



УКРАЇНА

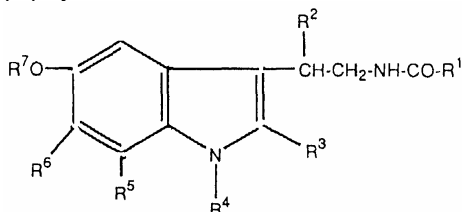
(19) UA (11) 35588 (13) C2

(51) 7 A61K31/4045, A61P43/00

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

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕСИНХРОНІЗАЦІЙНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

- (21) 94119022
(22) 14.11.1994
(24) 16.04.2001
(31) 08/154.903
(32) 18.11.1993
(33) US
(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.
(72) Фло Майкл Едвард, US
(73) Елі Ліллі енд Компані, US
(56) 1. US, 4600723 A, 1986.
2. US, 4997845 A, 1991.
3. WO, 93/07870 A2, 1993.
4. US, 4614807 A, 1986.
5. US, 4087444 A, 1978.
6. US, 55242941 A, 1993.
7. Залющина Т.А. Влияние оксibuтирата лития на циркадный ритм покой - активность и структуру сна в эксперименте. - М., 1992.
(57) 1. Средство для лечения десинхронизационных нарушений, представляющее собой соединение формулы:



где
R¹ представляет водород, C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-алкоксигруппу;
R² представляет водород или C₁-C₄-алкил;
R³ представляет водород, C₁-C₄-алкил, фенил или замещенный фенил;
R⁴ представляет водород, галогенацетил, C₁-C₄-алканоил, бензоил или бензоил, замещенный галогеном или метилом;
R⁵ и R⁶ каждый независимо представляет водород или галоген;
R⁷ представляет водород или C₁-C₄-алкил;

при условии, что когда R² - водород, тогда хотя бы один из R⁵ или R⁶ - галоген.

2. Средство по п. 1, **отличающееся** тем, что используют соединение, в котором R⁴ представляет водород.

3. Средство по п. 1 или п. 2, **отличающееся** тем, что используют соединение, в котором R¹ представляет C₁-C₄-алкил.

4. Средство по любому из пп. 1-3, **отличающееся** тем, что используют соединение, в котором R³ представляет водород или C₁-C₄-алкил.

5. Средство по любому из пп. 1-4, **отличающееся** тем, что используют соединение, в котором R⁷ представляет C₁-C₄-алкил.

6. Средство по любому из пп. 1-5, **отличающееся** тем, что используют соединение, в котором R² представляет C₁-C₄-алкил.

7. Средство по любому из пп. 1-5, **отличающееся** тем, что используют соединение, в котором R² представляет метил.

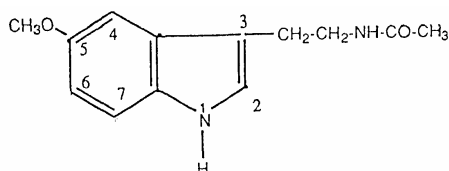
8. Средство по п. 1, **отличающееся** тем, что используют соединение, выбранное из N-[2-метил-2-(5-метокси-6-фториндол-3-ил)этил]ацетамида, N-[2-этил-2-(5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамида, N-[2-метил-2-(5-метокси-6,7-дихлориндол-3-ил)этил]ацетамида или N-[2-метил-2-(5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамида.

9. Средство по п. 8, **отличающееся** тем, что используют N-[2-метил-2-(5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид, (+)-N-[2-метил-2-(5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид или (-)-N-[2-метил-2-(5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид.

10. Фармацевтическая композиция для использования при лечении десинхронизационных нарушений, содержащая соединение по любому из пп. 1-9 в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или наполнителями.

Настоящее изобретение относится к новому способу лечения у млекопитающих десинхронизационных нарушений, а также к предназначенным для этого фармацевтическим композициям.

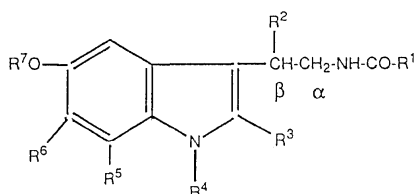
Мелатонин, представленный нижеследующей формулой:



имеет систематическое название N-[2-(5-метокси-3-индолил)этил]ацетамид. Тривиальные названия соединения включают: N-ацетил-5-метокситриптамин и N-ацетил-О-метилсеротонин. Мелатонин является гормоном шишковидного тела, обладающим ингибирующей овуляцию активностью (см.: Chu и др., *Endocrinology*, 1964), а также некоторой активностью против MCF-7 клеток рака груди человека (см.: Blask и др., *J. Neural. Transm.*, Supp. 21, 433, 1986), и применяется для лечения рака груди у млекопитающих (см.: Blask и др., *Neuroendocrinol. Lett.*, 9(2), 63, 1987).

Кроме того, известно, что мелатонин способствует возвращению в нормальное состояние после "синдрома реактивной задержки" (см.: Arendt и др., *Ergonomics*, 30), вызывает сон (см.: Waldhauser и др., *Psychopharmacology* 100, 222, 1990) и сводит к минимуму колебания в околосуточном ритме в жизнедеятельности и функционировании организма (см.: Патенты США № 4600723 и 5242941).

Для некоторых аналогов мелатонина формулы:



где R^1 представляет водород, C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алкоксигруппу;

R^2 представляет водород или C_1 - C_4 -алкил;

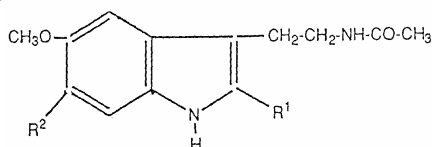
R^3 представляет водород или метил;

R^4 представляет водород, галогенацетил, C_1 - C_5 -алканоил, бензоил или бензоил, замещенный галогеном или метилом;

R^5 и R^6 каждый независимо представляет водород или галоген;

R^7 представляет водород или C_1 - C_4 -алкил, при условии, что когда R^2 - водород, тогда хотя бы один из R^5 или R^6 - галоген, синтез которых также осуществлен, показана ингибирующая овуляцию активность (см.: Патенты США № 4997845 и 4614807). В патенте США № 5196435 указано также, что подобные аналоги проявляют активность при лечении гормонально зависимого рака груди. Однако ранее ни для одного из таких аналогов не показана активность при лечении десинхронизационных нарушений.

И, наконец, в заявке на европейский патент 513702 указано, что мелатонин и его аналоги формулы:



где R^1 и R^2 одинаковые или различны и каждый представляет водород или галоген, могут быть

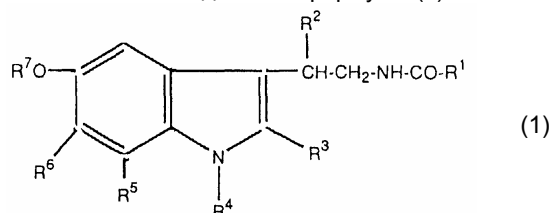
использованы для лечения нарушений сна и в преданестезирующей лекарственной терапии. И вновь, в указанной заявке не указано и не предполагается возможность применения аналогов мелатонина для восстановления нарушенной десинхронизации.

Цель настоящего изобретения состоит в создании нового способа лечения десинхронизационных нарушений применением определенных известных аналогов мелатонина. Полагают, что настоящий способ более эффективен (с точки зрения активности, характера побочных эффектов и длительности действия) для лечения указанных нарушений по сравнению с известными способами. Кроме того, как полагают, применяемые в настоящем способе аналоги мелатонина полностью неядовиты в вводимых дозах, вследствие чего еще одна цель настоящего изобретения состоит в создании безопасного эффективного способа лечения десинхронизационных нарушений.

Поскольку в настоящем изобретении предложен новый способ лечения у млекопитающих десинхронизационных нарушений, для реализации подобного способа необходимы соответствующие фармацевтические композиции. Соответственно, еще одной целью данного изобретения является создание фармацевтических композиций, пригодных для использования в заявленном способе.

Прочие цели, признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из последующего описания и прилагаемой формулы изобретения.

Как отмечено выше, в настоящем изобретении предлагается способ лечения десинхронизационных нарушений у млекопитающих, страдающих или склонных к подобным нарушениям, способ состоит во ведении млекопитающему эффективного количества соединения формулы (1):



где

R^1 представляет водород, C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алкоксигруппу;

R^2 представляет водород или C_1 - C_4 -алкил;

R^3 представляет водород, C_1 - C_4 -алкил, фенил или замещенный фенил;

R^4 представляет водород, галогенацетил, C_1 - C_4 -алканоил, бензоил или бензоил, замещенный галогеном или метилом;

R^5 и R^6 каждый независимо представляет водород или галоген;

R^7 представляет водород или C_1 - C_4 -алкил; при условии, что когда R^2 - водород, тогда хотя бы один из R^5 или R^6 - галоген.

Нижеследующие определения относятся к различным терминам, применяемым выше и во всем описании.

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром и йоду. Термин " C_1 - C_4 -алкил" относится к прямым и разветвленным алифатическим радика-

лам с 1-4 атомами углерода, в том числе: метилу, этилу, пропилу, изопропилу, бутилу, изобутилу, вторбутилу и трет-бутилу.

Термин "C₁-C₄-алкоксигруппа" включает прямые и разветвленные алифатические простые эфирные радикалы с 1-4 атомами углерода, например: метокси-, этокси-, пропокси-, изопропокси-, н-бутокси-, изобутокси-, втор-бутокси-, трет-бутоксигруппу.

Термин "галогенацетил" относится к хлорацетилену, бромацетилену, фторацетилену и йодацетилену.

Термин "C₁-C₅-алканоил" включает: формил, ацетил, пропионил, бутирил, α-метилпропионил, валерил, α-метилбутирил, β-метилбутирил и пивалоил.

Термином "бензоил, замещенный галогеном", определяются моно- и дигалогенбензоильные группы. К характерным моногалогенбензоильным группам относятся хлорбензоил, бромбензоил, фторбензоил и йодбензоил.

Дигалогенбензоильные группы включают те группы, в которых оба галогенных заместителя одинаковы. Типичные дигалогенбензоильные группы включают: 2,4-дихлорбензоил, 2,4-дибромбензоил, 2,4-дифторбензоил, 2,4-дидиодбензоил.

Термин "бензоил, замещенный метилом" подразумевает метилбензоил, диметилбензоил и триметилбензоил.

Термин "замещенный фенил" относится к фенильному циклу, замещенному одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей: галоген, C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-алкоксигруппу. Примеры подобных групп, таким образом, включают: 4-хлорфенил, 2-фторфенил, 3-йодфенил, 4-бромфенил, 3,4-дибромфенил, 4-метилфенил, 2-этилфенил, 3-н-пропилфенил, 4-изопропилфенил, 4-н-бутилфенил, 3-трет-бутилфенил, 4-втор-бутилфенил, 3,4-диметилфенил, 4-метоксифенил, 3-этоксифенил, 2-н-пропилфенил, 4-изопропоксифенил, 3-изобутоксифенил, 4-трет-бутоксифенил, 3-этокси-4-метоксифенил и т.п.

Хотя, как полагают, все представленные здесь соединения формулы (1) применимы для лечения десинхронизационных нарушений, некоторые из этих соединений предпочтительны для такого применения. Предпочтительные для применения в заявленном способе соединения формулы (1) включают те соединения, где R¹ - C₁-C₄-алкил (особенно метил), R³ - водород или C₁-C₄-алкил (особенно метил) и R⁴ - водород.

Из таких предпочтительных соединений особенно предпочтительные соединения включают те соединения, в которых R² и R⁷ каждый независимо представляет C₁-C₄-алкил (особенно метил). Наиболее предпочтительные для применения в способе настоящего изобретения соединения включают: N-[2-метил-2-(5-метокси-6-фториндол-3-ил)этил]ацетамид, N-[2-этил-2-(5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид, N-[2-метил-2-(5-метокси-6,7-дихлориндол-3-ил)этил]ацетамид и N-[2-метил-2-(5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид. Последнее соединение особенно предпочтительно для целей настоящего изобретения.

Те соединения, применяемые в способе настоящего изобретения, в которых R² - C₁-C₄-алкил, имеют асимметрический центр у атома углерода, к которому присоединен такой R² (т.е. β-атом угле-

рода). Таким образом, подобные R²-замещенные соединения могут существовать в рацемической смеси или в виде отдельных стереоизомеров. Все соединения этого типа можно применять в способе настоящего изобретения.

В нижеследующем перечне представлены соединения, пригодные для использования в настоящем изобретении:

N-[2-метил-2-(5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид,
N-[2-метил-2-(5-метокси-6-фториндол-3-ил)этил]ацетамид,
N-[2-этил-2-(5-метокси-6-фториндол-3-ил)этил]ацетамид,
N-[2-этил-2-(5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид,
N-[2-изопропил-2-(5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид,
N-[2-изопропил-2-(5-метокси-6-фториндол-3-ил)этил]ацетамид,
N-[2-метил-2-(5-метокси-6-броминдол-3-ил)этил]формамид,
N-[2-бутил-2-(5-метокси-6-броминдол-3-ил)этил]формамид,
N-[2-этил-2-(5-пропокси-6-хлориндол-3-ил)этил]формамид,
N-[2-пропил-2-(5-изопропокси-6-йодиндол-3-ил)этил]формамид,
N-[2-метил-2-(5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]пропионамид,
N-[2-этил-2-(5-метокси-6-фториндол-3-ил)этил]пропионамид,
N-[2-метил-2-(5-метокси-6-броминдол-3-ил)этил]пропионамид,
N-[2-метил-2-(5-этокси-6-фториндол-3-ил)этил]бутирамид,
N-[2-пропил-2-(5-бутокси-6-хлориндол-3-ил)этил]бутирамид,
N-[2-метил-2-(5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]бутирамид,
N-[2-метил-2-(5-метокси-7-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид,
N-[2-метил-2-(5-метокси-7-фториндол-3-ил)этил]ацетамид,
N-[2-этил-2-(5-метокси-7-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид,
N-[2-пропил-2-(5-изопропокси-7-броминдол-3-ил)этил]ацетамид,
N-[2-этил-2-(5-трет-бутокси-7-хлориндол-3-ил)этил]формамид,
N-[2-этил-2-(5-этокси-7-йодиндол-3-ил)этил]формамид,
N-[2-метил-2-(5-изопропокси-7-хлориндол-3-ил)этил]формамид,
N-[2-метил-2-(5-метокси-7-броминдол-3-ил)этил]пропионамид,
N-[2-этил-2-(5-пропокси-7-хлориндол-3-ил)этил]пропионамид,
N-[2-метил-2-(5-втор-бутокси-7-фториндол-3-ил)этил]пропионамид,
N-[2-метил-2-(5-метокси-7-хлориндол-3-ил)этил]бутирамид,
N-[2-этил-2-(5-этокси-7-фториндол-3-ил)этил]бутирамид,
N-[2-бутил-2-(5-этокси-7-хлориндол-3-ил)этил]бутирамид,

N-[2-(5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид,
 N-[2-(5-метокси-6-фториндол-3-ил)этил]ацетамид,
 N-[2-(5-метокси-6-броминдол-3-ил)этил]формамид,
 N-[2-(5-метокси-6-йодиндол-3-ил)этил]пропионамид,
 N-[2-(5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]-н-бутирамид,
 N-[2-(2-метил-5-метокси-6-броминдол-3-ил)этил]ацетамид,
 N-[2-(2-этил-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид,
 N-[2-(2-н-пропил-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]формамид,
 N-[2-(2-н-бутил-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]формамид,
 N-[2-(2-этил-5-метокси-6-йодиндол-3-ил)этил]пропионамид,
 N-[2-(2-изопропил-5-метокси-6-фториндол-3-ил)этил]-α-метилпропионамид,
 N-[2-(2-фенил-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]формамид,
 N-[2-(2-фенил-5-метокси-6-броминдол-3-ил)этил]ацетамид,
 N-[2-(2-фенил-5-метокси-6-йодиндол-3-ил)этил]пропионамид,
 N-[2-((2-(4-хлорфенил)-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]формамид,
 N-[2-((2-(3-фторфенил)-5-метокси-6-броминдол-3-ил)этил]ацетамид,
 N-[2-((2-(2-фторфенил)-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]пропионамид,
 N-[2-((2-(4-метилфенил)-5-метокси-6-броминдол-3-ил)этил]формамид,
 N-[2-((2-(3-этилфенил)-5-метокси-6-фториндол-3-ил)этил]бутирамид,
 N-[2-((2-(4-н-пропилфенил)-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]формамид,
 N-[2-((2-(3-изопропилфенил)-5-метокси-6-фториндол-3-ил)этил]ацетамид,
 N-[2-((2-(4-метоксифенил)-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]пропионамид,
 N-[2-((2-(3-этоксифенил)-5-метокси-6-броминдол-3-ил)этил]ацетамид,
 N-[2-((2-(3-н-пропоксифенил)-5-метокси-6-фториндол-3-ил)этил]ацетамид,
 N-[2-((2-(4-трет-бутоксифенил)-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]формамид,
 N-[2-((2-(3-н-бутоксифенил)-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид,
 N-[2-(1-ацетил-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид,
 N-[2-(1-пропионил)-5-метокси-6-фториндол-3-ил)этил]ацетамид,
 N-[2-(1-пивалоил-5-метокси-6-броминдол-3-ил)этил]формамид,
 N-[2-(1-хлорацетил-5-метокси-6-йодиндол-3-ил)этил]пропионамид,
 N-[2-(1-бромацетил-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]бутирамид,
 N-[2-(1-валерил-2-метил-5-метокси-6-броминдол-3-ил)этил]ацетамид,
 N-[2-(1-бутирил-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид,

N-[2-(1-бензоил-2-н-пропил-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]формамид,
 N-//2-/1-(4-хлорбензоил)-2-н-бутил-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил/формамид,
 N-//2-/1-(4-бромбензоил)-2-этил-5-метокси-6-йодиндол-3-ил)этил/пропионамид,
 N-//2-/1-(2,4-дихлорбензоил)-2-изопропил-5-метокси-6-фториндол-3-ил)этил/-α-метилпропионамид,
 N-//2-/1-(2,4-дихлорбензоил)-2-фенил-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил/формамид,
 N-//2-/1-(4-йодбензоил)-2-фенил-5-метокси-6-броминдол-3-ил)этил/ацетамид,
 N-//2-/1-(2-метилбензоил)-2-этил-5-метокси-6-йодиндол-3-ил)этил/пропионамид,
 N-//2-/1-(2,6-диметилбензоил)-2-(4-хлорфенил)-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил/формамид,
 N-//2-/1-(2,4,6-триметилбензоил)-2-(3-фторфенил)-5-метокси-6-броминдол-3-ил)этил/ацетамид,
 N-[2-(1-пивалоил-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид,
 N-[2-(1-хлорацетил-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид,
 N-//2-/1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил/ацетамид,
 N-//2-/1-(2,4-дихлорбензоил)-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил/ацетамид,
 N-//2-/1-(2-метилбензоил)-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил/ацетамид,
 N-//2-/1-(2,6-диметилбензоил)-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил/ацетамид,
 N-//2-/1-(2,4,6-триметилбензоил)-5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил/ацетамид,
 N-[2-(5-метокси-6,7-дихлориндол-3-ил)этил]ацетамид,
 N-[2-(2-метил-5-метокси-6,7-дифториндол-3-ил)этил]ацетамид,
 N-[2-(2-метил-5-метокси-6-фтор-7-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид,
 N-[2-(5-метокси-6,7-дихлориндол-3-ил)этил]пропионамид,
 N-[2-(5-метокси-6,7-дифториндол-3-ил)этил]изобутирамид,
 N-[2-(2-метил-5-метокси-6,7-дихлориндол-3-ил)этил]-н-бутирамид и т.п.

Применяемые в способе настоящего изобретения соединения известны специалистам или они могут быть получены описанными в литературе методами. Представленные публикации, в которых раскрывается получение соединений формулы (1), включают патенты США № 4087444; 4614807 и 4997845. Содержание всех этих патентов включено в описание в качестве ссылок.

Соединения формулы (1), применяемые по изобретению, пригодны для лечения у млекопитающих десинхронизационных нарушений. Подобные нарушения возникают тогда, когда нормальный околосуточный ритм млекопитающего, проявляющийся в сонливости, активной деятельности, потребности в пище и питье, температуры тела, сердечно-сосудистой активности, мочеиспускания, выделения электролита или митохондриальной активности, не синхронизируется с местным характером смены дня и ночи. Такая десинхронизация, которая может возникнуть не только в результате путешествия, но и при изменении обычного дневного распорядка, например, изменения,

связанного со смещением времени с целью сбережения дневного света, или изменения режима работы (переход из дневной смены в ночную и т.д.), или при неадекватном или чрезмерном воздействии дневного света и особенно яркого искусственного освещения, часто называют "реактивной задержкой". Обсуждение десинхронизированных околосуточных ритмов и их причины приведены в патентах США № 4600723 и 5242941. Содержание указанных патентов, имеющее отношение к объему, распространенности и причинам десинхронизационных нарушений, вводится в данное описание в качестве ссылок.

Как указано выше, соединения формулы (1) применимы для лечения у млекопитающих десинхронизационных нарушений околосуточных ритмов. Способ лечения состоит во введении млекопитающему (предпочтительно человеку), нуждающемуся в этом, достаточных количеств одного или нескольких соединений формулы (1) с тем, чтобы достигнуть желаемого терапевтического или профилактического эффекта. Соединения могут быть введены различными путями, в том числе: перорально, ректально, чрезкожно, подкожно, внутривенно, внутримышечно или через нос. Рекомендуются пероральный и чрезкожный пути введения. Вне зависимости от выбранного пути введения, его проводят с использованием фармацевтических композиций,готавливаемых хорошо известными фармацевтам способами.

Способ настоящего изобретения включает лечение десинхронизационных нарушений профилактическим путем (например, применением соединений формулы (1) для обработки склонного к нарушениям синхронизации млекопитающего прежде, чем такое состояние наступит реально). Подобный способ профилактики может оказаться особенно уместным в тех случаях, когда субъект собирается предпринять воздушный перелет с пересечением меридиана или собирается сменить характер работы с дневной на ночную, и наоборот.

Способ лечения десинхронизационных нарушений, предлагаемый настоящим изобретением, компенсирует фазовое смещение околосуточных ритмов путем введения соединения формулы (1). Способ, описанный в данном изобретении, может быть применен для опережения или задержки фазы околосуточных ритмов млекопитающего. Опережение по фазе околосуточных ритмов осуществляют введением соединения формулы (1) субъекту в любой момент до наступления у субъекта фазы нормального сна и вплоть до 10 часов до наступления этого момента (предпочтительно от 3 до 8 часов). Опережение по фазе околосуточного ритма особенно полезно для облегчения реактивной задержки, связанной с переводением с запада на восток, и для улучшения состояния и функционирования организма при переходе от дневного к ночному образу жизни.

С другой стороны, задержку по фазе околосуточных ритмов осуществляют введением субъекту соединений формулы (1) за 11-19 часов до наступления у субъекта фазы нормального сна. Задержка по фазе околосуточных ритмов особенно уместна для облегчения реактивной задержки, связанной с перемещением с востока на запад, и

для облегчения жизнедеятельности и функционирования организма при переходе от ночного режима к дневному образу жизни.

Как упомянуто выше, в способе настоящего изобретения применяются фармацевтические композиции. При изготовлении таких композиций один или несколько активных компонентов смешивают обычно с носителем или разбавляют носителем, или заключают в носитель, который может иметь вид капсулы, саше, бумажного или иного контейнера. Если носитель выполняет роль разбавителя, он может быть твердым, полужидким или жидким продуктом, выполняющим роль твердого носителя, наполнителя или среды для активного компонента. Таким образом, препараты могут иметь вид таблеток, пилюль, порошков, лепешек, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), масел, содержащих, например, до 10% мас. активного компонента, мягких и твердых желатиновых капсул, свеч, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

Отдельные примеры приемлемых носителей, наполнителей и разбавителей включают: лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, камедь акации, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, солевые растворы, сироп, метилцеллюлозу, метиловый и пропиловый эфиры бензойной кислоты, тальк, стеарат магния и минеральные масла.

Композиции могут дополнительно включать смазки, консерванты, эмульгирующие и суспендирующие средства и ароматизирующие добавки. Композиции могут быть приготовлены таким образом с применением известных специалистам методик, что после введения субъекту обеспечивает быстрое, замедленное или отложенное выделение активного компонента.

Композиции предпочтительно приготавливают в единичных дозированных формах, при этом дозированная форма содержит от 0,1 до 0,25 мг, более обычно от 0,5 до 5 мг активного компонента. Термин "единичная дозированная форма" относится к физически дискретной единице, пригодной для введения в виде единственной дозы человеку или иному млекопитающему, причем каждая единица содержит заданное количество активного компонента, рассчитанное на создание желаемого терапевтического или профилактического эффекта, в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми разбавителями, наполнителями или носителями.

Применяемые в способе настоящего изобретения соединения для лечения десинхронизационных нарушений эффективны в интервале дозировок от 0,1 до 25 мг/день. Таким образом, в применяемом здесь значении термин "эффективное количество" относится к интервалу дозировок от 0,1 до 25 мг активного компонента в день. В случае лечения взрослого человека рекомендуется интервал дозировок от 0,1 до 5 мг активного компонента в день в виде одной или многократных доз.

Для отдельных субъектов количество соединения формулы (1), необходимое для восстановления синхронизации околосуточных ритмов, может превышать 25 мг/день. У таких субъектов, являющихся по большей части престарелыми, шишковидное тело больше не способно секретировать свой основной гормон мелатонин. Потеря способности секретировать мелатонин оказывает влияние на нормальный характер околосуточного ритма и приводит в результате к "нефункциональной десинхронизации". Для восстановления синхронизации у таких субъектов необходимо ввести достаточное количество соединения формулы (1) с тем, чтобы компенсировать у субъекта потери секретлируемого мелатонина. Во многих случаях это количество будет превышать 25 мг/день, поскольку, если количество мелатонина, необходимое для достижения нормального характера околосуточного ритма, обычно довольно низко, то количество мелатонина, необходимое для восстановления синхронизации у субъекта с "нефункциональной синхронизацией", должно быть достаточно высоким с обеспечением устойчивого уровня мелатонина в организме в течение нескольких часов. Настоящее изобретение включает как лечение нефункциональной десинхронизации, так и нарушений при нормальной десинхронизации (т.е. таких нарушений, при которых восстановление синхронизации достигается применением небольших доз соединения формулы (1) в сочетании с собственным секретлируемым субъектом мелатонином).

В нижеследующих примерах препаратов может быть использовано любое соединение формулы (1). Примеры приведены лишь с целью иллюстрации и ни в коей мере не предназначены для ограничения объема изобретения.

Пример 1

Твердые желатиновые капсулы, пригодные для лечения десинхронизационных нарушений, получают использованием следующих компонентов, мг/капсулу:

| | |
|--|-----|
| (±)-N-[2-метил-2-(5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид | 10 |
| высушенный крахмал | 200 |
| стеарат магния | 10 |

Перечисленные компоненты смешивают и полученной смесью в количестве 220 мг заполняют твердые желатиновые капсулы.

Пример 2

Таблетки, пригодные для лечения десинхронизационных нарушений, получают использованием следующих компонентов, мг/таблетку:

| | |
|--|-----|
| (-)-N-[2-метил-2-(5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид | 5 |
| микрокристаллическая целлюлоза | 400 |
| диоксид кремния | 10 |
| стеариновая кислота | 5 |

Компоненты смешивают и прессуют в таблетки, каждая массой 420 мг.

Пример 3

Получают аэрозольный раствор, пригодный для лечения десинхронизационных нарушений. Раствор содержит следующие компоненты, мг:

| | |
|--|------|
| (-)-N-[2-метил-2-(5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид | 0,25 |
|--|------|

| | |
|---------------------------------|-------|
| этанол | 29,75 |
| пропеллент 22 (хлордифторметан) | 70,00 |

Активный компонент смешивают с этанолом, смесь добавляют к части пропеллента 22, охлажденного до -30°C, и переносят в заполняющее устройство. В контейнер из нержавеющей стали вносят необходимое количество и разбавляют остальным количеством пропеллента. Контейнер снабжают клапанным устройством.

Пример 4

Таблетки, пригодные для лечения десинхронизационных нарушений, каждая из которых содержит 1 мг активного компонента, получают следующим образом:

| | |
|--|--------|
| (-)-N-[2-метил-2-(5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид | 1 мг |
| крахмал | 44 мг |
| микрокристаллическая целлюлоза | 35 мг |
| поливинилпирролидон (в виде 10%-ого водного раствора) | 4 мг |
| натрийкарбоксиметилкрахмал | 4,5 мг |
| стеарат магния | 0,5 мг |
| тальк | 1 мг |
| всего | 90 мг |

Активный компонент, крахмал и целлюлозу просеивают через сито на 45 меш. (стандарт США) и тщательно перемешивают. Раствор поливинилпирролидона смешивают с полученным порошком, после чего просеивают через сито на 14 меш. (стандарт США). Полученные гранулы сушат при 50...60°C и просеивают через сито на 18 меш. (стандарт США). К гранулам добавляют карбоксиметилцеллюлозу, стеарат магния и тальк, предварительно просеянные через сито на 60 меш (стандарт США) и после перемешивания прессуют в таблетующей машине в таблетки, каждая массой 90 мг.

Пример 5

Капсулы, пригодные для лечения десинхронизационных нарушений, каждая из которых содержит 10 мг лекарственного средства, получают следующим образом:

| | |
|--|--------|
| (-)-N-[2-метил-2-(5-метокси-6,7-дихлориндол-3-ил)этил]ацетамид | 10 мг |
| крахмал | 59 мг |
| микрокристаллическая целлюлоза | 59 мг |
| стеарат магния | 2 мг |
| всего | 130 мг |

Активный компонент, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, просеивают через сито на 45 меш. (стандарт США) и полученной смесью в количестве 130 мг заполняют твердые желатиновые капсулы.

Пример 6

Свечи, пригодные для лечения десинхронизационных нарушений, каждая из которых содержат 20 мг активного компонента, получают следующим образом:

| | |
|---|---------|
| (±)-N-[2-этил-2-(5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид | 20 мг |
| глицериды насыщенной жирной кислоты до | 2000 мг |

Активный компонент просеивают через сито на 60 меш. (стандарт США) и суспендируют в глицеридах насыщенной жирной кислоты, предвари-

тельно расплавленных с применением минимума необходимой теплоты, затем смесь заполняют свечные формы номинальной емкостью 2 г и оставляют охлаждаться.

Пример 7

Суспензия, пригодные для лечения десинхронизационных нарушений, каждая из которых содержит 5 мг лекарственного средства на дозу 35 мл, получают следующим образом:

| | |
|--|---------|
| (±)-N-[2-метил-2-(5-метокси-6-хлориндол-3-ил)этил]ацетамид | 5 мг |
| натрийкарбоксиметилцеллюлоза | 50 мг |
| сироп | 1,25 мл |
| раствор бензойной кислоты | 0,10 мл |
| корригент | q.v. |
| краситель | q.v. |
| очищенная вода до | 5 мл |

Лекарственное средство просеивают через сито на 45 меш. (стандарт США) и смешивают с натрийкарбоксиметилцеллюлозой и сиропом с образованием однородной пасты. Раствор бензойной кислоты, корригент и краситель смешива-

ют с некоторым количеством воды и добавляют при перемешивании к пасте. Для получения требуемого объема добавляет достаточное количество воды.

Пример 8

Капсулы, пригодные для лечения десинхронизационных нарушений, каждая из которых содержит 15 мг лекарственного средства, получают следующим образом:

| | |
|--|---------------|
| (±)-N-[2-метил-2-(5-метокси-6,7-дихлориндол-3-ил)этил]ацетамид | 15 мг |
| крахмал | 164 мг |
| микрокристаллическая целлюлоза | 164 мг |
| стеарат магния | 22 мг |
| всего | <u>365 мг</u> |

Активный компонент, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, просеивают через сито на 45 меш. (стандарт США) и полученной смесью в количестве 365 мг заполняют твердые желатиновые капсулы.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
