



(19) **UA** (11) **79 993** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200504236, 03.09.2003

(24) Дата начала действия патента: 10.08.2007

(30) Приоритет: 04.10.2002 DE 102 46 357.3

(46) Дата публикации: 10.08.2007A61K 31/495
20070101CFI20070416RHUA A61P
25/20 20070101ALI20070115RHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/EP2003/009738, 20030903

(72) Изобретатель:

Бартошик Герд, DE,
Ван Амстердам Кристоф, DE

(73) Патентовладелец:

МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(54) ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА 5-HT₂ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ СНА

(57) Реферат:

Изобретение касается применения
(3-циано-1H-индол-7-ил)-[4-(4-фторфенэтил
)-пиперазин-1-ил]метанона для приготовления
лекарственного средства для удлинения как
медленного, так и быстрого сна.

Официальный бюлетень "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2007, N 12, 10.08.2007. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **79 993** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200504236, 03.09.2003

(24) Effective date for property rights: 10.08.2007

(30) Priority: 04.10.2002 DE 102 46 357.3

(46) Publication date: 10.08.2007A61K 31/495
20070101CFI20070416RHUA A61P
25/20 20070101ALI20070115RHUA

(86) PCT application:
PCT/EP2003/009738, 20030903

(72) Inventor:

Bartoszyk Herd, DE,
Van Amsterdam Christophe, DE

(73) Proprietor:

MERCK PATENT GMBH, DE

(54) **USE OF 5-HT₂ RECEPTOR ANTAGONISTS FOR SLEEP DISTURBANCES TREATMENT**

(57) Abstract:

The invention relates to the use of
(3-ciano-1H-indole-7-yl)-[4-(4-fluorophenyl)-piperazine-1-yl]methanone for preparation of a
medicament for extending both non-REM and REM
sleep.

Official bulletin "Industrial property". Book
1 "Inventions, utility models, topographies of
integrated circuits", 2007, N 12, 10.08.2007.
State Department of Intellectual Property of the
Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **79 993** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200504236, 03.09.2003

(24) Дата набуття чинності: 10.08.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 04.10.2002 DE 102 46 357.3

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 10.08.2007A61K
31/495 20070101CFI20070416RHUA
A61P 25/20
20070101ALI20070115RHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
РСТ/EP2003/009738, 20030903

(72) Винахідник(и):
Бартошик Герд , DE,
Ван Амстердам Крістоф , DE

(73) Власник(и):
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(54) ЗАСТОСУВАННЯ АНТАГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРА 5-HT₂ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ СНУ

(57) Реферат:
Винахід стосується застосування
(3-ціано-1Н-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)-піпераз

ин-1-іл]метанону для приготування лікарського
засобу для подовження як повільного, так і
швидкого сну.

Опис винаходу

Винахід стосується застосування антагоністів рецептора 5-HT₂ для приготування лікарського засобу для подовження як повільного так і швидкого сну.

Нові похідні N-(індолкарбоніл)піперазину та спосіб їх одержання описані [у міжнародній заявці WO 01/07435]. Ці речовини добре переносяться, а також, зокрема, діють на центральну нервову систему та мають цінні фармакологічні властивості. Вони володіють сильною спорідненістю до рецепторів 5-HT_{2A} та антагоністичними властивостями по відношенню до рецепторів 5-HT_{2A}.

Крім того, [в заявці WO 01/07435] описано, що вказані похідні N-(індолкарбоніл)піперазину придатні як у медицині, так і у ветеринарії для лікування функціональних розладів центральної нервової системи та запалення. Вони можуть застосовуватися для профілактики та лікування наслідків ішемічного інсульту (геморагічного інсульту), таких як удари (у даному контексті, наприклад, травми) та ішемія головного мозку, та для лікування побічних екстрапірамідних рухових впливів нейролептиків (наприклад, дистонічного синдрому, ригідності м'язів, викликаной нейролептиками, тремору (включаючи й форми тремору, викликані речовинами) або екстрапірамідальних порушень рухів), та хвороби Паркінсона, включаючи допаміноміметичні побічні дії звичайних протипаркінсонічних лікарських засобів, для невідкладного та симптоматичного лікування хвороби Альцгеймера та для лікування бокового аміотрофічного склерозу. Речовини також є придатними у якості терапевтичних засобів для лікування травми головного мозку (наприклад, після травм голови) або травми спинного мозку. Хоча, вони є особливо придатними як активний компонент лікарського засобу для транквілізаторів, антидепресантів, антипсихотичних засобів, нейролептиків, протигіпертонічних засобів та/або для позитивного впливу на неврози нав'язливих станів (OCD), включаючи порушення ананкастичного характеру (невротичні розлади нав'язливого характеру, OCS), стани тривоги, гострі тривожні стани з реакцією паніки, психози, шизофренія, анорексію, маячні нав'язливі стани, агорафобію, мігрень, порушення сну, включаючи приступи апное у сні, пізню дискінезію, розлади навчання, розлади пам'яті, пов'язані зі старінням, порушення харчування, такі як булімія, неправильне вживання ліків (включаючи розлади, викликані зловживанням ліків) та/або сексуальні розлади. Вони також є придатними для лікування ендокринних захворювань, таких як гіперпролактинемія, крім того, звуження кровоносних судин, гіпертонії, захворювань шлунково-кишкового тракту, серцево-судинних захворювань та екстра пірамідних симптомів, як [описано у заявці WO 99/11641] на сторінці 2, рядки 24-30. На додаток, похідні IM-(індолкарбоніл)піперазину є придатними для зниження внутрішньо очного тиску та для лікування глаукоми. Подальші застосування цих похідних M-(індолкарбоніл)піперазину [описано у заявці WO 03/045392]: таким чином, речовини також є придатними для лікування ожиріння, підтипів тривожних станів, підтипів шизофренії та типів недоумства різноманітного походження та для лікування агресивних розладів, хвороби Паркінсона, дефіциту уваги з підвищеною активністю та порушень поведінки. Нарешті, вони можуть застосовуватися у якості додаткового лікування при лікуванні нейролептиками у низьких дозах.

Об'єктом цього винаходу є виявлення додаткових корисних застосувань у фармацевтиці згаданих вище похідних N-(індолкарбоніл)піперазину.

Не дивлячись на те, що застосування цих сполук для лікування порушень сну та приступів апное у сні [описані у заявці WO 01/07435]; тим не менш, зараз несподівано було виявлено, що вони володіють - на відміну від звичайних снодійних засобів - фармакологічно важливою здатністю подовжувати обидві стадії сну, тобто повільний сон (включаючи його повільнохвильові фази) та швидкий сон.

Багато людей страждає від порушень сну, які, з одного боку, можуть бути симптомом захворювання, але, з іншого боку, також можуть являти собою незалежний синдром. Тридцять процентів дорослих страждають від порушень сну.

Порушення сну можуть проявлятися по-різному: порушення засинання характеризуються тривалістю періоду часу, необхідного для засинання особи. Якщо цей час перевищує півгодини, то можна застосовувати вираз "порушення засинання". Такі люди часто не можуть заснути протягом тривалого періоду часу, який у надзвичайних випадках тягнеться годинами.

Якщо пацієнт страждає від передчасного пробудження, то використовують вираз "порушення процесу сну". Однак такий термін застосовується тільки у випадку, якщо людина пробуджується протягом шести годин три рази на тиждень. Такий сон часто описують як поверхневий та невідновлюючий. Вираз "передчасне пробудження" використовується, якщо суб'єкт часто пробуджується занадто рано і після цього не може знову заснути. Сон людей та багатьох тварин, таких як, наприклад, гризунів, приблизно можна розділити на дві стадії: швидкий сон (REM = rapid eye movement (швидкі рухи очей (ШРО))) та повільний сон, які чергуються декілька разів під час сну. Як видно з назви, на стадії швидкого сну спостерігається швидкий рух очей у очних ямках при закритих повіках. Ця фаза є фазою найбільш інтенсивних сновидінь у людей. На стадії повільного сну розрізняють чотири стадії, з котрих 3 та 4 стадії належать до "повільнохвильового сну". Для максимального відпочинку під час сну надзвичайно важливою є оптимальна структура сну, тобто пропорційне співвідношення між двома фазами сну. Загальна тривалість сну може бути розділена на конкретні стадії сну наступним чином:

перша стадія повільного сну	5%
друга стадія повільного сну	50%
третя і четверта стадії повільного сну	25%
швидкий сон	20%.

Звичайні снодійні засоби подовжують тільки тривалість повільного сну, а тривалість швидкого сну не

змінюється або навіть зменшується, тоді як сполуки згідно з винаходом також підвищують тривалість швидкого сну, що призводить до поліпшення структури сну. Для порівняння, продукти, які знаходяться у продажу, - такі як, наприклад, триазолам, золпідем або золпикон - навіть зменшують фазу швидкого сну.

На теперішній час відомо, що повільний сон (зокрема, повільнохвильові фази) у щурів [Dugovic and Wauquier, Eur. J. Pharmacol. 137, 145-6, 1987], а також у людей [van Laar et al., Psychopharmacology (Berlin), 154, 189-97, 2001] подовжується антагоністами рецептора 5-HT₂. Однак залишається незрозумілим, який підтип рецептора відповідає за такий вплив. Спочатку припускали, що переважним є рецептор 5-HT_{2C} [Sharpley et al., Neuropharmacology 33, 467-71, 1994]. Пізніше у [заявці WO 00/12090] було описано селективний антагоніст рецептора 5-HT_{2A} R-(+)-альфа-(2,3-диметоксифеніл)-1-(2-(4-фторфеніл)етил)-4-піперидинметанол, який є придатним, зокрема, для лікування порушень сну, діючи, зокрема, шляхом подовження повільнохвильових фаз 3 та 4 повільного сну.

На противагу цьому, повідомлялось, що хоча неселективні антагоністи 5-HT_{2A}, такі як нефазодон, подовжують швидкий сон, повільнохвильові фази повільного сну залишаються незмінними [Sharpley and Cowen, Biol. Psychiatry 37,85-98, 1995].

Хоча відомий снодійний засіб талідомід, який раніше використовувався під торгівельним найменуванням "Contergan", також подовжує обидві фази сну, однак ця речовина не є антагоністом 5-HT₂.

На сьогоднішній момент невідомими є антагоністи рецепторів 5-HT₂, які здатні подовжувати як повільний так і швидкий сон. При створенні цього винаходу було виявлено новий активний початок, котрий розкриває нові можливості подовження сну, і внаслідок цього представляє нові форми лікування порушень сну.

Переважно використовують наступні сполуки, які більш детально описані у заявці WO 01/07435 - підходяще у вигляді однієї з їхніх солей:

(1H-індол-4-іл)-(фенетилпіперазин-1-іл)метанон,
(1H-індол-4-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,
(1H-індол-4-іл)-[4-(2,5-дихлортіофен-3-ілетил)піперазин-1-іл]метанон,
(3-форміл-1H-індол-5-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,
(1H-індол-6-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,
(1H-індол-6-іл)-[4-(триофен-2-ілетил)піперазин-1-іл]метанон, гідрохлорид, F.
(1H-індол-6-іл)-[4-(2,5-дихлортіофен-3-ілетил)піперазин-1-іл]метанон,
(3-ціано-1H-індол-6-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,
(1H-індол-7-іл)-(фенетилпіперазин-1-іл)метанон,
(1H-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,
(1H-індол-7-іл)-[4-(5-хлортіофен-3-ілетил)піперазин-1-іл]метанон,
(3-форміл-1H-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,
(3-ціано-1H-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,
(2,3-диметил-1H-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,
(6,7,8,9-тетрагідро-5H-карбазол-3-іл)-[4-(фенетилпіперазин-1-іл)метанон,
(3-форміл-1H-індол-6-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,
(1H-індол-6-іл)-[4-(5-хлортіофен-2-ілетил)піперазин-1-іл]метанон,
(1H-індол-4-іл)-[4-(5-хлортіофен-2-ілетил)піперазин-1-іл]метанон,
(3-ціано-1H-індол-5-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,
(3-ціано-1H-індол-7-іл)-[4-(нафт-2-ілетил)піперазин-1-іл]метанон,
(3-ціано-1H-індол-4-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,
(3-ціано-1H-індол-4-іл)-[4-(2-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,
(3-ціано-1H-індол-7-іл)-[4-(2-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,
(3-амінокарбоніл-1H-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,
(3-ціано-1H-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон,
(3-ціано-1H-індол-7-іл)-[4-(5-хлортіофен-2-ілетил)піперазин-1-іл]метанон,
(3-ціано-1H-індол-7-іл)-[4-(фенетилпіперазин-1-іл)метанон,
(3-ціано-1H-індол-7-іл)-[4-(2,4-дифторфенетил)піперазин-1-іл]метанон.

Для цілей запропонованого винаходу, переважним є застосування

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

та (3-амінокарбоніл-1H-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанону.

Найбільш бажаним є (3-ціано-1H-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон.

Отже, представлений винахід стосується застосування антагоністів рецептора 5-HT_{2A}, для приготування лікарського засобу для подовження як повільного, так і швидкого сну.

У зв'язку з цим було виявлено, що похідні N-(індолкарбоніл)піперазину згідно з винаходом є придатними, особливо, для лікування порушень засинання та порушень процесу сну та передчасного пробудження ранком.

Отже, представлений винахід також стосується застосування антагоністів рецептора 5-HT₂, зокрема антагоністів рецептора 5-HT_{2A}, для приготування лікарського засобу для лікування порушень засинання та порушень процесу сну та передчасного пробудження ранком.

Винахід також стосується застосування антагоністів рецептора 5-HT₂ для приготування лікарського засобу, що містить активний компонент згідно з винаходом та необов'язково наповнювач та/або допоміжні речовини і необов'язково додаткові активні компоненти. Лікарські засоби можуть бути перетворені у підходящу дозовану форму сумісно зі щонайменше одним твердим, рідким та/або напіврідким наповнювачем або допоміжною

речовиною та необов'язково у комбінації з одним або декількома іншими активними компонентами.

Для лікування сну згідно з винаходом антагоністи рецептора 5-HT₂ зазвичай вводяться аналогічно до відомих лікарських засобів, переважно у дозах у діапазоні приблизно 0,1-500мг, зокрема у діапазоні 5-300мг на стандартну дозу. Добова доза переважно знаходиться у діапазоні 0,01-250мг/кг, зокрема у діапазоні 0,02-100мг/кг ваги тіла.

Антагоністи рецептора 5-HT₂ переважно вводяться у дозах у діапазоні приблизно 1-500мг, зокрема у діапазоні 5-100мг на стандартну дозу. Добова доза переважно знаходиться у діапазоні 0,02-10мг/кг ваги тіла. Однак індивідуальна доза для кожного пацієнта залежить від багатьох факторів, наприклад, від ефективності конкретної сполуки, яку застосовують, від віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі, харчування, часу та способу введення, від швидкості виділення, сполучення лікарських засобів та тяжкості конкретного захворювання, що підлягає лікуванню. Пероральне введення є таким, якому надається перевага.

Антагоністи рецептора 5-HT₂ також можуть застосовуватися сумісно з іншими активними компонентами, зокрема іншими снодійними засобами, для лікування захворювань, вказаних у представленому винаході.

Таким чином, винахід також стосується застосування антагоністів рецептора 5-HT₂ у сполученні з одним або декількома іншими снодійними для лікування сну, описаного вище.

Конкретні умови для синтезу антагоністів рецептора 5-HT похідних М-(індолкарбоніл)піперазину, описаних у представленому винаході, наведені [у заявці WO 01/07435].

Фармацевтичні препарати згідно з винаходом можуть застосовуватися у якості лікарських засобів при лікуванні людей та у ветеринарії. Підходящими наповнювачами є органічні або неорганічні речовини, які є підходящими для ентерального (наприклад, перорального), парентерального або місцевого введення та не реагують з новими сполуками, наприклад, вода, рослинні масла, бензилові спирти, полі етиленгліколі, желатин, вуглеводні, такі як лактоза або крохмаль, стеарат магнію, тальк, вазелін. Підходящими для ентерального введення є, зокрема, таблетки, таблетки з покриттям, капсули, сиропи, соки, краплі або супозиторії, підходящими для парентерального введення є розчини, переважно на масляній основі або водні розчини, а також суспензії, емульсії або імпланти, та підходящими для місцевого введення є мазі креми або порошки. Нові сполуки також можуть бути ліофілізовані та одержані ліофілізати можуть використовуватись, наприклад, для приготування ін'єкційних препаратів.

Вказані препарати можуть стерилізуватися та/або включати допоміжні речовини, такі як змашуючі речовини, консерванти, стабілізатори та/або змочуючі речовини, емульсифікатори, солі для модифікування осмотичного тиску, буферні речовини, барвники, коригенти та/або ароматизатори. Також вони можуть включати, якщо це є бажаним, один або декілька інших активних компонентів, наприклад один або декілька вітамінів.

Наведені нижче приклади стосуються фармацевтичних препаратів:

Приклад А1: Флакони для ін'єкцій

рН розчину 100г активного компоненту згідно з винаходом та 5г Na₂HPO₄ у 3л бідистильованої води встановлювали на 6,5, використовуючи 2н. соляну кислоту, стерилізували фільтрацією, переносили у флакони для ін'єкцій, ліофілізували та запаковували у стерильних умовах. Кожен флакон для ін'єкцій містить 5мг активного компоненту.

Приклад А2: Супозиторії

Суміш 20г активного компоненту згідно з винаходом розплавляли зі 100г соєвого лецитину та 1400г масла какао, розливали у прес-форми та охолоджували. Кожен супозиторій містить 20г активного компоненту.

Приклад А3: Розчин

Розчин готували з 1г активного компоненту згідно з винаходом, 9,38 г NaH₂PO₄×2H₂O, 28,48г Na₂HPO₄×12H₂O та 0,1г бензалконійхлориду у 940мл бідистильованої води. рН розчину встановлювали на 6,8 і об'єм розчину доводили до 1л та стерилізували шляхом опромінення. Цей розчин може використовуватися у формі крапель для очей.

Приклад А4: Мазь

500мг активного компоненту згідно з винаходом змішували з 99,5г вазеліну в асептичних умовах.

Приклад А5: Таблетки

Суміш 1г активного компоненту згідно з винаходом, 4кг лактози, 1,2кг картопляного крохмалю, 0,2кг тальку та 0,1кг стеарату магнію спресовували для одержання таблеток звичайним способом таким чином, щоб кожна таблетка містила 10мг активного компоненту.

Приклад А6: Таблетки з покриттям

Таблетки пресували аналогічно прикладу А5 і після цього покривали звичайним способом покриттям із сахарози, картопляного крохмалю, тальку, трагаканту та барвника.

Приклад А7: Капсули

кг активного компоненту згідно з винаходом поміщували у тверді желатинові капсули звичайним способом таким чином, що кожна капсула містила 20мг активного компоненту.

Приклад А8: Ампули

Розчин 1кг активного компоненту згідно з винаходом у 60л бідистильованої води переносили в ампули, ліофілізували у стерильних умовах та запаковували у стерильних умовах. Кожна ампула містить 10мг активного компоненту.

Дія похідних N-(індолкарбоніл)піперазину, які є антагоністами рецептора 5-HT₂, згідно з винаходом підтверджується наступним чином, як описано на прикладі використання

(3-ціано-1Н-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанону:

У дослідях, при яких електроенцефалограму записували протягом 6 годин у темний період доби, автори

представленого винаходу виявили, що (3-ціано-1Н-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон при пероральному введенні у дозі 3мг/кг викликає максимальне підвищення повільного сну приблизно на 5 хвилин на годину, тоді як середнє підвищення складає приблизно 4 хв/годину. Порівняльна речовина триаолоам, для порівняння, подовжує повільний сон на 2хв/годину при введенні у дозі 0,1мг/кг та на 6,5хв/годину при введенні у дозі 0,4мг/кг, та на 7хв/годину при введенні у дозі 10мг/кг. Золпїкон (2,5-5мг/кг) має порівнюючий вплив.

Таким чином, (3-ціано-1Н-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон може бути порівняний з відомими снодійними за своєю здатністю подовжувати повільний сон.

Хоча, між сполуками згідно з винаходом та відомими снодійними існує важлива відмінність стосовно їх впливу на швидкий сон. Звичайне снодійне вкорочує цю стадію сну: триаолоам (у дозі 0,1-1,6мг/кг) на 0,3-2,1хв/годину, золпїдем (5-10мг/кг) та золпїкон (2,5-5мг/кг) на 0,3-1,6хв/годину (значення відносно одержаних даних на щурах протягом 6 годин у темний час доби). Ці відмінності спостерігаються внаслідок зменшення тривалості окремих фаз швидкого сну (триаолоам) або внаслідок зменшення кількості цих фаз (золпїдем/золпїкон). На противагу цьому, (3-ціано-1Н-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон подовжує швидкий сон в середньому на 0,8хв/годину і максимально на 2хв/годину. Це є наслідком головним чином збільшення кількості періодів з ШРО.

Таким чином, ця властивість (3-ціано-1Н-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанону є унікальною та надає нових можливостей подовження сну, зокрема, для лікування порушень засинання та порушень процесу сну і передчасного пробудження зранку.

Описана вище ефективність (3-ціано-1Н-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанону для лікування порушень сну згідно з винаходом може бути оцінена в умовах in vitro, як описано далі.

Приклад Б: Лікування щурів гідрохлоридом (3-ціано-1Н-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанону.

Для вимірювання електроенцефалограми електроди для ЕЕГ вживлювали у головний мозок анестезованим щурам. Після спливу 15-денного періоду відновлення, ці електроди з'єднували з підсилювачем за допомогою гнучкого кабелю і електроенцефалограму неанестезованих тварин записували протягом 12 годин.

(3-Ціано-1Н-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон заздалегідь розчиняли в концентрації 0,1мл/100г арахісового масла. Цей розчин (сполуку) або, для порівняння, тільки розчинник (носій) вводили тваринам, яких тестували, перорально у дозі 3мг/кг. Після фільтрування та ампліфікації даних електроенцефалограми оцінювали стадії сну за допомогою спектрального аналізу Фур'є, включаючи визначений критерій. Стадії швидкого та повільного сну можна визначити відносно зразків.

Експериментальні дані наведено у таблиці 1 (вплив речовини) та 2 (достовірність одержаних результатів). З цих даних стає очевидним, що (3-ціано-1Н-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон значно подовжує як повільний, так і швидкий сон і це подовження є достовірним.

Таблиця 1						
Вплив (3-ціано-1Н-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанону на різні параметри сну у пацієнтів (середнє значення ± середньоквадратична похибка)						
	Швидкий сон		Повільний сон		Стадія неспання	
	Носій	Сполука	Носій	Сполука	Носій	Сполука
Загальний час (хв.)	35,3±2,2	45,3±3,8	185,8±7,9	232,8±13,1	497,6±8,5	440,6±15,1
Тривалість періоду (с)	79,6±3,6	93,1±6,6	147,0±5,4	184,8±9,5	457,2±31,2	422,5±29,3
Прихований швидкий сон (хв.)	3,9±0,1	5,2±0,3				
Проміжок між швидким сном (хв.)	29,6±1,7	28,8±3,0				

Загальний час	Час протягом усього періоду вимірювання, проведений у відповідних стадіях сну
Тривалість періоду	Значення тривалості періоду відповідної стадії сну
Прихований швидкий сон	Період від початку сну до входження упершу швидку фазу
Проміжок між швидким сном	Середній час між періодами швидких: стадій сну
Сполука	Значення для тварин, котрим вводили сполуку, що тестується
Носій	Значення для тварин, котрим вводили тільки розчинник
Стадія неспання	Стан неспання

Це дослідження здійснювали подвійним сліпим методом. Це означає, що одна і та ж сама тварина спочатку одержувала розчинник (носій) і потім, після витримування протягом одного тижня, речовину, що тестується - (3-ціано-1Н-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанон (сполуку), або введення здійснювали у зворотній послідовності.

Таблиця 2	
Достовірність параметрів з таблиці 1	
	Точні значення р при обробці ANOVA для виміряних значень, що повторюються
Час швидкого сну	0,04
Тривалість швидкого сну	0,1(н.д.)
Час повільного сну	0,01
Тривалість повільного сну	0,003

Час неспання	0,005
Тривалість неспання	0,5(н.д.)
Прихований швидкий сон	0,0002
Проміжок між швидким сном	0,8(н.д.)
н.д.: відповідні виміряні дані з таблиці 1 не є достовірними	

Виміряні значення після введення носія або сполуки порівнювали між собою, використовуючи метод статистичного дисперсійного аналізу (ANOVA). Значення р являє собою статистичний критерій ймовірності того, що відмінність виникає випадково між виміряними

значенням або викликана введенням речовини. Згідно з міжнародними стандартами, значення $p < 0,05$ вважається "достовірним".

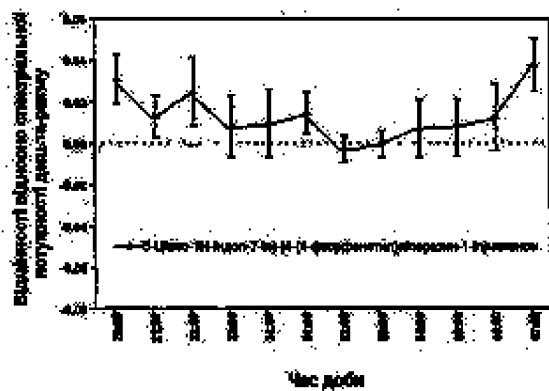
З Фіг. можна зробити висновок, що головним чином стадії 3 та 4, котрі належать до повільнохвильових фаз сну подовжуються під час повільного сну. Крива показує дію (3-ціано-1Н-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанону на відносну спектральну потужність дельта-ритму у щурів при ЕЕГ, виражену у вигляді відмінності від контрольного рівня (пунктирна нульова лінія) залежно від часу доби. Термін "спектральна потужність дельта ритму" або "дельта-хвилі" означає "повільні" хвилі, записані при ЕЕГ, котрі характеризують повільнохвильові стадії сну. Для кожного щура спочатку визначали середнє значення періоду сну після введення речовини, що тестується. В цілому відносна спектральна потужність дельта-ритму достовірно підвищувалася.

Формула винаходу

1. Застосування (3-ціано-1Н-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанону та його фізіологічно прийнятних солей та сольватів для приготування лікарського засобу для подовження як повільного, так і швидкого сну.

2. Застосування (3-ціано-1Н-індол-7-іл)-[4-(4-фторфенетил)піперазин-1-іл]метанону та його фізіологічно прийнятних солей та сольватів відповідно до п. 1, у сполученні з одним або декількома іншими снодійними.

U A 7 9 9 9 3 C 2



Вплив 5-ціано-1H-індол-7-ил-4-(4-фторфеніл)-піперазин-1-карбоксилату на відносну спектральну потужність довжини хвилі (відносно до контрольного рівня).
Фіг. 5

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 12, 10.08.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A 7 9 9 9 3 C 2