



УКРАЇНА

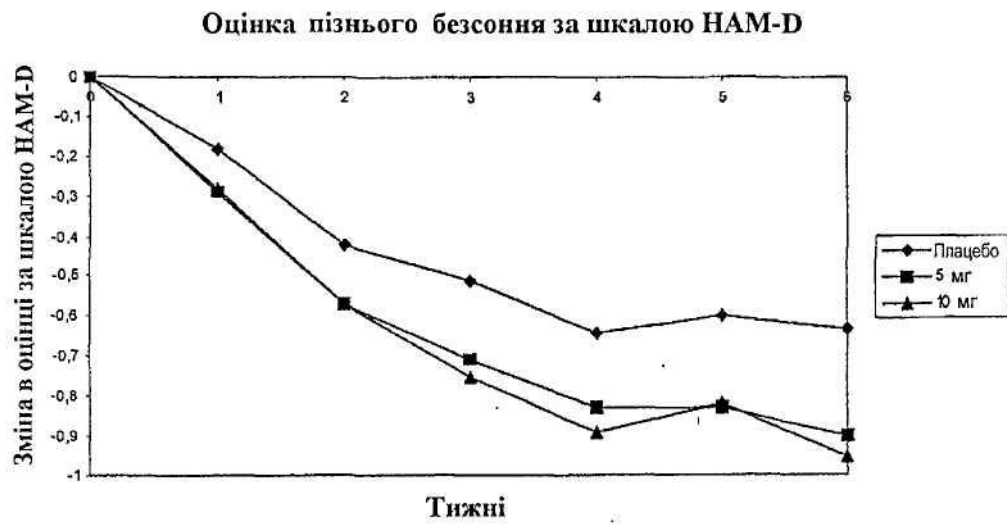
(19) **UA** (11) **101341** (13) **C2**  
(51) МПК**A61K 31/4965** (2006.01)**A61P 25/18** (2006.01)**A61P 25/24** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2010 07110</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Мур Ніколас (US), Драґхейм Марианна (DK), Батра Анейл (US), Чон Джин (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>12.11.2008</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>Х. ЛУННБЕК А/С, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Denmark (DK), ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ НОРТ АМЕРИКА, ІНК, One Takeda Parkway, Deerfield, IL 60015, United States of America (US)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.03.2013</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Войтенко Олександр Петрович, реєстр. №23</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>РА 200701607, РА 200701788, РА 200801300</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>LARSEN KARI / Lundbeck says antidepressant LuAA21004 positive in phase II - shares jump // INTERNET ARTICLE, 2 October 2007 (2007-10-02) XP002509653 [Online] [Retrieved from the Internet] &lt;URL:http://health.apmnews.com/depechesPubliees Depeches.php?annee=2007&amp;mois=10&amp;jour=2&gt; [retrieved on 2009-01-08] WO 2007/144005 A1, 21.12.2007 WO 2008/113359 A1, 25.09.2008 WO 2003/029232 A1, 10.04.2003 MEALY N E ET AL. / Lu-31-130/Lu-AA-21004/Lu- 35-138 // DRUGS OF THE FUTURE 200409 ES. - vol.29, no.9. - September 2004 (2004-09). - P.954- 955</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>13.11.2007, 14.12.2007, 17.09.2008</b>		
<b>(33)</b> Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>DK, DK, DK</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.08.2010, Бюл.№ 15</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.03.2013, Бюл.№ 6</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/DK2008/050271, 12.11.2008</b>		

**(54) ТЕРАПЕВТИЧНІ ЗАСТОСУВАННЯ СПОЛУК, ЩО МАЮТЬ КОМБІНОВАНУ АКТИВНІСТЬ  
СТОСОВНО SERT, 5-HT<sub>3</sub> ТА 5-HT<sub>1A</sub>****(57) Реферат:**

Винахід належить до галузі медицини і стосується застосування та способу лікування депресії, тривоги, різних видів залежності або хронічного болю у пацієнта, що раніше одержував інше медикаментозне лікування вказаного захворювання, яке було припинене або зменшене внаслідок побічних явищ, пов'язаних з розладами сну або статевої функції, шляхом введення терапевтично ефективної кількості 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину або його фармацевтично прийнятної солі.

UA 101341 C2



**Фіг. 8**

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Цей винахід відноситься до терапевтичного застосування сполук, які мають комбіновану активність відносно SERT, 5-HT<sub>3</sub> і 5-HT<sub>1A</sub>.

Попередній рівень техніки

5 Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI) протягом багатьох років застосовувалися лікарями для лікування багатьох захворювань ЦНС, таких як депресія і тривога, з огляду на те, що вони ефективні і мають профіль безпеки, який є сприятливим в порівнянні з попереднім поколінням лікарських препаратів для лікування захворювань ЦНС, тобто так званих трициклічних лікарських препаратів. Проте, широкому застосуванню SSRI

10 заважає значна кількість так званих нереспондентів, тобто пацієнтів, які не реагують або не повністю реагують на лікування ними. Крім того, SSRI зазвичай не починають виявляти свою дію раніше ніж через декілька тижнів лікування. Нарешті, хоча SSRI зазвичай викликають менше побічних ефектів, ніж трициклічні лікарські препарати, введення SSRI часто викликає несприятливі ефекти, такі як сексуальні побічні ефекти і порушення сну. Ці несприятливі ефекти

15 утруднюють життя багатьом пацієнтам і викликають припинення призначеного лікування багатьма пацієнтами, що одержують SSRI.

Відомо, що поєднання інгібування переносника серотоніну (SERT) з дією на один або більш рецепторів серотоніну може бути сприятливим. Повідомлялося, що комбінація піндололу, який є частковим агоністом 5-HT<sub>1A</sub>, з інгібітором зворотного захоплення серотоніну забезпечує швидкий початок дії [Psych. Res., 125, 81-86, 2004]. Це могло б забезпечити швидший початок дії підвищених рівнів серотоніну в клінічних умовах і посилення або потенціювання

20 терапевтичної дії інгібітору зворотного захоплення серотоніну.

Захворювання, пов'язані з ЦНС, такі як, наприклад, депресія, тривога і шизофренія, часто виникають спільно з іншими розладами або дисфункціями, такими як когнітивні дефіцити або порушення [Scand J. Psych., 43, 239-251, 2002; Am. J. Psych., 158, 1722-1725, 2001].

Передбачається, що декілька нейромедiatorів беруть участь в нейронних явищах, регулюючих пізнавальну здатність. Зокрема, холінергічна система грає помітну роль в пізнавальній здатності, і, таким чином, сполуки, що впливають на холінергічну систему, потенційно можуть використовуватися для лікування порушення когнітивної функції. Відомо, що

30 сполуки, які викликають активність рецептора 5-HT<sub>1A</sub> і/або рецептора 5-HT<sub>3</sub>, впливають на холінергічну систему, і вони можуть бути, по суті, придатними для лікування порушення когнітивної функції.

Отже, можна було б очікувати, що сполука, яка викликає активність рецептора 5-HT<sub>1A</sub> і/або 5-HT<sub>3</sub>, буде корисною при лікуванні порушення когнітивної функції. Сполука, яка, крім того, також викликає активність SERT, була б особливо корисною для лікування порушення когнітивної функції у пацієнтів, страждаючих захворюваннями, лікуванню яких може сприяти (більш швидко) збільшення рівнів серотоніну.

35

В опублікованій міжнародній заявці WO 03/029232 описаний ряд сполук, включаючи 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин (приклад 1e), що мають активність інгібування зворотного захоплення серотоніну.

40

У міжнародній заявці WO 2007/144005, яка опублікована після дати пріоритету цієї заявки, вказано, що 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин також є антагоністом 5-HT<sub>3</sub> і частковим агоністом 5-HT<sub>1A</sub>.

Суть винаходу

45 Винахідниками цього винаходу несподівано було виявлено, що 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин виявляє поєднання інгібування SERT, антагонізму до 5-HT<sub>3</sub> і агонізму щодо 5-HT<sub>1A</sub>. Відповідно, цей винахід передбачає спосіб лікування захворювань, який включає введення терапевтично ефективної кількості 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину або його фармацевтично прийнятної солі пацієнтові, що потребує цього.

50

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до застосування 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину або його фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювань.

У одному варіанті здійснення цим винаходом пропонується 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин або його фармацевтично прийнятна сіль для використання при лікуванні захворювань.

55

Стислий опис ілюстративних матеріалів

Фіг. 1: XRPD (рентгенівська порошкова дифрактограма) кристалічної основи.

Фіг. 2: XRPD альфа-форми гідроброміду.

60 Фіг. 3: XRPD бета-форми гідроброміду.

Фіг. 4: XRPD гамма-форми гідроброміду.

Фіг. 5: XRPD напівгідрату гідроброміду.

Фіг. 6: зміна в оцінці щодо п.4 (раннє безсоння) за шкалою HAM-D для плацебо, 5 мг і 10 мг сполуки I (солі HBr) протягом 6 тижнів. У кожній групі було приблизно 100 пацієнтів.

5 Фіг. 7: зміна в оцінці щодо п.5 (середнє безсоння) за шкалою HAM-D для плацебо, 5 мг і 10 мг сполуки I (солі HBr) протягом 6 тижнів. У кожній групі було приблизно 100 пацієнтів.

Фіг. 8: зміна в оцінці щодо п.6 (пізнє безсоння) за шкалою HAM-D для плацебо, 5 мг і 10 мг сполуки I (солі HBr) протягом 6 тижнів. У кожній групі було приблизно 100 пацієнтів.

10 Фіг. 9: дія сполуки I в тесті з інтрадермальним введенням формаліну. По осі "x" показана кількість введеної сполуки; по осі "y" показаний час (сек.), витрачений на зализування лапи.

Фіг. 9a: реакція в період 0-5 хвилин; фіг. 9b: реакція в період 20-30 хвилин.

Фіг. 10a: позаклітинні рівні ацетилхоліну в префронтальній корі у щурів, що вільно рухаються, після введення гідроброміду 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]-піперазину.

15 Фіг. 10b: позаклітинні рівні ацетилхоліну у вентральному гіпокампі у щурів, що вільно рухаються, після введення гідроброміду 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]-піперазину.

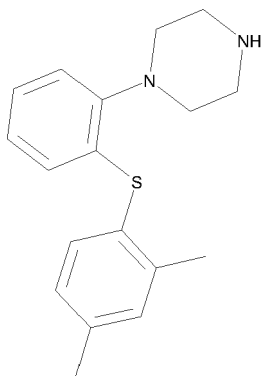
Фіг. 11: дія гідроброміду 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину на формування ситуативної умовно-рефлекторної реакції страху у щурів Sprague-Dawley при введенні за 60 хвилин перед навчанням (виробленням рефлексу). Поведінку у вигляді завмирання оцінювали в балах протягом 58-секундного періоду звикання перед електричним ударом по лапах - US (безумовний стимул) (навчання перед електричним ударом по лапах) {білі стовпці). Поведінку у вигляді завмирання оцінювали через 24 години після тренінгу (тест на утримування придбаної поведінки) (чорні стовпці).

20 Фіг. 12: дія гідроброміду 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину на формування ситуативної умовно-рефлекторної реакції страху у щурів Sprague-Dawley при введенні за 1 годину до тесту на утримування придбаної поведінки. Поведінку у вигляді завмирання оцінювали в балах протягом 58-секундного періоду звикання перед електричним ударом по лапах -US (навчання) {білі стовпці). Поведінку у вигляді завмирання вимірювали через 24 години після тренінгу (тест на утримування придбаної поведінки) (чорні стовпці).

30 Фіг. 13: дія гідроброміду 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину на формування ситуативної умовно-рефлекторної реакції страху у щурів Sprague-Dawley при введенні відразу після навчання. Поведінку у вигляді завмирання оцінювали в балах протягом 58-секундного періоду звикання перед електричним ударом по лапах - US (навчання перед електричним ударом по лапах) {білі стовпці). Поведінку у вигляді завмирання вимірювали через 24 години після тренінгу (тест на утримування придбаної поведінки) (чорні стовпці).

35 Докладний опис винаходу

Винахід відноситься до застосування сполуки I, тобто 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину, структура якого являє собою



40

і його фармацевтично прийнятних солей.

У одному варіанті здійснення вказаними фармацевтично прийнятними солями є кислотно-адитивні солі кислот, які є нетоксичними. Вказані солі включають солі, одержані з органічних кислот, таких як малеїнова, фумарова, бензойна, аскорбінова, бурштинова, щавлева, біс-метиленсаліцилова, метансульфонова, етандисульфонова, оцтова, пропіонова, винна, саліцилова, лимонна, глюконова, молочна, яблучна, мигдальна, корична, цитраконова, аспарагінова, стеаринова, пальмітинова, ітаконова, гліколева, п-амінобензойна, глутамінова, бензолсульфонова, теофіліноцтова кислоти, а також 8-галогентеофіліни, наприклад, 8-бромтеофілін. Вказані солі можуть бути одержані з неорганічних кислот, таких як

45

хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана, сульфамінова, фосфорна і азотна кислоти. Зокрема, вказуються солі, одержані з метансульфонової кислоти, яблучної кислоти, фумарової кислоти, мезо-винної кислоти, (+)-винної кислоти, (-)-винної кислоти, хлористоводневої кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти і азотної кислоти. Особливо слід вказати бромистоводневі солі.

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до застосування описаної сполуки I, за умови, що вказана сполука не є вільною основою 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)-феніл]піперазину в некристалічній формі.

Пацієнти і медичні працівники часто віддають перевагу пероральним лікарським формам і, зокрема, пігулкам, зважаючи на легкість введення і, отже, краще додержання призначеного лікування. Для пігулок переважно, щоб активні інгредієнти були кристалічними. У одному варіанті здійснення винахід відноситься до застосування сполук, які є кристалічними. Кристалічність сполук, що застосовуються в цьому винаході, підтверджується рентгенівськими порошковими дифрактограмами (XRPD), показаними на фіг. 1-5. У WO 2007/144005 описані величини відбиття на XRPD інших солей, використовуваних в цьому винаході. У наданій нижче таблиці зведені основні XRPD, що відображують кристалічність деяких сполук, використовуваних в цьому винаході.

Вибрані положення рентгенівських піків ( $^{\circ}2\theta$ ). Усі величини  $\pm 0,1^{\circ}$

Кристалічна основа	11,10	16,88	17,42	22,23
-гідробромід ( $\alpha$ )	5,85	9,30	17,49	18,58
-гідробромід ( $\beta$ )	6,89	9,73	13,78	14,62
-гідробромід ( $\gamma$ )	11,82	16,01	17,22	18,84
-гідробромід (гідрат)	10,69	11,66	15,40	17,86

У одному варіанті здійснення кристалами, використовуваними в цьому винаході, є сольвати, тобто кристали, де молекули розчинника утворюють частину кристалічної структури. Сольват може бути утворений з водою, і в цьому випадку сольвати часто іменуються гідратами. Альтернативно, сольвати можуть бути утворені з іншими розчинниками, такими як, наприклад, етанол, ацетон або етилацетат. Точна кількість сольвату часто залежить від умов. Наприклад, гідрати зазвичай втрачають воду у міру збільшення температури або у міру зменшення відносної вологості.

У одному варіанті здійснення сполуки цього винаходу є несольватованими кристалами.

Деякі сполуки є гігроскопічними, тобто вони абсорбують воду при дії на них вологості. Гігроскопічність в цілому розглядається як небажана властивість для сполук, які мають бути представлені у фармацевтичній препаративній формі, зокрема, в сухій препаративній формі, такий як пігулки. У одному варіанті здійснення цим винаходом пропонуються кристали з низькою гігроскопічністю. Для пероральних лікарських форм з використанням кристалічних активних інгредієнтів також сприятливо, якщо вказані кристали точно визначені. У цьому контексті термін "точно визначені", зокрема, означає, що стехіометрія точно визначена, тобто що співвідношення між іонами, утворюючими сіль, представляє співвідношення між невеликими цілими числами, таке як 1:1, 1:2, 2:1, 1:1:1 і тощо. У одному варіанті здійснення сполуки цього винаходу є точно визначеними кристалами.

Кристалічні сполуки, що використовуються в цьому винаході, можуть існувати в більш ніж одній формі, тобто вони можуть існувати в поліморфних формах. Поліморфні форми існують, якщо сполука може кристалізуватися в більш ніж одній формі. Цей винахід призначений для включення всіх таких поліморфних форм або у вигляді чистих сполук, або у вигляді їх сумішей.

У одному варіанті здійснення в цьому винаході використовують сполуки в очищеній формі. Термін "очищена форма" призначений для вказівки на те, що сполука по суті не містить інших сполук або інших форм тієї ж сполуки, що може мати місце.

Як підтверджено, наприклад, фіг. 2-5, сполуки, що використовуються в цьому винаході, в даному випадку - гідробромідна сіль, можуть існувати в декількох формах, тобто бути поліморфними. Поліморфні форми мають різні властивості, та, як показано в прикладі 2, бета-форма гідробромідної солі є стійкішою, як продемонстровано визначеною за допомогою DSC (диференціальної сканувальної калориметрії) більш високою температурою плавлення і більш низькою розчинністю. Крім того, бета-форма має привабливе поєднання низької гігроскопічності і розчинності, що робить цю сполуку особливо відповідною стосовно виготовлення пігулок. Отже, в одному варіанті здійснення цим винаходом передбачається застосування гідроброміду 1-[2-(2,4-диметилфеніл-сульфаніл)феніл]піперазину з відбиттями на XRPD при приблизно 6,89,

9,73, 13,78 і 14,62 ( $^{\circ}2\theta$ ) і, зокрема, з XRPD, як показано на фіг. 3.

Розчинність активного інгредієнта також має значення для вибору лікарської форми, оскільки вона може безпосередньо впливати на біодоступність. Для пероральних лікарських форм в цілому вважається, що більш висока розчинність активного інгредієнта є корисною, оскільки вона збільшує біодоступність.

Як показано в прикладі 1, сполуки, використовувані в цьому винаході, є сильними інгібіторами переносника серотоніну людини, тобто вони інгібують зворотне захоплення серотоніну. Крім того, ці сполуки є сильними антагоністами рецептора 5-HT<sub>3</sub> миші, щура, морської свинки і собаки. Було виявлено, що на рецепторі 5-HT<sub>3</sub> людини, клонованому в ооцити, ці сполуки є антагоністами при низьких концентраціях (IC<sub>50</sub> складає приблизно 20 нМ), тоді як при вищих концентраціях ці сполуки демонструють агоністичні властивості (ED<sub>50</sub>=2,1 мкМ). Подальше застосування сполук цього винаходу у високій концентрації не демонструє будь-якої агоністичної реакції, яка могла б бути викликана швидкою десенсибілізацією або безпосереднім антагонізмом *in vitro*. Таким чином, в низьких концентраціях сполуки цього винаходу демонструють виражений антагонізм відносно рецептора 5-HT<sub>3</sub> людини, як це спостерігається відносно рецептора 5-HT<sub>3</sub> інших видів. Ці дані також показують, що сполуки, використовувані в цьому винаході, є агоністами рецептора 5-HT<sub>1A</sub> з величиною K<sub>i</sub> 15 нМ і 96% ендегенною активністю (або ефективністю). У WO 2007/144005 описані дещо інші величини. Проте вважається, що ця відмінність визначається ступенем і що вона не викликає фундаментальної зміни в сприйнятті сполуки.

Як вказано вище, є теоретичні причини для очікування того, що сполуки, що є агоністами 5-HT<sub>1A</sub> і/або антагоністами 5-HT<sub>3</sub>, будуть корисними при лікуванні когнітивних розладів, і це підтверджується клінічними доказами. Т. Sumiyoshi в *Am.J.Psych.*, 158, 1722-1725, 2001, повідомляє про дослідження, де пацієнти одержували типові антипсихотичні засоби, такі як галоперидол, сулприд і пімозид, усі з яких позбавлені активності відносно 5-HT<sub>1A</sub>, в комбінації з плацебо або тандоспіроном, який є агоністом 5-HT<sub>1A</sub>. У пацієнтів, що одержують тандоспірон на додаток до антипсихотичного засобу, виявилось поліпшення їх когнітивної функції, тоді як у пацієнтів, що одержували плацебо, цього не було. Аналогічно, нетипові антипсихотичні засоби, такі як клозапін, які також є агоністами 5-HT<sub>1A</sub>, підсилюють пізнавальну здатність у пацієнтів з шизофренією, тоді як типові антипсихотичні засоби, такі як галоперидол, які не мають активності у відношенні 5-HT<sub>1A</sub>, не забезпечують цього [Y. Chung, *Brain Res.*, 1023, 54-63, 2004]. У рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні у здорових чоловіків оцінка вербальної і просторової пам'яті і тривалої уваги продемонструвала, що антагоніст 5-HT<sub>3</sub>, алостерон, послаблював викликані скополаміном порушення вербальної і просторової пам'яті [Preston, *Recent Advances in the treatment of Neurodegenerative disorders and cognitive function*, 1994, (eds.) Racagni and Langer, Basel Karger, p. 89-93].

Як показано в прикладі 5, сполуки цього винаходу викликають збільшення позаклітинного рівня ацетилхоліну в префронтальній корі і вентральному гіпокампі у щурів. Очікується, що ці доклінічні дані будуть переведені у клінічний ефект при лікуванні когнітивних порушень, порівняйте застосування інгібіторів ацетилхолінестерази при лікуванні когнітивних порушень, наприклад, при хворобі Альцгеймера. Додаткове підтвердження цієї точки зору можна знайти в прикладі 6, де дані показують, що сполуки цього винаходу підсилюють ситуативну пам'ять у щурів. В цілому, фармакологічний профіль сполук цього винаходу у поєднанні з впливом на рівні ацетилхоліну і пам'ять у щурів переконливо свідчить про те, що сполуки, використовувані в цьому винаході, є корисними при лікуванні когнітивного порушення або при лікуванні захворювань, при яких пацієнт також страждає когнітивним порушенням.

Когнітивне порушення відноситься до класичних ознак депресії, такої як, наприклад, великий депресивний розлад. Когнітивні розлади можуть бути в деякій мірі вторинними щодо депресії в тому сенсі, що поліпшення депресивного стану також приведе до зменшення когнітивного порушення. Проте є також ясний доказ того, що когнітивні розлади зазвичай не залежать від депресії. Наприклад, дослідження показали стійке когнітивне порушення після лікування депресії [J.Nervous Mental Disease, 185, 748-754, 1997]. Крім того, різна дія антидепресантів на депресію і когнітивні розлади дає додаткове підтвердження розумінню того, що депресія і когнітивний розлад є незалежними, хоча і часто супутніми патологічними станами. Хоча лікарські препарати серотоніну і норадреналіну забезпечують порівнянне полегшення симптомів депресії, деякі дослідження показали, що модуляція норадренергічної системи не покращує когнітивні функції в такому ж ступені, як модуляція серотоніну [Brain Res. Bull., 58, 345-350, 2002; Hum Psychopharmacol, 8, 41-47, 1993].

Когнітивні функції часто порушені у пацієнтів із шизофренією і можуть складати частину, так званих, негативних симптомів шизофренії. Когнітивні функції також порушені у пацієнтів з

ADHD.

Когнітивні розлади або когнітивне порушення включають зниження когнітивних функцій або когнітивних доменів, наприклад, порушення робочої пам'яті, уваги і розвиток безсоння, зниження вербального навчання і пам'яті, погіршення зорового навчання і пам'яті, зниження обґрунтування рішень і труднощі розв'язання проблем, наприклад, виконавчої функції, швидкості обробки інформації і/або соціального пізнання. Зокрема, когнітивні розлади або когнітивне порушення можуть указувати на недоліки уваги, дезорганізоване мислення, уповільнене мислення, утруднення розуміння, погану концентрацію, порушення розв'язання задач, погану пам'ять, труднощі виразу думок і/або труднощі при інтеграції думок, відчуттів і поведінки або труднощі в пригніченні нерелевантних думок. Терміни "когнітивні розлади" і "когнітивне порушення" призначені для вказівки одного й того ж і використовуються взаємозамінним чином.

Дані, представлені в прикладі 4, показують, що сполука I є корисною при лікуванні болю і що вона може навіть надавати безпечний вплив; додаткові дослідження на експериментальній моделі невропатичного болю на тваринах підтверджують це спостереження. Отже, сполука I може бути корисною при лікуванні болю і афективних розладів або розладів настрою, таких як депресія і тривога, пов'язані з болем, і, зокрема, хронічного болю. Хронічний біль включає такі умови, як фантомний біль в кінцівках, невропатичний біль, діабетична невропатія, постгерпетична невралгія (PHN), синдром каналу зап'ястка (CTS), синдром передплеснового тунелю, защемлення ліктьового нерва, спінальна компресія, невропатія, викликана ВІЛ, синдром складного регіонального болю (CPRS), тригемінальна невралгія/невралгія трійчастого нерва/хворобливий тик, хірургічне втручання (наприклад, післяопераційні анальгетики), діабетична васкулопатія, капілярний опір або діабетичні симптоми, пов'язані з інсулітом, біль, пов'язаний із стенокардією, біль, пов'язаний з менструацією, біль, викликаний раком, зубний біль, головний біль, мігрень, головний біль, викликаний напруженням, невралгія трійчастого нерва, синдром скронево-нижньощелепного суглоба, м'язово-фасціальний біль при м'язовому пошкодженні, синдром фіброміалгії, біль в кістках і суглобах (остеоартрит), ревматоїдний артрит, ревматоїдний артрит і набряк в результаті травми, пов'язаної з опіками, розтягненнями або переломом кісток, біль унаслідок остеоартриту, остеопорозу, кісткових метастазів або за невідомих причин, подагра, фіброзит, м'язово-фасціальний біль, синдроми торакального вихідного отвору, біль у верхньому відділі спини або біль в поперековій ділянці (де біль в поперековій ділянці виникає в результаті системного, регіонального або первинного захворювання спинного мозку (радикулопатія)), тазовий біль, серцевий біль в грудній клітці, несерцевий біль в грудній клітці, біль, пов'язаний з пошкодженням спинного мозку (SCI), центральний біль після інсульту, ракова невропатія, біль при СНІДі, біль при серповидноклітинній анемії, різкий і геріатричний біль.

Сполуку I було випробувано в клінічних дослідженнях з використанням шкали HAM-D (шкали Гамільтона для оцінки депресії) як засобу для встановлення клінічного результату. Шкалу HAM-D можна використовувати для оцінки тяжкості депресії у пацієнтів за допомогою анкети з 24 пунктів. Пункти 4, 5 і 6 цієї шкали відносяться до того, який сон у пацієнта, тобто чи легко він засинає (раннє безсоння), чи прокидається пацієнт протягом ночі (середнє безсоння) і чи прокидається пацієнт рано вранці (пізнє безсоння). Сполуки випробовували в добовій дозі 5 і 10 мг порівняно з плацебо приблизно зі 100 пацієнтами на групу. Дані на фіг. 6-8 ясно показують, що сполука I забезпечує значне і залежне від дози поліпшення картини сну, яке перевершує поліпшення, що забезпечується плацебо. Добре відомо, що розлади сну є загальним побічним ефектом більшості антидепресантів. Повідомляється, що певні SSRI і сполуки, які інгібують переносник норадреналіну, викликають проблеми з початком і підтримкою сну, і часто також наголошуються проблеми, пов'язані з безсонням [Int. Clin. Psychopharm., 21 (suppl 1), S25-S29, 2006]. За іншими повідомленнями, такі сполуки викликають сон з пригніченим REM (швидким рухом очей), збільшену латентність сну, менш ефективний сон, почастищення нічних пробуджень і фрагментацію сну [Hum. Psychopharm. Clin. Exp., 20, 533-559, 2005]. Тому дивовижним результатом є те, що введення сполуки I не пов'язано з несприятливими впливами на сон, але насправді забезпечує поліпшення картини сну. Отже, сполука, використовувана в цьому винаході, може бути корисною при лікуванні розладів сну, таких як труднощі при засипанні, часті нічні пробудження і ранні ранкові пробудження.

Вказане вище клінічне випробування також виявило несприятливі впливи на статеву функцію, відмічені пацієнтами. У таблиці нижче показано число пацієнтів, що відзначають певні типи побічних ефектів, пов'язаних із статевою функцією.

Відмічений побічний ефект	Плацебо	5 мг	10 мг
Аноргазмія	0	0	0
Затримка еякуляції	0	0	0
Еректильна дисфункція	0	0	0
Знижене лібідо	0	1	1
Аномальний оргазм	2	0	0
Втрата лібідо	0	1	0
Знижене відчуття при оргазмі	0	0	0

Добре відомо, що лікування антидепресантами в цілому і SSRI зокрема може бути пов'язано із статевою дисфункцією, яка часто приводить до припинення лікування. До 30-70% пацієнтів, 5  
приймаючих SSRI, відзначають знижену статеву функцію [J.Clin.Psych., 66, 844-848, 2005], причому порушення включають знижене лібідо, затриманий, знижений або відсутній оргазм, знижене сексуальне збудження і еректильну дисфункцію. Таким чином, наведені вище результати, які показують, що несприятливий вплив на статеву функцію сполуки I аналогічний впливу плацебо, є, отже, набагато кращими, ніж слід було б зазвичай очікувати від 10  
антидепресанту і, зокрема, SSRI. Сполуки, використовувані в цьому винаході, можуть бути корисними при лікуванні статевих дисфункцій, таких як аноргазмія, затримка еякуляції, еректильна дисфункція, знижене лібідо, аномальний оргазм, втрата лібідо або знижене оргазмічне відчуття.

Побічні ефекти, які переривають сон і сексуальну активність, можуть з великими 15  
труднощами вважатися прийнятними для пацієнтів, зокрема, протягом тривалого терміну, не говорячи вже про хронічне лікування, і вони можуть викликати припинення лікування за ініціативою пацієнтів. Відсутність цих несприятливих побічних ефектів в способах лікування, що включають введення сполуки I, робить сполуку I особливо придатною при лікувальних 20  
втручаннях протягом тривалого періоду часу, таких як, наприклад, запобігання рецидиву депресії.

Сприятливі впливи на картину сну, забезпечувані сполукою I, роблять особливо привабливим застосування сполуки I, як описано в цій заявці, при лікуванні пацієнтів, що вже 25  
мають проблеми зі сном або страждаючих розладом сну, або у пацієнтів з розладами статевої функції.

Сполуки, використовувані в цьому винаході, можуть також бути корисними як друга лінія 25  
лікування для пацієнтів, які не можуть використовувати інші лікарські засоби, такі як інші антидепресанти, наприклад, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI), селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (NRI), інгібітори зворотного захоплення норадреналіну/серотоніну (SNRI) або трициклічні засоби (TCA), із-за несприятливих 30  
явищ, пов'язаних із розладами сну і статевої функції. У цьому варіанті здійснення пацієнти, що підлягають лікуванню, одержували інше медикаментозне лікування (або ще одержують його), причому це медикаментозне лікування було припинене або зменшене (або має бути припинене або зменшене) із-за несприятливих явищ, пов'язаних із розладами сну і статевої функції. Зазвичай пацієнт страждає розладами настрою, такими як депресія і тривога, зловживаннями 35  
(алкоголем, наркотиками тощо) або розладами, пов'язаними з хронічним болем.

Унікальний фармакологічний профіль сполуки I у поєднанні з несподівано сприятливим профілем безпеки робить сполуку I корисною при лікуванні, наприклад, розладу циркадного ритму, розладів сну, порушень дихання під час сну; синдрому гіпноное (різкого зменшення частоти та глибини дихання); болі в черевній порожнині; депресії, зокрема, важкої депресії; 40  
дистимічного розладу; циклотимії; виснажливої депресії; атипової депресії; розладу настрою, пов'язаного з генералізованим медичним розладом; розладу настрою, викликаного хімічними речовинами; рецидивної депресії, одиночних епізодів депресії; депресії у дітей; депресії після інсульту; дисфоричного розладу перед, під час або після менопаузи; сезонного афективного розладу (SAD); агресії і ажитації при деменції, такої як хвороба Альцгеймера; компульсивних 45  
розладів і розладів спектру уваги при ADHD, аутизмі і синдромі Аспергера; лейкаріозу; захворювання дрібних судин; депресії, пов'язаної з різними видами зловживань, дратівливості, ворожості, розладами сну, втомою, хворобою Хантінгтона, розсіяним склерозом, тривогою (тривожною депресією) і болем, зокрема, болем в шлунково-кишковому тракті, таким як синдром роздратованої кишки (IBS); генералізованого тривожного розладу, пов'язаного з болем; 50  
захворювання з порушенням контролю імпульсивності; переміжного "вибухового" розладу; клептоманії; піроманії; патологічної азартності; трихотилломанії (патологічного потягу смикати власне волосся); негативних симптомів шизофренії; легкого когнітивного порушення; судинної



деменції; когнітивного порушення, пов'язаного з синдромом Дауна, мутаціями гена *trh*, ADHD, епілепсією, травматичним пошкодженням мозку або синдромом Аспергера; компульсивного розладу і розладу спектру уваги при ADHD, синдромі Аспергера і аутизмі; агресії і ажитації при деменції і хворобі Альцгеймера; синдрому хронічної втоми; розладу, пов'язаного із стресом; гострого стресу; "вигорання"; стійкості до інсуліну, пов'язаної з підвищеною активністю осі НРА (гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози); розладу, пов'язаного із споживанням їжі, такого як ожиріння, непомірне споживання їжі, анорексія і невротична булімія; розладу поведінки; поведінкових порушень; поведінкових порушень, пов'язаних з деменцією; страху перед польотами; страху перед ліфтами; страху перед маленькими приміщеннями і амбліопії (послаблення зору). Лікування цих захворювань введенням сполуки I особливо корисно і сприятливо, оскільки, як очікується, вона не викликає побічних ефектів, пов'язаних з порушенням статевої функції і сну, і оскільки також очікується дія на когнітивне порушення, яке пов'язане з багатьма з вказаних вище захворювань.

У цьому контексті "важка депресія" є депресією, при якій бальна оцінка стану пацієнта перевищує 30, наприклад, перевищує 32 або 35 за шкалою MADRS.

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до способу лікування захворювань, вибраних з порушення циркадного ритму; труднощів при засипанні; нічних пробуджень; ранніх ранкових пробуджень; порушень дихання під час сну; синдрому гіпноное (різкого зменшення частоти та глибини дихання); важкої депресії; дистимічного розладу; циклотимії; виснажливої депресії; атипової депресії; розладу настрою, пов'язаного з генералізованим медичним розладом; розладу настрою, викликаного хімічними речовинами; рецидивної депресії; одиночних епізодів депресії; депресії у дітей; депресії після інсульту; дисфоричного розладу перед, під час або після менопаузи; сезонного афективного розладу (SAD); агресії і ажитації при деменції або хворобі Альцгеймера; компульсивних розладів і розладів спектру уваги при ADHD, аутизмі або синдромі Аспергера; лейкоїозу, захворювання дрібних судин; депресії, пов'язаної з різними видами зловживань, дратівливістю, ворожістю, розладами сну, втомою, хворобою Хантінгтона, розсіяним склерозом, тривогою (тривожною депресією), болем, болем в шлунково-кишковому тракті або синдромом роздратованої кишки (IBS); генералізованого тривожного розладу, пов'язаного з болем; захворювання з порушенням контролю імпульсивності; переміжного "вибухового" розладу; клептоманії; піроманії; патологічної азартності; трихотилломанії (патологічного потягу смикати власне волосся); негативних симптомів шизофренії; легкого когнітивного порушення; судинної деменції; когнітивного порушення, пов'язаного з синдромом Дауна, мутаціями гена *trh*, ADHD, епілепсією, травматичним пошкодженням мозку або синдромом Аспергера; агресії і ажитації при деменції і хворобі Альцгеймера; синдрому хронічної втоми; розладу, пов'язаного із стресом; гострого стресу; стресу; "вигорання"; стійкості до інсуліну, пов'язаної з підвищеною активністю осі НРА; ожиріння; непомірного споживання їжі; анорексії; невротичної булімії; розладу поведінки; поведінкових порушень; поведінкових порушень, пов'язаних з деменцією; поведінкових порушень у осіб літнього віку; страху перед польотами; страху перед ліфтами; страху перед маленькими приміщеннями; амбліопії (послаблення зору); аноргазмії; затримки еякуляції; еректильної дисфункції; зниженого лібідо; аномального оргазму; втрати лібідо або зниженого оргазмічного відчуття, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки I пацієнтові, що потребує цього.

У одному варіанті здійснення у пацієнта, що підлягає лікуванню, діагностовано захворювання, з приводу якого вказаний пацієнт одержує лікування.

У одному варіанті здійснення пацієнт, що підлягає лікуванню, раніше одержував медикаментозне лікування, наприклад, іншим антидепресантом, таким як, наприклад, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI), селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (NRI), інгібітори зворотного захоплення норадреналіну/серотоніну (SNRI) або трициклічні засоби (TCA), для лікування вказаного захворювання (або ще одержує таке лікування), причому це медикаментозне лікування було припинене або зменшене (або має бути припинено, або понижено) із-за несприятливих явищ, пов'язаних з розладами сну або статевої функції. У цьому варіанті здійснення сполуки, використовувані в цьому винаході, вводять як засіб лікування другої лінії.

Використовуваний в цьому описі термін "терапевтично ефективна кількість" сполуки означає кількість, достатню для лікування, полегшення або часткового припинення клінічних проявів даного захворювання і його ускладнень при терапевтичному втручанні, що включає введення вказаної сполуки. Кількість, адекватна для здійснення цього, визначається як "терапевтично ефективна кількість". Ефективна кількість для кожної мети залежатиме від тяжкості захворювання або пошкодження, а також маси і загального стану індивідуума. Слід розуміти,

що визначення доцільної дози може бути досягнуте з використанням звичайного експериментування, побудовою матриці величин і тестуванням різних точок цієї матриці, що відповідає звичайним навикам підготовленого лікаря.

Використовуваний в цьому описі термін "лікування" і "лікувати" означає ведення і догляд за пацієнтом з метою боротьби із станом, таким як захворювання або розлад. Термін призначений для включення повного спектру способів лікування з приводу даного стану, яким страждає пацієнт, таких як введення активної сполуки для полегшення симптомів або ускладнень, для затримки прогресу захворювання, розладу або стану, для ослаблення або полегшення симптомів і ускладнень і/або для лікування або усунення захворювання, розладу або стану, а також для запобігання стану, де запобігання слід розуміти як ведення і догляд за пацієнтом з метою боротьби із захворюванням, розладом або станом, і воно включає введення активних сполук для запобігання початку симптомів або ускладнень. Проте, профілактичне (превентивне) і терапевтичне (таке, що виліковує) лікування являють собою два окремі аспекти винаходу. Пацієнтом, що потребує лікування, переважно є ссавець, зокрема, людина.

Звичайне лікування за цим винаходом включає щоденне введення сполук цього винаходу. Це може включати введення один раз на добу, або введення двічі на добу, або навіть частіше.

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до застосування сполуки I для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювань, вибраних з порушення циркадного ритму; труднощів при засипанні; нічних пробуджень; ранніх ранкових пробуджень; порушень дихання під час сну; синдрому гіпноное (різкого зменшення частоти та глибини дихання); важкої депресії; дистимічного розладу; циклотимії; виснажливої депресії; атипової депресії; розладу настрою, пов'язаного з генералізованим медичним розладом; розладу настрою, викликаного хімічними речовинами; рецидивної депресії; одиночних епізодів депресії; депресії у дітей; депресії після інсульту; дисфоричного розладу перед, під час або після менопаузи; сезонного афективного розладу (SAD); агресії і ажитації при деменції або хворобі Альцгеймера; компульсивних розладів і розладів спектру уваги при ADHD, аутизмі або синдромі Аспергера; лейкоїозу; захворювання дрібних судин; депресії, пов'язаної з різними видами зловживань, дратівливості, ворожості, розладами сну, втому, хворобою Хантінгтона, розсіяним склерозом, тривогою (тривожною депресією), болем, болем в шлунково-кишковому тракті або синдромом роздратованої кишки (IBS); генералізованого тривожного розладу, пов'язаного з болем; захворювання з порушенням контролю імпульсивності; переміжного "вибухового" розладу; клептоманії; піроманії; патологічної азартності; трихотилломанії (патологічного потягу смикати власне волосся); негативних симптомів шизофренії; легкого когнітивного порушення; судинної деменції; когнітивного порушення, пов'язаного з синдромом Дауна, мутаціями гена *trh*, ADHD, епілепсією, травматичним пошкодженням мозку або синдромом Аспергера; агресії і ажитації при деменції і хворобі Альцгеймера; синдрому хронічної втоми; розладу, пов'язаного із стресом; гострого стресу; стресу; "вигорання"; стійкості до інсуліну, пов'язаної з підвищеною активністю осі НРА; ожиріння; непомірного споживання їжі; анорексії; невротичної булімії; розладу поведінки; поведінкових порушень; поведінкових порушень, пов'язаних з деменцією; поведінкових порушень у осіб літнього віку; страху перед польотами; страху перед ліфтами; страху перед маленькими приміщеннями; амбліопії (послаблення зору); аноргазмії; затримки еякуляції; еректильної дисфункції; зниженого лібідо; аномального оргазму; втрати лібідо або зниженого оргазмічного відчуття. У одному варіанті здійснення лікарський засіб призначений для застосування до пацієнта, який раніше одержував (або ще одержує) лікування іншим лікарським засобом, таким як інший антидепресант, такий як, наприклад, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI), селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (NRI), інгібітори зворотного захоплення норадреналіну/серотоніну (SNRI) або трициклічні засоби (TCA), для лікування вказаного захворювання, причому це медикаментозне лікування було припинене або зменшене (або має бути припинене або зменшене) із-за побічних явищ, пов'язаних з розладами сну або статеві функції.

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки I для використання при лікуванні захворювань, вибраних з порушення циркадного ритму; труднощів при засипанні; нічних пробуджень; ранніх ранкових пробуджень; порушень дихання під час сну; синдрому гіпноное (різкого зменшення частоти та глибини дихання); важкої депресії; дистимічного розладу; циклотимії; виснажливої депресії; атипової депресії; розладу настрою, пов'язаного з генералізованим медичним розладом; розладу настрою, викликаного хімічними речовинами; рецидивної депресії; одиночних епізодів депресії; депресії у дітей; депресії після інсульту; дисфоричного розладу перед, під час або після менопаузи; сезонного афективного розладу (SAD); агресії і ажитації при деменції або хворобі Альцгеймера; компульсивних розладів і розладів спектру уваги при ADHD, аутизмі або синдромі Аспергера; лейкоїозу; захворювання

дрібних судин; депресії, пов'язаної з різними видами зловживань, дратівливістю, ворожістю, розладами сну, втомою, хворобою Хантінгтона, розсіяним склерозом, тривогою (тривожною депресією), болем, болем в шлунково-кишковому тракті або синдромом роздратованої кишки (IBS); генералізованого тривожного розладу, пов'язаного з болем; захворювання з порушенням контролю імпульсивності; переміжного "вибухового" розладу; клептоманії; піроманії; патологічної азартності; трихотилломанії (патологічного потягу смикати власне волосся); негативних симптомів шизофренії; легкого когнітивного порушення; судинної деменції; когнітивного порушення, пов'язаного з синдромом Дауна, мутаціями гена *tph*, ADHD, епілепсією, травматичним пошкодженням мозку або синдромом Аспергера; агресії і ажитації при деменції і хворобі Альцгеймера; синдрому хронічної втоми; розладу, пов'язаного із стресом; гострого стресу; стресу; "вигорання"; стійкості до інсуліну, пов'язаної з підвищеною активністю осі HPA; ожиріння; непомірного споживання їжі; анорексії; невротичної булімії; розладу поведінки; поведінкових порушень; поведінкових порушень, пов'язаних з деменцією; поведінкових порушень у осіб літнього віку; страху перед польотами; страху перед ліфтами; страху перед маленькими приміщеннями; амбліопії (послаблення зору); аноргазмії; затримки еякуляції; еректильної дисфункції; зниженого лібідо; аномального оргазму; втрати лібідо або зниженого оргазмічного відчуття. У одному варіанті здійснення сполуку I призначено для застосування до пацієнта, який раніше одержував (або ще одержує) лікування іншим лікарським засобом, таким як інший антидепресант, такий як, наприклад, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI), селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (NRI), інгібітори зворотного захоплення норадреналіну/серотоніну (SNRI) або трициклічні засоби (TCA), для лікування вказаного захворювання, причому це медикаментозне лікування було припинене або зменшене (або має бути припинене або зменшене) із-за побічних несприятливих явищ, пов'язаних з розладами сну або статевої функції.

Сполуку I зручно презентувати у фармацевтичній композиції, яка може бути одержана за способами, зазвичай використовуваними в даній галузі. Зокрема, можна вказати пігулки, які можуть бути одержані змішуванням активного інгредієнта із звичайними ад'ювантами і/або розчинниками і подальшим пресуванням суміші в звичайній таблетувальній машині. Приклади ад'ювантів або розчинників включають: безводний гідрофосфат кальцію, PVP (полівінілпіролідон), сополімери PVP-VA (полівінілпіролідону-вінілацетату), мікрокристалічну целюлозу, натрієвий гліколят крохмалю, кукурудзяний крохмаль, маніт, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактозу, камеді тощо. Можуть бути використані будь-які інші ад'юванти або добавки, зазвичай використовувані для цих цілей, такі як барвники, ароматизатори, консерванти тощо, за умови, що вони сумісні з активними інгредієнтами.

Розчини для ін'єкцій можуть бути одержані розчиненням активного інгредієнта і можливих добавок в частині розчинника для ін'єкцій, переважно стерильній воді, доведенням розчину до бажаного об'єму, стерилізацією розчину і заливкою його у відповідні ампули або флакони. Можуть бути додані будь-які відповідні добавки, зазвичай використовувані в даній галузі, такі як агенти ізотонічності, консерванти, антиоксиданти тощо.

Фармацевтичні композиції, одержані відповідно до цього винаходу, можуть бути введені будь-яким відповідним шляхом, наприклад, перорально у формі пігулок, капсул, порошоків, сиропів тощо, або парентерально у формі розчинів для ін'єкцій. Для одержання таких композицій можна використовувати способи, добре відомі в даній галузі, і будь-які фармацевтично прийнятні носії, розчинники, ексципієнти або інші добавки, зазвичай використовувані в даній галузі.

Сполуку I можна вводити в стандартній лікарській формі, що містить вказану сполуку в кількості приблизно від 1 до 50 мг. Вважається, що верхня межа встановлюється залежністю активності щодо 5-HT<sub>3</sub> від концентрації. Загальна добова доза сполуки цього винаходу зазвичай знаходиться в діапазоні приблизно 1-20 мг, наприклад, приблизно від 1 до 10 мг, приблизно 5-10 мг, приблизно 10-20 мг або приблизно 10-15 мг. Зокрема, слід вказати добові дози 2,5, 5, 10, 15 або 20 мг.

Пігулки, що містять сполуку I, можуть бути одержані вологим гранулюванням. При використанні цього способу сухі тверді речовини (активні інгредієнти, наповнювач, зв'язувальний агент тощо) змішують і зволожують водою або іншим зволожувальним агентом (наприклад, спиртом), і із зволжених твердих речовин створюються агрегати або гранули. Формування вологої маси продовжується доти, поки не досягається бажаний однорідний розмір частинок, після чого гранульований продукт сушать. Сполуку I зазвичай змішують з моногідратом лактози, кукурудзяним крохмалем і коповідоном разом з водою в мішалці з високим зусиллям зсуву. Після утворення гранулятів ці грануляти можна просіяти через сито з відповідним розміром отворів сита і висушити. Одержані висушені грануляти потім змішують з

мікрокристалічною целюлозою, кроскармелозою натрію і стеаратом магнію, після чого пресують пігулки. Альтернативно, вологе гранулювання сполук цього винаходу може бути досягнуте використанням маніту, кукурудзяного крохмалю і коповідону, причому вказані грануляти змішують з мікрокристалічною целюлозою, натрієвим гліколятом крохмалю і стеаратом магнію перед пресуванням пігулок. Альтернативно, вологе гранулювання сполуки I може бути досягнуто використанням безводного гідрофосфату кальцію, кукурудзяного крохмалю і коповідону, причому вказані грануляти змішують з мікрокристалічною целюлозою, натрієвим гліколятом крохмалю (типу А), тальком і стеаратом магнію перед пресуванням пігулок. Коповідон є сополімером полівінілпіролідону-вінілацетату (PVP-VA).

У одному варіанті здійснення сполука I являє собою гідробромід, наприклад, в бета-формі, і відповідні пігулки можна пресувати, як вказано нижче (відсоткові долі вказані в % мас./мас.):

Сіль HBr	3-8%
Безводний гідрофосфат кальцію	35-45%
Кукурудзяний крохмаль	15-25%
Коповідон	2-6%
Мікрокристалічна целюлоза	20-30%
Натрієвий гліколят крохмалю	1-3%
Тальк	2-6%
Стеарат магнію	0,5-2%
Зокрема, пігулки можуть бути складені, як вказано нижче:	

Сіль HBr	приблизно 5%
Безводний гідрофосфат кальцію	приблизно 39%
Кукурудзяний крохмаль	приблизно 20%
Коповідон	приблизно 3%
Мікрокристалічна целюлоза	приблизно 25%
Натрієвий гліколят крохмалю	приблизно 3%
Тальк	приблизно 4%
Стеарат магнію	приблизно 1%

Пігулки з різними кількостями активної сполуки, такими, що відповідають, наприклад, 2,5, 5, 10, 20, 25, 30, 40, 50, 60 або 80 мг вільної основи, можуть бути одержані вибором належної кількості сполуки I в комбінації з відповідним розміром пігулки.

Сполуку I можна вводити або окремо, або в комбінації з іншою терапевтично активною сполукою, де ці дві сполуки можна вводити або одночасно, або послідовно. Приклади терапевтично активних сполук, які можна переважно комбінувати із сполукою I, включають седативні або снодійні засоби, такі як бензодіазепіни; протисудомні засоби, такі як ламотригін, вальпроєва кислота, топірамат, габапентин, карбамазепін; стабілізатори настрою, такі як літій; дофамінергічні лікарські засоби, такі як агоністи дофаміну і леводопа; лікарські засоби для лікування ADHD, такі як атомoksetин; психостимулятори, такі як модафініл, кетамін, метилфенідат і амфетамін; інші антидепресанти, такі як міртазапін, мінсерин і бупропріон; гормони, такі як Т3, естроген, DHEA (дегідроепіандростерон) і тестостерон; атипіві антипсихотичні засоби, такі як оланзапін і арипіпразол; типові антипсихотичні засоби, такі як галоперидол; лікарські засоби для лікування хвороби Альцгеймера, такі як інгібітори холінестерази і мемантин, фолат; S-аденозилметіонін; імуномодулятори, такі як інтерферони; опіати, такі як бупренорфіни; антагоністи рецептора 1 ангіотензину II (антагоністи AT1); інгібітори ACE (ацетилхолінестерази); статини; і альфа1-адренергічні антагоністи, такі як празозин.

Вільна основа сполуки I може бути одержана, як описано у WO 2003/029232 або WO 2007/144005. Солі, використовувані в цьому винаході, можуть бути одержані розчиненням вільної основи у відповідному розчиннику, додаванням відповідної кислоти з подальшим осадженням. Осадження може бути здійснене додаванням другого розчинника, і/або випаровуванням, і/або охолодженням. Альтернативно, вільна основа, використовувана в цьому винаході, може бути синтезована за реакцією, що каталізується паладієм, як описано в прикладах.

Всі посилання, включаючи публікації, патентні заявки і патенти, наведені в цьому описі, повністю включені в нього шляхом посилання і в такому ступені, неначебто кожне посилання було окремо і спеціально вказане як включене шляхом посилання і було б повністю викладене в цьому описі (у максимальному ступені, дозволеному законодавством), незалежно від будь-якого

окремо представлено включення конкретних документів в інші частини цього опису.

Застосування термінів з артиклями "a", "an" і "the" і аналогічних референтів в контексті опису цього винаходу повинно тлумачитися як таке, що включає як форму однини, так і форму множини, якщо інше не вказано в цьому описі або безсумнівно суперечить контексту.

Наприклад, фразу "ця сполука" слід розуміти як посилання на різні "сполуки" цього винаходу або на конкретно описаний аспект, якщо інше не вказано.

Якщо інше не вказано, всі точні величини, представлені в описі, є представниками відповідних приблизних величин (наприклад, якщо це необхідно, всі наведені точні величини щодо конкретного чинника або вимірювання можна розглядати як дані щодо відповідного приблизного вимірювання, модифіковані шляхом додавання слова "приблизно").

Передбачається, що в цьому описі винаходу опис будь-якого аспекту або аспекту цього винаходу, зроблений із застосуванням термінів, таких як "що містить", "що має", "що включає" щодо елементу або елементів, призначений для підтвердження аналогічного аспекту або аспекту цього винаходу, зробленого із застосуванням термінів "що складається з", "що в основному складається з" або "що по суті є" щодо даного конкретного елементу або елементів, якщо інше не вказано в даному описі або безсумнівно суперечить контексту (наприклад, композицію, описану в даному винаході, як таку, що містить конкретний елемент, слід розуміти також як опис композиції, що складається з даного елементу, якщо інше не вказано в даному описі або безсумнівно суперечить контексту).

Приклади

Аналітичні методи

Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР реєструють при 500,13 МГц на приладі Bruker Avance DRX500. Як розчинник використовують диметилсульфоксид (99,8%D), а як внутрішній еталонний стандарт використовують тетраметилсилан (TMS).

Температури плавлення вимірюють з використанням диференціальної сканувальної калориметрії (DSC). Устаткування являє собою TA-Instruments DSC-Q1000, відкалібрований на  $5^\circ/\text{хв.}$  для одержання температури плавлення у вигляді початкового значення. Приблизно 2 мг зразка нагрівають із швидкістю  $5^\circ/\text{хв.}$  в нещільно закритому контейнері в струмені азоту.

Термогравіметричний аналіз (TGA), використовуваний для оцінки вмісту розчинника/води у висушеному матеріалі, виконують з використанням приладів для термічного аналізу TGA-Q500. Зразок масою 1-10 мг нагрівають із швидкістю  $10^\circ/\text{хв.}$  у відкритому контейнері в струмені азоту.

Рентгенівські порошкові дифрактограми вимірюють на рентгенівському дифрактометрі PANalytical X'Pert PRO X-Ray Diffractometer з використанням випромінювання  $\text{CuK}_{\alpha 1}$ . Зразки вимірюють в режимі відбиття в  $2\theta$ -діапазоні  $5-40^\circ$ , використовуючи детектор X'celerator. Представлені величини відбиття є  $\pm 0,1$  ( $^\circ 2\theta$ ).

Приклад 1. Фармакологічна оцінка рецептора in vitro

Переносник серотоніну щура:  $\text{IC}_{50}$  5,3 нМ (блокада захоплення 5-HT).

Переносник серотоніну людини:  $\text{IC}_{50}$  5,4 нМ (блокада захоплення 5-HT).

Рецептор 5-HT<sub>1A</sub> людини:  $K_i$  15 нМ з агонізмом (ефективність або характерна активність 96%).

Рецептор 5-HT<sub>3</sub> щура:  $\text{IC}_{50}$  0,2 нМ (антагонізм при функціональному аналізі).

Рецептор 5-HT<sub>3A</sub> людини:  $\text{IC}_{50}$  приблизно 20 нМ (антагонізм при функціональному аналізі). При більш високій концентрації ця сполука виявляє агоністичну активність при  $\text{ED}_{50}$  (середній ефективній дозі) 2,1 мкМ. Сполука за цим винаходом також показала високу афінність до рецептора 5HT<sub>3</sub> людини в аналізі зв'язування in vitro ( $K_i$  4,5 нМ).

Приклад 2a. Одержання вільної основи сполуки 1

10 г гідроброміду 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину обробляли перемішаною сумішшю 100 мл 3 М NaOH і 100 мл етилацетату протягом 10 хвилин. Органічну фазу відокремлювали, промивали 100 мл 15%, за масою, NaCl (водн.), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи 7,7 г (98%) основи сполуки I у вигляді прозорої безбарвної оливи.

ЯМР відповідає структурі.

Приклад 2b. Одержання кристалічної основи сполуки I

3,0 г 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину у вигляді безбарвної оливи обробляли 70 мл ацетонітрилу і нагрівали при температурі кипіння із зворотним холодильником. Майже прозорий розчин фільтрували, і прозорий фільтрат спонтанно охолоджувався, після чого осадження починалося незабаром після фільтрування. Суміш перемішували при кімнатній температурі ( $22^\circ\text{C}$ ) протягом 2 годин і продукт виділяли фільтруванням і сушили у вакуумі ( $40^\circ\text{C}$ ) протягом ночі. Кристалічну основу виділяли у вигляді білої твердої речовини в кількості 2,7 г (90%). ЯМР відповідає структурі. Елементний аналіз: 72,40% C, 9,28% N, 7,58% H (теорія:

72,26% C, 9,36% N, 7,42% H).

Приклад 2с. Характеристика кристалічної основи сполуки I

Основа, одержана в прикладі 2b, є кристалічною (XRPD) - див. фіг. 1. Вона має точку плавлення ~117°C. Вона не гігроскопічна і має розчинність у воді 0,1 мг/мл.

5 Приклад 2d. Одержання альфа-форми гідроброміду сполуки I

2,0 г 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину розчиняли в 30 мл гарячого етилацетату і додавали 0,73 мл 48%, за масою, HBr (водн.). Це додавання викликало утворення густої суспензії, і додавали додаткові 10 мл етилацетату для забезпечення належного перемішування. Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Фільтруванням і сушкою у вакуумі (20°C) протягом ночі одержували 2,0 г продукту у вигляді білої твердої речовини (80%). ЯМР відповідає структурі. Елементний аналіз: 57,05% C, 7,18% N, 6,16% H (теорія для солі 1:1: 56,99% C, 7,39% N, 6,11% H).

Приклад 2е. Характеристика альфа-форми гідроброміду сполуки I.

15 Альфа-форма гідроброміду, одержана в прикладі 2d, є кристалічною (XRPD) – див. фіг. 2. Вона має температуру плавлення ~226°C. Вона абсорбує приблизно 0,3% води при дії високої відносної вологості і має розчинність у воді 2 мг/мл.

Приклад 2f. Одержання бета-форми гідроброміду сполуки I

20 49,5 г 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину у вигляді безбарвної оливи розчиняли в 500 мл етилацетату і додавали 18,5 мл 48%, за масою, HBr (водн.). Це додавання викликало утворення густої суспензії, яку перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Фільтруванням і сушкою у вакуумі (50°C) протягом ночі одержували продукт в кількості 29,6 г у вигляді білої твердої речовини (47%).

ЯМР відповідає структурі. Елементний аналіз: 56,86% C, 7,35% N, 6,24% H (теорія для солі 1:1: 56,99% C, 7,39% N, 6,11% H).

25 Приклад 2g. Характеристика бета-форми гідроброміду сполуки I

Бета-форма гідроброміду, одержана в прикладі 2f, є кристалічною (XRPD) - див. фіг. 3. Вона має температуру плавлення ~231°C. Вона абсорбує приблизно 0,6% води при дії високої відносної вологості і має розчинність у воді 1,2 мг/мл.

Приклад 2h. Одержання гамма-форми гідроброміду сполуки I

30 1 г гідроброміду 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину, одержаного в прикладі 2d, додавали до 20 мл води і нагрівали до 85°C. Розчин був майже прозорим. Додавання 1 краплі HBr робило його прозорим. HBr додавали доти, поки не помічали точку помутніння. Розчин охолоджували до кімнатної температури і сушили. ЯМР відповідає структурі. Елементний аналіз: 56,63% C, 7,18% N, 6,21% H (теорія для солі 1:1: 56,99% C, 7,39% N, 6,11% H).

Приклад 2i. Характеристика гамма-форми гідроброміду сполуки I

40 Гідробромід, одержаний в прикладі 2h, є кристалічним (XRPD) - див. фіг. 4. Крива, побудована за даними ДСК (DSC), показує деякі термічні явища приблизно при 100°C; ймовірно, зміну кристалічної форми. Потім він плавиться при приблизно 220°C. Він абсорбує приблизно 4,5% води при дії високої відносної вологості, а при відносній вологості 30% при кімнатній температурі абсорбується приблизно 2% води.

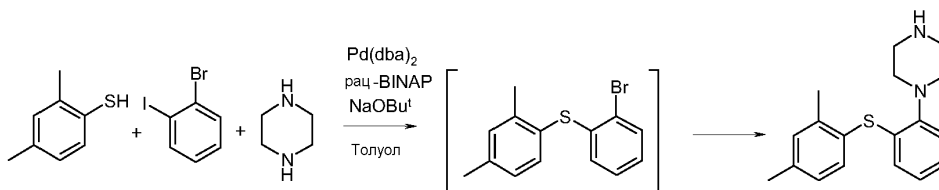
Приклад 2j. Одержання гідрату гідроброміду сполуки I

45 1,4 г 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину у вигляді оливи додавали до 20 мл води і нагрівали до 60°C. Величину pH доводили до 1, використовуючи 48% HBr. Розчин охолоджували до кімнатної температури і сушили. ЯМР відповідає структурі. Елементний аналіз: 55,21% C, 7,16% N, 6,34% H (теорія для напівгідрату солі 1:1: 55,68% C, 7,21% N, 6,23% H).

Приклад 2k. Характеристика напівгідрату гідроброміду сполуки I

50 Гідрат, одержаний в прикладі 2j, є кристалічним (XRPD) - див. фіг. 5. Вміст води сильно залежить від відносної вологості. При кімнатній температурі і відносній вологості 95% вміст води складає приблизно 3,7%. Дегідратація відбувається при нагріванні до приблизно 100°C.

Приклад 3. Одержання сполуки I



815 г NaOBu<sup>t</sup> (8,48 моль), 844 г піперазину (9,8 моль), 6,6 г Pd(dba)<sub>2</sub> (11,48 ммоль) і 13,6 г рац-BINAP (21,84 ммоль) перемішували з 4 л толуолу протягом 50 хвилин. Потім додавали 840 г 2-бромйодбензолу (2,97 моль) разом з 1,5 л толуолу і перемішування продовжували протягом 30 хвилин. Нарешті, додавали 390,8 г 2,4-диметилтіофенолу (2,83 моль) з 1,5 л толуолу. Суспензію нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником і продовжували кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували протягом ночі. Додавали 2 л води і перемішували протягом 1 години перш ніж суміш профільтрували через допоміжний фільтр. Потім фільтрат промивали 3 x 1 л насиченого розчину солі. Об'єднані водні фази екстрагували 600 мл толуолу. Об'єднані толуольні фази потім нагрівали до 70°C з подальшим додаванням 329,2 мл 48%, за масою, HBr (водн.) і 164,6 мл води. Суміш охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Кінцевий продукт (гідробромід 1-[2-(2,4-диметил-фенілсульфаніл)феніл]піперазину) збирали фільтруванням і сушили у вакуумі (60°C), одержуючи 895 г (вихід 84%).

Приклад 4. Больові ефекти в тесті інтрадермального введення формаліну у мишей

У цій моделі мишам робили ін'єкцію формаліну (4,5%, 20 мкл) в ліву задню лапу. Подразнення, викликане ін'єкцією формаліну, приводить до характерної двофазної поведінкової реакції, яку кількісно виражають за допомогою кількості часу, витраченого на вилізання пошкодженої лапи. Перша фаза (~0-10 хвилин) репрезентує пряме хімічне подразнення і ноцицепцію, тоді як друга фаза (~20-30 хвилин), як вважають, репрезентує біль невропатичного походження. Ці дві фази розділяються періодом спокою, протягом якого поведінка повертається до нормальної. Ефективність випробовуваних сполук в зниженні больових стимулів оцінюється підрахунком кількості часу, що витрачається на вилізання пошкодженої лапи в обох фазах.

Сполука I виявила значне зниження бальних оцінок болю в другій фазі (фіг. 9a), що вказує на ефективність проти болю невропатичного походження. Крім того, сполуки цього винаходу виявили значне зниження бальних оцінок болю в першій фазі (фіг. 9b), що вказує на більшу знеболюючу дію при найбільш високій дозі. Таким чином, ці результати указують на те, що сполуки цього винаходу, ймовірно, ефективні при лікуванні розладів, пов'язаних з болем.

Приклад 5. Вплив на позаклітинні рівні ацетилхоліну в головному мозку щурів, що вільно рухаються

Тваринам вводили 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин, сіль HBr.

Тварини

Використовували самців щурів Sprague-Dawley, з початковою масою тіла 275-300 г. Тварин тримали в приміщенні з 12-годинним циклом світло/темрява в регульованих умовах при постійній внутрішній температурі (21±2°C) і вологості (55±5%) з харчуванням і водопровідною водою, доступними без обмежень.

Експерименти з хірургічною операцією і мікродіалізом

Щурам проводили анестезію за допомогою гіпнорму/дормікуму (2 мл/кг) і стереотаксично імплантували в головний мозок інтрацеребральні направляючі канюлі (CMA/12), націлюючись на розміщення кінця зонда для діалізу у вентральному гіпокампі (координати: 5,6 мм позаду брегми, латерально -5,0 мм, на 7,0 мм вентрально у бік твердої мозкової оболонки) або у префронтальній корі (координати: 3,2 мм попереду брегми; латерально, 0,8 мм; на 4,0 мм вентрально у бік твердої мозкової оболонки). Для фіксації направляючих канюль використовували анкерні гвинти і акриловий цемент. Температуру тіла тварин піддавали моніторингу за допомогою ректального зонда і підтримували при 37°C. Після хірургічної операції щурам давали відновитися протягом 2 діб, поміщаючи їх поодиночки в клітки. В день експерименту за допомогою направляючої канюлі вводили зонд для мікродіалізу (CMA/12, діаметр 0,5 мм, довжина 3 мм).

Зонди сполучали через двоканальний шарнір з насосом для мікроін'єкцій. Перфузію зонда для мікродіалізу фільтрованим розчином Рінгера (145 мМ NaCl, 3 мМ KCl, 1 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1,2 мМ CaCl<sub>2</sub>, що містить 0,5 мкМ неостигміну) починали незабаром перед введенням зонда в головний мозок і продовжували в ході експерименту з постійною витратою потоку, що становила 1 мкл/хв. Після 180 хвилин стабілізації починали експерименти. Діалізати збирали кожні 20 хвилин. Після експериментів тварин убивали, їх головний мозок виймали, заморожували і робили зрізи для верифікації розміщення зонда.

Сполуку розчиняли в 10% HPbetaCD і ін'єктували підшкірно (2,5-10 мг/кг). Дози виражені в мг солі/кг маси тіла. Сполуку вводили в об'ємі 2,5 мл/кг.

Аналіз ацетилхоліну в діалізаті

Концентрацію ацетилхоліну (ACh) в діалізатах аналізували за допомогою ВЕРХ з електрохімічною детекцією, використовуючи рухому фазу, що складається з 100 мМ динатрій гідрофосфату, 2,0 мМ октансульфонової кислоти, 0,5 мМ тетраметиламоній-хлориду і 0,005%

MB (ESA), pH 8,0. Передколонковий ферментний реактор (ESA), що містить іммобілізовану холіноксидазу, видаляв холін з ін'єктованого зразка (10 мкл) перед розділенням ACh на аналітичній колонці (ESA ACH-250); витрата потоку 0,35 мл/хв., температура 35°C. Після аналітичної колонки зразок пропускали через післяколонковий твердофазний реактор (ESA), що містить іммобілізовану ацетилхоліністеразу і холіноксидазу. Останній реактор перетворював ACh на холін, а потім холін на бетаїн і H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Останній з них піддавали електрохімічній детекції з використанням платинового електроду (аналітична комірка: ESA, модель 5040).

#### Представлення даних

У експериментах з одноразовою ін'єкцією середнє значення для 3 послідовних зразків ACh, безпосередньо передуючих введенню сполуки, служили як базовий рівень для кожного експерименту, і дані перетворювали у відсотки від базових (середні базові значення до ін'єкції, нормалізовані до 100%).

#### Результати

Сполука значущо підвищувала позаклітинні рівні ACh в префронтальній корі і вентральному гіпокампі щурів - див. фіг. 10a і 10b.

#### Приклад 6. Формування ситуативної умовно-рефлекторної реакції страху у щурів

Сполука, що вводилося в цьому експерименті, була HBr-сіллю 1-[2-(2,4-диметил-фенілсульфаніл)феніл]піперазину.

Автори цього винаходу досліджували вплив сполуки на навчання, консолідацію і відтворення ситуативної умовно-рефлекторної реакції страху у щурів. У парадигмі формування умовно-рефлекторної реакції страху, тварин навчали асоціювати нейтральне навколишнє середовище (контекст, навчальну камеру, умовний стимул (CS)) із відразливим досвідом (електричний удар по лапах - безумовний стимул (US)). В ході повторного розміщування в навчальній камері тварини виявляють завмирання, яке вважають за прямий показник пов'язаної зі страхом пам'яті [Pavlov J. Biol. Sci., 15, 177-182, 1980]. Нейроанатомія появи ситуативної умовно-рефлекторної реакції страху була ретельно досліджена, і декілька досліджень показали, що гіпокамп і мигдалина мозочка необхідні для формування цієї пам'яті [Hippocampus, 11, 8-17, 2001; J Neurosci., 19, 1106-1114, 1999; Behav. Neurosci., 106, 274-285, 1992].

#### Тварини і лікарські засоби

Використовували дорослих самців щурів Sprague-Dawley (масою 250-300 г на час навчання) від Charles River Laboratories, яких розміщували по двоє на клітку з 12-годинним циклом світло/темрява. Їжа і вода були доступні без обмежень. Щурів використовували через 1 тиждень після одержання. Сполуку розчиняли в 10% HPbetaCD і ін'єктували підшкірно. Лікарський засіб вводили в об'ємі 2,5 мл/кг.

#### Апаратура

Навчання і тестування проводили в звукоізолюючій камері (30x20x40 см), що знаходиться в ізольованій кімнаті і сполучена з вентиляційною системою. Освітлення забезпечували за допомогою білого світла (60 Вт). Підлога камери складалася з металевої сітки, сполученої з електрогенератором, використовуваним для здійснення електричного удару. Перед навчанням і тестуванням камеру очищали 70% розчином етанолу. Відеокамера дозволяла спостерігати за поведінкою і проводити запис сеансу навчання для автономного аналізу.

#### Тестування придбання поведінки і її утримування

В ході навчання тваринам дозволяли вільно досліджувати нове навколишнє середовище протягом періоду звикання, що становить 1 хвилину, який завершували з одночасним одиничним неминучим електричним ударом по лапах (безумовний стимул, US) через металеву сітку підлоги, до якої підведена електрична напруга. Електричний удар по лапах мав тривалість 2 секунди і інтенсивність 0,75 mA. Тварини залишалися в камері для вироблення умовних рефлексів протягом додаткових 60 секунд після цього безумовного стимулу (US). Завмирання оцінювали в ході перших 58 секунд (придбання поведінки до електричного удару; експериментатор використовував сліпий режим роботи з групами тварин) для визначення базових реакцій завмирання на ситуацію. В кінці навчання тварин обережно витягували і поміщали в їх клітки-домівки.

Через 24 години тих же тварин повторно поміщали в навчальні умови (камера для формування ситуативної умовно-рефлекторної реакції страху) і проводили 2-хвилинний тест на утримування придбаної поведінки. В ході цього періоду не використовували електричний удар по лапах. Поведінку завмирання оцінювали за бальною системою показників в ході всього періоду тестування експериментатором, що працював в сліпом режимі щодо груп тварин, і одержані результати представляли у вигляді відсотка від показника, характерного для усього періоду тестування.

#### Результати і обговорення



Вплив сполуки на викликання ситуативної умовно-рефлекторної реакції страху у щурів досліджували (i) відносно навчання (лікарський засіб вводили до навчання, фіг. 11), (ii) у відношенні відтворення з пам'яті придбаної поведінки (лікарський засіб вводили до тестування, фіг. 12) і (iii) відносно консолідації (закріплення рефлексу) (лікарський засіб вводили

безпосередньо після навчання, фіг. 13). У першій групі експериментів сполуку (1, 5 і 10 мг/кг) вводили за 1 годину до сеансу навчання. На фіг. 11 проілюстровано придбання поведінки

завмирання в ході навчання (за 58 секунд до електричного удару по лапах) і результати тесту на утримування такої поведінки через 24 години. Спостерігалися наступні результати дії сполуки:

- сполука в будь-якій досліджуваній дозі не впливає на базовий стан завмирання до електричного удару по лапах;
- сполука в дозі 5 мг/кг має тенденцію до збільшення тривалості періоду завмирання в ході тесту на утримування, що проводився через 24 години після придбання поведінки завмирання ( $39,24 \pm 13,76\%$ ,  $n=6$ , порівняно з  $24,30 \pm 4,40\%$ ,  $n=16$ , у тварин, яким вводили носій);

- сполука в дозі 10 мг/кг значно збільшує тривалість періоду завмирання в ході тесту на утримування, що проводився через 24 години після придбання поведінки завмирання ( $52,15 \pm 5,68\%$ ,  $n=10$ , порівняно з  $24,30 \pm 4,40\%$ ,  $n=16$ , у тварин, яким вводили носій,  $p < 0,01$ ).

Модель формування умовно-рефлекторної реакції страху, як наведено на фіг. 11, є стандартною процедурою, описаною в науковій літературі, для дослідження навчання і пам'яті. Для подальшого з'ясування сильної дії цього лікарського засобу на відтворення з пам'яті придбаної поведінки, цю сполуку (5, 10 і 20 мг/кг) вводили за 1 годину до проведення тесту на утримування придбаної поведінки завмирання. Було виявлено, що ця сполука пригнічує прояв поведінки завмирання в дозі 5 мг/кг в ході тесту на запам'ятовування ( $12,86 \pm 3,57\%$ ,  $n=9$ , порівняно з  $33,61 \pm 4,29\%$ ,  $n=13$ , у тварин, яким вводили носій,  $p < 0,05$ ) (фіг. 13).

Як було описано вище, ця сполука сама по собі не впливає на базовий рівень поведінки завмирання до дії безумовного стимулу (US) (фіг. 11), таким чином, найбільш вірогідна гіпотеза полягає в тому, що ефект, спостережуваний на фіг. 12, є наслідком анкіолітичного ефекту. Придбану ситуативну пам'ять оцінюють за допомогою поведінки завмирання - реакції, яка ослабляється сполуками з потенційним анкіолітичним ефектом. Цей експеримент демонструє, що ця сполука, введена безпосередньо перед тестуванням відтворення ситуації з пам'яті, має анкіолітичну ефективність, таким чином, мало ймовірно, що посилення поведінки завмирання, показане на фіг. 11, є наслідком анкіогенної дії сполуки.

В цілях підтвердження того, що ця сполука не є анкіогенною, а має прокогнітивний потенціал, сполуку вводили в дозі 5, 10 і 20 мг/кг після проведення сеансу навчання. Потім у ряді експериментів сполуку не використовували ані в процесі навчання, ані впродовж тесту на утримування поведінки. В цьому дослідженні було показано, що сполука в дозі 5 мг/кг значно збільшує тривалість періоду завмирання в тесті на утримування поведінки через 24 години після проведення сеансу навчання ( $45,58 \pm 4,50\%$ ,  $n=8$ , порівняно з  $25,26 \pm 3,57\%$ ,  $n=19$ , у тварин, яким вводили носій,  $p < 0,05$ ). Відсоток часу, проведеного в стані завмирання в ході повторної дії умов, був описаний як міра пам'яті, пов'язаної із страхом [Pavlov J. Biol. Sci., 15, 177-182, 1980], яка підвищується у щурів, яким вводили сполуку, в порівнянні з тваринами, яким вводили носій (фіг. 11 і 12). Узяті разом, ці дані показують, що сполука підсилює ситуативну пам'ять.

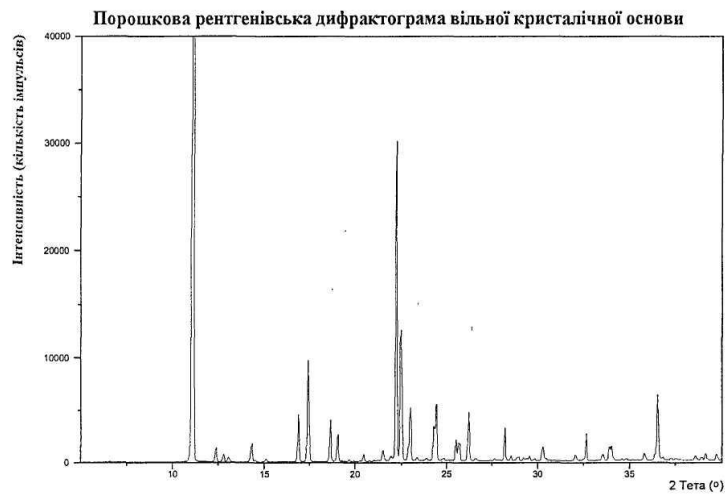
#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування захворювання, вибраного з депресії, тривоги, різних видів залежності або хронічного болю, який включає введення терапевтично ефективною кількості 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину або його фармацевтично прийнятної солі пацієнтові, що потребує цього, де вказаний пацієнт раніше одержував інше медикаментозне лікування для лікування вказаного захворювання, причому це медикаментозне лікування було припинене або зменшене унаслідок побічних явищ, пов'язаних з розладами сну або статевої функції.

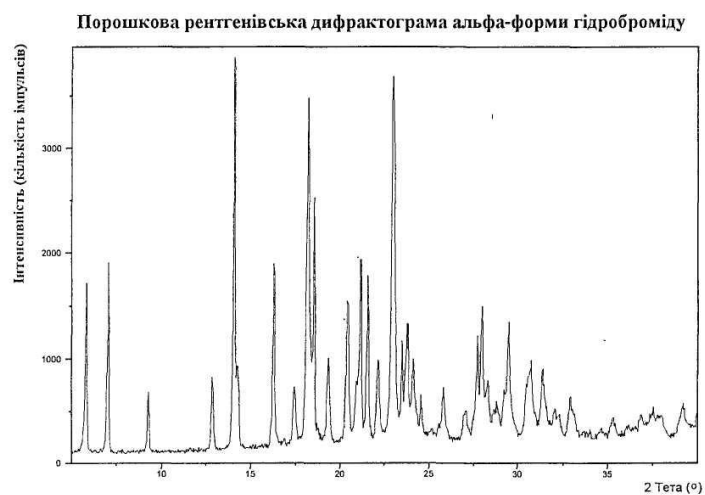
2. Спосіб за п. 1, де вказана фармацевтично прийнятна сіль є сіллю бромистоводневої кислоти.

3. Застосування 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину або його фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського препарату для лікування захворювання, вибраного з депресії, тривоги, різних видів залежності або хронічного болю, де вказаний лікарський препарат призначений для застосування до пацієнта, який раніше одержував інше медикаментозне лікування для лікування вказаного захворювання, причому це медикаментозне лікування було припинене або зменшене унаслідок побічних явищ, пов'язаних з розладами сну або статевої функції.

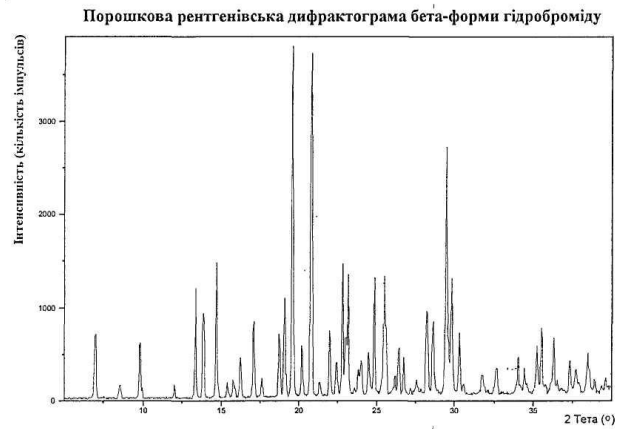
4. Застосування за п. 3, де вказана фармацевтично прийнятна сіль є сіллю бромистоводневої кислоти.



Фіг. 1



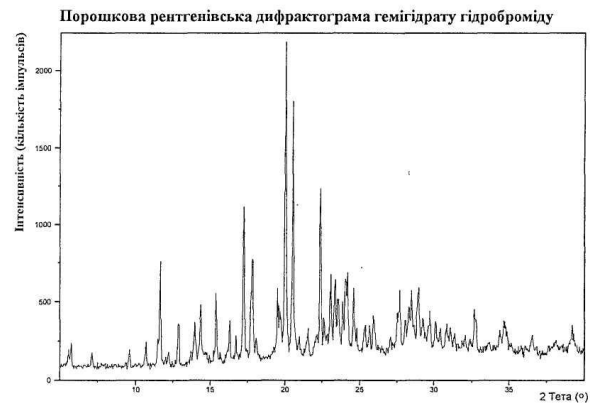
Фіг. 2



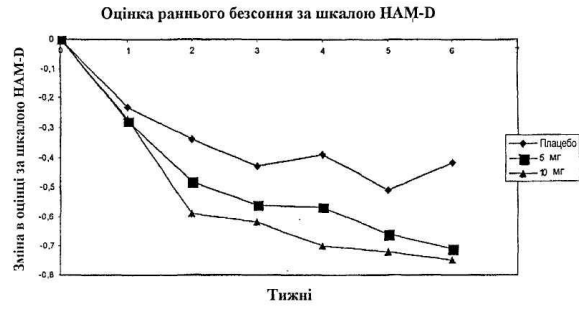
Фіг. 3



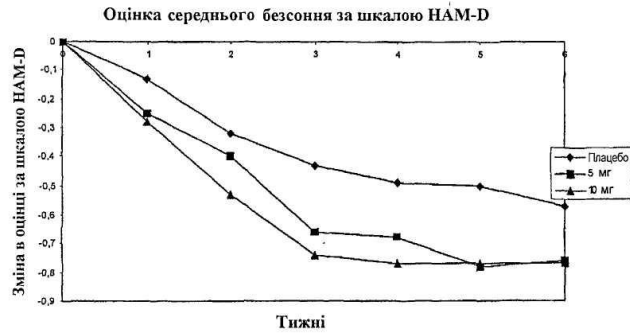
Фіг. 4



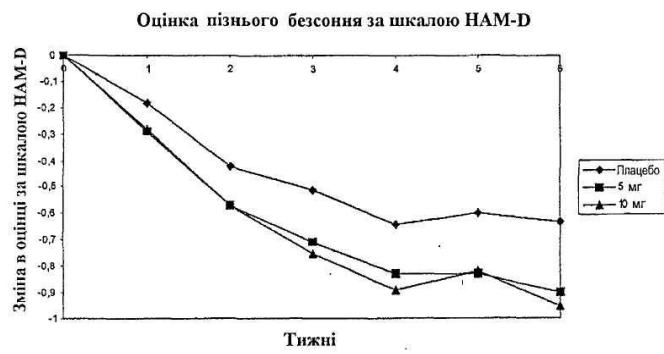
Фіг. 5



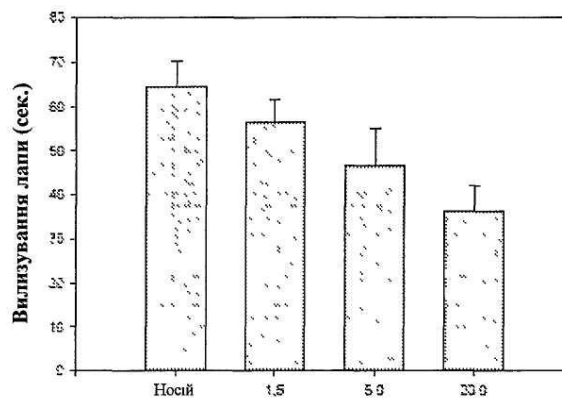
Фіг. 6



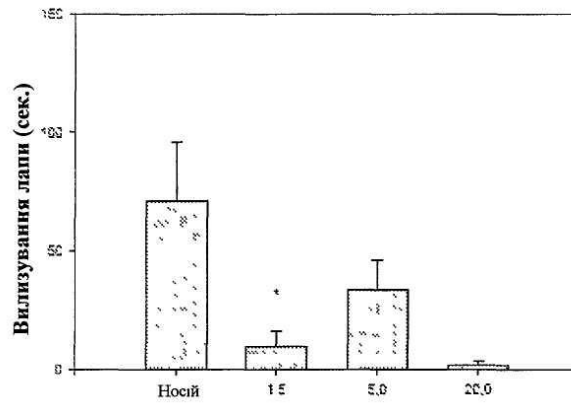
Фіг. 7



Фіг. 8

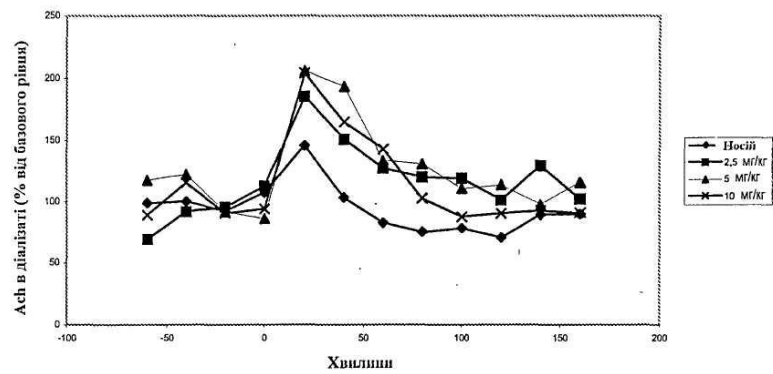


Фіг. 9a



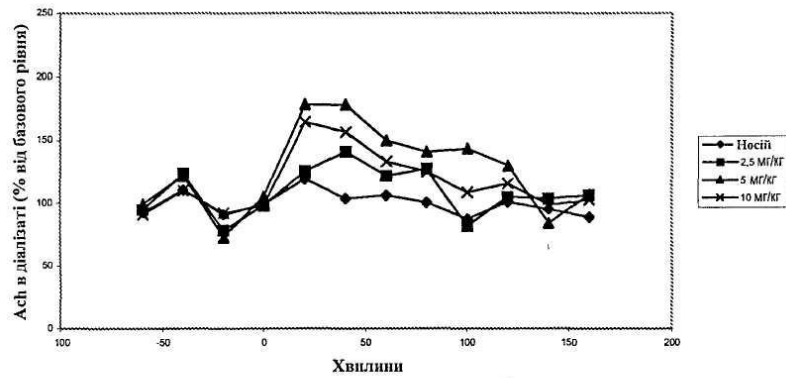
Фіг. 9b

Ацетилхолін в префронтальній корі у щурів, що вільно пересуваються

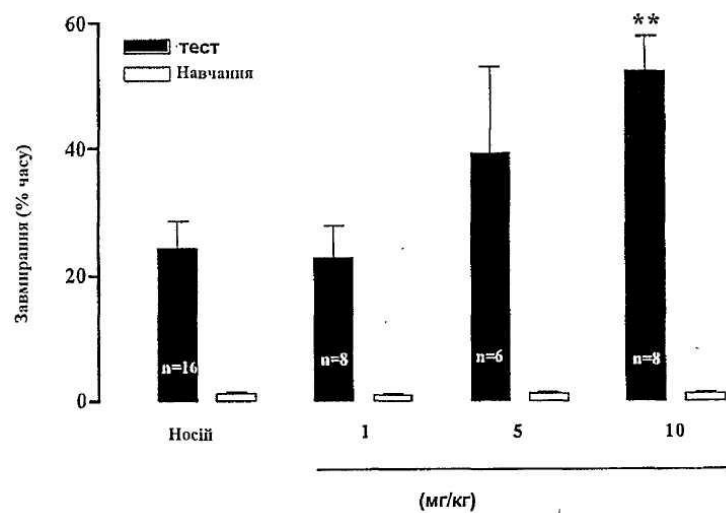


Фіг. 10a

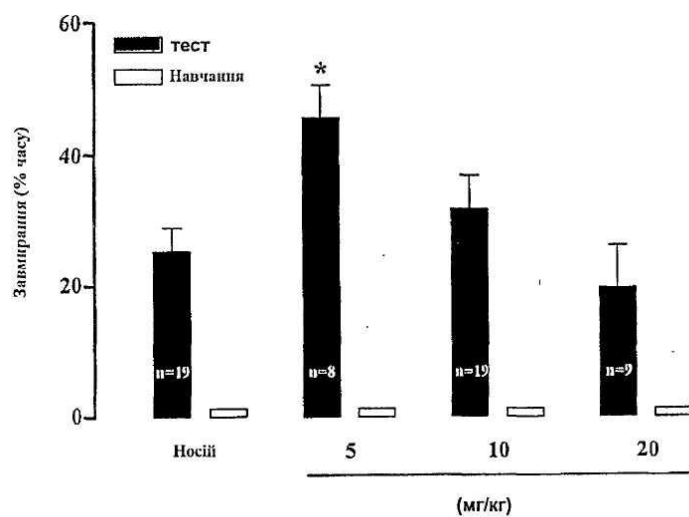
Ацетилхолін у вентральному гіпокампі у щурів, що вільно пересуваються



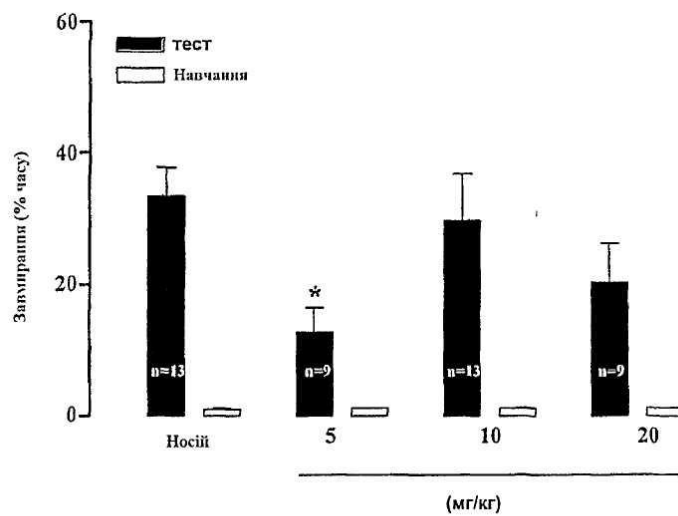
Фіг. 10b



Фіг. 11



Фіг. 12



Фіг. 13

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601