

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092750 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.05.13

(51) Int. Cl. A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.06.13

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

(31) 62/684,935

(32) 2018.06.14

(33) US

(86) PCT/US2019/037046

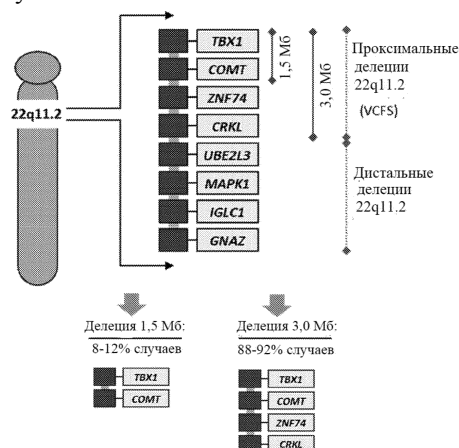
(87) WO 2019/241555 2019.12.19

(71) Заявитель:
НЬЮРОКРАЙН БАЙОСАЙЕНСИЗ,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
О'Брайан Кристофер Ф., Харриотт
Николь (US)

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

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения психических расстройств, относящихся к синдрому делеции 22q11.2, а также к способам отбора субъекта для лечения ингибитором VMAT2. Способы согласно настоящему изобретению предусматривают введение ингибитора VMAT2 субъекту, нуждающемуся в этом.



A1

202092750

202092750

A1

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

ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение в общем относится к соединениям ингибиторам VMAT2, композициям и способам, относящимся к ним.

Синдром делеции 22q11.2 (22q11.2 DS) также известен как велокардиофациальный синдром ("VCFS"), синдром Ди Георге, CATCH 22, и более редко упоминается как последовательность Ди Георге, микроделеция 22q11.2, моносомия 22q11, синдром конотрункальных и лицевых аномалий, синдром Седлакова, синдром Шпринцена, синдром Такао или кардиофациальный синдром. Это аутосомно-доминантное генетическое заболевание, возникающее в результате делеции генов на хромосоме 22 в полосе q11.2. Приблизительно у 90% людей с VCFS есть делеция 3 Мб с делецией двух генов, COMT и TBX1, которые специфически связаны с VCFS (см. Фиг. 1). Только приблизительно 10% людей имеют делецию меньше 1,5 Мб, которая также обычно включает в себя делецию TBX1 и COMT. Однако не все гены, связанные с VCFS, были идентифицированы.

COMT является ключевым ферментом для регулирования соединений катехола, включая дофамин, адреналин и норэпинефрин. У индивидуумов с VCFS мРНК гена COMT, экспрессия белка COMT и ферментативная активность меньше приблизительно на 50% по сравнению с нормальными субъектами. Характерные поведенческие проявления VCFS могут быть связаны с дисрегуляцией дофамина в результате гаплонедостаточности COMT. Однако она может усугубляться наличием аллеля COMT низкой активности, что приводит к дальнейшей дисрегуляции у пациентов с VCFS. COMT содержит общий функциональный полиморфизм Val158Met (rs4680), который приводит к изменениям ферментативной активности. Индивидуумы с VCFS, у которых есть единственная копия аллеля Met, имеют заметно низкую активность COMT. По сравнению со взрослыми с VCFS, несущими аллель Val гена COMT, у тех, кто имеет аллель Met, имеется склонность к повышенному риску психических расстройств, других психоневрологических синдромов и более тяжелого когнитивного расстройства.

Несмотря на фенотипические вариации, у большинства пациентов с VCFS есть несколько отличительных признаков, включая физические и связанные с небом особенности, а также когнитивные и нейропсихиатрические особенности. Психиатрические фенотипы синдрома хорошо описаны в литературе, и у пораженных индивидуумов значительно выше частота различных психических расстройств, обнаруживаемых в общей

популяции. Ранние исследования неизменно показывали распространенность расстройств шизофренического спектра выше средней. Хотя шизофреническое расстройство чаще всего связано с VCFS, приблизительно 60% пациентов соответствуют диагностическим критериям других психических расстройств, включая психотические расстройства, ADHD, расстройства настроения, тревогу и расстройства аутистического спектра.

Руководства по лечению шизофрении при VCFS в настоящее время такие же, как и руководства по лечению идиопатической шизофрении, и индивидуумам с VCFS обычно назначают психиатрические лекарственные средства. Однако пациенты с VCFS имеют повышенную вероятность неврологических побочных эффектов при терапии антипсихотическими средствами. Кроме того, дисрегуляция дофамина, связанная с гаплонедостаточностью гена COMT, может снизить клинический ответ на психиатрические лекарственные средства. Пациенты также могут быть более уязвимы к побочным эффектам, таким как обусловленная действием лекарственного средства сердечная аритмия, и вызванная ей высокая частота сердечно-сосудистых аномалий.

Несмотря на успехи, достигнутые в этой области, сохраняется потребность в улучшенных способах лечения психических расстройств и отбора субъектов для лечения с помощью ингибитора VMAT2. Настоящее изобретение удовлетворяет эти и другие потребности, как очевидно из следующего описания.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к способу отбора субъекта для лечения ингибитором VMAT2, предусматривающему:

определение страдает ли субъект синдромом делеции 22q11.2 и

введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту, если субъект определен как страдающий синдромом делеции 22q11.2.

Настоящее изобретение также относится к способу отбора субъекта для лечения ингибитором VMAT2, предусматривающему:

определение страдает ли субъект гаплонедостаточностью COMT и

введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту, если субъект определен как страдающий гаплонедостаточностью COMT.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения психического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему:

введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает гаплонедостаточностью COMT.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения психического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему:

введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту, где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает синдромом делеции 22q11.2.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения психического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему:

определение страдает ли субъект гаплонедостаточностью COMT и введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту, если субъект определен как страдающий гаплонедостаточностью COMT.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения психического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему:

определение страдает ли субъект синдромом делеции 22q11.2 и введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту, если субъект определен как страдающий синдромом делеции 22q11.2.

Краткое описание чертежей

На Фиг. 1 проиллюстрирована генетическая основа VCFS, в частности те делеции, которые являются обычным явлением при VCFS.

На Фиг. 2 приведена технологическая схема получения капсул валбеназина с высокой загрузкой лекарственного средства (80 мг).

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Терминам, которые конкретно не определены в настоящем документе, следует придавать значения, которые будут даны им специалистом в данной области техники в свете раскрытия и контекста. Однако в контексте настоящего изобретения, если не указано иное, термины имеют указанное значение.

В последующем описании изложены определенные конкретные детали для того, чтобы обеспечить полное понимание различных вариантов осуществления. Однако специалисту в данной области техники понятно, что соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены и использованы без этих деталей. В других случаях хорошо известные структуры не были показаны или подробно описаны для того, чтобы избежать излишнего описания вариантов осуществления, затрудняющего понимание. Если из контекста не следует иное, во всем описании и формуле изобретения слово «содержать» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий», следует толковать в открытом,

включающем смысле, то есть как «включая без ограничения». Кроме того, термин «содержащий» (и связанные с ним термины, такие как «содержать» или «содержит», или «имеющий», или «включающий») не предназначен для исключения того, что в других определенных вариантах осуществления, например, варианте осуществления любой композиции вещества, композиция, способ или процесс или тому подобное, описанные в настоящем документе, могут «состоять из» или «состоять по существу из» описанных признаков. Заголовки, приведенные в настоящем документе, предназначены только для удобства и не интерпретируют объем или значение заявленных вариантов осуществления.

Ссылка во всем этом 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, появление фраз «в одном варианте осуществления» или «в варианте осуществления» в различных местах настоящего описания не обязательно относится к одному и тому же варианту осуществления. Кроме того, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в одном или нескольких вариантах осуществления.

Кроме того, как используется в настоящем описании и приложенной формуле изобретения, формы единственного числа включают ссылку на множественное число, если содержание явно не указывает иное. Таким образом, например, ссылка на «животное, отличное от человека» может относиться к одному или нескольким животным, отличным от человека, или к множеству таких животных, а ссылка на «клетку» или конкретную «клетку» включает ссылку на одну или несколько клеток и их эквиваленты (например, множество клеток), известные специалистам в данной области техники, и так далее. Когда стадии способа описаны или заявлены, и стадии описаны как происходящие в определенном порядке, описание первой стадии, происходящей (или выполняемой) «до» (т.е. перед) второй стадии, имеет то же значение, если она повторно указана, чтобы указать, что вторая стадия происходит (или выполняется) «после» первой стадии.

В контексте настоящего изобретения термин «приблизительно» при ссылке на число или числовой диапазон означает, что указанное число или числовой диапазон является приближением в пределах экспериментальной изменчивости (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и, таким образом, число или числовой диапазон могут варьироваться от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона. Также следует отметить, что термин «или» в общем используется в том смысле, в котором он включает «и/или», если из содержания явно не следует иное. Термин «по меньшей мере один», например, когда 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».

В контексте настоящего изобретения «VMAT2» относится к изоформе 2 везикулярного моноаминного переносчика человека, интегральному мембранному белку, который действует как переносчик моноаминов, в частности нейромедиаторов, таких как дофамин, норэпинефрин, серотонин и гистамин, из клеточного цитозоля в синаптические везикулы.

В контексте настоящего изобретения «ингибитор VMAT2», «ингибирует VMAT2» или «ингибирование VMAT2» относится к способности соединения, раскрытого в настоящем документе, изменять функцию VMAT2. Ингибитор VMAT2 может блокировать или уменьшать активность VMAT2 посредством образования обратимой или необратимой ковалентной связи между ингибитором и VMAT2 или посредством образования нековалентно связанного комплекса. Такое ингибирование может проявляться только в определенных типах клеток или может зависеть от конкретного биологического события. Термин «ингибитор VMAT2», «ингибирует VMAT2» или «ингибирование VMAT2» также относится к изменению функции VMAT2 посредством уменьшения вероятности образования комплекса между VMAT2 и природным субстратом. В примере 2 в настоящем документе приведены способы определения аффинностей связывания VMAT2 (K_i). Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 имеет K_i для VMAT2 менее приблизительно 1000 нМ. Согласно некоторым вариантам осуществления, ингибитор VMAT2 имеет K_i для VMAT2 менее приблизительно 100 нМ. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 имеет K_i для VMAT2 менее приблизительно 20 нМ. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 имеет K_i для VMAT2 менее приблизительно 10 нМ. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 имеет K_i для VMAT2 от приблизительно 1 нМ до приблизительно 1000 нМ, от приблизительно 1 нМ до приблизительно 100 нМ или от приблизительно 1 нМ до приблизительно 10 нМ.

Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой соединение, которое ингибирует активность VMAT2 преимущественно по сравнению с другими моноаминовыми рецепторами. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой соединение, которое ингибирует активность VMAT2 преимущественно по сравнению с VMAT1. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой соединение, которое является приблизительно в 10 раз более селективным в отношении VMAT2 по сравнению с VMAT1. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 представляет

собой соединение, которое является приблизительно в 3 раза, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 10 раз, приблизительно в 15 раз или приблизительно в 20 раз более селективным в отношении VMAT2 по сравнению с VMAT1, как вычислено посредством измерения аффинностей связывания (K_i) (см., например, Пример 2).

Субъект, нуждающийся в композициях и способах, описанных в настоящем документе, включает субъекта, у которого специалист в области медицины и психиатрии диагностировал неврологические и/или психиатрические заболевания и расстройство. Субъектом (пациентом), подлежащим лечению, может быть млекопитающее, включая человека или примата, отличного от человека. Млекопитающим может быть домашнее животное, такое как кошка или собака.

Как понятно специалисту в области медицины термины «лечить» и «лечение» относятся к лечению заболевания, расстройства или состояния у субъекта (т.е. пациента) (см., например, Stedman's Medical Dictionary). Термины «лечение» и «лечить» охватывают как превентивное, то есть профилактическое, так и терапевтическое, то есть радикальное и/или паллиативное лечение. Таким образом, термины «лечение» и «лечить» включают терапевтическое лечение пациентов с уже развитым заболеванием, в частности, в явном виде. Терапевтическое лечение может быть симптоматическим лечением с целью облегчения симптомов конкретного показания или каузальной терапией с целью устранения или частичного устранения причин заболевания или остановки, или замедления прогрессирования заболевания. Таким образом, композиции и способы, описанные в настоящем документе, могут быть использованы, например, в качестве терапевтического лечения в течение определенного периода времени, а также для хронической терапии. Кроме того, термины «лечение» и «лечить» включают профилактическое лечение, то есть лечение пациентов с риском развития заболевания, упомянутого выше, таким образом, снижая риск.

Терапевтический и/или профилактический эффект включает, например, улучшение клинического исхода, терапевтическое лечение и профилактические или превентивные меры, где целью является предотвращение или замедление, или задержка (уменьшение) нежелательного физиологического изменения или нарушения, или предотвращение или замедление, или задержка (уменьшение) развития или тяжести такого нарушения. Профилактическое введение композиции согласно настоящему изобретению можно начать при первом лечении лекарственными средствами, блокирующими дофаминовый рецептор, такими как нейролептики. Как указано в настоящем описании, благоприятные или желаемые клинические результаты лечения субъекта включают без ограничения снижение, уменьшение или облегчение симптомов, которые возникают или связаны с заболеванием,

состоянием или расстройством, подлежащим лечению, уменьшение возникновения симптомов, улучшение качества жизни, более длительное состояние без заболевания (т.е. снижение вероятности или склонности субъекта к появлению симптомов, на основании которых производится диагностика заболевания), уменьшение степени заболевания, стабилизированное (то есть не ухудшающееся) состояние заболевания, задержка или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение болезненного состояния, и ремиссию (или частичную или полную), либо обнаруживаемую, либо не обнаруживаемую, и/или общую выживаемость. «Лечение» также может означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью, если пациент не получал лечение. Субъекты, нуждающиеся в лечении, включают тех, кто уже имеет состояние или расстройство, а также субъекты, предрасположенные иметь или с риском развития заболевания, состояния или расстройства, и тех, у которых заболевание, состояние или расстройство должны быть предотвращены (т.е. уменьшение вероятности возникновения заболевания, расстройства или состояния). Терапевтически эффективное количество одного из ингибиторов VMAT2, описанных в настоящем документе, представляет собой количество ингибитора VMAT2, которое обеспечивает статистически или клинически значимую терапевтическую и/или профилактическую пользу субъекту, подлежащему лечению.

В контексте настоящего изобретения «расстройство шизофренического спектра» относится к нейропсихиатрическому расстройству, выбранному из шизофрении, шизоаффективного расстройства, бредового расстройства и кататонии.

Шизофрения представляет собой психическое расстройство, характеризующееся серьезными нарушениями мышления, восприятия, эмоций и поведения. Согласно DSM-5 для постановления диагноза шизофрении субъект должен демонстрировать как эпизод психотического характера, так и два дополнительных симптома в течение большей части одного месяца, и симптомы должны оказывать значительное влияние на социальное или профессиональное функционирование в течение по меньшей мере шести месяцев. «Двумя дополнительными симптомами» могут быть бредовые идеи, галлюцинации, неорганизованная речь или негативная симптоматика, или сильно дезорганизованное или кататоническое поведение. Если бредовые идеи или галлюцинации являются тяжелыми, для постановки диагноза может быть достаточно только одного симптома.

Шизоаффективное расстройство характеризуется аномальными мыслительными процессами и нерегулируемыми эмоциями. У человека с этим расстройством есть признаки как шизофрении, так и расстройства настроения (либо биполярное расстройство, либо депрессия), но они не соответствуют строго диагностическим критериям ни того, ни

другого. Биполярный подтип отличается симптомами маниакального синдрома, гипоманиакального синдрома или смешанными эпизодами, депрессивный подтип отличается только симптомами депрессии. Общие симптомы шизоаффективного расстройства включают галлюцинации, параноидальные иллюзии и неорганизованность речи и мышления. DSM-5 отличает шизоаффективное расстройство от психотической депрессии или психотического биполярного расстройства посредством дополнительного требования, состоящего в том, что психотическое состояние должно длиться не менее двух непрерывных недель без симптомов настроения (хотя в это время человек может находиться в легкой депрессии). Необходимо пережить два эпизода психоза (увеличение по сравнению с одним эпизодом в DSM-IV), чтобы такой диагноз был поставлен субъекту.

Бредовое расстройство представляет собой психиатрическое состояние, при котором человек появляются бредовые идеи, но которое не сопровождается галлюцинациями, расстройством мышления, расстройством настроения или значительным выравниванием аффекта. Существует семь подтипов бредового расстройства: эротоманический тип (эротоманиакальный синдром), грандиозный тип, ревнивый тип, персекуторный тип, соматический тип, смешанный тип и неуказанный тип.

В контексте настоящего изобретения «тревожное расстройство» относится к хроническому состоянию, характеризующемуся чрезмерным и постоянным чувством опасения, и может включать физические симптомы, такие как потливость, сердцебиение и состояние стресса. Тревожное расстройство включает общее тревожное расстройство, паническое расстройство, специфические фобии, агорафобию, социальное тревожное расстройство и тревожное расстройство, вызванное разлукой.

В контексте настоящего изобретения «расстройство настроения» относится к категории заболеваний, которые описывают серьезное изменение настроения. Заболевания при расстройстве настроения включают: большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство (маниакальный синдром - эйфорическое, гиперактивное, чрезмерно раздутое эго, нереалистичный оптимизм), устойчивое депрессивное расстройство (длительная депрессия низкой степени), циклотимию (легкая форма биполярного расстройства) и SAD (сезонное аффективное расстройство).

В контексте настоящего изобретения «монотерапия» относится к введению одного активного или терапевтического соединения субъекту, нуждающемуся в этом. Согласно некоторым вариантам осуществления монотерапия будет включать введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе. Монотерапию можно противопоставить комбинированной терапии, при которой вводят

комбинацию нескольких активных соединений, например, где каждый компонент комбинации присутствует в терапевтически эффективном количестве.

В контексте настоящего изобретения «поддерживающая терапия» относится к лечению, которое назначают пациентам, чтобы позволить им, например, оставаться в ремиссии, поддерживать свое здоровье в безболезненном или ограниченном состоянии. Поддерживающие лекарственные средства обычно принимают в течение длительного периода времени.

В контексте настоящего изобретения «вспомогательная терапия» относится к лечению, которое используют в сочетании с первичным лечением, и его цель состоит в помощи первичному лечению. Вспомогательная терапия представляет собой терапию, которую проводят совместно. Например, если лечат обсессивно-компульсивное расстройство, первичной терапией может быть, например, антидепрессант, а совместное введение соединения, описанного в настоящем документе, будет рассматриваться как вспомогательная терапия.

В контексте настоящего изобретения «совместно вводимый» и «совместное введение» и их варианты означают введение по меньшей мере двух лекарственных средств пациенту либо последовательно, либо одновременно, либо в свою очередь близко по времени друг к другу (например, в течение одного дня, или недели, или периода времени, равно 30 дней, или достаточно близко, чтобы каждое из по меньшей мере двух лекарственных средств могло быть одновременно обнаружено в плазме крови). При совместном введении два или более активных агента могут входить в состав одной и той же композиции или могут вводиться в виде отдельных составов. Это также может быть названо в настоящем документе как «совместное» введение или его варианты.

В контексте настоящего изобретения «корректировка введения», «изменение введения», «корректировка дозирования» или «изменение дозирования» эквивалентны и означают постепенное снижение, уменьшение или увеличение дозы вещества, прекращение введения вещества пациенту или замену вещества другого активный агента на вещество.

В контексте настоящего изобретения «введение пациенту» относится к процессу введения композиции или лекарственной формы пациенту посредством признанных в данной области техники средств введения.

В контексте настоящего изобретения термин «расстройство» в общем является синонимом и используется взаимозаменяемо с терминами «заболевание», «синдром» и «состояние» (в контексте медицинского состояния), поскольку все они отражают ненормальное состояние организма человека или животного, или одной из его частей,

которое нарушает нормальное функционирование и обычно проявляется отличительными признаками и симптомами.

В контексте настоящего изобретения «доза» означает измеренное количество активного агента, которое пациент должен принять за один раз. Согласно определенным вариантам осуществления, где активный агент (т.е. ингибитор VMAT2) не является свободным основанием или свободной кислотой, количество является молярным эквивалентом соответствующего количества свободного основания или свободной кислоты. Например, часто лекарственное средство упаковывают в форме фармацевтически приемлемой соли, например, валбеназин дитозилат, и доза для эффективности относится к массе молярного эквивалента соответствующего свободного основания валбеназина. В качестве примера, 73 мг валбеназин тозилата является молярным эквивалентом 40 мг свободного основания валбеназина. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 вводят при ежедневной дозе от приблизительно 5 мг до приблизительно 160 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 вводят при ежедневной дозе приблизительно 5 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 вводят при ежедневной дозе приблизительно 20 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 вводят при ежедневной дозе приблизительно 40 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 вводят при ежедневной дозе приблизительно 60 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 вводят при ежедневной дозе приблизительно 80 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 вводят при ежедневной дозе приблизительно 100 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 вводят при ежедневной дозе приблизительно 120 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 вводят при ежедневной дозе приблизительно 140 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 вводят при ежедневной дозе приблизительно 160 мг.

В контексте настоящего изобретения «режим дозирования» означает дозу активного агента, принимаемую пациентом в первый раз, и интервал (временной или симптоматический), в течение которого любые последующие дозы активного агента принимаются пациентом, например, от приблизительно 20 до приблизительно 160 мг один раз в день, например, приблизительно 20, приблизительно 40, приблизительно 60, приблизительно 80, приблизительно 100, приблизительно 120 или приблизительно 160 мг один раз в день. Дополнительные дозы активного агента могут отличаться от дозы, принятой в первый раз.

В контексте настоящего изобретения «эффективное количество» и «терапевтически эффективное количество» агента, соединения, лекарственного средства, композиции или комбинации представляет собой количество, которое нетоксично и эффективно для получения некоторого желаемого терапевтического эффекта при введении субъекту или пациенту (например, субъекту-человеку или пациенту). Точное терапевтически эффективное количество для субъекта может зависеть, например, от размера и состояния здоровья субъекта, природы и степени состояния, терапевтических средств или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения, и других переменных, известных специалистам в данной области техники. Эффективное количество для данного случая определяют обычными экспериментами, и его определение находится в компетенции клинициста.

В контексте настоящего изобретения «информирование» означает ссылку на опубликованный материал или предоставление опубликованного материала, например, предоставление активного агента с опубликованным материалом пользователю, или устное представление информации, например, посредством презентации на семинаре, конференции или другой образовательной презентации, посредством разговора между торговым представителем фармацевтической продукции и медицинским работником или посредством разговора между медицинским работником и пациентом, или демонстрацию предполагаемой информации пользователю с целью понимания.

В контексте настоящего изобретения «маркировка» означает все этикетки или другие средства письменной, печатной, графической, электронной, устной или демонстрационной коммуникации, которые имеются на фармацевтическом продукте или лекарственной форме или сопровождают такой фармацевтический продукт или лекарственную форму.

В контексте настоящего изобретения «медицинский работник» означает работника в области здравоохранения, который может нуждаться или использовать информацию относительно активного агента, включая его лекарственную форму, включая информацию о безопасности, эффективности, дозировании, введении или фармакокинетике. Примеры медицинских работников включают врачей, фармацевтов, фельдшеров, медсестер, помощников, опекунов (которые могут включать членов семьи или попечителей), работников скорой медицинской помощи и ветеринаров.

В контексте настоящего изобретения «пациент», или «индивидуум», или «субъект» означает млекопитающее, включая человека, для которого или которому требуется терапия, и в общем относится к реципиенту терапии.

В контексте настоящего изобретения «вкладыш в упаковку для пациента» означает информацию для пациентов о том, как безопасно использовать фармацевтический продукт, и является частью маркировки, одобренной FDA. Этот вкладыш представляет собой расширение профессиональной маркировки фармацевтического продукта, может быть передан пациенту при выдаче продукта и предоставляет ориентированную на потребителя информацию о продукте на непрофессиональном языке, например, может описывать преимущества, риски, как распознать риски, дозировку или введение.

В контексте настоящего изобретения «информация о лекарственном средстве для пациента» означает одобренную FDA для пациентов маркировку фармацевтического продукта, соответствующую спецификациям, изложенным в 21 CFR 208, и другим применимым правилам, которая содержит информацию для пациентов о том, как безопасно использовать фармацевтический продукт. Информация о лекарственном средстве для пациента является точной с научной точки зрения, основана на утвержденной профессиональной маркировке фармацевтического продукта согласно 21 CFR 201.57 и не противоречит ей, но язык не обязательно должен быть идентичным разделам утвержденной маркировки, которым она соответствует. Для фармацевтического продукта обычно имеется информация о лекарственном средстве для пациента со специальной информацией по управлению рисками.

В контексте настоящего изобретения «продукт» или «фармацевтический продукт» означает лекарственную форму активного агента плюс опубликованный материал и необязательно упаковку.

В контексте настоящего изобретения «вкладыш в продукт» означает профессиональную маркировку (информацию о назначении) для фармацевтического продукта, вкладыш в упаковку для пациента в отношении фармацевтического продукта или информацию о лекарственном средстве для пациента в отношении фармацевтического продукта.

В контексте настоящего изобретения «профессиональная маркировка» или «информация о назначении» означает официальное описание фармацевтического продукта, утвержденное регулирующим органом (например, FDA или EMEA), регулирующим маркетинг фармацевтического продукта, которое включает краткое изложение важной научной информации, необходимой для безопасного и эффективного использования лекарственного средства, как например, показания и использование, дозировка и введение, кто должен его принимать, нежелательные явления (побочные эффекты), инструкции по применению для особых групп населения (беременные женщины, дети, пожилые люди и т.д.), информация о безопасности для пациента и тому подобное.

В контексте настоящего изобретения «опубликованный материал» означает носитель, предоставляющий информацию, в том числе печатный носитель, аудионоситель, визуальный или электронный носитель, например, флаер, рекламное объявление, вкладыш в продукт, печатную этикетку, веб-сайт в среде Интернет, веб-страницу в среде Интернете, всплывающее окно в среде Интернете, радио- или телетрансляцию, компакт-диск, DVD, аудиозапись или другой записывающий или электронный носитель.

В контексте настоящего изобретения «алкенил» относится к радикальной группе с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь, имеющей от двух до двенадцати атомов углерода, предпочтительно от двух до восьми атомов углерода, и которая присоединена к остальной части молекулы простой связью. Иллюстративные алкенилы с прямой и разветвленной цепью включают этиленил, пропиленил, 1-бутенил, 2-бутенил, изобутиленил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-метил-1-бутенил, 2-метил-2-бутенил, 2,3-диметил-2-бутенил и тому подобное, тогда как иллюстративные алкинилы с прямой и разветвленной цепью включают ацетиленил, пропирил, 1-бутирил, 2-бутирил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-метил-1-бутирил и тому подобное.

В контексте настоящего изобретения «алкил» относится к радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящему только из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенности, имеющему от одного до двенадцати атомов углерода, от одного до восьми атомов углерода или от одного до шести атомов углерода, или от одного до четырех атомов углерода, и который присоединен к остальной части молекулы простой связью, например, метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметилэтил (трет-бутил), 3-метилгексил, 2-метилгексил и тому подобное.

В контексте настоящего изобретения «низший алкил» относится к радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящему только из атомов углерода и водорода, насыщенному или ненасыщенному, имеющему от одного до восьми атомов углерода (C1-8) или согласно более конкретному варианту осуществления от одного до шести атомов углерода (C1-6), или согласно более конкретному варианту осуществления от одного до четырех атомов углерода (C1-4), который присоединен к остальной части молекулы простой связью. Полностью насыщенные низшие алкилы включают без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 2,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил и тому подобное. Ненасыщенные низшие алкилы включают без ограничения любые из перечисленных выше насыщенных низших алкилов, содержащие по меньшей мере одну

двойную связь между соседними атомами углерода, как например, этенил, проп-1-енил, бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и тому подобное.

В контексте настоящего изобретения «арил» относится к радикалу углеводородной кольцевой системы, содержащему водород, от 6 до 18 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Арильный радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Арильные радикалы включают без ограничения арильные радикалы, представляющие собой производные ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, аs-индацена, s-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плеядена, пирена и трифенилена. Согласно одному варианту осуществления арил представляет собой фенил или нафтил, а согласно другому варианту осуществления представляет собой фенил.

В контексте настоящего изобретения «аралкил» относится к радикалу формулы $-R_b R_c$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено в настоящем документе, и R_c представляет собой один или несколько арильных радикалов, как определено в настоящем документе, например, бензил, дифенилметил и тому подобное.

В контексте настоящего изобретения «карбоциклил» относится к стабильному 3-18-ти членному ароматическому или неароматическому кольцевому радикалу, который состоит из от 3 до 18 атомов углерода. Если иное не указано в описании, карбоциклический радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, и может быть частично или полностью насыщенным. Неароматические карбоциклические радикалы включают циклоалкил, а ароматические карбоциклильные радикалы включают арил.

В контексте настоящего изобретения «циклоалкил» относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, который может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, содержащие от трех до пятнадцати атомов углерода, предпочтительно от трех до десяти атомов углерода, и который является насыщенным или ненасыщенным и присоединен к остальной части молекулы простой связью. Моноциклические радикалы включают, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические радикалы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, 7,7-диметилбицикло-[2.2.1]гептан и тому подобное.

В контексте настоящего изобретения «низший циклоалкил» относится к неароматическому моноциклическому углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, имеющему от трех до восьми атомов углерода, или согласно более конкретному варианту осуществления от трех до шести атомов углерода (C3-6), или согласно более конкретному варианту осуществления три или четыре атома углерода (C₃ или C₄), который является насыщенным или ненасыщенным и присоединен к остальной части молекулы простой связью. Такие радикалы включают без ограничения циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил.

В контексте настоящего изобретения «циклоалкилалкил» относится к радикалу формулы $-R_b$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено в настоящем документе, и R_c представляет собой один или несколько циклоалкильных радикалов, как определено в настоящем документе.

В контексте настоящего изобретения «низший алкокси» относится к радикалу – O(низший алкил), где низший алкил имеет значение, как определено выше.

В контексте настоящего изобретения «циано» относится к радикалу –CN.

В контексте настоящего изобретения «галоген» относится к бром, хлору, фтору или иоду.

В контексте настоящего изобретения «гетероарил» означает ароматическое гетероциклическое кольцо, состоящее из 5-10-ти членов и имеющее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, и в котором гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и содержащее по меньшей мере 1 атом углерода, включая как моно-, так и бициклические кольцевые системы. Иллюстративные гетероарилы включают (без ограничения) фурил, бензофуранил, тιοфенил, бензотиофенил, пирролил, индолил, изоиндолил, азаиндолил, пиридил, хинолинил, изохинолинил, оксазолил, изооксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, бензоксазолил, пиразолил, имидазолил, бензимидазолил, тиазолил, бензотиазолил, изотиазолил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил, циннолинил, фталазинил и хиназолинил.

В контексте настоящего изобретения «гетероарилалкил» относится к радикалу формулы $-R_bR_i$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено в настоящем документе, и R_i представляет собой гетероарильный радикал, как определено в настоящем документе.

В контексте настоящего изобретения «гетероциклил» относится к стабильному 3-18-ти членному ароматическому или неароматическому кольцевому радикалу, который состоит из от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Если в описании конкретно

не указано иное, гетероциклический радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, и атомы азота, углерода или серы в гетероциклическом радикале необязательно могут быть окислены, атом азота необязательно может быть кватернизован, и гетероциклический радикал может быть частично или полностью насыщенным. Примеры ароматических гетероциклических радикалов перечислены ниже в определении гетероарил (т.е. гетероарил является подгруппой гетероцикла). Примеры неароматических гетероциклических радикалов включают без ограничения диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксапиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, пиразолпиримидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, триоксанил, тритианил, триазинанил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил и 1, 1-диоксо-тиоморфолинил.

В контексте настоящего изобретения “гетероциклический радикал” относится к радикалу формулы $-R_bR_h$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено в настоящем документе, и R_h представляет собой гетероциклический радикал, как определено в настоящем документе, и если гетероциклический радикал представляет собой азотсодержащий гетероциклический радикал, гетероциклический радикал может быть присоединен к алкильному радикалу при атоме азота.

Что касается стереоизомеров, описанные в настоящем документе соединения могут иметь несколько хиральных (или асимметричных) центров, которые являются причиной возникновения энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомеров, которые могут быть определены с точки зрения 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, предполагается, что соединения включают геометрические изомеры *E* и *Z* (например, *цис* или *транс*). Подобным образом, если не указано иное, также охватываются все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы и все таутомерные формы. Следовательно, предполагается, что различные стереоизомеры и их смеси включают «энантиомеры», которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются не совпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга. Таким образом, соединения могут находиться в любой изомерной форме, включая рацематы, рацемические смеси, а также в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров.

Соответственно, понятно, что настоящее изобретение охватывает каждый диастереоизомер, каждый энантиомер и их смеси каждого соединения и общей формулы, раскрытых в настоящем документе, как если бы каждый из них был раскрыт индивидуально с конкретным стереохимическим обозначением для каждого хирального атома углерода. Разделение индивидуальных изомеров (как например, с помощью хиральной ВЭЖХ, перекристаллизации диастереоизомерных смесей и т.п.) или селективный синтез (как например, с помощью энантиомерного селективного синтеза и т.п.) отдельных изомеров осуществляют посредством применения различных способов, которые хорошо известны специалистам в данной области техники.

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

Понятно, что когда фраза «фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты» или фраза «фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат» используется 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 фраза «фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты» или фраза «фармацевтически приемлемый сольват или гидрат» используется при ссылке на соли, описанные в настоящем документе, она охватывает фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты таких солей.

Соединения, описанные в настоящем документе, в общем могут использоваться в виде свободной кислоты или свободного основания. Альтернативно, соединения можно использовать в форме солей присоединения кислоты или основания. Соли присоединения кислоты соединений со свободной аминогруппой могут быть получены способами, хорошо известными в данной области техники, и могут быть образованы из органических и неорганических кислот. Подходящие органические кислоты включают малеиновую, фумаровую, бензойную, аскорбиновую, янтарную, метансульфоновую, п-толуолсульфоновую, уксусную, трифторуксусную, щавелевую, пропионовую, винную, салициловую, лимонную, глюконовую, молочную, миндальную, коричную, аспарагиновую, стеариновую, пальмитиновую, гликолевую, глутаминовую и бензолсульфоновую кислоты. Подходящие неорганические кислоты включают соляную, бромистоводородную, серную, фосфорную и азотную кислоты. Соли присоединения оснований включают те соли, которые образуются с карбоксилатным анионом, и включают соли, образованные с органическими и неорганическими катионами, такими как выбранные

из щелочных и щелочноземельных металлов (например, лития, натрия, калия, магния, бария и кальция), а также ионом аммония и его замещенными производными (например, дибензиламмоний, бензиламмоний, 2-гидроксиэтиламмоний и тому подобное). Таким образом, «фармацевтически приемлемая соль» охватывает любые и все приемлемые солевые формы, включая формы моно- и дисолей.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в большом разнообразии 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 могут также образовывать сольваты с водой или другими органическими растворителями. Термин «сольват» используют в настоящем документе для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение, описанное в настоящем документе, и одну или несколько молекул фармацевтически приемлемого растворителя. Когда молекула растворителя представляет собой воду, молекулярный комплекс называют «гидратом». Такие гидраты и сольваты аналогичным образом включены в объем настоящего раскрытия.

В контексте настоящего изобретения «изотопный вариант» (или, альтернативно, «изотоп соединения» или «изотопы соединения») означает соединение, которое содержит не существующую в природе долю изотопа при одном или нескольких атомах, составляющих такое соединение. Согласно определенным вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения содержит не существующие в природе доли одного или нескольких изотопов, включая без ограничения водород (^1H), дейтерий (^2H), тритий (^3H), углерод-11 (^{11}C), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фтор-18 (^{18}F), фосфор-31 (^{31}P), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), сера-32 (^{32}S), сера-33 (^{33}S), сера-34 (^{34}S), сера-35 (^{35}S), сера-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79 (^{79}Br), бром-81 (^{81}Br), иод-123 (^{123}I), иод-125 (^{125}I), иод-127 (^{127}I), иод-129 (^{129}I) и иод-131 (^{131}I). Согласно определенным вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения находится в стабильной форме, которая является нерадиоактивной. Согласно определенным вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения содержит не существующие в природе доли одного или нескольких изотопов, включая без ограничения водород (^1H), дейтерий (^2H), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O) и кислород-18 (^{18}O). Согласно определенным вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения находится в нестабильной форме, которая является радиоактивной. Согласно

определенным вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения содержит не существующие в природе доли одного или нескольких изотопов, включая без ограничения тритий (^3H), углерод-11 (^{11}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), кислород-14 (^{14}O) и кислород-15 (^{15}O). Следует понимать, что в соединении согласно настоящему изобретению любой водород может представлять собой, например, ^2H , или любой углерод может представлять собой, например, ^{13}C , или любой азот может представлять собой, например, ^{15}N , или любой кислород может представлять собой, например, ^{18}O , когда это возможно по мнению специалиста в данной области техники. Согласно определенным вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения содержит не существующую в природе долю дейтерия.

Что касается соединений согласно настоящему изобретению, когда конкретное положение атома обозначено как содержащее дейтерий или «D», или «d», понятно, что содержание дейтерия в этом положении существенно больше, чем распространённость в природе дейтерия, которая составляет приблизительно 0,015%. Положение, обозначенное как содержащее дейтерий, обычно имеет минимальный коэффициент изотопного обогащения, равный согласно определенному варианту осуществления по меньшей мере 1000 (15% включения дейтерия), по меньшей мере 2000 (30% включения дейтерия), по меньшей мере 3000 (45% включения дейтерия), по меньшей мере 3500 (52,5% включения дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% включения дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включения дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включения дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включения дейтерия) в каждом положении, обозначенном дейтерием. Изотопное обогащение соединений согласно настоящему изобретению может быть определено с использованием обычных аналитических методов, известных специалисту в данной области техники, включая масс-спектрометрию, спектроскопию ядерного магнитного резонанса и кристаллографию.

Настоящее раскрытие включает все изотопы атомов, встречающиеся в соединениях согласно настоящему изобретению, их промежуточных соединениях, солях и кристаллических формах. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Согласно одному аспекту настоящее изобретение включает каждую комбинацию одного или нескольких атомов в соединениях, промежуточных соединениях, солях и кристаллических формах согласно настоящему изобретению, 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 , обнаруживаемого в соединениях согласно настоящему изобретению, их промежуточных соединениях, солях и кристаллических формах, на другой атом, который не является наиболее распространенным в природе изотопом, такой как ^2H или ^3H (замещающие ^1H), или ^{11}C , ^{13}C , или ^{14}C (замещающие ^{12}C). Соответственно, согласно одному аспекту настоящее изобретение включает каждую комбинацию одного или нескольких атомов водорода в соединениях согласно настоящему изобретению, их промежуточных соединениях, солях и кристаллических формах, которые замещены на дейтерий. Например, согласно некоторым вариантам осуществления, ингибиторы VMAT2, раскрытые в настоящем документе, содержат 1, 2, 3, 4, 5 или 6 случая, где атом водорода (^1H) замещен на атом дейтерия (^2H).

Согласно другому аспекту настоящего изобретения включает композиции, такие как композиции, полученные в ходе синтеза, предварительного получения состава и т.п., и фармацевтические композиции, такие как композиции, полученные с целью применения млекопитающим для лечения одного или нескольких расстройств, описанных в настоящем документе, содержащие одно или несколько соединений согласно настоящему изобретению, их промежуточных соединений, солей и кристаллических форм, где существующее в природе распределение изотопов нарушено в композиции. Согласно другому аспекту настоящее изобретение включает композиции и фармацевтические композиции, содержащие 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 измерения таких изотопных отклонений или обогащений, такие как масс-спектрометрия, а для изотопов, которые являются радиоизотопами, доступны дополнительные способы, такие как радиодетекторы, используемые в сочетании с ВЭЖХ или ГХ.

Некоторые изотопно-меченные соединения согласно настоящему изобретению полезны в анализах распределения соединения и/или субстрата в тканях. Согласно некоторым вариантам осуществления радионуклидные изотопы ^3H и/или ^{14}C полезны в этих исследованиях. Кроме того, замещение 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 уменьшенными требуемыми дозами) и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Изотопно-меченные соединения согласно настоящему изобретению, как правило, могут быть получены согласно следующим методикам, аналогичным описанным в примерах, путем замены изотопно-немеченного реагента на изотопно-меченный реагент. Другие полезные способы

синтеза обсуждаются ниже. Кроме того, следует понимать, что все атомы, представленные в соединениях согласно настоящему изобретению, могут быть либо наиболее часто встречающимся изотопом таких атомов, либо более редким радиоизотопом или нерадиоактивным изотопом.

Способы синтеза для включения радиоизотопов в органические соединения применимы к соединениям согласно настоящему изобретению и хорошо известны в данной области техники. Эти способы синтеза, например, включение уровней активности трития в целевые молекулы, являются следующими:

А. Каталитическое восстановление газообразным тритием: эта методика обычно дает продукты с высокой удельной активностью и требует галогенированных или ненасыщенных предшественников.

В. Восстановление боргидридом натрия [^3H]: эта методика является скорее недорогой и требует предшественников, содержащих восстанавливаемые функциональные группы, такие как альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и т.п.

С. Восстановление с применением алюмогидрида лития [^3H]: эта методика дает продукты с почти теоретическими удельными активностями. Она также требует предшественников, содержащих восстанавливаемые

функциональные группы, такие как альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и т.п.

Д. Мечение посредством воздействия газообразным тритием: эта методика включает воздействие газообразным тритием в присутствии соответствующего катализатора на предшественники, содержащие обмениваемые протоны.

Е. N-Метилирование с использованием метилиодида [^3H]: эта методика обычно используется для получения продуктов O-метила или N-метила (^3H) обработкой соответствующих предшественников метилиодидом (^3H) высокой удельной активности. Эта методика, как правило, дает более высокую удельную активность, такую, например, как примерно 70-90 Кюри/ммоль.

Способы синтеза для введения уровней активности ^{125}I в целевые молекулы включают следующее.

А. Реакцию Сандмейера и подобные ей: эта методика преобразует арил или гетероариламин в диазониевую соль, такую как тетрафторборатная соль, и затем в соединение, меченое ^{125}I , с использованием Na^{125}I . О представленной методике сообщено Zhu, D.-G. and co-workers in J. Org. Chem. 2002, 67, 943-948.

В. Орто125иодирование фенолов: эта методика делает возможным введение 125I в орто-положении фенола, как сообщалось Collier, T.L. and co-workers в *J. Labeled Compd. Radiopharm.* 1999, 42, S264-S266.

С. Обмен арил- и гетероарилбромидов с 125I: эта методика, как правило, представляет собой двухстадийный процесс. Первая стадия представляет собой преобразование арил- или гетероарилбромидов в соответствующее промежуточное соединение триалкилолова с использованием, например, реакции, катализируемой Pd [т.е. Pd(Ph₃P)₄] или через арил или гетероариллитий, в присутствии триалкилгалогенида олова или гексаалкилдиолова [например, (CH₃)₃SnSn(CH₃)₃]. О соответствующей методике сообщено Le Bas, M.-D. and co-workers in *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 2001, 44, S280-S282.

Соединения, описанные в настоящем документе, в общем могут использоваться в виде свободной кислоты или свободного основания. Альтернативно, соединения можно использовать в форме солей присоединения кислоты или основания. Соли присоединения кислоты соединений со свободной аминогруппой могут быть получены способами, хорошо известными в данной области техники, и могут быть образованы из органических и неорганических кислот. Подходящие органические кислоты включают малеиновую, фумаровую, бензойную, аскорбиновую, янтарную, метансульфоновую, уксусную, трифторуксусную, щавелевую, пропионовую, винную, салициловую, лимонную, глюконовую, молочную, миндальную, коричную, аспарагиновую, стеариновую, пальмитиновую, гликолевую, глутаминовую и бензолсульфоновую кислоты. Подходящие неорганические кислоты включают соляную, бромистоводородную, серную, фосфорную и азотную кислоты. Соли присоединения оснований включают те соли, которые образуются с карбоксилатным анионом, и включают соли, образованные с органическими и неорганическими катионами, такими как выбранные из щелочных и щелочноземельных металлов (например, лития, натрия, калия, магния, бария и кальция), а также ионом аммония и его замещенными производными (например, дибензиламмоний, бензиламмоний, 2-гидроксиэтиламмоний и тому подобное). Таким образом, «фармацевтически приемлемая соль» охватывает любые и все приемлемые солевые формы.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в большом разнообразии твердых состояний в диапазоне от полностью аморфного до полностью кристаллического. Кроме того, некоторые из кристаллических форм соединений могут существовать в виде полиморфов.

Кроме того, некоторые из соединений могут также образовывать сольваты с водой или другими органическими растворителями. Термин «сольват» используют в настоящем документе для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение, описанное в

настоящем документе, и одну или несколько молекул фармацевтически приемлемого растворителя. Когда молекула растворителя представляет собой воду, молекулярный комплекс называют «гидратом». Такие гидраты и сольваты аналогичным образом включены в объем настоящего раскрытия.

Как понятно специалисту в данной области техники, любое из описанных в настоящем документе соединений может включать изотопы. Соответственно, настоящее изобретение также охватывает применение изотопно-меченых соединений, идентичных описанным в настоящем документе, в которых один или несколько атомов замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в эти соединения, включают 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 изотопно-меченые соединения, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , также могут быть использованы в анализах распределения лекарственного средства или субстрата в тканях. Изотопы тритированный водород (^3H) и углерод-14 (^{14}C) особенно предпочтительны из-за простоты их получения и обнаружения. Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (^2H или D), может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью (например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo* или уменьшенными требуемыми дозами) и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Меченые изотопами соединения в общем можно получить, выполняя методики, обычно практикуемые в данной области техники.

Настоящее изобретение относится к способу отбора субъекта для лечения ингибитором VMAT2, предусматривающему:

определение страдает ли субъект гаплонедостаточностью COMT и
введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту, если субъект определен как страдающий гаплонедостаточностью COMT.

Настоящее изобретение также относится к способу отбора субъекта для лечения ингибитором VMAT2, предусматривающему:

определение страдает ли субъект гаплонедостаточностью COMT и
введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту, если субъект определен как страдающий гаплонедостаточностью COMT,

где ингибитор VMAT2 не представляет собой тетрабеназин или резерпин.

Настоящее изобретение также относится к способу отбора субъекта для лечения ингибитором VMAT2, предусматривающему:

определение страдает ли субъект синдромом делеции 22q11.2 и
 введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,
 если субъект определен как страдающий синдромом делеции 22q11.2.

Настоящее изобретение также относится к способу отбора субъекта для лечения ингибитором VMAT2, предусматривающему:

определение страдает ли субъект синдромом делеции 22q11.2 и
 введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,
 если субъект определен как страдающий синдромом делеции 22q11.2,
 где ингибитор VMAT2 не представляет собой тетрабеназин или резерпин.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения психического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему:

введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,
 где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает гаплонедостаточностью COMT.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения психического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему:

введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,
 где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает гаплонедостаточностью COMT, где ингибитор VMAT2 не представляет собой тетрабеназин или резерпин.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения психического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему:

введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,
 где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает синдромом делеции 22q11.2.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения психического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему:

введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,
 где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает синдромом делеции 22q11.2,
 где ингибитор VMAT2 не представляет собой тетрабеназин или резерпин.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения психического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему:

определение страдает ли субъект гаплонедостаточностью COMT и

введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту, если субъект определен как страдающий гаплонедостаточностью COMT.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения психического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему:

определение страдает ли субъект гаплонедостаточностью COMT и

введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту, если субъект определен как страдающий гаплонедостаточностью COMT,

где ингибитор VMAT2 не представляет собой тетрабеназин или резерпин.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения психического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему:

определение страдает ли субъект синдромом делеции 22q11.2 и

введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту, если субъект определен как страдающий синдромом делеции 22q11.2.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения психического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему:

определение страдает ли субъект синдромом делеции 22q11.2 и

введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту, если субъект определен как страдающий синдромом делеции 22q11.2,

где ингибитор VMAT2 не представляет собой тетрабеназин или резерпин.

Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта присутствует вариант COMT108met на неделетированной аллеле.

Согласно некоторым вариантам осуществления определение страдает ли субъект синдромом делеции 22q11.2 предусматривает проведение генетического теста для обнаружения присутствия или отсутствия делеции при 22q11.2 в образце, взятом у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления используют флуоресцентную гибридизацию in situ (FISH) для идентификации делеции. Согласно некоторым вариантам осуществления микроматричный анализ (например, хромосомный микроматричный анализ) используют для выявления делеции. Согласно некоторым вариантам осуществления для выявления делеции используют множественную лигазно-зависимую амплификацию.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы согласно настоящему изобретению дополнительно предусматривают получение результатов генетического теста перед началом введения ингибитора VMAT2.

Согласно некоторым вариантам осуществления способов согласно настоящему изобретению субъект был заранее идентифицирован как страдающий

гаплонедостаточностью COMT. Согласно некоторым вариантам осуществления способов согласно настоящему изобретению субъект был заранее идентифицирован как страдающий синдромом делеции 22q11.2.

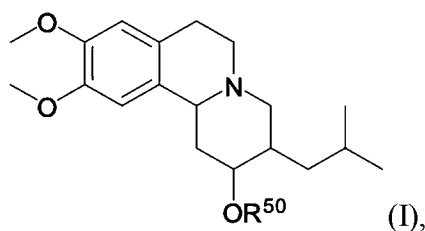
Согласно некоторым вариантам осуществления психическое расстройство представляет собой расстройство шизофренического спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивности, тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, расстройство аутистического спектра, расстройство настроения, нервную анорексию, нарколепсию, героинизм или ранний алкоголизм. Согласно некоторым вариантам осуществления психическое расстройство представляет собой расстройство шизофренического спектра. Согласно некоторым вариантам осуществления психическое расстройство представляет собой расстройство настроения, такое как биполярное расстройство. Согласно некоторым вариантам осуществления психическое расстройство представляет собой расстройство аутистического спектра.

Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает врожденной патологией сердечнососудистой системы. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает гипокальциемией и/или гипопаратиреозом. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает гипотиреозом или гипертиреозом. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает ожирением. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает повторяющимися судорожными припадками.

Каждый способ, композиция или применение, описанные в настоящем документе, необязательно включает ограничение «где ингибитор VMAT2 не представляет собой тетрабеназин или резерпин».

Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой тетрабеназин или резерпин.

Согласно некоторым вариантам осуществления, ингибитор VMAT2 выбран из соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов и/или изотопных вариантов:



где

R^{50} представляет собой $-C(=O)-O-(CR^aR^b)_m$ или $-C(=O)-(CR^aR^b)_n-NH_2$,

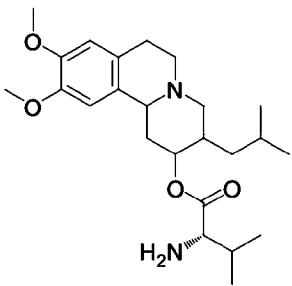
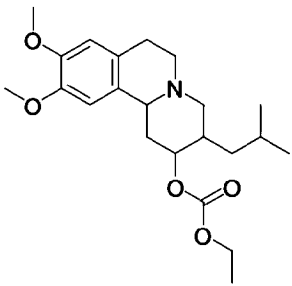
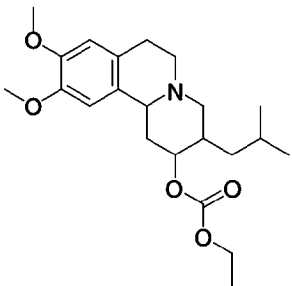
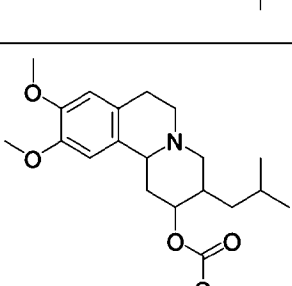
R^a и R^b в каждом случае независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, $-NH-C(=NH)NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-Me$, $-SH$, $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$, $-SCH_3$, фенил, $-OH$, 4-гидроксифенил, имидазолил или индолил,

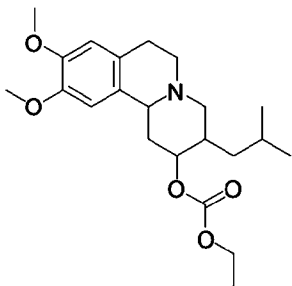
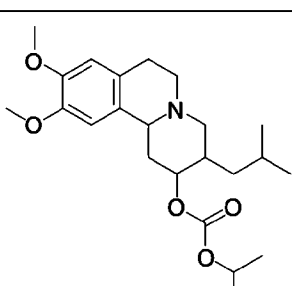
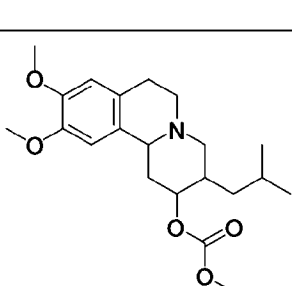
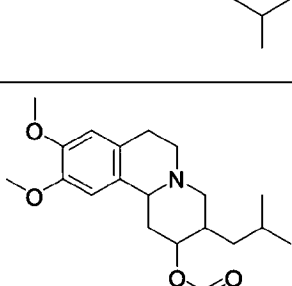
m представляет собой от 1 до 6, и

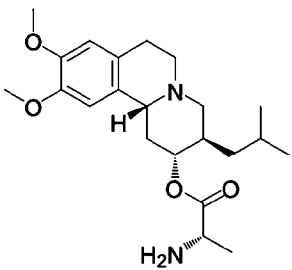
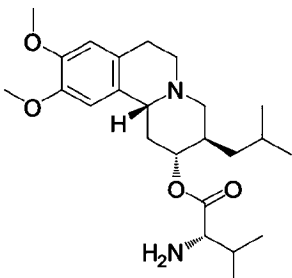
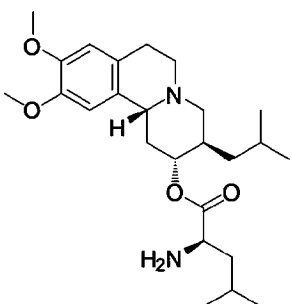
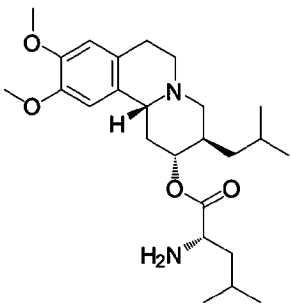
n представляет собой от 1 до 6.

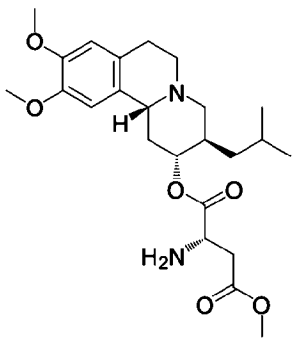
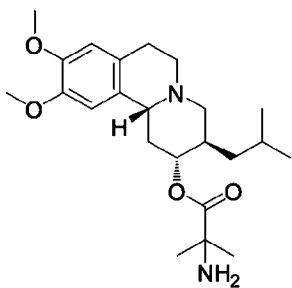
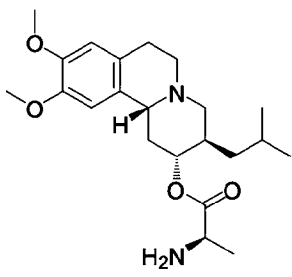
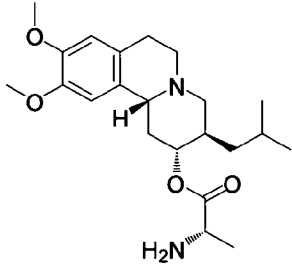
Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 формулы (I) представляет собой соединение любой из структур, приведенных в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат и/или изотопный вариант.

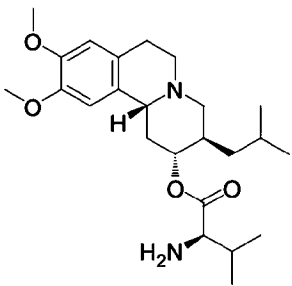
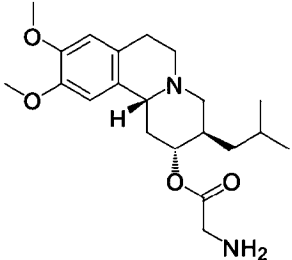
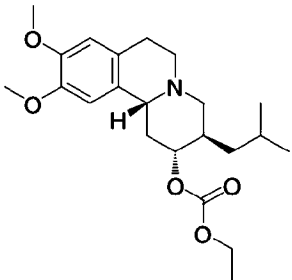
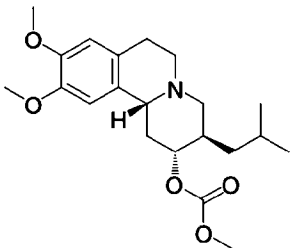
Таблица 1

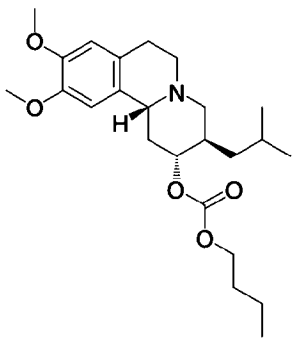
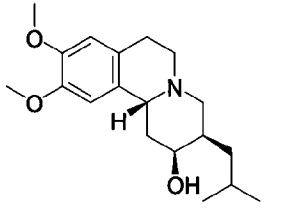
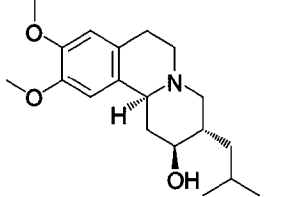
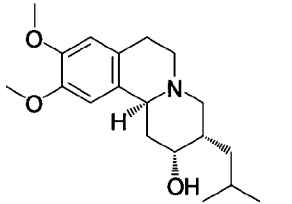
Структура	№ соединения
	1-1
	1-2
	1-3
	1-4

Структура	№ соединения
	1-5
	1-6
	1-7
	1-8

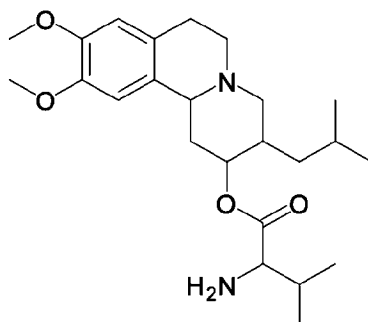
Структура	№ соединения
	1-9
	1-10
	1-11
	1-12

Структура	№ соединения
	1-13
	1-14
	1-15
	1-16

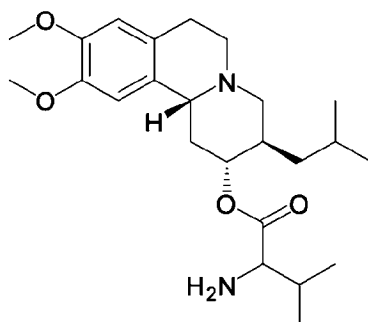
Структура	№ соединения
	1-17
	1-18
	1-19
	1-20

Структура	№ соединения
	1-21
	1-22
	1-23
	1-24

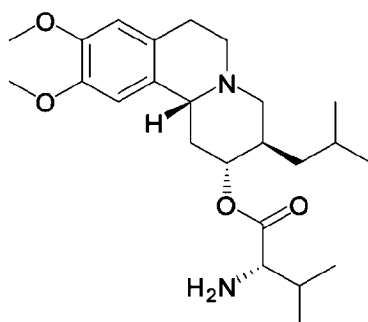
Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 формулы (I) представляет собой:



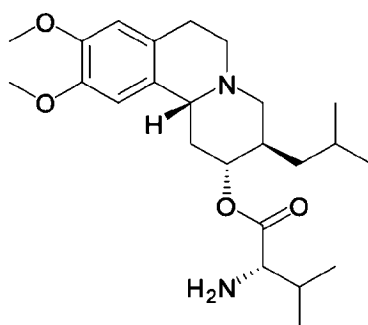
Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 формулы (I) представляет собой:



Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 формулы (I) представляет собой:

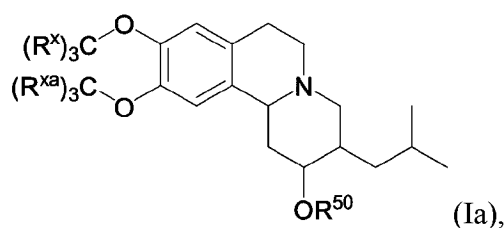


Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль формулы (I) представляет собой дитозилатную соль. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой дитозилатную соль следующей структуры:



Согласно некоторым вариантам осуществления изотопный вариант формулы (I) представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, где 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов водорода замещены на атом дейтерия.

Согласно некоторым вариантам осуществления изотопный вариант формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат:



где

каждая R^x независимо выбрана из водорода (^1H) и дейтерия (^2H),

каждая R^{xa} независимо выбрана из водорода (^1H) и дейтерия (^2H),

R^{50} представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m$ или $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^a\text{R}^b)_n-\text{NH}_2$,

R^a и R^b в каждом случае независимо представляют собой H , C_{1-6} алкил, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{Me}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SCH}_3$, фенил, $-\text{OH}$, 4-гидроксифенил, имидазолил или индолил,

m представляет собой от 1 до 6, и

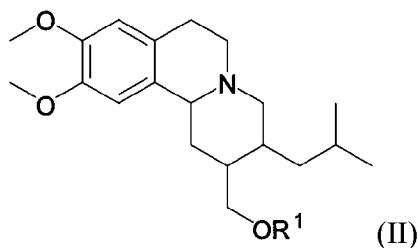
n представляет собой от 1 до 6.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата каждая R^x представляет собой дейтерий.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата каждая R^{xa} представляет собой дейтерий.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата каждая R^x представляет собой дейтерий, и каждая R^{xa} представляет собой дейтерий.

Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 выбран из соединений формулы (II):



и их фармацевтически приемлемых гидратов, сольватов и солей и/или изотопных вариантов, где:

- R^1 представляет собой
- a) водород,
 - b) $-P(=O)(OR^3)_2$,
 - c) $-C(=O)$ алкил, где алкил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,
 - d) $-C(=O)$ гетероциклил, где гетероциклил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,
 - e) $-C(=O)$ карбоциклил, где карбоциклил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,
 - f) $-C(=O)N(R_3)$ алкил, где алкил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,
 - g) $-C(=O)N(R_3)$ карбоциклил, где карбоциклил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,
 - h) $-C(=O)O$ алкил, где алкил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} , или
 - i) алкил, где алкил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,

и где

каждая R^3 независимо представляет собой водород или алкил,

каждая R^{10} независимо представляет собой галоген, галоалкил, циано, нитро, триметилсиланил, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-OC(=O)-R^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-N(R^{30})C(=NR^{31})N(R^{32})_2$, $-N(R^{30})S(=O)R^{31}$ (где t представляет собой от 1 до 2), $-S(=O)_tOR^{30}$ (где t представляет собой от 1 до 2), $-S(=O)_pR^{30}$ (где p представляет собой от 0 до 2), $-S(=O)_tN(R^{30})_2$ (где t представляет собой от 1 до 2) или $-OP(=O)(OR^{30})_2$, или когда один атом несет две группы R^{10} , такие две группы R^{10} могут вместе образовывать группу оксо,

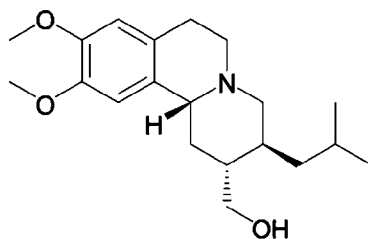
каждая R^{20} независимо представляет собой алкил, алкенил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, или

когда один атом несет две группы R^{20} , такие две группы R^{20} могут образовывать вместе циклоалкил, где каждая из указанных алкильной, алкенильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкилалкильной, гетероциклической, гетероциклилалкильной, гетероарильной и гетероарилалкильной групп необязательно замещена с R^{10} и/или R^{22} ,

каждая R^{22} независимо представляет собой алкил, алкенил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждая из указанных алкильной, алкенильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкилалкильной, гетероциклической, гетероциклилалкильной, гетероарильной и гетероарилалкильной групп необязательно замещена с R^{10} , и

каждая R^{30} , R^{31} и R^{32} независимо представляет собой водород или алкил.

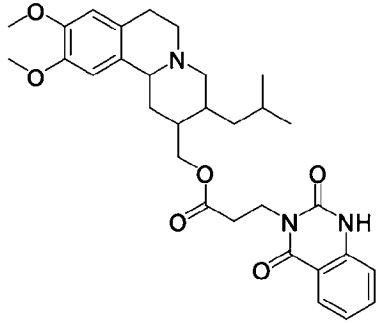
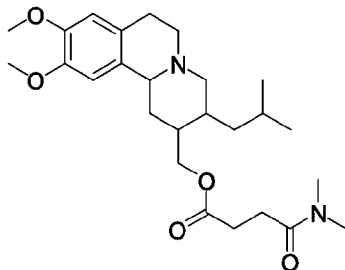
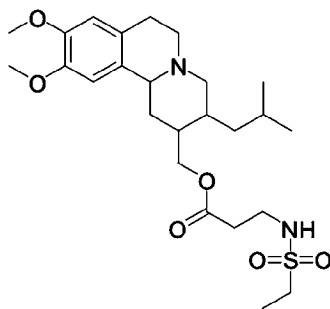
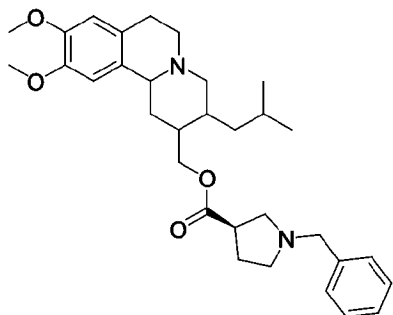
Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 формулы (II) представляет собой:

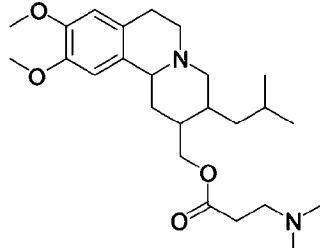
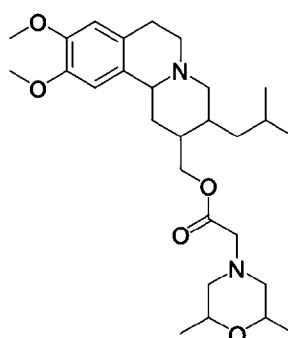
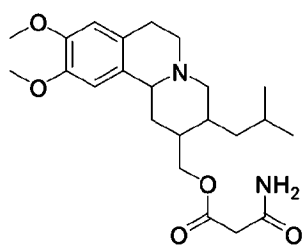
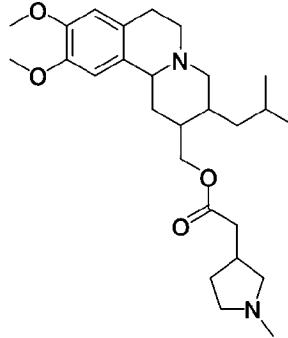


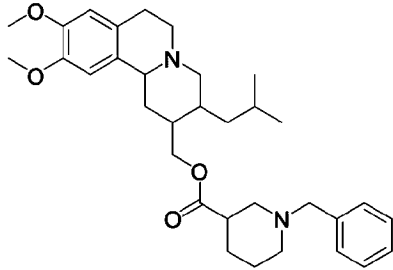
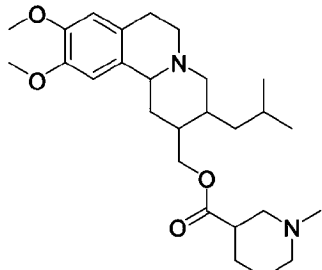
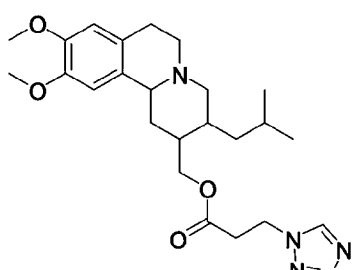
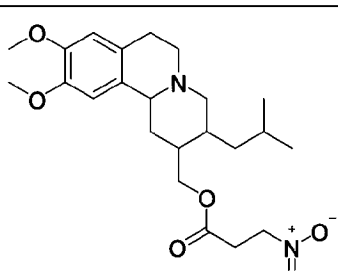
Согласно некоторым вариантам осуществления, ингибитор VMAT2 формулы (II) представляет собой соединение любой из структур, приведенных в Таблице 2, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат и/или изотопный вариант.

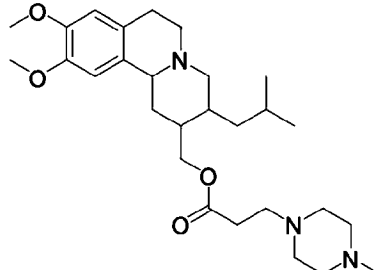
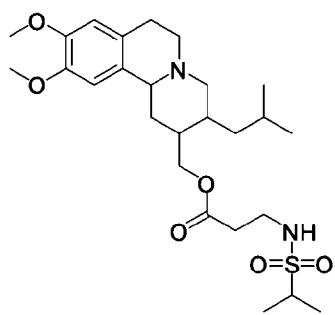
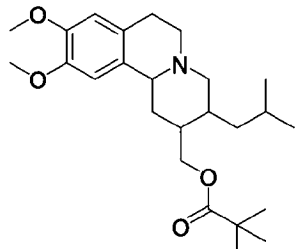
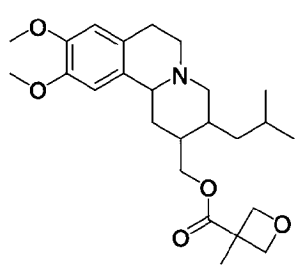
Таблица 2

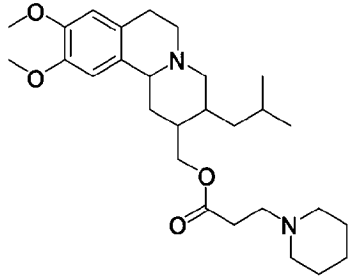
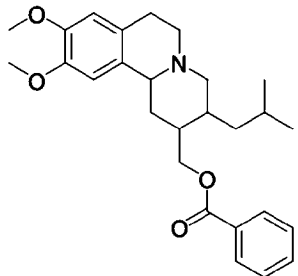
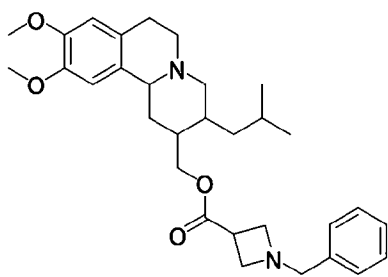
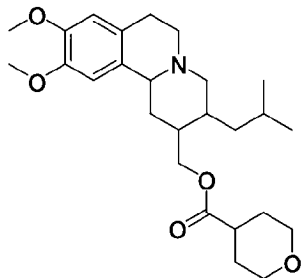
Структура	№ соединения	Структура	№ соединения
	2-1		2-2

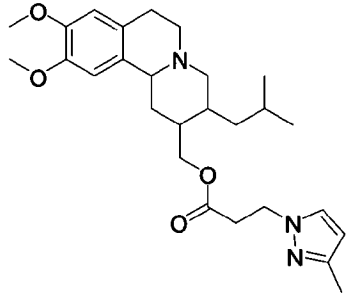
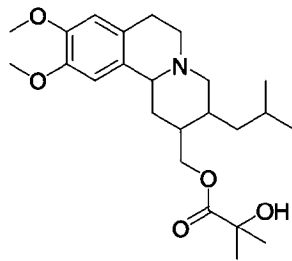
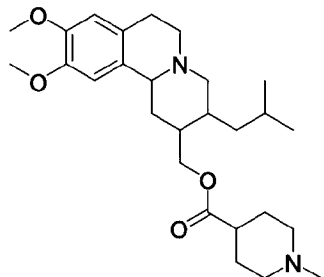
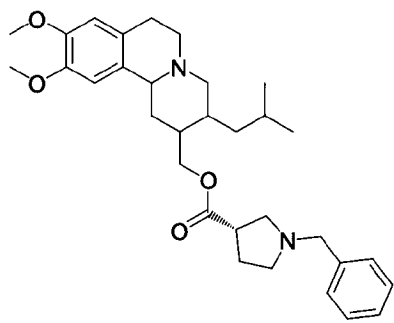
Структура	№ соединения
	2-3
	2-4
	2-5
	2-6

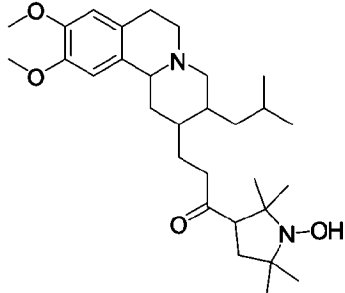
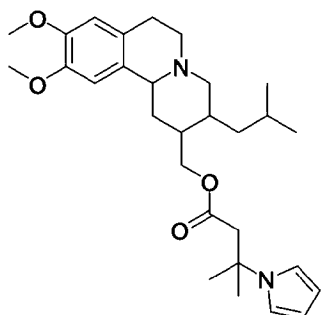
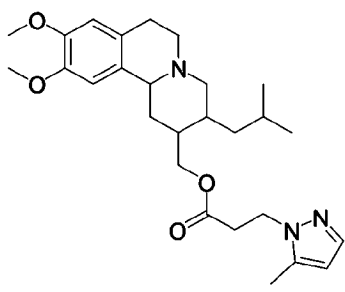
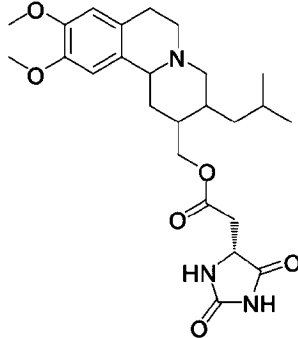
Структура	№ соединения
	2-7
	2-8
	2-9
	2-10

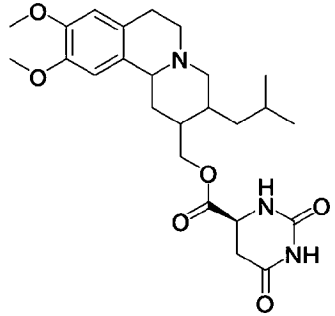
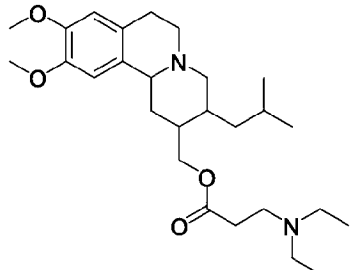
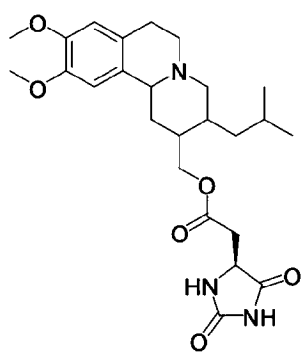
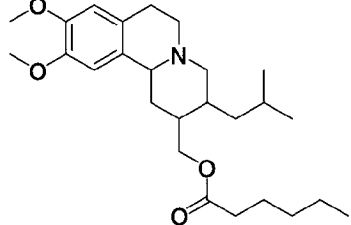
Структура	№ соединения
	2-11
	2-12
	2-13
	2-14

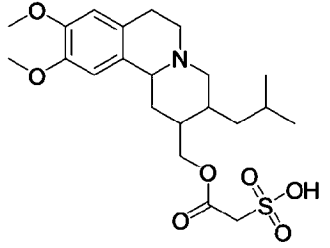
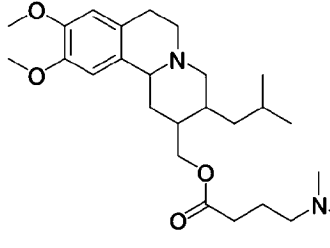
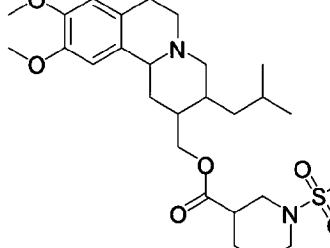
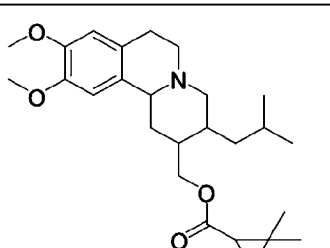
Структура	№ соединения
	2-15
	2-16
	2-17
	2-18

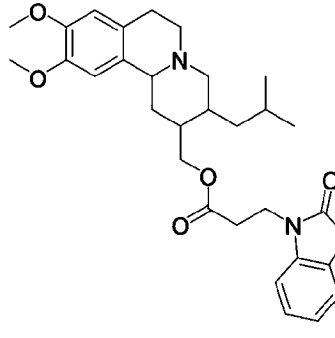
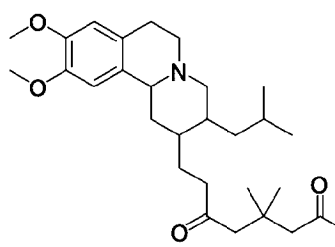
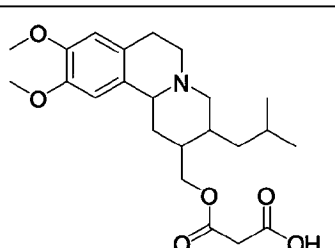
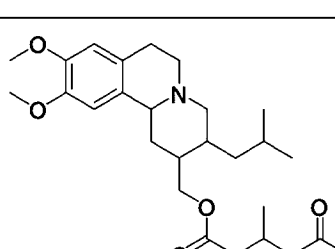
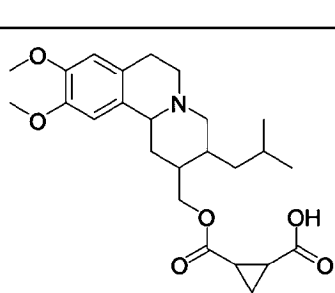
Структура	№ соединения
	2-19
	2-20
	2-21
	2-22

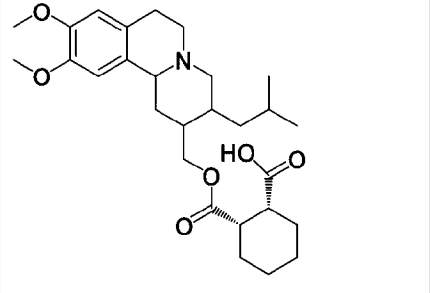
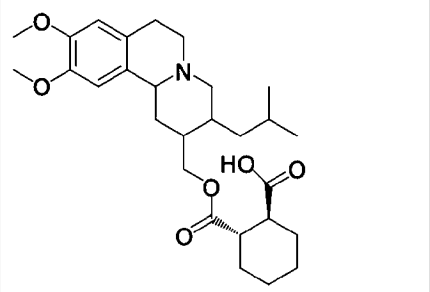
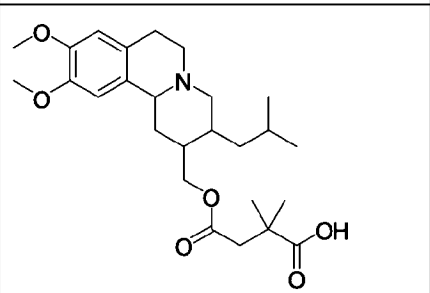
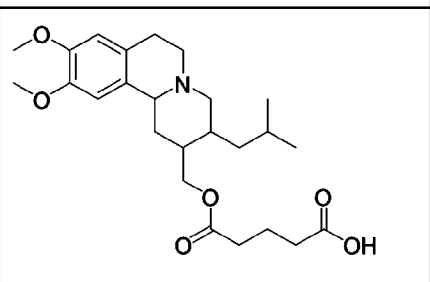
Структура	№ соединения
	2-23
	2-24
	2-25
	2-26

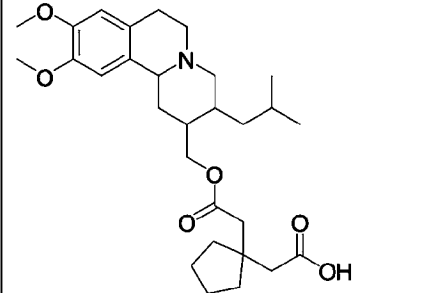
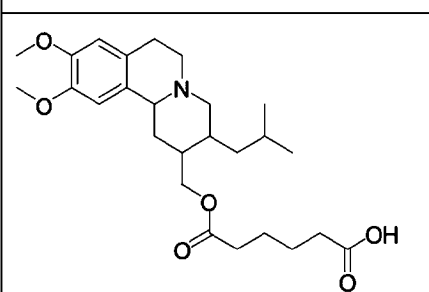
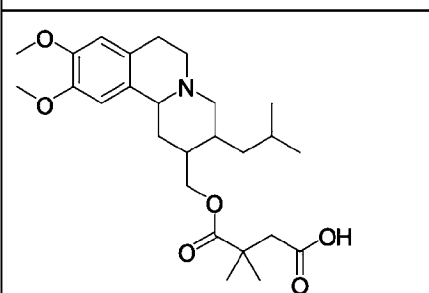
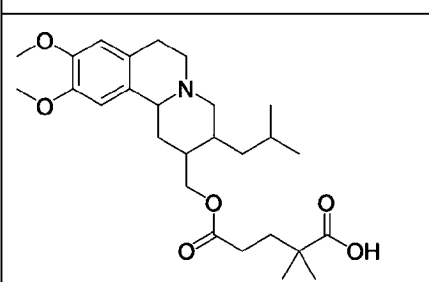
Структура	№ соединения
	2-27
	2-28
	2-29
	2-30

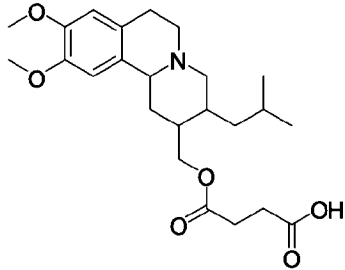
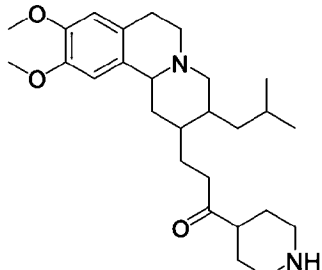
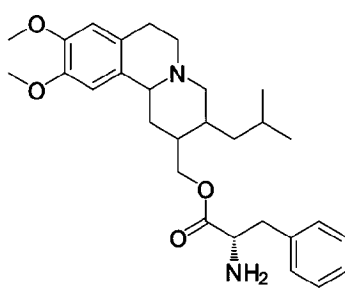
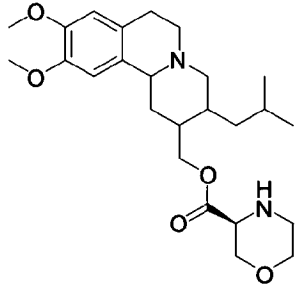
Структура	№ соединения
	2-31
	2-32
	2-33
	2-34

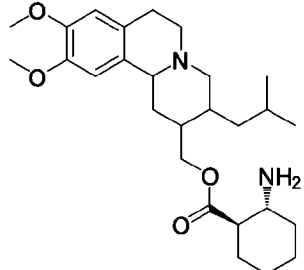
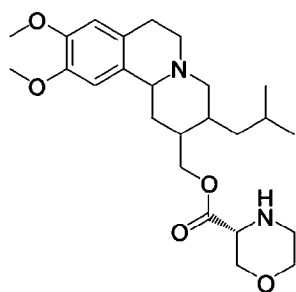
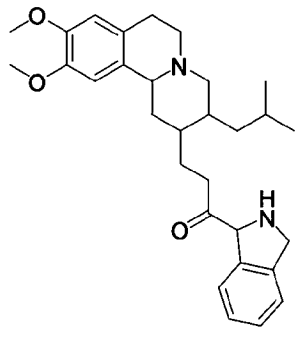
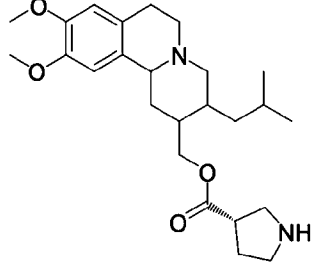
Структура	№ соединения
	2-35
	2-36
	2-37
	2-38

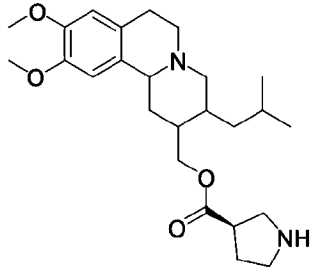
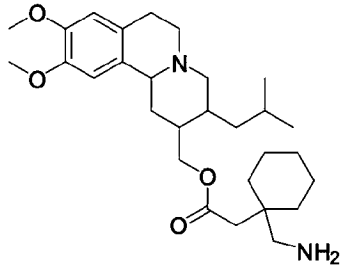
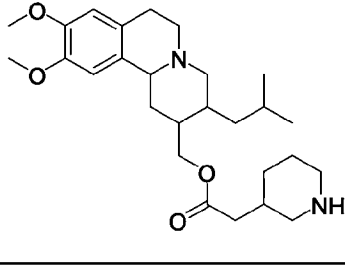
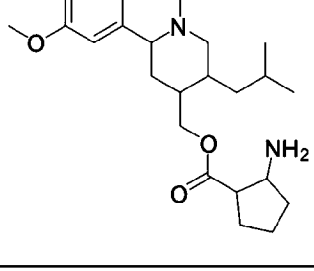
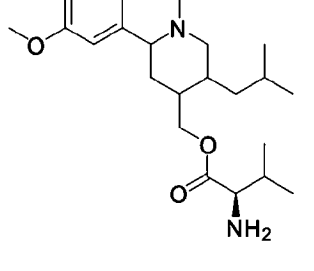
Структура	№ соединения
	2-39
	2-40
	2-41
	2-42
	2-43

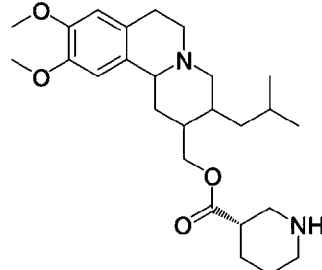
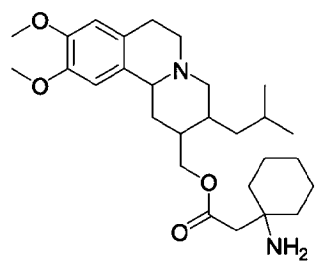
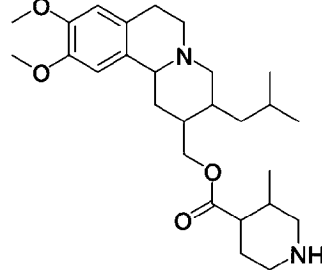
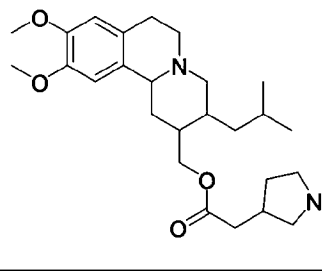
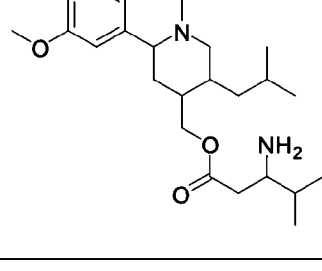
Структура	№ соединения
	2-44
	2-45
	2-46
	2-47

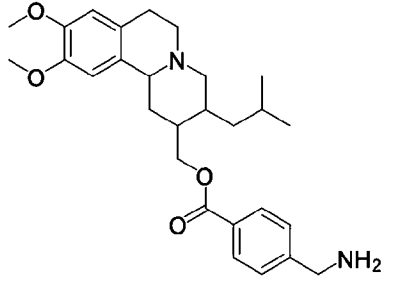
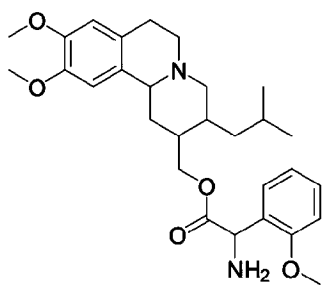
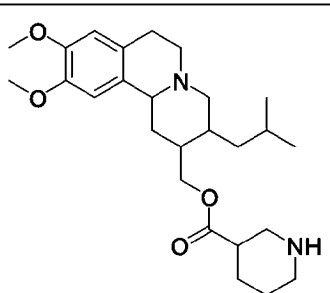
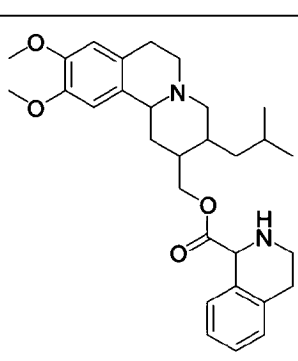
Структура	№ соединения
	2-48
	2-49
	2-50
	2-51

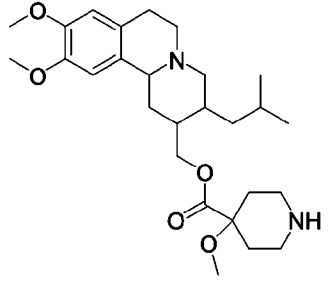
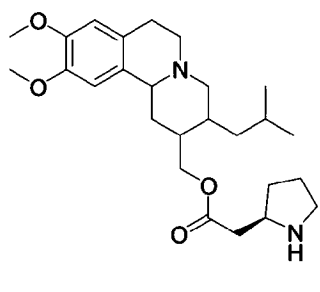
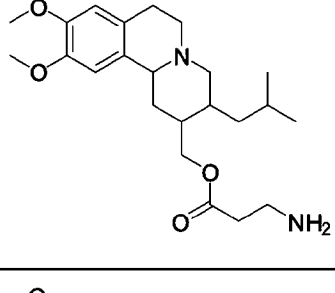
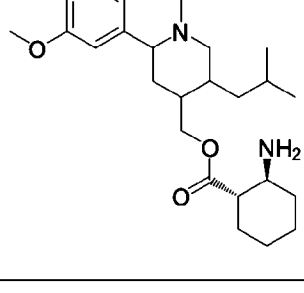
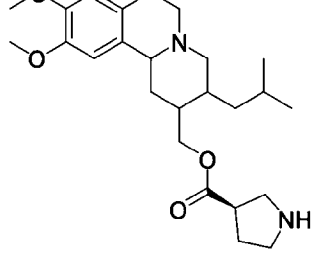
Структура	№ соединения
	2-52
	2-53
	2-54
	2-55

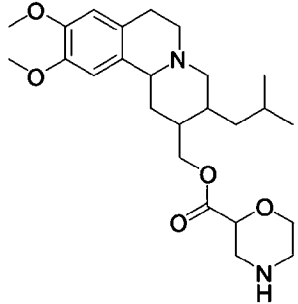
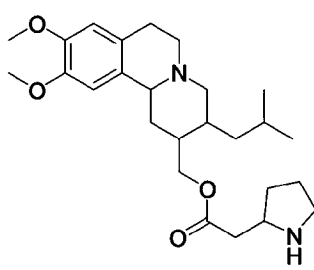
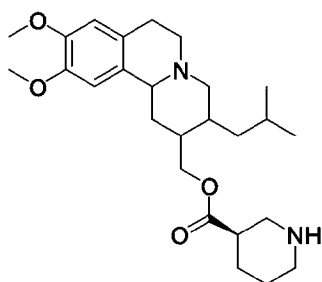
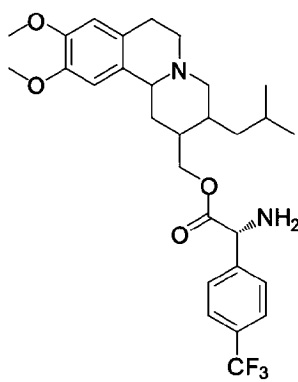
Структура	№ соединения
	2-56
	2-57
	2-58
	2-59

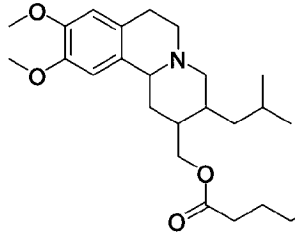
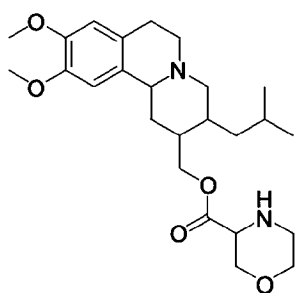
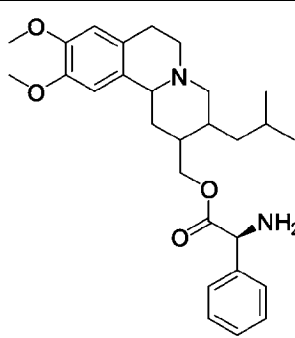
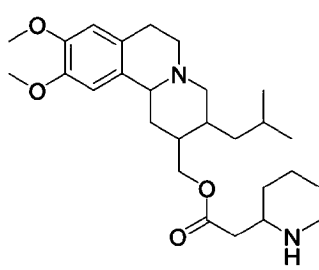
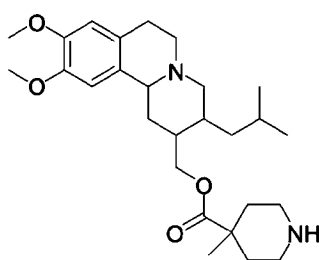
Структура	№ соединения
	2-60
	2-61
	2-62
	2-63
	2-64

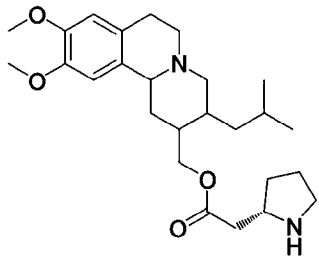
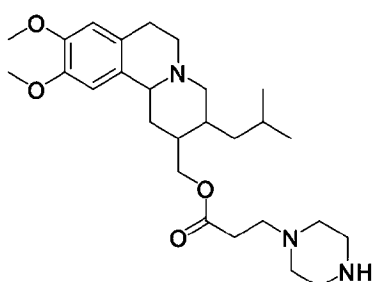
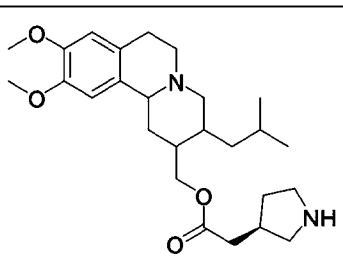
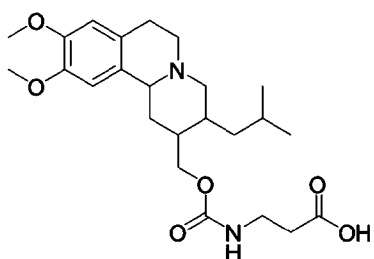
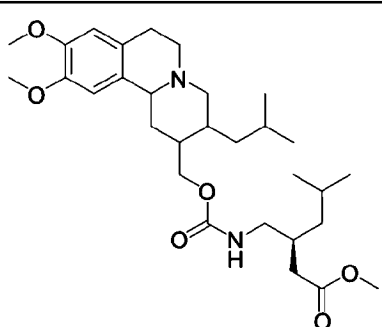
Структура	№ соединения
	2-65
	2-66
	2-67
	2-68
	2-69

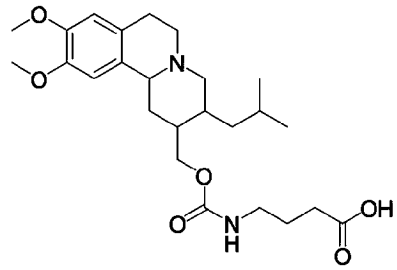
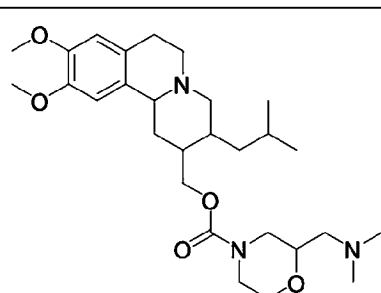
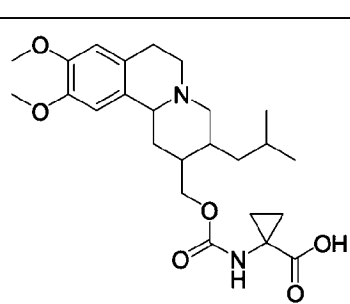
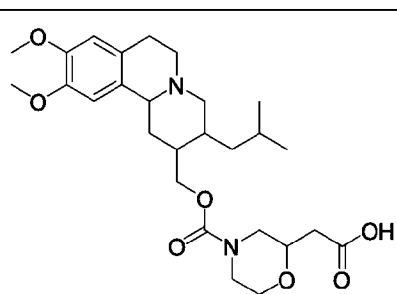
Структура	№ соединения
	2-70
	2-71
	2-72
	2-73

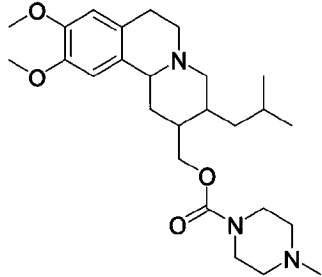
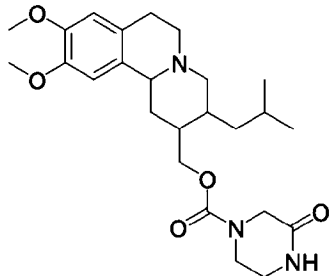
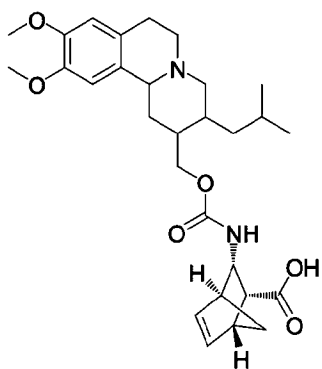
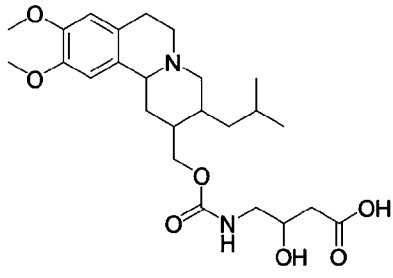
Структура	№ соединения
	2-74
	2-75
	2-76
	2-77
	2-78

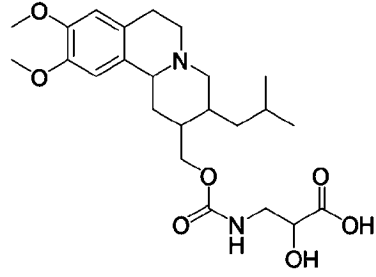
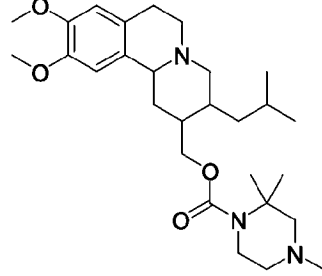
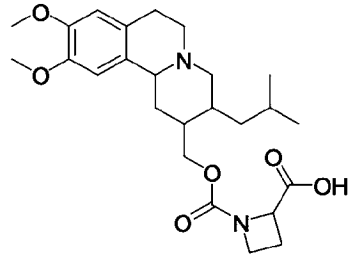
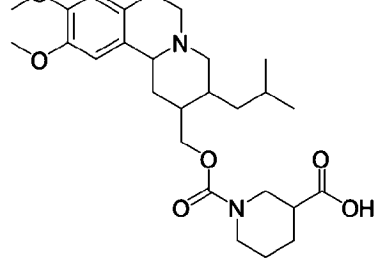
Структура	№ соединения
	2-79
	2-80
	2-81
	2-82

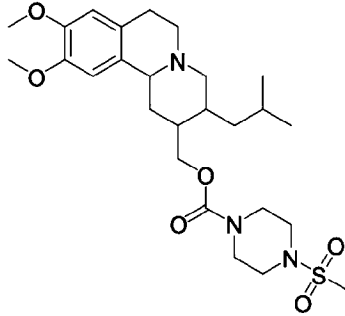
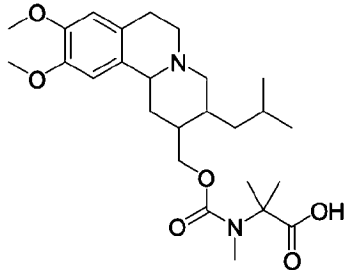
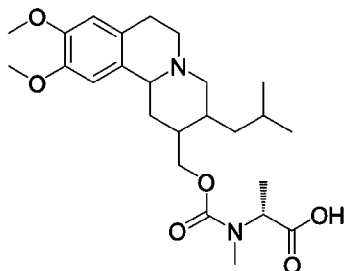
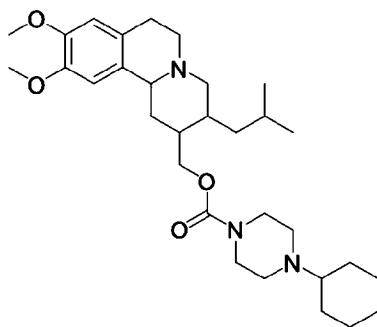
Структура	№ соединения
	2-83
	2-84
	2-85
	2-86
	2-87

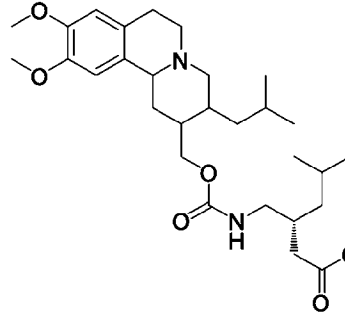
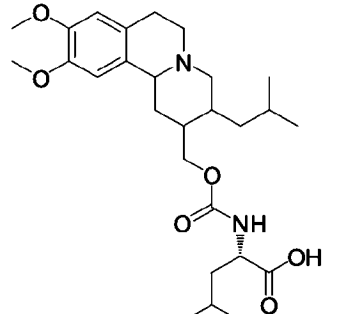
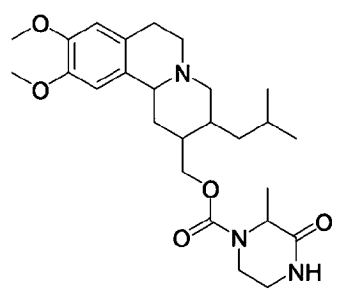
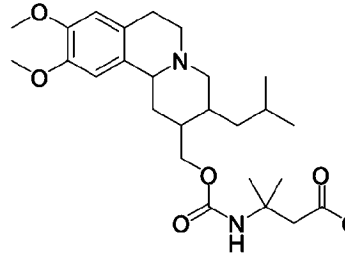
Структура	№ соединения
	2-88
	2-89
	2-90
	2-91
	2-92

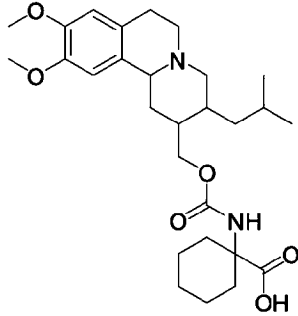
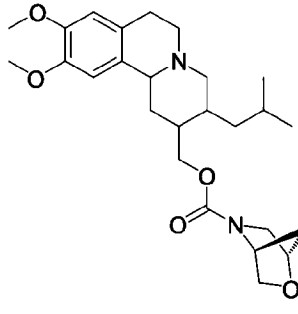
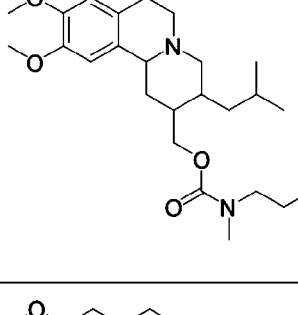
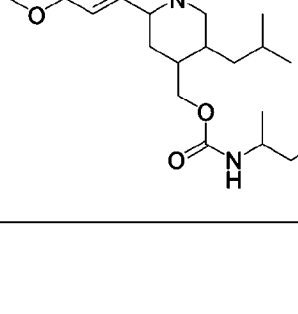
Структура	№ соединения
	2-93
	2-94
	2-95
	2-96

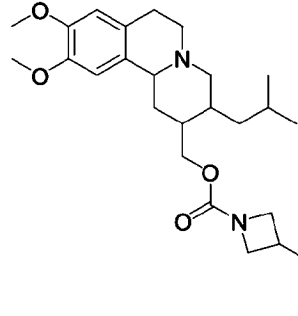
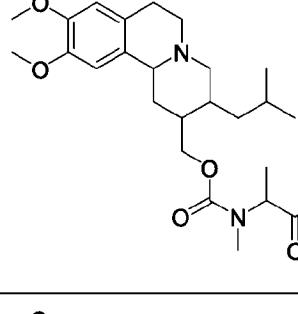
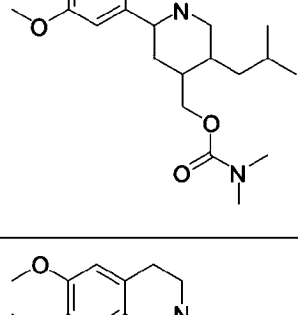
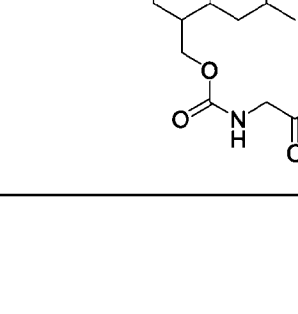
Структура	№ соединения
	2-97
	2-98
	2-99
	2-100

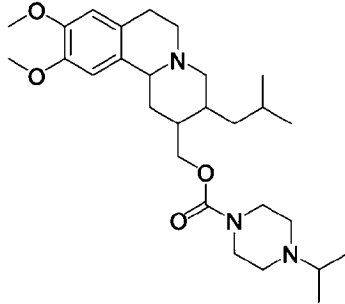
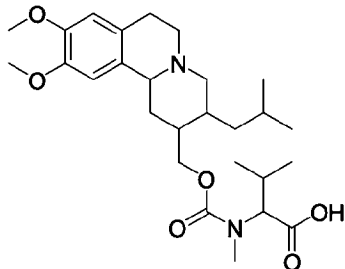
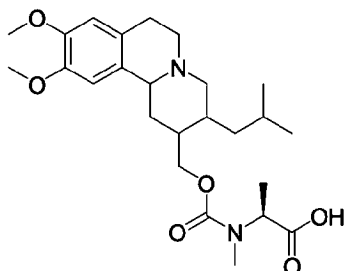
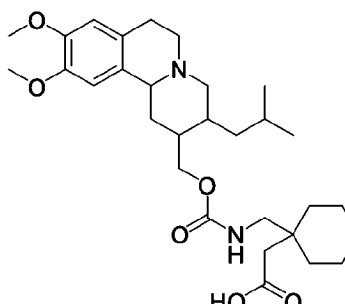
Структура	№ соединения
	2-101
	2-102
	2-103
	2-104

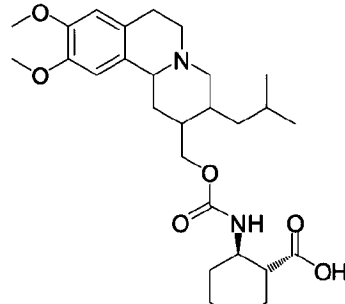
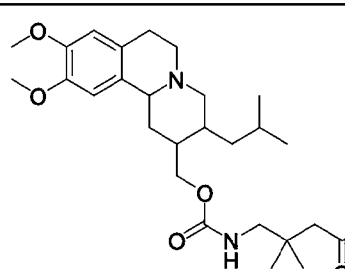
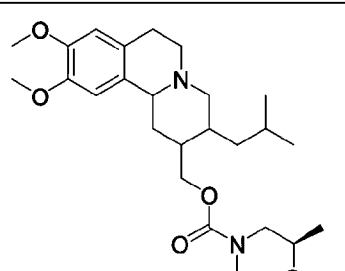
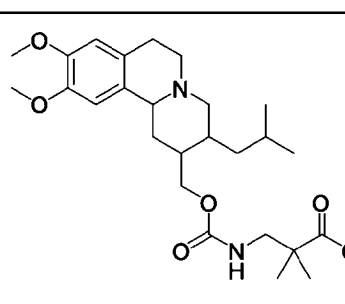
Структура	№ соединения
	2-105
	2-106
	2-107
	2-108

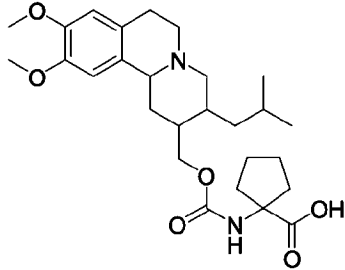
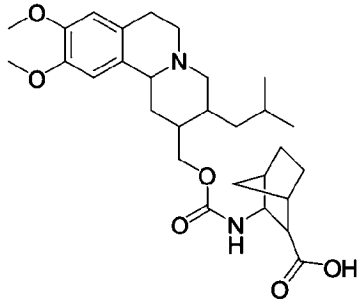
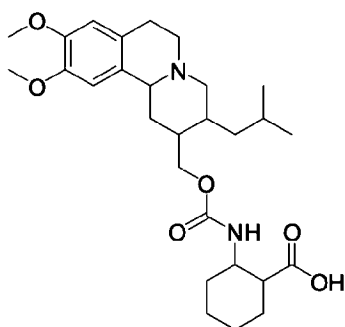
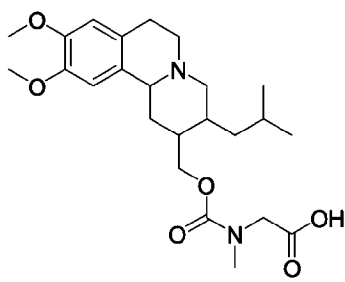
Структура	№ соединения
	2-109
	2-110
	2-111
	2-112

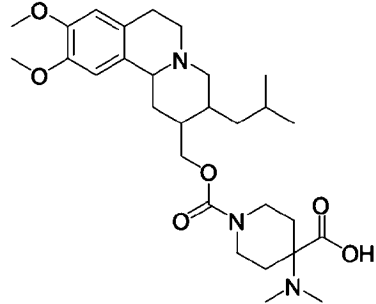
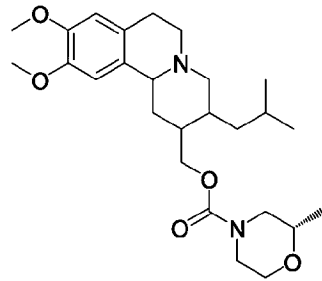
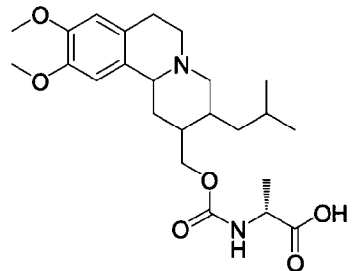
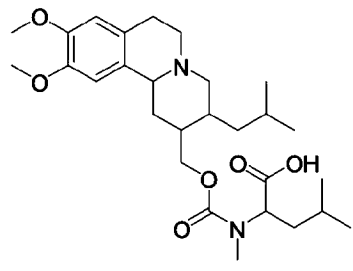
Структура	№ соединения
	2-113
	2-114
	2-115
	2-116

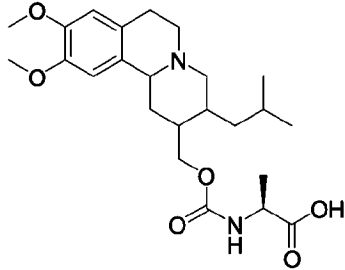
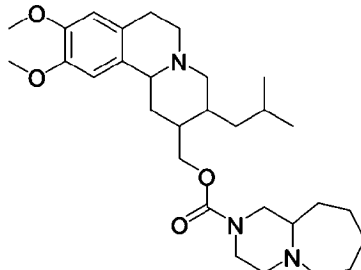
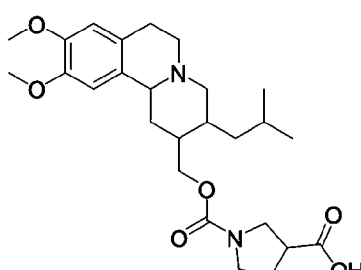
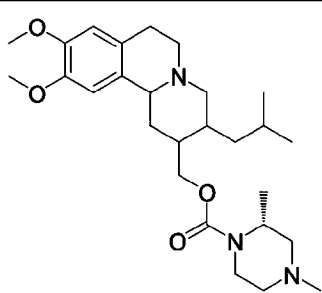
Структура	№ соединения
	2-117
	2-118
	2-119
	2-120

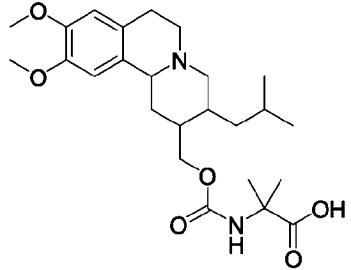
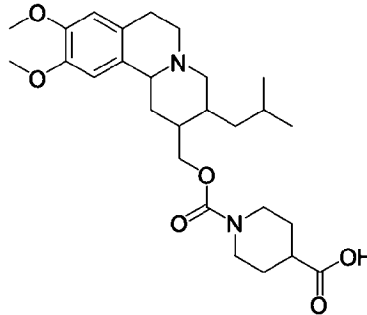
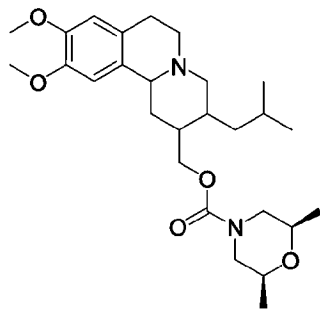
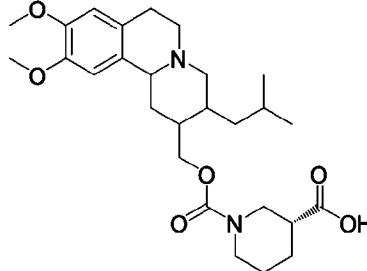
Структура	№ соединения
	2-121
	2-122
	2-123
	2-124

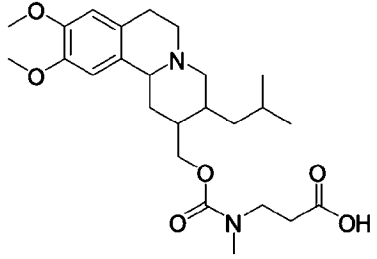
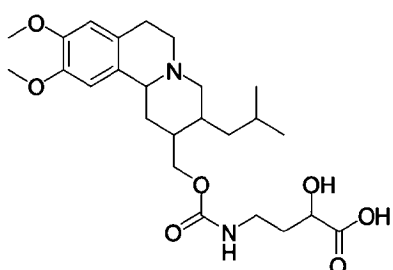
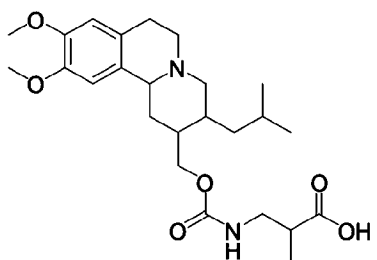
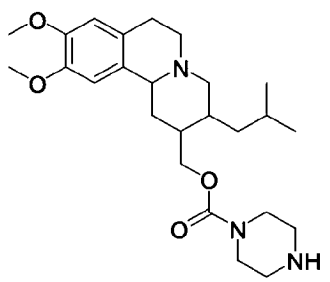
Структура	№ соединения
	2-125
	2-126
	2-127
	2-128

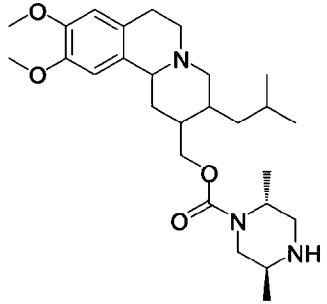
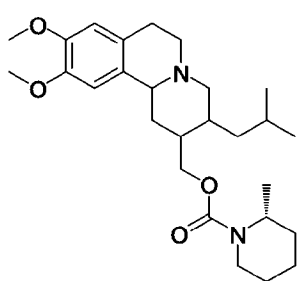
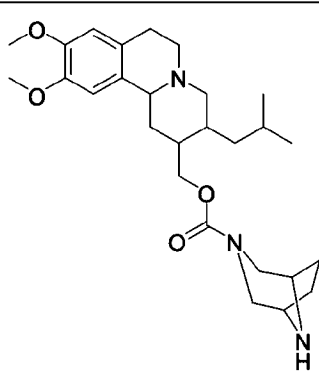
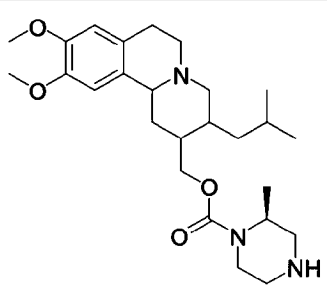
Структура	№ соединения
	2-129
	2-130
	2-131
	2-132

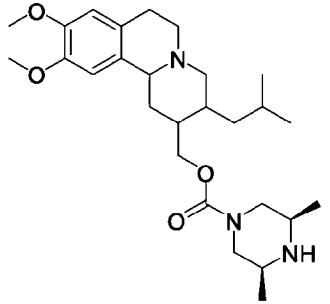
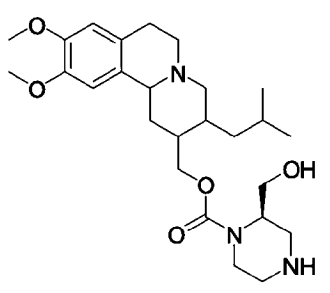
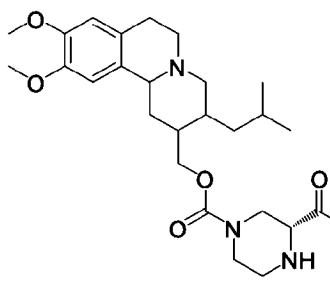
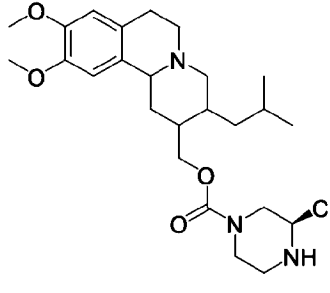
Структура	№ соединения
	2-133
	2-134
	2-135
	2-136

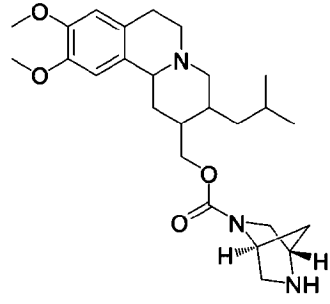
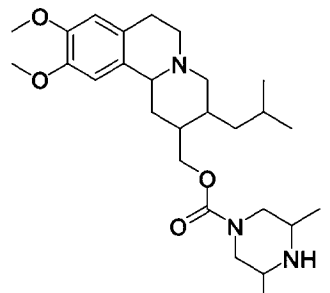
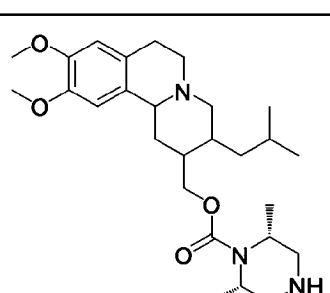
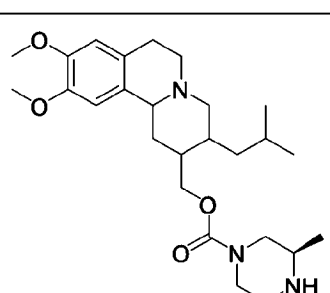
Структура	№ соединения
	2-137
	2-138
	2-139
	2-140

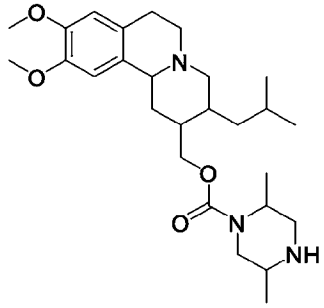
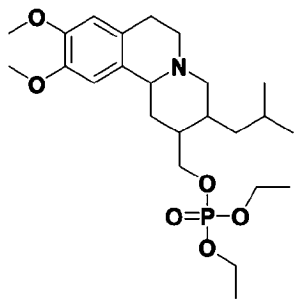
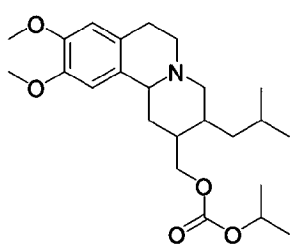
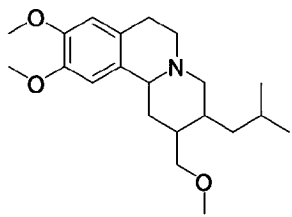
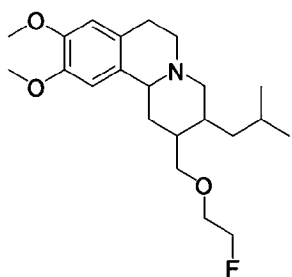
Структура	№ соединения
	2-141
	2-142
	2-143
	2-144

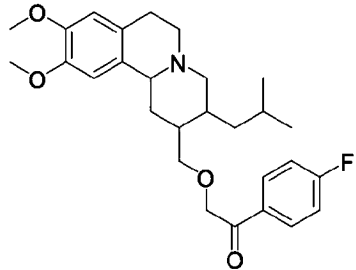
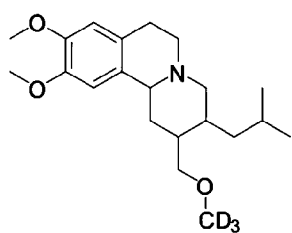
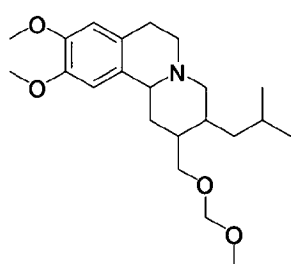
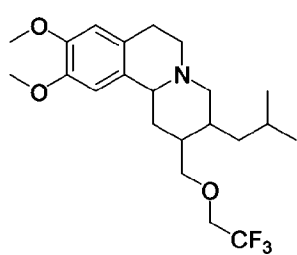
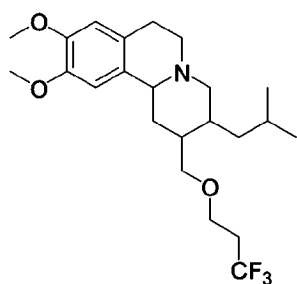
Структура	№ соединения
	2-145
	2-146
	2-147
	2-148

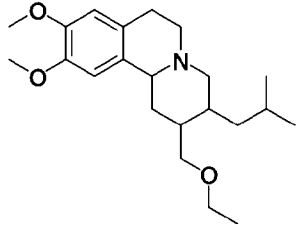
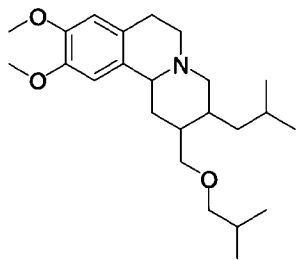
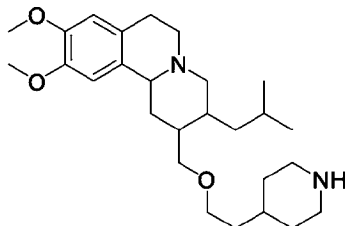
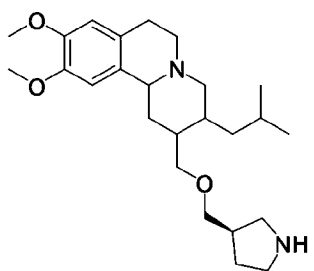
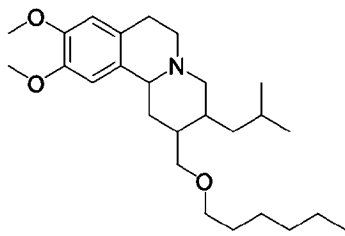
Структура	№ соединения
	2-149
	2-150
	2-151
	2-152

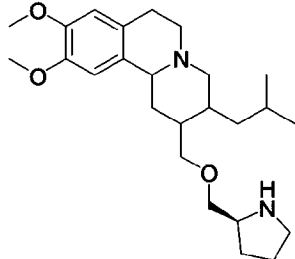
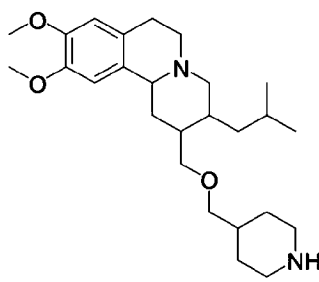
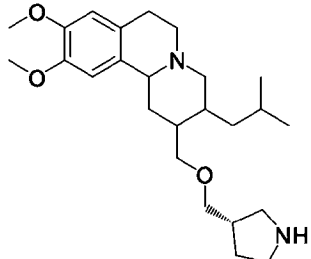
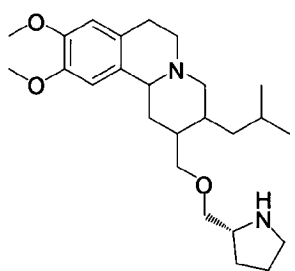
Структура	№ соединения
	2-153
	2-154
	2-155
	2-156

Структура	№ соединения
	2-157
	2-158
	2-159
	2-160

Структура	№ соединения
	2-161
	2-162
	2-163
	2-164
	2-165

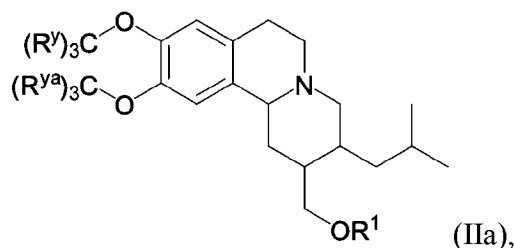
Структура	№ соединения
	2-166
	2-167
	2-168
	2-169
	2-170

Структура	№ соединения
	2-171
	2-172
	2-173
	2-174
	2-175

Структура	№ соединения
	2-176
	2-177
	2-178
	2-179

Согласно некоторым вариантам осуществления изотопный вариант формулы (II) представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, где 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов водорода замещены на атом дейтерия.

Согласно некоторым вариантам осуществления изотопный вариант формулы (II) представляет собой соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат:



где:

каждая R^y независимо выбрана из водорода (^1H) и дейтерия (^2H),

каждая R^{ya} независимо выбрана из водорода (^1H) и дейтерия (^2H),

R^1 представляет собой а) водород,

b) $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^3)_2$,

c) $-\text{C}(=\text{O})$ алкил, где алкил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,

d) $-\text{C}(=\text{O})$ гетероцикл, где гетероцикл необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,

e) $-\text{C}(=\text{O})$ карбоцикл, где карбоцикл необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,

f) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_3)$ алкил, где алкил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,

g) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_3)$ карбоцикл, где карбоцикл необязательно замещен с R^{10} и/или

R^{20} ,

h) $-\text{C}(=\text{O})$ Оалкил, где алкил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} , или

i) алкил, где алкил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,

и где

каждая R^3 независимо представляет собой водород или алкил,

каждая R^{10} независимо представляет собой галоген, галоалкил, циано, нитро, триметилсиланил, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{SR}^{30}$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^{30}$, $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{30})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{31}$, $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{C}(=\text{NR}^{31})\text{N}(\text{R}^{32})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{S}(=\text{O})\text{R}^{31}$ (где t представляет собой от 1 до 2), $-\text{S}(=\text{O})_t\text{OR}^{30}$ (где t представляет собой от 1 до 2), $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^{30}$ (где p представляет собой от 0 до 2), $-\text{S}(=\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{30})_2$ (где t представляет собой от 1 до 2) или $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, или когда один атом несет две группы R^{10} , такие две группы R^{10} могут вместе образовывать группу оксо,

каждая R^{20} независимо представляет собой алкил, алкенил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, или когда один атом несет две группы R^{20} , такие две группы R^{20} могут образовывать вместе циклоалкил, где каждая из указанных алкильной, алкенильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкилалкильной, гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной и гетероарилалкильной групп необязательно замещена с R^{10} и/или R^{22} ,

каждая R^{22} независимо представляет собой алкил, алкенил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждая из указанных алкильной, алкенильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкилалкильной, гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной и гетероарилалкильной групп необязательно замещена с R^{10} , и

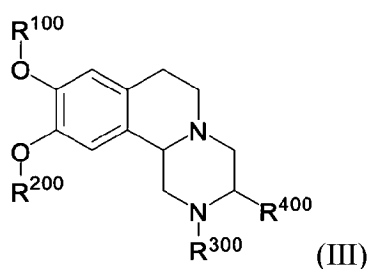
каждая R^{30} , R^{31} и R^{32} независимо представляет собой водород или алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата каждая R^y представляет собой дейтерий.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата каждая R^{ya} представляет собой дейтерий.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата каждая R^y представляет собой дейтерий, и каждая R^{ya} представляет собой дейтерий.

Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 выбран из соединений формулы (III):



и их фармацевтически приемлемых гидратов, сольватов и солей и/или изотопных вариантов, где:

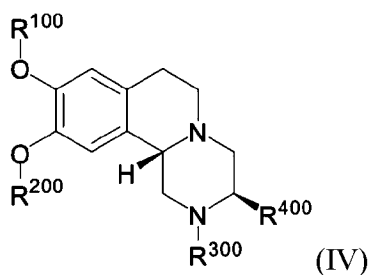
R^{100} и R^{200} независимо представляют собой низший алкил, низший циклоалкил или низший циклоалкилалкил, где каждый низший алкил, низший циклоалкил и низший

циклоалкилалкил независимо является незамещенным или замещенным одним или более заместителями галоген, циано или низший алкокси,

R^{300} представляет собой низший алкил,

R^{400} представляет собой низший алкил или низший циклоалкилалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 выбран из соединений формулы (IV):



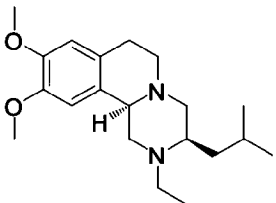
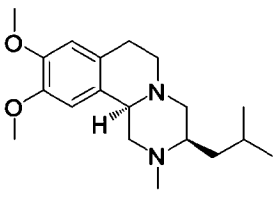
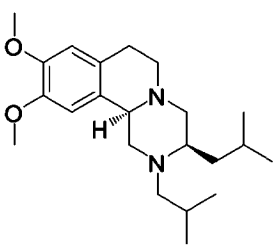
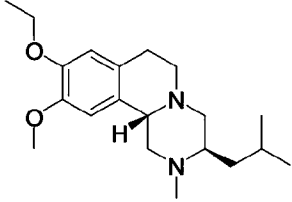
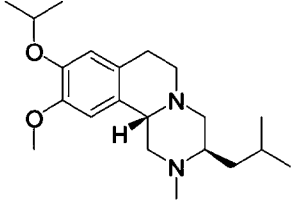
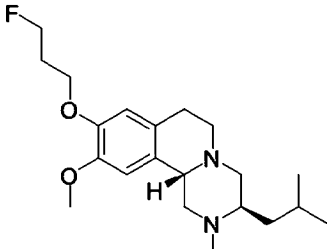
и их фармацевтически приемлемых гидратов, сольватов и солей и/или изотопных вариантов.

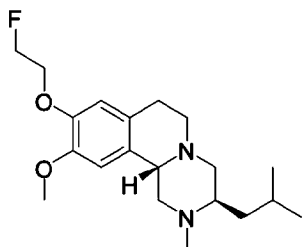
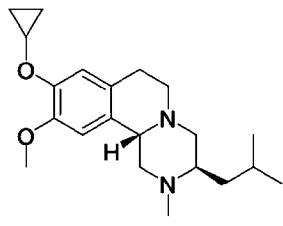
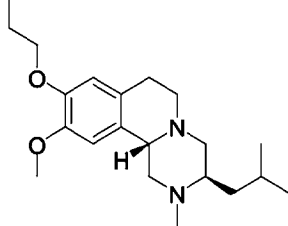
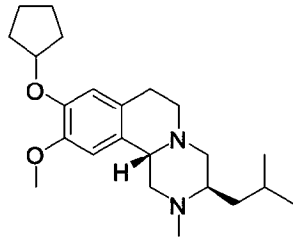
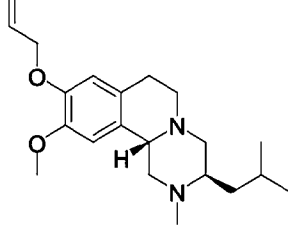
Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 формулы (III) или формулы (IV) представляет собой соединение любой из структур, приведенных в Таблице 3, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат и/или изотопный вариант.

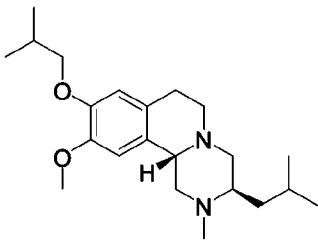
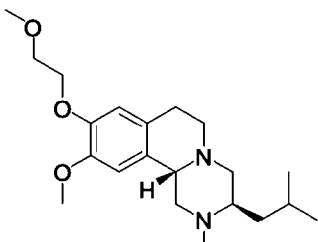
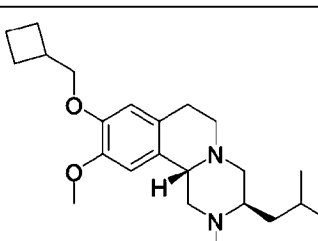
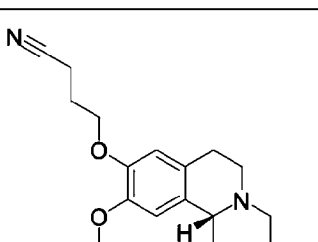
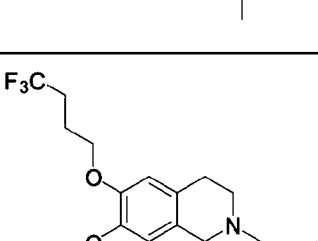
Таблица 3

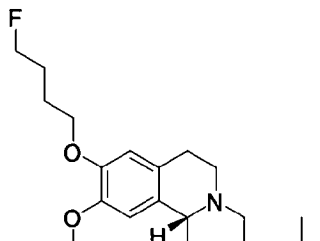
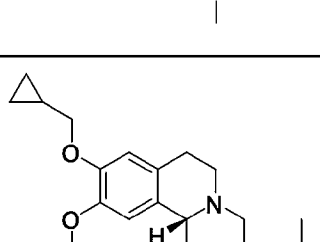
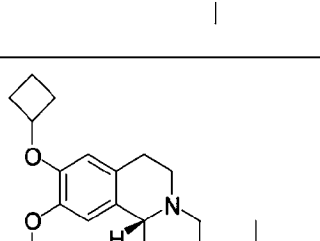
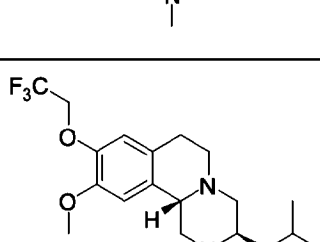
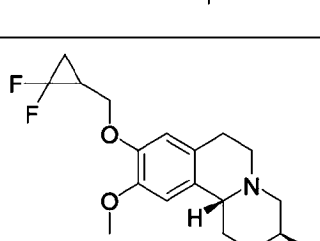
Структура	№ соединения
	3-1
	3-2

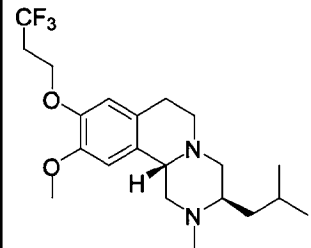
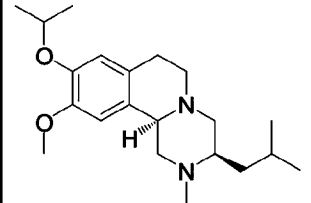
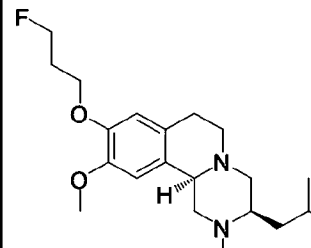
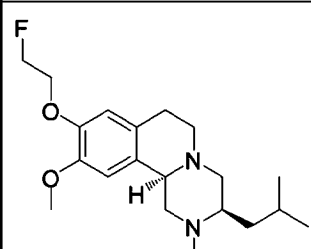
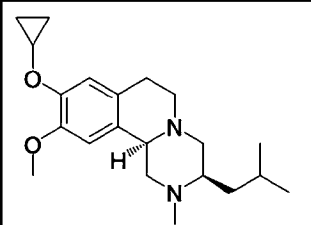
Структура	№ соединения
	3-3
	3-4

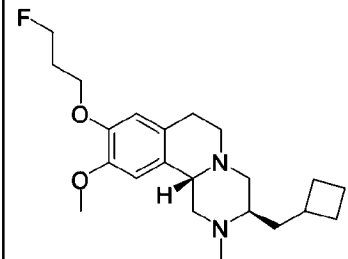
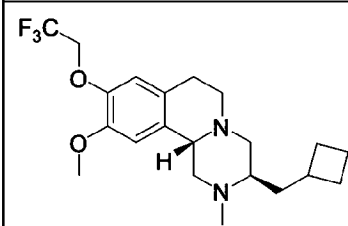
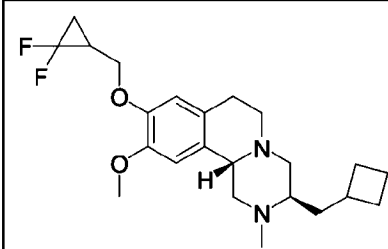
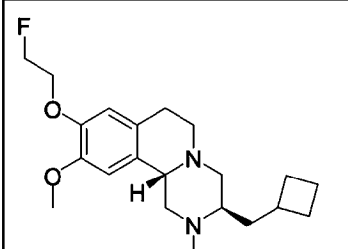
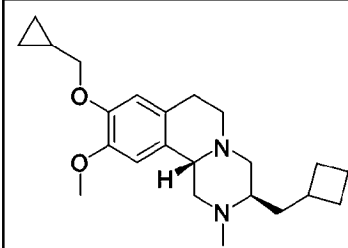
Структура	№ соединения
	3-5
	3-6
	3-7
	3-8
	3-9
	3-10

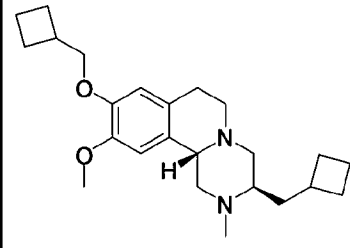
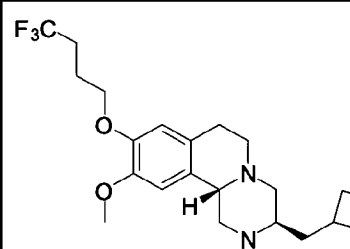
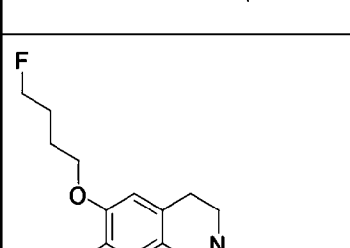
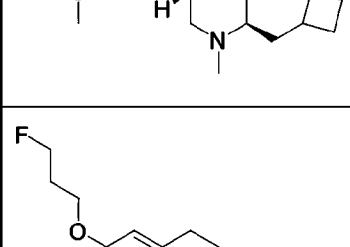
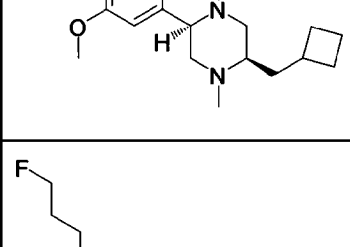
Структура	№ соединения
	3-11
	3-12
	3-13
	3-14
	3-15

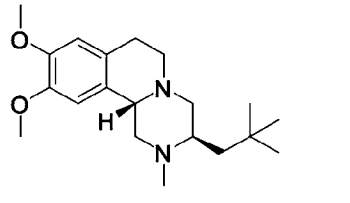
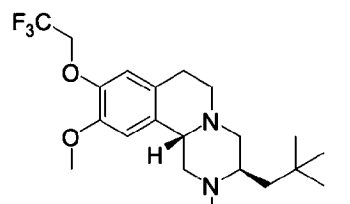
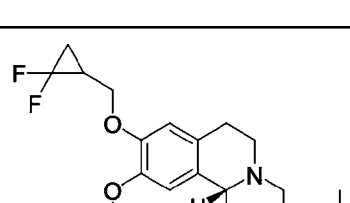
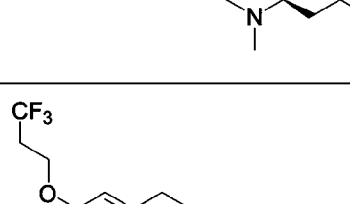
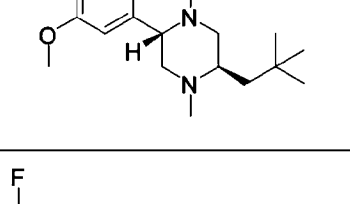
Структура	№ соединения
	3-16
	3-17
	3-18
	3-19
	3-20

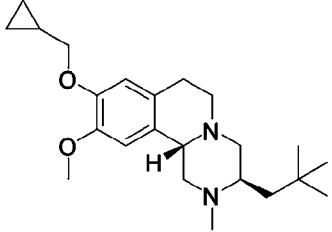
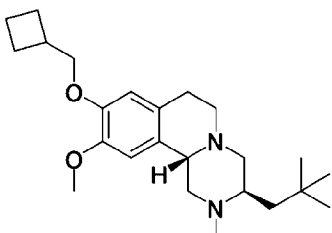
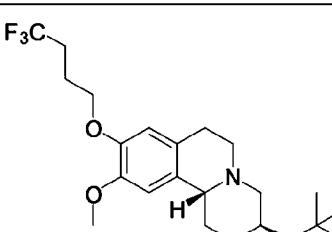
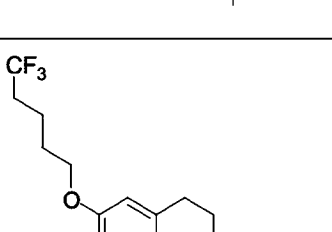
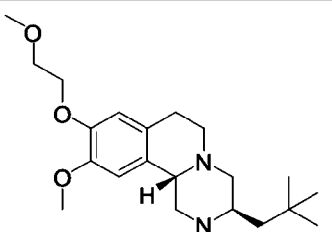
Структура	№ соединения
	3-21
	3-22
	3-23
	3-24
	3-25

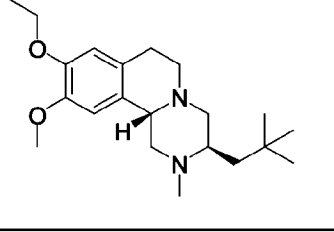
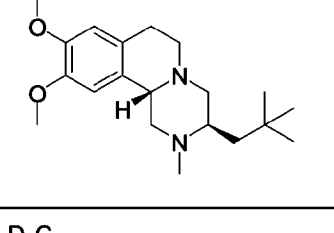
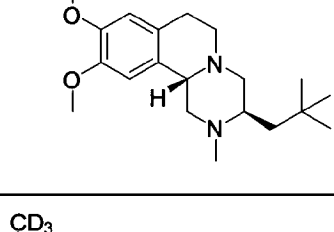
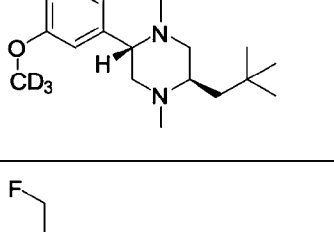
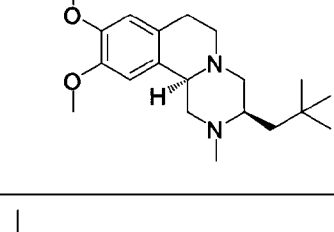
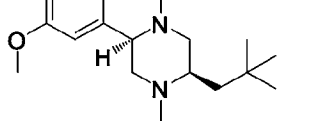
Структура	№ соединения
	3-26
	3-27
	3-28
	3-29
	3-30

Структура	№ соединения
	3-31
	3-32
	3-33
	3-34
	3-35

Структура	№ соединения
	3-36
	3-37
	3-38
	3-39
	3-40

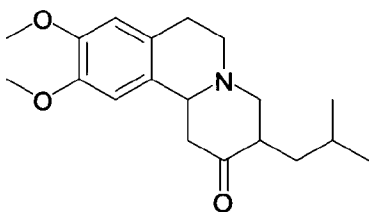
Структура	№ соединения
	3-41
	3-42
	3-43
	3-44
	3-45

Структура	№ соединения
	3-46
	3-47
	3-48
	3-49
	3-50

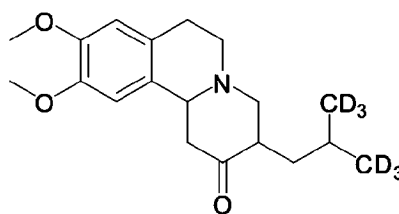
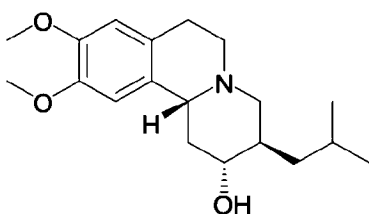
Структура	№ соединения
	3-51
	3-52
	3-53
	3-54
	3-55
	3-56

Согласно некоторым вариантам осуществления изотопный вариант формулы (III) или (IV) представляет собой соединение формулы (III) или (IV), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, где 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов водорода замещены на атом дейтерия.

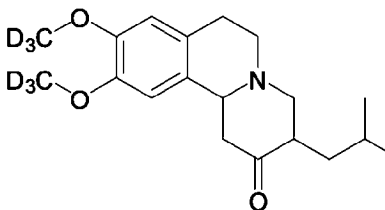
Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой:



Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой:



или



Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой валбеназин или его фармацевтически приемлемую соль. Валбеназин также упоминается как (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты сложный (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир. Валбеназин можно получить в соответствии с патентами США № 8039627 и 8357697 и заявкой на патент США № 15/388960, раскрытие которых включено в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки. Согласно определенным вариантам осуществления валбеназин для применения в композициях и способах согласно настоящему изобретению находится в полиморфной форме I, как раскрыто в заявке на патент США № 15/338214, раскрытие которой включено в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки. Применение валбеназина для лечения шизофрении или шизоаффективного расстройства раскрыто в WO 2018/102673,

которая включена в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки. Применение валбеназина для лечения гиперкинетических двигательных расстройств раскрыто в US 2017/071932, которая включена в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки. Способы получения составов валбеназина раскрыты в WO 2019/060322, которая включена в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки. Ингибиторы VMAT2 для лечения маниакального синдрома при биполярном расстройстве раскрыты в WO 2016/210180, которая включена в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой [9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол или его фармацевтически приемлемую соль, или родственное соединение или его фармацевтически приемлемую соль. [9,10-Диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a] изохинолин-2-ил]метанол и соединения, композиции и способы, относящиеся к нему, раскрыты в WO 2016/127133, которая включена в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 можно вводить с антипсихотическим лекарственным средством. Фармацевтические композиции, содержащие антипсихотическое лекарственное средство и ингибитор VMAT2, и их применения раскрыты в US 2016/0339011 (Патент США № 8782398), которые включены в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой тетрабеназин или его фармацевтически приемлемую соль. Тетрабеназин также упоминается как 3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он. Тетрабеназин можно вводить посредством множества способов, включая составы, раскрытые в РСТ публикациях WO 2010/018408, WO 2011/019956 и WO 2014/047167, раскрытие которых включено в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой деутетрабеназин или его фармацевтически приемлемую соль. Деутетрабеназин также упоминается как 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он. Деутетрабеназин раскрыт в патенте США № 8524733, который включен в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой дигидротетрабеназин (DHTBZ) или его фармацевтически приемлемую соль. Дигидротетрабеназин также упоминается как 3-изобутил-9, 10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-

гексагидро-2Н-пиридо[2, 1-а]изохинолин-2-ол. Дигидротетрабеназин раскрыт в РСТ публикациях WO2005077946, WO2018178233 и WO2018178243, раскрытие которых включено в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой лобелин или его производные или его фармацевтически приемлемую соль. Производные лобелина включают лобелан и GZ-793A.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описанные в настоящем документе, и их соли могут быть гидролизованы в организме млекопитающего до соединений, которые могут ингибировать изоформу 2 переносчика моноаминов человека. Как таковые, эти соединения и их соли могут иметь дополнительную пользу при изменении свойств метаболита *in vivo* у млекопитающего, таких как максимальная концентрация или продолжительность действия.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие один или несколько ингибиторов VMAT2. Для целей введения описанные в настоящем документе соединения могут быть составлены в виде фармацевтических композиций. Фармацевтические композиции содержат описанный в настоящем документе ингибитор обратного захвата моноамина и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель и/или разбавитель. Ингибитор VMAT2 присутствует в композиции в количестве, которое эффективно для лечения конкретного заболевания, то есть в количестве, достаточном для уменьшения поступления моноаминов в центральную нервную систему, и предпочтительно с приемлемой токсичностью для пациента. Соответствующие концентрации и дозы могут быть легко определены специалистом в данной области техники.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим любое из соединений, описанных в настоящем документе, и необязательно один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей.

Фармацевтически приемлемые носители и/или разбавители известны специалистам в данной области техники. Для композиций, составленных в виде жидких растворов, приемлемые носители и/или разбавители включают физиологический раствор и стерильную воду и могут необязательно включать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и другие обычные добавки. Композиции также могут быть составлены в виде пилюль, капсул, гранул или таблеток, которые содержат, в дополнение к ингибитору VMAT2, разбавители, диспергирующие и поверхностно-активные вещества, связующие и смазывающие вещества.

Специалист в данной области техники может далее составить ингибитор VMAT2 подходящим способом и в соответствии с принятыми практиками, такими как раскрытые в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1990.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть составлены в виде лекарственной формы с немедленным или модифицированным высвобождением, включая формы с отсроченным, замедленным, пульсирующим, контролируемым, нацеленным и запрограммированным высвобождением. Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде суспензии, твердой, полутвердой или тиксотропной жидкости для введения в виде имплантируемого депо.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения расстройств центральной или периферической нервной системы. Такие способы включают введение соединения, описанного в настоящем документе, теплокровному животному (например, человеку) в количестве, достаточном для лечения состояния. В этом контексте «лечение» включает профилактическое введение. Такие способы включают системное введение ингибитора VMAT2, описанного в настоящем документе, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, как описано выше. В контексте настоящего изобретения системное введение включает пероральный и парентеральный способы введения.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, которые содержат по меньшей мере одно из соединений ингибиторов VMAT2, описанных в настоящем документе, можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, любым из нескольких путей, которые эффективно доставляют эффективное количество соединения. Фармацевтические композиции можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими соединениями, раскрытыми в настоящем документе, или одним или несколькими другими активными ингредиентами. Такие пути введения включают, например, пероральный, парентеральный, энтеральный, ректальный, интраназальный, буккальный, сублингвальный, внутримышечный и трансдермальный. Композиции, вводимые этими и другими путями введения, описаны в настоящем документе более подробно.

Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением, включая лекарственные формы с отсроченным, длительным, пролонгированным, замедленным, пульсирующим, контролируемым, ускоренным и быстрым, нацеленным, запрограммированным высвобождением и высвобождением с задержкой в желудке. Эти лекарственные формы можно

получить в соответствии с обычными способами и методиками, известными специалистам в данной области техники (см., Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, выше; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, Rathbone et al., Eds., *Drugs and the Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2002; Vol. 126).

Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере одно физиологически (или фармацевтически) приемлемое или подходящее вспомогательное вещество. Любое физиологически или фармацевтически подходящее вспомогательное вещество или носитель (т.е. нетоксичное вещество, которое не влияет на активность активного ингредиента (ингредиентов)), известные специалистам в данной области техники для использования в фармацевтических композициях, могут быть использованы в композициях, описанных в настоящем документе. Иллюстративные вспомогательные вещества включают разбавители и носители, которые поддерживают стабильность и целостность соединения.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества хорошо известны в фармацевтике и описаны, например, в Rowe *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Excipients: A Comprehensive Guide to Uses, Properties, and Safety*, 5th Ed., 2006, и в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)). Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают стерильный физиологический раствор и забуференный фосфатом физиологический раствор при физиологическом значении pH. В фармацевтической композиции могут содержаться консерванты, стабилизаторы, красители, буферы и т.п. Кроме того, также могут использоваться антиоксиданты и суспендирующие вещества.

Фармацевтические композиции могут быть в форме раствора. Раствор может содержать физиологический раствор или стерильную воду и может необязательно включать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и другие обычные добавки. Альтернативно, они могут быть в форме твердого вещества, такого как порошок, таблетки, пилюли и т.п. Композиция, содержащая любое из описанных в настоящем документе соединений, может быть составлена для инъекции вещества замедленного всасывания, длительного или медленного высвобождения (также называемого высвобождением по времени). Такие композиции в общем могут быть получены с использованием хорошо известной технологии и введены, например, перорально, ректально или путем подкожной имплантации, внутримышечно или путем имплантации в желаемое целевое место. Составы с замедленным высвобождением могут содержать соединение, диспергированное в матрице носителя и/или содержащееся в резервуаре, окруженном мембраной, регулирующей скорость.

Вспомогательные вещества для использования в таких составах являются биосовместимыми, а также могут быть биоразлагаемыми, предпочтительно состав обеспечивает относительно постоянный уровень высвобождения соединения ингибитора VMAT2. Количество соединения, содержащегося в составе с замедленным высвобождением, зависит от места имплантации, скорости и ожидаемой продолжительности высвобождения, а также от характера состояния, которое необходимо лечить или предотвратить.

Пероральное введение

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно получать в виде твердых, полутвердых или жидких лекарственных форм для перорального введения. В контексте настоящего изобретения пероральное введение также включает буккальное, лингвальное и сублингвальное введение. Подходящие пероральные лекарственные формы включают без ограничения таблетки, капсулы, пилюли, пластинки, лепешки, пастилки, крахмальные капсулы, шарики, лекарственную жевательную резинку, гранулы, нерасфасованные порошки, шипучие или нешипучие порошки или гранулы, растворы, эмульсии, суспензии, растворы, облатки, опрыскиватели, эликсиры и сиропы. В дополнение к активному (активным) ингредиенту (ингредиентам) фармацевтические композиции могут содержать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ, включая без ограничения связующие вещества, наполнители, разбавители, разрыхлители, смачивающие вещества, смазывающие вещества, глиданты, красители, ингибиторы переноса красителя, подсластители и ароматизаторы.

Связующие вещества или грануляторы придают таблетке когезивную способность, чтобы таблетка оставалась неповрежденной после прессования. Пригодные связующие вещества или грануляторы включают без ограничения крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал и предварительно желатинизированный крахмал (например, STARCH 1500), желатин, сахара, такие как сахароза, глюкоза, декстроза, меласса и лактоза, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгиновая кислота, альгинаты, экстракт из ирландского мха, камедь панвар, камедь гхатти, растительный клей из шелухи семян изапола, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон (PVP), Вигум, арабогалактан лиственницы, порошкообразный трагакант и гуаровая камедь, целлюлозы, такие как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кальцийкарбоксиметилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза (HEC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC),

микrokристаллические 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 без ограничения тальк, карбонат кальция, микrokристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси. Связующее вещество или наполнитель может составлять от приблизительно 50 мас.% до приблизительно 99 мас.% в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению.

Подходящие разбавители включают без ограничения дикальцийфосфат, сульфат кальция, лактозу, сорбит, сахарозу, инозит, целлюлозу, каолин, маннит, хлорид натрия, сухой крахмал и порошкообразный сахар. Некоторые разбавители, такие как маннит, лактоза, сорбит, сахароза и инозит, когда присутствуют в достаточном количестве, могут придавать свойства некоторым прессованным таблеткам, обеспечивающие возможность дезинтегрироваться во рту при жевании. Такие прессованные таблетки можно применять в качестве жевательных таблеток.

Подходящие разрыхлители включают без ограничения агар, бентонит, целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза, получаемые из древесины продукты, природные губки, катионообменные смолы, альгиновую кислоту, камеди, такие как гуаровая камедь и вигум HV, мякоть цитруса, поперечно-сшитые целлюлозы, такие как кроскармеллоза, поперечно-сшитые полимеры, такие как кросповидон, поперечно-сшитые крахмалы, карбонат кальция, микrokристаллическую целлюлозу, такую как натрийкрахмалгликолят, полакрилин калия, крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, маниоковый крахмал и предварительно желатинизированный крахмал, глины, «выравниватели» и их смеси. Количество разрыхлителя в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению варьируется в зависимости от типа состава и легко понятно специалисту в данной области техники. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут содержать от приблизительно 0,5 мас.% до приблизительно 15 мас.% или от приблизительно 1 мас.% до приблизительно 5 мас.% разрыхлителя.

Подходящие смазывающие вещества включают без ограничения стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, осветленное минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, гликоли, такие как глицерилбегенат и полиэтиленгликоль (PEG), стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло, включая арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло, стеарат цинка, этилолеат, этиллаурат, агар, крахмал,

ликоподий, кремнезем или силикагели, такие как AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) и CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA), и их смеси. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут содержать от приблизительно 0,1 мас.% до приблизительно 5 мас.% смазывающего вещества.

Пригодные глиданты включают коллоидный диоксид кремния, CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA) и свободный от асбеста тальк. Красители включают любые из общепринятых, сертифицированных, водорастворимых красителей FD&C и нерастворимых в воде красителей FD&C, суспендированных в гидрате оксида алюминия, и красочные лаки и их смеси. Красочный лак представляет собой комбинацию, полученную путем адсорбции водорастворимого красителя в водном оксиде тяжелого металла, что приводит в результате к нерастворимой форме красителя. Ароматизаторы включают природные ароматизирующие вещества, экстрагируемые из растений, таких как плоды, и синтетические смеси соединений, которые вызывают ощущение приятного вкуса, как например, мята перечная и метилсалицилат. Подсластители включают сахарозу, лактозу, маннит, сиропы, глицерин и искусственные подсластители, такие как сахарин и аспартам. Подходящие эмульгирующие вещества включают желатин, аравийскую камедь, трагакант, бентонит и поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат (TWEEN® 20), полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат 80 (TWEEN® 80) и триэтанололаминолеат. Суспендирующие и диспергирующие вещества включают натрийкарбоксиметилцеллюлозу, пектин, трагакант, вигум, аравийскую камедь, натрийкарбометилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Консерванты включают глицерин, метил- и пропилпарабен, бензойную кислоту, бензоат натрия и спирт. Смачивающие вещества включают моностеарат пропиленгликоля, сорбитанмоноолеат, диэтиленгликольмонолаурат и полиоксиэтиленлауриловый эфир. Растворители включают глицерин, сорбит, этиловый спирт и сироп. Примеры неводных жидкостей, используемых в эмульсиях, включают минеральное масло и хлопковое масло. Органические кислоты включают лимонную кислоту и винную кислоту. Источники диоксида кремния включают бикарбонат натрия и карбонат натрия.

Следует понимать, что многие носители и вспомогательные вещества могут служить нескольким назначениям, даже в пределах одного и того же состава. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены в виде прессованных таблеток, измельченных в порошок таблеток, жевательных лепешек, быстрорастворимых таблеток, множественных прессованных таблеток или покрытых энтеросолюбильной оболочкой таблеток, таблеток с сахарным покрытием или таблеток с пленочным покрытием.

Покрытые энтеросолюбильной оболочкой таблетки представляют собой прессованные таблетки, покрытые веществами, которые резистентны к воздействию желудочной кислоты, но растворяются или дезинтегрируются в кишечнике, защищая таким образом активные ингредиенты от кислотной среды желудка. Энтеросолюбильные покрытия включают без ограничения жирные кислоты, жиры, фенилсалицилат, воски, шеллак, насыщенный аммиаком шеллак и ацетатфталаты целлюлозы. Таблетки с сахарным покрытием представляют собой прессованные таблетки, окруженные сахарным покрытием, которое может быть полезным в отношении маскировки нежелательных привкусов или запахов и в отношении защиты таблеток от окисления. Таблетки с пленочным покрытием представляют собой прессованные таблетки, которые покрыты тонким слоем или пленкой из водорастворимого материала. Пленочные покрытия включают без ограничения гидроксипропилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль 4000 и ацетатфталат целлюлозы. Пленочное покрытие придает такие же общие характеристики, как сахарное покрытие. Множественные прессованные таблетки представляют собой прессованные таблетки, полученные в случае более чем одного цикла прессования, включая многослойные таблетки и таблетки с прессованным покрытием или таблетки с сухим покрытием.

Лекарственные формы в виде таблеток можно получать из активного ингредиента в порошкообразной, кристаллической или гранулированной формах, индивидуально или в комбинации с одним или несколькими носителями или вспомогательными веществами, описанными в настоящем документе, включая связующие вещества, разрыхлители, полимеры с контролируемым высвобождением, смазывающие вещества, разбавители и/или красители. Ароматизаторы и подсластители особенно пригодны в случае получения жевательных таблеток и лепешек.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены в виде мягких или твердых капсул, которые могут быть изготовлены 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 огораживая, 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 полиола. Мягкие желатиновые оболочки могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Пригодными консервантами являются такие, как описано в настоящем документе, включая метил- и пропилпарабены и сорбиновую кислоту.

Жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут быть включены в капсулу. Пригодные жидкие и полутвердые лекарственные формы включают растворы и суспензии в пропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах. Капсулы, содержащие такие растворы, можно получать, как описано в патентах США № 4328245, 4409239 и 4410545. На капсулы также может быть нанесено покрытие, как известно специалисту в данной области техники, для того, чтобы модифицировать или поддерживать растворение активного ингредиента.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены в виде жидких и полутвердых лекарственных форм, включая 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 быть типа масло-в-воде или вода-в-масле. Эмульсии могут включать фармацевтически приемлемые неводные жидкости или растворитель, эмульгирующее вещество и консервант. Суспензии могут включать фармацевтически приемлемое суспендирующее вещество и консервант. Водные спиртовые растворы могут включать фармацевтически приемлемый ацеталь, такой как ди(низший алкил)ацеталь низшего алкилальдегида (термин “низший” означает алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода), например, ацетальдегиддиэтилацеталь, и смешивающийся с водой растворитель, имеющий одну или несколько гидроксильных групп, 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. В случае жидких лекарственных форм, например, раствор в полиэтиленгликоле может быть разбавлен достаточным количеством фармацевтически приемлемого жидкого носителя, например, воды, измеренного подходящим образом для введения.

Другие подходящие жидкие и полутвердые лекарственные формы согласно настоящему изобретению включают без ограничения содержащие активный (активные) ингредиент (ингредиенты) согласно настоящему изобретению и диалкилированный моно- или полиалкиленгликоль, включая 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 примерной средней молекулярной массе полиэтиленгликоля. Эти составы могут дополнительно включать один или несколько антиоксидантов, таких как бутилированный гидрокситолуол (БНТ),

бутилированный гидроксианизол (ВНА), пропилгаллат, витамин Е, гидрохинон, гидроксикумарины, этаноламин, лецитин, цефалин, аскорбиновая кислота, яблочная кислота, сорбит, фосфорная кислота, бисульфит, метабисульфит натрия, тиодипропионовая кислота и ее сложные эфиры и дитиокарбаматы.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению для перорального введения также могут быть получены в форме липосом, мицелл, микросфер или наносистем. Лекарственные формы в виде мицелл могут быть получены как описано в патенте США № 6350458.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены в виде нешипучих или шипучих гранул и порошков, которые могут быть восстановлены в жидкую лекарственную форму. Фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества, используемые в нешипучих гранулах или порошках, могут включать разбавители, подсластители и смачивающие вещества. Фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества, используемые в шипучих гранулах или порошках, могут включать органические кислоты и источник диоксида углерода.

Красители и ароматизаторы можно использовать во всех перечисленных выше лекарственных формах. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены в виде лекарственных форм с немедленным или модифицированным высвобождением, включая формы с отсроченным, замедленным, пульсирующим, контролируемым, нацеленным и запрограммированным высвобождением.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть составлены совместно с другими активными ингредиентами, которые не ухудшают желаемое терапевтическое действие, или с веществами, которые усиливают желаемое действие, такими как антациды, ингибиторы протонного насоса и антагонисты H_2 -рецептора.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить парентерально путем инъекции, инфузии или имплантации, в случае местного или системного введения. В контексте настоящего изобретения парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, интраперитонеальное, интратекальное, интравентрикулярное, интрауретральное, интрастернальное, интракраниальное, внутримышечное, интрасиновиальное и подкожное введение.

Парентеральное введение

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены в виде любых лекарственных форм, которые подходят для парентерального введения, включая 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 могут быть получены в соответствии с общепринятыми способами, известными специалисту в области фармацевтики (см., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, выше).

Фармацевтические композиции, предназначенные для парентерального введения, могут включать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и вспомогательных веществ, включая без ограничения водные среды, смешивающиеся с водой среды, неводные среды, противомикробные агенты или консерванты против роста микроорганизмов, стабилизаторы, усиливающие растворимость вещества, изотонические вещества, буферы, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие вещества, смачивающие или эмульгирующие вещества, комплексообразователи, связующие вещества или хелатирующие вещества, криозащитные вещества, лиозащитные вещества, загустители, регулирующие значение pH вещества и инертные газы.

Подходящие водные среды включают без ограничения воду, солевой раствор, физиологический раствор или забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS), инъекционный раствор хлорида натрия, инъекционный раствор Рингера, инъекционный изотонический раствор декстрозы, стерильную воду для инъекции, инъекционный раствор декстрозы и инъекционный лактатированный раствор Рингера. Неводные среды включают 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 длиной цепи кокосового масла и масло из семян пальмы. Смешивающиеся с водой среды включают 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 агенты или консерванты включают без ограничения фенолы, крезолы, ртутные соединения, бензиловый спирт, хлорбутанол, метил- и пропил-п-гидроксибензаты, тимерозал, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, метил- и

пропилпарабены и сорбиновую кислоту. Подходящие изотонические вещества включают без ограничения хлорид натрия, глицерин и декстрозу. Подходящие буферы включают без ограничения фосфат и цитрат. Подходящие антиоксиданты представляют собой такие, как описано в настоящем документе, включая бисульфит натрия и метабисульфит натрия. Подходящие местные анестетики включают без ограничения прокаингидрохлорид. Подходящие суспендирующие и диспергирующие вещества представляют собой такие, как описано в настоящем документе, включая натрийкарбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Подходящие эмульгирующие вещества включают такие, как описано в настоящем документе, включая полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат 80 и триэтаноламинолеат. Подходящие связующие вещества или хелатирующие вещества включают без ограничения EDTA. Подходящие регулирующие pH вещества включают без ограничения гидроксид натрия, соляную кислоту, лимонную кислоту и молочную кислоту. Пригодные комплексообразователи включают без ограничения циклодекстрины, включая альфа-циклодекстрин, бета-циклодекстрин, гидроксипропил-бета-циклодекстрин, простой сульфобутиловый эфир-бета-циклодекстрина и простой сульфобутиловый эфир-7-бета-циклодекстрина (CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS).

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть составлены для введения однократной или множественной дозы. Составы с однократной дозой фасуют в ампулу, пузырек или шприц. Составы с множественной дозой для парентерального введения должны содержать противомикробный агент в бактериостатических или фунгистатических концентрациях.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции получают в виде готовых к применению стерильных растворов. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции получают в виде стерильных сухих растворимых продуктов, включая лиофилизированные порошки и таблетки для подкожных инъекций, восстанавливаемые с помощью среды перед применением. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции получают в виде готовых к применению стерильных суспензий. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции получают в виде стерильных сухих нерастворимых продуктов, восстанавливаемых с помощью среды перед применением. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции получают в виде готовых к применению стерильных эмульсий.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены в виде лекарственных форм с немедленным или модифицированным высвобождением, включая формы с отсроченным, замедленным, пульсирующим, контролируемым, нацеленным и запрограммированным высвобождением.

Фармацевтические композиции могут быть составлены в виде суспензии, твердой, полутвердой или тиксотропной жидкости, для введения в виде имплантируемого депо. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению диспергированы в твердой внутренней матрице, окруженной наружной полимерной мембраной, которая нерастворима в жидкостях организма, но дает возможность активному ингредиенту в фармацевтических композициях диффундировать сквозь нее.

Пригодные внутренние матрицы включают 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 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, и сополимер этилена и винилоксиэтанола.

Местное введение

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить местно через кожу, отверстия или слизистую оболочку. В контексте настоящего изобретения местное введение, включает (внутри)кожное, конъюнктивальное, внутрироговичное,

внутриглазное, офтальмологическое, аурикулярное, чрескожное, назальное, вагинальное, уретральное введение, введение в дыхательные пути и ректальное введение.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены в виде любых лекарственных форм, которые пригодны для местного введения, для достижения местного или системного эффекта, включая эмульсии, растворы, суспензии, крема, гели, гидрогели, мази, присыпки, повязки, эликсиры, лосьоны, суспензии, настойки, пасты, пены, пленки, аэрозоли, ирригации, спреи, суппозитории, бандажи, кожные пластыри. Составы для местного введения фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению также могут включать липосомы, мицеллы, микросферы, наносистемы и их смеси.

Фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества, пригодные для применения в составах для местного введения согласно настоящему изобретению включают без ограничения водные среды, смешивающиеся с водой среды, неводные среды, противомикробные агенты или консерванты против роста микроорганизмов, стабилизаторы, усиливающие растворимость вещества, изотонические вещества, буферы, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие вещества, смачивающие или эмульгирующие вещества, комплексообразователи, секвестрирующие или хелатирующие вещества, усилители пенетрации, криозащитные вещества, лиозащитные вещества, загустители и инертные газы.

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

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены в виде мазей, кремов и гелей. Подходящие среды для мази включают маслянистые или углеводородные основы, включая жир, бензоилированный жир, оливковое масло, хлопковое масло и другие масла, 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 полиэтиленгликоли с различной молекулярной массой, основы эмульсий или эмульсии типа вода-в-масле (W/O) или эмульсии типа масло-в-воде (O/W), включающие цетиловый спирт, глицерилмоностеарат, ланолин и стеариновую кислоту (см., Remington: The

Science and Practice of Pharmacy, выше). Такие среды представляют собой смягчающие вещества, но обычно требуют добавления антиоксидантов и консервантов.

Подходящая основа для крема может иметь тип масло-в-воде или вода-в-масле. Среда для крема могут быть водорастворимыми и содержать масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляную фазу также называют «внутренней» фазой, которая обычно состоит из вазелина и жирного спирта, как например, цетиловый спирт или стеариловый спирт. Водная фаза обычно, хотя необязательно, превышает масляную фазу по объему и обычно содержит гигроскопическое вещество. Эмульгатор в составе в виде крема может быть неионным, анионным, катионным или амфотерным поверхностно-активным веществом.

Гели представляют собой полутвердые системы типа суспензии. Однофазные гели содержат органические макромолекулы, распределенные по существу совершенно однородно в жидком носителе. Пригодные желирующие вещества включают 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, могут быть добавлены диспергирующие вещества, такие как спирт или глицерин, или желирующее вещество может быть диспергировано путем растирания, механического смешивания и/или перемешивания.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить ректально, уретрально, вагинально или перивагинально, в форме суппозитория, пессария, свечей, припарок или катаплазмы, паст, порошков, повязок, кремов, пластырей, контрацептивов, мазей, растворов, эмульсий, суспензий, тампонов, гелей, пен, спреев или клизм. Такие лекарственные формы могут быть получены, используя стандартные способы, как описано в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, выше.

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 (активные) ингредиент (ингредиенты) внутрь отверстий. Фармацевтически приемлемые носители, используемые в ректальных и вагинальных суппозиториях, включают среды, такие как вещества, повышающие жесткость, которые имеют точку плавления вблизи

температуры тела, когда их используют при получении фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению, и антиоксиданты, как описано в настоящем документе, включая бисульфит натрия и метабисульфит натрия. Подходящие среды включают без ограничения масло какао (какао-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 сред. Ректальные и вагинальные суппозитории можно получать способом прессования или литья под давлением. Обычная масса ректального и вагинального суппозитория составляет 2-3 г.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить офтальмологически в формах раствора, суспензии, мази, эмульсии, образующего гель раствора, порошка для растворов, геля, глазного вкладыша и имплантата.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить интраназально или путем ингаляции в дыхательные пути. Фармацевтические композиции могут быть получены в виде аэрозоля или раствора для доставки, используя контейнер под давлением, насос, спрей, пульверизатор, такой как пульверизатор с использованием электрогидродинамики для получения легкого тумана, или распылитель, как таковой или в комбинации с пригодным пропеллентом, таким как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Фармацевтические композиции также могут быть получены в виде сухого порошка для инсуффляции, как такового или в комбинации с инертным носителем, таким как лактоза или фосфолипиды, и в виде назальных капель. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивное вещество, включая хитозан или циклодекстрин.

Растворы или суспензии для использования в контейнере под давлением, насосе, спрее, пульверизаторе или распылителе можно получать с содержанием этанола, водного этанола или пригодного альтернативного вещества для дисперсионного, солюбилизующего или пролонгированного высвобождения активного ингредиента согласно настоящему изобретению, пропеллента в качестве растворителя и/или поверхностно-активного вещества, такого как сорбиттриолеат, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть микронизированы до размера, пригодного для доставки путем ингаляции, такого как 50 мкм или менее, или 10 мкм или менее. Частицы таких размеров можно получать с использованием способа измельчения, известного специалисту в данной области техники, как например, 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 получать с содержанием порошкообразной смеси фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению, подходящей основы для порошка, такой как лактоза или крахмал, и модификатора свойств, такого как L-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или в виде моногидрата. Другие подходящие вспомогательные вещества включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению для введения путем ингаляционного/интраназального введения могут дополнительно содержать подходящий ароматизатор, такой как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или натриевая соль сахарина.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению для местного введения могут быть составлены для немедленного или модифицированного высвобождения, включая отсроченное, замедленное, пульсирующее, контролируемое, нацеленное и запрограммированное высвобождение.

Модифицированное высвобождение

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением. В контексте настоящего изобретения термин «модифицированное высвобождение» относится к лекарственной форме, где скорость или место высвобождения активного (активных) ингредиента (ингредиентов) отличается от таковых лекарственных формы с непосредственным высвобождением, при введении одним и тем же путем. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением включают лекарственные формы с отсроченным, длительным, пролонгированным, замедленным, пульсирующим или импульсным, контролируемым, ускоренным и быстрым, нацеленным, запрограммированным высвобождением и высвобождением с задержкой в желудке. Фармацевтические композиции в виде лекарственных форм с модифицированным высвобождением могут быть получены, используя различные устройства и способы для модифицированного высвобождения, известные специалисту в данной области техники, включая без ограничения матричные устройства для контролируемого высвобождения, осмотические устройства для контролируемого высвобождения, устройства на основе множества частиц для

контролируемого высвобождения, ионообменные смолы, энтеросолюбильные покрытия, многослойные покрытия, микросферы, липосомы и их комбинации. Скорость высвобождения активного (активных) ингредиента (ингредиентов) также можно модифицировать путем изменения размеров частиц и полиморфизма активного (активных) ингредиента (ингредиентов).

Примеры модифицированного высвобождения включают без ограничения примеры, описанные в патентах США № 3845770, 3916899, 3536809, 3598123, 4008719, 5674533, 5059595, 5591767, 5120548, 5073543, 5639476, 5354556, 5639480, 5733566, 5739108, 5891474, 5922356, 5972891, 5980945, 5993855, 6045830, 6087324, 6113943, 6197350, 6248363, 6264970, 6267981, 6376461, 6419961, 6589548, 6613358 и 6699500.

Матричные устройства для контролируемого высвобождения

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением могут быть получены, используя матричное устройство для контролируемого высвобождения, известное специалисту в данной области техники (см., Takada et al. in “*Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*,” Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999).

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением получают, используя устройство с эродируемой матрицей, которая представляет собой набухаемые в воде, эродируемые или растворимые полимеры, включая синтетические полимеры и природные полимеры, и их производные, такие как полисахариды и белки.

Вещества, пригодные для образования эродируемой матрицы, включают без ограничения хитин, хитозан, декстран и пуллулан, агар, гуммиарабик, камедь карайи, камедь рожкового дерева, трагакант, карраген, камедь гхатти, 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, гидроксизтилцеллюлоза (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 этилгидроксизтилцеллюлоза (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-гидроксиэтилметакрилат), полилактиды, сополимеры L-глутаминовой кислоты и этил-L-глутамата, деградируемые 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 некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции составляют с использованием устройства с неэродируемой матрицей. Активный (активные) ингредиент (ингредиенты) растворяются или диспергируются в инертной матрице и первоначально высвобождаются путем диффузии через инертную матрицу, введенную один раз. Вещества, подходящие для использования в качестве устройства с неэродируемой матрицей, включают 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, бутылкаучук, 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 желаемую кинетику высвобождения можно контролировать, например, посредством используемого типа полимера, вязкости полимера, размера частиц полимера и/или активного (активных) ингредиента (ингредиентов), соотношения активного (активных) ингредиента (ингредиентов) и полимера, и других вспомогательных веществ в композициях.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением можно получать способами, известными специалисту в данной области техники, включая прямое прессование, сухое или влажное гранулирование с последующим прессованием, гранулирование из расплава с последующим прессованием.

Осмотические устройства для контролируемого высвобождения

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением могут быть получены, используя осмотическое устройство для контролируемого высвобождения, включая однокамерную систему, двухкамерную систему, технологию асимметричной мембраны (АМТ) и систему экструзии ядра (ЕСS). Как правило, такие устройства имеют по меньшей мере два компонента: (а) ядро, которое содержит активный (активные) ингредиент (ингредиенты), и (b) полупроницаемую мембрану по меньшей мере с одним входным отверстием, которая инкапсулирует ядро. Полупроницаемая мембрана контролирует приток воды к ядру из используемой водной среды с тем, чтобы лекарственное средство высвобождалось путем экструзии через входное (входные) отверстие (отверстия).

В дополнение к активному (активным) ингредиенту (ингредиентам) ядро осмотического устройства необязательно включает осмотический агент, который создает движущую силу для транспортировки воды из используемой среды к ядру устройства. Один класс осмотических агентов представляет собой набухающие в воде гидрофильные полимеры, которые также называются «осмополимерами» и «гидрогелями», включая без ограничения гидрофильные виниловые и акриловые полимеры, полисахариды, такие как альгинат кальция, полиэтиленоксид (РЕО), полиэтиленгликоль (РЕG), 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 РЕО, натрийкроскармеллоза, карраген, гидроксипропилцеллюлоза (НЕС), гидроксипропилцеллюлоза (НРС), гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), карбоксиметилцеллюлоза (СМС) и карбоксиэтилцеллюлоза (СЕС), альгинат натрия, поликарбофил, желатин, ксантановая камедь и натрийкрахмалгликолят.

Другой класс осмотических агентов представляет собой осмогены, которые способны всасывать воду под воздействием градиента осмотического давления через барьер окружающего покрытия. Подходящие осмогены включают 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, как например, 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 агенты с различными скоростями растворения могут быть использованы для влияния на быстроту первоначальной доставки активного (активных) ингредиента (ингредиентов) 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 желаемый терапевтический эффект, и для постепенного и непрерывного высвобождения оставшегося количества, чтобы поддерживать желаемый уровень терапевтического или профилактического эффекта в течение длительного периода времени. В таком случае, активный (активные) ингредиент (ингредиенты) высвобождается (высвобождаются) с такой скоростью, чтобы заменить количество метаболизированного и выведенного активного ингредиента.

Ядро также может включать большое разнообразие других вспомогательных веществ и носителей, как описано в настоящем документе, для усиления действия лекарственной формы или для поддержания стабильности или обработки.

Вещества, подходящие для образования полупроницаемой мембраны, включают различные классы акриловых, виниловых, простэфирных, полиамидных, сложных полиэфирных и целлюлозных производных, которые являются водопроницаемыми и водонерастворимыми при физиологически уместных значениях pH или которые способны становиться водонерастворимыми посредством химического изменения, как например, поперечной сшивки. Примеры подходящих полимеров, подходящих для образования покрытия, включают пластифицированный, непластифицированный и усиленный ацетат целлюлозы (CA), диацетилцеллюлозу, триацетатцеллюлозу, пропионат CA, нитрат целлюлозы, бутиратацетат целлюлозы (CAB), этилкарбамат CA, CAP, метилкарбамат CA,

сукцинат СА, тримеллитатацетат целлюлозы (САТ), диметиламиноацетат СА, этилкарбонат СА, хлорацетат СА, этилоксалат СА, метилсульфонат СА, бутилсульфонат СА, п-толуолсульфонат СА, 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 их сополимеры, крахмал, декстран, декстрин, хитозан, коллаген, желатин, полиалкены, простые полиэфиры, полисульфоны, простые полиэфирсульфоны, полистиролы, поливинилгалогениды, поливиниловые сложные и простые эфиры, природные воски и синтетические воски.

Полупроницаемая мембрана также может представлять собой гидрофобную микропористую мембрану, где поры по существу заполнены газом и не смачиваются водной средой, но проницаемы для воды, как описано в патенте США № 5798119. Такие гидрофобные, но проницаемые для воды мембраны обычно состоят из гидрофобных полимеров, таких как полиалкены, полиэтилен, полипропилен, политетрафторэтилен, производные полиакриловой кислоты, простые полиэфиры, полисульфоны, простые полиэфирсульфоны, полистиролы, поливинилгалогениды, поливинилиденфторид, поливиниловые сложные и простые эфиры, природные воски и синтетические воски.

Входное отверстие (входные отверстия) у полупроницаемой мембраны может (могут) быть образовано (образованы) после нанесения покрытия путем механического или лазерного просверливания. Входное отверстие (входные отверстия) также может (могут) быть образовано (образованы) *in situ* путем эрозии «пробки» из растворимого в воде материала или путем разрыва более тонкой части мембраны посредством вдавливания в ядро. В дополнение, входные отверстия могут быть образованы в ходе процесса нанесения покрытия, как в случае покрытий асимметричной мембраны, типа, описанного в патентах США № 5612059 и 5698220.

Общее количество высвобождаемого (высвобождаемых) активного (активных) ингредиента (ингредиентов) и скорость высвобождения по существу можно модулировать посредством толщины и пористости полупроницаемой мембраны, состава ядра и числа, размера и положения входных отверстий.

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

Лекарственные формы с осмотически контролируемым высвобождением могут быть получены в соответствии с общепринятыми способами и методиками, известными специалисту в данной области техники (см., Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, выше, Santus and Baker, *J. Controlled Release* 1995, 35, 1-21; Verma *et al.*, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2000, 26, 695-708; Verma *et al.*, *J. Controlled Release* 2002, 79, 7-27).

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению получают в виде лекарственной формы на основе АМТ с контролируемым высвобождением, которая содержит асимметричную осмотическую мембрану, которая покрывает ядро, содержащее активный (активные) ингредиент (ингредиенты) и другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. См., патент США № 5612059 и международную заявку WO 2002/17918. Лекарственные формы на основе АМТ с контролируемым высвобождением могут быть получены в соответствии с общепринятыми способами и методиками, известными специалисту в данной области техники, включая прямое прессование, сухое гранулирование, влажное гранулирование и способ нанесения покрытия окутанием.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению получают в виде лекарственной формы на основе ESC с контролируемым высвобождением, которая содержит осмотическую мембрану, которая покрывает ядро, содержащее активный (активные) ингредиент (ингредиенты), гидроксилэтилцеллюлозу и другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Устройства на основе множества частиц для контролируемого высвобождения

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением могут быть образованы устройством на основе множества частиц для контролируемого высвобождения, которое содержит множество частиц, гранул или шариков, диаметром в диапазоне от приблизительно 10 мкм до приблизительно 3 мм, от приблизительно 50 мкм до приблизительно 2,5 мм или от приблизительно 100 мкм до 1 мм. Такое множество частиц можно получать способами, известными специалисту в данной области техники, включая влажное и сухое гранулирование, экструзию/сферонизацию, прессование с помощью валиков, застывание расплава, и посредством нанесения покрытия с помощью спрея на затравочные ядра. См., например, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; и *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989.

Другие вспомогательные вещества, как описано в настоящем документе, могут быть смешаны с фармацевтическими композициями, чтобы способствовать обработке и образованию множества частиц. Полученные частицы сами по себе могут образовывать устройство на основе множества частиц или на них может быть нанесено покрытие из различных пленкообразующих веществ, таких как энтеросолюбильные полимеры, набухаемые в воде и растворимые в воде полимеры. Множество частиц может быть дополнительно подвергнуто обработке, с получением капсулы или таблетки.

Нацеленная доставка

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению также могут быть получены нацеленными на конкретную ткань, рецептор или другой участок организма субъекта, подлежащего лечению, включая липосомные, высвобождающие эритроцитарные и базирующиеся на антителе системы доставки. Примеры включают без ограничения патенты США № 6316652, 6274552, 6271359, 6253872, 6139865, 6131570, 6120751, 6071495, 6060082, 6048736, 6039975, 6004534, 5985307, 5972366, 5900252, 5840674, 5759542 и 5709874.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть составлены для введения однократной дозы или множественной дозы. Составы с однократной дозой упакованы в ампулы, флаконы или шприцы.

Настоящее изобретение также относится к наборам, которые содержат одну или несколько унифицированных доз ингибитора VMAT2. Неограничивающий пример такого набора включает блистерную упаковку. Согласно определенным вариантам осуществления набор может включать одну или несколько систем доставки, например, для доставки или введения ингибитора VMAT2, как описано в настоящем документе, и указания по применению набора (например, инструкции по лечению субъекта). Согласно некоторым вариантам осуществления набор может включать ингибитор VMAT2, как описано в настоящем документе, и этикетку, на которой указано, что содержимое необходимо водить субъекту, страдающему гаплонедостаточностью COMT, например, синдромом делеции 22q11.2. Точная доза соединения ингибитора VMAT2 зависит от конкретного состава и состояния, которое необходимо лечить, выбор подходящей дозы находится в компетенции специалиста в данной области техники.

Настоящее изобретение также относится к ингибитору VMAT2, который выбран из соединений, описанных в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов, для применения в способе лечения психического расстройства у

субъекта, страдающего гаплонедостаточностью COMT, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту.

Настоящее изобретение также относится к ингибитору VMAT2, который выбран из соединений, описанных в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов, для применения в способе лечения психического расстройства у субъекта, страдающего гаплонедостаточностью COMT, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту, где ингибитор VMAT2 не представляет собой тетрабеназин или резерпин.

Настоящее изобретение также относится к применению ингибитора VMAT2, выбранного из соединений, раскрытых в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов, для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, страдающего гаплонедостаточностью COMT, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту.

Настоящее изобретение также относится к применению ингибитора VMAT2, выбранного из соединений, раскрытых в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов, для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, страдающего гаплонедостаточностью COMT, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту, где ингибитор VMAT2 не представляет собой тетрабеназин или резерпин.

Настоящее изобретение также относится к ингибитору VMAT2, который выбран из соединений, описанных в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов, для применения в способе лечения психического расстройства у субъекта, страдающего синдромом делеции 22q11.2, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту.

Настоящее изобретение также относится к ингибитору VMAT2, который выбран из соединений, описанных в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов, для применения в способе лечения психического расстройства у субъекта, страдающего синдромом делеции 22q11.2, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту, где ингибитор VMAT2 не представляет собой тетрабеназин или резерпин.

Настоящее изобретение также относится к применению ингибитора VMAT2, выбранного из соединений, раскрытых в настоящем документе, и их фармацевтически

приемлемых солей, сольватов и гидратов, для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, страдающего синдром делеции 22q11.2, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту.

Настоящее изобретение также относится к применению ингибитора VMAT2, выбранного из соединений, раскрытых в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов, для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, страдающего синдром делеции 22q11.2, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту, где ингибитор VMAT2 не представляет собой тетрабеназин или резерпин.

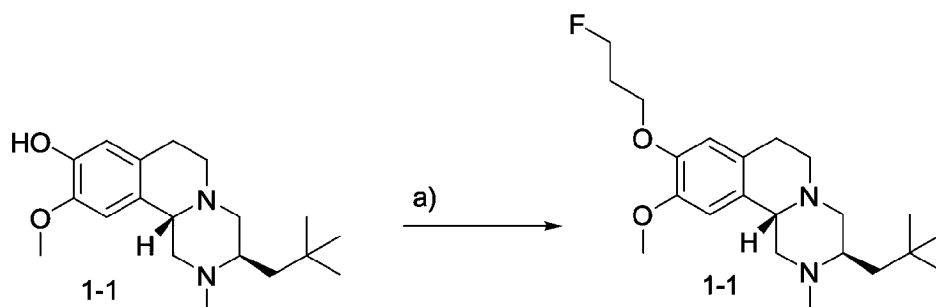
Настоящее изобретение также относится к ингибитору VMAT2, который выбран из соединений, описанных в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов, для применения в способе лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту.

Настоящее изобретение также относится к ингибитору VMAT2, который выбран из соединений, описанных в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов, для применения в способе лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту, где ингибитор VMAT2 не представляет собой тетрабеназин или резерпин.

Настоящее изобретение также относится к применению ингибитора VMAT2, выбранного из соединений, раскрытых в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов, для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту.

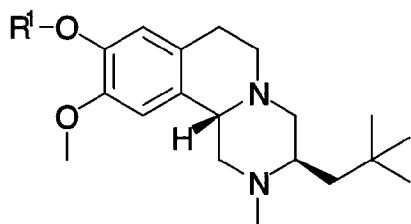
Настоящее изобретение также относится к применению ингибитора VMAT2, выбранного из соединений, раскрытых в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов, для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту, где ингибитор VMAT2 не представляет собой тетрабеназин или резерпин.

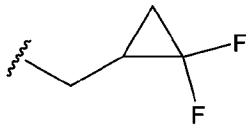
Следующие примеры приведены в целях иллюстрации без ограничения.

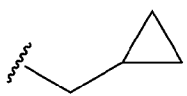
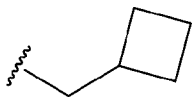
Пример 1**Синтез соединения 1-1**

Продукт **1-1** (8,0 мг, 0,025 ммоль) растворяли в ацетоне (0,5 мл) и добавляли Cs_2CO_3 (21,0 мг, 0,063 ммоль, 2,5 экв.), а затем 1-бром-3-фторпропан (5,4 мг, 0,038 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50 °С в течение одного часа. Неочищенную смесь фильтровали, разбавляли до 1 мл с помощью MeOH и непосредственно подвергали препаративной хроматографии с получением (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 **1-1**.

В таблице 4 ниже представлено наблюдаемое (Obs) соотношение m/z ионов для соединения **1-1** и других иллюстративных соединений, которые были получены в соответствии с методикой, описанной в этом примере.

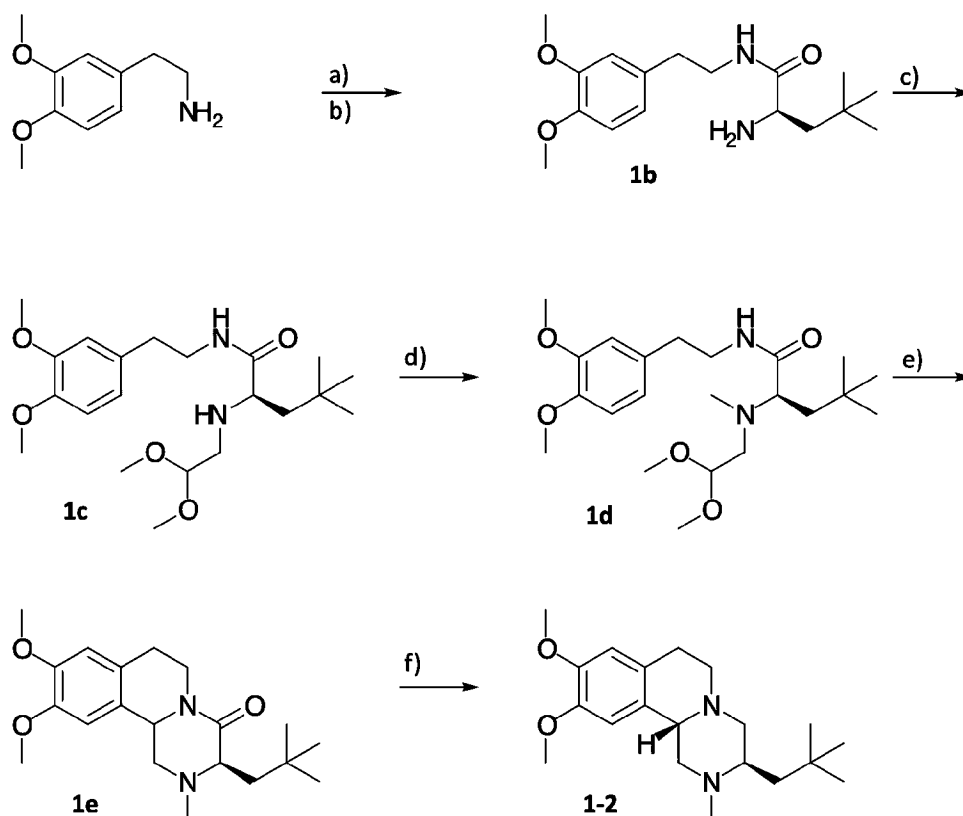
Таблица 4

Соединение №	–R ¹	Название	Наблюдаемое соотношение m/z ионов
1-1	–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
1-2	–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
1-3	–CH ₂ CF ₃	(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]изохинолин	401,4
1-4		(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
1-5	–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

Соединение №	–R ¹	Название	Наблюдаемое соотношение m/z ионов
1-6	–CH ₂ CH ₂ F	(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(2-фторэтоксид)-10-метоксид-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	365,1
1-7		(3R,11bS)-9-(циклопропилметоксид)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метоксид-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	373,1
1-8		(3R,11bS)-9-(циклобутилметоксид)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метоксид-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	387,1
1-9	–CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-10-метоксид-2-метил-9-(4,4,4-трифторбутоксид)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	429,1
1-10	–CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9-(4-фторбутоксид)-10-метоксид-2-метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиперазино[2,1-a]изохинолин	393,1

Соединение №	–R ¹	Название	Наблюдаемое соотношение m/z ионов
1-11	–CH ₂ CH ₂ OCH ₃	(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)- 10-метокси-9-(2-метоксиэтокси)-2- метил-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH- пиперазино[2,1-a]изохинолин	377,1
1-12	–CH ₂ CH ₃	(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9- этокси-10-метокси-2-метил- 1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH- пиперазино[2,1-a]изохинолин	347,1
1-13	–CH(CH ₃) ₂	(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)- 10-метокси-2-метил-9-(пропан-2- илокси)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH- пиперазино[2,1-a]изохинолин	361,1
1-14	–CD ₂ CD ₃	(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)-9- (этокси-d ₅)-10-метокси-2-метил- 1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH- пиперазино[2,1-a]изохинолин	352,1
1-15	–CD ₃	(3R,11bS)-3-(2,2-диметилпропил)- 9,10-бис(метокси-d ₃)-2-метил- 1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH- пиперазино[2,1-a]изохинолин	

Дополнительно, соединения **1-2** и **1-3** получали в соответствии с общими схемами ниже.



Синтез соединения **1b**

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.]). DMAP (7,3 г, 60 ммоль, 0,27 экв.) добавляли, а затем добавляли EDAC (74,1 г, 386 ммоль, 1,75 экв.) по частям, с получением гетерогенной смеси. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали до завершения реакции. По завершению реакцию гасили лимонной кислотой. Фазы разделяли, и водную фазу подвергали обратной экстракции с применением DCM. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и подвергали дистилляции с получением трет-бутил (*R*)-(1-((3,4-диметоксифенэтил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил)карбамата **1a**. Соединение **1a** (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 реакции. По завершению реакции реакцию смесь охлаждали, разбавляли водой и DCM до гашения гидроксидом натрия. Фазы разделяли, и водную фазу подвергали обратной экстракции с применением DCM. Объединенные

органические фазы промывали солевым раствором и перегоняли в THF с получением (*R*)-2-амино-*N*-(3,4-диметоксифенэтил)-4,4-диметилпентанамида **1b**.

Синтез соединения 1c

Соединение **1b** (66 г, 214 ммоль) растворяли в THF (528 мл). Добавляли уксусную кислоту (64,3 г, 1070 ммоль, 5 экв.) и 2,2-диметоксиацетальдегид, 60% в воде, (39 г, 225 ммоль, 1,05 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали перед добавлением по частям цианоборгидрида натрия (26,9 г, 428 ммоль, 2 экв.). По завершению реакцию смесь разбавляли водой и гасили гидроксидом натрия. THF отгоняли и заменяли на EtOAc. Фазы разделяли, и водную фазу подвергали обратной экстракции с применением EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и перегоняли в MeOH с получением (*R*)-2-((2,2-диметоксиэтил)амино)-*N*-(3,4-диметоксифенэтил)-4,4-диметилпентанамида **1c**.

Синтез соединения 1d

Соединение **1c** (84,9 г, 214 ммоль) растворяли в MeOH (1,25 л). Добавляли параформальдегид (38,6 г, 1285 ммоль, 6 экв.) и уксусную кислоту (84,9 г, 1413 ммоль, 6,6 экв.). Цианоборгидрид натрия (33,6 г, 535 ммоль, 2,5 экв.) добавляли по частям при комнатной температуре. Реакцию медленно нагревали, чтобы контролировать экзотермический эффект. По завершению реакцию смесь разбавляли водой и гасили гидроксидом натрия. MeOH отгоняли и заменяли на EtOAc. Фазы разделяли, и водную фазу подвергали обратной экстракции с применением EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, и растворитель заменяли на DCM с получением (*R*)-2-((2,2-диметоксиэтил)(метил)амино)-*N*-(3,4-диметоксифенэтил)-4,4-диметилпентанамида **1d**.

Синтез соединения 1e и его диастереомера в виде смеси

Концентрированную серную кислоту (11,9 г, 122 ммоль, 5 экв.) растворяли/суспендировали в DCM (50 мл) и охлаждали. Соединение **1d** (10 г, 24,4 ммоль) растворяли в DCM (25 мл) и быстро добавляли к раствору кислоты при интенсивном перемешивании. По завершению реакцию смесь разбавляли водой и гасили гидроксидом аммония. Фазы разделяли, и водную фазу подвергали обратной экстракции с применением DCM. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, и растворитель

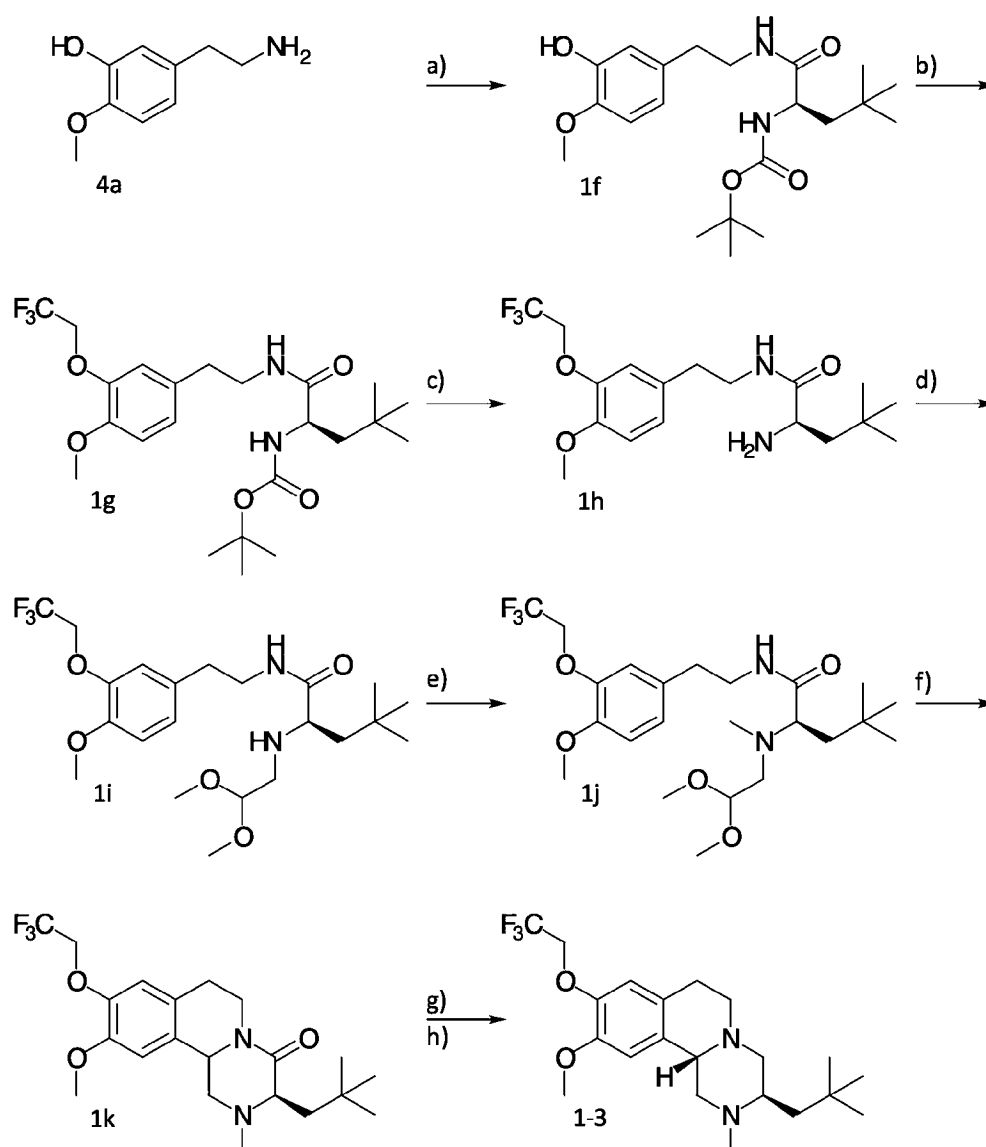
заменяли на THF с получением (3*R*)-9,10-диметокси-2-метил-3-неопентил-1,2,3,6,7,11*b*-гексагидро-4*H*-пиразино[2,1-*a*]изохинолин-4-она **1e**.

Синтез соединения 1-2 и его диастереомера в виде смеси

Соединение **1e** (8,45 г, 24,4 ммоль) растворяли в безводном THF (101 мл) и охлаждали. Алюмогидрид лития, 2М, (36,6 мл, 73,2 ммоль, 3 экв.) добавляли, и реакционную смесь нагревали. По завершению ЛАН гасили методом Файзера (Feiser). Осажденные соли алюминия фильтровали и промывали. THF фильтрата отгоняли и заменяли на простой метил-трет-бутиловый эфир. Фазы разделяли, и водную фазу подвергали обратной экстракции с применением МТВЕ. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, и растворитель заменяли на MeOH с получением (3*R*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-2-метил-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиперазино[2,1-*a*]изохинолина **1-2 и его диастереомера в виде смеси**.

Синтез дифосфата соединения 1-2:

Диастереомерную смесь, содержащую соединение **1-2**, (20 г, 60,2 ммоль) растворяли в MeOH (160 мл). Раствор фильтровали и нагревали до 50 °С. Фосфорную кислоту (7,25 г, 1,05 экв.) добавляли. Раствор нагревали до 60 °С, и второй эквивалент фосфорной кислоты добавляли за 1 час (7,25 г, 1,05 экв.) и перемешивали при 60 °С в течение 10 минут перед охлаждением до 20 °С за 4 часа. Суспензию фильтровали, и твердые вещества промывали с MeOH. Твердые вещества сушили в вакуумной печи в течение 3 дней при 50 °С с получением соединения **1-2**, (3*R*,11*bS*)-9,10-диметокси-2-метил-3-неопентил-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2*H*-пиразино[2,1-*a*]изохинолина, также известного как (3*R*,11*bS*)-3-(2,2-диметилпропил)-9,10-диметокси-2-метил-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,11*bH*-пиперазино[2,1-*a*]изохинолин, в виде дифосфатной соли.



Синтез соединения 1f

(*R*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4,4-диметилпентановую кислоту (62 г, 252 ммоль, 1,05 экв.) и 5-(2-аминоэтил)-2-метоксифенол гидрохлорид (40,2 г, 240 ммоль) растворяли в DMF (400 мл), и смесь охлаждали до 0 °С. НАТУ (96 г, 252 ммоль, 1,05 экв.) добавляли, а затем добавляли DIEA (93,2 г, 721 ммоль, 3,0 экв.) за 10 минут. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 60 минут, а затем добавляли в воду (1000 мл) и EtOAc (1000 мл). Смесь переносили в делительную воронку, разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и водой, а 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 **1f** в виде вязкого масла.

Синтез соединения 1g

Соединение **1f** (90 г, 228 ммоль) и K_2CO_3 (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 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли водой (450 мл). Смесь концентрировали с удалением ацетона и добавляли EtOAc (450 мл). Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и водой, а затем сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил (R)-1-((4-метокси-3-(2,2,2-трифторэтоксифенэтил)амино)-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил)карбамата **1g** в виде вязкого масла.

Синтез соединения 1h

Соединение **1g** (96,5 г, 203 ммоль) растворяли в DCM (290 мл) и охлаждали до 0 °С, а затем добавляли TFA (193 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут, а затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до 0 °С и разбавляли водой и DCM. 50% мас./мас. раствор NaOH добавляли при интенсивном перемешивании до достижения значения pH, равного 13. Слои разделяли, и органический слой промывали солевым раствором и концентрировали в вакууме с получением (R)-2-амино-N-(4-метокси-3-(2,2,2-трифторэтоксифенэтил)-4,4-диметилпентанамида **1h** в виде вязкого масла.

Синтез соединения 1i:

Соединение **1h** (5,0 г, 13,3 ммоль) растворяли в МТВЕ (35 мл), и реакционную смесь продували азотом и охлаждали до 0 °С. Добавляли уксусную кислоту (4,0 г, 66,4 ммоль, 5,0 экв.) и поддерживали при 0 °С. 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 по частям за 10 минут, и затем реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 60 минут. Воду (25 мл) добавляли. 4М раствор K_2CO_3 добавляли до достижения значения pH, равного 11. Слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором и концентрировали в вакууме с

получением *(R)*-2-((2,2-диметоксиэтил)амино)-*N*-(4-метокси-3-(2,2,2-трифторэтоксифенэтил)-4,4-диметилпентанамида **1i**.

Синтез соединения 1i

Соединение **1i** (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. Na(AcO)₃BH (8,5 г, 40,0 ммоль, 3,0 экв.) добавляли по частям за 5 минут и перемешивали при 0 °С в течение 30 минут. При 0 °С добавляли воду (25 мл), а затем 4М раствор K₂CO₃ до достижения значения pH, равного 11. Слои разделяли. Органический слой промывали соевым раствором и концентрировали в вакууме с получением *(R)*-2-((2,2-диметоксиэтил)(метил)амино)-*N*-(4-метокси-3-(2,2,2-трифторэтоксифенэтил)-4,4-диметилпентанамида **1j**.

Синтез соединения 1k

Соединение **1j** (22,9 г, 49,3 ммоль) растворяли в DCM (57 мл) и добавляли за 2 минуты к -30 °С раствору H₂SO₄ (24,2 г, 247 ммоль, 5,0 экв.) в DCM (115 мл). Реакционную смесь нагревали до 0 °С в ходе добавления, а затем перемешивали в течение 30 минут. При 0 °С добавляли воду (69 мл), затем добавляли NH₄OH при интенсивном перемешивании до достижения значения pH, равного 10. Фазы разделяли, и органический слой промывали соевым раствором, а затем сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением (3*R*)-10-метокси-2-метил-3-неопентил-9-(2,2,2-трифторэтоксифенэтил)-1,2,3,6,7,11*b*-гексагидро-4*H*-пиразино[2,1-*a*]изохинолин-4-она **1k**.

Синтез соединения 1-3 и его диастереомера в виде смеси

Соединение **1k** (12,5 г, 30,2 ммоль) растворяли в 2-метилтетрагидрофуране (87,5 мл) и 9-BBN (14,7 г, 2 экв. димерного твердого вещества) добавляли по частям. 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*N*, 62,5 мл) с достижением значения pH, равного приблизительно 2. Реакционную смесь перемешивали в течение 60 минут, и фазы разделяли. Органическую фазу промывали с 37,5 мл 1*N* HCl. В объединенные водные фазы загружали МТВЕ (62,5 мл) и 2М K₂CO₃ (62,5 мл) с достижением значения pH, равного 9-10. Смесь перемешивали в течение 30 минут, и фазы разделяли. Водный слой промывали с

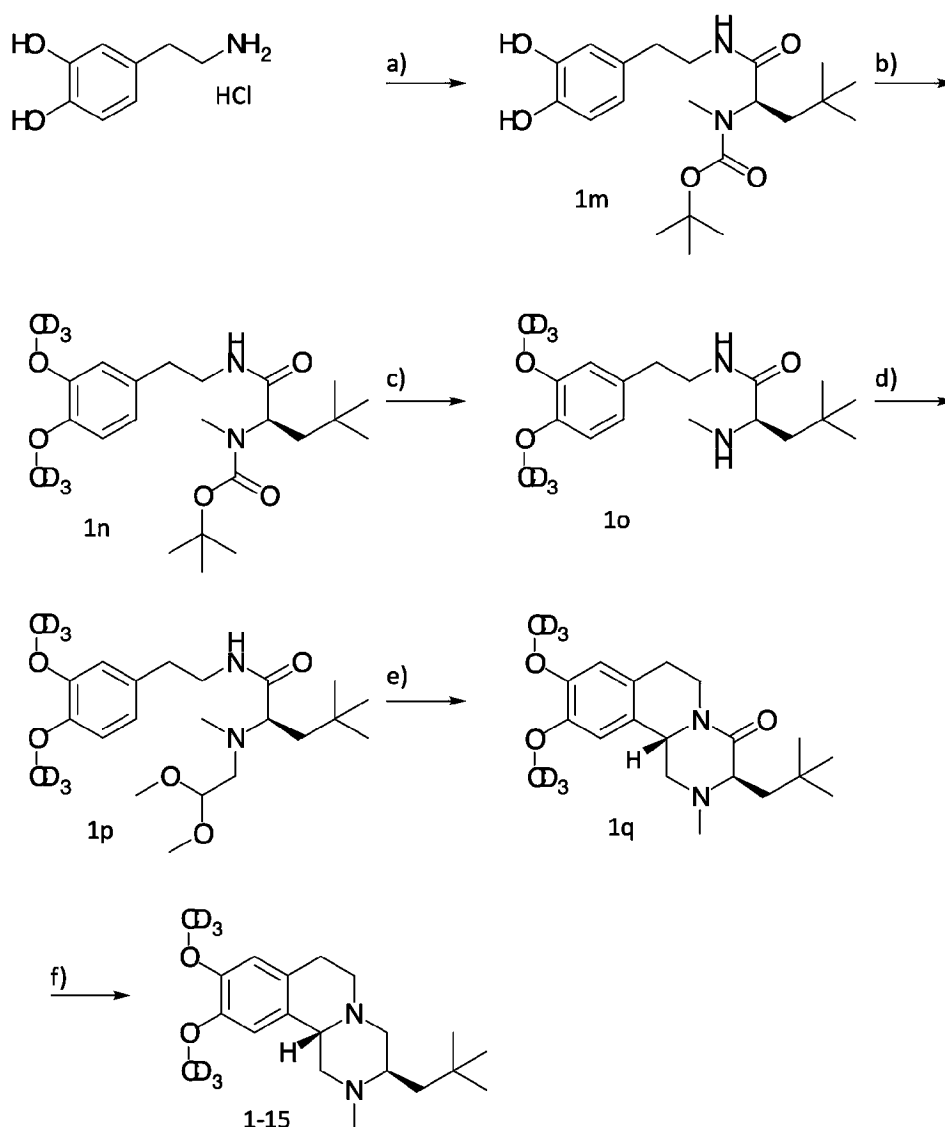
помощью МТВЕ (62,5 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и концентрировали в вакууме с получением соединения **1-3** и его диастереомера в виде смеси.

Синтез L-DBТА соли соединения 1-3

Смесь диастереомеров, содержащую **1-3**, (5,12 г, 12,8 ммоль) растворяли в ацетонитриле (30 мл) и добавляли дибензоил-L-винную кислоту (L-DBТА, 4,59 г, 1,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50 °С. Воду (12,5 мл) добавляли, поддерживая температуру при 40-50 °С. Смесь охлаждали до комнатной температуры за 3 часа. Смесь фильтровали, а затем промывали ацетонитрилом:водой при 6:2,5 с получением L-DBТА соли (3*R*,11*bS*)-10-метокси-2-метил-3-неопентил-9-(2,2,2-трифторэтокси)-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2*H*-пиразино[2,1-*a*]изохинолина, **L-DBТА соль соединения 1-3**.

Синтез соединения 1-3 и ди-НСІ соли соединения 1-3

L-DBТА соль (3*R*,11*bS*)-10-метокси-2-метил-3-неопентил-9-(2,2,2-трифторэтокси)-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2*H*-пиразино[2,1-*a*]изохинолина, **L-DBТА соль соединения 1-3**, (30,0 г, 39,5 ммоль) суспендировали в воде (300 мл) и изопропилацетате (300 мл). NaOH добавляли (50% водный раствор) до достижения значения pH, равного 13. Фазы разделяли, и органический слой промывали солевым раствором (90 мл). Органический слой концентрировали с получением 15,9 г соединения **1-3** в виде свободного основания, которое растворяли в этилацетате (80 мл). Раствор фильтровали и добавляли воду (6,4 мл). Раствор нагревали до 35 °С и добавляли 37% HCl (3,4 мл, 1,05 экв.) за 5 минут. Вторую загрузку HCl (3,4 мл, 1,05 экв.) добавляли за 5 мин. Смесь охлаждали до 30 °С и затравливали. Суспензию перемешивали в течение 90 минут перед медленным охлаждением до комнатной температуры. Твердые вещества фильтровали и промывали этилацетатом (16 мл). Влажный осадок на фильтре сушили в вакуумной печи при 50 °С с получением (3*R*,11*bS*)-10-метокси-2-метил-3-неопентил-9-(2,2,2-трифторэтокси)-1,3,4,6,7,11*b*-гексагидро-2*H*-пиразино[2,1-*a*]изохинолина в виде дигидрохлоридной соли, **ди-НСІ соль соединения 1-3**.



Синтез соединения 1m

Гидрохлорид дофамина (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. НАТУ (31,6 г, 83,1 ммоль, 1,05 экв.) добавляли, а затем добавляли DIEA (30,7 г, 237 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов, а затем добавляли в воду (300 мл) и EtOAc (300 мл). Смесь переносили в делительную воронку, разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором 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 **1m** в виде вязкого масла.

Синтез соединения 1n

Соединение **1m** (31,2 г, 79,1 ммоль) растворяли в ацетоне (218 мл). Добавляли K_2CO_3 (32,8 г, 237 ммоль, 3,0 экв.), а затем иодметан- 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 водой (220 мл). Смесь концентрировали с удалением ацетона. EtOAc (156 мл) добавляли. Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, 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 **1n** в виде вязкого масла.

Синтез соединения 1o

Соединение **1n** (17,0 г, 39,7 ммоль) растворяли в DCM (60 мл) и охлаждали до 0 °С, а затем добавляли TFA (34 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут, а затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 21 часа. Реакционную смесь затем охлаждали до 0 °С и разбавляли водой и DCM. 50% мас./мас. раствор NaOH добавляли при интенсивном перемешивании до достижения значения pH, равного 13. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и концентрировали в вакууме с получением (R)-N-(3,4-бис(метокси- d_3)фенэтил)-4,4-диметил-2-(метиламино)пентанамида **1o** в виде вязкого масла.

Синтез соединения 1p

Соединение **1o** (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 перед добавлением по частям цианоборгидрида натрия (5,2 г, 83,4 ммоль, 2 экв.). Требуется еще два одновременных добавления 2,2-диметоксиацетальдегида и цианоборгидрида натрия (0,4 экв. и 0,3 экв.) для завершения реакции. По завершению реакцию смесь охлаждали до 0 °С, разбавляли водой и гасили 10% гидроксидом натрия до pH >10. THF отгоняли и заменяли на EtOAc. Фазы разделяли, и водную фазу подвергали обратной экстракции с применением EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и концентрировали в вакууме с получением (R)-N-(3,4-бис(метокси- d_3)фенэтил)-2-((2,2-диметоксиэтил)(метил)амино)-4,4-диметилпентанамида **1p**.

Синтез соединения 1q

Концентрированную серную кислоту (10,6 мл, 199 ммоль, 5 экв.) растворяли/суспендировали в DCM (83 мл) и охлаждали до -20 °С. Соединение **1p** (16,5 г, 39,6 ммоль) растворяли в DCM (41 мл) и быстро добавляли к раствору кислоты при интенсивном перемешивании, поддерживая температуру реакции ниже 0 °С. По завершению реакцию смесь разбавляли водой (50 мл) и гасили гидроксидом аммония до pH 9. Фазы разделяли, и водную фазу подвергали обратной экстракции с применением DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и концентрировали в вакууме с получением смеси диастереомеров. Разделение диастереомеров проводили на нормально-фазовой колонке с силикагелем при элюировании 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 **1q**.

Синтез соединения 1-15

Соединение **1q** (6,9 г, 19,6 ммоль) растворяли в безводном THF (103 мл) и охлаждали до 0 °С. Алюмогидрид лития, 2,4М, (32,5 мл, 78 ммоль, 4 экв.) медленно добавляли, и реакцию нагревали до 40 °С за 2 часа. По завершению ЛАН гасили методом Файзера (Feiser). Осажденные соли алюминия фильтровали и промывали с помощью THF. THF фильтрата отгоняли и заменяли на простой метил-трет-бутиловый эфир. Фазы разделяли, и водную фазу подвергали обратной экстракции с применением MTBE. Объединенные органические слои промывали солевым раствором 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 **1-15**.

Пример 2. Способы определения ингибирующей активности соединения в отношении VMAT2

Примеры методик определения способности соединения ингибировать VMAT2 представлены ниже. Процедура адаптирована на основе 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 путем гомогенизации и затем промывали при центрифугировании, как описано ранее (см., например, Hoare et al., (2003) *Peptides* 24:1881-97). В общем объеме 0,2 мл двенадцать концентраций тестируемого соединения конкурировали на 96-луночных планшетах с низким связыванием

(Corning # 3605) с 6 нМ ^3H -дигидротетрабеназином (American Radiolabeled Chemicals, Kd 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 (забуференный фосфатом физиологический раствор Дульбекко, 1 мМ EDTA, pH 7,4). После инкубации при 25 °C в течение двух часов связанный радиолиганд собирали посредством быстрой фильтрации на стекловолоконных фильтрах GF/B с использованием харвестера Unifilter-96 (PerkinElmer). Фильтровальные планшеты предварительно обрабатывали в течение 10 минут с 0,1% полиэтиленимином, и после сбора фильтровальные планшеты промывали с 800 мкл буфера для связывания VMAT2. Связанный радиолиганд определяли количественно посредством сцинтилляционного измерения с использованием Topcount NXT (PerkinElmer).

Значения K_i человека могут быть определены с использования незначительно модифицированной методики, описанной далее. В общем объеме 0,15 мл двенадцать концентраций тестируемого соединения конкурировали на 96-луночных планшетах с низким связыванием (Corning # 3605) с 6 нМ ^3H -дигидротетрабеназином (American Radiolabeled Chemicals, Kd 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 (забуференный фосфатом физиологический раствор Дульбекко, 1 мМ EDTA, pH 7,4). После инкубации при 25 °C в течение 90 минут связанный радиолиганд собирали посредством быстрой фильтрации на стекловолоконных фильтрах GF/B с использованием харвестера Unifilter-96 (PerkinElmer). Фильтровальные планшеты предварительно обрабатывали с 0,1% полиэтиленимином и позволяли им сохнуть в течение ночи, и после сбора фильтровальные планшеты промывали с 800 мкл буфера для связывания VMAT2. Связанный радиолиганд определяли количественно посредством сцинтилляционного измерения с использованием Topcount NXT (PerkinElmer).

Пример 3. Получение капсул, содержащих 80 мг валбеназина

1. Способ 1

Капсулы, содержащие 80 мг валбеназина (измеренного в виде свободного основания), могут быть получены в соответствии с процедурой, изложенной ниже, а состав иллюстративных таблеток приведен в Таблице 5. Технологическая схема производственного процесса для капсул Валбеназина, 80 мг, которая включает отдельные операции смешивания с

низким усилием сдвига (в барабане), просеивания, вальцевания и инкапсуляции, представлена на Фиг. 2.

Таблица 5

Компонент	Количественный состав капсулы 80мг		Функция
	(мг/капсула)	% (мас./мас.)	
Валбеназин дитозилат	145,80	40,0	Активное вещество
Силиконизированная микрокристаллическая целлюлоза	91,25	25,0	Разбавитель
Изомальт	73,00	20,0	Разбавитель
Частично предварительно желатинизированный кукурузный крахмал	27,38	7,5	Разрыхлитель
Гидроксипропилметилцеллюлоза	18,25	5,0	Связующее вещество
Стеарат магния	9,12	2,5	Смазывающее вещество
Общая масса содержимого капсулы	364,80	100,00	-
Твердая желатиновая капсула— Размер #1	1	-	Оболочка

Валбеназин дитозилат, силиконизированную микрокристаллическую целлюлозу (USP), изомальт (USNF), частично предварительно желатинизированный кукурузный крахмал (USNF), гидроксипропилметилцеллюлозу (USNF) и стеарат магния (USNF) отвешивали в соответствии с количествами, приведенными в Таблице 5.

Смешивание и просеивание разбавителя

Изомальт переносили через ситовую мельницу, оборудованную ситом с круглыми отверстиями, диаметром 813 мкм или эквивалентным, в технологическую емкость для смешивания. Просеянный компонент изомальт затем смешивали.

Предварительное смешивание и просеивание

Следующие компоненты переносили в технологическую емкость через ситовую мельницу, оборудованную ситом с круглыми отверстиями, диаметром приблизительно 813 мкм или эквивалентным:

- a. валбеназин дитозилат
- b. силиконизированная микрокристаллическая целлюлоза ("SMCC")

Компоненты затем смешивали.

Распределение

Смесь переносили посредством вакуума через буферную емкость, оборудованную ситом с круглыми отверстиями, диаметром приблизительно 813 мкм или эквивалентным.

Предварительное смешивание №2:

Просеянные компоненты снова смешивали.

Смешивание внутригранулярного наполнителя

Следующие компоненты затем переносили в технологическую емкость через ситовую мельницу, оборудованную ситом с круглыми отверстиями, диаметром приблизительно 813 мкм или эквивалентным:

- a. частично предварительно желатинизированный кукурузный крахмал
- b. гидроксипропилметилцеллюлоза

Затем компоненты смешивали. Ненадлежащая деагломерация и последующее диспергирование валбеназин дитозилата в разбавителе изомальт и SMCC может потенциально повлиять на содержание и однородность единиц дозирования.

Смешивание со смазывающим веществом

Стеарат магния просеивали в ручную (сито приблизительно 1 мм) (количественное внутригранулярное содержание при необходимости регулировали на основе выхода

предварительно смешанной со смазывающим вещество смеси – предел 98%) в открытую технологическую емкость для смешивания. Компоненты затем смешивали. Желаемый результат для данной стадии состоит в улучшенной сыпучести с увеличенной насыпной плотностью и плотностью после уплотнения и улучшенным распределением частиц по размеру.

Вальцевание

Затем смесь под действием силы тяжести подавали через роликовый пресс с размером сита 0,8–1,0 мм. Характеристики смеси являются важными факторами для того, насколько хорошо смесь будет обрабатываться в ходе инкапсуляции, которые следует учитывать. Неправильные параметры обработки могут привести к плохой текучести и сжимаемости гранул, что влияет на инкапсуляцию. Высокая растворимость API и вспомогательных веществ не должна влиять на растворение. Все смеси после вальцевания демонстрируют улучшение по сравнению с исходными свойствами внутригранулярной смеси, что способствует лучшей однородности массы капсулы.

Конечное смешивание со смазывающим веществом

Стеарат магния просеивали в ручную (сито приблизительно 1 мм) (количественное содержание при необходимости регулировали на основе выхода предварительно смешанной со смазывающим вещество смеси – предел 98%) в открытую технологическую емкость для смешивания. Компоненты затем смешивали. Желаемый результат для данной стадии состоит в однородности и свободной текучести конечной смешанной со смазывающим веществом смеси для инкапсуляции. Ненадлежащее смешивание может повлиять на состав и однородность единиц дозирования. Чрезмерное смешивание с гидрофобным стеаратом магния может повлиять на растворение. Смешивание проводили в контролируемой среде с минимальным воздействием влаги.

Инкапсуляция

Смешанную со смазывающим веществом смесь переносили в автоматическую машину для инкапсулирования и инкапсулировали в капсулу размера 1. Неправильная установка оборудования для инкапсулирования может повлиять на внешний вид оболочки заполненной капсулы. Масса заполнения капсулы может повлиять на содержимое и однородность дозы.

Сжатие заливной пробки капсулы может повлиять на растворение и однородность массы/содержимого наполнителя.

Инкапсуляцию проводили в контролируемой среде, сводящей к минимуму воздействие влаги.

Проводили обеспыливание и обнаружение металла инкапсулированного продукта, и продукт проверяли по массе.

II. Способ 2

Стратегию составления дозы 80 мг можно проводить в соответствии с известным составом 40 мг для прямого инкапсулирования в капсулы. Капсула размера 0 может быть заполнена вдвое большим количеством 40 мг порошкообразной, с получением прочной капсулы 80 мг, как показано в Таблице 6.

Таблица 6

Компонент	Количественной содержание капсулы 80 мг		Функция
	(мг/ капсула)	% (мас./мас.)	
Валбеназин дитозилат	146,0	28,21	Активное вещество Разбавитель Разрыхлитель
Маннит	320,0	61,82	
Частично предварительно желатинизированный кукурузный крахмал	40,0	7,73	
Белая сажа	6,4	1,24	Глидant Смазывающее вещество
Стеарат магния	2,4	1,00	
Общая масса содержимого капсулы	517,6	100,00	-
Твердая желатиновая капсула – Размер #0	1	-	Оболочка

Валбеназин дитозилат, маннит (USP), частично предварительно желатинизированный кукурузный крахмал (USNF), белую сажу (USNF) и стеарат магния (USNF) отвешивали в соответствии с количествами, приведенными в Таблице 6. Часть маннита (1/4) переносили через ситовую мельницу, оборудованную ситом с круглыми отверстиями, диаметром

приблизительно 0,8 мм или эквивалентным, в технологическую емкость для смешивания. Просеянный компонент маннит затем смешивали.

Предварительное смешивание и просеивание

Следующие компоненты затем переносили в технологическую емкость через ситовую мельницу, оборудованную ситом с круглыми отверстиями, диаметром приблизительно 0,8 мм или эквивалентным:

- a. валбеназин дитозилат
- b. белая сажа
- c. частично предварительно желатинизированный кукурузный крахмал
- d. оставшаяся часть маннита (3/4) – (для этой фракции выполняли регулирование массы маннита для компенсации анализа DS)

Компоненты смешивали и затем переносили в полиэтиленовые (PE) мешки. Предварительную смесь подавали через ситовую мельницу, оборудованную ситом с круглыми отверстиями, диаметром приблизительно 0,8 мм или эквивалентным, в технологическую емкость для смешивания.

Конечное смешивание со смазывающим веществом

Стеарат магния (количественное содержание при необходимости регулировали на основе выхода предварительно смешанной со смазывающим веществом смеси – предел 98%) просеивали в ручную (сито приблизительно 1 мм) в открытую технологическую емкость для смешивания. Компоненты затем смешивали.

Инкапсулирование

Попытки заполнить капсулу размера 0 могут оказаться безуспешными, так как может оказаться невозможным достаточно сжать порошок в брикет, который поместился бы в оболочку капсулы размера 0.

Различные варианты осуществления, описанные выше, могут быть объединены с получением дополнительных вариантов осуществления. Настоящая заявка также испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/684935, поданной 14 июня 2018 г., которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. Все патенты США, публикации патентных заявок США, заявки на патенты США, иностранные патенты,

иностранные патентные заявки и непатентные публикации, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. Аспекты вариантов осуществления могут быть изменены, если необходимо использовать концепции различных патентов, заявок и публикаций с получением дополнительных вариантов осуществления.

Эти и другие изменения могут быть внесены в варианты осуществления в свете приведенного выше подробного описания. В общем, в нижеследующей формуле изобретения используемые термины не должны толковаться как ограничение формулы изобретения конкретными вариантами осуществления, раскрытыми в описании и формуле изобретения, но должны толковаться как включающие все возможные варианты осуществления наряду с полным объемом эквивалентов, которые такая формула изобретения правомерно охватывает. Соответственно, формула изобретения не ограничена раскрытием.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ отбора субъекта для лечения ингибитором VMAT2, предусматривающий:
определение страдает ли субъект гаплонедостаточностью COMT и
введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту, если субъект определен как страдающий гаплонедостаточностью COMT.
2. Способ по п. 1, где у субъекта присутствует вариант COMT108met на неделетированной аллеле.
3. Способ отбора субъекта для лечения ингибитором VMAT2, предусматривающий:
определение страдает ли субъект синдромом делеции 22q11.2 и
введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту, если субъект определен как страдающий синдромом делеции 22q11.2.
4. Способ лечения психического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий:
введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,
где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает гаплонедостаточностью COMT.
5. Способ по п. 4, где у субъекта присутствует вариант COMT108met на неделетированной аллеле.
6. Способ лечения психического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий:
введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,
где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает синдромом делеции 22q11.2.
7. Способ лечения психического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий:
определение страдает ли субъект гаплонедостаточностью COMT и
введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту, если субъект определен как страдающий гаплонедостаточностью COMT.
8. Способ по п. 7, где у субъекта присутствует вариант COMT108met на неделетированной аллеле.
9. Способ лечения психического расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий:

определение страдает ли субъект синдромом делеции 22q11.2 и введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту, если субъект определен как страдающий синдромом делеции 22q11.2.

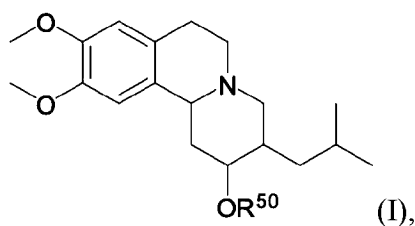
10. Способ по любому из пп. 4 - 9, где психическое расстройство представляет собой расстройство шизофренического спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивности, тревожное расстройство, вызванное разлукой, обсессивно-компульсивное расстройство, расстройство аутистического спектра, расстройство настроения, нервную анорексию, нарколепсию, героинизм или ранний алкоголизм.

11. Способ по п. 10, где психическое расстройство представляет собой расстройство шизофренического спектра.

12. Способ по п. 10, где психическое расстройство представляет собой расстройство настроения.

13. Способ по п. 10, где психическое расстройство представляет собой расстройство аутистического спектра.

14. Способ по любому из пп. 1 - 13, где ингибитор VMAT2 выбран из соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где

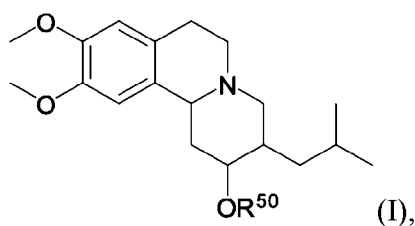
R^{50} представляет собой $-C(=O)-O-(CR^aR^b)_m$ или $-C(=O)-(CR^aR^b)_n-NH_2$,

R^a и R^b в каждом случае независимо представляют собой H, C_{1-6} -алкил, $-NH-C(=NH)NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-Me$, $-SH$, $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$, $-SCH_3$, фенил, $-OH$, 4-гидроксифенил, имидазолил или индолил,

m представляет собой от 1 до 6, и

n представляет собой от 1 до 6.

15. Применение ингибитора VMAT2, выбранного из соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где

R^{50} представляет собой $-C(=O)-O-(CR^aR^b)_m$ или $-C(=O)-(CR^aR^b)_n-NH_2$,

R^a и R^b в каждом случае независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, $-NH-C(=NH)NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-Me$, $-SH$, $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$, $-SCH_3$, фенил, $-OH$, 4-гидроксифенил, имидазолил или индолил,

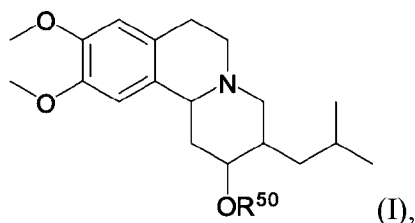
m представляет собой от 1 до 6, и

n представляет собой от 1 до 6,

для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает гаплонедостаточностью COMT.

16. Применение ингибитора VMAT2, выбранного из соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где

R^{50} представляет собой $-C(=O)-O-(CR^aR^b)_m$ или $-C(=O)-(CR^aR^b)_n-NH_2$,

R^a и R^b в каждом случае независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, $-NH-C(=NH)NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-Me$, $-SH$, $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$, $-SCH_3$, фенил, $-OH$, 4-гидроксифенил, имидазолил или индолил,

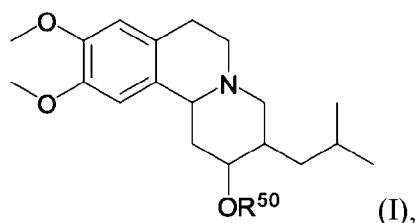
m представляет собой от 1 до 6, и

n представляет собой от 1 до 6,

для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает синдромом делеции 22q11.2.

17. Ингибитор VMAT2, который выбран из соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где

R^{50} представляет собой $-C(=O)-O-(CR^aR^b)_m$ или $-C(=O)-(CR^aR^b)_n-NH_2$,

R^a и R^b в каждом случае независимо представляют собой H, C_1 -алкил, $-NH-C(=NH)NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-Me$, $-SH$, $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$, $-SCH_3$, фенил, $-OH$, 4-гидроксифенил, имидазолил или индолил,

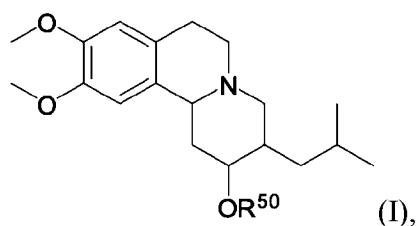
m представляет собой от 1 до 6, и

n представляет собой от 1 до 6,

для применения в способе лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает гаплонедостаточностью COMT.

18. Ингибитор VMAT2, который выбран из соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где

R^{50} представляет собой $-C(=O)-O-(CR^aR^b)_m$ или $-C(=O)-(CR^aR^b)_n-NH_2$,

R^a и R^b в каждом случае независимо представляют собой H, C_1 -алкил, $-NH-C(=NH)NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-Me$, $-SH$, $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$, $-SCH_3$, фенил, $-OH$, 4-гидроксифенил, имидазолил или индолил,

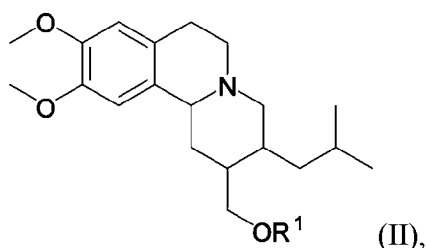
m представляет собой от 1 до 6, и

n представляет собой от 1 до 6,

для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает синдромом делеции 22q11.2.

19. Способ по любому из пп. 1 - 13, где ингибитор VMAT2 выбран из соединений формулы (II) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где

R¹ представляет собой

- a) водород,
- b) $-P(=O)(OR^3)_2$,
- c) $-C(=O)$ алкил, где алкил необязательно замещен с R¹⁰ и/или R²⁰,
- d) $-C(=O)$ гетероциклил, где гетероциклил необязательно замещен с R¹⁰ и/или R²⁰,
- e) $-C(=O)$ карбоциклил, где карбоциклил необязательно замещен с R¹⁰ и/или R²⁰,
- f) $-C(=O)N(R^3)$ алкил, где алкил необязательно замещен с R¹⁰ и/или R²⁰,
- g) $-C(=O)N(R^3)$ карбоциклил, где карбоциклил необязательно замещен с R¹⁰ и/или R²⁰,
- h) $-C(=O)O$ алкил, где алкил необязательно замещен с R¹⁰ и/или R²⁰, или
- i) алкил, где алкил необязательно замещен с R¹⁰ и/или R²⁰,

и где

каждая R³ независимо представляет собой водород или алкил,

каждая R¹⁰ независимо представляет собой галоген, галоалкил, циано, нитро, триметилсиланил, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-OC(=O)-R^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-N(R^{30})C(=NR^{31})N(R^{32})_2$, $-N(R^{30})S(=O)_tR^{31}$ (где t представляет собой от 1 до 2), $-S(=O)_tOR^{30}$ (где t представляет собой от 1 до 2), $-S(=O)_pR^{30}$ (где p представляет собой от 0 до 2), $-S(=O)_tN(R^{30})_2$ (где t представляет

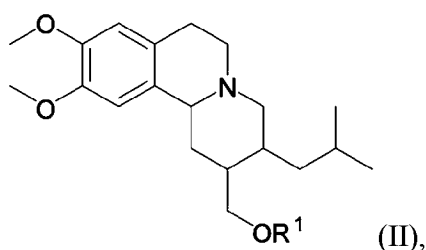
собой от 1 до 2) или $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, или когда один атом несет две группы R^{10} , такие две группы R^{10} могут вместе образовывать группу оксо,

каждая R^{20} независимо представляет собой алкил, алкенил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, или когда один атом несет две группы R^{20} , такие две группы R^{20} могут образовывать вместе циклоалкил, где каждая из указанных алкильной, алкенильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкилалкильной, гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной и гетероарилалкильной групп обязательно замещена с R^{10} и/или R^{22} ,

каждая R^{22} независимо представляет собой алкил, алкенил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждая из указанных алкильной, алкенильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкилалкильной, гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной и гетероарилалкильной групп обязательно замещена с R^{10} , и

каждая R^{30} , R^{31} и R^{32} независимо представляет собой водород или алкил.

20. Применение ингибитора VMAT2, выбранного из соединений формулы (II) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где

R^1 представляет собой

- a) водород,
- b) $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^3)_2$,
- c) $-\text{C}(=\text{O})$ алкил, где алкил обязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,
- d) $-\text{C}(=\text{O})$ гетероциклил, где гетероциклил обязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,
- e) $-\text{C}(=\text{O})$ карбоциклил, где карбоциклил обязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,
- f) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^3)$ алкил, где алкил обязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,
- g) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^3)$ карбоциклил, где карбоциклил обязательно замещен с R^{10} и/или

R^{20} ,

- h) $-\text{C}(=\text{O})$ Оалкил, где алкил обязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} , или
- i) алкил, где алкил обязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,

и где

каждая R^3 независимо представляет собой водород или алкил,

каждая R^{10} независимо представляет собой галоген, галоалкил, циано, нитро, триметилсиланил, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-OC(=O)-R^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-N(R^{30})C(=NR^{31})N(R^{32})_2$, $-N(R^{30})S(=O)_tR^{31}$ (где t представляет собой от 1 до 2), $-S(=O)_tOR^{30}$ (где t представляет собой от 1 до 2), $-S(=O)_pR^{30}$ (где p представляет собой от 0 до 2), $-S(=O)_tN(R^{30})_2$ (где t представляет собой от 1 до 2) или $-OP(=O)(OR^{30})_2$, или когда один атом несет две группы R^{10} , такие две группы R^{10} могут вместе образовывать группу оксо,

каждая R^{20} независимо представляет собой алкил, алкенил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, или когда один атом несет две группы R^{20} , такие две группы R^{20} могут образовывать вместе циклоалкил, где каждая из указанных алкильной, алкенильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкилалкильной, гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной и гетероарилалкильной групп необязательно замещена с R^{10} и/или R^{22} ,

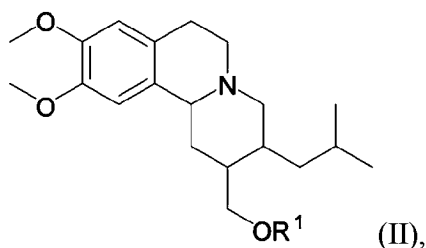
каждая R^{22} независимо представляет собой алкил, алкенил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждая из указанных алкильной, алкенильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкилалкильной, гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной и гетероарилалкильной групп необязательно замещена с R^{10} , и

каждая R^{30} , R^{31} и R^{32} независимо представляет собой водород или алкил,

для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает гаплонедостаточностью COMT.

21. Применение ингибитора VMAT2, выбранного из соединений формулы (II) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где

R^1 представляет собой

- a) водород,
- b) $-P(=O)(OR^3)_2$,
- c) $-C(=O)$ алкил, где алкил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,
- d) $-C(=O)$ гетероциклил, где гетероциклил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,
- e) $-C(=O)$ карбоциклил, где карбоциклил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,
- f) $-C(=O)N(R^3)$ алкил, где алкил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,
- g) $-C(=O)N(R^3)$ карбоциклил, где карбоциклил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,
- h) $-C(=O)$ Оалкил, где алкил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} , или
- i) алкил, где алкил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,

и где

каждая R^3 независимо представляет собой водород или алкил,

каждая R^{10} независимо представляет собой галоген, галоалкил, циано, нитро, триметилсиланил, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-OC(=O)-R^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-N(R^{30})C(=NR^{31})N(R^{32})_2$, $-N(R^{30})S(=O)_tR^{31}$ (где t представляет собой от 1 до 2), $-S(=O)_tOR^{30}$ (где t представляет собой от 1 до 2), $-S(=O)_pR^{30}$ (где p представляет собой от 0 до 2), $-S(=O)_tN(R^{30})_2$ (где t представляет собой от 1 до 2) или $-OP(=O)(OR^{30})_2$, или когда один атом несет две группы R^{10} , такие две группы R^{10} могут вместе образовывать группу оксо,

каждая R^{20} независимо представляет собой алкил, алкенил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, или когда один атом несет две группы R^{20} , такие две группы R^{20} могут образовывать вместе циклоалкил, где каждая из указанных алкильной, алкенильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкилалкильной, гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной и гетероарилалкильной групп необязательно замещена с R^{10} и/или R^{22} ,

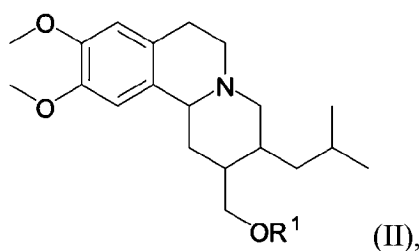
каждая R^{22} независимо представляет собой алкил, алкенил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждая из указанных алкильной, алкенильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкилалкильной, гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной и гетероарилалкильной групп необязательно замещена с R^{10} , и

каждая R^{30} , R^{31} и R^{32} независимо представляет собой водород или алкил,

для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает синдромом делеции 22q11.2.

22. Ингибитор VMAT2, который выбран из соединений формулы (II) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где

R^1 представляет собой

- a) водород,
- b) $-P(=O)(OR^3)_2$,
- c) $-C(=O)$ алкил, где алкил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,
- d) $-C(=O)$ гетероцикл, где гетероцикл необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,
- e) $-C(=O)$ карбоцикл, где карбоцикл необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,
- f) $-C(=O)N(R^3)$ алкил, где алкил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,
- g) $-C(=O)N(R^3)$ карбоцикл, где карбоцикл необязательно замещен с R^{10} и/или

R^{20} ,

- h) $-C(=O)O$ алкил, где алкил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} , или
- i) алкил, где алкил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,

и где

каждая R^3 независимо представляет собой водород или алкил,

каждая R^{10} независимо представляет собой галоген, галоалкил, циано, нитро, триметилсиланил, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-OC(=O)-R^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(=O)OR^{31}$, $-N(R^{30})C(=O)R^{31}$, $-N(R^{30})C(=NR^{31})N(R^{32})_2$, $-N(R^{30})S(=O)_tR^{31}$ (где t представляет собой от 1 до 2), $-S(=O)_tOR^{30}$ (где t представляет собой от 1 до 2), $-S(=O)_pR^{30}$ (где p представляет собой от 0 до 2), $-S(=O)_tN(R^{30})_2$ (где t представляет собой от 1 до 2) или $-OP(=O)(OR^{30})_2$, или когда один атом несет две группы R^{10} , такие две группы R^{10} могут вместе образовывать группу оксо,

каждая R^{20} независимо представляет собой алкил, алкенил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, или когда один атом несет две группы R^{20} , такие две группы R^{20} могут образовывать вместе циклоалкил, где каждая из указанных алкильной, алкенильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкилалкильной, гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной и гетероарилалкильной групп необязательно замещена с R^{10} и/или R^{22} ,

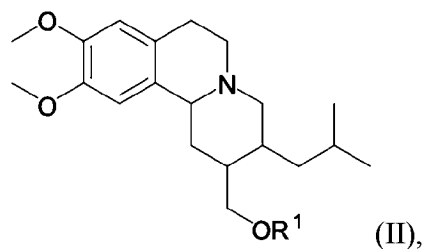
каждая R^{22} независимо представляет собой алкил, алкенил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждая из указанных алкильной, алкенильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкилалкильной, гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной и гетероарилалкильной групп необязательно замещена с R^{10} , и

каждая R^{30} , R^{31} и R^{32} независимо представляет собой водород или алкил,

для применения в способе лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает гаплонедостаточностью COMT.

23. Ингибитор VMAT2, который выбран из соединений формулы (II) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где

R^1 представляет собой

- a) водород,
- b) $-P(=O)(OR^3)_2$,
- c) $-C(=O)$ алкил, где алкил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,
- d) $-C(=O)$ гетероцикл, где гетероцикл необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,
- e) $-C(=O)$ карбоцикл, где карбоцикл необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,
- f) $-C(=O)N(R^3)$ алкил, где алкил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,

g) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^3)$ карбоцикллил, где карбоцикллил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,

h) $-\text{C}(=\text{O})\text{Оалкил}$, где алкил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} , или

i) алкил, где алкил необязательно замещен с R^{10} и/или R^{20} ,

и где

каждая R^3 независимо представляет собой водород или алкил,

каждая R^{10} независимо представляет собой галоген, галоалкил, циано, нитро, триметилсиланил, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{SR}^{30}$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^{30}$, $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{30})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{31}$, $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{C}(=\text{NR}^{31})\text{N}(\text{R}^{32})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{S}(=\text{O})_t\text{R}^{31}$ (где t представляет собой от 1 до 2), $-\text{S}(=\text{O})_t\text{OR}^{30}$ (где t представляет собой от 1 до 2), $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^{30}$ (где p представляет собой от 0 до 2), $-\text{S}(=\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{30})_2$ (где t представляет собой от 1 до 2) или $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, или когда один атом несет две группы R^{10} , такие две группы R^{10} могут вместе образовывать группу оксо,

каждая R^{20} независимо представляет собой алкил, алкенил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероцикллил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, или когда один атом несет две группы R^{20} , такие две группы R^{20} могут образовывать вместе циклоалкил, где каждая из указанных алкильной, алкенильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкилалкильной, гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной и гетероарилалкильной групп необязательно замещена с R^{10} и/или R^{22} ,

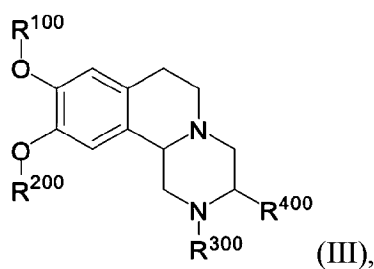
каждая R^{22} независимо представляет собой алкил, алкенил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероцикллил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждая из алкильной, алкенильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкилалкильной, гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной и гетероарилалкильной групп необязательно замещена с R^{10} , и

каждая R^{30} , R^{31} и R^{32} независимо представляет собой водород или алкил,

для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает синдромом делеции 22q11.2.

24. Способ по любому из пп. 1 - 13, где ингибитор VMAT2 выбран из соединений формулы (III) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



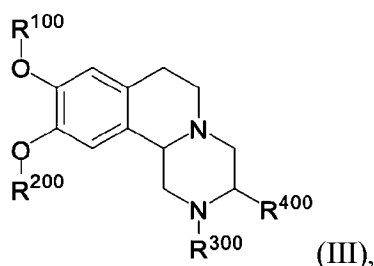
где

R^{100} и R^{200} независимо представляют собой низший алкил, низший циклоалкил или низший циклоалкилалкил, где каждый низший алкил, низший циклоалкил и низший циклоалкилалкил независимо является незамещенным или замещенным одним или более заместителями галоген, циано или низший алкокси,

R^{300} представляет собой низший алкил, и

R^{400} представляет собой низший алкил или низший циклоалкилалкил.

25. Применение ингибитора VMAT2, выбранного из соединений формулы (III) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где

R^{100} и R^{200} независимо представляют собой низший алкил, низший циклоалкил или низший циклоалкилалкил, где каждый низший алкил, низший циклоалкил и низший циклоалкилалкил независимо является незамещенным или замещенным одним или более заместителями галоген, циано или низший алкокси,

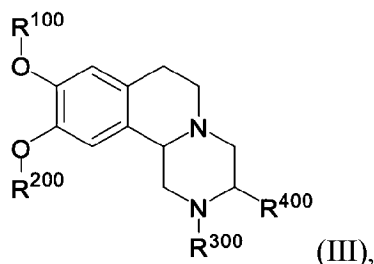
R^{300} представляет собой низший алкил, и

R^{400} представляет собой низший алкил или низший циклоалкилалкил,

для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает гаплонедостаточностью COMT.

26. Применение ингибитора VMAT2, выбранного из соединений формулы (III) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где

R^{100} и R^{200} независимо представляют собой низший алкил, низший циклоалкил или низший циклоалкилалкил, где каждый низший алкил, низший циклоалкил и низший циклоалкилалкил независимо является незамещенным или замещенным одним или более заместителями галоген, циано или низший алкокси,

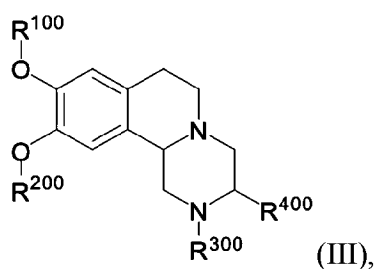
R^{300} представляет собой низший алкил, и

R^{400} представляет собой низший алкил или низший циклоалкилалкил,

для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает синдромом делеции 22q11.2.

27. Ингибитор VMAT2, который выбран из соединений формулы (III) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где

R^{100} и R^{200} независимо представляют собой низший алкил, низший циклоалкил или низший циклоалкилалкил, где каждый низший алкил, низший циклоалкил и низший циклоалкилалкил независимо является незамещенным или замещенным одним или более заместителями галоген, циано или низший алкокси,

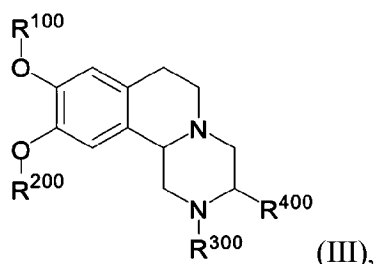
R^{300} представляет собой низший алкил, и

R^{400} представляет собой низший алкил или низший циклоалкилалкил,

для применения в способе лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает гаплонедостаточностью COMT.

28. Ингибитор VMAT2, который выбран из соединений формулы (III) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где

R^{100} и R^{200} независимо представляют собой низший алкил, низший циклоалкил или низший циклоалкилалкил, где каждый низший алкил, низший циклоалкил и низший циклоалкилалкил независимо является незамещенным или замещенным одним или более заместителями галоген, циано или низший алкокси,

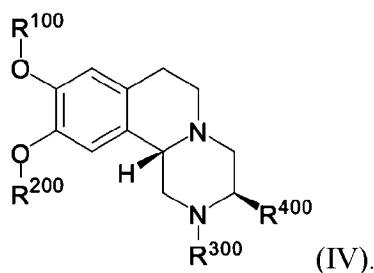
R^{300} представляет собой низший алкил, и

R^{400} представляет собой низший алкил или низший циклоалкилалкил,

для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает синдромом делеции 22q11.2.

29. Способ по п. 24, применение по п. 25 или 26, или ингибитор VMAT2 по п. 27 или 28, где ингибитор VMAT2 выбран из соединений формулы (IV) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



30. Способ по любому из пп. 1 - 13, где ингибитор VMAT2 выбран из соединений, приведенных в Таблице 1, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

31. Применение ингибитора VMAT2, выбранного из соединений, приведенных в Таблице 1, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов,

для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает гаплонедостаточностью COMT.

32. Применение ингибитора VMAT2, выбранного из соединений, приведенных в Таблице 1, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов,

для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает синдромом делеции 22q11.2.

33. Ингибитор VMAT2, который выбран из соединений, приведенных в Таблице 1, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов,

для применения в способе лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает гаплонедостаточностью COMT.

34. Ингибитор VMAT2, который выбран из соединений, приведенных в Таблице 1, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов,

для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает синдромом делеции 22q11.2.

35. Способ по любому из пп. 1 - 13, где ингибитор VMAT2 выбран из соединений, приведенных в Таблице 2, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

36. Применение ингибитора VMAT2, выбранного из соединений, приведенных в Таблице 2, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов,

для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает гаплонедостаточностью COMT.

37. Применение ингибитора VMAT2, выбранного из соединений, приведенных в Таблице 2, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов,

для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает синдромом делеции 22q11.2.

38. Ингибитор VMAT2, который выбран из соединений, приведенных в Таблице 2, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов,

для применения в способе лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает гаплонедостаточностью COMT.

39. Ингибитор VMAT2, который выбран из соединений, приведенных в Таблице 2, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов,

для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает синдромом делеции 22q11.2.

40. Способ по любому из пп. 1 - 13, где ингибитор VMAT2 выбран из соединений, приведенных в Таблице 3, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов.

41. Применение ингибитора VMAT2, выбранного из соединений, приведенных в Таблице 3, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов,

для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает гаплонедостаточностью COMT.

42. Применение ингибитора VMAT2, выбранного из соединений, приведенных в Таблице 3, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов,

для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает синдромом делеции 22q11.2.

43. Ингибитор VMAT2, который выбран из соединений, приведенных в Таблице 3, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов,

для применения в способе лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

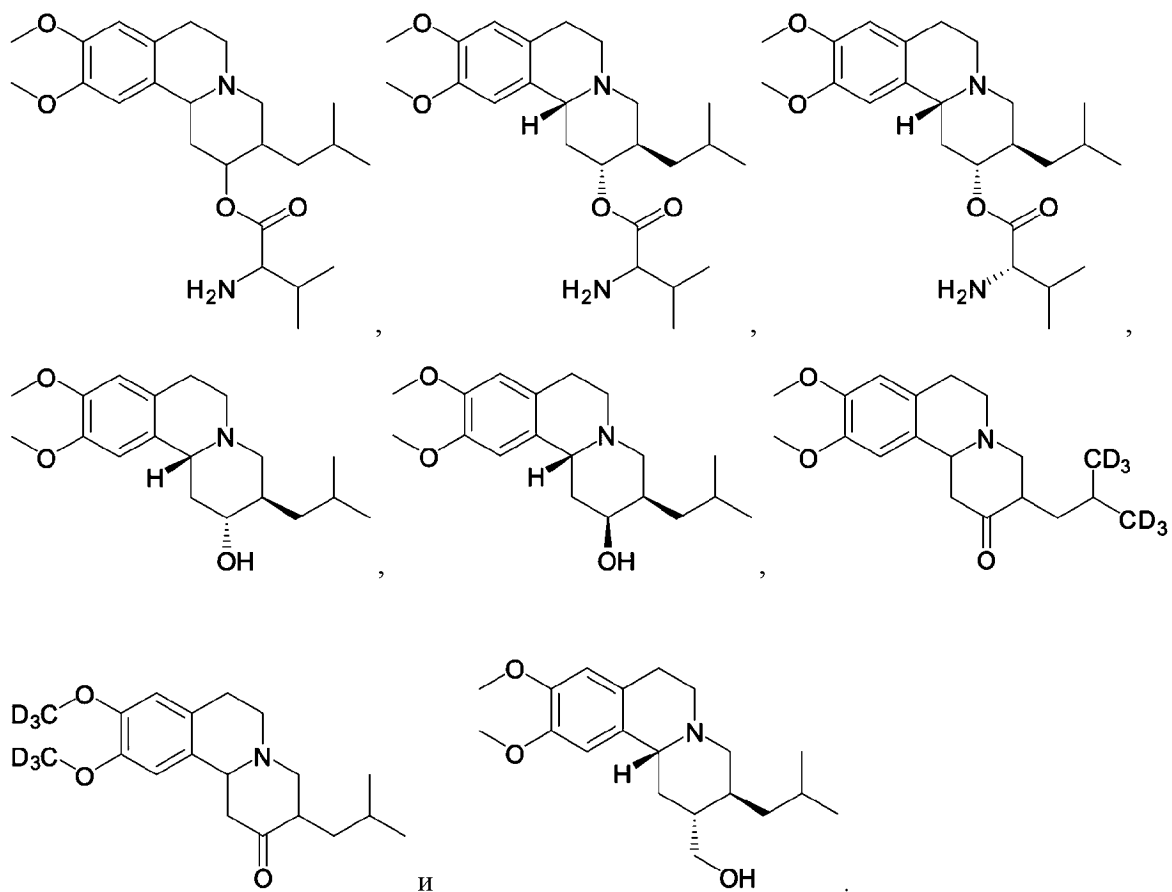
где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает гаплонедостаточностью COMT.

44. Ингибитор VMAT2, который выбран из соединений, приведенных в Таблице 3, и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов,

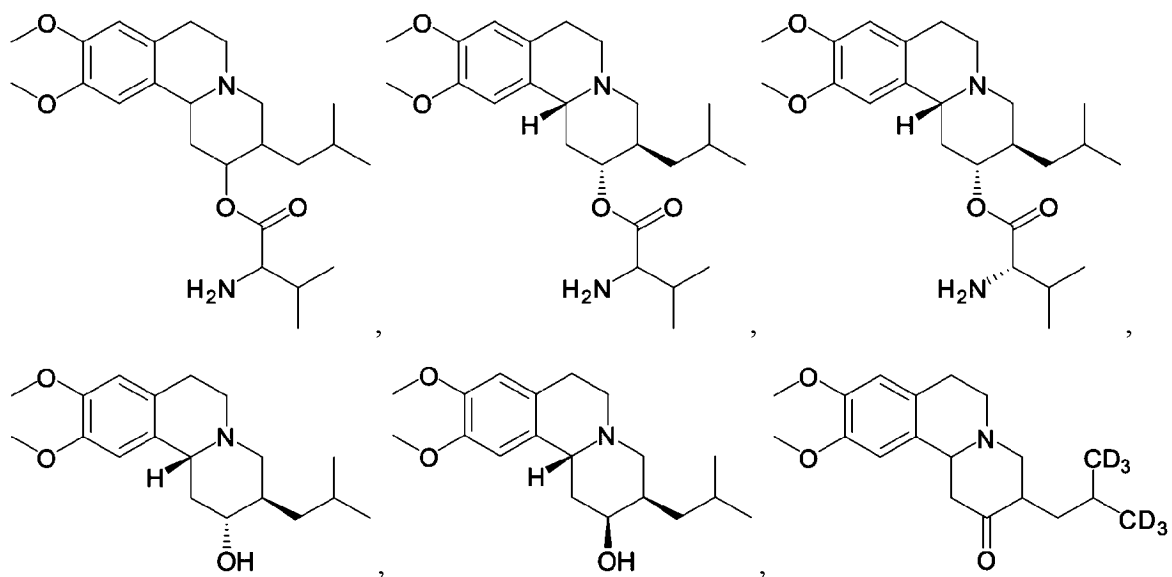
для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

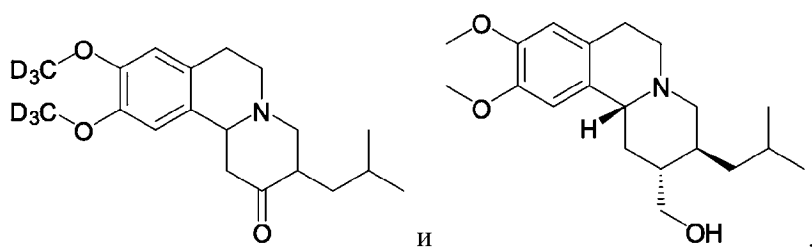
где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает синдромом делеции 22q11.2.

45. Способ по любому из пп. 1 - 13, где ингибитор VMAT2 выбран из следующих соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



46. Применение ингибитора VMAT2, выбранного из следующих соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:

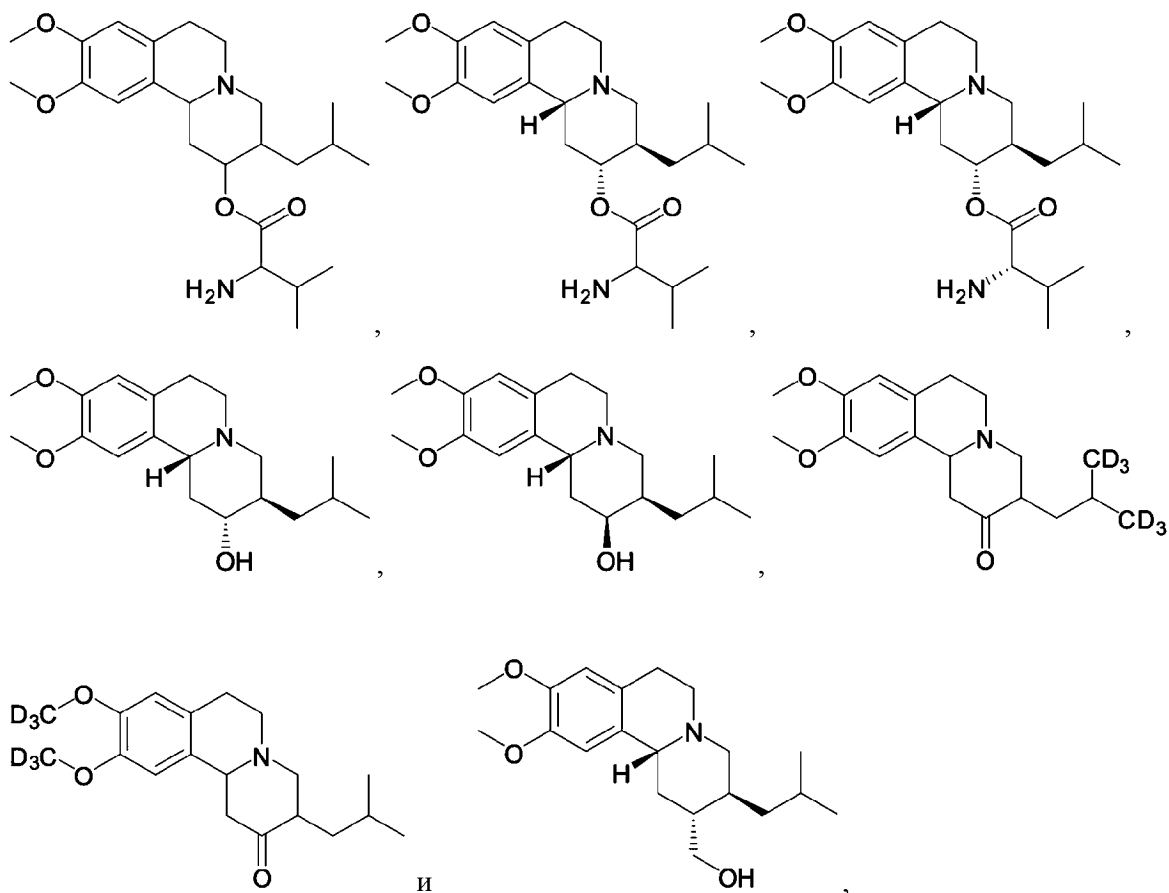




для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает гаплонедостаточностью COMT.

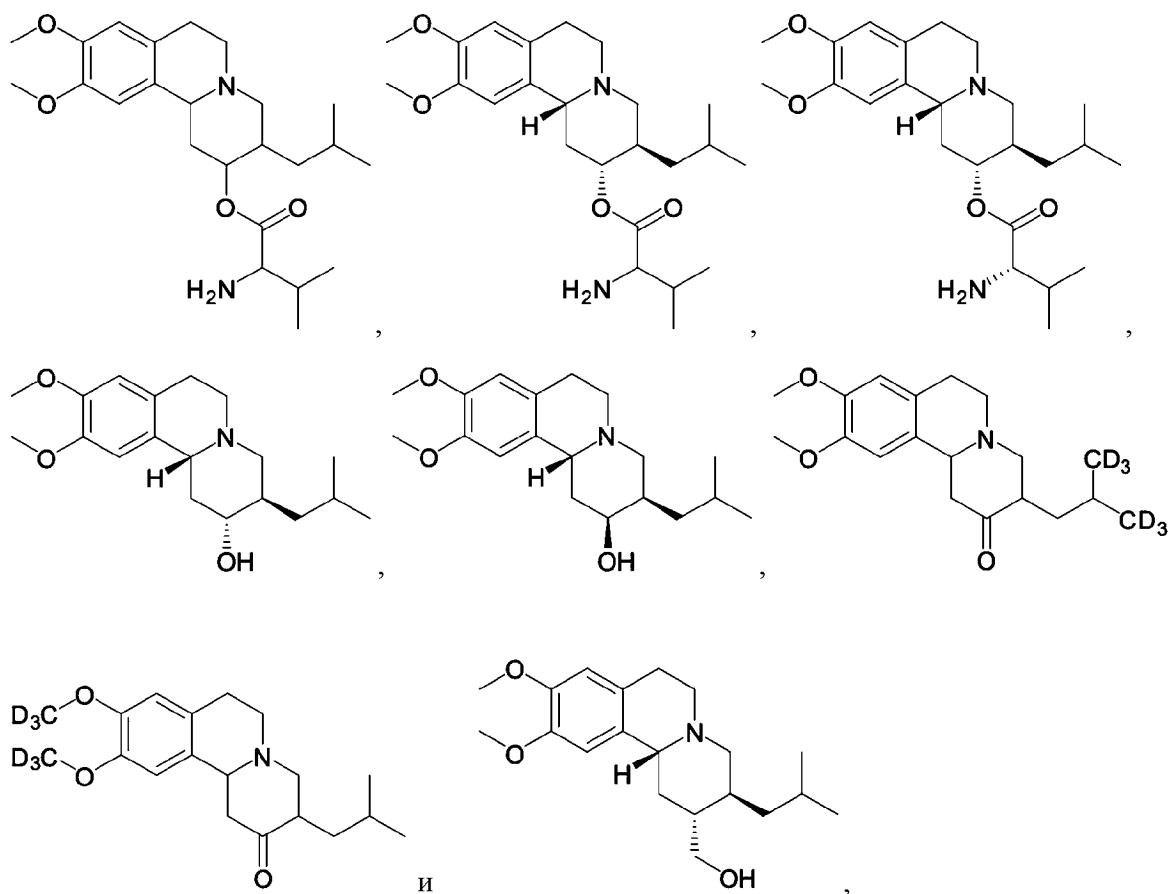
47. Применение ингибитора VMAT2, выбранного из следующих соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает синдромом делеции 22q11.2.

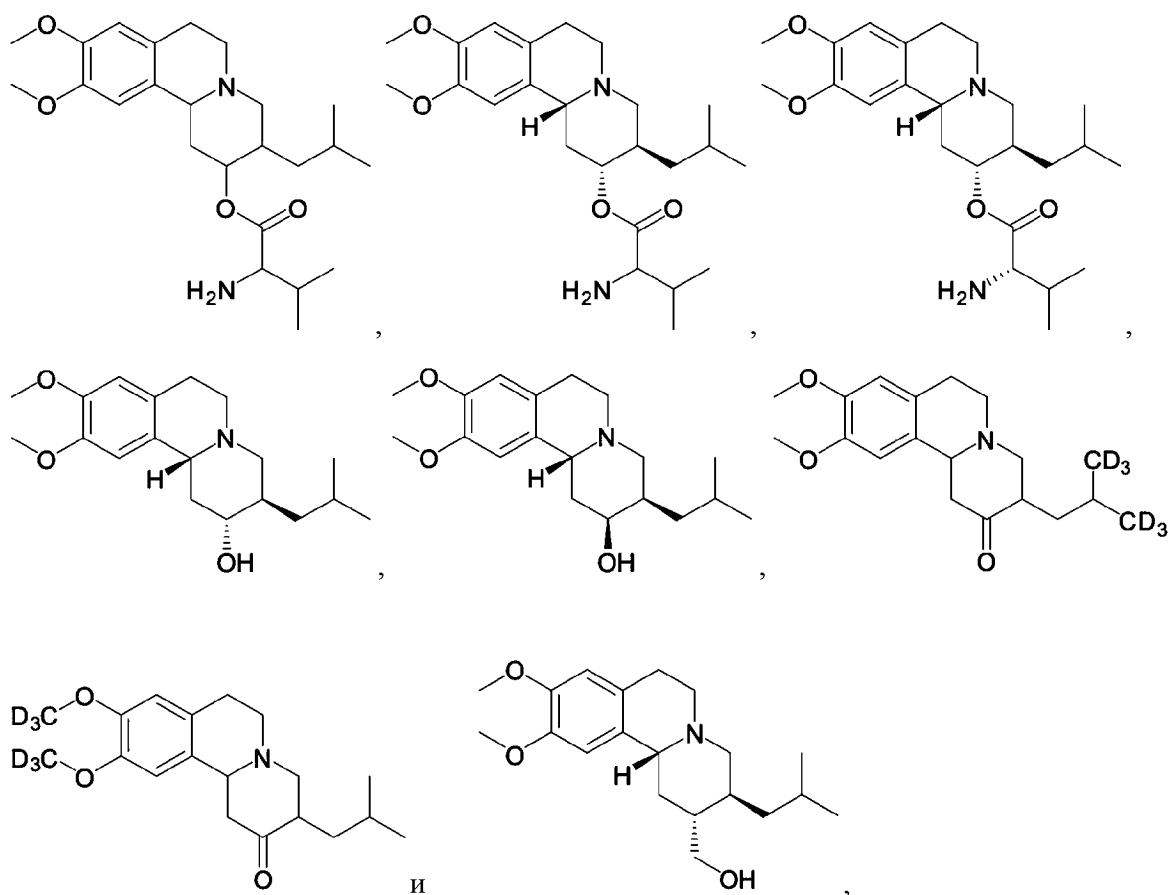
48. Ингибитор VMAT2, который выбран из следующих соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



для применения в способе лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает гаплонедостаточностью COMT.

49. Ингибитор VMAT2, который выбран из следующих соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов:



для получения лекарственного средства для лечения психического расстройства у субъекта, причем лечение предусматривает введение терапевтически эффективного количества ингибитора VMAT2 субъекту,

где субъект имеет предрасположенность к развитию указанного психического расстройства по причине того, что субъект страдает синдромом делеции 22q11.2.

50. Способ по любому из пп. 1 - 14, 19, 24, 29, 30, 35, 40 или 45, применение по любому из пп. 15, 16, 20, 21, 25, 26, 29, 31, 32, 36, 37, 41, 42, 46 или 47, или ингибитор VMAT2 по любому из пп. 17, 18, 22, 23, 27, 28, 29, 33, 34, 38, 39, 43, 44, 48 или 49, где фармацевтически приемлемая соль ингибитора VMAT2 представляет собой дитозилатную соль.

51. Способ по любому из пп. 1 - 14, 19, 24, 29, 30, 35, 40, 45 или 50, применение по любому из пп. 15, 16, 20, 21, 25, 26, 29, 31, 32, 36, 37, 41, 42, 46, 47 или 50, или ингибитор VMAT2 по любому из пп. 17, 18, 22, 23, 27, 28, 29, 33, 34, 38, 39, 43, 44, 48, 49 или 50, где ингибитор VMAT2 вводят при ежедневной дозе от приблизительно 5 мг до приблизительно 160 мг.

52. Способ по п. 51, применение по п. 51 или ингибитор VMAT2 по п. 51, где ингибитор VMAT2 вводят при ежедневной дозе приблизительно 5 мг.

53. Способ по п. 51, применение по п. 51 или ингибитор VMAT2 по п. 51, где ингибитор VMAT2 вводят при ежедневной дозе приблизительно 20 мг.

54. Способ по п. 51, применение по п. 51 или ингибитор VMAT2 по п. 51, где ингибитор VMAT2 вводят при ежедневной дозе приблизительно 40 мг.

55. Способ по п. 51, применение по п. 51 или ингибитор VMAT2 по п. 51, где ингибитор VMAT2 вводят при ежедневной дозе приблизительно 60 мг.

56. Способ по п. 51, применение по п. 51 или ингибитор VMAT2 по п. 51, где ингибитор VMAT2 вводят при ежедневной дозе приблизительно 80 мг.

57. Способ по п. 51, применение по п. 51 или ингибитор VMAT2 по п. 51, где ингибитор VMAT2 вводят при ежедневной дозе приблизительно 100 мг.

58. Способ по п. 51, применение по п. 51 или ингибитор VMAT2 по п. 51, где ингибитор VMAT2 вводят при ежедневной дозе приблизительно 120 мг.

59. Способ по п. 51, применение по п. 51 или ингибитор VMAT2 по п. 51, где ингибитор VMAT2 вводят при ежедневной дозе приблизительно 140 мг.

60. Способ по п. 51, применение по п. 51 или ингибитор VMAT2 по п. 51, где ингибитор VMAT2 вводят при ежедневной дозе приблизительно 160 мг.

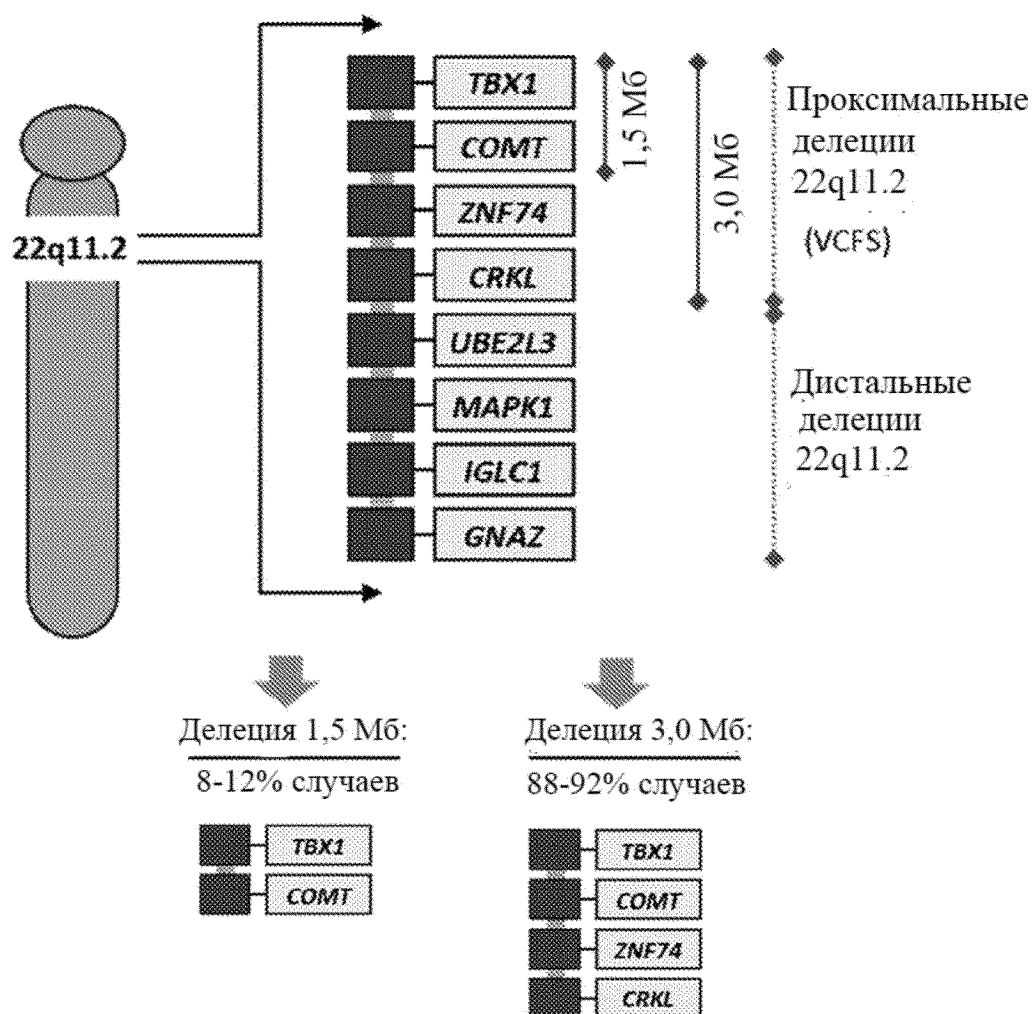
61. Способ, применение или ингибитор VMAT2 по любому из приведенных выше пунктов, где ингибитор VMAT2 составлен для перорального введения.

62. Способ, применение или ингибитор VMAT2 по п. 61, где ингибитор VMAT2 вводят в виде раствора, таблетки или капсулы.

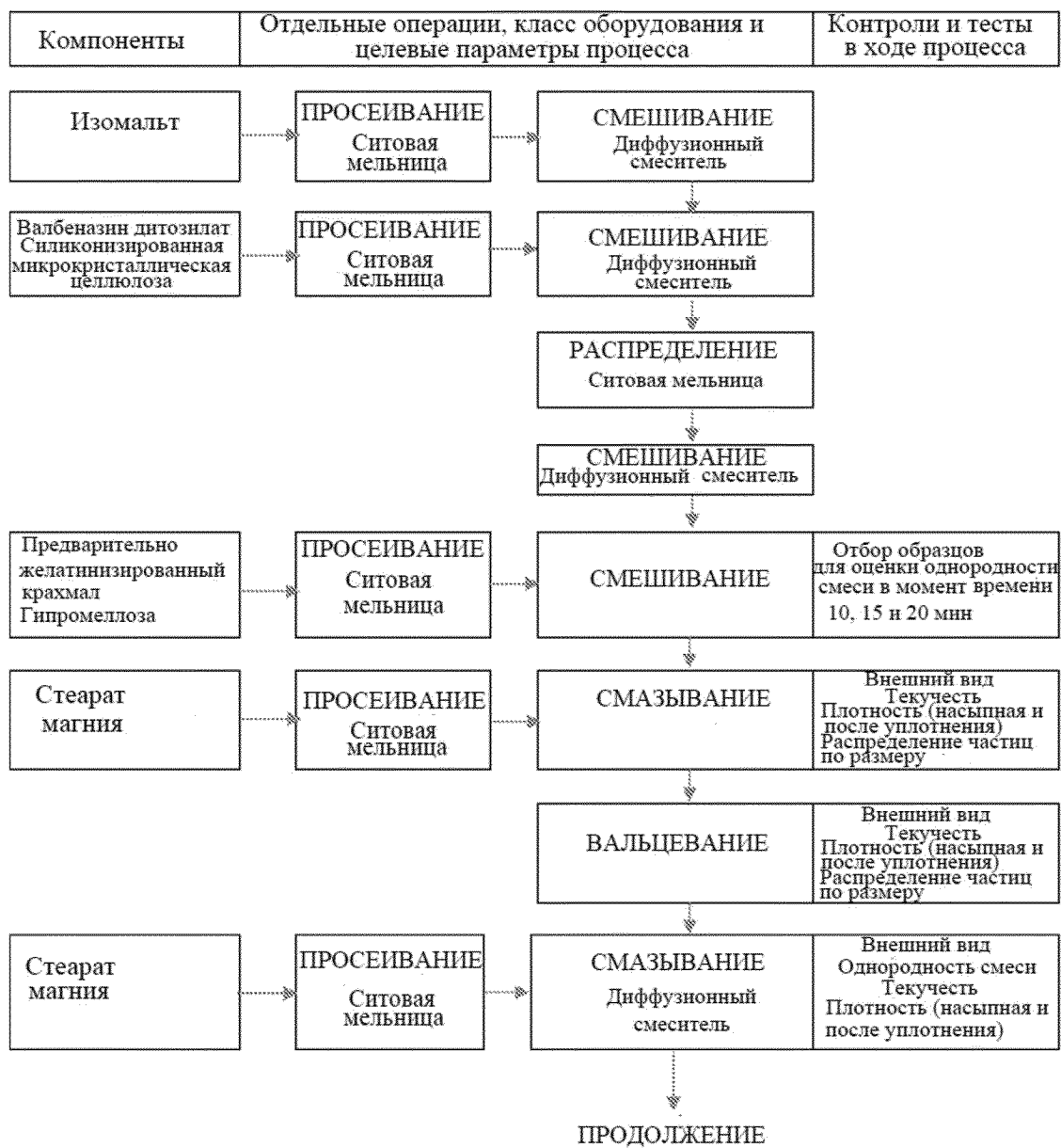
63. Способ по любому из пп. 1 - 14, 19, 24, 29, 30, 35, 40, 45 или 50, применение по любому из пп. 15, 16, 20, 21, 25, 26, 29, 31, 32, 36, 37, 41, 42, 46, 47 или 50, или ингибитор VMAT2 по любому из пп. 17, 18, 22, 23, 27, 28, 29, 33, 34, 38, 39, 43, 44, 48, 49 или 50, где ингибитор VMAT2 имеет аффинность связывания (K_i) для VMAT2 менее приблизительно 1000 нМ.

64. Способ по любому из пп. 1 - 14, 19, 24, 29, 30, 35, 40, 45 или 50, применение по любому из пп. 15, 16, 20, 21, 25, 26, 29, 31, 32, 36, 37, 41, 42, 46, 47 или 50, или ингибитор VMAT2 по любому из пп. 17, 18, 22, 23, 27, 28, 29, 33, 34, 38, 39, 43, 44, 48, 49 или 50, где ингибитор VMAT2 имеет аффинность связывания (K_i) для VMAT2 менее приблизительно 100 нМ.

Фиг. 1



Фиг.2



Фиг.2 (продолжение)

