снятием защитных групп с получением на выходе *ii*. Структура *iii* образована путем восстановительного дезаминирования с помощью диметоксиацетала. Структура *iv* образована путем восстановительного дезаминирования с помощью параформальдегида. Структуру *iv* циклизуют в кислых условиях с получением *v*. Восстановление амидкарбонила дает *vi*.

Кроме того, предусмотрен способ получения соединения согласно формуле vi, предусматривающий восстановление соединения согласно формуле v с получением на выходе соединения согласно формуле vi. Согласно некоторым вариантам осуществления

восстановление проводят с использованием восстановителя, такого как ЛАН или реагента диизобутилалюминийгидрида. Согласно некоторым вариантам осуществления используют избыток восстановителя. Согласно некоторым вариантам осуществления используют полярный, апротонный растворитель. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель представляет собой THF.

Схема реакции 3



Амин *i* подвергают реакции сочетания с защищенной аминокислотой с получением на выходе *ii*. Спирт *ii* алкилируют с помощью R¹ с получением на выходе *iii*. Снятие защитных групп с *iii* дает на выходе структуру *iv*. Структура *v* образована путем восстановительного дезаминирования с помощью диметоксиацетала. Структура *vi* образована путем восстановительного дезаминирования с помощью параформальдегида. Структуру *vi* циклизуют в кислых условиях с получением *vii*. Восстановление амидкарбонила дает *viii*.

Кроме того, предусмотрен способ получения соединения согласно формуле viii, предусматривающий восстановление соединения согласно формуле vii с получением на выходе соединения согласно формуле vi. Согласно некоторым вариантам осуществления восстановление проводят с использованием восстановителя, такого как диалкилборана, например, 9-борабицикло[3.3.1]нона (9-BBN), или аминоборогидридов, например, диметиламиноборогидрида лития. Согласно некоторым вариантам осуществления используют избыток восстановителя. Согласно некоторым вариантам осуществления используют полярный, апротонный растворитель. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель представляет собой THF или метилтетрагидрофуран.

Кроме того, предусмотрен ингибитор VMAT2, полученный любым из способов, описанных в настоящем документе. Как правило, эти способы предусматривают стадии циклизации с образованием трициклической кольцевой структуры, восстановления карбонильной функциональной группы, если она присутствует, и алкилирования азота для введения R^3 , как показано на схеме реакции 1 ниже. На схемах реакций 2 и 3 вводят R^3 с последующей циклизацией, а затем восстановлением карбонила кольца. Согласно некоторым вариантам осуществления способы также предусматривают стадию разделения диастереомерной смеси с получением на выходе смеси, которая обогащена требуемым изомером. Согласно некоторым вариантам осуществления способы также необязательно дополнительно предусматривают образование соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы являются безопасными, эффективными, экономически эффективными и/или масштабируемыми. Согласно некоторым вариантам осуществления способы подходят для крупномасштабного или коммерческого производства ингибитора VMAT2.

Согласно некоторым вариантам осуществления ингибиторы VMAT2, полученные с помощью способов, предусмотренных в настоящем документе, характеризуются чистотой, составляющей не меньше чем приблизительно 95% по массе, не меньше чем приблизительно 96% по массе, не меньше чем приблизительно 97% по массе, не меньше чем приблизительно 98% по массе, не меньше чем приблизительно 98,5% по массе, не меньше чем приблизительно 99% по массе, не меньше чем приблизительно 99,5% по массе, не меньше чем приблизительно 99,6% по массе, не меньше чем приблизительно 99,7% по массе, не меньше чем приблизительно 99,8% по массе или не меньше чем приблизительно 99,9% по массе.

Согласно некоторым вариантам осуществления общий выход способов, предусмотренных в настоящем документе, составляет не меньше чем приблизительно 30%, не меньше чем приблизительно 40%, не меньше чем приблизительно 50%, не меньше чем

приблизительно 55%, не меньше чем приблизительно 60%, не меньше чем приблизительно 65%, не меньше чем приблизительно 70%, не меньше чем приблизительно 75%, не меньше чем приблизительно 80%, не меньше чем приблизительно 85%, не меньше чем приблизительно 90% или не меньше чем приблизительно 95%, причем выход рассчитывают на основе исходного материала.

Согласно определенным вариантам осуществления потеря в массе при высушивании (LOD) ингибиторов VMAT2, полученных с помощью способов, предусмотренных в настоящем документе, составляет не больше чем приблизительно 5% по массе, не больше чем приблизительно 4% по массе, не больше чем приблизительно 3% по массе, не больше чем приблизительно 2% по массе, не больше чем приблизительно 1% по массе, не больше чем приблизительно 0,9% по массе, не больше чем приблизительно 0,8% по массе, не больше чем приблизительно 0,7% по массе, не больше чем приблизительно 0,6% по массе, не больше чем приблизительно 0,5% по массе, не больше чем приблизительно 0,4% по массе, не больше чем приблизительно 0,3% по массе, не больше чем приблизительно 0,2% по массе или не больше чем приблизительно 0,1% по массе.

Согласно определенным вариантам осуществления общее содержание примесей в ингибиторах VMAT2, полученных с помощью способов, предусмотренных в настоящем документе, составляет не больше чем приблизительно 5% по массе, не больше чем приблизительно 4% по массе, не больше чем приблизительно 3% по массе, не больше чем приблизительно 2,5% по массе, не больше чем приблизительно 2% по массе, не больше чем приблизительно 1,5% по массе, не больше чем приблизительно 1% по массе, не больше чем приблизительно 0,5% по массе или не больше чем приблизительно 0,1% по массе.

Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор VMAT2 является энантимерно обогащенным, так что один энантиомер присутствует в количестве, составляющем больше чем 50%. Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор VMAT2 по существу не содержит других стереоизомеров. Используемое в настоящем документе выражение "по существу не содержит других стереоизомеров" означает, что композиция содержит $\leq 15\%$, например, $\leq 10\%$, например, $\leq 5\%$ или $\leq 1\%$ другого(их) стереоизомера(ов). Согласно определенным вариантам осуществления примесь обнаруживают с помощью ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография).

Согласно определенным вариантам осуществления примесь представляет собой летучее органическое соединение. Согласно определенным вариантам осуществления примесь представляет собой органический растворитель. Согласно определенным

вариантам осуществления примесь представляет собой DMF, тетрагидрофуран или метиленхлорид.

Согласно определенным вариантам осуществления примесь представляет собой примесь на основе металла.

Согласно определенным вариантам осуществления примесь включает в себя без ограничения соединения согласно формуле R^3-X , где X представляет собой уходящую группу, такую как йод, соединение согласно формуле i, ii, iii и или iv согласно схеме реакции 1, соединение согласно формуле i, ii, iii, iv или v согласно схеме реакции 2 или соединение согласно формуле i, ii, iii, iv, v, vi или vii согласно схеме реакции 3.

Кроме того, предусмотрен способ получения композиции, предусматривающий смешивание ингибитора VMAT2, как описано в настоящем документе, и одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и/или разбавителей.

Описанный в настоящем документе ингибитор VMAT2 может уменьшать поступление моноаминов в центральную нервную систему путем ингибирования изоформы 2 переносчика моноаминов человека (VMAT2). В связи с этим, эти ингибиторы VMAT2 могут найти применение в широком спектре терапевтических применений, и их можно использовать для лечения различных расстройств, которые вызваны или связаны с ингибированием изоформы 2 переносчика моноаминов человека. Эти расстройства включают в себя неврологические и психические расстройства, в частности, гиперкинетические расстройства движения, шизофрению и расстройства настроения.

Гиперкинетические расстройства движения представляют собой категорию неврологических расстройств, которые характеризуются нежелательными и неконтролируемыми или плохо контролируемыми произвольными движениями. Феноменология этих расстройств довольно разнообразна и включает в себя хорею, тремор, дистонию, миоклонус, тики, другие дискинезии, толчки и дрожь. Гиперкинетические расстройства движения включают в себя атаксию, хорею, дистонию, гемифациальный спазм, болезнь Гентингтона, хорею, ассоциированную с болезнью Гентингтона, миоклонус, синдром беспокойных ног, позднюю дискинезию, тики, синдром Туретта и формы тремора.

Расстройства настроения представляют собой категорию психических расстройств, при которых лежащая в их основе проблема в первую очередь затрагивает устойчивое эмоциональное состояние человека (его настроение). Расстройства настроения включают в себя следующее: большое депрессивное расстройство (также называемое большой депрессией), биполярное расстройство, устойчивое депрессивное расстройство (длительная депрессия низкой степени тяжести), циклотимия (легкая форма биполярного расстройства), кататоническая депрессия, послеродовая депрессия, мания и сезонное аффективное

расстройство (SAD). Расстройства настроения включают в себя вызванные психоактивными веществами расстройства настроения и расстройства настроения, обусловленные медицинским состоянием, например гипотиреозом или болезнью Паркинсона.

Биполярное расстройство, также известное как биполярное аффективное расстройство или маниакально-депрессивное заболевание, представляет собой психическое расстройство, характеризующееся периодами приподнятого настроения и периодами депрессии. Периоды приподнятого настроения известны как мания или гипомания в зависимости от степени тяжести или наличия психоза. Симптомы мании или маниакального эпизода включают в себя длительный период ощущения “восторга” или чрезмерного счастья или общительного настроения, чрезмерной раздражительности, очень быстрой речи, скачки идей, перескакивания с одной идеи на другую, человек легко отвлекается, характеризуется повышенной двигательной активностью, является чрезмерно беспокойным, мало спит, имеет нереалистичную веру в свои способности, импульсивное поведение и участие в доставляющих удовольствие формах поведения с высокой степенью риска. Симптомы депрессии или депрессивного эпизода включают в себя следующее: чрезмерно длительный период подавленности или безнадежности, потеря интереса к деятельности, чувство усталости, проблемы с концентрацией внимания или памятью, трудности с принятием решений, беспокойство или раздражительность, изменение в привычном характере питания или сна и мысли о самоубийстве. Пациенты с биполярным расстройством подвержены высокому риску самоубийства и самоповреждения. Причина биполярного расстройства до конца не выяснена, но, как полагают, играют роль как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. Факторы окружающей среды включают в себя длительный стресс и перенесенное насилие в детском возрасте в анамнезе.

Лекарственные средства для лечения маниакальных, психотических или депрессивных аспектов биполярного расстройства, как правило, включают в себя стабилизаторы настроения, атипичные антипсихотические средства или антидепрессанты в сочетании с психотерапией. Лекарственные средства для коррекции сна также можно использовать, чтобы помочь с нарушениями сна. В тяжелых случаях, когда медикаментозное лечение и психотерапия не эффективны, можно использовать электросудорожную терапию. Биполярное расстройство, как правило, является длящимся всю жизнь заболеванием и может ухудшиться, если его не лечить. Для контроля симптомов необходимо длительное, непрерывное лечение, и даже при правильном лечении все еще могут происходить изменения настроения. Пациентам часто нужно попробовать несколько различных лекарственных средств, прежде чем найти те, которые помогают

контролировать симптомы. Учитывая неприятные и потенциально тяжелые побочные эффекты, связанные с этими лекарственными средствами, в частности антипсихотическими средствами, существует потребность в разработке новых терапевтических средств для лечения мании при расстройствах настроения и связанных с ними симптомов.

Шизофрения поражает приблизительно 1% взрослого населения и снижает ожидаемую продолжительность жизни в среднем на 20-25 лет за счет воздействия расстройства на самообслуживание и физическое здоровье, а также за счет самоубийства. В настоящее время этиологические механизмы, лежащие в основе шизофрении, недостаточно изучены. Клинически шизофрения диагностируется на основании характерных симптомов психоза, дезорганизации поведения и так называемых «негативных» симптомов (представляющих собой уменьшенный диапазон эмоционального выражения, сниженное производство речи и отсутствие воли/мотивации); продолжительности болезни; нарушения функционирования; и исключения других расстройств, таких как аутизм и биполярное расстройство. Для клиницистов определение того, у каких пациентов с психотическим состоянием наблюдается шизофрения, требует клинической проницательности и знакомства с диагностическими руководствами DSM-IV или ICD-10 [см., например, Corvin, *BMC Biol.* 2011; 9: 77].

Шизоаффективное расстройство представляет собой состояние психического здоровья, характеризующееся прежде всего симптомами шизофрении, такими как галлюцинации или бред, и симптомами расстройства настроения, такими как мания и депрессия. Диагностика может быть сложной, так как присутствуют как симптомы шизофрении, так и симптомы расстройств настроения, и у многих людей неправильно поставлен диагноз шизофрении или расстройства настроения. Лечение шизоаффективного расстройства включает в себя лекарственные средства, как правило, антипсихотические средства, антидепрессанты и психотерапию.

Терапия антипсихотическими лекарственными средствами является основой лечения шизофрении. Эти антипсихотические лекарственные средства, также известные как нейролептики, как правило, вызывают уменьшение «положительных» симптомов шизофрении, а именно психоза, расстройств мышления и дезорганизованного поведения. Антипсихотики, как правило, оказывают меньшее влияние на когнитивные функции и на «негативные» симптомы заболевания, которые включают в себя отсутствие мотивации и эмоций, социальное отчуждение, отсутствие интереса к повседневным действиям и снижение способности планировать или выполнять действия.

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР, или OCD) представляет собой тревожное расстройство, характеризующееся повторяющимися и постоянными

вызывающими тревогу мыслями (навязчивыми идеями), которые приводят к повторяющемуся поведению (компульсиям), которое направлено на облегчение дистресса, вызванного навязчивыми мыслями. Пациенты могут признать или не признать, что навязчивые идеи и компульсии являются необоснованными, и эти мысли и поведение могут отнимать много времени и ухудшать функционирование.

ОКР, как правило, лечат с помощью психотерапии, лекарственных средств или и того, и другого. Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), которая учит человека различным способам мышления, поведения и реагирования на ситуации, которые помогают ему или ей чувствовать себя менее тревожным или напуганным, без навязчивых мыслей или компульсивных действий (когнитивное переструктурирование и техника конфронтации с подавлением тревожной реакции). Тем не менее, КПТ требует усилий и практики, чтобы выучить здоровые способы справиться с тревогой. Для лечения ОКР также могут быть назначены лекарственные средства. Наиболее часто назначаемыми лекарственными средствами являются противотревожные лекарственные средства и антидепрессанты. Противотревожные лекарственные средства начинают действовать сразу же, но их не следует принимать длительное время. Антидепрессантам может потребоваться от 10 до 12 недель, чтобы начать работать, и они могут вызвать побочные эффекты, такие как головная боль, тошнота, нарушение сна и снижение либидо. Также могут быть назначены атипичные антипсихотики. Пациентам с ОКР нередко приходится попробовать несколько лекарственных средств, прежде чем найти то, которое контролирует симптомы ОКР.

Тем не менее, даже когда ОКР диагностируют и лечат надлежащим образом, многие пациенты с ОКР являются “терапевтически резистентными” или “рефрактерными к лечению” и не проявляют адекватный ответ на стандартные виды терапии. По оценкам, от 10 до 40% пациентов с ОКР являются рефрактерными к лечению (Bystritsky, *Mol. Psychiatry* 11:805-814). Терапевтическая резистентность, как правило, относится к отсутствию достаточного улучшения несмотря на многочисленные адекватные и надлежащие пробные виды лечения. Что касается расстройств настроения, то это может быть обусловлено отсутствием временного ослабления или клинического ответа (снижение симптомов на 50%), несмотря на ≥ 2 пробы адекватных антидепрессантов, или отсутствием клинического ответа, несмотря на пробы адекватных лекарственных средств в нескольких классах нейромедиаторов. Pallanti и Quercioli (*Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 30:400-412) предложили разделить реакцию на лечение обсессивно-компульсивного расстройства на несколько стадий в спектре, начиная от полного выздоровления (или ремиссии) до полного или частичного ответа вплоть до отсутствия ответа (или полностью рефрактерный). Какое

бы определение не использовалось, пациенты с терапевтической резистентностью при тревожных расстройствах испытывают минимальное восстановление функции несмотря на несколько соответствующих лечебных воздействий. Факторы, которые вносят вклад в терапевтическую резистентность при OCD, включают в себя без ограничения следующее: тяжесть заболевания, медицинская коморбидность, психиатрическая коморбидность, несоблюдение режима лечения, культурные факторы, стресс-факторы в детском возрасте, длительные устойчивые стресс-факторы, период жизни и пределы возможностей врача/системы здравоохранения (Khalsa et al., *Curr. Psychiatry*, 2011, 10:45-52). Инвазивные способы лечения, в том числе те, которые являются необратимыми, такие как электросудорожная терапия, стимуляция блуждающего нерва, повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция и хирургические способы, предназначены для пациентов с наибольшей резистентностью к лечению. Поэтому необходимы более эффективные способы лечения для лечения симптомов, ассоциированных с рефрактерным ОКР.

Синдром Леша-Нихена характеризуется неврологической дисфункцией, когнитивными и поведенческими нарушениями и избыточной продукцией мочевой кислоты и имеет распространенность 1: 380000. Пациенты с этим синдромом страдают от когнитивных нарушений, двигательных расстройств и самоповреждающего поведения. Наиболее частой особенностью синдрома Леша-Нихена является задержка развития в течение первого года жизни; гипотония и задержка двигательных навыков обычно проявляются к возрасту 3-6 месяцев. Дети с синдромом Леша-Нихена, как правило, не могут сидеть, ползать и ходить, и в конечном итоге прикованы к инвалидной коляске. Даже при эффективном контроле симптомов большинство пораженных этим заболеванием людей доживают только до своего второго или третьего десятилетия.

Синдром Леша-Нихена наследуется по X-сцепленному рецессивному типу и обусловлен дефицитом фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (HPRТ), который катализирует превращение гипоксантина в инозинмонофосфат (инозиновую кислоту, IMP) и гуанина в гуанинмонофосфат (гуаниловую кислоту, GMP) в присутствии фосфорибозилпирофосфата. Для лечения гиперурикемии и, таким образом, снижения риска развития почечнокаменной болезни, уратной нефропатии, подагрического артрита и тофусов, избыточную продукцию мочевой кислоты контролируют аллопуринолом, который блокирует метаболизм гипоксантина и ксантина в мочевую кислоту, катализируемый ксантиноксидазой.

Не существует единого эффективного вмешательства для регулирования нейроповеденческих аспектов указанного заболевания. Самоповреждения и другие

наносящие вред типы поведения, как правило, регулируют комбинацией физического, поведенческого и медицинского лечения. Практически все пораженные заболеванием люди нуждаются в физических ограничениях для предотвращения самоповреждений. Эти люди находятся под строгим наблюдением и ограничением более 75% времени, часто по собственной просьбе. Ни одно лекарственное средство не показало стабильную эффективность в регулировании двигательных признаков заболевания. Поэтому для лечения состояний, ассоциированных с синдромом Леша-Нихена, необходимы более эффективные способы лечения.

Тревожное возбуждение при болезни Альцгеймера относится к кластеру нескольких поведенческих симптомов, ассоциированных с болезнью. Тревожное возбуждение развивается по мере прогрессирования заболевания и возникает в дополнение к потере когнитивных функций. К кластеру симптомов относятся тревога, депрессия, раздражительность и моторное возбуждение (например, расхаживание, бесцельное блуждание, постоянное движение). Другие симптомы, которые могут возникнуть, включают в себя нарушения сна, бред, галлюцинации, компульсивное поведение, агрессию и общее эмоциональное расстройство. Тревожное возбуждение может возникнуть у половины людей с болезнью Альцгеймера. Тревожное возбуждение связано с пациентами с плохим качеством жизни, плохими семейными отношениями и профессиональными сиделками, что в конечном итоге приводит к поступлению в интернат.

Пациенты с болезнью Альцгеймера, которые проявляют тревожное возбуждение, получали лечение атипичными антипсихотическими средствами (например, рисперидоном, оланзапином) и типичными антипсихотическими средствами (например, галоперидолом) с небольшим успехом и с риском серьезных побочных эффектов. Соответственно, существует потребность в выявлении и разработке более эффективных терапевтических средств для лечения тревожного возбуждения у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Синдром ломкой X-хромосомы (также называемый синдромом Мартина-Белла) является генетическим состоянием, которое вызывает целый ряд проблем развития, в том числе неспособность к обучению и нарушение когнитивных функций. Как правило, мужчины страдают от этого расстройства сильнее, чем женщины. Синдром ломкой X-хромосомы наследуется по X-сцепленному доминантному типу. Синдром ломкой X-хромосомы встречается приблизительно у 1 из 4000 мужчин и у 1 из 8000 женщин. Этот синдром вызван потерей белка, связанного с задержкой умственного развития, в ломкой X (FMRP), как правило, вследствие транскрипционного сайленсинга из-за экспансии CGG-повторов в 5'-нетранслируемой области гена *FMR1* (см., например, Verkerk et al., *Cell* 65:905-14 (1991)).

У пораженных этим состоянием индивидуумов, как правило, наблюдается задержка в развитии речи и языка к 2 годам. Большинство мужчин с синдромом ломкой X-хромосомы характеризуются умственной отсталостью легкой или средней степени тяжести, в то время как умственной отсталостью характеризуется приблизительно одна треть пораженных женщин. Дети с синдромом ломкой X-хромосомы могут также иметь поведенческие проблемы, включая в себя тревожность, дефицит внимания, беспокойство и гиперактивное поведение, такое как ерзанье или импульсивные действия. У детей с синдромом ломкой X-хромосомы и которые характеризуются дефицитом внимания можно диагностировать синдром дефицита внимания (СДВ), который включает в себя нарушение способности поддерживать внимание и трудности с концентрацией внимания на конкретных задачах. Приблизительно треть людей с синдромом ломкой X-хромосомы имеют признаки расстройств аутистического спектра, которые влияют на общение и социальное взаимодействие, например, тревожность и повторяющиеся стереотипные формы поведения (т.е. стереотипии). Припадки наблюдаются у приблизительно 15% мужчин и приблизительно 5% женщин с этим синдромом.

Экспансия CGG-повторов у пациентов с синдромом ломкой X-хромосомы происходит больше чем 200 раз. Когда экспансия повторов происходит с меньшей степенью (т.е. приблизительно 50-200 раз), происходит пермутация гена *FMR1* и *FMRP* производится в некоторой степени. Пермутация гена *FMR1* может привести к другому генетическому состоянию, называемому синдром тремора/атаксии, ассоциированных с ломкой X-хромосомой (FXTAS). FXTAS характеризуется трудностями движения и когнитивными проблемами. FXTAS представляет собой расстройство с поздним началом, как правило, возникающее после 50 лет; симптомы ухудшаются с возрастом. Это состояние также поражает мужчин чаще и тяжелее, чем женщины, при это оно поражает приблизительно 1 из 3000 мужчин.

Характеристики FXTAS включают в себя проблемы с координацией и равновесием (атаксия) и интенционный тремор, который представляет собой дрожание или встряхивание конечности, когда пораженный заболеванием индивидуум пытается выполнить произвольное движение, такое как достижение объекта. Чаще всего сначала возникает интенционный тремор, а спустя несколько лет - атаксия. Не все люди с FXTAS характеризуются наличием обоих признаков. У многих пораженных заболеванием индивидуумов развиваются другие проблемы с движением, такие как паркинсонизм, который включает в себя формы тремора, когда индивидуум не двигается (тремор в покое), ригидность и необычно медленное движение (брадикинезия). Кроме того, у пораженных заболеванием индивидуумов может наблюдаться снижение чувствительности, онемение

или покалывание, боль или мышечная слабость в нижних конечностях. Некоторые люди с FXTAS испытывают проблемы с вегетативной нервной системой, что приводит к неспособности контролировать мочевой пузырь или кишечник.

Женщины с премутацией в гене *FMR1* подвержены более высокому риску первичной недостаточности яичников (первичная недостаточность яичников, ассоциированная с ломкой X-хромосомой) и характеризуются более высоким риском рождения детей с синдромом ломкой X-хромосомы. Первичная недостаточность яичников, ассоциированная с ломкой X-хромосомой, является причиной бесплодия и ранней менопаузы.

Не существует стабильно эффективного вмешательства для регулирования нейроповеденческих аспектов синдрома ломкой X-хромосомы или FXTAS. Поэтому необходимы более эффективные способы лечения для регулирования состояний, ассоциированных с этими генетическими заболеваниями.

Расстройство аутистического спектра (РАС, или ASD) представляет собой спектр сложных расстройств нервно-психического развития, характеризующихся социальными нарушениями; трудностями общения и ограниченными, повторяющимися и стереотипными моделями поведения (стереотипии). Аутистическое расстройство, иногда называемое аутизмом или классическим РАС, является наиболее тяжелой формой аутизма. Другие состояния включают в себя более легкую форму, известную как синдром Аспергера, дезинтегративное расстройство детского возраста, pervазивное расстройство развития без дополнительных уточнений (как правило, называется ПРР-БДУ, или PDD-NOS). Хотя РАС существенно различается по характеру и степени тяжести, он встречается во всех этнических и социально-экономических группах и поражает все возрастные группы. Основываясь на текущих данных, эксперты оценивают, что приблизительно один из 70 детей в возрасте восьми лет будет характеризоваться наличием РАС. Мужчины имеют в четыре-пять раз больше вероятности РАС, чем женщины.

Отличительной чертой РАС является нарушение социального взаимодействия. Многие дети с РАС осуществляют повторяющиеся движения, такие как покачивание и вращение, или проявляют самоагрессивное поведение, такое как кусание или совершение ударов головой.

Отсутствуют лекарственные средства, способные излечить РАС. Виды терапии и поведенческие вмешательства предназначены для устранения конкретных симптомов и могут привести к значительному улучшению. Врачи могут назначать лекарственные для лечения определенных симптомов, связанных с аутизмом, таких как тревога, депрессия или обсессивно-компульсивное расстройство. Антипсихотические лекарственные средства

используют для лечения серьезных поведенческих проблем, а судороги можно лечить одним или несколькими противосудорожными лекарственными средствами. Лекарственное средство, используемое для лечения людей с синдромом дефицита внимания, можно эффективно использовать для снижения импульсивности и гиперактивности. Учитывая побочные эффекты, связанные с этими лекарственными средствами, в частности, антипсихотическими лекарственными средствами, существует потребность в разработке новых терапевтических средств для лечения РАС и связанных с ним симптомов.

Депрессия является общим признаком психического заболевания, независимо от его природы и происхождения. У человека с историей какого-либо серьезного психического расстройства вероятность развития большой депрессии почти так же высока, как у человека, у которого в прошлом была большая депрессия сама по себе. Приблизительно 20% населения США сообщают по крайней мере об одном симптоме депрессии в данный месяц, и 12% сообщают о двух или более в год. Расстройства настроения представляют собой категорию психических расстройств, при которых основная проблема в первую очередь влияет на устойчивое эмоциональное состояние человека (его настроение). Биполярное расстройство встречается реже и встречается у 1% населения в целом, но некоторые полагают, что диагноз часто упускают из виду, потому что о маниакальной эйфории слишком редко заявляют как о болезни. Биполярное расстройство представляет собой болезнь, включающую в себя один или несколько эпизодов серьезной мании и депрессии. Иногда человек может испытывать только симптомы мании. Если человек испытывает только ощущения подавленности, это считается депрессией. Во время эпизодов биполярного расстройства настроение человека может меняться от чрезмерно “приподнятого” и/или раздражительного до грустного и безысходного, с периодами нормального настроения между ними.

Большое депрессивное расстройство является одним из наиболее распространенных психических заболеваний. Депрессия заставляет людей терять удовольствие от повседневной жизни, может осложнять другие медицинские состояния и даже может быть достаточно серьезной, чтобы привести к самоубийству. Депрессия может возникнуть у любого человека, в любом возрасте и у людей любой расы или этнической группы. Депрессию, как правило, лечат с помощью лекарственных средств, психотерапии или их комбинации. Лекарственные средства для лечения большого депрессивного расстройства относятся к нескольким классам лекарственных средств, включая в себя трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и атипичные антидепрессанты. Однако для начала эффективности

большинству антидепрессантов требуется по меньшей мере 4-6 недель, и многие антидепрессанты характеризуются неприятными побочными эффектами. Кроме того, до двух третей пациентов с депрессией испытывают неудачу в лечении первым антидепрессантом, и до трети пациентов с депрессией не отвечают на несколько попыток лечения. Учитывая неприятные и потенциально тяжелые побочные эффекты, связанные с этими лекарственными средствами, существует необходимость в разработке новых терапевтических средств для лечения депрессии при расстройствах настроения и связанных с ними симптомов.

Синдром Ретта (RTT), первоначально названный цереброатрофической гипераммонемией, является редким генетическим постнатальным неврологическим расстройством, затрагивающим серое вещество головного мозга, которое поражает как женщин, так и мужчин, с преобладанием женщин. Синдром Ретта вызывает проблемы в работе головного мозга, которые отвечают за когнитивные, сенсорные, эмоциональные, моторные и вегетативные функции. Наиболее часто встречающиеся проблемы включают в себя проблемы, связанные с обучением, речью, сенсорными ощущениями, настроением, движением, дыханием, функцией сердца, жеванием, глотанием и пищеварением. Он характеризуется нормальным ранним ростом и развитием с последующим замедлением развития, потерей целенаправленного использования рук, характерными движениями рук, замедленным ростом головного мозга и головы, проблемами с ходьбой, судорогами и умственной отсталостью. В частности, повторяющиеся стереотипные движения рук, такие как скручивание и/или неоднократное засовывание рук в рот, являются обычными симптомами. Апраксия - неспособность выполнять двигательные функции - является, пожалуй, наиболее серьезной особенностью синдрома Ретта, мешающей каждому движению тела, включая в себя взгляд и речь. Дети с синдромом Ретта часто проявляют аутистическое поведение на ранних стадиях (http://www.ninds.nih.gov/disorders/rett/detail_rett.htm).

Почти все случаи синдрома Ретта вызваны мутацией в гене метил-СpG-связывающего белка 2, или MECP2. Ген MECP2 содержит инструкции для синтеза белка, называемого метил-цитозин-связывающим белком 2 (MeCP2), который необходим для развития головного мозга и действует как один из многих биохимических переключателей, которые могут либо увеличивать экспрессию генов, либо сообщать другим генам, когда выключать и прекратить производить свои собственные уникальные белки. Поскольку ген MECP2 не функционирует должным образом у людей с синдромом Ретта, образуются недостаточные количества или структурно аномальные формы белка, и это может привести к аномальной экспрессии других генов. Однако не каждый, у кого присутствует мутация

MECP2, характеризуется наличием синдрома Ретта. Хотя синдром Ретта является генетическим нарушением, меньше чем 1% зарегистрированных случаев наследуется или передается из одного поколения в следующее. Большинство случаев являются спонтанными, что означает, что мутация происходит случайно. Синдром Ретта, по оценкам, поражает одного из каждых 10000–15000 родившихся живыми женщин и во всех расовых и этнических группах по всему миру.

В настоящее время отсутствует лечение синдрома Ретта. Лечение расстройства является симптоматическим - с акцентом на регулирование симптомов - и поддерживающим, требующим междисциплинарного подхода. Бромокриптин и карбидопалаводопа, которые являются агонистами дофамина, были опробованы в качестве лечения двигательной дисфункции у людей с синдромом Ретта. Тем не менее, положительные эффекты не являются ни существенными, ни долгосрочными. Таким образом, существует потребность в разработке новых терапевтических средств для лечения синдрома Ретта и связанных с ним симптомов.

Хореоакантоцитоз (ChAc) представляет собой неврологическое расстройство, которое поражает движения во многих частях тела. Хорея относится к непроизвольным рывкам, совершаемым людьми с этим расстройством. Люди с этим состоянием также характеризуются наличием аномальных звездчатых эритроцитов (акантоцитоз). Это расстройство относится к группе состояний, называемых нейроакантоцитозами, которые включают в себя неврологические проблемы и наличие аномальных эритроцитов. Клинически характеризуется фенотипом, подобным болезни Гентингтона, с прогрессирующими неврологическими симптомами, включая в себя двигательные расстройства, психиатрические проявления и когнитивные расстройства. Хорея также может быть ассоциирована с болезнью Гентингтона, и способы и композиции, представленные в настоящем документе, можно применять для лечения этого заболевания.

Распространенность и частота новых случаев хореоакантоцитоза неизвестны, но, по оценкам, в мире насчитывается около 1000 случаев. Начинается в раннем взрослом возрасте, и первоначальное проявление часто представляет собой малозаметные когнитивные или психиатрические симптомы. В ходе заболевания у большинства пациентов развивается характерный фенотип, включая в себя хорею. У большинства пациентов развивается генерализованная хорея и некоторая степень паркинсонизма. Нередки нарушения памяти и исполнительных функций. Психиатрические проявления являются распространенными и могут проявляться как подобный шизофрении психоз или обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР). Хореоакантоцитоз, как правило,

прогрессирует медленно в течение 15-30 лет, но может произойти внезапная смерть, предположительно вызванная судорогами или вегетативным поражением.

Хореоакантоцитоз вызван различными мутациями в гене VPS13A, кодирующем хореин. Очевидных корреляций между генотипом и фенотипом не наблюдалось. Это состояние наследуется по аутосомно-рецессивному типу, что означает, что обе копии гена в каждой клетке содержат мутации. Каждый из родителей человека с аутосомно-рецессивным состоянием несет по одной копии мутированного гена, но, как правило, у него нет признаков и симптомов этого состояния. В настоящее время не существует лечебных или модифицирующих заболевание способов лечения, и лечение носит исключительно симптоматический характер. Таким образом, существует потребность в разработке новых терапевтических средств для лечения хореоакантоцитоза и связанных с ним симптомов.

Соответственно, согласно различным вариантам осуществления, как раскрыто в настоящем документе, предусмотрены способы лечения гиперкинетического расстройства движения у нуждающегося в этом субъекта путем введения нуждающемуся в этом субъекту фармацевтически эффективного количества описанного в настоящем документе ингибитора VMAT2 или фармацевтической композиции, содержащей его. Согласно одному варианту осуществления гиперкинетическое расстройство движения представляет собой позднюю дискинезию, синдром Туретта, болезнь Гентингтона, хорею, ассоциированную с болезнью Гентингтона, или тики. Согласно другим вариантам осуществления гиперкинетическое расстройство движения представляет собой следующее: атаксия, хорея, дистония, гемифациальный спазм, миоклонус, синдром беспокойных ног или формы тремора.

Согласно другим вариантам осуществления предусмотрены способы лечения неврологических и/или психических заболеваний и расстройств у нуждающегося в этом субъекта путем введения нуждающемуся в этом субъекту фармацевтически эффективного количества описанного в настоящем документе ингибитора VMAT2 или содержащей его фармацевтической композиции.

Согласно одному варианту осуществления неврологическое и/или психическое заболевание или расстройство представляет собой следующее: гиперкинетическое расстройство движения, расстройство настроения, биполярное расстройство, шизофрения, шизоаффективное расстройство, мания при расстройствах настроения, депрессия при расстройствах настроения, рефрактерное к лечению обсессивно-компульсивное расстройство, неврологическая дисфункция, ассоциированная с синдромом Леша-Нихена, тревожное возбуждение, ассоциированное с болезнью Альцгеймера, синдром ломкой X-

хромосомы или синдром тремора/атаксии, ассоциированных с ломкой X-хромосомой, расстройство аутистического спектра, синдром Ретта или хореоакантоцитоз.

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой гиперкинетическое расстройство движения.

Согласно некоторым вариантам осуществления гиперкинетическое расстройство движения представляет собой позднюю дискинезию.

Согласно некоторым вариантам осуществления гиперкинетическое расстройство движения представляет собой синдром Туретта.

Согласно некоторым вариантам осуществления гиперкинетическое расстройство движения представляет собой болезнь Гентингтона.

Согласно некоторым вариантам осуществления гиперкинетическое расстройство движения представляет собой тики.

Согласно некоторым вариантам осуществления гиперкинетическое расстройство движения представляет собой хорею, ассоциированную с болезнью Гентингтона.

Согласно некоторым вариантам осуществления гиперкинетическое расстройство движения представляет собой следующее: атаксия, хорея, дистония, гемифациальный спазм, болезнь Гентингтона, миоклонус, синдром беспокойных ног или формы тремора.

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой ограниченные и повторяющиеся формы поведения, ассоциированные с расстройством аутистического спектра (РАС).

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой навязчивые идеи и компульсии у частично отвечающих или не отвечающих на лечение (или полностью рефрактерных) пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР). Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой навязчивые идеи и компульсии у частично отвечающих или не отвечающих на лечение (или полностью рефрактерных) с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР) и описанные в настоящем документе соединения вводят в качестве адъюнктивной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения вводят в качестве адъюнктивной терапии, при этом первичной терапией является лечение с помощью антидепрессантов.

Согласно некоторым вариантам осуществления неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой биполярное расстройство I типа. Согласно некоторым вариантам осуществления описанное в настоящем документе

соединение вводят в качестве монотерапии для лечения биполярного расстройства I типа. Согласно некоторым вариантам осуществления описанное в настоящем документе соединение вводят в качестве поддерживающей терапии для лечения биполярного расстройства I типа. Согласно некоторым вариантам осуществления описанное в настоящем документе соединение вводят в качестве монотерапевтической поддерживающей терапии для лечения биполярного расстройства I типа.

Согласно одному варианту осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы VMAT2 могут гидролизироваться в организме млекопитающего до соединений, которые могут ингибировать изоформу 2 переносчика моноаминов человека. В связи с этим, эти ингибиторы VMAT2 могут характеризоваться дополнительной применимостью для изменения свойств метаболита *in vivo* в организме млекопитающего, например, максимальной концентрации или продолжительности действия.

Согласно одному варианту осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие один или несколько ингибиторов обратного захвата моноаминов (т.е. ингибиторы VMAT2). С целью введения описанный в настоящем документе ингибитор VMAT2 можно составить в виде фармацевтических композиций. Фармацевтические композиции содержат один или несколько ингибиторов обратного захвата моноаминов, описанных в настоящем документе, и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и/или разбавителей. Ингибитор VMAT2 присутствует в композиции в количестве, которое является эффективным для лечения конкретного расстройства, т.е. в количестве, достаточном для уменьшения поступления моноаминов в центральную нервную систему, и предпочтительно с приемлемой токсичностью для пациента. Подходящие концентрации и дозировки могут быть легко определены специалистом в настоящей области техники.

Характеристику любого из описанных в настоящем документе ингибиторов VMAT2 можно определить с использованием способов, описанных в настоящем документе и в настоящей области техники. Например, истощение дофамина можно определить с использованием анализа локомоторной активности (LMA). Другая модель *in vivo* на животных включает в себя тест обусловленной реакции избегания (CAR), который, как было показано, является эффективной и надежной доклинической моделью для оценки антипсихотической активности соединений.

Кроме того, предусмотрен ингибитор VMAT2, как описано в настоящем документе, для получения лекарственного средства для применения при лечении неврологического или психического заболевания или расстройства.

Кроме того, предусмотрен ингибитор VMAT2, как описано в настоящем документе, или фармацевтическая композиция, как описано в настоящем документе, для применения в способе лечения организма человека или животного с помощью терапии.

Кроме того, предусмотрен ингибитор VMAT2, как описано в настоящем документе, или фармацевтическая композиция, как описано в настоящем документе, для применения в способе лечения неврологического или психического заболевания или расстройства в организме человека или животного с помощью терапии.

Настоящее раскрытие дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и/или разбавителей, для применения в способах лечения неврологических расстройств и заболеваний, таких как гиперкинетические расстройства движения.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и/или разбавители известны специалистам в настоящей области техники. Для композиций, составленных в виде жидких растворов, приемлемые носители и/или разбавители включают в себя физиологический раствор и стерильную воду и могут необязательно включать в себя антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и другие распространенные добавки. Композиции также могут быть составлены в виде пилюль, капсул, гранул или таблеток, которые содержат, помимо ингибитора VMAT2, разбавители, диспергирующие и поверхностно-активные средства, связующие средства и смазывающие средства. Специалист в настоящей области техники дополнительно сможет ввести ингибитор VMAT2 в состав соответствующим образом и в соответствии с принятыми процедурами, такими как раскрытые в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1990.

Фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, можно составить в виде лекарственных форм с немедленным или модифицированным высвобождением, включая в себя лекарственные формы с отсроченным, длительным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением. Фармацевтические композиции также можно составить в виде суспензии, твердой, полутвердой или тиксотропной жидкости для введения в виде имплантированного депо.

Фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть представлены в единичных лекарственных формах или лекарственных формах для многократного введения. Используемые в настоящем документе единичные лекарственные формы относятся к физически дискретным единицам, подходящим для введения субъектам-людям и субъектам-животным и упакованным индивидуально, как известно в

настоящей области техники. Каждая единичная доза содержит заранее определенное количество активного(ых) ингредиента(ов), достаточное для получения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимыми фармацевтическими носителями или вспомогательными веществами. Примеры единичных лекарственных форм включают в себя ампулы, шприцы и индивидуально упакованные таблетки и капсулы. Единичные лекарственные формы можно вводить в виде долей или их кратных им частей. Лекарственная форма для многократного введения представляет собой множество идентичных стандартных лекарственных форм, упакованных в один контейнер, для введения в отдельной единичной лекарственной форме. Примеры лекарственных форм для многократного введения включают в себя флаконы, бутылки с таблетками или капсулами или флаконы объемом в пинты или галлоны.

Фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими соединениями, представленными в настоящем документе, одним или несколькими другими активными ингредиентами. Фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, можно составить в различных лекарственных формах для перорального, парентерального и местного введения. Фармацевтические композиции также можно составить в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением, включая в себя лекарственные формы с отсроченным, пролонгированным, длительным, импульсным, контролируемым, ускоренным и быстрым, направленным, запрограммированным высвобождением, а также задерживающиеся в желудке лекарственные формы. Эти лекарственные формы можно получить в соответствии с общепринятыми способами и техниками, известными специалистам в настоящей области техники. Фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, можно вводить один раз или несколько раз с интервалами времени. Следует понимать, что точная дозировка и длительность лечения могут варьироваться в зависимости от возраста, массы тела и состояния пациента, которого лечат, и могут быть определены эмпирически с использованием известных протоколов тестирования или путем экстраполяции из данных испытаний или диагностических данных *in vivo* или *in vitro*. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного индивидуума конкретные схемы введения доз должны корректироваться с течением времени в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным суждением лица, осуществляющего или контролирующего введение составов.

Пероральное введение

Фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе, могут быть представлены в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме для перорального введения. Используемый в настоящем документе термин «пероральное введение» также включает в себя трансбуккальное, лингвальное и сублингвальное введение. Подходящие пероральные лекарственные формы включают в себя без ограничения таблетки, капсулы, пилюли, лепешки, леденцы, пастилки, крахмальные капсулы, пеллеты, лекарственную жевательную резинку, гранулы, нерасфасованные порошки, шипучие или нешипучие порошки или гранулы, растворы, эмульсии, суспензии, растворы, облатки, капсулы с покрытыми частицами, эликсиры и сиропы. В дополнение к активному(ым) ингредиенту(ам) фармацевтические композиции могут содержать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ, включая в себя без ограничения связующие средства, наполнители, разбавители, средства, способствующие распадемости таблеток, смачивающие средства, смазывающие средства, способствующие скольжению средства, красители, ингибиторы подвижности красителя, подсластители и вкусоароматические средства.

Связующие средства или гранулирующие средства придают таблетке целостность, чтобы гарантировать, что таблетка остается неповрежденной после прессования. Подходящие связующие средства или гранулирующие средства включают в себя без ограничения следующее: крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал и предварительно желатинизированный крахмал (например, STARCH 1500); желатин; сахара, такие как сахароза, глюкоза, декстроза, меласса и лактоза; натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгиновая кислота, альгинаты, экстракт ирландского мха, панвар камедь, гхатти камедь, растительная слизь кожицы подорожника индийского, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон (ПВП), вигум, арабогалактан лиственницы, порошкообразный трагакант и гуаровая камедь; целлюлозы, такие как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлоза кальция, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза (HEC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC); микрокристаллические целлюлозы, такие как AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); и их смеси. Подходящие наполнители включают в себя без ограничения тальк, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси. Связующее средство или наполнитель могут

присутствовать в количестве от 50 до 99 % по массе. в фармацевтических композициях, предусмотренных в настоящем документе.

Подходящие разбавители включают в себя без ограничения дикальцийфосфат, сульфат кальция, лактозу, сорбит, сахарозу, инозит, целлюлозу, каолин, маннит, хлорид натрия, сухой крахмал и сахарную пудру. Определенные разбавители, такие как маннит, лактоза, сорбит, сахароза и инозит, если они присутствуют в достаточном количестве, могут придавать свойства некоторым прессованным таблеткам, которые позволяют распадаться во рту при жевании. Такие прессованные таблетки можно использовать в качестве жевательных таблеток.

Подходящие средства для улучшения распадаемости таблеток включают в себя без ограничения следующее: агар; бентонит; целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза; получаемые из древесины продукты; натуральная губка; катионообменные смолы; альгиновая кислота; камеди, такие как гуаровая камедь и вигум HV; мякоть цитрусовых; сшитые целлюлозы, такие как кроскармеллоза; сшитые полимеры, такие как кросповидон; сшитые крахмалы; карбонат кальция; микрокристаллическая целлюлоза, такая как натрийкрахмалгликолят; полакрилин калия; крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, крахмал тапиоки и предварительно желатинизированный крахмал; глины; альгины; и их смеси. Количество средства для улучшения распадаемости таблеток в фармацевтических композициях, представленных в настоящем документе, варьируется в зависимости от типа композиции, и специалисты в настоящей области техники смогут без труда его установить. Фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе, могут содержать от приблизительно 0,5 до приблизительно 15% или от приблизительно 1 до приблизительно 5% по массе средства для улучшения распадаемости таблеток.

Подходящие смазывающие средства включают в себя без ограничения следующее: стеарат кальция; стеарат магния; минеральное масло; легкое минеральное масло; глицерин; сорбит; маннит; гликоли, такие как бегенат глицерина и полиэтиленгликоль (PEG); стеариновая кислота; лаурилсульфат натрия; тальк; гидрогенизированное растительное масло, включая в себя арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; стеарат цинка; этилолеат; этиллауреат; агар; крахмал; ликоподий; кремнезем или силикагели, такие как AEROSIL®200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) и CAB-0-SIL® (Cabot Co., Boston, MA); и их смеси. Фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе, могут содержать приблизительно 0,1 - приблизительно 5% по массе смазывающего средства. Подходящие способствующие скольжению средства включают в себя коллоидный диоксид

кремния, CAB-0-SIL® (Cabot Co., Бостон, Массачусетс) и тальк, не содержащий асбеста. Красящие средства включают в себя любой из одобренных, сертифицированных, водорастворимых красителей FD&C и водонерастворимых красителей FD&C, суспендированных в гидрате оксида алюминия, а также цветные лаки и их смеси. Цветной лак представляет собой комбинацию путем адсорбции водорастворимого красителя в водный оксид тяжелого металла, что приводит к получению нерастворимой формы красителя. Вкусовые добавки включают в себя натуральные ароматизаторы, экстрагируемые из растений, таких как фрукты, и синтетические смеси соединений, которые вызывают приятные вкусовые ощущения, такие как мята перечная и метилсалицилат. Подсластители включают в себя сахарозу, лактозу, маннит, сиропы, глицерин и искусственные подсластители, такие как сахарин и аспартам. Подходящие эмульгирующие средства включают в себя желатин, аравийскую камедь, трагакант, бентонит и поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат (TWEEN® 20), полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат 80 (TWEEN® 80) и триэтаноламинолеат. Суспендирующие и диспергирующие средства включают в себя карбоксиметилцеллюлозу натрия, пектин, трагакант, вигум, аравийскую камедь, карбометилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Консерванты включают в себя глицерин, метил- и пропилпарабен, бензойную кислоту, бензоат натрия и спирт. Смачивающие средства включают в себя моностеарат пропиленгликоля, моноолеат сорбита, монолаурат диэтиленгликоля и полиоксиэтиленлауриловый эфир. Растворители включают в себя глицерин, сорбит, этиловый спирт и сироп. Примеры неводных жидкостей, используемых в эмульсиях, включают в себя минеральное масло и хлопковое масло. Органические кислоты включают в себя лимонную и винную кислоты. Источники углекислого газа включают в себя бикарбонат натрия и карбонат натрия.

Следует понимать, что многие носители и вспомогательные вещества могут выполнять несколько функций, даже в пределах одного и того же состава. Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно предусмотреть в виде прессованных таблеток, измельченных в порошок таблеток, жевательных пастилок, быстрорастворимых таблеток, множественных прессованных таблеток или покрытых энтеросолюбильной оболочкой таблеток, таблеток с сахарной оболочкой или таблеток с пленочной оболочкой. Покрытые энтеросолюбильной оболочкой таблетки представляют собой прессованные таблетки, покрытые веществами, которые являются устойчивыми к воздействию кислой среды желудка, но растворяются или дезинтегрируются в кишечнике, защищая таким образом активные ингредиенты от

действия кислой среды желудка. Энтеросолюбильные оболочки включают в себя без ограничения жирные кислоты, жиры, фенилсалицилат, воски, шеллак, насыщенный аммиаком шеллак и ацетатфталаты целлюлозы. Таблетки с сахарной оболочкой представляют собой прессованные таблетки, окруженные сахарной оболочкой, которая может являться благоприятной для маскировки неприятных привкусов или запахов и для защиты таблеток от окисления. Таблетки с пленочной оболочкой представляют собой прессованные таблетки, которые покрыты тонким слоем или пленкой из водорастворимого материала. Пленочные оболочки включают в себя без ограничения гидроксипропилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль 4000 и ацетатфталат целлюлозы. Пленочная оболочка придает такие же общие характеристики, как и сахарная оболочка. Множественные прессованные таблетки представляют собой прессованные таблетки, полученные в случае более чем один цикла прессования, включая многослойные таблетки и таблетки с пресс-покрытием или таблетки с сухим покрытием.

Лекарственные формы в виде таблеток можно получить из активного ингредиента в порошкообразной, кристаллической или гранулированной формах, отдельно или в комбинации с одним или несколькими носителями или вспомогательными веществами, описанными в настоящем документе, включая в себя связующие, разрыхлители, полимеры с контролируемым высвобождением, смазывающие вещества, разбавители и/или красящие средства. Вкусоароматические средства и подсластители особенно применимы в образовании жевательных таблеток и пастилок.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно получать в виде мягких или твердых капсул, которые можно изготавливать из желатина, метилцеллюлозы, крахмала или альгината кальция. Твердая желатиновая капсула, также известная как капсула с сухим наполнителем (DFC), состоит из двух секций, причем одна надвигается на другую, полностью окружая, таким образом, активный ингредиент. Мягкая эластичная капсула (SEC) представляет собой мягкую сферическую оболочку, такую как желатиновая оболочка, которая пластифицирована путем добавления глицерина, сорбита или подобного многоатомного спирта. Мягкие желатиновые оболочки могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Подходящие консерванты представляют собой те, которые описаны в настоящем документе, включая в себя метил- и пропилпарабены и сорбиновую кислоту. Предусмотренные в настоящем документе жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы можно инкапсулировать в капсулу. Подходящие жидкие и полутвердые лекарственные формы включают в себя растворы и суспензии в пропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах. На капсулы

также можно нанести оболочку, как известно специалистам в настоящей области техники, чтобы модифицировать или поддерживать растворение активного ингредиента.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно получить в жидких и полутвердых лекарственных формах, включая в себя эмульсии, растворы, суспензии, эликсиры и сиропы. Эмульсия представляет собой двухфазную систему, в которой одна жидкость полностью диспергирована в форме маленьких глобул в другой жидкости, которая может представлять собой тип масло-в-воде или вода-в-масле. Эмульсии могут включать в себя фармацевтически приемлемые неводные жидкости или растворитель, эмульгатор и консервант. Суспензии могут включать в себя фармацевтически приемлемое суспендирующее средство и консервант. Водные спиртовые растворы могут включать в себя фармацевтически приемлемый ацеталь, такой как ди(низший алкил)ацеталь низшего алкилальдегида, например, ацетальдегиддиэтилацеталь; и смешивающийся с водой растворитель, характеризующийся одной или несколькими гидроксильными группами, такой как пропиленгликоль и этанол. Эликсиры представляют собой прозрачные, подслащенные и водно-спиртовые растворы. Сиропы представляют собой концентрированные водные растворы сахара, например, сахарозы, а также могут содержать консервант. Для жидкой лекарственной формы, например, раствор в полиэтиленгликоле можно разбавить достаточным количеством фармацевтически приемлемого жидкого носителя, например, воды, измеренного подходящим образом для введения.

Другие применимые жидкие и полутвердые лекарственные формы включают в себя без ограничения содержащие активный(ые) ингредиент(ы), предусмотренный(е) в настоящем документе, и диалкилированный моно- или полиалкиленгликоль, включая в себя 1,2-диметоксиметан, диглим, триглим, тетраглим, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-350, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-550, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-750, где цифры 350, 550 и 750 относятся к приблизительной средней молекулярной массе полиэтиленгликоля. Указанные составы могут дополнительно содержать один или несколько антиоксидантов, таких как бутилированный гидрокситолуол (BHT), бутилированный гидроксианизол (BHA), пропилгаллат, витамин Е, гидрохинон, гидроксикумарины, этаноламин, лецитин, цефалин, аскорбиновая кислота, яблочная кислота, сорбит, фосфорная кислота, бисульфит, метабисульфит натрия, тиодипропионовая кислота и ее сложные эфиры, а также дитиокарбаматы.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции для перорального введения также можно получить в формах липосом, мицелл, микросфер или наносистемы.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно получить в виде нешипучих или шипучих гранул и порошков, которые можно растворять с получением жидкой лекарственной формы. Фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества, используемые в нешипучих гранулах или порошках, могут включать в себя растворители, подсластители и смачивающие средства. Фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества, используемые в шипучих гранулах или порошках, могут включать в себя органические кислоты и источник диоксида углерода. Красящие и вкусоароматические средства можно использовать во всех перечисленных выше лекарственных формах. Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить в виде лекарственных форм немедленного или модифицированного высвобождения, включая в себя формы отсроченного, длительного, пульсирующего, контролируемого, направленного и запрограммированного высвобождения.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить совместно с другими активными ингредиентами, которые не ухудшают требуемое терапевтическое действие, или с веществами, которые дополняют требуемое действие, такими как антациды, ингибиторы протонного насоса и антагонисты H₂-рецептора.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить парентерально с помощью инъекции, инфузии или имплантации для локального или системного введения. Используемое в настоящем документе парентеральное введение включают в себя внутривенное, интраартериальное, интраперитонеальное, интратекальное, интравентрикулярное, интрауретральное, интрастернальное, интракраниальное, внутримышечное, интрасиновиальное и подкожное введение.

Парентеральное введение

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить в любые лекарственные формы, которые являются подходящими для парентерального введения, включая в себя растворы, суспензии, эмульсии, мицеллы, липосомы, микросферы, наносистемы, и в виде твердых форм, пригодных для получения растворов или суспензий в жидкости перед инъекцией. Такие лекарственные формы можно получить согласно общепринятым способам, известным специалистам в области фармацевтики.

Предназначенные для парентерального введения фармацевтические композиции могут включать в себя один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и

вспомогательных веществ, включая в себя без ограничения водные несущие среды, смешивающиеся с водой несущие среды, неводные несущие среды, противомикробные средства или консерванты против роста микроорганизмов, стабилизаторы, усилители растворимости, изотонические средства, буферные средства, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие средства, смачивающие или эмульгирующие средства, комплексообразователи, секвестрирующие или хелатирующие средства, криопротекторы, лиопротекторы, загустители, регулирующие pH средства и инертные газы.

Подходящие водные несущие среды включают в себя без ограничения воду, водный раствор хлорида натрия, физиологический раствор хлорида натрия или натрий-фосфатный буфер (PBS), инъекционный раствор хлорида натрия, инъекционный раствор Рингера, инъекционный изотонический раствор декстрозы, стерильную воду для инъекции, инъекционный раствор декстрозы и лактатированного раствора Рингера. Неводные несущие среды включают в себя без ограничения жирные масла растительного происхождения, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, арахисовое масло, масло перечной мяты, сафлоровое масло, кунжутное масло, соевое масло, гидрогенизированные растительные масла, гидрогенизированное соевое масло и триглицериды со средней цепью кокосового масла, и масло из семян пальмы. Смешивающиеся с водой несущие среды включают в себя без ограничения этанол, 1,3-бутандиол, жидкий полиэтиленгликоль (например, полиэтиленгликоль 300 и полиэтиленгликоль 400), пропиленгликоль, глицерин, N-метил-2-пирролидон, диметилацетамид и диметилсульфоксид.

Подходящие противомикробные средства или консерванты включают в себя без ограничения фенолы, крезолы, соединения ртути, бензиловый спирт, хлорбутанол, метил- и пропил-п-гидроксibenзаты, тимерозал, бензалконийхлорид, бензетонийхлорид, метил- и пропилпарабены и сорбиновую кислоту. Подходящие изотонические средства включают в себя без ограничения хлорид натрия, глицерин и декстрозу. Подходящие буферные средства включают в себя без ограничения фосфат и цитрат. Подходящие антиоксиданты представляют собой такие, как описано в настоящем документе, включая в себя бисульфит натрия и метабисульфит натрия. Подходящие местные анестетики включают в себя без ограничения прокаин гидрохлорид. Подходящие суспендирующие и диспергирующие средства представляют собой такие, как описано в настоящем документе, включая в себя натрийкарбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Подходящие эмульгирующие средства включают в себя описанные в настоящем документе, включая в себя полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат,

полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат 80 и триэтаноламинолеат. Подходящие секвестрирующие или хелатирующие средства включают в себя без ограничения EDTA. Подходящие регулирующие pH средства включают в себя без ограничения гидроксид натрия, хлористоводородную кислоту, лимонную кислоту и молочную кислоту. Подходящие комплексообразователи включают в себя без ограничения циклодекстрины, включая в себя альфа-циклодекстрин, бета-циклодекстрин, гидроксипропил-бета-циклодекстрин, простой сульфобутиловый эфир-бета-циклодекстрина и простой сульфобутиловый эфир-7-бета-циклодекстрина (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить для введения однократной или многократных дозировок. Составы для однократной дозировки упакованы в ампулу, флакон или шприц. Парентеральные составы для многократных дозировок должны содержать противомикробное средство в бактериостатических или фунгистатических концентрациях. Все парентеральные составы должны являться стерильными, как известно и осуществляется на практике в настоящей области техники.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции предусмотрены в виде готовых к употреблению стерильных растворов. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции предусмотрены в виде стерильных сухих растворимых продуктов, включая в себя лиофилизированные порошки и таблетки для подкожных инъекций, подлежащие разведению с помощью несущей среды перед применением. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции предусмотрены в виде готовых к употреблению стерильных суспензий. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции предусмотрены в виде стерильных сухих нерастворимых продуктов, подлежащих разведению с помощью несущей среды перед применением. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции предусмотрены в виде готовых к употреблению стерильных эмульсий.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить в виде лекарственных форм немедленного или модифицированного высвобождения, включая в себя формы отсроченного, длительного, пульсирующего, контролируемого, направленного и запрограммированного высвобождения.

Фармацевтические композиции можно составить в виде суспензии, твердой, полутвердой или тиксотропной жидкости, для введения в качестве имплантируемого депо. Согласно определенным вариантам осуществления предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции диспергированы в твердой внутренней матрице,

окруженной наружной полимерной мембраной, которая является нерастворимой в жидкостях организма, но дает возможность активному ингредиенту в фармацевтических композициях диффундировать сквозь нее.

Подходящие внутренние матрицы включают в себя полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, пластифицированный или непластифицированный поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, натуральный каучук, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиен, полиэтилен, сополимеры этилена и винилацетата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, сополимеры силикона и карбоната, гидрофильные полимеры, такие как гидрогели сложных эфиров акриловой кислоты и метакриловой кислоты, коллаген, поперечно-сшитый поливиниловый спирт и поперечно-сшитый, частично гидролизированный поливинилацетат.

Подходящие наружные полимерные мембраны включают в себя полиэтилен, полипропилен, сополимеры этилена и пропилена, сополимеры этилена и этилакрилата, сополимеры этилена и винилацетата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, неопреновый каучук, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид; сополимеры винилхлорида с винилацетатом, винилиденхлоридом, этиленом и пропиленом; иономерный полиэтилентерефталат, бутилкаучук, эпихлоргидриновые каучуки, сополимер этилена и винилового спирта, терполимер этилена, винилацетата и винилового спирта, а также сополимер этилена и винилоксиэтанола.

Местное введение

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить местно на кожу, через отверстия организма или слизистую оболочку. Используемое в настоящем документе местное введение включает (интра)дермальное, конъюнктивное, внутрироговичное, внутриглазное, офтальмологическое, аурикулярное, трансдермальное, назальное, вагинальное, уретральное введение, введение в дыхательные пути и ректальное введение.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить в любые лекарственные формы, которые являются подходящими для местного введения для достижения локального или системного эффекта, включая в себя эмульсии, растворы, суспензии, кремы, гели, гидрогели, мази, присыпки, повязки, эликсиры, лосьоны, суспензии, настойки, пасты, пены, пленки, аэрозоли, средства для промывания, спреи, суппозитории, бандажи, кожные пластыри. Местный состав предусмотренных в настоящем

документе фармацевтических композиций также может содержать липосомы, мицеллы, микросферы, наносистемы и их смеси.

Фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества, подходящие для применения в предусмотренных в настоящем документе местных составах, включают в себя без ограничения водные несущие среды, смешивающиеся с водой несущие среды, неводные несущие среды, противомикробные средства или консерванты против роста микроорганизмов, стабилизаторы, усиливающие растворимость средства, изотонические средства, буферные средства, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие средства, смачивающие или эмульгирующие средства, комплексообразователи, секвестрирующие или хелатирующие средства, усилители проникновения, криопротекторы, лиопротекторы, загустители и инертные газы.

Фармацевтические композиции также можно вводить местно с помощью электропорации, ионофореза, фонофореза, сонофореза и инъекций с помощью микроигл или безыгольных инъекций, таких как POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA) и BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно получить в формах мазей, кремов и гелей. Подходящие для мазей несущие среды включают в себя маслянистые или углеводородные основы, включая в себя такие как жир, бензоинилированный жир, оливковое масло, хлопковое масло, белый вазелин; эмульгируемые или абсорбируемые основы, такие как гидрофильный вазелин, гидроксистеаринсульфат и безводный ланолин; удаляемые с помощью воды основы, такие как гидрофильная мазь; растворимые в воде мазевые основы, включая в себя полиэтиленгликоли с различной молекулярной массой; основы эмульсий, или эмульсии типа вода-в-масле (W/O) или эмульсии типа масло-в-воде (O/W), включая в себя цетиловый спирт, глицерилмоностеарат, ланолин и стеариновую кислоту. Указанные несущие среды представляют собой мягчители, но, как правило, требуют добавления антиоксидантов и консервантов.

Подходящая основа крема может представлять собой тип масло-в-воде или вода-в-масле. Несущие среды для крема могут являться водорастворимыми и содержат масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляную фазу также называют «внутренней» фазой, которая, как правило, состоит из вазелина и жирного спирта, такого как цетиловый спирт или стеариловый спирт. Водная фаза, как правило, хотя и необязательно, превышает масляную фазу по объему и, как правило, содержит влагоудерживающее средство. Эмульгатор в составе крема может являться неионным, анионным, катионным или амфотерным поверхностно-активным веществом.

Гели представляют собой полутвердые системы типа суспензии. Однофазные гели содержат органические макромолекулы, распределенные по существу однородно в жидком носителе. Подходящие желирующие средства включают в себя поперечно-сшитые полимеры акриловой кислоты, такие как карбомеры, карбоксиполиалкилены, Carbopol®; гидрофильные полимеры, такие как полиэтиленоксиды, сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена и поливиниловый спирт; полимеры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллозофталат и метилцеллюлоза; камеди, такие как трагакант и ксантановая камедь; альгинат натрия; и желатин. Для того чтобы получить однородный гель, можно добавить диспергирующие средства, такие как спирт или глицерин, либо желирующее средство можно диспергировать путем растирания, механического смешивания и/или перемешивания.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить ректально, уретрально, вагинально или перивагинально, в форме суппозиториев, пессариев, зондов, припарок или катаплазмы, паст, порошков, повязок, кремов, пластырей, контрацептивов, мазей, растворов, эмульсий, суспензий, тампонов, гелей, пен, спреев или клизм. Указанные лекарственные формы можно произвести с использованием общепринятых способов.

Ректальные, уретральные и вагинальные суппозитории представляют собой твердые формы для введения в отверстия организма, которые являются твердыми при обычных температурах, но расплавляются или размягчаются при температуре тела, высвобождая активный(ые) ингредиент(ы) внутрь отверстий организма. Фармацевтически приемлемые носители, используемые в ректальных и вагинальных суппозиториях, включают в себя несущие среды, такие как придающие жесткость средства, которые характеризуются точкой плавления вблизи температуры тела, когда их составляют с фармацевтическими композициями, предусмотренными в настоящем документе; и антиоксиданты, как описано в настоящем документе, включая в себя бисульфит натрия и метабисульфит натрия. Подходящие несущие среды включают в себя без ограничения масло какао (теобромовое масло), глицерин-желатин, карбовакс (полиоксиэтиленгликоль), спермацет, парафин, белый и желтый воск, и подходящие смеси моно-, ди- и триглицеридов жирных кислот, гидрогели, такие как поливиниловый спирт, гидроксипропилметакрилат, полиакриловая кислота, глицеринизированный желатин. Можно использовать комбинации различных несущих сред. Ректальные и вагинальные суппозитории можно получать способом прессования или литья под давлением. Обычная масса ректального и вагинального суппозитория составляет приблизительно 2-3 г.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить офтальмологически в формах растворов, суспензий, мазей, эмульсий, образующих гель растворов, порошков для растворов, гелей, глазных вкладышей и имплантатов.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить интраназально или путем ингаляции в дыхательные пути. Фармацевтические композиции можно получать в форме аэрозоля или раствора для доставки с использованием контейнера, находящегося под давлением, насоса, спрея, пульверизатора, такого как пульверизатор с использованием электрогидродинамики для получения легкого тумана, или распылителя, отдельно или в комбинации с подходящим пропеллентом, таким как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Фармацевтические композиции также можно получать в виде сухого порошка для инсуффляции, отдельно или в комбинации с инертным носителем, таким как лактоза или фосфолипиды; и в виде назальных капель. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивное средство, включая в себя хитозан или циклодекстрин.

Растворы или суспензии для использования в контейнере под давлением, насосе, спрее, пульверизаторе или распылителе можно составить так, чтобы они содержали этанол, водный этанол или подходящее альтернативное средство для диспергирования, солюбилизации или пролонгированного высвобождения активного ингредиента, предусмотренного в настоящем документе, пропеллента в качестве растворителя; и/или поверхностно-активного вещества, такого как сорбиттриолеат, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно микронизировать до размера, пригодного для доставки путем ингаляции, такого как 50 мкм или меньше, или 10 мкм или меньше. Частицы таких размеров можно получать с использованием способа измельчения, известного специалистам в настоящей области техники, такого как размол с помощью спиральной струйной мельницы, струйной мельницы с псевдооживленным слоем, сверхкритического флюидного технологического процесса с образованием наночастиц, гомогенизации при высоком давлении или сушки распылением.

Капсулы, блистеры и картриджи для использования в ингаляторе или инсуффляторе можно составить так, чтобы они содержали порошкообразную смесь предусмотренных в настоящем документе фармацевтических композиций; подходящую основу для порошка, такую как лактоза или крахмал; и модификатор технологических свойств, такой как *l*-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может являться безводной или находиться в виде моногидрата. Другие подходящие вспомогательные вещества включают в себя

декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу. Фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе для введения путем ингаляции или интраназального введения, могут дополнительно содержать подходящий ароматизатор, такой как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или натриевая соль сахарина.

Фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе для местного введения, можно составить для немедленного высвобождения или модифицированного высвобождения, включая в себя отсроченное, длительное, импульсное, контролируемое, направленное и запрограммированное высвобождение.

Модифицированное высвобождение

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить в виде лекарственной формы модифицированного высвобождения. Используемый в настоящем документе термин "модифицированное высвобождение" относится к лекарственной форме, у которой скорость или место высвобождения активного(ых) ингредиента(ов) отличается от таковых у лекарственной формы немедленного высвобождения при введении одним и тем же путем. Лекарственные формы модифицированного высвобождения включают в себя лекарственные формы отсроченного, продленного, пролонгированного, длительного, пульсирующего или импульсного, контролируемого, ускоренного и быстрого, направленного, запрограммированного высвобождения, а также задерживающиеся в желудке лекарственные формы.

Фармацевтические композиции в лекарственных формах модифицированного высвобождения можно получить с использованием разнообразных устройств и способов модифицированного высвобождения, известных специалистам в настоящей области техники, включая в себя без ограничения матричные устройства для контролируемого высвобождения, осмотические устройства для контролируемого высвобождения, устройства на основе множества частиц для контролируемого высвобождения, ионообменные смолы, энтеросолубильные оболочки, многослойные оболочки, микросферы, липосомы и их комбинации. Скорость высвобождения активного(ых) ингредиента(ов) также можно модифицировать путем изменения размеров частиц и полиморфизма активного(ых) ингредиента(ов).

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе в лекарственной форме модифицированного высвобождения, можно произвести с использованием матричного устройства для контролируемого высвобождения, известного специалистам в настоящей области техники.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе в лекарственной форме модифицированного высвобождения, составляют с использованием устройства с разрушающейся матрицей, которое представляет собой набухаемые в воде, разрушаемые или растворимые полимеры, включая в себя синтетические полимеры и встречающиеся в природе полимеры и производные, такие как полисахариды и белки.

Материалы, применимые в образовании разрушаемой матрицы, включают в себя без ограничения хитин, хитозан, декстран и пуллулан; агар, гуммиарабик, камедь карайи, камедь рожкового дерева, трагакант, карраген, гхатти камедь, гуаровую камедь, ксантановую камедь и склероглюкан; крахмалы, такие как декстрин и мальтодекстрин; гидрофильные коллоиды, такие как пектин; фосфатиды, такие как лецитин; альгинаты; пропиленгликольальгинат; желатин; коллаген; и целлюлозы, такие как этилцеллюлоза (ЕС), метилэтилцеллюлоза (МЕС), карбоксиметилцеллюлоза (СМС), СМЕС, гидроксиметилцеллюлоза (НЕС), гидроксипропилцеллюлоза (НРС), ацетат целлюлозы (СА), пропионат целлюлозы (СР), бутират целлюлозы (СВ), бутиратацетат целлюлозы (СAB), САР, САТ, гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), НРМСР, НРМСАС, тримеллитатацетат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАТ) и этилгидроксиметилцеллюлоза (ЕНЕС); поливинилпирролидон; поливиниловый спирт; поливинилацетат; сложные эфиры жирных кислот глицерина; полиакриламид; полиакриловую кислоту; сополимеры этакриловой кислоты или метакриловой кислоты (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); поли(2-гидроксиметилметакрилат); полилактиды; сополимеры L-глутаминовой кислоты и этил-L-глутамата; подвергаемые деградации сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты; поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту; и другие производные акриловой кислоты, такие как гомополимеры и сополимеры бутилметакрилата, метилметакрилата, этилметакрилата, этилакрилата, (2-диметиламиноэтил)метакрилата и (триметиламиноэтил)метакрилатхлорида.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции составляют с использованием устройства с не разрушающейся матрицей. Активный(ые) ингредиент(ы) растворяют или диспергируют в инертной матрице и первоначально высвобождаются путем диффузии через инертную матрицу, введенную один раз. Материалы, подходящие для применения в качестве устройства с неразрушаемой матрицей, включают в себя без ограничения нерастворимые пластмассы, такие как полиэтилен, полипропилен, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиен, полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, сополимеры

метилакрилата и метилметакрилата, сополимеры этилена и винилацетата, сополимеры этилена и пропилена, сополимеры этилена и этилакрилата, сополимеры винилхлорида с винилацетатом, винилиденхлоридом, этиленом и пропиленом, иономерный полиэтилентерефталат, бутилкаучук, эпихлоргидриновые каучуки, сополимер этилена и винилового спирта, терполимер этилена, винилацетата и винилового спирта, и сополимер этилена и винилоксиэтанола, поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, натуральный каучук, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, сополимеры силикона и карбоната; и гидрофильные полимеры, такие как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кросповидон и поперечно-сшитый, частично гидролизированный поливинилацетат; и жирные соединения, такие как карнаубский воск, микрокристаллический воск и триглицериды.

В матричной системе для контролируемого высвобождения требуемую кинетику высвобождения можно контролировать, например, посредством используемого типа полимера, вязкости полимера, размера частиц полимера и/или активного(ых) ингредиента(ов), соотношения активного(ых) ингредиента(ов) и полимера, а также других вспомогательных веществ в композициях.

Фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе в лекарственной форме модифицированного высвобождения, можно получить с помощью способов, известных специалистам в настоящей области техники, включая в себя прямое прессование, сухое или мокрое гранулирование с последующим прессованием, гранулирование из расплава с последующим прессованием.

Фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе в лекарственной форме модифицированного высвобождения, можно получить с использованием осмотического устройства для контролируемого высвобождения, включая в себя однокамерную систему, двухкамерную систему, технологию асимметричной мембраны (АМТ) и систему экструзии сердцевина (ЕКС). Как правило, такие устройства содержат по меньшей мере два компонента: (а) сердцевину, которая содержит активный(ые) ингредиент(ы); и (b) полупроницаемую мембрану по меньшей мере с одним входным отверстием, в которую инкапсулирована сердцевина. Полупроницаемая мембрана контролирует приток воды к сердцевине из используемой водной среды с тем, чтобы лекарственное средство высвобождалось путем экструзии через входное(ые) отверстие(я).

В дополнение к активному(ым) ингредиенту(ам) сердцевина осмотического устройства необязательно включает в себя осмотическое средство, которое создает движущую силу для транспортировки воды из используемой среды к сердцевине устройства. Один класс осмотических средств представляет собой набухающие в воде

гидрофильные полимеры, которые также называются «осмополимерами» и «гидрогелями», включая в себя без ограничения гидрофильные виниловые и акриловые полимеры, полисахариды, такие как альгинат кальция, полиэтиленоксид (PEO), полиэтиленгликоль (PEG), полипропиленгликоль (PPG), поли(2-гидроксиэтилметакрилат), поли(акриловая) кислота, поли(метакриловая) кислота, поливинилпирролидон (PVP), поперечно-сшитый PVP, поливиниловый спирт (PVA), сополимеры PVA/PVP, сополимеры PVA/PVP с гидрофобными мономерами, такими как метилметакрилат и винилацетат, гидрофильные полиуретаны, содержащие большие блоки PEO, натрийкроскармеллоза, карраген, гидроксипропилцеллюлоза (HEC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), карбоксиметилцеллюлоза (CMC) и карбоксиэтилцеллюлоза (CEC), альгинат натрия, поликарбофил, желатин, ксантановая камедь и натрийкрахмалгликолят.

Другой класс осмотических средств представляет собой осмогены, которые способны всасывать воду под воздействием градиента осмотического давления через барьер окружающего покрытия. Пригодные осмогены включают в себя без ограничения неорганические соли, такие как сульфат магния, хлорид магния, хлорид кальция, хлорид натрия, хлорид лития, сульфат калия, фосфаты калия, карбонат натрия, сульфит натрия, сульфат лития, хлорид калия и сульфат натрия; сахара, такие как декстроза, фруктоза, глюкоза, инозит, лактоза, мальтоза, маннит, рафиноза, сорбит, сахароза, трегалоза и ксилит; органические кислоты, такие как аскорбиновая кислота, бензойная кислота, фумаровая кислота, лимонная кислота, малеиновая кислота, себациновая кислота, сорбиновая кислота, адипиновая кислота, эдетовая кислота, глутаминовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, янтарная кислота и винная кислота; мочевины; и их смеси.

Осмотические средства с различными скоростями растворения можно использовать для воздействия на быстроту первоначальной доставки активного(ых) ингредиента(ов) из лекарственной формы. Например, аморфные сахара, такие как Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, DE), можно использовать для обеспечения ускоренной доставки в течение первой пары часов, сразу же получая требуемый терапевтический эффект, и для постепенного и непрерывного высвобождения остающегося количества, чтобы поддерживать желаемый уровень терапевтического или профилактического эффекта в течение длительного периода времени. В таком случае активный(ые) ингредиент(ы) высвобождается(ются) с такой скоростью, чтобы заменить количество метаболизированного и выведенного активного ингредиента.

Сердцевина также может включать широкое разнообразие других вспомогательных веществ и носителей, как описано в настоящем документе, для усиления активности лекарственной формы или для содействия в обеспечении стабильности или обработки.

Материалы, применимые в образовании полупроницаемой мембраны, включают в себя различные классы производных акрилов, винилов, простых эфиров, полиамидов, сложных полиэфиров и целлюлозных производных, которые являются водопроницаемыми и нерастворимыми в воде при физиологически уместных значениях pH или которые способны становиться водонерастворимыми за счет химического изменения, такого как образование поперечных сшивок. Примеры подходящих полимеров, применимых в образовании оболочки, включают в себя пластифицированный, непластифицированный и усиленный ацетат целлюлозы (CA), диацетилцеллюлозу, триацетатцеллюлозу, пропионат CA, нитрат целлюлозы, бутиратацетат целлюлозы (CAB), этилкарбамат CA, CAP, метилкарбамат CA, сукцинат CA, тримеллитатацетат целлюлозы (CAT), диметиламиноацетат CA, этилкарбонат CA, хлорацетат CA, этилоксалат CA, метилсульфонат CA, бутилсульфонат CA, п-толуолсульфонат CA, агарацетат, триацетат амилозы, ацетат бета-глюкана, триацетат бета-глюкана, диметилацетат ацетальдегида, триацетат камеди рожкового дерева, гидроксированный этиленвинилацетат, ЕС, PEG, PPG, сополимеры PEG/PPG, PVP, НЕС, НРС, СМС, СМЕС, НРМС, НРМСР, НРМСАС, НРМСАТ, поли(акриловые) кислоты и их сложные эфиры, и поли(метакриловые) кислоты и их сложные эфиры и сополимеры, крахмал, декстран, декстрин, хитозан, коллаген, желатин, полиалкены, простые полиэфиры, полисульфоны, полиэфирсульфоны, полистиролы, поливинилгалогениды, поливиниловые сложные и простые эфиры, природные воски и синтетические воски.

Полупроницаемая мембрана также может представлять собой гидрофобную микропористую мембрану, в которой поры по существу заполнены газом и не смачиваются водной средой, но проницаемы для водяного пара, как раскрыто в патенте США № 5798119. Такие гидрофобные, но проницаемые для водяного пара, мембраны, как правило, состоят из гидрофобных полимеров, таких как полиалкены, полиэтилен, полипропилен, политетрафторэтилен, производные полиакриловой кислоты, простые полиэфиры, полисульфоны, полиэфирсульфоны, полистиролы, поливинилгалогениды, поливинилиденфторид, поливиниловые сложные и простые эфиры, природные воски и синтетические воски. Входное(ые) отверстие(я) в полупроницаемой мембраны можно создать после нанесения оболочки путем механического или лазерного просверливания. Входное(ые) отверстие(я) также можно сформировать *in situ* путем эрозии «пробки» из растворимого в воде материала или путем разрыва более тонкой части мембраны за счет

вдавливания в сердцевину. Кроме того, входные отверстия можно создать во время процесса нанесения оболочки.

Общее количество высвобождаемого(ых) активного(ых) ингредиента(ов) и скорость высвобождения по существу можно модулировать за счет толщины и пористости полупроницаемой мембраны, состава сердцевины и количества, размера и положения входных отверстий.

Фармацевтические композиции в лекарственной форме с осмотически контролируемым высвобождением могут дополнительно содержать дополнительные общепринятые вспомогательные вещества, как описано в настоящем документе, чтобы способствовать активности или обработке состава.

Лекарственные формы с осмотически контролируемым высвобождением можно получать в соответствии с общепринятыми способами и технологиями, известными специалистам в настоящей области техники.

Согласно определенным вариантам осуществления предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции составляют в виде лекарственной формы на основе АМТ с контролируемым высвобождением, которая содержит асимметричную осмотическую мембрану, которая покрывает сердцевину, содержащую активный(ые) ингредиент(ы) и другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Лекарственные формы на основе АМТ с контролируемым высвобождением можно получать в соответствии с общепринятыми способами и технологиями, известными специалистам в настоящей области техники, включая в себя прямое прессование, сухое гранулирование, мокрое гранулирование и способ нанесения оболочки окунанием.

Согласно определенному варианту осуществления предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции составляют в виде лекарственной формы на основе ESC с контролируемым высвобождением, которая содержит осмотическую мембрану, которая покрывает сердцевину, содержащую активный(ые) ингредиент(ы), гидроксилэтилцеллюлозу и другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе в лекарственной форме модифицированного высвобождения, можно получить с помощью устройства для контролируемого высвобождения на основе множества частиц, которое содержит множество частиц, гранул или шариков, диаметром в диапазоне приблизительно 10 мкм - приблизительно 3 мм, приблизительно 50 мкм - приблизительно 2,5 мм или приблизительно 100 мкм - 1 мм. Такое множество частиц можно получать способами, известными специалистам в настоящей области техники, включая в себя мокрое и сухое

гранулирование, экструзию/сферонизацию, прессование с помощью валиков, застывание расплава, и за счет нанесения оболочки с помощью спрея на затравочные сердцевинки.

Другие вспомогательные вещества, описанные в настоящем документе, можно смешивать с фармацевтическими композициями для содействия в обработке и образовании множества частиц. Полученные частицы сами по себе могут образовывать устройство на основе множества частиц, или на них можно нанести оболочку из различных пленкообразующих материалов, таких как энтеросолюбильные полимеры, набухаемые в воде и растворимые в воде полимеры. Множество частиц можно дополнительно подвергать обработке с получением капсулы или таблетки.

Направленная доставка

Фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе, также могут быть составлены так, чтобы быть нацеленными на конкретную ткань, рецептор или другую область тела субъекта, которого нужно лечить, включая системы доставки на основе липосом, вторично запечатанных эритроцитов и антител.

Системная доставка

Согласно одному варианту осуществления в настоящем документе предусмотрен способ лечения расстройств центральной или периферической нервной системы. Используемый в настоящем документе термин «системное введение» включает в себя пероральные и парентеральные способы введения. Для перорального введения подходящие фармацевтические композиции включают в себя порошки, гранулы, пилюли, таблетки и капсулы, а также жидкости, сиропы, суспензии и эмульсии. Эти композиции могут также включать в себя ароматизаторы, консерванты, суспендирующие средства, загустители и эмульгирующие средства и другие фармацевтически приемлемые добавки. Для парентерального введения описанные в настоящем документе ингибиторы VMAT2 можно получить в водных инъекционных растворах, которые могут содержать, помимо ингибитора VMAT2, буферы, антиоксиданты, бактериостатические средства и другие добавки, обычно используемые в таких растворах.

Дозировки

При лечении, профилактике или уменьшении интенсивности одного или нескольких симптомов расстройств тика или других состояний, расстройств или заболеваний, ассоциированных с ингибированием VMAT2, как правило, приемлемый уровень дозировки составляет приблизительно 0,001 - 100 мг на кг массы тела пациента в день (мг/кг в день),

приблизительно 0,01 - приблизительно 80 мг/кг в день, приблизительно 0,1 - приблизительно 50 мг/кг в день, приблизительно 0,5 - приблизительно 25 мг/кг в день или приблизительно 1 - приблизительно 20 мг/кг в день, которую можно вводить в одной или многократных дозах. В пределах этого диапазона дозировка может составлять 0,005 - 0,05, 0,05 - 0,5 или 0,5 - 5,0, 1 - 15, 1 - 20 или 1 - 50 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,001 - 100 мг/кг в день.

Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно от 25 до 100 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,01 - приблизительно 40 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,1 - приблизительно 80 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,1 - приблизительно 50 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,1 - приблизительно 40 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,5 - приблизительно 80 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,5 - приблизительно 40 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,5 - приблизительно 25 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 1 - приблизительно 80 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 1 - приблизительно 75 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 1 - приблизительно 50 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 1 - приблизительно 40 мг/кг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 1 - приблизительно 25 мг/кг в день.

Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно от 5,0 до 150 мг в день и согласно определенным вариантам осуществления от 10 до 100 мг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 80 мг в день. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 40 мг в день.

Для перорального введения фармацевтические композиции могут быть предусмотрены в форме таблеток, содержащих 1,0 - 1000 мг активного ингредиента, в

частности, приблизительно 1, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 100, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 400, приблизительно 500, приблизительно 600, приблизительно 750, приблизительно 800, приблизительно 900, и приблизительно 1000 мг активного ингредиента для симптоматической корректировки дозировки для пациента, подлежащего лечению. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции могут быть предусмотрены в форме таблеток, содержащих приблизительно 100 мг активного ингредиента. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции могут быть предусмотрены в форме таблеток, содержащих приблизительно 80 мг активного ингредиента. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции могут быть предусмотрены в форме таблеток, содержащих приблизительно 75 мг активного ингредиента. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции могут быть предусмотрены в форме таблеток, содержащих приблизительно 50 мг активного ингредиента. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции могут быть предусмотрены в форме таблеток, содержащих приблизительно 40 мг активного ингредиента. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции могут быть предусмотрены в форме таблеток, содержащих приблизительно 25 мг активного ингредиента. Композиции можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в день, включая в себя один, два, три и четыре раза в день.

Тем не менее, следует понимать, что конкретный уровень дозы и частота приема для любого конкретного пациента могут варьироваться и будут зависеть от множества факторов, включая в себя активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, путь и время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть конкретного состояния и конкретного хозяина, проходящего терапию.

Предусмотренные в настоящем документе соединения также можно комбинировать или использовать в комбинации с другими средствами, применимыми при лечении, профилактике или уменьшении интенсивности одного или нескольких симптомов заболеваний или состояний, для которым применимы предусмотренные в настоящем документе соединения.

Такие другие средства или лекарственные средства можно вводить обычным путем и в их обычно используемом количестве одновременно или последовательно с соединениями, предусмотренными в настоящем документе. Когда соединения, предусмотренные в настоящем документе, используют одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, можно использовать фармацевтическую композицию, содержащую такие другие лекарственные средства в дополнение к соединениям, предусмотренным в настоящем документе, но не обязательно. Соответственно, фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе, включают в себя те, которые также содержат один или несколько других активных ингредиентов или терапевтических средств, в дополнение к соединениям, предусмотренным в настоящем документе.

Массовое соотношение соединений, предусмотренных в настоящем документе, ко второму активному ингредиенту может варьироваться и будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. Как правило, будут использовать эффективную дозу каждого. Таким образом, например, когда соединения, предусмотренные в настоящем документе, используют в сочетании со вторым лекарственным средством или фармацевтической композицией, содержащей такое другое лекарственное средство, массовое отношение частиц ко второму лекарственному средству может находиться в диапазоне от приблизительно 1000:1 до приблизительно 1:1000 или от приблизительно 200:1 до приблизительно 1:200.

Комбинации частиц, предусмотренных в настоящем документе, и других активных ингредиентов, как правило, также находятся в вышеуказанном диапазоне, но в каждом случае следует использовать эффективную дозу каждого активного ингредиента.

Примеры вариантов осуществления настоящего раскрытия представлены в следующих примерах. Следующие примеры представлены только в качестве иллюстрации и для помощи специалисту в использовании настоящего раскрытия. Эти примеры никоим образом не предназначены для ограничения объема настоящего раскрытия.

ПРИМЕРЫ

Аналитический способ – ультравысокоэффективная жидкостная хроматография (UPLC-MS)

Платформа: Agilent 1260 серии UPLC: оснащена автоматическим пробоотборником, УФ-детектором (220 нМ и 254 нМ), термостатом колонки, МС-детектором (электрораспыление);

Колонка: Waters XBridge BEH C18 XP, 2,5 микрона, 3 × 50 мм;

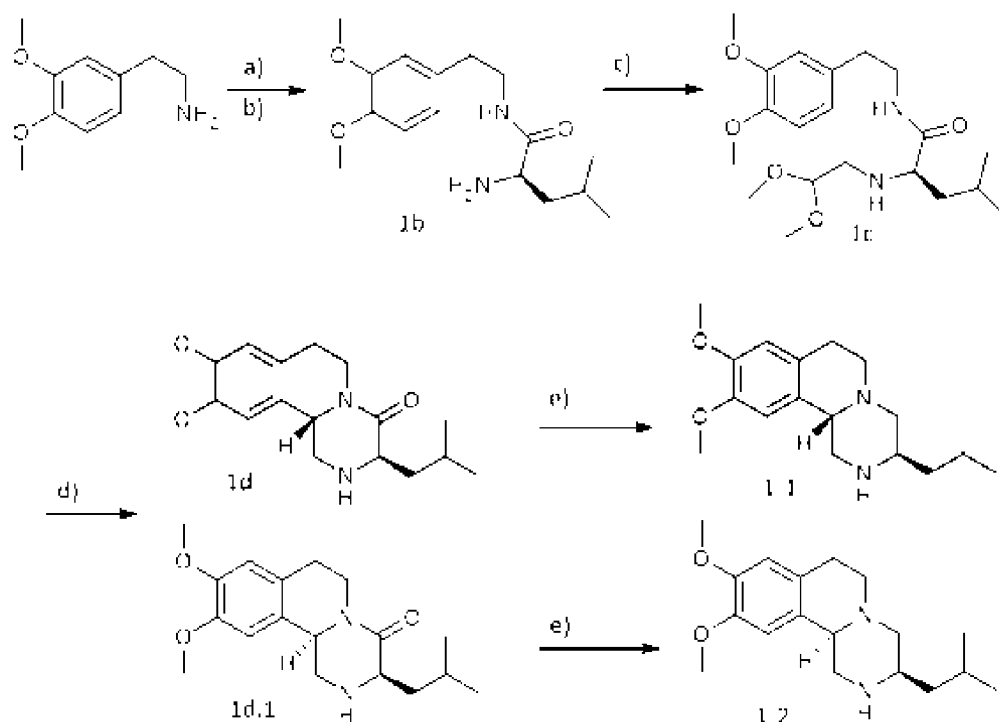
Подвижная фаза: А = вода, 0,025% TFA; В = ацетонитрил, 0,025% TFA;

Скорость потока: 1,5 мл/мин;

Градиент: от 10% В/90% А до 90% В/10% А в течение 1,5 мин, затем удерживайте 0,3 мин, вернитесь к исходным условиям в течение 0,5 мин; общее время хроматографирования 2,5 мин;

В целях сокращения некоторые атомы азота и/или атомы кислорода изображены в следующих примерах без сопутствующих им атомов водорода, например, одновалентный “–N” вместо “–NH₂” и “–O” вместо “–OH”, и двухвалентный “–N–” вместо “–NH–”. Специалист в настоящей области техники без труда распознает и оценит значение таких сокращенных обозначений.

ПРИМЕР 1



Синтез 1b:

(2R)-2-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-метилпентановую кислоту (5,7 г, 24,4 ммоль) и 2-(3,4-диметоксифенил)этан-1-амин (5,3 г, 29,3 ммоль, 1,2 экв.) растворяли в метиленхлориде (100 мл) и этилбис(пропан-2-ил)амин (16,0 мл, 97,6 ммоль, 4,0 экв.) добавляли с последующим добавлением НАТУ (11,1 г, 29,3 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем дополнительно разбавляли метиленхлоридом и промывали насыщ. NH₄Cl, после чего насыщ. NaHCO₃. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Силикагелевую колонку (40 г) загружали метиленхлоридом и проводили хроматографию с

возрастающим градиентом EtOAc (0-70%) в гексанах в течение 20 мин с получением трет-бутил-N-[(1R)-1-{[2-(3,4-диметоксифенил)этил]карбамоил}-3-метилбутил]карбамата **1a** (9,7 г, 24,4 ммоль) в количественном выходе. Трет-бутил-N-[(1R)-1-{[2-(3,4-диметоксифенил)этил]карбамоил}-3-метилбутил]карбамат **1a** (6,5 г, 16,0 ммоль) растворяли в метиленхлориде (100 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (20 мл). По завершении реакции смесь концентрировали, снова растворяли в метиленхлориде (100 мл) и подщелачивали с помощью насыщ. NaHCO_3 . Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением (2R)-2-амино-N-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-4-метилпентанамида **1b** (4,6 г, 16,0 ммоль) в виде желтого масла в количественном выходе.

Синтез 1c:

(2R)-2-Амино-N-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-4-метилпентанамид **1b** (4,6 г, 16,0 ммоль) растворяли в метаноле (100 мл) и добавляли 2,2-диметоксиацетальдегид (60 масс.% в воде) (3,2 мл, 18,0 ммоль, 1,1 экв.). Уксусную кислоту добавляли до нейтрального значения реакции, затем добавляли 10% палладиевый катализатор на углеродном носителе и реакционную смесь продували водородом и перемешивали в течение выходных. Смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Силикагелевую колонку (40 г) загружали метиленхлоридом и проводили хроматографию с возрастающим градиентом метанола (0-10%) в метиленхлориде в течение 20 мин с получением (2R)-2-[(2,2-диметоксиэтил)амино]-N-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-4-метилпентанамида **1c** в виде желтого масла (5,8 г, 15,0 ммоль) с выходом, составляющим 94%.

Синтез 1d и 1d.1:

Концентрированную серную кислоту (10 мл) охлаждали до 0°C и (2R)-2-[(2,2-диметоксиэтил)амино]-N-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-4-метилпентанамид (5,8 г, 15,0 ммоль), растворенный в метаноле (10 мл), добавляли по каплям. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. По мере наблюдения за исходным материалом реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 2 часов, и реакция завершалась. Реакционную смесь охлаждали путем добавления льда, затем ее подщелачивали с помощью 10% NaOH. Метанол удаляли в вакууме и соединение экстрагировали метиленхлоридом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Силикагелевую колонку (80 г) загружали метиленхлоридом и проводили хроматографию с возрастающим градиентом метанола (0-5%) в метиленхлориде в течение 40 мин с получением (3R,11bS)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин-4-она **1d** (1,7 г, 5,3

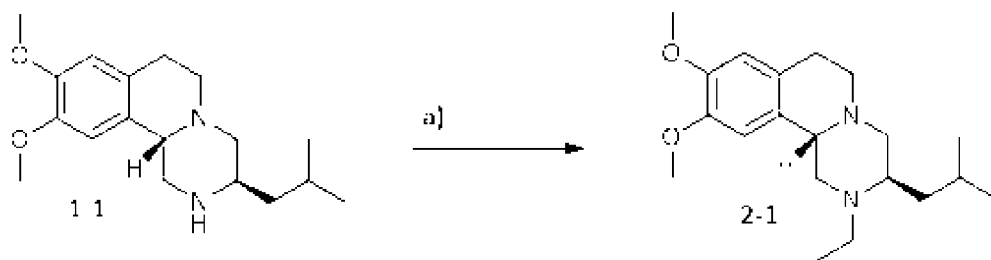
ммоль) и (3R,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин-4-она **1d.1** (2,1 г, 6,6 ммоль).

Синтез 1-1 и 1-2:

(3R,11bS)-9,10-Диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин-4-он **1d** (0,6 г, 1,9 ммоль) растворяли в безводном THF (4 мл) и добавляли 2 M LАH (2,9 мл, 5,6 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь гасили с помощью метанола (1 мл) и концентрировали в вакууме. Смесь снова растворяли в метиленхлориде (10 мл) и экстрагировали из рассола. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением (3R,11bS)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина **1-1** (0,5 г, 1,64 ммоль) с выходом, составляющим 87%.

(3R,11bR)-9,10-Диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин **1-2** также получали с использованием этой процедуры.

ПРИМЕР 2

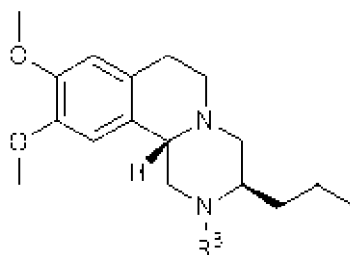


Синтез 2-1:

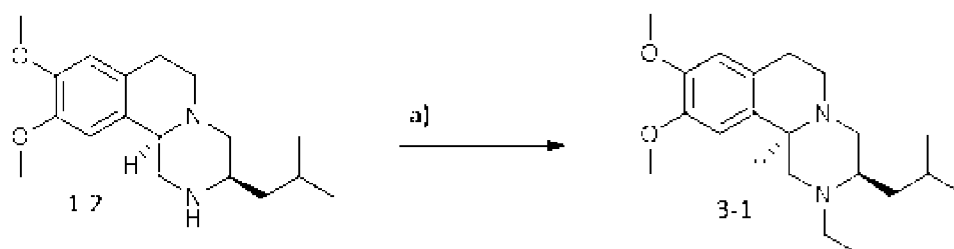
(3R,11bS)-9,10-Диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин **1-1** (10 мг, 0,03 ммоль) растворяли в DMF (0,5 мл) и добавляли K₂CO₃ (14 мг, 0,1 ммоль, 3 экв.) с последующим добавлением этилйодида (2,6 мкл, 0,3 ммоль, 1 экв.). Реакция завершалась через 2 часа, затем реакционную смесь фильтровали и разбавляли до общего объема, составляющего 1 мл, с использованием MeOH и непосредственно подвергали препаративной хроматографии с получением на выходе (3R,11bS)-2-этил-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина **2-1**.

В таблице 2 ниже представлено наблюдаемое (набл.) отношение m/z иона для **2-1** и других типичных соединений, которые получили согласно процедуре, описанной в этом примере.

Таблица 2



№ соединения	$-R^3$	Название соединения	Набл. ион (m/z)
2-1	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	(3R,11bS)-2-этил-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	333,1
2-2	$-\text{CH}_3$	(3R,11bS)-9,10-диметокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	319,1
2-3	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	(3R,11bS)-9,10-диметокси-2,3-бис(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	361,1

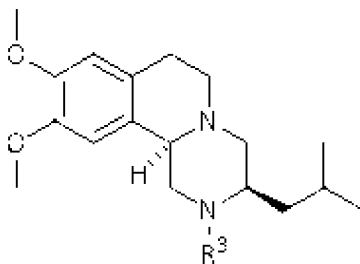
ПРИМЕР 3Синтез 3-1:

(3R,11bR)-9,10-Диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин **1-2** (10 мг, 0,03 ммоль) растворяли в DMF (0,5 мл) и добавляли K_2CO_3 (14 мг, 0,1 ммоль, 3 экв.) с последующим добавлением этилйодида (2,6 мкл, 0,3 ммоль, 1 экв.). Реакция завершалась через 2 часа, затем реакционную смесь

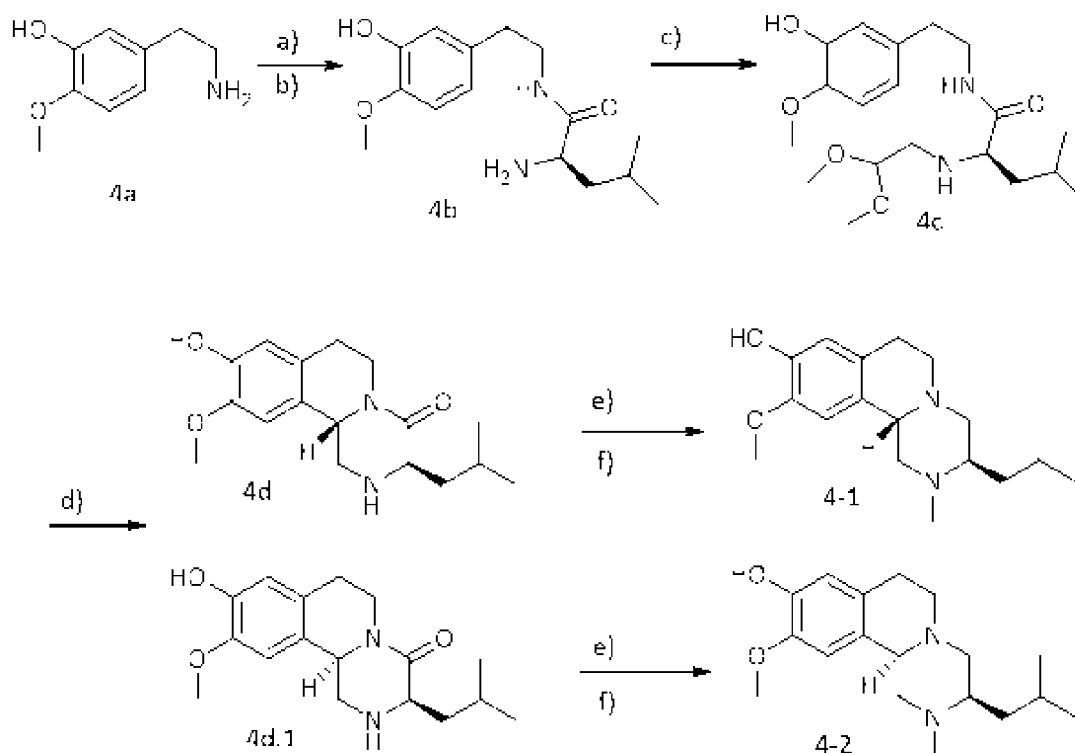
фильтровали и разбавляли до общего объема, составляющего 1 мл, с использованием MeOH и непосредственно подвергали препаративной хроматографии с получением на выходе (3R,11bR)-2-этил-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина **3-1**.

В таблице 3 ниже представлено наблюдаемое (набл.) отношение m/z иона для **3-1** и других типичных соединений, которые получили согласно процедуре, описанной в этом примере.

Таблица 3



№ соединения	$-R^3$	Название соединения	Набл. ион (m/z)
3-1	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	(3R,11bR)-2-этил-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	333,1
3-2	$-\text{CH}_3$	(3R,11bR)-9,10-диметокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	319,1
3-3	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	(3R,11bR)-9,10-диметокси-2,3-бис(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	361,1

ПРИМЕР 4**Синтез 4b:**

(2R)-2-[[[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-метилпентановую кислоту (3,0 г, 13,0 ммоль, 1,2 экв.) и 5-(2-аминоэтил)-2-метоксифенолгидрохлорид (2,2 г, 11,0 ммоль) растворяли в метиленхлориде (50 мл) и добавляли триэтиламин (4,5 мл, 33 ммоль, 3,0 экв.) с последующим добавлением НАТУ (4,9 г, 13,0 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем дополнительно разбавляли метиленхлоридом и промывали насыщ. NH_4Cl , а затем насыщ. NaHCO_3 . Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Силикагелевую колонку (40 г) загружали метиленхлоридом и проводили хроматографию с возрастающим градиентом EtOAc (0-100%) в гексанах в течение 20 мин с получением трет-бутил-N-[(1R)-1-{[2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)этил]карбамоил}-3-метилбутил]-карбамата (3,9 г, 10,4 ммоль) с выходом, составляющим 95%. Это промежуточное соединение растворяли в метиленхлориде (50 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл). По завершении реакции смесь концентрировали, снова растворяли в метиленхлориде (100 мл) и подщелачивали с помощью насыщ. NaHCO_3 . Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением (2R)-2-амино-N-[2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)этил]-4-метилпентанамида **4b** (2,9 г, 10,4 ммоль) в виде желтого масла в количественном выходе.

Синтез 4с:

Промежуточное соединение **4b** (2,9 г, 10,4 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли 2,2-диметоксиацетальдегид (60 масс.% в воде, 2,0 мл, 11,5 ммоль, 1,1 экв.). Уксусную кислоту добавляли до нейтральной реакции, затем добавляли 10% палладиевый катализатор на углеродном носителе и реакционную смесь продували водородом и перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Силикагелевую колонку (40 г) загружали метиленхлоридом и проводили хроматографию с возрастающим градиентом метанола (0-10%) в метиленхлориде в течение 20 мин с получением (2R)-2-[(2,2-диметоксиэтил)амино]-N-[2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)этил]-4-метилпентанамида **4с** в виде желтого масла (3,9 г, 10,4 ммоль) в количественном выходе.

Синтез 4d и 4d.1:

Концентрированную серную кислоту (15 мл) охлаждали до 0°C и **4с** (3,9 г, 10,7 ммоль), растворенный в метаноле (10 мл), добавляли по каплям. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение выходных. Реакционную смесь охлаждали путем добавления льда, затем подщелачивали с помощью 10% NaOH. Метанол удаляли в вакууме и соединение экстрагировали метиленхлоридом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Силикагелевую колонку (80 г) загружали метиленхлоридом и проводили хроматографию с возрастающим градиентом метанола (0-5%) в метиленхлориде в течение 40 мин с получением (3R,11bS)-9-гидрокси-10-метокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин-4-она **4d** (0,96 г, 3,2 ммоль) и (3R,11bR)-9-гидрокси-10-метокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин-4-она **4d.1** (1,1 г, 3,6 ммоль).

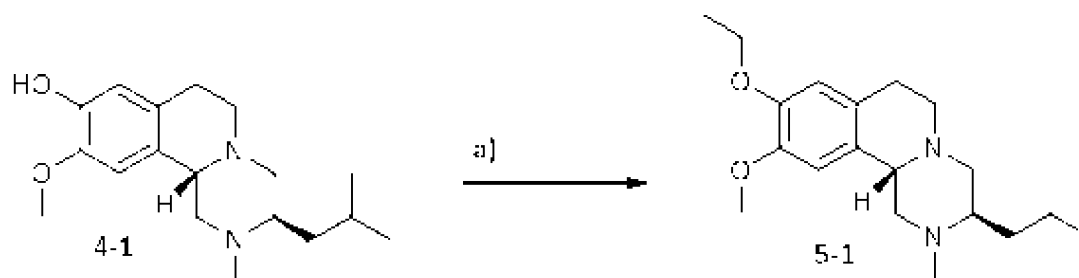
Синтез 4-1 и 4-2:

Промежуточное соединение **4d** (0,33 г, 1,1 ммоль) растворяли в метиленхлориде (5 мл) и добавляли триэтиламин (0,18 мл, 1,3 ммоль, 1,2 экв.) с последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (0,28 г, 1,3 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Силикагелевую колонку (24 г) загружали метиленхлоридом и проводили хроматографию с возрастающим градиентом этилацетата (0-65%) в гексанах в течение 15 мин с получением трет-бутил-(3R,11bS)-9-гидрокси-10-метокси-3-(2-метилпропил)-4-оксо-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин-2-карбоксилата (0,44 г, 1,1 ммоль) в количественном выходе. Это промежуточное соединение (0,62 г, 1,53 ммоль) растворяли в безводном THF (10 мл) и добавляли 2 M LАН (3,8 мл, 7,7 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 2 ч, затем нагревали до 70°C в течение ночи. Смесь гасили с помощью воды (1 мл) и разбавляли с помощью EtOAc (20 мл). Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 25 мл) из сегнетовой соли (10 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением (3R,11bS)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин-9-ола **4-1** (0,45 г, 1,48 ммоль) с выходом, составляющим 96%.

(3R,11bR)-10-Метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин-9-ол **4-2** также получали с использованием этой процедуры.

ПРИМЕР 5

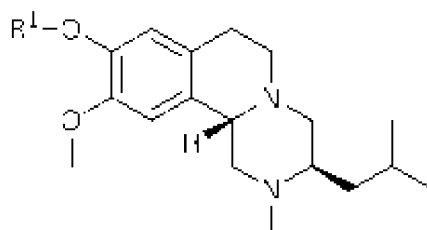


Синтез 5-1:

(3R,11bS)-10-Метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино-[2,1-a]изохинолин-9-ол **4-1** (8,0 мг, 0,026 ммоль) растворяли в ацетоне (0,5 мл) и Cs₂CO₃ (25,0 мг, 0,078 ммоль, 3 экв.) добавляли с последующим добавлением бромэтана (2,0 мкл, 0,029 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение ночи. Сырую смесь фильтровали, разбавляли до 1 мл с помощью MeOH и непосредственно подвергали препаративной хроматографии с получением на выходе (3R,11bS)-9-этокси-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]-изохинолина **5-1**.

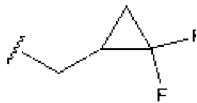
В таблице 5 ниже представлено наблюдаемое (набл.) отношение m/z иона для **5-1** и других типичных соединений, которые получили согласно процедуре, описанной в этом примере.

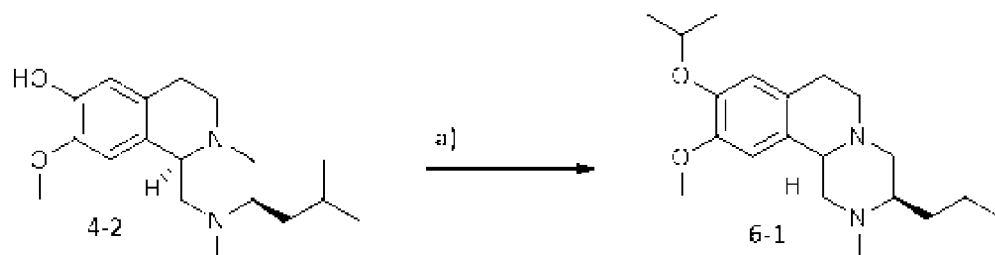
Таблица 5



№ соединения	–R ¹	Название соединения	Набл. ион (m/z)
5-1	–CH ₂ CH ₃	(3R,11bS)-9-этоксид-10-метоксид-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	333,25
5-2	–CH(CH ₃) ₂	(3R,11bS)-10-метоксид-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-(пропан-2-илоксид)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	347,1
5-3	–CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	(3R,11bS)-9-(3-фторпропоксид)-10-метоксид-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	365,1
5-4	–CH ₂ CH ₂ F	(3R,11bS)-9-(2-фторэтоксид)-10-метоксид-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	351,1
5-5	–циклопропил	(3R,11bS)-9-циклопропоксид-10-метоксид-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	345,1
5-6	–CH ₂ CH ₂ CH ₃	(3R,11bS)-10-метоксид-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-пропоксид-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	347,1
5-7	–циклопентил	(3R,11bS)-9-(циклопентилоксид)-10-метоксид-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	373,1

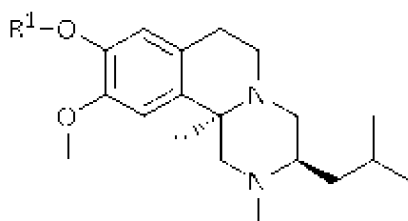
№ соединения	–R ¹	Название соединения	Набл. ион (m/z)
5-8	–CH ₂ (CH=CH ₂)	(3R,11bS)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-(проп-2-ен-1-илокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-а]изохинолин	345,2
5-9	–CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(3R,11bS)-10-метокси-2-метил-9-(2-метилпропокси)-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-а]изохинолин	361,1
5-10	–CH ₂ CH ₂ OCH ₃	(3R,11bS)-10-метокси-9-(2-метоксиэтоксид)-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-а]изохинолин	363,1
5-11		(3R,11bS)-9-(циклобутилметокси)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-а]изохинолин	373,1
5-12	–CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	4-{[(3R,11bS)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-а]изохинолин-9-ил]окси}бутаннитрил	372,1
5-13	–CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	(3R,11bS)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-(4,4,4-трифторбутоксид)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-а]изохинолин	415,2

№ соединения	–R ¹	Название соединения	Набл. ион (m/z)
5-14	–CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	(3R,11bS)-9-(4-фторбутокс)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	379,1
5-15		(3R,11bS)-9-(циклопропилметокси)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	359,1
5-16	–циклобутил	(3R,11bS)-9-циклобутокс-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	359,1
5-17	–CH ₂ CF ₃	(3R,11bS)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-(2,2,2-трифторэтокс)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	387,2
5-18		(3R,11bS)-9-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	395,1
5-19	–CH ₂ CH ₂ CF ₃	(3R,11bS)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	401,2

ПРИМЕР 6**Синтез 6-1:**

(3R,11bR)-10-Метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-а]изохинолин-9-ол **4-2** (10,0 мг, 0,033 ммоль) растворяли в ацетоне (0,5 мл) и Cs₂CO₃ (32,0 мг, 0,099 ммоль, 3 экв.) добавляли с последующим добавлением 2-бромпропана (4,7 мкл, 0,050 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение ночи. Сырую смесь фильтровали, разбавляли до 1 мл с помощью MeOH и непосредственно подвергали препаративной хроматографии с получением на выходе (3R,11bR)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-(пропан-2-илокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-а]изохинолина **6-1**.

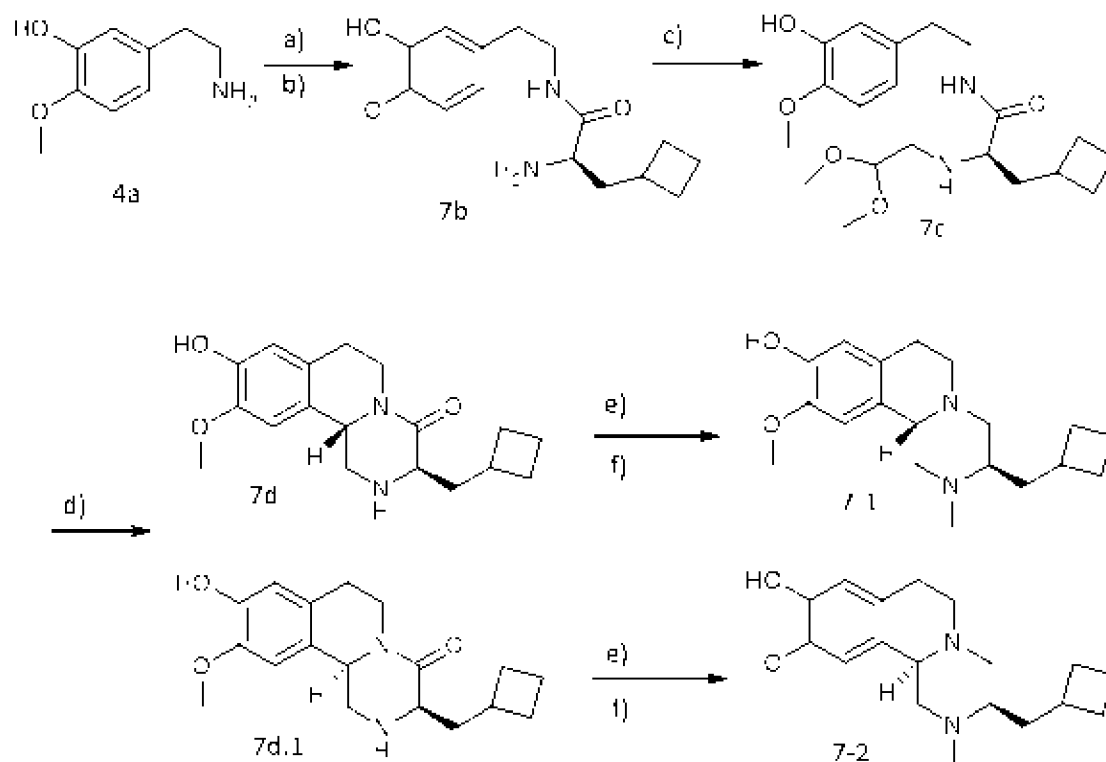
В таблице 6 ниже представлено наблюдаемое (набл.) отношение m/z иона для **6-1** и других типичных соединений, которые получили согласно процедуре, описанной в этом примере.

Таблица 6

№ соединения	–R ¹	Название соединения	Набл. ион (m/z)
6-1	–CH(CH ₃) ₂	(3R,11bR)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-(пропан-2-илокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-а]изохинолин	347,1

№ соединения	–R ¹	Название соединения	Набл. ион (m/z)
6-2	–CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	(3R,11bR)-9-(3-фторпропокси)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	365,1
6-3	–CH ₂ CH ₂ F	(3R,11bR)-9-(2-фторэтокси)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	351,1
6-4	–циклопропил	(3R,11bR)-9-циклопропокси-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	345,1

ПРИМЕР 7



Синтез 7b:

(2R)-2-[[трет-Бутоксикарбонил]амино]-3-циклобутилпропановую кислоту (0,86 г, 3,54 ммоль, 1,0 экв.) и 5-(2-аминоэтил)-2-метоксифенолгидрохлорид (0,72 г, 3,54 ммоль) растворяли в метиленхлориде (20 мл) и добавляли триэтиламин (2,0 мл, 14,2 ммоль, 4,0 экв.) с последующим добавлением НАТУ (1,6 г, 4,24 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем дополнительно разбавляли метиленхлоридом и промывали насыщ. NH_4Cl , а затем насыщ. NaHCO_3 . Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Силикагелевую колонку (24 г) загружали метиленхлоридом и проводили хроматографию с возрастающим градиентом EtOAc (0-100%) в гексанах в течение 20 мин с получением трет-бутил-(R)-(3-циклобутил-1-((3-гидрокси-4-метоксифенэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (1,0 г, 2,57 ммоль) с выходом, составляющим 73%. Этот продукт (1,0 г, 2,57 ммоль) растворяли в метиленхлориде (20 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). По завершении реакции смесь концентрировали и снова растворяли в метиленхлориде (50 мл) и подщелачивали с помощью насыщ. NaHCO_3 . Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением (2R)-2-амино-3-циклобутил-N-[2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)этил]пропанамида **7b** (0,68 г, 2,33 ммоль) в виде желтого масла с выходом, составляющим 91%.

Синтез 7c:

Промежуточное соединение **7b** (0,68 г, 2,33 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли 2,2-диметоксиацетальдегид (60 масс.% в воде) (0,42 мл, 2,33 ммоль, 1,0 экв.). Уксусную кислоту добавляли до нейтральной реакции, затем добавляли 10% палладиевый катализатор на углеродном носителе и реакционную смесь продували водородом и перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Силикагелевую колонку (24 г) загружали метиленхлоридом и проводили хроматографию с возрастающим градиентом метанола (0-10%) в метиленхлориде в течение 20 мин с получением (2R)-3-циклобутил-2-[(2,2-диметоксиэтил)амино]-N-[2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)этил]пропанамида **7c** в виде желтого масла (0,80 г, 2,1 ммоль) с выходом, составляющим 90%.

Синтез 7d и 7d.1:

Концентрированную серную кислоту (5 мл) охлаждали до 0°C и **7c** (0,80 г, 2,1 ммоль), растворенный в метаноле (3 мл), добавляли по каплям. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали путем добавления льда, затем подщелачивали с помощью 10% NaOH . Метанол удаляли в вакууме и соединение экстрагировали метиленхлоридом (3×50 мл).

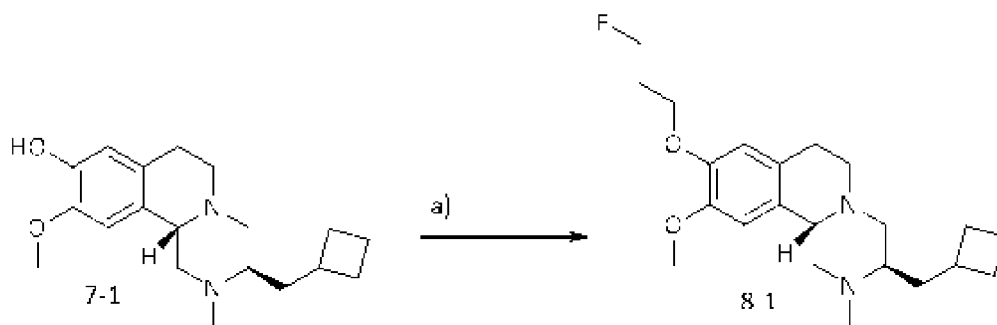
Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Силикагелевую колонку (40 г) загружали метиленхлоридом и проводили хроматографию с возрастающим градиентом метанола (0-5%) в метиленхлориде в течение 40 мин с получением (3R,11bS)-3-(циклобутилметил)-9-гидрокси-10-метокси-1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4Н-пиразино[2,1-а]изохинолин-4-она **7d** (0,28 г, 0,88 ммоль) и (3R,11bR)-3-(циклобутилметил)-9-гидрокси-10-метокси-1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4Н-пиразино[2,1-а]изохинолин-4-она **7d.1** (0,25 г, 0,79 ммоль).

Синтез 7-1 и 7-2:

Промежуточное соединение **7d** (0,28 г, 0,88 ммоль) растворяли в метиленхлориде (5 мл) и добавляли триэтиламин (0,18 мл, 1,3 ммоль, 1,5 экв.) с последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (0,12 г, 0,97 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Силикагелевую колонку (12 г) загружали метиленхлоридом и проводили хроматографию с возрастающим градиентом этилацетата (0-65%) в гексанах в течение 15 мин с получением трет-бутил-(3R,11bS)-3-(циклобутилметил)-9-гидрокси-10-метокси-4-оксо-1Н,2Н,3Н,4Н,6Н,7Н,11bН-пиперазино[2,1-а]изохинолин-2-карбоксилата (0,28 г, 0,67 ммоль) с выходом, составляющим 76%. Этот продукт (0,28 г, 0,67 ммоль) растворяли в безводном THF (5 мл) и добавляли 2 М ЛАН (1,7 мл 3,4 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем нагревали до 70°C в течение ночи. Смесь гасили с помощью воды (1 мл) и разбавляли с помощью EtOAc (20 мл). Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 25 мл) из сегнетовой соли (10 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением (3R,11bS)-3-(циклобутилметил)-10-метокси-2-метил-1Н,2Н,3Н,4Н,6Н,7Н,11bН-пиперазино[2,1-а]изохинолин-9-ола **7-1** (0,17 г, 1.48 ммоль) с выходом, составляющим 80%.

(3R,11bR)-3-(Циклобутилметил)-10-метокси-2-метил-1Н,2Н,3Н,4Н,6Н,7Н,11bН-пиперазино[2,1-а]изохинолин-9-ол **7-2** также получали с использованием этой процедуры.

ПРИМЕР 8

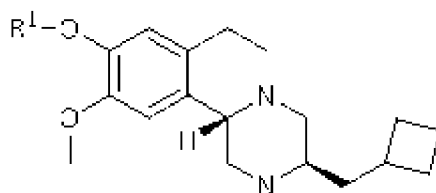


Синтез 8-1:

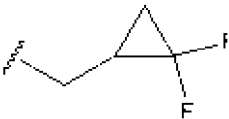
Продукт 7-1 (8,0 мг, 0,026 ммоль) растворяли в ацетоне (0,5 мл) и добавляли Cs₂CO₃ (25,0 мг, 0,078 ммоль, 3 экв.) с последующим добавлением 1-бром-3-фторпропана (11 мг, 0,075 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение одного часа. Сырую смесь фильтровали, разбавляли до 1 мл с помощью MeOH и непосредственно подвергали препаративной хроматографии с получением на выходе (3R,11bS)-3-(циклобутилметил)-9-(3-фторпропокси)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина **8-1**.

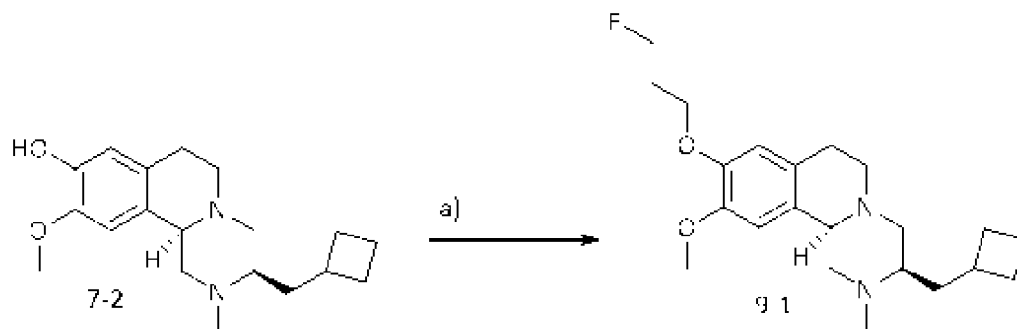
В таблице 8 ниже представлено наблюдаемое (набл.) отношение m/z иона для **8-1** и других типичных соединений, которые получили согласно процедуре, описанной в этом примере.

Таблица 8

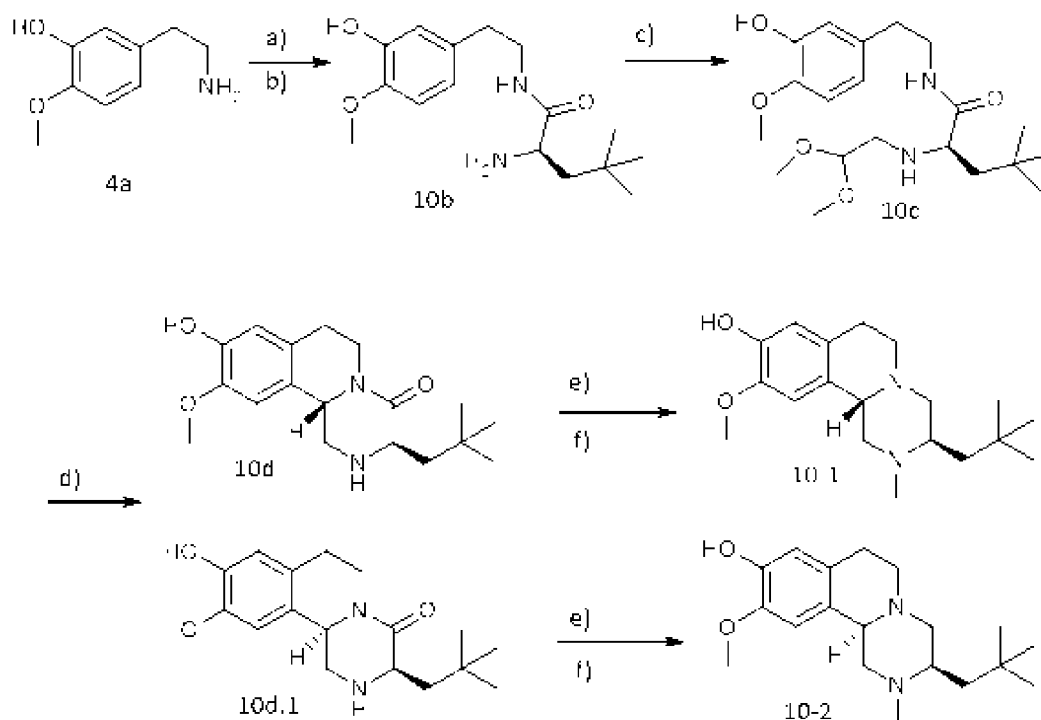


№ соединения	-R ¹	Название соединения	Набл. ион (m/z)
8-1	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	(3R,11bS)-3-(циклобутилметил)-9-(3-фторпропокси)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	377,10
8-2	-CH ₂ CF ₃	(3R,11bS)-3-(циклобутилметил)-10-метокси-2-метил-9-(2,2,2-трифторэтокс)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	399,1

№ соединения	–R ¹	Название соединения	Набл. ион (m/z)
8-3		(3R,11bS)-3-(циклобутилметил)-9-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	407,1
8-4	–CH ₂ CH ₂ F	(3R,11bS)-3-(циклобутилметил)-9-(2-фторэтоксид)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	363,1
8-5		(3R,11bS)-3-(циклобутилметил)-9-(циклопропилметокси)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	371,1
8-6		(3R,11bS)-9-(циклобутилметокси)-3-(циклобутилметил)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	385,1
8-7	–CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	(3R,11bS)-3-(циклобутилметил)-10-метокси-2-метил-9-(4,4,4-трифторбутоксид)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	427,1
8-8	–CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	(3R,11bS)-3-(циклобутилметил)-9-(4-фторбутоксид)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	391,1

ПРИМЕР 9**Синтез 9-1:**

(3R,11bR)-3-(Циклобутилметил)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-а]изохинолин-9-ол **7-2** (8,0 мг, 0,026 ммоль) растворяли в ацетоне (0,5 мл) и добавляли Cs_2CO_3 (25,0 мг, 0,078 ммоль, 3 экв.) с последующим добавлением 1-бром-3-фторпропана (11 мг, 0,075 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение одного часа. Сырую смесь фильтровали, разбавляли до 1 мл с помощью MeOH и непосредственно подвергали препаративной хроматографии с получением на выходе (3R,11bR)-3-(циклобутилметил)-9-(3-фторпропокси)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-а]изохинолина **9-1** (наблюдаемое отношение m/z иона - 377,1).

ПРИМЕР 10**Синтез 10b:**

(2R)-2-[[трет-Бутоксикарбонил]амино]-4,4-диметилпентановую кислоту (0,77 г, 3,14 ммоль, 1,0 экв.) и 5-(2-аминоэтил)-2-метоксифенолгидрохлорид (0,50 г, 2,99 ммоль)

растворяли в метиленхлориде (20 мл) и добавляли триэтиламин (1,7 мл, 12 ммоль, 4,0 экв.) с последующим добавлением НАТУ (1,4 г, 3,6 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем дополнительно разбавляли метиленхлоридом и промывали насыщ. NH_4Cl , а затем насыщ. NaHCO_3 . Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Силикагелевую колонку (24 г) загружали метиленхлоридом и проводили хроматографию с возрастающим градиентом EtOAc (0-100%) в гексанах в течение 20 мин с получением трет-бутил-(R)-(1-((3-гидрокси-4-метоксифенэтил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (1,2 г, 3,0 ммоль) в количественном выходе. Этот продукт (1,2 г, 3,0 ммоль) растворяли в метиленхлориде (20 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). По завершении реакции смесь концентрировали и снова растворяли в метиленхлориде (50 мл) и подщелачивали с помощью насыщ. NaHCO_3 . Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением (2R)-2-амино-N-[2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)этил]-4,4-диметилпентанамида **10b** (0,60 г, 2,04 ммоль) в виде желтого масла с выходом, составляющим 68%.

Синтез 10с:

Промежуточное соединение **10b** (0,60 г, 2,04 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли 2,2-диметоксиацетальдегид (60 масс.% в воде) (0,40 мл, 2,04 ммоль, 1,0 экв.). Уксусную кислоту добавляли до нейтральной реакции, затем добавляли 10% палладиевый катализатор на углеродном носителе и реакционную смесь продували водородом и перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Силикагелевую колонку (24 г) загружали метиленхлоридом и проводили хроматографию с возрастающим градиентом метанола (0-10%) в метиленхлориде в течение 20 мин с получением (2R)-2-[(2,2-диметоксиэтил)амино]-N-[2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)этил]-4,4-диметилпентанамида **10с** в виде желтого масла (0,79 г, 2,04 ммоль) в количественном выходе.

Синтез 10d и 10d.1:

Концентрированную серную кислоту (5 мл) охлаждали до 0°C и **10с** (0,80 г, 2,1 ммоль), растворенный в метаноле (3 мл), добавляли по каплям. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали путем добавления льда, затем подщелачивали с помощью 10% NaOH . Метанол удаляли в вакууме и соединение экстрагировали метиленхлоридом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Силикагелевую колонку (40 г) загружали метиленхлоридом и проводили хроматографию с возрастающим градиентом метанола (0-5%) в метиленхлориде в течение 40 мин с

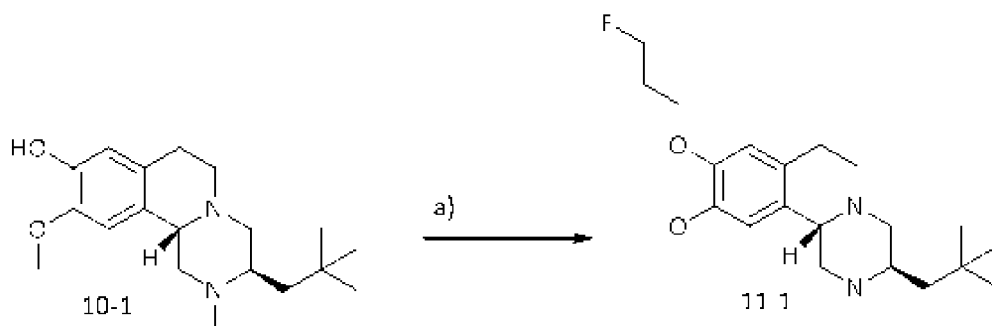
получением (3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин-4-она **10d** (0,15 г, 0,47 ммоль) и (3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин-4-она **10d.1** (0,21 г, 0,65 ммоль).

Синтез 10-1 и 10-2:

Промежуточное соединение **10d** (0,15 г, 0,47 ммоль) растворяли в метиленхлориде (5 мл) и добавляли триэтиламин (0,08 мл, 0,56 ммоль, 1,2 экв.) с последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (0,11 г, 0,51 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Силикагелевую колонку (12 г) загружали метиленхлоридом и проводили хроматографию с возрастающим градиентом этилацетата (0-70%) в гексанах в течение 15 мин с получением трет-бутил-(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-гидрокси-10-метокси-4-оксо-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин-2-карбоксилата (0,14 г, 0,33 ммоль) с выходом, составляющим 71%. Этот продукт (0,14 г, 0,33 ммоль) растворяли в безводном THF (5 мл) и добавляли 2 M LАН (0,84 мл, 1,7 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем нагревали до 70°C в течение ночи. Смесь гасили с помощью воды (1 мл) и разбавляли с помощью EtOAc (20 мл). Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 25 мл) из сегнетовой соли (10 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением (3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин-9-ола **10-1** (0,09 г, 0,3 ммоль) с выходом, составляющим 90%.

(3R,11bR)-3-(2,2-Диметилпропил)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин-9-ол **10-2** также получали с использованием этой процедуры.

ПРИМЕР 11



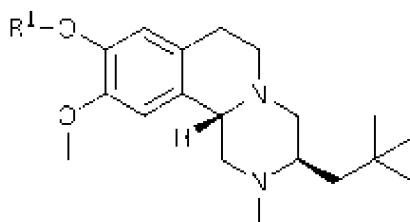
Синтез 11-1:

Продукт **10-1** (8,0 мг, 0,025 ммоль) растворяли в ацетоне (0,5 мл) и добавляли Cs₂CO₃ (21,0 мг, 0,063 ммоль, 2,5 экв.) с последующим добавлением 1-бром-3-фторпропана (5,4 мг, 0,038 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение одного часа. Сырую

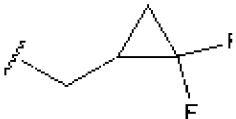
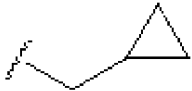
смесь фильтровали, разбавляли до 1 мл с помощью MeOH и непосредственно подвергали препаративной хроматографии с получением на выходе (3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(3-фторпропокси)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина **11-1**.

В таблице 11 ниже представлено наблюдаемое (набл.) отношение m/z иона для **11-1** и других типичных соединений, которые получили согласно процедуре, описанной в этом примере.

Таблица 11

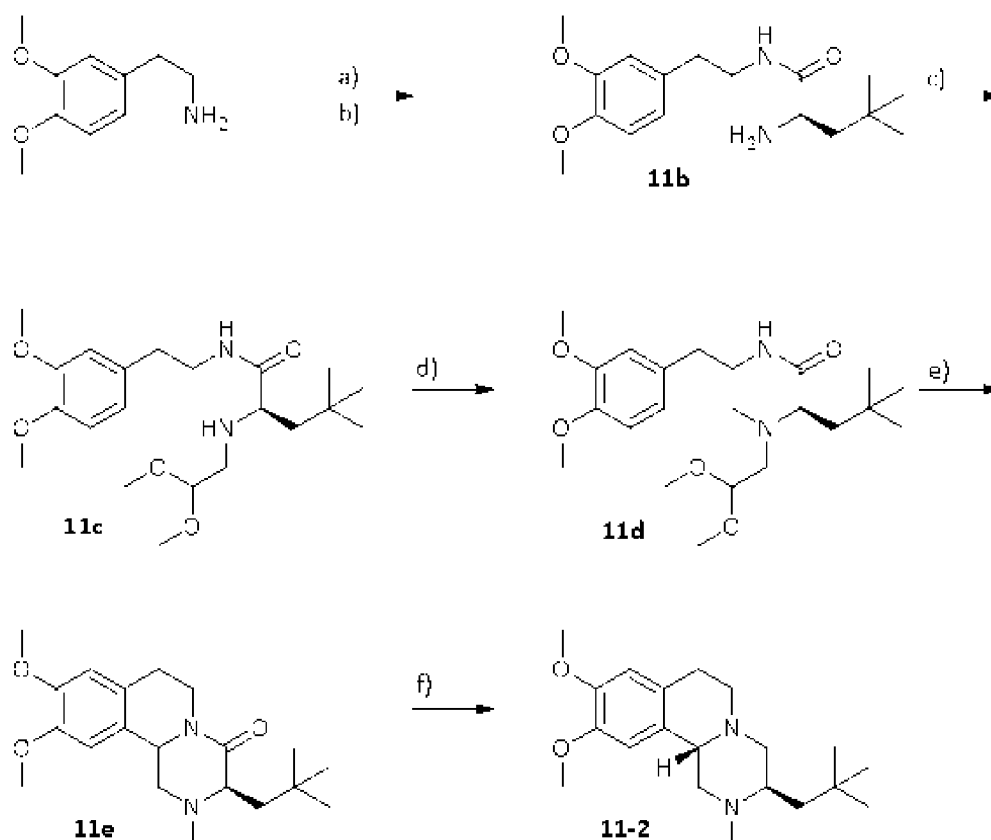


№ соединения	-R ¹	Название соединения	Набл. ион (m/z)
11-1	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(3-фторпропокси)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	379,1
11-2	-CH ₃	(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	333,1
11-3	-CH ₂ CF ₃	(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-9-(2,2,2-трифторэтокс)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	401,4

№ соединения	–R ¹	Название соединения	Набл. ион (m/z)
11-4		(3R,11bS)-9-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	409,1
11-5	–CH ₂ CH ₂ CF ₃	(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	415,1
11-6	–CH ₂ CH ₂ F	(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(2-фторэтокси)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	365,1
11-7		(3R,11bS)-9-(циклопропилметокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	373,1
11-8		(3R,11bS)-9-(циклобутилметокси)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	387,1
11-9	–CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-9-(4,4,4-трифторбутокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	429,1

№ соединения	–R ¹	Название соединения	Набл. ион (m/z)
11-10	–CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(4-фторбутоксид)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	393,1
11-11	–CH ₂ CH ₂ OCH ₃	(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-9-(2-метоксиэтоксид)-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	377,1
11-12	–CH ₂ CH ₃	(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-этоксид-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	347,1
11-13	–CH(CH ₃) ₂	(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-9-(пропан-2-илоксид)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	361,1
11-14	–CD ₂ CD ₃	(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(этоксид-d ₅)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	352,1
11-15	–CD ₃	(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-бис(метоксид-d ₃)-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	

Кроме того, соединения **11-2** и **11-3** получали в соответствии с общими схемами 2 и 3 соответственно.



Синтез **11b**:

2-(3,4-Диметоксифенил)этан-1-амин ([40 г, 221 ммоль]) растворяли в DCM ([400 мл]). Раствор охлаждали и добавляли (*R*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4,4-диметилпентановую кислоту ([59,6 г, 243 ммоль, 1,1 экв.]). Добавляли DMAP (7,3 г, 60 ммоль, 0,27 экв.), с последующим добавлением EDAC (74,1 г, 386 ммоль, 1,75 экв.) порциями с получением гетерогенной смеси. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали до завершения. По завершении реакцию гасили с помощью лимонной кислоты. Фазы разделяли и водную фазу подвергали обратной экстракции с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом и дистиллировали с получением трет-бутил-(*R*)-(1-((3,4-диметоксифенэтил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил)карбамата **11a**. **11a** (90 г, 221 ммоль) растворяли в DCM (315 мл). Раствор охлаждали перед добавлением трифторуксусной кислоты (135 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали до завершения. По завершении реакцию охлаждали, разбавляли с помощью воды и DCM, а затем гасили с помощью гидроксида натрия. Фазы разделяли и водную фазу подвергали обратной экстракции с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом и дистиллировали в THF с получением (*R*)-2-амино-*N*-(3,4-диметоксифенэтил)-4,4-диметилпентанамида **11b**.

Синтез 11c:

11b (66 г, 214 ммоль) растворяли в THF (528 мл). Уксусную кислоту (64,3 г, 1070 ммоль, 5 экв.) и 2,2-диметоксиацетальдегид, 60% в воде, (39 г, 225 ммоль, 1,05 экв.) добавляли и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали перед добавлением порциями цианоборогидрида натрия (26,9 г, 428 ммоль, 2 экв.). По завершении реакцию разбавляли с помощью воды и гасили с помощью гидроксида натрия. THF отгоняли и заменяли на EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу подвергали обратной экстракции с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом и дистиллировали в MeOH с получением (*R*)-2-((2,2-диметоксиэтил)амино)-*N*-(3,4-диметоксифенэтил)-4,4-диметилпентанамида **11c**.

Синтез 11d:

11c (84,9 г, 214 ммоль) растворяли в MeOH (1.25L). Добавляли параформальдегид (38,6 г, 1285 ммоль, 6 экв.) и уксусную кислоту (84,9 г, 1413 ммоль, 6,6 экв.). Цианоборогидрид натрия (33,6 г, 535 ммоль, 2,5 экв.) добавляли порциями при комнатной температуре. Реакционную смесь медленно нагревали, чтобы контролировать экзотерму. По завершении реакцию разбавляли с помощью воды и гасили с помощью гидроксида натрия. MeOH отгоняли и заменяли на EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу подвергали обратной экстракции с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом и растворитель заменяли на DCM с получением (*R*)-2-((2,2-диметоксиэтил)(метил)амино)-*N*-(3,4-диметоксифенэтил)-4,4-диметилпентанамида **11d**.

Синтез смеси диастереомеров 11e:

Концентрированную серную кислоту (11,9 г, 122 ммоль, 5 экв.) растворяли/суспендировали в DCM (50 мл) и охлаждали. **11d** (10 г, 24,4 ммоль) растворяли в DCM (25 мл) и добавляли быстро к раствору кислоты при интенсивном перемешивании. По завершении реакцию разбавляли с помощью воды и гасили с помощью гидроксида аммония. Фазы разделяли и водную фазу подвергали обратной экстракции с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом и растворитель заменяли на THF с получением (3*R*)-9,10-диметокси-2-метил-3-неопентил-1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4*H*-пиазино[2,1-*a*]изохинолин-4-она **11e**.

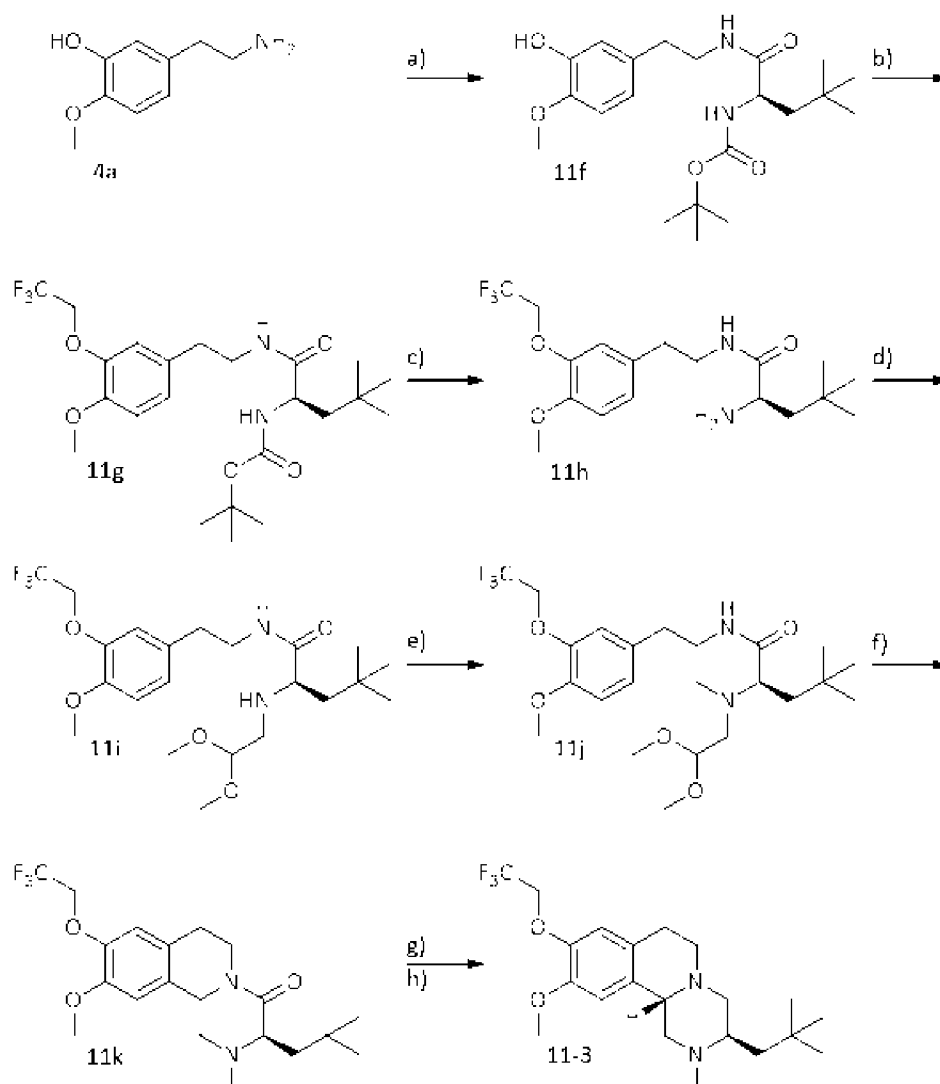
Синтез смеси диастереомеров 11-2:

11e (8.45 г, 24,4 ммоль) растворяли в безводном THF (101 мл) и охлаждали. Добавляли алюмогидрид лития, 2 М, (36,6 мл, 73,2 ммоль, 3 экв.) и реакцию смесь нагревали. По завершении ЛАН гасили способом согласно Feiser. Осажденные соли алюминия фильтровали и промывали. Фильтрат очищали от THF и заменяли его на метил-трет-бутиловый эфир. Фазы разделяли и водную фазу подвергали обратной экстракции с

помощью МТВЕ. Объединенные органические слои промывали рассолом и растворитель заменяли на MeOH с получением **смеси диастереомеров 11-2** (3R)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина.

Синтез дифосфата 11-2:

Смесь диастереомеров 11-2 (20 г, 60,2 ммоль) растворяли в MeOH (160 мл). Раствор фильтровали и нагревали до 50°C. Добавляли фосфорную кислоту (7,25 г, 1,05 экв.). Раствор нагревали до 60 °С и второй эквивалент фосфорной кислоты добавляли в течение 1 ч (7,25 г, 1,05 экв.) и перемешивали при 60°C в течение 10 минут перед охлаждением до 20 °С в течение 4 ч. Суспензию фильтровали и твердые вещества промывали с помощью MeOH. Твердые вещества сушили в вакуумном сушильном шкафу в течение 3 дней при 50°C с получением **11-2**, (3R,11bS)-9,10-диметокси-2-метил-3-неопентил-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиразино[2,1-a]изохинолина, также известного как (3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин, в виде дифосфатной соли.



Синтез 11f:

(*R*)-2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-4,4-диметилпентановую кислоту (62 г, 252 ммоль, 1,05 экв.) и 5-(2-аминоэтил)-2-метоксифенолгидрохлорид (40,2 г, 240 ммоль) растворяли в DMF (400 мл) и смесь охлаждали до 0 °С. HATU (96 г, 252 ммоль, 1,05 экв.) добавляли с последующим добавлением DIEA (93,2 г, 721 ммоль, 3,0 экв.) в течение 10 минут. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 60 минут и затем добавляли к воде (1000 мл) и EtOAc (1000 мл). Смесь переносили на делительную воронку, разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом и водой и затем сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(*R*)-(1-((3-гидрокси-4-метоксифенэтил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил)карбамата **11f** в виде густого масла.

Синтез 11g:

Соединение **11f** (90 г, 228 ммоль) и K₂CO₃ (94,5 г, 684 ммоль, 3,0 экв.) растворяли в ацетоне (630 мл) и медленно добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифлат (79,4 г, 342 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50 °С и перемешивали в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли с помощью воды (450 мл). Смесь концентрировали для удаления ацетона и добавляли EtOAc (450 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом и водой и затем сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(*R*)-(1-((4-метокси-3-(2,2,2-трифторэтокси)фенэтил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил)карбамата **11g** в виде густого масла.

Синтез 11h:

Соединение **11g** (96,5 г, 203 ммоль) растворяли в DCM (290 мл) и охлаждали до 0 °С с последующим добавлением TFA (193 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут и затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до 0 °С и разбавляли с помощью воды и DCM. 50% масс./масс. раствор NaOH добавляли при интенсивном перемешивании до достижения значения pH, составляющего 13. Слои разделяли и органический слой промывали рассолом и концентрировали в вакууме с получением (*R*)-2-амино-*N*-(4-метокси-3-(2,2,2-трифторэтокси)фенэтил)-4,4-диметилпентанамида **11h** в виде густого масла.

Синтез 11i:

Соединение **11h** (5,0 г, 13,3 ммоль) растворяли в МТВЕ (35 мл) и реакционную смесь продували азотом и охлаждали до 0 °С. Уксусную кислоту (4,0 г, 66,4 ммоль, 5,0 экв.) добавляли при 0 °С и поддерживали эту температуру. Добавляли 2,2-диметоксиацетальдегид, 60% в воде, (4,61 г, 26,6 ммоль, 2,0 экв.) и реакционную смесь

продували азотом. Реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут при 0 °С. NaBH_4 (1,0 г, 26,6 ммоль, 2,0 экв.) добавляли порциями в течение 10 минут и затем реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 60 минут. Добавляли воду (25 мл). 4 М раствор K_2CO_3 добавляли до достижения значения pH, составляющего 11. Слои разделяли. Органический слой промывали рассолом и концентрировали в вакууме с получением (*R*)-2-((2,2-диметоксиэтил)амино)-*N*-(4-метокси-3-(2,2,2-трифторэтокси)фенэтил)-4,4-диметилпентанамида **11i**.

Синтез 11j:

Соединение **11i** (6,2 г, 13,3 ммоль) растворяли в МТВЕ (18 мл) и EtOH (9 мл), продували азотом и охлаждали до 0 °С. Добавляли уксусную кислоту (4,0 г, 66,4 ммоль, 5,0 экв.) и формалин (5,4 г, 66,4 ммоль, 5,0 экв.) и перемешивали в течение 90 минут при 0 °С. $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (8,5 г, 40,0 ммоль, 3,0 экв.) добавляли порциями в течение 5 минут и перемешивали при 0 °С в течение 30 минут. При 0 °С добавляли воду (25 мл) с последующим добавлением 4 М раствора K_2CO_3 до достижения значения pH, составляющего 11. Слои разделяли. Органический слой промывали рассолом и концентрировали в вакууме с получением (*R*)-2-((2,2-диметоксиэтил)(метил)амино)-*N*-(4-метокси-3-(2,2,2-трифторэтокси)фенэтил)-4,4-диметилпентанамида **11j**.

Синтез 11k:

Соединение **11j** (22,9 г, 49,3 ммоль) растворяли в DCM (57 мл) и добавляли в течение 2 минут к охлажденному до -30 °С раствору H_2SO_4 (24,2 г, 247 ммоль, 5,0 экв.) в DCM (115 мл). Реакционную смесь нагревали до 0 °С во время добавления и затем перемешивали в течение 30 минут. При 0 °С добавляли воду (69 мл), затем NH_4OH добавляли при интенсивном перемешивании до достижения значения pH, составляющего 10. Фазы разделяли и органический слой промывали рассолом и затем сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением (3*R*)-10-метокси-2-метил-3-неопентил-9-(2,2,2-трифторэтокси)-1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4*H*-пиразино[2,1-а]изохиолин-4-она **11k**.

Синтез смеси диастереомеров 11-3:

Соединение **11k** (12,5 г, 30,2 ммоль) растворяли в 2-метилтетрагидрофуране (87,5 мл) и порциями добавляли 9-BBN (14,7 г, 2 экв. димерного твердого вещества). Реакционную смесь нагревали до 50 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли гептан (87,5 мл) и HCl (1 н., 62,5 мл) до достижения значения pH, составляющего приблизительно 2. Реакционную смесь перемешивали в течение 60 минут и фазы разделяли. Органическую фазу промывали с помощью 37,5 мл 1 н. HCl. Объединенные водные фазы заполняли МТВЕ (62,5 мл) и 2 М K_2CO_3 (62,5 мл) для достижения значения pH, составляющего 9-10. Смесь перемешивали в

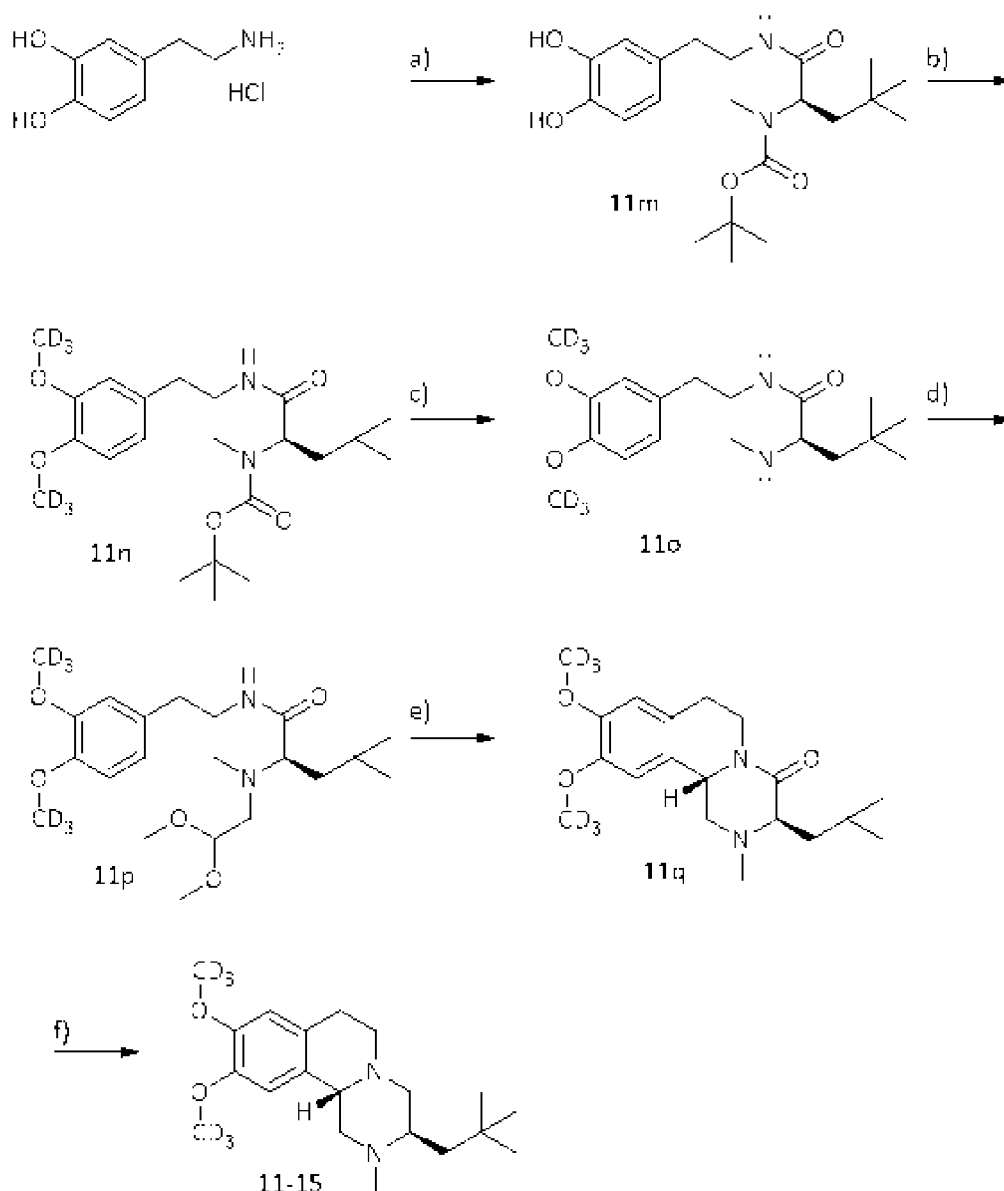
течение 30 минут и фазы разделяли. Водный слой промывали с помощью МТБЕ (62,5 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом и концентрировали в вакууме с получением **11-3** и его диастереомера в виде смеси.

Синтез L-DBTA соли 11-3:

Смесь диастереомеров, содержащую **11-3** (5,12 г, 12,8 ммоль), растворяли в ацетонитриле (30 мл) и добавляли дибензоил-L-винную кислоту (L-DBTA, 4,59 г, 1,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50 °С. Добавляли воду (12,5 мл), поддерживая температуру при 40-50 °С. Смесь охлаждали до комнатной температуры в течение 3 часов. Смесь фильтровали и затем промывали с помощью 6:2,5 смеси ацетонитрил:вода с получением L-DBTA соли (3*R*,11*bS*)-10-метокси-2-метил-3-неопентил-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2*H*-пиразино[2,1-*a*]изохинолина, **L-DBTA соли 11-3**.

Синтез ди-HCl соли 11-3 и 11-3:

L-DBTA соль (3*R*,11*bS*)-10-метокси-2-метил-3-неопентил-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2*H*-пиразино[2,1-*a*]изохинолина **11-3**, **L-DBTA соль** (30,0 г, 39,5 ммоль) суспендировали в воде (300 мл) и изопропилацетате (300 мл). Добавляли NaOH (50% водный раствор) до достижения значения pH, составляющего 13. Фазы разделяли и органическую фазу промывали рассолом (90 мл). Органический слой концентрировали с получением 15,9 г **11-3** в виде свободного основания, которое растворяли в этилацетате (80 мл). Раствор фильтровали и добавляли воду (6,4 мл). Раствор нагревали до 35 °С и 37% HCl (3,4 мл, 1,05 экв.) добавляли в течение 5 минут. Вторую загрузку HCl (3,4 мл, 1,05 экв.) добавляли в течение 5 мин. Смесь охлаждали до 30 °С и вносили затравку. Суспензию перемешивали в течение 90 минут, после чего медленно охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества фильтровали и промывали этилацетатом (16 мл). Влажный осадок на фильтре сушили в вакуумном сушильном шкафу при 50 °С с получением (3*R*,11*bS*)-10-метокси-2-метил-3-неопентил-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2*H*-пиразино[2,1-*a*]изохинолина в виде дигидрохлоридной соли, **ди-HCl соли 11-3**.



Синтез 11m:

Дофамин гидрохлорид (15 г, 79,1 ммоль) и 2-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]метиламино]-4,4-диметил-(2R)-пентановую кислоту (21,5 г, 83,1 ммоль, 1,05 экв.) растворяли в DMF (150 мл) и охлаждали до 0 °С. Добавляли НАТУ (31,6 г, 83,1 ммоль, 1,05 экв.) с последующим добавлением DIEA (30,7 г, 237 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов и затем добавляли к воде (300 мл) и EtOAc (300 мл). Смесь переносили на делительную воронку, разделяли и водные слои экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом и водой и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(R)-(1-((3,4-дигидроксифенэтил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил)(метил)карбамата **11m** в виде густого масла.

Синтез 11n:

Соединение **11m** (31,2 г, 79,1 ммоль) растворяли в ацетон (218 мл). K_2CO_3 (32,8 г, 237 ммоль, 3,0 экв.) добавляли с последующим добавлением йодметана- d_3 (25,2 г, 174 ммоль, 2,2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50 °С и перемешивали в течение 26 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли с помощью воды (220 мл). Смесь концентрировали для удаления ацетона. Добавляли EtOAc (156 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(R)-(1-((3,4-бис(метокси- d_3)фенэтил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил)(метил)карбамата **11n** в виде густого масла.

Синтез 11o:

Соединение **11n** (17,0 г, 39,7 ммоль) растворяли в DCM (60 мл) и охлаждали до 0 °С с последующим добавлением TFA (34 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут и затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 21 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до 0 °С и разбавляли с помощью воды и DCM. 50% масс./масс. раствор NaOH добавляли при интенсивном перемешивании до достижения значения pH, составляющего 13. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом и концентрировали в вакууме с получением (R)-N-(3,4-бис(метокси- d_3)фенэтил)-4,4-диметил-2-(метиламино)пентанамида **11o** в виде густого масла.

Синтез 11p:

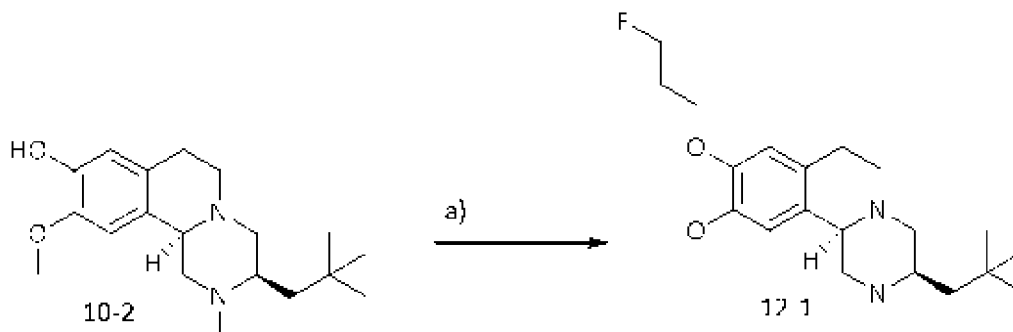
11o (13,0 г, 39,6 ммоль) растворяли в THF (104 мл). Добавляли уксусную кислоту (11,4 мл, 200 ммоль, 5 экв.) и 2,2-диметоксиацетальдегид, 60% в воде, (10,3 г, 59,4 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, затем порциями добавляли цианоборогидрид натрия (5,2 г, 83,4 ммоль, 2 экв.). Для завершения реакции потребовались еще два одновременных добавления 2,2-диметоксиацетальдегида и цианоборогидрида натрия (0,4 экв. и 0,3 экв.). По завершении реакцию смесь охлаждали до 0 °С, разбавляли с помощью воды и гасили с помощью 10% гидроксида натрия до значения pH >10. THF отгоняли и заменяли на EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу подвергали обратной экстракции с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом и концентрировали в вакууме с получением (R)-N-(3,4-бис(метокси- d_3)фенэтил)-2-((2,2-диметоксиэтил)(метил)амино)-4,4-диметилпентанамида **11p**.

Синтез 11q:

Концентрированную серную кислоту (10,6 мл, 199 ммоль, 5 экв.) растворяли/суспендировали в DCM (83 мл) и охлаждали до -20 °С. **11p** (16,5 г, 39,6 ммоль) растворяли в DCM (41 мл) и быстро добавляли к раствору кислоты при интенсивном перемешивании, поддерживая температуру реакции меньше чем 0 °С. По завершении реакцию смесь разбавляли с помощью воды (50 мл) и гасили с помощью гидроксида аммония до значения pH, составляющего 9. Фазы разделяли и водную фазу подвергали обратной экстракции с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом и концентрировали в вакууме с получением смеси диастереомеров. Разделение диастереомеров выполняли с помощью нормально-фазовой колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием гексаном и этилацетатом с получением (3R,11bS)-9,10-бис(метокси-d₃)-2-метил-3-неопентил-1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4H-пиразино[2,1-a]изохинолин-4-она **11q**.

Синтез 11-15:

11q (6,9 г, 19,6 ммоль) растворяли в безводном THF (103 мл) и охлаждали до 0 °С. Медленно добавляли алюмогидрид лития, 2,4 М, (32,5 мл, 78 ммоль, 4 экв.) и реакцию смесь нагревали до 40 °С в течение 2 часов. По завершении ЛАН гасили согласно способу Feiser. Осажденные алюминиевые соли фильтровали и промывали с помощью THF. Фильтрат очищали от THF и заменяли на метил-трет-бутиловый эфир. Фазы разделяли и водную фазу подвергали обратной экстракции с помощью МТВЕ. Объединенные органические слои промывали рассолом и концентрировали в вакууме с получением (3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-бис(метокси-d₃)-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина, также известного как (3R,11bS)-9,10-бис(метокси-d₃)-2-метил-3-неопентил-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиразино[2,1-a]изохинолин **11-15**.

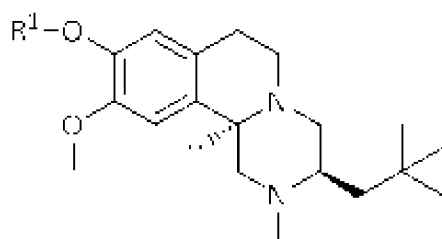
ПРИМЕР 12**Синтез 12-1:**

Продукт **10-2** (8,0 мг, 0,025 ммоль) растворяли в ацетоне (0,5 мл) и добавляли Cs₂CO₃ (21,0 мг, 0,063 ммоль, 2,5 экв.) с последующим добавлением 1-бром-3-фторпропана (5,4 мг,

0,038 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50 °С в течение одного часа. Сырую смесь фильтровали, разбавляли до 1 мл с помощью MeOH и непосредственно подвергали препаративной хроматографии с получением на выходе (3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(3-фторпропокси)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина **12-1**.

В таблице 12 ниже представлено наблюдаемое (набл.) отношение m/z иона для **12-1** и других типичных соединений, которые получили согласно процедуре, описанной в этом примере.

Таблица 12



№ соединения	–R ¹	Название соединения	Набл. ион (m/z)
12-1	–CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	(3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(3-фторпропокси)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	379,1
12-2	–CH ₃	(3R,11bR)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	333,1

ПРИМЕР 13

Индукцированное ингибиторами VMAT2 восстановление локомоторной активности

Влияние ингибиторов VMAT2 на истощение дофамина измеряют с использованием анализа локомоторной активности (LMA). После 60 минут предварительной обработки самцов крыс линии Sprague-Dawley (200-250 г) помещают в прозрачную клетку, окруженную детекторами фотоэлементов (San Diego Instruments). Локомоторную активность крыс обнаруживают по разрывам в пучках фотоэлементов, а активность определяют как количество разрывов пучка за 30 мин. Данные анализируют с помощью

однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA; SigmaStat версия 3.0.1, SPSS, Чикаго, Иллинойс) с последующим ретроспективным анализом Стьюдента-Ньюмана-Кейлса в отношении значимости.

ПРИМЕР 14

Анализ антипсихотической активности с помощью теста обусловленной реакции избегания

Показано, что тест обусловленной реакции избегания (CAR) является эффективной и надежной доклинической моделью для оценки антипсихотической активности соединений. В парадигме CAR крысу обучают в двухкамерной челночной камере, чтобы она реагировала на условный раздражитель (слуховой раздражитель) отрицательным подкреплением. Если животное не может перейти в другую камеру при предъявлении слухового стимула, легкое электроболевое раздражение лап прикладывают к той стороне, где находится крыса. Крыса учится избегать легкого электроболевого раздражения лап, переходя в другую камеру после подачи слухового сигнала, называемого обусловленной реакцией избегания. Переход в другую камеру во время осуществления электроболевого раздражения лап называется побегом. Если крыса не может перейти в другую камеру даже после осуществления электроболевого раздражения лап, считается, что крыса не смогла осуществить побег. Многочисленные исследования показали, что типичные и атипичные антипсихотические препараты избирательно подавляют CAR, что делает этот тест идеальным анализом для выявления потенциальных антипсихотических соединений (см., например, Wadenberg et al., *Biobehav. Rev.* (1999) 23: 851-62).

Самцов крыс линии Wistar обучают каждый день в течение 3-4 недель. На сеансе обучения крыс помещают в двухстороннюю челночную камеру CAR, после чего наступает период обучения из 20 испытаний. Испытание состояло из 10-секундного предъявления белого шума 80 дБ, за которым следовал рандомизированный удар 0,6 мА, продолжающийся до 20 с. Интервал между испытаниями составлял 20-60 с. Крыса учится избегать удара, перемещаясь из одного отделения в другое, когда появляется условный раздражитель (обусловленная реакция избегания). Крыса считается достаточно обученной, если она избегала удара, когда ей предъявляли условный раздражитель, по крайней мере, 19 раз из 20 испытаний. Крыс, не соответствующих этим критериям, не использовали.

В день испытания обученные животные акклиматизируются в комнате для проведения испытания в течение 30 минут до испытания. Затем им вводят дозу состава и помещают в двухстороннюю челночную камеру CAR. В тесте на каждой крысе проводят по 20 испытаний. В каждом испытании применяют условный раздражитель (10-секундное

предъявление белого шума 80 дБ), после чего следует удар по лапам (рандомизированный удар по лапам 0,6 мА, продолжающийся до 20 секунд). Если животное перемещается в другую камеру при предъявлении условного раздражителя, это оценивают как обусловленную реакцию избегания. Если оно двигалось при предъявлении удара по лапам, это считается побегом. Если оно не двигается при предъявлении удара по лапам, это считается неудачей побега. Антипсихотическая эффективность проявляется в увеличении числа побегов. Данные анализируют с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим апостериорным сравнением с использованием критерия Бонферрони, когда это необходимо. Эффект считают значимым, если $p < 0,05$. Выбросы, определяемые как значения на два стандартных отклонения выше или ниже среднего, обнаруживают и удаляют из всего анализа.

ПРИМЕР 15

Способы определения VMAT2-ингибирующей активности соединения

Примеры техник определения способности соединения ингибировать VMAT2 представлены ниже. Процедура адаптирована из описанной ранее (см., например, Near, (1986), *Mol. Pharmacol.* 30: 252-57; Teng, et al., *J. Neurochem.* 71, 258-65, 1998). Гомогенаты тромбоцитов человека или переднего мозга крыс линии Sprague-Dawley получали с помощью гомогенизации и затем промывали центрифугированием, как описано ранее (см., например, Hoare et al., (2003) *Peptides* 24: 1881-97). В общем объеме 0,2 мл в 96-луночных планшетах с низкой степенью связывания (Corning, № по кат. 3605) двенадцать концентраций исследуемого соединения конкурировали с 6 нМ ^3H -дигидротетрабенезином (American Radiolabeled Chemicals, K_d 2,6 нМ) на гомогенате переднего мозга крысы (100 мкг мембранного белка на лунку) или гомогенате тромбоцитов человека (50 мкг мембранного белка на лунку) в буфере для связывания VMAT2 (физиологический раствор с фосфатным буфером Дульбекко, 1 мМ EDTA, pH 7,4). После инкубации при 25°C в течение двух часов связанный радиолиганд собирали быстрой фильтрацией на фильтры из стекловолокна GF/B с использованием харвестера Unifilter-96 (PerkinElmer). Фильтровальные планшеты предварительно обрабатывали в течение 10 минут 0,1% полиэтиленимином и после сбора фильтровальные планшеты промывали 800 мкл буфера для связывания VMAT2. Связанный радиолиганд определяли количественно сцинтилляционным счетом с использованием Topcount NXT (PerkinElmer).

Значения K_i человека для соединений, перечисленных в таблице 15-1, определяли с использованием слегка модифицированной процедуры, показанной ниже (см. данные в столбце под заголовком « K_i нМ»). В общем объеме 0,15 мл в 96-луночных планшетах с

низкой степенью связывания (Corning, № по кат. 3605) двенадцать концентраций исследуемого соединения конкурировали с 10 нМ ^3H -дигидротетрабенезином (American Radiolabeled Chemicals, K_d 2,6 нМ) на гомогенате переднего мозга крысы (100 мкг мембранного белка на лунку) или гомогенате тромбоцитов человека (15 мкг мембранного белка на лунку) в буфере для связывания VMAT2 (физиологический раствор с фосфатным буфером Дульбекко, 1 мМ EDTA, pH 7,4). После инкубации при 25°C в течение 90 минут связанный радиолиганд собирали быстрой фильтрацией на фильтры из стекловолокна GF/B с использованием харвестера Unifilter-96 (PerkinElmer). Фильтровальные планшеты предварительно обрабатывали 0,1% полиэтиленимином и оставляли сушиться в течение ночи, а после сбора фильтровальные планшеты промывали 800 мкл буфера для связывания VMAT2. Связанный радиолиганд определяли количественно сцинтилляционным счетом с использованием Topcount NXT (PerkinElmer). В таблице 15-1 соединения со значениями K_i менее 10 нМ, обозначены как “+++”, соединения со значениями K_i от 10 нМ до 500 нМ, обозначены как “++”, а соединения со значениями K_i более чем 500 нМ обозначены как “+” (NT = не тестировали).

Таблица 15-1

№ соедин.	K_i VMAT2
2-1	++
2-2	++
2-3	+
2-4	NT
3-1	+
3-2	+
3-3	+
5-1	+++
5-2	++
5-3	++
5-4	++
5-5	++
5-6	+++
5-7	+++
5-8	+++

№ соедин.	K_i VMAT2
5-9	+++
5-10	++
5-11	+++
5-12	++
5-13	+++
5-14	+++
5-15	+++
5-16	+++
5-17	+++
5-18	+++
5-19	+++
6-1	+
6-2	+
6-3	+
6-4	+

№ соедин.	K_i VMAT2
8-1	++
8-2	+++
8-3	++
8-4	++
8-5	++
8-6	+++
8-7	++
8-8	++
9-1	+
11-1	+++
11-2	+++
11-3	+++
11-4	+++
11-5	+++
11-6	+++

№ соедин.	K _i VMAT2
11-7	+++
11-8	+++
11-9	+++
11-10	+++

№ соедин.	K _i VMAT2
11-11	++
11-12	+++
11-13	+++
11-14	+++

№ соедин.	K _i VMAT2
11-15	NT
12-1	++
12-2	+

Другая техника, которую можно обычно выполнить для определения способности соединения ингибировать VMAT2, представлена ниже. Следующая процедура адаптирована из ранее описанного способа (см. Teng, et al., *J. Neurochem.* 71, 258-65, 1998).

Получение везикул полосатого тела крыс: Полосатые тела крыс от трех крыс объединяли и гомогенизировали в 0,32 М сахарозе. Гомогенат затем центрифугировали при $2000 \times g$ в течение 10 мин при 4°C и полученный супернатант центрифугировали при $10000 \times g$ в течение 30 мин при 4°C. Полученный осадок, содержащий обогащенную фракцию синапсом (2 мл) подвергали осмотическому шоку путем добавления 7 мл дистиллированной H₂O, и впоследствии суспензию гомогенизировали. Осмолярность восстанавливали путем добавления 0,9 мл 0,25 М HEPES и 0,9 мл 1,0 М нейтрального буфера дикалиевой соли L-(+)-винной кислоты (pH 7,5) с последующим 20 мин центрифугированием ($20000 \times g$ при 4°C). Супернатант затем центрифугировали в течение 60 мин ($55000 \times g$ при 4°C) и полученный супернатант центрифугировали в течение 45 мин ($100000 \times g$ при 4°C). Полученный осадок ресуспендировали в 25 mM HEPES, 100 mM дикалиевой соли L-(+)-винной кислоты, 5 mM MgCl₂, 10 mM NaCl, 0,05 mM EGTA, pH 7,5 до концентрации белка, составляющей 1-2 мг/мл и хранили при -80°C в течение вплоть до 3 недель без заметной потери связывающей активности. Непосредственно перед использованием конечный осадок ресуспендировали в буфере для связывания (25 mM HEPES, 100 mM дикалиевой соли L-(+)-винной кислоты, 5 mM MgCl₂, 10 mM NaCl, 0,05 mM EGTA, 0,1 mM EDTA, 1,7 mM аскорбиновой кислоты, pH 7,4).

Связывание [³H]-дигидротетрабеназина (DHTBZ): Аликвоты суспензии везикул (0,16 мл, 15 мкг белка/мл) инкубировали с конкурирующими соединениями (в диапазоне от 10^{-6} до 10^{-12} М) и 2 нМ [³H]-дигидротетрабеназина (HTBZ; специфическая активность: 20 Ки/ммоль, American Radiolabeled Chemicals, Inc.) в течение 1 ч при комнатной температуре в общем объеме, составляющем 0,5 мл. Реакцию останавливали с помощью быстрой фильтрации образцов на фильтрах Whatman GF/F с использованием харвестера клеток

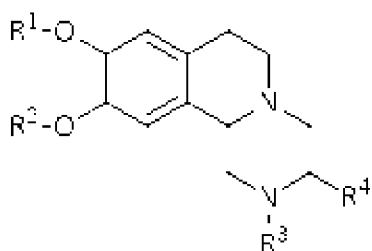
Brandel. Неспецифическое связывание определяли с использованием 20 мкМ тетрабеназина (TBZ). Фильтры предварительно пропитывали в течение 2 ч ледяным полиэтиленгликолем (0,5%). После этого фильтры отмывали три раза с помощью ледяного буфера, помещали их в сцинтилляционные флаконы с 10 мл сцинтилляционного коктейля. Связанную радиоактивность определяли с помощью сцинтилляционной спектрометрии.

Различные варианты осуществления, описанные выше, можно объединить для обеспечения дополнительных вариантов осуществления. Все патенты США, публикации патентных заявок США, заявки на выдачу патентов США, зарубежные патенты, зарубежные патентные заявки и непатентные публикации, упомянутые в этом описании и/или перечисленные в информационном листе заявки, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. Согласно настоящей заявке также испрашивается преимущество в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/487413, поданной 19 апреля 2017 г., и предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/652837, поданной 4 апреля 2018 г., и они полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. Аспекты вариантов осуществления можно модифицировать, если необходимо использовать концепции различных патентов, заявок и публикаций для обеспечения еще дополнительных вариантов осуществления.

Эти и другие изменения можно произвести в вариантах осуществления в свете приведенного выше подробного описания. В общем, в представленной ниже формуле изобретения используемые термины не должны толковаться как ограничивающие формулу изобретения конкретными вариантами осуществления, раскрытыми в описании и формуле изобретения, но должны толковаться как включающие в себя все возможные варианты осуществления вместе с полным объемом эквивалентов, на которые такие пункты формулы дают право. Соответственно, формула изобретения не ограничена настоящим раскрытием.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из соединений согласно формуле (I) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



(I)

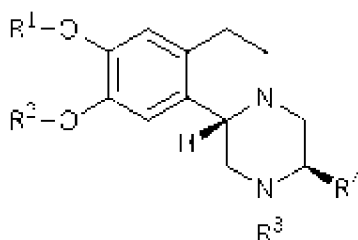
где:

R^1 и R^2 представляют собой независимо низший алкил, низший циклоалкил или низший циклоалкилалкил, где каждый низший алкил, низший циклоалкил и низший циклоалкилалкил является независимо незамещенным или замещенным одним или более из галогена, цианогруппы или низшей алкоксигруппы;

R^3 представляет собой низший алкил; и

R^4 представляет собой низший алкил или низший циклоалкилалкил.

2. Соединение по п. 1, выбранное из соединений согласно формуле (II) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



(II).

3. Соединение по п. 1 или 2, где R^2 представляет собой низший алкил.

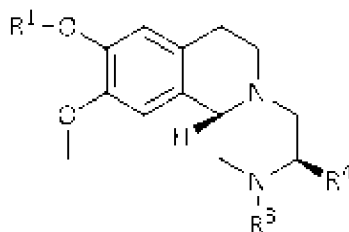
4. Соединение по п. 3, где R^2 представляет собой C_{1-4} насыщенный алкил.

5. Соединение по п. 4, где R^2 представляет собой метил.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^2 является дейтерированным.

7. Соединение по п. 6, где R^2 представляет собой $-CD_3$ или $-CD_2CD_3$.

8. Соединение по п. 1, выбранное из соединений согласно формуле (III) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



(III).

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где R^3 представляет собой C_{1-6} насыщенный алкил.

10. Соединение по п. 9, где R^3 представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, изобутил или неопентил.

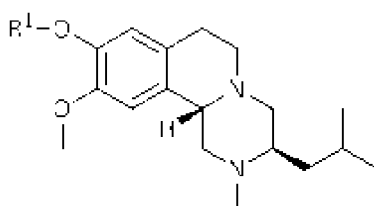
11. Соединение по п. 10, где R^3 представляет собой метил.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, где R^4 представляет собой низший алкил.

13. Соединение по п. 12, где R^4 представляет собой C_{1-6} насыщенный алкил.

14. Соединение по п. 13, где R^4 представляет собой изобутил или неопентил.

15. Соединение по п. 1, выбранное из соединений согласно формуле (IV) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



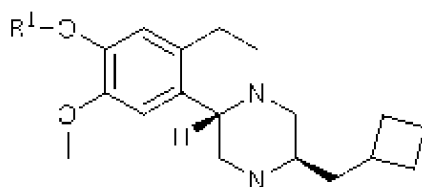
(IV).

16. Соединение по любому из пп. 1-11, где R^4 представляет собой низший циклоалкил или низший циклоалкилалкил.

17. Соединение по п. 16, где R^4 представляет собой циклопропил, циклобутил или $-\text{CH}_2$ -циклобутил.

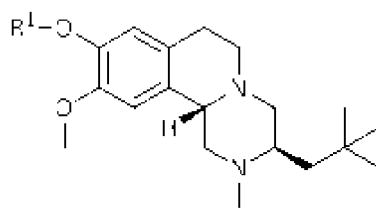
18. Соединение по любому из пп. 1-11, где R^4 представляет собой низший циклоалкилалкил, где фрагмент низшего алкила в низшем циклоалкилалкиле представляет собой C_{1-4} насыщенный алкил, и циклоалкильный фрагмент низшего циклоалкилалкила представляет собой циклопропил или циклобутил.

19. Соединение по п. 1, выбранное из соединений согласно формуле (V) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



(V).

20. Соединение по п. 1, выбранное из соединений согласно формуле (VI) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



(VI).

21. Соединение по любому из пп. 1-20, где R^1 представляет собой низший алкил.

22. Соединение по п. 21, где R^1 представляет собой C_{1-6} насыщенный алкил.

23. Соединение по п. 22, где R^1 представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, изобутил, неопентил.

24. Соединение по любому из пп. 1-20, где R^1 представляет собой фторалкил.
25. Соединение по любому из пп. 1-20, где R^1 представляет собой низший алкил, замещенный галогеном.
26. Соединение по п. 25, где R^1 представляет собой C_{1-4} насыщенный алкил, замещенный одной, двумя или тремя группами галогена.
27. Соединение по п. 26, где каждая из одной, двух или трех групп галогена представляет собой фтор.
28. Соединение по п. 27, где R^1 представляет собой $-(CH_2)_3CH_2F$, $-(CH_2)_2CH_2F$, $-CH_2CH_2F$, $-(CH_2)_4CF_3$, $-(CH_2)_3CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$ или $-CH_2CF_3$.
29. Соединение по любому из пп. 1-20, где R^1 представляет собой низший алкил, замещенный низшей алкоксигруппой.
30. Соединение по п. 29, где R^1 представляет собой C_{1-4} насыщенный алкил, замещенный C_{1-4} насыщенной алкоксигруппой.
31. Соединение по п. 30, где R^1 представляет собой $-CH_2CH_2OCH_3$.
32. Соединение по любому из пп. 1-20, где R^1 представляет собой низший алкил, замещенный цианогруппой.
33. Соединение по п. 32, где R^1 представляет собой C_{1-4} насыщенный алкил, замещенный цианогруппой.
34. Соединение по п. 33, где R^1 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CN$.
35. Соединение по любому из пп. 1-20, где R^1 представляет собой циклоалкил.

36. Соединение по п. 35, где R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил.

37. Соединение по любому из пп. 1-20, где R^1 представляет собой представляет собой циклоалкилалкил.

38. Соединение по п. 37, где R^1 представляет собой низший циклоалкилалкил, где фрагмент низшего алкила в низшем циклоалкилалкиле представляет собой C_{1-4} насыщенный алкил, и циклоалкильный фрагмент низшего циклоалкилалкила представляет собой циклопропил, циклобутил или цикlopентил.

39. Соединение по п. 38, где R^1 представляет собой $-CH_2-$ циклопропил, $-CH_2-$ циклобутил или $-CH_2-$ циклопентил.

40. Соединение по любому из пп. 1-20, где R^1 представляет собой циклоалкилалкил, замещенный галогеном.

41. Соединение по п. 40, где R^1 представляет собой низший циклоалкилалкил, замещенный галогеном, где фрагмент низшего алкила в низшем циклоалкилалкиле представляет собой C_{1-4} насыщенный алкил, и циклоалкильный фрагмент низшего циклоалкилалкила представляет собой циклопропил, циклобутил или цикlopентил, и где любой фрагмент низшей циклоалкилалкильной группы замещен галогеном.

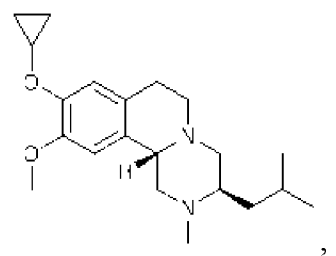
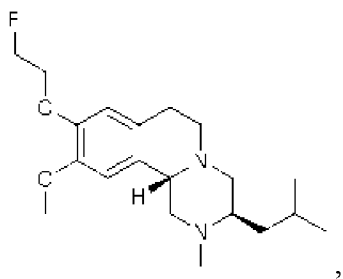
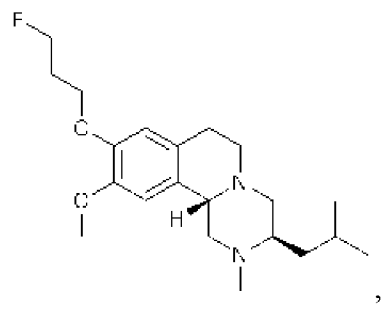
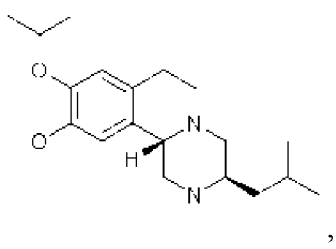
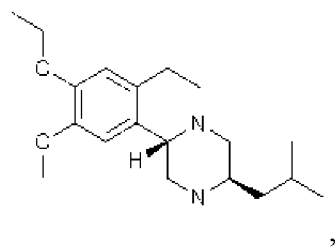
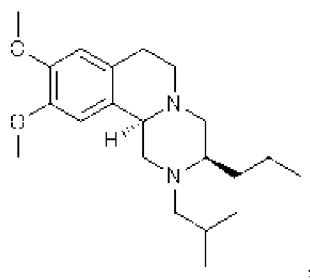
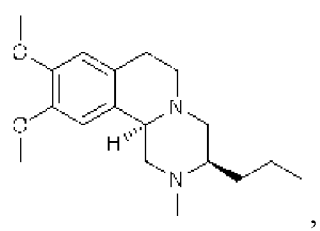
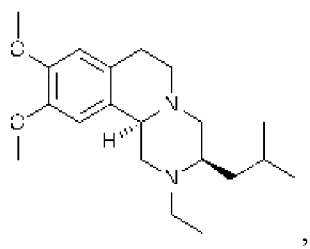
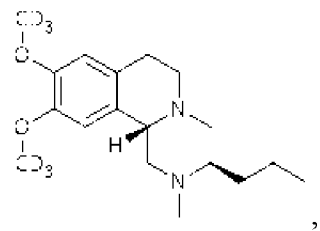
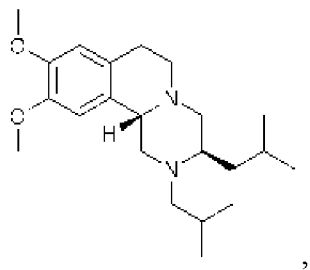
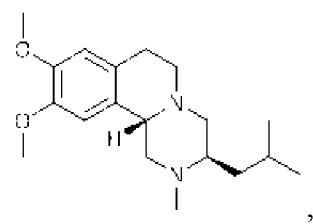
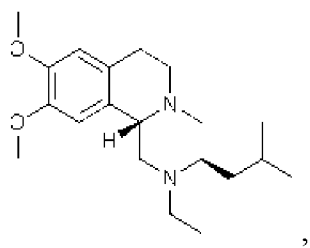
42. Соединение по п. 41, где R^1 представляет собой:

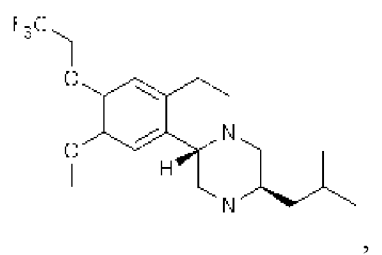
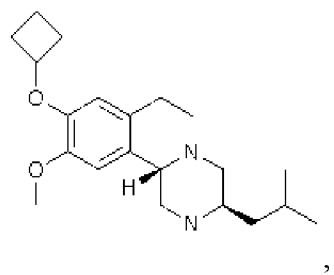
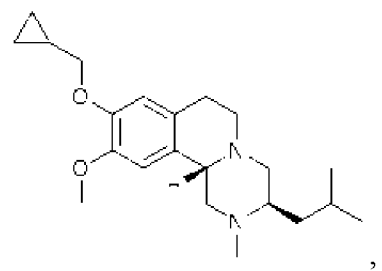
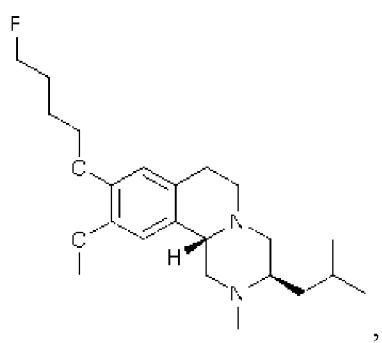
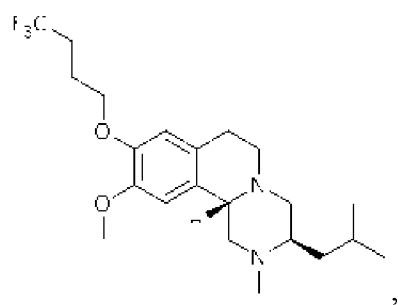
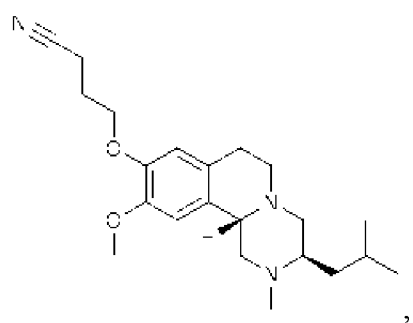
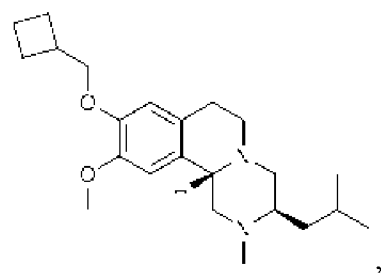
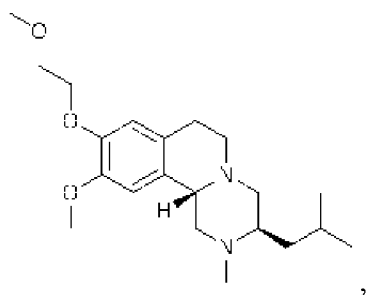
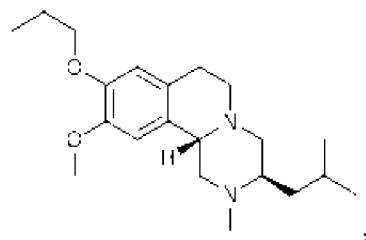
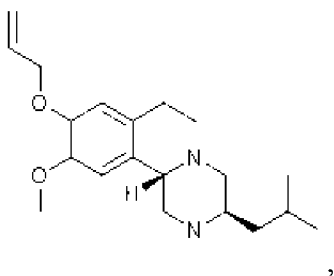
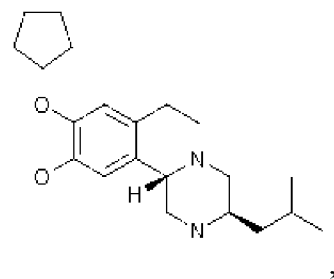
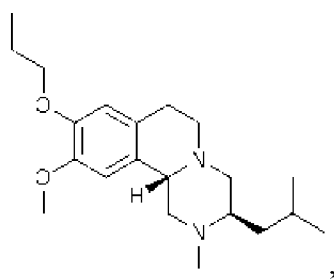


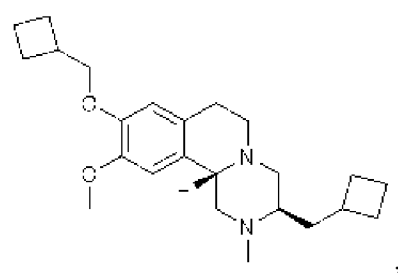
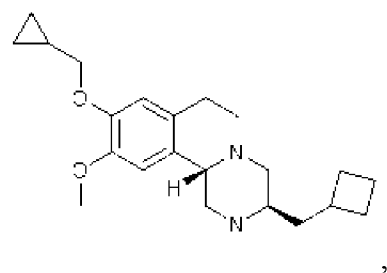
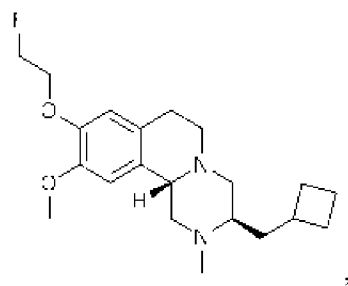
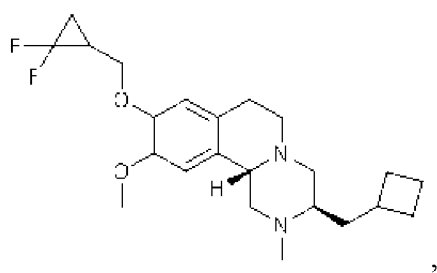
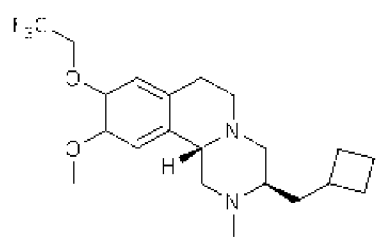
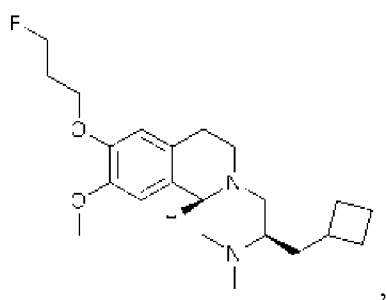
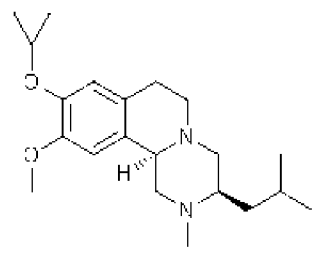
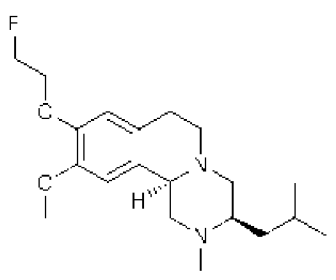
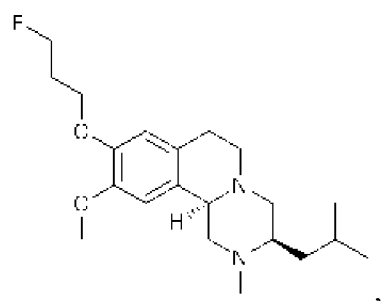
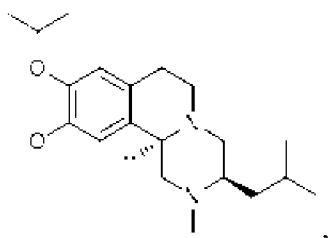
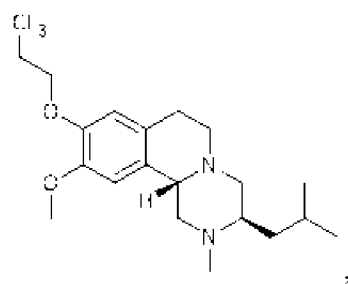
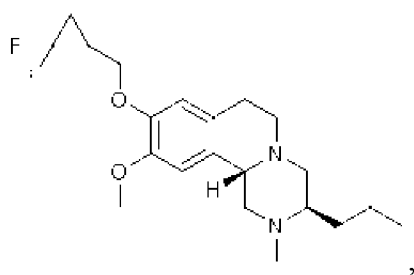
43. Соединение по любому из пп. 1-42, где R^1 является дейтерированным.

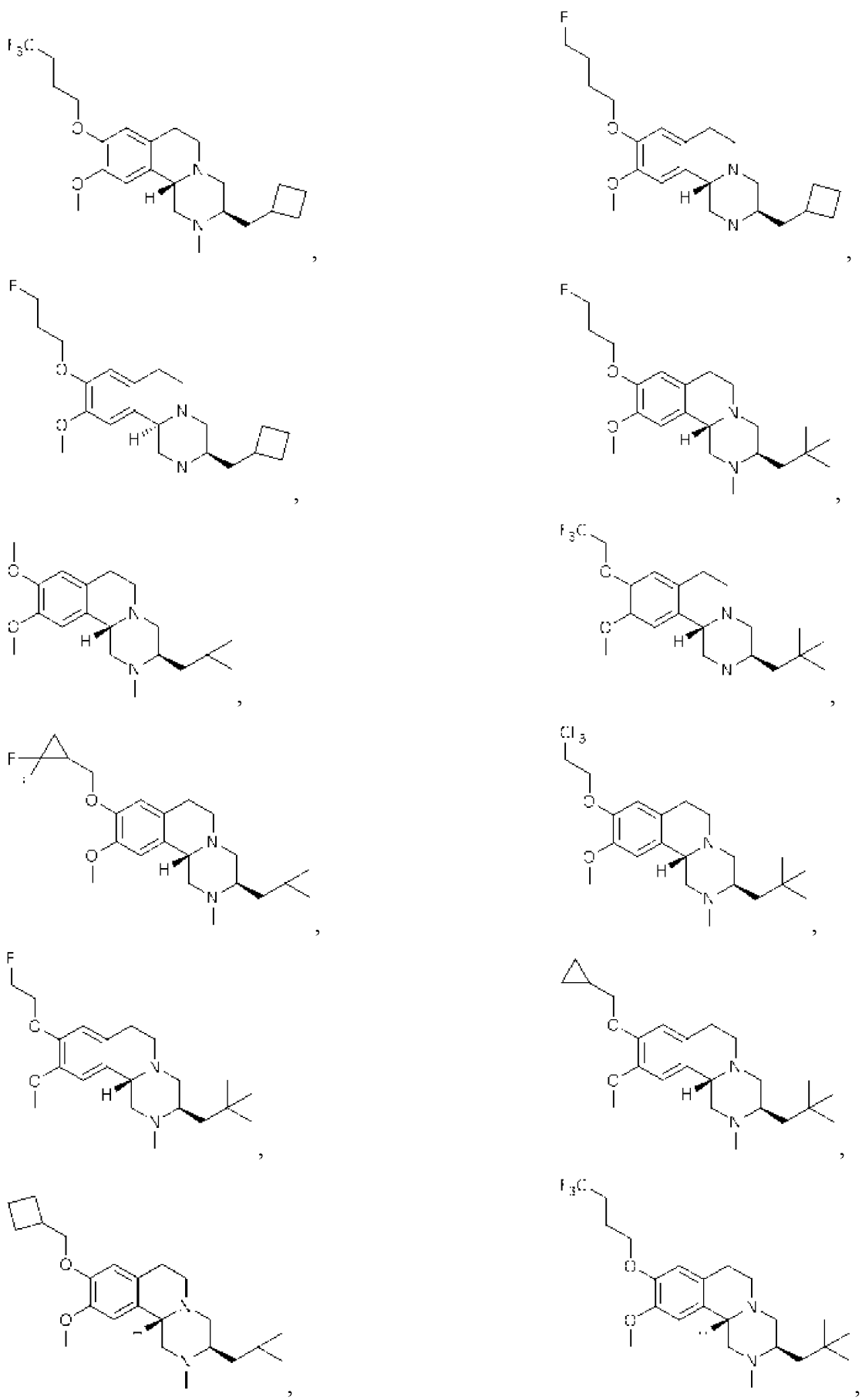
44. Соединение по п. 43, где R^1 представляет собой $-CD_3$ или $-CD_2CD_3$.

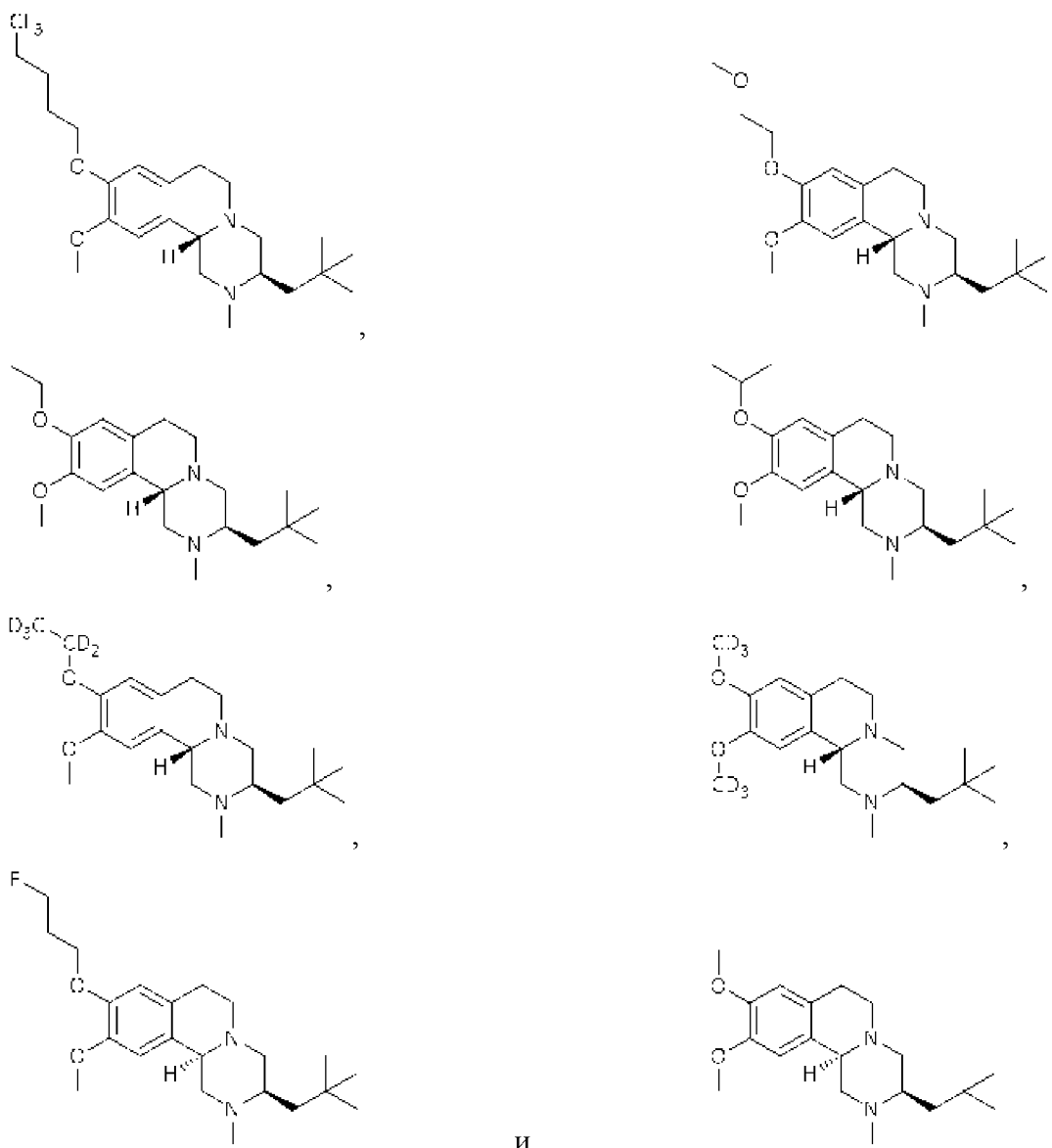
45. Соединение по п. 1, выбранное из следующих соединений и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:











46. Соединение, выбранное из 3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-2-метил-1Н,2Н,3Н,4Н,6Н,7Н,11bН-пиперазино[2,1-а]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

47. Соединение по п. 46, выбранное из (3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-2-метил-1Н,2Н,3Н,4Н,6Н,7Н,11bН-пиперазино[2,1-а]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

48. Соединение, выбранное из 9-циклопропокси-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1Н,2Н,3Н,4Н,6Н,7Н,11bН-пиперазино[2,1-а]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

49. Соединение по п. 48, выбранное из (3R,11bS)-9-циклопропокси-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

50. Соединение, выбранное из 3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-9-(2,2,2-трифторэтоксигруппы)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

51. Соединение по п. 50, выбранное из (3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-9-(2,2,2-трифторэтоксигруппы)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

52. Соединение, выбранное из 3-(2,2-диметилпропил)-9-этоксигруппы-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

53. Соединение по п. 52, выбранное из (3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-этоксигруппы-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

54. Соединение, выбранное из 3-(2,2-диметилпропил)-9,10-бис(метокси-d₃)-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

55. Соединение по п. 54, выбранное из (3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-бис(метокси-d₃)-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

56. Соединение, выбранное из 10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-(2,2,2-трифторэтоксигруппы)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

57. Соединение по п. 56, выбранное из (3R,11bS)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-(2,2,2-трифторэтокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

58. Соединение, выбранное из 10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

59. Соединение по п. 58, выбранное из (3R,11bS)-10-метокси-2-метил-3-(2-метилпропил)-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

60. Соединение, выбранное из 3-(2,2-диметилпропил)-9-(3-фторпропокси)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

61. Соединение по п. 60, выбранное из (3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(3-фторпропокси)-10-метокси-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

62. Соединение, выбранное из 3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

63. Соединение по п. 60, выбранное из (3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метокси-2-метил-9-(3,3,3-трифторпропокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолина и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

64. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений по любому из пп. 1-63 в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами и/или разбавителями.

65. Способ лечения неврологического или психического заболевания или расстройства, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-63 или фармацевтической композиции по п. 64.

66. Применение соединения по любому из пп. 1-63 для получения лекарственного средства для применения в лечении неврологического или психического заболевания или расстройства.

67. Соединение по любому из пп. 1-63 или фармацевтическая композиция по п. 64 для применения в способе лечения организма человека или животного с помощью терапии.

68. Соединение по любому из пп. 1-63 или фармацевтическая композиция по п. 64 для применения в способе лечения неврологического или психического заболевания или расстройства в организме человека или животного с помощью терапии.

69. Способ по п. 65, применение по п. 66, соединение по п. 68 или фармацевтическая композиция по п. 68, причем неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой гиперкинетическое расстройство движения, расстройство настроения, биполярное расстройство, шизофрению, шизоаффективное расстройство, манию при расстройствах настроения, депрессию при расстройствах настроения, рефрактерное к лечению обсессивно-компульсивное расстройство, ассоциированную с синдромом Леша-Нихена неврологическую дисфункцию, ассоциированное с болезнью Альцгеймера тревожное возбуждение, синдром ломкой X-хромосомы или синдром тремора/атаксии, ассоциированных с ломкой X-хромосомой, расстройство аутистического спектра, синдром Ретта или хореоакантоцитоз.

70. Способ по п. 65, применение по п. 66, соединение по п. 68 или фармацевтическая композиция по п. 68, причем неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой гиперкинетическое расстройство движения.

71. Способ по п. 70, применение по п. 70, соединение по п. 70 или фармацевтическая композиция по п. 70, причем гиперкинетическое расстройство движения представляет собой позднюю дискинезию.

72. Способ по п. 70, применение по п. 70, соединение по п. 70, или фармацевтическая композиция по п. 70, причем гиперкинетическое расстройство движения представляет собой синдром Туретта.

73. Способ по п. 70, применение по п. 70, соединение по п. 70, или фармацевтическая композиция по п. 70, причем гиперкинетическое расстройство движения представляет собой болезнь Гентингтона.

74. Способ по п. 70, применение по п. 70, соединение по п. 70, или фармацевтическая композиция по п. 70, причем гиперкинетическое расстройство движения представляет собой тики.

75. Способ по п. 70, применение по п. 70, соединение по п. 70, или фармацевтическая композиция по п. 70, причем гиперкинетическое расстройство движения представляет собой хорею, ассоциированную с болезнью Гентингтона.

76. Способ по п. 70, применение по п. 70, соединение по п. 70 или фармацевтическая композиция по п. 70, причем гиперкинетическое расстройство движения представляет собой атаксию, хорею, дистонию, гемифациальный спазм, болезнь Гентингтона, миоклонус, синдром беспокойных ног или треморы.

77. Способ по п. 65, применение по п. 66, соединение по п. 68, или фармацевтическая композиция по п. 68, причем неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой ограниченные и повторяющиеся формы поведения, ассоциированные с расстройством аутистического спектра (РАС).

78. Способ по п. 65, применение по п. 66, соединение по п. 68 или фармацевтическая композиция по п. 68, причем неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой навязчивые идеи и компульсии у частично отвечающих

или не отвечающих на лечение (или полностью рефрактерных) пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР).

79. Способ по п. 78, применение по п. 78, соединение по п. 78, или фармацевтическая композиция по п. 78, причем соединение по любому из пп. 1-63 или фармацевтическую композицию по п. 64 вводят в качестве адъюнктивной терапии антидепрессантом.

80. Способ по п. 65, применение по п. 66, соединение по п. 68 или фармацевтическая композиция по п. 68, причем неврологическое или психическое заболевание или расстройство представляет собой биполярное расстройство I типа.

81. Способ по п. 80, применение по п. 80, соединение по п. 80 или фармацевтическая композиция по п. 80, причем соединение по любому из пп. 1-63 или фармацевтическую композицию по п. 64 вводят в качестве монотерапии.

82. Способ по п. 80 или 81, применение по п. 80 или 81, соединение по п. 80 или 81 или фармацевтическая композиция по п. 80 или 81, причем соединение по любому из пп. 1-63 или фармацевтическую композицию по п. 64 вводят в качестве поддерживающей терапии.

83. Способ получения композиции, включающий смешивание соединения по любому из пп. 1-63 и одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и/или разбавителей.