



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77468 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/495

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 25/00

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ N-(ІНДОЛКАРБОНІЛ)ПІПЕРАЗИНУ

1

2

(21) 20040604937

(22) 28.10.2002

(24) 15.12.2006

(86) PCT/EP02/12009, 28.10.2002

(31) 10157673.0

(32) 24.11.2001

(33) DE

(46) 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.

(72) Ван Амстердам Крістоф, DE, Седман Евен, GB, Бартошик Герд, DE, Хеллманн Юрген, DE, Фон Ландерберг Фрідріх, DE

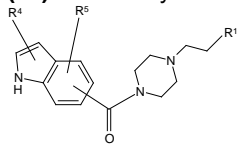
(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) WO 0107435 A, 01.02.2001

WO 9911641 A, 11.03.1999

US 4737501 A, 12.04.1988

(57) 1. Застосування сполук формули I



(I)

в якій R^1 являє собою фенільний або нафтильний радикал, кожний із яких не заміщений або заміщений R^2 і/або R^3 , або являє собою Het^1 , R^2 та R^3 кожний, незалежно один від одного, являє собою Hal, A, OA, OH або CN, R^4 та R^5 кожний, незалежно один від одного, являє собою H, CN, ацил, Hal, A, OA, OH, $CONH_2$, $CONHA$ або $CONA_2$, R^4 та R^5 разом, альтернативно, являють собою алкіленову групу, яка має від 3 до 5 атомів вуглецю; Het^1 являє собою моноциклічну або біциклічну, ненасичену гетероциклічну кільцеву систему, яка є незаміщеною або монозаміщеною чи дизаміщеною групами Hal, A, OA або OH і яка містить один, два або три однакових або різних гетероатомів,

такі як азот, кисень та сірка, A являє собою алкіл, який має від 1 до 6 атомів вуглецю, Hal являє собою F, Cl, Br або I, і в якій індольне кільце може бути також замінено на ізатинову одиницю, та їх фізіологічно прийнятних солей та сольватів, для виготовлення лікарського засобу для лікування ожиріння.

2. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що використовують сполуки підформули Ib формули I, в якій R^1 являє собою феніл, який не заміщений або монозаміщений Hal; і радикали R^4 , R^5 та Hal набувають значень, зазначених в п. 1, та їхні фізіологічно прийнятні солі й сольвати.

3. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що використовують сполуки підформули Ii формули I, в якій

R^1 являє собою феніл, нафтил або Het^1 , кожний з яких не заміщений або монозаміщений Hal;

R^4 кожний, незалежно один від одного, являє собою H, Hal, CN, ацил, A або $CONH_2$;

R^5 являє собою H;

R^4 та R^5 разом, альтернативно, являють собою алкіленову групу, яка має від 3 до 5 атомів вуглецю;

Het^1 являє собою тієніл або фурил, кожен з яких є не заміщеним або монозаміщеним чи дизаміщеним Hal або A; і в якій індольне кільце може бути також замінено на ізатинову одиницю, та їхні фізіологічно прийнятні солі й сольвати.

4. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що використовують сполуки формули I, вибрані з групи, яка включає:

(a) (3-ціано-1H-індол-7-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,

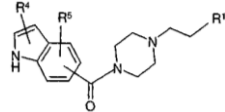
(b) (3-амінокарбоніл-1H-індол-7-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон та їхні фізіологічно прийнятні солі й сольвати.

(13) C2

(11) 77468

(19) UA

Даний винахід стосується застосування сполук формули I



в якій

R^1 являє собою фенільний або нафтильний радикал, кожний із яких не заміщений або заміщений на R^2 і/або R^3 , або являє собою Het^1 ,

R^2 та R^3 кожний, незалежно один від одного, являють собою Hal, A, OA, OH або CN,

R^4 та R^5 кожний, незалежно один від одного, являють собою H, CN, ацил, Hal, A, OA, OH, $CONH_2$, $CONHA$ або $CONA_2$,

R^4 та R^5 разом, альтернативно, являють собою алкіленову групу, яка має від 3 до 5 атомів вуглецю;

Het^1 являє собою моноциклічну або біциклічну, ненасичену гетероциклічну кільцеву систему, яка є не заміщеною або монозаміщеною чи дизаміщеною групами Hal, A, OA або OH, і яка містить один, два або три однакових або різних гетероатома, таких як азот, кисень та сірка,

A являє собою алкіл, який має від 1 до 6 атомів вуглецю,

Hal являє собою F, Cl, Br або I,

і в якій індольне кільце може бути також замінене на ізатинову одиницю, і їх фізіологічно прийнятних солей та сольватів, для виготовлення лікарського засобу для лікування ожиріння, підтипів неспокою, підтипів шизофренії та типів деменції різного походження.

Для всіх радикалів, які зустрічаються більше, ніж один раз, таких як, наприклад, A або Hal, їх значення є незалежними один від одного.

Радикал A являє собою алкіл, який має від 1 до 6, переважно 1, 2, 3 або 4, зокрема, 1 або 2 атома вуглецю. Таким чином, алкіл являє собою, зокрема, наприклад, метил, крім того, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил або трет-бутил, крім того, також пентил, 1-, 2- або 3-метилбутил, 1,1-, 1,2- або 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, гексил, 1-, 2-, 3- або 4-метилпентил, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- або 3,3-диметилбутил, 1- або 2-етилбутил, 1-етил-1-метилпропіл, 1-етил-2-метилпропіл, 1,1,2- або 1,2,2-триметилпропіл.

Ацил переважно має від 1 до 6 атомів вуглецю і являє собою, наприклад, форміл, ацетил, пропіоніл, бутирил, крім того, трифторацетил.

Алкілен являє собою пропілен, бутилен або пентилен.

OA являє собою переважно метокси, крім того, також етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси або трет-бутокси.

Hal являє собою фтор, хлор, бром або йод, зокрема, фтор або хлор.

R^1 являє собою феніл або нафтил, кожний з яких не заміщений або переважно монозаміщений - як зазначено - особливо переважно феніл, о-, м- або п-толіл, о-, м- або п-етилфеніл, о-, м- або п-пропілфеніл, о-, м- або п-ізопропілфеніл, о-, м- або п-трет-бутилфеніл, о-, м- або п-трифторметилфеніл, о-, м- або п-гідроксифеніл, о-, м- або п-нітрофеніл, о-, м- або п-(трифторметокси)-

феніл, о-, м- або п-ціанофеніл, о-, м- або п-метоксифеніл, о-, м- або п-етоксифеніл, о-, м- або п-фторфеніл, о-, м- або п-бромфеніл, о-, м- або п-хлорфеніл, о-, м- або п-(дифторметокси)феніл, о-, м- або п-(фторметокси)феніл, крім того, переважно 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дифторфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дихлорфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дибромфеніл, 2-хлор-3-метил-, 2-хлор-4-метил-, 2-хлор-5-метил-, 2-хлор-6-метил-, 2-метил-3-хлор-, 2-метил-4-хлор-, 2-метил-5-хлор-, 2-метил-6-хлор-, 3- з хлор-4-метил-, 3-хлор-5-метил- або 3-метил-4-хлорфеніл, 2-бром-3-метил-, 2-бром-4-метил-, 2-бром-5-метил-, 2-бром-6-метил-, 2-метил-3-бром-, 2-метил-4-бром-, 2-метил-5-бром-, 2-метил-6-бром-, 3-бром-4-метил-, 3-бром-5-метил- або 3-метил-4-бромфеніл, 2,4- або 2,5-динітрофеніл, 2,5- або 3,4-диметоксифеніл, 3-нітро-4-хлорфеніл, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- або 3,4,5-трихлорфеніл, 2,4,6-три-трет-бутилфеніл, крім того, переважно 2-нітро-4-(трифторметил)феніл, 3,5-ди(трифторметил)феніл, 2,4-диметилфеніл, 2-гідрокси-3,5-дихлорфеніл, 2-фтор-5- або 4-фтор-3-(трифторметил)феніл, 4-хлор-2- або 4-хлор-3-(трифторметил)-, 2-хлор-4- або 2-хлор-5-(трифторметил)-феніл, 4-бром-2- або 4-бром-3-(трифторметил)феніл, п-йодфеніл, 2-нітро-4-метоксифеніл, 2,5-диметокси-4-нітрофеніл, 2-метил-5-нітрофеніл, 2,4-диметил-3-нітрофеніл, 4-фтор-3-хлорфеніл, 4-фтор-3,5-диметилфеніл, 2-фтор-4-бромфеніл, 2,5-дифтор-4-бромфеніл, 2,4-дихлор-5-метилфеніл, 3-бром-6-метоксифеніл, 3-хлор-6-метоксифеніл, 2-метокси-5-метилфеніл або 2,4,6-триізопропілфеніл.

R^1 також являє собою Het^1 .

Het^1 являє собою переважно 2- або 3-фурил, 2- або 3-тієніл, 1-, 2- або 3-пірроліл, 1-, 2-, 4- або 5-імідазоліл, 1-, 3-, 4- або 5-піразоліл, 2-, 4- або 5-оксазоліл, 3-, 4- або 5-ізоксазоліл, 2-, 4- або 5-тіазоліл, 3-, 4- або 5-ізотіазоліл, 2-, 3- або 4-піридил, 2-, 4-, 5- або 6-піримідиніл, крім того, переважно 1,2,3-триазол-1-, -4- або -5-іл, 1,2,4-триазол-1-, -3- або -5-іл, 1- або 5-тетразоліл, 1,2,3-оксадіазол-4- або 5-іл, 1,2,4-оксадіазол-3- або -5-іл-, 1,3,4-тіадіазол-2- або -5-іл, 1,2,4-тіадіазол-3- або -5-іл, 1,2,3-тіадіазол-4- або -5-іл, 2-, 3-, 4-, 5- або 6-2H-тіопіраніл, 2-, 3- або 4-4H-тіопіраніл, 3- або 5-піридазиніл, піразиніл, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензофурил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензотієніл, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-індоліл, 1-, 2-, 4- або 5-бензімідазоліл, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензопіразоліл, 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензоксазоліл, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-бензізоксазоліл, 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензотіазоліл, 2-, 4-, 5-, 6- або 7-бензізотіазоліл, 4-, 5-, 6- або 7-бенз-2,1,3-оксадіазоліл, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хіноліл, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-ізохіноліл, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-цинноліл, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хіназолініл.

R^1 особливо переважно являє собою феніл, п-хлорфеніл, п-фторфеніл, тіофен-2-іл, 5-хлортіофен-2-іл, 2,5-дихлортіофен-3-іл або 2- чи 3-фурил.

R^4 та R^5 кожний, незалежно один від одного, являють собою переважно H, Hal, алкіл, який має від 1 до 6 атомів вуглецю, алкоксигрупу, яка має

від 1 до 6 атомів вуглецю або гідроксильну групу, крім того, ціано групу або ацильну групу.

R^4 являє собою переважно H, Hal, A, OA, CN, ацил, $CONH_2$ або $CONHA$.

R^5 переважно являє собою H.

Перевагу надають сполукам формули I, в якій $R^1-CH_2-CH_2$ -піперазинкарбонільний радикал заміщує індольне кільце в 4-, 5-, 6- або 7-положенні.

Відповідно, винахід особливо стосується застосування сполук формули I, в яких принаймні один із згаданих радикалів набуває одне із переважних значень, згаданих вище. Деякі переважні групи сполук можуть бути представлені наступними підформулами від Ia до Ih, які відповідають формулі I і в яких радикали не позначені більш детально, ніж наведено для формули I, але в яких в Ia R^1 являє собою феніл;

в Ib R^1 являє собою феніл, який не заміщений або монозаміщений Hal;

в Ic R^1 являє собою феніл або Het¹, кожний із яких монозаміщений Hal;

в Id R^1 являє собою феніл або Het¹, кожний із яких не заміщений або монозаміщений Hal;

в Ie R^1 являє собою феніл або Het¹, кожний із яких не заміщений або монозаміщений Hal;

Het¹ являє собою ненасичену гетероциклічну кільцеву систему, яка є не заміщеною або монозаміщеною чи дизаміщеною групами Hal або A, і яка містить один або два однакових або різних гетероатома, таких як азот, кисень та сірка;

в If R^1 являє собою феніл або Het¹, кожний із яких не заміщений або монозаміщений Hal;

R^4 та R^5 кожний, незалежно один від одного, являють собою H, Hal або A;

Het¹ являє собою ненасичену гетероциклічну кільцеву систему, яка є не заміщеною або монозаміщеною чи дизаміщеною Hal або A і яка містить один або два однакових або різних гетероатома, таких як азот, кисень та сірка;

в Ig R^1 являє собою феніл або Het¹, кожний із яких не заміщений або монозаміщений Hal;

R^4 та R^5 кожний, незалежно один від одного, являють собою H, Hal або A;

R^4 та R^5 разом, альтернативно, являють собою алкіленову групу, яка має від 3 до 5 атомів вуглецю;

Het¹ являє собою тієніл або фурил, кожний з яких є не заміщеним або монозаміщеним чи дизаміщеним Hal або A;

в Ih R^1 являє собою феніл або Het¹, кожний з яких не заміщений або монозаміщений Hal;

R^4 кожний, незалежно один від одного, являють собою H, Hal, CN, ацил або A;

R^5 являє собою H;

R^4 та R^5 разом, альтернативно, являють собою алкіленову групу, яка має від 3 до 5 атомів вуглецю;

Het¹ являє собою тієніл або фурил, кожний з яких є не заміщеним або монозаміщеним чи дизаміщеним Hal або A;

в Ii R^1 являє собою феніл, нафтил або Het¹, кожний з яких не заміщений або монозаміщений Hal;

R^4 кожний, незалежно один від одного, являють собою H, Hal, CN, ацил, A або $CONH_2$;

R^5 являє собою H;

R^4 та R^5 разом, альтернативно, являють собою алкіленову групу, яка має від 3 до 5 атомів вуглецю;

Het¹ являє собою тієніл або фурил, кожний з яких є не заміщеним або монозаміщеним чи дизаміщеним Hal або A;

і в яких індольне кільце може бути також замінено ізатиною одиницею.

Застосування переважно стосується, згідно з винаходом, таких сполук, які більш детально охарактеризовані [у WO 01/07435], де необхідно, у вигляді однієї з їх солей:

(1H-індол-4-іл)(4-фенетилпіперазин-1-іл)метанон,

(1H-індол-4-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,

(1H-індол-4-іл)[4-(2,5-дихлортіофен-3-ілетил)піперазин-1-іл]метанон,

(3-форміл-1H-індол-5-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,

(1H-індол-6-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,

(1H-індол-6-іл)[4-(тіофен-2-ілетил)піперазин-1-іл]метанон, гідрохлорид,

(1H-індол-6-іл)[4-(2,5-дихлортіофен-3-ілетил)піперазин-1-іл]метанон,

(3-ціано-1H-індол-6-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,

(1H-індол-7-іл)(4-фенетилпіперазин-1-іл)метанон,

(1H-індол-7-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,

(1H-індол-7-іл)[4-(5-хлортіофен-2-ілетил)піперазин-1-іл]метанон,

(3-форміл-1H-індол-7-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,

(3-ціано-1H-індол-7-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,

(2,3-диметил-1H-індол-7-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,

(6,7,8,9-тетрагідро-5H-карбазол-3-іл)(4-фенетилпіперазин-1-іл)метанон,

(3-форміл-1H-індол-6-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,

(1H-індол-6-іл)[4-(5-хлортіофен-2-ілетил)піперазин-1-іл]метанон,

(1H-індол-4-іл)[4-(5-хлортіофен-2-ілетил)піперазин-1-іл]метанон,

(3-ціано-1H-індол-5-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,

(3-ціано-1H-індол-7-іл)[4-(нафт-2-ілетил)піперазин-1-іл]метанон,

(3-ціано-1H-індол-4-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,

(3-ціано-1H-індол-4-іл)[4-(2-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,

(3-ціано-1H-індол-7-іл)[4-(2-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,

(3-амінокарбоніл-1H-індол-7-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,

(3-ціано-1H-індол-7-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,

(3-ціано-1H-індол-7-іл)[4-(5-хлортіофен-2-ілетил)піперазин-1-іл]метанон,

(3-ціано-1H-індол-7-іл)(4-фенетилпіперазин-1-іл)метанон,

(3-ціано-1Н-індол-7-іл)[4-(2,4-дифторфенетил)піперазин-1-іл]метанон.

Особливу перевагу надають, відповідно до винаходу, застосуванню (3-ціано-1Н-індол-7-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанона і (3-амінокарбоніл-1Н-індол-7-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанона.

Найбільшу перевагу надають (3-ціано-1Н-індол-7-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанону.

Винахід, крім того, стосується застосування сполук формули I, як визначено вище, для виготовлення лікарського засобу для лікування підтипів станів неспокою, вибраних із групи, яка має у своєму складі соціофобію, специфічні фобії, неофобію, посттравматичні стресові порушення, гострий напружений стан неспокою, генералізовані розлади, пов'язані з неспокоєм, і біполярні розлади (манія).

Наступним аспектом винаходу є застосування сполук формули I для виготовлення лікарського засобу для лікування підтипів шизофренії, вибраних із групи, яка має у своєму складі шизотипові розлади особистості, попередження шизофренії у родичів першого роду, стійку до лікування шизофренію і психоз при пізній дискінезії.

Крім того, винахід стосується застосування сполук формули I для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювань, вибраних із групи, до складу якої входить агресія (у тому числі агресивні розлади у підлітків та дорослих) та розлади поведінки при деменції (особливо у людей похилого віку).

Аналогічно винахід стосується застосування сполук формули I для виготовлення лікарського засобу для додаткової терапії при лікуванні малими дозами нейролептиків.

Подальший аспект винаходу стосується застосування сполук формули I для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювань, вибраних із групи, яка має у своєму складі хворобу Паркінсона (у тому числі ідіопатичну хворобу Паркінсона) і розлади нестатку уваги з гіперактивністю і порушеннями поведінки.

Нарешті, винахід стосується застосування сполук формули I для виготовлення лікарського засобу для лікування типів деменції різного походження, у тому числі мультиінфаркної деменції, деменції тіла Леві (Lewy body dementia) і деменції при хворобі Паркінсона.

Сполуки формули I і способи їх одержання розкриті [в заявці WO 01/07435]. Ці сполуки добре переносяться, вони, крім іншого, впливають на центральну нервову систему і мають цінні фармакологічні властивості. Сполуки мають сильну афінність до 5-HT_{2A} рецепторів і мають 5-HT_{2A} рецептор-антагоністичні властивості.

Сполуки формули I є підходящими як у медицині, так і у ветеринарії для лікування функціональних порушень центральної нервової системи і запалення. Їх можна застосовувати для профілактики та контролю наслідків ішемічного інсульту (aroplexia cerebri), такого як апоплексичний удар (тут, наприклад, травма) та ішемії головного мозку, для лікування екстрапірамідальних рухальних побічних ефектів, спричинених нейролептичними

засобами (наприклад, дистонічного синдрому, жорсткості м'язів, спричиненої нейролептичними засобами, тремора (у тому числі індуковані речовиною форми тремора), і хвороби Паркінсона, у тому числі допамінергічні побічні ефекти, спричинені звичайними паркінсонічними лікарськими засобами, для гострої та симптоматичної терапії хвороби Альцгеймера і для лікування бокового аміотрофічного склероза. Аналогічно, сполуки формули I придатні як терапевтичні засоби для лікування травм мозку (наприклад, після черепно-мозкових травм) або травми спинного мозку. Однак, сполуки формули I є особливо придатними як активні речовини лікарського засобу для транквілізаторів, антидепресантів, антипсихотичних засобів, нейролептичних засобів, антигіпертонічних засобів і/або для позитивного впливу на обсесивно-компульсивне порушення ((OCD), у тому числі анаканстні спектральні порушення (обсесивно-компульсивні спектральні порушення, OCSD), стани неспокою, напади паніки, психози, шизофренію, анорексію, маячні нав'язливі ідеї, агорафобію, мігрень, порушення сну, пізню дискінезію, порушення, пов'язані з навчанням, вікові порушення пам'яті, порушення харчування, такі як булімія, неправильне вживання лікарських препаратів (у тому числі порушення, спричинені неправильним вживанням речовин) і/або порушення статевої функції.

Крім того, вони придатні для лікування ендокринних хвороб, таких як гіперпролактинемія, крім того, при спазмах судин, артеріальній гіпертензії та шлунково-кишкових хворобах.

Крім того, вони придатні для лікування серцево-судинних хвороб і екстрапірамідальних симптомів, [як описано у WO 99/11641 на сторінці 2, рядки 24-30].

Крім того, вони придатні для зниження внутрішньочинного тиску і для лікування глаукоми.

Метою винаходу є пошук нових застосувань для лікарських засобів, одержаних із сполук формули I.

Несподівано було встановлено, що сполуки формули I придатні для лікування ожиріння.

Ефективність сполук формули I для лікування ожиріння можна визначити *in vivo*, як викладено нижче (Приклад В):

Визначену дозу або змінні дози сполуки, яку вивчають, застосовують до однієї групи експериментальних тварин впродовж тривалого періоду. Кількість спожитої їжі та вагу тіла експериментальних тварин регулярно записують. У той же час поведінку та загальний стан тварин перевіряють методом, відомим *per se*. Висновки про придатність тестованої сполуки для лікування ожиріння можна зробити, виходячи із зменшення ваги тіла і зменшення прийняття їжі в експериментальний період при незмінних інших показниках загального стану і при відсутності змін у поведінці.

Винахід також стосується застосування сполук формули I для одержання фармацевтичної композиції для лікування ожиріння, яка має у своєму складі принаймні один лікарський засіб згідно з винаходом і, за бажанням, наповнювачі і/або допоміжні речовини і, за бажанням, інші активні речовини.

При цьому лікарські засоби можуть бути при-

ведені у підходящу дозирувальну форму разом з принаймні одним твердим, рідким і/або напіврідким наповнювачем або допоміжною речовиною і, за бажанням, у комбінації з однією або більше додатковою(и) активною(и) речовиною(ами).

Для лікування ожиріння речовини згідно з винаходом в основному призначають аналогічно застосуванню відомих препаратів, переважно у дозах приблизно від 0,1 до 500мг, зокрема від 5 до 300мг на одиницю дози. Добова доза переважно становить приблизно від 0,01 до 250мг/кг ваги тіла, зокрема, від 0,02 до 100мг/кг ваги тіла.

Для лікування ожиріння речовини згідно з винаходом переважно призначають у дозах приблизно від 1 до 500мг, зокрема від 5 до 100мг на одиницю дози. Добова доза переважно становить приблизно від 0,02 до 10мг/кг ваги тіла. Однак, визначена доза для кожного пацієнта залежить від надзвичайно багатьох видів факторів, наприклад, ефективності певної сполуки, що використовується, віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі, дієти, часу та способу застосування, швидкості екскреції, лікарської комбінації речовин і серйозності специфічного розладу, до якого відноситься терапія. Пероральне застосування є переважним.

Крім того, було встановлено, що сполуки формули I придатні для лікування підтипів стану неспокою, вибраних із групи, яка має у своєму складі соціофобію, специфічні фобії, неофобію, посттравматичні стресові порушення, гострий напружений стан неспокою, генералізовані порушення, пов'язані з неспокоєм, і біполярні порушення (манія).

Модель соціофобії являє собою "дослідження соціальної взаємодії" [як описано S. File, J.R.G. Hyde, J.Pharm. Pharmacol. 1977, 29: 735-738].

У цьому тесті пацюків, які не знають один одного, розміщують парами у відкритій дослідній коробці, яка яскраво освітлена (аверсійна умова), і реєструють, як часто і як довго відбуваються соціальні контакти впродовж 5-хвилинного дослідного сеансу.

Модель специфічних фобій являє собою випробування зразка удару, [як описано D. Treit, MA Fundytus, Pharmacol. Biochem. Behav. 1988, 30: 1071-1075]. У цьому випробуванні окремих пацюків знайомлять з відкритою, заповненою тирсою коробкою впродовж 4 днів по 30 хвилин щодня. У день випробування датчик, який постійно перебуває під електричною напругою, уводять в коробку на висоті 2см від основи. Підраховують кількість контактів з датчиком і реєструють спроби тварин закрити датчик деревною тирсою.

У типовій моделі неофобії незнайому їжу роблять досяжною для мишей у новому середовищі після того, як вони були обмежені у прийманні їжі впродовж 18 годин [P.Soubrie та ін., Psychopharmacologica, 1975, 45: 203-210], причому з реєструванням споживання їжі.

Тваринні моделі неспокою, пов'язаного з посттравматичним стресовим порушенням, мають відношення з довготривалими змінами у поведінці, спричиненими у тварин, яких піддавали природному стресору. Терапевтичні ефекти речовини, яка є ефективною для лікування гострого неспокою, пов'язаного з посттравматичним стресом, оцінюють на моделі шляхом призначення речови-

ни після конфронтації зі стресором. Терапевтичні ефекти речовини, які стають очевидними впродовж профілактичного лікування неспокою, пов'язаного з посттравматичним стресом, оцінюють на моделі шляхом призначення речовини після конфронтації зі стресором. Серед різних методів тестування поведінки найбільш часто демонструють такі: [R.E. Adamec та T. Shallow, Physiology Behavior, 1993, 54: 101-109; R.E. Adamec та ін., Behav. Neurosci. 1997, 111: 435-449]. Взагалі пацюки показують котові впродовж п'яти хвилин, і через сім днів пацюка можна тестувати у низці тестів: "тест з бортовими отворами", тест "піднесений-плюс" лабіринт і в "тесті на страх, спричинений звуком (тест акустичного страху)". "Тест з бортовими отворами" складається з коробки (60см×60см) з чотирма отворами на однакових відстанях; впродовж п'ятихвилинного періода рахують, як часто тварина засовує свою голову у отвори. "Піднесений - плюс" лабіринт складається із Х-подібної платформи, яка розміщена вище основи і має два "відкритих" незахищених рукава і два "закритих" захищених рукава, пацюки мають вільний доступ до обох типів рукавів. Пацюка уміщують у центр рукавів і вимірюють, як часто тварина ризикує зайти у відкриті рукава (оцінка ризику) і як довго вона залишається у відкритих і закритих рукавах. В "тесті на страх, спричинений звуком (тесті акустичного страху)" пацюка уміщують у плексигласовий циліндр і піддають серії 20 акустичних стимуляцій ("вибухів") у вигляді білого шуму у 120 децибел, починаючи з фонового шуму у 60 децибел; вимірюють час очікування і максимальну амплітуду страху. Взагалі пацюки, яких піддали стресору, такому, як кіт, уміщують свою голову у отвір менш часто, мають більш низьку оцінку ризику і більш очевидну реакцію переляку і проводять менше часу у відкритих рукавах.

Типовою моделлю гострого напруженого стану є "тест чотирьох пластин", [як описано C Aron та ін., Neuropharmacology 1971, 10: 459-469]. Пристрій складається із маленької коробки, основа якої складається із чотирьох металевих пластин. Кожного разу, коли миша переміщується з однієї пластини на іншу, вона одержує короткочасний імпульс струму по лапах, таким чином зменшується дослідницька поведінка. Кількість переходів з однієї пластини на іншу, які відбуваються з покаранням (тобто, кількість імпульсів струму, одержана твариною), реєструють впродовж 5 хвилинного періоду дослідження. Нормальні миші роблять тільки декілька переходів з покаранням, тобто, вони одержують тільки декілька імпульсів струму по лапах, в той час як (3-ціано-1Н-індол-7-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон збільшує кількість переходів з покаранням.

Типовою моделлю генералізованих порушень, пов'язаних з неспокоєм, є "тест вибору світло-темнота", [як описано J.N. Crawly, Pharmacol. Biochem. Behav. 1981, 15: 695-699].

Відповідний пристрій для вибору світла чи темноти складається із двох з'єднаних між собою коробок, одна коробка затемнена, а інша - яскраво освітлена. Мишу уміщують в одну з коробок і вимірюють, скільки часу миша проводить у освітленій коробці впродовж 5 хвилин. Нормальні миші до-

силь рідко входять у освітлену коробку і майже весь час проводять у темній коробці. (3-ціано-1Н-індол-7-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон збільшує час перебування мишей у освітленій коробці.

В типовій моделі біполярних розладів (манія) циклічну активність (гіпер- і гіпорухову активність) спричиняють у пацюків фармакологічними засобами. Фармакологічними стимулами, яких використовують, може бути убаїн [El Mallakh, R.S. та ін., *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 1995; 19: 955-962], або амфетамін [Cappaliez, P. та Moore, E., *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 1990; 14: 347-358]. У іншому варіанті симптоми манії викликають у пацюків, не даючи їм спати [Gessa, G.L. та ін., *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1995; 5 (Дод.):89-93].

Винахід також стосується застосування сполук формули I для одержання фармацевтичної композиції для лікування підтипів станів неспокою, яка має у своєму складі принаймні один лікарський засіб згідно з винаходом і, за бажанням, наповнювачі і/або допоміжні речовини і, за бажанням, інші активні інгредієнти.

При цьому лікарські засоби можуть бути приведені у підходящу дозирувальну форму разом з принаймні одним твердим, рідким і/або напіврідким наповнювачем або допоміжною речовиною і, за бажанням, в комбінації з одним або більше додатковим(и) активним(и) інгредієнтом(ами).

Для лікування підтипів станів неспокою речовини згідно з винаходом призначають аналогічно застосуванню відомих препаратів, переважно у дозах приблизно від 0,1 до 500мг, зокрема від 5 до 300мг на одиницю дози. Добова доза переважно становить від приблизно 0,01 до 250мг/кг, зокрема, від 0,02 до 100мг/кг ваги тіла.

Для лікування підтипів станів неспокою речовини згідно з винаходом переважно призначають в дозах від приблизно 1 до 500мг, особливо від 5 до 100мг на одиницю дози. Добова доза переважно становить приблизно від 0,02 до 10мг/кг ваги тіла. Однак, певна доза для кожного пацієнта залежить від надзвичайно багатьох видів факторів, наприклад, ефективності певної сполуки, яку використовують, віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі, дієти, часу та способу застосування, швидкості екскреції, фармацевтичної комбінації речовин і серйозності специфічного розладу, до якого відноситься терапія. Пероральне застосування є переважним.

Крім того, було встановлено, що сполуки формули I є придатними для лікування підтипів шизофренії, вибраних із групи, яка має у своєму складі шизотипові розлади особистості, попередження шизофренії у родичів першого роду, стійку до лікування шизофренію та психоз при пізній дискінезії.

Типовою тваринною моделлю шизотипових розладів особистості і попередження шизофренії у родичів першого роду є недостатнє інгібування передпульсу. Інгібування передпульсу являє собою невидоспецифічний феномен, при якому нормальні рефлексні реакції на дискретні сенсорні акти зменшуються, якщо невелике попереднє стимулювання було здійснене заздалегідь; інгібування передпульсу можна використовувати для оцінки

сенсомоторних синхронізувальних процесів. У хворих шизотиповими розладами особистості та їх родичів першого роду (у яких є високий ризик розвитку шизотипових розладів особистості) нормальна функція інгібування передпульсу порушена. [Braff, D. та ін., *Psychophysiology*, 1978; 15: 339-343; Braff, D., *Arch Gen Psychiatry*, 1992; 49: 206-215; Bolino, F. та ін., *Biol. Psychiatry*, 1994; 36: 670-679]. Рекомбінантні миші, одержані розведенням від родинних особин, які мають спадково слабе інгібування передпульсу (схрещування порід C57ML/6J та DBA/2J) являють собою відповідну тваринну модель [McCaughran, J.A. Jr. та ін., *Psychopharmacology* 1997; 134: 131-140; McCaughran, J. A. Jr. та ін., *Behav. Genetics*, 1999; 29: 21-30]. (3-ціано-1Н-індол-7-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон значно зменшує недостатність інгібування передпульсу у цієї рекомбінантної породи мишей.

Тваринними моделями стійкої до лікування шизофренії та психозу при пізній дискінезії є так звані стимулянт-викликані психози [Ellison, G., *Brain Res. Rev.* 1994; 137: 193-197]. Хронічне неправильне застосування 'агоністів допаміну', таких, наприклад, як амфетамін або кокаїн, або антагоністів N-метил-О-аспартата (NMDA), таких як, наприклад, кетамін, фенциклідін та дизоцилпін (dizocilpine), викликає синдром поведінкових ефектів, який має багато спільних особливостей з комплексом симптомів шизофренії, тобто ці речовини викликають подібні до шизофренії симптоми у здорових людей і прискорюють психотичні реакції у стабільних пацієнтів, хворих на шизофренію [Luby, E.D. та ін., *Am. Med. Assoc. Arch. Neural. Psychiatry*, 1959; 119: 61-67; Lahti, A.C. та ін., *Neuropsychopharmacology*, 1995; 13: 9-19; Malhotra, A.K. та ін., *Neuropsychopharmacology*, 1996; 14: 301-307; Adler, C.M. та ін., *Biol. Psychiatry* 1998; 43: 811-816]. У гризунів ці стимулянти викликають незвичайну гіперрухову активність [Schaefer, G.J. та ін., *Neuropharmacology*, 1984; 23: 909-914; Millan, M.J. та ін., *Eur. J. Neurosci.* 1999; 11: 419-432; O'Neill, M.F. та ін., *Psychopharmacology*, 1999, 145: 237-250]. В експериментах з мишами (3-ціано-1Н-індол-7-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон значно зменшує гіперрухову активність, спричинену дизоцилпіном.

Винахід також стосується застосування сполук формули I для одержання фармацевтичної композиції для лікування підтипів шизофренії, до складу якої входить принаймні один лікарський засіб за винаходом і, за бажанням, наповнювачі і/або допоміжні речовини і, за бажанням, інші активні інгредієнти.

При цьому лікарські засоби можуть бути приведені в підходящу дозирувальну форму разом з принаймні одним твердим, рідким і/або напіврідким наповнювачем або допоміжною речовиною і, за бажанням, в комбінації з одним або більше додатковим(и) активним(и) інгредієнтом(ами).

Для лікування підтипів шизофренії речовини за винаходом в основному призначають аналогічно застосуванню відомих препаратів, переважно у дозах приблизно від 0,1 до 500мг, зокрема, від 5 до 300мг на одиницю дози. Добова доза переважно становить від приблизно 0,01 до 250мг/кг, зок-

рема, від 0,02 до 100мг/кг ваги тіла.

Для лікування підтипів шизофренії речовини згідно з винаходом переважно призначають у дозах від приблизно 1 до 500мг, особливо від 5 до 100мг на одиницю дози. Добова доза переважно становить приблизно від 0,02 до 10мг/кг ваги тіла. Однак, визначена доза для кожного пацієнта залежить від надзвичайно багатьох видів факторів, наприклад, ефективності певної сполуки, яку використовують, віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі, дієти, часу та способу застосування, швидкості екскреції, фармацевтичної комбінації речовин та серйозності специфічного розладу, до якого відноситься терапія. Пероральне застосування є переважним.

Також було встановлено, що сполуки формули I, як сказано вище, є придатними для лікування захворювань, вибраних із групи, яка має у своєму складі агресію (у тому числі агресивні розлади у підлітків та дорослих) і поведінкові порушення при деменції (особливо у людей похилого віку).

Типовою тваринною моделлю агресії є викликання ізоляцією бойова поведінка у мишей [Paivarinta, P., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1992; 42: 35-39; Haller, J. та ін., *Psychopharmacology*, 1996; 126: 345-350]. Миша, яку тримали ізолюваною впродовж декількох днів, виявляє агресивну бойову поведінку при зіткненні з іншою мишею після часу ізоляції. Кількість укусів або атак з укусами може використовуватись як міра агресії. (3-ціано-1Н-індол-7-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон зменшує викликану ізоляцією бойову поведінку у мишей.

Оскільки та ж сама модель може використовуватись для агресивних розладів у підлітків та дорослих, результати, досягнуті в експериментах агресії, припускають медичне застосування (3-ціано-1Н-індол-7-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанона при порушеннях цього типу.

Тваринними моделями, яких використовують для поведінкових порушень при деменції, є або навчальними моделями у гризунів чи мавп для дослідження когнітивних дефіцитів при деменції, або моделями агресії у гризунів.

Із навчальних моделей метод DMTS (DMTS = відстрочена відповідність зразку) на мавпах [Buccafusco, J.J. та ін., *Psychopharmacology*, 1995; 120: 256-266; Buccafusco, J.J. та ін., *Drug Dev. Res.*, 1996; 38: 196-203; Prendergast, M.A. та ін., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1997; 56: 81-87] потенційно має зацікавленість, оскільки різні аспекти навчання та пам'яті можуть бути встановлені у цьому методі. Експеримент починається з освітлення зразка ключа, забезпеченого одним із трьох кольорових дисків. Мавп навчають натискати освітлений зразок ключа, щоб почати експеримент. Після інтервалу затримки освітлюють ці два ключа, доступні для вибору, але не ключ зразок. Один із цих двох ключів, доступних для вибору, пропонують з кольором, який мав ключ зразок до інтервалу затримки, в той час як інший (неправильний) ключ, доступний для вибору, має один із двох інших кольорів. Якщо мавпа робить правильний вибір (тобто, якщо вона натискає ключ, доступний для вибору, який має той же самий колір, що і ключ стимулу), то відповідь винагороджують. Пра-

вильні реакції були вибрані таким чином, що прості стратегії, такі, наприклад, як надання переваги положенню, яке змінюється між правим/лівим або навіть такому, що змінюється між двічі лівим і двічі правим, призвели до ступеню співпадіння якраз на рівні випадкової вірогідності (50%). Нарешті, всім стимулюючим компенсаторним характеристикам приписують тривалості затримки. Мавпи мають індивідуальну особливість зберігати той же самий ступінь співпадіння після часу запізнення різної довжини, і найдовший час запізнення, вибраний для певної мавпи, є таким, при якому ступінь співпадіння дещо більше, ніж випадкова вірогідність (приблизно 60% правильних), є постійно можливою. В умовах цих експериментів (3-ціано-1Н-індол-7-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон явно покращує DMTS ступінь співпадіння і множину загальних аспектів робочої пам'яті, у тому числі уваги та відтворення із пам'яті.

У моделі навчання і пам'яті у пацюків використовують метод Т-лабіринту, при якому пацюки після відмови у наданні харчів повинні вчитися знаходити винагороду в рукаві лабіринту, який знаходиться напроти рукава, в якому винагорода пропонувалась у попередньому експерименті (Morgan, P. та ін., *Brain Res.* 1992; 569: 156-158). (3-ціано-1Н-індол-7-іл)[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон має пам'ять-стимулюючі ефекти у процесі навчання і сприяє кращому і швидшому навчанню з більш коротким часом виконання.

Винахід також стосується застосування сполук формули I для одержання фармацевтичної композиції для лікування агресії (у тому числі агресивних розладів у підлітків та дорослих) і поведінкових розладів при деменції, яка має у своєму складі принаймні один лікарський засіб згідно з винаходом і, за бажанням, наповнювачі і/або допоміжні засоби і, за бажанням, інші активні інгредієнти.

При цьому лікарські засоби можуть бути введені у підходящу дозирувальну форму разом з принаймні одним твердим, рідким і/або напіврідким наповнювачем або допоміжною речовиною і, за бажанням, в комбінації з одним або більше додатковим(и) активним(и) інгредієнтом(ами).

Для лікування агресії (у тому числі агресивних розладів у підлітків та дорослих) і поведінкових розладів при деменції речовини за винаходом в основному призначають аналогічно застосуванню відомих препаратів, переважно у дозах приблизно від 0,1 до 500мг, зокрема, від 5 до 300мг на одиницю дози. Добова доза переважно становить від приблизно 0,01 до 250мг/кг, зокрема, від 0,02 до 100мг/кг ваги тіла.

Для лікування підтипів агресії (у тому числі агресивних розладів у підлітків та дорослих) і поведінкових розладів при деменції речовини за винаходом переважно призначають у дозах від приблизно 1 до 500мг, особливо від 5 до 100мг на одиницю дози. Добова доза переважно становить приблизно від 0,02 до 10мг/кг ваги тіла. Однак, визначена доза для кожного пацієнта залежить від надзвичайно багатьох видів факторів, наприклад, ефективності певної використаної сполуки, віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі, дієти, часу і способу застосування, швидкості екскреції, фармацевтичної комбінації речовин і серйозності

специфічного розладу, до якого відноситься терапія. Пероральне застосування є переважним.

Також було встановлено, що сполуки формули I є придатними для додаткової терапії при лікуванні малими дозами нейролептиків.

Для додаткової терапії при лікуванні малими дозами нейролептиків можна використовувати тваринні моделі апоморфін-спричинених стереотипних зразків поведінки у мишей [Protais, P. та ін., *Psychopharmacology*, 1976; 50: 1-6] або пацюків [Puech, A. J. та ін., *Eur. J. Pharmacol.*, 1978; 50: 291-300]. Антипсихотичні лікарські засоби викликають сильне інгібування апоморфін-спричиненої стереотипної поведінки. Якщо одночасне призначення тієї ж самої неефективної речовини збільшує дію звичайних нейролептичних засобів, то можна зробити висновок, що речовина корисна для додаткової терапії при лікуванні малими дозами нейролептиків з метою надання можливості застосування більш малих доз нейролептичних засобів і, таким чином, послаблення їх частих побічних ефектів.

Винахід також стосується застосування сполук формули I для одержання фармацевтичної композиції для додаткової терапії при лікуванні малими дозами нейролептиків, яка має у своєму складі принаймні один лікарський засіб за винаходом і, за бажанням, наповнювачі і/або допоміжні речовини і, за бажанням, інші активні інгредієнти.

При цьому лікарські засоби можуть бути приведені у підходящу дозирувальну форму разом з принаймні одним твердим, рідким і/або напіврідким наповнювачем або допоміжною речовиною і, за бажанням, в комбінації з одним або більше додатковим(и) активним(и) інгредієнтом(ами).

Для додаткової терапії при лікуванні малими дозами нейролептиків речовини за винаходом в основному призначають аналогічно застосуванню відомих препаратів, переважно у дозах приблизно від 0,1 до 500мг, зокрема, від 5 до 300мг на одиницю дози. Добова доза переважно становить від приблизно 0,01 до 250мг/кг, зокрема, від 0,02 до 100мг/кг ваги тіла.

Для додаткової терапії при лікуванні малими дозами нейролептиків речовини за винаходом переважно призначають у дозах від приблизно 1 до 500мг, особливо від 5 до 100мг на одиницю дози. Добова доза переважно становить приблизно від 0,02 до 10мг/кг ваги тіла. Однак, визначена доза для кожного пацієнта залежить від надзвичайно багатьох видів факторів, наприклад, ефективності певної використаної сполуки, віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі, дієти, часу і способу застосування, швидкості екскреції, фармацевтичної комбінації речовин і серйозності специфічного розладу, до якого відноситься терапія. Пероральне застосування є переважним.

Також було встановлено, що сполуки формули I є придатними для лікування типів деменції різного походження, у тому числі мультиінфарктної деменції, деменції тіла Леві та деменції при хворобі Паркінсона.

Типовими експериментальними моделями деменції є тест пасивного ухиляння на пацюках [S.D. Glick та B. Zimmerberg, *Behav. Biol.*, 1972, 7: 245-254; O.K. Rush, *Behav. Neural Biol.*, 1988, 50: 255-274] та випробовування функцій пам'яті за допо-

могою теста у водному лабіринті Морріса на відносно старих пацюках [R. Morris, J. *Neurosci. Methods*, 1984, 11: 47-60; F.H. Gage та ін.; *Neurobiol. Aging*, 1984, 5: 43-48].

Прилад, якого використовують у тесті пасивного ухиляння, складається із доріжки, відокремленої від темної камери маленькими дверцятами. Активний інгредієнт скополамін, який спричиняє амнезію, застосовують до тварин перед експериментом виявлення. Пацюка уміщують на початку доріжки напроти темної камери. Час затримки перед входом у темну камеру вимірюють. Як тільки пацюк заходить у темну камеру, дверцята закривають, і удар струмом передається до ніг пацюка через сітку дна. Через 48 годин проводять експеримент збереження пам'яті у відповідності з тією ж самою схемою, що і у експерименті виявлення (без скополаміна), і знову вимірюють час затримки до входження у темну камеру. Нормальні пацюки, оброблені скополамином, не пам'ятають удару струмом у експерименті виявлення, і в експерименті збереження в пам'яті заходять у темну камеру з подібним часом затримки.

Експериментальний пристрій у водному лабіринті Морріса складається із заповненого круглого водного резервуара з діаметром 150см і платформи рятування з діаметром 15см, яка встановлена нижче поверхні води на 18см від краю. Воду закачують так, щоб платформа була невидимою. Якщо пацюків уміщують у водний резервуар, то вони плавають навкруги, поки випадково не знаходять схованої платформи після деякого часу (затримка). Цей час затримки перед знаходженням платформи служить за час порівняння. Після проведення повторного навчання встановлено, що час затримки до знаходження платформи скорочується з кожним днем, тобто пацюки пам'ятають положення платформи, вони вчаться. Порівняно з молодими пацюками відносно старі пацюки вчаться більш повільно за цей період. Вони виявляють знижену здатність до навчання. Ефективні лікарські засоби проти деменції і, зокрема, хвороби Альцгеймера покращують здатність до навчання відносно старих пацюків.

Винахід також стосується застосування сполук формули I для одержання фармацевтичної композиції для лікування типів деменції різного походження, у тому числі мультиінфарктної деменції, деменції тіла Леві та деменції при хворобі Паркінсона, яка має у своєму складі принаймні один лікарський засіб згідно з винаходом і, за бажанням, наповнювачі і/або допоміжні речовини і, за бажанням, інші активні інгредієнти.

При цьому лікарські засоби можуть бути приведені у підходящу дозирувальну форму разом з принаймні одним твердим, рідким і/або напіврідким наповнювачем або допоміжною речовиною і, за бажанням, в комбінації з одним або більше додатковим(и) активним(и) інгредієнтом(ами).

Для лікування типів деменції різного походження, у тому числі мультиінфарктної деменції, деменції тіла Леві і деменції при хворобі Паркінсона, речовини за винаходом в основному призначають аналогічно застосуванню відомих препаратів, переважно у дозах приблизно від 0,1 до 500мг, зокрема, від 5 до 300мг на одиницю дози. Добова

доза переважно становить від приблизно 0,01 до 250мг/кг, зокрема, від 0,02 до 100мг/кг ваги тіла.

Для лікування типів деменції різного походження, у тому числі мультиінфарктної деменції, деменції тіла Леві і деменції при хворобі Паркінсона, речовини за винаходом переважно призначають у дозах від приблизно 1 до 500мг, особливо від 5 до 100мг на одиницю дози. Добова доза переважно становить приблизно від 0,02 до 10мг/кг ваги тіла. Однак, визначена доза для кожного пацієнта залежить від надзвичайно багатьох видів факторів, наприклад, ефективності певної використаної сполуки, віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі, дієти, часу та способу застосування, швидкості екскреції, фармацевтичної комбінації речовин і серйозності специфічного розладу, до якого відноситься терапія. Пероральне застосування є переважним.

І, нарешті, було встановлено, що сполуки формули I є придатними для лікування хвороби Паркінсона (у тому числі ідіопатичної хвороби Паркінсона) і психотичних станів, які відбуваються при цьому, таких як, наприклад, зорові та слухові галюцинації, і допаміноміметичних побічних ефектів звичайних паркінсонічних лікарських засобів (наприклад, всі типи L-допа- та допамін агоніст-викликані дискінезії, дистонія, рухальні коливання та психотичні стани, такі як, наприклад, зорові та слухові галюцинації) і/або розлади недостатності уваги з гіперактивністю і поведінковими розладами.

Типовою тваринною моделлю для ідіопатичної хвороби Паркінсона і допаміноміметичних побічних ефектів звичайних паркінсонічних лікарських засобів є паркінсонічна суномолгус мавпа, [як описано P.J. Blanchet та ін., *Exp. Neurology* 1998; 153: 214-222]. Паркінсонічні симптоми викликають у мавп шляхом багаторазових ін'єкцій 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридина (MPTP). Паркінсонічні симптоми якісно оцінюють шляхом застосування "Шкали Інвалідності Університету Лавал" [B. Gomez-Mancilla та ін., 1993; *Mov. Disord.* 8: 144-150], вимірюючи такі симптоми: постава, рухливість, самопідйом, хода, утримування їжі, вимова слів, наведення належного вигляду, соціальна взаємодія.

Тваринною моделлю, яку використовують для порушень недостатності уваги з гіперактивністю (ADHD) і поведінковими розладами, був пацюк з мимовільним високим тиском, оскільки ці пацюки гіперактивні і мають недолік у довготривалій увазі в поведінкових задачах [Sagvolden, T. та ін., *Physiol. Behav.*, 1993; 54: 1047-1055]. Мутантна колобома миша, яка має фенотипові аномалії, подібні до ADHD, була недавно представлена як тваринна модель [Wilson, M.C., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2000, 24: 51-57].

Винахід також стосується застосування сполук формули I для одержання фармацевтичної композиції для лікування хвороби Паркінсона (у тому числі ідіопатичної хвороби Паркінсона) і психотичних станів, які відбуваються при цьому, допаміноміметичних побічних ефектів звичайних паркінсонічних лікарських засобів і розладів недостатності уваги з гіперактивністю і поведінковими порушеннями, яка має у своєму складі принаймні один лі-

карський засіб за винаходом і, за бажанням, наповнювачі і/або допоміжні речовини і, за бажанням, інші активні інгредієнти.

При цьому лікарські засоби можуть бути приведені у підходящу дозирувальну форму разом з принаймні одним твердим, рідким і/або напіврідким наповнювачем або допоміжною речовиною і, за бажанням, в комбінації з одним або більше додатковим(и) активним(и) інгредієнтом(ами).

Для лікування хвороби Паркінсона (у тому числі ідіопатичної хвороби Паркінсона) і психотичних станів, які відбуваються при цьому, допаміноміметичних побічних ефектів звичайних паркінсонічних лікарських засобів і розладів недостатності уваги з гіперактивністю і поведінковими порушеннями, речовини за винаходом в основному призначають аналогічно застосуванню відомих препаратів, переважно у дозах приблизно від 0,1 до 500мг, зокрема, від 5 до 300мг на одиницю дози. Добова доза переважно становить від приблизно 0,01 до 250мг/кг, зокрема, від 0,02 до 100мг/кг ваги тіла.

Для лікування хвороби Паркінсона (у тому числі ідіопатичної хвороби Паркінсона) і психотичних станів, які відбуваються при цьому, допаміноміметичних побічних ефектів звичайних паркінсонічних лікарських засобів і розладу недостатності уваги з гіперактивністю і поведінковими порушеннями, речовини за винаходом переважно призначають у дозах приблизно від 1 до 500мг, особливо від 5 до 100мг на одиницю дози. Добова доза переважно становить приблизно від 0,02 до 10мг/кг ваги тіла. Однак, визначена доза для кожного пацієнта залежить від надзвичайно багатьох видів факторів, наприклад, ефективності певної використаної сполуки, віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі, дієти, часу і способу застосування, швидкості екскреції, фармацевтичної комбінації речовин і серйозності специфічного розладу, до якого відноситься терапія. Пероральне застосування є переважним.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть також використовуватись разом з іншими активними інгредієнтами при лікуванні згаданих хвороб.

Певне уявлення стосовно синтезу сполук формули I подано [у WO 01/07435].

Фармацевтичні композиції можуть використовуватись як лікарські засоби у медицині та ветеринарії. Підходящими ексципієнтами є органічні або неорганічні речовини, які підходять для ентерального (наприклад, перорального), парентерального або місцевого застосування і не вступають у реакцію з новими сполуками, наприклад, вода, рослинні олії, бензилові спирти, поліетиленгліколи, желатина, вуглеводні, такі як лактоза або крохмаль, магнію стеарат, тальк або вазелін. Підходящими для ентерального застосування є, зокрема, таблетки, таблетки з покриттям, капсули, сиропи, соки, краплі або суппозиторії, підходящими для парентерального уведення є розчини, переважно розчини на масляній основі або водні розчини, крім того, суспензії, емульсії або імпланти, і підходящими для місцевого застосування є мазі, креми або порошки. Нові сполуки можуть бути також ліофілізовані і одержані ліофілізати використані, наприклад, для одержання ін'єкційних препаратів.

Згадані препарати можуть бути стерилізовані

і/або можуть мати у своєму складі допоміжні речовини, такі як ковзаючі речовини, консерванти, стабілізатори і/або змочувальні речовини, емульгатори, солі, для модифікування осмотичного тиску, буферні речовини, барвники, ароматизатори і/або ароматичні речовини. Вони можуть також, за бажанням, мати у своєму складі, наприклад, один або більше вітамінів.

Наступні приклади відносяться до фармацевтичних композицій:

Приклад А1: Ампули для ін'єкцій

рН розчину, приготованого із 100г активного компонента формули I та 5г гідрофосфату натрію у 3л бідистильованої води, доводять до 6,5, використовуючи 2н. соляну кислоту, одержаний розчин фільтрують у стерильних умовах, розподіляють у ін'єкційні ампули, ліофілізують у стерильних умовах і запечатують у стерильних умовах. Кожна ін'єкційна ампула містить 5мг активного компонента.

Приклад А2: Суппозиторії

Суміш 20г активного компонента формули I сплавляють з 100г соєвого лецитину і 1400г масла какао, розливають у формочки і охолоджують. Кожна суппозиторія містить 20мг активного компонента.

Приклад А3: Розчин

Розчин готують із 1г активного компонента формули I, 9,38г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 28,48г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ та 0,1г бензалконіум хлориду у 940мл бідистильованої води. рН суміші доводять до 6,8, об'єм розчину доводять до 1л і стерилізують опроміненням. Цей розчин може використовуватись як очні краплі.

Приклад А4: Мазь

500мг активного компонента формули I змішують з 99,5г вазеліну у стерильних умовах.

Приклад А5: Таблетки

Суміш 1кг активного компонента формули I, 4кг лактози, 1,2кг картопляного крохмалю, 0,2кг тальку та 0,1кг стеарату магнію спресували для одержання таблеток звичайним способом таким

чином, щоб кожна таблетка містила 10мг активного компонента.

Приклад А6: Таблетки з покриттям

Таблетки спресували аналогічно Прикладу А5, а потім покривали звичайним способом покриттям із сахарози, картопляного крохмалю, тальку, трагаканту і барвника.

Приклад А7: Капсули

2кг активного компонента формули I уміщували у тверді желатинові капсули звичайним способом таким чином, що кожна капсула містила 20мг активного компонента.

Приклад А8: Ампули

Розчин 1кг активного компонента формули I в 60л бідистильованої води переносили у ампули, ліофілізували у стерильних умовах і запечатували у стерильних умовах. Кожна ампула містить 10мг активного компонента.

Приклад В: Обробка собак (3-ціано-1Н-індол-7-іл)[4-(4-сртосренетил) піперазин-1-іліметанона гідрохлоридом

Тестувальну речовину у формі твердих желатинових капсул, одержаних, як описано у Прикладі А7, застосовували один раз на день впродовж 11 днів для групи Гончих мисливських собак приблизно 8 місяців від народження, яких заздалегідь піддали дегельмінтизації. Кількість спожитого корму визначали щодня шляхом повторного зважування неспожитого корму, ваги тіла до (день 0), впродовж (день 5) і після (день 12) експерименту годування. У той же час впродовж всього експерименту спостерігали за поведінкою і загальним станом тварин. Питна вода була доступна собакам у необмеженій кількості.

Як можна бачити із експериментальних даних, зведених у Таблиці 1, собаки значно обмежили кількість спожитого корму впродовж експерименту, що пов'язано зі значним зменшенням ваги тіла. Впродовж експерименту при призначенні тестувальної речовини поведінка і загальний стан собак не погіршилися.

Таблиця 1

Експеримент годування на Гончих мисливських собаках із застосуванням (3-ціано-1Н-індол-7-іл) [4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанону, гідрохлориду (¹: вага тіла в кг, ²: споживання корму в г)

День	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Дозамг/кг		3	10	30	100	100	100	100	100	100	100	100	
Собака 8910 (самець) ¹	8,6					8,6							7,8
Собака 8936 (самка) ¹	7,5					7,3							6,2
Дозамг/кг						50	50	50	50	50	50	50	
Собака 1201 (самець) ¹	6,8					7,1							6,3
Собака 2164 (самка) ¹	6,1					5,9							5,5
Дозамг/кг		3	10	30	100	100	100	100	100	100	100	100	
Собака 8910 (самець) ²		380	320	370	320	250	240	60	60	40	20	90	
Собака 8936 (самка) ²		380	380	360	220	200	140	80	30	30	70	10	
Дозамг/кг						50	50	50	50	50	50	50	
Собака 1201 (самець) ²		440	260	400	230	340	220	160	170	130	80	40	
Собака 2164 (самка) ²		310	270	280	280	340	180	260	150	140	130	60	