

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292417 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.11

(22) Дата подачи заявки
2021.02.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/00* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 1/06 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 2002926.0

(32) 2020.02.28

(33) GB

(86) PCT/GB2021/050498

(87) WO 2021/171035 2021.09.02

(71) Заявитель:

**БЕНЕВОЛЕНТАИ КЕМБРИДЖ
ЛИМИТЕД (GB)**

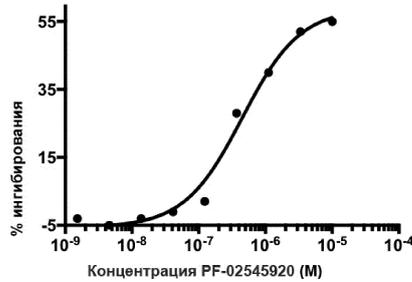
(72) Изобретатель:

Робас Никола, Белич Моника (GB)

(74) Представитель:

Толыбаев Ж.М. (KZ)

(57) Изобретение относится к терапевтическим композициям, содержащим ингибитор PDE10A, для применения в целях профилактики, управления течением и/или лечения воспалительных заболеваний кишечника и, в частности, для применения у пациентов, страдающих язвенным колитом.



A1

202292417

202292417

A1

Композиции и их применение

Область техники

Настоящее изобретение относится к композициям и способам профилактики, управления течением и/или лечения воспалительных заболеваний кишечника. В частности, изобретение относится, помимо прочего, к лечению язвенного колита.

Предшествующий уровень техники

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются хроническим неконтролируемым воспалением, поражающим желудочно-кишечный тракт и приводящим к многочисленным симптомам, таким как потеря веса, боли в животе, периодическая диарея и кровотечение. Распространенность ВЗК составляет примерно 1 на 1000 человек в Европе, причем более высокие показатели распространённости и заболеваемости наблюдаются в западных и промышленно развитых странах (*Loftus EV, Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences, Gastroenterology. 2004, 126(6):1504-17* ("Клиническая эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника: заболеваемость, распространённость и влияние окружающей среды")). Пик заболеваемости приходится на второе-четвертое десятилетие жизни.

Двумя основными формами являются язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (*Ramos et al, Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases., Mayo Clin Proc. 2019, 94(1):155-165* ("Механизмы заболевания: Воспалительные заболевания кишечника")). Язвенный колит является хроническим пожизненным заболеванием и характеризуется диффузным воспалением слизистой оболочки толстой кишки. Этиология ЯК неизвестна, но имеющиеся данные свидетельствуют о том, что нарушение как врождённых, так и приобретённых иммунных путей способствует aberrантному воспалению кишечника (*Geremia et al, Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. Autoimmun Rev. 2014 13(1):3-10* ("Врождённый и приобретённый иммунитет при воспалительных заболеваниях кишечника"))).

В настоящее время не существует лекарства от ЯК. Стратегии лечения включают изменение образа жизни, а также медикаментозное и хирургическое лечение. Фармакологическое лечение включает кортикостероиды, иммунодепрессанты и

биопрепараты, подавляющие активность фактора некроза опухолей (TNF)- α (*Baumgart et al, Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies, Lancet. 2007 369(9573):1641-57* ("Воспалительные заболевания кишечника: клинические аспекты и существующие и развивающиеся методы лечения"))).

Таким образом, сохраняется настоятельная потребность в лечении ВЗК, и в частности ЯК. Целью настоящего изобретения является обеспечение лечения, которое могло бы быть использовано при ряде состояний ВЗК. Предпочтительно, такую терапию можно использовать для лечения ВЗК, помимо прочего, ЯК.

Краткое описание изобретения

В соответствии с аспектом настоящего изобретения предлагается композиция, содержащая ингибитор PDE10A, для использования в целях профилактики, управления течением и/или лечения воспалительных заболеваний кишечника.

В соответствии с альтернативным смежным аспектом настоящего изобретения предлагается ингибитор PDE10A для использования в целях профилактики, управления течением и/или лечения воспалительных заболеваний кишечника.

Соответственно, профилактика, управление течением и/или лечение воспалительных заболеваний кишечника включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора PDE10A.

В соответствии с другим смежным аспектом настоящего изобретения предлагается способ профилактики, управления течением и/или лечения воспалительных заболеваний кишечника, включающий введение терапевтически эффективного количества ингибитора PDE10A пациенту, нуждающемуся в такой профилактике, управлении течением и/или лечении.

В соответствии с альтернативным смежным аспектом настоящего изобретения предлагается применение ингибитора PDE10A при изготовлении лекарственного средства для профилактики, управления течением и/или лечения воспалительных заболеваний кишечника у пациента.

В соответствии с альтернативным смежным аспектом настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор PDE10A и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

В поисках новых механизмов для ингибирования воспаления авторы изобретения неожиданно и успешно обнаружили, что селективное ингибирование PDE10A низкомолекулярным ингибитором помогает восстановить передачу сигналов цГМФ до нормальных уровней в анализе активации нейтрофилов IL-8 *in vitro*, и, следовательно, это представляет собой неожиданное и многообещающее лечение воспалительных заболеваний кишечника, и в частности, язвенного колита.

Циклические нуклеотидные фосфодиэстеразы (PDE) представляют собой семейство ферментов, которые катализируют деградацию циклических нуклеотидных вторичных мессенджеров циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Внутриклеточные уровни цАМФ и цГМФ регулируются как скоростью их синтеза (аденилатциклазами и гуанилатциклазами соответственно), так и их гидролизом фосфодиэстеразами. Регулируя продолжительность и амплитуду сигналов вторичного мессенджера цАМФ и цГМФ, PDE играют важнейшую регуляторную роль в трансдукции.

Существует 11 различных подтипов PDE (PDE1-11), каждый из которых кодирует PDE с уникальной субстратной специфичностью, кинетикой, аллостерическими регуляторами, профилями тканевой экспрессии и фармакологической чувствительностью. PDE10A способен гидролизовать как цАМФ, так и цГМФ. PDE10A гидролизует цАМФ с K_m 0,05 мкМ и цГМФ с K_m 3 мкМ. Хотя PDE10A имеет более низкую K_m для цАМФ, соотношение V_{max} цГМФ/цАМФ составляет 4,7, что указывает на более высокую удельную активность с цГМФ. В совокупности это говорит о том, что PDE10A является цАМФ-ингибируемой фосфодиэстеразой цГМФ.

Напротив, известно, что PDE4 гидролизует цАМФ, и поэтому ингибиторы PDE4 могут повышать уровни цАМФ, не оказывая существенного влияния на уровни цГМФ. Такие повышенные уровни цАМФ могут оказывать противовоспалительное действие.

В нормальной ткани PDE10A имеет ограниченный профиль экспрессии. Высокие уровни РНК PDE10A обнаружены только в полосатом теле (хвостом ядра и скорлупе) головного мозга и семенниках (*Fujishige K, Kotera J, Michibata H, Yuasa K, Takebayashi S,*

Okumura K, Omori K. Cloning and characterization of a novel human phosphodiesterase that hydrolyzes both cAMP and cGMP (PDE10A). *J Biol Chem.* 1999; 274: 18438–18445 ("Клонирование и характеристика новой фосфодиэстеразы человека, которая гидролизует как цАМФ, так и цГМФ (PDE10A)"). На сегодняшний день ингибиторы PDE10A в основном исследовались в связи с неврологическими заболеваниями, включая шизофрению и болезнь Паркинсона (Geerts H, Spiros A, Roberts P. *Phosphodiesterase 10 inhibitors in clinical development for CNS disorders. Expert Rev Neurother.* 2017, 17(6):553-560 ("Ингибиторы фосфодиэстеразы 10 в клинических исследованиях для лечения расстройств ЦНС")). PDE10A не была широко исследована в связи с воспалениями. Поиск литературы выявил одну статью (García AM et al. *Targeting PDE10A GAF Domain with Small Molecules: A Way for Allosteric Modulation with Anti-Inflammatory Effects. Molecules.* 2017, 22(9) ("Нацеливание на домен PDE10A GAF с помощью малых молекул: Способ аллостерической модуляции с противовоспалительными эффектами")), в которой описывается ингибирование ЛПС-индуцированного высвобождения нитритов из необработанной клеточной линии макрофагов 264.7 ингибитором PDE10, т.е. в трансформированной клеточной линии мыши, а не в эмбриональных клетках человека. Авторы приписали наблюдаемый эффект гидролитической активности PDE10A с цАМФ, а не её активности с цГМФ.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что ингибиторы PDE10A, описанные в настоящем документе, могут оказывать благоприятное противовоспалительное действие у пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника, например, язвенным колитом, посредством селективного ингибирования гидролиза цГМФ, что может повышать уровни цГМФ и способствовать восстановлению передачи сигналов цГМФ до нормальных уровней.

Используемые в настоящем документе термины "терапия", "лечение", "лечить" и т.п. относятся к получению желаемого фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может быть профилактическим с точки зрения полного или частичного предотвращения заболевания или его симптомов и/или может быть терапевтическим с точки зрения частичного или полного излечения от заболевания и/или нежелательных явлений, приписываемых заболеванию. "Терапия", используемая в настоящем документе, охватывает любое лечение заболевания у млекопитающего, в частности у человека, и включает: (а) предотвращение возникновения заболевания у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но оно ещё у него не

диагностировано; (б) подавление заболевания, т.е. остановка или замедление его развития; и (в) облегчение течения заболевания, т.е. вызов ремиссии заболевания.

Термин “субъект” или “пациент”, используемый настоящим документе, включает любое животное, человека или не-человека. Термин “животное не-человек” включает всех млекопитающих, таких как приматы, овцы, собаки, кошки, коровы, лошади.

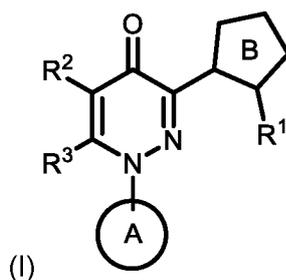
Воспалительные заболевания кишечника могут включать язвенный колит или болезнь Крона. Предпочтительно, воспалительное заболевание кишечника включает язвенный колит.

Настоящее изобретение обеспечивает использование ингибиторов PDE10A для профилактики, управления течением и/или лечения воспалительных заболеваний кишечника. Соответственно, воспалительное заболевание кишечника выбирается из язвенного колита и/или болезни Крона. Соответственно, воспалительное заболевание кишечника является язвенным колитом.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A представляет собой малую молекулу. Любой ингибитор PDE10A может быть пригоден для использования в любом из аспектов настоящего изобретения. Ингибиторы PDE10A могут включать, помимо прочего, любой из следующих: PF-02545920, TAK-063, папаверин, RG7203, JNJ-42314415, AMG-579, PG-10, BMS-843496, PDM-042 и их производные. Квалифицированному читателю будет очевидно, что для обеспечения подходящей терапии могут быть использован один или более ингибитор PDE10A или их комбинация.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A может быть таким, как описано в заявке US 2010/0197651 A1, при выборе, соответственно, из Примеров 1-195, описанных в ней.

В таких вариантах осуществления ингибитор PDE10A, соответственно, имеет формулу (I):



где:

R^1 представляет собой заместитель,

R^2 представляет собой атом водорода или заместитель,

R^3 представляет собой атом водорода или заместитель,

кольцо А представляет собой ароматическое кольцо, которое может быть замещено, и

кольцо В представляет собой 5-членное гетероароматическое кольцо, которое может быть замещено,

или его соль, или его пропрепарат.

Соответственно, R^1 представляет собой фенильную группу, которая может быть замещена 1–5 заместителями, выбранными из атома галогена, алкильной группы C_{1-10} и алкоксильной группы C_{1-10} .

Соответственно, R^2 представляет собой алкоксильную группу C_{1-10} , которая может быть замещена одним или более заместителями, выбранными из атома галогена, алкоксильной группы C_{1-10} и циклоалкильной группы C_{3-7} .

Соответственно, R^3 представляет собой атом водорода или алкоксильную группу C_{1-10} .

Соответственно, кольцо А представляет собой бензольное кольцо, которое может быть замещено 1–5 заместителями, выбранными из следующих:

- (1) атом галогена,
- (2) алкильная группа C_{1-10} , которая может быть замещена на 1–3 атома галогена,
- (3) алкоксильная группа C_{1-10} , которая может быть замещена на 1–3 атома галогена,
- (4) циклоалкильная группа C_{3-7} ,
- (5) галогеналкилсульфониокси-группа,
- (6) группа циклоалкил C_{3-7} -алкинил C_{2-6} и
- (7) 4-6-членная гетероциклическая группа, содержащая 0 или 1 атома кислорода и 1–3 атома азота в качестве гетероатомов, которые могут быть замещены 1–4

заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксигруппы, оксо-группы, алкокси-карбонильной группы C₁₋₁₀, алкоксильной группы C₁₋₁₀, которая может быть замещена галогеном, и алкильная группа C₁₋₁₀, которая может быть замещена галогеном.

Соответственно, кольцо В представляет собой пиразольное кольцо, которое может быть дополнительно замещено 1–3 заместителями, выбранными из атома галогена, и алкильной группой C₁₋₁₀, которая может быть замещена галогеном.

Соответственно, R¹ представляет собой фенильную группу, которая может быть замещена от 1 до 5 атомами галогена,

R² представляет собой атом водорода или алкоксильную группу C₁₋₁₀.

R³ представляет собой атом водорода,

кольцо А представляет собой бензольное кольцо, которое замещено одной 4–6-членной гетероциклической группой, содержащей 0 или 1 атом кислорода, и 1–3 атома азота в качестве гетероатомов, которые могут быть замещены 1-4 заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксигруппы, оксогруппы, галогено C₁₋₁₀ алкоксигруппы, алкокси-карбонильной группы C₁₋₁₀ и алкильной группы C₁₋₁₀, которые могут быть замещены галогеном и которые могут быть дополнительно замещены 1 или 2 заместителями, выбранными из атома галогена и алкоксильной группы C₁₋₁₀, и кольцо В представляет собой пиразольное кольцо.

Соответственно, 4–6-членная гетероциклическая группа, содержащая 0 или 1 атом кислорода и 1–3 атома азота в качестве гетероатомов кольца А, представляет собой морфолиногруппу, пиррольную группу, дигидропиррольную группу, пиразолильную группу, дигидропиразолильную группу, пиперидильную группу, азетидинильную группу, пирролидинильную группу, оксазолидинильную группу, имидазолильную группу или имидазолидинильную группу.

В одном варианте осуществления ингибитор PDE10A представляет собой, соответственно, 1-[2-фтор-4-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)фенил]-5-метокси-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-4(1H)-он, или его соль.

В одном варианте осуществления ингибитор PDE10A представляет собой, соответственно, 1-[2-фтор-4-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил]-5-метокси-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-4(1H)-он, или его соль.

В одном варианте осуществления ингибитор PDE10A представляет собой, соответственно, 1-[4-(3,4-дифтор-1H-пиррол-1-ил)-2-фторфенил]-5-метокси-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-4(1H)-он, или его соль.

В одном варианте осуществления ингибитор PDE10A представляет собой, соответственно, 1-[2-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]-5-метокси-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-4(1H)-он, или его соль.

В одном варианте осуществления ингибитор PDE10A представляет собой, соответственно, 1-[4-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-2-фторфенил]-5-метокси-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-4(1H)-он, или его соль.

В одном варианте осуществления ингибитор PDE10A представляет собой, соответственно, 1-[2-фтор-4-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенил]-5-метокси-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-4(1H)-он, или его соль.

В одном варианте осуществления ингибитор PDE10A представляет собой, соответственно, 3-[1-(2-фторфенил)-1H-пиразол-5-ил]-1-[2-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]-5-метоксипиридазин-4(1H)-он, или его соль.

В одном варианте осуществления ингибитор PDE10A представляет собой, соответственно, 3-[1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-5-ил]-1-[2-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]-5-метоксипиридазин-4(1H)-он, или его соль.

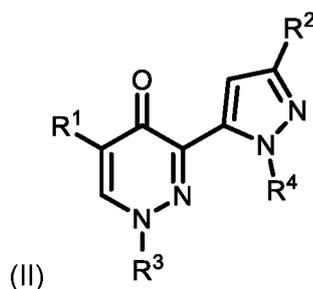
В одном варианте осуществления ингибитор PDE10A представляет собой, соответственно, 1-[4-(4,4-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)-2-фторфенил]-5-метокси-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-4(1H)-он, или его соль.

В одном варианте осуществления ингибитор PDE10A представляет собой, соответственно, 1-[4-(5,5-диметил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)-2-фторфенил]-5-метокси-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-4(1H)-он, или его соль.

В одном варианте осуществления ингибитор PDE10A представляет собой, соответственно, 5-метокси-1-[2-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-4(1H)-он, или его соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A может быть таким, как описано в заявке US 2013/150344 A1, при выборе, соответственно, из Примеров 1-102.

В таких вариантах осуществления ингибитор PDE10A, соответственно, имеет формулу (II):

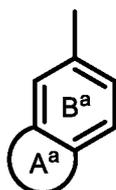


где:

R¹ представляет собой необязательно замещённую алкоксильную группу C₁₋₆,

R² представляет собой атом водорода или необязательно замещённую алкильную группу C₁₋₆,

R³ представляет собой:

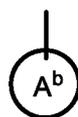


где:

кольцо A^a представляет собой необязательно замещённое 5- или 6-членное гетероциклическое соединение, в котором заместители для кольца A^a необязательно связаны с образованием кольца; и

кольцо B^a представляет собой необязательно замещённое бензольное кольцо или необязательно замещённое пиридиновое кольцо,

или R³ представляет собой:



где:

кольцо A^b представляет собой замещённое пиридиновое кольцо, необязательно замещённое пирозольное кольцо, необязательно замещённое триазольное кольцо, необязательно замещённое пиразиновое кольцо, необязательно замещённое

пиридазиновое кольцо, необязательно замещённое пиримидиновое кольцо или необязательно замещённое имидазольное кольцо, и R⁴ представляет собой необязательно замещённую алкильную группу C₁₋₆ или необязательно замещённую фенильную группу.

Соответственно, R³ представляет собой замещённое пиридиновое кольцо или замещённое пиразольное кольцо.

В одном варианте осуществления ингибитор PDE10A представляет собой, соответственно, 5-{3-[1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-5-ил]-5-метокси-4-оксопиридазин-1(4H)-ил}-4-фтор-1,3,3-триметил-1,3-дигидро-2H-индол-2-он, или его соль.

В одном варианте осуществления ингибитор PDE10A представляет собой, соответственно, 1-(циклопропилметил)-4-фтор-5-[5-метокси-4-оксо-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-1(4H)-ил]-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-индол-2-он, или его соль.

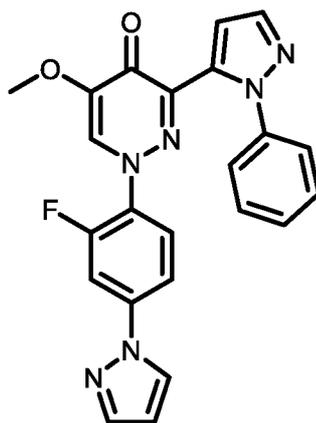
В одном варианте осуществления ингибитор PDE10A представляет собой, соответственно, 1-[1-(1-циклопропилэтил)-1H-пиразол-4-ил]-5-метокси-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-4(1H)-он, или его соль.

В одном варианте осуществления ингибитор PDE10A представляет собой, соответственно, 5-метокси-1-[2-метокси-6-(3,3,4,4-тетрахлорпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-4(1H)-он, или его соль.

В одном варианте осуществления ингибитор PDE10A представляет собой, соответственно, 1-[6-(3,4-дифтор-1H-пиррол-1-ил)-2-метоксипиридин-3-ил]-5-метокси-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-4(1H)-он, или его соль.

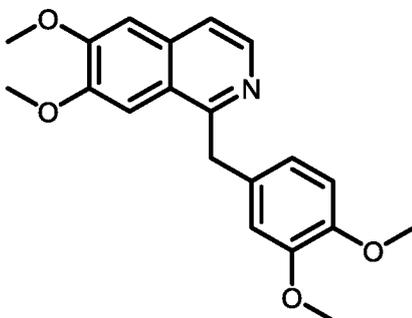
В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A может быть таким, как описано в заявке US 2014/0178304 A1.

В таких вариантах осуществления ингибитор PDE10A представляет собой, соответственно, TAK-063. TAK-063 (balipodect) имеет формулу ИЮПАК 1-(2-фтор-4-пиразол-1-илфенил)-5-метокси-3-(2-фенилпиразол-3-ил)пиридазин-4-он (номер CAS: 1238697-26-1) и следующую структуру:



ТАК-063 был изучен в ходе клинического испытания 2 фазы в связи с лечением людей с шизофренией. ТАК-063 назначался в дозе 20 мг один раз в день, но доза может быть снижена до 10 мг один раз в день при непереносимости более высокой дозы.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A представляет собой папаверин. Папаверин имеет формулу ИЮПАК 1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-6,7-диметоксиизохинолин (номер CAS: 58-74-2) и следующую структуру:

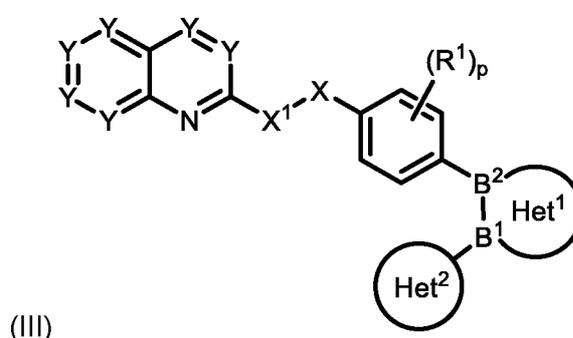


Папаверин — это алкалоид, содержащийся в опиуме, но не имеющий тесного отношения к другим алкалоидам опия по своей структуре или фармакологическому действию. Это релаксант гладкой мускулатуры прямого действия, используемый при лечении импотенции и в качестве сосудорасширяющего средства, особенно при расширении сосудов головного мозга. Папаверин в настоящее время назначается пациентам для лечения церебральной и периферической ишемии, связанной со спазмом артерий, и ишемии миокарда, осложненной аритмиями. Дозировка составляет 150 мг каждые 12 часов перорально.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A представляет собой RG 7203. RG 7203 — это низкомолекулярный ингибитор PDE10 для лечения шизофрении, который ранее прошел клинические испытания.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A может быть таким, как описано в заявке WO 2006072828 A2, при выборе, соответственно, из Примеров 1-85, описанных в ней.

В таких вариантах осуществления ингибитор PDE10A, соответственно, имеет формулу (III):



где:

каждый R¹ независимо выбран из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, циано, C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил, C₁-C₈ алкокси, C₁-C₈ галоалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₃-C₈ циклоалкил-C₁-C₈ алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C₁-C₈ алкилтио, -NR³R³, -C-CF₃, -S(O)_nR³, C(O)-NR³R³, и C₁-C₈ алкил, замещённый гетероатомом, где гетероатом выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и где гетероатом может быть дополнительно замещён заместителем, выбранным из группы, включающей водород, C₁-C₈ алкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил и C₁-C₈ галоалкил; каждый R³ независимо выбран из группы, включающей водород, C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил, C₁-C₈ галоалкил, C₃-C₈ циклоалкил;

R² выбран из группы, включающей водород, C₁-C₈ алкил, C₃-C₈ циклоалкил-C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил, C₁-C₈ галоалкил и C₃-C₈ циклоалкил;

HET¹ выбран из группы, состоящей из моноциклического гетероарила и бициклического гетероарила, где моноциклический и бициклический гетероарилы необязательно могут быть замещены по меньшей мере одним R⁴;

R⁴ выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, циано, C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил, C₁-C₈ алкокси, C₃-C₈ циклоалкил, C₃-C₈ циклоалкил-C₁-C₈ алкил,

C₁-C₈ алкилтиол и C₁-C₈ алкил, замещённый заместителем, выбранным из группы, включающей -OR⁸, -NR⁸R⁸ и -SR⁸, где R⁸ независимо выбран из группы, включающей водород и C₁-C₈ алкил;

HET² представляет собой моноциклический или бициклический гетероарил, где моноциклический и бициклический гетероарил может быть замещён по меньшей мере одним R⁵, при условии, что HET² не является тетразолом; R⁵ независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, циано, C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил, C₁-C₈ алкокси, C₃-C₈ циклоалкил, C₃-C₈ циклоалкил-C₁-C₈ алкил, C₁-C₈ алкилтио, -NR⁷R⁷ и C₁-C₈ галоалкил;

B¹ и B² представляют собой соседние атомы в Het¹, которые независимо выбраны из группы, состоящей из углерода и азота;

X и X¹ независимо выбраны из группы, состоящей из кислорода, серы, C(R²)₂ и NR²; при условии, что по меньшей мере один из X и X¹ является углеродом;

Y выбран из группы, состоящей из углерода и азота, при условии, что, когда Y является углеродом, он замещён на R⁶; где каждый R⁶ независимо выбран из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, циано, C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил, C₁-C₈ алкокси, C₁-C₈ циклоалкил, C₁-C₈ алкилтио, C₁-C₈ галоалкил, NR⁷R⁷, -O-CF₃, -S(O)_m-R⁷, и C(O)-NR⁷R⁷ C₁-C₈ алкил, замещённый гетероатомом, где гетероатом выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и где гетероатом может быть дополнительно замещён заместителем, выбранным из группы, включающей водород, C₁-C₈ алкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₃-C₈ циклоалкил-C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил и C₁-C₈ галоалкил; где каждый R⁷ независимо выбран из группы, включающей водород и C₁-C₈ алкил; p равно 1, 2 или 3; n равно 0, 1 или 2; и m равно 0, 1 или 2.

Соответственно, HET¹ представляет собой 5-членное гетероциклическое ароматическое кольцо, соответственно, выбранное из группы, состоящей из пиразола, изоксазола, триазола, оксазола, тиазола и имидазола.

Соответственно, HET² выбран из группы, состоящей из 4-пиридила, 4-пиридазина и изоксазола. Соответственно, HET² представляет собой 4-пиридил.

Соответственно, Y выбран из группы, состоящей из углерода и азота, при условии, что не более одного Y является азотом. Соответственно, все Y-и являются углеродом.

Соответственно, X¹ — это углерод, а X — кислород.

Соответственно, ингибитор PDE10A выбирается, соответственно, из группы, включающей:

2-[4-(4-Пиридин-4-ил-2Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(2-Метил-4-пиридин-4-ил-2Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(1-Метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(2-Этил-4-пиридин-4-ил-2Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(1-этил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
Диметил-(2-{4-пиридин-4-ил-3-[4-(хинолин-2-илметокси)-фенил]-пиразол-1-ил}-этил)-амин;
Диметил-(2-{4-пиридин-4-ил-5-[4-(хинолин-2-илметокси)-фенил]-пиразол-1-ил}-этил)-амин;
1-{4-Пиридин-4-ил-3-[4-(хинолин-2-илметокси)-фенил]-пиразол-1-ил}-пропан-2-ол;
1-{4-Пиридин-4-ил-5-[4-(хинолин-2-илметокси)-фенил]-пиразол-1-ил}-пропан-2-ол;
2-[4-(2-Изопропил-4-пиридин-4-ил-2Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(4-Пиридин-4ил-изоксазол-5-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(5-Пиридин-4-ил-пиримидин-4-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(2-Метил-5-пиридин-4-ил-пиримидин-4-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(2-Метил-6-пиридин-4-ил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(2-Метил-6-пиридин-4-ил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-феноксиметил]-хинолин
2-[4-(4-Пиридазин-4-ил-2Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(1-Метил-4-пиридазин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(2-Метил-4-пиридазин-4-ил-2Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(4-Пиримидин-4ил-2Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(4-Пиридазин-3-ил-2Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-{4-[4-(3-Метил-изоксазол-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-феноксиметил}-хинолин;
2-{4-[2-Метил-4-(3-метил-изоксазол-5-ил)-2Н-пиразол-3-ил]-феноксиметил}-хинолин;
2-{4-[1-Метил-4-(3-метил-изоксазол-5-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-феноксиметил}-хинолин;
2-{4-[2-Метил-5-(3-метил-изоксазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-феноксиметил}-хинолин;
2-[4-(2-Пиридин-4-ил-2Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(3-Метил-5-пиридин-4-ил[1,2,4]триазол-4-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(1-Метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хиноксалин;
7-Хлор-2-[4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин
хлороводород;
6-Фтор-2-[4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин
хлороводород;

2-[2-Фтор-4-(4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[2-Фтор-4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1 Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[2,3-Дифтор-4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1 Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[3-Фтор-4-(4-пиридин-4-ил-1 Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(5-Пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(1-Метил-5-пиридин-4-ил-1 Н-пиразол-4-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(1-Метил-3-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-4-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-Метил-1-[4-пиридин-4-ил-3-[4-(хинолин-2-илметокси)-фенил]-пиразол-1-ил]-пропан-2-ол;
2-Метил-1-[4-пиридин-4-ил-5-t4-(хинолин-2-илметокси)-фенил]-пиразол-1-ил]-пропан-2-ол;
(R)-1-[4-Пиридин-4-ил-3-[4-(хинолин-2-илметокси)-фенил]-пиразол-1-ил]-пропан-2-ол;
(S)-1-[4-Пиридин-4-ил-3-[4-(хинолин-2-илметокси)-фенил]-пиразол-1-ил]-пропан-2-ол;
2-t4-(1-Изопропил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(1-Изобутил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(1-Метил-4-пиридин-4-ил-1 Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-[1.8]нафтиридин;
2-[2-[4-(4-Пиридин-4-ил-2Н-пиразол-3-ил)-фенил]-этил]-хинолин;
2-[2-[4-(1-Метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-фенил]-этил]-хинолин;
2-[4-[4-(2-Хлор-пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-[4-(2-Хлор-пиридин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил]-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-[1-Метил-4-(2-метил-пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-феноксиметил]-хинолин;
Диметил-(4-[1-метил-3-[4-(хинолин-2-илметокси)-фенил]-1Н-пиразол-4-ил]-пир[1,2-а]дин-2-ил)-амин;
2-[4-(5-Пиридин-4-ил-пиразол-1-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(3-Метил-5-пиридин-4-ил-пиразол-1-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[2-Хлор-4-(4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[2-Хлор-4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1 Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;

2-[4-(4-Пиридин-4-ил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(5-Пиридин-4-ил-[1,2,4]триазол-1-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(3-Метил-5-пиридин-4-ил-[1,2,4]триазол-1-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(2-Пиридин-4-ил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(5-Метил-2-пиридин-4-ил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
8-Метокси-2-[4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
2-[4-(1-Метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-пиродо[1,2-а]пиримидинон;

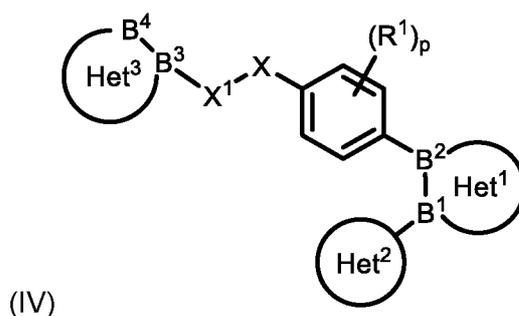
2-[4-(1-Метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хиназолин;
2-[3-Фтор-4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
4-Хлор-2-[4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
4-Метокси-2-[4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин;
Диметил-{2-[4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-хинолин-4-ил}-амин;
2-[4-(1-Метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-бензилокси]-хинолин ди-янтарная кислота;
2-((4-(5-(пиридин-4-ил)оксазол-4-ил)фенокси)метил)хинолин;
2-((4-(2-метил-5-(пиридин-4-ил)оксазол-4-ил)фенокси)метил)хинолин;
2-((4-(3-Метил-4-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-5-ил)фенокси)метил)хинолин;
2-((4-(1,3-диметил-4-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-5-ил)фенокси)метил)хинолин;
2-((4-(1,5-диметил-4-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенокси)метил)хинолин;
2-(1-(4-(1-метил-4-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенокси)этил)хинолин;
2-((4-(5-(пиридин-4-ил)-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)метил)хинолин;
2-((4-(2-метил-5-(пиридин-4-ил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)метил)хинолин;
2-((4-(3-метил-5-(пиридин-4-ил)-3Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенокси)метил)хинолин;
2-((4-(1-(пиридин-4-ил)-1Н-имидазол-2-ил)фенокси)метил)хинолин;
2-((4-(5-(пиридин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенокси)метил)хинолин;
2-((4-(2-метил-5-(пиридин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенокси)метил)хинолин;
2-((4-(2-этил-5-(пиридин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенокси)метил)хинолин;
2-((4-(2-(пиридин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенокси)метил)хинолин;
и их фармацевтически приемлемые соли.

Соответственно, ингибитор PDE10A выбирается, соответственно, из группы, включающей:

2-{4-[-Пиридин-4-ил-2-(2,2,2-трифтор-этил)-2Н-пиразол-3-ил]-феноксиметил}-хинолин;
2-{4-[-Пиридин-4-ил-1-(2,2,2-трифтор-этил)-1Н-пиразол-3-ил]-феноксиметил}-хинолин;
2-{3-Фтор-4-[4-пиридин-4-ил-1-(2,2,2-трифтор-этил)-1Н-пиразол-3-ил]-феноксиметил}-хинолин;
2-{3-Фтор-4-[4-пиридин-4-ил-1-(2,2,2-трифтор-этил)-1Н-пиразол-3-ил]-феноксиметил}-хиноксалин;
2-{4-[4-Пиридин-4-ил-1-(2,2,2-трифтор-этил)-1Н-пиразол-3-ил]-феноксиметил}-хиноксалин; и их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A может быть таким, как описано в заявке WO 2007077490 A2, при выборе, соответственно, из Примеров 1-37, описанных в ней.

В таких вариантах осуществления ингибитор PDE10A, соответственно, имеет формулу (IV):



где:

HET¹ выбран из группы, состоящей из моноциклического гетероарила и бициклического гетероарила, где указанный HET¹ необязательно может быть замещён по меньшей мере одним R⁴;

HET² представляет собой моноциклический гетероарил, в котором указанный HET² необязательно может быть замещён по меньшей мере одним R⁵;

HET³ представляет собой 8- или 9-членный бициклический гетероарил, в котором указанный HET³ необязательно может быть замещён по меньшей мере одним R⁶.

R¹ выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, циано, C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил, C₁-C₈ алкокси, C₁-C₈ галоалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₇ гетероциклоалкил, C₁-C₈ алкилтио, -NR³R³, -OCF₃, -S(O)_n-R³, -C(O)-NR³R³, и C₁-C₈ алкил, замещённый гетероатомом, где гетероатом выбран из группы, включающей азот, кислород и серу, и где гетероатом может быть дополнительно замещён одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей водород, C₁-C₈ алкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил и C₁-C₈ галоалкил;

каждый R² выбран из группы, включающей водород, C₁-C₈ алкил, C₃-C₈ циклоалкил-C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил, C₂-C₈ алкенил, C₁-C₈ галоалкил и C₃-C₈ циклоалкил

каждый R³ независимо выбран из группы, включающей водород, C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил, C₁-C₈ галоалкил, C₃-C₈ циклоалкил;

каждый R⁴ независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, циано, C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил, C₁-C₈ алкокси, C₃-C₈ циклоалкил, C₁-C₈ алкилтио,

C₁-C₈ галоалкил и C₁-C₈ алкил, замещённый одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из -OR⁸, -NR⁸R⁸, и -SR⁸;

R⁵ независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, циано, -NR⁸R⁸, C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил, C₁-C₈ алкокси, C₃-C₈ циклоалкил, C₁-C₈ алкилтио и C₁-C₈ галоалкил;

V¹ и V² представляют собой соседние атомы в Het¹, которые независимо выбраны из группы, состоящей из углерода и азота;

V³ и V⁴ представляют собой соседние атомы в Het³, где V³ — углерод, а V⁴ — азот;

X и X¹ независимо выбраны из группы, состоящей из кислорода, серы, -C(R²)₂ и -NR₂, при условии, что по меньшей мере один из X или X¹ является -C(R²)₂;

где каждый R⁶ независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, циано, C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил, C₁-C₈ алкокси, C₁-C₈ циклоалкил, C₁-C₈ алкилтио, C₃-C₈ галоалкил, NR⁷R⁷, -O-CF₃, -S(O)_m-R⁷ и -C(O)NR⁷R⁷, C₁-C₈ алкил, замещённый гетероатомом, где гетероатом выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы и где гетероатом может быть дополнительно замещён заместителем, выбранным из группы, включающей водород, C₁-C₈ алкил, C₁-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил и C₁-C₈ галоалкил; или два R⁶ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут необязательно образовывать C₄-C₁₀ циклоалкил, C₄-C₁₀ циклоалкенил, (4-10-членный) гетероциклоалкил или (4-10-членное) гетероциклоалкенильное кольцо;

где каждый R⁷ независимо выбран из группы, включающей водород и C₁-C₈ алкил;

где каждый R⁸ независимо выбран из группы, включающей водород, C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил и C₂-C₈ алкинил; n = 0, 1 или 2; m = 0, 1 или 2; и p = 0, 1, 2, 3 или 4.

Соответственно, HET¹ представляет собой 5-членный гетероарил, соответственно, выбранный из группы, состоящей из пиразола, изоксазолила, триазолила, оксазолила, тиазолила и имидазолила.

Соответственно, HET² выбран из группы, состоящей из 4-пиридила, 4-пиридазинила и изоксазолила, соответственно, 4-пиридила.

Соответственно, ингибитор PDE10A выбирается, соответственно, из группы, включающей:

1 -Метил-2-[4-(4-пиридин-4-ил-1 Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-1 Н-бензоимидазол;

2-[4-(1-Этил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-1-метил-1Н-бензоимидазол; 1-{3-[4-(1-Метил-1Н-бензоимидазол-2-илметокси)-фенил]-4-пиридин-4-ил-пиразол-1-ил}-пропан-2-ол;

1-Метил-2-[4-(4-пиридин-4-ил-изоксазол-5-ил)-феноксиметил]-1Н-бензоимидазол;

1-Метил-2-[4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-1Н-бензоимидазол;

1-Метил-2-[4-(2-метил-4-пиридин-4-ил-2Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-1Н-бензоимидазол;

1-Фторметил-2-[4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-1Н-бензоимидазол;

1-Изопропил-2-[4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-1Н-бензоимидазол;

1-Циклопропил-2-(4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил)-1Н-бензоимидазол;

1-(2-Метокси-этил)-2-[4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-1Н-бензоимидазол;

2-[4-(1-Метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-имидазо[1,2-а]пиридин;

2-[4-(2-Метил-4-пиридин-4-ил-2Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-имидазо[1,2-а]пиридин;

2-[4-(1-Метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]-пиридин;

2-{4-[4-Пиридин-4-ил-1-(2,2,2-трифтор-этил)-1Н-пиразол-3-ил]-феноксиметил}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;

2-{4-[4-Пиридин-4-ил-1-(2,2,2-трифтор-этил)-1Н-пиразол-3-ил]-феноксиметил}-имидазо[1,2-а]пиридин;

1-Метил-2-[4-[4-пиридин-4-ил-1-(2,2,2-трифтор-этил)-1Н-пиразол-3-ил]-феноксиметил]-1Н-бензоимидазол;

1-Фторметил-2-{4-[4-пиридин-4-ил-1-(2,2,2-трифтор-этил)-1Н-пиразол-3-ил]-феноксиметил}-1Н-бензоимидазол;

1-Метил-2-[4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин;

1-Метил-2-[4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-1Н-имидазо[4,5-c]пиридин;

5,6-Дифтор-1-метил-2-[4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-1Н-бензоимидазол;

2-[4-(1-Метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-бензотиазол;

2-{4-[4-Пиридин-4-ил-1-(2,2,2-трифтор-этил)-1Н-пиразол-3-ил]-феноксиметил}-бензотиазол;

2-[4-(1-Метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-5,6-дигидро-4Н-имидазо[4,5,1-ij]хинолин;

3-Метил-2-[4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-имидазо[1,2-а]пиридин;

2-[4-(1-Метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-1-(2,2,2-трифтор-этил)-1Н-бензоимидазол;

1-Метил-2-[4-(5-пиридин-4-ил-пиразол-1-ил)-феноксиметил]-1Н-бензоимидазол;

1-Метил-2-[2-[4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-фенил]-этил]-1Н-бензоимидазол;

1-Метил-2-[4-(4-пиридин-4-ил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-феноксиметил]-1Н-бензоимидазол;

2-Метил-7-[4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

7-[4-(1-Метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он;

2-[3-Фтор-4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-1-метил-1Н-бензоимидазол;

6-[4-(1-Метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]-имидазо[2,1-b]тиазол;

2-((4-(5-(пиридин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенокси)метил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол;

2-((4-(5-(пиридин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенокси)метил)-1Н-бензо[d]имидазол;

2-((4-(2-метил-5-(пиридин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенокси)метил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол;

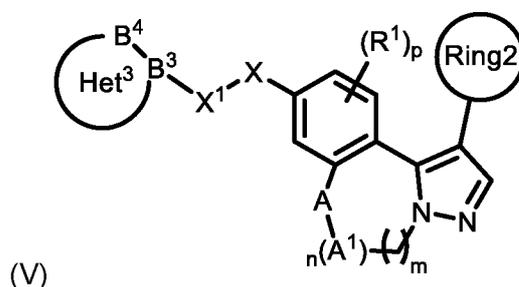
2-((4-(2-этил-5-(пиридин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенокси)метил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол;

2-((4-(2-(пиридин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенокси)метил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол;

и их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A может быть таким, как описано в заявке WO 2008001182 A1, при выборе, соответственно, из Примеров, описанных в ней.

В таких вариантах осуществления ингибитор PDE10A, соответственно, имеет формулу (V):



где:

кольцо 2 представляет собой моноциклический арил или моноциклический гетероарил, где указанное кольцо 2 необязательно может быть замещено по меньшей мере одним R⁵;

HET³ представляет собой 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероарил, где указанный HET³ необязательно может быть замещён по меньшей мере одним R⁶;

где каждый R¹ выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, циано, C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил, C₁-C₈ алкокси, C₁-C₈ галоалкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₃-C₇ гетероциклоалкил, C₁-C₈ алкилтио, -NR³R³, C₁-C₈ галоалкокси, -S(O)_rR³, -C(O)-NR³R³ и C₁-C₈ алкил, замещённый гетероатомом, где гетероатом выбран из группы, включающей азот, кислород и серу, и где гетероатом может быть дополнительно замещён одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей водород, C₁-C₈ алкил, C₃-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил и C₁-C₈ галоалкил;

каждый R³ независимо выбран из группы, включающей водород, C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил, C₁-C₈ галоалкил, C₃-C₈ циклоалкил;

каждый R⁵ независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, циано, -NR⁸R⁸, C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил, C₁-C₈ алкокси, C₃-C₈ циклоалкил, C₁-C₈ алкилтио и C₁-C₈ галоалкил;

B³ и B⁴ представляют собой соседние атомы в Het³, где B³ — углерод, а B⁴ — азот;

X и X¹ независимо выбраны из группы, состоящей из кислорода, серы, C(R²)₂ и NR², при условии, что по меньшей мере один из X или X¹ является C(R²)₂;

A и A¹ независимо выбраны из группы, включающей кислород, S(O)_n C(R⁹)₂ и NR⁹, при условии, что по меньшей мере один из A или A¹ является C(R⁹)₂;

где каждый R² выбран из группы, включающей водород, C₁-C₈ алкил, C₃-C₈ циклоалкил- C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкинил, C₂-C₈ алкенил, C₁-C₈ галоалкил и C₃-C₈ циклоалкил;

где каждый R⁶ независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, циано, C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил, C₁-C₈ алкокси, C₁-C₈ галоалкил, C₁-C₈

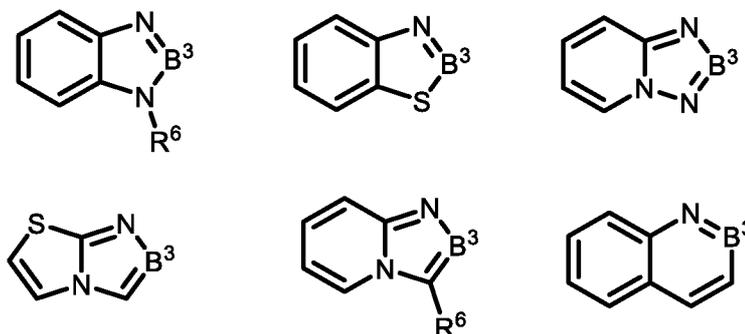
алкилтио, C₃-C₈ циклоалкил, -NR⁷R⁷, C₁-C₈ галоалкокси, -S(O)_rR⁷, -C(O)NR⁷R⁷, C₁-C₈ алкил, замещённой гетероатомом, где гетероатом выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы и где гетероатом может быть дополнительно замещён заместителем, выбранным из группы, включающей водород, C₁-C₈ алкил, C₁-C₈ циклоалкил, C₂-C₈ алкенил, C₂-C₈ алкинил и C₁-C₈ галоалкил; или два R⁶ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут необязательно образовывать C₄-C₁₀ циклоалкил, C₄-C₁₀ циклоалкенил, (4-10-членный) гетероциклоалкил или (4-10-членное) гетероциклоалкенильное кольцо;

где каждый R⁷ независимо выбран из группы, включающей водород и C₁-C₈ алкил;

где каждый R⁸ независимо выбран из группы, включающей водород, C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкенил и C₂-C₈ алкинил;

где каждый R⁹ независимо выбран из группы, включающей водород, C₁-C₈ алкил, C₃-C₈ циклоалкил-C₁-C₈ алкил, C₂-C₈ алкинил, C₂-C₈ алкенил, C₁-C₈ галоалкил и C₃-C₈ циклоалкил; n = 0 или 1; m = 1 или 2, p = 0, 1, 2 или 3; и r = 0, 1 или 2.

Соответственно, HET³ выбран из группы, включающей:



Соответственно, кольцо 2 выбрано из группы, состоящей из фенила, 4-пиридила, 4-пиридазинила и изоксазолила, соответственно, 4-пиридила.

Соответственно, X¹ — это C(R₂)₂, а X — кислород.

Соответственно, m и n равны 1.

Соответственно, A и A¹ представляют собой кислород и C(R⁹)₂ соответственно.

Соответственно, ингибитор PDE10A выбирается, соответственно, из группы, включающей:

1-Пиридин-4-ил-8-(хинолин-2-илметокси)-4,5-дигидро-6-окса-3,3а-диаза-бензо-азулен;
1-Пиридин-4-ил-8-((1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-и)метанокси)-4,5-дигидро-6-окса-3,3а-диаза-бензо-азулен;
1-Пиридин-4-ил-8-((Н-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метанокси)-4,5-дигидро-6-окса-3,3а-диаза-бензо-азулен;
1-Пиридин-4-ил-8-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-илметанокси)-4,5-дигидро-6-окса-3,3а-диаза-бензо-азулен;
1-Пиридин-4-ил-8-(хиназолин-2-илметанокси)-4,5-дигидро-6-окса-3,3а-диаза-бензо-азулен;
1-Пиридин-4-ил-8-(имидазо[2,1-б]тиазол-6-илметанокси)-4,5-дигидро-6-окса-3,3а-диаза-бензо-азулен;
1-Фени-4-ил-8-(хинолин-2-илметокси)-4,5-дигидро-6-окса-3,3а-диаза-бензо-азулен;
1-Пиридин-4-ил-8-(хинолин-2-илметокси)-4,5,6-дигидро-3,3а-диаза-бензо-азулен;
и их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A может быть таким, как описано в заявке US 20140148461 А1, при выборе, соответственно, из Примеров 1-32, описанных в ней.

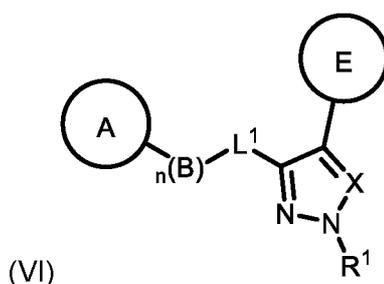
В таких вариантах осуществления ингибитор PDE10A соответственно может быть выбран из группы, включающей:

4-(1-метил-3-(4-((1-метил-1Н-имидазол-5-ил)этинил)фенил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин,
2-((4-(1-метил-4-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)этинил)пиридин,
5-метил-2-((4-(1-метил-4-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)этинил)пиридин,
4-(1-метил-3-(4-((1-пропил-1Н-пиразол-4-ил)этинил)фенил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин,
5-фтор-2-((4-(1-метил-4-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)этинил)пиридин,
3-метил-2-((4-(1-метил-4-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)этинил)пиридин,
4-(1-метил-3-(4-((1-метил-1Н-имидазол-2-ил)этинил)фенил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин,
4-метил-2-((4-(1-метил-4-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)этинил)пиридин,
2-метил-6-((4-(1-метил-4-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)этинил)пиридин,
4-(1-метил-3-(4-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)этинил)фенил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин,
4-(3-(4-((1Н-пиразол-4-ил)этинил)фенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин,
2-((4-(1-метил-4-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)этинил)хинолин,
2-[2-[4-[1-метил-4-(4-пиридил)пиразол-3-ил]фенил]этинил]-1,5-нафтиридин,

2-[2-[4-[1-метил-4-(4-пиридил)пиразол-3-ил]фенил]этинил]имидазо[1,2-а]пиридин,
6-[2-[4-[1-метил-4-(4-пиридил)пиразол-3-ил]фенил]этинил]-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин,
4-метил-2-[2-[4-[1-метил-4-(4-пиридил)пиразол-3-ил]фенил]этинил]хинолин,
2-[2-[4-[1-метил-4-(4-пиридил)пиразол-3-ил]фенил]этинил]тиазол,
2-[2-[4-[1-метил-4-(4-пиридил)пиразол-3-ил]фенил]этинил]хиноксалин,
3-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]-2-(4-пиридил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол,
2-метокси-6-[2-[4-[1-метил-4-(4-пиридил)пиразол-3-ил]фенил]этинил]пиридин,
3-метокси-2-[2-[4-[1-метил-4-(4-пиридил)пиразол-3-ил]фенил]этинил]пиридин,
4-[1-метил-3-[4-(2-фенилэтинил)фенил]пиразол-4-ил]пиридин,
3-[4-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]фенил]-2-(4-пиридил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол,
5-[1-метил-3-[4-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]фенил]пиразол-4-ил]пиримидин,
2-метил-6-[2-[4-[1-метил-4-(1Н-пиразол-4-ил)пиразол-3-ил]фенил]этинил]пиридин,
2-метил-6-[2-[4-[2-метил-4-(4-пиридил)пиразол-3-ил]фенил]этинил]пиридин,
2-метил-6-[2-[4-[1-метил-4-(2-метилпиразол-3-ил)пиразол-3-ил]фенил]этинил]пиридин,
4-[1-метил-3-[4-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]фенил]пиразол-4-ил]пиридазин,
2-метил-6-[2-[4-[1-метил-4-(3-пиридил)пиразол-3-ил]фенил]этинил]пиридин,
2-[2-[4-[4-(4-фторфенил)-1-метил-пиразол-3-ил]фенил]этинил]-6-метил-пиридин,
2-[2-[4-[4-(4-метоксифенил)-1-метил-пиразол-3-ил]фенил]этинил]-6-метил-пиридин,
2-[2-[2-метокси-4-[1-метил-4-(4-пиридил)пиразол-3-ил]фенил]этинил]-6-метил-пиридин
и их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A может быть таким, как описано в заявке WO 2012133607 А1, при выборе, соответственно, из Примеров 1-418, описанных в ней.

В таких вариантах осуществления ингибитор PDE10A, соответственно, имеет формулу (VI):



где:

кольцо А представляет собой необязательно замещённое ароматическое гетероциклическое соединение;

В представляет собой C₁₋₆ алкил, галоген, -O-C₁₋₆ алкил, необязательно замещённый циклоалкил; фенилен или пиридиндил, тиофендил или -C≡C-C-, каждый из которых необязательно замещён 1 или более из тех же или разных групп, выбранных из группы, включающей необязательно замещённые неароматические гетероциклические соединения;

n — целое число, равное 0 или 1;

L¹ представляет собой -C₁₋₆ алкилен-, -C₁₋₆ алкилен-Т-, или -Т-C₁₋₆ алкилен-;

когда n равно 0, L¹ представляет собой -триметилен-Т- или -тетраметилен-Т-;

X представляет собой CR⁰ или N;

R¹ представляет собой галоген, -ОН, -O-C₁₋₆ алкил, -CN, -C(O)ОН и C₁₋₆ алкил или Н, необязательно замещённый одной или несколькими различными группами, выбранными из группы, включающей -C(O)O-C₁₋₆ алкил;

кольцо Е представляет собой необязательно замещённый циклоалкил, необязательно замещённый арил, необязательно замещённое ароматическое гетероциклическое соединение или необязательно замещённое неароматическое гетероциклическое соединение;

где Т представляет собой О, S, -NH-, или -(C₁₋₆ алкил)-; и

R⁰ представляет собой Н или C₁₋₆ алкил.

В таких вариантах осуществления ингибитор PDE10A соответственно может быть выбран из группы, включающей:

8-[4-({1-Метил-4-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил} окси) метил) фенил] хинолин,
1-метил-5-(1-метил-3-ил){[4-(3-Метилхинолин-2-ил)фенокси]метил}-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2(1Н)-он,

1-метил-5-(1-метил-3-{[4-(1-Метил-1Н-бензимидазол-4-ил)фенокси]метил}-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2(1Н)-он,

1-метил-5-(1-метил-3-{[4-(1-Метил-1Н-бензимидазол-4-ил)бензил]окси}-1Н-пиразол-4-ил) пиридин-2(1Н)-он,

2-(3-{[1-Метил-4-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил]окси}проп-1-ин-1-ил)хинолин,
1-метил-5-(1-метил-3-{[4-(3-Метилхинолин-2-ил)бензил]окси}-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-2-он,

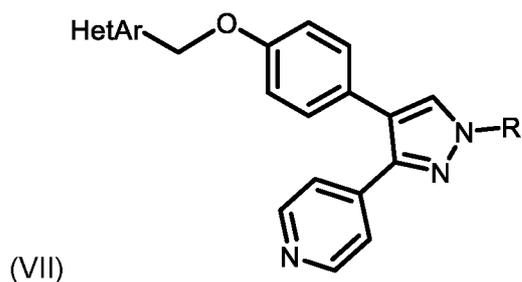
4-(3-{[4-(6-фтор-3-метилхинолин-2-ил)бензил]окси}-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-метилпиридин-2(1Н)-он,

5-(3-[[4-(6-метокси-3-)Метилхинолин-2-ил)бензил]окси]-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-метилпиридин-2(1Н)-он,
1-метил-4-(4-[[1-Метил-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил]метокси]фенил)-1Н-бензимидазол,
5-(3-[[4-(3-этилхинолин-2-ил)бензил]окси]-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-метилпиридин-2(1Н)-он,
3-метил-2-(4-[[1-метил-4-(Пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил]метокси]фенил)хинолин,
3-метил-2-[4-([[1-метил-4-(пиридазин-4-ил)-1Н-пиразол]-3-ил]окси]метил)фенил]хинолин,
2-(4-[[1,1'-диметил-1Н,1'Н-4,4'-бипиразол-3-ил]окси]метил)фенил)-3-Метилхинолин,
1-метил-5-(1-метил-3-[[4-(хинолин-2-ил)бензил]окси]-1Н-пиразол-4-ил)Пилидин-2(1Н)-он,
1-этил-5-(1-метил-3-[[4-(3-метилхинолин-2-ил)бензил]окси]-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2(1Н)-он,
5-(1-метил-3-[[4-(3-метилхинолин-2-ил)бензил]окси]-1Н-пиразол-4-ил)-1-пропилпиридин-2(1Н)-он,
5-(3-[[4-(6-фтор-3-метилхинолин-2-ил)бензил]окст]-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-метилпиридин-2(1Н)-он,
1-метил-5-(2-метил-5-[[4-(3-метилхинолин-2-ил)феноксид]метил]-2Н-1,2,3-Триазол-4-ил)пиридин-2(1Н)-он,
3-метил-2-(4-[[1-метил-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-Пиразол-3-ил]метокси]фенил)хинолин,
2-(4-[[4-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил]метокси]фенил)-3-Метилхинолин,
1-метил-4-(1-метил-3-{2-[4-(3-метилхинолин-2-ил)фенил]этил}-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2(1Н)-он,
1-метил-4-(1-метил-3-[[4-(3-метилхинолин-2-ил)феноксид]метил]-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2(1Н)-он,
1-метил-4-(4-[[1-метил-4-(2-метил-1-оксидпиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил]метокси]фенил)-1Н-бензимидазол,
1-метил-4-(4-[[1-метил-4-(пиридазин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил]метокси]фенил)-1Н-бензимидазол,
1-Метил-4-(1-метил-3-[[4-(1-метил-1Н-бензимидазол-4-ил)феноксид]метил]-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2(1Н)-он,
1'-этил-1-метил-3-[[4-(1-метил-1Н-бензимидазол-4-ил)феноксид]метил]-1Н,1'Н-4,4'-бипиразол,

и их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A может быть таким, как описано в заявке US 2013343992 A1, при выборе, соответственно, из Примеров 1-19, описанных в ней.

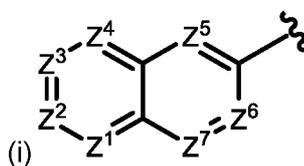
В таких вариантах осуществления ингибитор PDE10A, соответственно, имеет формулу (VII):



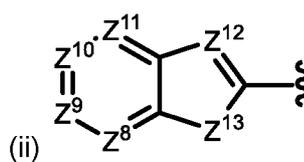
где:

R выбран из группы, включающей водород, C₁₋₆ алкил и C₃₋₈ циклоалкил;

HetAr представляет собой гетероарильную группу, выбранную из группы, включающей формулу (i) и формулу (ii);



или



— отсутствует или связь;

Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁸, Z⁹, Z¹⁰, Z¹¹, Z¹² выбраны независимо друг от друга из группы, включающей N и CR²;

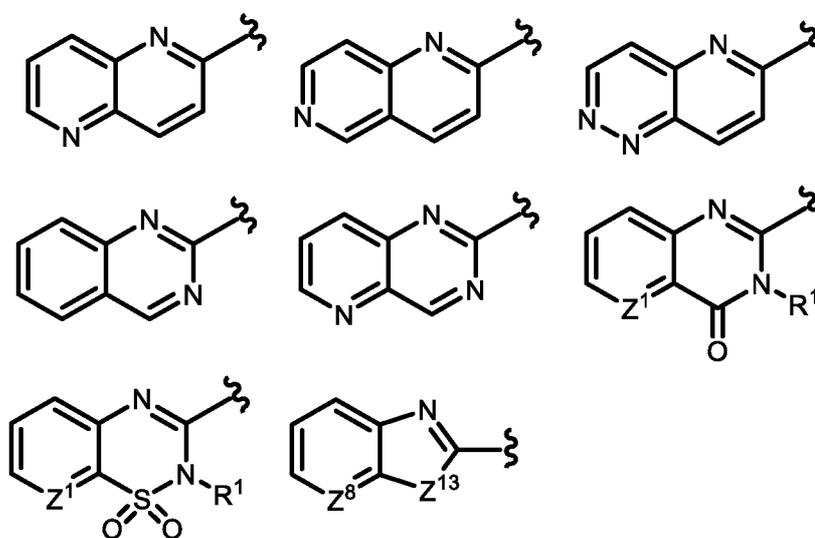
Z⁶ и Z⁷ независимо выбраны из группы, включающей N, NR¹, CR², CHR³, SO₂ и C=O;

Z¹³ выбран из группы, включающей NR¹, CHR³ и O; и

R¹, R² и R³ независимо выбраны из группы, включающей водород, галоген, C₁₋₆ алкил и C₃₋₈ циклоалкил;

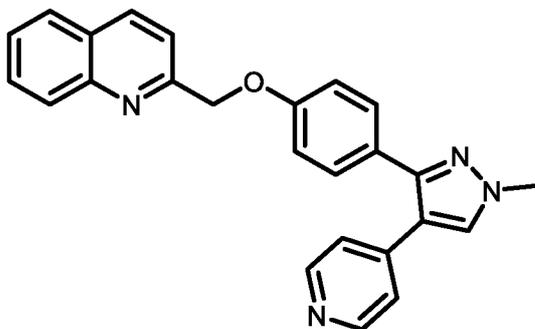
при условии, что по меньшей мере два из Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ и Z⁷ являются гетероатомами.

Соответственно, HetAr выбран из группы, включающей:



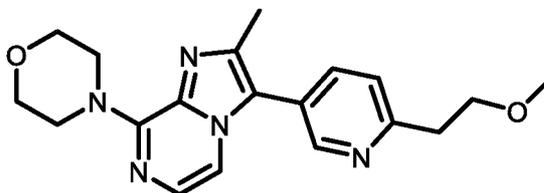
где Z¹, Z⁸, Z¹³ и R¹ являются такими, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A представляет собой соответственно PF-02545920. PF-02545920 (mardepodect, MP-10) имеет формулу ИЮПАК 2-[[4-(1-метил-4-пиридин-4-илпиразол-3-ил)фенокси]метил]хинолон (номер CAS: 898562-94-2) и следующей структурой:



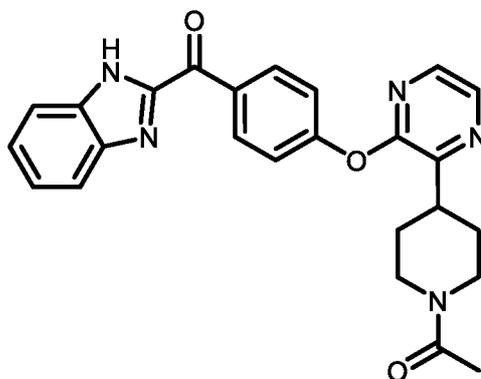
PF-02545920 является мощным и селективным конкурентным ингибитором циклического нуклеотида PDE10 с зарегистрированной концентрацией полумаксимального ингибирования 1,26 нМ. PF-02545920 был исследован в клинических испытаниях лечения болезни Гентингтона. Пациентам давали 5 или 20 мг PF-02545920 два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A представляет собой JNJ-42314415. JNJ-42314415 имеет формулу ИЮПАК 3-[6-(2-метоксиэтил)пиридин-3-ил]-2-метил-8-морфолин-4-илимидазо[1,2-а]пиразин (номер CAS: 1334165-90-0) и следующую структуру:



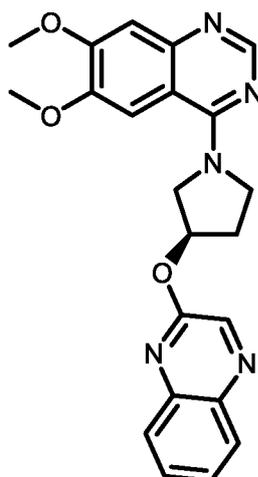
JNJ-42314415 является мощным, селективным, центрально активным ингибитором PDE10 с K_i 35 нМ для рекомбинантного PDE10 человека и демонстрирует >100-кратную селективность по сравнению с другими семействами PDE.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A представляет собой AMG-579. AMG-579 имеет формулу ИЮПАК 1-[4-[3-[4-(1H-бензимидазол-2-карбонил)фенокси]пиразин-2-ил]пиперидин-1-ил]этанон (номер CAS: 1227067-61-9) и следующую структуру:



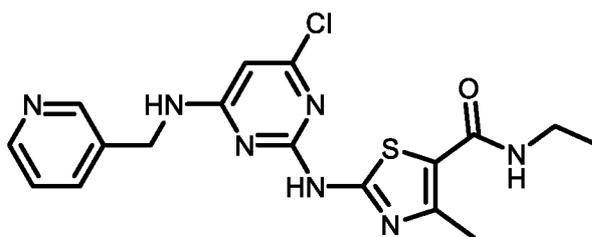
AMG-579 является мощным, селективным, проникающим в ЦНС, перорально биодоступным ингибитором PDE10 с концентрацией полумаксимального ингибирования 0,1 нМ. AMG-579 проявляет высокую селективность с концентрацией полумаксимального ингибирования >30 мкМ по отношению ко всем другим изоформам PDE.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A представляет собой PQ-10. PQ-10 имеет формулу ИЮПАК 6,7-диметокси-4-[(3R)-3-хиноксалин-2-илокси]пирролидин-1-ил]хиназолин (номер CAS: 927691-21-2) и следующую структуру:



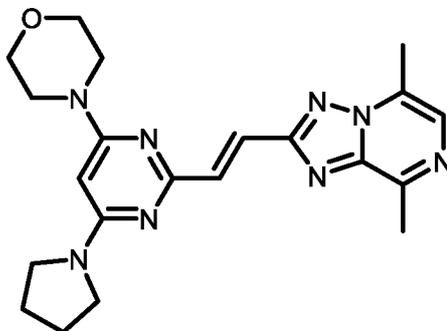
PQ-10 является мощным и селективным ингибитором PDE10 и, по-видимому, улучшает базовую обработку слуховой информации у крыс. PQ-10 вводили перорально грызунам с индуцированным дефицитом памяти. Дозы варьировались от 0,1 до 3 мг/кг. Было обнаружено, что PQ-10 обладает высокой проникающей способностью в мозг и устраняет индуцированные дефекты памяти.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A представляет собой BMS-843496. BMS-843496 имеет формулу ИЮПАК 2-((4-хлор-6-((пиридин-3-илметил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-N-этил-4-метилтиазол-5-карбоксамид (номер CAS: 2044975-69-9) и следующую структуру:



BMS-843496 является мощным и селективным ингибитором PDE10A с аффинностью связывания (K_d) 0,15 нМ, концентрацией полумаксимального ингибирования 2,11 нМ и >100-кратной селективностью по сравнению с другими членами семейства PDE. Исследования на животных показали, что введение BMS-843496 коррелировало с антипсихотическими эффектами, измеренными с использованием модели условно-рефлекторного избегания.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A представляет собой PDM-042. PDM-042 имеет формулу ИЮПАК (E)-4-(2-(2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-ил)винил)-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)морфолин (CAS номер:) и следующую структуру:



PDM-042 продемонстрировал мощную ингибирующую активность в отношении PDE10 человека и крысы со значениями концентрации полумаксимального ингибирования менее 1 нмоль/л и более чем 1000-кратной селективностью в отношении других фосфодиестераз. В поведенческих исследованиях с использованием моделей крыс, имеющих отношение к шизофрении, PDM-042 в дозе от 0,1 до 0,3 мг/кг значительно противодействовал гиперлокомоции, вызванной МК-801, не влияя на спонтанную двигательную активность, и ослабил условно-рефлекторное избегание.

Ингибитор PDE10A может быть выбран из PF-02545920 или TAK-063.

Ингибитор PDE10A может быть селективным ингибитором PDE10A. Соответственно, ингибитор PDE10A имеет концентрацию полумаксимального ингибирования для PDE10A менее 5 нМ. Соответственно, ингибитор PDE10A имеет концентрацию полумаксимального ингибирования для PDE10A менее 5 нМ и концентрации полумаксимального ингибирования для других членов семейства PDE >1 мкМ. Соответственные анализы для измерения концентраций полумаксимального ингибирования ингибитора в отношении PDE10A и других членов семейства PDE известны в данной области.

Соответственно, ингибитор PDE10A избирательно ингибирует гидролиз цГМФ, соответственно, в ткани кишечника пациента, страдающего воспалительным заболеванием кишечника. Соответственно, ингибитор PDE10A избирательно ингибирует гидролиз цГМФ против гидролиза цАМФ.

Соответственно, предлагаемые профилактика, управление течением и/или лечение воспалительных заболеваний кишечника, обеспечиваемые ингибитором PDE10A, включают усиление передачи сигналов цГМФ в тканях кишечника пациента.

Соответственно, предлагаемые профилактика, управление течением и/или лечение воспалительных заболеваний кишечника, обеспечиваемые ингибитором PDE10A, включают усиление передачи сигналов цГМФ и цАМФ в тканях кишечника пациента.

Соответственно, предлагаемые профилактика, управление течением и/или лечение воспалительных заболеваний кишечника, обеспечиваемые ингибитором PDE10A, включают снижение уровней воспалительных цитокинов в тканях кишечника пациента.

Для применения в соответствии с любым аспектом настоящего изобретения терапевтический ингредиент (ингредиенты), такие как ингибиторы, упомянутые в настоящем документе, могут быть предоставлены в виде любого фармацевтически приемлемого производного, выбранного из, помимо прочего, любого из следующих: фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты, фармацевтически приемлемые энантиомеры, фармацевтически приемлемые гидраты, фармацевтически приемлемые полиморфы, фармацевтически приемлемые сложные эфиры и фармацевтически приемлемые пропрепараты.

Для применения в соответствии с любым из аспектов настоящего изобретения терапевтический ингредиент (ингредиенты), такие как упомянутые здесь ингибиторы, могут вводиться в любой подходящей фармакологической дозе, при этом подразумевается, что точные количества (т.е. терапевтически эффективные количества) будут зависеть от природы ингибитора и состояния, подлежащего лечению. Например, подходящие дозы могут включать суточную дозу от примерно 0,1 миллиграмма до примерно 100 миллиграммов на килограмм массы тела животного, предпочтительно вводимую в виде однократной суточной дозы или в разделенных дозах от двух до шести раз в день, или в форме замедленного высвобождения.

Для большинства крупных млекопитающих общая суточная доза предпочтительно составляет от примерно 1 миллиграмма до примерно 1000 миллиграммов, более предпочтительно от примерно 1 миллиграмма до примерно 350 миллиграммов, особенно от примерно 1 мг до примерно 100 мг. В случае взрослого человека весом 70 кг общая суточная доза предпочтительно находится в диапазоне от примерно 7

миллиграммов до примерно 350 миллиграммов. Как правило, такие дозы могут находиться в диапазоне примерно от 50 до 500 мг в день, например, около 240 мг или около 100 мг в день. Этот режим приёма препарата может быть скорректирован, как известно специалистам в данной области, для обеспечения оптимального терапевтического ответа.

Соответственно, настоящее изобретение дополнительно обеспечивает применение или способ, согласно настоящему описанию, в котором один или более терапевтических ингредиентов, включая упомянутый здесь ингибитор, могут содержаться в фармацевтической композиции, при необходимости вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями для них. Один или более фармацевтически приемлемых носителей каждого терапевтического ингредиента могут быть одинаковыми или различными.

При необходимости в предлагаемые фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть включены другие терапевтические ингредиенты.

Например, в соответствии с любым из аспектов настоящего изобретения, описанных в настоящем документе, фармацевтическая композиция может дополнительно содержать ингибитор передачи сигналов воспаления, включая описанные ниже. Соответственно, в соответствии с любым из аспектов настоящего изобретения, описанных в настоящем документе, ингибитор PDE10A может быть предназначен для введения отдельно, последовательно или одновременно с одним или более фармацевтически активными ингредиентами.

Лекарственные формы включают композиции, подходящие для перорального, ректального, местного, парентерального, в том числе подкожного, внутримышечного и внутривенного введения, глазного (офтальмологического), легочного (назальная или ротовая ингаляция) или назального введения (например, в форме жидких капель или спрея), хотя наиболее подходящий способ в любом конкретном случае будет зависеть от характера и тяжести состояний подлежащих лечению и от природы терапевтического ингредиента (ингредиентов), например, природы ингибитора PDE10A и/или других присутствующих активных ингредиентов.

При практическом применении терапевтический ингредиент (ингредиенты), такие как ингибиторы, упомянутые в настоящем документе, могут быть введены в плотную

физическую смесь с одним или более фармацевтическими носителями в соответствии с традиционными способами приготовления фармацевтических препаратов. Носитель (носители) может принимать широкий спектр форм в зависимости от формы препарата, желаемой для введения, например, перорально или парентерально (включая внутримышечное и внутривенное введение).

При приготовлении лекарственных форм/композиций в их дозированной форме для введения можно использовать любое из обычных фармацевтических вспомогательных веществ, таких как, например, разбавители твердой или жидкой природы, ароматизаторы, консерванты, красители и тому подобное. Жидкие препараты могут иметь форму, например, суспензий, настоек и растворов.

Такие жидкие препараты могут содержать одно или несколько из следующего: сахара в качестве подсластителя, метил и/или пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор. Пероральные твердые препараты предпочтительнее пероральных жидких препаратов и предпочтительно в форме, например, порошков, твердых и мягких капсул и таблеток. В твердой форме один или более фармацевтических носителей могут включать один или более из следующих: крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, твердые или жидкие разбавители, гранулирующие средства, смазывающие вещества, связующие, разрыхлители и тому подобное.

Таблетки, драже, капсулы и т.п. могут также содержать одно или более из следующих: связующие вещества, такие как трагакант, камедь, кукурузный крахмал или желатин; вспомогательные вещества, такие как дикальцийфосфат; разрыхлитель, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и подсластитель, такой как сахароза, лактоза или сахарин. Если форма единицы дозирования представляет собой капсулу, она может содержать, в дополнение к материалам вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как жирное масло.

Благодаря простоте введения, таблетки и капсулы представляют собой преимущественную форму пероральной единицы дозирования. При желании таблетки могут быть покрыты стандартными водными или неводными способами. Например, таблетки могут быть покрыты шеллаком, сахаром или и тем, и другим.

Такие лекарственные формы, композиции и препараты предпочтительно будут содержать по меньшей мере 0,1% терапевтического ингредиента (ингредиентов), таких как ингибиторы, упомянутые в настоящем документе (например, ингибиторы PDE10A). Процентное содержание терапевтического ингредиента (ингредиентов), таких как ингибиторы, упомянутые в настоящем документе, в этих лекарственных формах/композициях, конечно, может варьироваться и может беспрепятственно составлять примерно от 2% до 60% по весу от единицы дозирования. Количество терапевтического ингредиента (ингредиентов), таких как ингибиторы, упомянутые в настоящем документе, в таких терапевтически полезных композициях приводится к достижению эффективной дозировки (т.е. терапевтически эффективного количества).

Возможно присутствие других различных материалов, действующих в качестве покрытий или модифицирующих физическую форму единицы дозирования.

Для парентерального введения фармацевтические формы включают стерильные водные растворы или взвеси и стерильные порошки для приготовления для немедленного приёма стерильных растворов или взвесей для инъекций. Растворы или суспензии этих активных ингибиторов могут быть приготовлены в воде для инъекций, при необходимости смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Взвеси также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах.

Соответственно, фармацевтический носитель (носители) может быть растворителем или дисперсионной средой, содержащей, например, воду, спирт (например, этанол), полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкие полиэтиленгликоли), их подходящие смеси и растительные масла и их комбинации. Во всех случаях форма должна быть стерильной и жидкой для введения с помощью шприца. Она должна быть стабильной в условиях изготовления и хранения. При нормальных условиях хранения и использования эти препараты содержат консервант, предотвращающий рост микроорганизмов.

В любом из предлагаемых способов лечения “терапевтически эффективное количество” означает количество ингибитора PDE10A, которое при введении субъекту для профилактического или терапевтического воздействия является достаточным для осуществления желаемого лечения (например, заболевания). “Терапевтически эффективное количество” будет варьироваться, например, в зависимости от

используемого ингибитора (ингибиторов), состояния заболевания и его тяжести, а также возраста, веса и т.д. субъекта, подлежащего лечению, как описано выше.

В любом из предлагаемых способов профилактики, управления течением и/или лечения воспалительных заболеваний кишечника у субъекта ингибитор PDE10A или его лекарственные формы, как описано выше, могут вводиться субъекту с использованием любого из доступных способов и путей, подходящих для приёма лекарственного средства, как описано в настоящем документе.

Ингибитор PDE10A или его лекарственная форма могут вводиться в однократной дозе или в нескольких дозах. Подходящая частота введения может составлять по меньшей мере один раз в день, через день, один раз в неделю, один раз в две, три или четыре недели, один раз в месяц, два месяца или один раз в три-шесть месяцев. Ингибитор PDE10A может вводиться в течение периода, по меньшей мере недели, по меньшей мере месяца, по меньшей мере от трех до шести месяцев, по меньшей мере одного, двух, трех, четырех или пяти лет или в течение заболевания, или в течение жизни субъекта.

Предпочтительно, субъект, упомянутый в любом из аспектов настоящего изобретения, является млекопитающим; предпочтительно человеком. Однако в объём изобретения входят как люди, так и животные. Для ветеринарных применений возраст животного измеряется по аналогии с человеком, используя для калибровки среднюю продолжительность жизни.

Ингибитор может быть создан искусственно. То есть этот процесс не происходит естественным путем. Ингибитор, однако, может представлять собой молекулу природного происхождения, концентрация и лекарственная форма которой в лекарственном средстве или фармацевтическом препарате позволяет использовать ее для профилактики, смягчения или лечения воспалительных заболеваний кишечника, тогда как в противном случае она не имела бы никакой или ограниченной эффективности.

В вариантах осуществления ингибитор состоит из малой молекулы. Малая молекула может быть любой подходящей органической молекулой, которая ингибирует PDE10A.

Ингибитор может содержать антитело или смесь антител. Такое антитело или антитела могут быть поликлональными или моноклональными.

Моноклональные антитела могут быть получены любым подходящим способом. Подходящие способы известны специалисту в данной области. Например, моноклональные антитела могут быть получены с использованием гибридной технологии, такой как слияние продуцирующих антитело клеток иммунизированных антигеном млекопитающих с миеломными клетками млекопитающих для получения линии гибридных клеток. Предпочтительно, линию гибридных клеток получают путём первой иммунизации млекопитающего иммунизирующим антигеном для получения иммунизированного млекопитающего. Подходящими иммунизирующими антигенами являются определённые выше. Млекопитающее может быть иммунизировано любым подходящим способом, таким как, например, внутривенная, подкожная, внутрисосудистая, внутримышечная или внутриселезёночная инъекция или пероральное введение. Предпочтительно, иммунизирующий антиген можно вводить в виде суспензии или раствора в буфере, таком как фосфатно-солевой буферный раствор (PBS), при необходимости с адъювантом, таким как полный адъювант Фрейнда. Может быть использовано любое подходящее млекопитающее, такое как, например, мыши, крысы, кролики, овцы или козы. Специалисту в данной области будет понятно, что млекопитающее обычно следует выбирать таким образом, чтобы оно было совместимо с миеломными клетками, используемыми на последующей стадии слияния клеток. Предпочтительно, иммунизирующий антиген вводят млекопитающему несколько раз, например 2, 3, 4 или более раз, с интервалами от 4 до 21 дня.

Как правило, антителопродуцирующими клетками иммунизированного млекопитающего могут быть клетки селезёнки. Предпочтительно, клетки селезёнки иммунизированного млекопитающего могут быть собраны и слиты с миеломными клетками млекопитающих. Миеломные клетки млекопитающих могут быть получены из любого подходящего источника, такого как, например, мыши, крысы или кролики. Предпочтительно, миеломные клетки млекопитающих могут происходить из того же млекопитающего, что и иммунизированное иммунизирующим антигеном млекопитающее. Предпочтительно, миеломные клетки могут быть получены от мышей. Предпочтительно, миеломные клетки млекопитающих выбирают таким образом, чтобы они обладали дефицитом гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (HGPRT⁻) и/или дефицитом тимидинкиназы (TK⁻). Например, миеломные клетки млекопитающих могут быть клетками мыши P3/NS1/1-Aq4-1. Клетки селезёнки могут быть слиты с миеломными клетками млекопитающих любым подходящим способом. Подходящие способы известны специалисту в данной области. Например, клетки селезёнки могут быть слиты

с миеломными клетками млекопитающих с помощью электрофузии, при необходимости в присутствии промотора слияния, такого как, например, полиэтиленгликоль (PEG) или вирус Сендай (HVJ). Предпочтительно клетки селезёнки и миеломные клетки млекопитающих могут быть смешаны в соотношении от 1:1 до 10:1.

Как правило, слившиеся клетки могут быть культивированы и подвергнуты скринингу для селективного получения гибридом. Слившиеся клетки можно культивировать в любой подходящей среде. Слившиеся клетки могут быть проверены на наличие гибридом любым подходящим способом. Подходящие способы известны специалисту в данной области. Например, слившиеся клетки могут быть проверены на наличие гибридом с использованием иммуноферментного анализа, такого как ферментный иммуносорбентный анализ (ELISA), радиоиммунологический анализ (RIA) или резонанс поверхностных плазмонов (SPR). Предпочтительно, слившиеся клетки могут быть проверены на наличие гибридом с использованием ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA). Специалисту в данной области будет понятно, что обычно скринингу подвергается надосадочная жидкость культуры слившихся клеток. Предпочтительно, слившиеся клетки могут быть проверены на наличие гибридом путём скрининга на связывание с PDE10A. Более предпочтительно, слившиеся клетки могут быть проверены на наличие гибридом путём скрининга на связывание с PDE10A с использованием ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA).

Моноклональные антитела, продуцируемые культивируемыми гибридомами, могут быть получены любым подходящим способом. Подходящие способы известны специалисту в данной области. Например, моноклональные антитела, продуцируемые культивируемыми гибридомами, могут быть получены центрифугированием надосадочной жидкости культуры.

В некоторых альтернативных вариантах осуществления, когда моноклональные антитела продуцируются путём культивирования полученных гибридом в брюшных полостях подходящего млекопитающего, такого как, например, мышь, полученные гибридомы могут быть внутрибрюшинно введены млекопитающему, такому как, например, мышь. Моноклональные антитела, продуцируемые культурой в брюшных полостях подходящего млекопитающего, такого как, например, мышь, затем могут быть получены путём сбора жидкости в брюшной полости.

Моноклональные антитела, полученные путём культивирования полученных гибридом в подходящей среде или в брюшных полостях подходящего млекопитающего, такого как,

например, мышь, могут быть использованы непосредственно или могут быть очищены. Предпочтительно моноклональные антитела могут быть очищены. Моноклональные антитела могут быть очищены любым подходящим способом. Подходящие способы известны специалисту в данной области. Например, моноклональные антитела могут быть очищены осаждением сульфатом аммония, ионообменной хроматографией или колонкой с антителами против IgG.

Если используются моноклональные антитела, которые связываются с PDE10A (или его лигандом), то такие антитела можно использовать в комбинации (или комбинировать) с низкомолекулярными ингибиторами PDE10A.

В определенных вариантах осуществления предлагаемое антитело может быть поликлональным. Поликлональные антитела могут быть получены любым подходящим способом. Подходящие способы известны специалисту в данной области. Например, поликлональные антитела могут быть получены путём иммунизации млекопитающего иммунизирующим антигеном, чтобы индуцировать выработку антител, специфичных к указанному иммунизирующему антигену. Подходящими иммунизирующими агентами являются определённые выше. Может быть использовано любое подходящее млекопитающее, такое как, например, мыши, крысы или кролики. Поликлональные антитела, продуцируемые иммунизированным млекопитающим, могут быть получены любым подходящим способом. Подходящие способы известны специалисту в данной области. Например, поликлональные антитела могут быть получены путём сбора сыворотки иммунизированного млекопитающего.

Поликлональные антитела, полученные путём иммунизации млекопитающего иммунизирующим антигеном и сбора сыворотки иммунизированного млекопитающего, могут быть использованы непосредственно или могут быть очищены. Предпочтительно моноклональные антитела могут быть очищены. Поликлональные антитела могут быть очищены любым подходящим способом. Подходящие способы известны специалисту в данной области. Например, поликлональные антитела могут быть очищены осаждением сульфатом аммония, ионообменной хроматографией или колонкой с антителами против IgG.

Поликлональные антитела могут быть проверены на предмет связывания с PDE10A с использованием любого подходящего способа. Подходящие способы известны специалисту в данной области. Например, поликлональные антитела могут быть проверены на связывание с PDE10A с использованием иммуноферментного анализа,

такого как ферментный иммуносорбентный анализ (ELISA), радиоиммунологический анализ (RIA) или резонанс поверхностных плазмонов (SPR). Предпочтительно, поликлональные антитела могут быть проверены на связывание с PDE10A с использованием ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA).

Предлагаемое антитело может быть любого подходящего изотипа. Предпочтительно, чтобы антитело имело изотип IgG. Во избежание сомнений, антитела изотипа IgG обычно содержат четыре пептидные цепи, из которых две являются тяжелыми цепями и две — лёгкими цепями, и имеют два участка антиген-связывающих фрагментов (Fab). Fab-участки содержат области, определяющие комплементарность (CDR), которые представляют собой часть антитела, связывающуюся с антигеном.

В то время как ингибитор или ингибиторы могут содержать агглютинирующее антитело или агглютинирующие антитела, они могут содержать фрагмент антитела или его модифицированную форму. Подходящие примеры агглютинирующих антител включают, помимо прочего, одновалентные или двухвалентные антитела. Подходящие примеры фрагментов антител включают, помимо прочего, Fab, F(ab')₂, Fv, Fab/c, имеющий один Fab и полный Fc, и одноцепочечный Fv (scFv), имеющий тяжелые (H) или легкие (L) цепи Fv, соединенные подходящим линкером. Могут быть использованы другие каркасные белки антител, такие как Нанотела RTM (эти конструкции, продаваемые Ablynx (Бельгия), содержат синтетический одиночный иммуноглобулиновый переменный тяжелый домен, полученный из антитела семейства верблюдовых (например, верблюда или ламы)), Доменные антитела (продаваемые Domantis (Бельгия), содержащие одиночный иммуноглобулиновый переменный тяжелый домен или иммуноглобулиновый переменный лёгкий домен с созревшей афинностью), UniBodies (продаваемые Genmab, UniBodies представляют собой полностью модифицированные человеческие IgG4 антитела, в которых удалена шарнирная область антитела), Трифункциональные антитела (моноклональные антитела с участками связывания для двух разных антигенов), Аффитела (продаваемые Affibody, Аффитела основаны на домене белка с 58-аминокислотным остатком, домене с тремя спиральными пучками, полученном из одного из IgG-связывающих доменов стафилококкового белка А), Антикалины (миметики антител, синтезированные из липокалинов человека, которые также могут быть отформатированы как белки двойного нацеливания, так называемые Дуокалины) или DARPin (Разработанные белки с анкириновым повтором) (которые являются ещё одним примером миметиков антител на основе повторяющихся белков, таких как анкирин или богатых лейцином повторяющихся белков, которые являются повсеместно связывающими молекулами).

В определенных вариантах антитело может быть оптимизировано или гуманизировано. "Оптимизированный" и подобные термины, используемые в настоящем документе, означают, что аминокислотная последовательность антитела адаптирована, например, путём мутации или модификации, включающей, например, гликозилирование, в целях пригодности для введения пациенту. "Гуманизированный" и подобные термины, используемые в настоящем документе, означают, что аминокислотная последовательность антитела адаптирована, например, путём мутации или модификации, включающей, например, гликозилирование, для уменьшения состава нечеловеческих аминокислотных последовательностей в антителе.

Гуманизированное антитело может быть частично гуманизированным или может быть по существу полностью гуманизированным. Под "частично гуманизированным" подразумевается, что часть аминокислотной последовательности антитела была адаптирована, например, путём мутации или модификации, включающей, например, гликозилирование, для приведения к подобию аминокислотной последовательности человеческого антитела. Частично гуманизированное антитело может быть частично гуманизировано на любом участке антитела. Предпочтительно, частично гуманизированное антитело может быть частично гуманизировано в одном или более из участков вариабельных антигенсвязывающих фрагментов (Fab) антитела. Под "по существу полностью гуманизированным" подразумевается, что по существу вся аминокислотная последовательность антитела была адаптирована, например, путём мутации или модификации, включающей, например, гликозилирование, для приведения к подобию аминокислотной последовательности человеческого антитела. Предпочтительно, чтобы антитело было по существу полностью гуманизированным.

Оптимизированное и/или гуманизированное антитело и производные могут быть получены любым подходящим способом. Подходящие способы известны специалисту в данной области. Например, оптимизированное и/или гуманизированное антитело и его производные могут быть получены с использованием технологии генной инженерии, химерных технологий, CDR-трансплантации или венирования.

В определенных вариантах осуществления, когда оптимизированное и/или гуманизированное антитело и его производные получают с использованием технологии генной инженерии, полинуклеотид, кодирующий антитело, может быть выделен и клонирован в вектор экспрессии для получения рекомбинантной плазмиды, трансформации организма-хозяина с полученными рекомбинантными плазмидами, культивирования трансформантов и вызова экспрессии полинуклеотида, кодирующего

антитела. Когда используется более одного полинуклеотида, каждый полинуклеотид может быть клонирован в одни и те же или разные векторы экспрессии. Любой подходящий организм-хозяин может быть трансформирован с помощью полученных рекомбинантных плазмид. Например, организм-хозяин может быть прокариотическим, таким как кишечная палочка, бациллы, включая *Bacillus subtilis* и энтеробактерии, включая *Salmonella typhimurium*, или эукариотическим, таким как дрожжи, включая *Saccharomyces cerevisiae*. Специалисту в данной области будет понятно, что стадия клонирования в вектор экспрессии для получения рекомбинантной плазмиды может быть выполнена с использованием стандартных методов в том же организме или в организме, отличном от организма-хозяина. Предпочтительно, стадия клонирования в вектор экспрессии для получения рекомбинантной плазмиды может быть выполнена с использованием стандартных методов в кишечной палочке.

Оптимизированное и/или гуманизированное антитело может связываться с любым подходящим антигеном. Предпочтительно оптимизированное и/или гуманизированное антитело связывается с PDE10A.

Антитело или смеси антител могут присутствовать в композиции в любом подходящем количестве. Предпочтительно, антитело может присутствовать в количестве примерно от 0,1 нанограмм (нг) до 100 микрограмм (мг), более предпочтительно примерно от 1 нг до 50 мг, наиболее предпочтительно примерно от 10 мг до 50 мг.

В других вариантах осуществления ингибитор или ингибиторы содержат пептид или его миметик пептида, или его С-концевой амидированный пептид.

Термины “пептид” и “пептиды” включают соединения, которые имеют аминокислотные остатки (H-Ca-[боковая цепь]), но которые могут быть соединены пептидными (-CO-NH-) или непептидными связями.

Пептиды могут быть синтезированы методом твердофазного пептидного синтеза Fmoc-полиамид. Реагенты для синтеза пептидов доступны в продаже.

Очистка пептидов может быть осуществлена с помощью любого из методов или их комбинации, таких как эксклюзионная хроматография размеров, ионообменная хроматография и (главным образом) обращённо-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография. Анализ пептидов может быть проведен с использованием тонкослойной хроматографии, обращённо-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии, анализа аминокислот после кислотного гидролиза и масс-

спектрометрического анализа с бомбардировкой ускоренными атомами (FAB).

Пептид может содержать по меньшей мере один D-аминокислотный остаток, такой как 1, 2 или 3, или 4, или 5, или 6, или 7, или 8 D-аминокислот. Как правило, предлагаемая композиция может содержать 0, 1, 2 или 3 D-аминокислоты. Присутствие D-аминокислот в предлагаемой композиции может быть полезным для предотвращения деградации соединения протеазами. Другие способы получения пептидов, устойчивых к протеолитической деградации, включают блокирование N- и/или C-концевых аминокислотных остатков. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления N- и/или C-концевые аминокислотные остатки блокируются. Подходящие способы блокирования включают ацетилирование N-конца или включение остатка пироглутамата на N-конце.

Пептид может быть пептидным аптамером. Пептидные аптамеры обычно состоят из коротких последовательностей длиной 5–20 аминокислотных остатков, которые могут связываться с определённой целевой молекулой.

Существует ряд различных подходов к разработке и синтезу пептидной композиции, не содержащей амидных связей. В одном подходе одна или более амидных связей заменяются по существу изотерическим образом различными химическими функциональными группами.

Ретро-инвертированные пептидомиметики, в которых пептидные связи обращены вспять, могут быть синтезированы способами, известными в данной области. Этот подход включает в себя создание псевдопептидов, содержащих изменения, затрагивающие остов, а не ориентацию боковых цепей. Ретро-инвертированные пептиды, которые содержат связи NH-CO вместо пептидных связей CO-NH, более устойчивы к протеолизу.

Пептид может быть линейным. Тем не менее может быть выгодно ввести циклический фрагмент в каркас на основе пептидов. Циклический фрагмент ограничивает конформационное пространство пептидной структуры, и это может привести к повышению эффективности. Дополнительным преимуществом этой стратегии является то, что введение циклический фрагмент в пептид может также привести к тому, что пептид будет иметь пониженную чувствительность к клеточным пептидазам.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пептид может быть присоединен к другому фрагменту молекулы. Удобные фрагменты, к которым пептид может быть

присоединен, включают полиэтиленгликоль (PEG) и пептидные последовательности, такие как TAT и antennapedia, которые усиливают доставку к клеткам.

Пэгилирование представляет собой способ, хорошо известный специалистам в данной области, в котором (пептид или другое соединение) модифицируют таким образом, что одна или более молекул полиэтиленгликоля (PEG) ковалентно присоединяются к боковой цепи одной или более аминокислот. Это один из наиболее важных методов структурной химии, изменяющих молекулы (MASC). Могут быть использованы другие методы MASC; такие методы могут улучшать фармакодинамические свойства соединения, например, продлевая его время полужизни в сыворотке крови *in vivo*. Конъюгат PEG-пептид образуется путём предварительной активации фрагмента PEG таким образом, чтобы он вступал в реакцию с предлагаемым соединением и соединялся с ним. Фрагменты PEG значительно различаются по молекулярной массе и конформации, причём ранние фрагменты (монофункциональные PEG; mPEG) являются линейными с молекулярной массой 12 кДа или менее, а более поздние фрагменты имеют повышенную молекулярную массу. PEG2, недавнее новшество в технологии PEG, включает соединение mPEG массой 30 кДа (или менее) с аминокислотой лизина (хотя пэгилирование может быть расширено до добавления PEG к другим аминокислотам), которая далее реагирует с образованием разветвленной структуры, которая ведет себя как линейный mPEG с гораздо большей молекулярной массой. Методы, которые могут быть использованы для ковалентного присоединения молекул PEG к пептидам. Потенциальные преимущества пэгилирования предлагаемого соединения включают снижение почечного клиренса, что для некоторых продуктов приводит к более длительной адсорбции после подкожного введения, а также к ограниченному распределению, что, возможно, приводит к более постоянным и устойчивым концентрациям в плазме и, следовательно, к повышению клинической эффективности. Дополнительные потенциальные преимущества включают пониженную иммуногенность лекарственного соединения и меньшую токсичность.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор или ингибиторы являются пропрепаратами пептида. Пропрепарат — это соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием молекулы, такой как белок. Специалист в этой области будет знаком с приготовлением пропрепаратов.

Пептид может быть пептидным миметиком. Пептидный миметик представляет собой органическое соединение, имеющее сходную геометрию и полярность с молекулами, определенными в настоящем документе, и которое выполняет по существу аналогичную

функцию. Миметиком может быть молекула, в которой NH-группы одного или более пептидных звеньев замещены группами CH_2 . Миметиком может быть молекула, в которой один или несколько аминокислотных остатков заменены арильной группой, такой как нафтильная группа.

В других вариантах осуществления ингибитор или ингибиторы содержат нуклеиновую кислоту, такую как одноцепочечная ДНК или РНК, которая способна связываться с PDE10A и ингибировать его. Предполагается, что те же мишени на PDE10A также пригодны для нацеливания с помощью пептидов, и пептидные аптамеры также будут пригодны для нацеливания с помощью РНК или модифицированных РНК-аптамеров. Могут быть предоставлены нуклеиновые кислоты, такие как одноцепочечные ДНК и РНК, которые связываются с экспрессией PDE10A и ингибируют её путём связывания с мРНК или ДНК. Как правило, нуклеиновые кислоты являются одноцепочечными и содержат от 100 до 5000 оснований.

Признаки, целочисленные значения, характеристики, соединения, молекулы, химические фрагменты или группы, описанные в сочетании с конкретным аспектом, воплощением или примером изобретения, следует понимать как применимые к любому другому аспекту, воплощению или примеру, описанному в настоящем документе, если только они не несовместимы с ними. Все признаки, раскрытые в настоящем описании изобретения (включая любые сопутствующие пункты формулы, реферат и фигуры), и/или все этапы любого способа или процесса, раскрытого таким образом, могут быть объединены в любую комбинацию, за исключением комбинаций, где по крайней мере некоторые из таких признаков и/или этапов являются взаимоисключающими. Изобретение не ограничивается деталями каких-либо вышеизложенных вариантов осуществления. Изобретение распространяется на любой новый признак или любую новую комбинацию признаков, раскрытых в настоящем описании (включая любые сопутствующие пункты формулы, реферат и чертежи), или на любую новую стадию или любую новую комбинацию стадий любого способа или процесса, раскрытых таким образом.

Подробное описание изобретения

Варианты осуществления изобретения описаны ниже, исключительно в качестве примера, со ссылкой на прилагаемые чертежи, на которых:

На Фиг. 1 представлены графики, показывающие экспрессию РНК PDE10A в нормальной ткани. Графики представляют базовую экспрессию генов PDE10A и GUCY2C

(гуанилатциклазы 2C) в здоровых образцах на основе данных GTEX, где ось X представляет ткань, ось Y представляет логарифмически преобразованную (по основанию 2) экспрессию;

На Фиг. 2 представлены вулканные диаграммы, показывающие дифференциальную экспрессию РНК PDE10A и GUCY2C. Вулканные диаграммы показывают дифференциальную экспрессию генов для выбранного сравнения, где ось X представляет логарифмически кратное изменение (FC), а ось Y представляет логарифмически преобразованное (по основанию 10) скорректированное значение p (FDR). Горизонтальная пунктирная линия представляет собой пороговое значение FDR=0,05, и значения выше пунктирной линии считаются значимыми. Значения справа от центральной оси указывают на повышение экспрессии, значения слева от центральной оси указывают на снижение экспрессии. Были использованы следующие наборы данных дифференциальной экспрессии OmicSoft: названия проектов OmicSoft по слизистой оболочке толстой кишки: GSE14580, GSE16879, GSE36807, GSE59071, GSE65114, GSE73661; названия проектов OmicSoft по толстой кишке: GSE10191, GSE10616, GSE6731, GSE9686;

Фиг. 3 представляет собой график, показывающий влияние ингибитора PDE10A PF-02545920 на изолированную активацию нейтрофилов человека в ответ на IL-8;

На Фиг. 4 представлены графики, показывающие, что PF-02545920 и TAK-063 ингибируют высвобождение воспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 в культурах ex-vivo образцов биопсии толстой кишки у пациентов с ЯК. А. Донор ЯК 1, В. Донор ЯК 2 (n=2; Среднее значение \pm среднеквадратическое отклонение), где Pred = преднизолон, Tofa = тофацитиниб;

На Фиг. 5 представлены графики, показывающие, что PF-02545920 и TAK-063 ингибируют высвобождение воспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 в ex-vivo культурах воспаленной ткани ЯК. А. Донор ЯК 1, В. Донор ЯК 2 (n=5; Среднее значение \pm среднеквадратическое отклонение; * p<0,05), где Pred = преднизолон, Tofa = тофацитиниб; и

На Фиг. 6 представлены графики, показывающие, что PF-02545920 (1 мкМ) ингибирует высвобождение воспалительного цитокина TNF α в ex-vivo культурах воспаленной ткани толстой кишки, полученных в результате хирургической резекции у пациентов с ЯК, невосприимчивых к лечению. А. Донор ЯК 1, В. Донор ЯК 2 (n=5; Среднее значение \pm среднеквадратическое отклонение; * p<0,05).

Пример 1

Оценка ингибитора PDE10A для использования при лечении язвенного колита

Для изучения роли PDE 10A при язвенном колите (ЯК) была использована база данных Genotype-Tissue Expression (GTEx) для изучения экспрессии РНК PDE10A в нормальных и пораженных тканях. Наряду с этим также оценивались уровни экспрессии гуанилатциклазы 2C (GUCY2C). GUCY2C — это фермент, который синтезирует цГМФ в ответ на эндогенные пептиды гуанилин и урогуанилин, а также термостабильный энтеротоксин *кишечной палочки*.

Как ранее описывалось в литературе, в нормальных тканях PDE10A экспрессируется на низких уровнях, за исключением головного мозга (как показано на Фиг. 1). Однако в слизистой оболочке толстой кишки и ткани толстой кишки у пациентов с язвенным колитом уровни экспрессии PDE10A были значительно повышены по сравнению нормальными контрольными данными (как показано на Фиг. 2). Это открытие, которое ранее не было описано в литературе, подчеркивает потенциальную нераскрытую роль PDE10A в патологии язвенного колита.

Было обнаружено, что GUCY2C специфически экспрессируется на высоких уровнях в толстой и тонкой кишках (как показано на Фиг. 1), что указывает на роль этого фермента в нормальном гомеостазе кишечника. При ЯК в слизистой оболочке толстой кишки и толстой кишке уровень GUCY2C был значительно снижен (как показано на Фиг. 2), что ранее описывалось в литературе.

Передача сигналов гуанилатциклазы-С и цГМФ подавляется при язвенном колите (*Brenna et al The guanylate cyclase-C signaling pathway is down-regulated in inflammatory bowel disease Scand J Gastroenterol. 2015;50(10):1241-52 ("Сигнальный путь гуанилатциклазы-С подавляется при воспалительных заболеваниях кишечника и гастроэнтероло")*), и снижение экспрессии гуанилатциклазы 2C, гуанилина и урогуанилина коррелирует с тяжестью от болезни. (*Lan et al. Expression of guanylate cyclase-C, guanylin, and uroguanylin is downregulated proportionally to the ulcerative colitis disease activity index Sci Rep. 2016; 6: 25034. Published online 2016 Apr 29. doi: 10.1038/srep25034 ("Экспрессия гуанилатциклазы-С, гуанилина и урогуанилина снижается пропорционально индексу активности болезни язвенного колита")*). Это говорит о том, что сниженная передача сигналов цГМФ играет определенную роль в патологии ЯК. Также было показано, что цГМФ в желудочно-кишечном тракте играет роль в секреции жидкости и электролитов, барьерной функции, воспалении и

пролиферации (Waldman et al, *Guanylate cyclase-C as a therapeutic target in gastrointestinal disorders.*, *Gut.* 2018 67(8):1543-1552 ("Гуанилатциклаза-С как терапевтическая мишень при желудочно-кишечных расстройствах")).

Хотя менее изучено в связи с воспалением, чем цАМФ, было показано, что снижение передачи сигналов цГМФ также усиливает воспаление в других системах (Ahluwalia et al, *Antiinflammatory activity of soluble guanylate cyclase: cGMP-dependent down-regulation of P-selectin expression and leukocyte recruitment.* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 101 (5): 1386-91 ("Противовоспалительная активность растворимой гуанилатциклазы: цГМФ-зависимая понижающая регуляция экспрессии P-селектина и рекрутирования лейкоцитов"); Rapôso et al, *Role of iNOS-NO-cGMP signaling in modulation of inflammatory and myelination processes.* *Brain Res Bull.* 2014 104:60-73 ("Роль передачи сигналов iNOS-NO-cGMP в модуляции процессов воспаления и миелинизации")).

В совокупности, при ЯК в слизистой оболочке толстой кишки и толстой кишке активность гидролиза цГМФ PDE10A была бы увеличена, а активность синтеза цГМФ гуанилатциклазой 2С была бы снижена, что привело бы к чистому снижению уровней цГМФ и передачи сигналов.

Затем были проведены эксперименты для оценки того, поможет ли ингибирование PDE10A низкомолекулярным ингибитором восстановить передачу сигналов цГМФ до нормального уровня и, следовательно, представляет собой полезное лечение язвенного колита.

Фармакологически активное соединение PF-02545920, селективное к PDE10A, оценивали в анализе активации нейтрофилов IL-8 *in vitro*. PF-02545920 дозозависимо ингибировало активацию нейтрофилов, индуцированную IL-8 (как показано на Фиг. 3). Это представляло интерес, поскольку роль PDE10A в функции нейтрофилов ранее не была описана, и дополнительно предполагалась роль PDE10A в модуляции воспаления, и что ингибитор PDE10A был бы пригоден в качестве терапевтического средства при воспалительных заболеваниях кишечника и, в частности при язвенном колите.

Терапевтический потенциал ингибиторов PDE10A для лечения язвенного колита был дополнительно оценён с использованием образцов ткани из воспаленной слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с язвенным колитом.

Эффект селективного ингибирования PDE10 был протестирован на воспаленной слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с язвенным колитом, взятых во время

обычной эндоскопии (Способ 1 подробно описан ниже). Эти образцы сохраняют фенотип заболевания в культуре *ex-vivo* и выделяют высокие базальные уровни воспалительных цитокинов. Было измерено влияние селективного ингибирования PDE10 на уровни воспалительных цитокинов IL-8 и IL-6, высвобождаемых из этих образцов тканей. И IL-6, и IL-8 являются ключевыми регуляторами патологии язвенного колита, и их уровни коррелируют с тяжестью заболевания (Waldner MJ et al., Master regulator of intestinal disease: IL-6 in chronic inflammation and cancer development. *Semin Immunol.* 2014 26(1), 75-9 ("Мастер регулятор кишечных заболеваний: IL-6 при хроническом воспалении и развитии рака"); Bernardo D et al, IL-6 promotes immune responses in human ulcerative colitis and induces a skin-homing phenotype in the dendritic cells and T-cells they stimulate. *Eur J Immunol.* 2012, 42(5), 1337-53 ("IL-6 способствует иммунным реакциям при язвенном колите человека и индуцирует фенотип, направленный на кожу, в дендритных клетках и Т-клетках, которые они стимулируют"); Pearl DS, Cytokine mucosal expression in ulcerative colitis, the relationship between cytokine release and disease activity. *J Crohns Colitis.* 2013, 7(6), 481-9 ("Экспрессия цитокинов в слизистой оболочке при язвенном колите, взаимосвязь между высвобождением цитокинов и активностью заболевания"))).

Структурно отличающиеся ингибиторы PDE10A PF-02545920 и TAK-063 были протестированы вместе с 2 положительными контрольными соединениями, стероидом преднизолоном и ингибитором янус-киназы тофацитинибом, в образцах биопсии толстой кишки у двух пациентов с язвенным колитом. Эти биопсии толстой кишки сохраняют воспалительный фенотип и выделяют высокие уровни воспалительных цитокинов в культуре *ex-vivo*. Селективное ингибирование PDE10A значительно снижало секретлируемые уровни IL-6 и IL-8 по сравнению с носителем ДМСО (Фиг. 4 и 5). Данное снижение было сопоставимо с тем, которое наблюдалось при положительном контроле. PF-02545920 был протестирован при концентрациях 0,1 мкМ и 1 мкМ. Испытанные дозы каждого ингибитора приводят к избирательному ингибированию PDE10A против других членов семейства PDE.

В изолированных биохимических анализах ферментов было показано, что PF-02545920 является высокоселективным ингибитором PDE10A с концентрацией полумаксимального ингибирования для PDE10A <5 нМ и концентрациями полумаксимального ингибирования для других членов семейства PDE >1 мкМ (Grauer SM et.al. Phosphodiesterase 10A inhibitor activity in preclinical models of the positive, cognitive, and negative symptoms of schizophrenia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009 331(2), 574-90 ("Активность ингибитора фосфодиэстеразы 10A в доклинических моделях

позитивных, когнитивных и негативных симптомов шизофрении"). Следовательно, при тестируемой концентрации 0,1 мкМ и 1 мкМ в анализе ткани ex-vivo PF-02545920 избирательно ингибирует PDE10A.

В изолированных биохимических анализах фермента было показано, что TAK-063 является высокоселективным ингибитором PDE10A с концентрацией полумаксимального ингибирования для PDE10A 0,3 нМ и концентрациями полумаксимального ингибирования для других членов семейства PDE >5 мкМ (Kunitomo J et al. Discovery of 1-[2-fluoro-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-methoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-one (TAK-063), a highly potent, selective, and orally active phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitor. J Med.Chem. 2014 57(22),9627-43 ("Открытие 1-[2-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]-5-метокси-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-4(1H)-он (TAK-063), высокоэффективного, селективного и перорально активного ингибитора фосфодиастеразы 10A (PDE10A)"). Следовательно, при тестируемой концентрации 1 мкМ в анализе ткани ex-vivo TAK-063 избирательно ингибирует PDE10A.

Эффект селективного ингибирования PDE10A был также протестирован на воспаленной слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с рефрактерным к фармакотерапевтическому лечению язвенным колитом, взятых во время операции по резекции толстой кишки (Способ 2 подробно описан ниже). Ингибитор PDE10A PF-02545920 (1 мкМ) был протестирован в образцах толстой кишки двух пациентов с язвенным колитом. Было измерено влияние селективного ингибирования PDE10A на уровни воспалительного цитокина TNF α , высвобождаемого из этих образцов ткани. TNF α является провоспалительным медиатором, который экспрессируется на высоких уровнях в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с ЯК и является мишенью для биологических препаратов против TNF α , которые продемонстрировали эффективность при лечении ЯК (Pugliese D. et al, Anti TNF- α therapy for ulcerative colitis: current status and prospects for the future., Expert Rev Clin Immunol. 2017 13(3):223-233 ("Терапия против TNF- α при неспецифическом колите: текущее состояние и перспективы"). Селективное ингибирование PDE10A значительно снижало секретлируемые уровни TNF α по сравнению с носителем ДМСО (Фиг. 6.)

Способность селективного ингибирования PDE10A значительно снижать уровни воспалительных цитокинов в слизистой оболочке толстой кишки пациентов с ЯК демонстрирует терапевтическую полезность ингибиторов PDE10A для лечения ЯК.

Способ 1

Ткань для биопсии была получена из воспаленной слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с язвенным колитом во время обычной эндоскопии. Культуры биопсии *ex-vivo* для анализа биомаркеров воспалительных цитокинов были обработаны, как описано ранее (Vossenkämper A. et al. A CD3-specific antibody reduces cytokine production and alters phosphoprotein profiles in intestinal tissues from patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2014, 147, 172–183 ("Специфическое к CD3 антитело снижает выработку цитокинов и изменяет профиль фосфопротеинов в тканях кишечника у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника")). Биоптаты инкубировали в культуре органов в течение 24 ч с добавлением соединений положительного контроля или специфического ингибитора PDE10A PF-02545920. Супернатанты, собранные в конце эксперимента, быстро замораживали и хранили при температуре -70°C . Для измерения цитокинов замороженные культуры супернатантов размораживали и анализировали на уровни воспалительных цитокинов с использованием наборов для анализа цитокинов Luminesx (R&D Systems) и анализатора R&D Systems MAGPIX®. Средние значения \pm среднеквадратичные отклонения были рассчитаны для уровней спонтанной продукции цитокинов, измеренных в супернатантах биопсийной культуры из каждой группы лечения.

Способ 2

Донорские образцы при язвенном колите были получены с полного этического согласия пациентов, перенесших терапевтическую резекцию в связи с язвенным колитом. Ткани помещали апикальной (слизистой) стороной вверх на фильтр Netwell. Затем биоптаты культивировали либо в контрольных средах, либо в средах, содержащих тестируемое соединение, в инкубаторе в условиях 37°C и высокой концентрации O_2 . Чтобы попытаться свести к минимуму вариации, биоптаты также культивировали в присутствии стимулирующего воспаление стафилококкового энтеротоксина В (SEB), чтобы способствовать нормализации уровней цитокинов. Примерно через 18 часов после начала культивирования отбирали образцы среды, добавляли ингибитор протеазы и хранили образцы при -80°C . Супернатанты впоследствии подвергали ИФА-анализу для определения цитокинов.

Пример 2

Примеры лекарственных форм и методов лечения язвенного колита

Ниже приведен ряд примеров лекарственных форм вместе с предлагаемыми режимами приёма. Следует понимать, что они приведены в иллюстративных целях и будут оптимизированы в ходе дальнейших экспериментов, которые могут включать клинические испытания. Для простоты лекарственные формы не предусматривают каких-либо неактивных компонентов (таких как фармацевтически приемлемые носители или вспомогательные вещества и т.д.).

Лекарственная форма 2А – ТАК-063 - Таблетка для приема внутрь для лечения язвенного колита

Активное вещество	Форма	мг	Доза
ТАК-063	Таблетка для приема внутри	20	Один раз в день

Лекарственная форма 2В – ТАК-063 - Таблетка для приема внутрь для лечения язвенного колита

Активное вещество	Форма	мг	Доза
ТАК-063	Таблетка для приема внутри	10	Один раз в день

Лекарственная форма 2С – Папаверин - Таблетка для приема внутрь для лечения язвенного колита

Активное вещество	Форма	мг	Доза
Папаверин	Таблетка для приема внутри	150	Два раза в день

Лекарственная форма 2D – PF-02545920 - Таблетка для приема внутрь для лечения язвенного колита

Активное вещество	Форма	мг	Доза
PF-02545920	Таблетка для приема внутри	20	Два раза в день

Лекарственная форма 2E – PF-02545920 - Таблетка для приема внутрь для лечения язвенного колита

Активное вещество	Форма	мг	Доза
PF-02545920	Таблетка для приема внутри	5	Два раза в день

Лекарственная форма 2F – PQ-10 – Внутривенная инъекция для лечения язвенного колита

Активное вещество	Форма	мг/кг	Доза
PQ-10	Внутривенная инъекция	0,1	Один раз в день

Лекарственная форма 2G – PQ-10 – Внутривенная инъекция для лечения язвенного колита

Активное вещество	Форма	мг/кг	Доза
PQ-10	Внутривенная инъекция	3	Один раз в день

Лекарственная форма 2H – PDM-042 – Внутривенная инъекция для лечения язвенного колита

Активное вещество	Форма	мг/кг	Доза
PDM-042	Внутривенная инъекция	0,1	Один раз в день

Лекарственная форма 2I – PDM-042 – Внутривенная инъекция для лечения язвенного колита

Активное вещество	Форма	мг/кг	Доза
PDM-042	Внутривенная инъекция	3	Один раз в день

Квалифицированному читателю будет очевидно, что вместо описанных выше также могут быть использованы альтернативные ингибиторы PDE10A. Терапевтически эффективные дозы, безусловно, зависят от активности и формата выбранного ингибитора.

Вышеописанные варианты осуществления не предназначены для ограничения объема защиты, предоставляемой формулой изобретения, а скорее для описания примеров того, как изобретение может быть применено на практике.

Формула

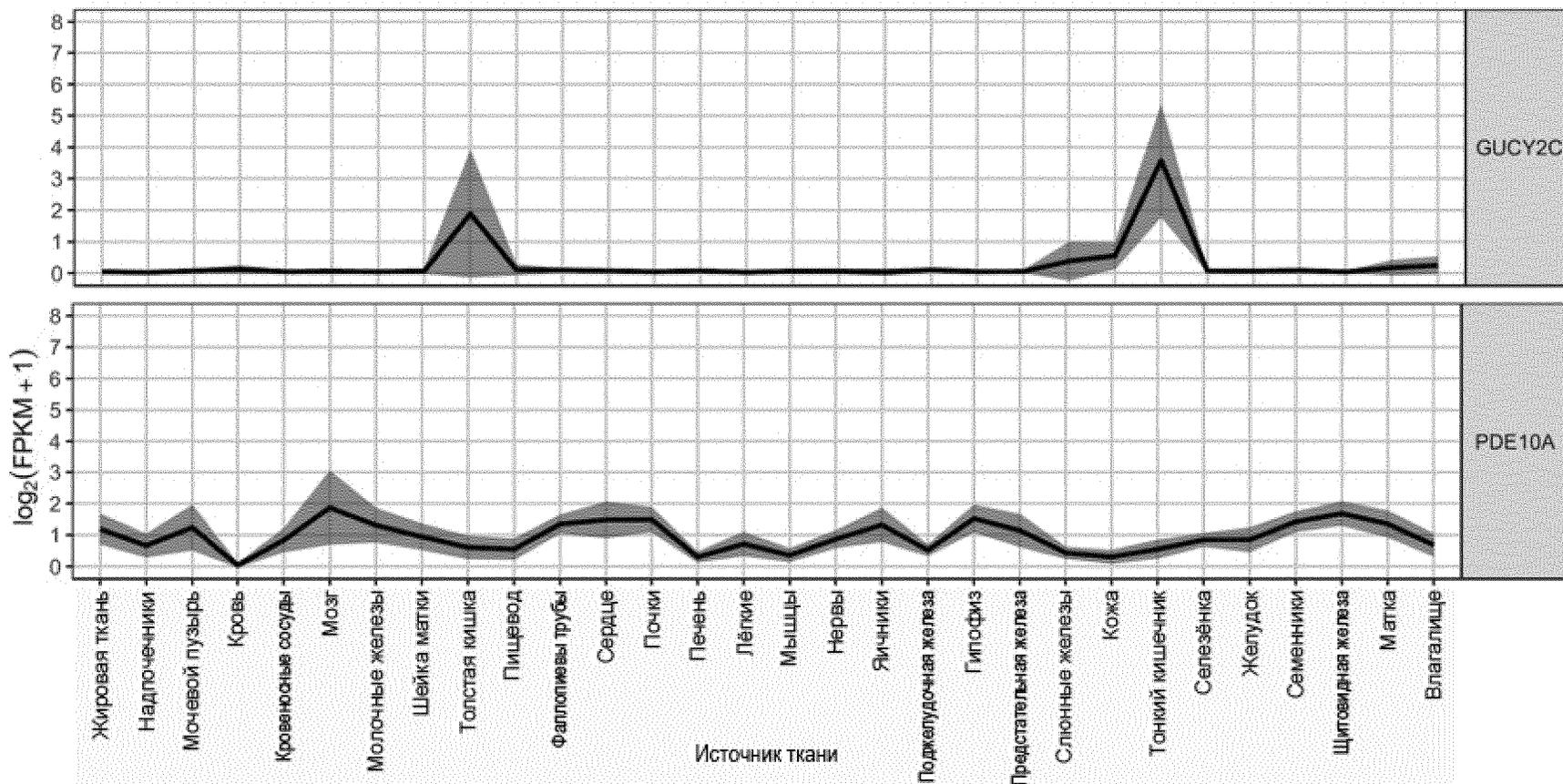
1. Композиция, содержащая ингибиторы PDE10A для профилактики, управления течением и/или лечения воспалительных заболеваний кишечника.
2. Композиция, согласно пункту 1 формулы, отличающаяся тем, что воспалительное заболевание кишечника представляет собой язвенный колит.
3. Композиция, согласно пункту 1 формулы, отличающаяся тем, что ингибитор PDE10A является селективным ингибитором PDE10A.
4. Композиция, согласно любому предыдущему пункту формулы, отличающаяся тем, что ингибитор PDE10A выбран из одного или более из следующих: PF-02545920, TAK-063, Папаверин, RG7203, JNJ-42314415, AMG-579, PQ-10, BMS-843496, PDM-042 и их производные.
5. Композиция согласно любому предыдущему пункту формулы, отличающаяся тем, что ингибитор PDE10A выбран из PF-02545920 или TAK-063.
6. Композиция согласно любому предыдущему пункту формулы, отличающаяся тем, что ингибитор PDE10A избирательно ингибирует гидролиз цГМФ против гидролиза цАМФ.
7. Композиция согласно любому предыдущему пункту формулы, отличающаяся тем, что предлагаемое управление течением и/или лечение воспалительных заболеваний кишечника включает усиление передачи сигналов цГМФ в ткани кишечника пациента.
8. Композиция согласно любому предыдущему пункту формулы, отличающаяся тем, что предлагаемое управление течением и/или лечение воспалительных заболеваний кишечника включает снижение уровней воспалительных цитокинов в ткани кишечника пациента.
9. Ингибитор PDE10A для применения в целях профилактики, управления течением и/или лечения воспалительных заболеваний кишечника.

10. Ингибитор, согласно пункту 9 формулы, отличающийся тем, что воспалительное заболевание кишечника представляет собой язвенный колит.
11. Ингибитор, согласно пункту 9 формулы, отличающийся тем, что ингибитор PDE10A является селективным ингибитором PDE10A.
12. Ингибитор, согласно любому из пунктов 9–11 формулы, отличающийся тем, что ингибитор PDE10A выбран из одного или более из следующих: PF-02545920, TAK-063, Папаверин, RG7203, JNJ-42314415, AMG-579, PQ-10, BMS-843496, PDM-042 и их производные.
13. Способ профилактики, управления течением и/или лечения воспалительных заболеваний кишечника, включающий введение ингибитора PDE10A индивидууму, нуждающемуся в такой профилактике, управлении течением и/или лечении.
14. Способ, согласно пункту 13 формулы, отличающийся тем, что воспалительное заболевание кишечника представляет собой язвенный колит.
15. Способ, согласно пунктам 13 или 14 формулы, отличающийся тем, что ингибитор PDE10A является селективным ингибитором PDE10A.
16. Способ, согласно любому из пунктов 13–15 формулы, отличающийся тем, что ингибитор PDE10A выбран из одного или более из следующих: PF-02545920, TAK-063, Папаверин, RG7203, JNJ-42314415, AMG-579, PQ-10, BMS-843496, PDM-042 и их производные.
17. Способ согласно любому из пунктов 13–16 формулы, отличающийся тем, что ингибитор PDE10A выбран из PF-02545920 или TAK-063.
18. Применение ингибитора PDE10A при изготовлении лекарственного средства для профилактики, управления течением и/или лечения воспалительного заболевания кишечника у пациента.
19. Применение, согласно пункту 18 формулы, отличающееся тем, что воспалительное заболевание кишечника представляет собой язвенный колит.

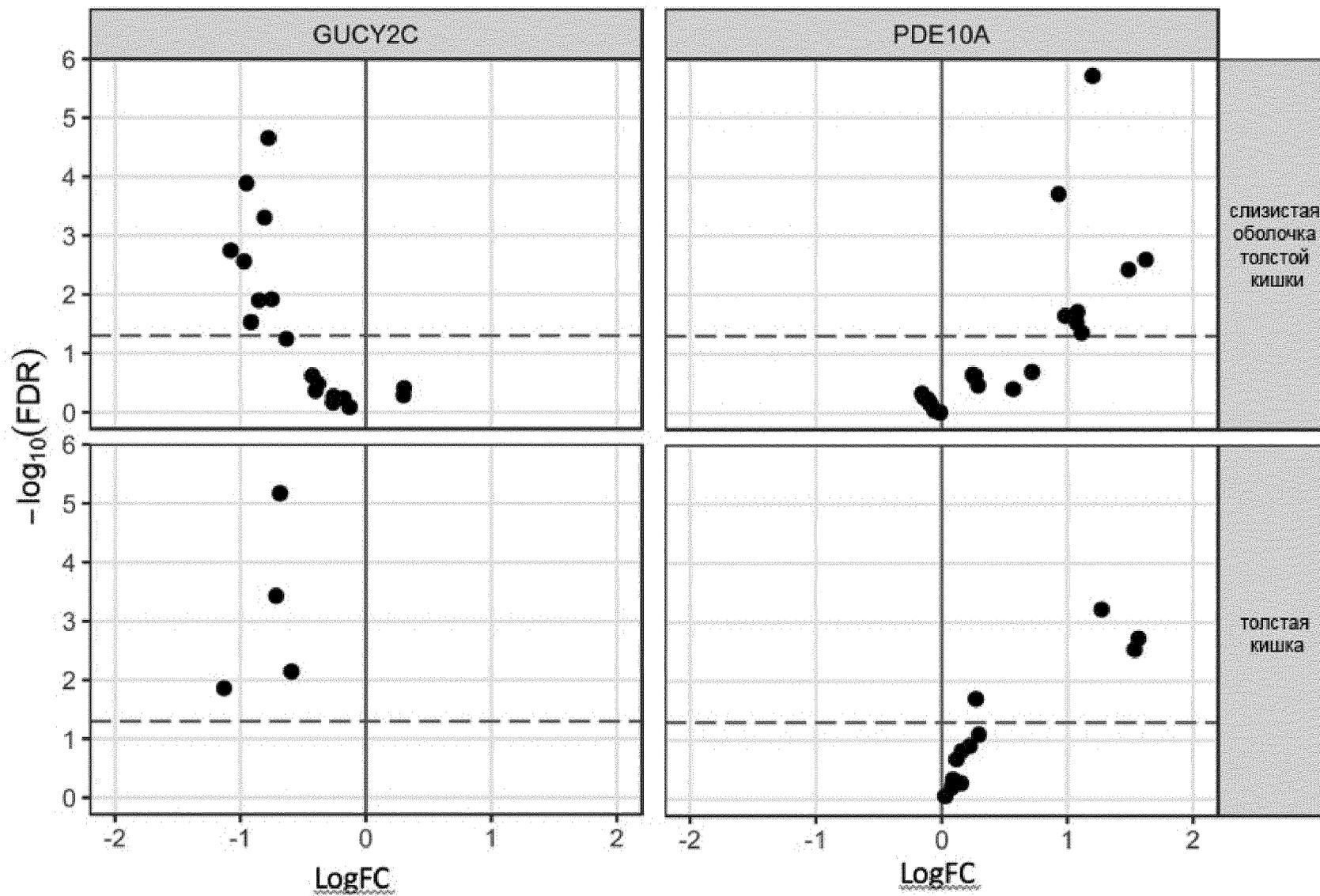
20. Применение, согласно пунктам 18 или 19 формулы, отличающееся тем, что ингибитор PDE10A является селективным ингибитором PDE10A.

21. Применение, согласно любому из пунктов 18–20 формулы, отличающееся тем, что ингибитор PDE10A выбран из одного или более из следующих: PF-02545920, TAK-063, Папаверин, RG7203, JNJ-42314415, AMG-579, PQ-10, BMS-843496, PDM-042 и их производные.

Фиг. 1



Фиг. 2

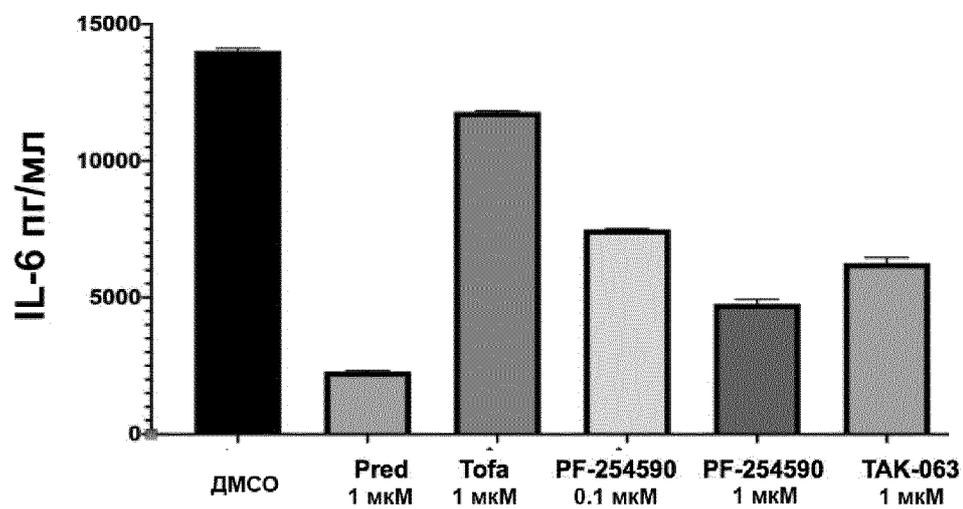


Фиг. 3

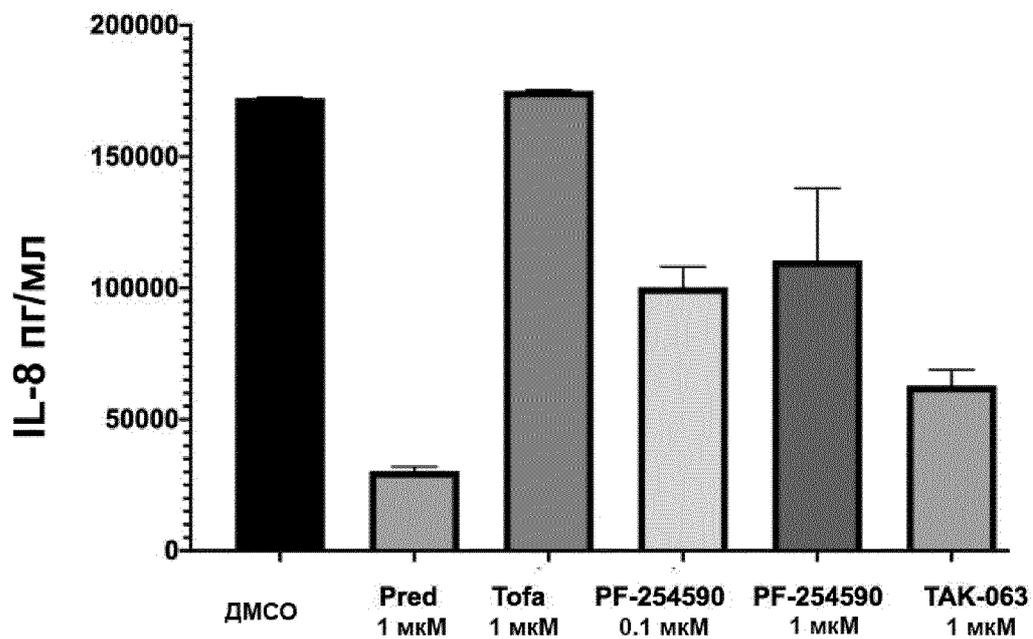


Фиг. 4

А.

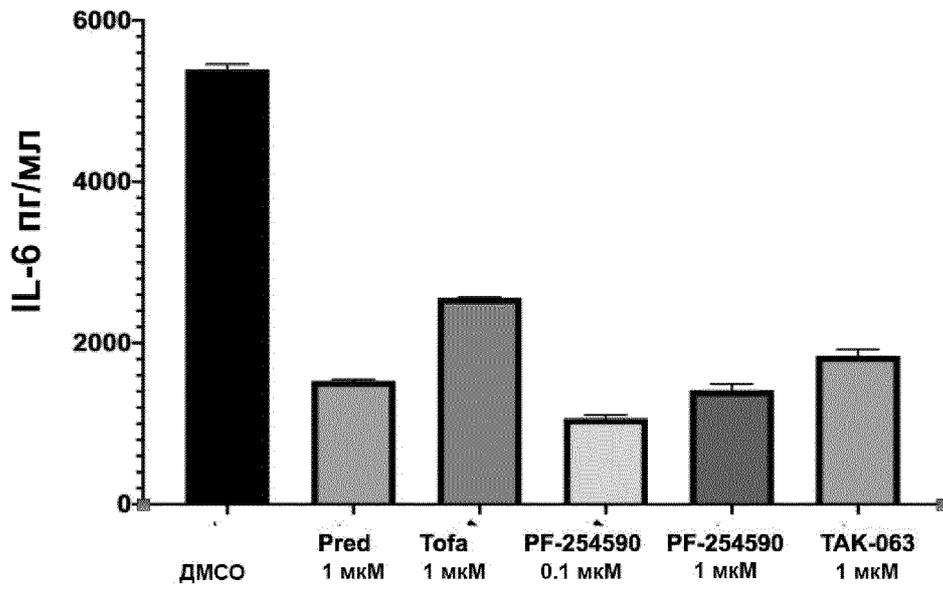


В.

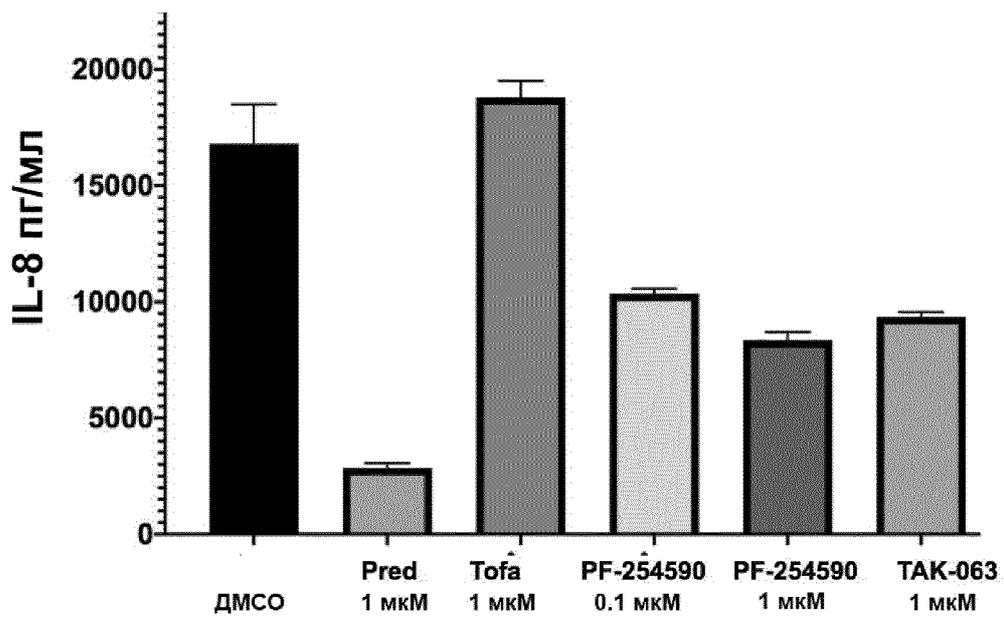


Фиг. 5

А.

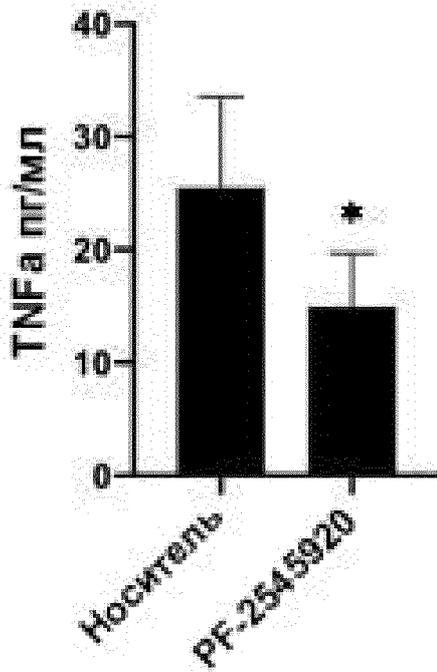


В.



Фиг. 6

А.



В.

