

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391289 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.11

(51) Int. Cl. A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
C07D 487/02 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.10.26

(54) ИНГИБИТОРЫ PDE9 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

(31) 63/106,301

(72) Изобретатель:

(32) 2020.10.27

Боллел Рахул Дилип, Масиел Тьяго
Трвати, Гупта Дипак, Ван Томас (US)

(33) US

(86) PCT/US2021/056696

(74) Представитель:

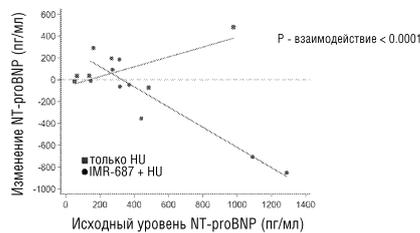
(87) WO 2022/093852 2022.05.05

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

КАРДУРИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК.; ВАНДЕРБИЛТ
ЮНИВЕРСИТИ (US)

(57) Изобретение относится к ингибиторам PDE9, композициям, включающим ингибиторы PDE9, и способам применения ингибиторов PDE9 и композиций для лечения сердечной недостаточности.



202391289

A1

A1

202391289

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578114EA/022

ИНГИБИТОРЫ PDE9 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество заявки США No. 63/106301, поданной 27 октября 2020 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Сердечная недостаточность (HF) или сердечно-сосудистая недостаточность представляет собой состояние, когда сердце не в состоянии перекачивать достаточное количество крови для поддержания кровообращения в организме. Общие причины сердечной недостаточности включают, среди прочего, ишемическую болезнь сердца, высокое кровяное давление, фибрилляцию предсердий, пороки клапанов сердца, чрезмерное употребление алкоголя, инфекции и кардиомиопатию. Сердечная недостаточность является распространенным, дорогостоящим и потенциально смертельным заболеванием. В 2015 году это затронуло около 40 миллионов человек во всем мире. В целом 2% взрослых страдают сердечной недостаточностью, а у лиц старше 65 лет этот показатель увеличивается до 6-10%. Риск смерти составляет около 35% в течение первого года после постановки диагноза. Существует острая необходимость в разработке улучшенных методов лечения сердечной недостаточности и других сопутствующих сердечных заболеваний.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Настоящее изобретение предоставляет способы с использованием соединения 1 и/или фармацевтической композиции, включающей соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, для лечения сердечного заболевания, включая сердечную недостаточность, фиброз сердца и воспаление миокарда.

[0004] Аспект настоящего изобретения включает способ лечения сердечной недостаточности у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение ингибитора PDE9, например, 6-[4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-3-тетрагидропиран-4-ил-7Н-имидазо[1,5-а]пиразин-8-она (соединение 1) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа субъекту, нуждающемуся в этом; где соединение вводят в дозе более или менее 10 мг/кг на массу тела пациента.

[0005] В некоторых вариантах осуществления сердечная недостаточность представляет собой острую, хроническую или застойную сердечную недостаточность. В некоторых вариантах осуществления, где сердечная недостаточность представляет собой вызванную диабетом сердечную недостаточность, сердечную недостаточность, связанную с аутоиммунным заболеванием или воспалением. В некоторых вариантах осуществления сердечная недостаточность представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса или со сниженной фракцией выброса.

[0006] Аспект настоящего изобретения включает способ лечения фиброза сердца у

пациента, нуждающегося в этом, включающий введение ингибитора PDE9, например, 6-[4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-3-тетрагидропиран-4-ил-7Н-имидазо[1,5-а]пиазин-8-она (соединение 1) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа субъекту, нуждающемуся в этом.

[0007] В некоторых вариантах осуществления лечение фиброза сердца дополнительно включает уменьшение накопления фибронектина и/или коллагена типа I и II.

[0008] Аспект настоящего изобретения включает способ лечения воспаления миокарда у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение ингибитора PDE9, например, 6-[4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-3-тетрагидропиран-4-ил-7Н-имидазо[1,5-а]пиазин-8-она (соединение 1) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа субъекту, нуждающемуся в этом.

[0009] Аспект настоящего изобретения включает способ снижения ANP и/или BNP у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение ингибитора PDE9, например, 6-[4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-3-тетрагидропиран-4-ил-7Н-имидазо[1,5-а]пиазин-8-она (соединение 1) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа субъекту, нуждающемуся в этом.

[0010] В некоторых вариантах осуществления ANP снижается примерно на 5%, 10%, 20%, 30%, 40% или 50%, или более по сравнению с уровнями до лечения. В некоторых вариантах осуществления BNP снижается примерно на 5%, 10%, 20%, 30%, 40% или 50%, или более по сравнению с уровнями до лечения.

[0011] В некоторых вариантах осуществления любого из способов ингибитор PDE9 вводят пациенту в дозе от примерно 1 мг/кг до примерно 10 мг/кг на массу тела. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 вводят пациенту в дозе примерно 2 мг/кг, примерно 3 мг/кг, примерно 4 мг/кг, примерно 5 мг/кг, примерно 6 мг/кг, примерно 7 мг/кг, примерно 8 мг/кг или примерно 9 мг/кг на массу тела. В некоторых вариантах осуществления любого из способов ингибитор PDE9 вводят пациенту в дозе от примерно 10 мг/кг до примерно 500 мг/кг на массу тела. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 вводят пациенту в дозе примерно 50 мг/кг, примерно 100 мг/кг, примерно 150 мг/кг, примерно 200 мг/кг или примерно 250 мг/кг на массу тела. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 вводят пациенту в дозе примерно 60 мг/кг или примерно 100 мг/кг на массу тела. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 вводят пациенту в количестве от примерно 100 мг до примерно 800 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 вводят пациенту в количестве примерно 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг или 800 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PDE9 вводят QD, BID или TID.

[0012] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 вводят по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим средством. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из ингибитора ангиотензинтрансферазы (ACEI), блокатора β -рецептора, антагониста

минералокортикоидного/альдостеронового рецептора (MRA), диуретика, ингибитора ангиотензинового рецептора и неприлизина (ARNI), ингибитора неприлизина (NEPI), блокатора рецептора ангиотензина-II (ARB), вазодилатора и гидралазина (HYD) или изосорбида динитрата (SND), или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из гидроксимочевины (HU), каптоприла, эналаприла, лизиноприла, трандолаприла, бисопролола, карведилола, метопролола сукцината, небиволола, эплеренона, спиролактона, сакубитрила, ивабрадина, кандесартана, валсартана, дигоксина, десланозида, дофамина, добутамина, допексамина, милринона, эноксимола, фосфокреатина, циклогексилэтиламина, нитроглицерина, изосорбида динитрата, натрия нитропруссиды, празозина, ивабрадина, кандесартана, валсартана, фуросемида, буметанида, торасемида, бендрофлюазида, гидрохлортиазида, метолазона, индапамида, амилорида и триамтерена. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно или последовательно. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 вводят ежедневно. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 вводят в течение от 1 до 7 дней. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 вводят в течение по меньшей мере 7 дней.

Включение путем ссылки

[0013] Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в этом описании, включены в настоящее описание посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были конкретно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

[0014] На фиг. 1А и 1В показано, что соединение 1 (IMR-687) уменьшает размер сердца и гипертрофию кардиомиоцитов в модели с инфузией ангиотензина II в течение 6 недель введения в дозах 60 и 100 мг/кг.

[0015] На фиг. 2А и 2В показано, что соединение 1 (IMR-687) уменьшает размер сердца и гипертрофию кардиомиоцитов в модели нефрэктомия-альдостерон после 4 недель введения в дозах 60 и 100 мг/кг.

[0016] На фиг. 3А и 3В показано, что соединение 1 (IMR-687) в комбинации с ангиотензином II (слева) или нефрэктомией-альдостероном (справа) снижает маркеры ANP и BNP сердечной дисфункции после введения в дозах 60 и 100 мг/кг. На фиг. 3А показаны биомаркеры ANP, а на фиг. 3В показаны биомаркеры BNP.

[0017] На фиг. 4А и 4В показано, что экспрессия HFrEF, PDE5 и PDE9 увеличивается после введения соединения 1 (IMR-687) в комбинации с ангиотензином II (4А) или нефрэктомией-альдостероном (4В), что приводит к снижению уровней цГМФ, снижению активности PKG, и чрезмерной активности каналов Ca⁺⁺.

[0018] На фиг. 5 показано, что ангиотензин II индуцирует фиброз миокарда посредством экспрессии TGF- β , накопления фибронектина и коллагена типа I и II

(Scientific Reports | 6:37635 | DOI: 10.1038/srep37635).

[0019] На фиг. 6А и 6В показано, что соединение 1 (IMR-687) в сочетании с ангиотензином II уменьшает фиброз сердца путем блокирования TGF- β 1 и нижестоящих мишеней (фибронектина и коллагена типа I и III). На фиг. 6В показано окрашивание периодической кислотой Шиффа (внеклеточный матрикс, богатый гликогеном и слизистыми веществами, такими как гликопротеины, гликолипиды и муцины).

[0020] На фиг. 7 показано, что соединение 1 (IMR-687) в сочетании с нефрэктомией-альдостероном уменьшает фиброз сердца путем блокирования TGF- β 1 и нижестоящих мишеней (фибронектина и коллагена типа I и III).

[0021] На фиг. 8А-8С показано, что соединение 1 (IMR-687) в комбинации с ангиотензином II (8А) или нефрэктомией-альдостероном (8В) снижает маркеры воспаления миокарда. С Kelly RA et al. *Circulation*. 1997;95:778-781.

[0022] На фиг. 9 показано, что PDE9 сверхэкспрессируется в ретикулоцитах и нейтрофилах при серповидно-клеточной анемии, а также в миокарде пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, что позволяет предположить, что, несмотря на повышенные уровни натрийуретического пептида в этих условиях, цГМФ может быть относительно истощен.

[0023] На фиг. 10 показаны исходные характеристики субъектов, рандомизированных в группу соединения 1+НУ или только НУ. Субъекты имели нормальное кровяное давление как систолическое, так и диастолическое артериальное давление в пределах нормы.

[0024] На фиг. 11 показаны средние уровни NT-proBNP. В группе, получавшей соединение 1+НУ, средний исходный уровень и 4-месячный контрольный уровень NT-proBNP составил 467 и 340 пг/мл, соответственно (среднее снижение на 127 пг/мл или снижение на 27%). В группе НУ средний исходный уровень и 4-месячный контрольный уровень NT-proBNP составили 343 и 436 пг/мл, соответственно (среднее увеличение на 93 пг/мл или на 27% выше). Снижение уровней NT-proBNP более чем на 50% наблюдалось через 4 месяца у 30% субъектов, получавших соединение 1+НУ, но ни у одного из субъектов, получавших только НУ.

[0025] На фиг. 12 показано изменение NT-proBNP через 4 месяца в зависимости от исходного уровня NT-proBNP в соответствии с рандомизацией, показанной на этой фигуре. В скорректированной модели для 4-месячного изменения NT-proBNP было обнаружено, что основной эффект соединения 1+НУ был значительным ($p=0,01$), но эффект взаимодействия соединения 1+НУ с исходным уровнем NT-proBNP был высоко значимым ($p<0,0001$). У субъектов с исходными значениями NT-proBNP ≥ 400 пг/мл соединение 1+НУ ассоциировалось со средним примерно 68% снижением NT-proBNP между исходным уровнем и 4 месяцами по сравнению со средним увеличением на 28% при применении только НУ. Напротив, среди субъектов с исходными уровнями NT-proBNP < 400 пг/мл 4-месячное лечение соединением 1+НУ не приводило к значительному изменению уровней NT-proBNP по сравнению с применением только НУ. Соединение

1+HU не ассоциировалось с изменениями частоты сердечных сокращений или артериального давления в течение 4 месяцев по сравнению с применением только HU, что позволяет предположить, что эти результаты не связаны с гемодинамическими факторами.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0026] Фосфодиэстеразы (PDE) представляют собой семейство ферментов, расщепляющих циклические нуклеотиды и тем самым регулирующих клеточные уровни вторичных мессенджеров по всему организму. PDE представляют собой привлекательные мишени лекарственного средства, что подтверждается рядом соединений, которые были представлены для клинических испытаний и на рынке соответственно. PDE кодируются 21 геном, которые функционально разделены на 11 семейств, различающихся по кинетическим свойствам, субстратной селективности, экспрессии, характеру локализации, активации, факторам регуляции и чувствительности к ингибиторам. Функция PDE заключается в деградации циклических нуклеотидмонофосфатов циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и/или гуанозинмонофосфата (цГМФ), которые являются важными внутриклеточными медиаторами, участвующими во многих жизненно важных процессах, включая контроль нейротрансмиссии и сокращение и расслабление гладкой мускулатуры.

[0027] PDE9 специфичен к цГМФ (K_m сАМФ составляет $>1000x$ для цГМФ) и, согласно гипотезе, является ключевым игроком в регуляции уровней цГМФ, поскольку имеет самый низкий K_m среди PDE для этого нуклеотида. PDE9 экспрессируется по всему головному мозгу на низких уровнях и потенциально может регулировать базальный уровень цГМФ.

[0028] На периферии экспрессия PDE9 наиболее высока в простате, кишечнике, почках и кровяных клетках, что обеспечивает терапевтический потенциал при различных показаниях, не связанных с ЦНС.

[0029] В настоящем изобретении ингибитор PDE9 (например, соединение 1) используется для лечения сердечных заболеваний, включая, но не ограничиваясь этим, сердечную недостаточность, сердечную дисфункцию и кардиомиопатию.

I. Соединения

[0030] В контексте настоящего изобретения соединение считается ингибитором PDE9, если количество, необходимое для достижения 50% уровня ингибирования любой из трех изоформ PDE9, составляет 10 микромолей или менее, предпочтительно менее 9 микромолей, например 8 микромолей или менее, например 7 микромолей или менее, например 6 микромолей или менее, например 5 микромолей или менее, например 4 микромоля или менее, например 3 микромоля или менее, более предпочтительно, 2 микромоля или мене, например 1 микромоль или менее, в частности, 500 нМ или менее. В предпочтительных вариантах осуществления необходимое количество ингибитора PDE9, необходимое для достижения уровня IC_{50} в отношении PDE9, составляет 400 нМ или менее, например 300 нМ или менее, 200 нМ или менее, 100 нМ или менее или даже 80 нМ

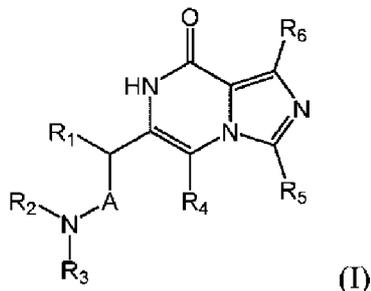
или менее, например 50 нМ или менее, например 25 нМ или менее.

[0031] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 по настоящему изобретению имеет низкую проникающую способность через гематоэнцефалический барьер или не проникает через него. Например, отношение концентрации ингибитора PDE9 по настоящему изобретению в головном мозге к его концентрации в плазме (соотношение мозг/плазма) может составлять менее примерно 0,50, примерно 0,40, примерно 0,30, примерно 0,20, примерно 0,10, примерно 0,05, примерно 0,04, примерно 0,03, примерно 0,02 или примерно 0,01. Соотношение мозг/плазма можно измерить через 30 или 120 минут после введения ингибитора PDE9.

[0032] В некоторых вариантах осуществления ингибитором PDE9 может быть любой имидазопиразиновый ингибитор PDE9, описанный в WO 2013/053690, содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0001] Если соединения по настоящему изобретению содержат один или несколько хиральных центров, ссылка на любое из соединений будет, если не указано иное, охватывать энантимерно или диастеремерно чистое соединение, а также смеси энантимеров или диастереомеров в любом соотношении.

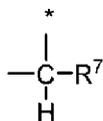
[0002] В одном варианте осуществления ингибитор PDE9 представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморфное соединение:



где R² циклизуется с R¹ или R³;

где R¹, R², и R³ представляют собой

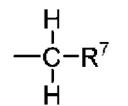
R¹ при циклизации с R² представляет собой



где R⁷ выбран из группы, состоящей из H, -CH₃, -C₂H₅ и C₃H₇;

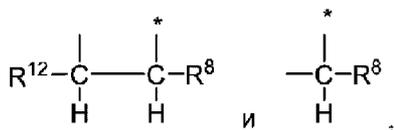
где * обозначает точку циклизации; и

R¹, когда не циклизирован, выбран из группы, состоящей из H и



где R⁷ выбран из группы, состоящей из H, -CH₃, -C₂H₅ и C₃H₇;

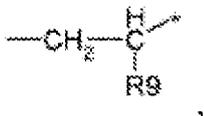
R² представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из



где R^8 и R^{12} независимо выбраны из группы, состоящей из H , $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_6$ и $-\text{C}_3\text{H}_7$,

где * обозначает точку циклизации; и

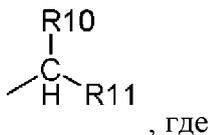
R^3 при циклизации с R^2 представляет собой



где * обозначает точку циклизации, и

где R^9 выбран из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, разветвленного $\text{C}_3\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, замещенного $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, замещенного $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_3\text{-C}_9$ гетероарила, замещенного $\text{C}_3\text{-C}_9$ гетероарила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, разветвленного $\text{C}_3\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкокси, замещенного $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкокси, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилокси, замещенного $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилокси, $\text{C}_3\text{-C}_9$ гетероарилокси, замещенного $\text{C}_3\text{-C}_9$ гетероарилокси; и

R^3 , когда не циклизирован, представляет собой



R^{10} выбран из группы, состоящей из H , $-\text{CH}_3$ и $-\text{C}_2\text{H}_5$; и

R^{11} выбран из группы, состоящей из $\text{C}_6\text{-C}_{19}$ арила, замещенного $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_3\text{-C}_9$ гетероарила, замещенного $\text{C}_3\text{-C}_9$ гетероарила;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, F и Cl ;

R^5 выбран из группы, состоящей из $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, замещенного $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_3\text{-C}_9$ гетероарила, замещенного $\text{C}_3\text{-C}_9$ гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ гетероциклила, замещенного $\text{C}_3\text{-C}_6$ гетероциклила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила и замещенного $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, F , Cl , CN , $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$ и $-\text{CF}_3$;

и

A отсутствует или представляет собой $-\text{CH}_2$.

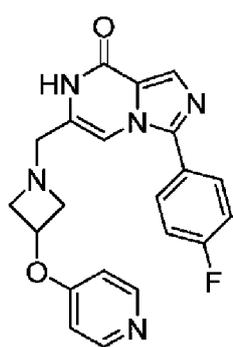
[0003] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9, имеющий структуру формулы (I), выбран из группы, состоящей из: 3-(4-фторфенил)-6-((3-(пиридин-4-илокси)азетидин-1-ил)метил)имидазо[1,5-а]пиразин-8(7H)-она (соединение P1), 6-[3-(пиридин-3-илокси)азетидин-1-илметил]-3-(тетрагидропиран-4-ил)-7H-имидазо[1,5-а]пиразин-8-она (соединение P2), 6-((3S, 4S)-4-метил-1-пиримидин-2-илметил-пирролидин-3-ил)-3-(тетрагидропиран-4-ил)-7H-имидазо[1,5-а]пиразин-8-она (P3, энантиомер 1, или соединение 1) и 6-((3R, 4R)-4-метил-1-пиримидин-2-илметил-пирролидин-3-ил)-3-(тетрагидропиран-4-ил)-7H-имидазо[1,5-а]пиразин-8-она (P3,

энантиомер 2).

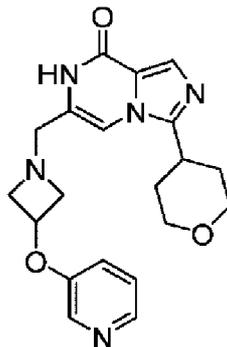
[0004] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 представляет собой 6-((3S, 4S)-4-метил-1-пиримидин-2-илметил-пирролидин-3-ил)-3-(тетрагидропиран-4-ил)-7Н-имидазо[1,5-а]пиазин-8-он (P3, энантиомер 1, соединение 1).

[0005] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 представляет собой 6-((3R, 4R)-4-метил-1-пиримидин-2-илметил-пирролидин-3-ил)-3-(тетрагидропиран-4-ил)-7Н-имидазо[1,5-а]пиазин-8-он (P3, энантиомер 2).

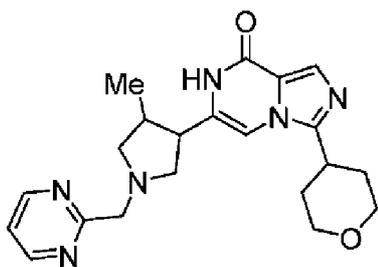
[0006] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 выбран из группы, состоящей из:



(Соединение **P1**),



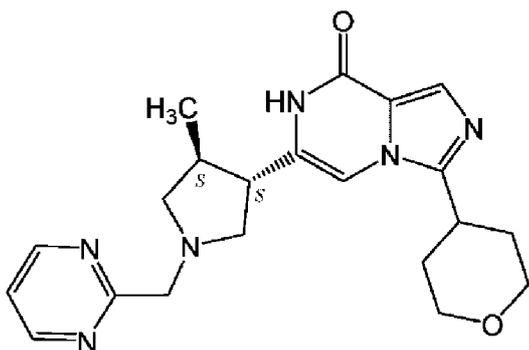
(Соединение **P2**), и



(Соединение **P3**)

в рацемической форме или в энантиомерно обогащенной форме или в чистой форме; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа.

[0033] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 представляет собой соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф. Рацемическая форма соединения 1 (иначе определяемая как соединение P3) и безводная форма соединения 1 описаны в WO 2013/053690 и WO 2017/005786. Кристаллические формы описаны в WO 2019/226944. Соединение 1 (IMR-687) имеет следующую структуру:



6-[(3S,4S)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-3-тетрагидропиран-4-ил-7Н-имидазо[1,5-а]пиразин-8-он (соединение РЗ энантиомер 1, также известный как соединение РЗ.1); Формула $C_{21}H_{26}N_6O_2$; расчетная молекулярная масса примерно 394 г/моль.

II. Фармацевтическая композиция

[0034] Настоящее изобретение также предоставляет способ лечения заболевания сердца путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество любого из ингибиторов PDE9 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает терапевтически эффективное количество соединения, имеющего структуру формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, и фармацевтически приемлемый носитель, или разбавитель, или эксципиент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает терапевтически эффективное количество соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, и фармацевтически приемлемый носитель, или разбавитель, или эксципиент.

Фармацевтически приемлемые соли

[0035] Настоящее изобретение также включает соли ингибиторов PDE9, как правило, фармацевтически приемлемые соли. Такие соли включают фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли. Кислотнo-аддитивные соли включают соли неорганических кислот, а также органических кислот.

[0036] Репрезентативные примеры подходящих неорганических кислот включают хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную, фосфорную, серную, сульфаминовую, азотную кислоты и тому подобное. Репрезентативные примеры подходящих органических кислот включают муравьиную, уксусную, трихлоруксусную, пропионовую, бензойную, коричную, лимонную, фумаровую, гликолевую, итаконовую, молочную, метансульфоновою, малеиновую, яблочную, малоновую, миндальную, щавелевую, пикриновую, пировиноградную, салициловую, янтарную, метансульфоновою, этансульфоновою, винную, аскорбиновую, памовую, бисметиленсалициловую, этандисульфоновую, глюконовою, цитраконовую, аспарагиновую, стеариновую, пальмитиновую, EDTA, гликолевую, п-аминобензойную, глутаминовую, бензолсульфоновою, п-толуолсульфоновою кислоты, теofilлин уксусные кислоты, а также 8-галогентеofilлины, например, 8-бромтеofilлин и тому подобное. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения неорганических или органических кислот включают фармацевтически приемлемые соли, приведенные в Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, содержание которых включено в настоящий документ в качестве ссылки.

[0037] Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированной форме, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. Как правило,

сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам для целей настоящего изобретения.

[0038] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает соединение 1 в виде сольватированной, несольватированной или кристаллической/полиморфной формы. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 представлено в несольватированной форме. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 представлено в сольватированной форме. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 представлено в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления, соединение 1 представлено в кристаллической форме моногидрата.

Составы

[0039] Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами либо в однократной, либо в многократных дозах. Фармацевтические композиции согласно изобретению можно составлять с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, а также с любыми другими известными вспомогательными средствами и эксципиентами в соответствии с обычными методами, такими как описанные в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2013.

[0040] Фармацевтические композиции можно специально составлять для введения любым подходящим путем, таким как пероральный, ректальный, назальный, легочный, местный (включая трансбуккальный и подъязычный), чрескожный, интрацестеральный, внутривентрикулярный, вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, интратекальный, внутривенный и внутрикожный) пути. Следует принять во внимание, что путь будет зависеть от общего состояния и возраста подлежащего лечению субъекта, природы подлежащего лечению состояния и активного ингредиента.

[0041] Фармацевтические композиции для перорального введения включают твердые лекарственные формы, такие как капсулы, таблетки, драже, пилюли, таблетки для рассасывания, порошки и гранулы. При необходимости композиции можно получать с покрытиями, такими как энтеросолюбильные покрытия, или же их можно составлять с обеспечением контролируемого высвобождения активного ингредиента, такого как замедленное или пролонгированное высвобождение, согласно способам, хорошо известным в данной области. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают растворы, эмульсии, суспензии, сиропы и эликсиры.

[0042] Фармацевтические композиции для парентерального введения включают стерильные водные и неводные растворы для инъекций, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки, подлежащие ресуспендированию в стерильных растворах для инъекций или дисперсиях перед применением. Другие подходящие формы введения включают, но не ограничиваются ими, суппозитории, аэрозоли, мази, кремы,

гели, ингаляторы, кожные пластыри и имплантаты.

[0043] Для парентеральных путей, таких как внутривенное, интратекальное, внутримышечное и подобное введение, типичные дозы составляют порядка половины дозы, используемой для перорального введения.

[0044] Настоящее изобретение также предоставляет способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя.

[0045] Соединения по настоящему изобретению обычно используются в виде свободного вещества или в виде их фармацевтически приемлемой соли. Такие соли получают обычным способом путем обработки раствора или суспензии соединения по настоящему изобретению молярным эквивалентом фармацевтически приемлемой кислоты. Репрезентативные примеры подходящих органических и неорганических кислот описаны выше.

[0046] Для парентерального введения можно использовать растворы соединений по настоящему изобретению в стерильном водном растворе, водном пропиленгликоле, водном растворе витамина Е, кунжутном или арахисовом масле. Такие водные растворы должны быть подходящим образом забуферены, если это необходимо, и жидкий разбавитель сначала делают изотоническим с помощью достаточного количества солевого раствора или глюкозы. Водные растворы особенно подходят для внутривенного, внутримышечного, подкожного и внутривентриального введения. Соединения по настоящему изобретению можно легко включить в известную стерильную водную среду с использованием стандартных методов, известных специалистам в данной области.

[0047] Подходящие фармацевтические носители включают инертные твердые разбавители или наполнители, стерильные водные растворы и различные органические растворители. Примеры твердых носителей включают лактозу, сульфат кальция, сахарозу, циклодекстрин, тальк, желатин, агар, пектин, аравийскую камедь, стеарат магния, стеариновую кислоту и низшие алкиловые эфиры целлюлозы. Примеры жидких носителей включают, но не ограничиваются ими, сироп, арахисовое масло, оливковое масло, фосфолипиды, жирные кислоты, амины жирных кислот, полиоксиэтилен и воду. Подобным образом, носитель или разбавитель может включать любые материалы для замедленного высвобождения, известные из уровня техники, такие как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, отдельно или смешанные с воском. Фармацевтические композиции, образованные путем объединения соединений по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя, затем легко вводят в виде множества лекарственных форм, подходящих для раскрытых путей введения. Композиции в целях удобства могут быть представлены в стандартной лекарственной форме с помощью известных в области фармацевтики способов.

[0048] Составы по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы или

таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента и необязательно подходящий эксципиент. Кроме того, доступные для перорального введения составы могут быть в форме порошка или гранул, раствора или суспензии в водной или неводной жидкости или жидкой эмульсии по типу масло-в-воде или вода-в-масле.

[0049] Если для перорального введения используется твердый носитель, то препарат может быть таблетированным, помещенным в твердую желатиновую капсулу, в форме порошка или пеллеты, или же он может быть в форме троше или таблетки для рассасывания. Количество твердого носителя будет существенно варьировать, но будет находиться в диапазоне от примерно 25 мг до примерно 1 г на дозированную единицу. Если используется жидкий носитель, то препарат может быть в форме сиропа, эмульсии, мягкой желатиновой капсулы или стерильной инъекционной жидкости, такой как водная или неводная жидкая суспензия или раствор.

[0050] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно получать с помощью общепринятых в данной области способов. Например, таблетки можно получать путем смешивания активного ингредиента с обычными вспомогательными средствами и/или разбавителями, а затем прессования смеси в стандартной таблетующей машине для получения таблеток. Примеры вспомогательных средств или разбавителей включают: кукурузный крахмал, картофельный крахмал, тальк, стеарат магния, желатин, лактозу, камеди и тому подобное. Можно использовать любые другие вспомогательные средства или добавки, обычно применяемые для таких целей, как, например, красители, ароматизаторы, консерванты и тому подобное, при условии, что они совместимы с активными ингредиентами.

[0051] Фармацевтические композиции могут включать по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% по массе ингибитора PDE9 (например, соединение 1), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может включать по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% по массе соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа.

[0052] В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф получают в виде композиции для перорального введения. Например, она может быть в форме твердой таблетки. Композиция для перорального введения включает по меньшей мере наполнитель и/или вспомогательное вещество, используемое в производственном процессе. Вспомогательное вещество, используемое в производственном процессе, может представлять собой глидант или скользящее вещество. Композиция для перорального введения может также включать покрытие. В некоторых вариантах осуществления композиция для перорального введения включает микрокристаллическую целлюлозу и/или прежелатинизированный крахмал в качестве наполнителей. В некоторых вариантах осуществления композиция для перорального введения включает коллоидный диоксид кремния и/или стеарат магния в

качестве вспомогательных веществ, используемых в производственном процессе. В некоторых вариантах осуществления композиция для перорального введения включает белое пленочное покрытие Opadry® II. Opadry® II представляет собой высокопроизводительную водорастворимую, независимую от pH полную систему нанесения сухих порошковых пленочных покрытий, содержащую полимер, пластификатор и пигмент, которая обеспечивает быстрое разрушение для быстрого активного высвобождения. В некоторых вариантах осуществления композиция для перорального введения включает очищенную воду, которая удаляется в процессе обработки.

[0053] В некоторых вариантах осуществления таблетка включает покрытие от примерно 5% до примерно 20% (например, примерно 5%, 10%, 15% или 20%) масс. от общей массы таблетки.

[0054] В варианте осуществления таблетка включает прежелатинизированный крахмал в количестве от примерно 4% до примерно 6% масс. от общей массы таблетки.

[0055] В варианте осуществления таблетка включает коллоидный диоксид кремния от примерно 1% до примерно 2,5% масс. от общей массы таблетки.

[0056] В варианте осуществления таблетка включает стеарат магния от примерно 0,5% до примерно 1,5% масс. от общей массы таблетки.

[0057] В некоторых вариантах осуществления таблетка включает прежелатинизированный крахмал, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния в массовом соотношении 5:2:1.

[0058] В некоторых вариантах осуществления таблетка включает покрытие примерно 10% от массы таблетки.

[0059] В некоторых вариантах осуществления композиция, включающая соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, хранится при контролируемой комнатной температуре (20-25°C).

[0060] В некоторых вариантах осуществления композиция, включающая соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, защищена от света.

[0061] В некоторых вариантах осуществления композицию, включающую соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, принимают во время еды.

Дозирование

[0062] Типичные диапазоны пероральных доз составляют от примерно 0,001 до примерно 100 мг/кг массы тела в день или в любом диапазоне в нем. Типичные пероральные дозы также находятся в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг массы тела в день или в любом другом диапазоне в нем. Типичные пероральные дозы также находятся в диапазоне от примерно 0,05 до примерно 10 мг/кг массы тела в день или в любом другом диапазоне в нем. Пероральные дозы обычно вводят в виде одной или нескольких доз, как правило, от одной до трех доз в день. Точная доза будет зависеть от

частоты и способа введения, пола, возраста, массы и общего состояния здоровья субъекта, подлежащего лечению, характера и тяжести состояния, подлежащего лечению, и любых сопутствующих заболеваний, подлежащих лечению, а также других факторов, очевидных для специалистов в данной области.

[0063] В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PDE9 (например, соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в дозе менее 6,0 мг/кг или менее примерно 4,0 мг/кг. Например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф вводят в дозе от примерно 0,3 до примерно 3,0 мг/кг, или от примерно 0,3 до примерно 1,0 мг/кг, или в любом диапазоне в них. У пациента может быть кардиальная дисфункция. Пациент может быть взрослым (>18 лет) или ребенком (<18 лет).

[0064] В некоторых вариантах осуществления пациент получает соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф в дозе примерно 1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления пациент получает соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф в дозе примерно 3 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления пациент получает соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф в дозе примерно 6 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления пациент получает соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф в дозе примерно 8,0 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления пациент получает соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф в дозе примерно 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления пациент получает соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф в дозе примерно 20 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления пациент получает соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф в дозе примерно 50 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления пациент получает соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф в дозе примерно 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления пациент получает соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф в дозе примерно 100 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления пациент получает соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф в дозе примерно 200 мг/кг.

[0065] В некоторых вариантах осуществления пациент получает по меньшей мере примерно 1 мг/кг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа на массу тела пациента. В некоторых вариантах осуществления пациент получает по меньшей мере примерно 2 мг/кг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа на массу тела пациента. В некоторых вариантах осуществления пациент получает по меньшей мере примерно 3 мг/кг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа на массу тела пациента. В некоторых вариантах осуществления пациент получает по меньшей мере примерно 4 мг/кг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли,

фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф вводят пациенту, при этом соединение 1 вводят один раз в день (QD).

[0072] В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф вводят пациенту, при этом соединение 1 вводят два раза в день (BID). В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф вводят пациенту, при этом соединение 1 вводят три раза в день (TID).

[0073] В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф вводят пациенту, причем соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф вводят один раз в день во время еды. Было обнаружено, что пища резко снижает профиль нежелательных явлений. Частота и тяжесть побочных эффектов, таких как тошнота, рвота и головная боль, могут быть снижены при приеме соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа во время еды.

[0074] В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф вводят пациенту, причем соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф вводят один раз в день в течение по меньшей мере 7 дней, 10 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, года, 1,5 лет или 2 лет. В некоторых вариантах осуществления пациенты получают лечение в течение 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления пациенты получают лечение в течение 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления пациенты получают лечение в течение 1 года. В некоторых вариантах осуществления пациенты получают лечение в течение 1,5 лет. В некоторых вариантах осуществления пациенты получают лечение в течение 2 лет, 3 лет, 4 лет, 5 лет, более 5 лет или в течение всей жизни.

[0075] Составы также могут быть представлены в стандартной лекарственной форме способами, известными специалистам в данной области. В качестве примера, типичная стандартная лекарственная форма для перорального введения может содержать от примерно 0,01 до примерно 1000 мг, от примерно 0,05 до примерно 500 мг или от примерно 0,5 мг до примерно 200 мг.

III. Способы лечения

[0076] Сердечная недостаточность или недостаточность кровообращения представляет собой клинический синдром, характеризующийся патофизиологическим состоянием, вызванным нарушениями структуры и/или функции сердца, которые вызывают снижение сердечного выброса и/или повышение внутрисердечного давления. Сердечная мышца может быть повреждена и ослаблена, а желудочки растягиваются или расширяются до такой степени, что сердце больше не может эффективно перекачивать кровь по всему телу.

[0077] В развитых странах частота сердечной недостаточности составляет

примерно 1-2% взрослого населения, а у людей старше 70 лет она возрастает до более чем 10%. Пожизненный риск сердечной недостаточности в возрасте 55 лет составляет 33% для мужчин и 28% для женщин. Состояния, которые могут повредить или ослабить ваше сердце и вызвать сердечную недостаточность, включают, но не ограничиваются ими: ишемическую болезнь сердца, высокое кровяное давление (гипертензия), врожденные пороки сердца, дефекты сердечных клапанов, нерегулярные сердечные сокращения, аритмии) и повреждение сердечной мышцы (кардиомиопатия) от инфекций, злоупотребления алкоголем, ожирения, нарушений обмена веществ, таких как диабет, и токсического действия лекарственных средств, таких как кокаин или некоторые лекарственные средства, используемые для химиотерапии.

[0078] Сердечная недостаточность может поражать левый или правый желудочек или обе половины сердца. Как правило, сердечная недостаточность начинается с левой стороны, особенно с левого желудочка - основной насосной камеры сердца. Различают два типа левожелудочковой сердечной недостаточности: (1) сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrEF), и (2) сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF). Фракция выброса является важным показателем того, насколько хорошо работает ваше сердце, и используется для классификации сердечной недостаточности и выбора лечения.

[0079] Натрийуретические пептиды представляют собой гормоны сердечного происхождения, высвобождаемые в качестве контррегуляторного механизма при увеличении сердечно-сосудистого стресса. Кардиозащитные эффекты натрийуретических пептидов проявляется через рецептор гуанилатциклазы в виде частиц с образованием вторичного мессенджера цГМФ, который затем воздействует на органы-мишени, оказывая антипролиферативное, противовоспалительное и антиадгезионное действие, среди прочего, снижая провоцирующий сердечно-сосудистый стресс. Натрийуретические пептиды не только являются надежными биомаркерами сердечно-сосудистого стресса и предикторами прогноза, но и физиологические действия натрийуретических пептидов заключаются в противодействии сердечно-сосудистому стрессу. Кардиопротекторные эффекты натрийуретических пептидов опосредованы продукцией цГМФ. Фосфодиэстеразы, в частности PDE9, расщепляют вырабатываемый натрийуретическим пептидом цГМФ.

Сердечная недостаточность

[0080] Один аспект настоящего изобретения относится к способам лечения сердечной недостаточности у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение пациенту ингибитора PDE9 формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 формулы (I) вводят в дозе по меньшей мере 10 мг/кг на массу тела. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 формулы (I) вводят в дозе по меньшей мере 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг или 10 мг/кг на массу тела. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 формулы (I) вводят в

дозе примерно 4,0 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 формулы (I) вводят в дозе примерно 4,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 формулы (I) вводят в дозе примерно 8,0 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 формулы (I) вводят в дозе примерно 8,5 мг/кг.

[0081] Еще один аспект настоящего изобретения относится к способам лечения сердечной недостаточности у пациента, нуждающегося в этом, способу, включающему введение пациенту ингибитора PDE9 формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, где PDE9 вводят в дозе по меньшей мере 10 мг/кг на массу тела. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 вводят в дозе по меньшей мере примерно 15 мг/кг, по меньшей мере примерно 20 мг/кг, по меньшей мере примерно 25 мг/кг, по меньшей мере примерно 30 мг/кг, по меньшей мере примерно 35 мг/кг, по меньшей мере примерно 40 мг/кг, по меньшей мере примерно 45 мг/кг на массу тела или по меньшей мере примерно 50 мг/кг на массу тела.

[0082] Еще один аспект настоящего изобретения относится к способам лечения сердечной недостаточности у пациента, нуждающегося в этом, способу, включающему введение пациенту ингибитора PDE9 формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, где ингибитор PDE9 снижает предсердный натрийуретический пептид (ANP) и/или натрийуретический пептид В-типа (BNP) по сравнению с уровнями до лечения.

[0083] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 формулы (I) снижает ANP у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 формулы (I) снижает ANP у субъекта по меньшей мере на 5%, 10%, 25%, 50%, 100%, 150%, 200% или 250% по сравнению с уровнями до лечения. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 формулы (I) снижает ANP у субъекта по меньшей мере на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% по сравнению с уровнями до лечения. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 формулы (I) снижает ANP примерно в 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 15 раз, 20 раз или 25 раз по сравнению с ANP до лечения.

[0084] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 формулы (I) снижает BNP у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 формулы (I) снижает BNP у субъекта по меньшей мере на 5%, 10%, 25%, 50%, 100%, 150%, 200% или 250% по сравнению с уровнями до лечения. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 формулы (I) снижает BNP у субъекта по меньшей мере на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% по сравнению с уровнями до лечения. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDE9 формулы (I) снижает BNP примерно в 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 15 раз, 20 раз или 25 раз по сравнению с BNP до лечения.

[0085] В некоторых вариантах осуществления сердечная недостаточность представляет собой острую, хроническую или застойную сердечную недостаточность. В некоторых вариантах осуществления сердечная недостаточность представляет собой

вызванную диабетом сердечную недостаточность, сердечную недостаточностью, связанную с аутоиммунным заблеванием или воспалением. В некоторых вариантах осуществления сердечная недостаточность протекает с сохраненной фракцией выброса или со сниженной фракцией выброса.

Фиброз сердца

[0086] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения фиброза сердца у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение пациенту ингибитора PDE9 формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа.

[0087] Фиброз сердца обычно относится к избыточному отложению внеклеточного матрикса в сердечной мышце. Клетки фиброцитов обычно секретируют коллаген и обеспечивают структурную поддержку сердца. При чрезмерной активации этот процесс вызывает утолщение и фиброз клапана, при этом белая ткань накапливается в основном на трехстворчатом клапане, но также встречается и на клапане легочной артерии. Утолщение и потеря гибкости в конечном итоге могут привести к дисфункции клапана и правосторонней сердечной недостаточности.

[0088] В некоторых вариантах осуществления, лечение фиброза сердца дополнительно включает уменьшение накопления фибронектина и/или коллагена типа I и II. В некоторых вариантах осуществления лечение фиброза сердца дополнительно включает уменьшение накопления фибронектина. В некоторых вариантах осуществления фибронектин снижается по меньшей мере на 5%, 10%, 25%, 50%, 100%, 150%, 200% или 250%. В некоторых вариантах осуществления фибронектин снижается примерно в 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 15 раз, 20 раз или 25 раз по сравнению с уровнями до лечения. В некоторых вариантах осуществления фибронектин снижается примерно на 5%, 10%, 20%, 30%, 40% или 50%, или более по сравнению с уровнями до лечения. В некоторых вариантах осуществления фибронектин снижается примерно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%, или более по сравнению с уровнями до лечения.

[0089] В некоторых вариантах осуществления лечение фиброза сердца дополнительно включает уменьшение количества коллагена типа I или II. В некоторых вариантах осуществления коллаген типа I или II снижается по меньшей мере на 5%, 10%, 25%, 50%, 100%, 150%, 200% или 250%. В некоторых вариантах осуществления коллаген типа I или II снижается примерно в 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 15 раз, 20 раз или 25 раз по сравнению с уровнями до лечения. В некоторых вариантах осуществления коллаген типа I или II снижается примерно на 5%, 10%, 20%, 30%, 40% или 50%, или более по сравнению с уровнями до лечения. В некоторых вариантах осуществления коллаген типа I или II снижается примерно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%, или более по сравнению с уровнями до лечения.

Воспаление

[0090] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения воспаления миокарда (миокардита) у пациента, нуждающегося в этом, причем способ

включает введение пациенту ингибитора PDE9 формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли, сольвата или его полиморф.

[0091] Воспаление сердца или миокардит представляет собой воспаление сердечной мышцы (миокарда). Миокардит поражает как сердечную мышцу, так и электрическую систему сердца, вызывая учащенный или ненормальный сердечный ритм (аритмии). Воспаление сердца может быть вызвано инфекциями, особенно вирусами или бактериями; лекарства; или повреждением сердечной ткани или мышцы из-за аутоиммунных заболеваний, лекарств, факторов окружающей среды или других триггеров. Это чаще всего вызывается вирусами и может привести к левосторонней сердечной недостаточности.

[0092] В некоторых вариантах осуществления воспаление уменьшается по меньшей мере на 5%, 10%, 25%, 50%, 100%, 150%, 200% или 250%. В некоторых вариантах осуществления воспаление уменьшается у субъекта по меньшей мере на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% по сравнению с уровнями до лечения.

Биофизические эффекты

[0093] Натрийуретические пептиды играют решающую роль в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза. К их свойствам относятся вазодилатация, натрийурез, диурез и ингибирование ремоделирования сердца. Однако по мере прогрессирования сердечной недостаточности натрийуретические пептиды не в состоянии компенсировать. N-концевой натрийуретический пептид про-B-типа (NT-proBNP) используется в качестве диагностического средства для диагностики заболеваний сердца и сердечной недостаточности.

[0094] В другом варианте осуществления ингибитор PDE9 используется для увеличения или уменьшения биомаркеров, связанных с заболеванием сердца, таких как предсердный натрийуретический пептид (ANP) и натрийуретический пептид B-типа (BNP). В другом варианте осуществления соединение I используется для увеличения или уменьшения биомаркеров, связанных с заболеванием сердца, таких как предсердный натрийуретический пептид (ANP) и натрийуретический пептид B-типа (BNP).

[0095] Предсердный натрийуретический пептид (ANP) гормон сердечного происхождения, который высвобождается в ответ на растяжение предсердий и служит для поддержания гомеостаза натрия и ингибирования активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Застойная сердечная недостаточность представляет собой клинический синдром, характеризующийся увеличением объема сердца и перегрузкой давлением с невозможностью выведения натриевой нагрузки, что связано с повышенной активностью системных нейрогуморальных и местных аутокринных и паракринных механизмов. Циркулирующий предсердный натрийуретический пептид значительно увеличивается при застойной сердечной недостаточности в результате повышенного синтеза и высвобождения этого гормона.

Желудочковый натрийуретический пептид или натрийуретический пептид B-типа

(BNP) представляет собой гормон, секретируемый кардиомиоцитами в желудочках сердца в ответ на растяжение, вызванное увеличением объема желудочковой крови. Физиологическое действие BNP аналогично действию ANP. Конечным эффектом этих пептидов является снижение артериального давления за счет снижения системного сосудистого сопротивления и, таким образом, постнагрузки.

[0096] В некоторых вариантах осуществления соединение 1 используется для снижения ANP у субъекта. ANP может быть уменьшен по меньшей мере на 5%, 10%, 25%, 50%, 100%, 150%, 200% или 250%. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 используется для снижения ANP примерно в 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 15 раз, 20 раз или 25 раз по сравнению с ANP до лечения. В некоторых вариантах осуществления ANP снижается примерно на 5%, 10%, 20%, 30%, 40% или 50%, или более по сравнению с уровнями до лечения.

[0097] В некоторых вариантах осуществления соединения 1 используется для снижения BNP у субъекта. BNP может быть уменьшен по меньшей мере на 5%, 10%, 25%, 50%, 100%, 150%, 200% или 250%. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 используется для снижения BNP примерно в 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 15 раз, 20 раз или 25 раз по сравнению с BNP до лечения. В некоторых вариантах осуществления BNP снижается примерно на 5%, 10%, 20%, 30%, 40% или 50%, или более по сравнению с уровнями до лечения.

[0098] В другом варианте осуществления соединения 1 применяют для повышения уровней гемоглобина (Hb) у субъекта. Уровень Hb может быть повышен по меньшей мере на 5%, 10%, 25%, 50%, 100%, 150%, 200% или 250%. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 используется для повышения уровней Hb примерно в 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 15 раз, 20 раз или 25 раз по сравнению с уровнями Hb до лечения.

[0099] В некоторых вариантах осуществления уровни гемоглобина (Hb) у субъекта повышаются в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 3,0 г/дл общего Hb. В некоторых вариантах осуществления уровень гемоглобина (Hb) субъекта увеличивается примерно на 0,5, примерно на 1,0, примерно на 1,5, примерно на 2,0, примерно на 2,5 или примерно на 3,0 г/дл общего Hb.

[0100] В другом варианте осуществления соединения 1 применяют для повышения уровня эритроцитов (RBC) у субъекта. Уровень RBC может быть увеличен по меньшей мере на 5%, 10%, 25%, 50%, 100%, 150%, 200% или 250%. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 используется для повышения уровней RBC примерно в 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 15 раз, 20 раз или 25 раз по сравнению с исходным уровнем до лечения.

[0101] В еще одном варианте осуществления соединения 1 используют для увеличения уровней зрелых эритроцитов, снижения уровней незрелых эритроцитов и/или увеличения коэффициента созревания. Созревание эритроцитов измеряют путем расчета соотношения незрелых эритроцитов (RBC) (Ery.B: поздние базофильные и

полихроматические) по отношению к зрелым RBC (Ery.C: ортохроматические и ретикулоциты), т.е. как Ery.B/Ery.C. Уровень зрелых эритроцитов может быть увеличен по меньшей мере на 5%, 10%, 25%, 50%, 100%, 150%, 200% или 250%. В некоторых вариантах осуществления уровень зрелых эритроцитов увеличивается примерно в 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 15 раз, 20 раз или 25 раз по сравнению с исходным уровнем до лечения. Уровень незрелых эритроцитов может быть снижен по меньшей мере на 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80%. Коэффициент созревания может быть увеличен по меньшей мере на 5%, 15%, 25%, 50%, 100%, 150%, 200% или 250%. В некоторых вариантах осуществления коэффициент созревания увеличивается примерно в 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 15 раз, 20 раз или 25 раз по сравнению с исходным коэффициентом до лечения.

Комбинированные терапии

[0102] Другой аспект настоящего изобретения предоставляет способы применения ингибитора PDE9 по настоящему изобретению, такого как соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, в комбинации по меньшей мере с одним другим активным средством. Их можно вводить одновременно или последовательно. Они могут быть представлены в виде смеси для одновременного введения или каждый может находиться в отдельных контейнерах для последовательного введения.

[0103] В другом варианте осуществления настоящего изобретения одно или несколько дополнительных терапевтических средств представляют собой одно или несколько из ингибиторов ангиотензинтрансферазы (ACEI), блокаторов β -рецептора, антагонистов минералокортикоидного/альдостеронового рецептора (MRA), диуретиков, ингибиторов ангиотензинового рецептора и неприлизина (ARNI), ингибиторов неприлизина (NEPI), ингибиторов If-каналов, блокаторов рецептора ангиотензина-II (ARB), средств с положительным инотропным действием, вазодилаторов и гидралазинов (HYD) или изосорбида динитратов (SND).

[0104] В другом варианте осуществления настоящего изобретения, для второго или более терапевтических средств, ACEI включают, но не ограничиваются ими: каптоприл, эналаприл, лизиноприл и трандолаприл; блокаторы β -рецепторов включают, но не ограничиваются ими: биспролол, карведилол, метопролола сукцинат и небиволол; MRA включают, но не ограничиваются ими: эплеренон и спиролактон; ARNI включают: сакубитрил/валсартан; NEPI включают, но не ограничиваются ими сакубитрил; ингибиторы If-каналов включают, но не ограничиваются ими: ивабрадин; ARB включают, но не ограничиваются ими: кандесартан и валсартан; средства с положительным инотропным действием включают, но не ограничиваются ими: сердечные гликозиды наперстянки, такие как дигоксин или десланозид, агонисты β 3-адренорецепторов, такие как дофамин или добутамин или допексамин, ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как милринон, или амринон, или эноксимон, фосфокреатин или циклогексилэтиламин и другие средства с положительным инотропным действием; вазодилаторы включают, но

не ограничиваются ими: нитроглицерин, изосорбида динитрат, натрия нитропруссид и празозин; и диуретики включают, но не ограничиваются ими: фуросемид, буметанид, торасемид, бендрофлюазид, гидрохлоротиазид, метолазон, индапамид, амилорид и триамтерен.

[0105] В некоторых вариантах осуществления дополнительное активное средство представляет собой бета-блокатор (карведилол, метопролол, бисопролол), ингибитор АСЕ (эналаприл (Vasotec), лизиноприл (Zestril) и каптоприл (Capoten)), блокатор рецепторов ангиотензина (лозартан), антагонист альдостерона (спиронолактон (Aldactone) и эплеренон (Inspra)), дигоксин (Ilanoxin), диуретики (фуросемид (Lasix)) или ингибитор АРС (лозартан (Cozaar) и валсартан (Diovan)).

[0106] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой гидроксимочевину (HU).

[0107] Другое активное средство может представлять собой другой ингибитор PDE9 по настоящему изобретению. Другим активным средством также может быть антибиотик, такой как пенициллин, нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), такой как диклофенак или напроксен, болеутоляющее лекарство, такое как опиоид, или фолиевая кислота. В некоторых вариантах осуществления другое активное средство представляет собой фолиевую кислоту.

[0108] Термин «одновременное введение», используемый в настоящем документе, конкретно не ограничивается и означает, что ингибитор PDE9 по настоящему изобретению и, по меньшей мере, одно другое активное средство вводят по существу одновременно, т.е. в виде смеси или в непосредственной последующей последовательности.

[0109] Термин «последовательное введение», используемый в настоящем документе, конкретно не ограничивается и означает, что ингибитор PDE9 по настоящему изобретению и по меньшей мере одно другое активное средство вводят не одновременно, а одно за другим, или группами с определенным интервалом времени между введениями. Временной интервал может быть одинаковым или различным между соответствующими введениями ингибитора PDE9 по настоящему изобретению и по меньшей мере одного другого активного средства и может быть выбран, например, из диапазона от 2 минут до 96 часов, от 1 до 7 дней или одной, двух или трех недель. Как правило, временной интервал между введениями может находиться в диапазоне от нескольких минут до часов, например, в диапазоне от 2 минут до 72 часов, от 30 минут до 24 часов или от 1 до 12 часов. Дополнительные примеры включают временные интервалы в диапазоне от 24 до 96 часов, от 12 до 36 часов, от 8 до 24 часов и от 6 до 12 часов.

[0110] Молярное соотношение ингибитора PDE9 по настоящему изобретению и по меньшей мере одного дополнительного активного средства особо не ограничивается. Например, когда ингибитор PDE9 по настоящему изобретению и еще одно дополнительное активное средство объединены в композицию, их молярное соотношение может находиться в диапазоне 1:500-500:1, или 1:100-100:1, или 1:50-50:1, или 1:20-20:1,

или 1:5-5:1, или 1:1. Аналогичные молярные соотношения применяются, когда ингибитор PDE9 по настоящему изобретению и два или более других активных средств объединены в композицию. Ингибитор PDE9 по настоящему изобретению может включать заданный процент молярной массы от примерно 1% до 10%, или от примерно 10% до примерно 20%, или от примерно 20% до примерно 30%, или примерно 30% - 40%, или примерно 40% - 50%, или примерно 50% - 60%, или примерно 60% - 70%, или примерно 70% - 80%, или примерно 80% - 90%, или примерно 90% - 99% композиции.

IV. Наборы и устройства

[0111] Изобретение предоставляет различные наборы и устройства для удобного и/или эффективного осуществления способов настоящего изобретения. Как правило, наборы будут включать достаточное количество и/или число компонентов, чтобы пользователь мог проводить комплексное лечение субъекта(субъектов) и/или проводить несколько экспериментов.

[0112] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет наборы для лечения заболеваний сердца, включающие соединение-ингибитор PDE9 по настоящему изобретению или комбинацию соединений-ингибиторов PDE9 по настоящему изобретению, необязательно в комбинации с любыми другими активными средствами, такими как фолиевая кислота, антибиотики, такие как пенициллин, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как диклофенак или напроксен, обезболивающие препараты, такие как опиоиды или фолиевая кислота.

[0113] Набор может дополнительно включать упаковку и инструкции и/или средство доставки для получения состава лекарственной формы. Средство доставки может включать физиологический раствор, буферный раствор или любое средство доставки, описанное в настоящем документе. Количество каждого компонента можно варьироваться для получения стабильных, воспроизводимых физиологических растворов более высокой концентрации или простых буферных составов. Компоненты также можно варьировать для повышения стабильности соединений-ингибиторов PDE9 в буферном растворе в течение определенного периода времени и/или в различных условиях.

[0114] Настоящее изобретение предоставляет устройства, которые могут включать соединения-ингибиторы PDE9 по настоящему изобретению. Эти устройства включают стабильный состав, доступный для немедленной доставки субъекту, нуждающемуся в этом, например пациенту-человеку с сердечной недостаточностью или фиброзом сердца.

[0115] Неограничивающие примеры устройств включают насос, катетер, иглу, трансдермальный пластырь, устройство для доставки в обонятельную область под давлением, устройства для ионофореза, многослойные микрожидкостные устройства. Устройства можно использовать для доставки соединений-ингибиторов PDE9 по настоящему изобретению в соответствии со схемами однократного, многократного или разделенного дозирования. Устройства можно использовать для доставки соединений-ингибиторов PDE9 по настоящему изобретению через биологические ткани, внутривенно, подкожно или внутримышечно. Дополнительные примеры устройств, подходящих для

доставки соединений-ингибиторов PDE9, включают, но не ограничиваются ими, медицинское устройство для внутрипузырной доставки лекарств, раскрытое в международной публикации WO 2014036555, стеклянный флакон из стекла типа I, раскрытый в публикации США No. 20080108697, устройство, выделяющее лекарственное средство, содержащее пленку, изготовленную из разлагаемого полимера и активного средства, как описано в публикации США No. 20140308336, инфузионное устройство, имеющее инъекционный микронасос, или контейнер, содержащий фармацевтически стабильный препарат активного средства, как раскрыто в патенте США No. 5716988, имплантируемое устройство, включающее резервуар и каналный элемент, сообщающийся по жидкости с резервуаром, как раскрыто в международной публикации WO 2015023557, биосовместимое устройство для доставки лекарств на основе полых волокон с одним или более слоями, как описано в публикации США No. 20090220612, имплантируемое устройство для доставки лекарств, включающее удлиненное, гибкое устройство, имеющее корпус, определяющий резервуар, который содержит лекарство в твердой или полутвердой форме, как раскрыто в международной публикации WO 2013170069, биорассасывающийся имплантат, описанный в патенте США No. 7326421, содержания каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

V. Определения

[0116] Грамматические показатели единственного числа, используемые в настоящем документе, следует понимать как означающие «по меньшей мере один», если явным образом не указано обратное.

[0117] Фразу «и/или», используемую в настоящем документе, следует понимать как означающую «один или оба» из элементов, объединенных таким образом, т.е. элементов, которые совместно присутствуют в некоторых случаях и отдельно присутствуют в других случаях. Другие элементы могут присутствовать при необходимости, за исключением элементов, конкретно определенных с оговоркой «и/или», независимо от того, связаны они или не связаны с конкретно определенными элементами, если явно не указано обратное. Таким образом, в качестве неограничивающего примера ссылка на «А и/или В» при использовании в сочетании с открытой формулировкой, такой как «содержащий», может относиться в одном варианте осуществления к А без В (который содержит, при необходимости, элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления к В без А (который содержит, при необходимости, элементы, отличные от А); в еще одном варианте осуществления, как к А и В вместе (необязательно включая другие элементы).

[0118] Используемый в настоящем документе термин «или» следует понимать как имеющий то же значение, что и «и/или», как определено выше. Например, при разделении элементов в списке «или» или «и/или» следует интерпретировать как включительные, т.е. включающие по меньшей мере одно, но также включающие более одного из числа или списка элементов, и, при необходимости, дополнительные элементы, не включенные в

список. Только термины, явно указывающие на обратное, такие как «только один из» или «точно один из» или, при использовании в формуле изобретения, «состоящие из», будут относиться к включению только одного элемента из числа или списка элементов.

[0119] Как правило, термин «или», используемый в настоящем документе, следует интерпретировать только как обозначающий исключительные альтернативы (т.е. «один или другой, но не оба»), когда ему предшествуют термины исключительности, такие как «либо», «один из», «только один из», или «точно один из». «Состоящий по существу из» при использовании в формуле изобретения имеет свое обычное значение, используемое в области патентного права.

[0120] Используемая в настоящем документе фраза «по меньшей мере один» в отношении списка из одного или нескольких элементов следует понимать как означающую по меньшей мере один элемент, выбранный из любого одного или нескольких элементов в списке элементов, но не обязательно включающую по меньшей мере один из каждого элемента, конкретно указанного в списке элементов, и не исключивший любые комбинации элементов в списке элементов. Данное определение также допускает, что элементы могут необязательно присутствовать за исключением элементов, конкретно указанных в списке элементов, к которым относится фраза «по меньшей мере один», независимо от того, связаны они или не связаны с этими конкретно указанными элементами.

[0121] Таким образом, в качестве неограничивающего примера «по меньшей мере один из А и В» (или, эквивалентно, «по меньшей мере один из А или В» или, эквивалентно, «по меньшей мере один из А и/или В»), может относиться, в одном варианте осуществления, по меньшей мере к одному, при необходимости, включающему в себя более одного А, без присутствия В (и, при необходимости, включающему в себя элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления, по меньшей мере к одному, при необходимости, включающему в себя более одного В, без присутствия А (и, при необходимости, включающему в себя элементы, отличные от А); еще в одном варианте осуществления, по меньшей мере к одному, при необходимости, включающему более одного А и по меньшей мере к одному, необязательно включающему более одного В (и, при необходимости, включающему другие элементы); и т.д.

[0122] Используемые в настоящем документе все переходные фразы, такие как «содержащий», «включающий», «имеющий», «обладающий», «состоящий», «вовлекающий», «удерживающий» и тому подобное, следует понимать в качестве открытой конструкции, т.е. означающей наличие, но не ограничение.

[0123] Только переходные фразы «состоящий из» и «состоящий по существу из» должны быть, соответственно, закрытыми или полузакрытыми переходными фразами, как указано в United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures.

[0124] Используемый в настоящем описании термин «субъект» или «пациент» относится к любому млекопитающему (например, человеку), такому как млекопитающее, которое может быть подвержено заболеванию или нарушению, например, онкогенезу или

раку. Примеры включают человека, нечеловекообразного примата, корову, лошадь, свинью, овцу, козу, собаку, кошку или грызуна, такого как мышь, крыса, хомяк или морская свинка. В различных вариантах осуществления субъект относится к тому, кто был или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Например, субъект может быть субъектом, у которого диагностирован рак или иным образом известно, что у него рак, или субъектом, выбранным для лечения, наблюдения или эксперимента на основе известного рака у субъекта.

[0125] Используемый в настоящем документе термин «лечение» или «терапия» относится к облегчению заболевания или расстройства или по меньшей мере одного его признака или симптома. «Лечение» или «терапия» может относиться к замедлению прогрессирования заболевания или расстройства, что определяется, например, стабилизацией по меньшей мере одного признака или симптома или снижением скорости прогрессирования, что определяется снижением скорости прогрессирования по меньшей мере одного признака или симптома. В другом варианте осуществления «лечение» или «терапия» относится к отсрочке начала заболевания или расстройства.

[0126] Используемый в настоящем документе термин «профилактика» или «предупреждение» относится к снижению риска приобретения или наличия признаков или симптомов данного заболевания или расстройства, т.е. профилактическое лечение.

[0127] Фраза «терапевтически эффективное количество», используемая в настоящем документе, означает такое количество соединения, вещества или композиции, содержащих соединение по настоящему изобретению, которое является эффективным для получения желаемого терапевтического эффекта. Соответственно, терапевтически эффективное количество лечит или предотвращает заболевание или расстройство, например, ослабляет по меньшей мере один признак или симптом расстройства. В различных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак.

[0128] Дефис («-»), который не находится между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки присоединения заместителя. Например, $-\text{CONH}_2$ присоединен через атом углерода (C).

[0129] Под «необязательным» или «необязательно» подразумевается, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может произойти или не произойти, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда они не происходят. Например, «необязательно замещенный арил» включает как «арил», так и «замещенный арил», как определено в настоящем документе. Как будет понятно специалистам в данной области, в отношении любой группы, содержащей один или несколько заместителей, такие группы не предназначены для введения любой замены или замены фрагмента, которые являются пространственно затрудненными, синтетически невозможными и/или нестабильными.

[0130] Все числовые диапазоны в настоящем документе включают все числовые значения и диапазоны всех числовых значений в пределах указанного диапазона числовых

значений. В качестве неограничивающего примера, (C₁-C₆) алкилы также включают любой из C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, (C₁-C₂), (C₁-C₃), (C₁-C₄), (C₁-C₅), (C₂-C₃), (C₂-C₄), (C₂-C₅), (C₂-C₆), (C₃-C₄), (C₃-C₅), (C₃-C₆), (C₄-C₅), (C₄-C₆) и (C₅-C₆) алкилов.

[0131] Кроме того, хотя числовые диапазоны и параметры, определяющие широкий объем изобретения, являются приблизительными, как обсуждалось выше, числовые значения, указанные в разделе «Примеры», представлены настолько точно, насколько это возможно. Однако следует понимать, что такие числовые значения по своей природе содержат определенные погрешности, обусловленные измерительным оборудованием и/или методикой измерения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

¹H-ЯМР: спектроскопия протонным ядерным магнитным резонансом

ADME: всасывание, распределение, метаболизм и выделение

AE: нежелательное явление

AUC₀₋₂₄: площадь под кривой зависимости концентрации от времени от 0 до 24 часов после введения дозы

BBB: гемато-энцефалический барьер

C_{max}: максимальная концентрация в плазме

цГМФ циклический гуанозинмонофосфат

ЦНС: Центральная нервная система

CV: коэффициент вариаций

CYP: цитохром p450

DMC: комитет по мониторингу данных

DMSO: диметилсульфоксид

DOAC: пероральный антикоагулянт прямого действия

ЭКГ: электрокардиограмма

ЕОТ: конец лечения

FIH: первое исследование препарата с участием человека

FTIR: Инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье

GC: газовая хроматография

hERG: ген специфических калиевых каналов сердца человека

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография

HU: гидроксимочевина

IC: ингибирующая концентрация

IC₅₀: полуминимальная ингибирующая концентрация

IV: внутривенное

MAD: многократная нарастающая доза

MTD: максимально переносимая доза

NO: оксид азота

NOAEL: доза, не вызывающая наблюдаемых нежелательных эффектов

PD: фармакодинамика

PDE9: фосфодиэфир-9
PEG полиэтиленгликоль
P-gr: P-гликопротеин
PIC: порошок в капсуле
PK: фармакокинетика(и)
RBC: эритроциты
RH: относительная влажность
qd: один раз в день
QoL: качество жизни
SAD: однократная нарастающая доза
SAE: серьезное нежелательное явление
SD: стандартное отклонение
SEM: стандартная ошибка среднего
sGC: растворимая гуанилатциклаза
 $t_{1/2}$: период полувыведения
TK: Токсикокинетика
 T_{max} : время максимальной концентрации
ULN: верхняя граница нормы
WBC: лейкоциты
% масс./масс.: процент масс./масс.

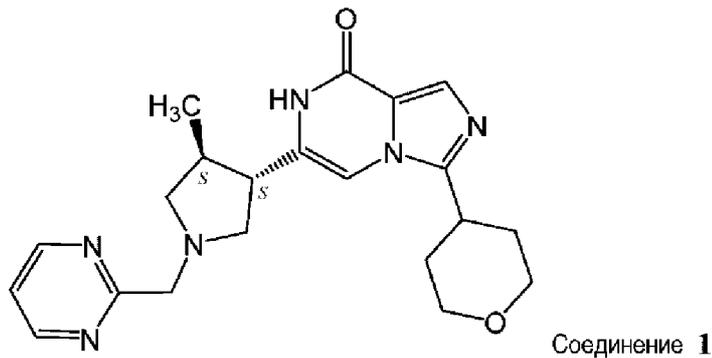
ПРИМЕРЫ

[0132] Следует понимать, что следующие примеры предназначены для иллюстрации, но не для ограничения настоящего изобретения. Различные другие примеры и модификации вышеприведенного описания и примеров будут очевидны специалисту в данной области техники после прочтения раскрытия без отклонения от сущности и объема раскрытия, и предполагается, что все такие примеры или модификации будут включены в объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем документе, включены в описание путем ссылки во всей своей полноте.

Пример 1. Синтез и композиция соединения 1

[0133] Соединения 1 представляет собой энантиомер 6-[4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-3-тетрагидропиран-4-ил-7H-имидазо[1,5-a]пиазин-8-она, раскрытый в WO 2013/053690.

Соединение 1 может быть получено хирально-селективной очисткой из 6-[4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-3-тетрагидропиран-4-ил-7H-имидазо[1,5-a]пиазин-8-она, полученного в соответствии со способом, раскрытым в WO 2013/053690, содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. Соединение 1 также можно получить способом, описанным в WO 2017/005786, содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. Соединение 1 также называется IMR-687.



Пример 2. Эффекты соединения 1 на моделях сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, вызванной гипертонией (HFpEF)

[0134] Системная гипертензия является единственным наиболее важным сопутствующим заболеванием, наблюдаемым при HFpEF, с распространенностью от 60% до 89%, о которой сообщалось в крупных контролируемых исследованиях, эпидемиологических исследованиях и регистрах сердечной недостаточности (HF). Повышенное артериальное давление вызывает изменения кардиомиоцитов и фибробластов и ускоряет ремоделирование сердца. Более того, артериальная гипертензия приводит к сосудистым изменениям, таким как эндотелиальная дисфункция, снижение коронарного резервного кровотока и снижение плотности капилляров, что приводит к снижению доставки кислорода. Системная гипертензия также приводит к артериальной жесткости, которая создает непропорциональную нагрузку на сердце, приводя к разобщению желудочков и сосудов и несоответствию постнагрузок. Эти изменения приводят к нарушению систолической и диастолической функции.

Мышь с введением альдостерона и односторонней нефрэктомией

[0135] У мышей, подвергнутых унинефрэктомии и инфузии альдостерона в течение 4-6 недель, сопровождаемой потреблением 1% NaCl, развивается HFpEF с умеренной гипертонией, концентрической гипертрофией левого желудочка, легочным застоем и эхокардиографическими признаками диастолической дисфункции при сохранении нормального/сохраненного LVEF. У этих мышей также наблюдается нарушение физической активности. На молекулярном уровне в тканях левого желудочка этих мышей наблюдается увеличение содержания натрийуретических пептидов, размера сердца и фиброза, а также увеличение окислительного стресса.

Мышь с инфузией ангиотензина II

[0136] Введение ангиотензина II в течение различных временных рамок (от 1 до 8 недель) у мышей приводит к гипертрофии и ремоделированию сердца как при наличии, так и при отсутствии гипертензии, что позволяет предположить, что ремоделирование сердца при инфузии ангиотензина II обусловлено зависимыми от артериального давления и независимыми факторами. У мышей C57BL/6J развивается компенсаторная концентрическая гипертрофия и фиброз в ответ на ангиотензин II. Застой в легких, а также непереносимость физической нагрузки очевидны и, по-видимому, связаны с индуцированными ангиотензином II аномалиями скелетных мышц, включая нарушение

функции митохондрий и атрофию скелетных мышц. Таким образом, если штамм и дозировка оптимизированы для отражения человеческого фенотипа HFpEF, инфузия ангиотензина II, по-видимому, является подходящей моделью HFpEF.

Пример 3. Эффекты соединения 1 на ожирение и сердечную недостаточность, вызванную диабетом, с моделями с сохраненной фракцией выброса (HFpEF)

[0137] Ожирение вызывает значительные структурные изменения в левом желудочке, и пациенты с HFpEF значительно чаще страдают ожирением. Существует несколько механизмов, посредством которых ожирение может способствовать развитию HFpEF. Повышенное отложение жира способствует воспалению, инсулинорезистентности и дислипидемии, а также ухудшает функции артерий, скелетных мышц и физическую функцию, все из которых нарушены у пациентов с HFpEF. Диабет также часто наблюдается при HFpEF. Системная инсулинорезистентность и гипергликемия провоцируют сердечную инсулинорезистентность и нейрогормональный, симпатический и цитокиновый дисбаланс в сердце. Это, в свою очередь, может индуцировать процессы ремоделирования сердца, такие как гипертрофия кардиомиоцитов, интерстициальный фиброз и модификации коллагена, что приводит к дальнейшему повреждению клеток и ухудшению диастолической и систолической функции.

мыши db/db

[0138] Мышь с дефицитом рецептора лептина db/db имеет точечную мутацию в гене диабета (db), кодирующем рецептор лептина, который спонтанно вызывает патологическое ожирение, сопровождающееся тяжелой гипергликемией, вторичной по отношению к диабету 2 типа. Таким образом, эта модель полезна для изучения комбинированного вклада ожирения и диабета 2 типа в HFpEF, который является репрезентативным для этого конкретного фенотипа HFpEF. Мыши db/db демонстрируют воспалительный системный цитокиновый отпечаток, и, несмотря на наличие как гиперинсулинемии, так и гиперлептинемии, у мышей изначально не наблюдается гипертрофии сердца, но в конечном итоге она развивается в более старшем возрасте (6 месяцев). На гистологическом уровне сердца этих мышей имеют увеличенные кардиомиоциты, признаки фиброза и разрежение капилляров. Мыши db/db, по-видимому, представляют фенотип с ожирением/метаболическим HFpEF с признаками HF, тогда как LVEF сохраняется.

Пример 4. Роль соединения 1 в доклинических моделях HFpEF для улучшения функции сердца и уменьшения гипертрофии миокарда, фиброза и воспаления

[0139] Модель 1: восьминедельных самцов мышей C57BL/6J анестезировали 100 мг/кг кетамина и 10 мг/кг ксилазина внутривентриально. Все мыши подверглись односторонней нефрэктомии, а затем получали непрерывную инфузию d-альдостерона (0,30 мкг/ч) через осмотические миниосмосы. Всех мышей содержали на питьевой воде с 1,0% хлорида натрия. Мышей рандомизировали для получения носителя или соединения 1 в дозе 60 мг/кг/день или 100 мг/кг/день через желудочный зонд в течение 4 или 6 недель (36 мышей, N=6/группа). Мышей содержали в комнате со стандартной температурой, с

регулируемым циклом 12 ч/12 ч света/темноты, с водой и стандартным кормом для грызунов, доступных без ограничений. Мышей подвергали эвтаназии через 4 или 6 недель после начала лечения. Было показано, что введение 60 мг/кг соединения 1 мышам эквивалентно введению примерно 4,8 мг/кг соединения 1 взрослому человеку. Аналогичным образом было показано, что введение 100 мг/кг соединения 1 мышам эквивалентно введению примерно 8,1 мг/кг соединения 1 взрослому человеку.

[0140] Было исследовано несколько биологических эффектов, включая: размер сердца и гипертрофию кардиомиоцитов (фиг. 2A и 2B); уровни ANP и BNP (фиг. 3A правая сторона и 3B правая сторона); уровни экспрессии мРНК PDE-9 (фиг. 4B); уровни TGF- β 1 и последующие мишени (фибронектин и коллаген типа I и III) (фиг. 7); и биомаркеры воспаления миокарда (фиг. 8B). В совокупности эти данные показывают, что соединение 1 (с нефрэктомией или без нее и непрерывной инфузией d-альдостерона) эффективно при лечении различных форм заболевания сердца (например, воспаления миокарда, фиброза и т.д.).

[0141] Модель 2: восьминедельных самцов мышей C57BL/6J анестезировали изофлураном и подкожно имплантировали осмотическую минипомпу для непрерывной инфузии ангиотензина II в 10 мМ уксусной кислоте в дозе 1,5 мг/кг в день в течение периода от 4 до 6 недель. Экспериментальные группы животных были случайным образом распределены для получения носителя или соединения 1 в дозе 60 мг/кг/день или 100 мг/кг/день через желудочный зонд в течение 4 или 6 недель (36 мышей, N=6/группа) в течение одного и того же периода времени. Мышей содержали в комнате со стандартной температурой, с регулируемым циклом 12 ч/12 ч света/темноты, с водой и стандартным кормом для грызунов, доступных без ограничений. Мышей подвергали эвтаназии через 4 или 6 недель после введения ангиотензина-II. Было показано, что введение 60 мг/кг соединения 1 мышам эквивалентно введению примерно 4,8 мг/кг соединения 1 взрослому человеку. Аналогичным образом было показано, что введение 100 мг/кг соединения 1 мышам эквивалентно введению примерно 8,1 мг/кг соединения 1 взрослому человеку.

[0142] Было исследовано несколько биологических эффектов, включая: размер сердца и гипертрофию кардиомиоцитов (фиг. 1A и 1B); уровни ANP и BNP (фиг. 3A левая сторона и 3B левая сторона); уровни экспрессии мРНК PDE-9 (фиг. 4A); уровни TGF- β 1 и последующие мишени (фибронектин и коллаген типа I и III) (фиг. 6A); и биомаркеры воспаления миокарда (фиг. 8A). В совокупности эти данные показывают, что соединение 1 (с нефрэктомией или без нее и непрерывной инфузией ангиотензина II) эффективно при лечении различных форм заболевания сердца (например сердечная недостаточность, фиброз сердца, воспаление миокарда, и т.д.).

Пример 5. Роль соединения 1 в доклинических моделях HFpEF для улучшения потери массы при ожирении, связанном и не связанном с диабетом

[0143] Модель 3: двадцатинедельных самцов, склонных к диабету, страдающих ожирением мышей db/db штамма BKS.Cg-Dock7m^{+/+}Lepr^{db}/J случайным образом распределяли (30 мышей, n=10/группа) для получения носителя или длительного лечения

соединением 1 в дозе 60 мг/кг/день или 100 мг/кг/день. Лечение будет проводиться в течение 8 недель с использованием подкожных осмотических насосов. Мышей содержали в комнате со стандартной температурой, с регулируемым циклом 12 ч/12 ч света/темноты, с водой и стандартным кормом для грызунов, доступных без ограничений.

[0144] Результаты выполнения задач: Используя мышинные модели HFpEF, обработанные соединением 1 в дозе 60 мг/кг/день или 100 мг/кг/день, авторы изобретения предлагают оценить:

[0145] (a) Физиологические измерения: еженедельный мониторинг частоты сердечных сокращений (уд/мин) и артериального давления (мм рт.ст.) с использованием неинвазивного анализатора артериального давления с хвостовой манжетой. Уровни инсулина и глюкозы в начале лечения (день 0) и в день умерщвления (4 или 6 недель для модели № 1 и модели № 2, 12 недель для модели № 3).

[0146] (b) Масса тела (г), масса сердца/масса тела (мг/г), уровни альдостерона в сыворотке и уровни ангиотензина-II в сыворотке по данным ELISA.

[0147] (c) Концентрация цГМФ в миокарде с использованием иммуноанализа параметра цГМФ.

[0148] (d) Гипертрофия кардиомиоцитов левого желудочка: экспрессия мРНК предсердного натрийуретического пептида и мозгового натрийуретического пептида (кодируется генами *Npra* и *Nppb*), площадь поперечного сечения кардиомиоцитов в срезах, окрашенных гематоксилин-эозином, диаметр клеток кардиомиоцитов в срезах, окрашенных агглютинином зародышей пшеницы.

[0149] (e) Экспрессия PDE-9 в миокарде: мРНК с помощью ПЦР в реальном времени и белок с помощью вестерн-блоттинга.

[0150] (f) Миокардиальный фиброз: площадь фиброза (%) в срезах, окрашенных Masson Trichrome и PAS, экспрессия мРНК коллагена типа I и типа III, фибронектина и TGF-бета1 с помощью ПЦР в реальном времени.

[0151] (g) Окислительный стресс миокарда: иммуногистохимический анализ срезов, окрашенных антителами к 3-нитротирозину.

[0152] (h) Кальций-связывающие белки и сигнальные пути: иммуноблоттинг Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума (SERCA2a), Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII), протеинкиназы A (PKA) и фосфоламбана (общий, фосфор-Ser16 и фосфор-Thr17).

[0153] (i) Воспаление миокарда: иммуногистохимический анализ макрофагальной инфильтрации, экспрессия мРНК цитокинов (IL-1b, IL-6, IL-8, IL-13, IL-17, IFN-гамма, TNF-альфа) методом ПЦР в реальном времени, маркеры воспаления на кардиомиоцитах и в плазме с помощью профилирования протеома и биоплексного анализа.

[0154] (j) Маркеры активации эндотелия: уровни в плазме растворимого E-селектина (CD62E), P-селектина (CD62P), молекулы сосудистой адгезии 1 (VCAM-1) и молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) по данным ELISA.

[0155] (k) Застой в легких: масса влажных легких/масса сухих легких,

гистологический анализ срезов легких, окрашенных гематоксилин-эозином.

[0156] (1) Повреждение почек и фиброз: гистологический анализ срезов почек, окрашенных гематоксилин-эозином, и площадь фиброза (%) в срезах, окрашенных трихромом по Masson Trichrome and PAS; экспрессия мРНК коллагена типа I и типа III, фибронектина и TGF- β 1 методом ПЦР в реальном времени. Функция почек будет оцениваться по уровням креатинина в плазме, азота мочевины в крови (BUN), NGAL в моче и альбуминурии.

[0157] (к) Модель#3 (db/db): определение потери массы тела путем сравнения массы тела в начале и в конце лечения; экспрессия мРНК жировой ткани NPR-C с помощью ПЦР в реальном времени; накопление макрофагов жировой ткани методом иммуногистохимии.

Пример 6. Ингибирование фосфодиэстеразы-9 IMR-687 и уровнями натрийуретического пептида у взрослых пациентов с серповидноклеточной анемией

[0158] IMR-SCD-102 представляет собой продолжающееся рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2а, в котором тестируют соединение 1 (IMR-687) в дозе 50 мг-200 мг в день в виде монотерапии или 50-100 мг в комбинации на фоне терапии гидроксимочевинной (соединение 1+HU). Поправка к протоколу позже в ходе исследования позволила собрать образцы и охарактеризовать уровни NT-proBNP в комбинированной когорте (соединение 1+HU по сравнению с одним HU). NT-proBNP в плазме измеряли у 15 субъектов (100% генотип HbSS) при рандомизации и повторно через 4 месяца. Схема рандомизации 2:1, благоприятствующая комбинированному лечению, была применена к 10 субъектам, получавшим соединение 1+HU, и 5, получавшим только HU. Количественно оценивали исходный уровень, 4-месячное наблюдение и изменение уровней NT-proBNP. Далее было проверено, изменяется ли изменение уровня NT-proBNP в зависимости от лечения и исходного уровня NT-proBNP.

[0159] Исходные характеристики субъектов, рандомизированных в группу соединения 1+HU или только HU, были сходными (фиг. 10). Также анализируют средние уровни NT-proBNP (фиг. 11). В группе, получавшей соединение 1+HU, средние исходные уровни NT-proBNP и через 4 месяца наблюдения составили 467 и 340 пг/мл, соответственно (среднее снижение на 127 пг/мл или на 27,3%). В группе HU средний исходный уровень NT-proBNP и через 4 месяца наблюдения составил 343 и 436 пг/мл соответственно (среднее увеличение на 93 пг/мл или на 27,0% выше). Снижение уровней NT-proBNP более чем на 50% наблюдали через 4 месяца у 30% субъектов, получавших соединение 1+HU, но ни у одного из субъектов, получавших только HU. Для 4-месячного изменения NT-proBNP основной эффект соединения 1+HU был значимым ($p=0,01$), но эффект взаимодействия соединения 1+HU по исходному уровню NT-proBNP был высоко значимым ($p<0,0001$) (фиг. 12). У субъектов с исходными уровнями NT-proBNP ≥ 400 пг/мл соединение 1+HU ассоциировалось со снижением NT-proBNP в среднем на 67,9% между исходным уровнем и 4 месяцами по сравнению со средним увеличением на 28,0%

при применении только HU. Среди субъектов с исходными уровнями NT-proBNP <400 пг/мл 4-месячное лечение соединением 1+HU не приводило к значительному изменению уровней NT-proBNP по сравнению с применением только HU. Комбинация соединения 1+HU не ассоциировалась с изменениями частоты сердечных сокращений или артериального давления в течение 4 месяцев по сравнению с применением только HU.

[0160] Добавление соединения 1 субъектам, получавшим лечение HU, по-видимому, имеет благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности с потенциальной эффективностью в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых с SCD, особенно у лиц с исходными уровнями NT-proBNP \geq 400 пг/мл.

Пример 7. Селективное ингибирование PDE9 соединением 1 уменьшает гипертрофию сердца и повреждение почек в доклинических моделях сердечной недостаточности на мышцах с сохраненной фракцией выброса

[0161] Введение: За счет деградации кардио- и почечно-защитного вторичного мессенджера циклического GMP избыток PDE9 может способствовать гипертрофии кардиомиоцитов, фиброзу и почечной дисфункции, общим признакам развития и прогрессирования сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF).

[0162] Селективное ингибирование PDE9 соединением 1 смягчает неблагоприятный сердечный и почечный фенотип в мышечных моделях HFpEF.

[0163] Способы: Сердечный и почечный ответы на соединение 1 (60 мг/кг, 100 мг/кг) по сравнению с носителем исследовали в течение 6-8 недель на 3 моделях взрослых самцов мышей HFpEF (1,5 мг/кг/день ангиотензин-II инфузия [ang-II]; унинефрэктомия+инфузия 0,30 мкг/ч d-альдостерона+1% питьевая вода NaCl [neph-aldo] и db/db [db]). Фенотипирование включало окрашивание агглютинином зародышей пшеницы для определения площади поперечного сечения кардиомиоцитов (CSA); ОТ-ПЦР для определения содержания PDE9 в миокарде, натрийуретического пептида, маркеров воспаления и фиброза; ELISA для определения натрийуретических пептидов плазмы; и отношение альбумина к креатинину в моче (UACR).

[0164] Результаты: Соединение 1 уменьшало средний размер кардиомиоцитов (CSA) на 54, 58 и 35% по сравнению с носителем в моделях ang-II, neph-aldo и db, соответственно; $p < 0,003$ для всех. Экспрессия PDE9, NPPA, NPPB, COL3A1 и IL-1 β в миокарде была снижена соединением 1 во всех моделях (Таблица 1). Средние уровни BNP в плазме (пг/мл) были ниже у мышей, получавших соединение 1, по сравнению с мышами, получавшими носитель, во всех моделях (ang-II: 2376 по сравнению с 5757; neph-aldo: 1216 по сравнению с 1860; db: 830 по сравнению с 1216); $p < 0,007$ для всех, с аналогичными результатами для ANP (таблица 1). UACR был ниже для соединения 1 по сравнению с мышами, получавшими носитель, во всех моделях (таблица 1). Частота сердечных сокращений и кровяное давление не отличались между мышами, получавшими соединение 1 и носитель. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сердечный и почечный ответы на соединение 1 по сравнению с носителем в моделях HFpEF взрослых мышей-самцов.

	Ang-II			Neph+Aldo			db/db		
	Носитель N=5	Соед. 1 N= 12	p	Носитель N=6	Соед. 1 N= 12	p	Носитель N=7	Соед. 1 N=16	p
мРНК миокарда									
PDE9	4,6	1,7	0,00 3	5,9	3,7	0,024	2,5	1,5	0,001
NPPA	9,4	1,4	0,00 2	21,9	4,9	0,001	3,9	1,7	0,004
NPPB	7,4	2,0	0,02 0	11,2	4,2	0,005	5,9	2,2	0,004
COL3A1	6,9	1,5	0,00 2	7,6	2,6	0,005	2,7	1,1	0,008
IL-1b	3,9	1,9	0,00 3	5,4	2,5	0,025	10,0	3,6	0,003
Плазма									
BNP, пг/мл	5757	2376	0,00 6	1860	1216	0,002	1216	830	<0,00 1
ANP, пг/мл	2759	968	0,00 3	1267	740	0,001	1106	714	0,001
Моча									
UACR, мкг/мг	169,7	95,5	0,01 1	97,9	48,4	0,049	219,9	132,5	0,001

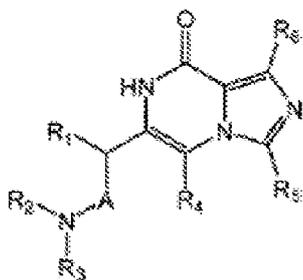
[0165] Отображаемые медианные значения. Р-значение по Т-критерию Вилкоксона. Модель Ang-II (8-недельным мышам C57BL/6 вводили Ang-II в дозе 1,5 мг/ч в течение 6 недель при одновременном приеме соединения 1 или носителя). Модель Neph+d-ald+1% NaCl (мыши C57BL/6 в возрасте 8 недель подверглись унинефрэктомии, затем им в течение 6 недель вводили d-альдостерон с питьевой водой без ограничений с 1% NaCl при одновременном приеме соединения 1 или носителя). Модель db (20-недельные BKS.Cg-Dock7m+/+Leprdb/J получали носитель или соединение 1 в течение 8 недель). Уровни экспрессии мРНК нормализовали по GAPDH, Rpl4 и Eef1e1.

[0166] Заключение. Селективное ингибирование PDE9 соединением 1 было эффективным для профилактики и лечения сердечной гипертрофии и почечной дисфункции в трех различных доклинических моделях HFpEF. Соединение 1 является перспективным кандидатом для тестирования в клинических испытаниях HFpEF человека.

[0167] Хотя предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения были показаны и описаны в настоящем документе, специалистам в данной области будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Специалистам в данной области теперь будут понятны многочисленные вариации, изменения и замены, без выхода за рамки настоящего изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам осуществления изобретения, описанным в настоящем документе, могут быть использованы при практическом применении изобретения. Предполагается, что нижеследующая формула изобретения определяет объем изобретения и что способы и конструкции в пределах объема указанной формулы изобретения и их эквиваленты охватываются формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения сердечной недостаточности у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту фармацевтически приемлемой дозы ингибитора PDE9 формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата:

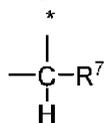


(I),

где R^2 циклизуется с R^1 или R^3 ;

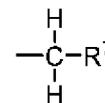
где R^1 , R^2 и R^3 представляют собой

R^1 при циклизации с R^2 представляет собой



где R^7 выбран из группы, состоящей из H, $-CH_3$, $-C_2H_5$ и C_3H_7 ;

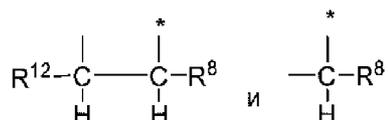
где * обозначает точку циклизации; и



R^1 , когда не циклизирован, выбран из группы, состоящей из H и

где R^7 выбран из группы, состоящей из H, $-CH_3$, $-C_2H_5$ и C_3H_7 ;

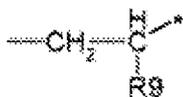
R^2 представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из



где R^8 и R^{12} независимо выбраны из группы, состоящей из H, $-CH_3$, $-C_2H_6$ и $-C_3H_7$,

где * обозначает точку циклизации; и

R^3 при циклизации с R^2 представляет собой



где * обозначает точку циклизации, и

где R^9 выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, замещенного C_1-C_6 алкила, разветвленного C_3-C_6 алкила, C_3-C_6 циклоалкила, замещенного C_3-C_6 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, замещенного C_6-C_{10} арила, C_3-C_9 гетероарила, замещенного C_3-C_9 гетероарила, C_1-C_6 алкокси, замещенного C_1-C_6 алкокси, разветвленного C_3-C_6 алкокси, C_3-C_6

циклоалкокси, замещенного C₃-C₆ циклоалкокси, C₆-C₁₀ арилокси, замещенного C₆-C₁₀ арилокси, C₃-C₉ гетероарилокси, замещенного C₃-C₉ гетероарилокси; и

R³, когда не циклизирован, представляет собой



, где

R¹⁰ выбран из группы, состоящей из H, -CH₃ и -C₂H₅; и

R¹¹ выбран из группы, состоящей из C₆-C₁₉ арила, замещенного C₆-C₁₀ арила, C₃-C₉ гетероарила, замещенного C₃-C₉ гетероарила;

R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CF₃, -CN, F и Cl;

R⁵ выбран из группы, состоящей из C₆-C₁₀ арила, замещенного C₆-C₁₀ арила, C₃-C₉ гетероарила, замещенного C₃-C₉ гетероарила, C₃-C₆ гетероциклила, замещенного C₃-C₆ гетероциклила, C₃-C₆ циклоалкила и замещенного C₃-C₆ циклоалкила;

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, CN, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇ и -CF₃;

и

A отсутствует или представляет собой -CH₂; и

где ингибитор PDE9 формулы (I) вводят в дозе менее или более 10 мг/кг на массу тела.

2. Способ по п. 1, где ингибитор PDE9 формулы (I) представляет собой 6-[(3S,4S)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-3-тетрагидропиран-4-ил-7H-имидазо[1,5-a]пиазин-8-он (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

3. Способ по п.п. 1 или 2, где сердечная недостаточность представляет собой острую, хроническую или застойную сердечную недостаточность.

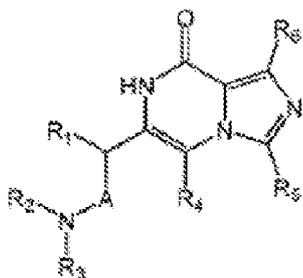
4. Способ по любому из п.п. 1-3, где сердечная недостаточность представляет собой вызванную диабетом сердечную недостаточность, сердечную недостаточностью, связанную с аутоиммунным заблеванием или воспалением.

5. Способ по любому из п.п. 1-4, где сердечная недостаточность представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса или со сниженной фракцией выброса.

6. Способ по любому из п.п. 1-5, где ингибитор PDE9 вводят пациенту в дозе примерно 5 мг/кг, примерно 6 мг/кг, примерно 7 мг/кг, примерно 8 мг/кг или примерно 9 мг/кг на массу тела.

7. Способ по любому из п.п. 1-5, где ингибитор PDE9 вводят пациенту в дозе примерно 5 мг/кг или примерно 8 мг/кг на массу тела.

8. Способ лечения фиброза сердца у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически приемлемой дозы ингибитора PDE9 формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата:

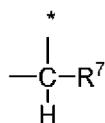


(I),

где R^2 циклизуется с R^1 или R^3 ;

где R^1 , R^2 , и R^3 представляют собой

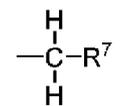
R^1 при циклизации с R^2 представляет собой



где R^7 выбран из группы, состоящей из H, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$ и C_3H_7 ;

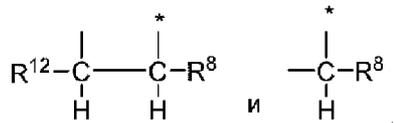
где * обозначает точку циклизации; и

R^1 , когда не циклизирован, выбран из группы, состоящей из H и



где R^7 выбран из группы, состоящей из H, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$ и C_3H_7 ;

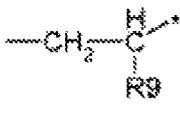
R^2 представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из



где R^8 и R^{12} независимо выбраны из группы, состоящей из H, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_6$ и $-\text{C}_3\text{H}_7$,

где * обозначает точку циклизации; и

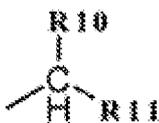
R^3 при циклизации с R^2 представляет собой



где * обозначает точку циклизации, и

где R^9 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, замещенного C_1 - C_6 алкила, разветвленного C_3 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, замещенного C_6 - C_{10} арила, C_3 - C_9 гетероарила, замещенного C_3 - C_9 гетероарила, C_1 - C_6 алкокси, замещенного C_1 - C_6 алкокси, разветвленного C_3 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкокси, замещенного C_3 - C_6 циклоалкокси, C_6 - C_{10} арилокси, замещенного C_6 - C_{10} арилокси, C_3 - C_9 гетероарилокси, замещенного C_3 - C_9 гетероарилокси; и

R^3 , когда не циклизирован, представляет собой



, где

R^{10} выбран из группы, состоящей из H, $-CH_3$ и $-C_2H_5$; и

R^{11} выбран из группы, состоящей из C_6-C_{19} арила, замещенного C_6-C_{10} арила, C_3-C_9 гетероарила, замещенного C_3-C_9 гетероарила;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CF_3$, $-CN$, F и Cl;

R^5 выбран из группы, состоящей из C_6-C_{10} арила, замещенного C_6-C_{10} арила, C_3-C_9 гетероарила, замещенного C_3-C_9 гетероарила, C_3-C_6 гетероциклила, замещенного C_3-C_6 гетероциклила, C_3-C_6 циклоалкила и замещенного C_3-C_6 циклоалкила;

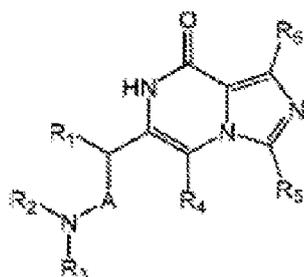
R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, CN, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$ и $-CF_3$;

и

A отсутствует или представляет собой $-CH_2$.

9. Способ по п. 8, где лечение фиброза сердца дополнительно включает уменьшение накопления фибронектина и/или коллагена типа I и II.

10. Способ уменьшения воспаления миокарда у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически приемлемой дозы ингибитора PDE9 формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата:

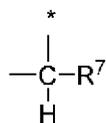


(I),

где R^2 циклизуется с R^1 или R^3 ;

где R^1 , R^2 и R^3 представляют собой

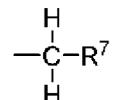
R^1 при циклизации с R^2 представляет собой



где R^7 выбран из группы, состоящей из H, $-CH_3$, $-C_2H_5$ и C_3H_7 ;

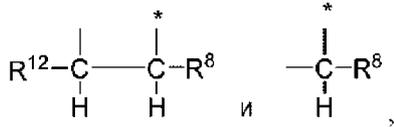
где * обозначает точку циклизации; и

R^1 , когда не циклизирован, выбран из группы, состоящей из H и



где R^7 выбран из группы, состоящей из H, $-CH_3$, $-C_2H_5$ и C_3H_7 ;

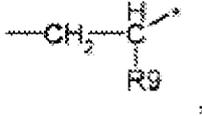
R^2 представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из



где R^8 и R^{12} независимо выбраны из группы, состоящей из H , $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_6$ и $-\text{C}_3\text{H}_7$,

где * обозначает точку циклизации; и

R^3 при циклизации с R^2 представляет собой



где * обозначает точку циклизации, и

где R^9 выбран из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, разветвленного $\text{C}_3\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, замещенного $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, замещенного $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_3\text{-C}_9$ гетероарила, замещенного $\text{C}_3\text{-C}_9$ гетероарила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, разветвленного $\text{C}_3\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкокси, замещенного $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкокси, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилокси, замещенного $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилокси, $\text{C}_3\text{-C}_9$ гетероарилокси, замещенного $\text{C}_3\text{-C}_9$ гетероарилокси; и

R^3 , когда не циклизирован, представляет собой



R^{10} выбран из группы, состоящей из H , $-\text{CH}_3$ и $-\text{C}_2\text{H}_5$; и

R^{11} выбран из группы, состоящей из $\text{C}_6\text{-C}_{19}$ арила, замещенного $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_3\text{-C}_9$ гетероарила, замещенного $\text{C}_3\text{-C}_9$ гетероарила;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, F и Cl ;

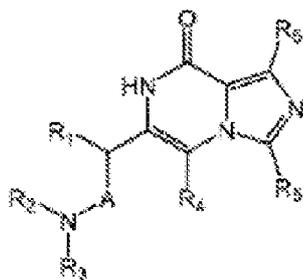
R^5 выбран из группы, состоящей из $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, замещенного $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_3\text{-C}_9$ гетероарила, замещенного $\text{C}_3\text{-C}_9$ гетероарила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ гетероциклила, замещенного $\text{C}_3\text{-C}_6$ гетероциклила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила и замещенного $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, F , Cl , CN , $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$ и $-\text{CF}_3$;

и

A отсутствует или представляет собой $-\text{CH}_2$.

11. Способ снижения ANP (предсердный натрийуретический пептид) и/или BNP (натрийуретический пептид В-типа) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически приемлемой дозы ингибитора PDE9 формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата:

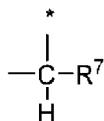


(I),

где R^2 циклизуется с R^1 или R^3 ;

где R^1 , R^2 и R^3 представляют собой

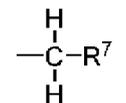
R^1 при циклизации с R^2 представляет собой



где R^7 выбран из группы, состоящей из H, $-CH_3$, $-C_2H_5$ и C_3H_7 ;

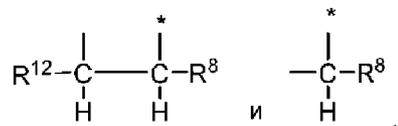
где * обозначает точку циклизации; и

R^1 , когда не циклизирован, выбран из группы, состоящей из H и



где R^7 выбран из группы, состоящей из H, $-CH_3$, $-C_2H_5$ и C_3H_7 ;

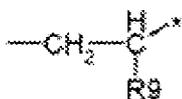
R^2 представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из



где R^8 и R^{12} независимо выбраны из группы, состоящей из H, $-CH_3$, $-C_2H_5$ и $-C_3H_7$,

где * обозначает точку циклизации; и

R^3 при циклизации с R^2 представляет собой



где * обозначает точку циклизации, и

где R^9 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, замещенного C_1 - C_6 алкила, разветвленного C_3 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, замещенного C_6 - C_{10} арила, C_3 - C_9 гетероарила, замещенного C_3 - C_9 гетероарила, C_1 - C_6 алкокси, замещенного C_1 - C_6 алкокси, разветвленного C_3 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкокси, замещенного C_3 - C_6 циклоалкокси, C_6 - C_{10} арилокси, замещенного C_6 - C_{10} арилокси, C_3 - C_9 гетероарилокси, замещенного C_3 - C_9 гетероарилокси; и

R^3 , когда не циклизирован, представляет собой



, где

R¹⁰ выбран из группы, состоящей из H, -CH₃ и -C₂H₅; и

R¹¹ выбран из группы, состоящей из C₆-C₁₉ арила, замещенного C₆-C₁₀ арила, C₃-C₉ гетероарила, замещенного C₃-C₉ гетероарила;

R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CF₃, -CN, F и Cl;

R⁵ выбран из группы, состоящей из C₆-C₁₀ арила, замещенного C₆-C₁₀ арила, C₃-C₉ гетероарила, замещенного C₃-C₉ гетероарила, C₃-C₆ гетероциклила, замещенного C₃-C₆ гетероциклила, C₃-C₆ циклоалкила и замещенного C₃-C₆ циклоалкила;

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, CN, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇ и -CF₃;

и

A отсутствует или представляет собой -CH₂.

12. Способ по п. 11, где ANP снижается примерно на 5%, 10%, 20%, 30%, 40% или 50%, или более по сравнению с уровнями до лечения.

13. Способ по п. 11, где BNP снижается примерно на 5%, 10%, 20%, 30%, 40% или 50%, или более по сравнению с уровнями до лечения.

14. Способ по любому из п.п. 8-13, где ингибитор PDE9 формулы (I) представляет собой 6-[(3S,4S)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-3-тетрагидропиран-4-ил-7Н-имидазо[1,5-а]пиразин-8-он (соединение 1), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

15. Способ по любому из п.п. 8-13, где ингибитор PDE9 вводят пациенту в дозе от примерно 10 мг/кг до примерно 500 мг/кг на массу тела.

16. Способ по любому из п.п. 8-13, где ингибитор PDE9 вводят пациенту в дозе примерно 50 мг/кг, примерно 100 мг/кг, примерно 150 мг/кг, примерно 200 мг/кг или примерно 250 мг/кг на массу тела.

17. Способ по любому из п.п. 8-13, где ингибитор PDE9 вводят пациенту в дозе примерно 60 мг/кг или примерно 100 мг/кг на массу тела.

18. Способ по любому из п.п. 8-13, где ингибитор PDE9 вводят пациенту в количестве от примерно 100 мг до примерно 800 мг на дозу.

19. Способ по любому из п.п. 8-13, где ингибитор PDE9 вводят пациенту в количестве примерно 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг или 800 мг на дозу.

20. Способ по любому из п.п. 1-19, где ингибитор PDE9 вводят пациенту QD, BID или TID.

21. Способ по любому из п.п. 1-20, где PDE9 вводят по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим средством.

22. Способ по п. 21, где дополнительное терапевтическое средство выбрано из ингибитора ангиотензинтрансферазы (ACEI), блокатора β-рецептора, антагониста

минералокортикоидного/альдостеронового рецептора (MRA), диуретика, ингибитора ангиотензинового рецептора и неприлизина (ARNI), ингибитора неприлизина (NEPI), блокатора рецептора ангиотензина-II (ARB), вазодилатора и гидралазина (HYD) или изосорбида динитрата (SND), или их комбинации.

23. Способ по п. 21 или 22, где дополнительное терапевтическое средство выбрано из гидроксимочевины (HU), каптоприла, эналаприла, лизиноприла, трандолаприла, биспролола, карведилола, метопролола сукцината, небиволола, эплеренона, спиролактона, сакубитрила, ивабрадина, кандесартана, валсартана, дигоксина, десланозида, дофамина, добутамина, допексамина, милринона, эноксимона, фосфокреатина, циклогексилэтиламина, нитроглицерина, изосорбида динитрата, натрия нитропрусида, празозина, ивабрадина, кандесартана, валсартана, фуросемида, буметанида, торасемида, бендрофлюазида, гидрохлоротиазида, метолазона, индапамида, амилорида и триамтерена.

24. Способ по п.п. 22 или 23, где дополнительное терапевтическое средство представляет собой ангиотензин II.

25. Способ по любому из п.п. 21-23, где ингибитор PDE9 и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно или последовательно.

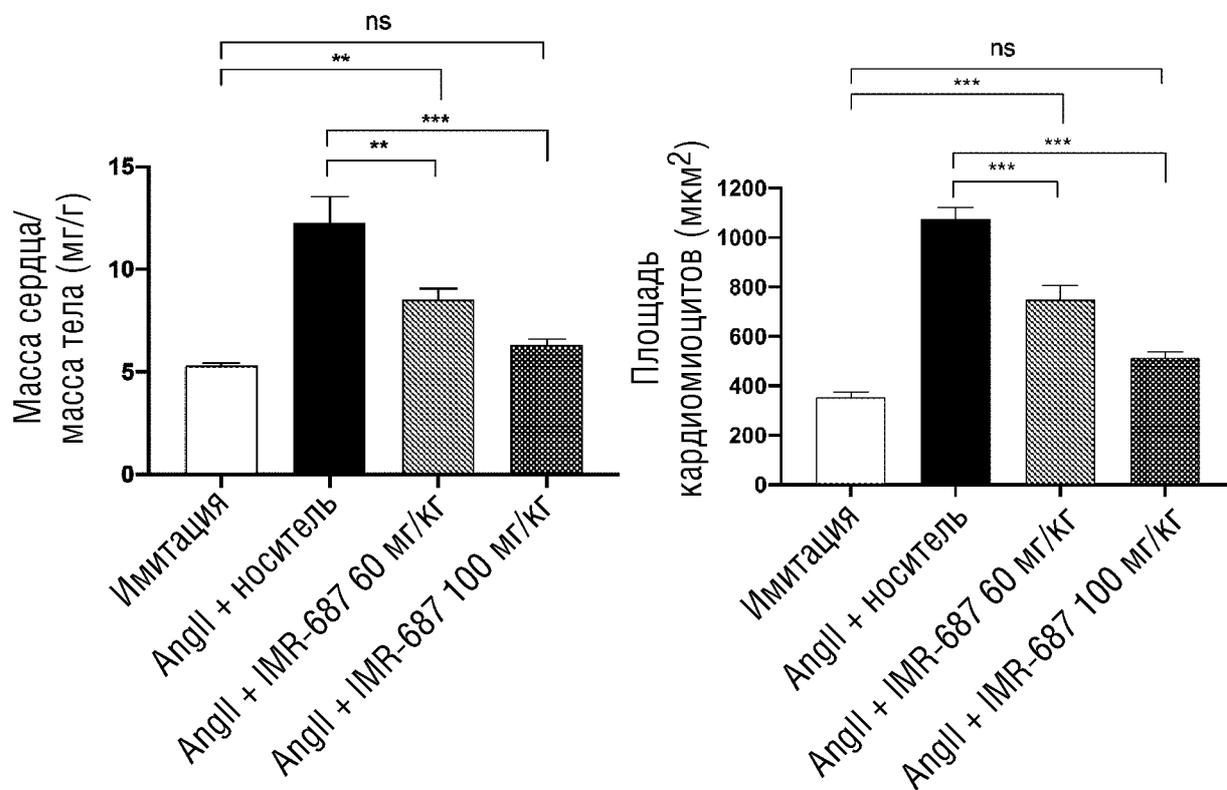
26. Способ по любому из п.п. 1-25, где ингибитор PDE9 вводят перорально.

27. Способ по любому из п.п. 1-26, где ингибитор PDE9 вводят ежедневно.

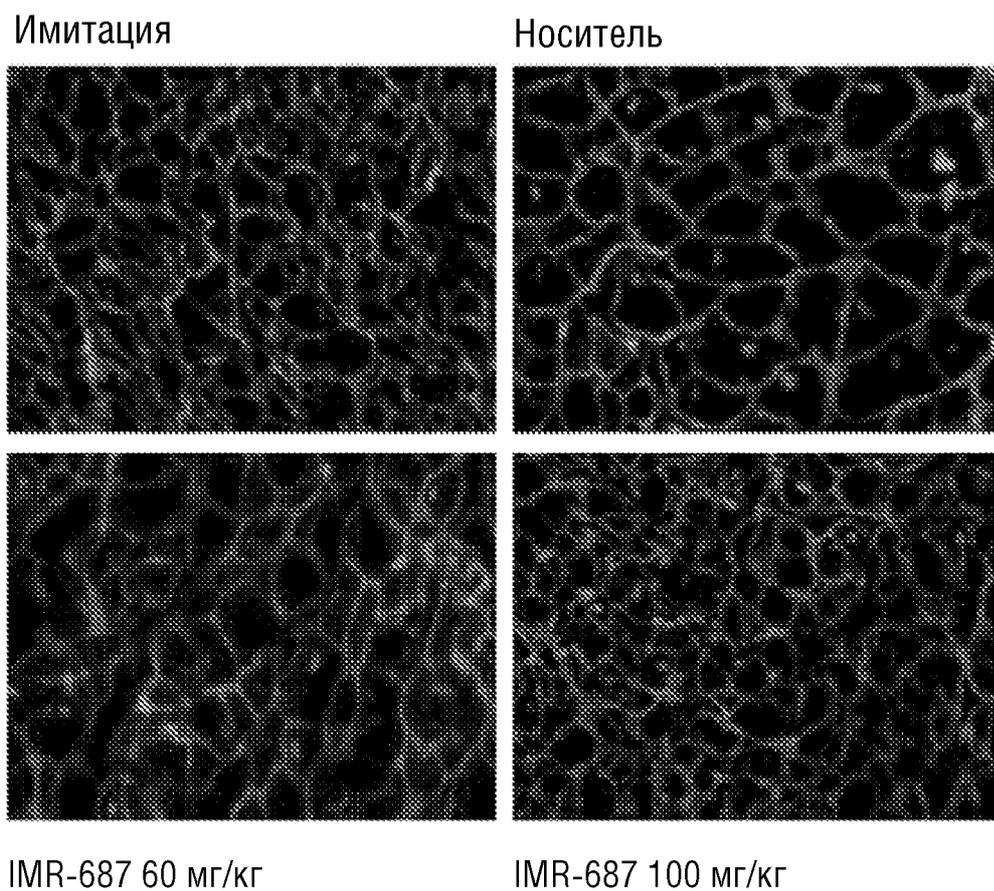
28. Способ по любому из п.п. 1-27, где ингибитор PDE9 вводят в течение от 1 до 7 дней.

29. Способ по любому из п.п. 1-27, где ингибитор PDE9 вводят в течение по меньшей мере 7 дней.

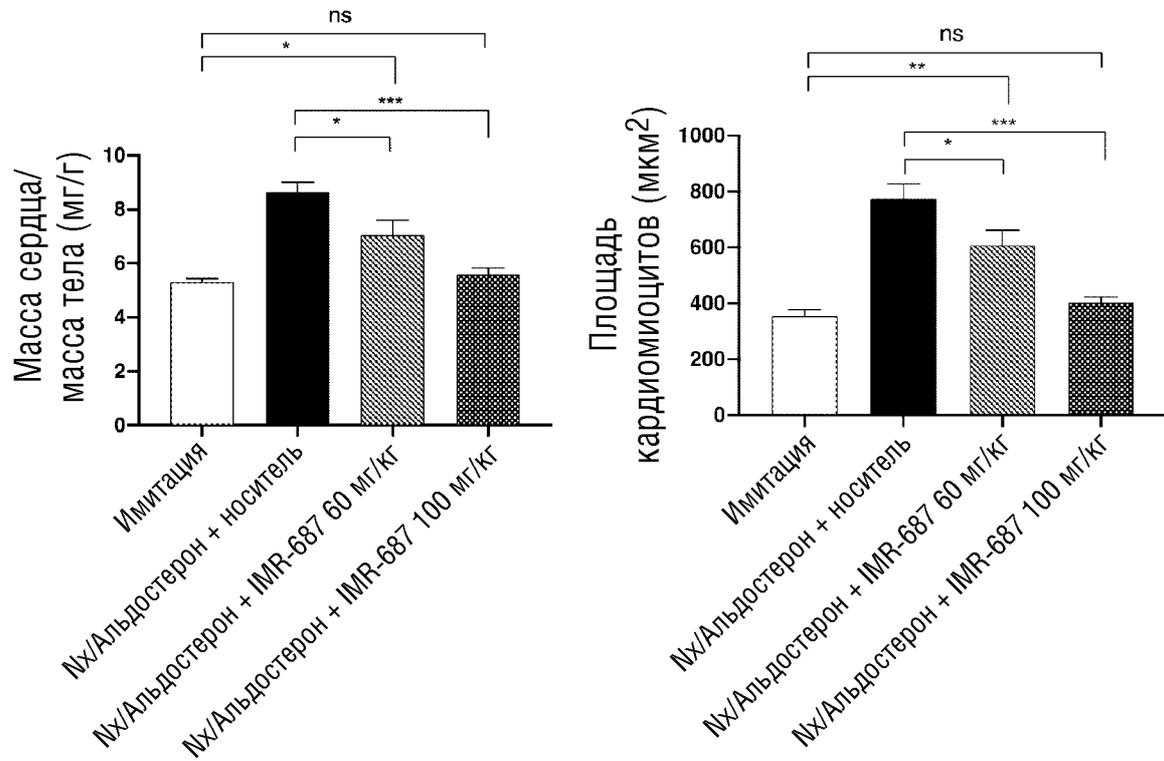
ФИГ.1А



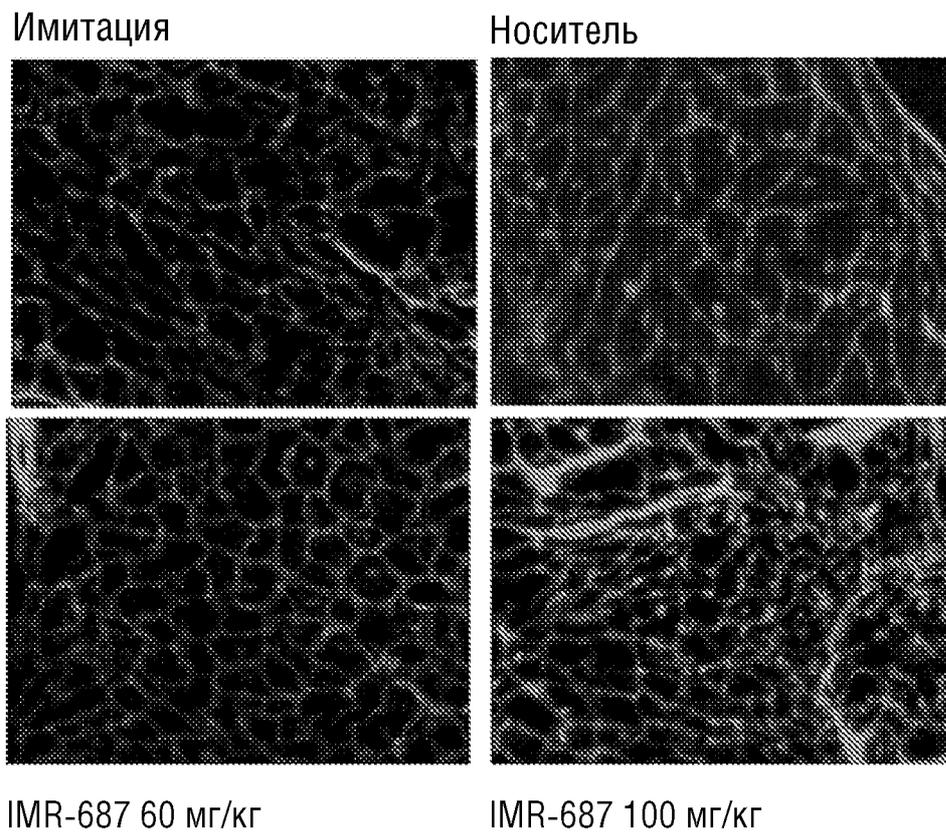
ФИГ.1В



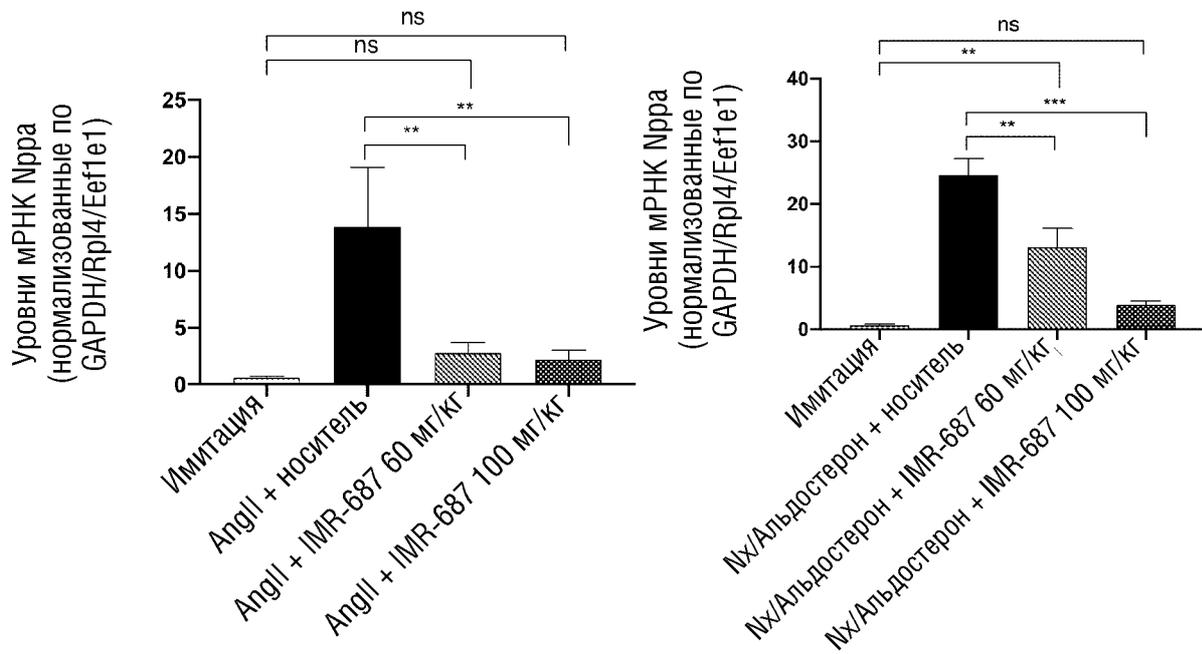
ФИГ.2А



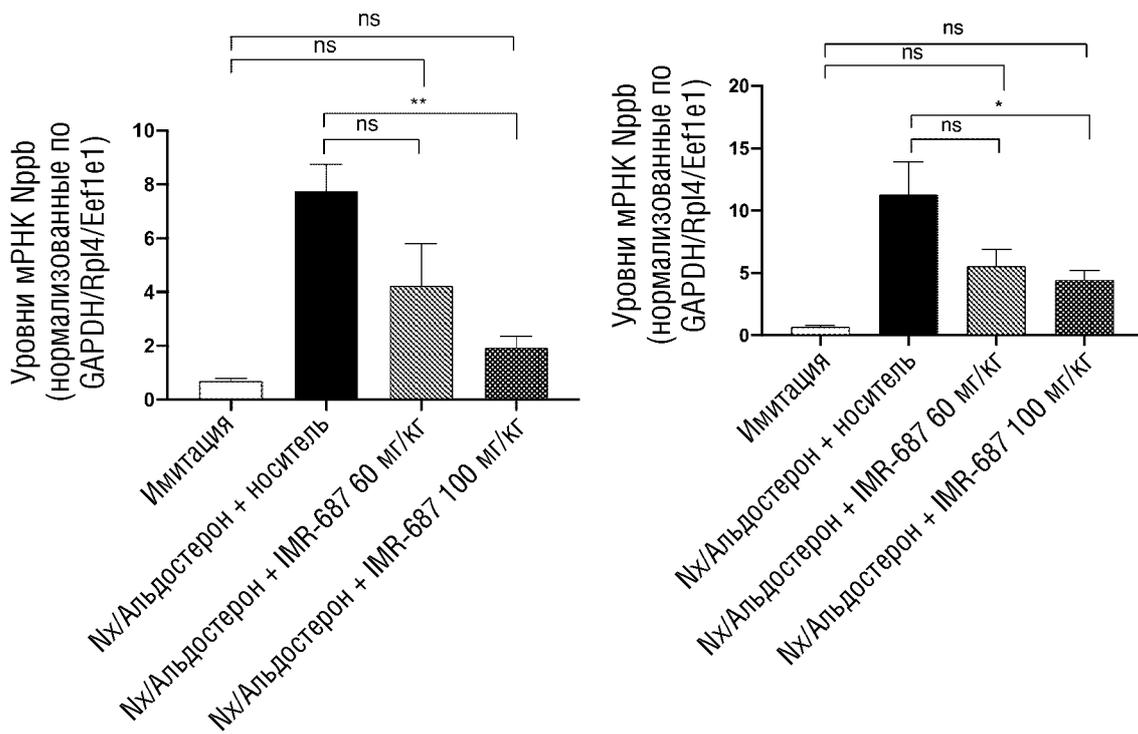
ФИГ.2В



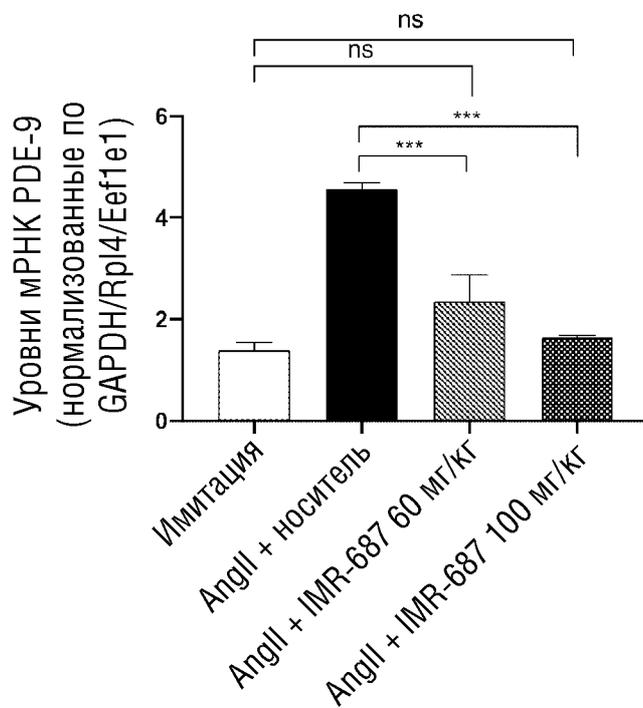
ФИГ.3А



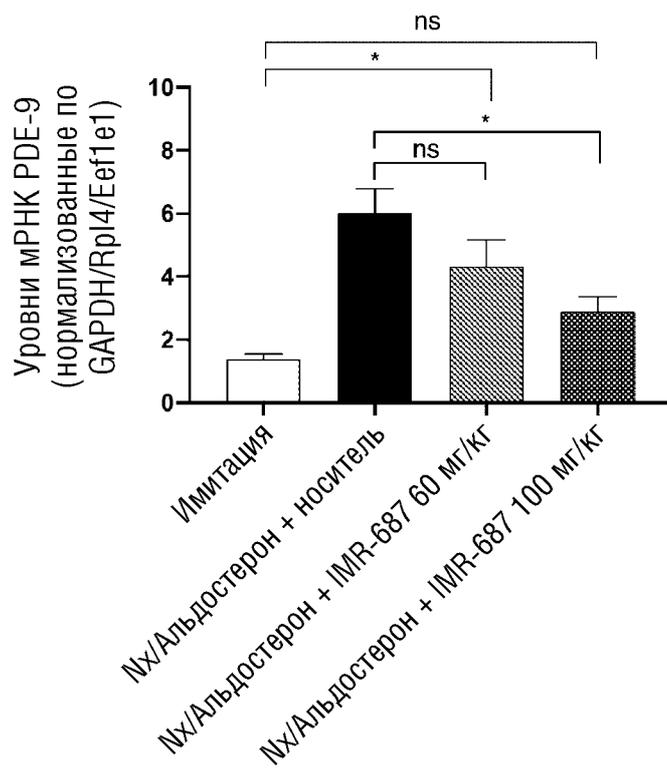
ФИГ.3В



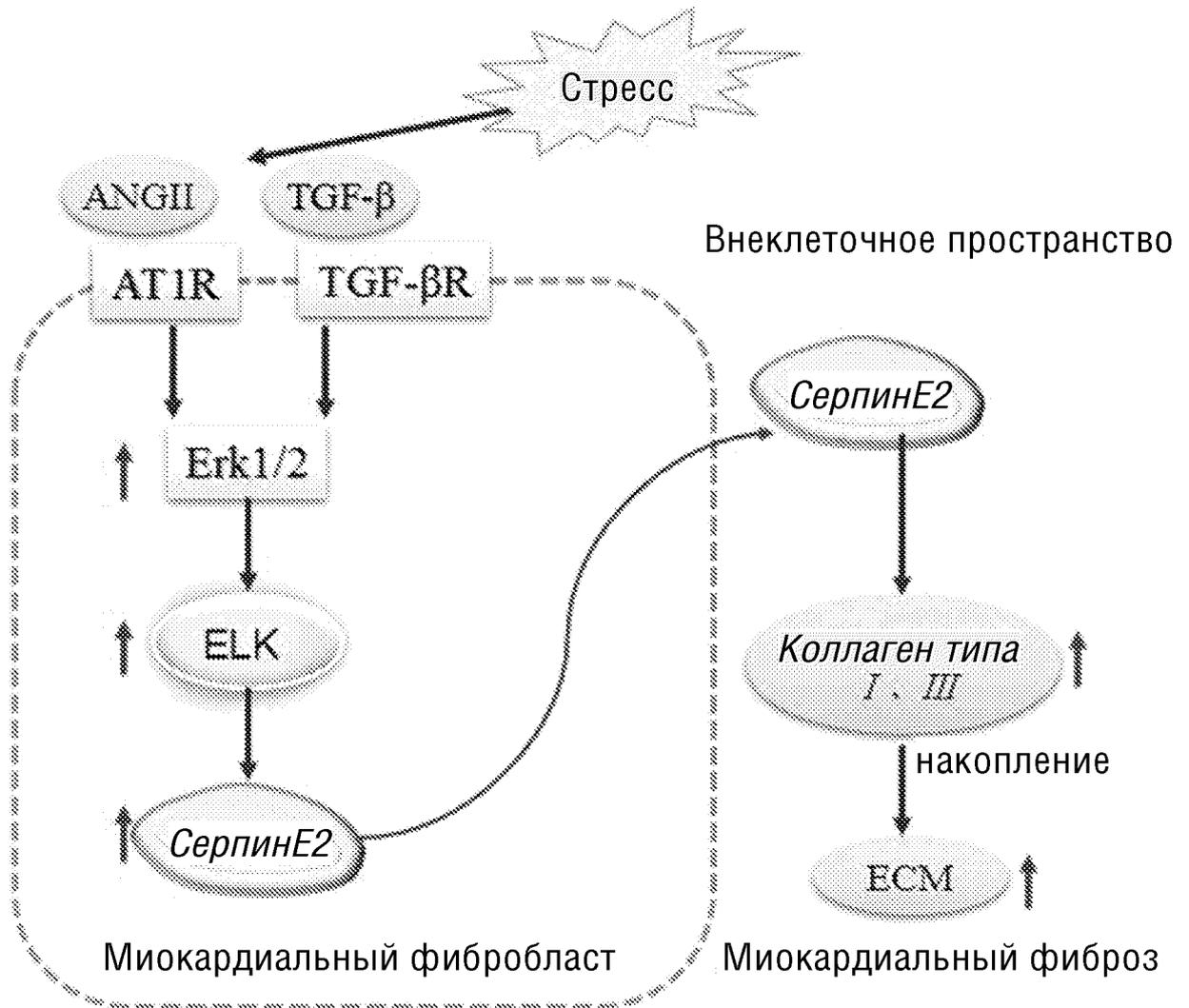
ФИГ.4А



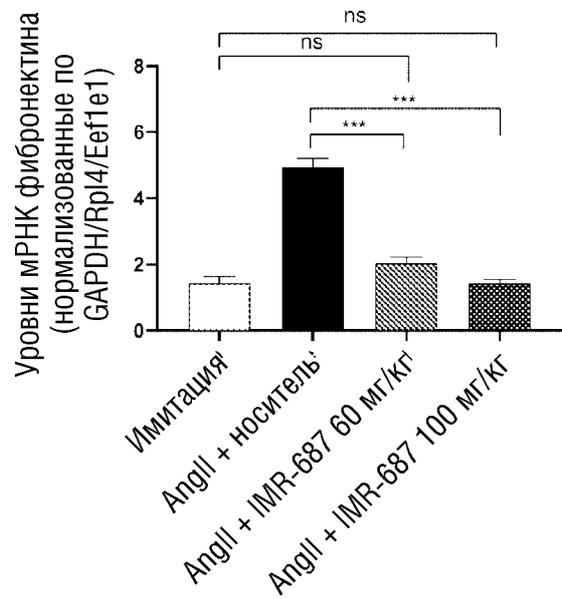
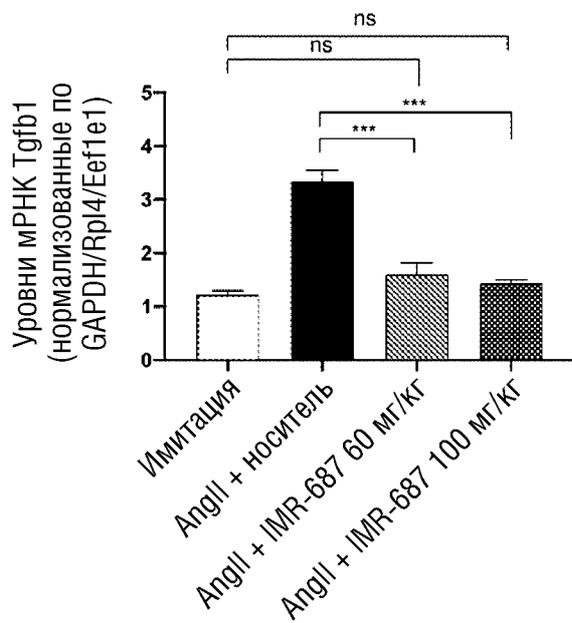
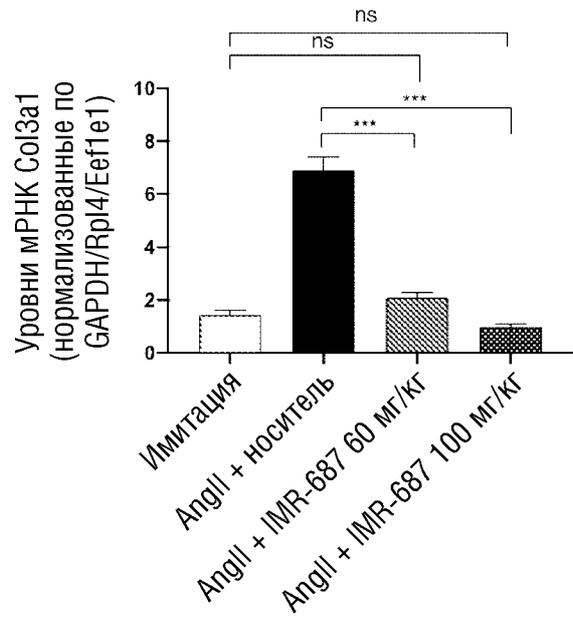
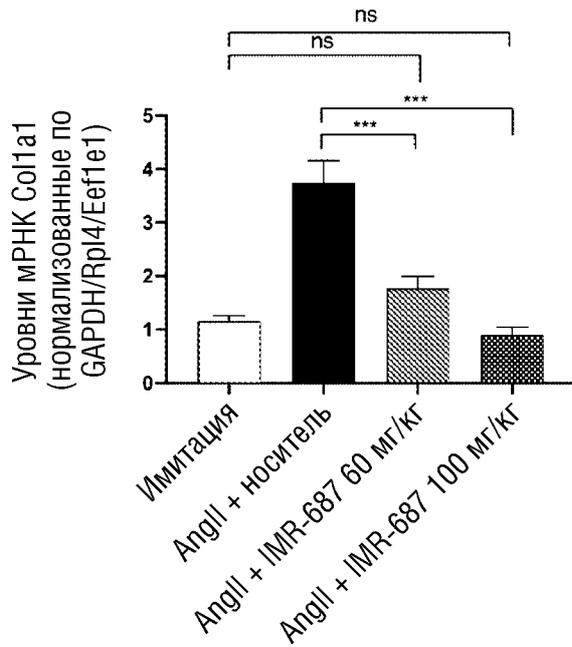
ФИГ.4В



ФИГ.5



ФИГ.6А



ФИГ.6В

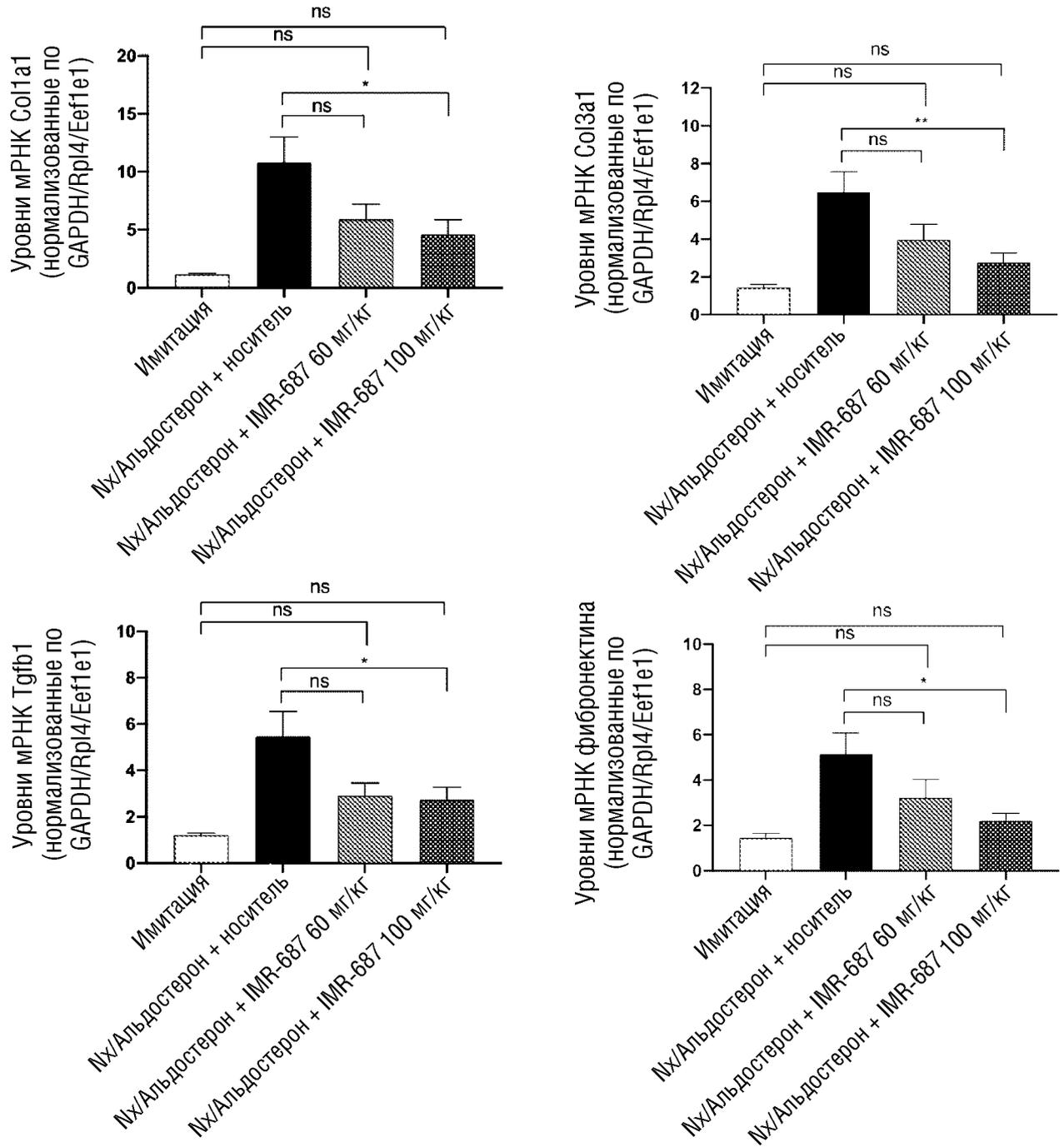
IMR-687 100 мг/кг

Носитель

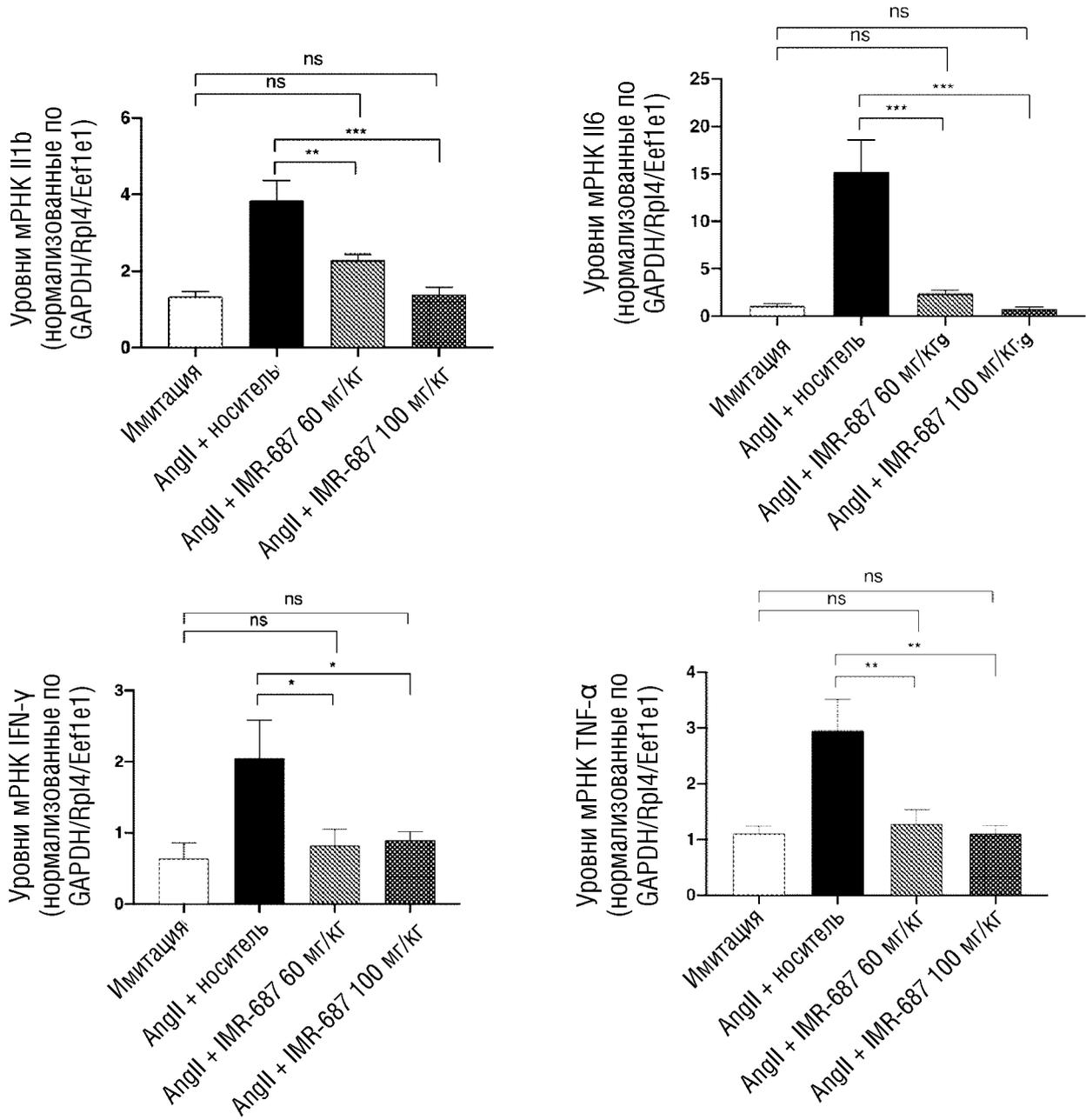
Имитация



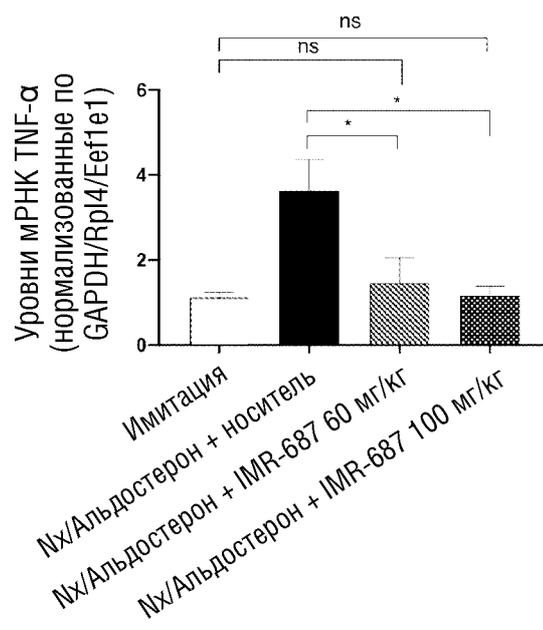
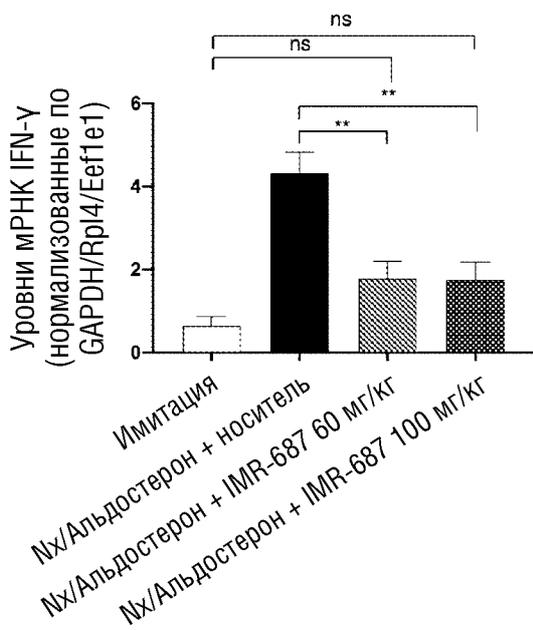
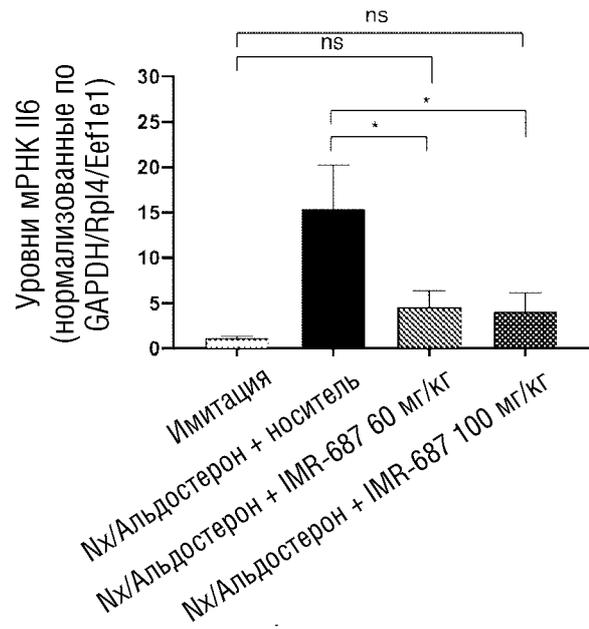
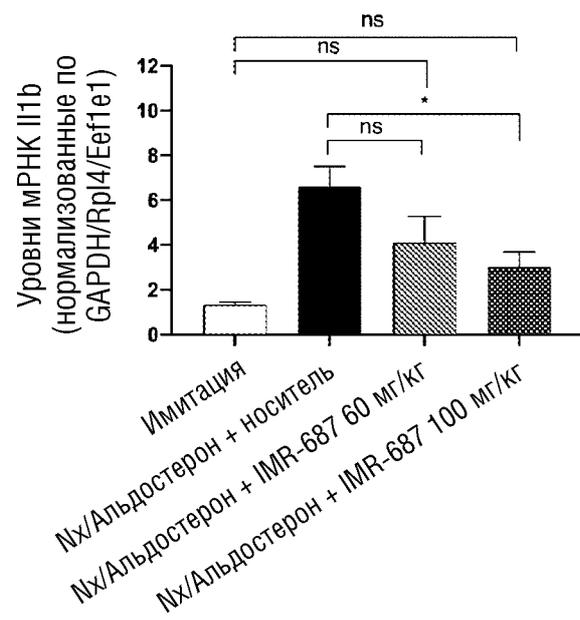
ФИГ.7



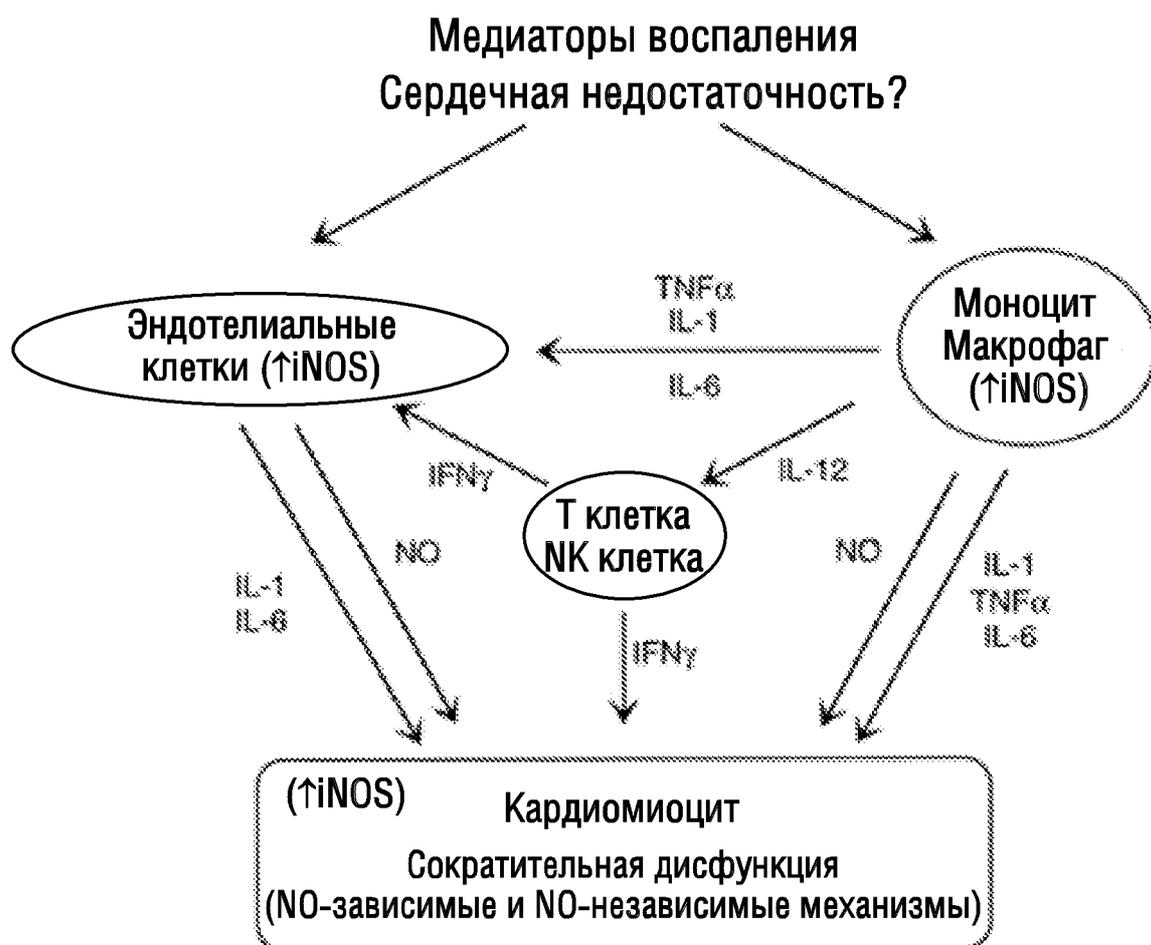
ФИГ.8А



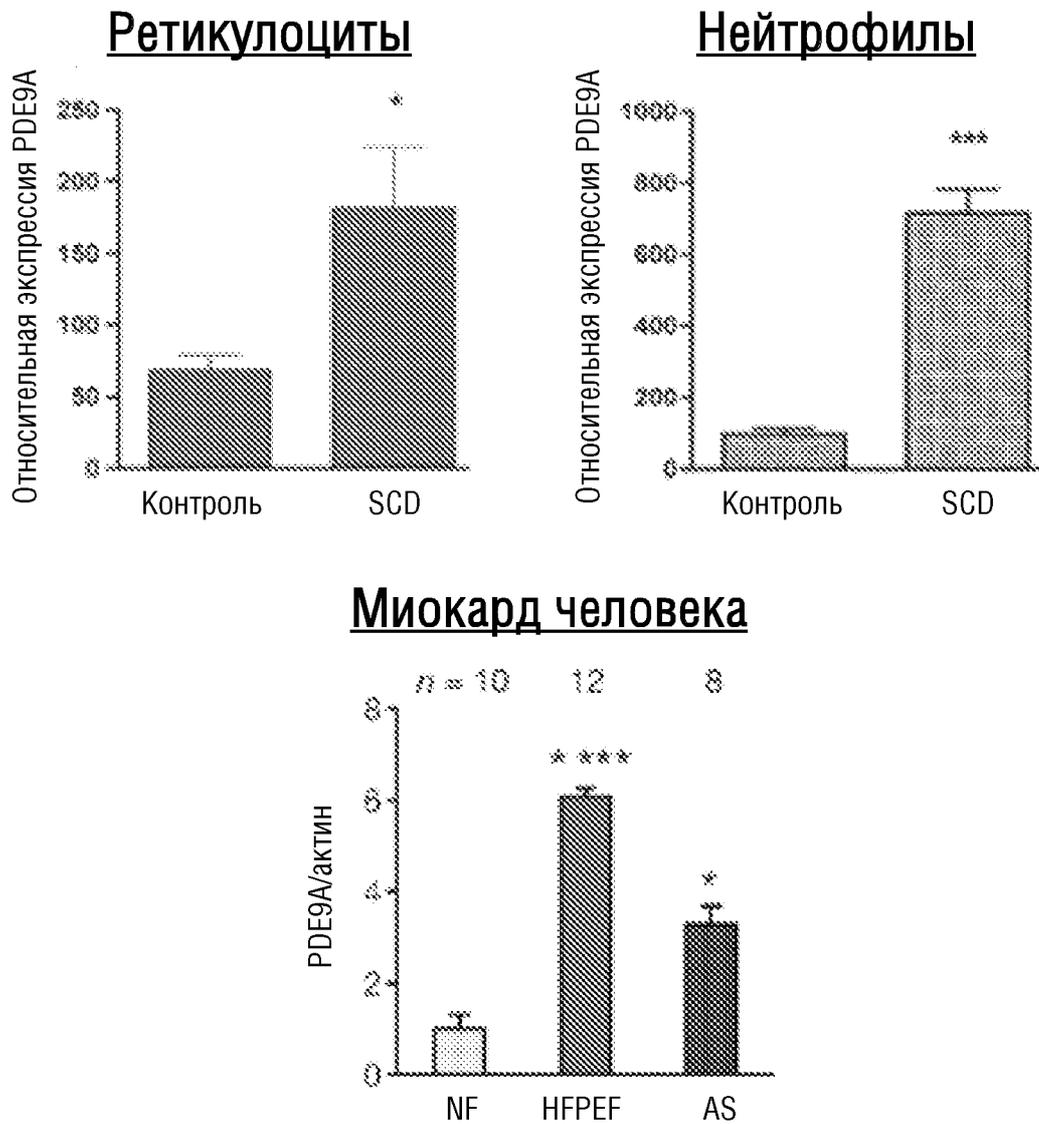
ФИГ.8В



ФИГ.8С



ФИГ.9



ФИГ.10

	IMR-687 + HU N = 10	только HU N = 5
Возраст, лет	26.5 (23, 29)	28 (26, 30)
Женщина, %	70	100
ИМТ, кг/м ²	24.6 (21.0, 25.4)	28.4 (25.0, 28.6)
Частота сердечных сокращений, bpm	79 (70, 82)	82 (76, 93)
Систолическое АД, мм рт.ст.	120 (117, 126)	114 (112, 119)
Диастолическое АД, мм рт.ст.	71 (67, 75)	72 (69, 74)

Данные представлены как медиана (25-й, 75-й процентиль). BMI = индекс массы тела, bpm = ударов в минуту, АД = артериальное давление

ФИГ.11

NT-proBNP	IMR-687 + HU N = 10	только HU N = 5
Исходный уровень, пг/мл	467	343
4 месяца, пг/мл	340	436
4-месяца изменения, пг/мл	-127	93
4-месяца изменения, %	-27.3%	+27.0%
>50% ↓ @ 4 месяца, %	30%	0%

Данные представлены как среднее

ФИГ.12

