



(21) 申請案號：112100105

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 01 月 03 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/40 (2006.01)**A61K31/12 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)**A61K51/04 (2006.01)**A61K101/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2022/01/03

美國

63/296,137

2022/02/27

美國

63/314,466

2022/05/23

美國

63/345,002

2022/08/02

美國

63/394,565

2022/11/25

美國

63/384,988

(71) 申請人：美商恩格瑞爾療法公司 (美國) ENGRAL THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：凡諾佛 金百利 VANOVER, KIMBERLY (US)；瑟瑞斯 約爾迪 SERRATS, JORDI

(US)；瓦多達里西 奎斯那 VADODARIA, KRISHNA (US)；蘇達桑 維克拉姆

SUDARSAN, VIKRAM (US)；加維 大衛 GARVEY, DAVID (US)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：13 共 79 頁

(54) 名稱

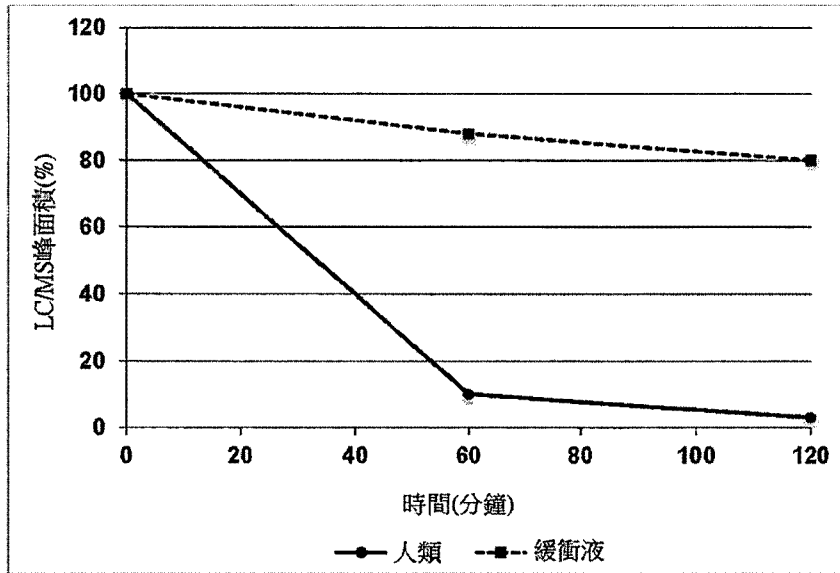
氙化有機化合物及其用途

(57) 摘要

本文提供所述之式 I 化合物、其製備程序、其作為醫藥的用途及包含其及用於其製備的中間物的醫藥組成物。式 I 化合物在例如調節多巴胺神經傳導及治療可同樣受益於此之病症(諸如思覺失調症及抑鬱症)中係有用的。

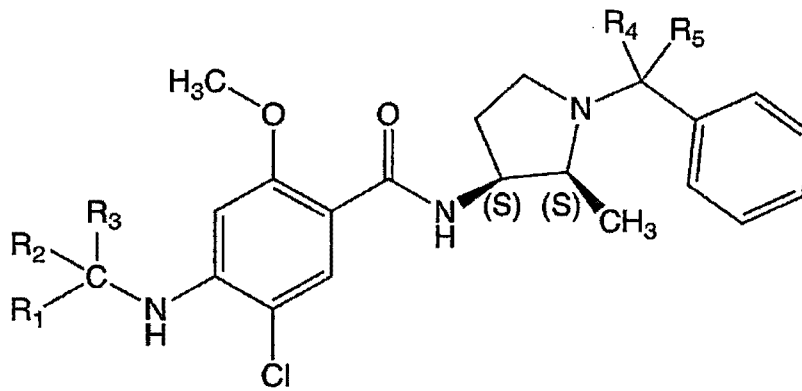
Provided are compounds of Formula I, described herein, processes for their preparation, their use as pharmaceuticals, and pharmaceutical compositions comprising them and intermediates used in their preparation. Compounds of Formula I are useful, for instance, in modulating dopamine neurotransmission and treating disorders that may benefit from the same, such as schizophrenia and depression.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】 氘化有機化合物及其用途

【英文發明名稱】 DEUTERATED ORGANIC COMPOUNDS AND USES
THEREOF

【中文】

本文提供所述之式 I 化合物、其製備程序、其作為醫藥的用途及包含其及用於其製備的中間物的醫藥組成物。式 I 化合物在例如調節多巴胺神經傳導及治療可同樣受益於此之病症(諸如思覺失調症及抑鬱症)中係有用的。

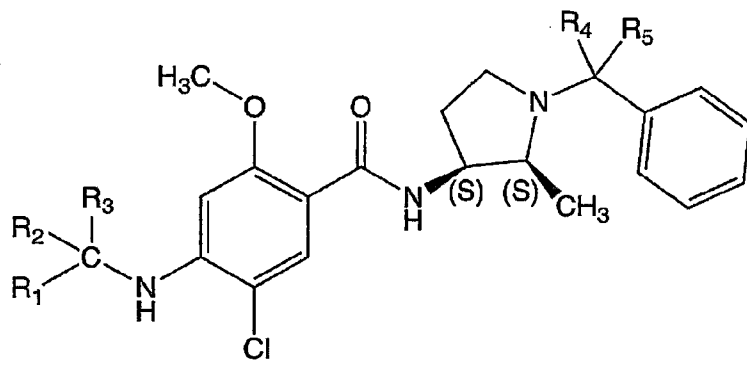
【英文】

Provided are compounds of Formula I, described herein, processes for their preparation, their use as pharmaceuticals, and pharmaceutical compositions comprising them and intermediates used in their preparation. Compounds of Formula I are useful, for instance, in modulating dopamine neurotransmission and treating disorders that may benefit from the same, such as schizophrenia and depression.

【指定代表圖】 圖 1

【代表圖之符號簡單說明】 無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 氘化有機化合物及其用途

【英文發明名稱】 DEUTERATED ORGANIC COMPOUNDS AND USES
THEREOF

【技術領域】

【0001】 以下提供所述之式 I 化合物、其製備程序、其作為醫藥的用途及包含其及用於其製備的中間物的醫藥組成物。式 I 化合物在例如調節多巴胺神經傳導及治療可同樣受益於此之病症(諸如思覺失調症及抑鬱症)中係有用的。

【先前技術】

【0002】 多巴胺參與在多種中樞神經系統功能中，包括自主運動、進食、情感、回饋、睡眠、注意力、工作記憶及學習。多巴胺功能異常可導致諸如思覺失調症及抑鬱症的疾病。

【0003】 當自突觸前終端釋放，多巴胺活化 G 蛋白耦合多巴胺受體家族的成員 D1 至 D5。多巴胺受體(D1 至 D5)分為二組，類 D1(D1 及 D5)及類 D2(D2、D3 及 D4)。類 D1 受體的活化會活化腺苷酸環化酶及增加 cAMP 水平。類 D2 受體為抑制性的。類 D2 受體的活化會抑制腺苷酸環化酶的活化。

【0004】 類 D1 受體在突觸後的多巴胺接受細胞上發現，而類 D2 多巴胺受體在突觸後的多巴胺標的細胞上及突觸前的多巴胺性神經元上皆有表現。

【0005】 抗精神疾病藥係用於控制精神疾病，特別是思覺失調症。抗精神疾病藥的一大特徵為 D2 受體拮抗作用。D2 受體拮抗作用有效於減少思覺失調

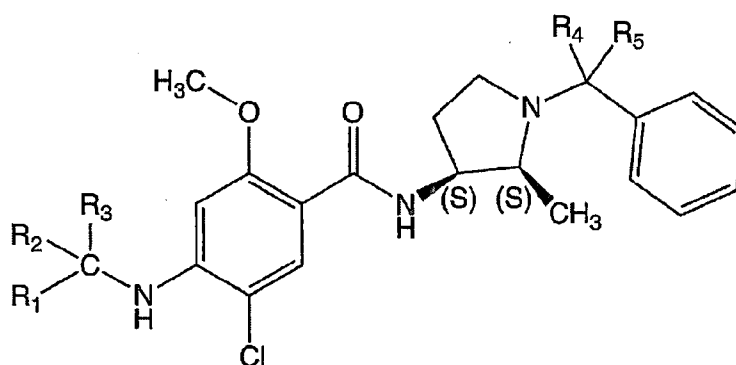
症的正向症狀(例如，幻覺及妄想)，但常常也製造出錐體外副作用(包括帕金森氏症、靜坐不能及遲發性運動障礙)、泌乳素增加，且可能加劇思覺失調症的負向症狀(例如，失去對生活及活動的興趣與動機、社交退縮及失樂症)。許多精神疾病患者亦患有抑鬱症，該抑鬱症在現行藥物下可能無法治療。

【0006】除了對多巴胺受體(諸如 D2、D3 及 D4)的效果，抗精神病藥亦可對血清素受體(諸如 5-HT1A、5-HT2A、5-HT2C、5-HT6 及 5-HT7)具有效果。多巴胺及血清素受體的交互作用可係有益的，例如，導致減少之錐體外運動副作用(EPS)可靠性。然而，多標的藥物亦可導致非所欲的脫靶副作用。

【0007】由於多巴胺的不平衡可能導致多種病症，且現行藥物可能無法有效地調節多巴胺的水平並可能具有非所欲的副作用，需要可調節多巴胺神經傳導的新化合物，以作為治療涉及多巴胺不平衡之疾病的方法。

【發明內容】

【0008】提供式 I 化合物：



式 I，

其中：

R₁、R₂、R₃、R₄及 R₅ 獨立地選自 H 及 D；及

R_1 、 R_2 及 R_3 之至少一者係為 D；

呈游離或鹽的型態。

【0009】 進一步提供包含式 I 化合物之醫藥組成物，製備式 I 化合物的程序及式 I 化合物的醫藥用途，例如作為抗失樂劑及用於治療思覺失調症及抑鬱症。

【0010】 透過下文所提供的詳細描述，本發明之進一步應用區域將變得明顯。應了解詳細描述及特定實施例雖然指出本發明之較佳實施態樣，但僅欲用於說明之目的，而非意欲限制本發明的範圍。

【圖式簡單說明】

【0011】 圖 1 顯示實施例 1 之化合物(A1)於人類肝細胞中的消耗(disappearance)。

【0012】 圖 2 顯示在 0.5 mg/kg 之單一 PO 劑量後，相較於血漿水平，在大鼠中實施例 1 之化合物(A1)的擴大腦富集(enrichment)。

【0013】 圖 3 顯示在 5 mg/kg 之單一 PO 劑量後，相較於血漿水平，在大鼠中實施例 1 之化合物(A1)擴大的腦富集。

【0014】 圖 4 顯示當以 2.5 mg/kg 之劑量口服投予至大鼠，實施例 1 之化合物(A1)之 D2 受體佔有率。

【0015】 圖 5A 顯示當以 0.5、1 及 2.5 mg/kg 之劑量投予實施例 1 之化合物(A1)至大鼠，概率性獎勵試驗中的反應偏差。

【0016】 圖 5B 顯示當以 0.5、1 及 2.5 mg/kg 之劑量投予實施例 1 之化合物(A1)至大鼠，概率性獎勵試驗中的辨識力。

【0017】圖 6 顯示當以 2.5 mg/kg 之劑量口服投予至大鼠，順(S,S)奈莫必利(nemonapride)及實施例 1 之化合物(A1)之 D2 受體佔有率。

【0018】圖 7 顯示對於實施例 1 之化合物(A1)的藥物代謝動力學(pharmacokinetic，下稱藥動學)：藥物效應動力學(pharmacodynamics，下稱藥效學)模型。

【0019】圖 8 顯示在單一口服投予 2.5 mg/kg 後，在大鼠中順(S,S)奈莫必利及實施例 1 之化合物(A1)的平均血漿濃度(ng/ml)。

【0020】圖 9 顯示在單一口服投予 2.5 mg/kg 後，在大鼠中順(S,S)奈莫必利及實施例 1 之化合物(A1)的平均腦濃度(ng/ml)。

【0021】圖 10 顯示在單一口服投予 0.5 mg/kg 後，在大鼠中 T1 及實施例 1 之化合物(A1)的平均血漿濃度(ng/ml)。

【0022】圖 11 顯示在單一口服投予 0.5 mg/kg 後，在大鼠中 T1 及實施例 1 之化合物(A1)的平均腦濃度(ng/ml)。

【0023】圖 12 顯示在單一口服投予 5 mg/kg 後，在大鼠中 T1 及實施例 1 之化合物(A1)的平均血漿濃度(ng/ml)。

【0024】圖 13 顯示在單一口服投予 5 mg/kg 後，在大鼠中 T1 及實施例 1 之化合物(A1)的平均腦濃度(ng/ml)。

【實施方式】

【0025】以下對較佳實施態樣的描述僅為例示性性質，且不意欲限制本發明、其應用或用途。

【0026】 在本揭露中之定義與所引用之參考文獻相衝突的情況，以本揭露為準。

【0027】 D2-及 D3-受體係表現於突觸後之多巴胺標的細胞及突觸前之多巴胺神經元二者上。多巴胺受體主要係位於非多巴胺神經元上。多巴胺神經元上的多巴胺受體被稱作自體受體。自體受體有助於調控多巴胺神經元活性，並控制多巴胺之合成、釋放及吸收。

【0028】 突觸前類 D2 多巴胺自體受體調控多巴胺的釋放。低劑量的類 D2 受體拮抗劑可優先地阻斷突觸前自體受體並增加多巴胺釋放，然而高劑量可能阻斷突觸後受體並減少多巴胺神經傳導。相對高的類 D2 受體佔有率與抗精神疾病效果相關，而較低的佔有率與抗抑鬱效果相關。

【0029】 失樂症係重鬱症(MDD)的核心症狀，且與對經核准的選擇性血清素回收抑制劑(SSRIs)及血清素正腎上腺素回收抑制劑(SNRIs)及精神治療(如認知行為治療(CBT))及神經刺激(如經顱磁刺激(TMS))的反應不適當相關。仍需要對以失樂症為特徵的 MDD 的有效治療。儘管有一系列可用的療法，但多達 50% 之患有 MDD 的人對治療沒有反應，且僅約 30% 的患者在接受現行可用的抗抑鬱劑後完全恢復，而對具有失樂症的 MDD 個體而言治療的結果甚至更差。

【0030】 多巴胺/兒茶酚胺的缺乏引發抑鬱症及失樂症的症狀。增加的多巴胺神經傳導可以減輕抑鬱症及失樂症的症狀。然而，雖然高劑量的多巴胺 D2/D3 促效劑可活化多巴胺突觸後受體，其亦可能係低耐受的(如噁心/嘔吐)。低劑量的多巴胺 D2/D3 受體拮抗劑可優先阻斷突觸前多巴胺自體受體及增加多巴胺釋放而不會是低耐受的。

【0031】除了 MDD，失樂症亦存在於躁鬱症、思覺失調症、創傷後壓力疾患及物質使用障礙症中。儘管其存在於許多病症中，但未有用於治療失樂症的核准藥物。

【0032】奈莫必利之 IUPAC 名稱為(±)-順-N-(1-苄基-2-甲基吡咯啉-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基胺基苯甲醯胺。奈莫必利於美國專利第 4,210,660 號中描述為強中樞神經系統抗抑鬱劑，特別是強抗精神疾病藥。

【0033】奈莫必利係多巴胺 D2/D3/D4 受體拮抗劑。奈莫必利在日本及南韓被核准來治療思覺失調症。奈莫必利係以 3 mg 及 10 mg 錠劑供應。對於思覺失調症，奈莫必利的核准每日劑量係 9 至 36 mg，餐後以分開劑量口服給藥。劑量可增加至每天 60 mg。

【0034】奈莫必利之處方資訊指出當將奈莫必利以 3 mg 及 6 mg 口服投予至健康成人時，其消除半衰期為 2.3 至 4.5 小時。奈莫必利之尿液代謝物係源自去苄化及 N-去甲基化。參見 Emilace 藥品仿單。

【0035】除了是多巴胺 D2/D3/D4 受體拮抗劑之外，奈莫必利亦是 5-HT1A 促效劑，且已報導結合至 5-HT2A。

【0036】當藥物作為立體異構物的混合物使用，不可能預測各立體異構物具有何種性質(如生物學標靶、藥動學)，特別是具有多種生物學標靶的藥物。

【0037】本文所揭露之式 I 化合物係選擇性 D2/D3/D4 受體拮抗劑。D2/D3/D4 突觸後受體拮抗作用藉由降低多巴胺神經傳導來減少精神疾病，特別是思覺失調症。低劑量的 D2/D3/D4 受體拮抗劑可能選擇性地阻斷突觸前自體受體，導致增加的多巴胺釋放及增強的多巴胺神經傳導。此外，鑒於 D3 受體在腹側紋狀體、視丘、海馬迴及皮質的富集以及參與在做出決策及獎勵程序中的多巴

胺性腦區域，相較於 D2 受體單獨的拮抗作用，D3 受體的拮抗作用可對與中腦(mesolimbic)及中腦皮質(mesocortical)多巴胺系統相關的疾病具有重要的意義。鑒於 D3 受體相較於 D2 受體對多巴胺具有較高的親合力，增加多巴胺釋放可優先活化 D3 受體。此外，藉由選擇性阻斷類 D2 受體但不阻斷類 D1 受體，藉由低劑量 D2/D3/D4 受體拮抗劑增加之多巴胺釋放可優先活化突觸後 D1 類受體(富集於皮質中)，從而改善認知及思覺失調症的負向症狀。D4 受體(在其他腦區域中，富集於前額葉皮質及杏仁核)的拮抗作用，亦可參與在情緒處理中。選擇性 D2/D3/D4 受體拮抗劑限制脫靶交互作用。脫靶交互作用可促成較不具選擇性之藥物中的副作用。

【0038】 本文所揭露之氙化化合物之藥動學係有益的。實施例 1 之氙化化合物顯示相較於該化合物的血漿水平而擴大的腦富集。腦中的富集持續達 24 小時。該特徵允許以較低頻率投藥達較高受體佔有率，且可與較少的周邊副作用相關。腦：血漿暴露支持一天一次投藥。相較之下，奈莫必利以每天數次劑量使用。

【0039】 實施例中的數據表明可能以相對低及一天一次投藥達到實施例 1 之氙化化合物之 D2/D3 受體佔有率水平在抗失樂症的範圍。

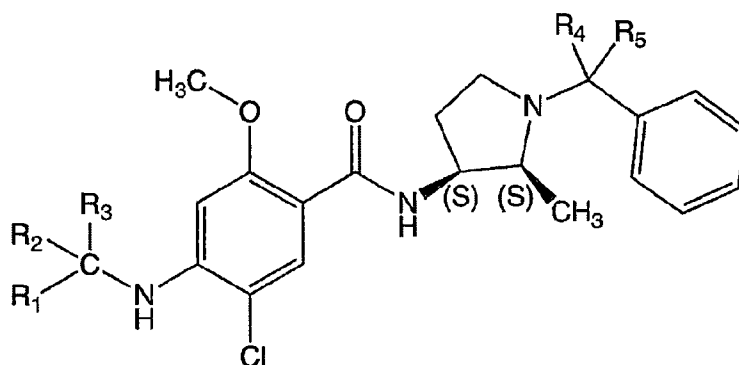
【0040】 此外，實施例 6 顯示，在第 4、8 及 24 小時，相較於其未氙化類似物，式 I 化合物(實施例 1 之氙化化合物)具有富集且保持的腦水平及較高的受體佔有率水平。例如，圖 9 顯示在第 8 小時，實施例 1 之化合物(A1)的腦水平為所測量到的順(S,S)奈莫必利的超過兩倍水平。如上所討論，相較於實施例 1 的氙化化合物亦顯示相較於該化合物的血漿水平而擴大的腦富集。富集的腦水平、較高的受體佔有率水平及相較於血漿水平為擴大的腦富集係有益的特徵，其允許

以較低頻率的投藥達到較高且更持續的受體佔有率，且可與較少的周邊副作用相關。受體佔有率水平可以方便的投藥方案維持在所欲的範圍內。

【0041】此外，實施例 8 顯示相較於另一順(S,S)奈莫必利氬化衍生物，式 I 化合物(實施例 1 之氬化化合物)具有富集且保持的腦水平。

【0042】作為 D2/D3/D4 受體拮抗劑的化合物調節多巴胺神經傳導，且因此有用於治療涉及多巴胺訊號傳導路徑的病症，例如，涉及 D2、D3 及/或 D4 受體的病症。

【0043】提供一種式 I 化合物：



式 I，

其中：

R₁、R₂、R₃、R₄及 R₅獨立地選自 H 及 D；及

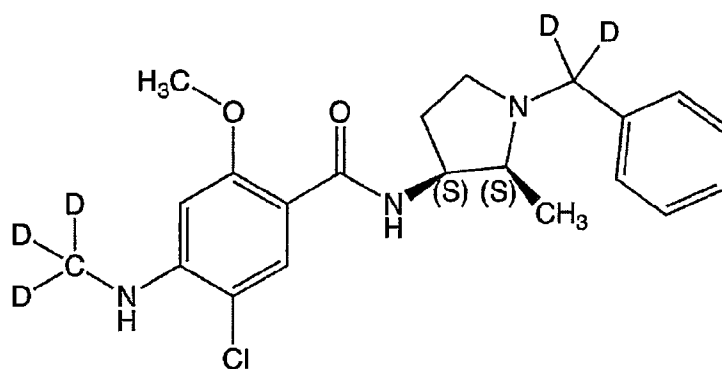
R₁、R₂及 R₃之至少一者係為 D；

呈游離或鹽的型態。

【0044】進一步提供如以下之式 I 化合物：

- 1.1 式 I，其中，該化合物係呈醫藥上可接受之鹽的型態。
- 1.2 式 I，其中，該化合物係呈游離的型態。
- 1.3 式 I、1.1 或 1.2 中任一者，其中，R₁、R₂及 R₃係為 D。

- 1.4 式 I 或 1.1 至 1.3 中任一者，其中， R_4 及 R_5 係為 D。
- 1.5 式 I 或 1.1 至 1.4 中任一者，其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_5 之各者係為 D。
- 1.6 式 I 或 1.1 至 1.5 中任一者，其中，該化合物係：



其呈游離或鹽的型態，如呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態，如呈游離的型態。

- 1.7 式 I 或 1.1 至 1.6 中任一者，其中，在位置上指定為氘原子(即，D)指該位置上氘原子的豐度顯著大於該位置上氘原子的天然豐度(如大於 0.1%、或大於 0.5%、或大於 1%、或大於 5%)。任何未指定為特定同位素的原子係以天然同位素豐度存在。
- 1.8 式 I 或 1.1 至 1.7 中任一者，其中，該呈游離或鹽型態(如醫藥上可接受的鹽型態)的化合物在一或多個指定為氘原子(即，D)的位置上(如在所有位置)具有大於 50%的氘原子(即，D)引入，如大於 60%、或大於 70%、或大於 80%、或大於 90%、或大於 95%、或大於 96%、或大於 97%、或大於 98%、或大於 99%。例如，式 I 或 1.1 至 1.7 中任一者，其中，該呈游離或鹽型態(如醫藥上可接受的鹽型態)的化合物在各個指定為氘原子(即，D)的位置上具有

大於 50%的氬原子(即，D)引入，如大於 60%、或大於 70%、或大於 80%、或大於 90%、或大於 95%、或大於 96%、或大於 97%、或大於 98%、或大於 99%。

1.9 式 I 或 1.1 至 1.8 中任一者，其中，該化合物係實質上立體異構性地純(pure)。例如，其中該化合物具有大於 90%的立體異構過剩率(excess)、如等於或大於 95%的立體異構過剩率、如等於或大於 96%的立體異構過剩率、如等於或大於 97%的立體異構過剩率、如等於或大於 98%的立體異構過剩率、如等於或大於 99%的立體異構過剩率。例如，其中，該化合物係實質上非對映異構性地(diastereomerically)及/或對映異構性地(enantiomerically)純，如其中，該化合物係實質上非對映異構性地及對映異構性地純。

1.10 式 I 或 1.1 至 1.9 中任一者，其中，該化合物係實質上非對映異構性地純。例如，其中該化合物具有大於 90%的非對映異構過剩率、如等於或大於 95%的非對映異構過剩率、如等於或大於 96%的非對映異構過剩率、如等於或大於 97%的非對映異構過剩率、如等於或大於 98%的非對映異構過剩率、如等於或大於 99%的非對映異構過剩率。

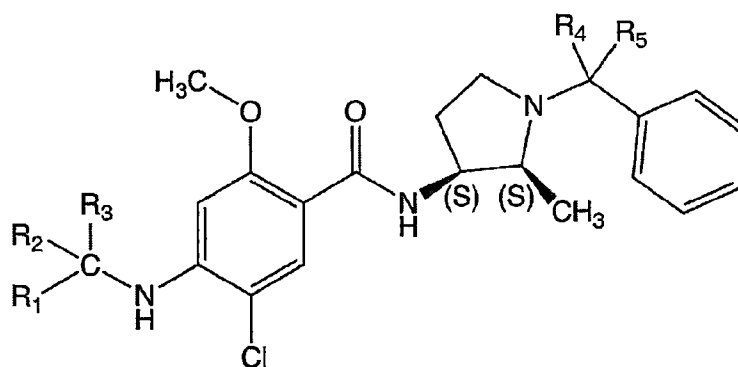
1.11 式 I 或 1.1 至 1.10 中任一者，其中，該化合物係實質上對映異構性地純。例如，其中該化合物具有大於 90%的對映異構過剩率、如等於或大於 95%的對映異構過剩率、如等於或大於 96%的對映異構過剩率、如等於或大於 97%的對映異構過剩率、如等於或大

於 98% 的對映異構過剩率、如等於或大於 99% 的對映異構過剩率。

1.12 式 I 或 1.1 至 1.11 中任一者，其中，該化合物具有如式 I 所顯示的立體化學組態(configuration)。

1.13 式 I 或 1.1 至 1.12 中任一者，其中，該化合物係在具有醫藥上可接受之載體的醫藥組成物中。例如，式 I 或 1.1 至 1.12 中任一者，其中有效量的化合物係在具有醫藥上可接受之載體的醫藥組成物中。

【0045】進一步提供一種醫藥組成物(組成物 1)，其包含式 I 化合物(如式 1.1 至 1.13 中之任一者)：



式 I，

其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_5 獨立地選自 H 及 D；及

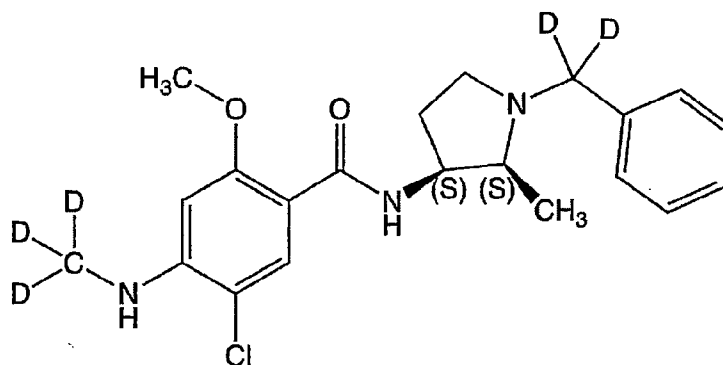
R_1 、 R_2 及 R_3 之至少一者係為 D；

呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態。

【0046】進一步提供如下之組成物 1：

1.1 組成物 1，其中，該組成物包含醫藥上可接受之載體。

- 1.2 組成物 1 或 1.1，其中，該組成物包含如上文所述式 I 或 1.1 至 1.13 之任一者的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物。
- 1.3 組成物 1、1.1 或 1.2 中任一者，其中，該化合物係呈游離型態。
- 1.4 組成物 1 或 1.1 至 1.3 中任一者，其中，該式 I 化合物係：



呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態，如呈游離型態。

- 1.5 組成物 1 或 1.1 至 1.4 中任一者，其中，在位置上指定為氘原子 (即，D) 意指在該位置上氘原子的豐度顯著大於該位置上氘原子的天然豐度 (如大於 0.1%、或大於 0.5%、或大於 1%、或大於 5%)。任何未指定為特定同位素的原子係以天然同位素豐度存在。
- 1.6 組成物 1 或 1.1 至 1.5 中任一者，其中，該呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 I 化合物在一或多個指定為氘原子 (即，D) 的位置上 (如在所有位置) 具有大於 50% 的氘原子 (即，D) 引入，如大於 60%、或大於 70%、或大於 80%、或大於 90%、或大於 95%、或大於 96%、或大於 97%、或大於 98%、或大於 99%。例如，組成物 1 或 1.1 至 1.5 中任一者，其中，該呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 I 化合物在各個指定為氘原子 (即，D) 的位置上具有大於 50% 的氘原子 (即，D) 引入，如大於 60%、或大於 70%、或大

於 80%、或大於 90%、或大於 95%、或大於 96%、或大於 97%、或大於 98%、或大於 99%。

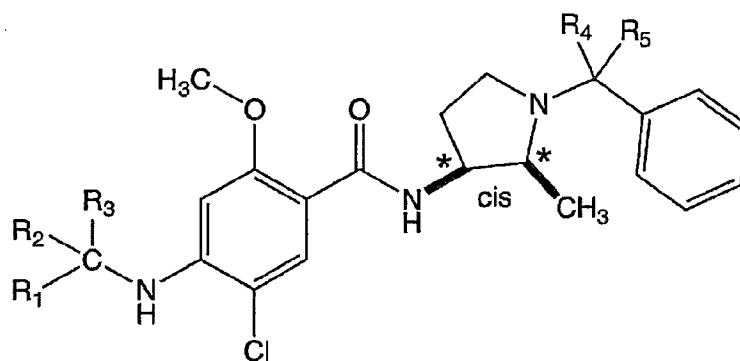
- 1.7 組成物 1 或 1.1 至 1.6 中任一者，其中，該組成物係呈口服或腸胃外劑型，如口服劑型，例如錠劑、膠囊劑、溶液劑或懸液劑，例如膠囊劑或錠劑。
- 1.8 組成物 1 或 1.1 至 1.7 中任一者，其中，該組成物包含治療有效量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 I 化合物，如治療有效量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 I 化合物用於預防或治療本文所揭露之病症，如治療有效量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 I 化合物用於本文所揭露之任何方法。
- 1.9 組成物 1 或 1.1 至 1.8 中任一者，其中，該組成物係實質上不含式 I 之任何其他立體異構型態。例如，組成物 1 或 1.1 至 1.8 中任一者，其中，該組成物係實質上不含式 I 之任何其他非對映異構及/或對映異構型態，如其中，該組成物係實質上不含式 I 之任何其他非對映異構及對映異構型態。
- 1.10 組成物 1 或 1.1 至 1.9 中任一者，其中，該組成物包含少於 10% w/w(重量/重量)之式 I 之任何其他立體異構型態，如少於 5% w/w 之式 I 之任何其他立體異構型態、如少於 4% w/w 之式 I 之任何其他立體異構型態、如少於 3% w/w 之式 I 之任何其他立體異構型態、如少於 2% w/w 之式 I 之任何其他立體異構型態、如少於 1% w/w 之式 I 之任何其他立體異構型態。

- 1.11 組成物 1 或 1.1 至 1.10 中任一者，其中，該組成物包含少於 10% w/w 之式 I 之任何其他非對映異構型態，如少於 5% w/w 之式 I 之任何其他非對映異構型態、如少於 4% w/w 之式 I 之任何其他非對映異構型態、如少於 3% w/w 之式 I 之任何其他非對映異構型態、如少於 2% w/w 之式 I 之任何其他非對映異構型態、如少於 1% w/w 之式 I 之任何其他非對映異構型態。
- 1.12 組成物 1 或 1.1 至 1.11 中任一者，其中，該組成物包含少於 10% w/w 之式 I 之任何其他對映異構型態，如少於 5% w/w 之式 I 之任何其他對映異構型態、如少於 4% w/w 之式 I 之任何其他對映異構型態、如少於 3% w/w 之式 I 之任何其他對映異構型態、如少於 2% w/w 之式 I 之任何其他對映異構型態、如少於 1% w/w 之式 I 之任何其他對映異構型態。
- 1.13 組成物 1 或 1.1 至 1.12 中任一者，其中，該化合物具有如式 I 所顯示的立體化學組態。
- 1.14 組成物 1 或 1.1 至 1.13 中任一者，其中，該組成物包含 1 至 60 mg 的式 I 化合物。例如，組成物 1 或 1.1 至 1.13 中任一者，其中，該組成物包含 1 至 10 mg、如 1 至 9 mg(如 1 至 8 mg)的式 I 化合物。例如，組成物 1 或 1.1 至 1.13 中任一者，其中，該組成物包含 3 mg 或 10 mg 的式 I 化合物。例如，組成物 1 或 1.1 至 1.13 中任一者，其中，該組成物包含 1mg 至少於 3 mg(如 2 mg)的式 I 化合物。

1.15 組成物 1 或 1.1 至 1.14 中任一者，其中，該組成物係用於每天投藥一次、二次或三次。例如，組成物 1 或 1.1 至 1.14 中任一者，其中，該組成物係用於每天投藥一次。

【0047】 進一步提供在有需要的患者中預防或治療中樞神經系統病症(如，腦病症)(例如受益於調節多巴胺之中樞神經系統病症(如，腦病症))的方法，其中，該方法包含對該患者投予呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 I 化合物(如上文所述式 I 或 1.1 至 1.13 中之任一者)、或包含呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 I 化合物的醫藥組成物(如上文所述式 1.13 或組成物 1 或 1.1 至 1.15 中之任一者)、或呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 Ia 化合物或化合物 A(見下文)、或包含呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 Ia 化合物或化合物 A 的醫藥組成物(見下文)。進一步提供在有需要之患者中預防或治療受益於 D2 受體拮抗作用、D3 受體拮抗作用及/或 D4 受體拮抗作用之中樞神經系統病症(如，腦病症)的方法，其中，該方法包含對該患者投予呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 I 化合物(如上文所述式 I 或 1.1 至 1.13 中之任一者)、或包含呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 I 化合物的醫藥組成物(如上文所述式 1.13 或組成物 1 或 1.1 至 1.15 中之任一者)、或呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 Ia 化合物或化合物 A(見下文)、或包含呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 Ia 化合物或化合物 A 的醫藥組成物(見下文)。例如，提供如下所述之方法。

【0048】 提供一種在有需要之患者中治療或預防病症(如腦病症)的方法(方法 1)，其中，該方法包含對該患者投予有效量的式 Ia 化合物：



式 Ia，

其中：

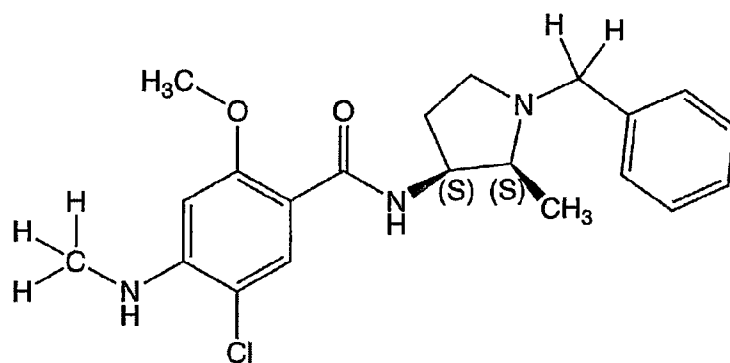
式 Ia 化合物在圖中二個標有星號的立體中心具有順式立體化學，

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_5 獨立地選自 H 及 D；

呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態。

【0049】 進一步提供如下方法 1：

- 1.1 方法 1，其中，該方法包含投予呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的(±)-順-N-(1-苄基-2-甲基吡咯啉-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基胺基苯甲醯胺(即，奈莫必利)，其中(±)-順-N-(1-苄基-2-甲基吡咯啉-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基胺基苯甲醯胺在氯仿中並未顯現旋光性。例如，其中該方法包含投予呈游離型態的(±)-順-N-(1-苄基-2-甲基吡咯啉-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基胺基苯甲醯胺(即，奈莫必利)，其中(±)-順-N-(1-苄基-2-甲基吡咯啉-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基胺基苯甲醯胺在氯仿中並未顯現旋光性。
- 1.2 方法 1，其中，該方法包含投予有效量的化合物 A：

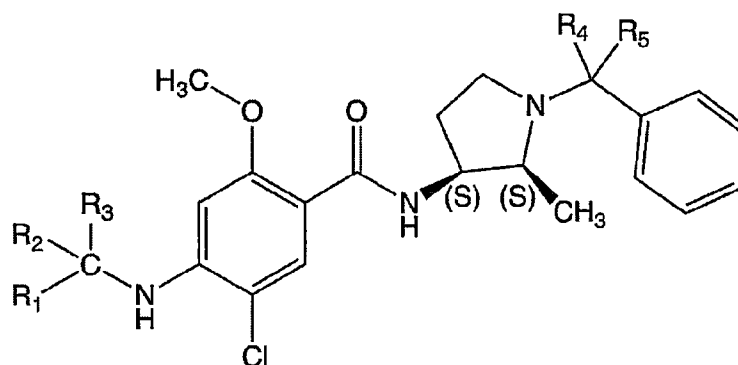


化合物 A，

其呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態。例如，其中該有效量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物 A 具有大於 90% 的立體異構過剩率、如等於或大於 95% 的立體異構過剩率、如等於或大於 96% 的立體異構過剩率、如等於或大於 97% 的立體異構過剩率、如等於或大於 98% 的立體異構過剩率、如等於或大於 99% 的立體異構過剩率。例如，其中該有效量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物 A 係實質上非對映異構性地及/或對映異構性地純，如其中，該有效量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物 A 係實質上非對映異構性地及對映異構性地純。例如，其中該有效量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物 A 具有大於 90% 的非對映異構及/或對映異構過剩率、如等於或大於 95% 的非對映異構及/或對映異構過剩率、如等於或大於 96% 的非對映異構及/或對映異構過剩率、如等於或大於 97% 的非對映異構及/或對映異構過剩率、如等於或大於 98% 的非對映異構及/或對映異構過剩率、如等於或大於 99% 的非對映異構及/或對映異構過剩率。例如，其中該有效量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態

的化合物 A 具有大於 90% 的非對映異構及對映異構過剩率、如等於或大於 95% 的非對映異構及對映異構過剩率、如等於或大於 96% 的非對映異構及對映異構過剩率、如等於或大於 97% 的非對映異構及對映異構過剩率、如等於或大於 98% 的非對映異構及對映異構過剩率、如等於或大於 99% 的非對映異構及對映異構過剩率。

1.3 方法 1，其中，該方法包含投予式 I 化合物：



式 I，

其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_5 獨立地選自 H 及 D；及

R_1 、 R_2 及 R_3 之至少一者係為 D；

呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態。

1.4 方法 1.3，其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_5 係為 D。

1.5 方法 1.3 或 1.4，其中，該方法包含對該患者投予呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 I 化合物，如上文所述式 I 或 1.1 至 1.13。

例如，方法 1.3 或 1.4，其中，該方法包含對該患者投予包含呈游

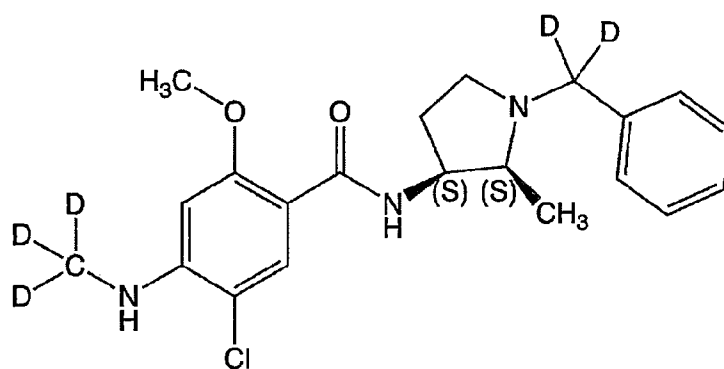
離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 I 化合物的醫藥組成物，如上文所述組成物 I 或 1.1 至 1.15。

- 1.6 方法 1.3 至 1.5 中任一者，其中，該有效量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 I 化合物具有大於 90% 的立體異構過剩率、如等於或大於 95% 的立體異構過剩率、如等於或大於 96% 的立體異構過剩率、如等於或大於 97% 的立體異構過剩率、如等於或大於 98% 的立體異構過剩率、如等於或大於 99% 的立體異構過剩率。
- 例如，其中該有效量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 I 化合物係實質上非對映異構性地及/或對映異構性地純，如其中，該有效量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 I 化合物係實質上非對映異構性地及對映異構性地純。例如，其中該有效量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 I 化合物具有大於 90% 的非對映異構及/或對映異構過剩率、如等於或大於 95% 的非對映異構及/或對映異構過剩率、等於或大於 96% 的非對映異構及/或對映異構過剩率、等於或大於 97% 的非對映異構及/或對映異構過剩率、如等於或大於 98% 的非對映異構及/或對映異構過剩率、如等於或大於 99% 的非對映異構及/或對映異構過剩率。例如，其中該有效量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 I 化合物具有大於 90% 的非對映異構及對映異構過剩率，如等於或大於 95% 的非對映異構及對映異構過剩率、如等於或大於 96% 的非對映異構及對映異構過剩率、如等於或大於 97% 的非對映異構及對映異構過

剩率、如等於或大於 98% 的非對映異構及對映異構過剩率、如等於或大於 99% 的非對映異構及對映異構過剩率。

1.7 方法 1 或 1.1 至 1.6 中任一者，其中，該化合物係呈游離型態。

1.8 方法 1.3，其中，該方法包含投予有效量的化合物 B：



化合物 B，

其呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態，如呈游離型態。

1.9 方法 1.8，其中，該有效量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物 B 具有大於 90% 的立體異構過剩率、如等於或大於 95% 的立體異構過剩率、如等於或大於 96% 的立體異構過剩率、如等於或大於 97% 的立體異構過剩率、如等於或大於 98% 的立體異構過剩率、如等於或大於 99% 的立體異構過剩率。例如，其中該有效量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物 B 係實質上非對映異構性地及/或對映異構性地純，如其中，該有效量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物 B 係實質上非對映異構性地及對映異構性地純。例如，其中該有效量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物 B 具有大於 90% 的非對映異構及/或對映異構過剩率、如等於或大於 95% 的非對映異構及/或對映異構過剩

率、如等於或大於 96%的非對映異構及/或對映異構過剩率、如等於或大於 97%的非對映異構及/或對映異構過剩率、如等於或大於 98%的非對映異構及/或對映異構過剩率、如等於或大於 99%的非對映異構及/或對映異構過剩率。例如，其中該有效量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物 B 具有大於 90%的非對映異構及對映異構過剩率、如等於或大於 95%的非對映異構及對映異構過剩率、如等於或大於 96%的非對映異構及對映異構過剩率、如等於或大於 97%的非對映異構及對映異構過剩率、如等於或大於 98%的非對映異構及對映異構過剩率、如等於或大於 99%的非對映異構及對映異構過剩率。

- 1.10 方法 1 或 1.3 至 1.9 中任一者，其中，在位置上指定為氘原子(即，D)意指在該位置上氘原子的豐度顯著大於該位置上氘原子的天然豐度(如大於 0.1%、或大於 0.5%、或大於 1%、或大於 5%)。任何未指定為特定同位素的原子係以天然同位素豐度存在。
- 1.11 方法 1 或 1.3 至 1.10 中任一者，其中，該呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物在一或多個指定為氘原子(即，D)的位置上(如在所有位置)具有大於 50%的氘原子(即，D)引入，如大於 60%、或大於 70%、或大於 80%、或大於 90%、或大於 95%、或大於 96%、或大於 97%、或大於 98%、或大於 99%。例如，方法 1 或 1.3 至 1.10 中任一者，其中，該呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物在各個指定為氘原子(即，D)的位置上具有大於 50%的氘原子(即，D)引入，如大於 60%、或大於 70%、或大於 80%、

或大於 90%、或大於 95%、或大於 96%、或大於 97%、或大於 98%、或大於 99%。

- 1.12 方法 1 或 1.1 至 1.11 中任一者，其中，該病症係腦病症。例如，方法 1 或 1.1 至 1.11 中任一者，其中，該病症係神經精神疾病病症，於其中失樂症係顯著的。
- 1.13 方法 1 或 1.1 至 1.12 中任一者，其中，該病症係情感(情緒)病症或焦慮病症。
- 1.14 方法 1 或 1.1 至 1.13 中任一者，其中，該病症係抑鬱症(如與失樂症相關的抑鬱症)、焦慮病症、精神疾病(如在神經退化性病況中的精神疾病，諸如阿茲海默氏症、帕金森氏症或失智症中的精神疾病(如失智症相關精神疾病))、思覺失調症、情感思覺失調症、創傷後壓力疾患(PTSD)、注意力缺失/過動症(ADHD)、妥瑞症、神經性厭食症、心因性暴食症、暴食症、身體變形症、強迫症、成癮、躁鬱症(包括雙極鬱症(bipolar depression)、雙極躁症(bipolar mania)及混合特徵的雙極病症)或偏頭痛。例如，方法 1 或 1.1 至 1.13 中任一者，其中，該焦慮症係恐慌症、社交焦慮症、畏懼症或廣泛性焦慮疾患。或者，方法 1 或 1.1 至 1.13 中任一者，其中，該方法係預防或治療失智症的行為及心理症狀，包括躁動、抑鬱、焦慮、冷漠及/或精神疾病。
- 1.15 方法 1 或 1.1 至 1.14 中任一者，其中，該病症係失樂症或與失樂症相關的抑鬱症、自殺意念、焦慮性抑鬱症、發炎性抑鬱症(inflammatory depression)、難治型抑鬱症、輕鬱症、雙極性抑鬱

症、精神性抑鬱症或精神分裂後抑鬱症 (post-psychotic depression)。例如，方法 1 或 1.1 至 1.14 中任一者，其中，該病症係與失樂症相關的抑鬱症。或者，例如其中該病症係失樂症。或者，例如方法 1 或 1.1 至 1.14 中任一者，其中，該病症係抑鬱型憂鬱。

- 1.16 方法 1 或 1.1 至 1.15 中任一者，其中，該病症係重鬱症。
- 1.17 方法 1 或 1.1 至 1.14 中任一者，其中，該病症係物質使用障礙症。
- 1.18 方法 1 或 1.1 至 1.14 中任一者，其中，該方法係預防或治療思覺失調症的負向症狀。或者，方法 1 或 1.1 至 1.14 中任一者，其中，該方法係改善思覺失調症的認知。
- 1.19 方法 1 或 1.1 至 1.11 中任一者，其中，該呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物係作為止吐劑投予。
- 1.20 方法 1 或 1.1 至 1.19 中任一者，其中，該方法包含一天投予 9 至 60 mg 呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物(即，9 至 60 mg 總每日劑量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物)。例如，方法 1 或 1.1 至 1.19 中任一者，其中，該方法包含一天投予 9 至 36 mg 呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物(即，9 至 36 mg 總每日劑量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物)。
- 1.21 方法 1 或 1.1 至 1.20 中任一者，其中，該方法包含以提供 55%至 80% D2/D3 受體佔有率之量投予呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物，如藉由正子斷層造影來測定。例如，其中該方法包

含以提供約 65% D2/D3 受體佔有率之量投予呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物，如藉由正子斷層造影來測定。或者，例如其中該方法包含以提供約 60% D2/D3 受體佔有率之量投予呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物，如藉由正子斷層造影來測定。

- 1.22 方法 1.20 或 1.21，其中，該病症係精神疾病(如神經退化病況中的精神疾病，諸如阿茲海默氏症、帕金森氏症及失智症(如失智症相關精神疾病)、思覺失調症、情感思覺失調症或躁鬱症(如雙極躁症))。
- 1.23 方法 1.20 或 1.21，其中，該方法係預防或治療思覺失調症的負向症狀。或者，方法 1.20 或 1.21，其中，該方法係改善思覺失調症中的認知。
- 1.24 方法 1 或 1.1 至 1.19 中任一者，其中，該方法包含一天投予 1 至 9 mg(如 1 至 8 mg，如 1.5 至 6 mg)呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物(即，1 至 9 mg 總每日劑量、如 1 至 8 mg 總每日劑量、如 1.5 至 6 mg 總每日劑量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物)。例如，方法 1 或 1.1 至 1.19 中任一者，其中，該方法包含一天投予 1 至 8 mg 呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物(即，1 至 8 mg 總每日劑量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物)。例如，方法 1 或 1.1 至 1.19 中任一者，其中，該方法包含一天投予 1 至 3 mg 呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物(即，1 至 3 mg 總每日劑量的呈游離或醫藥上可接受

之鹽的型態的化合物)。例如，方法 1 或 1.1 至 1.19 中任一者，其中，該方法包含一天投予 1 至小於 3 mg(如一天 2 mg)呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物(即，1 至小於 3 mg 總每日劑量的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物)。

1.25 方法 1、1.1 至 1.19 或 1.24 中任一者，其中，該方法包含以提供 10%至 60% (如 40%至 60%、或如 10%至 55%、如 10%至 50%、如 30%至 50%、或如 15%至 50%、如 15%至 45%、如 20%至 40%、如 10%至 30%) D2/D3 受體佔有率的量投予呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物，如藉由正子斷層造影來測定。或者，例如方法 1、1.1 至 1.19 或 1.24 中任一者，其中，該方法包含以提供 $\leq 40\%$ (如約 40%)，如 $< 40\%$ D2/D3 受體佔有率的量投予呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物，如藉由正子斷層造影來測定。

1.26 方法 1.24 或 1.25，其中，該病症係抑鬱症(如與失樂症相關的抑鬱症)、焦慮症、創傷後壓力疾患(PTSD)、注意力缺失/過動症(ADHD)、妥瑞症、神經性厭食症、心因性暴食症、暴食症、身體變形症、強迫症、成癮、躁鬱症、具混合特徵的躁鬱症或偏頭痛。例如，方法 1.24 或 1.25，其中，該焦慮症係恐慌症、社交焦慮症、畏懼症或廣泛性焦慮疾患。

1.27 方法 1.24 至 1.26 中任一者，其中該病症係失樂症或與失樂症相關的抑鬱症、自殺意念、焦慮性抑鬱症、發炎性抑鬱症、難治型

抑鬱症、輕鬱症、雙極性抑鬱症、精神性抑鬱症或精神分裂後抑鬱症。例如，其中該病症係失樂症或與失樂症相關之抑鬱症。

1.28 方法 1.24 至 1.27 中任一者，其中，該病症係重鬱症。

1.29 方法 1.24 或 1.25，其中，該病症係物質使用障礙症。

1.30 方法 1 或 1.1 至 1.29 中任一者，其中，該方法包含投予包含呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物的醫藥組成物。例如，方法 1 或 1.1 至 1.29 中任一者，其中，該方法包含投予上文所述式 1.13 或組成物 1 或 1.1 至 1.15 中任一者。

1.31 方法 1 或 1.1 至 1.30 中任一者，其中，該方法包含一天一次、二次或三次(如一天一次)投予呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 Ia 化合物。例如，方法 1 或 1.1 至 1.30 中任一者，其中，該方法包含一天一次、二次或三次(如一天一次)投予包含呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 Ia 化合物的醫藥組成物。

1.32 方法 1 或 1.1 至 1.31 中任一者，其中該方法包含一天一次、二次或三次(如一天一次)投予呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 I 化合物。例如，方法 1 或 1.1 至 1.31 中任一者，其中，該方法包含一天一次、二次或三次(如一天一次)投予包含呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的式 I 化合物的醫藥組成物。

1.33 方法 1 或 1.1 至 1.32 中任一者，其中該方法包含一天一次、二次或三次(如一天一次)投予呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物 B。例如，方法 1 或 1.1 至 1.32 中任一者，其中，該方法包

含一天一次、二次或三次(如一天一次)投予包含呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物 B 的醫藥組成物。

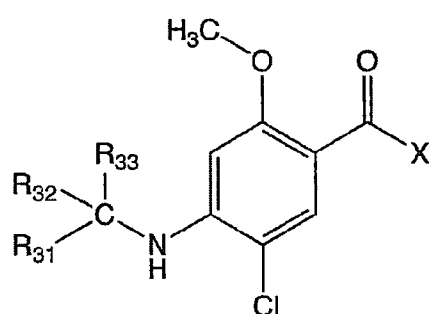
【0050】 進一步提供用於上文所述方法 1 或 1.1 至 1.33 中任一者的式 I 化合物(如式 1.1 至 1.13 中任一者)或本文所揭露之醫藥組成物(如式 1.13 或組成物 1 或 1.1 至 1.15 中任一者)。

【0051】 進一步提供式 I 化合物(如式 1.1 至 1.13 中任一者)或本文所揭露之醫藥組成物(如式 1.13 或組成物 1 或 1.1 至 1.15 中任一者)於上文所述方法 1 或 1.1 至 1.33 中任一者的用途。

【0052】 進一步提供式 I 化合物(如式 1.1 至 1.13 中任一者)於製備用於上文所述方法 1 或 1.1 至 1.33 中任一者的藥物(如式 1.13 或組成物 1 或 1.1 至 1.15 中任一者)的用途。

【0053】 進一步提供式 II 及式 III 中間化合物，其各自呈游離或鹽(如醫藥上可接受之鹽)型態。

【0054】 例如，進一步提供式 II 化合物：



式 II，

其中， R_{31} 、 R_{32} 及 R_{33} 獨立地選自 H 及 D；

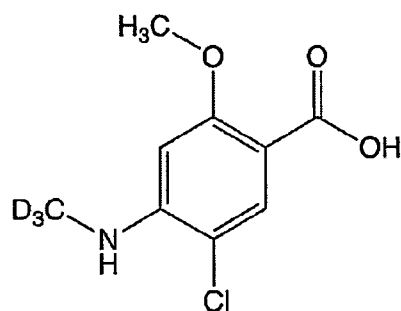
X 係 OH 或脫離基；以及

R_{31} 、 R_{32} 及 R_{33} 之至少一者係為 D；

呈游離或鹽(如醫藥上可接受之鹽)型態。

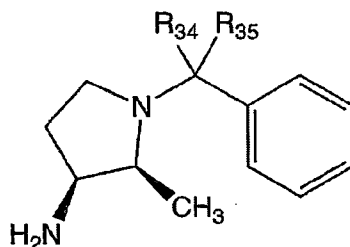
【0055】 進一步提供如下式 II 化合物：

- 2.1 式 II，其中，該化合物係呈醫藥上可接受之鹽的型態。
- 2.2 式 II 或 2.1，其中， R_{31} 、 R_{32} 及 R_{33} 係為 D。
- 2.3 式 II、2.1 或 2.2 中任一者，其中，X 係 OH。
- 2.4 式 II、2.1 或 2.2 中任一者，其中，X 係脫離基(如經活化之酯，如 O-醯基異脲(O-acylisourea)或鹵化物)。例如，式 II、2.1 或 2.2 中任一者，其中，該式 II 化合物係與 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺反應。
- 2.5 式 II、2.1 至 2.3 中任一者，其中，該化合物係：



呈游離或鹽(如醫藥可接受之鹽)型態，如呈游離型態。

【0056】 亦進一步提供式 III 化合物：



式 III，

其中：

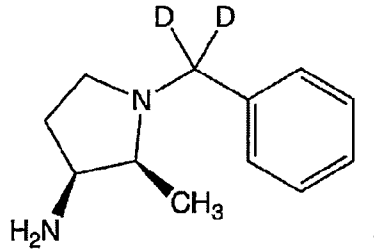
R_{34} 及 R_{35} 係為 D；

呈游離或鹽(如醫藥可接受之鹽)型態。

【0057】 進一步提供如下式 III 化合物：

3.1 式 III，其中，該化合物係呈醫藥上可接受之鹽的型態。

3.2 式 III 或 3.1 中任一者，其中該化合物係：



呈游離或鹽(如醫藥可接受之鹽)型態，如呈游離型態。

【0058】 進一步提供合成呈游離或鹽(如醫藥可接受之鹽)型態的式 I 化合物(如式 1.1 至 1.13 中任一者)的程序(程序 1)。

【0059】 進一步提供如下程序 1：

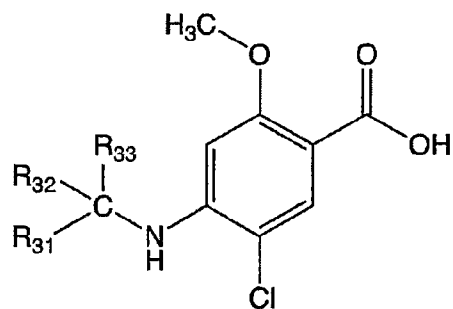
1.1 程序 1，其中該程序包含將式 II 化合物(如式 2.1 至 2.5 中任一者)與式 III 化合物(如式 3.1 至 3.2 中任一者)反應。

1.2 程序 1 或 1.1，其中，該程序在胺(如三乙胺、如三乙胺及二甲基甲醯胺)存在下發生。

1.3 程序 1、1.1 或 1.2，其中，該程序在有機溶劑(如二甲基甲醯胺)中發生。

1.4 程序 1 或 1.1 至 1.3 中任一者，其中，該程序與 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺及羥基苯并三唑發生。例如，任何程序，於其中該程序與 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺、羥基苯并三唑、三乙胺及二甲基甲醯胺發生。

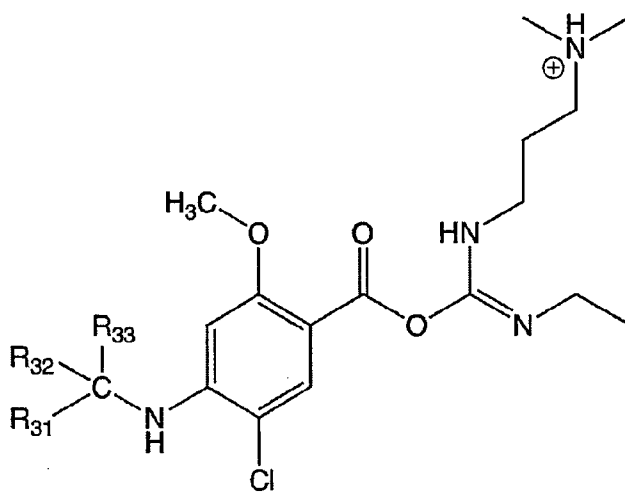
- 1.5 程序 1 或 1.1 至 1.4 中任一者，其中，該程序包含將以下式 IIa 化合物與活化劑(如 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺)反應：



式 IIa，

其中， R_{31} 、 R_{32} 及 R_{33} 獨立地選自 H 及 D，且 R_{31} 、 R_{32} 及 R_{33} 之至少一者係為 D，其呈游離或鹽(如醫藥上可接受之鹽)型態。

- 1.6 程序 1.5，其中，該程序形成式 IIb 化合物：



式 IIb，

其中， R_{31} 、 R_{32} 及 R_{33} 獨立地選自 H 及 D，且 R_{31} 、 R_{32} 及 R_{33} 之至少一者係為 D，其呈游離或鹽(如醫藥上可接受之鹽)型態。

- 1.7 程序 1.6，其中式 IIb 化合物係原位(in situ)形成。

【0060】 對於本文所揭露之化合物，當該位置上的氬原子豐度係富集的，結構之氬原子位置被認為以氬原子取代。氬原子的天然豐度為約 0.02%，所以當

在該位置上的氘原子的引入頻率大於 0.02%，化合物在該特定位置有「富集的 (enriched)」氘原子。因此，對於本文所揭露之氘化化合物，任何指定為氘原子 (即，D) 的位置上可有富集的氘原子，其水平大於 0.1%、或大於 0.5%、或大於 1%、或大於 5%、諸如大於 50%、或大於 60%、或大於 70%、或大於 80%、或大於 90%、或大於 95%、或大於 96%、或大於 97%、或大於 98%、或大於 99%。對於本文所揭露的化合物，任何未指定為特定同位素的原子，係以天然同位素豐度存在。

【0061】 本文所揭露的化合物，如式 I(如式 1.1 至 1.3 中任一者)、式 Ia、式 II(如式 2.1 至 2.5 中任一者)、式 III(如式 3.1 至 3.2 中任一者)、式 IIa、式 IIb、化合物 A 及化合物 B 中任一者可以游離或鹽型態存在，如作為酸加成鹽。如本文所用，除非另有說明，諸如「式之化合物(compound of formula)」的用語係理解為包含任何型態的化合物，例如游離或酸加成鹽型態，或其中該化合物含有酸性取代基，呈鹼加成鹽型態。式 I 化合物(如式 1.1 至 1.13 中任一者)、式 Ia 化合物、化合物 A 及化合物 B 意欲用作醫藥品，因此較佳係醫藥上可接受的鹽。不適合用於醫藥用途之鹽可能係有用的，例如用於分離或純化游離之式 I 化合物或式 Ia 化合物或其醫藥上可接受的鹽，因此其亦包括在內。

【0062】 分離或純化本文所揭露之化合物(例如式 I(如式 1.1 至 1.13 中任一者)、式 Ia、式 II(如式 2.1 至 2.5 中任一者)、式 III(如 3.1 至 3.2 中任一者)、式 IIa、式 IIb、化合物 A 及化合物 B) 之任何游離或醫藥上可接受之鹽型態的立體異構物，可藉由本領域中已知之習用方法達成，如管柱純化、製備型薄層層析法、製備型 HPLC、研製、模擬移動床及諸如此類。

【0063】 本文所揭露之化合物及中間物的純立體異構型態係異構物，其實質上不含所述化合物或中間物之相同基本分子結構之其他對映異構及非對映異構型態。「實質上立體異構性地純(substantially stereoisomerically pure)」包括具有大於 90%立體異構過剩率之化合物或中間物(即，大於 90%之一異構物，及少於 10%之任何其他可能的異構物)。術語「實質上非對映異構性地純(substantially diastereomerically pure)」及「實質上對映異構性地純(substantially enantiomerically pure)」應相似地理解，但分別相關於上述材料的非對映異構過剩率及對映異構過剩率。

【0064】 本文所揭露的化合物，如式 I(如式 1.1 至 1.13 中任一者)、式 Ia、式 II(如式 2.1 至 2.5 中任一者)、式 III(如 3.1 至 3.2 中任一者)、式 IIa、式 IIb、化合物 A 及化合物 B 中任一者，呈任何游離或醫藥上可接受之鹽的型態，可藉由使用所述及本文所例示的方法及藉由與其相似的方法及藉由化學領域中已知的方法來製造。該等方法包括但不限於以下所描述者。如果無法購得，用於這些程序的起始材料可藉由選自化學領域的步驟使用與已知化合物之合成相似的或類似的技術來製造。

【0065】 式 I(如式 1.1 至 1.13 中任一者)、式 Ia、式 II(如式 2.1 至 2.5 中任一者)、式 III(如 3.1 至 3.2 中任一者)、式 IIa、式 IIb、化合物 A 及化合物 B 中任一者的醫藥上可接受的鹽可由含有鹼性或酸性部分(moiety)的親代化合物藉由習用化學方法來合成。一般而言，該等鹽可藉由將游離鹼型態之該等化合物與化學計量的適當酸於適當溶劑中反應來製備。

【0066】 針對治療方法，用詞「有效量(effective amount)」意欲涵蓋治療特定疾病或病況的治療有效量。

【0067】 在實施本發明時採用的劑量將理所當然地依(例如)將要治療的具體疾病或病況、所使用之具體化合物、投予模式及所欲之療法而變動。

【0068】 本文所揭露的化合物，如式 I(如式 1.1 至 1.13 中任一者)、式 Ia、化合物 A 及化合物 B 中任一者，呈任何游離或醫藥上可接受之鹽的型態，可藉由任何適當的途徑投予，包括口服、腸胃外或經皮，但較佳係口服投予。

【0069】 包含本文所揭露之化合物(如式 I(如式 1.1 至 1.13 中任一者或組成物 1 或 1.1 至 1.15 中任一者)、式 Ia、化合物 A 或化合物 B，呈任何游離或醫藥上可接受之鹽的型態)的醫藥組成物可使用習用稀釋劑或賦形劑及醫師領域(galenic art)中已知的技術來製備。因此口服劑型可包括錠劑、膠囊劑、溶液劑、懸液劑及諸如此類。

實施例

縮寫

AcOH = 乙酸

Boc = 叔丁氧羰基

DIAD = 二異丙基偶氮二羧酸酯

DCM = 二氯甲烷

DMAP = 4-二甲基胺基吡啶

DMF = 二甲基甲醯胺

EDCI = 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺

EtOAc 或 EA = 乙酸乙酯

h = 小時

HOBt = 羥基苯并三唑

MeOH = 甲醇

MsCl = 甲磺醯氯

rt (或 RT) = 室溫

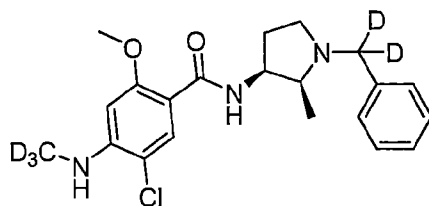
TEA = 三乙胺

TFA = 三氟乙酸

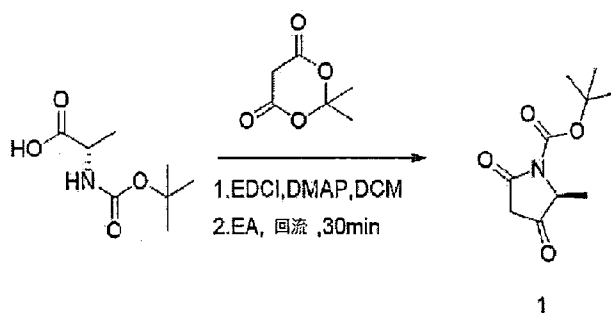
THF = 四氫呋喃

實施例 1

A1 的合成：5-氯-N-((2S,3S)-1-(二氘(苯基)甲基)-2-甲基吡咯啉-3-基)-2-甲氧基-4-(三氘甲基胺基)苯甲醯胺



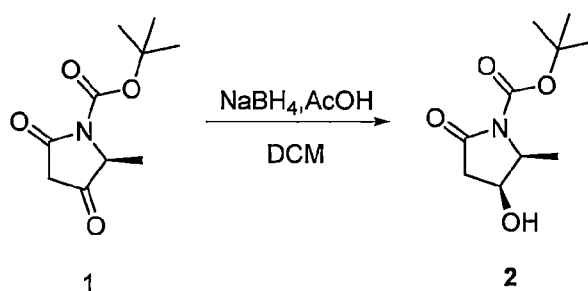
化合物 1：叔-丁基 (S)-2-甲基-3,5-二側氧吡咯啉-1-羧酸酯



【0070】在氮氣、0°C 下對 Boc-L-丙胺酸(25 g, 132.1 mmol)、米氏酸 (Meldrum's acid, 20 g, 138.7 mmol)及 DMAP (19.4 g, 158.6 mmol)於 CH₂Cl₂ (250 mL)中之經攪拌溶液添加 EDCI (30.4g, 158.6 mmol)。接著讓所得溶液回溫至室溫(rt)，並攪拌超過 16 h。將其以水(50 mL)淬火，以 5% KHSO₄ (300 mL x 2)之冷溶液、水(300 mL x 1)及鹽水洗滌有機相，然後以無水 MgSO₄ 乾燥，並濃縮以

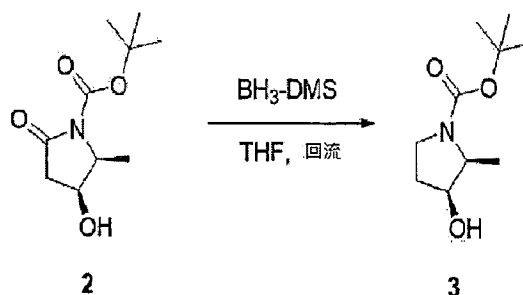
給出殘餘物(40 g)。添加 EtOAc (200 mL)，且將反應混合物回流 30 分鐘。濃縮溶液，並將殘餘物在 -10°C 下於 EtOAc (90 mL)中攪拌 2 h，然後過濾。蒐集濾餅以給出作為淡黃色固體的標題化合物(16 g，46%產率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.41 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). MS m/z (ESI): 158 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$

化合物 2：叔-丁基 (2S,3S)-3-羥基-2-甲基-5-側氧基吡咯啉-1-羧酸酯



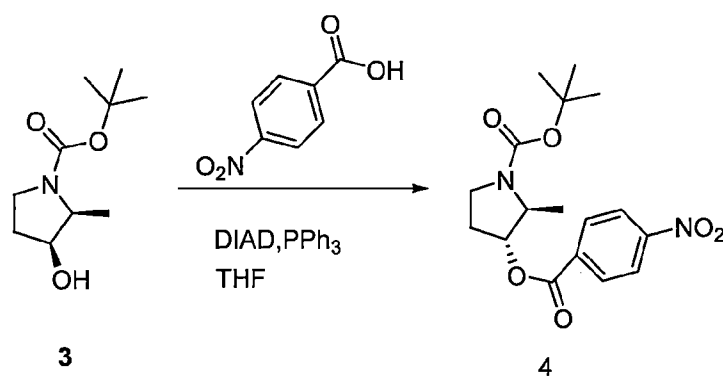
【0071】在 0°C 下對化合物 1(13 g，61 mmol)於二氯甲烷(DCM) (130 ml)中之經攪拌溶液添加 AcOH (65 mL)。接著以三批添加 NaBH_4 (5.77 g，152.4 mmol)。然後讓所得溶液回溫至室溫，並攪拌超過 16 h。在 0°C 下以 5% NaHCO_3 淬火反應混合物。其以 DCM (200 mL x 3)萃取。以 5% NaHCO_3 、鹽水洗滌合併之有機層，以無水 MgSO_4 乾燥有機相並濃縮，以給出殘餘物，該殘餘物在異丙醚中攪拌，以給出標題化合物 2 (8 g，61%產率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.53-4.47 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 2.75-2.55 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.31(d, $J = 6.8$ Hz, 3H). MS m/z (ESI): 160 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$

化合物 3：叔-丁基(2S,3S)-3-羥基-2-甲基吡咯啉-1-羧酸酯



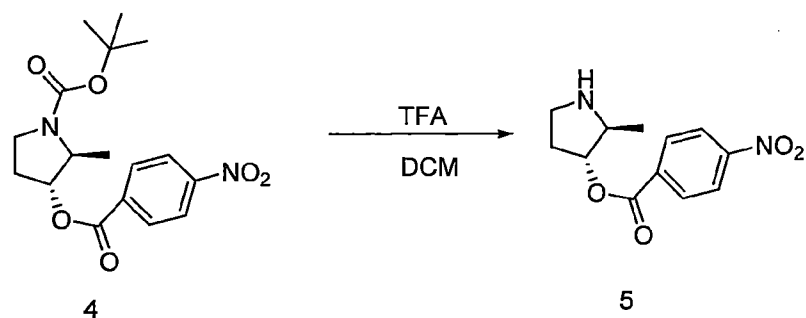
【0072】在 0°C 下對化合物 **2** (3 g, 14 mmol) 於乾 THF (40 mL) 中之溶液添加 $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ (21 ml, 41.8 mmol) 溶液，並將其於 0°C 下攪拌 30 分鐘。然後回流混合物 4 h。在 0°C 下冷卻所得混合物並以飽和 NH_4Cl 淬火。接著以 EtOAc (100 mL x 3) 萃取。以無水 MgSO_4 乾燥有機相並濃縮，以給出化合物 **3** (2.24 g, 80% 產率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.34-4.29 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.46-3.33 (m, 2H), 2.09-1.80 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). MS m/z (ESI): 146 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$

化合物 **4** : 叔-丁基(2*S*,3*R*)-2-甲基-3-((4-硝基甲醯基)氧基)吡咯啉-1-羧酸酯



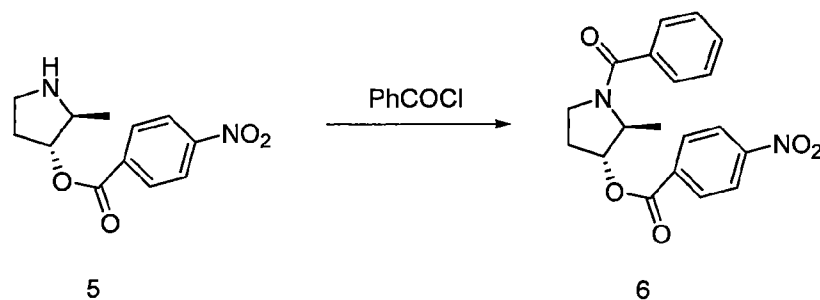
【0073】在 0°C 下對化合物 **3** (12 g, 59.6 mmol)、4-硝基苯甲酸 (10.46 g, 62.6 mmol) 及 PPh_3 (16.42 g, 62.6 mmol) 於乾 THF (200 ml) 中之冷溶液添加二異丙基偶氮二羧酸酯(DIAD)(12.66 g, 62.6 mmol)，持續 30 分鐘。讓反應混合物回溫至室溫 16 h。所得混合物以水冷卻及淬火。以 EtOAc (200 ml x 3) 萃取混合物，以無水 MgSO_4 乾燥。接著將其濃縮，並藉由矽膠層析法純化以提供標題化合物 **4** (17.1 g, 81.9% 產率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31-8.17 (m, 4H), 5.20 (d, $J = 4$ Hz 1H), 4.17-3.86 (m, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 2.35-2.11 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). MS m/z (ESI): 295 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$

化合物 **5** : (2*S*,3*R*)-2-甲基吡咯啉-3-基 4-硝基甲酸酯



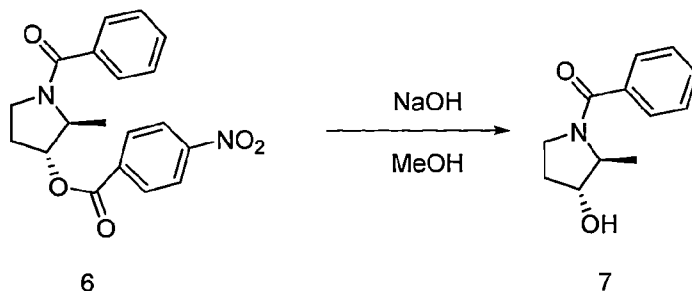
【0074】 在室溫下攪拌化合物 **4** (16.1 g, 46 mmol) 及三氟乙酸(TFA)(80 mL) 於 DCM (160 mL) 中之混合物 1 h。然後將反應混合物濃縮以給出化合物 **5** (11.5 g, 100%產率)。MS m/z (ESI): 251 [M+H]⁺

化合物 **6** : (2*S*,3*R*)-1-苯甲醯基-2-甲基吡咯啉-3-基 4-硝基苯甲酸酯



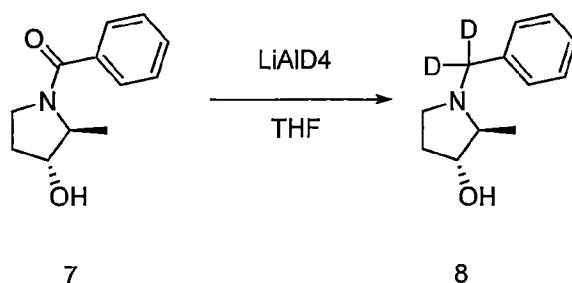
【0075】 在 0°C 下對化合物 **5** (11.5 g, 46 mmol) 於甲苯(360 ml) 中之溶液添加 2N NaOH (360 ml, 72 mmol)，然後添加於甲苯(150 ml) 中之氯化苯甲醯(6.6 g, 46 mmol)。分離混合物，並以 DCM (250 ml x 3) 萃取水相。以 MgSO₄ 乾燥有機相並濃縮，以給出化合物 **6** (14.0 g, 85.9%產率)。MS m/z (ESI): 355 [M+H]⁺

化合物 **7** : ((2*S*,3*R*)-3-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)(苯基)甲酮



【0076】對化合物 **6** (14g, 39.5 mmol)於 MeOH (350 mL)中之經攪拌溶液添加 6N NaOH (6.6 ml, 39.6 mmol)。攪拌反應混合物 40 分鐘，然後在減壓下濃縮。以 DCM (200 ml)及水(100 ml)稀釋殘餘物，以 DCM (250 ml x 3)萃取水相。以 MgSO₄ 乾燥有機相並濃縮，以給出殘餘物。該殘餘物以石油醚(PE)(9 ml)及 EtOAc (3 ml)處理，以提供標題化合物 **7** (7.1 g, 87.6%產率)。MS m/z (ESI): 206 [M+H]⁺

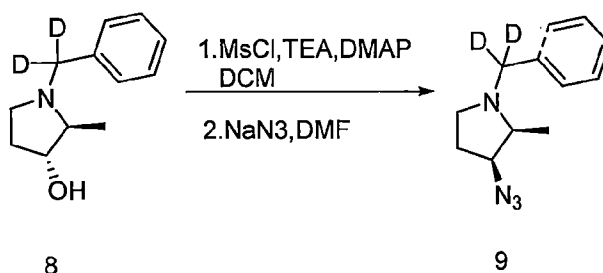
化合物 **8** : (2S,3R)-1-(二氘(苯基)甲基)-2-甲基吡咯啉-3-醇



【0077】在-15°C 下對化合物 **7** (1.6 g, 7.8 mmol)於乾 THF (30 mL)中之經攪拌溶液以數批的方式緩慢地添加氘化鋁鋰(372 mg, 7.8 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。以 20% KOH 水溶液(2 mL)將混合物冷卻至 0°C 及淬火。過濾混合物，並以二乙醚洗滌。以 Na₂SO₄ 乾燥合併之有機相並濃縮，以給出殘餘物。該殘餘物藉由矽膠層析法來純化，以提供標題化合物 **8** (1.5 g, 99%產率)。

MS m/z (ESI): 194 [M+H]⁺

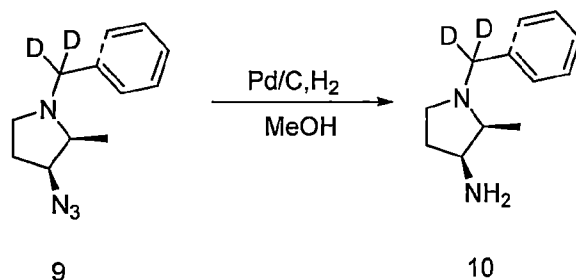
化合物 **9** : (2S,3S)-3-疊氮基-1-(二氘(苯基)甲基)-2-甲基吡咯啉



【0078】在 0°C 下對化合物 **8** (1.5 g, 7.8 mmol)、DMAP (2.36 g, 0.78 mmol) 及 Et₃N (95 mg, 23.4 mmol) 於乾 CH₂Cl₂ 中之經攪拌溶液添加 MsCl (1.8 g, 15.62 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時，接著以飽和 NaHCO₃ 水溶液淬火，且以 CHCl₃ (30 mL x 3) 萃取水層。以鹽水洗滌合併之有機相，並以無水 Na₂SO₄ 乾燥。在減壓下濃縮有機相，且以 DMF (40 ml) 稀釋殘餘物，並添加 NaN₃ (1.65 g, 23.4 mmol)。在 80°C 下攪拌反應混合物 16 h。其以水淬火，以 EtOAc (100 ml x 3) 萃取。以 MgSO₄ 乾燥有機相並濃縮，以給出殘餘物。該殘餘物藉由矽膠管柱層析法來純化，以提供標題化合物 **9** (1.64 g, 96% 產率)。MS m/z (ESI): 219 [M+H]⁺

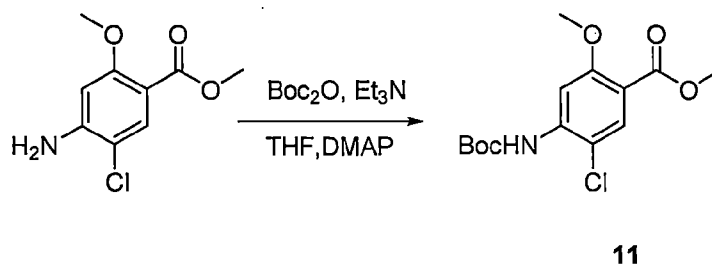
LCMS: M+1=219

化合物 **10** : (2S,3S)-1-(二氘(苯基)甲基)-2-甲基吡咯啉-3-胺



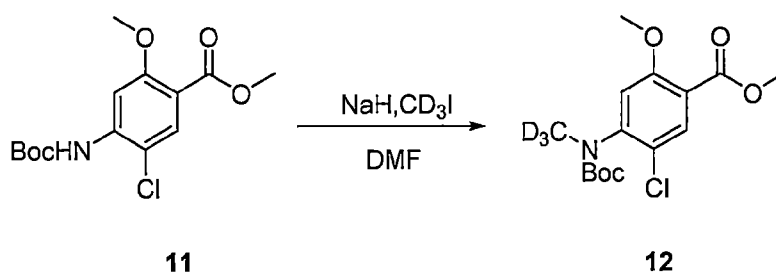
【0079】在 H₂ 下攪拌化合物 **9** (1.64 g, 3 mmol) 及 10% 之 Pd/C (182 mg) 於 MeOH (50 mL) 中之混合物 18 小時。過濾反應混合物，且在減壓下蒸發溶劑，以提供標題化合物 **10** (1 g, 66% 產率)。MS m/z (ESI): 193 [M+H-56]⁺

化合物 **11** : 甲基 4-(叔-丁氧羰基胺基)-5-氯-2-甲氧基苯甲酸酯



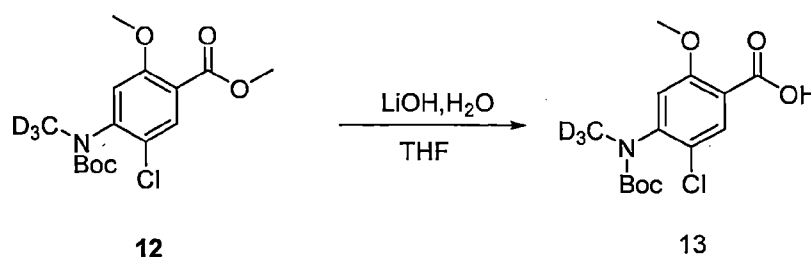
【0080】對甲基 4-胺基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸酯(5 g, 23.2 mmol)、DMAP (1.4 g, 11.7 mmol)及三乙胺(13.2 mL)於 THF (175 mL)中之混合物添加 Boc₂O (5.6 g, 25.5 mmol), 且在 38°C 下攪拌反應混合物 6 h。將其濃縮以給出殘餘物, 該殘餘物藉由矽膠管柱層析法來純化, 以提供化合物 11 (4.4 g, 60%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.49 (s, 9H). MS m/z (ESI): 316 [M+H-56]⁺

化合物 12: 甲基 4-(叔-丁氧羰基(三氘甲基)胺基)-5-氯-2-甲氧基苯甲酸酯



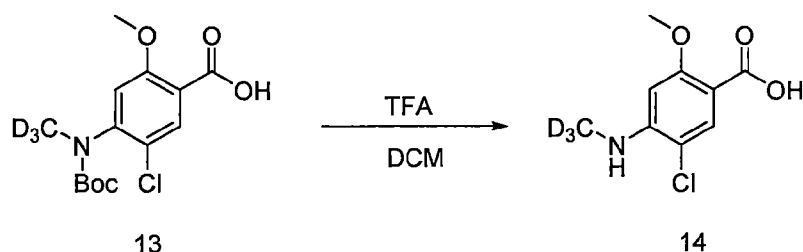
【0081】對化合物 11 (1.96 g, 6.2 mmol)於乾 DMF (40 mL)中之溶液添加 NaH (370 mg, 9.3 mmol), 並在室溫下攪拌該反應物 30 分鐘, 接著添加 CD₃I (1.8 g, 12.4 mmol), 並在室溫下攪拌反應物 3 h。將反應物冷卻至 0°C, 並以飽和 NH₄Cl 水溶液淬火。其以 EtOAc (100 mL)萃取, 且以水、鹽水洗滌有機相, 並以無水 Na₂SO₄ 乾燥。在減壓下濃縮有機相, 且殘餘物藉由矽膠管柱層析法來純化, 以提供標題化合物 12 (2.02 g, 97.6%產率)。NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.90 (s, 6H), 1.36 (s, 9H). MS m/z (ESI): 277 [M+H-56]⁺

化合物 13: 4-(叔-丁氧羰基(三氘甲基)胺基)-5-氯-2-甲氧基苯甲酸



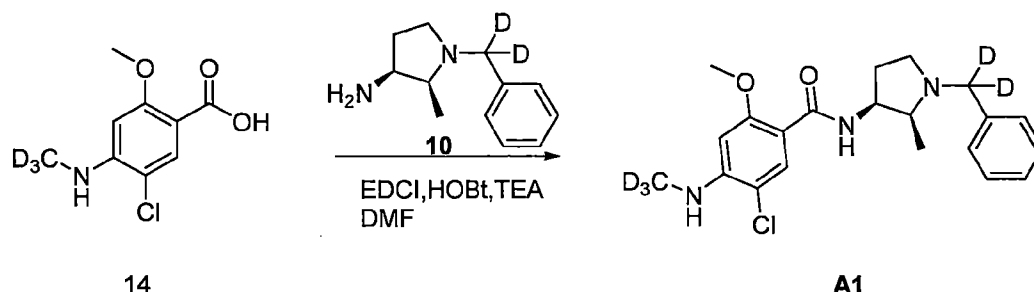
【0082】 對化合物 **12** (1.68 g, 5.1 mmol) 於 THF (65 mL) 及水 (20 mL) 中之溶液添加 LiOH · H₂O (844 mg, 20 mmol), 且攪拌該混合物 12 h。以 1N HCl 將反應物酸化至 pH = 3, 接著以 EtOAc (50 mL x 3) 萃取, 且以鹽水洗滌合併之有機相, 並以無水 Na₂SO₄ 乾燥。在減壓下濃縮有機相, 且殘餘物藉由矽膠管柱層析法來純化, 以提供標題化合物 **13** (1.46 g, 90% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). MS m/z (ESI): 263 [M+H-56]⁺

化合物 **14**: 5-氯-2-甲氧基-4-(三氬甲基胺基)苯甲酸



【0083】 在室溫下攪拌化合物 **13** (1.44g, 4.5mmol) 及 TFA (12 mL) 於 CH₂Cl₂ (25 mL) 中之混合物 1 h。濃縮反應混合物, 以給出化合物 **14** (0.73 g, 73.8% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.61 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.83 (s, 3H). MS m/z (ESI): 219 [M+H]⁺

A1: 5-氯-N-((2*S*,3*S*)-1-(二氬(苯基)甲基)-2-甲基吡咯啉-3-基)-2-甲氧基-4-(三氬甲基胺基)苯甲醯胺



【0084】 在室溫下攪拌化合物 **10** (100 mg, 0.52 mmol)、化合物 **14** (114 mg, 0.52 mmol)、HOBT (105 mg, 0.78 mmol)、EDCI (150 mg, 0.78 mmol) 及 TEA (158

mg, 1.56 mmol)於乾 DMF (2 ml)中之混合物 16 h。以水淬火所得之混合物，並以 EtOAc (15 mL x 3)萃取，以鹽水洗滌，以無水 MgSO₄乾燥，並濃縮，以給出殘餘物。該殘餘物藉由矽膠層析法來純化，以提供標題化合物 **A1** (87 mg, 42.3% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52-7.35 (m, 5H), 6.13 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.21-2.05 (m, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.13(s, 3H). MS m/z (ESI): 393 [M+H]⁺

實施例 2- 使用過濾結合檢定在重組人類多巴胺及血清素受體上之放射配體結合競爭活性

【0085】 以膜製備進行放射配體結合實驗。受體登記編號、細胞背景及參考化合物係列於表 1 中。

表 1

受體	登記編號	細胞株	參考追蹤物	參考競爭物
D2S	NP_057658.2	CHO-K1	[³ H]- 螺哌隆(Spiperone)	利培酮(Risperidone)
D3	AAA73929.1	CHO-K1	[³ H]-R-(+)-7-OH-DPAT	R-(+)-7-OH-DPAT
D4.4	NP_000788.2	CHO-K1	[³ H]- 螺哌隆	氟派醇(Haloperidol)
5-HT1A	NP_000515.2	CHO-K1	[³ H]-8-OH-DPAT	5-HT
5-HT2A	NP_000612.1	CHO-K1	[³ H]- 酮舍林(Ketanserin)	酮舍林
5-HT7A	NP_000863.1	CHO-K1	[³ H]-LSD	5-CT
人類 D2L	AAB26819.1	CHO-K1	[³ H]- 螺哌隆	利培酮

【0086】 測試來自實施例 1 之化合物(A1)在人類多巴胺 D2S、D2L、D3 及 D4.4、以及血清素 5-HT1A、5-HT2A 及 5-HT7A 受體上之放射配體結合競爭活性，且結果係提供於表 2。

表 2：結合

測量	D2S	D3	D4	5-HT1A	5-HT2A	5-HT7A	D2L
奈莫必利 ^a (IC ₅₀ , nM)	0.5	0.3	0.8	2.7	10	75.7	0.95
奈莫必利 ^a (K _i , nM)	0.1	0.2	0.4	1.4	2.3	53.2	0.01
順(S,S)奈 莫必利 ^b (IC ₅₀ , nM)	0.5	0.6	6.5	53.4	13	167	0.09
順(S,S)奈 莫必利 ^b (K _i , nM)	0.1	0.3	3.2	26.7	2.9	117	0.01
實施例 1 (A1, S,S) (IC ₅₀ , nM)	0.6 ^c (0.76,0.44)	0.4 ^c (0.37,0.45)	3.3 ^c (5.2,1.3)	45.0 ^c (38.1,51.8)	16.4 ^c (16.0,16.8)	100 ^c (94.4,106)	0.1
實施例 1 (A1, S,S) (K _i , nM)	0.1	0.2	1.6	22.5	3.7	74.4	0.01

a. (±)-順-*N*-(1-苄基-2-甲基吡咯啉-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基胺基苯甲醯胺

b. *N*-[(2*S*,3*S*)-1-苄基-2-甲基吡咯啉-3-基]-5-氯-2-甲氧基-4-(甲基胺基)苯甲醯胺

c. 括弧中數字的平均

實施例 3-使用 IPOne HTRF、cAMP HTRF 及 GTP γ S 檢定在重組人類多巴胺及血清素受體上之促效劑或拮抗劑活性

【0087】 以膜製備進行 SPA ³⁵S-GTP γ S 實驗。以重組細胞株進行 IP-One 及 cAMP HTRF 檢定。受體登記編號、細胞背景及參考化合物係列於表 3 中。

表 3

受體	登記編號	檢定	細胞株	參考促效劑	參考拮抗劑
D2S	NP_057658.2	cAMP	CHO-K1	喹吡羅(Quinpirole)	氟派醇
D3	AAA73929.1	GTP	CHO-K1	多巴胺	GR103691
D4.4	NP_000788.2	cAMP	CHO-K1	多巴胺	螺哌隆
5-HT1A	NP_000515.2	cAMP	CHO-K1	5-CT	未測試
5-HT2A	NP_000612.1	IPOne	CHO-K1	α -Me-5-HT	酮舍林
5-HT7A	NP_000863.1	cAMP	CHO-K1	5-CT	利培酮
D2L	AAB26819.1	cAMP	CHO-K1	喹吡羅	氟派醇

【0088】 測試來自實施例 1 之化合物(A1)在人類多巴胺 D2S、D2L、D3 及 D4.4 受體上的拮抗劑活性、在人類血清素 5-HT1A 受體上的促效劑活性、在人類血清素 5-HT2A 受體上的促效劑及拮抗劑活性及在人類血清素 5-HT7A 受體上的拮抗劑活性。結果係於表 4 及 5 中。

【0089】 測試化合物的促效劑活性係以參考促效劑於其 EC_{100} 濃度下之活性的百分比來表示。測試化合物的拮抗劑活性係以參考促效劑於其 EC_{80} 濃度下之抑制性的百分比來表示。

表 4：功能性檢定

測量 (IC ₅₀ , nM)	D2 (拮 抗劑模 式)	D3 (拮抗 劑模式)	D4 (拮 抗劑模 式)	5-HT1A (促效劑 模式) EC ₅₀	5-HT2A (促效劑 模式) EC ₅₀	5-HT2A (拮抗劑模 式) EC ₅₀	5-HT7A (拮抗劑 模式)
奈莫必 利 ^a	cAMP 0.3 (D2S) cAMP 0.08 (D2L)	GTPγS 3.0	cAMP 0.9	cAMP 14.3	IP-one 5.5	IP-one 6.5	-
順(S,S) 奈莫必 利 ^b	cAMP 0.3 (D2S) cAMP 0.09 (D2L)	GTPγS 7.4	cAMP 1.9	cAMP >100	IP-one 2.8	IP-one 2.4	-
實施例 1 (A1)	cAMP 1.1 ^c (1.93, 0.26) (D2S) cAMP 0.1 (D2L)	GTPγS 2.4 ^c (2.01, 2.76)	cAMP 15.3 ^c (24.1, 6.58)	cAMP >3000	IP-one 2.5 ^c (1.26, 5.20, 1.15)	IP-one 14.1 ^c (24, 4.26)	cAMP 2240

- a. ((±)-順-N-(1-苄基-2-甲基吡咯啉-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基胺基苯甲醯胺)
- b. N-[(2S,3S)-1-苄基-2-甲基吡咯啉-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-(甲基胺基)苯甲醯胺
- c. 括弧中數字的平均

表 5

測量 ^a	D2 (拮抗劑模式)	D3 (拮抗劑模式)	D4 (拮抗劑模式)	5-HT1A (促效劑模式)	5-HT2A (促效劑模式)	5-HT2A (拮抗劑模式)	5-HT7A (拮抗劑模式)
奈莫必利 ^b	cAMP 97 (D2S) cAMP 86 (D2L)	GTP γ S 126	cAMP 75	cAMP 52	IP-one 48	IP-one 33	-
順(S,S)奈莫必利 ^c	cAMP 88 (D2S) cAMP 84 (D2L)	GTP γ S 117	cAMP 67	cAMP 17	IP-one 29	IP-one 52	-
實施例 1 (A1)	cAMP 98 ^d (104,91) (D2S) cAMP 81 (D2L)	GTP γ S 129 ^d (135,123)	cAMP 89 ^d (103,75)	cAMP 0.6	IP-one 27 ^d (43,19, 36,10)	IP-one 39 ^d (32,46)	-

- a. 在最大濃度時的最高抑制%或活性%
- b. ((±)-順-*N*-(1-苄基-2-甲基吡咯啉-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基胺基苯甲醯胺)
- c. *N*-[(2*S*,3*S*)-1-苄基-2-甲基吡咯啉-3-基]-5-氯-2-甲氧基-4-(甲基胺基)苯甲醯胺
- d. 括弧中數字的平均

【0090】如上所示，實施例 1 之氘化化合物為 D2/D3/D4 拮抗劑。

表 6. 功能檢定

對實施例 1 (A1)測量	5-HT1A (拮抗劑模式)	5-HT2B (拮抗劑模式)
EC ₅₀ (nM)	1900	3.4
E _{最大值}	63%	92%

實施例 4-體外代謝

【0091】研究化合物係在集合的冷凍保存人類(混合性別)肝細胞中進行探討。使用 5 μ M 起始濃度進行培育，且在 0、60 及 120 分鐘的時間點取樣。使用 UPLC-QE-orbitrap-MS 分析樣本。培育體積：300 μ l 於 48 孔盤中。細胞數目：1 百萬活細胞/ml。測試化合物：5 μ M(於 DMSO 中的儲備溶液)。培育培養基：pH 7.4、Bioreclamation IVT 體外 KHB 培養基。震盪：600 rpm。時間點：0、60、120 分鐘，有或沒有細胞。溫度：37°C。取樣體積：60 μ l。培育中 DMSO 含量：0.5%。培育中止：2 倍體積的 75%乙腈。控制組：維拉帕米消耗率(verapamil disappearance rate)。

【0092】對肝細胞樣本的樣本製備：在室溫下以 2272 x g 離心樣本 20 分鐘，並移液至 UPLC 盤來分析。

【0093】數據係顯示於圖 1 及於以下之表中。在圖 1 中，虛線係沒有細胞，而實線係有細胞。

表 7

化合物	培育	0分鐘,%	60分鐘,%	120分鐘,%
來自實施例 1 之化合物 (A1)	人類	100	10	3
	緩衝液	100	88	80

實施例 5-體內藥動學

【0094】對群組 A 雄性 Sprague-Dawley (SD)大鼠以 0.5 mg/kg 及 5 mg/kg 投藥(透過 PO)測試化合物(N=3 動物/劑量水平)。在投予後第 5、10 及 30 分鐘、以及第 1、2、4、8 及 24 小時獲取血液樣本。在第 24 小時之血液收集後，在收獲腦組織前對動物進行腦灌流。

【0095】對群組 B 雄性 Sprague-Dawley (SD)大鼠以 0.5 mg/kg 及 5 mg/kg 投藥(透過 PO)測試化合物(N=9 動物/劑量水平)。在指定的時間點(第 1、4 及 8 小時)，各給藥群組取三隻動物進行抽血，接著在收集樣本前進行腦灌流。

【0096】測試化合物係實施例 1 的氘化化合物(A1)。

【0097】大鼠係以股動脈導管手術性插管來用於血液收集。大鼠的大約重量為 250 至 350 g。水係供隨意攝取。在口服投藥前禁食過夜。在投藥後 4 h 提供食物。

【0098】用於 PO 投予的藥物配方係具有 0.1% Tween™80 的 0.5%水性甲基纖維素(4000 cps)。一旦製備，渦流震盪/均質化該懸浮液並持續地攪拌直到投予。給藥濃度：針對 0.5 mg/kg 給藥為 0.1 mg/mL，且針對 5 mg/kg 給藥為 1 mg/mL。投予途徑：口服管灌。給藥體積：5 mL/kg。連續抽血：每個時間點 200 μ L。最終抽血：500 μ L。

【0099】血液樣本係透過自動化取樣系統獲取在含有鉀 EDTA 抗凝劑的管中，直到投藥後 24 h。血漿係藉由在收集後 30 分鐘內離心及在乾冰上急凍來取得。取各藥物調配物之等分樣品，適當地稀釋，並與血漿樣本同時藉由 LC-MS/MS 來分析。

【0100】血漿(收穫自血液樣本)及腦組織(經均質化及加工)係藉由 LC/MS/MS 分析。血漿係透過在樣本收集後 30 分鐘內離心而收穫自血液。腦組織係在動物經過灌流以移除剩餘的心血管血液後收集。

【0101】藥物溶液、血漿(收穫自血液)及腦組織(經均質化及加工)係儲存於 -20°C 下，直到分析。

【0102】在添加含有內標準品之有機溶劑以沉澱蛋白質前，將血漿樣本在室溫下解凍。

【0103】將腦組織解凍並在水(3 至 4 倍體積)中均質化，且均質物的等分樣品係藉由 LC/MS/MS 分析。

【0104】結果顯示於圖 2 及 3。

【0105】在單一 PO 投藥 0.5 mg/kg 及 5 mg/kg 之大鼠中，相較於血漿水平，實施例 1 化合物(A1)的擴大的腦富集係分別顯示於圖 2 及圖 3。在各圖中，平均腦濃度(ng/ml)係以虛線顯示，且平均血漿濃度(ng/ml)係以實線顯示。

【0106】實施例 1 化合物(A1)在 0.5 mg/kg 時的血漿半衰期係約 2 小時。雖然血漿濃度降低，最大腦濃度在投藥後約 4 小時達到。

實施例 6-在膜製備中之離體放射結合以判定在中樞 D₂ 受體上受體佔有率的時間過程

【0107】此研究係為了判定口服投予實施例 1 之氙化化合物(A1)及正向比較物(positive comparator)奧氮平(olanzapine) (10 mg/kg, po)後，在各種時間點(1、2、4、8 及 24 小時)在中樞 D₂ 受體的受體佔有率，使用 [³H]雷氯必利(raclopride) 及大鼠紋狀體膜。使用液體閃爍計數器來定量放射活性。

動物

【0108】三十五隻 Sprague-Dawley 大鼠。提供自由飲食之標準顆粒飼料及過濾水。

藥物治療

【0109】測試當天，對動物口服投予載體、單一劑量(2.5 mg/kg)的實施例 1 的氙化化合物(A1)或 N-[(2S,3S)-1-苄基-2-甲基吡咯啉-3-基]-5-氯-2-甲氧基-4-(甲

基胺基)苯甲醯胺(順(S,S)奈莫必利) (2.5 mg/kg)。大鼠在藥物投予 1 (N=5 大鼠)、2 (N=5 大鼠)、4 (N=5 大鼠)、8 (N=5 大鼠)及 24 (N=5 大鼠)小時後犧牲，或在投予載體及奧氮平(載體之 N=5 大鼠，且奧氮平之 N=5 大鼠)後 1 小時犧牲。載體係 0.5%甲基纖維素。

藥動學

【0110】 藉由心臟穿刺取得解剖後血液樣本(大約 5 ml)並置於 K/EDTA 管中。輕柔地倒置解剖後血液樣本、離心(在 4°C 下以 1900 g 進行 5 分鐘)，且取得 1 ml 的血漿用於 PK 判定。所有血漿樣本係冷凍及儲存於-80°C。

【0111】 移除全腦，以鹽水潤洗，並吸乾。將左紋狀體跟右紋狀體解剖出來並在於乾冰上冷凍前秤重。將來自各半腦的紋狀體分開冷凍。將組織包裹在鋁箔中，放置於袋中，並在-20°C 下儲存直到分析當天。

[³H]雷氯必利結合

均質物製備

【0112】 將紋狀體分別在冰冷的 50 mM Tris、pH 7.4、120 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂ 及 10 μM 巴吉林中使用緊密的均質設備均質化至 6.25 mg 濕重的組織/ml，且立即使用於結合檢定中。

檢定

【0113】 在 23°C 下將紋狀體均質物(400 μl，相當於 2.5 mg 濕重組織/管)與 50 μl 之 1.6 nM [³H]雷氯必利及 50 μl 檢定緩衝液(總結合)或 50 μl 之 1 μM (-)舒必利(用於定義非特定結合)培育 30 分鐘。檢定緩衝液由 50 mM Tris、pH 7.4、120 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂ 及 10 μM 巴吉林所組成。洗滌

緩衝液由 50 mM Tris、pH 7.4 所組成。兩管用於判定總結合，且兩管用於判定非特定結合。

【0114】膜結合放射活性係藉由在真空下通過過濾器來回復，使用細胞收穫機在 0.5% 聚乙烯亞胺(PEI)中預浸泡。過濾器係快速地以冰冷的緩衝液洗滌，且藉由液體閃爍計數器來測定放射活性。

數據分析

【0115】藉由自各動物之平均總結合(dpm)中減去平均非特定結合(dpm)產生特定結合(dpm)的值。

【0116】結果顯示於圖 4、6、8 及 9。圖 4 顯示當口服投予 2.5 mg/kg 之劑量至大鼠時，實施例 1 之化合物(A1)的 D2 受體佔有率。相較於圖 6，圖 4 排除在 1 小時時間點的一數據點，其稍後被判定為應被包括在內，且其係包括於圖 6 之圖表中。

【0117】圖 4 中的結果係以平均受體佔有率表示，其控制組的百分比為 0% (n=4-5)。數據係經平方根轉換並藉由單因子變異數分析(one-way ANOVA)分析作為一因子處理。實施例 1 之氘化化合物(A1)與載體之比較係藉由 Williams' 檢定，與氮平與載體之比較係藉由多重 t 檢定。***p<0.001。

【0118】圖 6 顯示在第 4h、8h 及 24h，相較於 N-[(2S,3S)-1-苄基-2-甲基吡咯啉-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-(甲基胺基)苯甲醯胺(順(S,S)奈莫必利)，實施例 1 之氘化化合物(A1)具有較高的受體佔有率水平。

【0119】N-[(2S,3S)-1-苄基-2-甲基吡咯啉-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-(甲基胺基)苯甲醯胺(順(S,S)奈莫必利)及實施例 1 之氘化化合物(A1)之間的血漿藥動學係顯示於圖 8。在圖 8 中，針對順(S,S)奈莫必利數據的平均數據係以實線顯示，

且針對實施例 1 之氘化化合物(A1)的平均數據係以虛線顯示(單一口服投予 2.5 mg/kg 之各化合物)。

【0120】 在單一口服投予 2.5 mg/kg 之大鼠中，相較於血漿水平，實施例 1 之化合物(A1)的腦富集及保持係藉由比較圖 8 及圖 9 而觀得。

【0121】 相較於 N-[(2S,3S)-1-苄基-2-甲基吡咯啉-3-基]-5-氯-2-甲氧基-4-(甲基胺基)苯甲醯胺(順(S,S)奈莫必利)，實施例 1 之氘化化合物(A1)具有富集且保持的腦水平(參見圖 9)(單一口服投予 2.5 mg/kg 之各化合物)。

【0122】 此外，如上所討論，圖 6 顯示相較於 N-[(2S,3S)-1-苄基-2-甲基吡咯啉-3-基]-5-氯-2-甲氧基-4-(甲基胺基)苯甲醯胺(順(S,S)奈莫必利)，在 4h、8h 及 24h 時實施例 1 之氘化化合物(A1)具有較高的受體佔有率水平。

實施例 7-基於觸控螢幕之大鼠概率性獎勵試驗

【0123】 概率性獎勵試驗(PRT)使用視覺識別方法以量化對辨識缺陷及表徵藥物所誘導之改善二者的獎勵反應。各組大鼠受過基於觸控螢幕之 PRT 的訓練，並暴露至不對稱的概率性突發事件以對豐厚地獎勵刺激產生反應偏差(Pizzagalli, D.等人，*Biological Psychiatry*, 2005, 57, 319-327；Kangas, B.等人，*Translational Psychiatry*, 2020, 10(1):285；Wooldridge, L. 等人，*International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2021, 24, 409-418)。接著，以載體及三劑量的實施例 1 的氘化化合物(A1)測試個體。

方法

個體

【0124】 於本研究中使用雄性 Sprague Dawley 大鼠。

裝置

【0125】 齧齒類觸控感應式實驗腔室的細節及圖示可於 Kangas, B.等人，*Behavioural Pharmacology*, 2017, 28, 623-629 中找到。簡言之，訂製的珀斯佩玻璃 (Plexiglas)腔室(25x30x35 cm)係位於聲音及光減弱的外殼(40x60x45 cm)中。17”的觸控感應式螢幕(1739L, ELO TouchSystems, Menlo Park, CA)包含該外殼的內側右手邊牆。在該外殼外側的灌流幫浦(PHM-100-5, Med Associates, St. Albans, VT)係用於遞送加糖的濃縮牛奶溶液進入訂製設計之鋁容器的淺槽中。該容器埋在底槓上方 3 cm 及左手側內牆的中間處。觸控螢幕及液體容器兩者對於該個體皆易於觸及。埋於觸控螢幕上方的條形音響(NQ576AT, Hewlett-Packard, Palo Alto, CA) 係用以發出可聽見的回饋。所有實驗事件及數據收集係於 E-Prime Professional 2.0 (Psychology Software Tools, Inc., Sharpsburg, PA)中編程。

程序

初始訓練

【0126】 經修飾的反應-塑形技術係用於訓練大鼠，以與觸控螢幕連結 (Kangas, B.等人，*Journal of Neuroscience Methods*, 2012, 209, 331-336)。在黑色背景上的 5x5 cm 藍色方塊出現在觸控螢幕的不同區塊(左、右或中間)，前提是其底邊永遠比底槓高 10 cm。此使大鼠需要以其後腿直起上半身以觸及該螢幕，並使觸控螢幕與其腳掌反應。各反應係以 0.1 mL 之 30%加糖濃縮牛奶強化，且遞送係配合 880 ms 黃色螢幕閃光及 440 Hz 音調，接著是 5 秒的試驗間隔(ITI)靜中斷期。在刺激呈現後確實地觀察反應(延遲<5 秒)，接著開始線長識別訓練(line-length discrimination training)。

線長識別訓練

【0127】獨立試驗以同時在左方及右方反應盒上 5 cm 處出現白線開始。線的寬度都是 7 cm，但線的長度為 30 cm 或 15 cm，且以準隨機方式在 100 個試驗期中變化(各長度 50 個試驗)。個體學到依據白線的長度對左方或右方的反應箱反應(即，長線=反應左邊，短線=反應右邊，反之亦然)。反應箱的指定在個體間係平衡的。正確反應係如上述般強化，且接著 5 秒的 ITI，而不正確的反應將立即導致 5 秒的 ITI。矯正程序(Kangas, B.等人，Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 2008, 90, 103-112)在初始識別訓練期間實施-重複各不正確的試驗直到做出正確反應-且在各試驗型態中於實驗期重複<5 次後停止。不矯正之識別期持續直到在 3 個連續期中對二種線長的準確度皆>75%正確。

概率性獎勵試驗

【0128】在線長識別訓練後，導入概率性強化排程。基於人類試驗流程，安排 3：1 富/貧(rich/lean)概率性排程，使得 60%的對一線長的正確反應(例如長線=富的選擇)及 20%的對另一線長的正確反應(例如短線=貧的選擇)被獎勵。富/貧線分配在個體間係平衡的，且各試驗型態的 50 個試驗係在準隨機序列中呈現。在開始藥物測試前這些概率性突發事件係跨 5 個連續期來評估。

PRT 藥物測試

【0129】在建立概率性突發事件後，安排急性藥物測試流程，其包括間歇的維持期(在其中對所有試驗的正確反應皆被強化)、控制期(在其中安排 3：1(60%：20%)富/貧概率性突發事件)及每周不超過一次的藥物測試期(在其中藉由口服投予載體或一劑量之實施例 1 之氘化化合物(A1)(0.5、1 或 2.5 mg/kg)來測試，在 3：1(60%：20%)之隨機期前 4 至 5 小時)。實施例 1 之氘化化合物(A1)的

劑量係使用拉丁方設計以混合順序在個體間測試。載體及所有實施例 1 之氘化合物(A1)的劑量係於所有個體中測試。

數據分析

【0130】 概率性突發事件的實施產生兩個初級依賴量：反應偏差及試驗辨識力。這些可藉由於富及貧試驗型態中測驗正確及不正確反應的數目來量化，其分別使用衍生自訊號偵測理論的 $\log b$ 及 $\log d$ 方程式(Kangas, B.等人，Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 2008, 90, 103-112；Luc O. 等人，Perspectives on Behavior Science, 2021, 44 (4), 517-540；McCarthy, D., Signal Detection: Mechanisms, Models, and Applications (eds Nevin, J. 等人), Behavioral Detection Theory: Some Implications for Applied Human Research, 1991 (Erlbaum, New Jersey))。

$$\log b = 0.5 * \log \left(\frac{(\text{富}_{\text{正確}} + 0.5) * (\text{貧}_{\text{不正確}} + 0.5)}{(\text{富}_{\text{不正確}} + 0.5) * (\text{貧}_{\text{正確}} + 0.5)} \right)$$

$$\log d = 0.5 * \log \left(\frac{(\text{富}_{\text{正確}} + 0.5) * (\text{貧}_{\text{正確}} + 0.5)}{(\text{富}_{\text{不正確}} + 0.5) * (\text{貧}_{\text{不正確}} + 0.5)} \right)$$

【0131】 由在富試驗期間正確反應及貧試驗期間不正確反應的高數量產生高偏差值，其增加 $\log b$ 的分子。高辨識力值藉由在富及貧試驗兩者的期間正確反應的高數量產生，其增加 $\log d$ 的分子。(對所有參數添加 0.5，以避免例如在給定試驗型態中沒有錯誤，此將使 \log 轉換為不可能。)將所有數據($\log b$ 、 $\log d$ 、準確性、反應時間)進行變異數重複量測分析(ANOVA)。

藥物

【0132】 實施例 1 之氘化化合物(A1)溶解於 0.5%甲基纖維素溶液中。藥物劑量係在實驗期之前 4 至 5 小時口服投予。

結果及討論

【0133】 如圖 5A 所示，對富刺激有反應偏差，特別是在 0.5 及 1 mg/kg 劑量之實施例 1 之氘化化合物(A1)。

【0134】 如圖 5A 所示，相較於以載體處理後之試驗期，投予 0.5 及 1 mg/kg 之實施例 1 之氘化化合物(A1)增加群組平均 $\log b$ 。投予 2.5 mg/kg 亦產生群組平均增加，但程度較低。

【0135】 如圖 5B 所示，在投藥測試後辨識力($\log d$)值與載體相似。在 PRT 的框架內，此比較結果支持以下事實：以上詳述之 $\log b$ 增加不僅僅是由於藥物所誘導的試驗辨識力或整體準確率降低。

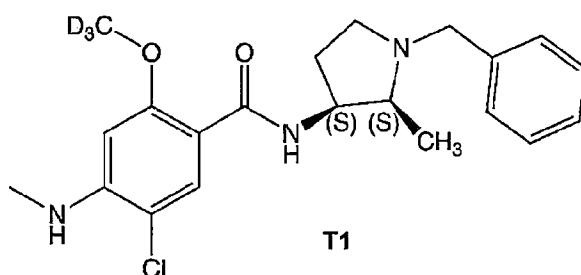
【0136】 數據顯示靶向低而非高 D₂ RO 之實施例 1 之氘化化合物(A1)的劑量顯著增加獎勵反應性。此藉由實質的反應偏差($\log b$)增加而不降低試驗辨識力($\log d$)來呈現。個體內對比(二次項)之廣義線性模型測試對實施例 1 之氘化化合物(A1)之劑量反應功能產生統計顯著($F[1,7]=5.69$; $p=0.048$)。 $\log b$ 值之配對 t 測試分析確認各劑量相關效益的統計顯著性。配對 t 測試顯示低劑量與載體顯著地不同(0.5 mg/kg : $n=8$, 配對 t 測試 $p=0.006$; Cohen's $d=1.21$, 及 1 mg/kg : $n=8$, 配對 t 測試 $p=0.04$; Cohen's $d=0.75$) , 但 2.5 mg/kg 沒有顯著不同($n=8$, 配對 t 測試 $p=0.1$; Cohen's $d=0.5$)。在對實施例 1 之氘化化合物(A1)的任意測試劑量 $\log d$ 值沒有降低。

【0137】 在測試劑量沒有觀察到僵住症。

【0138】數據顯示實施例 1 之氘化化合物(A1)在低劑量可減少失樂症，不會引發椎體外副作用。

【0139】數據表明約 40 至 60%的 D2/3 受體佔有率提供抗失樂症效果，約 65 至 80%的 D2/3 受體佔有率提供抗精神病效果，且在超過 80%受體佔有率時出現僵住症。

實施例 8



【0140】上述化合物 T1 係以適當的氘化片段相似於實施例 1 所合成。在大鼠中 T1 的 0.5 mg/kg 及 5 mg/kg 單一口服劑量之體內藥動學係判定為與實施例 5 相似。

【0141】對群組 A 雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠以 0.5 mg/kg 及 5 mg/kg 投藥(透過 PO)測試化合物(N=3 動物/劑量水平)。在投藥後第 5、10 及 30 分鐘、以及第 1、2、4、8 及 24 小時獲取血液樣本。在第 24 小時之血液收集後，在收獲腦組織前對動物進行腦灌流。

【0142】對群組 B 雄性 Sprague-Dawley 大鼠(SD)大鼠以 0.5 mg/kg 及 5 mg/kg 投藥(透過 PO)測試化合物(N=9 動物/劑量水平)。在指定的時間點(第 1、4 及 8 小時)，各給藥群組取三隻動物進行抽血，接著在收集樣本前進行腦灌流。

【0143】測試化合物係上述 T1。

【0144】用於 PO 投予的藥物配方係具有 0.1% Tween™80 的 0.5% 水性甲基纖維素(4000 cps)。給藥濃度：針對 0.5 mg/kg 給藥為 0.1 mg/mL，且針對 5 mg/kg 給藥為 1 mg/mL。給藥體積：5 mL/kg。

【0145】針對實施例 1 之氘化化合物(A1)及 T1 的藥動學數據係在以下表 9 及 10 中，並顯示於圖 10 至 13。針對實施例 1 之氘化化合物(A1)的數據係來自實施例 5。

表 9. 血漿

給藥(mg/kg)	0.5		5	
化合物	T1	A1	T1	A1
C 最大值(ng/mL)	0.21	0.11	2.11	6.13
T 最大值(h)	0.69	0.56	0.83	0.28
AUC (ng•h/mL)	0.58	0.31	6.62	9.41

表 10. 腦

給藥(mg/kg)	0.5		5	
化合物	T1	A1	T1	A1
C 最大值(ng/mL)	0.77	1.06	7.99	13.47
T 最大值(h)	4	4	1	4
AUC (ng•h/mL)	10.66	13.69	55.86	107.10
血/血漿比	18.50	44.58	8.44	11.38

【0146】在 5 mg/kg 下，實施例 1 之氘化化合物(A1)的腦 AUC 係高於 T1 兩倍。在兩個給藥水平下，相較於 T1，實施例 1 之氘化化合物(A1)具有較佳的腦/血漿比。圖 11 顯示在第 8 小時，實施例 1 之化合物(A1)之腦水平與所量測到的 T1 最高水平相似，其在較短的時間達到。

實施例 9-條件性迴避反應

【0147】 使用成年雄性 Wistar 大鼠。將利培酮(0.5 mg/kg ; Sigma Aldrich) 溶解於水中之 10%DMSO 中，並在測試前 30 分鐘以 1 mg/kg 的劑量體積 i.p.注射。實施例 1 之氙化化合物(A1) (0.5、2.5 及 5 mg/kg)在於水中之 0.5%甲基纖維素中調配，並在測試前 4 小時以 1 mg/kg 之劑量體積口服投予。

【0148】 條件性迴避反應(CAR)測試係用於抗精神病藥物篩選的動物模型。

【0149】 Dunnett 的事後比較分析(Dunnett's post hoc analysis)揭示相較於載體，利培酮(0.5 mg/kg)及實施例 1 之氙化化合物(A1) (2.5 及 5 mg/kg)顯著降低迴避百分率以及迴避反應的數目。

【0150】 Dunnett 的事後比較分析揭示相較於載體，利培酮(0.5 mg/kg)及實施例 1 之氙化化合物(A1)增加逃脫失敗。

【0151】 以實施例 1 之氙化化合物(A1) (2.5 及 5 mg/kg)急性治療之大鼠顯示降低之迴避反應及迴避百分率，表明抗精神病活性的潛力。實施例 1 之氙化化合物(A1) (5 mg/kg)顯示輕微增加的逃脫失敗。

實施例 10-搖頭反應

【0152】 使用成年雄性 Sprague Dawley 大鼠。實施例 1 之氙化化合物(A1) (1、5 及 10 mg/kg)在 0.5%甲基纖維素溶液中調配，並在測試前 4 小時以 1 ml/kg 之劑量體積口服投予(PO)。將 DOI (3 mg/kg)溶解於鹽水中，並以 1 ml/kg 之劑量體積 IP 投予(測試前 10 分鐘)。

【0153】 在適當的預處理時間(對於 DOI 為 10 分鐘，對於實施例 1 之氙化化合物(A1)為 4 小時)對動物投予載體、DOI 或測試化合物，並返回其籠舍，接

著使用攝像機記錄搖頭 10 分鐘。搖頭反應為快速、節奏性的徑向運動頭部搖晃。藉由 ANOVA 分析數據，在適當的情況下，接著事後比較分析。

【0154】 Dunnett 的事後分析發現相較於載體，DOI 顯著地增加搖頭的數目。沒有任何劑量之實施例 1 之氘化化合物(A1)對此測量有任何顯著的效應。

【0155】 相較於載體，實施例 1 之氘化化合物(A1)的急性口服投予(1、5 及 10 mg/kg)顯示搖頭數目沒有顯著增加。在急性 i.p.注射後，DOI (3 mg/kg)在大鼠中顯著增加搖頭反應。

實施例 11-DOI 誘導搖頭反應

【0156】 使用成年雄性 Sprague Dawley 大鼠。實施例 1 之氘化化合物(A1) (1、5 及 10 mg/kg)在 0.5%甲基纖維素溶液中調配，並在測試前 4 小時以 1 ml/kg 之劑量體積口服投予(PO)。將 DOI (3 mg/kg)溶解於鹽水中，並以 1 ml/kg 之劑量體積 IP 投予(測試前 10 分鐘)。將酮舍林(1 mg/kg)溶解於鹽水中，並在 DOI 前 30 分鐘以 1 mg/kg 之劑量體積 IP 注射。

【0157】 在適當的預處理時間(對於實施例 1 之氘化化合物(A1)為 4 小時，對於酮舍林為 30 分鐘)對動物投予載體、酮舍林或測試化合物，並返回其籠舍。以 DOI 注射大鼠，並在 DOI 注射 10 分鐘後使用攝像機記錄搖頭 10 分鐘。搖頭反應為快速、節奏性的徑向運動頭部搖晃。藉由 ANOVA 分析數據，在適當的情況下，接著事後比較分析。

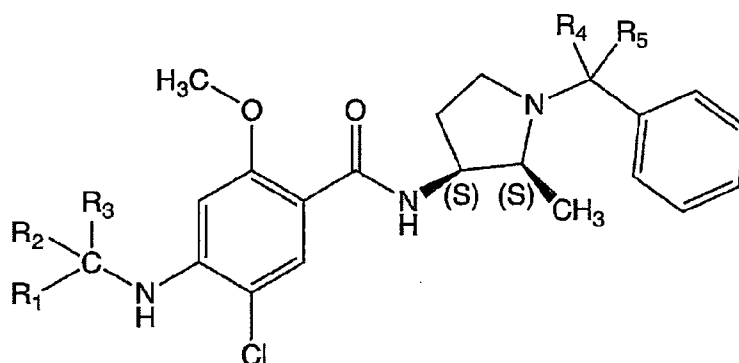
【0158】 Dunnett 的事後分析發現相較於載體，DOI 顯著地增加搖頭的數目。酮舍林及實施例 1 之氘化化合物(A1)(5 及 10 mg/kg)減弱 DOI 誘導的搖頭反應。實施例 1 之氘化化合物(A1) 在 1 mg/kg 下顯示減弱 DOI 誘導的搖頭反應的非顯著趨勢($p=0.051$ ，如果 $p<0.05$ 則效果被認為是顯著的)。

【0159】 相較於載體，實施例 1 之氘化化合物(A1)(5 及 10 mg/kg)之急性口服投予降低 DOI 誘導的搖頭。實施例 1 之氘化化合物(A1)顯示減弱 DOI 誘導的搖頭反應的趨勢。酮舍林(1 mg/kg)亦降低在急性 i.p.注射後 DOI 所誘導之搖頭反應的次數。

【符號說明】 無。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式 I 之化合物：



式 I，

其中：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_5 獨立地選自 H 及 D；及

R_1 、 R_2 及 R_3 之至少一者係為 D；

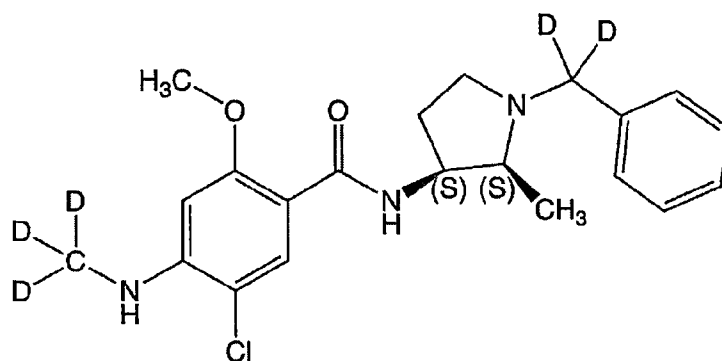
呈游離或鹽的型態。

【請求項2】 如請求項 1 所述之化合物，其中，該化合物係呈游離型態。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述之化合物，其中， R_1 、 R_2 及 R_3 係為 D。

【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項所述之化合物，其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_5 之各者係為 D。

【請求項5】 如請求項 1 至 4 中任一項所述之化合物，其中，該化合物係：



呈游離或鹽的型態。

【請求項6】 如請求項 1 至 5 中任一項所述之化合物，其中，該呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物在一或多個指定為氬原子的位置上具有大於 90%的氬原子引入。

【請求項7】 一種醫藥組成物，其中，該醫藥組成物包含請求項 1 至 6 中任一項所述的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物及醫藥上可接受的載劑。

【請求項8】 一種在有需要之患者中治療腦病症的方法，其中，該方法包含向該患者投予請求項 1 至 6 中任一項所述的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物或請求項 7 所述的醫藥組成物。

【請求項9】 如請求項 8 所述的方法，其中，該病症為情感病症或焦慮病症。

【請求項10】 如請求項 8 所述的方法，其中，該病症為抑鬱症、焦慮病症、精神疾病、思覺失調症、情感思覺失調症、創傷後壓力疾患(PTSD)、注意力缺失/過動症(ADHD)、妥瑞症、神經性厭食症、心因性暴食症、暴食症、身體變形症、強迫症、成癮、躁鬱症或偏頭痛。

【請求項11】 如請求項 10 所述的方法，其中，該焦慮病症為恐慌症、社交焦慮症、畏懼症或廣泛性焦慮疾患。

【請求項12】 如請求項 8 所述的方法，其中，該病症為失樂症、與失樂症相關的抑鬱症、自殺意念、焦慮性抑鬱症、發炎性抑鬱症、難治型抑鬱症、輕鬱症、雙極性抑鬱症、精神性抑鬱症或精神分裂後抑鬱症。

【請求項13】 如請求項 8 所述的方法，其中，該病症為與失樂症相關之抑鬱症。

【請求項14】 如請求項 8 所述的方法，其中，該病症為失樂症。

【請求項15】如請求項 8 所述的方法，其中，該病症為抑鬱型憂鬱。

【請求項16】如請求項 8 所述的方法，其中，該病症為重鬱症。

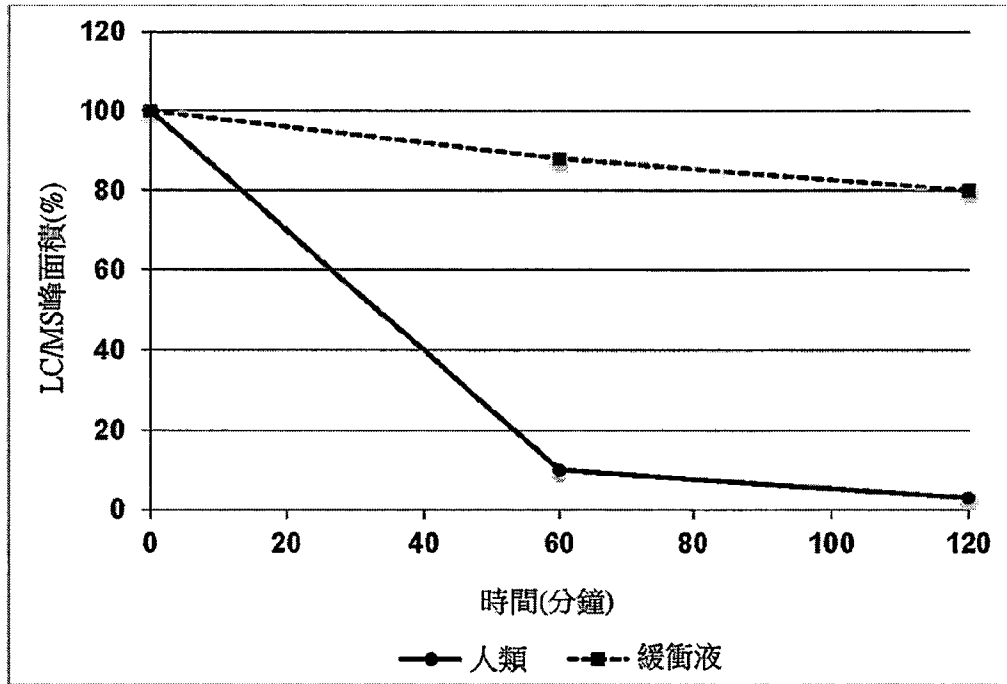
【請求項17】如請求項 8 所述的方法，其中，該病症為物質使用障礙症。

【請求項18】如請求項 1 至 6 中任一項所述的呈游離或醫藥上可接受之鹽的型態的化合物或請求項 7 所述的醫藥組成物於治療腦病症的用途。

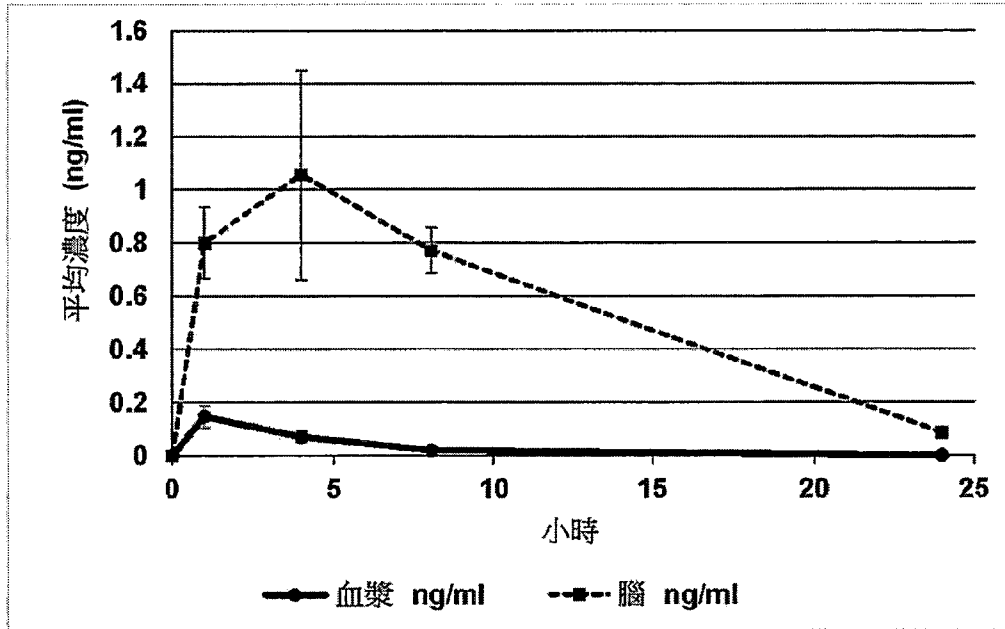
【請求項19】一種如請求項 1 至 6 中任一項所述的化合物於製備用於治療腦病症之藥物的用途。

【請求項20】如請求項 18 或 19 所述之用途，其中該腦病症係如請求項 9 至 17 中任一項所述者。

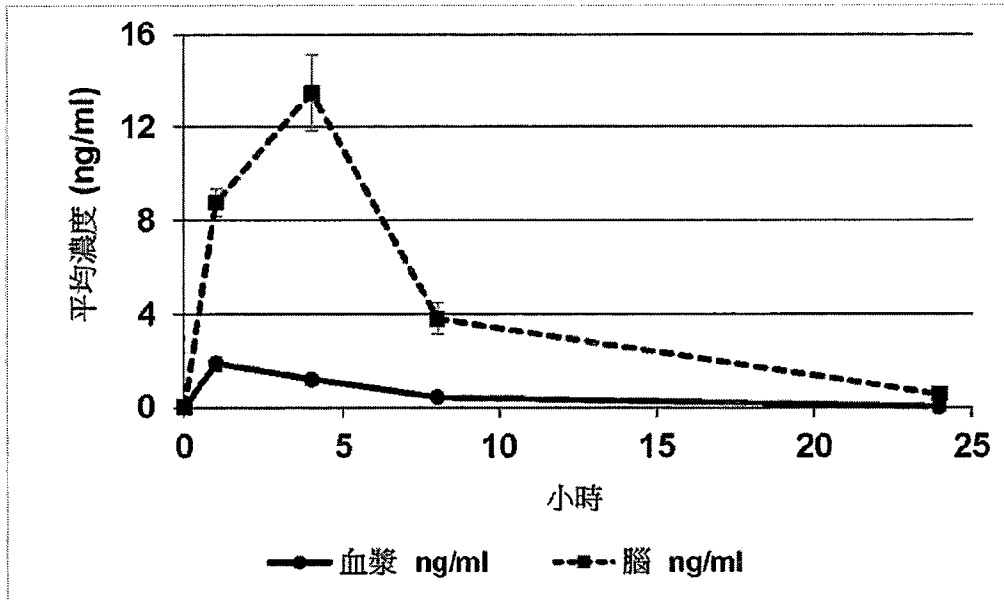
【發明圖式】



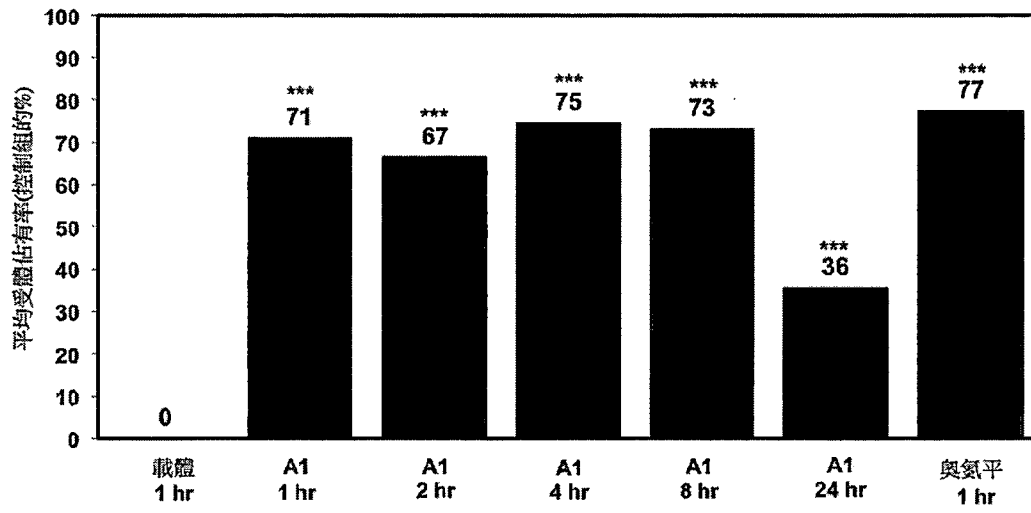
【圖1】



【圖2】



【圖3】



【圖4】

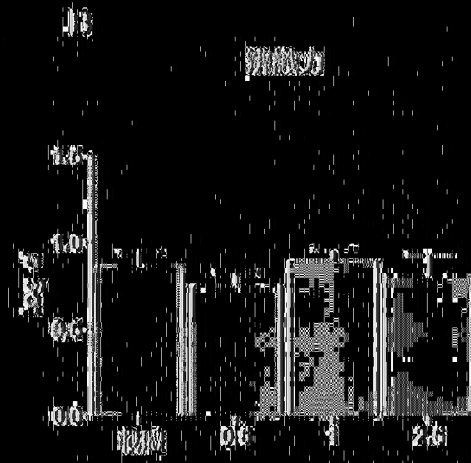
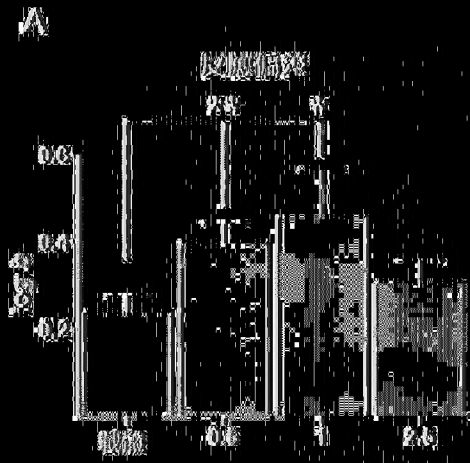
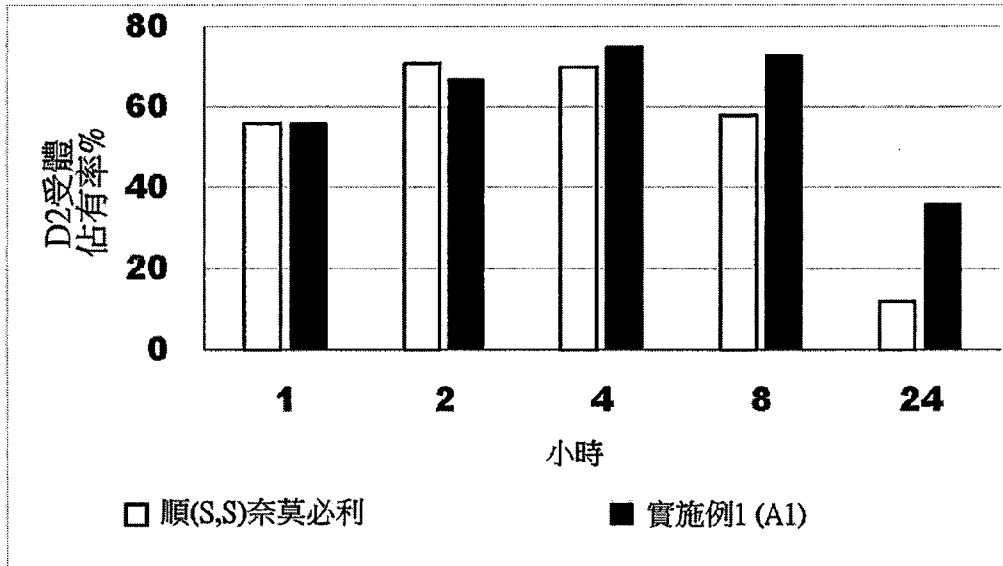
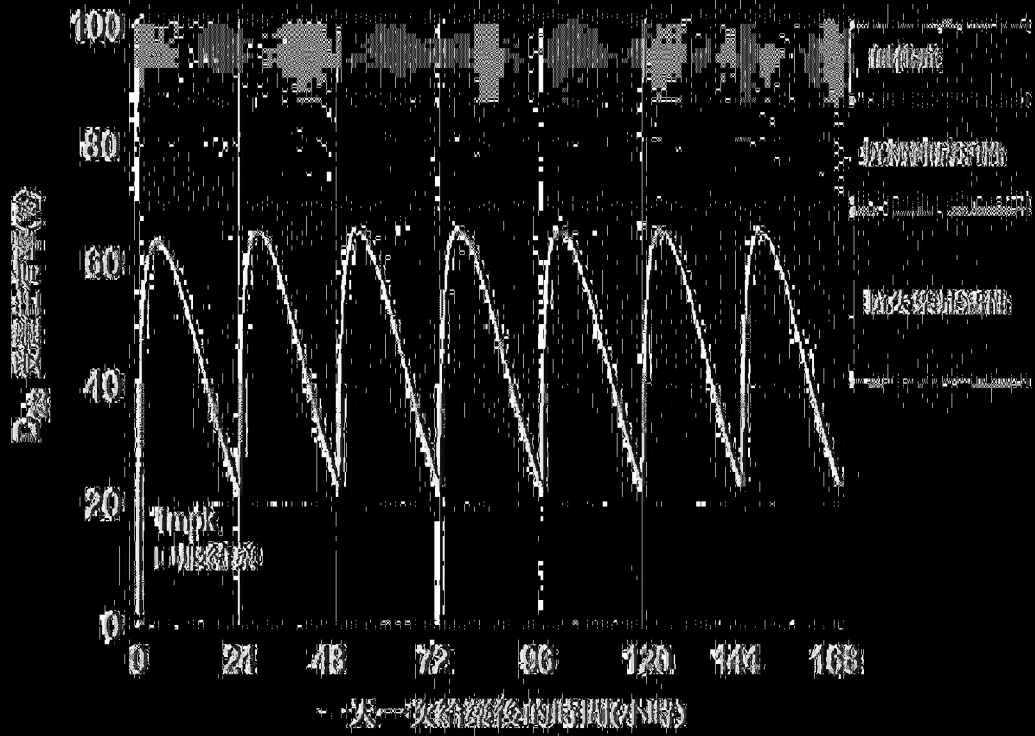


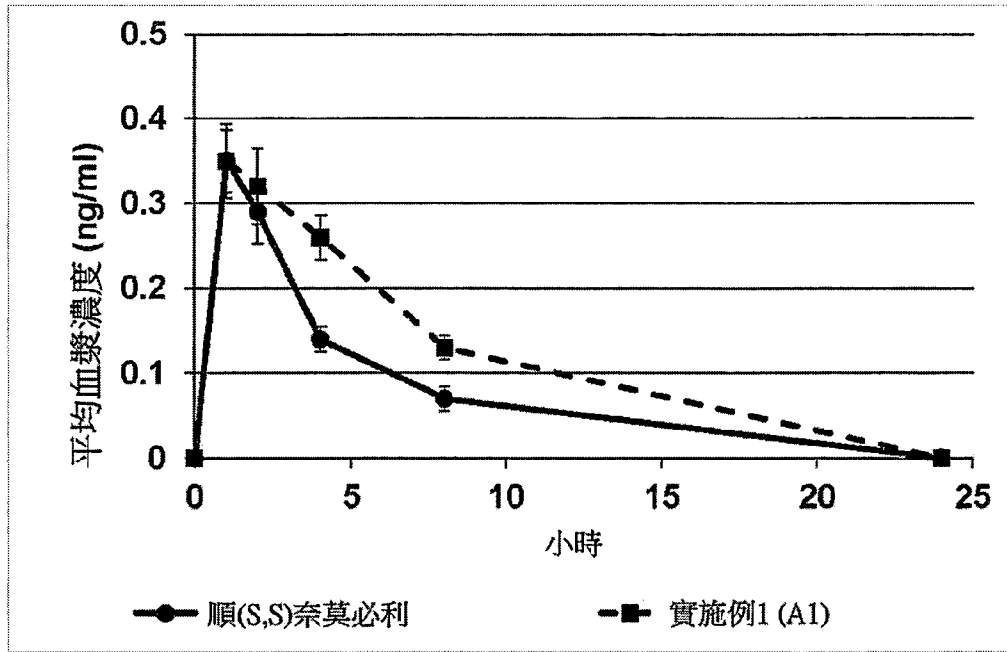
Figure 150



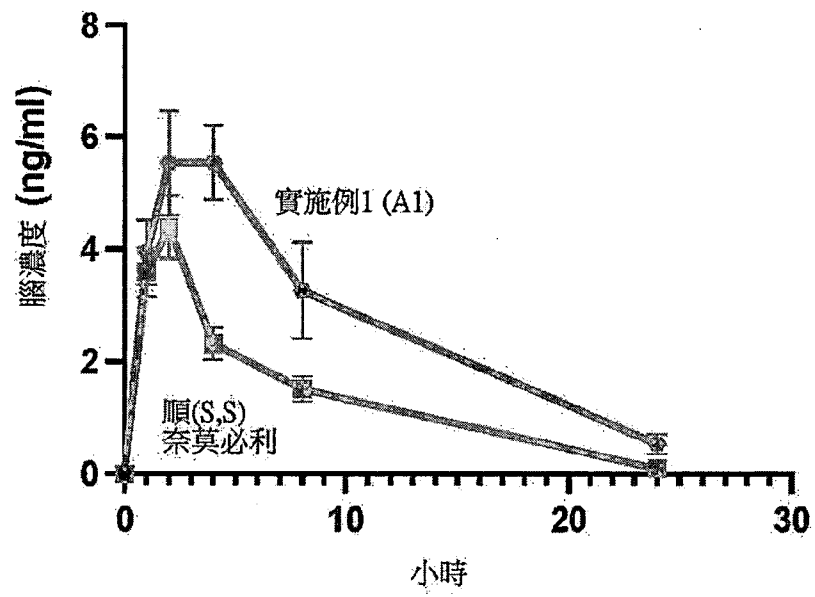
【圖6】



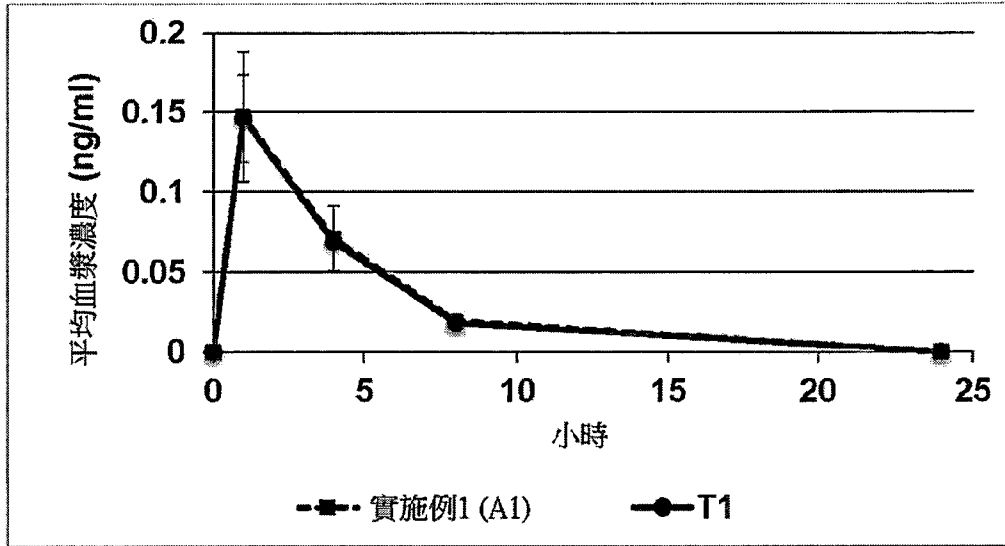
[Figure 1]



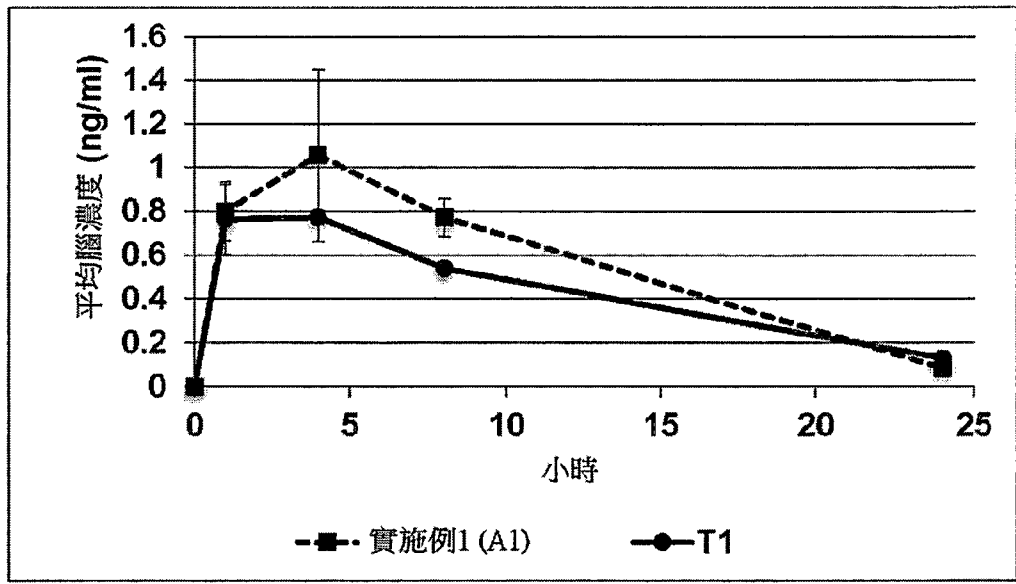
【圖8】



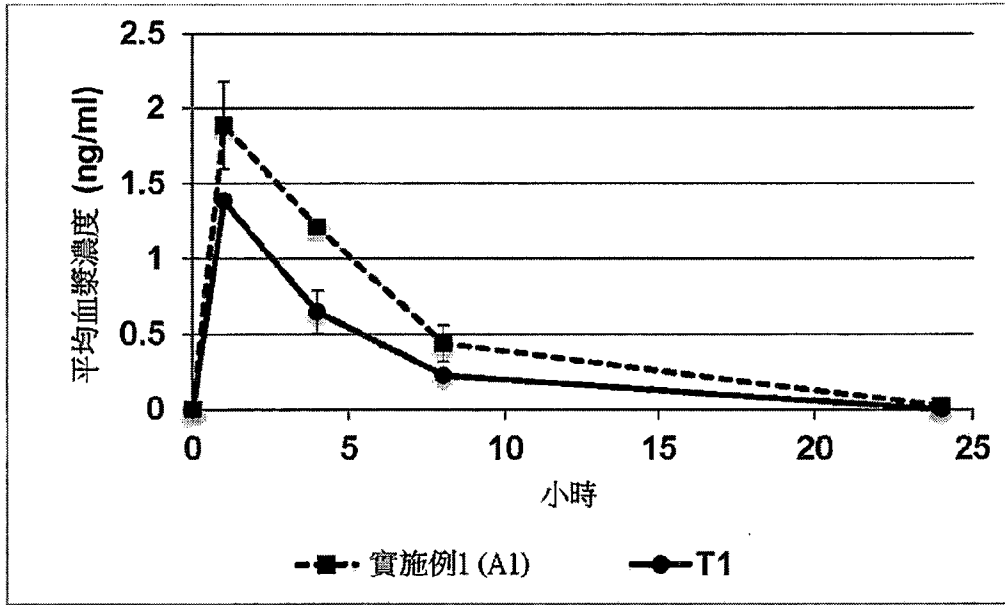
【圖9】



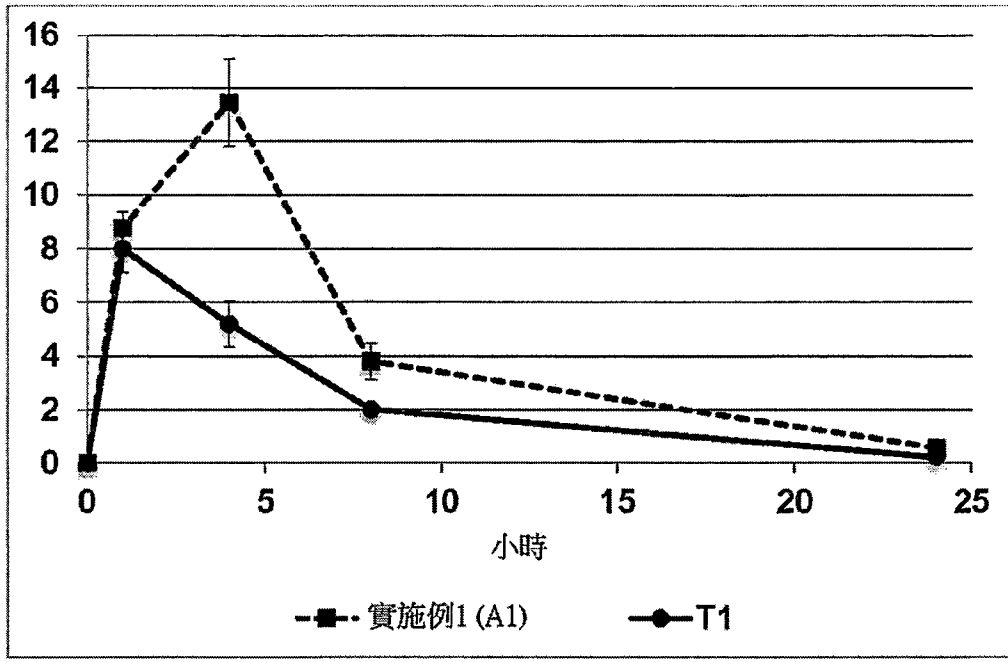
【圖10】



【圖11】



【圖12】



【圖13】