

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047652

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.08.20

(51) Int. Cl. C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(21) Номер заявки
202392594

(22) Дата подачи заявки
2022.03.15

(54) ПРОЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА СОЕДИНЕНИЙ PDE10

(31) 63/162,333

(56) WO-A1-2013028590

(32) 2021.03.17

(33) US

(43) 2023.11.03

(86) PCT/US2022/020297

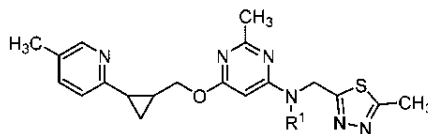
(87) WO 2022/197647 2022.09.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРК ШАРП И ДОУМ ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:
Миттэл Сэчин, Скадларек Джейсон У.,
Рахим Иззат Т. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), которые являются пролекарственными средствами 2-метил-N-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-6-(((1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метокси)пиримидин-4-амин, которые являются полезными в качестве терапевтических средств для лечения заболеваний центральной нервной системы, связанных с фосфодиэстеразой 10 (PDE10). Настоящее изобретение также относится к применению таких соединений для лечения неврологических и психических расстройств, таких как шизофрения, психоз или болезнь Хантингтона, а также заболеваний, связанных с гиподисфункцией полосатого тела или дисфункцией базальных ганглиев.



I

B1

047652

047652

B1

Уровень техники изобретения

Шизофрения представляет собой изнурительное расстройство, поражающее психические и моторные функции мозга. Обычно его диагностируют у индивидуумов в возрасте двадцати четырех-двадцати шести лет, и симптомы включают галлюцинации и бред или, или как крайность, ангедонию или социальное отчуждение. По всему спектру симптомы указывают на когнитивное расстройство и функциональные нарушения. Несмотря на улучшения в антипсихотической терапии, современные методы лечения, включая типичные (галоперидол) и атипичные (клозапин или олартапин) антипсихотики, оказались менее приемлемыми и приводят к чрезвычайно высокому уровню несоблюдения режима лечения или прекращению лечения. Неудовлетворенность терапией объясняется отсутствием эффективности такой терапии или непереносимыми и неприемлемыми побочными эффектами. Побочные эффекты были связаны со значительными метаболическими, экстрапирамидными, пролактиновыми и сердечными нежелательными явлениями. См., Lieberman et al., N. Engl. J. Med. (2005) 353:1209-1223.

Хотя считается, что в патогенез шизофрении, приводящей к психозу и когнитивным дефицитам, вовлечено множество путей, большое внимание было сосредоточено на роли дисфункции глутамата/NMDA, связанной с уровнями циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и дофаминергического рецептора D2, связанного с циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ). Эти универсальные вторичные мессенджеры ответственны за изменение функции многих внутриклеточных белков. Предполагается, что циклический АМФ регулирует активность цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA), которая, в свою очередь, фосфорилирует и регулирует многие типы белков, включая ионные каналы, ферменты и факторы транскрипции. Аналогично, цГМФ также отвечает за последующую регуляцию киназ и ионных каналов.

Одним из путей воздействия на уровни циклических нуклеотидов, таких как цАМФ и цГМФ, является изменение или регулирование ферментов, которые расщепляют эти ферменты, известных как специфические фосфодиэстеразы (PDE) 3',5'-циклических нуклеотидов. Об идентификации PDE10 сообщалось тремя группами независимо, и он отличался от других PDE на основании его аминокислотной последовательности, функциональных свойств и распределения в тканях (Fujishige et al., J. Biol. Chem. (1999) 274:18438-18445; Loughney et al., Gene (1999) 234: 109-117; Soderling et al., PNAS. USA (1999) 96: 7071-7076). Подтип PDE10 в настоящее время состоит из единственного члена, PDE10A, имеющего альтернативные варианты сплайсинга как на N-конце (три варианта), так и на C-конце (два варианта), но это не влияет на домен GAF на N-конце или каталитический сайт на C-конце. Варианты сплайсинга N-конца, PDE10A1 и PDE10A2, отличаются тем, что вариант A2 имеет сайт фосфорилирования PKA, который при активации, т.е. фосфорилирование PKA в ответ на повышенные уровни цАМФ, приводит к внутриклеточным изменениям локализации фермента. PDE10A уникален по сравнению с другими семействами PDE, также имеющими консервативный домен GAF, поскольку его лигандом является цАМФ, тогда как для других PDE с доменом GAF лигандом является цГМФ (Kehler et al., Expert Opin. Ther. Patents (2007) 17(2): 147-158). PDE10A имеет ограниченную, но высокую экспрессию в мозге и семенниках. Высокая экспрессия в головном мозге и, в частности, в нейронах полосатого тела, уникальная для PDE10, позволяет предположить, что его ингибиторы могут хорошо подходить для лечения неврологических и психических расстройств и состояний.

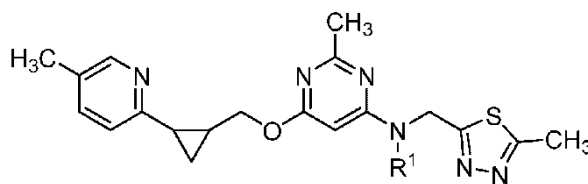
Считается, что ингибирование PDE10 полезно при лечении шизофрении и широкого спектра состояний или расстройств, при которых может помочь повышение уровней цАМФ и/или цГМФ в нейронах, включая различные неврологические, психотические, тревожные и/или двигательные расстройства. В патенте США 9062059 (включенном в настоящий документ в полном объеме) описаны ингибиторы PDE10, включая 2-метил-N-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-6-(((1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метокси)пиримидин-4-амин, в качестве терапевтических средств для лечения неврологических и психических расстройств.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к некоторым производным производных циклопиримидинамина. Считается, что соединения формулы I являются пролекарствами, которые могут метаболизироваться *in vivo* до 2-метил-N-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-6-(((1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метокси)пиримидин-4-амин (соединение А) и ингибировать PDE10. Соединение А ингибирует полимеразную функцию PDE10 и, в частности, ингибирует активность дофаминергического рецептора D2, связанного с цАМФ PDE10. Таким образом, соединения формулы I полезны, например, для ингибирования фосфодиэстеразы 10 (PDE10), для лечения расстройств центральной нервной системы, связанных с фосфодиэстеразой 10 (PDE10), для облегчения введения соединения А и для лечения шизофрении, а также различных неврологических, психотических, тревожных и/или двигательных расстройств.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы I:



I

или их фармацевтически приемлемым солям, где:

R¹ выбран из группы, состоящей из

1) -C(O)OCH₂OC(O)R²;

2) -C(O)OC₁₋₆ алкила, причем указанный алкил необязательно замещен 1-3 группами R^a;

3) -C(O)-C₆₋₁₀ арила, C(O)-C₆₋₁₀ гетероарила, -C(O)-C₁₋₆ алкила, -C(O)-C₃₋₆ циклоалкила, причем указанный арил, гетероарил, алкил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами R^a;

4) -S-C₆₋₁₀ арила, -S-C₄₋₁₀ гетероарила, -S-C₁₋₆ алкила, -S-C₃₋₆ циклоалкила, причем указанный арил, гетероарил, алкил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами R^a; и

5) -C(O)OCH₂диоксилила, необязательно замещенного 1-2 группами R^a;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₆₋₁₀ арила, C₄₋₁₀ гетероарила и C₃₋₆ циклоалкила; указанный алкил, арилгетероарил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами R^a;

R^a независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, OC₁₋₆ алкила, оксо и галогена;

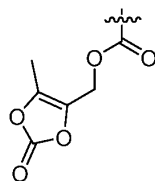
n имеет значение 1, 2, 3 или 4.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения реализуется, когда R¹ представляет собой -C(O)OCH₂OC(O)R². Подвариант осуществления этого аспекта изобретения реализуется, когда R² представляет собой C₁₋₆ алкил, причем указанный алкил незамещен или замещен 1-3 группами R^a. Другой подвариант осуществления этого аспекта изобретения реализуется, когда R² представляет собой C₆₋₁₀ арил, причем указанный арил незамещен или замещен 1-3 группами R^a. Следующий подвариант осуществления этого аспекта изобретения реализуется, когда арил представляет собой незамещенный или замещенный фенил или нафтил. Еще другой подвариант осуществления этого аспекта изобретения реализуется, когда R² представляет собой C₆₋₁₀ гетероарил, причем указанный гетероарил незамещен или замещен 1-3 группами R^a. Следующий подвариант осуществления этого аспекта изобретения реализуется, когда гетероарил представляет собой незамещенный или замещенный пиридил или пиримидинил. Еще другой подвариант осуществления этого аспекта изобретения реализуется, когда R² представляет собой C₃₋₆ циклоалкил; причем указанный циклоалкил незамещен или замещен 1-3 группами R^a. Следующий подвариант осуществления этого аспекта изобретения реализуется, когда циклоалкил представляет собой незамещенный или замещенный циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения реализуется, когда R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, фенила, пиридила и циклогексила, причем указанные группы незамещены или замещены 1-3 группами R^a.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения реализуется, когда R¹ представляет собой C(O)OC₁₋₆ алкил, причем указанный алкил необязательно замещен 1-3 группами R^a.

Вариант осуществления настоящего изобретения реализуется, когда R¹ представляет собой -C(O)OCH₂диоксилил, причем указанный диоксилил необязательно замещен 1-3 группами R^a. Подвариант осуществления этого аспекта изобретения реализуется, когда диоксилил является незамещенным или замещен 1-2 группами, независимо выбранными из R^a. Другой подвариант осуществления этого аспекта изобретения реализуется, когда диоксилил является незамещенным. Другой подвариант осуществления этого аспекта изобретения реализуется, когда диоксилил независимо замещен 1-2 группами C₁₋₆ алкила или оксо. Другой подвариант осуществления этого аспекта изобретения реализуется, когда диоксилил независимо замещен 1-2 группами C₁₋₆ алкила и оксо. Еще другой подвариант осуществления этого аспекта изобретения реализуется, когда диоксилил заменен CH₃ и оксо. Еще другой подвариант осуществления этого аспекта изобретения реализуется, когда R¹ представлен (i):



(i)

варианты осуществления и классы. Ссылка на соединения по настоящему изобретению, как на соединения конкретной формулы или варианта осуществления, например, формулы I или ее вариантов осуществления, или на любую другую общую структурную формулу или конкретное соединение, описанное или рассматриваемое в настоящем документе, предназначена для охвата конкретного соединения или соединений, подпадающих под объем формулы или варианта осуществления, включая их соли, особенно фармацевтически приемлемые соли, сольваты (включая гидраты) таких соединений и их сольватированные солевые формы, где такие формы возможны, если не указано иное.

Настоящее изобретение включает каждый из описанных в настоящем документе примеров и их фармацевтически приемлемые соли. Изобретение также охватывает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

Если прямо не указано иное, замещение указанным заместителем допускается у любого атома в цепи или кольце при условии, что такое замещение химически допустимо и приводит к образованию стабильного соединения. "Стабильное" соединение представляет собой соединение, которое может быть получено и выделено и свойства которого остаются или могут быть сохранены по существу неизменными в течение периода времени, достаточного для того, чтобы можно было использовать соединение для целей, описанных в настоящем документе (например, терапевтическое или профилактическое введение субъекту). Соединения по настоящему изобретению ограничиваются стабильными соединениями, охватываемыми формулой I и ее вариантами осуществления.

В соединениях формулы I атомы могут демонстрировать свой природный изотопный состав, или один или несколько атомов могут быть искусственно обогащены конкретным изотопом, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающегося в природе. Предполагается, что настоящее изобретение включает все подходящие изотопные варианты соединений формулы I. Например, различные изотопные формы водорода (H) включают протий (^1H) и дейтерий (^2H). Протий является преобладающим изотопом водорода, встречающимся в природе. Обогащение дейтерием может дать определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке, или может обеспечить соединение, полезное в качестве стандарта для характеристики биологических образцов. Изотопно-обогащенные соединения формулы I могут быть получены без ненужных экспериментов обычными методами, хорошо известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными тем, которые описаны в схемах и примерах в настоящем документе, с использованием соответствующих изотопно-обогащенных реагентов и/или промежуточных соединений.

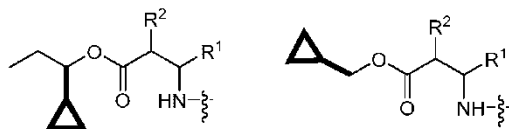
Примерами изобретения являются конкретные соединения, раскрытые в примерах и в настоящем документе. Рассматриваемые соединения являются полезными в способе лечения неврологического или психического расстройства, связанного с дисфункцией PDE10, у пациента, такого как млекопитающее, нуждающегося в таком ингибировании, включающем введение эффективного количества соединения. Помимо приматов, особенно человека, способом по настоящему изобретению можно лечить множество других млекопитающих, включая экспериментальных животных и животных-компаньонов, таких как мыши, крысы, приматы, обезьяны, шимпанзе, человекообразные обезьяны, собаки и домашние кошки. Рассматриваемые соединения полезны в способе ингибирования активности PDE10 у пациента, например млекопитающего, нуждающегося в таком ингибировании, включающем введение эффективного количества соединения. Рассматриваемые соединения также полезны для лечения неврологического или психического расстройства, связанного с гипофункцией полосатого тела или дисфункцией базальных ганглиев, у пациента-млекопитающего, нуждающегося в этом.

Настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для применения в медицине. Настоящее изобретение также направлено на применение соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения неврологического или психического расстройства, связанного с дисфункцией PDE10, у пациента-млекопитающего, нуждающегося в этом. Настоящее изобретение также относится к применению соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения неврологического или психического расстройства, связанного с гипофункцией полосатого тела или дисфункцией базальных ганглиев, у пациента-млекопитающего, нуждающегося в этом.

Используемый в настоящем документе термин "алкил" относится к насыщенным алифатическим углеводородным группам с разветвленной и линейной цепью, имеющим определенное количество атомов углерода в определенном диапазоне. Например, термин "C₁₋₁₀ алкил" означает алкильные группы с линейной или разветвленной цепью, включая все возможные изомеры, имеющие 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, и включает каждый из изомеров децила, нонила, октила, гептила, гексила и пентила, а также н-, изо-, втор- и трет-бутил (бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил; Bu=бутил, все вместе "-C₄ алкил"), н- и изо-пропил (пропил, изопропил, Pг=пропил, все вместе "-C₃ алкил"), этил (Et) и метил (Me). "C₁₋₄алкил" имеет 1, 2, 3 или 4 атома углерода и включает каждый из н-, изо-, втор- и трет-бутила,

н- и изо-пропила, этила и метила.

"Циклоалкил" относится к циклизованному алкильному кольцу, имеющему указанное количество атомов углерода в указанных пределах. Таким образом, например, "C₃₋₈ циклоалкил" включает каждый из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила и циклооктила. "C₃₋₆циклоалкил" включает каждый из циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила. Когда циклоалкил является заместителем на алкильной группе в соединении формулы I, циклоалкильный заместитель может быть связан с любым доступным углеродом в алкильной группе. Приведенные ниже формулы являются иллюстрациями -C₃₋₆циклоалкильного заместителя на алкильной группе, где заместитель представляет собой циклопропил, выделенный жирным шрифтом:



"Арил" относится к (i) фенилу, (ii) 9- или 10-членным бициклическим конденсированным карбоциклическим кольцевым системам, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и (iii) 11-14-членным трициклическим конденсированным карбоциклическим кольцевым системам, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Подходящие арилы включают, например, замещенный и незамещенный фенил и замещенный и незамещенный нафтил. Арилом, представляющим особый интерес, является незамещенный или замещенный фенил.

"Гетероарил" относится к (i) 5- или 6-членному гетероароматическому кольцу, содержащему от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждый N обязательно находится в форме оксида, и (ii) 9- или 10-членной бициклической конденсированной кольцевой системе, где конденсированная кольцевая система (ii) содержит от 1 до 6 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждое кольцо в конденсированной кольцевой системе содержит ноль, один или более одного гетероатома, по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, каждый N обязательно находится в форме оксида, и каждый S в кольце, которое не является ароматическим, обязательно представляет собой S(O) или S(O)₂. Соответствующие 5- и 6-членные гетероароматические кольца включают, например, пиридил, 3-фторопиридил, 4-фторопиридил, 3-метоксипиридил, 4-метоксипиридил, пирролил, пирозинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, тиенил, фуранил, имидазолил, пиразолил, триазолил (т.е. 1,2,3-триазолил или 1,2,4-триазолил), тетразолил, оксазолил, изооксазолил, оксадиазолил (т.е. 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-(фуразанил) или 1,3,4-изомер), оксатриазолил, тиазолил, изотиазолил и тиадиазолил. Соответствующие 9- и 10-членные гетероароматические бициклические конденсированные кольцевые системы включают, например, бензофуранил, индолил, индазолил, нафтиридинил, изобензофуранил, бензопиперидинил, бензизоксазолил, бензоксазолил, хроменил, хинолинил, изохинолинил, изоиндолил, бензопиперидинил, бензофуранил, имидазо[1,2-a]пиридинил, бензотриазолил, индазолил, индолинил и изоиндолинил. Класс гетероариллов включает незамещенный или замещенный пиридил или пиримидил, и в частности, незамещенный или замещенный пиридил.

Термин "гетероциклический" или "гетероциклил" относится к (i) насыщенному 4-7-членному циклизованному кольцу и (ii) ненасыщенному неароматическому 4-7-членному циклизованному кольцу, состоящему из атомов углерода и 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S. Гетероциклические кольца, входящие в объем настоящего изобретения, включают, например, азетидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиразолидинил, гексагидропиримидинил, триазинил, тиазепанил, азепанил, диазепанил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил и диоксанил. Примеры 4-7-членных ненасыщенных неароматических гетероциклических колец, входящих в объем настоящего изобретения, включают моно-ненасыщенные гетероциклические кольца, соответствующие насыщенным гетероциклическим кольцам, перечисленным в предыдущем предложении, в которых одинарная связь заменена двойной связью (например, углерод-углеродная одинарная связь заменена углерод-углеродной двойной связью). В одном классе гетероциклических колец представлены 4-6-членные насыщенные моноциклические кольца, состоящие из атомов углерода и 1 или 2 гетероатомов, где гетероатомы выбраны из N, O и S. Примеры 4-6-членных гетероциклических колец включают, но не ограничиваются этим, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тетрагидротииопиранил, и их подкласс представляет собой пиперидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил и тетрагидропиранил.

Как будет понятно специалистам в данной области техники, некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде таутомеров. Все таутомерные формы этих соединений, независимо от того, являются они индивидуально выделенными ли или присутствуют в виде смесей, входят в объем настоящего изобретения. Например, в тех случаях, когда -ОН заместитель возможен в гетероароматическом кольце и возможна кето-енольная таутомерия, следует понимать, что заместитель

может фактически присутствовать, полностью или частично, в оксо(=O) форме.

"Стабильное" соединение представляет собой соединение, которое можно получить и выделить, и структура и свойства которого остаются, или их можно оставить, по существу неизменными в течение периода времени, достаточного для использования соединения для целей, описанных в настоящем изобретении (например, терапевтическое или профилактическое введение субъекту). Соединения по настоящему изобретению ограничиваются стабильными соединениями, охватываемыми формулой I и ее вариантами осуществления. Например, некоторые группы, определенные в формуле I, могут быть незамещенными или замещенными, и последние предназначены для охвата картин замещения (то есть количества и типа заместителей), которые химически возможны для этой группы и которые приводят к стабильному соединению.

Соединение формулы I может иметь несколько хиральных центров (также называемых асимметричными или стереогенными центрами). Настоящее изобретение охватывает соединения, имеющие (R) или (S) стереоконфигурацию асимметричного фосфорного центра и любых дополнительных асимметрических центров, которые могут присутствовать в соединении формулы I, а также его стереоизомерных смесях.

Настоящее изобретение включает отдельные диастереомеры, в частности, эпимеры, т.е. соединения, имеющие одинаковую химическую формулу, но которые отличаются пространственным расположением вокруг одного атома. Настоящее изобретение также включает смеси диастереомеров, в частности, смеси эпимеров, во всех соотношениях. Варианты осуществления настоящего изобретения также включают смесь эпимеров, обогащенную на 51% или более одним из эпимеров, включая, например, 60% или более, 70% или более, 80% или более или 90% или более одного эпимера. Один отдельный эпимер является предпочтительным. Индивидуальный или отдельный эпимер относится к эпимеру, полученному хиральным синтезом и/или с использованием общеизвестных методов разделения и очистки, и который может состоять на 100% из одного эпимера или может содержать небольшие количества (например, 10% или менее) противоположного эпимера. Таким образом, отдельные диастереомеры являются предметом раскрытия в чистой форме, как в виде левовращающих, так и правовращающих антиподов, в форме рацематов и в форме смесей двух диастереомеров во всех соотношениях. В случае цис/транс изомерии, изобретение включает как цис-форму, так и транс-форму, а также смеси этих форм во всех соотношениях.

Получение отдельных стереоизомеров можно осуществить, если желательно, разделением смеси обычными способами, например, хроматографией или кристаллизацией, с использованием стереохимически однородных исходных веществ для синтеза или стереоселективного синтеза. Необязательно, дериватизацию можно осуществить перед разделением стереоизомеров. Разделение смеси стереоизомеров можно осуществить на промежуточной стадии в процессе синтеза соединения формулы I, или это можно осуществить на конечном рацемическом продукте. Абсолютную стереохимию можно определить при помощи рентгеновской кристаллографии кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных соединений, которые подвергают дериватизации, если это необходимо, с использованием реагента, содержащего стереогенный центр известной конфигурации. Альтернативно, абсолютную стереохимию можно определить методом спектроскопии колебательного кругового дихроизма (VCD). Настоящее изобретение включает все такие изомеры, а также соли, сольваты (которые включают гидраты) и сольватированные соли таких рацематов, энантиомеров, диастереомеров и таутомеров и их смеси.

Соединения можно вводить в форме фармацевтически приемлемых солей. Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли, которая не является биологически или иным образом нежелательной (например, не является ни токсичной, ни иным образом вредной для ее реципиента). Поскольку соединения формулы I содержат по определению по меньшей мере одну щелочную группу, изобретение включает соответствующие фармацевтически приемлемые соли. Когда соединения формулы I содержат одну или несколько кислотных групп, изобретение также включает соответствующие фармацевтически приемлемые соли. Таким образом, соединения формулы I, которые содержат кислотные группы (например, -COOH), можно использовать в соответствии с настоящим изобретением в виде, например, но не ограничиваясь этим, солей щелочных металлов, солей щелочноземельных металлов или солей аммония. Примеры таких солей включают, но не ограничиваются этим, соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния или соли с аммиаком или органическими аминами, такими как, например, этиламин, этаноламин, триэтиламин или аминокислоты. Соединения формулы I, которые содержат одну или несколько щелочных групп, то есть групп, которые могут быть протонированы, можно использовать в соответствии с изобретением в форме их кислотно-аддитивных солей с неорганическими или органическими кислотами, например, но не ограничиваясь этим, солей с хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, фосфорной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой, бензолсульфоновой кислотой, метансульфоновой кислотой, пара-толуолсульфоновой кислотой, нафталиндисульфоновыми кислотами, щавелевой кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, винной кислотой, молочной кислотой, салициловой кислотой, бензойной кислотой, муравьиной кислотой, пропионовой кислотой, пивалиновой

кислотой, диэтилуксусной кислотой, малоновой кислотой, янтарной кислотой, пимелиновой кислотой, фумаровой кислотой, малеиновой кислотой, яблочной кислотой, сульфаминовой кислотой, фенилпропионовой кислотой, глюконовой кислотой, аскорбиновой кислотой, изоникотиновой кислотой, лимонной кислотой, адипиновой кислотой и т.д. Если соединения формулы I одновременно содержат кислотные и щелочные группы в молекуле, изобретение также включает, помимо указанных солевых форм, внутренние соли или бетаины (цвиттерионы). Соли можно получить из соединений формулы I обычными способами, известными специалистам в данной области, например, путем объединения с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергаторе или путем анионного обмена или катионного обмена из других солей. Настоящее изобретение также включает все соли соединений формулы I, которые вследствие низкой физиологической совместимости не являются непосредственно подходящими для использования в фармацевтических препаратах, но которые можно использовать, например, в качестве промежуточных соединений для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых солей.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут существовать в аморфной форме и/или в одной или нескольких кристаллических формах, и, как таковые, все аморфные и кристаллические формы и их смеси соединений формулы I и их солей предусматриваются для включения в объем настоящего изобретения. Кроме того, некоторые из соединений по настоящему изобретению могут образовывать сольваты с водой (т.е. гидраты) или обычными органическими растворителями. Такие сольваты и гидраты, в частности, фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты соединений по настоящему изобретению, также входят в объем соединений, определенных формулой I, и их фармацевтически приемлемых солей, наряду с несольватированными и безводными формами таких соединений.

Соответственно, соединения в рамках общих структурных формул, вариантов осуществления и конкретных соединений, описанных и заявленных в настоящем изобретении, охватывают соли, все возможные стереоизомеры и таутомеры, физические формы (например, аморфные и кристаллические формы), их формы сольватов и гидратов и любую комбинацию этих форм, а также их соли, где такие формы возможны, если не указано иное.

Настоящее изобретение охватывает любую композицию, состоящую из соединения формулы I или соединения, которое является его солью, включая, например, но не ограничиваясь этим, композицию, состоящую из указанного соединения в ассоциации с одним или несколькими дополнительными молекулярным и/или ионным компонентом (компонентами), что может быть указано как "сокристалл". Термин "сокристалл", используемый в настоящем документе, относится к твердой фазе (которая может быть или не быть кристаллической), в которой два или более разных молекулярных и/или ионных компонентов (обычно в стехиометрическом соотношении) удерживаются вместе неионными взаимодействиями, которые включают, но не ограничиваются этим, водородные связи, диполь-дипольные взаимодействия, диполь-квадрольные взаимодействия или дисперсионные силы (Ван-дер-Ваальса). Между разнородными компонентами нет переноса протонов, а твердая фаза не является ни простой солью, ни сольватом. Описание сокристаллов можно найти, например, в S. Aitipamula et al., *Crystal Growth and Design*, 2012, 12 (5), pp. 2147-2152.

Более конкретно, в отношении настоящего изобретения, сокристалл состоит из соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и одного или нескольких не являющихся фармацевтически активными компонентов, которые не являются биологически или иным образом нежелательными (например, не являются ни токсичными, ни иным образом вредными для реципиента). Сокристаллы можно получить из соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли обычными способами, известными в области химии. Например, сокристаллы, состоящие из соединения по настоящему изобретению, можно получить путем добавления к соединению кислоты или нейтральной молекулы при желаемой стехиометрии, добавления подходящего растворителя для достижения растворения и, например, осаждения, лиофилизации или концентрирования раствора для получения твердой композиции. Сокристалл может представлять собой, но не ограничивается этим, вариант осуществления, где композиция состоит из нейтрального соединения (т.е. не в солевой форме) формулы I и одного или нескольких не являющихся фармацевтически активными компонентов; и в дополнительном варианте осуществления композиция, включающая сокристалл, является кристаллической. Кристаллические композиции можно получить, например, путем добавления кислоты или нейтральной молекулы при желаемой стехиометрии к соединению формулы I, добавления подходящего растворителя и нагревания для достижения полного растворения, оставляя затем раствор для охлаждения и роста кристаллов. Настоящее изобретение также включает все сокристаллы соединений по настоящему изобретению, которые из-за низкой физиологической совместимости не являются непосредственно подходящими для использования в фармацевтических препаратах, но которые можно использовать, например, в качестве промежуточных соединений для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых сокристаллов или солей.

Соответственно, соединения формулы I, их варианты осуществления и конкретные соединения, описанные и заявленные в настоящем документе, охватывают все возможные фармацевтически

приемлемые соли, стереоизомеры, таутомеры, физические формы (например, аморфные и кристаллические формы), сокристаллические композиции, формы сольватов и гидратов и любую комбинацию вышеуказанных форм, где такие формы возможны.

Соединения формулы I, описанные в настоящем изобретении, являются пролекарствами. Обсуждение пролекарств представлено в (a) Stella, V. J.; Borchardt, R. T.; Hageman, M. J.; Oliyai, R.; Maag, H. et al., *Prodrugs: Challenges and Rewards Part 1 and Part 2*; Springer, p. 726: New York, NY, USA, 2007, (b) Rautio, J.; Kumpulainen, H.; Heimbach, T.; Oliyai, R.; Oh, D. et al., *Prodrugs: design and clinical applications*. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008, 7, 255, (c) T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в (d) *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. Более конкретно, соединения формулы I (или любые их варианты осуществления и их фармацевтически приемлемые соли) представляют собой пролекарственные модификации соединения A. Соединения формулы I могут быть преобразованы внутриклеточно (*in vivo* или *in vitro*) в соответствующее соединение A. Преобразование может происходить по одному или нескольким механизмам, например, путем катализируемой ферментами химической реакции, метаболической химической реакции и/или спонтанной химической реакции (например, сольволиз), такой как, например, гидролиз в крови. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, обычно считают, что соединение A отвечает за ингибирование PDE10.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, где соединение или его соль находятся в по существу чистой форме. Используемый в настоящем документе термин "по существу чистый" означает, соответственно, по меньшей мере примерно 60 мас.%, типично по меньшей мере примерно 70 мас.%, предпочтительно по меньшей мере примерно 80 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере примерно 90 мас.% (например, от примерно 90 мас.% до примерно 99 мас.%), даже более предпочтительно по меньшей мере примерно 95 мас.% (например, от примерно 95 мас.% до примерно 99 мас.% или от примерно 98 мас.% до 100 мас.%), и наиболее предпочтительно по меньшей мере примерно 99 мас.% (например, 100 мас.%) продукта, содержащего соединение формулы I или его соль (например, продукт, выделенный из реакционной смеси с получением соединения или соли), состоит из соединения или соли. Уровень чистоты соединений и солей можно определить с использованием стандартного способа анализа, такого как методы высокоэффективной жидкостной хроматографии и/или масс-спектрометрии или ЯМР. Если используют более одного метода анализа, и эти методы показывают экспериментально значимые различия в определении уровня чистоты, то преимущество имеет метод, обеспечивающий самый высокий уровень чистоты. Соединение или соль с 100% чистотой представляет собой соединение, которое не содержит обнаруживаемых примесей, как определено стандартным методом анализа. Что касается соединения по настоящему изобретению, которое имеет один или несколько центров асимметрии и может встречаться в виде смесей стереоизомеров, то по существу чистое соединение может представлять собой либо по существу чистую смесь стереоизомеров, либо по существу чистый отдельный стереоизомер.

Соединения формулы I здесь и их фармацевтически приемлемые соли полезны для ингибирования PDE10 *in vitro* и *in vivo*. "Лечить" или "лечение" болезненного состояния включает: 1) предупреждение болезненного состояния, т.е. предотвращение развития клинических симптомов болезненного состояния у субъекта, который может быть подвержен или предрасположен к болезненному состоянию, но еще не испытывают или не проявляет симптомы болезненного состояния; 2) подавление болезненного состояния, т.е. остановка развития болезненного состояния или его клинических симптомов; 3) или облегчение болезненного состояния, т.е. вызывание временной или постоянной регрессии болезненного состояния или его клинических симптомов.

Субъектом, который получает лечение настоящими способами, обычно является млекопитающее, в частности, человек мужского или женского пола, для которого желательна терапия. Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество рассматриваемого соединения, которое вызовет биологическую или медицинскую реакцию в ткани, системе, животного или человека, которая требуется исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту. Признано, что специалист в данной области может воздействовать на неврологические и психические расстройства путем лечения пациента, страдающего в настоящее время этими расстройствами, или путем профилактического лечения пациента, страдающего такими расстройствами, эффективным количеством соединения по настоящему изобретению. Используемые в настоящем документе термины "терапия" и "лечение" относятся ко всем процессам, при которых может происходить замедление, прерывание, купирование, контроль или остановка прогрессирования неврологических и психических расстройств, описанных в настоящем документе, но не обязательно указывают на полное устранение всех симптомов заболевания, а также профилактическая терапия для замедления прогрессирования или снижения риска отмеченных состояний, особенно у пациентов, предрасположенных к такому заболеванию или расстройству.

Заявители предполагают, что ингибиторы PDE10 и, в частности, ингибиторы PDE10A, могут принести терапевтическую пользу индивидуам, страдающим психическими и когнитивными расстройствами. Уникальное и исключительное распределение PDE10A в средних проекционных шипиковых нейронах полосатого тела, которые образуют основной участок для кортикального и

дофаминергического входа в базальных ганглиях, предполагает, что возможно и желательно идентифицировать ингибиторы PDE10 для улучшения или устранения нежелательной клеточной сигнализации в этом месте. Не желая быть связанными какой-либо теорией, заявители полагают, что ингибирование PDE10A в полосатом теле может привести к усилению передачи сигналов цАМФ/цГМФ и продукции полосатого тела, что потенциально может восстановить поведенческое торможение, которое нарушено при когнитивных заболеваниях, таких как шизофрения. Регулирование и интеграция глутаматергических и дофаминергических входов могут улучшить когнитивное поведение, одновременно подавляя или уменьшая нежелательное поведение. Таким образом, в одном варианте осуществления соединения по изобретению обеспечивают способ лечения или облегчения заболеваний или состояний, при которых гиподисфункция полосатого тела является характерной особенностью, или состояний, в которых играет роль дисфункция базальных ганглиев, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, шизофрения, обсессивно-компульсивные расстройства, зависимости и психозы. Другие состояния, при которых ингибиторы, описанные в настоящем документе, могут иметь желательный и полезный эффект, включают состояния, требующие снижения активности и снижения реакции на психомоторные стимуляторы или когда было бы желательно уменьшить условные реакции избегания, что часто является предиктором клинической антипсихотической активности. Используемый в настоящем документе термин "селективный ингибитор PDE10" относится к органической молекуле, которая эффективно ингибирует фермент из семейства PDE10 в большей степени, чем ферменты из семейств PDE 1-9 или PDE11. В одном варианте осуществления селективный ингибитор PDE10 представляет собой органическую молекулу, имеющую K_i для ингибирования PDE10, который меньше или примерно в десять раз меньше, чем у вещества, которое является ингибитором другого фермента PDE.

Ферменты фосфодиэстеразы, включая PDE10, участвуют в широком спектре биологических функций. Это предполагает потенциальную роль этих ферментов в различных болезненных процессах у людей или других видов. Соединения настоящего изобретения полезны при лечении различных неврологических и психических расстройств.

В конкретном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению обеспечивают способ лечения шизофрении и психозов, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению. Диагностико-статистическое руководство по классификации психических расстройств (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) предоставляет диагностический инструмент, который включает параноидную, гебефреническую, кататоническую или недифференцированную шизофрению и психотические расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Используемый в настоящем документе термин "шизофрения или психоз" включает диагностику и классификацию этих психических расстройств, как описано в DSM-IV-TR, и предполагается, что данный термин включает подобные расстройства, описанные в других источниках. Расстройства и состояния, включенные в настоящее описание, включают, но не ограничиваются этим, состояния или заболевания, такие как шизофрения или психоз, включая шизофрению (параноидный, гебефренический, кататонический, недифференцированный или резидуальный тип), шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство, например, бредового типа или депрессивного типа, бредовое расстройство, психотическое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, индуцированное психотическое расстройство, психотическое расстройство вследствие общего болезненного состояния и вызванного веществом или лекарственным средством психоза (например, психоза, индуцированного алкоголем, амфетамином, каннабиноидами, кокаином, галлюциногенами, вдыхаемыми средствами, опиоидами, фенциклидином, кетамином и другими диссоциативными анестетиками и другими психостимуляторами), психозопсихотическое расстройство, психоз, связанный с аффективными расстройствами, кратковременный реактивный психоз, шизоаффективный психоз, расстройства "спектра шизофрении", такие как шизоидные или шизотипические расстройства личности, личностное расстройство параноидального типа, личное расстройство шизоидного типа, заболевание, связанное с психозом (такое как тяжелая депрессия, маниакально-депрессивное (биполярное) расстройство, болезнь Альцгеймера и посттравматический стрессовый синдром), включая положительные и негативные симптомы шизофрении и другие психозы.

В другом конкретном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению обеспечивают способ лечения когнитивного расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В DSM-IV-TR предложен также диагностический способ, который включает диагностику когнитивных расстройств, включающих деменцию, делирий, амнестические нарушения и возрастное снижение когнитивных способностей. Используемый в настоящем документе термин "когнитивные расстройства" включает диагностику и классификацию этих расстройств, как описано в DSM-IV-TR, и предполагается, что данный термин включает аналогичные расстройства, описанные в других источниках. Расстройства и состояния, включенные в контекст, включают, но не ограничиваются этим, расстройства, которые содержат в качестве симптома дефицит внимания и/или когнитивных функций, такие как деменция

(связанная с болезнью Альцгеймера, ишемией, мультиинфарктной деменцией, травмой, внутричерепными опухолями, травмой головного мозга, сосудистыми нарушениями или инсультом, алкогольная деменция или другие, связанные с лекарственными средствами деменции, СПИД, ВИЧ-инфекцией, болезнью Паркинсона, болезнью Хантингтона, болезнью Пика, болезнью Крейтцфельдта-Якоба, перинатальной гипоксией, другими общими заболеваниями или злоупотреблением психоактивными веществами), болезнь Альцгеймера, мультиинфарктная деменция, связанная со СПИДом деменция и лобно-височная деменция, делирий, амнестические расстройства или возрастное снижение когнитивных способностей.

В другом конкретном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению обеспечивают способ лечения тревожных расстройств, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В DSM-IV-TR предлагается также диагностический способ, который включает диагностику тревожных расстройств, таких как генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство и паническая атака. Используемый в настоящем документе термин "тревожные расстройства" включает диагностику и классификацию этих психических расстройств, как описано в DSM-IV-TR, и предполагается, что такой термин включает аналогичные расстройства, описанные в других источниках. Расстройства и состояния, включенные в настоящее описание, включают, но не ограничиваются этим, тревожные расстройства, такие как острое стрессовое расстройство, агорафобия, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, паническая атака, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, тревожное расстройство, вызванное разлукой, социальная фобия, специфическая фобия, вызванное веществом тревожное расстройство и тревога вследствие общего болезненного состояния.

В другом конкретном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению обеспечивают способ лечения расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, и аддиктивных поведений, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В DSM-IV-TR предложен также диагностический способ, который включает диагностику персистирующей деменции, персистирующего амнестического расстройства, психотического расстройства или тревожного расстройства, индуцированного злоупотреблением психоактивных веществ и толерантностью к психоактивным веществам, зависимостью от таких веществ или прекращением их приема. Используемый в настоящем документе термин "расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, и аддиктивные поведения" включает диагностику и классификацию этих психических расстройств, описываемых в DSM-IV-TR, и предполагается, что термин включает аналогичные расстройства, описанные в других источниках. Расстройства и состояния, включенные в настоящее описание, включают, но не ограничиваются этим, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, и аддиктивные поведения, такие как индуцированный таким веществом делирий, персистирующая деменция, персистирующее амнестическое расстройство, психотическое расстройство или тревожное расстройство, привыкание к чрезмерному употреблению лекарственных средств, толерантность и зависимость или абстиненция от веществ, включая алкоголь, амфетамины, каннабиноиды, кокаин, галлюциногены, вдыхаемые вещества, никотин, опиоиды, фенциклидин, седативные средства, снотворные средства или анксиолитики.

В другом конкретном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению обеспечивают способ лечения ожирения или расстройства пищевого поведения, связанного с чрезмерным потреблением пищи, и связанных с этим осложнений, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В настоящее время ожирение включено в десятое издание Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (ICD-10) (1992 World Health Organization) в качестве общего болезненного состояния. В DSM-IV-TR предложен также диагностический способ, который включает диагноз ожирения при наличии психологических факторов, влияющих на болезненное состояние. Используемый в настоящем документе термин "ожирение или расстройства пищевого поведения, связанные с чрезмерным потреблением пищи", включает диагностику и классификацию этих болезненных состояний и заболеваний, описанных в ICD-10 и DSM-IV-TR, и предполагается, что термин включает аналогичные расстройства, описанные в других источниках. Расстройства и состояния, включенные в настоящее описание, включают, но не ограничиваются этим, ожирение, нервную булимию и компульсивные расстройства пищевого поведения.

В другом конкретном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению обеспечивают способ лечения расстройств настроения и депрессивных расстройств, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению. Используемый в настоящем документе термин "расстройства настроения и депрессивные расстройства" включает диагностику и классификацию этих болезненных состояний и заболеваний, описанных в DSM-IV-TR, и предполагается, что термин включает аналогичные расстройства, описанные в других источниках. Расстройства и состояния, включенные в настоящее описание, включают, но не ограничиваются этим, биполярные расстройства, расстройства настроения, включающие депрессивные

расстройства, большой депрессивный эпизод слабого, умеренного или тяжелого типа, маниакальный эпизод или эпизод смешанного настроения, эпизод гипоманиакального настроения, депрессивный эпизод с атипичными особенностями, депрессивный эпизод с меланхолическими особенностями, депрессивный эпизод с кататоническими особенностями, эпизоды мании и депрессии с послеродовым началом, депрессию после инсульта; большое депрессивное расстройство, дистимическое расстройство, слабое депрессивное расстройство, предменструальное дисфорическое расстройство, постпсихотическое депрессивное состояние шизофрении, тяжелое депрессивное расстройство, накладываемое на психотическое расстройство, такое как бредовое расстройство или шизофрения, биполярное расстройство, например, биполярное расстройство I, биполярное расстройство II, циклотимическое расстройство, депрессию, включая униполярную депрессию, сезонную депрессию и послеродовую депрессию, предменструальный синдром (PMS) и предменструальное дисфорическое расстройство (PDD), расстройства настроения вследствие общего болезненного состояния и расстройства настроения, вызванные употреблением психоактивных веществ.

В другом конкретном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению обеспечивают способ лечения боли, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению. Конкретными вариантами боли являются боли костей и суставов (остеоартрит), периодически повторяющиеся боли при движении, зубная боль, боль при раке, миофасциальная боль (мышечная травма, фибромиалгия), периоперационная боль (общая хирургия, гинекология), хроническая боль и нейропатическая боль.

В других конкретных вариантах осуществления соединения по изобретению обеспечивают способы лечения других типов когнитивных расстройств, расстройств обучения и психических расстройств, включающих, но не ограничивающихся этим, расстройства обучения, такие как расстройство обучению чтению, расстройство обучению математике или расстройство выражения мыслей в письменном виде, синдром дефицита внимания и гиперактивности, связанное с возрастом снижение когнитивных функций, pervasivное расстройство развития, включая аутическое расстройство, нарушения внимания, такие как синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD) и расстройство поведения; связанное с NMDA-рецептором расстройство, такое как аутизм, депрессия, забывчивость легкой формы, расстройство обучения у детей и закрытая травма головы; нейродегенеративное расстройство или состояние, такое как нейродегенерация, связанная с церебральной травмой, инсульт, кровоизлияние в мозг, эпилептический припадок, отравление нейротоксином или индуцированная гипогликемией нейродегенерация; множественная системная атрофия; нарушения движений, такие как акинезия и акинетико-ригидные синдромы (в том числе болезнь Паркинсона, индуцированный лекарственным средством паркинсонизм, постэнцефалитный паркинсонизм, прогрессирующий супрануклеарный паралич, множественная системная атрофия, кортикобазальная дегенерация, комплекс паркинсонизм-ALS-деменция и кальцификация базальных ядер головного мозга), индуцированный лекарственной терапией паркинсонизм (такой как индуцированный нейролептиком паркинсонизм, злокачественный нейролептический синдром, индуцированная нейролептиком острая дистония, индуцированная нейролептиком острая акатизия, индуцированная нейролептиком острая дискинезия и индуцированный лекарственной терапией постуральный тремор), болезнь Хантингтона, дискинезия, связанная с терапией агонистом дофамина, синдром Жиль де ля Туретта, эпилепсия, мышечные спазмы и расстройства, связанные с мышечной спастичностью или слабостью, включающие треморы; дискинезии, включающие тремор (такие как тремор в состоянии покоя, постуральный тремор, интенционное дрожание и эссенциальное дрожание), синдром усталых ног, хорей (такая как хорей Сиденгама и болезнь Хантингтона, доброкачественная наследственная хорей, нейроакантоцитоз, симптоматическая хорей, индуцированная лекарственным средством хорей и гемибаллизм), миоклонус (в том числе генерализованный миоклонус и фокальный миоклонус), тики (в том числе простые тики, комплексные тики и симптоматические тики), дистония (в том числе генерализованная, идиопатическая, индуцированная лекарственным средством, симптоматическая, пароксимальная и фокальная дистония (такая как тонический блефароспазм, оромандибулярная, схваткообразная, спастическая кривошея, аксиальная дистония, гемиплегическая и дистонический писчий спазм); недержание мочи; нейрональное повреждение (в том числе поражение зрения, ретинопатия или макулярная дегенерация глаза, шум в ушах, нарушение и потеря слуха и отек мозга); рвота и нарушение сна, в том числе инсомния и нарколепсия. Из указанных выше расстройств особенно важными являются лечение шизофрении, биполярного расстройства, депрессии, в том числе униполярной депрессии, сезонной депрессии и послеродовой депрессии, предменструального синдрома (PMS) и предменструального дисфорического расстройства (PDD), расстройство обучения, всеобъемлющего нарушения развития, включая аутическое расстройство, нарушения внимания, включая синдром дефицита внимания и гиперактивности, аутизм, расстройства, характеризующиеся тиком, включая синдром Туретта, тревожные расстройства, включая фобию и посттравматическое стрессовое расстройство, когнитивные расстройства, связанные с деменцией, СПИД-деменцию, болезнь Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона, спастичности, миоклонуса, мышечного спазма, шума в ушах и нарушения и потерю слуха.

Активность соединений в соответствии с настоящим изобретением в качестве ингибиторов PDE10

может быть легко определена без ненужных экспериментов с использованием метода поляризации флуоресценции (FP), который хорошо известен в данной области техники (Huang, W., et al., *J. Biomol Screen*, 2002, 7: 215). В частности, соединения, описанные в настоящем документе, проявляли активность в эталонных анализах, проявляя способность ингибировать гидролиз фосфатноэфирной связи циклического нуклеотида. Любое соединение, например соединение А, имеющее K_i (константу ингибирования) ниже 1 мкМ, будет считаться ингибитором PDE10, как определено в настоящем документе.

Соединения по настоящему изобретению являются пролекарствами соединения А и полезны в качестве средства, например, при ингибировании фосфодиэстеразы 10 (PDE10), для лечения расстройств центральной нервной системы, связанных с фосфодиэстеразой 10 (PDE10), для облегчения введения соединения А и для лечения шизофрении, включая различные неврологические, психотические, тревожные и/или двигательные расстройства.

В типичном эксперименте ингибирующую активность в отношении PDE10 таких соединений, как соединения А, определяли в соответствии со следующим экспериментальным способом. PDE10A2 амплифицировали из кДНК головного мозга плода человека (Clontech, Mountain View, CA) с использованием прямого праймера, соответствующего нуклеотидам 56-77 человеческого PDE10A2 (номер доступа No. AF127480, Genbank Identifier 4894716), содержащего консенсусную последовательность Козака, и обратного праймера, соответствующего нуклеотидам 2406-2413 человеческого PDE10A2 (номер доступа No. AF127480, Genbank Identifier 4894716). Амплификацию с полимеразой Easy-A (Stratagene, La Jolla, CA) проводили при 95°C в течение 2 мин с последующими тридцатью тремя циклами по 95°C в течение 40 с, 55°C в течение 30 с, и 72°C в течение 2 мин 48 с. Конечная элонгация составляла 72°C в течение 7 мин. Продукт ПЦР представлял собой ТА, клонированный в pCDNA3.2-TOPO (Invitrogen, Carlsbad, CA) в соответствии со стандартным протоколом. Клетки AD293 с конфлюентностью 70-80% временно трансфицировали человеческим PDE10A2/pCDNA3.2-TOPO с использованием Lipofectamine 2000 в соответствии со спецификациями производителя (Invitrogen, Carlsbad, CA). Клетки собирали через 48 ч после трансфекции и лизировали ультразвуком (установка 3, импульсы 10×5 с) в буфере, содержащем 20 мМ HEPES, 1 мМ EDTA и коктейль ингибиторов протеаз (Roche). Лизат собирали центрифугированием при 75000×g в течение 20 мин. Супернатант, содержащий цитоплазматическую фракцию, использовали для оценки активности PDE10A2. Анализ флуоресцентной поляризации циклических нуклеотидных фосфодиэстераз проводили с использованием набора IMAP® FP, поставляемого Molecular Devices, Sunnyvale, CA (продукт # R8139). Технология IMAP® ранее применялась для анализа фосфодиэстеразы (Huang, W., et al., *J. Biomol Screen*, 2002, 7: 215). Анализы проводили при комнатной температуре в 384-луночных микропланшетах с инкубационным объемом 20,2 мкл. Растворы тестируемых соединений получали в DMSO и серийно разводили DMSO с получением по 8 мкл каждого из 10 растворов, отличающихся по концентрации в 3 раза, при 32 серийных разведениях на планшет. 100% ингибирование определяют с использованием известного ингибитора PDE10, которым может быть любое соединение, присутствующее в количестве, в 5000 раз превышающем значение K_i в анализе, описанном ниже, например папаверин (см. Siuciak, et al. *Neuropharmacology* (2006) 51:386-396; Becker, et al., *Behav Brain Res* (2008) 186(2): 155-60; Threlfell, et al., *J Pharmacol Exp Ther* (2009) 328(3): 785-795), 2-{4-[пиридин-4-ил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-3-ил]феноксиметил}хинолин янтарная кислота или 2-[4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1Н-пиразол-3-ил)-феноксиметил]хинолин янтарная кислота (см. Schmidt, et al., *Pharmacol Exp Ther* (2008) 325: 681-690; Threlfell, et al., *J Pharmacol Exp Ther* (2009) 328(3): 785-795). 0% ингибирования определяют с использованием DMSO (конечная концентрация 1%).

Labcyte Echo 555 (Labcyte, Sunnyvale, CA) используется для дозирования 200 нл из каждой лунки титровального планшета в 384-луночный аналитический планшет. Раствор фермента (разведение 1/1600 из аликвот; достаточно для получения 20% конверсии субстрата) и отдельный раствор FAM-меченного цАМФ PDE от Molecular Devices (продукт # R7506), в конечной концентрации 50 нМ получали в аналитическом буфере (10 мМ Tris HCl, pH 7,2, 10 мМ MgCl₂, 0,05% NaN₃, 0,01% Tween-20, и 1 мМ DTT). Затем фермент и субстрат добавляют в аналитические планшеты двумя последовательными порциями по 10 мкл, а затем встряхивают для перемешивания. Реакции дают протекать при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем получали связывающий раствор из компонентов набора, состоящих из 80% раствора А, 20% раствора В и связывающего реагента в объеме 1/600 от общего объема связывающего раствора. Ферментативную реакцию останавливают добавлением 60 мкл связывающего раствора в каждую лунку аналитических планшетов, планшеты запечатывают и встряхивают в течение 10 с. Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение по меньшей мере одного часа перед определением поляризации флуоресценции (FP). Параллельную и перпендикулярную флуоресценцию каждой лунки планшета измеряли с помощью планшет-ридера Perkin Elmer EnVision™ (Waltham, MA).

Поляризацию флуоресценции (mP) рассчитывали на основе параллельной (S) и перпендикулярной (P) флуоресценции каждой лунки с образцом и аналогичных значений для медианной контрольной лунки, содержащей только субстрат (So и Po), с использованием следующего уравнения: Поляризация (mP)=1000×(S/So-P/Po)/(S/So+P/Po).

Профили доза-ингибирование для каждого соединения характеризовали путем подгонки данных mP к четырехпараметрическому уравнению, приведенному ниже. Кажущаяся константа ингибирования (KI), максимальное ингибирование на низком плато относительно "контроля 100% ингибирования" (I_{max} ; например, $1 \geq$ такое же, как этот контроль), минимальное ингибирование на высоком плато относительно "контроля 0% ингибирования" (I_{min} , например, $0 \geq$ такой же, как контроль без лекарственного средства) и угловой коэффициент Хилла (n_H) определяют путем нелинейной аппроксимация методом наименьших квадратов значений mP в зависимости от дозы соединения с использованием собственного программного обеспечения на основе процедур, описанных Mosser et al., JALA, 2003, 8: 54-63, с использованием следующего уравнения:

$$mP = \frac{(0\%mP - 100\%mP)(I_{max} - I_{min}) + 100\%mP + (\%mP - 100\%mP)(1 - I_{max})}{1 + \left[\frac{[Drug]}{K_M} \right]^{n_H}}$$

Медианный сигнал "контролей 0% ингибирования" (0%mP) и медианный сигнал "контролей 100% ингибирования" (100%mP) являются константами, определяемыми из контролей, расположенных в колонках 1-2 и 23-24 каждого аналитического планшета. Кажущаяся (K_M) 150 нМ цАМФ, меченного FAM, определяют в отдельных экспериментах путем одновременного изменения концентраций субстрата и выбранного лекарственного средства.

Селективность в отношении PDE10 по сравнению с другими семействами PDE оценивали с помощью метода IMAP®. Фермент PDE2A3 rhesus и PDE10A2 человека получали из цитозольных фракций временно трансфицированных клеток HEK. Все остальные PDE представляли собой человеческий фермент GST Tag, экспрессируемый в клетках насекомых, и были получены от BPS Bioscience (San Diego, CA): PDE1A (Cat# 60010), PDE3A (Cat# 60030), PDE4A1A (Cat# 60040), PDE5A1 (Cat# 60050), PDE6C (Cat# 60060), PDE7A (Cat# 60070), PDE8A1 (Cat# 60080), PDE9A2 (Cat# 60090), PDE11A4 (Cat# 60110).

Анализы для PDE с 1 по 11 проводили параллельно при комнатной температуре в 384-луночных планшетах для микротитрования с инкубационным объемом 20,2 мкл. Растворы тестируемых соединений получали в DMSO и серийно разбавляли DMSO с получением по 30 мкл каждого раствора, часто отличающегося по концентрации в 3 раза, при 32 серийных разведениях на планшет. 100% ингибирование определяли путем добавления буфера вместо фермента, а 0% ингибирование определяли с использованием DMSO (конечная концентрация 1%). Labcyte POD 810 (Labcyte, Sunnyvale, CA) использовался для дозирования 200 нл из каждой лунки планшета для титрования, чтобы сделать одиннадцать копий аналитического планшета для каждого титрования, по одной копии для каждого фермента PDE. Раствор каждого фермента (разведение из аликвот, достаточное для достижения 20% конверсии субстрата) и отдельный раствор FAM-меченного цАМФ или FAM-меченного цГМФ от Molecular Devices (Sunnyvale, CA, продукт# R7506 или cGMP#R7508) в конечной концентрации 50 нМ получали в аналитическом буфере (10 мМ Tris HCl, pH 7,2, 10 мМ MgCl₂, 0,05% NaN₃, 0,01% Tween-20, и 1 мМ DTT). Необходимо отметить, что субстратом для PDE2 является 50 нМ FAM цАМФ, содержащий 1000 нМ цГМФ. Затем фермент и субстрат добавляли в аналитические планшеты двумя последовательными порциями по 10 мкл и затем встряхивали для перемешивания. Реакции давали протекать при комнатной температуре в течение 60 мин. Затем получали связывающий раствор из компонентов набора, состоящих из 80% раствора А, 20% раствора В и связывающего реагента в объеме 1/600 от общего объема связывающего раствора. Ферментативную реакцию останавливали добавлением 60 мкл связывающего раствора в каждую лунку аналитического планшета. Планшеты закрывали и встряхивали в течение 10 с. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение одного часа, затем измеряли параллельную и перпендикулярную флуоресценцию с помощью планшет-ридера Tecan Genios Pro (Tecan, Switzerland). Кажущиеся константы ингибирования соединений против всех 11 PDE определяли по показаниям параллельной и перпендикулярной флуоресценции, как описано для анализа FP PDE10, с использованием следующих значений кажущегося K_M для каждой комбинации фермента и субстрата: PDE1A (FAM cGMP) 70 нМ, rhesus PD2A3 (FAM cAMP) 10000 нМ, PDE3A (FAM cAMP) 50 нМ, PDE4A1A (FAM cAMP) 1500 нМ, PDE5A1 (FAM cGMP) 400 нМ, PDE6C (FAM cGMP) 700 нМ, PDE7A (FAM cAMP) 150 нМ, PDE8A1 (FAM cAMP) 50 нМ, PDE9A2 (FAM cGMP) 60 нМ, PDE10A2 (FAM cAMP) 150 нМ, PDE11A4 (FAM cAMP) 1000 нМ. Собственная ингибирующая PDE10 активность соединения, которое может быть использовано в соответствии с настоящим изобретением, может быть определена с помощью этих анализов.

Соединение А обладало активностью в ингибировании человеческого фермента PDE10, обычно с K_i менее примерно 1 мкМ. Такой результат свидетельствует о собственной активности соединений, используемых в качестве ингибиторов фермента PDE10. Данные о пролекарствах соединения А представлены в следующих примерах.

Рассматриваемые соединения также являются полезными в способах профилактики, лечения, контроля, устранения или снижения риска заболеваний, расстройств и состояний, указанных в настоящем документе. Рассматриваемые соединения также являются полезными в способах профилактики, лечения, контроля, устранения или снижения риска вышеупомянутых заболеваний, расстройств и состояний в комбинации с другими средствами. Соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами для лечения, профилактики, контроля, устранения или снижения риска заболеваний или состояний, для которых могут быть полезны соединения по настоящему изобретению или другие лекарственные средства, когда комбинация лекарственных средств вместе безопаснее или эффективнее, чем только одно любое такое лекарственное средство. Такое другое лекарственное средство (лекарственные средства) можно вводить путем и в количестве, обычно применяемом для этого, одновременно или последовательно с соединением по настоящему изобретению. Когда соединение по настоящему изобретению используется одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, может оказываться желательной фармацевтическая композиция в стандартной лекарственной форме, содержащая такие другие лекарственные средства и соединение по настоящему изобретению. Однако комбинированная терапия может также включать терапии, при которых соединение по настоящему изобретению и одно или несколько других лекарственных средств вводят по различным перекрывающимся схемам применения. Также предполагается, что при применении в комбинации с одним или несколькими другими активными ингредиентами соединения по настоящему изобретению и другие активные ингредиенты можно применять в более низких дозах, чем при применении каждого по отдельности. Соответственно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают те, которые содержат один или несколько других активных ингредиентов в дополнение к соединению по настоящему изобретению. Вышеуказанные комбинации включают комбинации соединения по настоящему изобретению не только с одним другим активным соединением, но также с двумя или более другими активными соединениями. Подобным образом, соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с другими лекарственными средствами, которые используются для профилактики, лечения, контроля, устранения или снижения риска заболеваний или состояний, для которых соединения по настоящему изобретению являются полезными. Такие другие лекарственные средства можно вводить путем и в обычно используемых для этого количествах одновременно или последовательно с соединением по настоящему изобретению. Соответственно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают те, которые также содержат один или несколько других активных ингредиентов в дополнение к соединению по настоящему изобретению. Массовое соотношение соединения по настоящему изобретению ко второму активному ингредиенту может изменяться и будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. Обычно применяют эффективную дозу каждого компонента. Таким образом, например, когда соединение по настоящему изобретению комбинируют с другим средством, массовое отношение соединения по настоящему изобретению к другому средству обычно составляет от примерно 1000:1 до примерно 1:1000, например, от примерно 200:1 до примерно 1:200.

Комбинации соединения по настоящему изобретению и других активных ингредиентов обычно также будут находиться в пределах вышеуказанного диапазона, но в каждом случае следует использовать эффективную дозу каждого активного ингредиента. В таких комбинациях соединение по настоящему изобретению и другие активные средства можно вводить по отдельности или в сочетании. Кроме того, введение одного элемента можно проводить до, одновременно или после введения другого средства(средств).

Соответственно, рассматриваемые соединения можно применять отдельно или в комбинации с другими средствами, которые, как известно, являются полезными при указанных показаниях, или другими лекарственными средствами, которые влияют на рецепторы или ферменты, которые либо повышают эффективность, безопасность, удобство, либо уменьшают нежелательные побочные эффекты или токсичность соединений по настоящему изобретению. Рассматриваемое соединение и другое средство можно вводить одновременно либо в рамках сопутствующей терапии, либо в фиксированной комбинации.

В одном варианте осуществления рассматриваемое соединение можно применять в комбинации со средствами для лечения болезни Альцгеймера, ингибиторами бета-секретазы, ингибиторами гамма-секретазы, ингибиторами HMG-CoA-редуктазы, НПВП, включая ибупрофен, витамин E и антиамилоидные антитела.

В другом варианте осуществления рассматриваемое соединение можно применять в комбинации с седативными средствами, снотворными средствами, анксиолитиками, антипсихотическими средствами, анксиолитическими средствами, циклопирролонами, имидазопиридинами, пиразолопиримидинами, малыми транквилизаторами, агонистами и антагонистами мелатонина, мелатонергическими средствами, бензодиазепинами, барбитуратами, 5HT-2-антагонистами и тому подобное, такими как: адиназолам, аллобарбитал, алонимид, алпразолам, амисульприд, амитриптилин, амобарбитал, амоксапин, арипипразол, атипичные антипсихотические средства, бентазепам, бензоксамин, бротизолам, бупропион,

бусприон, бутабарбитал, буталбитал, капурид, карбоклорал, хлоральбетаин, хлоральгидрат, кломипрамин, клоназепам, клоперидон, клоразепат, хлордиазепоксид, клоретат, хлорпромазин, клозапин, ципразепам, дезипрамин, декскламол, диазепам, дихлоралфеназон, дивалпрокс, дифенгидрамин, доксепин, эстазолам, этхлорвинол, этомидат, фенобам, флунизатриазепам, флуопентиксол, флуфеназин, флуразепам, флувоксамин, флуоксетин, фосазепам, глутетимид, галазепам, галоперидол, гидроксизин, имипрамин, литий, лоразепам, лорметазепам, мапротилин, меклоквалон, мелатонин, мефобарбитал, мепробамат, метаквалон, мидафлур, мидазолам, нефазодон, низобамат, нитразепам, нортриптилин, оланзапин, оксазепам, паральдегид, пароксетин, пентобарбитал, перлапин, перфеназин, фенелзин, фенобарбитал, празепам, прометазин, пропофол, протриптилин, квазепам, кветиапин, реклазепам, респеридон, ролетамид, секобарбитал, сертралин, супроклон, темазепам, тиоридазин, тиотиксен, траказолат, транилципромаин, тразодон, триазолам, трепипам, трицетамид, триклофос, трифлуоперазин, триметозин, тримипрамин, улдазепам, венлафаксин, залеплон, зипразидон, золазепам, золпидем и их соли, и их комбинации и тому подобное, или рассматриваемое соединение можно вводить в сочетании с применением физических методов, таких как светолечение или электростимуляция.

В другом варианте осуществления рассматриваемое соединение можно применять в комбинации с леводопой (с или без селективного ингибитора экстрацеребральной декарбоксилазы, такого как карбидопа или бенсеразид), антихолинергическими средствами, такими как бипериден (необязательно в виде его гидрохлорида или лактатной соли) и гидрохлорид тригексифенидила (бензгексола), ингибиторами СОМТ, такими как энтакапон, ингибиторами МАО-В, антиоксидантами, антагонистами рецептора аденозина А_{2а}, холинергическими агонистами, антагонистами NMDA-рецептора, антагонистами рецептора серотонина и агонистами рецептора дофамина, такими как алентемол, бромокриптин, фенолдопам, лизурид, наксаголид, перголид и прамипексол. Следует иметь в виду, что агонист дофамина может быть в форме фармацевтически приемлемой соли, например, гидробромида алентемола, мезилата бромокриптина, мезилата фенолдопама, гидрохлорида наксаголида и мезилата перголида. Лизурид и прамипексол обычно применяют не в форме соли.

В другом варианте осуществления рассматриваемое соединение можно применять в комбинации с соединением из классов фенотиазина, тиоксантена, гетероциклического дибензазепина, бутирофенона, бифенилбутирилпиперидина и индолона нейролептических средств. Подходящие примеры фенотиазинов включают хлорпромазин, мезоридазин, тиоридазин, ацетофеназин, флуфеназин, перфеназин и трифлуоперазин. Подходящие примеры тиоксантенов включают хлорпротиксен и тиотиксен. Примером дибензазепина является клозапин. Примером бутирофенона является галоперидол. Примером бифенилбутилпиперидина является пимозид. Примером индолона является молиндолон. Другие нейролептические средства включают локсапин, сульпирид и респеридон. Следует иметь в виду, что нейролептические средства при применении в комбинации с рассматриваемым соединением могут быть в форме фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорид хлорпромазина, безилат мезоридазина, гидрохлорид тиоридазина, малеат ацетофеназина, гидрохлорид флуфеназина, экнатат флуфеназина, деканоат флуфеназина, гидрохлорид трифлуоперазина, гидрохлорид тиотиксена, деканоат галоперидола, сукцинат локсапина и гидрохлорид молиндона. Перфеназин, хлорпротиксен, клозапин, галоперидол, пимозид и респеридон обычно применяют не в форме соли. Таким образом, рассматриваемое соединение можно применять в комбинации с ацетофеназином, алентемолом, арипипразолом, амисульпридом, бензгексолом, бромокриптином, бипериденом, хлорпромазином, хлорпротиксеном, клозапином, диазепамом, фенолдопамом, флуфеназином, галоперидолом, леводопой, леводопой с бенсеразидом, леводопой с карбидопом, лизуридом, локсапином, мезоридазином, молиндолом, наксаголидом, оланзапином, перголидом, перфеназином, пимозидом, прамипексолом, кветиапином, респеридоном, сульпиридом, тетрабеназином, тригексифенидилом, тиоридазином, тиотиксеном, трифлуоперазином или зипрасидоном.

В другом варианте осуществления рассматриваемое соединение можно применять в комбинации с антидепрессантом или анксиолитическим средством, включая ингибиторы обратного захвата норэпинефрина (в том числе третичные трициклические амины и вторичные трициклические амины), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI), обратимо действующие ингибиторы моноаминоксидазы (RIMA), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRI), антагонисты кортикотропин-рилизинг фактора (CRF), антагонисты α-адренорецептора, антагонисты рецептора нейрокина-1, атипичные антидепрессанты, бензодиазепины, агонисты или антагонисты 5-HT_{1A}, особенно частичные агонисты 5-HT_{1A} и антагонисты кортикотропин-рилизинг фактора (CRF). Конкретные средства включают: амитриптилин, кломипрамин, доксепин, имипрамин и тримипрамин; амоксапин, дезипрамин, мапротилин, нортриптилин и протриптилин; флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин; изокарбоксазид, фенелзин, транилципромин и селегилин; моклобемид; венлафаксин; дулоксетин; апрепитант; бупропион, литий, нефазодон, тразодон и виллоксазин; алпразолам, хлордиазепоксид, клоназепам, клоразепат, диазепам, галазепам, лоразепам, оксазепам и празепам; бусприон, флезиноксан, гепирон и ипзапирон и их фармацевтически приемлемые соли.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально (например,

внутримышечной, внутривенной, интрацеребровентрикулярной (ICV), интрацестеральной инъекцией или инфузией, подкожной инъекцией или имплантацией), ингаляцией аэрозольного спрея, назальным, вагинальным, ректальным, подязычным или местным путем введения, и могут быть составлены отдельно или вместе в подходящих составах со стандартной дозой, содержащих также общепринятые нетоксичные, фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и наполнители, подходящие для каждого пути введения. Помимо лечения теплокровных животных, таких как мыши, крысы, лошади, крупный рогатый скот, овцы, собаки, кошки, обезьяны и т.д., соединения по изобретению являются эффективными для применения при лечении человека. Термины "введение" и/или "применение" соединения следует понимать как означающие обеспечение доставки соединения по изобретению или пролекарства соединения по изобретению индивидууму, нуждающемуся в лечении.

Термин "композиция", используемый в настоящем документе, предназначен для обозначения продукта, содержащего указанные ингредиенты в заранее определенных количествах или пропорциях, а также любого продукта, который получают, непосредственно или опосредованно из комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах. Предполагается, что такой термин по отношению к фармацевтической композиции включает продукт, содержащий активный ингредиент(ингредиенты), а также инертный ингредиент (ингредиенты), который является носителем, а также любой продукт, который получают непосредственно или опосредованно в результате комбинирования, комплексобразования или агрегации любых двух или более ингредиентов, или посредством диссоциации одного или нескольких ингредиентов, или посредством других типов реакций или взаимодействий одного или нескольких ингредиентов. В общем, фармацевтические композиции получают образованием равномерной и однородной смеси активного ингредиента с жидким носителем или тонкоизмельченным твердым носителем или обоими и затем, если необходимо, формованием продукта в необходимую лекарственную форму. В фармацевтическую композицию активное соединение включают в количестве, достаточном для достижения желаемого эффекта на течение или состояние заболевания. Соответственно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают любую композицию, полученную смешиванием соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя.

Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального применения, можно получить согласно любому способу, известному в данной области для получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, вкусовых агентов, красителей и консервантов для обеспечения получения фармацевтически изящных и приятных на вкус препаратов. Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые являются подходящими для получения таблеток. Таблетки могут быть без покрытия или их можно покрыть оболочкой известными методиками для замедления дезинтеграции и абсорбции в желудочно-кишечном тракте и тем самым достижения стойко поддерживаемого действия на протяжении более длительного периода времени. Композиции для перорального применения могут быть представлены также в виде твердых желатиновых капсул, в которых активные ингредиенты смешаны с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом. Водные суспензии, масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии типа масло-в-воде и стерильную инъекруемую водную или масляную суспензию можно получить стандартными способами, известными в данной области. Под "фармацевтически приемлемым" подразумевается, что носитель, разбавитель или эксципиент должны быть совместимыми с другими ингредиентами состава и не причинять вреда их реципиенту.

Рассматриваемые соединения также являются полезными в способах профилактики, лечения, контроля, устранения или снижения риска заболеваний, расстройств и состояний, указанных в настоящем документе. Доза активного ингредиента в композициях по настоящему изобретению может изменяться, однако, необходимо, чтобы количество активного ингредиента было таким, чтобы была получена подходящая лекарственная форма. Активный ингредиент можно вводить пациентам (животным и человеку), нуждающимся в таком лечении, в дозах, которые будут обеспечивать оптимальную фармацевтическую эффективность. Выбранная доза зависит от желаемого терапевтического эффекта, пути введения и продолжительности лечения. Доза будет изменяться от пациента к пациенту в зависимости от природы и тяжести заболевания, массы пациента, специальных диет, которые необходимы пациенту, одновременно применяемой лекарственной терапии и других факторов, которые должен знать специалист в данной области. Обычно пациенту, например, человеку или пожилым людям, ежедневно вводят дозы в диапазоне от 0,001 до 10 мг/кг массы тела. Диапазон доз обычно составляет приблизительно от 0,5 мг до 1,0 г на пациента в день, причем это количество можно вводить в виде одной или нескольких доз. В одном варианте осуществления диапазон доз будет составлять приблизительно от 0,5 мг до 500 мг на пациента в день, в другом варианте осуществления приблизительно от 0,5 мг до 200 мг на пациента в день; и еще в одном варианте осуществления

приблизительно от 5 мг до 50 мг на пациента в день. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в виде твердой лекарственной формы, например, содержащей приблизительно от 0,5 мг до 500 мг активного ингредиента или содержащей приблизительно от 1 мг до 250 мг активного ингредиента. Фармацевтическая композиция может быть представлена в виде твердой лекарственной формы, содержащей приблизительно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг или 250 мг активного ингредиента. Для перорального введения композиции могут быть представлены в форме таблеток, содержащих от 1,0 до 1000 миллиграммов активного ингредиента, например, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 и 1000 миллиграммов активного ингредиента для симптоматической корректировки дозы для подвергаемого лечению пациента. Соединения можно вводить по схеме приема от 1 до 4 раз в день, например, один или два раза в день.

Несколько способов получения соединений по настоящему изобретению проиллюстрированы на следующих схемах и примерах. Исходные вещества и необходимые промежуточные соединения в некоторых случаях коммерчески доступны или могут быть получены в соответствии со способами, описанными в литературе, или как показано в настоящем документе. Соединения по настоящему изобретению можно получить, используя реакции, показанные на следующих схемах, в дополнение к другим стандартным манипуляциям, которые известны в литературе или проиллюстрированы примерами экспериментальных процедур. Нумерация заместителей, показанная на схемах, необязательно соответствует нумерации заместителей, которая используется в формуле изобретения, и часто для ясности один заместитель показывают присоединенным к соединению, где по вышеуказанным объяснениям допускается несколько заместителей. Реакции, которые используют для получения соединений по настоящему изобретению, получают посредством использования реакций, которые показаны в схемах и примерах в настоящем документе, в дополнение к другим стандартным операциям, таким как гидролиз сложного эфира, отщепление защитных групп и тому подобное, которые могут быть известны в литературе или приведены в качестве примеров в экспериментальных процедурах. Исходные вещества получают в соответствии с процедурами, известными в данной области или проиллюстрированными в настоящем документе. В настоящем документе используются следующие сокращения: Me: метил; Et: этил; t-Bu: трет-бутил; Ar: арил; Ph: фенил; Bn: бензил; Ac: ацетил; THF: тетрагидрофуран; Boc: трет-бутилоксикарбонил; DIPEA: N, N-диизопропилэтиламин; DPPA: дифенилфосфорилизид; EDC: N-(3-Диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимид; EtOAc: этилацетат; HOBt: гидроксibenзотриазол гидрат; TEA: триэтиламин; DMF: N, N-диметилформамид; комн.темп.: комнатная температура; ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография; ЯМР: ядерный магнитный резонанс; TLC: тонкослойная хроматография; DMSO: диметилсульфоксид; TFA: трифторуксусная кислота; вод.: водный; Celite: диатомовая земля;,: ацетонитрил; UPLC: ультраэффективная жидкостная хроматография, XRPD: рентгеновская порошковая дифрактометрия.

В некоторых случаях конечный продукт может быть дополнительно модифицирован, например, посредством манипуляции заместителями. Эти манипуляции могут включать, но не ограничиваются ими, реакции восстановления, окисления, алкилирования, ацилирования и гидролиза, которые обычно известны специалистам в данной области. В некоторых случаях порядок проведения описанных выше схем реакций может быть изменен, чтобы облегчить реакцию или избежать нежелательных продуктов реакции. Следующие примеры представлены для более полного понимания изобретения. Эти примеры носят исключительно иллюстративный характер и не должны рассматриваться как каким-либо образом ограничивающие изобретение.

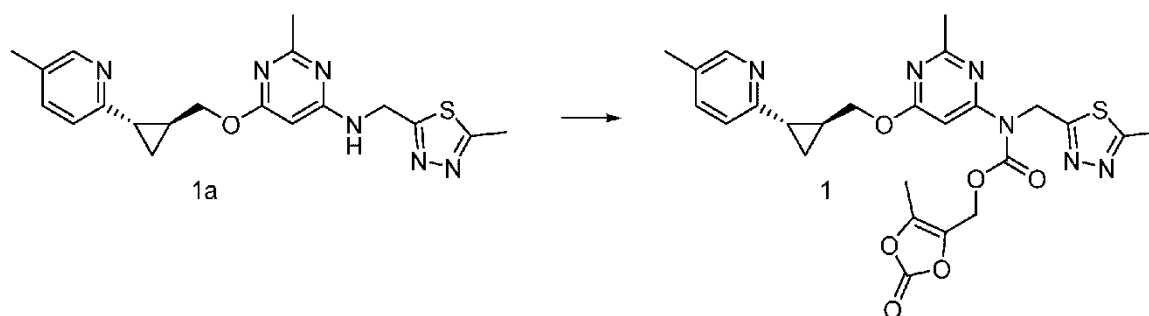
Несколько способов получения соединений по настоящему изобретению описаны в следующих схемах и примерах.

Примеры

Общие способы.

Растворители, реагенты и промежуточные соединения, имеющиеся в продаже, использовали в том виде, в котором они были получены. Реагенты и промежуточные соединения, которых нет в продаже, получали способом, описанным ниже. Спектры ¹H ЯМР представлены как ppm в области ниже от Me₄Si, в скобках указано количество протонов, мультиплетность и постоянная спин-спиновой взаимодействия в герцах. Там, где представлены данные LC/MS, указан наблюдаемый ион-предшественник. Колоночную флэш-хроматографию проводили с использованием предварительно упакованного силикагеля для нормальной фазы или порошка силикагеля, обычно с использованием градиентного элюирования гексанами или петролейным эфиром и этилацетатом, от 100% гексанов/петролейного эфира до 100% этилацетата. Очистку с обращенной фазой проводили с использованием колонки Sunfire Prep C18 OBD 5 мкм (30×150 мм) или 10 мкм (50×150 мм), обычно с использованием градиентного элюирования ацетонитрилом и водой с 0,1% трифторуксусной кислотой в качестве модификатора.

Пример 1. (5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил ((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)(2-метил-6-((1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метокси)пиримидин-4-ил)карбамат.

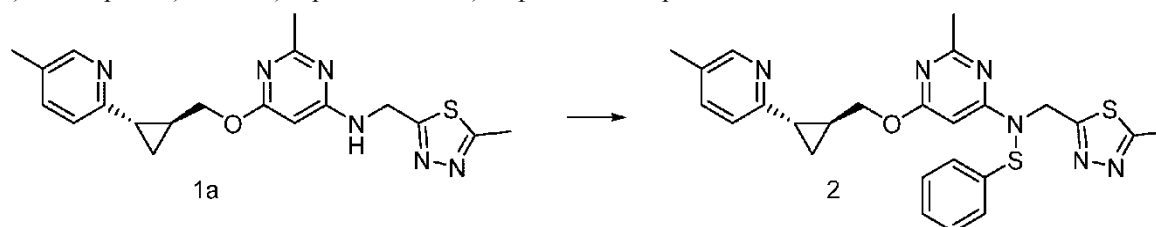


Стадия А - синтез соединения 1.

Раствор 2-метил-N-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-6-(((1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метокси)пиримидин-4-амина (1a, 500 мг, 1,31 ммоль) и (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 4-нитрофенил карбонат [CAS 173604-87-0] (867 мг, 2,94 ммоль) в DMF (6,5 мл) обрабатывали триэтиламин (729 мкл, 5,23 ммоль) и затем нагревали при 70°C в течение 4,5 ч. Добавляли дополнительно (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 4-нитрофенил карбонат (490 мг, 1,66 ммоль) и триэтиламин (600 мкл, 4,30 ммоль) и нагревание продолжали в течение ночи. Добавляли дополнительно (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 4-нитрофенил карбонат (300 мг) и триэтиламин (400 мкл) и нагревание продолжали еще в течение 6,5 ч. Добавляли дополнительно (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 4-нитрофенил карбонат (260 мг) и нагревание продолжали снова в течение ночи.

Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой и подщелачивали насыщенным водн. Na₂CO₃, затем дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали комбинацией насыщенного солевого раствора и насыщенного водн. Na₂CO₃, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (обращенно-фазовая C-18), элюируя ацетонитрил/вода+0,1% TFA 10-50%. Фракции, содержащие целевое соединение, объединяли, подщелачивали насыщенным водн. NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением 1. MS: m/z 539,2=[M+H]. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃, ppm): δ 8,27 (с, 1H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,05 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,98 (с, 2H), 4,40-4,42 (м, 1H), 4,31-4,34 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,05-2,09 (м, 1H), 1,87-1,92 (м, 1H), 1,29-1,33 (м, 1H), 1,04-1,07 (м, 1H).

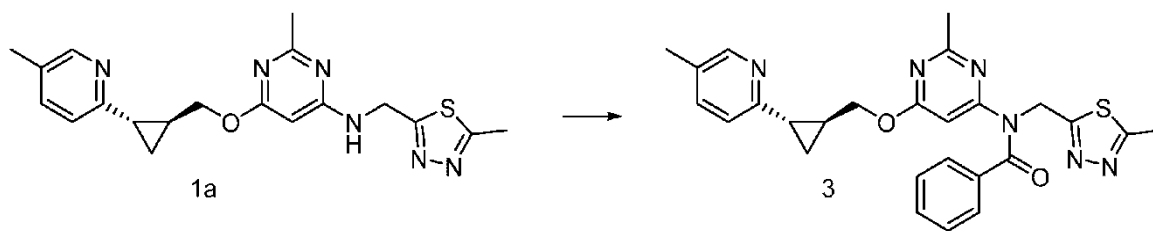
Пример 2. N-((5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-N-(2-метил-6-(((1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метокси)пиримидин-4-ил)-S-фенилтиогидроксиламин.



Стадия А - синтез соединения 2.

Раствор 1a (300 мг, 0,784 ммоль) и N-(фенилтио)фталимид (220 мг, 0,863 ммоль) в DMF (6,5 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (обращенно-фазовая C-18), элюируя ацетонитрил/вода+0,1% TFA 10-55%. Фракции, содержащие целевое соединение, объединяли, подщелачивали насыщенным водн. NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали второй раз с помощью препаративной ВЭЖХ (обращенно-фазовая C-18), элюируя ацетонитрил/вода+0,1% TFA 10-55%. Фракции, содержащие целевое соединение, объединяли, подщелачивали насыщенным водн. NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением 2. MS: m/z 491,1=[M+H]. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃, ppm): δ 8,26 (с, 1H), 7,34 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,26-7,29 (м, 2H), 7,17-7,20 (м, 1H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,02 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,31-4,34 (м, 1H), 4,26-4,29 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,02-2,05 (м, 1H), 1,82-1,88 (м, 1H), 1,25-1,30 (м, 1H), 1,01-1,04 (м, 1H).

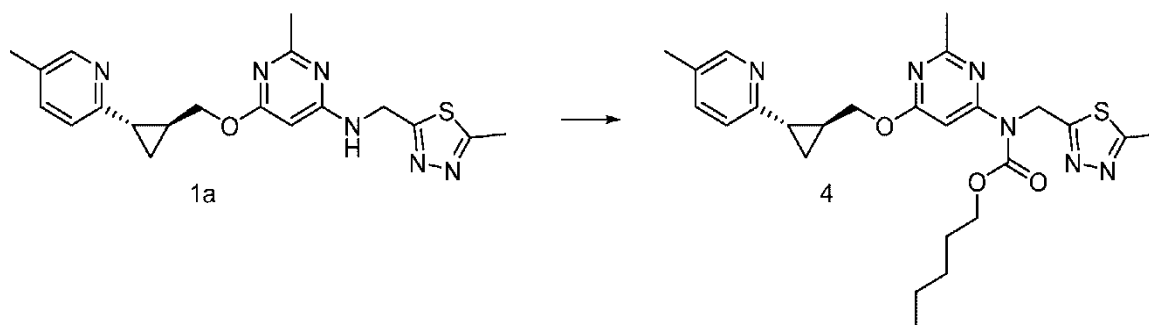
Пример 3. N-((5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-N-(2-метил-6-(((1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метокси)пиримидин-4-ил)бензамид.



Стадия А - синтез соединения 3.

Раствор 1a (250 мг, 0,654 ммоль) в диоксане (2,61 мл) обрабатывали диизопропилэтиламином (171 мкл, 0,980 ммоль) и бензоилхлоридом (99 мкл, 0,85 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Через 3,5 ч дополнительно добавляли диизопропилэтиламин (57 мкл) и бензоилхлорид (38 мкл) и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным соевым раствором и насыщенным водн. NaHCO_3 , затем экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (обращенно-фазовая C-18), элюируя ацетонитрил/вода+0,1% TFA 10-45%. Фракции, содержащие целевое соединение, объединяли, подщелачивали насыщенным водн. NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением 3. MS: m/z 487,2=[M+H]. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , ppm): δ 8,25 (с, 1H), 7,39-7,44 (м, 3H), 7,33-7,35 (м, 1H), 7,30 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 6,99 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,18-4,25 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,94-1,97 (м, 1H), 1,74-1,80 (м, 1H), 1,22-1,26 (м, 1H), 0,93-0,96 (м, 1H).

Пример 4. Пентил ((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)(2-метил-6-(((1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метокси)пиримидин-4-ил)карбамат.

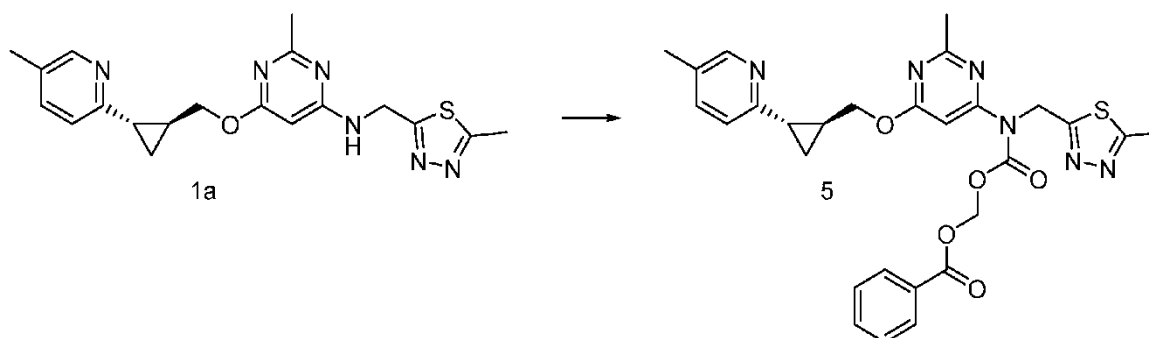


Стадия А - синтез соединения 4.

Раствор 1a (150 мг, 0,392 ммоль) в DMF (1,12 мл) обрабатывали 4-диметиламинопиридином (9,6 мг, 0,078 ммоль), триэтиламином (131 мкл, 0,941 ммоль) и пентилхлорформиатом (227 мкл, 1,57 ммоль) и затем нагревали при 60°C в течение 4,5 ч. Дополнительно добавляли пентилхлорформиат (114 мкл) и нагревание продолжали в течение ночи. Дополнительно добавляли триэтиламин (131 мкл) и пентилхлорформиат (227 мкл) на следующее утро и снова во второй половине дня, и нагревание продолжали в течение ночи. На следующее утро добавляли еще триэтиламин (131 мкл) и пентилхлорформиат (227 мкл), а затем снова во второй половине и нагревание продолжали в течение ночи.

Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой и подщелачивали насыщенным водн. NaHCO_3 , затем дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали комбинацией насыщенного солевого раствора и насыщенного водн. Na_2CO_3 , сушили над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-65% EtOAc/гексаны, с получением 4. MS: m/z 497,3=[M+H]. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , ppm): δ 8,27 (с, 1H), 7,35 (дд, $J=8,4$, 1,8 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,04 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,37-4,40 (м, 1H), 4,30-4,33 (м, 1H), 4,21 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,04-2,07 (м, 1H), 1,86-1,89 (м, 1H), 1,65-1,69 (м, 2H), 1,25-1,33 (м, 5H), 1,03-1,06 (м, 1H), 0,88 (т, $J=6,6$ Гц, 3H).

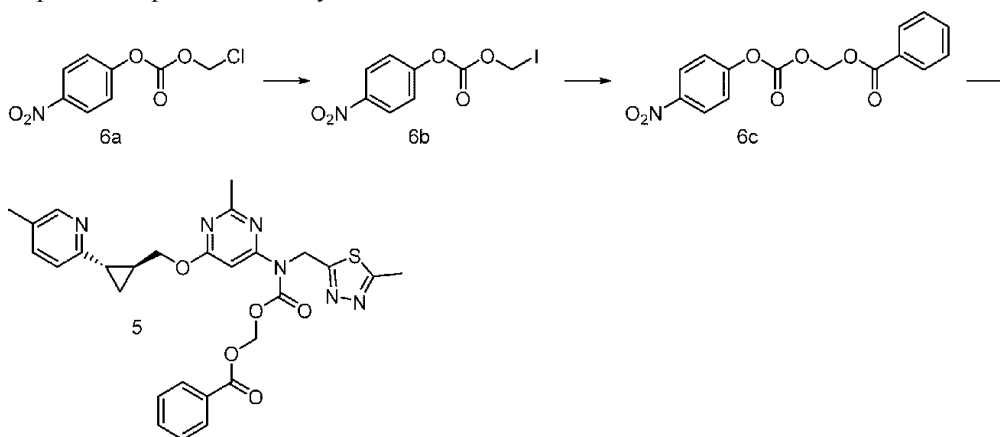
Пример 5. (((5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)(2-метил-6-(((1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метокси)пиримидин-4-ил)карбамоил)оксиметил бензоат.



Стадия А - синтез соединения 5.

Раствор 1a (150 мг, 0,392 ммоль) в дихлорметане (980 мкл) охлаждали при 0°C и быстро по каплям обрабатывали хлорметилхлорформиатом (105 мкл, 1,18 ммоль), затем давали нагреться до комнатной температуры. Через 2 ч реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водн. NaHCO₃. Органические фазы разделяли и водную фазу второй раз экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Остаток растворяли в DMF (2 мл), добавляли бензойную кислоту (144 мг, 1,18 ммоль) и карбонат цезия (192 мг, 0,588 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 3 ч. Охлажденную реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (обращенно-фазовая С-18), элюируя ацетонитрил/вода+0,1% TFA 10-70%. Фракции, содержащие целевое соединение, объединяли, подщелачивали насыщенным водн. NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением 5. MS: m/z 561,3=[M+H]. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃, ppm): δ 8,27 (с, 1H), 8,04 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,60 (т, J=6,6 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,36 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,05 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,61 (с, 2H), 4,37-4,40 (м, 1H), 4,30-4,33 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,05-2,08 (м, 1H), 1,85-1,91 (м, 1H), 1,29-1,32 (м, 1H), 1,03-1,06 (м, 1H).

Пример 6. Альтернативное получение соединения 5.



Стадия А - синтез соединения 6b.

Раствор 6a (5,00 г, 21,6 ммоль) в ацетоне (54,0 мл) обрабатывали иодидом натрия (9,71 г, 64,8 ммоль) и бикарбонатом натрия (0,363 г, 4,32 ммоль), и полученную суспензию нагревали при 40°C в течение 12 ч. Дополнительно добавляли 6a (5,00 г, 21,6 ммоль), иодид натрия (9,71 г, 64,8 ммоль), бикарбонат натрия (0,363 г, 4,32 ммоль) и ацетон (25 мл) и нагревание продолжали в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь разбавляли ацетоном и фильтровали через Celite™, промывали ацетоном. Желтый фильтрат концентрировали, полученные твердые вещества растворяли в воде и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водн. раствором Na₂SO₃, затем промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением 6b в виде масла, которое использовали без дальнейшей очистки. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃, ppm): δ 8,30-8,32 (м, 2H), 7,42-7,44 (м, 2H), 6,07 (с, 2H).

Стадия В - синтез соединения 6с.

Смесь 6b (13,2 г, 40,9 ммоль), бензойной кислоты (7,49 г, 61,3 ммоль) и карбоната серебра (16,90 г, 61,3 ммоль) в толуоле (272 мл) нагревали при 80°C в течение 4 ч и 15 мин. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через Celite™, промывали толуолом. Фильтрат промывали водой, затем насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-30% EtOAc/гексан, с получением 6с в виде масла. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃, ppm):

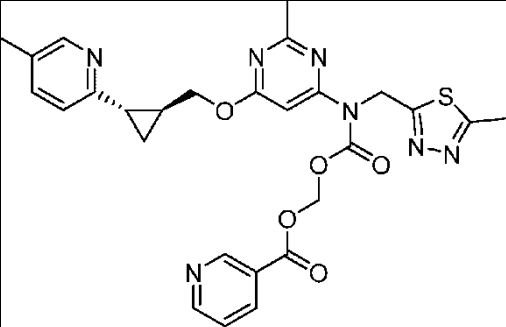
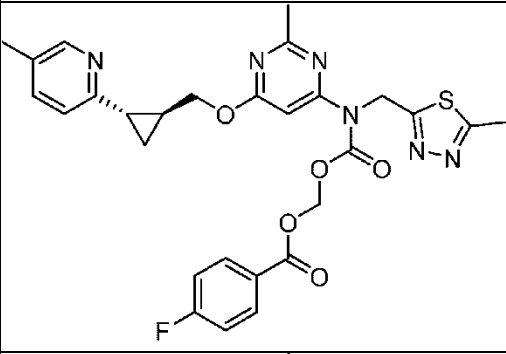
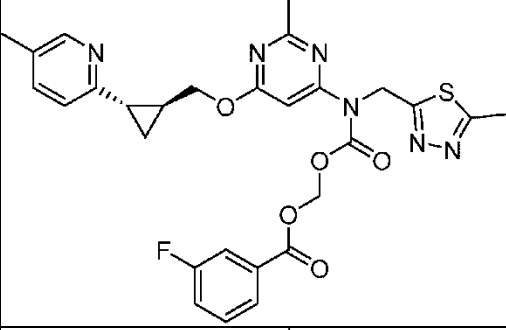
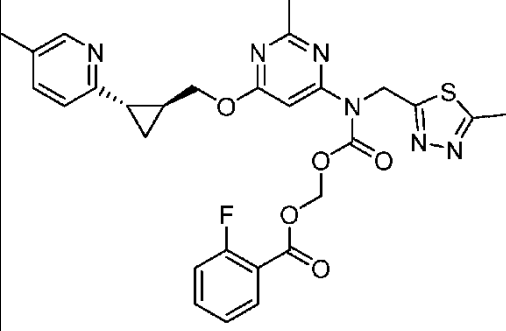
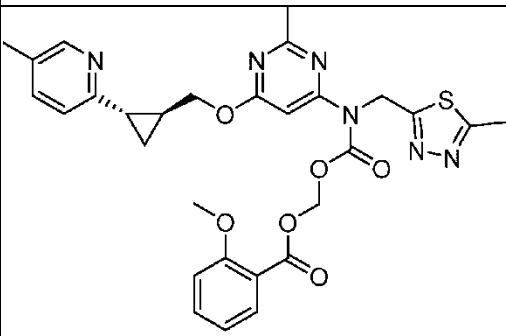
δ 8,28-8,31 (м, 2H), 8,11-8,13 (м, 2H), 7,63-7,66 (м, 1H), 7,48-7,51 (м, 2H), 7,41-7,44 (м, 2H), 6,14 (с, 2H).

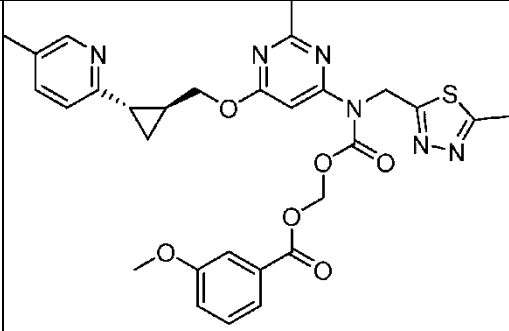
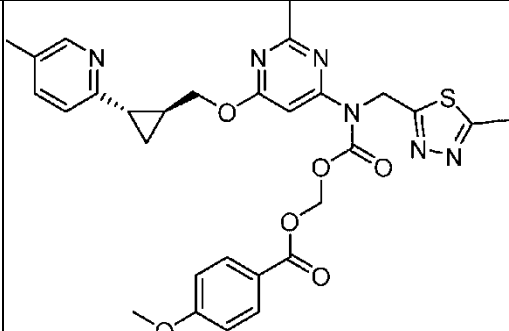
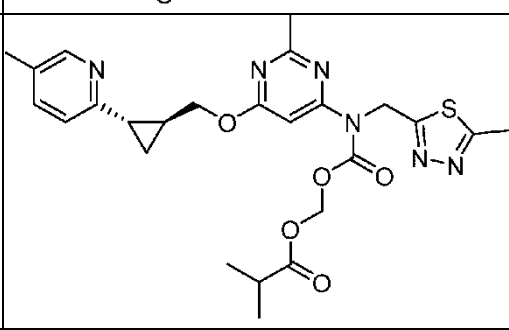
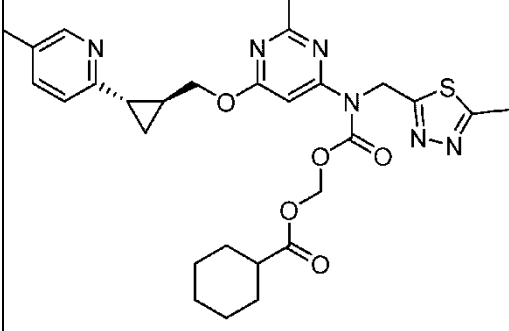
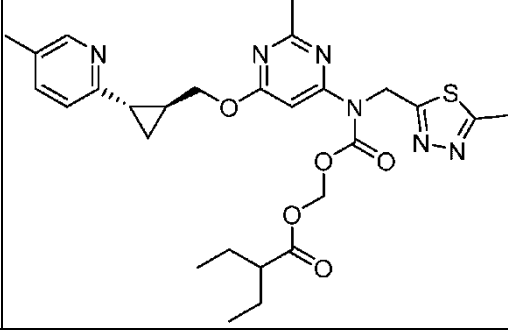
Стадия С - синтез соединения 5.

Смесь 1a (100 мг, 0,261 ммоль) и 6с (190 мг, 0,588 ммоль) в дихлорэтано (800 мкл) и циклогексане (800 мкл) добавляли и нагревали при 85°C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали полунасыщенным водным раствором Na₂CO₃. Органические фазы разделяли и водную часть трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали полунасыщенным водным раствором Na₂CO₃, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 10-100% EtOAc/гексаны. Выделенное вещество очищали второй раз хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 10-100% EtOAc/гексаны, с получением 5.

Следующие соединения по настоящему изобретению получали с использованием методологии, описанной в примерах 5 или 6 выше, с заменой соответствующих реагентов и/или реагентов:

Соед.	Структура	Название	MS [M+H]
6		((2-Метил-6-{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиридин-4-ил)[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]карбамоил)окси)метил гексаноат	555,3
7		((2-Метил-6-{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиридин-4-ил)[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]карбамоил)окси)метил пропаноат	513,3
8		((2-Метил-6-{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиридин-4-ил)[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]карбамоил)окси)метил пиридин-4-карбоксилат	562,4
9		((2-Метил-6-{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиридин-4-ил)[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]карбамоил)окси)метил пиридин-2-карбоксилат	562,4

10		<p>{(2-Метил-6-{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиридин-4-ил)[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]карбамоил} окси)метил пиридин-3-карбоксилат</p>	562,5
11		<p>{(2-Метил-6-{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиридин-4-ил)[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]карбамоил} окси)метил 4-фторбензоат</p>	579,5
12		<p>{(2-Метил-6-{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиридин-4-ил)[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]карбамоил} окси)метил 3-фторбензоат</p>	579,5
13		<p>{(2-Метил-6-{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиридин-4-ил)[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]карбамоил} окси)метил 2-фторбензоат</p>	579,5
14		<p>{(2-Метил-6-{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиридин-4-ил)[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]карбамоил} окси)метил 2-метоксибензоат</p>	591,5

15		{(2-Метил-6-{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиридин-4-ил)[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]карбамоил} окси)метил 3-метоксибензоат	591,5
16		{(2-Метил-6-{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиридин-4-ил)[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]карбамоил} окси)метил 4-метоксибензоат	591,5
17		{(2-Метил-6-{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиридин-4-ил)[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]карбамоил} окси)метил 2-метилпропаноат	527,5
18		{(2-Метил-6-{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиридин-4-ил)[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]карбамоил} окси)метил циклогексанкарбоксилат	567,5
19		{(2-Метил-6-{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиридин-4-ил)[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]карбамоил} окси)метил 2-этилбутаноат	555,5

Растворимость и стабильность.

Растворимость соединений в воде измеряли путем суспендирования, обработки ультразвуком (30 мин) и получения взвеси (2 ч, 1000 об/мин) избыточного твердого вещества (обычно 5-10 мг) в фосфатно-буферном растворе с pH 7 или эквивалентном буферном растворе с pH 7. Затем суспензию снова обрабатывали ультразвуком в течение 30 мин и снова перемешивали при 1000 об/мин в течение по меньшей мере 6-24 ч. Примерно 400 мкл образца отбирали и помещали в центробежные фильтры. Каждый образец центрифугировали при 14000 об/мин в течение 10 мин с использованием

центробежного фильтра 0,45 мкм PVDF. Часть фильтрата удаляли и разбавляли ACN:H₂O 1:1. Полученные образцы анализировали с помощью анализа UPLC. Остатки твердых веществ проверяли с помощью XRPD для определения, является ли материал кристаллическим или аморфным. Растворимость соединения А измеряли при 140 мкг/мл при pH 7,4 в буферном растворе PBS. Соединения 1-19, как описано в табл. 1, проявляли более низкую растворимость в воде, что обеспечивает контролируемое высвобождение в течение продолжительных периодов времени. Растворимость соединения А измеряли при 140 мкг/мл при pH 7,4 в буферном растворе PBS. Соединения 1-19, как описано в таблице 1, демонстрировали более низкую растворимость в воде, что обеспечивает контролируемое высвобождение в течение продолжительных периодов времени, например, в течение нескольких дней или недель.

Стабильность соединений 1-19 (1 мкМ) в плазме оценивали в замороженной плазме обезьян и человека при 37°C в среде с 10% CO₂. Стабильность аналита оценивали путем определения процента потери лекарственного средства в течение 0, 0,25, 0,5, 1 и 3 ч. Кроме того, за тот же период времени определяли внешний вид соединения А. Процент потери лекарственного средства на основе соотношения с внутренним стандартом. Концентрации аналитов измеряли с помощью LC/MS/MS. Линейную регрессию выполняли с log преобразованным процентом средних значений T₀ и значений линейного времени. Константу скорости элиминации (ke) рассчитывали по наклону этой линии регрессии, а период полувыведения (T_{1/2}) рассчитывали на основе константы скорости элиминации.

Таблица 1

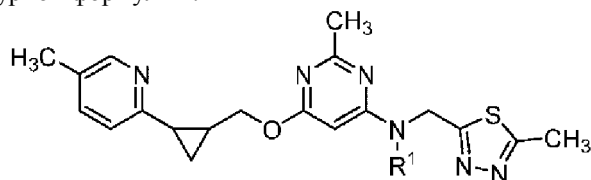
Соединение	Водн. растворимость мкг/мл ^a	T _{1/2} плазма человека (часы)	T _{1/2} плазма обезьян (часы)
1	2,3	0,06	0,11
2	BLQ	0,29	0,08
3	19	3,03	1,15
4	0,008	6,86	1,73
5	0,02	1,74	1,31
6	0,02	0,35	0,24
7	15	0,08	0,09
8	0,139	0,19	0,16
9	0,058	0,12	0,10
10	0,050	0,93	0,51
11	0,07	1,08	0,72
12	0,18	1,32	0,59
13	0,08	0,45	0,28
14	0,02	2,10	0,90
15	0,12	3,30	1,12
16	0,16	3,78	1,67
17	0,16	0,13	0,12
18	0,07	0,35	0,28
19	0,03	2,47	0,59

a=мкг/мл в фосфатном буфере pH 7,0 для аморфного вещества.

BLQ=ниже предела количественного определения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение структурной формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ выбран из группы, состоящей из

1) -C(O)OCH₂OC(O)R²;

2) -C(O)-C₆₋₁₀ арила, -C(O)-C₁₋₆ алкила, причем указанный арил и алкил необязательно замещены 1-3 группами R^a;

3) -S-C₆₋₁₀ арила, причем указанный арил необязательно замещен 1-3 группами R^a; и

4) -C(O)OCH₂диоксилила, необязательно замещенного 1-2 группами R^a;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₆₋₁₀ арила, пиридила, пиримидинила и C₃₋₆ циклоалкила; причем указанный алкил, арил, пиридил, пиримидинил и циклоалкил, необязательно замещены

1-3 группами R^a;

R^a независимо выбран из группы, состоящей из ОС₁₋₆ алкила и галогена.

2. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой -C(O)OCH₂OC(O)R², или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1 и 2, где R² представляет собой C₆₋₁₀ арил, причем указанный арил незамещен или замещен 1-3 группами R^a, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R² представляет собой фенил или нафтил, причем указанный фенил и нафтил незамещены или замещены 1-3 группами R^a, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R² представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1-3 группами R^a, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R² представляет собой C₁₋₆ алкил, незамещенный или замещенный 1-3 группами R^a, или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.1 и 2, где R² представляет собой C₃₋₆ циклоалкил, причем указанный циклоалкил незамещен или замещен 1-3 группами R^a, или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.7, где R² представляет собой циклобутил, циклопентил или циклогексил, где циклобутил, циклопентил и циклогексил являются незамещенными или замещены 1-3 группами R^a, или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.1, когда R¹ представляет собой -S-C₆₋₁₀ арил или -C(O)-C₆₋₁₀ арил, причем указанный арил необязательно замещен 1-3 группами R^a, или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.9, где арил представляет собой фенил или нафтил, причем указанный фенил или нафтил незамещены или замещены 1-3 группами R^a, или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой -C(O)OCH₂диоксолил, причем указанный диоксолил незамещен или замещен 1-3 группами R^a, или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.1, которое представляет собой:

(5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)(2-метил-6-(((1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метокси)пиримидин-4-ил)карбамат;

N-((5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-N-(2-метил-6-(((1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метокси)пиримидин-4-ил)-S-фенилтиогидроксиламин;

N-((5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-N-(2-метил-6-(((1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метокси)пиримидин-4-ил)бензамид;

Пентил ((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)(2-метил-6-(((1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метокси)пиримидин-4-ил)карбамат;

((((5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)(2-метил-6-(((1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метокси)пиримидин-4-ил)карбамоил)окси)метил бензоат;

{{(2-Метил-6-{{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиримидин-4-ил)}(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил}карбамоил}окси)метил гексаноат;

{{(2-Метил-6-{{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиримидин-4-ил)}(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил}карбамоил}окси)метил пропаноат;

{{(2-Метил-6-{{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиримидин-4-ил)}(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил}карбамоил}окси)метил пиридин-4-карбоксилат;

{{(2-Метил-6-{{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиримидин-4-ил)}(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил}карбамоил}окси)метил пиридин-2-карбоксилат;

{{(2-Метил-6-{{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиримидин-4-ил)}(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил}карбамоил}окси)метил пиридин-3-карбоксилат;

{{(2-Метил-6-{{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиримидин-4-ил)}(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил}карбамоил}окси)метил 4-фторбензоат;

{{(2-Метил-6-{{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиримидин-4-ил)}(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил}карбамоил}окси)метил 3-фторбензоат;

{{(2-Метил-6-{{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиримидин-4-ил)}(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил}карбамоил}окси)метил 2-фторбензоат;

{{(2-Метил-6-{{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиримидин-4-ил)}(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил}карбамоил}окси)метил 2-метоксибензоат;

{{(2-Метил-6-{{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиримидин-4-ил)}(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил}карбамоил}окси)метил 3-метоксибензоат;

{{(2-Метил-6-{{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиримидин-4-ил)}(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил}карбамоил}окси)метил 4-метоксибензоат;

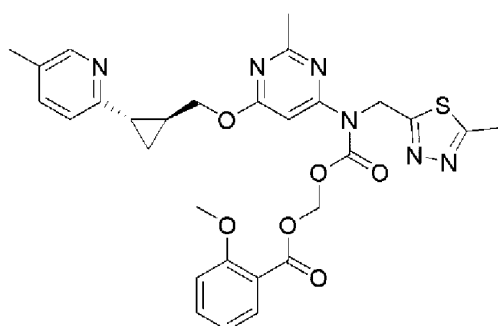
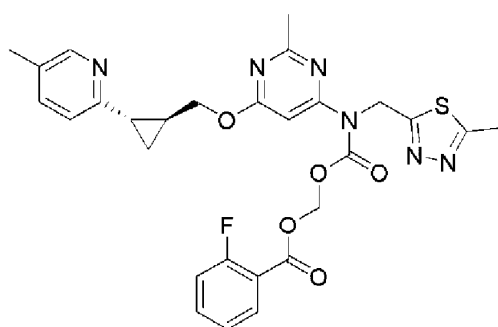
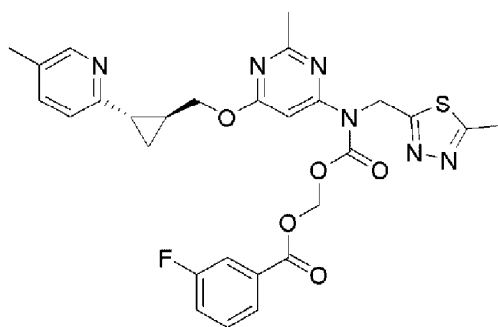
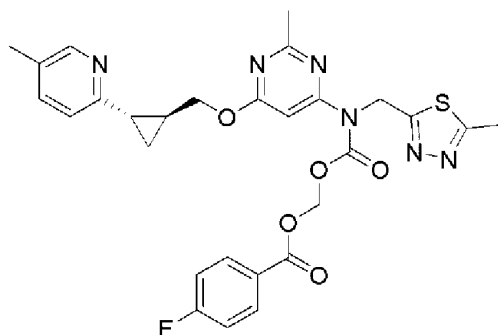
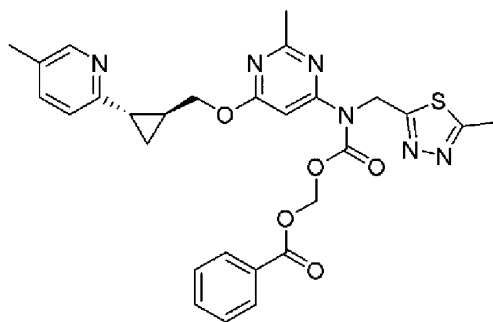
{{(2-Метил-6-{{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиримидин-4-ил)}(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил}карбамоил}окси)метил 2-метилпропаноат;

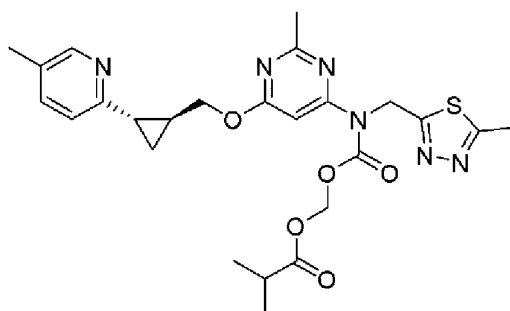
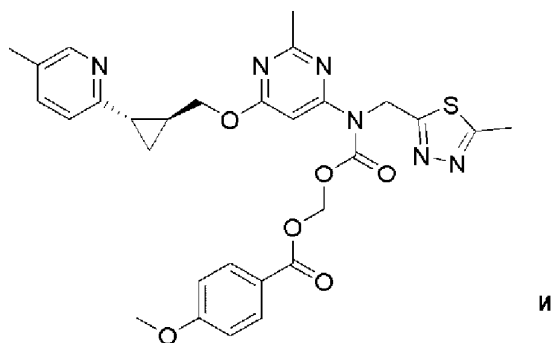
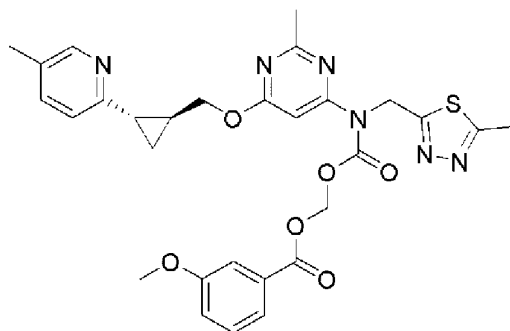
{{(2-Метил-6-{{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиримидин-4-ил)}(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил}карбамоил}окси)метил циклогексанкарбоксилат; или

{{(2-Метил-6-{{{(1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил}метокси} пиримидин-4-ил)}(5-метил-

1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]карбамоил}окси)метил 2-этилбутаноат;
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение, выбранное из

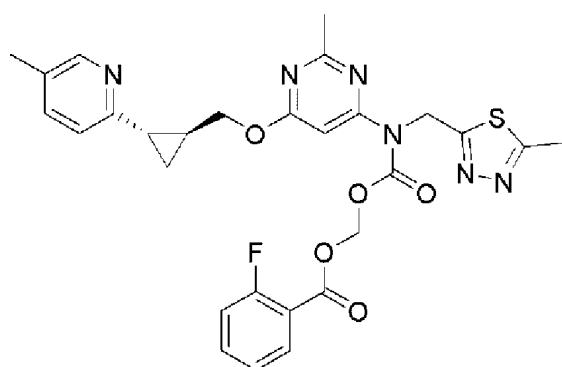
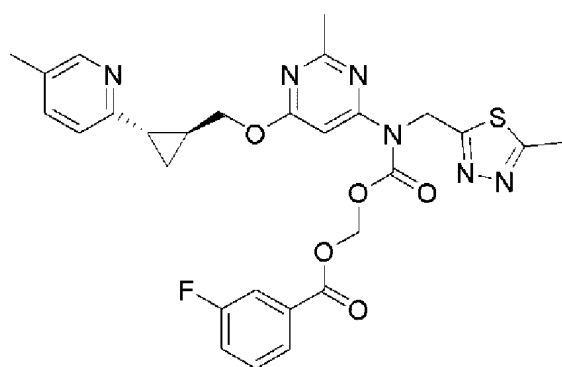
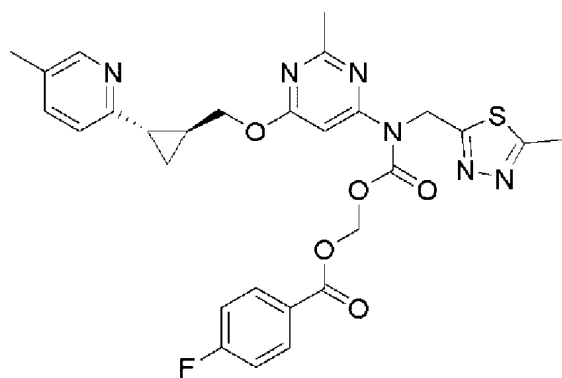
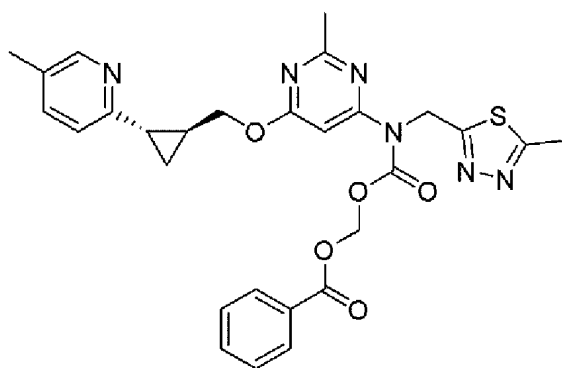


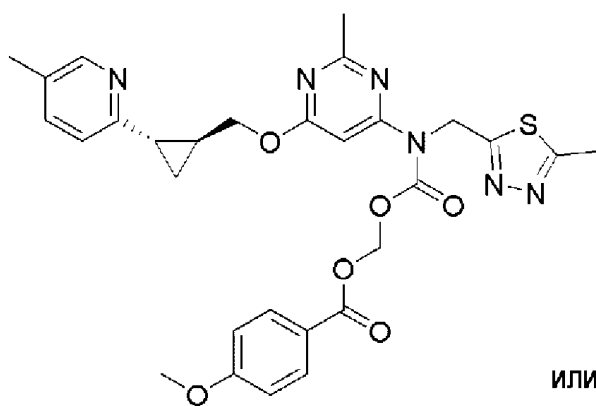
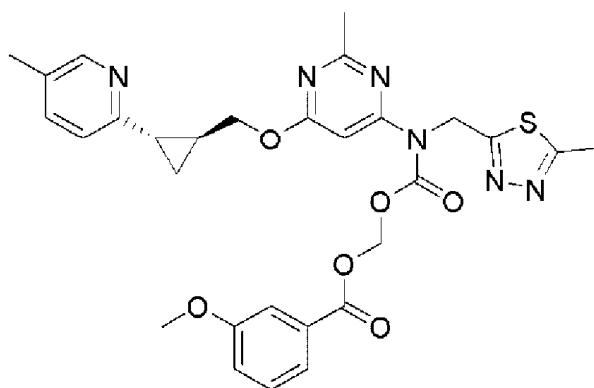
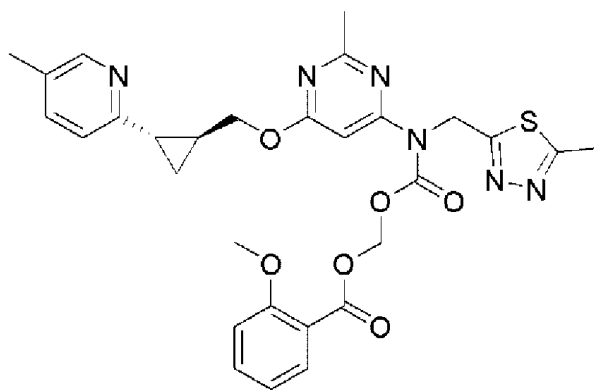


или его фармацевтически приемлемая соль.

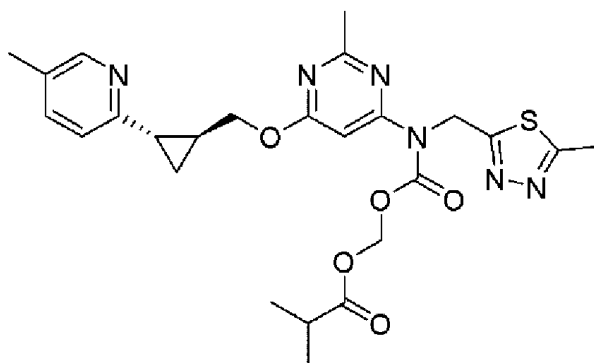
14. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, где соединение представляет собой:



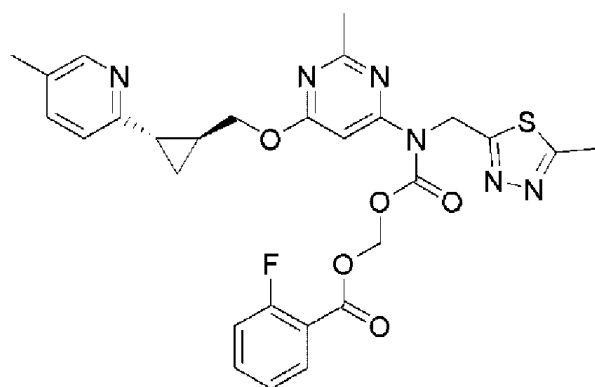
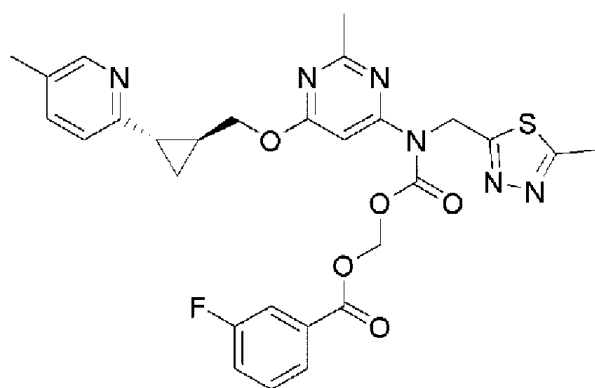
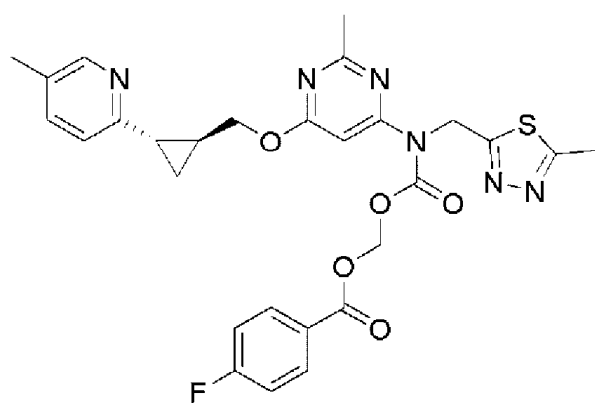
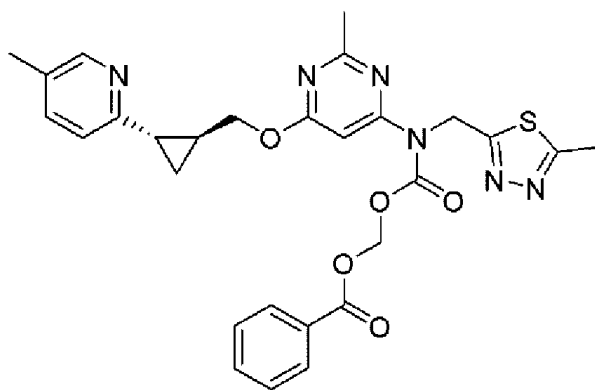


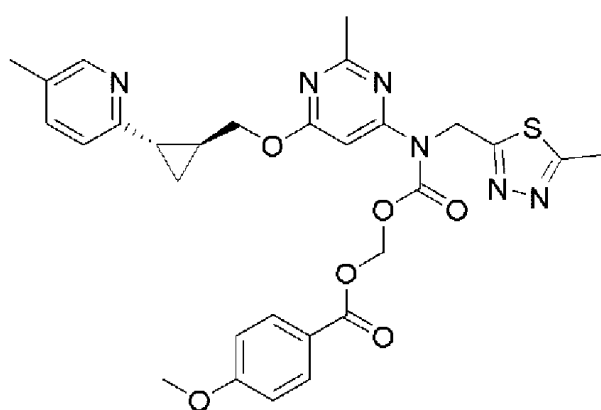
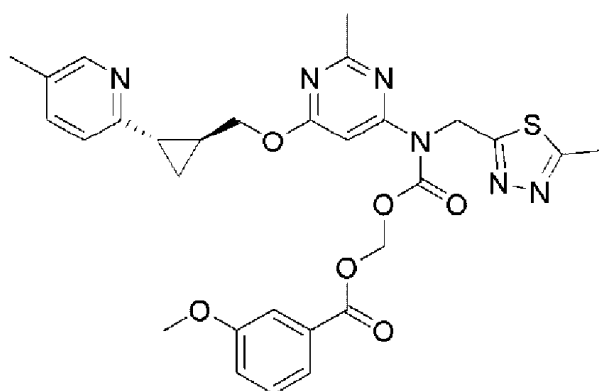
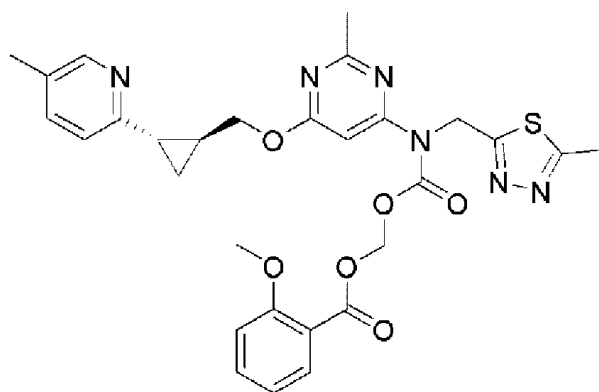
ИЛИ



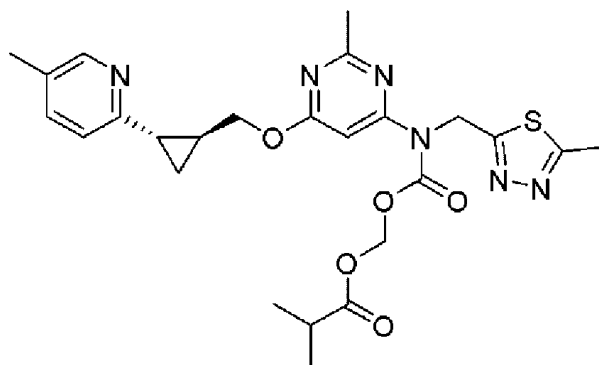
или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Соединение по п.13, которое представляет собой





ИЛИ



17. Применение соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения связанного с фосфодиэстеразой 10 (PDE10) расстройства, выбранного из психотических расстройств, бредовых расстройств, психозов, индуцированных лекарственным средством, тревожных расстройств, двигательных расстройств и нейродегенеративных расстройств.

18. Применение соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения шизофрении.

19. Способ лечения неврологического или психиатрического расстройства, связанного с дисфункцией PDE10, у пациента-млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли.

