

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042535**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.02.22

(51) Int. Cl. **A61K 31/5377 (2006.01)**
A61P 25/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
202092979

(22) Дата подачи заявки
2018.08.01

(54) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОБРАТНЫМ АГОНИСТОМ ГИСТАМИНОВОГО РЕЦЕПТОРА 3 ТИПА**

(31) **201841020498**

(32) **2018.05.31**

(33) **IN**

(43) **2021.03.12**

(86) **PCT/IB2018/055769**

(87) **WO 2019/229509 2019.12.05**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**СУВЕН ЛАЙФ САЙЕНСИЗ
ЛИМИТЕД (IN)**

(56) **WO-A1-2016027275**

JIAN-SHENG LIN ET AL.: "An inverse agonist of the histamine H3 receptor improves wakefulness in narcolepsy: Studies in orexin-/- mice and patients", *NEUROBIOLOGY OF DISEASE*, vol. 30, № 1, 1 April 2008 (2008-04-01), p. 74-83, XP055547970, AMSTERDAM, NL, ISSN: 0969-9961, DOI: 10.1016/j.nbd.2007.12.003, the whole document

WO-A1-2018033848

(72) Изобретатель:
**Нироджи Рамакришна, Схинде Анил
Карбхари, Бенаде Виджай Сидрам,
Дарипелли Саивишал, Джаяраджан
Прадип, Равула Йотхсна, Джастии
Венкатесварлу (IN)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении представлены новые способы лечения нарколепсии, избыточной дневной сонливости, синдрома обструктивного апноэ во сне, расстройства циркадного ритма сна, нарушений сна и бодрствования, связанных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или расстройством дефицита внимания с гиперактивностью, введением терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа (H3R) - N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида - или его фармацевтически приемлемой соли. В изобретении дополнительно представлено применение указанных соединений в производстве лекарственного средства, предназначенного для лечения описанных здесь расстройств.

B1

042535

042535

B1

Область техники

Данное изобретение представляет новые способы лечения нарколепсии, избыточной дневной сонливости, синдрома обструктивного апноэ во сне, расстройства циркадного ритма сна, расстройств сна и бодрствования, связанных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или расстройством дефицита внимания с гиперактивностью, введением терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа (H_3R) - N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида - или его фармацевтически приемлемой соли. Настоящее изобретение дополнительно представляет применением указанных соединений в производстве лекарственного средства, предназначенного для лечения расстройств, описанных в данном документе.

Уровень техники изобретения

Нарколепсия является хроническим неврологическим заболеванием, связанным с пониженной способностью регулировать циклы сна и бодрствования, и характеризуется избыточной дневной сонливостью и проявлениями аномальных быстрых движений глаз (REM) во сне, включая катаплексию (внезапную потерю мышечного тонуса, вызванную сильными эмоциями), прямой переход от бодрствования до периодов быстрого сна (DREM), сонный паралич и гипнагогические галлюцинации (Lancet, 369:499-511). Распространенной причиной нарколепсии является нарушение передачи гипокретина/орексина либо в результате мутаций в рецепторе 2 типа гипокретина/орексина, либо в результате потери продуцирования лиганда (Neurobiol. Dis., 2001, 8:525-34). Далее нарколепсия классифицируется на нарколепсию 1 типа (или нарколепсию, связанную с катаплексией), связанную с потерей нейронов, продуцирующих гипокретин/орексин с низкими или неопределяемыми уровнями гипокретина/орексина А в спинномозговой жидкости (СМЖ), нарколепсию 2 типа (или нарколепсию, не связанную с катаплексией), связанную с нормальным уровнем гипокретина/орексина А в СМЖ (Nat. Sci. Sleep., 2015, 7:159-169), и нарколепсию из за медицинского состояния.

Люди с нарколепсией испытывают непреодолимые приступы сна в любое время дня, и, если позы становятся непреодолимыми, люди с нарколепсией засыпают на период от секунд до нескольких часов. Эпизоды нарколептического сна могут возникать без предупреждения, что может быть опасным, если пациенты водят машину, идут по дороге или работают с машиной. Эти симптомы нарколепсии вызывают значительное снижение качества жизни нарколептиков. Нарушения сна, такие как избыточная дневная сонливость, бессонница, фрагментация сна и циркадная аритмия, и нарушения начала и поддержания сна часто встречаются у пациентов с нейродегенеративными расстройствами, такими как болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера и другие формы деменции, такие как деменция с тельцами Леви, лобно-височная деменция, сосудистая деменция и т.д. (Psychogeriatrics, 2015, 15, 65-74; Neurol. Sci., 2013, 34:1291-1296).

Гистаминергическая иннервация центральной нервной системы возникает исключительно из туберомамиллярного ядра в заднем гипоталамусе. Активация гистаминергических путей вызывает бодрствование, а снижение гистаминергической активности приводит к сонливости. Гистамин следует дневному ритму с высокими уровнями во время бодрствования и более низкими уровнями во время сна. Это является результатом интеграции ряда сигналов из разных источников, которые в итоге дают эффект пробуждения с циркадными колебаниями. Гистамин также играет важную роль в регуляции путей орексина/гипокретина, которые, как известно, обладают сильным пробуждающим действием (CNS Neurol Disord Drug Targets, 2007, 6:31-43). Было обнаружено, что уровни гистамина в СМЖ были ниже у пациентов с нарколепсией с низким уровнем гипокретина/орексина и без него по сравнению со здоровыми добровольцами (Sleep, 2009, 32:175-80). Система стимулирования пробуждения мозга также активируется гистаминергическими нейронами через антагонизм гистаминового рецептора 3 типа, гистаминового ауторецептора, расположенного пресинаптически, который контролирует оборот гистамина путем ингибирования синтеза и высвобождения гистамина по принципу обратной связи (Drugs, 2013, 73(16):1771-1781). Антагонизм гистаминового рецептора H_3 улучшает синаптическую подачу сигналов гистамина на гистаминовые рецепторы H_1 и способствует пробуждению (Neuropharmacology, 2016, 106:35-36).

Для нескольких антагонистов/обратных агонистов гистаминового рецептора 3 типа была описана активность, способствующая пробуждению, в доклинических испытаниях на таких видах, как мыши (Vitol. Pharm. Bull., 31:2163-2181; Curr. Top. Med. Chem., 8:988-1002). Гистаминовый рецептор 3 типа связан с повышенной активностью не только гистаминергических нейронов, но и других восходящих путей пробуждения, таких как норадренергические, холинергические или дофаминергические нейроны. Эмпирические данные свидетельствуют о том, что антагонист/обратный агонист H_3R может иметь многообещающую применимость для лечения различных нарушений сна, включая расстройство избыточной дневной сонливости и нарколепсию (Neurobiol. Dis., 1:74-83). Таким образом, обратный агонист H_3R может быть потенциальным кандидатным лекарственным средством для лечения нарколепсии, избыточной дневной сонливости, синдрома обструктивного апноэ во сне, расстройства сна при посменной работе, расстройства циркадного ритма сна, расстройств сна и бодрствования, связанных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или расстройством дефицита внимания с гиперактивностью.

Люди, страдающие расстройствами сна, могут сталкиваться с проблемами в повседневной жизни. Таким образом, чтобы улучшить качество жизни и нормализовать цикл сна/бодрствования, существует

необходимость в разработке фармацевтических терапий для лечения нарколепсии, избыточной дневной сонливости, синдрома обструктивного апноэ во сне, расстройства сна при посменной работе, расстройства циркадного ритма сна или нарушений сна и бодрствования, связанных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или расстройством дефицита внимания с гиперактивностью. Обратный агонист H₃R по настоящему изобретению оказывает стимулирующее действие на бодрствование, модулируя нейротрансмиттеры, необходимые для терапевтического эффекта. Следовательно, он может быть потенциальным лечением для нарколепсии, избыточной дневной сонливости, синдрома обструктивного апноэ во сне, расстройства сна при посменной работе, расстройства циркадного ритма сна, нарушений сна и бодрствования, связанных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или расстройствами дефицита внимания с гиперактивностью.

Сущность изобретения

Объектом по настоящему изобретению является предоставление способов лечения нарколепсии, избыточной дневной сонливости, синдрома обструктивного апноэ во сне, расстройства циркадного ритма сна или нарушений сна и бодрствования, связанных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или расстройством дефицита внимания с гиперактивностью.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения нарколепсии, избыточной дневной сонливости, синдрома обструктивного апноэ во сне, расстройства циркадного ритма сна или нарушений сна и бодрствования, связанных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или расстройством дефицита внимания с гиперактивностью, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения нарколепсии, связанной с катаплексией, нарколепсии, не связанной с катаплексией, или нарколепсии из-за медицинского состояния, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, являющегося N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамидом, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения избыточной дневной сонливости, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, являющегося N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамидом, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения синдрома обструктивного апноэ во сне, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, являющегося N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамидом, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства циркадного ритма сна, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, являющегося N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамидом, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения нарушений сна и бодрствования, связанных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или расстройством дефицита внимания с гиперактивностью, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, являющегося N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамидом, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, являющегося N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамидом, его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения нарколепсии, избыточной дневной сонливости, синдрома обструктивного апноэ во сне, расстройства циркадного ритма сна, нарушений сна и бодрствования, связанных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или расстройством дефицита внимания с гиперактивностью.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для применения в лечении нарколепсии, избыточной дневной сонливости, синдрома обструктивного апноэ во сне, расстройства сна при посменной работе, расстройства циркадного ритма сна, нарушений сна и бодрствования, связанных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или расстройством дефицита внимания с гиперактивностью, содержащей обратный агонист гистаминового рецептора 3 типа, являющийся N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамидом, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемые эксципиенты.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1а показано действие SUVN-G3031 на вызванную (R)- α -метилгистамином дипсогению у крыс. SUVN-G3031 вводят за 60 мин до (R)- α -метилгистамина.

На фиг. 1b показано действие SUVN-G3031 на вызванную (R)- α -метилгистамином дипсогению у крыс. SUVN-G3031 вводят за 120 мин до (R)- α -метилгистамина.

На фиг. 2 показано стимулирующее пробуждение действие SUVN-G3031 на самцов крыс Wistar.

На фиг. 3 показано стимулирующее пробуждение действие SUVN-G3031 на самцов мышей C57BL6J.

На фиг. 4a-4c показано действие SUVN-G3031 на сон и пробуждение у самцов крыс Wistar с нарушенным орексином-B.

На фиг. 5 показано действие SUVN-G3031 на прямой переход от бодрствования к сну с быстрым движением глаз (DREM) у самцов крыс Wistar с нарушенным орексином-B.

На фиг. 6 показано действие SUVN-G3031 на модуляцию гистамина в префронтальной коре самцов крыс Wistar.

На фиг. 7 показано действие SUVN-G3031 на модулирование дофамина и норэпинефрина в префронтальной коре самцов крыс Wistar.

Подробное описание

Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют значения, указанные ниже.

Термин "обратный агонист", используемый в данном документе, относится к соединениям, которые связываются с эндогенной формой рецептора или с конститутивно активированной формой рецептора и ингибируют исходный внутриклеточный ответ, инициированный активной формой рецептора ниже нормального базового уровня активности, который наблюдается в отсутствие агонистов или частичных агонистов, или снижают связывание ГТФ с мембранами. Предпочтительно, чтобы исходный внутриклеточный ответ подавлялся в присутствии обратного агониста по меньшей мере на 30%, более предпочтительно по меньшей мере на 50% и наиболее предпочтительно по меньшей мере на 75% по сравнению с исходным ответом в отсутствие обратного агониста.

Примером обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа является N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

Примеры фармацевтически приемлемой соли идентифицированного выше соединения включают, но не ограничены ими, дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

Термин "нарколепсия", используемый в данном документе, относится к хроническому неврологическому расстройству, характеризующемуся повторяющимися эпизодами сна в течение дня, а также к редкому долговременному расстройству мозга, которое заставляет человека внезапно засыпать в неподходящее время. Мозг не может нормально регулировать режим сна и бодрствования, что может приводить к нерегулярным характеристикам сна, генерализованным эпизодам сна, избыточной дневной сонливости, приступам сна, катаплексии, сонному параличу и избыточным сновидениям и бодрствованию ночью.

Термин "катаплексия", используемый в данном документе, относится к обратимому снижению или временной потере мышечного контроля, приводящему к слабости и возможному коллапсу, часто в ответ на такие эмоции, как смех и гнев. Она может привести к невнятной речи и искривлению колен, а в более тяжелых случаях к полному параличу. Продолжительность катаплектического приступа, частичного или полного, варьируется от нескольких секунд до тридцати минут.

Термин "нарколепсия, связанная с катаплексией, или нарколепсия 1 типа", используемый в данном документе, относится к сочетанию избыточной дневной сонливости и одного или обоих из следующих: внезапная потеря мышечного тонуса в состоянии бодрствования или низкий или отсутствующий уровень гипокретина-1 (орексина) в СМЖ. Она может привести к невнятной речи и искривлению колен, а в более тяжелых случаях к полному параличу. Эти события обычно вызываются сильными эмоциями, такими как радость, удивление, смех или гнев. Нарколепсия 1 типа вызывается дефицитом гипокретина (орексина). Пациента с низким содержанием гипокретина имеет нарколепсию 1 типа, даже если он не проявляет катаплексию.

Термин "нарколепсия, не связанная с катаплексией, или нарколепсия 2 типа", используемый в данном документе, относится к непрерывной избыточной дневной сонливости, но без катаплексии, и ее симптомы включают короткий дневной сон пациента в течение пары часов, который после пробуждения чувствует себя отдохнувшим, но через короткое время, снова чувствует усталость.

Термин "нарколепсия из-за медицинского состояния", используемый в данном документе, относится к группе расстройств, также известных как вторичные или симптоматические нарколепсии. Медицинские состояния, обычно вызывающие нарколепсию с катаплексией, могут быть опухолями, саркоидозом, артериовенозными мальформациями, поражающими гипоталамус, бляшками при рассеянном склерозе, ухудшающими гипоталамус, паранеопластическим синдромом antt-Ma2 антител, болезнью Неймана-Пика типа С или синдромом Коффина-Лоури. Медицинским состоянием, которое обычно вызывает нарколепсию без катаплексии, может быть травма головы, миотоническая дистрофия, синдром Прадера-

Вилли, болезнь Паркинсона или мультисистемная атрофия.

Термин "синдром обструктивного апноэ во сне", используемый в данном документе, относится к нарушению дыхания, которое возникает в основном во время сна, с последствиями, которые могут сохраняться в течение всего времени бодрствования в виде сонливости. Это все более узнаваемое заболевание характеризуется периодическим коллапсом верхних дыхательных путей во время сна с апноэ (периодическое прекращение дыхания), гипопноэ (повторяющееся сокращение дыхания) или постоянным или устойчивым снижением вентиляции и избыточной дневной сонливостью, нейрокогнитивными дефектами и депрессией. Оно влияет практически на все системы организма, в результате чего увеличивается частота сердечнососудистых расстройств.

Термин "расстройство сна при посменной работе", используемый в данном документе, относится к расстройству циркадного ритма сна, характеризующемуся бессонницей и чрезмерной сонливостью, у людей, часы работы которых совпадают с типичным периодом сна.

Термин "расстройство циркадного ритма сна", используемый в данном документе, относится к семейству расстройств сна, влияющих на продолжительность сна. Люди с расстройством циркадного ритма сна не могут засыпать и просыпаться в то время, которое обычно требуется для работы и учебы, а также для социальных нужд. Расстройство циркадного ритма сна типа нерегулярного сна-бодрствования является редкой формой расстройства циркадного ритма сна и характеризуется многочисленными короткими периодами дневного сна в течение 24-часового периода, отсутствием основных эпизодов ночного сна и нерегулярностью изо дня в день. Расстройство циркадного ритма сна типа синдрома смены часовых поясов является состоянием, при котором различные циклы организма временно не синхронизируются друг с другом и с циклом день-ночь в результате путешествий по часовым поясам. Расстройство циркадного ритма сна типа посменной работы является состоянием, при котором циркадные ритмы нарушаются из-за работы во время естественного времени сна организма и пациенту трудно приспособиться к необходимому графику.

Используемый здесь термин "избыточная дневная сонливость", используемый в данном документе, означает чувство сильной сонливости в течение дня, а также трудностям с концентрацией внимания и бодрствованием.

Термин "чрезмерные сновидения и бодрствование ночью", используемый в данном документе, относится к сновидениям, которые часто приходят, когда вы засыпаете (гипногигические галлюцинации) или непосредственно перед или во время пробуждения (гипнопомпические галлюцинации).

Термин "приступы сонливости", используемый в данном документе, относится к засыпанию внезапно и без предупреждения.

Термин "синдром беспокойных ног", используемый в данном документе, относится к неврологическому расстройству сна, которое вызывает непреодолимое желание пошевелить ногами. Синдром беспокойных ног не позволяет достичь комфорта, достаточного для засыпания. Симптомы обычно усиливаются ночью. Синдром беспокойных ног приводит к меньшему количеству часов сна каждую ночь. Многие люди с тяжелыми случаями спят менее пяти часов ночью. В более легких случаях, сон не сильно нарушается, хотя сон может быть более низкого качества. Накопленная потеря сна из-за синдрома беспокойных ног может вызвать у человека чрезмерную сонливость в дневное время, вызвать раздражительность и затруднить концентрацию внимания. Это может сильно повлиять на профессиональную и личную жизнь. Люди с синдромом беспокойных ног чаще страдают депрессией или тревогой.

Термин "нарушение поведения во время сна с быстрыми движениями глаз", используемый в данном документе, относится к параличу, который обычно возникает во время неполного или отсутствующего сна с быстрым движением глаз, позволяя человеку "разыграть" свои сны, которые являются яркими, интенсивными и буйными.

Термин "посттравматическое стрессовое расстройство", используемый в данном документе, относится к определенному поведению, включая тяжелые проблемы со сном, связанные с результатами перенесенной травмы. Нарушения сна и бодрствования, от которых страдают люди с посттравматическим стрессовым расстройством, включают, среди прочих, синдром обструктивного апноэ во сне, апноэ во сне центрального происхождения, ночные кошмары и идиопатическую гиперсомнию.

Термин "аутизм", используемый в данном документе, относится к расстройству аутистического спектра, которые включают ряд состояний, характеризующихся проблемами с социальными навыками, повторяющимся поведением, речью и невербальным общением, а также уникальными сильными сторонами и отличиями. У аутичных людей возникает гиперсомния, вызванная дополнительным стрессом.

Термин "синдром Дауна" используемый в данном документе, означает генетическое заболевание, вызванное присутствием полностью или частично третьей копии 21 хромосомы. Заболеваемость нарколепией выше при синдроме Дауна, чем в нормальной популяции.

Термин "периодические движения конечностей", используемый в данном документе, относится к расстройству сна, при котором пациент непроизвольно двигает конечностями во время сна и имеет симптомы или проблемы, связанные с движением.

Термин "Синдром Клейне-Левина" используемый в данном документе, относится к редкому заболеванию, характеризующемуся повторяющимися эпизодами гиперсомнии и в различной степени пове-

денческими или когнитивными нарушениями, компульсивным пищевым поведением и гиперсексуальностью.

Термин "болезнь Паркинсона", используемый в данном документе, относится к нейродегенеративному расстройству, связанному с дегенерацией дофаминергических нейронов в nigrostriарном тракте, которое приводит к моторным нарушениям и психоневрологическим расстройствам, характерным для этого заболевания. Кроме того, пациенты с болезнью Паркинсона страдают нарушениями сна и бодрствования в дополнение к проблеме инициирования и контроля движений.

"Расстройства сна и бодрствования" включают избыточную дневную сонливость, включая приступы сонливости, расстройства начала сна, поддержания сна, расстройство дыхания во сне, апноэ во сне, парасомнию и суточную аритмию.

Термин "деменция", используемый в данном документе, относится к группе симптомов, связанных с ухудшением памяти или других мыслительных навыков, достаточно серьезным, чтобы снизить способность человека выполнять повседневные действия. Деменция классифицируется на деменцию из-за болезни Альцгеймера, деменцию с тельцами Леви, сосудистую деменцию, деменцию из-за болезни Паркинсона, лобно-височную деменцию, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, смешанную деменцию и/или старческое слабоумие. Кроме того, у пациентов с деменцией также могут быть нарушения сна и бодрствования.

Термин "рассеянный склероз" используемый в данном документе, относится к хроническому прогрессирующему заболеванию, поражающему центральную нервную систему и является потенциально инвалидирующим заболеванием головного и спинного мозга.

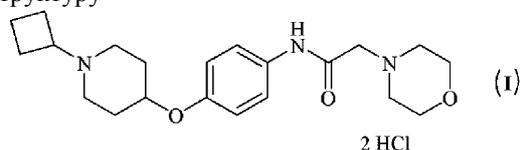
Термин "расстройство дефицита внимания с гиперактивностью", используемый в данном документе, относится к хроническому состоянию, отмеченному непроходящей невнимательностью, гиперактивностью и иногда импульсивностью, и начинается в детском возрасте и часто длится до взросления.

Термин "терапевтически эффективное количество" определяется как количество соединения/лекарственного средства по настоящему изобретению, которое (i) эффективно для получения желаемого терапевтического эффекта (ii) лечит конкретное заболевание, состояние или расстройство, (iii) устраняет один или несколько симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, и (iv) отсрочивают наступление одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанных здесь.

Термин "фармацевтически приемлемая соль", используемый в данном документе, относится к солям активного соединения, и их получают реакцией с подходящей органической или неорганической кислотой или производным кислоты, в зависимости от конкретных заместителей, обнаруженных в соединениях, описанных в данном документе. Фармацевтически приемлемая соль включает, но не ограничена ими, димезилат, дигидрохлорид, оксалат, сукцинат, тартрат и подобные. Предпочтительно фармацевтически приемлемой солью является дигидрохлорид и тартрат. Более предпочтительно фармацевтически приемлемой солью является дигидрохлорид.

Термин "пациент", используемый в данном документе, относится к животному. Предпочтительно термин "пациент" относится к млекопитающему. Термин "млекопитающее" включает животных, таких как мыши, крысы, собаки, кролики, свиньи, обезьяны, лошади и человек. Более предпочтительно пациентом является человек.

Соединением, используемым в данном документе, является гидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида (также называемый SUVN-G3031), который имеет химическую структуру



Соединение SUVN-G3031 и его получение описаны в US 9079888 и US 9802896 соответственно.

В контексте изобретения термин "лечение" или "лечить", используемый в данном документе, означает любое лечение заболевания у млекопитающего, включая (a) замедление или остановку развития клинических симптомов; и/или (b) вызов регресса клинических симптомов.

Термин "соединение для применения", использованный в данном документе, включает любое одно или несколько из следующего: (1) применение соединения, (2) способ применения соединения, (3) применение для лечения, (4) применение для производства фармацевтической композиции/лекарственного средства для лечения/лечения или (5) способ лечения/обработки/профилактики/уменьшения/ингибирования, включающий введение эффективного количества активного соединения пациенту, нуждающемуся в этом.

Варианты осуществления.

Настоящее изобретение охватывает все примеры, описанные здесь, без ограничения, однако предпочтительные аспекты и элементы изобретения обсуждаются здесь в форме следующих вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нарколеп-

илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения расстройств сна и бодрствования, связанных с деменцией, выбранной из деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, деменции из-за болезни Паркинсона, деменции из-за болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции и/или старческого слабоумия, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нарколепсии, избыточной дневной сонливости, синдрома обструктивного апноэ во сне, расстройства сна при посменной работе, расстройства циркадного ритма сна, нарушений сна и бодрствования, связанных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или расстройством дефицита внимания с гиперактивностью, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нарколепсии, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нарколепсии, связанной с катаплексией, или нарколепсии, не связанной с катаплексией, или нарколепсии из-за медицинского состояния, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нарколепсии, связанной с катаплексией, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нарколепсии, не связанной с катаплексией, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нарколепсии из-за медицинского состояния, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения избыточной дневной сонливости, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения синдрома обструктивного апноэ во сне, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения избыточной дневной сонливости, связанной с нарколепсией, синдромом обструктивного апноэ во сне, синдромом беспокойных ног, нарушением поведения во время сна с быстрыми движениями глаз, посттравматическим стрессовым расстройством, аутизмом и синдромом Дауна, связанной с менструацией бессонницы или синдрома Клейне-Левина, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства циркадного ритма сна, выбранного из нерегулярного сна-бодрствования, синдрома смены часовых

поясов или сменной работы, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нарушений сна и бодрствования, связанных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или расстройством дефицита внимания с гиперактивностью, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения расстройств сна и бодрствования, связанных с деменцией, выбранной из деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, деменции из-за болезни Паркинсона, деменции из-за болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции и/или старческого слабоумия, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в лечении нарколепсии, избыточной дневной сонливости, синдрома обструктивного апноэ во сне, расстройства циркадного ритма сна, нарушений сна и бодрствования, связанных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или расстройством дефицита внимания с гиперактивностью.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в лечении нарколепсии.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в лечении нарколепсии, связанной с катаплексией.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в лечении нарколепсии, не связанной с катаплексией.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в лечении нарколепсии из-за медицинского состояния.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в лечении избыточной дневной сонливости.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в лечении синдрома обструктивного апноэ во сне.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в лечении избыточной дневной сонливости, связанной с нарколепсией, синдромом обструктивного апноэ во сне, синдромом беспокойных ног, нарушением поведения во время сна с быстрыми движениями глаз, посттравматическим стрессовым расстройством, аутизмом и синдромом Дауна, связанной с менструацией бессонницы или синдрома Клейне-Левина.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в лечении расстройства циркадного ритма сна, выбранного из нерегулярного сна-бодрствования, синдрома смены часовых поясов или сменной работы.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении нарушений сна и бодрствования, связанных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или расстройством дефицита внимания с гиперактивностью.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении расстройств сна и бодрствования, связанных с деменцией, выбранной из деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, деменции из-за болезни Паркинсона, деменции из-за болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции и/или старческого слабоумия.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению дигидрохлорида N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида в лечении нарколепсии, избыточной дневной сонливости, синдрома обструктивного апноэ во сне, расстройства сна при

посменной работе, расстройства циркадного ритма сна, нарушений сна и бодрствования, связанных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или расстройством дефицита внимания с гиперактивностью.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению дигидрохлорида N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида в лечении нарколепсии.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению дигидрохлорида N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида в лечении нарколепсии, связанной с катаплексией.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению дигидрохлорида N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида в лечении нарколепсии, не связанной с катаплексией.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению дигидрохлорида N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида в лечении нарколепсии из-за медицинского состояния.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению дигидрохлорида N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида в лечении избыточной дневной сонливости.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению дигидрохлорида N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида в лечении синдрома обструктивного апноэ во сне.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению дигидрохлорида N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида в лечении избыточной дневной сонливости, связанной с нарколепсией, синдромом обструктивного апноэ во сне, синдромом беспокойных ног, нарушением поведения во время сна с быстрыми движениями глаз, посттравматическим стрессовым расстройством, аутизмом и синдромом Дауна, связанной с менструацией, бессонницей или синдромом Клейне-Левина.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению дигидрохлорида N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида в лечении расстройства циркадного ритма сна, выбранного из нерегулярного сна-бодрствования, синдрома смены часовых поясов или сменной работы.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению дигидрохлорида N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида в лечении нарушений сна и бодрствования, связанных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или расстройством дефицита внимания с гиперактивностью.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению дигидрохлорида N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида в лечении расстройств сна и бодрствования, связанных с деменцией, выбранной из деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, деменции из-за болезни Паркинсона, деменции из-за болезни Альцгеймера, лобновисочной деменции и/или старческого слабоумия.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения нарколепсии, избыточной дневной сонливости, синдрома обструктивного апноэ во сне, расстройства циркадного ритма сна, нарушений сна и бодрствования, связанных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или расстройством дефицита внимания с гиперактивностью, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения нарколепсии, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения нарколепсии, связанной с катаплексией, или нарколепсии, не связанной с катаплексией, или нарколепсии из-за медицинского состояния, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения нарколепсии связанной с катаплексией, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения нарколепсии, не связанной с катаплексией, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения нарколепсии из-за медицинского состояния, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения избыточной дневной сонливости, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения синдрома обструктивного апноэ во сне, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения избыточной дневной сонливости, связанной с нарколепсией, синдромом обструктивного апноэ во сне, синдромом беспокойных ног, нарушением поведения во время сна с быстрыми движениями глаз, посттравматическим стрессовым расстройством, аутизмом и синдромом Дауна, связанной с менструацией бессонницы или синдрома Клейне-Левина, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения расстройства циркадного ритма сна, выбранного из нерегулярного сна-бодрствования, синдрома смены часовых поясов или сменной работы, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения нарушений сна и бодрствования, связанных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или расстройством дефицита внимания с гиперактивностью, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения расстройств сна и бодрствования, связанных с деменцией, выбранной из деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, деменции из-за болезни Паркинсона, деменции из-за болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции и/или старческого слабоумия, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения нарколепсии, избыточной дневной сонливости, синдрома обструктивного апноэ во сне, расстройства циркадного ритма сна, нарушений сна и бодрствования, связанных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или расстройством дефицита внимания с гиперактивностью, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения нарколепсии, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения нарколепсии, связанной с катаплексией, нарколепсии, не связанной с катаплексией, или нарколепсии из-за медицинского состояния, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохло-

рид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения нарколепсии, связанной с катаплексией, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения нарколепсии, не связанной с катаплексией, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения, нарколепсии из-за медицинского состояния, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения избыточной дневной сонливости, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения синдрома обструктивного апноэ во сне, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения избыточной дневной сонливости, связанной с нарколепсией, синдромом обструктивного апноэ во сне, синдромом беспокойных ног, нарушением поведения во время сна с быстрыми движениями глаз, посттравматическим стрессовым расстройством, аутизмом и синдромом Дауна, связанной с менструацией бессонницы или синдрома Клейне-Левина, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения расстройства циркадного ритма сна, выбранного из нерегулярного сна-бодрствования, синдрома смены часовых поясов или сменной работы, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения нарушений сна и бодрствования, связанных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или расстройством дефицита внимания с гиперактивностью, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа в производстве лекарственного средства для лечения расстройств сна и бодрствования, связанных с деменцией, выбранной из деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, деменции из-за болезни Паркинсона, деменции из-за болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции и/или старческого слабоумия, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к сочетанию N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли с модафинилом или его фармацевтически приемлемой солью для лечения нарколепсии, избыточной дневной сонливости, синдрома обструктивного апноэ во сне, расстройства сна при посменной работе, расстройства циркадного ритма сна, нарушений сна и бодрствования, связанных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или расстройством дефицита внимания с гиперактивностью.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть составлены обычным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов. Фармацевтически приемлемыми эксципиентами являются разбавители, разрыхлители, связующие агенты, смазывающие агенты, глиданты, полимеры, покрывающие агенты, растворители, соразтворители, консерванты, смачивающие агенты, загустители, противовспенивающие агенты, подсластители, ароматизаторы, антиоксиданты, красители, солюбилизаторы, пластификаторы, диспергирующие агенты и подобные. Эксципиенты выбирают из микрокристаллической целлюлозы, маннита, лактозы, прежелатинизированного крахмала, натрия крахмалгликолята, кукурузного крахмала или его производных, повидона, кросповидона, стеарата кальция, глицерилмоностеарата, глицерилпальмитостеарата, талька, коллоидного диоксида кремния, стеарата магния, лаурилсульфата натрия, стеаралфумарата натрия, стеарата цинка, стеариновой кислоты или гидрогенизированного растительного масла, аравийской камеди, магнезии, глюкозы, жиров, восков, натуральных или отвержденных масел, воды, физиологического раствора хло-

рида натрия или спиртов, например этанола, пропанола или глицерина, растворов сахаров, таких как растворы глюкозы или растворов маннита и подобные, или смеси различных эксципиентов.

В еще одном аспекте активные соединения по изобретению могут быть составлены в форме пилюль, таблеток, таблеток с покрытием, капсул, порошка, гранул, пастилок, пластырей, имплантатов, пленок, жидкостей, полутвердых веществ, гелей, аэрозолей, эмульсий, эликсиров и подобных. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области.

В еще одном аспекте фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит от 1 до 90 мас.%, от 5 до 75 мас.% и от 10 до 60 мас.% соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. Количество активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической(их) композиции(ях) может варьироваться от примерно 0,1 мг до примерно 500 мг, или от примерно 5 мг до примерно 400 мг, или от примерно 5 мг до примерно 250 мг, или от примерно 7 мг до примерно 150 мг или в любом диапазоне, попадающем в более широкий диапазон от 1 до 500 мг.

Примеры

Приведенные ниже примеры предоставлены только для иллюстрации и поэтому не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения.

Аббревиатуры.

ANOVA	Дисперсионный анализ
AP	Передне-задний
иСМЖ	Искусственная спинномозговая жидкость
CaCl ₂ ·2H ₂ O	Дигидрат хлорида кальция
DREM	Прямой переход от бодрствования ко сну с быстрым движением глаз
DV	Задне-передний
ДТТ	Дитиотреитол
EC ₅₀	Половинная максимальная эффективная концентрация
ЭДТК	Этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭМГ	Электромиограмма
ЭЭГ	Электроэнцефалограмма
ГТФ	Гуанозинтрифосфат
HCl	Хлористоводородная кислота
HEPES	4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоновая кислота
ч	Часы (ч)
Гц	Герц
IC ₅₀	Половинная максимальная ингибирующая концентрация
Кг	Килограмм
K _i	Константа ингибирования
KCl	Хлорид калия
ЖХ-МС/МС	Жидкостная хроматография - Масс спектрометрия/Масс спектрометрия
мг	Миллиграмм
MgCl ₂	Хлорид магния
мин	минута(ы)
ML	Средне-задний
мМ	Миллимоль
нмоль/л	Наномоль на литр
NaCl	Хлорид натрия
нг	Нанограмм
нМ	Наномоль
п.о.	Перорально
РАМН	(R)- α -метилгистамин
п.к.	Подкожно
С.О.С.	Стандартная ошибка среднего
мкл	Микролитр
мкМ	Микромоль
θ	Тэта

Пример 1. Определение значения K_i для человеческого и крысиного гистаминового рецептора 3 типа.

Мембраны гистамина 3 типа получают из рекомбинантных клеток CHO-k1, экспрессирующих человеческий гистаминовый рецептор 3 типа или крысиный гистаминовый рецептор 3 типа. Радиолиганд (RS)- α -Метилгистамин[кольцо-1,2-3H] покупают у American Radiolabeled chemicals (ARC) (каталожный № ART 1342). Конечная концентрация лиганда составляет 3 нМ; неспецифической детерминантой был метилгистамин (100 мкМ) и мембрана гистамина-3 (60 мкг/лунку). Метилгистамин применяют в качестве положительного контроля. Реакции проводят в связующем буфере, 50 мМ Tris-HCl (pH 7,4) буфере, содержащем 5 мМ MgCl₂ в течение 60 мин при 25°C. Инкубацию останавливают быстрой фильтрацией с последующими четырьмя промывками связывающей смесью с применением 96-луночного аналитического планшета (Millipore каталожный № MSFCNXB50), предварительно покрытого 0,5% полиэтиленмина. Планшет сушат и связанную радиоактивность, собранную на фильтры, определяют подсчетом сцинтилляции с применением MicroBetaTriLux. Неспецифическое связывание вычитают из каждой единицы данных. Связывание радиолиганда в присутствии не меченого соединения выражают как процент общего связывания и наносят на график к log концентрации соединения. Значения K_i определяют с применением программы для анализа данных и программы аппроксимации кривой по точкам GraphPad Prism 4 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). В тестируемых условиях анализа значение K_i , полученное для ссыльного соединения метилгистамина в человеческих и крысиных гистаминовых рецепторах 3 типа составляет 3,45 и 2,62 нМ соответственно.

Пример	K_i на человеческом H ₃	K_i на крысином H ₃
SUVN-G3031	8,73 нМ	9,79 нМ

Ссылка.

1. Timothy W.L. et al., Molecular Pharmacology, 55:1101-1107 (1999).

Пример 2. Определение значения IC₅₀ на человеческом гистаминовом рецепторе 3 типа.

Соединение тестируют на EurofinsCerepPanlabs согласно следующим методикам.

Материалы и способы.

Источник рецептора: человеческий рекомбинантный, экспрессированный в CHO-K1 клетках.

Радиолиганд: [35S]-GTP γ S.

Носитель: 1% ДМСО.

Ссылочный агонист: R(-)- α -метилгистамин.

Концентрация агониста: 30 нМ.

Положительный контроль: тиоперамид.

Условия инкубации: реакции проводят в 20 мМ HEPES (pH 7,4), содержащем 100 мМ NaCl, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ ДТТ, 1 мМ ЭДТК в течение 30 мин при 30°C. После инкубации измеряют сцинтилляцию на счетчике люминесценции и сравнивают с контрольными значениями для установления любых взаимодействий тестируемого(ых) соединения(ий) с клонированным сайтом связывания гистамина-3.

Результаты.

Соединение SUVN-G3031 демонстрирует функциональную природу обратного агониста. Значения IC₅₀ представлены в таблице ниже.

С.№	Соединение	IC ₅₀ (нМ)
1	Тиоперамид (положительный контроль)	140
2	SUVN-G3031	20

Ссылка.

1. Laitinen J.T. and Jokinen M., J. Neurochem., 71(2):808-816 (1998).

Пример 3. Анализ дипсогении.

Эксперимент состоит из 3 дней. Животных по отдельности помещают в клетки. Потребление воды в течение 24 ч записывают 2 дня. Крыс произвольно делят на группы согласно среднему потреблению воды в течение 2 дней. В день эксперимента крысам перорально дают носитель и SUVN-G3031, через 1 ч животным дают либо носитель, либо R- α -метилгистамин (RAMH), 2,5 мг/кг п.к. Потребление воды записывают для каждого животного через 60 и 120 мин после обработки носителем или (R)- α -метилгистамином, взвешивая каждую бутылочку с точностью до 0,1 г.

Статистический анализ: данные сравнивают и оценивают однофакторным ANOVA, затем апостериорным критерием Даннетта с применением программы graph pad prism.

Результаты: SUVN-G3031 блокирует вызванную (R)- α -метилгистамином дипсогению у крыс через 60 мин (фиг. 1a) и 120 мин (фиг. 1b), показывая, что SUVN-G3031 блокирует гистаминовый рецептор 3 типа (in vivo).

Пример 4. Действие SUVN-G3031 на профиль сна и бодрствования у самцов крыс Wistar с применением записи телеметрической электроэнцефалограммы.

Крыс анестезируют изофлураном (Baxter India Private Limited; 4% в кислороде для индукции;

2% для поддержания) и фиксируют в стереотаксической рамке (Stoelting, Illinois, USA) для проведения хирургического вмешательства. Делают разрез, обнажающий брегму, из которой берут координаты. Телеметрический передатчик (модель F40-EET; DSI, St. Paul, MN, USA) имплантируют в брюшную полость крысы, и отведения туннелируют подкожно к голове. Одну пару электродов имплантируют эпидурально в область лобной доли с применением винтов из нержавеющей стали (CMA Microdialysis, Stockholm, Sweden) на координатах AP +2,0 мм, ML \pm 2,2 мм (Paxinos and Watson, 2004) для записи ЭЭГ и электроды фиксируют на черепе зубным акриловым цементом (DENTALON® плюс). Второй набор проводов имплантируют в шейную затылочную мышцу для записи электромиограммы (ЭМГ). Разрез закрывают с применением не рассасывающихся нитей. После хирургического восстановления в течение минимум 2 недель, животных акклиматизируют для обработки и им дают ложную дозу в течение 3 дней до первого дня эксперимента.

В день исследования передатчик включают с применением магнита и животных переносят на приемник вместе с клетками. Запись начинают через 3 ч после включения с применением программы Pone-mah (версия 5.2). После базовой записи в течение 2 ч животных обрабатывают носителем или SUVN-G3031 с перекрестным дизайном с периодом вымывания в течение одной недели между дозами. Запись продолжают в течение 6 ч после обработки. ЭЭГ и ЭМГ собирают как первичные сигналы и отбирают при 500 Гц. В то же время температуру и активность отбирают при 250 Гц. Данные хранят для автономного анализа с применением программы NeuroScore (версия 3.0).

Статистический анализ. Данные ЭЭГ оценивают с применением автоматизированных стандартных протоколов оценки сна с применением Neuroscore. Данные ЭЭГ и ЭМГ грызунов вручную классифицируют в одно из трех состояний сна/бодрствования: бодрствование, REM (быстрое движение глаз/быстрый сон) или NREM (без быстрого движения глаз/медленный сон) согласно визуальному анализу характеристик частоты и амплитуды ЭЭГ и активности ЭМГ с применением 10 с периодов. Активность пробуждения определяют как относительно низкоамплитудную активность ЭЭГ с низкой мощностью в низкочастотных диапазонах, сопровождающуюся активностью ЭМГ от умеренного до высокого уровня. NREM определяют как обычно высокоамплитудную активность ЭЭГ с большей мощностью в низкочастотных диапазонах от 0,5-4 Гц, сопровождающуюся минимальной активностью ЭМГ. Сон REM характеризуется умеренной и постоянной активностью ЭЭГ, сфокусированной в диапазоне θ (6-9 Гц) с отсутствием (или только спорадической) активностью ЭМГ. Сну REM всегда предшествует NREM. REM может быть охарактеризован соотношением τ и дельта мощности, которое должно быть >1 и с отсутствием или минимальной активностью ЭМГ.

Суммарное время, потраченное в состоянии бодрствования, рассчитывают в течение первых 4 ч после введения SUVN-G3031 и сравнивают с обработкой носителем с применением ANOVA и критерия множественного сравнения Даннетта. Статистическая значимость считается при значении p менее 0,05. Каждая тестируемая группа состоит из 6-12 крыс.

Результаты: обработка SUVN-G3031 (10 и 30 мг/кг п.о.) значительно повышает время, потраченное в состоянии бодрствования, по сравнению с носителем (фиг. 2), показывая, что SUVN-G3031 будет оказывать благоприятное действие при лечении избыточной дневной сонливости.

Ссылки.

1. Drutel G., Peitsaro N., Karlstedt K., Wieland K., Smit M.J., Timmerman H. et al., *Mol. Pharmacol.*, 59, 1-8 (2001).
2. Paxinos G. and Watson C. (2004), *Rat brain in stereotaxic coordinates*, Academic Press, New York.

Пример 5. Действие SUVN-G3031 на профиль сна и бодрствования у самцов мышей C57BL/6J с применением записи телеметрической ЭЭГ.

Мышей анестезируют изофлураном (Baxter India Private Limited; 4% в кислороде для индукции; 2% для поддержания) и фиксируют в стереотаксической рамке (Stoelting, Illinois, USA) для проведения хирургического вмешательства. Делают разрез, обнажающий брегму, из которой берут координаты. Телеметрический передатчик (модель F20-EET; DSI, St. Paul, MN, USA) имплантируют в брюшную полость крысы, и отведения туннелируют подкожно к голове. Одну пару электродов имплантируют эпидурально в область лобной доли на координатах AP +1,0 мм, ML \pm 2,2 мм (Franklin and Paxinos, 20074) для записи ЭЭГ и электроды фиксируют на черепе зубным акриловым цементом (DENTALON® плюс). Второй набор проводов имплантируют в шейную затылочную мышцу для записи ЭМГ. Разрез закрывают с применением не рассасывающихся нитей. После хирургического восстановления в течение минимум 2 недель, животных акклиматизируют для обработки и им дают ложную дозу в течение 3 дней до первого дня эксперимента.

В день исследования передатчик включают с применением магнита и животных переносят на приемник вместе с клетками. Запись начинают через 3 ч после включения с применением программы Pone-mah (версия 5.2). После базовой записи в течение 2 ч животных обрабатывают носителем или SUVN-G3031 с перекрестным дизайном с периодом вымывания в течение одной недели между дозами. Запись продолжают в течение 6 ч после обработки. ЭЭГ и ЭМГ собирают как первичные сигналы и отбирают при 500 Гц. В то же время температуру и активность отбирают при 250 Гц. Данные хранят для автоном-

ного анализа с применением программы NeuroScore (версия 3.0).

Статистический анализ. Данные ЭЭГ оценивают с применением автоматизированных стандартных протоколов оценки сна с применением Neuroscore. Данные ЭЭГ и ЭМГ грызунов вручную классифицируют в одно из трех состояний сна/бодрствования: бодрствование, REM (быстрое движение глаз/быстрый сон) или NREM (без быстрого движения глаз/медленный сон) согласно визуальному анализу характеристик частоты и амплитуды ЭЭГ и активности ЭМГ с применением 10 с периодов. Активность пробуждения определяют как относительно низкоамплитудную активность ЭЭГ с низкой мощностью в низкочастотных диапазонах, сопровождающуюся активностью ЭМГ от умеренного до высокого уровня. NREM определяют как обычно высокоамплитудную активность ЭЭГ с большей мощностью в низкочастотных диапазонах от 0,5-4 Гц, сопровождающуюся минимальной активностью ЭМГ. Сон REM характеризуется умеренной и постоянной активностью ЭЭГ, сфокусированной в диапазоне θ (6-9 Гц) с отсутствием (или только спорадической) активности ЭМГ. Сну REM всегда предшествует NREM. REM может быть охарактеризован соотношением τ и δ мощности, которое должно быть >1 и с отсутствием или минимальной активностью ЭМГ.

Суммарное время, потраченное в состоянии бодрствования, рассчитывают в течение первых 4 ч после введения SUVN-G3031 и сравнивают с обработкой носителем с применением ANOVA и критерия множественного сравнения Даннетта. Статистическая значимость считается при значении p менее 0,05. Каждая тестируемая группа состоит из 5 мышей.

Результаты: обработка SUVN-G3031 (10 и 30 мг/кг, п.о.) дает значительное увеличение времени, потраченного в состоянии бодрствования, по сравнению с носителем (фиг. 3), показывая, что SUVN-G3031 будет оказывать благоприятное действие при лечении избыточной дневной сонливости.

Ссылки.

1. Drutel G., Peitsaro N., Karlstedt K., Wieland K., Smit M.J., Timmerman H. et al., *Mol. Pharmacol.*, 59, 1-8 (2001).
2. Franklin K.B.J. and Paxinos G. (2007), *The mouse brain in stereotaxic coordinates*, Academic Press, New York.

Пример 6. Действие SUVN-G3031 на профиль сна и бодрствования у самцов крыс Wistar с нарушением Орексина-В-Сапорина с применением записи телеметрической ЭЭГ.

Крыс анестезируют 4% изофлураном (Baxter India Private Limited) и поддерживают на уровне 2% изофлурана в течение всего хирургического вмешательства. Под изофлурановой анестезией крыс помещают в стереотаксический инструмент и делают двусторонние микроинъекции 0,5 мкл, содержащие 490 нг конъюгата орексин-В-сапорин (Advanced Targeting System, San Diego, CA, USA) или физиологический раствор в боковой гипоталамус (координаты: AP: -3,5 мм; ML: $\pm 1,5$ мм; DV: -8,7 мм).³ Микроинъекции делали с помощью стеклянной микропипетки (20 мкм на кончике). В конце процедуры вводили анальгетики и антибиотики.

После инъекции орексина-В-сапорина телеметрический передатчик (модель F40-EET; DSI, St. Paul, MN, USA) имплантируют в брюшную полость крысы и отведения туннелируют подкожно к голове. Одну пару электродов имплантируют эпидурально в область лобной доли с применением винтов из нержавеющей стали (CMA Microdialysis, Stockholm, Sweden) на координатах AP +2,0 мм, ML $\pm 2,2$ мм (Paxinos and Watson, 2004)³ для записи ЭЭГ и электроды фиксируют на черепе зубным акриловым цементом (DENTALON® плюс). Второй набор проводов имплантируют в шейную затылочную мышцу для записи электромиограммы (ЭМГ). Разрез закрывают с применением не рассасывающихся нитей. После хирургического восстановления в течение минимум 3 недели животных акклиматизируют для обработки и им дают ложную дозу в течение 3 дней до первого дня эксперимента.

В день исследования, передатчик включают с применением магнита, и животных переносят на приемник вместе с клетками. Запись начинают за 1 ч до выключения с применением программы Ronemah (версия 5.2). После базовой записи в течение 45 мин животных обрабатывают носителем или SUVN-G3031 с перекрестным дизайном с периодом вымывания в течение одной недели между дозами. Запись продолжают в течение 8 ч после обработки. ЭЭГ и ЭМГ собирают как первичные сигналы и отбирают при 500 Гц. В то же время температуру и активность отбирают при 250 Гц. Данные хранят для автономного анализа с применением программы NeuroScore (версия 3.0).

Статистический анализ. Данные ЭЭГ оценивают с применением автоматизированных стандартных протоколов оценки сна с применением Neuroscore. Данные ЭЭГ и ЭМГ грызунов вручную классифицируют в одно из трех состояний сна/бодрствования: бодрствование, REM (быстрое движение глаз/быстрый сон) или NREM (без быстрого движения глаз/медленный сон) согласно визуальному анализу характеристик частоты и амплитуды ЭЭГ и активности ЭМГ с применением 10 с периодов. Активность пробуждения определяют как относительно низкоамплитудную активность ЭЭГ с низкой мощностью в низкочастотных диапазонах, сопровождающуюся активностью ЭМГ от умеренного до высокого уровня. NREM определяют как обычно высокоамплитудную активность ЭЭГ с большей мощностью в низкочастотных диапазонах от 0,5-4 Гц, сопровождающуюся минимальной активностью ЭМГ. Сон REM характеризуется умеренной и постоянной активностью ЭЭГ, сфокусированной в диапазоне θ (6-9 Гц) с

отсутствием (или только спорадической) активности ЭМГ. Сну REM всегда предшествует NREM. REM может быть охарактеризован соотношением τ и δ мощности, которое должно быть >1 и с отсутствием или минимальной активностью ЭМГ.

Суммарное время, потраченное в состоянии бодрствования, REM и NREM рассчитывают в течение первых 4 ч после введения SUVN-G3031 и сравнивают с обработкой носителем с применением ANOVA и критерия множественного сравнения Даннетта. Статистическая значимость считается при значении p менее 0,05.

Результаты. В животной модели нарколепсии SUVN-G3031 дает значительное увеличение периода бодрствования по сравнению с носителем (фиг. 4а). Лечение дает значительное снижение сна REM у крыс с нарушением орексина-В-сапорина (фиг. 4б). Никакого действия не отмечали на NREM (фиг. 4с). Дополнительно лечение дает снижение фактов каталептических (прямой переход от бодрствования к REM) эпизодов (фиг. 5). Эти результаты поддерживают применимость SUVN-G3031 в лечении расстройств, таких как нарколепсия с или без катаплексии.

Ссылки.

1. Drutel G., Peitsaro N., Karlstedt K., Wieland K., Smit M.J., Timmerman H. et al., *Mol. Pharmacol.*, 59, 1-8 (2001).

2. Gerashchenko D., Kohls M.D., Greco M., Waleh N.S., Salin-Pascual R., Kilduff T.S., Lappi D.A., Shiromani P.J., Hypocretin-2-saporin lesions of the lateral hypothalamus produce narcoleptic-like sleep behavior in the rat, *J. Neurosci.*, 21(18), 7273-7283 (2001).

3. Paxinos G. and Watson C. (2004), *Rat brain in stereotaxic coordinates*, Academic Press, New York.

Пример 7. Оценка модулирования гистамина в префронтальной коре самцов крыс Wistar.

Самцам крыс Wistar (масса тела 240-300 г) стереотактически имплантируют направляющую канюлю для микродиализа в префронтальную кору (ПФК; AP: +3,2 мм, ML: -0,5 мм, DV: -1,0 мм) под изофлурановой анестезией. Координаты берут согласно атласу мозга крысы (Paxinos and Watson, 2004) со ссылочными точками, взятыми из брегмы и вертикали из черепа. Крысам дают индивидуально восстановиться в течение четырех дней в круглодонной чаше из плексигласа со свободным доступом к пище и воде.

После хирургического восстановления в течение 4 дней самцов крыс Wistar подсоединяют к двухканальному гидравлическому вертлюгу с двойным кварцевым покрытием (Instech, UK) на плече рычага технических весов, что позволяет неограниченное движение животного. За 16 часов до начала исследования, заранее уравновешенный микродиализный зонд (4 мм диализная мембрана) вставляют в ПФК через направляющую канюлю. В день исследования зонд опрыскивают искусственной спинномозговой жидкостью (иСМЖ; NaCl 147 ммоль, KCl 2,7 ммоль, MgCl₂ 1,0 ммоль, CaCl₂·2H₂O 1,3 ммоль) со скоростью потока 1,5 мкл/мин и выдерживают период стабилизации 2 ч. Пять базовых образцов собирают с 20-минутными интервалами до обработки SUVN-G3031 ли носителем. Образцы диализата собирают в течение дополнительных периодов по 4 ч. Диализаты хранят при температуре ниже -50°C до анализа.

Количественное определение гистамина: концентрации гистамина в диализатах количественно оценивают с применением постколоночной дериватизации с о-фталальдегидом с применением ВЭЖХ, соединенной с датчиком флуоресценции, и анализ проводят в диапазоне значений 33-640 фмоль/20 мкл.

Статистический анализ. Все данные микродиализа для гистамина наносят на график как процентное изменение от средних базовых концентраций диализата, при этом 100% определяли как среднее из пяти значений перед введением дозы. Процентное изменение уровней гистамина сравнивают с носителем с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (время и лечение) с последующим посттестом Бонферрони. Рассчитывают значения площади под кривой (ППК) для процентного изменения уровней гистамина и сравнивают статистическую значимость между средними значениями ППК к обработке носителем с использованием однофакторного ANOVA с последующим тестом Даннетта. Статистическую значимость считают при значении p менее 0,05. Неправильное размещение зонда считают критерием для отклонения данных животного.

Результаты. Лечение SUVN-G3031 (0,3-10 мг/кг, п.о.) дает значительное увеличение уровней гистамина в коре. Средние значения площади под кривой (ППК), рассчитанные для оценки общего действия лечения, были статистически значимыми при 0,3, 1 и 10 мг/кг п.о. SUVN-G3031 по сравнению с группой, обработанной носителем (фиг. 6).

Ссылки.

1. Drutel G., Peitsaro N., Karlstedt K., Wieland K., Smit M.J., Timmerman H. et al., *Mol. Pharmacol.*, 59, 1-8 (2001).

2. Paxinos G. and Watson C. (2004), *Rat brain in stereotaxic coordinates*, Academic Press, New York.

Пример 8. Оценка модулирования дофамина и норэпинефрина в префронтальной коре самцов крыс Wistar.

Самцам крыс Wistar (масса тела 240-300 г) стереотактически имплантируют направляющую канюлю для микродиализа в префронтальную кору (ПФК; AP: +3,2 мм, ML: -0,5 мм, DV: -1,0 мм) под изофлурановой анестезией. Координаты берут согласно атласу мозга крысы (Paxinos and Watson, 2004) со ссы-

лочными точками, взятыми из брегмы и вертикали из черепа. Крысам дают индивидуально восстановиться в течение 4 дней в круглодонной чаше из плексигласа со свободным доступом к пище и воде.

После хирургического восстановления в течение 4 дней самцов крыс Wistar подсоединяют к двухканальному гидравлическому вертлюгу с двойным кварцевым покрытием (Instech, UK) на плече рычага технических весов, что позволяет неограниченное движение животного. За 16 ч до начала исследования заранее уравновешенный микродиализный зонд (4 мм диализная мембрана) вставляют в ПФК через направляющую канюлю. В день исследования зонд опрыскивают искусственной спинномозговой жидкостью (иСМЖ; NaCl 150 ммоль/л, MgCl₂ 0,9 ммоль/л, KCl 3 ммоль/л и CaCl₂·2H₂O 1,7 ммоль/л; pH 6,2) со скоростью потока 1,5 мкл/мин и выдерживают период стабилизации 2 ч. Четыре базовых образца собирают с 30-минутными интервалами до обработки SUVN-G3031 ли носителем. Образцы диализата собирают в течение дополнительных периодов по 4 ч. Диализаты хранят при температуре ниже -50°C до анализа.

Количественная оценка дофамина и норэпинефрина: моноамины в диализате получают с дансил хлоридом и количественно оценивают с применением способа на основе ЖХ-МС/МС в диапазоне значений 0,07-15 нмоль/л для всех трех анализируемых соединений.

Статистический анализ. Все данные микродиализа для дофамина и норэпинефрина наносят на график как процентное изменение от средних базовых концентраций диализата, при этом 100% определяли как среднее из четырех значений перед введением дозы. Процентное изменение уровней неротрансмиттера сравнивают с носителем с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (время и лечение) с последующим посттестом Бонферрони. Рассчитывают значения площади под кривой (ППК) для процентного изменения уровней нейротрансмиттера и сравнивают статистическую значимость между средними значениями ППК к обработке носителем с использованием однофакторного ANOVA с последующим тестом Даннетта. Статистическую значимость считают при значении p менее 0,05. Неправильное размещение зонда считают критерием для отклонения данных животного.

Результаты. Лечение SUVN-G3031 (3-30 мг/кг, п.о.) дает значительное повышение уровней дофамина и норэпинефрина в коре у самцов крыс Wistar (фиг. 7). Эти результаты дополнительно поддерживают применимость SUVN-G3031 в лечении избыточной дневной сонливости, связанной с болезнью Паркинсона, расстройством дефицита внимания с гиперактивностью, и нарколепсии, связанной или нет с катаплексией.

Ссылка.

1. Drutel G., Peitsaro N., Karlstedt K., Wieland K., Smit M.J., Timmerman H. et al., *Mol. Pharmacol.*, 59, 1-8 (2001).
2. Paxinos G. and Watson C. (2004), *Rat brain in stereotaxic coordinates*, Academic Press, New York.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения нарколепсии или избыточной дневной сонливости, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является соединение N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Способ по п.1, где фармацевтически приемлемые соли N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида выбирают из гидрохлорида, оксалата, сукцината и тартрата.

3. Способ по п.1 или 2, где фармацевтически приемлемой солью N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

4. Способ лечения нарколепсии по п.1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа, являющегося соединением N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемой солью.

5. Способ лечения нарколепсии по п.4, где фармацевтически приемлемой солью является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

6. Способ лечения по п.4 или 5, где нарколепсией является нарколепсия, связанная с катаплексией.

7. Способ лечения по п.4 или 5, где нарколепсией является нарколепсия, не связанная с катаплексией.

8. Способ лечения по п.4 или 5, где нарколепсией является нарколепсия из-за медицинского состояния.

9. Способ лечения избыточной дневной сонливости по п.1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества дигидрохлорида N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

10. Способ лечения избыточной дневной сонливости по п.1 или 9, где избыточная дневная сонливость связана с нарколепсией, синдромом обструктивного апноэ во сне, синдромом беспокойных ног, нарушением поведения во время сна с быстрыми движениями глаз, посттравматическим стрессовым рас-

стройством, аутизмом, синдромом Дауна, периодическими движениями конечностей во сне, бессонницей, связанной с менструацией, синдромом Клейне-Левина, расстройства циркадного ритма сна, болезни Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или синдромом дефицита внимания с гиперактивностью.

11. Применение обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа для лечения нарколепсии, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является соединение N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Применение обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа для лечения избыточной дневной сонливости, где обратным агонистом гистаминового рецептора 3 типа является соединение N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Применение обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа по п.11 или 12, где фармацевтически приемлемые соли N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида выбирают из гидрохлорида, оксалата, сукцината и тартрата.

14. Применение обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа по любому из пп.11-13, где фармацевтически приемлемой солью N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида является дигидрохлорид N-[4-(1-Циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида.

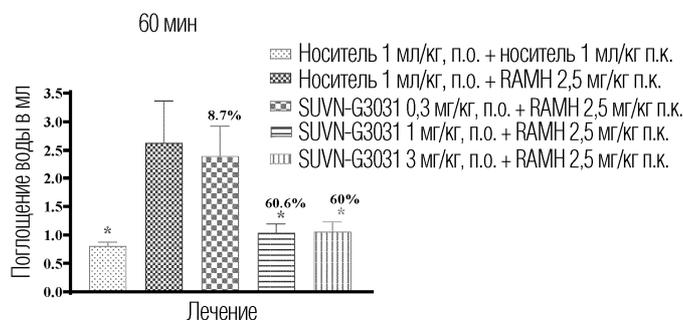
15. Применение обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа по любому из пп.11, 13 и 14, где нарколепсией является нарколепсия, связанная с катаплексией.

16. Применение обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа по любому из пп.11, 13 и 14, где нарколепсией является нарколепсия, не связанная с катаплексией.

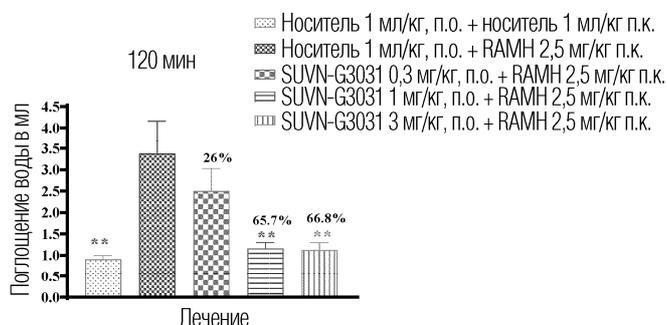
17. Применение обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа по любому из пп.11, 13 и 14, где нарколепсией является нарколепсия из-за медицинского состояния.

18. Применение обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа по любому из пп.12-14 для лечения избыточной дневной сонливости.

19. Применение обратного агониста гистаминового рецептора 3 типа по п.18 для лечения избыточной дневной сонливости, связанной с нарколепсией, синдромом обструктивного апноэ во сне, синдромом беспокойных ног, нарушениями поведения во время сна с быстрыми движениями глаз, посттравматическим стрессовым расстройством, аутизмом, синдромом Дауна, периодическими движениями конечностей во сне, бессонницей, связанной с менструацией, синдромом Клейне-Левина, расстройства циркадного ритма сна, болезни Паркинсона, рассеянным склерозом, деменцией или синдромом дефицита внимания с гиперактивностью.

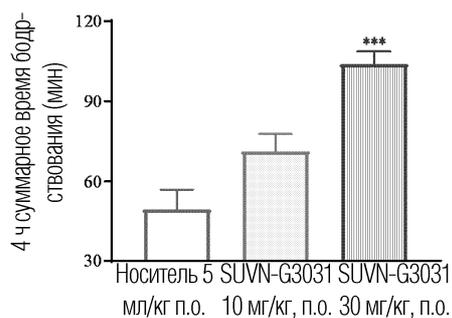


Фиг. 1а



** $p < 0,01$, * $p < 0,05$. Однофакторный ANOVA, затем апостериорный тест Даннетта

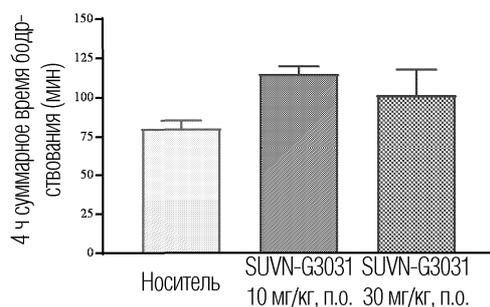
Фиг. 1б



Результаты выражены как среднее суммарное время, потраченное в состоянии бодрствования, в течение 4-часового периода \pm СОС

*** $p < 0,001$ к носителю (посттест Даннетта; $n=6-12/$ группу)

Фиг. 2

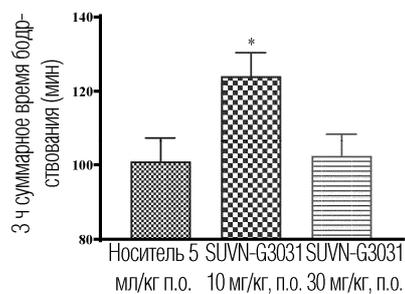


Результаты выражены как среднее суммарное время, потраченное в состоянии бодрствования, в течение 4-часового периода \pm СОС

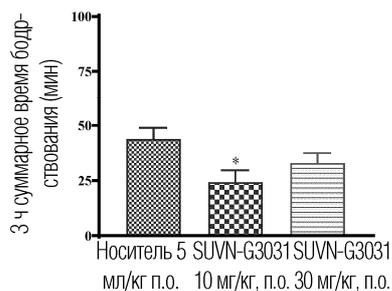
** $p < 0,01$ к носителю (непарный t-критерий; $n=5/$ группу)

Фиг. 3

(а) Бодрствование

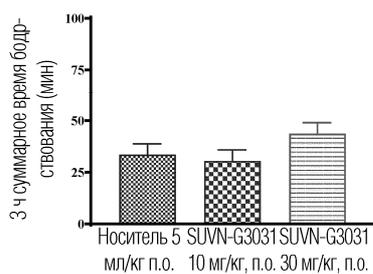


(b) Сон REM



Фиг. 4

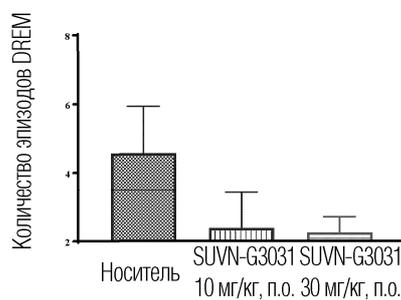
(с) Сон NREM



Результаты выражены как среднее суммарное время, потраченное в состоянии бодрствования, REM или NREM в течение 4-часового периода \pm СОС

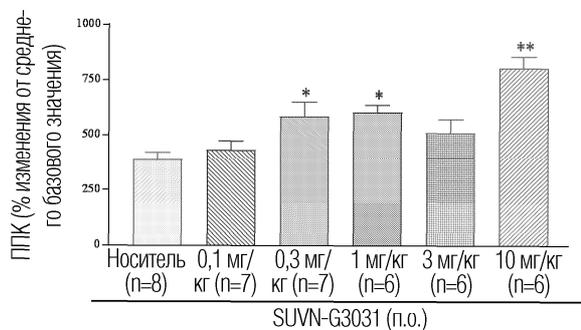
* $p < 0,05$ к носителю (посттест Даннетта; $n=7-8$ /группу)

Фиг. 4 (продолжение)



Результаты выражены как среднее \pm СОС DREM в течение 4-часового периода ($n=7-8$ /группу)

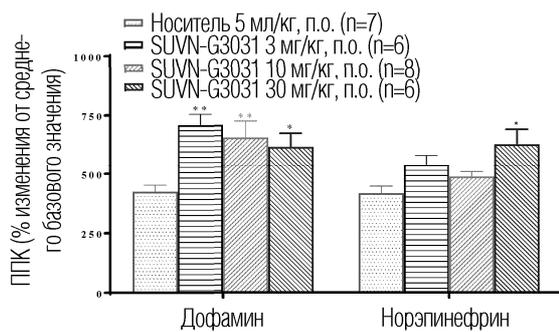
Фиг. 5



Результаты являются суммарными изменениями уровней гистамина, выраженными как средняя площадь под кривой (ППК) \pm СОС

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ к носителю (тест Даннетта; $n=6-8$ /группу)

Фиг. 6



Результаты являются суммарными изменениями уровней дофамина и норэпинефрина, выраженными как средняя площадь под кривой (ППК) \pm СОС

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ к носителю (тест Даннетта)

Фиг. 7

