



УКРАЇНА

(19) UA (11) 91646 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 209/42 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 25/00

A61P 15/00

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 35/00

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

(54) СПОЛУКИ ІНДОЛУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ (ВАРІАНТИ), ЯКА ЇХ МІСТИТЬ

1

2

(21) а200904633

(22) 17.10.2007

(24) 10.08.2010

(86) PCT/FR2007/001707, 17.10.2007

(31) 0609114

(32) 18.10.2006

(33) FR

(46) 10.08.2010, Бюл.№ 15, 2010 р.

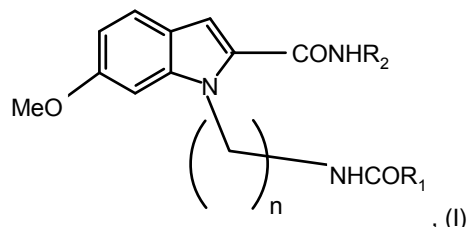
(72) МАРШАН ПАСКАЛЬ, FR, БАБОНО ВІНСАН, FR, П'ЄСАР СІЛЬВІ, FR, ДЮФЛО МЮРИЕЛЬ, FR, БУТАН ЖАН АЛЬБЕР, FR, ОДІНО ВАЛЕРІ, FR, ДЕЛАГРАНЖ ФІЛІПП, FR, КЕНЯР ДАНІЕЛЬ-АНРІ, FR

(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ, FR

(56) TARZIA G ET AL: "1-(2-alkanamidoethyl)-6-methoxyindole derivatives: A new class of potent indole melatonin analogues" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 1997 UNITED STATES, vol. 40, no. 13, 1997, pages 2003-2010

MOR M ET AL: "Synthesis, pharmacological characterization and QSAR studies on 2-substituted indole melatonin receptor ligands" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY 2001 UNITED KINGDOM, vol. 9, no. 4, 2001, pages 1045-1057

(57) 1. Сполука формули (I):



в якій:

R₁ являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, лінійну або розгалужену (C₃-C₈)циклоалкільну групу або (C₃-C₈)циклоалкіл(C₁-C₆)алкільну групу, в якій алкільна частина може бути лінійною або розгалуженою,R₂ являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,

і п являє собою 1, 2, 3, 4, 5 або 6,

її енантіомери і діастереоізомери, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

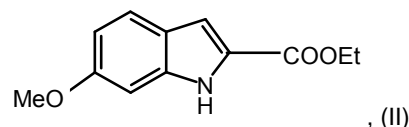
2. Сполука формули (I) за п. 1, в якій п являє собою 2, її енантіомери, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною основою.

3. Сполука формули (I) за п. 1, в якій R₁ являє собою метильну групу, її енантіомери, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною основою.4. Сполука формули (I) за п. 1, в якій R₂ являє собою метильну, етильну або пропільну групу, її енантіомери, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною основою.

5. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 1-[2-(ацетиламіно)етил]-6-метокси-N-метил-1H-індол-2-карбоксамід, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

6. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 1-[2-(ацетиламіно)етил]-N-етил-6-метокси-1H-індол-2-карбоксамід, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

7. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 1-[2-(ацетиламіно)етил]-6-метокси-N-пропіл-1H-індол-2-карбоксамід, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

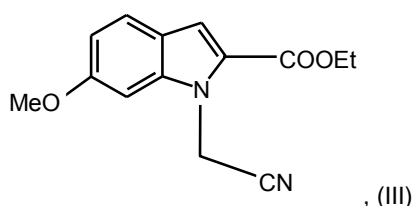
8. Спосіб одержання сполук формули (I), який **відрізняється** тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (II):

яку конденсують з хлорацетонітрилом в основному середовищі з одержанням сполуки формули (III):

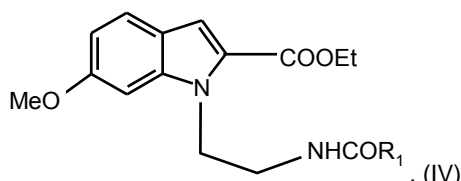
(13) C2

(11) 91646

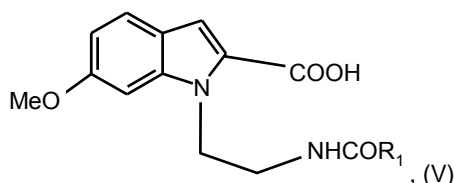
(19) UA



яку піддають, після відновлення, дії хлорангідриду формули $R_1\text{COCl}$, де R_1 є таким же, як визначено для формули (I), або відповідного симетричного ангідриду з одержанням сполуки формули (IV):



в якій R_1 є таким же, як визначено тут вище, яку гідролізують з одержанням сполуки формули (V):



в якій R_1 є таким же, як визначено тут вище, яку конденсують зі сполукою формули HNR_2R_3

з одержанням сполуки формули (I), яка може бути очищена відповідно до звичайної техніки розділення, яку перетворюють, якщо бажано, в адитивні солі з фармацевтично прийнятною основою, і енантіомери якої можуть бути розділені на хіральній колонці відповідно до звичайної техніки розділення.

9. Фармацевтична композиція, яка містить щонайменше одну сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-7 або її адитивну сіль з фармацевтично прийнятною кислотою або основою у поєднанні з одним або більше наповнювачами.

10. Фармацевтична композиція за п. 9 для застосування у виробництві лікарських засобів для лікування розладів мелатонінергічної системи.

11. Фармацевтична композиція за п. 9 для застосування у виробництві лікарських засобів для лікування розладів сну, стресу, тривоги, глибокої депресії або зимової депресії, серцево-судинних патологій, патологій травної системи, безсоння і втомі через порушення добового ритму організму, шизофренії, гострих тривожних станів з реакцією паніки, меланхолії, розладів апетиту, ожиріння, безсоння, психотичних розладів, епілепсії, діабетів, хвороби Паркінсона, старечого недоумства, різних розладів, асоційованих з нормальним або патологічним старінням, мігрені, втрати пам'яті, хвороби Альцгеймера, розладів мозкового кровообігу, а також статевих дисфункцій як інгібіторів овуляції або імуномодуляторів або для лікування раку.

Даний винахід стосується нових сполук індолу, способу їх одержання і фармацевтичних композицій, які їх містять.

Сполуки за даним винаходом є новими і володіють дуже цінними фармакологічними властивостями, що мають відношення до мелатонінергічних рецепторів.

Численні дослідження за останні десять років продемонстрували ключову роль мелатоніну (N-ацетил-5-метокситриптамін) у багатьох фізіологічних явищах і у контролі циркадних ритмів, однак час його півжиття є дуже коротким, завдяки тому факту, що він швидко метаболізується. Таким чином, головна зацікавленість полягає у можливості забезпечення клініциста аналогами мелатоніну, які є метаболічно більш стійкими, мають агоністичний або антагоністичний характер і, як може очікуватись, матимуть терапевтичний вплив, який перевищуватиме вплив самого гормону.

В доповнення до їх переважного впливу на розлади циркадних ритмів (J. Neurosurg. 1985, 63, pp. 321-341) і розлади сну (Psychopharmacology, 1990, 100, pp. 222-226), ліганди мелатонінергічної системи володіють цінними фармакологічними властивостями у відношенні центральної нервової системи, особливо анксиолітичними і антипсихотичними властивостями

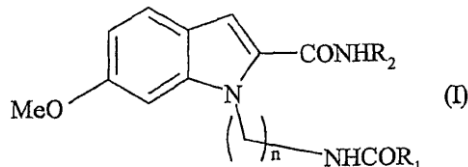
(Neuropharmacology of Pineal Secretions, 1990, 8 (3-4), pp. 264-272) і анальгетичними властивостями (Pharmacopsychiat., 1987, 20, pp. 222-223), а також є корисними при лікуванні хвороби Паркінсона (J. Neurosurg. 1985, 63, pp. 321-341) і хвороби Альцгеймера (Brain Research, 1990, 528, pp. 170-174). Ці сполуки також продемонстрували свою активність відносно певних видів раку (Melatonin - Clinical Perspectives, Oxford University Press, 1988, pp. 164-165), овуляції (Science 1987, 227, p. 714-720), діабетів (Clinical Endocrinology, 1986, 24, pp. 359-364) і у лікуванні ожиріння (International Journal of Eating Disorders, 1996, 20 (4), pp. 443-446).

Ці різні дії викликаються за допомогою посередника специфічних мелатонінових рецепторів. Дослідження молекулярної біології продемонстрували існування числа підтипів рецепторів, які здатні до зв'язування цього гормону (Trends Pharmacol. Sci., 1995, 16, p. 50; WO 97.04094). Для різних видів, включаючи ссавців, можна визначити місцезонашування деяких з цих рецепторів і їх можна охарактеризувати. Для того, щоб краще зрозуміти фізіологічні функції цих рецепторів, дуже переважним було б мати у наявності селективні ліганди. Крім того, такі сполуки, за допомогою взаємодії селективно з одним або іншим з цих рецепторів, можуть бути відмінними ліками для клініциста

та у лікуванні патологій, асоційованих з мелатонінергічною системою, деякі з них були згадані вище.

Крім того факту, що вони є новими, сполуки за даним винаходом проявляють дуже сильну афінність до мелатонінергічних рецепторів.

Більш конкретно, даний винахід стосується сполук формули (I):



в якій:

- R₁ являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, лінійну або розгалужену (C₃-C₈)циклоалкільну групу або (C₃-C₈)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкільну групу, в якій алкільна частина може бути лінійною або розгалуженою,

- R₂ являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,

- і n являє собою 1, 2, 3, 4, 5 або 6,

їх енантіомерів і діастереоізомерів, а також їх адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

Серед фармацевтично прийнятних кислот можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, фосфонова кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, малоновна кислота, янтарна кислота, глутарова кислота, фумарова кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, метансульфонова кислота, камфорна кислота, щавлева кислота і т.д.

Серед фармацевтично прийнятних основ можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, гідроксид натрію, гідроксид калію, триетиламін, трет-бутиламін і т.д.

Переважають сполуки даного винаходу являють собою ті, в яких n являє собою 2.

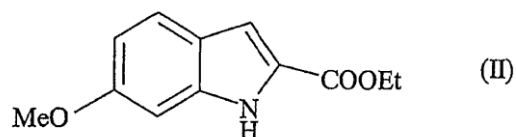
R₁ переважно являє собою алкільну групу, таку як, наприклад, метальна або пропільна група, і більш конкретно метальна група.

Переважають R₂ групи являють собою метил, етил або пропіл.

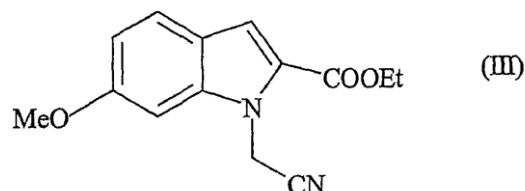
Винахід навіть більш конкретно стосується наступних сполук: 1-[2-(ацетиламіно)етил]-6-метокси-N-метил-1H-індол-2-карбоксамід, 1-[2-(ацетиламіно)етил]-N-етил-6-метокси-1H-індол-2-карбоксамід і 1-[2-(ацетиламіно)етил]-6-метокси-N-пропіл-1H-індол-2-карбоксамід.

Енантіомери, діастереоізомери, а також адитивні солі переважних сполук винаходу з фармацевтично прийнятною кислотою або основою утворюють невід'ємну частину даного винаходу.

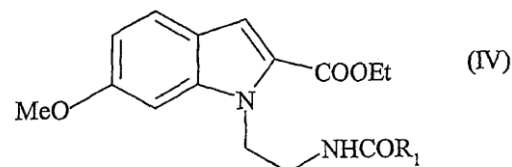
Даний винахід стосується також способу одержання сполук формули (I), який відрізняється тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (II):



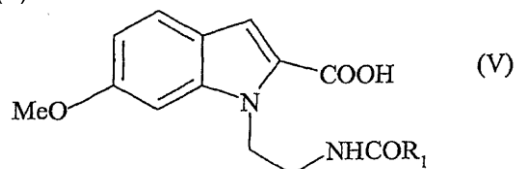
яку конденсують з хлорацетонітрилом в основному середовищі для одержання сполуки формули (III):



яку піддають, після відновлення, дії хлорангідриду формули R₁COCl, де R₁ є таким же як визначено для формули (I), або відповідного симетричного ангідриду для одержання сполуки формули (IV):



в якій R₁ є таким же як визначено тут вище, яку гідролізують для одержання сполуки формули (V):



в якій R₁ є таким же як визначено тут вище, яку конденсують зі сполукою формули HNR₂R₃ для одержання сполуки формули (I),

яка може бути очищена відповідно до звичайної техніки розділення, яку перетворюють, якщо бажано, в адитивні солі з фармацевтично прийнятною основою, і енантіомери якої можуть бути розділені на хіральній колонці відповідно до звичайної техніки розділення.

Фармакологічне дослідження сполук винаходу показало, що вони є нетоксичними, володіють сильною селективною афінністю до мелатонінових рецепторів і володіють значною активністю щодо центральної нервової системи, і, зокрема, терапевтичними властивостями щодо розладів сну, антидепресивними властивостями, анксиолітичними властивостями, антипсихотичними властивостями, анальгетичними властивостями, а також властивостями відносно мікроциркуляції, що дає можливість встановити, що продукти за даним винаходом є корисними у лікуванні стресу, розладів сну, тривоги, зимової депресії або глибокої депресії, серцево-судинних патологій, патологій травної системи, безсоння і втоми завдяки порушенню добового ритму організму, шизофренії, гострих тривожних станів з реакцією паніки, меланхолії,

розладів апетиту, ожиріння, безсоння, психотичних розладів, епілепсії, діабетів, хвороби Паркінсона, старечого недоумства, різних розладів, асоційованих з нормальним або патологічним старінням, мігрені, втрати пам'яті і хвороби Альцгеймера, і розладів мозкового кровообігу. В іншій галузі активності виявляється, що продукти даного винаходу можуть застосовуватись у лікуванні статевих дисфункцій, що вони володіють овуляція-інгібуючими та імуномодуючими властивостями і що вони можуть бути потенційно застосовані у лікуванні раків.

Сполуки будуть переважно застосовуватись у лікуванні глибокої депресії, сезонного емоційного розладу, розладів сну, серцево-судинних патологій, патологій травної системи, безсоння і втоми завдяки порушенню добового ритму організму, розладів апетиту і ожиріння.

Наприклад, сполуки будуть застосовуватись у лікуванні глибокої депресії, сезонного емоційного розладу і розладів сну.

Даний винахід стосується також фармацевтичних композицій, які містять щонайменше одну сполуку формули (I) одну або в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятним наповнювачем.

Серед фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу можуть бути згадані більш конкретно ті, які придатні для орального, парентерального, назального, під- або черезшкірного, ректального, черезязикового, очного або респіраторного введення і особливо таблетки або драже, під'язикові таблетки, саше, порційні таблетки, капсули, коржики, супозиторії, креми, мазі, шкірні гелі, і ампули, придатні для пиття або ін'єкцій.

Дозування змінюється в залежності від статі, віку і ваги пацієнта, шляху введення, природи терапевтичного призначення або будь-якого пов'язаного лікування і знаходиться в діапазоні від 0,01мг до 1г на 24 години за одне або більше введення.

Наступні Приклади ілюструють винахід, але не обмежують його жодним чином.

Приклад 1: 1-[2-(Ацетиламіно)етил]-6-метоксін-N-метил-1Н-індол-2-карбоксамід

Стадія А: Етил 1-(ціанометил)-6-метоксі-1Н-індол-2-карбоксилат

В атмосфері азоту розчиняють 2,15г 6-метоксі-1Н-індол-2-карбоксилату у 10мл диметилформаміду. Додають 0,59г гідриду натрію невеликими порціями при 0°C і перемішують реакційну суміш при 0°C протягом 30 хвилин. Додають 0,93мл ацетонітрил хлориду при 0°C і перемішують реакційну суміш при температурі навколишнього середовища протягом 24 годин. Додають воду і екстрагують етилацетатом. Промивають органічну фазу насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію. Висушують органічну фазу над сульфатом натрію, фільтрують і випаровують. Очищують сполуку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи дихлорметан як елюент. Вказану у заголовку сполуку одержують у формі порошку білого кольору.

Точка плавлення: 145-146°C.

Стадія В: Етил 1-[2-(ацетиламіно)етил]-6-метоксі-1Н-індол-2-карбоксилат

Розчиняють 0,34г сполуки, одержаної на Стадії А, у 10мл тетрагідрофурану і додають каталітичну кількість нікелю Ренея і гідрогенізують реакцію (10 бар) при температурі навколишнього середовища протягом 24 годин. Фільтрують над Целітом і потім випаровують. Додають залишок у 10мл тетрагідрофурану у присутності 0,16мл триетиламіну і при 0°C в атмосфері аргону додають краплями 0,15мл оцтового ангідриду. Перемішують реакційну суміш при температурі навколишнього середовища протягом 22 годин. Випаровують і додають залишок в етилацетат. Промивають органічну фазу насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і потім насиченим водним розчином хлориду натрію і потім висушують над сульфатом натрію. Фільтрують і випаровують у вакуумі і потім очищують сполуку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи етилацетат як елюент. Вказану у заголовку сполуку виділяють у формі твердої речовини білого кольору.

Точка плавлення: 159-160°C.

Стадія С: 1-[2-(Ацетиламіно)етил]-6-метоксі-1Н-індол-2-карбонова кислота

Розчиняють 0,69г сполуки, одержаної на Стадії В, у 10мл абсолютного етанолу і додають 2,5мл розчину гідроксиду натрію (1М) і нагрівають зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Охолоджують і додають 20мл води і окислюють реакційну суміш хлористоводневою кислотою (5М). Відфільтровують осад і промивають його водою. Вказаний у заголовку продукт одержують у формі твердої речовини білого кольору.

Точка плавлення: 210-211°C.

Стадія D: 1-[2-(Ацетиламіно)етил]-6-метоксін-N-метил-1Н-індол-2-карбоксамід

В атмосфері азоту додають 0,12г 2-хлор-1-метилпіридиній йодиду, 0,32мл триетиламіну і 0,04мл метиламін гідрохлориду у дихлорметані до розчину 0,13г сполуки, одержаної на Стадії С, у 20мл дихлорметану і потім нагрівають зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Розбавляють реакційну суміш дихлорметаном і промивають насиченим водним розчином хлориду натрію. Екстрагують і висушують органічну фазу над сульфатом натрію і потім фільтрують і випаровують. Очищують сполуку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш 19/1 дихлорметан/етанол як елюент. Після порошкування у діізопропіловому ефірі одержують вказану у заголовку сполуку у формі твердої речовини білого кольору. Точка плавлення: 177-178°C.

Приклад 2: 1-[2-(Ацетиламіно)етил]-N-етил-6-метоксі-1Н-індол-2-карбоксамід

В атмосфері азоту додають 0,18г 2-хлор-1-метилпіридиній йодиду, 0,25мл триетиламіну і 0,04мл етиламіну у дихлорметані до розчину 0,20г сполуки, одержаної на Стадії С Прикладу 1, у 20мл дихлорметану і потім нагрівають зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Розбавляють реакційну суміш дихлорметаном і промивають насиченим водним розчином хлориду натрію. Екстрагують і висушують органічну фазу над сульфатом натрію і потім фільтрують і випаровують.

Очищують сполуку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш 19/1 дихлорметан/етанол. Після порошкування у діізопропіловому ефірі одержують вказану у заголовку сполуку у формі твердої речовини білого кольору.

Точка плавлення: 135-136°C.

Приклад 3: 1-[2-(Ацетиламіно)етил]-6-метокси-N-пропіл-1H-індол-2-карбоксамід

В атмосфері азоту додають 0,18г 2-хлор-1-метилпіридиній йодиду, 0,25мл триетиламіну і 0,06мл пропіламіну у дихлорметані до розчину 0,20г сполуки, одержаної на Стадії С Прикладу 1, у 20мл дихлорметану, і потім нагрівають зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Розбавляють реакційну суміш дихлорметаном і промивають насиченим водним розчином хлориду натрію. Екстрагують і висушують органічну фазу над сульфатом натрію і потім фільтрують і випаровують. Очищують сполуку за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш 19/1 дихлорметан/етанол. Після порошкування у діізопропіловому ефірі одержують вказану у заголовку сполуку у формі твердої речовини білого кольору.

Точка плавлення: 127-128°C.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ПРИКЛАД А: Дослідження на гостру токсичність

Гостру токсичність оцінюють після орального введення групам, кожна з яких містить 8 мишей (26±2г). За тваринами спостерігають з регулярними проміжками часу протягом першого дня, і щодня протягом двох тижнів після лікування. Оцінюють LD₅₀ (доза, яка викликає смерть 50% тварин) і демонструють низьку токсичність сполук за даним винаходом.

ПРИКЛАД В: Тест примусового плавання

Сполуки за даним винаходом досліджують на поведінковій моделі, тест примусового плавання.

Апарат складається з плексигласового циліндра, наповненого водою. Тварин досліджують індивідуально протягом сеансу у 6 хвилин. На початку кожного дослідження, тварину вміщують в центр циліндра. Реєструють час, проведений у нерухомому стані. Вважається, що тварина знаходиться у нерухомому стані, коли вона припиняє робити зусилля і залишається нерухомою на поверхні води, роблячи тільки ті рухи, які дозволяють їй тримати свою голову над водою.

Після введення за 40 хвилин до початку дослідження, сполуки за даним винаходом суттєво зменшують час, проведений у нерухомому стані, що вказує на їх антидепресивну активність.

ПРИКЛАД С: Дослідження на зв'язування мелатонінових MT₁ і MT₂ рецепторів

Експерименти на зв'язування MT₁ і MT₂ рецепторів проводять, використовуючи 2-[¹²⁵I]-йодмелатонін як посилальний радіоліганд. Радіоактивність, яка зберігається, визначають, використовуючи рідинний скінтиляційний лічильник.

Порівняльні експерименти на зв'язування потім проводять у трьох повторях, використовуючи різні досліджувані сполуки. Діапазон різних концентрацій досліджують для кожної сполуки. Резуль-

тати дають можливість визначити афінності зв'язування досліджуваних сполук (K_i).

Сполуки за даним винаходом мають значення K_i, менше 1мкМ. Як приклад, сполука Прикладу 1 має значення K_i (MT₁), що складає 18нМ, і K_i (MT₂), що складає 1нМ.

ПРИКЛАД D: Дія сполук за даним винаходом на циркадні ритми рухової активності щура

Залучення мелатоніну у вплив, через зміну дня і ночі, на більшість фізіологічних, біохімічних і поведінкових циркадних ритмів зробило можливим визначити фармакологічну модель для застосування у пошуку мелатонінергічних лігандів.

Впливи сполук досліджують на численних параметрах і, зокрема, на циркадних ритмах рухової активності, які складають достовірний індикатор активності ендogenous циркадного годинника.

У цьому дослідженні оцінюють впливи таких сполук на окремих експериментальних моделях, а саме щурі, тимчасово ізольованому (постійна темрява).

Експериментальний протокол

Самців щурів віком один місяць піддають, як тільки вони прибувають у лабораторію, впливу світлового циклу: 12 годин світла на 24 години (LD 12:12).

Через 2-3 тижні звикання, їх вміщують у клітки, обладнані колесом, приєднаним до зчитувальної системи, для того, щоб виявити фази рухової активності і таким чином контролювати добові ритми (LD) або циркадні ритми (DD).

Як тільки ритми, які зчитуються, показують стійкий вплив світлового циклу LD 12:12, щурів вміщують у постійну темряву (DD).

Через два-три тижні, коли чітко встановлюють вільне протікання ритму (ритм, який відображає ритм ендogenous годинника), щурам забезпечують щоденне введення сполуки, яку досліджують.

Спостереження здійснюють за допомогою візуалізації ритмів активності:

- вплив на ритми активності світловим циклом,
- зникнення впливу на ритми у постійній темряві,
- вплив шляхом щоденного введення сполуки; скороминущий або тривалий вплив.

Система програмного забезпечення робить можливим:

- виміряти тривалість та інтенсивність активності, період ритму тварин під час вільного протікання і під час лікування,
- можливо, продемонструвати шляхом спектрального аналізу існування циркадного і нециркадного (наприклад, ультрадіанного) компонентів.

Результати

Сполуки за даним винаходом безумовно потужно впливають на циркадні ритми через мелатонінергічну систему.

ПРИКЛАД E: Дослідження з використанням кліток в циклі світло/темрява

Сполуки за даним винаходом досліджують на поведінковій моделі, дослідження з використанням кліток в циклі світло/темрява, яке дозволяє продемонструвати анксиолітичну активність сполук.

Апарат складається з двох полівінілових коробок, покритих плексигласом. Одна з коробок зна-

ходиться у темряві. Лампу розміщують над іншою коробкою, одержуючи інтенсивність світла приблизно 4000 люксів в центрі коробки. Непрозорий пластмасовий тунель відокремлює світлу коробку від темної коробки. Тварин досліджують індивідуально протягом сеансу у 5 хвилин. Підлогу кожної коробки очищують між кожним сеансом. На початку кожного дослідження, мишу вміщують у тунель, головою до темної коробки. Час, який проводить миша в освітленій коробці, і кількість проходжень через тунель реєструють після першого входження в темну коробку.

Після введення сполук за 30 хвилин до початку дослідження, сполуки за даним винаходом суттєво збільшують час, проведений в освітленій клі-

тці, і кількість проходжень через тунель, що демонструє анксиолітичну активність сполук за даним винаходом.

ПРИКЛАД F: Фармацевтична композиція: Таблетки

1000 таблеток, кожна з яких містить 5мг

1-[2-(ацетиламіно)етил]-6-метокси-N-метил-1H-індол-2-карбоксамід (Приклад 1)

Пшеничний крохмаль 5г

Маїсовий крохмаль 20г

Лактоза 30г

Стеарат магнію 2г

Кремнезем 1г

Гідроксипропілцелюлоза 2г