

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392120 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/5375* (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.01.28

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВА БЕГЛОСТИ РЕЧИ, НАЧИНАЮЩЕГОСЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

(31) 63/142,876; 63/196,902

(72) Изобретатель:

(32) 2021.01.28; 2021.06.04

Гарibaldi Джордж (CH)

(33) US

(74) Представитель:

(86) PCT/EP2022/052131

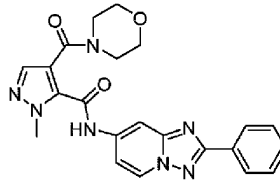
Медведев В.Н. (RU)

(87) WO 2022/162193 2022.08.04

(71) Заявитель:

НОЭМА ФАРМА АГ (CH)

(57) В изобретении предусмотрены способы лечения расстройства беглости речи, начинающегося в детском возрасте, (COFD) у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту композиций, содержащих ингибитор PDE10A. Также раскрыты способы лечения COFD у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту композиций, содержащих соединение формулы I, приведенной ниже:



202392120
A1

202392120
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578861EA/019

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВА БЕГЛОСТИ РЕЧИ, НАЧИНАЮЩЕГОСЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Уровень техники

Расстройство беглости речи, начинающееся в детском возрасте, (COFD; также известное как заикание или заикание в процессе развития или затрудненная речь) представляет собой расстройство речи, связанное с неврологическим развитием, которое включает частые и значительные проблемы с нормальной беглостью и потоком речи. COFD, обычно характеризующийся повторяющимися удлинениями, реверберацией или блоками звуков, слогов, фраз или слов, может привести к значительным вторичным эффектам, включая негативное самовосприятие и негативное восприятие другими, тревогу и иногда депрессию. Им страдают от 5% до 10% дошкольников и около 1% взрослых. (R. W. Sander, et al. American Family Physician, 2019, 100(9): 556-560).

В настоящее время нет одобренных фармакологических методов лечения COFD. Лечение расстройств включает логопедическое лечение, психотерапию и антипсихотические средства, но с ограниченной эффективностью. Антипсихотические средства часто используются не по прямому назначению и связаны с серьезными побочными эффектами.

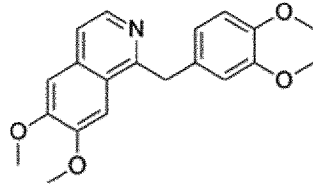
Таким образом, существует неудовлетворенная медицинская потребность в разработке новых способов, позволяющих эффективно лечить COFD без серьезных побочных эффектов.

Сущность

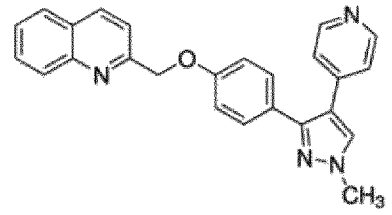
Настоящее изобретение относится, в одном аспекте, к способу лечения расстройства беглости речи, начинающегося в детском возрасте, (COFD), где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество ингибитора фосфодиэстеразы 10А (PDE10A) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом аспекте предложен способ лечения расстройства беглости речи, начинающегося в детском возрасте, (COFD), где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество ингибитора фосфодиэстеразы 10А (PDE10A) (например, соединения формулы I) или его фармацевтически приемлемой соли и соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли. Каждый из этих различных аспектов может быть описан более конкретно с помощью различных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, причем эти варианты осуществления могут быть в равной степени применимы к различным аспектам.

Примеры ингибитора PDE10A включают, но не ограничиваются ими, папаверин, PF-02545920 (также известный как MP-10), RO5545965, TAK-063, AMG 579 и THPP-1. Структуры этих ингибиторов PDE10A показаны ниже:

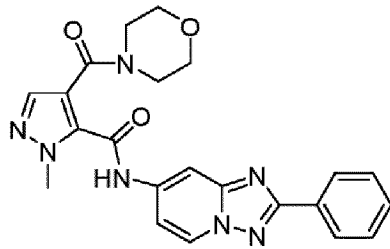
Папаверин



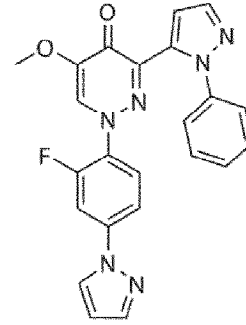
, PF-02545920



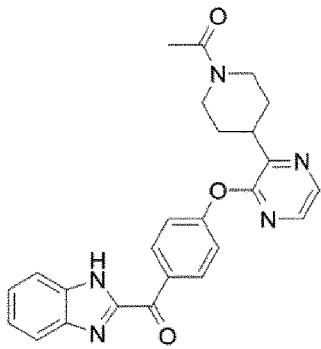
RO5545965



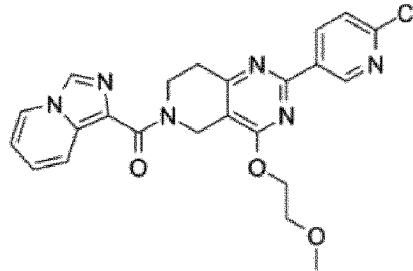
, TAK-063



, AMG 579

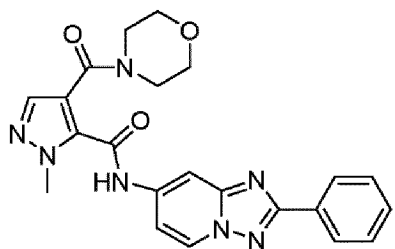


, THPP-1



В некоторых вариантах осуществления способ включает введение ингибитора PDE10A или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день. В некоторых вариантах осуществления способ включает пероральное введение ингибитора PDE10A или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение ингибитора PDE10A или его фармацевтически приемлемой соли в виде стандартной дозы.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения COFD, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество терапевтического агента или его фармацевтически приемлемой соли, где терапевтический агент представляет собой соединение формулы I (также обозначаемое в настоящем документе как RO5545965):



(I).

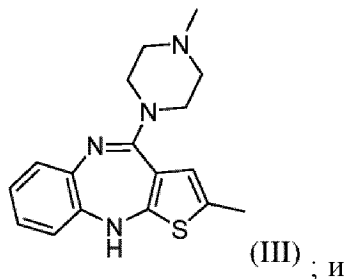
В еще одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения COFD, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество терапевтического агента или его фармацевтически приемлемой соли, где терапевтический агент представляет собой соединение формулы I (т.е., RO5545965), где соединение в виде свободного основания или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 5 мг до примерно 15 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент представляет собой соединение формулы I (т.е. RO5545965) в виде свободного основания или его фармацевтически приемлемую соль, которое вводят в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 15 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления, терапевтический агент представляет собой соединение формулы I (т.е. RO5545965) в виде свободного основания или его фармацевтически приемлемую соль, которое вводят в количестве примерно 2,5 мг, примерно 5,0 мг, примерно 10 мг или примерно 15 мг один раз в день.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ лечения COFD, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество кристаллического твердого вещества соединения вышеприведенной формулы I, где указанное кристаллическое твердое вещество имеет температуру начала плавления, определенную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), от примерно 210°C до примерно 214°C, и указанное введение включает введение субъекту кристаллического твердого вещества в количестве от примерно 5 мг до примерно 15 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество кристаллического твердого вещества соединения формулы I вводят в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 15 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество кристаллического твердого вещества соединения формулы I вводят в количестве примерно 2,5 мг, примерно 5,0 мг, примерно 10 мг или примерно 15 мг один раз в день.

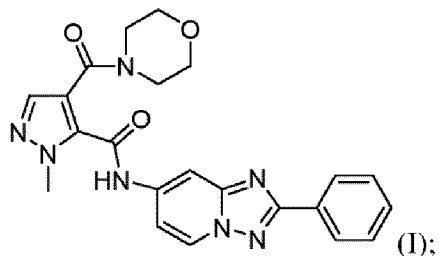
В некоторых вариантах осуществления указанное выше кристаллическое твердое вещество имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу, как показано на фиг. 1. В некоторых вариантах осуществления указанное выше кристаллическое твердое вещество имеет кривую ДСК, по существу, показанную на фиг.2.

Также в настоящем документе предложен способ лечения расстройства беглости речи, начинающегося в детском возрасте, (COFD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества:

соединения формулы III:



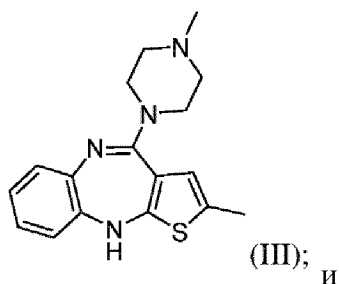
соединения формулы I:



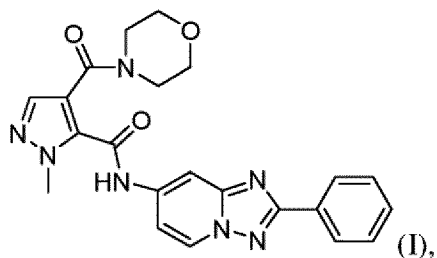
или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 5,0 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 5,0 мг до примерно 15 мг один раз в день.

Также в настоящем документе предложено соединение формулы III:



кристаллическое твердое вещество формулы I:



где указанное кристаллическое твердое вещество имеет температуру начала

плавления, определенную с помощью ДСК, от примерно 210°C до примерно 214°C; или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 5,0 мг один раз в день; и кристаллическое твердое вещество формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 5,0 мг до примерно 15 мг один раз в день.

Подробности одного или нескольких вариантов осуществления изобретения изложены в описании ниже. Другие признаки, цели и преимущества изобретения будут очевидны из фигур, описания и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

На фиг. 1 представлена типичная рентгеновская порошковая дифрактограмма кристаллического твердого вещества свободного основания соединения формулы I.

На фиг. 2 представлена типичная кривая ДСК кристаллического твердого вещества свободного основания соединения формулы I.

На фиг. 3 показан уровень глюкозы во время перорального глюкозотолерантного теста у крыс Sprague Dawley после острого лечения оланзапином (соединение формулы III) или галоперидолом.

На фиг. 4 показан уровень инсулина у крыс Sprague Dawley после пероральной глюкозной нагрузки (2 г/кг).

На фиг. 5 показан пероральный глюкозотолерантный тест и уровень глюкозы у крыс Sprague Dawley после острого лечения оланзапином (соединение формулы III) или галоперидолом.

На фиг. 6 показана масса тела и потребление пищи крысами Sprague Dawley во время лечения оланзапином (соединение формулы III) или RO5545965 (соединение формулы I).

На фиг. 7 показан пероральный глюкозотолерантный тест и уровень глюкозы у крыс Sprague Dawley после лечения средней длительности оланзапином (соединение формулы III), RO5545965 (соединение формулы I) или комбинацией оланзапина (соединение формулы III) и соединения формулы I.

На фиг. 8 показан уровень инсулина у крыс Sprague Dawley перед пероральным глюкозотолерантным тестом с оланзапином (соединение формулы III), RO5545965 (соединение формулы I) и комбинацией оланзапина (соединение формулы III) и соединения формулы I.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Как в целом описано в данном документе, настоящее изобретение предоставляет способы лечения COFD у субъекта, нуждающегося в этом. В настоящем описании также описано применение специфического ингибитора PDE10A RO5545965 для лечения COFD.

Определения

Для облегчения понимания настоящего изобретения ряд терминов и фраз определен ниже.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится данное изобретение. Аббревиатуры, используемые в настоящем документе, имеют свое обычное значение в области химии и биологии. Химические структуры и формулы, изложенные в настоящем документе, построены в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в области химии.

На протяжении всего описания, где композиции описываются как имеющие, включающие или содержащие определенные компоненты, или где процессы и способы описываются как имеющие, включающие или содержащие определенные стадии, предполагается, что, кроме того, существуют композиции по настоящему изобретению, которые состоят в основном из или состоят из перечисленных компонентов, и что существуют процессы и способы в соответствии с настоящим изобретением, которые в основном состоят из или состоят из перечисленных стадий процесса.

В заявке, когда об элементе или компоненте сказано, что он включен и/или выбран из списка перечисленных элементов или компонентов, следует понимать, что элемент или компонент может быть любым из перечисленных элементов или компонентов, или элемент или компонент может быть выбран из группы, состоящей из двух или более перечисленных элементов или компонентов.

Кроме того, следует понимать, что элементы и/или особенности композиции или способа, описанные в настоящем документе, могут комбинироваться различными способами без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения, в явном или подразумеваемом виде. Например, когда делается ссылка на конкретное соединение, это соединение можно использовать в различных вариантах осуществления композиций по настоящему изобретению и/или в способах по настоящему изобретению, если из контекста не следует иное. Другими словами, в пределах настоящей заявки варианты осуществления были описаны и представлены таким образом, чтобы обеспечить ясное и четкое изложение заявки, однако предполагается и будет понятно, что варианты осуществления могут быть различным образом объединены или разделены без отхода от настоящих принципов и изобретения (изобретений). Например, следует понимать, что все признаки, описанные и представленные в настоящем документе, могут быть применимы ко всем аспектам изобретения, описанным и представленным в настоящем документе.

Формы единственного числа используются в настоящем изобретении для обозначения одного или более чем одного (т.е. по меньшей мере одного) грамматического объекта предмета, за исключением случаев, когда контекст является несоответствующим. Например, «элемент» означает один элемент или более чем один элемент.

Термин «и/или» используется в настоящем описании изобретения для обозначения «и» или «или», если не указано иное.

Следует понимать, что выражение «по меньшей мере один из» включает индивидуально каждый из перечисленных объектов после выражения и различные

комбинации двух или более перечисленных объектов, если иное не следует из контекста и использования. Выражение «и/или» в связи с тремя или более перечисляемыми объектами следует понимать, как имеющее то же значение, если иное не следует из контекста.

Использование термина «включают», «включает», «включающие», «имеют», «имеет», «имеющий», «содержат», «содержит» или «содержащий», включая их грамматические эквиваленты, следует понимать в целом как неограничивающий и неограниченный, например, не исключающий дополнительные не указанные элементы или стадии, если иное специально не указано или не понимается из контекста.

Где термин «примерно» используется перед количественным значением, настоящее изобретение также включает само конкретное количественное значение, если специально не указано иное. Используемый в настоящем описании термин «примерно» относится к отклонению $\pm 10\%$ от номинального значения, если не указано иное или не следует из контекста. Например, термин «примерно 10 мг» означает 10 мг с отклонением $\pm 10\%$ от 10 мг, т.е. количество в диапазоне от 9 мг до 11 мг.

В различных местах настоящего описания переменные или параметры описываются в группах или в диапазонах. В частности, предполагается, что описание включает каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, целое число в диапазоне от 0 до 40 специально предназначено для отдельного описания 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 и 40, и целое число в диапазоне от 1 до 20 специально предназначено для отдельного описания 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20.

Использование любых и всех примеров или иллюстративной формы в настоящем документе, например, «такой как» или «включая», предназначено только для лучшей иллюстрации настоящего изобретения и не ограничивает объем изобретения, если не заявлено иное. Никакая формулировка в описании не должна толковаться как указывающая на какой-либо незаявленный элемент, как существенный для практического применения настоящего изобретения.

Как правило, если в композиции указан процент, то это процент по массе, если не указано иное. Кроме того, если переменная не сопровождается определением, то предыдущее определение переменной является приоритетным.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтическая композиция» или «фармацевтический состав» относится к комбинации активного агента с эксципиентом или носителем, инертным или активным, что делает композицию особенно подходящей для диагностического или терапевтического применения *in vivo* или *ex vivo*.

«Фармацевтически приемлемый» означает одобренный или одобряемый регулирующим органом федерального правительства или правительства штата, или соответствующим агентством в странах, отличных от США, или который указан в фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных и, более конкретно, у людей.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к любой соли кислой или основной группы, которая может присутствовать в соединении по настоящему изобретению (например, в соединении формулы (I)), причем эта соль совместима с фармацевтическим введением.

Как известно специалистам в данной области, «соли» соединений могут быть получены из неорганических или органических кислот и оснований. Примеры кислот включают, но не ограничиваются ими, хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную, перхлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, толуол-*p*-сульфоновую, винную, уксусную, лимонную, метансульфоновую, этансульфоновую, муравьиную, бензойную, малоновую, нафталин-2-сульфоновую и бензолсульфоновую кислоту. Другие кислоты, такие как щавелевая, хотя сами по себе не являются фармацевтически приемлемыми, могут быть использованы для получения солей, полезных в качестве промежуточных продуктов при получении соединений, описанных в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

Примеры оснований включают, но не ограничиваются ими, гидроксиды щелочных металлов (например, натрия и калия), гидроксиды щелочноземельных металлов (например, магния и кальция), аммиак и соединения формулы NW_4^+ , где W представляет собой C_{1-4} алкил, и тому подобное.

Примеры солей включают, но не ограничиваются ими, ацетат, адипат, альгинат, аспаргат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, fumarat, флюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат, ундеканоат, и тому подобное. Другие примеры солей включают анионы соединений по настоящему изобретению, соединенные с подходящим катионом, таким как Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , NH_4^+ и NW_4^+ (где может представлять собой C_{1-4} алкильную группу) и тому подобное.

Для терапевтического применения соли соединений по настоящему изобретению считаются фармацевтически приемлемыми. Однако соли кислот и оснований, не являющиеся фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к веществу, которое облегчает введение активного агента субъекту и/или его абсорбцию у субъекта, и может быть включено в композиции по настоящему изобретению, не вызывая значительного неблагоприятного токсикологического воздействия на пациента. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают воду, NaCl, нормальные солевые растворы, такие как фосфатно-

солевой буферный раствор, эмульсии (например, такие как эмульсии масло/вода или вода/масло), раствор Рингера с лактатом, нормальную сахарозу, нормальную глюкозу, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, скользящие вещества, покрытия, подсластители, ароматизаторы, растворы солей (например, раствор Рингера), спирты, масла, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, сложные эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидин и красители, и тому подобное. Такие препараты можно стерилизовать и, при желании, смешивать со вспомогательными агентами, такими как скользящие вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, соли, влияющие на осмотическое давление, буферы, красители и/или ароматические вещества и тому подобное, которые не оказывают вредного воздействия на соединения по настоящему изобретению при взаимодействии. Примеры эксципиентов см. Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA (1975).

«Субъект», которому предполагается введение, включает, но не ограничивается ими, человека (т.е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например, субъекта детского возраста (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодой взрослый, взрослый среднего возраста или пожилой взрослый)) и/или животное, отличное от человека, например, млекопитающее, такое как приматы (например, яванские макаки, макаки-резусы), крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, грызуны, кошки и/или собаки. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления субъектом является животное, отличное от человека.

Как используется в настоящем документе, «твердая лекарственная форма» означает фармацевтическую дозу(дозы) в твердой форме, например таблетки, капсулы, гранулы, порошки, саше, восстанавливаемые порошки, сухие порошки для ингаляторов и жевательные таблетки.

Используемый в настоящем документе термин «введение» означает пероральное введение, введение в виде суппозитория, местный контакт, внутривенное введение, парентеральное введение, внутрибрюшинное введение, внутримышечное введение, введение в очаг поражения, интратекальное введение, внутричерепное введение, интраназальное введение или подкожное введение, введение через слизистую оболочку (например, буккальное, подъязычное, назальное или чрескожное) или имплантация субъекту устройства с медленным высвобождением, например, мини-осмотического насоса. Парентеральное введение включает, например, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, внутрибрюшинное, внутрижелудочковое и внутричерепное введение. Другие способы доставки включают, но не ограничиваются ими, использование липосомальных лекарственных форм, внутривенное вливание, трансдермальные пластыри и тому подобное.

Под «совместным введением» подразумевается, что композицию, описанную в настоящем документе, вводят одновременно, непосредственно перед или сразу после

введения одного или нескольких дополнительных видов терапии (например, антагонист дофаминовых рецепторов, антипсихотическое средство или лечения развития нервной системы). Ингибитор PDE10A, описанный выше, или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту отдельно или совместно. Предполагается, что совместное введение включает одновременное или последовательное введение соединения по отдельности или в комбинации (более одного соединения или средства). Таким образом, при желании препараты также можно комбинировать с другими активными веществами (например, для снижения дофаминовой гиперактивности).

Используемый в настоящем документе термин «одновременное введение» конкретно не ограничивается и означает, что компоненты комбинированной терапии вводятся по существу одновременно, т.е. в виде смеси или в непосредственной последующей последовательности. Термин «последовательное введение», используемый в настоящем документе, конкретно не ограничивается и означает, что компоненты комбинированной терапии вводят не одновременно, а один за другим или группами, с определенным временным интервалом между ними.

Используемые в настоящем документе и если не указано иное, термины «лечить», «лечение» и «терапия» предполагают действие, которое происходит, когда субъект страдает от указанного заболевания, расстройства или состояния, которое уменьшает тяжесть заболевания, расстройства или состояния, или задерживает или замедляет прогрессирование заболевания, расстройства или состояния (например, «терапевтическое лечение»). Эффективное лечение субъекта происходит при достижении клинически благоприятного результата. Это может означать, например, полное или выраженное устранение симптомов расстройства, снижение частоты, тяжести и/или продолжительности симптомов или замедление прогрессирования расстройства. Таким образом, эффективное лечение может проявляться в виде уменьшения количества, продолжительности, частоты и/или интенсивности повторений, удлинений, запинок и перерывов в потоке речи, наблюдаемых у субъекта.

Фраза «терапевтически эффективное количество», используемая в настоящем документе, означает количество композиции (например, композиции, описанной в настоящем документе), или соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, которое является эффективным для получения некоторого желаемого терапевтического эффекта у субъекта.

Расстройство беглости речи, начинающееся в детском возрасте, (COFD), также называемое заиканием, логоневрозом или дисфемией, представляет собой коммуникативное расстройство, характеризующееся произвольными повторениями и удлинениями звуков, слогов, слов или фраз, а также произвольными молчаливыми паузами или ступорами, при которых человек, который заикается, не может произносить звуки. В некоторых вариантах осуществления введение композиции (например, композиции, описанной в настоящем документе) улучшает симптомы COFD.

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений, описанных

в настоящем документе, применимы для лечения речевых и языковых расстройств, включая расстройство экспрессивной речи, смешанное расстройство рецептивной-экспрессивной речи, фонологическое расстройство и неуточненное коммуникативное расстройство (DSM-IV).

Термин «заикание» охватывает широкий диапазон степени тяжести, охватывая едва заметные препятствия, которые в значительной степени являются несерьезными до тяжелых симптомов, которые эффективно препятствуют устному общению. Почти 70 млн. человек в мире страдают заиканием, среди которых четыре пятых составляют мужчины. Обычно у индивидуумов, которые всю жизнь страдают заиканием, характерно, что их симптомы значительно ухудшаются, когда они достигают 70-80-летнего возраста.

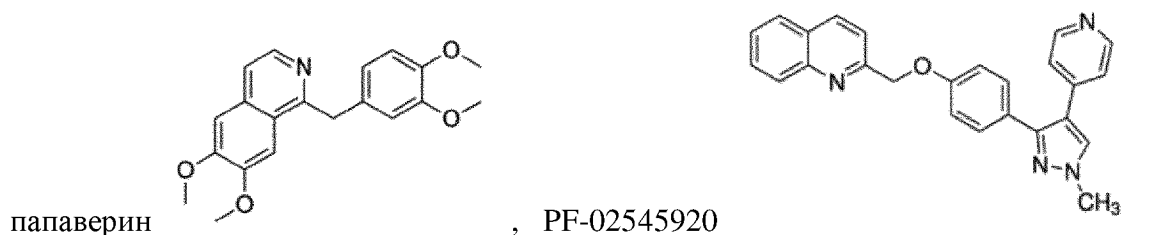
Влияние COFD на функционирование и эмоциональное состояние человека может быть очень серьезным. Это может быть страх перед необходимостью произносить определенные гласные или согласные звуки, страх быть пойманным заикающимся в социальных ситуациях, добровольная изоляция, тревога, стресс, стыд, низкая самооценка, возможность стать объектом травли (особенно у детей), необходимость использовать замены слов и переставлять слова в предложении, чтобы скрыть заикание, или чувство «потери контроля» во время речи. Симптомы COFD развиваются в возрасте от 2 до 7 лет, при этом от 80 до 90 процентов случаев развиваются к 6 годам. В то время как легкое заикание часто встречается у детей, которые учатся говорить, это поведение становится нарушением беглости речи, когда оно сохраняется с течением времени и вызывает у ребенка дистресс.

Ингибиторы фосфодиэстеразы

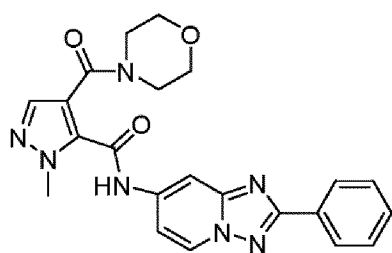
Фосфодиэстеразы представляют собой разнообразное семейство ферментов, которые гидролизуют циклические нуклеотиды и, таким образом, играют ключевую роль в регуляции внутриклеточных уровней вторичных мессенджеров циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению блокируют фермент фосфодиэстеразу, тем самым предотвращая активацию одного или нескольких внутриклеточных вторичных мессенджеров.

Соединение

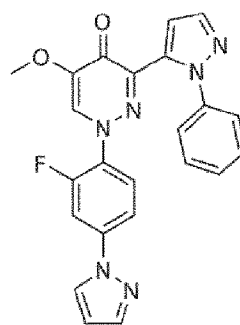
Как указано выше в разделе Сущность, ингибитор PDE10A, который можно использовать в способах по настоящему изобретению, может представлять собой одно из нижеследующих соединений или их фармацевтически приемлемую соль:



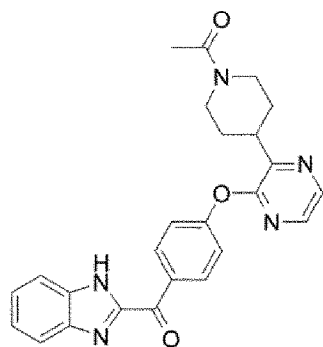
RO5545965



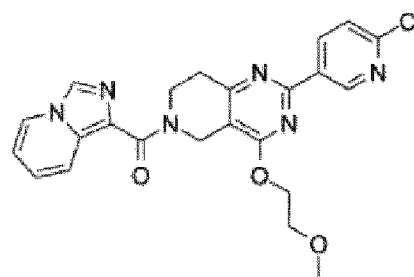
, TAK-063



AMG 579



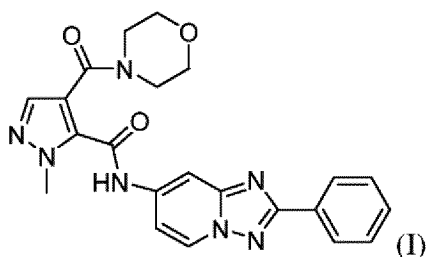
, THPP-1



Синтез перечисленных выше ингибиторов PDE10A может осуществляться по способам, известным в данной области. Например, способ химического синтеза соединения RO5545965 (включая приведенный в настоящем документе пример 1 ниже) описан в патенте США No. 8349824, который полностью включен в качестве ссылки.

Соединение формулы I, как показано ниже, представляет собой ингибитор фосфодиэстеразы 10A (PDE10A), также известный как RO5545965 с химическим названием 1-метил-4-(морфолин-4-карбонил)-N-(2-фенил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид.

Структура соединения формулы 1:



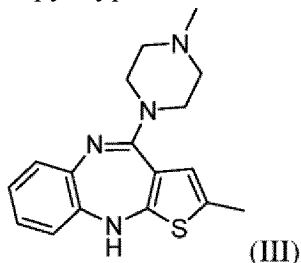
Термин «соединение формулы I» может также упоминаться как «Соединение 1» или «RO554965».

В различных вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I может представлять собой соль соединения формулы (I) с физиологически совместимыми минеральными кислотами, такими как хлористоводородная кислота, серная кислота, сернистая кислота или фосфорная кислота; или с органическими кислотами, такими как метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, уксусная кислота, молочная кислота, трифторуксусная

кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, янтарная кислота или салициловая кислота.

Соединение формулы III, как показано ниже, также известно как оланзапин или ZYPREXA с химическим названием 10H-тиено[2,3-b][1,5]бензодиазепин, 2-метил-4-(4-метил-1-пиперазинил)- или 2-метил-4-(4-метил-1-пиперазинил)-10H-тиено[2,3-b][1,5]бензодиазепин и номер CAS 132539-06-1.

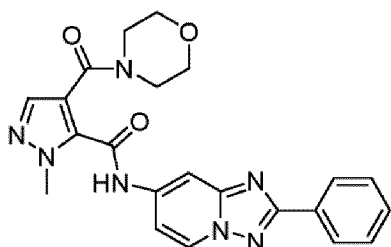
Структура соединения формулы III:



Термин «соединение формулы III» может также упоминаться как «соединение 3» или «оланзапин».

В различных вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения формулы III может представлять собой соль соединения формулы III с физиологически совместимыми минеральными кислотами, такими как хлористоводородная кислота, серная кислота, сернистая кислота или фосфорная кислота; или с органическими кислотами, такими как метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, уксусная кислота, молочная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, янтарная кислота или салициловая кислота.

Настоящее изобретение охватывает способ лечения COFD, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество терапевтического агента или его фармацевтически приемлемой соли, где терапевтический агент представляет собой соединение формулы I (также известное как RO5545965):

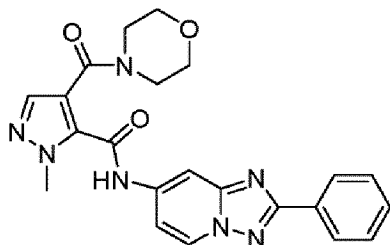


(I).

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 17 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 15 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в количестве от примерно 5 мг до

примерно 15 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент представляет собой соединение формулы I (т.е., RO5545965) в свободном основании или его фармацевтически приемлемую соль, которое вводят в количестве примерно 2,0 мг, примерно 2,5 мг, примерно 5,0 мг, примерно 10 мг или примерно 15 мг один раз в день.

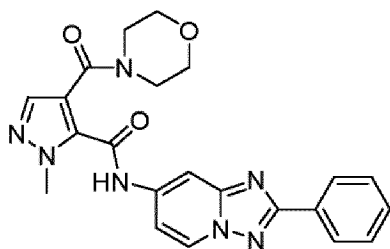
Настоящее изобретение также относится к способу лечения COFD, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество кристаллического твердого вещества соединения формулы I:



(I),

где указанное кристаллическое твердое вещество имеет температуру начала плавления, определенную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), от примерно 210°C до примерно 214°C (например, примерно 210°C, примерно 211°C, примерно 212°C, примерно 213°C или примерно 214°C), и указанное введение включает введение кристаллического твердого вещества в количестве от примерно 5 мг до примерно 15 мг один раз в день.

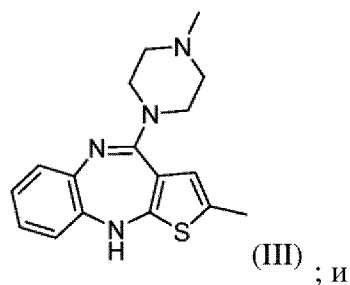
Настоящее изобретение также относится к способу лечения COFD, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество кристаллического твердого вещества соединения формулы I:



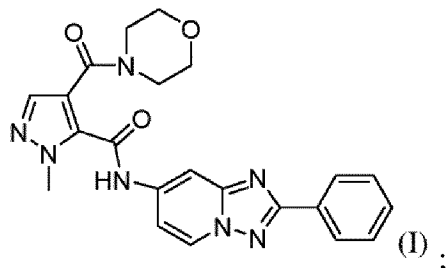
(I),

где указанное кристаллическое твердое вещество имеет температуру начала плавления, определенную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), от примерно 210°C до примерно 214°C (например, примерно 210°C, примерно 211°C, примерно 212°C, примерно 213°C или примерно 214°C), и указанное введение включает введение кристаллического твердого вещества в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 15 мг один раз в день.

Также в настоящем документе предложен способ лечения расстройства беглости речи, начинающегося в детском возрасте, (COFD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества: соединения формулы III:



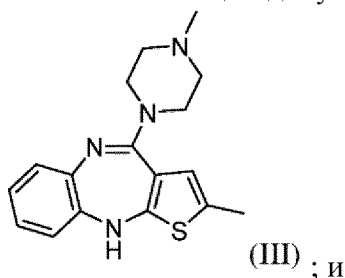
соединения формулы I:



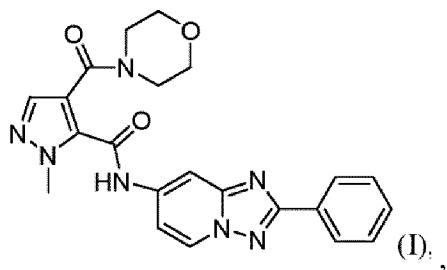
или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 5,0 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 5,0 мг до примерно 15 мг один раз в день.

Также в настоящем документе предложено соединение формулы III:



кристаллическое твердое вещество формулы I:



где указанное кристаллическое твердое вещество имеет температуру начала плавления, определенную с помощью ДСК, от примерно 210°C до примерно 214°C; или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

В некоторых вариантах осуществления вышеописанное кристаллическое твердое вещество свободного основания формулы I имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу показанную на фиг. 1.

В некоторых вариантах осуществления вышеописанное кристаллическое твердое

вещество свободного основания формулы I имеет ДСК, по существу показанную на фиг. 2.

Фармацевтические композиции

В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения COFD с использованием фармацевтической композиции, содержащей ингибитор PDE10A (например, соединение формулы I или RO5545965) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент, для лечения COFD у субъекта, нуждающегося в этом.

Как правило, ингибитор PDE10A, используемый в способе по данному изобретению, не влияет на резистентность к инсулину.

В различных вариантах осуществления способ предусматривает введение композиции, содержащей ингибитор PDE10A или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве единственного активного агента.

В различных вариантах осуществления способ предусматривает введение композиции, содержащей ингибитор PDE10A или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с другим терапевтически активным агентом.

В некоторых вариантах осуществления другой терапевтически активный агент представляет собой антагонист дофаминового рецептора.

В некоторых вариантах осуществления другой терапевтически активный агент представляет собой антагонист дофаминового рецептора D1 (DRD1). Типичным антагонистом DRD1 является экопипам.

В некоторых вариантах осуществления другой терапевтически активный агент представляет собой антагонист дофаминового рецептора D2 (DRD2). Примерами антагониста DRD2 являются оланзапин, рisperидон, луразидон или пимозид.

В различных вариантах осуществления количество ингибитора PDE10A (например, соединения формулы I, также известного как RO5545965) или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, может составлять от примерно 1 мг до примерно 100 мг, от примерно 2 мг до примерно 50 мг, от примерно 3 мг до примерно 20 мг, от примерно 5 мг до примерно 15 мг, от примерно 5 мг до примерно 10 мг или от примерно 2,5 мг до примерно 15 мг.

В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора PDE10A (например, соединения формулы I или RO5545965) или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, может составлять от примерно 1,0 мг до примерно 17 мг, от примерно 2,0 мг до примерно 16 мг, от примерно 2,5 мг до примерно 15 мг, от примерно 5,5 мг до примерно 15 мг, от примерно 6 мг до примерно 15 мг, от примерно 6,5 мг до примерно 15 мг, от примерно 7 мг до примерно 15 мг, от примерно 7,5 мг до примерно 15 мг, от примерно 8 мг до примерно 15 мг, от примерно 8,5 мг до примерно 15 мг, от примерно 9 мг до примерно 15 мг, от примерно 9,5 мг до примерно 15 мг, от примерно 10 мг до примерно 15 мг, от примерно 10,5 мг до примерно 15 мг, от примерно 11 мг до примерно 15 мг, от примерно 11,5 мг до примерно

15 мг, от примерно 12 мг до примерно 15 мг, от примерно 12,5 мг до примерно 15 мг, от примерно 13 мг до примерно 15 мг, от примерно 13,5 мг до примерно 15 мг или от примерно 14 мг до примерно 15 мг.

В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора PDE10A (например, соединения формулы I или RO5545965) или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, может составлять от примерно 5 мг до примерно 14,5 мг, от примерно 5 мг до примерно 14 мг, от примерно 5 мг до примерно 13,5 мг, от примерно 5 мг до примерно 13 мг, от примерно 5 мг до примерно 12,5 мг, от примерно 5 мг до примерно 12 мг, от примерно 5 мг до примерно 11,5 мг, от примерно 5 мг до примерно 11 мг, от примерно 5 мг до примерно 10,5 мг, от примерно 5 мг до примерно 10 мг, от примерно 5 мг до примерно 9,5 мг, от примерно 5 мг до примерно 9 мг, от примерно 5 мг до примерно 8,5 мг, от примерно 5 мг до примерно 8 мг, от примерно 5 мг до примерно 7,5 мг, от примерно 5 мг до примерно 7 мг, от примерно 5 мг до примерно 6,5 мг или от примерно 5 мг до примерно 6 мг.

В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора PDE10A (например, соединения формулы I или RO5545965) или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, может составлять от примерно 5 мг до примерно 15 мг (например, примерно 5 мг, примерно 5,5 мг, примерно 6 мг, примерно 6,5 мг, примерно 7 мг, примерно 7,5 мг, примерно 8 мг, примерно 8,5 мг, примерно 9 мг, примерно 9,5 мг, примерно 10 мг, примерно 10,5 мг, примерно 11 мг, примерно 11,5 мг, примерно 12 мг, примерно 12,5 мг, примерно 13 мг, примерно 13,5 мг, примерно 14 мг, примерно 14,5 мг или примерно 15 мг).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 100 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 5 мг до примерно 15 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления другой терапевтически активный агент вводят в количестве от примерно 0,1 мг до примерно 10 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления другой терапевтически активный агент вводят в количестве от примерно 0,5 мг до примерно 5 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 5 мг до примерно 15 мг один раз в день; и антагонист дофаминовых рецепторов вводят в количестве от примерно 0,5 мг до примерно 5 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE10A или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 5 мг до примерно 15 мг один раз в день; и соединение формулы III вводят в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 5,0 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления соединение

формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 5 мг до примерно 15 мг один раз в день; и соединение формулы III вводят в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 5,0 мг один раз в день.

В вариантах осуществления соединения формулы III или его фармацевтически приемлемую соль в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, может составлять от примерно 2,5 мг до примерно 5,0 мг (например, примерно 2,5 мг, примерно 2,6 мг, примерно 2,7 мг, примерно 2,8 мг, примерно 2,9 мг, примерно 3,0 мг, примерно 3,1 мг, примерно 3,2 мг, примерно 3,3 мг, примерно 3,4 мг, примерно 3,5 мг, примерно 3,6 мг, примерно 3,7 мг, примерно 3,8 мг, примерно 3,9 мг, примерно 4,0 мг, примерно 4,1 мг, примерно 4,2 мг, примерно 4,3 мг, примерно 4,4 мг, примерно 4,5 мг, примерно 4,6 мг, примерно 4,7 мг, примерно 4,8 мг, примерно 4,9 мг, примерно 5,0 мг).

В различных вариантах осуществления количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, может составлять от примерно 1,0 мг до примерно 17 мг. В различных вариантах осуществления количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, может составлять от примерно 2,5 мг до примерно 15 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, может составлять примерно 2,5 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, может составлять примерно 5,0 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, может составлять примерно 10 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, может составлять примерно 15 мг.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 15 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 2,5 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 5,0 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 10 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 15 мг один раз в день.

В различных вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, содержат терапевтически эффективное количество соединения формулы I в форме свободного основания.

В различных вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, содержат терапевтически эффективное количество фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I может представлять собой соль соединения формулы (I) с физиологически совместимыми минеральными кислотами, такими как хлористоводородная кислота, серная кислота, сернистая кислота или фосфорная кислота; или с органическими кислотами, такими как метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, уксусная кислота, молочная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, янтарная кислота или салициловая кислота.

Фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, можно вводить различными путями, включая, но не ограничиваясь ими, пероральное (энтеральное) введение, парентеральное (путем инъекции) введение, ректальное введение, трансдермальное введение, внутрикожное введение, интратекальное введение, подкожное (п/к) введение, внутривенное (в/в) введение, внутримышечное (в/м) введение и интраназальное введение. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, вводят перорально.

Фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, также можно вводить постоянно («длительное введение»). Длительное введение относится к введению соединения или его фармацевтической композиции в течение продолжительного периода времени, например, в течение 3 месяцев, 6 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 5 лет и т. д., или может продолжаться бессрочно, например, всю оставшуюся жизнь субъекта. В некоторых вариантах осуществления длительное введение предназначено для обеспечения постоянного уровня соединения в крови, например, в пределах терапевтического окна в течение длительного периода времени.

Фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть представлены в стандартных лекарственных формах для облегчения точного дозирования. Термин «стандартные лекарственные формы» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве стандартных доз для субъекта-человека и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного вещества, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим эксципиентом. В различных вариантах осуществления фармацевтические лекарственные формы, описанные в настоящем документе, можно вводить в виде стандартной дозы. Типичные стандартные

лекарственные формы включают предварительно заполненные, предварительно отмеренные ампулы или шприцы с жидкими композициями или пилюли, таблетки, капсулы и тому подобное в случае твердых композиций.

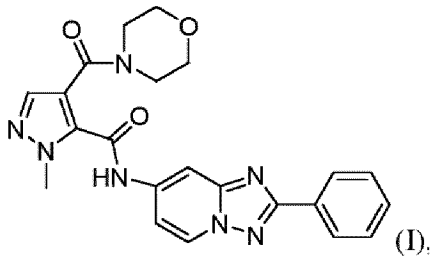
В различных вариантах осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, вводят пациенту в виде твердой лекарственной формы. В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма представляет собой капсулу. В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма представляет собой таблетку.

В различных вариантах осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, содержат соединение формулы I в качестве единственного активного агента, или в комбинации с другими активными агентами.

Хотя описания фармацевтических композиций, представленные в настоящем документе, в основном относятся к фармацевтическим композициям, которые подходят для введения человеку, специалисту в данной области будет понятно, что такие композиции обычно подходят для введения животным всех видов. Модификация фармацевтических композиций, подходящих для введения человеку, с целью сделать композиции подходящими для введения различным животным, хорошо изучена, и ветеринар-фармаколог с обычной квалификацией может разработать и/или осуществить такую модификацию с помощью обычных экспериментов. Общие рекомендации по составлению и/или получению фармацевтических композиций можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Способы применения и лечения

В одном аспекте в настоящем документе предложены способы лечения COFD у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество терапевтического агента или его фармацевтически приемлемой соли, где терапевтический агент представляет собой соединение формулы I:



В различных вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли включает введение композиции, содержащей количество соединения, как описано в настоящем документе, выше.

В различных вариантах осуществления, композиция включает соединение

формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в качестве единственного активного агента.

В различных вариантах осуществления композиция включает соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с другим активным агентом. В некоторых вариантах осуществления другой активный агент представляет собой антагонист дофаминового рецептора (например, антагонист D1 или антагонист D2).

В различных вариантах осуществления композиция содержит неактивные агенты, выбранные из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы, натрия гликолят крахмала, монопальмитата сахарозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, коллоидного диоксида кремния и стеарилфумарата натрия.

В различных вариантах осуществления введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в капсуле.

В различных вариантах осуществления оболочка капсулы состоит из желатина, диоксида титана, красного оксида железа и желтого оксида железа.

В различных вариантах осуществления капсула, описанная выше, содержит соединение формулы I (или RO5545965) или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 1 мг до примерно 100 мг, примерно 2 мг до примерно 50 мг, примерно 3 мг до примерно 20 мг или от примерно 5 мг до примерно 15 мг. В некоторых вариантах осуществления капсула, описанная выше, содержит соединение формулы I (или RO5545965) или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 5,5 мг до примерно 10 мг, от примерно 6 мг до примерно 10 мг, от примерно 6,5 мг до примерно 10 мг, от примерно 7 мг до примерно 10 мг, от примерно 7,5 мг до примерно 10 мг, от примерно 8 мг до примерно 10 мг, от примерно 8,5 мг до примерно 10 мг, от примерно 9 мг до примерно 10 мг, от примерно 5 мг до примерно 9,5 мг, от примерно 5 мг до примерно 9 мг, от примерно 5 мг до примерно 8,5 мг, от примерно 5 мг до примерно 8 мг, от примерно 5 мг до примерно 7,5 мг, от примерно 5 мг до примерно 7 мг, от примерно 5 мг до примерно 6,5 мг или от примерно 5 мг до примерно 6 мг.

В некоторых вариантах осуществления капсула, описанная выше, содержит соединение формулы I (или RO5545965) или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 5 мг до примерно 15 мг (например, примерно 5 мг, примерно 5,5 мг, примерно 6 мг, примерно 6,5 мг, примерно 7 мг, примерно 7,5 мг, примерно 8 мг, примерно 8,5 мг, примерно 9 мг, примерно 9,5 мг или примерно 10 мг).

В различных вариантах осуществления капсула, описанная выше, содержит соединение формулы I (или RO5545965) или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 1,0 мг до примерно 17 мг. В различных вариантах осуществления капсула, описанная выше, содержит соединение формулы I (или RO5545965) или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 15 мг. В некоторых вариантах осуществления капсула, описанная выше, содержит соединение формулы I (или RO5545965) или его фармацевтически приемлемую соль в количестве примерно 2,5 мг. В некоторых вариантах осуществления капсула, описанная выше,

содержит соединение формулы I (или RO5545965) или его фармацевтически приемлемую соль в количестве примерно 5,0 мг. В некоторых вариантах осуществления капсула, описанная выше, содержит соединение формулы I (или RO5545965) или его фармацевтически приемлемую соль в количестве примерно 10 мг.

В некоторых вариантах осуществления введение включает введение соединения формулы I (или RO5545965) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от примерно 5 мг до примерно 15 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления введение включает введение соединения формулы I (или RO5545965) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 15 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления введение включает введение соединения формулы I (или RO5545965) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве примерно 2,5 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления введение включает введение соединения формулы I (или RO5545965) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве примерно 5,0 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления введение включает введение соединения формулы I (или RO5545965) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве примерно 10 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления введение включает введение соединения формулы I (или RO5545965) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве примерно 15 мг один раз в день.

В различных вариантах осуществления введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в лекарственной форме с немедленным высвобождением.

В различных вариантах осуществления введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в лекарственной форме с замедленным высвобождением.

В различных вариантах осуществления введение сохраняет эффективность в течение дня.

В различных вариантах осуществления, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят один, два, три, четыре или пять раз в день. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день.

В различных вариантах осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

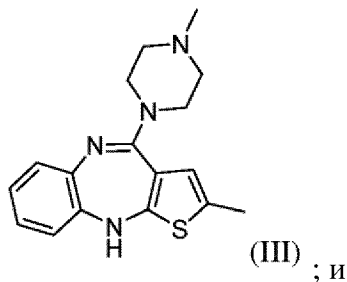
В различных вариантах осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде стандартной дозы.

В различных вариантах осуществления соединение формулы I вводят в виде свободного основания.

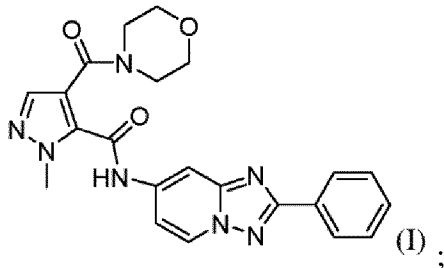
В различных вариантах осуществления соединение формулы I вводят в виде фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления

фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I может представлять собой соль соединения формулы (I) с физиологически совместимыми минеральными кислотами, такими как хлористоводородная кислота, серная кислота, сернистая кислота или фосфорная кислота; или с органическими кислотами, такими как метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, уксусная кислота, молочная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, янтарная кислота или салициловая кислота. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I вводят в кристаллической форме.

Также в настоящем документе предложен способ лечения расстройства беглости речи, начинающегося в детском возрасте, (COFD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества: соединения формулы III:



соединения формулы I:



или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В вариантах осуществления соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 500 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 500 мг один раз в день.

В вариантах осуществления соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 50 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 50 мг один раз в день.

В вариантах осуществления соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 30 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 500 мкг до примерно 20 мг один раз в день.

В вариантах осуществления соединение формулы III или его фармацевтически

приемлемую соль вводят в количестве от примерно 0,1 мг до примерно 10 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 20 мг один раз в день.

В вариантах осуществления соединения Формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от примерно 2,5 мг до примерно 5,0 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 5,0 мг до около 15 мг один раз в день.

В вариантах осуществления соединения формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 5,0 мг (например, примерно 2,5 мг, примерно 3,0 мг, примерно 3,5 мг, примерно 4,0 мг, примерно 4,5 мг, примерно 5,0 мг) один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 5,0 мг до примерно 15 мг (например, примерно 5,0 мг, примерно 6,0 мг, примерно 7,0 мг, примерно 8,0 мг, примерно 9,0 мг, примерно 10 мг, примерно 11 мг, примерно 12 мг, примерно 13 мг, примерно 14 мг, примерно 15 мг) один раз в день.

В вариантах осуществления соединения формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 6,0 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 4,0 мг до примерно 16 мг один раз в день. В вариантах осуществления соединения формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве примерно 2,5 мг, примерно 2,6 мг, примерно 2,7 мг, примерно 2,8 мг, примерно 2,9 мг, примерно 3,0 мг, примерно 3,1 мг, примерно 3,2 мг, примерно 3,3 мг, примерно 3,4 мг, примерно 3,5 мг, примерно 3,6 мг, примерно 3,7 мг, примерно 3,8 мг, примерно 3,9 мг, примерно 4,0 мг, примерно 4,1 мг, примерно 4,2 мг, примерно 4,3 мг, примерно 4,4 мг, примерно 4,5 мг, примерно 4,6 мг, примерно 4,7 мг, примерно 4,8 мг, примерно 4,9 мг, примерно 5,0 мг; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве примерно 5,0 мг, примерно 5,5 мг, примерно 6 мг, примерно 6,5 мг, примерно 7 мг, примерно 7,5 мг, примерно 8 мг, примерно 8,5 мг, примерно 9 мг, примерно 9,5 мг, примерно 10 мг, примерно 10,5 мг, примерно 11 мг, примерно 11,5 мг, примерно 12 мг, примерно 12,5 мг, примерно 13 мг, примерно 13,5 мг, примерно 14 мг, примерно 14,5 мг или примерно 15 мг.

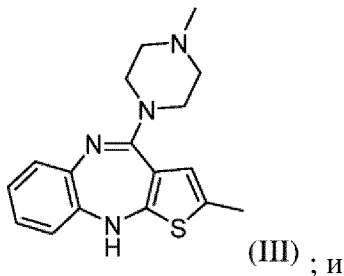
В вариантах осуществления соединения формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве примерно 1 мг, примерно 1,5 мг, примерно 2,0 мг, примерно 2,5 мг, примерно 3,0 мг, примерно 3,5 мг, примерно 4,0 мг, примерно 4,5 мг, примерно 5 мг, примерно 5,5 мг или примерно 6 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве примерно 4,0 мг, примерно 4,5 мг, примерно 5,0 мг, примерно 5,5 мг, примерно 6,0 мг, примерно 6,5 мг, примерно 7,0 мг, примерно 7,5 мг, примерно 8,0 мг, примерно 8,5 мг, примерно 9,0 мг, примерно 9,5 мг, примерно 10 мг, примерно 10,5 мг, примерно 11 мг, примерно 12 мг, примерно 12,5 мг, примерно 13 мг, примерно 13,5 мг, примерно 14 мг, примерно 14,5 мг,

примерно 15 мг, примерно 15,5 мг или примерно 16 мг один раз в день.

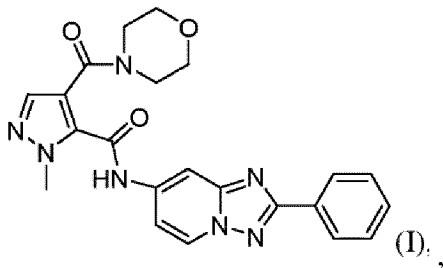
В вариантах осуществления соединение формулы I и соединение формулы III или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения вводят одновременно. В вариантах осуществления соединения формулы I и соединения формулы I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения вводят последовательно.

В вариантах осуществления соединения формулы III присутствует в одной лекарственной форме, а соединение формулы I присутствует в отдельной лекарственной форме. В вариантах осуществления соединения формулы III, соединения формулы I, или как соединения формулы III, так и соединения формулы I, или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, вводят внутривенно, внутримышечно или перорально. В вариантах осуществления соединения формулы III и соединения формулы I входят в состав композиции, где композиция представляет собой аэрозоль, порошок для ингаляций, лекарственную форму для инъекций, жидкость, твердое вещество, капсулу или таблетированную форму. В вариантах осуществления композиция дополнительно содержит агент, выбранный из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы, натрия гликолят крахмала, монопальмитата сахарозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, коллоидного диоксида кремния и стеарилфумарата натрия. В вариантах осуществления композиция дополнительно содержит добавку, выбранную из группы, состоящей из желатина, диоксида титана, красного оксида железа и желтого оксида железа.

Также в настоящем документе предложен способ лечения расстройства беглости речи, начинающегося в детском возрасте, (COFD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества: соединения соединения формулы III:



кристаллического твердого вещества формулы I:



где указанное кристаллическое твердое вещество имеет температуру начала плавления, определенную с помощью ДСК, от примерно 210°C до примерно 214°C; или

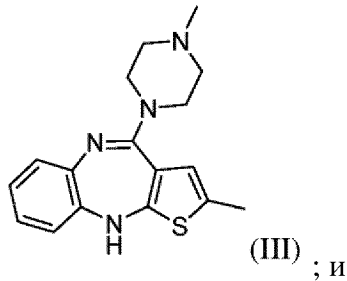
фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В некоторых вариантах осуществления, где соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 500 мг один раз в день; и кристаллическое твердое вещество формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 500 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 50 мг один раз в день; и кристаллическое твердое вещество формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 50 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 30 мг один раз в день; и кристаллическое твердое вещество формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 500 мкг до примерно 20 мг один раз в день. В вариантах осуществления соединения формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 5,0 мг один раз в день; и кристаллическое твердое вещество формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 5,0 мг до примерно 15 мг один раз в день. В вариантах осуществления соединения формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве примерно 1 мг, примерно 1,5 мг, примерно 2,0 мг, примерно 2,5 мг, примерно 3,0 мг, примерно 3,5 мг, примерно 4,0 мг, примерно 4,5 мг, примерно 5 мг, примерно 5,5 мг или примерно 6 мг один раз в день; и кристаллическое твердое вещество формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве примерно 4,0 мг, примерно 4,5 мг, примерно 5,0 мг, примерно 5,5 мг, примерно 6,0 мг, примерно 6,5 мг, примерно 7,0 мг, примерно 7,5 мг, примерно 8,0 мг, примерно 8,5 мг, примерно 9,0 мг, примерно 9,5 мг, примерно 10 мг, примерно 10,5 мг, примерно 11 мг, примерно 12 мг, примерно 12,5 мг, примерно 13 мг, примерно 13,5 мг, примерно 14 мг, примерно 14,5 мг, примерно 15 мг, примерно 15,5 мг или примерно 16 мг один раз в день.

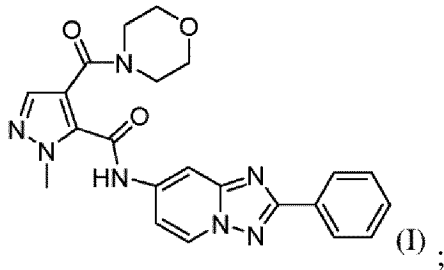
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III и кристаллическое твердое вещество формулы I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят последовательно. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III присутствует в одной лекарственной форме, а кристаллическое твердое вещество формулы I присутствует в отдельной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, твердое кристаллическое вещество формулы I, или как соединения формулы III, так и твердое кристаллическое вещество формулы I, или их фармацевтически приемлемую соль указанного соединения вводят внутривенно, внутримышечно или перорально. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III и кристаллическое твердое вещество формулы I входят в состав композиции, где

композиция представляет собой аэрозоль, порошок для ингаляций, лекарственную форму для инъекций, жидкость, твердое вещество, капсулу или таблетированную форму. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит агент, выбранный из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы, натрия гликолят крахмала, монопальмитата сахарозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, коллоидного диоксида кремния и стеарилфумарата натрия. В некоторых вариантах осуществления, композиция дополнительно содержит добавку, выбранную из группы, состоящей из желатина, диоксида титана, красного оксида железа и желтого оксида железа.

Также в настоящем документе предложен способ лечения расстройства беглости речи, начинающегося в детском возрасте, (COFD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы III:

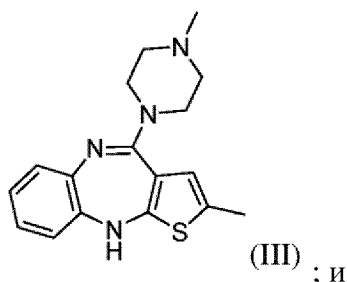


соединения формулы I:

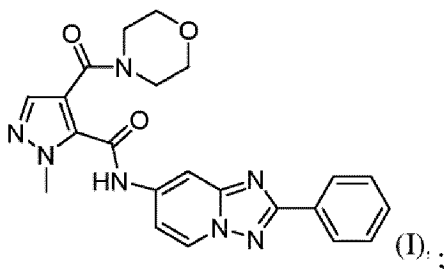


или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, где соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 5,0 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 5,0 мг до примерно 15 мг один раз в день.

Также в настоящем документе предложен способ лечения расстройства беглости речи, начинающегося в детском возрасте, (COFD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы III:



кристаллического твердого вещества формулы I:



или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, где соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 5,0 мг один раз в день; и кристаллическое твердое вещество формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 5,0 мг до примерно 15 мг один раз в день.

Без дальнейшего уточнения считается, что специалист в данной области может, основываясь на вышеприведенном описании, использовать настоящее изобретение в наиболее полной степени. Поэтому следующие конкретные примеры следует рассматривать только как иллюстративные и никоим образом не ограничивающие остальную часть изобретения.

ПРИМЕРЫ

Для того чтобы изобретение, описанное в настоящем документе, можно было понять более полно, приведены следующие примеры. Примеры, описанные в этой заявке, предлагаются для иллюстрации соединений, фармацевтических композиций и способов, представленных в настоящем документе, и никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие ее объем.

Пример 1: Синтез 1-метил-4-(морфолин-4-карбонил)-N-(2-фенил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (соединение формулы I) [см. патент США No. 8349824].

1. 1-метил-5-(2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илкарбамоил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота метиловый эфир

Стадия А - 1,2-диамино-4-бромпиридиний 2,4,6-триметилбензолсульфонат: к охлажденной суспензии О-(мезитилсульфонил)гидроксиламина (11,22 г, 52,1 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (130 мл) порциями добавляли 4-бромпиридин-2-амин (9,3 г, 52,1 ммоль, 1 экв.) (экзотермическая реакция, требуется некоторое охлаждение), получая белую суспензию. Через 1 час белую суспензию разбавляли диэтиловым эфиром (120 мл).

Белое твердое вещество собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением 1,2-диамино-4-бромпиридиний 2,4,6-триметилбензолсульфоната (16,74 г, 82,7%) в виде белых кристаллов. т.пл.: 176-180°C. MS: m/z=188,2, 190,2 (M+N+).

Стадия В - 7-бром-2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин: 1,2-диамино-4-бромпиридиний 2,4,6-триметилбензолсульфонат (15,6 г, 40,2 ммоль) в пиридине (106 мл) нагревали в течение ночи при 100°C с бензоилхлоридом (9,4 мл, 80 ммоль) с получением красно-коричневого раствора и через 2 часа коричневой суспензии. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток растирали в течение 2,5 часов в насыщенном водном растворе хлорида аммония (300 мл), при этом нейтрализуя до pH 6-7 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой (40 мл) и сушили с получением 7-бром-2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (6,78 г, 61,6%) в виде не совсем белого твердого вещества. т.пл.: 189-191°C. MS: m/z=276,1, 274,2 (M+N+).

Стадия С - (2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)карбаминовая кислота трет-бутиловый эфир: к продутой азотом суспензии 7-бром-2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (9 г, 32,8 ммоль) в диоксане (180 мл) добавляли последовательно трет-бутилкарбамат (4,71 г, 39,4 ммоль), трис(добензилиден-ацетон)дипалладий(0) (601 мг, 657 мкмоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (760 мг, 1,31 ммоль) и карбонат цезия (15 г, 46 ммоль). Затем коричневую смесь перемешивали в течение 22 часов при 100°C в атмосфере азота. Растворитель удаляли в вакууме и коричневый остаток распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали водой (3x120 мл) и насыщенным соевым раствором и сушили с сульфатом магния. Раствор концентрировали в вакууме примерно до 80 мл: кристаллизация. Суспензию перемешивали в течение 10 мин на бане со льдом, твердое вещество собирали фильтрованием, промывали небольшим количеством холодного этилацетата и сушили с получением (2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-карбаминовая кислота трет-бутилового эфира (7,09 г) в виде не совсем белого твердого вещества. Маточный раствор выпаривали и остаток (4,79 г) загружали на силикагель (16 г). Продукт выделяли с помощью хроматографии на картридже с силикагелем 120 г (элюент гептан/этилацетат 10-50%, 45 мин), получая второе вещество 1,748 г белого твердого вещества. т.пл.: 200-201°C. dec. MS: m/z=311,3 (M+N+). Общий выход: 86,7%.

Стадия D - 2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-иламин: суспензия (2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-карбаминовая кислота трет-бутиловый эфир (8,5 г, 27,4 ммоль) в хлористоводородной кислоте (6 н в диэтиловом эфире, 175 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Суспензию разбавляли при охлаждении водой (около 2 л) и этилацетатом, водный слой один раз промывали этилацетатом, подщелачивали 32% водным раствором гидроксида натрия и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили с сульфатом магния и растворитель удаляли в вакууме с получением 2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-

а)пиридин-7-иламина (5,52 г, 95,9%) в виде твердого вещества светло-розового цвета. т.пл.: 212-213°C. MS: m/z=211,2 (M+H+).

Стадия Е - 1-метил-5-(2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илкарбамоил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота метиловый эфир: раствор 2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-иламина (1,534 г, 7,3 ммоль), 4-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (1,61 г, 8,76 ммоль), пропилфосфонового ангидрида (50% в этилацетате, 10,7 мл, 18,2 ммоль) и диизопропилэтиламина (5,1 мл, 29,2 ммоль) в тетрагидрофуране (54 мл) перемешивали при 70°C в течение 1,25 ч с получением белой суспензии. Охлажденную суспензию выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (200 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и сушили с получением 1-метил-5-(2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илкарбамоил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота метилового эфира (2,596 г, 94,5%) в виде белого твердого вещества. т.пл.: 243-7°C. MS: m/z=377,2 (M+H+).

2. 1-Метил-5-(2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илкарбамоил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота

Белую суспензию 1-метил-5-(2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илкарбамоил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота метилового эфира (2,37 г, 6,3 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (291 мг, 6,93 ммоль) в метаноле (100 мл) и воде (20 мл) перемешивали в течение 1,25 ч при 70°C, с получением через 20 мин бесцветного раствора. Метанол удаляли в вакууме, остаток разбавляли водой и охлажденный водный раствор нейтрализовали 2н водной хлористоводородной кислотой (3,46 мл, 6,03 ммоль). Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением 1-метил-5-(2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илкарбамоил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (2,21 г, 97%) в виде белого твердого вещества. т.пл.: >300° С. MS: m/z=361,1 (M+H+).

3. 1-метил-4-(морфолин-4-карбонил)-N-(2-фенил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид

Смесь 1-метил-5-(2-фенил-[1,2,4]-триазоло[1,5-а]пиридин-7-илкарбамоил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (100 мг, 276 мкмоль), морфолина (240 мкл, 2,76 ммоль) и пропилфосфонового ангидрида (50% в этилацетате, 407 мкл, 690 мкмоль) в тетрагидрофуране (7 мл) перемешивали в течение 3 часов при 70°C. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили с сульфатом магния и выпаривали растворитель. Остаток (76 мг белой пены) растирали с диэтиловым эфиром и этилацетатом с получением 1-метил-4-(морфолин-4-карбонил)-N-(2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-1Н-пиразол-5-карбоксамид (53 мг, 44,5%) в виде белого твердого вещества. т.пл.: 203-207°C. MS: m/Z=432,4 (M+H").

Пример 2: Кристаллическая форма соединения формулы I

Получение кристаллической формы: Аморфную форму соединения формулы I перемешивали в воде или смеси 50% воды в метаноле при 65°C в течение 3 дней с

получением кристаллической формы свободного основания соединения формулы I. Кристаллическая форма является термодинамически стабильной, по меньшей мере, при температуре от 20°C до 60°C. Графики XRPD и ДСК были, по существу, такими, как показано на фиг. 1 и 2. Рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) может быть получена с помощью следующих протоколов, известных в данной области.

Точка плавления: Пик максимальной точки плавления (T_m) кристаллической формы определяли с помощью ДСК, которую проводили с использованием Mettler Toledo DSC 821e с Sample Robot TSO 801RO. Образец 2-5 мг помещали в AL-тигли 40 мкл с AL-прокалывающими крышками и образец нагревали со скоростью 10°C/мин от 25°C до 300°C. Получали температуры начала пика плавления кристаллов, начала пика, максимума пика и конца пика. ДСК показывает, что T_m кристаллической формы составляет 213,16°C.

Растворимость: Вышеуказанная кристаллическая форма показала очень низкую растворимость в водных растворах при pH > 3 (<0,004 мг/мл). Растворимость в искусственном желудочном соке (SGF), среде, имитирующей кишечную жидкость натощак, (FaSSIF) и среде, имитирующей кишечную жидкость после приема пищи, (FeSSIF) составляла 0,019 мг/мл, 0,006 мг/мл и 0,022 мг/мл соответственно. Растворимость увеличивается в 50-100 раз в присутствии поверхностно-активных веществ (например, Tween-80, додецилсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат или плуроник F68) и циклодекстринов; однако она все еще была довольно низкой. В целом, кристаллы показали плохую растворимость при температуре окружающей среды (22°C) не только в водных системах, но и в большинстве протестированных органических растворителей (<50 мг/мл).

Стабильность: Предварительное стресс-исследование кристаллической формы свободного основания соединения формулы I в условиях кислотного, основного, окислительного и фотолитического стресса было проведено для изучения жизнеспособности кристаллической формы в различных стрессовых условиях. Поскольку растворимость соединения формулы I в стандартном растворителе этаноле была низкой, этанол заменили N-метил-2-пирролидоном (NMP).

Определенное количество кристаллической формы свободного основания соединения формулы I (0,2-0,8 мг) отмеряли во флакон для ВЭЖХ 1,8 мл и хранили открытым (75% относительной влажности) или закрытым (окружающая среда) при указанной температуре и времени. После инкубации соединение растворяли в 1-1,5 мл NMP до конечной концентрации 0,2-0,5 мг/мл и подвергали UPLC-анализу (254 нм). Результаты по существу показаны в таблице 5 ниже. Данные показывают, что кристаллическая форма стабильна при различных температурах в твердом состоянии (<0,5% продуктов разложения), например, стабильна в течение по меньшей мере 4 недель при 40-60°C.

Таблица 5. Предварительная стабильность в твердом состоянии

Условия хранения	UPLC-анализ (площадь %)
------------------	-------------------------

	основного пика)
4 нед., 40°C	100
4 нед., 60°C	100
4 нед., 40°C, 75% относительной влажности	100
4 нед., комн. темп.	100
4 нед., 4°C	100
1ч, 80°C	100
1д, 80°C	100
8д, 80°C	100

Кристаллическая форма свободного основания соединения формулы I была стабильной до 8 дней в твердом состоянии при 80°C и в растворе при pH от 3 до pH 7 при комнатной температуре. При более высоком или более низком pH наблюдалась деградация. Кристаллическая форма была стабильной после воздействия света в твердом состоянии. В растворе она была стабильна при дневном свете и, в зависимости от времени, от умеренно стабильной до нестабильной в испытании действием солнечного света. Она также была стабильна к окислению в течение 1 дня, но показала некоторую чувствительность при длительном воздействии. Кристаллическая форма была совместима почти со всеми эксципиентами; однако выведение лекарственного средства в анализе CompaS сильно зависело от растворителя, используемого для экстракции.

В суспензионном носителе, используемом для исследований ФК, ФД и Тох (0,5% НРС/1% Tween 80), кристаллическая форма также была стабильной до 5 недель при комнатной температуре, с лишь незначительным ростом частиц и отсутствием образования гидратов. Для парентерального введения был разработан состав 30% клептозы (1,5 мг/мл, физиологическая осмоляльность, pH 6,2) со стабильностью по меньшей мере 4 недель при 40°C.

Пример 3: Исследование безопасности и эффективности соединения формулы I для лечения субъектов с COFD

1. Исследование А

Ниже представлено открытое многоцентровое 6-недельное проспективное исследование фазы IIa для оценки безопасности и эффективности соединения формулы I в диапазоне суточных доз от 5 мг до 15 мг у взрослых пациентов мужского пола с COFD.

План исследования

Ингибитор PDE10A	Соединение формулы I (т.е. соединение 1, RO5545965)
Дозирование	5-15 мг, один раз в день, перорально
Эффективность	Первичная: Статистически значимое улучшение по шкале тяжести заикания - четвертая редакция (SSI-4)
	Ключевая вторичная: Превосходная эффективность при

	самооценке заикания по оценке субъекта
	Вторичная: Высокий процент пациентов с освобождением от заикания
	Вторичная: улучшение функционирования пациента с использованием шкалы инвалидности Шихана (работа, социальная жизнь, семейная жизнь и домашние обязанности)
Безопасность	Менее 5% пациентов со значительным увеличением массы (более 7% по сравнению с исходным уровнем); Отсутствие или минимальный эффект на уровень глюкозы и липидов в крови
Критерии выбора	- Количество пациентов: 24 - Мужчины в возрасте от 18 до 50 лет - Соответствуют диагностическим критериям DSM-5 для COFD - Отсутствие пользы от существующей терапии

2. Исследование В

Ниже представлен план двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового проспективного исследования фазы IIb продолжительностью от шести до десяти недель для оценки эффективности и безопасности соединения формулы I (т.е. соединения 1, RO5545965), которое является ингибитором PDE10A, в суточной дозе от 2,5 мг до 15 мг для взрослых пациентов мужского пола с COFD. Конечная точка относится к первому посещению после последней дозы исследуемой композиции.

Общий план: После скрининга для подтверждения соответствия требованиям, на день -7, участники вступят в переменный вводный период применения плацебо продолжительностью до 5 недель. Начиная с основного визита (день 1), участники могут быть рандомизированы для двойного слепого плацебо-контролируемого лечения в параллельной группе соединением формулы I или плацебо, один раз в день. В течение первых 3 недель лечения после рандомизации участники будут получать возрастающие дозы соединения формулы I или двойное слепое увеличение дозы плацебо до тех пор, пока не будет достигнута их максимально переносимая доза. После этого участников будут поддерживать в этой дозе до тех пор, пока они не завершат в общей сложности 10-недельный период лечения.

Популяция: В исследовании примут участие примерно 67 участников мужского пола в возрасте от 18 до 50 лет, которые соответствуют критериям DSM-5 расстройства беглости речи, начинающегося в детском возрасте, (COFD) и нуждаются в фармакотерапии, а также имеют историю заикания в течение ≥ 2 лет с началом, соответствующим развитию, в возрасте до 8 лет. Предполагается, что 60 участников будут рандомизированы для получения соединения формулы I или плацебо.

Цели и конечные точки:

Цели	Конечные точки
ПЕРВИЧНАЯ	
<input type="checkbox"/> Оценить эффективность соединения формулы I на беглость речи у взрослых пациентов с COFD.	<input type="checkbox"/> Изменение от исходного уровня до конечной точки в подмножестве тяжести Maguire-Leal-Garibaldi Self-rated Stuttering Scale (MLGSSS).
ВТОРИЧНАЯ	
<input type="checkbox"/> Оценить эффект соединения формулы I на функциональные нарушения.	<input type="checkbox"/> Изменение от исходного уровня до конечной точки по шкале инвалидности Шихана (SDS).
<input type="checkbox"/> Оценить эффект соединения формулы I на тяжесть заболевания по оценке пациента.	<input type="checkbox"/> Общая оценка тяжести заболевания пациентом (PGI-S) в конечной точке.
<input type="checkbox"/> Оценить эффект соединения формулы I на тяжесть заболевания по оценке клинициста.	<input type="checkbox"/> Шкала общего клинического впечатления об изменении (CGI-C) в конечной точке.
<input type="checkbox"/> Оценка удовлетворенности пациента лечением соединением формулы I.	<input type="checkbox"/> Оценка по опроснику удовлетворенности приемом лекарств в конечной точке.
<input type="checkbox"/> Оценка эффекта соединения формулы I на изменение выраженности заикания.	<input type="checkbox"/> Изменение от исходного уровня до конечной точки показателя тяжести заикания, оцениваемого клиницистом-4.
БЕЗОПАСНОСТЬ	
<input type="checkbox"/> Оценка безопасности и переносимости соединения формулы I.	<input type="checkbox"/> Частота и тяжесть нежелательных явлений, а также оценка гематологических, клинических биохимических показателей и основных показателей жизнедеятельности.

Критерии исключения: Участники исключаются из исследования при наличии любого из следующих критериев:

Медицинские показания:

1. Заикание связано с известной неврологической причиной, например, инсультом и тому подобное.
2. Низкий IQ по мнению исследователя.
3. Пациенты с неконтролируемыми судорожными расстройствами.
4. Тяжелая черепно-мозговая травма или инсульт в анамнезе.
5. Пациенты, которые, по мнению исследователя, находятся в группе риска

суицида.

6. Известно, что тест на вирус иммунодефицита человека дал положительный результат.

7. Известный диагноз злоупотребления запрещенными веществами или зависимости по DSM-5.

8. Нестабильное заболевание или клинически значимые отклонения при скрининговых тестах/экзаменах.

9. Любые нестабильные медицинские состояния или текущие заболевания (например, врожденный порок сердца, аритмия или рак), которые, по мнению исследователя, подвергнут их риску серьезных нежелательных явлений во время данного исследования, как ожидается, будут прогрессировать в ходе исследования или помешают проведению оценки безопасности и эффективности.

Предшествующая/сопутствующая терапия:

10. Начало новой поведенческой терапии заикания в течение 10 недель до исходного уровня.

Опыт предшествующего/параллельного клинического исследования:

11. Участие в другом клиническом исследовании с введением IP за последние 30 дней.

12. Участники с известной гиперчувствительностью к соединению 1 или любому из эксципиентов продукта.

Диагностические оценки:

13. Положительный результат анализа мочи на наркотики на кокаин или безрецептурные опиаты.

Другие исключения:

14. Участие в планировании и/или проведении исследования (относится как к персоналу Ноета, так и к персоналу в исследовательском центре).

15. Решение исследователя о том, что участнику не следует участвовать в исследовании, если маловероятно, что участник будет соблюдать процедуры, ограничения и требования исследования.

16. Предыдущая рандомизация в настоящем исследовании.

Описание продукта:

Тип	Лекарственное средство
Лекарственная форма	Капсула
Концентрация(концентрации) стандартной дозы	2,5 мг, 5,0 мг и 10 мг
Уровень(уровни) дозировки	Один раз в день 2,5-15 мг
Путь введения	Перорально

Уровень дозы соединения формулы I будет медленно повышаться от начальной

дозы 2,5 мг до максимальной дозы 15 мг в соответствии с переносимостью, показанной отдельным участником.

Пример 4: Исследование эффектов соединения формулы III (оланзапин) и соединения формулы I (RO5545965) на толерантность к глюкозе (ОГТТ)

Было проведено три последовательных исследования для оценки эффектов оланзапина (соединение формулы III) и соединения формулы I (RO5545965) на толерантность к глюкозе.

Первой целью было проверить здоровую крысу в качестве прогностической модели для выявления метаболических побочных эффектов, индуцированных оланзапином (соединение формулы III). Исследование проводили на 10-недельных крысах-самцах линии SD, которых кормили обычным кормом. Глюкозную нагрузку проводили через 1 час после последней обработки. Нагрузку глюкозой проводили перорально через желудочный зонд (2 г/кг массы тела(BW)) и композицию готовили в физиологическом растворе. Детали композиции показаны в таблице 1. Глюкозу в крови и инсулин в плазме измеряли при 0 (до нагрузки), +15, +30, +60 и +120 минут. Образцы крови отбирали в пробирки, покрытые EDTA, и образцы крови хранили на льду до центрифугирования при 4°C. Для анализа использовали ELISA для инсулина (Mercodia, Uppsala Sweden) и флуорометрический анализ для измерения уровня глюкозы (AccuCheck System). Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения JMP для Windows (Version 5.01, SAS institute Inc., SAS Campus Drive, Cary, NC 27513). Дисперсионный анализ ANOVA (альфа 0,05 и 0,01) с последующим тестом Даннета (сравнение с контролем).

Таблица 1. Композиция

Соединение	MW	Соль	Доза (мг/кг)	Доза (мл/кг)	Животные (n)	Применений в день (n)	Длительность (дней)	BW (г)	количество (мл) рассч.	Не исправлено количество (мл) опред.	Соединение необходимое (г) рассчитано	с поправкой на соль Соединение необходимое (г) рассчитано
Оланзапин	346.3		3	4	7	1	1	60	1.68	2.0	0.002	0.002
Оланзапин	346.3		10	4	7	1	1	60	1.68	2.0	0.005	0.005
галоперидол	356.4		1	4	7	1	1	60	1.68	2.0	0.001	0.001

Носитель: 0,3% Tween в воде.

Уровень глюкозы во время перорального глюкозотолерантного теста показан на фиг. 3, а уровни инсулина во время перорального глюкозотолерантного теста показаны на фиг. 4. Исследование показало, что однократное введение крысам SD оланзапина вызывало дозозависимое повышение уровня глюкозы в крови натощак, дозозависимое нарушение толерантности к глюкозе и дозозависимое повышение уровня инсулина натощак. В целом исследование показало, что оланзапин индуцирует толерантность к глюкозе.

Во втором исследовании оценивали влияние острого лечения соединением формулы I. Исследование проводили на 9-недельных крысах-самцах линии SD, которых кормили обычным кормом. Глюкозную нагрузку проводили через 1 час после последней

обработки. Нагрузку глюкозой проводили перорально через желудочный зонд (2 г/кг массы тела), и композицию готовили в физиологическом растворе. Детали композиции показаны в таблице 2. Глюкозу в крови и инсулин в плазме измеряли при 0 (до нагрузки), +15, +30, +60 и +120 минут. Образцы крови отбирали в пробирки, покрытые EDTA, и образцы крови хранили на льду до центрифугирования при 4°C. Для анализа использовали ELISA для инсулина (Mercoxia, Uppsala Sweden) и флуорометрический анализ для измерения уровня глюкозы (AccuCheck System). Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения JMP для Windows (Version 5.01, SAS institute Inc., SAS Campus Drive, Cary, NC 27513). Дисперсионный анализ ANOVA (альфа 0,05 и 0,01) с последующим тестом Даннета (сравнение с контролем).

Таблица 2. Композиция

Соединение	MW	Соль	Доза (мг/кг)	Доза (мл/кг)	Животные (n)	Применений в день (n)	Длительность (дней)	BW (г)	количество (мл) рассч.	количество (мл) опред.	Соединение необходимое (г) рассчитано	Соединение необходимое (г) рассчитано
Оланзапин	346.3		10	4	8	1	1	250	8	9.6	0.024	0.024
RO5545985	431.4		10	4	8	1	1	250	8	9.6	0.024	0.024
RO5510629	295.3		10	4	8	1	1	250	8	9.6	0.024	0.024

Носитель: 0,3% Tween в воде.

Уровень глюкозы во время перорального глюкозотолерантного теста показан на фиг. 5. Исследование показало, что острое лечение крыс SD оланзапином вызывало повышение уровня глюкозы в крови натощак и нарушение толерантности к глюкозе. Детали композиции показаны в таблице 3. Исследование также показало, что однократное введение соединения формулы I не индуцировало каких-либо изменений толерантности к глюкозе. В третьем исследовании оценивали эффекты средней длительности (8 дней) соединения формулы I отдельно или в сочетании с оланзапином. Исследование проводили на 10-недельных крысах-самцах линии SD, которых кормили обычным кормом. Глюкозную нагрузку проводили через 1 час после последней обработки. Нагрузку глюкозой проводили перорально через желудочный зонд (2 г/кг массы тела (вода)). Глюкозу крови измеряли глюкометром при 0 (до нагрузки), +15, +30, +60 и +120 минут. Инсулин измеряли только в момент времени 0. Образцы крови отбирали в пробирки, покрытые EDTA, и образцы крови хранили на льду до центрифугирования при 4°C. Для анализа использовали ELISA для инсулина (Mercoxia, Uppsala Sweden) и флуорометрический анализ для измерения уровня глюкозы (AccuCheck System). Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения JMP для Windows (Version 5.01, SAS institute Inc., SAS Campus Drive, Cary, NC 27513). Дисперсионный анализ ANOVA (альфа 0,05 и 0,01) с последующим тестом Даннета (сравнение с контролем).

Таблица 3. Композиция

Соединение	MW	Соль	Доза (мг/кг)	Доза (мл/кг)	Животные (n)	Применений в день (n)	Длительность (дней)	BW (г)	количество (мл) расщ.	количество (мл) опред.	соединение необходимое (г) рассчитано	соединение необходимое (г) рассчитано
Оланзапин	312.4		10	4	6	1	1	370	8.88	12.0	0.030	0.030
RO5545965	431.4		0.3	4	12	1	8	370	142.08	150.0	0.011	0.011

Носитель: 0,3% Tween в воде.

Масса тела и потребление пищи показаны на фиг. 6, уровень глюкозы во время перорального глюкозотолерантного теста показан на фиг. 7 и уровень инсулина перед пероральным глюкозотолерантным тестом показан на фиг. 8. Исследование показало, что однократное введение крысам SD оланзапина индуцировало повышение уровня глюкозы в крови натощак и нарушение толерантности к глюкозе, а эффекты на глюкозу и инсулин аналогичны тем, о которых сообщалось в двух предыдущих исследованиях, проведенных в аналогичных условиях. Повторное введение соединения формулы I индуцирует небольшое улучшение толерантности к глюкозе, отсутствие изменений уровня глюкозы в крови натощак и снижение уровня инсулина натощак при введении в сочетании с оланзапином по сравнению с одним только оланзапином. Исследование показало, что отдельно или в сочетании, соединение формулы I не индуцирует нарушение толерантности к глюкозе у здоровых крыс. Напротив, исследование показало небольшое улучшение толерантности к глюкозе, индуцированное только одним соединением формулы I, после 8 дней введения. Исследование показало персистенцию нарушения толерантности к глюкозе, индуцированного оланзапином.

Пример 5: Композиции, содержащие соединение 1

Ниже описана композиция капсулы с дозировкой 10 мг, содержащая соединение формулы I (т.е. соединение 1, RO5545965). Капсула характеризуется как красновато-коричневая, непрозрачная, твердая капсула размером 1.

Компонент ^a	Количество
Масса содержимого	Фактическая масса (мг/капсула)
Соединение 1	10,00
Маннит	71,60
микrokристаллическая целлюлоза	24,00
Натрия гликолят крахмала	6,00
Монопальмитат сахарозы	1,20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	6,00
Коллоидный диоксид кремния	0,60
Стеарилфумарат натрия	0,60
Общая масса (Масса содержимого)	120,00

^aДля влажной грануляции используется очищенная вода (Ph. Eur.), которая в процессе

обработки практически удаляется

Ниже описана композиция капсулы с дозировкой 5 мг, содержащая соединение формулы I (т.е. соединение 1, RO5545965). Капсула характеризуется как красновато-коричневая, непрозрачная, твердая капсула размером 1.

Компонент ^a	Количество
Масса содержимого	Фактическая масса (мг/капсула)
Соединение 1	5,00
Маннит	76,60
микrokристаллическая целлюлоза	24,00
Натрия гликолят крахмала	6,00
Монопальмитат сахарозы	1,20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	6,00
Коллоидный диоксид кремния	0,60
Стеарилфумарат натрия	0,60
Общая масса (Масса содержимого)	120,00

^aДля влажной грануляции используется очищенная вода (Ph. Eur.), которая в процессе обработки практически удаляется

Ниже представлена капсула с дозировкой 2,5 мг, содержащая соединение формулы I (т.е. соединение 1, RO5545965). Капсула характеризуется как красновато-коричневая, непрозрачная, твердая капсула размером 1.

Компонент ^a	Количество
Масса содержимого	Фактическая масса (мг/капсула)
Соединение 1	2,50
Маннит	79,10
микrokристаллическая целлюлоза	24,00
Натрия гликолят крахмала	6,00
Монопальмитат сахарозы	1,20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	6,00
Коллоидный диоксид кремния	0,60
Стеарилфумарат натрия	0,60
Общая масса (Масса содержимого)	120,00

^aДля влажной грануляции используется очищенная вода (Ph. Eur.), которая в процессе обработки практически удаляется

Включение посредством ссылки

Настоящая заявка ссылается на различные выданные патенты, опубликованные

патентные заявки, журнальные статьи и другие публикации, все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки. Если существует противоречие между любой из включенных ссылок и настоящим описанием, то описание имеет преимущественную силу. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, который относится к известному уровню техники, может быть явно исключен из любого одного или нескольких пунктов формулы изобретения. Поскольку такие варианты осуществления считаются известными специалисту в данной области техники, они могут быть исключены, даже если исключение явно не указано в настоящем документе. Любой конкретный вариант осуществления изобретения может быть исключен из любого пункта формулы изобретения по любой причине, независимо от того, связано ли это с существованием предшествующего уровня техники.

Эквиваленты

Изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отклонения от его сущности или существенных характеристик. Таким образом, вышеизложенные варианты осуществления во всех отношениях следует рассматривать как иллюстративные, а не ограничивающие изобретение, описанное в настоящем документе. Объем изобретения, таким образом, указан в прилагаемой формуле изобретения, а не в предшествующем описании, и все изменения, находящиеся в пределах значения и диапазона эквивалентности пунктов формулы изобретения, таким образом, предназначены для включения в него.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

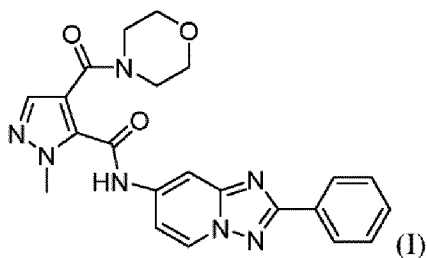
1. Способ лечения расстройства беглости речи, начинающегося в детском возрасте, (COFD), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество ингибитора фосфодиэстеразы 10A (PDE10A) или его фармацевтически приемлемой соли.
2. Способ по п. 1, где введение включает введение ингибитора PDE10A или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.
3. Способ по п. 1 или 2, где введение включает пероральное введение ингибитора PDE10A или его фармацевтически приемлемой соли.
4. Способ по любому из п.п. 1-3, где введение включает введение ингибитора PDE10A или его фармацевтически приемлемой соли в виде стандартной дозы.
5. Способ по любому из п.п. 1-4, где ингибитор PDE10A выбран из группы, состоящей из папаверина, PF-02545920, RO5545965, TAK-063, AMG 579 и THPP-1.
6. Способ по любому из п.п. 1-5, где ингибитор PDE10A не оказывает влияния на инсулинорезистентность.
7. Способ по любому из п.п. 1-6, где композиция содержит ингибитор PDE10A или его фармацевтически приемлемую соль в качестве единственного активного агента.
8. Способ по любому из п.п. 1-6, где композиция содержит ингибитор PDE10A или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с другим терапевтически активным агентом.
9. Способ по п. 8, где другой терапевтически активный агент представляет собой антагонист дофаминового рецептора.
10. Способ по п. 9, где другой терапевтически активный агент представляет собой антагонист дофаминового рецептора D1 (DRD1).
11. Способ по п. 10, где антагонист DRD1 представляет собой экопипам.
12. Способ по п. 9, где другой терапевтически активный агент представляет собой антагонист дофаминового рецептора D2 (DRD2).
13. Способ по п. 12, где антагонист DRD2 представляет собой оланзапин, рисперидон, луразидон или пимозид.
14. Способ по любому из п.п. 1-13, где ингибитор PDE10A или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 100 мг один раз в день.
15. Способ по любому из п.п. 1-14, где ингибитор PDE10A или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 15 мг один раз в день.
16. Способ по любому из п.п. 1-15, где ингибитор PDE10A или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 5 мг до примерно 15 мг один раз в день.
17. Способ по любому из п.п. 8-16, где другой терапевтически активный агент вводят в количестве от примерно 0,1 мг до примерно 10 мг один раз в день.

18. Способ по любому из п.п. 8-17, где другой терапевтически активный агент вводят в количестве от примерно 0,5 мг до примерно 5 мг один раз в день.

19. Способ по любому из п.п. 8-17, где другой терапевтически активный агент вводят в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 5 мг один раз в день.

20. Способ по п. 9, где ингибитор PDE10A или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 5 мг до примерно 15 мг один раз в день; и антагонист дофаминовых рецепторов вводят в количестве от примерно 0,5 мг до примерно 5 мг один раз в день.

21. Способ лечения расстройства беглости речи, начинающегося в детском возрасте, (COFD), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество терапевтического агента или его фармацевтически приемлемой соли, где терапевтический агент представляет собой соединение формулы I:



22. Способ по п. 21, где введение включает введение соединения формулы I в форме его свободного основания.

23. Способ по п. 21, где введение включает введение соединения формулы I в форме его фармацевтически приемлемой соли.

24. Способ по любому из п.п. 21-23, где введение включает пероральное введение ингибитора PDE10A или его фармацевтически приемлемой соли.

25. Способ по любому из п.п. 21-24, где композиция содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в качестве единственного активного агента.

26. Способ по любому из п.п. 21-24, где композиция содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с другим терапевтически активным агентом.

27. Способ по любому из п.п. 21-26, где композиция содержит неактивные агенты, выбранные из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы, натрия гликолят крахмала, монопальмитата сахарозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, коллоидного диоксида кремния и стеарилфумарата натрия.

28. Способ по любому из п.п. 21-27, где введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в капсуле.

29. Способ по п. 28, где оболочка капсулы состоит из желатина, диоксида титана, красного оксида железа и желтого оксида железа.

30. Способ по п. 29, где капсула содержит от примерно 1 мг до примерно 10 мг

соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

31. Способ по п. 29, где капсула содержит от примерно 2,5 мг до примерно 15 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

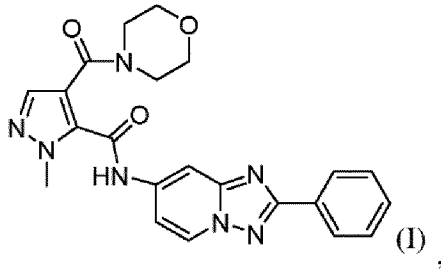
32. Способ по п. 29, где капсула содержит примерно 2,5 мг, примерно 5,0 мг или примерно 10 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

33. Способ по любому из п.п. 21-32, где введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от примерно 5 мг до примерно 15 мг один раз в день.

34. Способ по любому из п.п. 21-32, где введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 15 мг один раз в день.

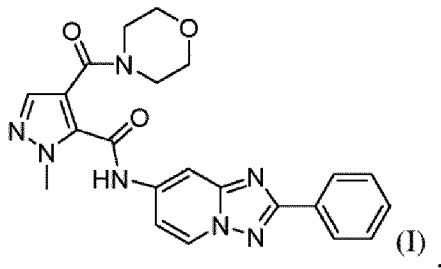
35. Способ по любому из п.п. 21-32, где введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве примерно 2,5 мг, примерно 5,0 мг, примерно 10 мг или 15 мг один раз в день.

36. Способ лечения COFD, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество терапевтического агента или его фармацевтически приемлемой соли, где терапевтический агент представляет собой соединение формулы I:



где введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от примерно 5 мг до примерно 15 мг один раз в день.

37. Способ лечения COFD, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество терапевтического агента или его фармацевтически приемлемой соли, где терапевтический агент представляет собой соединение формулы I:

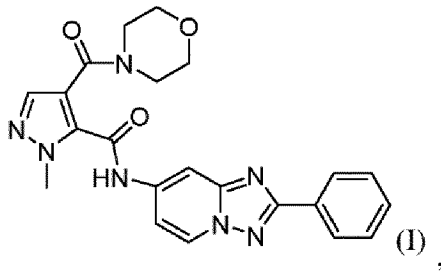


где введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 15 мг один раз в день.

38. Способ по п. 37, где соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль в количестве примерно 2,5 мг, примерно 5,0 мг, примерно 10 мг или

примерно 15 мг один раз в день.

39. Способ лечения COFD, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество кристаллического твердого вещества соединения формулы I:



где указанное кристаллическое твердое вещество имеет температуру начала плавления, определенную с помощью ДСК, от примерно 210°C до примерно 214°C, и указанное введение включает введение кристаллического твердого вещества в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 15 мг один раз в день.

40. Способ по п. 39, где введение включает введение кристаллического твердого вещества в количестве от примерно 5 мг до примерно 15 мг один раз в день.

41. Способ по п. 39, где введение включает введение кристаллического твердого вещества в количестве примерно 2,5 мг, примерно 5,0 мг, примерно 10 мг или примерно 15 мг один раз в день.

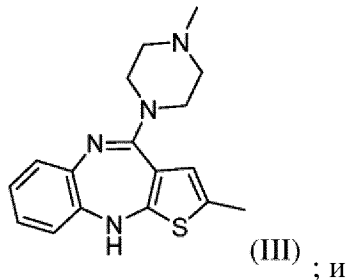
42. Способ по п. 39, где кристаллическое твердое вещество имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу показанную на фиг. 1.

43. Способ по п. 39, где кристаллическое твердое вещество имеет кривую ДСК, по существу показанную на фиг.2.

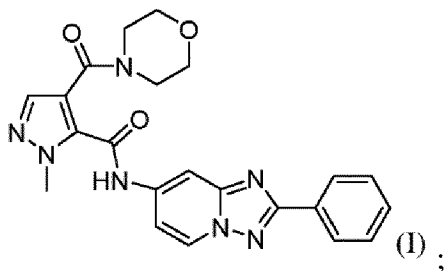
44. Способ по любому из п.п. 1-43, где введение приводит к улучшению одного или нескольких симптомов COFD, выбранных из группы, состоящей из повторения звуков, повторения слогов, повторения слов и пролонгации звуков, блоков и поведения борьбы.

45. Способ лечения расстройства беглости речи, начинающегося в детском возрасте, (COFD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества:

соединения формулы III:



соединения формулы I:



или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

46. Способ по п. 45, где соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 500 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 500 мг один раз в день.

47. Способ по п. 45, где соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 50 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 50 мг один раз в день.

48. Способ по п. 45, где соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 30 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 500 мкг до примерно 20 мг один раз в день.

49. Способ по п. 45, где соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 5,0 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 5,0 мг до примерно 15 мг один раз в день.

50. Способ по любому из п.п. 45-49, где соединение формулы III и соединение формулы I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения вводят одновременно.

51. Способ по любому из п.п. 45-49, где соединение формулы III и соединение формулы I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения вводят последовательно.

52. Способ по п. 51, где соединение формулы III присутствует в одной лекарственной форме, а соединение формулы I присутствует в отдельной лекарственной форме.

53. Способ по любому из п.п. 45-52, где соединение формулы III, соединение формулы I, или как соединение формулы III, так и соединение формулы I, или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, вводят внутривенно, внутримышечно или перорально.

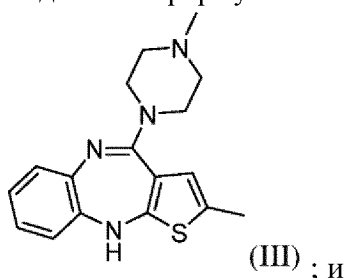
54. Способ по любому из п.п. 45-53, где соединение формулы III и соединение формулы I входят в состав композиции, где композиция представляет собой аэрозоль, порошок для ингаляций, лекарственную форму для инъекций, жидкость, твердое вещество, капсулу или таблетированную форму.

55. Способ по п. 54, где композиция дополнительно содержит агент, выбранный из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы, натрия гликолят крахмала, монопальмитата сахарозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, коллоидного диоксида кремния и стеарилфумарата натрия.

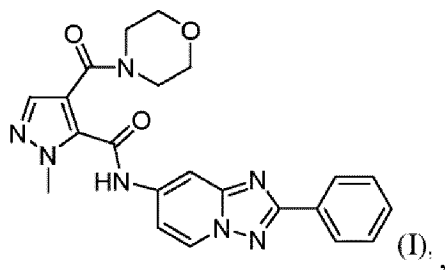
56. Способ по п. 55, где композиция дополнительно содержит добавку, выбранную из группы, состоящей из желатина, диоксида титана, красного оксида железа и желтого оксида железа.

57. Способ лечения расстройства беглости речи, начинающегося в детском возрасте, (COFD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества:

соединения формулы III:



кристаллического твердого вещества формулы I:



где указанное кристаллическое твердое вещество имеет температуру начала плавления, определенную с помощью ДСК, от примерно 210°C до примерно 214°C; или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

58. Способ по п. 57, где кристаллическое твердое вещество имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу, показанную на фиг. 1.

59. Способ по п. 57, где кристаллическое твердое вещество имеет кривую ДСК, по существу, показанную на фиг.2.

60. Способ по любому из п.п. 57-59, где соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 500 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 500 мг один раз в день.

61. Способ по любому из п.п. 57-59, где соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 50 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 50 мг один раз в день.

62. Способ по любому из п.п. 57-59, где соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 30 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 500 мкг до примерно 20 мг один раз в день.

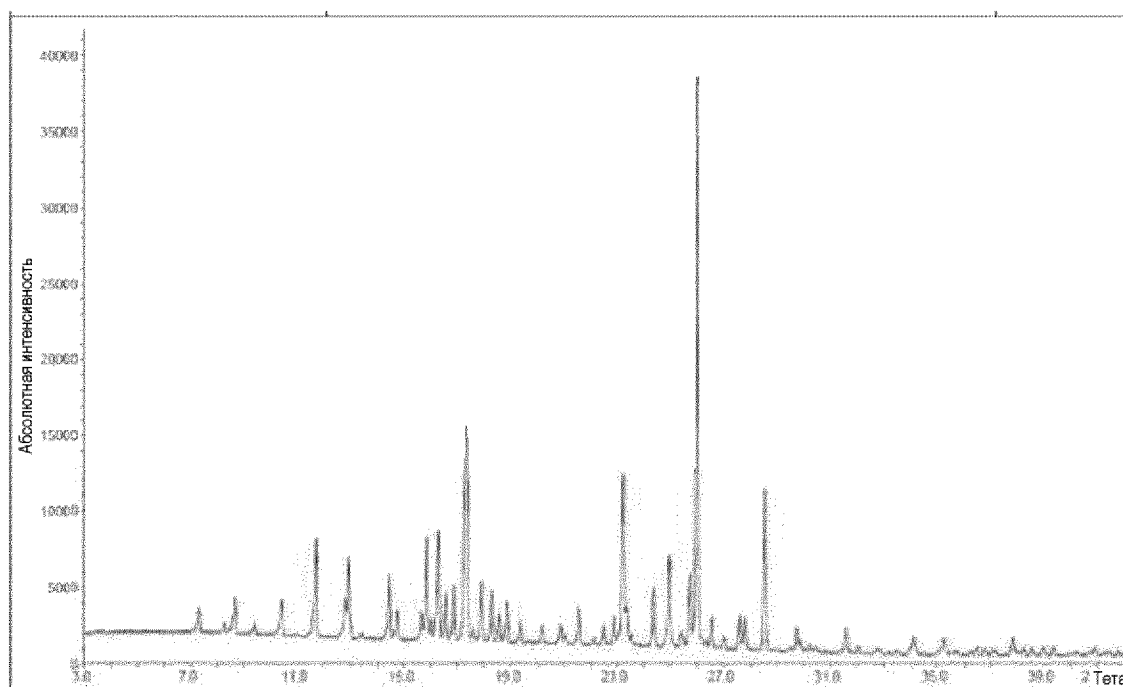
63. Способ по любому из п.п. 57-59, где соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 5,0 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 5,0 мг до примерно 15 мг один раз в день.

64. Способ по любому из п.п. 57-63, где соединение формулы III и соединение формулы I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения вводят одновременно.

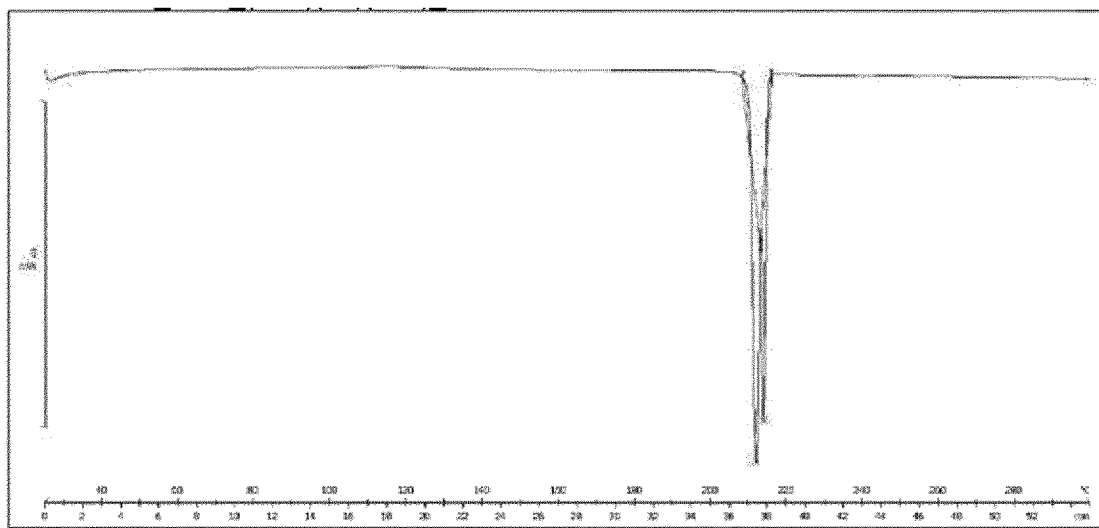
65. Способ по любому из п.п. 57-63, где соединение формулы III и соединение формулы I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения вводят последовательно.

66. Способ по п. 65, где соединение формулы III присутствует в одной лекарственной форме, а соединение формулы I присутствует в отдельной лекарственной форме.

67. Способ по любому из п.п. 57-66, где соединение формулы III, соединение формулы I, или как соединение формулы III, так и соединение формулы I, или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, вводят внутривенно, внутримышечно или перорально.



59. Способ по п. 57, где кристаллическое твердое вещество имеет кривую ДСК, по существу, показанную ниже:



60. Способ по любому из п.п. 57-59, где соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 500 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 500 мг один раз в день.

61. Способ по любому из п.п. 57-59, где соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 50 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 50 мг один раз в день.

62. Способ по любому из п.п. 57-59, где соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 30 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 500 мкг до примерно 20 мг один раз в день.

63. Способ по любому из п.п. 57-59, где соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 5,0 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 5,0 мг до примерно 15 мг один раз в день.

64. Способ по любому из п.п. 57-63, где соединение формулы III и соединение формулы I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения вводят одновременно.

65. Способ по любому из п.п. 57-63, где соединение формулы III и соединение формулы I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения вводят последовательно.

66. Способ по п. 65, где соединение формулы III присутствует в одной лекарственной форме, а соединение формулы I присутствует в отдельной лекарственной форме.

67. Способ по любому из п.п. 57-66, где соединение формулы III, соединение формулы I, или как соединение формулы III, так и соединение формулы I, или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, вводят внутривенно,

внутримышечно или перорально.

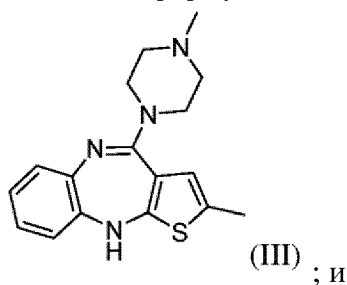
68. Способ по любому из п.п. 57-67, где соединение формулы III и соединение формулы I входят в состав композиции, где композиция представляет собой аэрозоль, порошок для ингаляций, лекарственную форму для инъекций, жидкость, твердое вещество, капсулу или таблетированную форму.

69. Способ по п. 68, где композиция дополнительно содержит агент, выбранный из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы, натрия гликолят крахмала, монопальмитата сахарозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, коллоидного диоксида кремния и стеарилфумарата натрия.

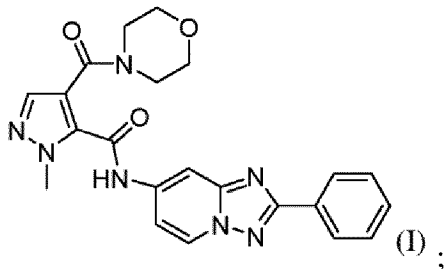
70. Способ по п. 69, где композиция дополнительно содержит добавку, выбранную из группы, состоящей из желатина, диоксида титана, красного оксида железа и желтого оксида железа.

71. Способ лечения расстройства беглости речи, начинающегося в детском возрасте, (COFD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества:

соединения формулы III:



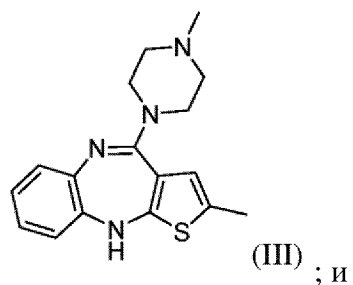
соединения формулы I:



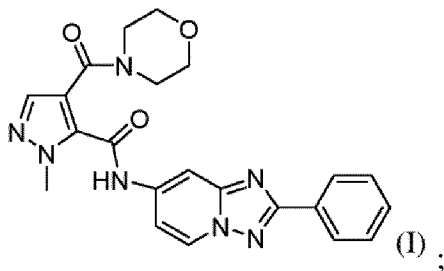
или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, где соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 5,0 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 5,0 мг до примерно 15 мг один раз в день.

72. Способ лечения расстройства беглости речи, начинающегося в детском возрасте, (COFD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества:

соединения формулы III:



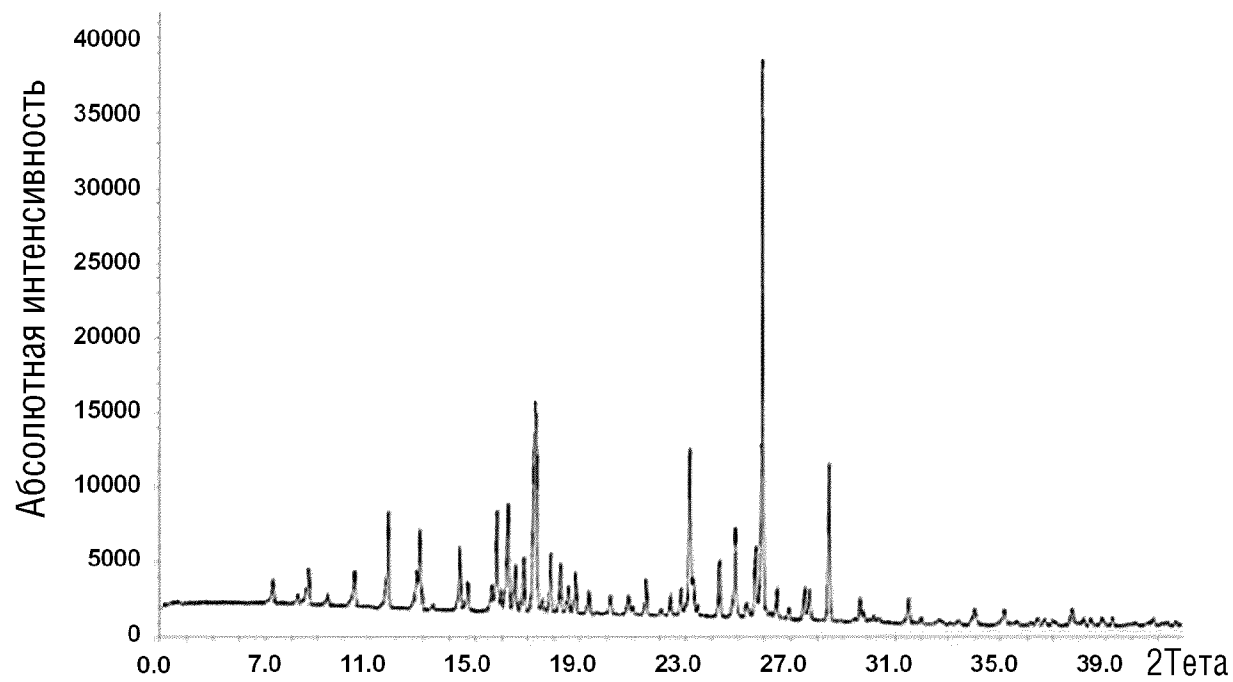
кристаллического твердого вещества формулы I:



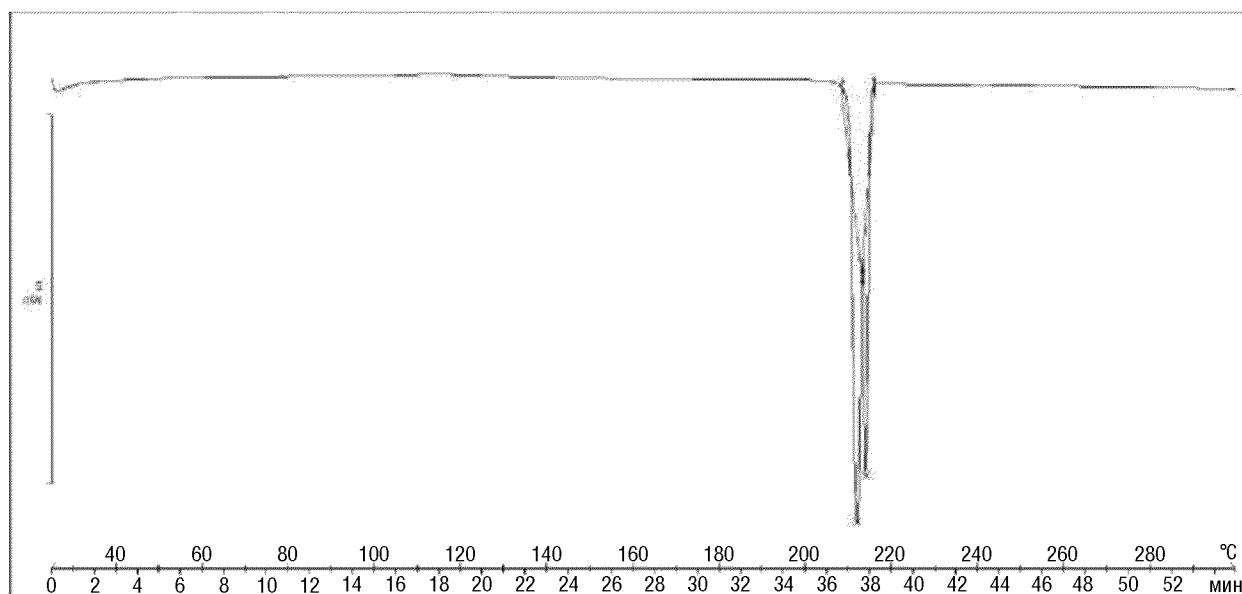
или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, где соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 5,0 мг один раз в день; и соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 5,0 мг до примерно 15 мг один раз в день.

1/7

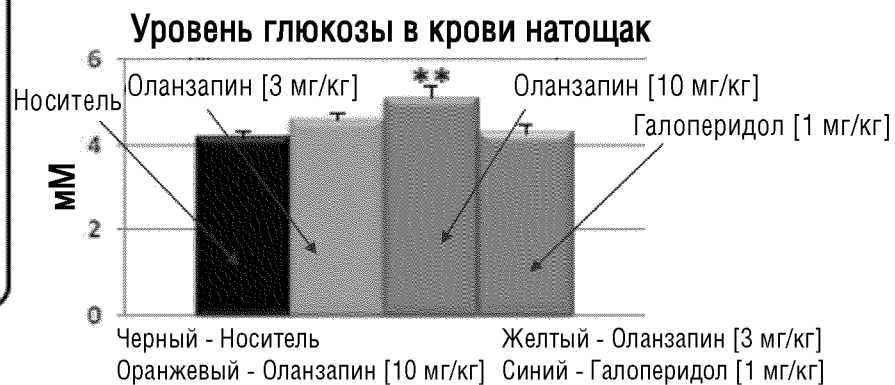
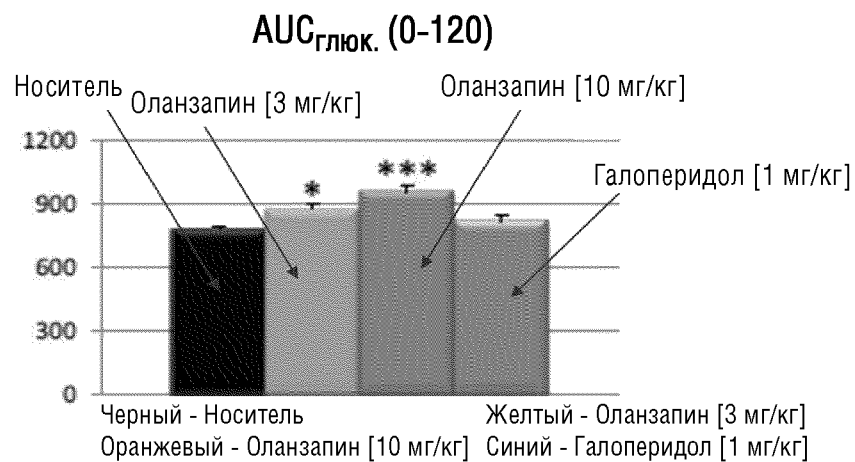
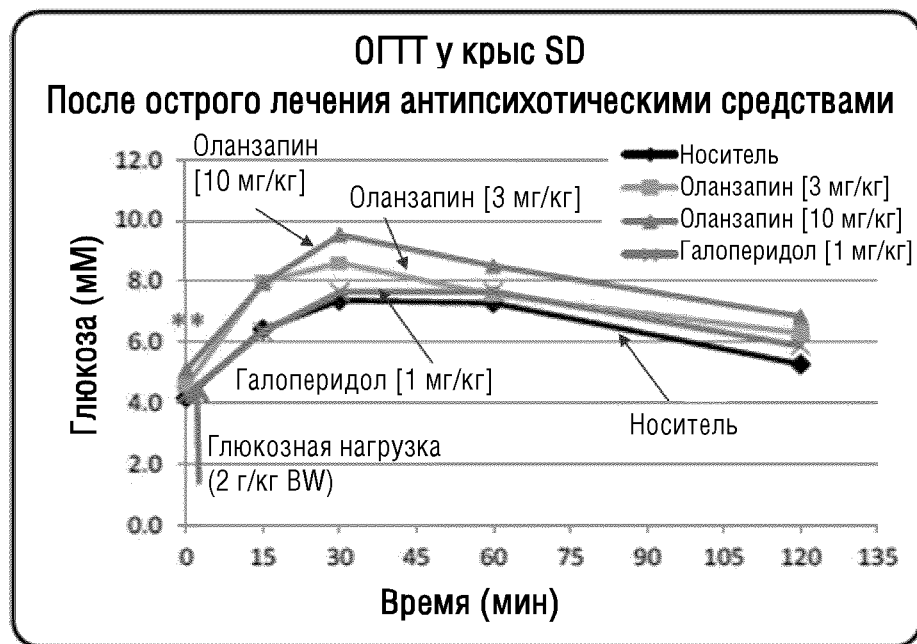
ФИГ.1



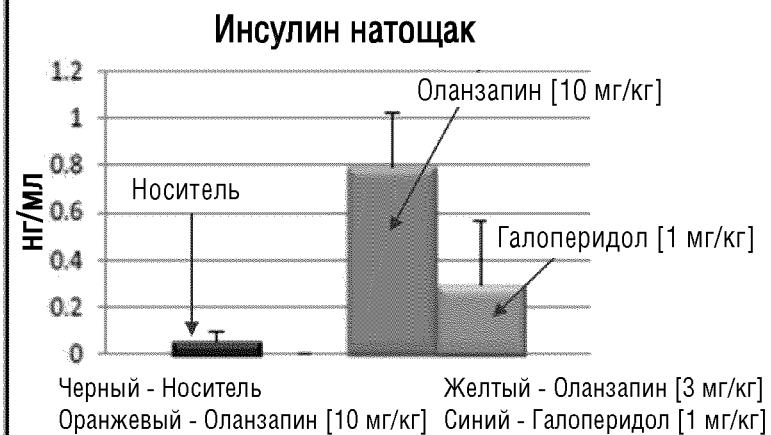
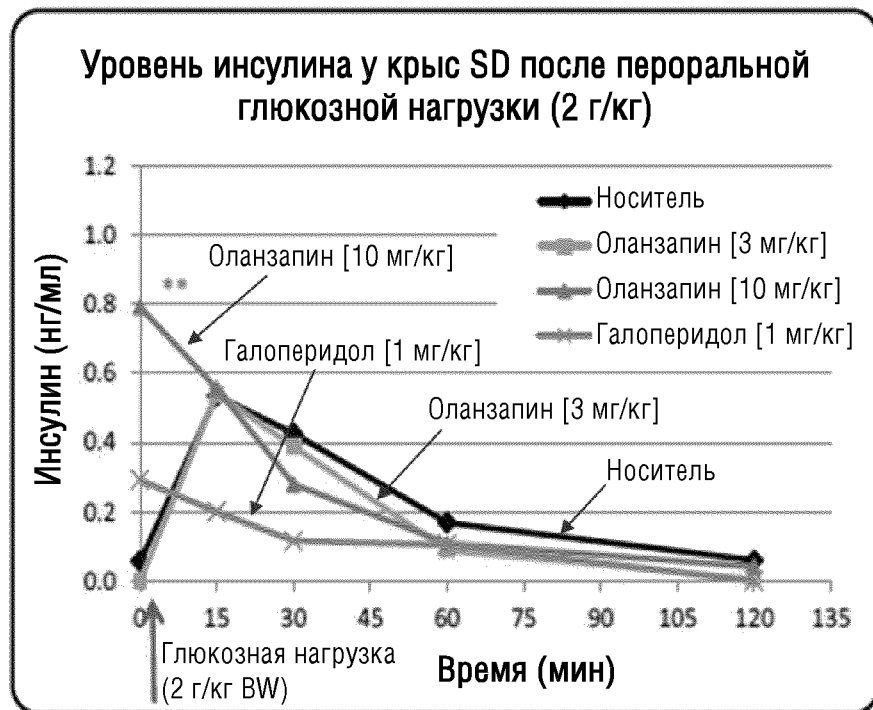
ФИГ.2



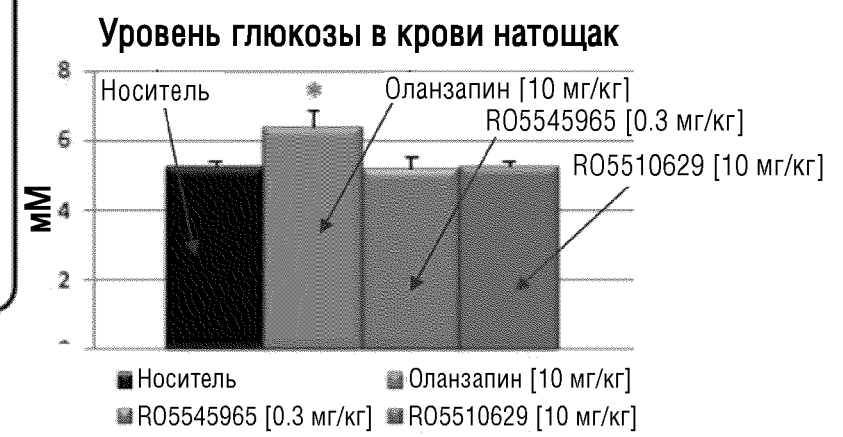
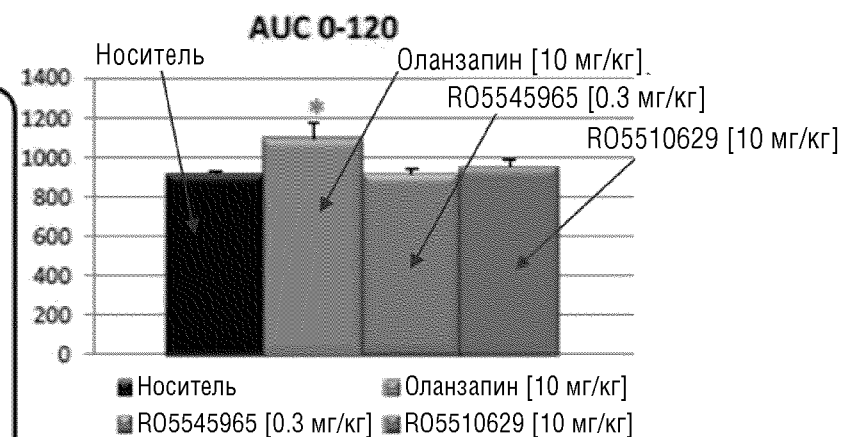
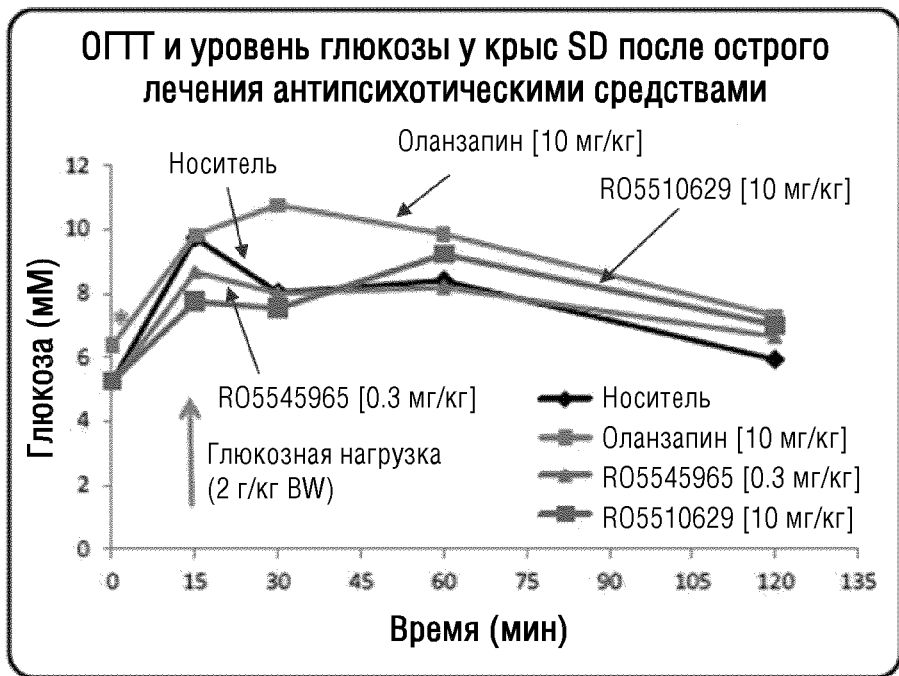
ФИГ.3



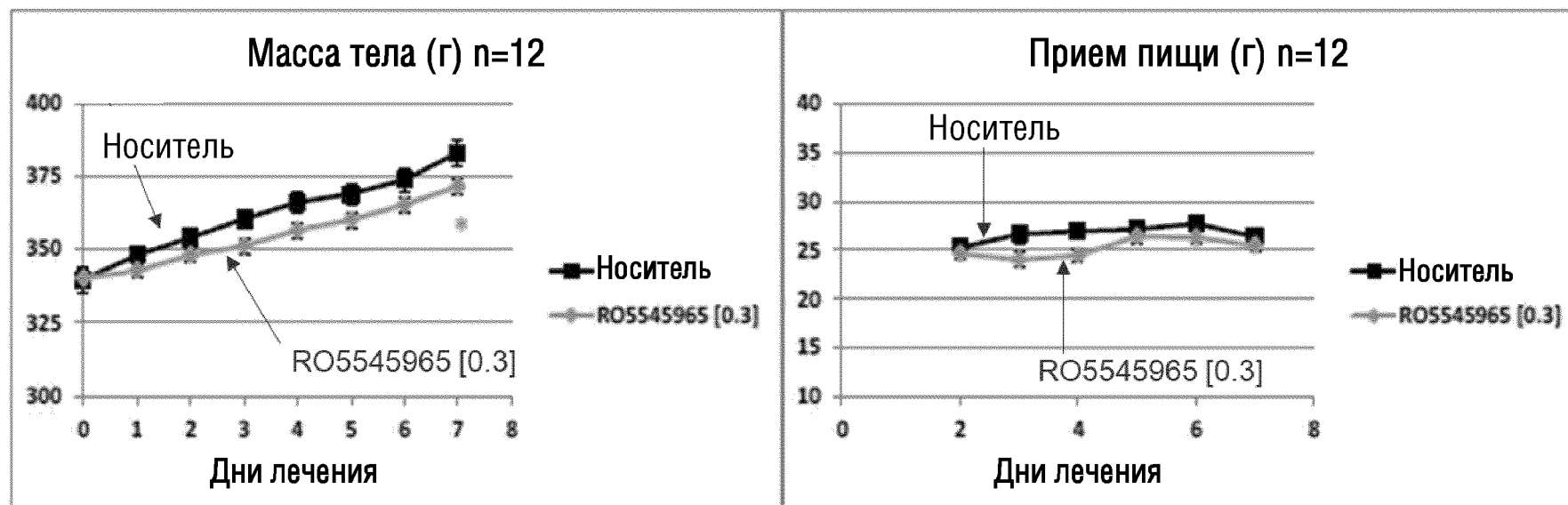
ФИГ.4



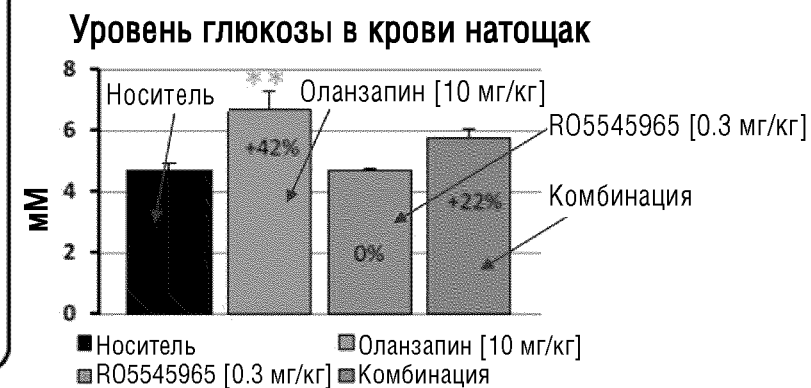
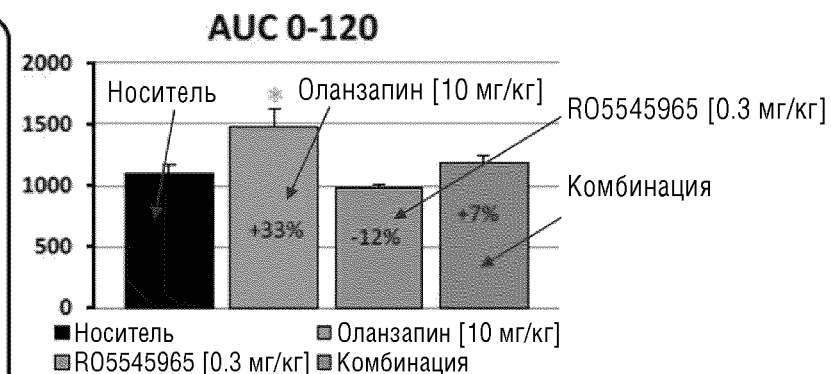
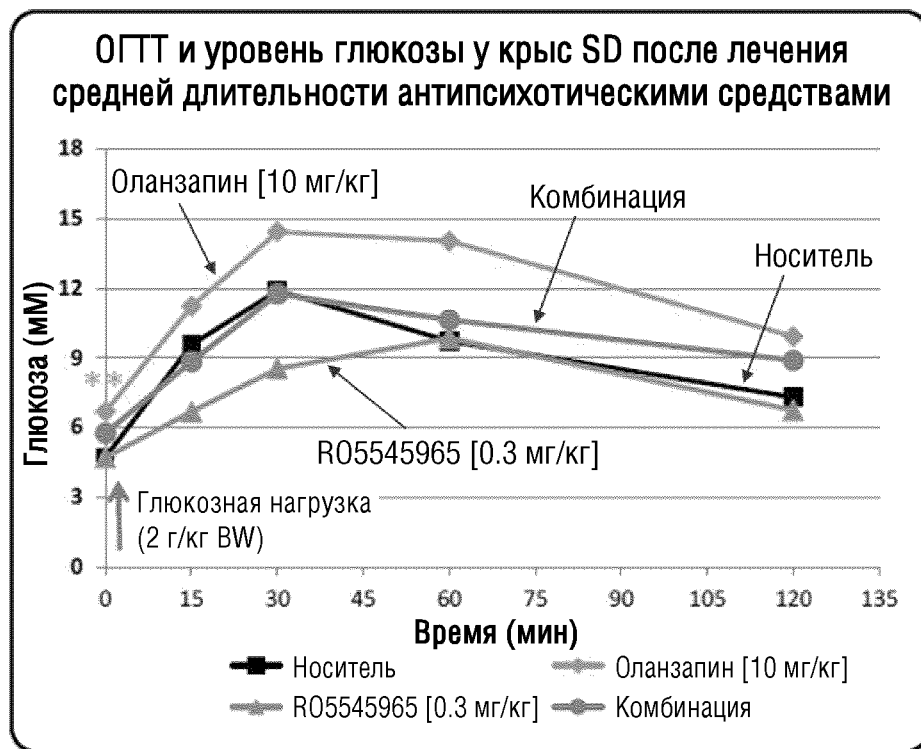
ФИГ.5



ФИГ.6



ФИГ.7



ФИГ.8

