



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.14

(21) Номер заявки
202090127

(22) Дата подачи заявки
2018.06.29

(51) Int. Cl. **A61K 31/496** (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) НОВЫЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЧИСТОГО АНТАГОНИСТА 5-HT₆ РЕЦЕПТОРА

(31) 201741023375

(32) 2017.07.03

(33) IN

(43) 2020.04.15

(86) PCT/IB2018/054841

(87) WO 2019/008484 2019.01.10

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

(72) Изобретатель:
**Нироджи Рамакришна, Грандхи
Венката Рамалингайя, Джаяраджан
Прадип, Джасти Венкатесварлу (IN)**

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

(56) NIROGI R. ET AL.: "A safe, potent, selective brain penetrant and orally active 5-HT₆ receptor antagonist SUVN-502", ALZHEIMER'S & DEMENTIA: THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 5, № 4, 1 July 2009 (2009-07-01), p. P337-P338, XP026898414, ISSN: 1552-5260, DOI: 10.1016/J.JALZ.2009.04.578 [retrieved on 2009-07-01], the whole document

BHYRAPUNENI GOPINADH ET AL.: "The 5-HT₆ antagonist SUVN-502 potentiates the effects of acetylcholinesterase inhibitors on extracellular acetylcholine levels and in animal models of cognition", ALZHEIMER'S & DEMENTIA: THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION, vol. 11, № 7, 1 July 2015

(2015-07-01), XP029353776, ISSN: 1552-5260, DOI: 10.1016/J.JALZ.2015.06.526, the whole document

Nirogi Ramakrishna: "SUVN-502: A potent and selective 5-HT₆ antagonist, potential drug for the treatment of Alzheimer's disease", Alzheimer and Dementia; The journal of the Alzheimer's association, 1 July 2011 (2011-07-01), p. S659, XP055335504, DOI: 10.1016/j.jalz.2011.05.1895, retrieved from the Internet: URL: <http://www.alzheimersanddementia.com/article/S1552-5260%2811%2902038-3/abstract> [retrieved on 2017-01-16], the whole document

NIROGI RAMAKRISHNA ET AL.: "Safety, tolerability, and pharmacokinetics of a potent and selective 5-HT₆ receptor antagonist, SUVN-502, following multiple ascending doses in healthy elderly subjects, and effect of gender and food on single-dose pharmacokinetics", ALZHEIMER'S & DEMENTIA: THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION, vol. 11, № 7, 1 July 2015 (2015-07-01), XP029354378, ISSN: 1552-5260, DOI: 10.1016/J.JALZ.2015.06.1669, the whole document

A.V. WILSON ET AL.: "ENHANCING COGNITION IN NEUROLOGICAL DISORDERS: POTENTIAL USEFULNESS OF 5-HT₆ ANTAGONISTS", DRUGS OF THE FUTURE, vol. 34, № 12, 1 December 2009 (2009-12-01), p. 969-975, XP055508770, table 1

HONGXIN DONG ET AL.: "Acetylcholinesterase inhibitors ameliorate behavioral deficits in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease", PSYCHOPHARMACOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 181, № 1, 1 August 2005 (2005-08-01), p. 145-152, XP019326550, ISSN: 1432-2072, DOI: 10.1007/S00213-005-2230-6, figure 2

(57) Изобретение относится к новым применениям чистого антагониста 5-HT₆ рецептора, а именно 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола или его фармацевтически приемлемых солей, при лечении деменции, вызванной менопаузой, старческой деменции, васкулярной деменции, когнитивных нарушений, вызванных химиотерапией, и поведенческих изменений при деменции, таких как агитация, агрессия, депрессия, тревога, психоз, расторможенность или нарушения сна. Изобретение, кроме того, относится к применению указанных соединений при изготовлении лекарственного средства, предназначенного для лечения заболеваний, описанных в настоящем документе.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новым применениям чистого антагониста 5-HT₆ рецептора, а именно 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли, при лечении деменции, вызванной менопаузой, старческой деменции, васкулярной деменции, когнитивных нарушений, вызванных химиотерапией, и поведенческих изменений при деменции, таких как агитация, агрессия, депрессия, тревога, психоз, расторможенность или нарушения сна. Настоящее изобретение, кроме того, относится к применению указанных соединений при изготовлении лекарственного средства, предназначенного для лечения заболеваний, описанных в настоящем документе.

Предпосылки изобретения

У женщин во время менопаузы происходит снижение когнитивных функций. Примерно две трети женщин жалуются на забывчивость во время менопаузы. Эмпирические данные свидетельствуют о том, что женщины в пери- и постменопаузе показывали худшие результаты в тестах на память и на когнитивность в течение года после последнего периода по сравнению с периодом, предшествующим менопаузе. В пери- и постменопаузе женщины, которые пришли к этому состоянию либо естественным путем, либо после овариэктомии, когнитивная функция значительно снижается из-за хронического состояния гормональной депривации. Деменция у женщин в постменопаузе влияет на различные компоненты, а именно на вербальную, эпизодическую, визуально-пространственную навигацию, наряду с дефицитом внимания и исполнительной функции, что отрицательно влияет на активность в повседневной жизни и, следовательно, на качество жизни (QOL). Снижение памяти обычно наиболее выражено в течение 12 месяцев после последней менструации. Для большинства женщин когнитивная функция вряд ли будет ухудшаться в постменопаузе по какой-либо схеме, отличной от ожидаемой при нормальном старении. Хотя маловероятно, что в постменопаузе когнитивные функции женщины вернутся к тому, что было до менопаузы, они могут адаптироваться к симптомам и компенсировать их со временем.

Когда-то считалось, что заместительная гормональная терапия (HRT) является первой линией стратегии лечения у женщин в постменопаузе при аномальных физиологических изменениях и нарушениях, которые являются неизбежными. Тем не менее недавние исследования, проведенные в период наибольшей менопаузы у женщин (WHIMS - Изучение инициативы памяти здоровья женщин), позволили сделать вывод о негативных последствиях HRT наряду с повышенным риском развития рака матки, яичников и молочной железы, легочной эмболии, заболеваний сердца и инсульта (JAMA, 2004, 291, 47-53, JAMA, 2002, 288, 321-333). На сегодняшний день нет альтернативной и эффективной терапии в этой популяции, хотя были клинически протестированы некоторые из ингибиторов холинэстеразы. В целом женщины проводят одну треть своей жизни в состоянии хронической гормональной депривации, т.е. менопаузы, учитывая возраст 50 лет, когда они переживают менопаузу.

Донепезил, ингибитор холинэстеразы, действующий путем повышения уровня ацетилхолина в мозге, был не более эффективен, чем плацебо, в лечении симптомов вызванной менопаузой потери памяти и когнитивных способностей (Gender Medicine, 2007, 4, 352-358). Следовательно, для улучшения качества жизни пожилых женщин существует неудовлетворенная потребность в лечении деменции, вызванной менопаузой.

Антагонист рецептора серотонина-6 (5-HT₆) также работает путем повышения уровня ацетилхолина в мозге. Неожиданно было обнаружено, что антагонист 5-HT₆ рецептора по настоящему изобретению реверсировал дефицит памяти в модели менопаузы на животных. Таким образом, антагонист 5-HT₆ рецептора по настоящему изобретению может быть потенциальным лекарственным средством для лечения вызванной менопаузой потери памяти и когнитивных способностей.

Старческая деменция представляет собой заболевание, вызываемое дегенерацией клеток головного мозга и характеризующееся снижением когнитивных способностей. Это может включать в себя способность человека сосредоточиться, вспомнить информацию и правильно оценить ситуацию. Сенильность представляет собой ухудшение состояния тела и ума, связанное с прогрессирующим старением. Показания старости различаются по времени их появления. Неожиданно было обнаружено, что антагонист 5-HT₆ рецептора по настоящему изобретению улучшали память на модели старости у животных.

Васкулярная деменция является когнитивным дисфункциональным синдромом, вызываемым различными церебральными сосудистыми заболеваниями, и является вторым наиболее распространенным типом деменции после болезни Альцгеймера (Lancet, 2015, 386 (10004): 1698-706). Неожиданно было обнаружено, что антагонист 5-HT₆ рецептора по настоящему изобретению улучшал память в модели васкулярной деменции на животных.

Ажитация, агрессия, депрессия, тревога, психоз, расторможенность, нарушения сна являются общими поведенческими изменениями у пациентов с деменцией. Эти поведенческие изменения вызывают сильные страдания у пациентов с деменцией и лиц, обеспечивающих уход за ними. Следовательно, остается неудовлетворенная медицинская потребность в лечении поведенческих изменений при деменции. Антагонист 5-HT₆ рецептора по настоящему изобретению неожиданно снижает уровни агрессии и, следовательно, может быть потенциальным средством лечения поведенческих изменений при деменции, таких как агитация, агрессия, депрессия, беспокойство, психоз, расторможенность или нарушения сна.

Злокачественное новообразование представляет собой группу заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом и распространением аномальных клеток, что является второй по значимости причиной смерти в мире после сердечно-сосудистых заболеваний. С улучшением показателей выживаемости от рака во всем мире с помощью передовых терапевтических стратегий акцент был сделан на "выживаемость от рака" для улучшения качества жизни у людей, переживших рак. Для многих пациентов, страдающих от злокачественных новообразований или рака, химиотерапия предлагает лучший вариант для подавления заболевания. Еще до выбора хирургических и лучевых процедур в лечении рака химиотерапия являлась неоценимым инструментом для уменьшения бремени рака, и вдобавок к этому было предложено более плодотворно сочетать ее с вышеуказанными процедурами. Хотя химиотерапия является эффективным способом лечения многих типов злокачественного новообразования, она также несет негативные побочные эффекты. Ввиду неспецифической природы уничтожения клеток химиотерапией нейрональные клетки не являются исключением, что лежит в основе нейробиологии "химического мозга" и связанных с этим когнитивных нарушений. Пациенты, получающие химиотерапию, подвергаются повышенному риску изменения структуры и функций мозга. Клинические исследования показали, что до 70% больных раком, которые получали химиотерапию, испытывают когнитивные нарушения (Clin. Cancer Res., 18 (7): 1954-1965). Это когнитивное нарушение, обычно называемое "химический мозг", может повлиять на рабочую память, внимание, скорость обработки, концентрацию и исполнительные функции. Дефицит, наблюдаемый из-за "химического мозга", длительный, даже до 10 лет с момента последней химиотерапии. На сегодняшний день терапевтическое вмешательство не доступно или не одобрено для огромного количества пациентов, перенесших рак. Неожиданно было обнаружено, что антагонист 5-HT₆ рецептора по настоящему изобретению улучшал память у животных с дефицитом памяти, связанным с химиотерапией.

В настоящее время ни один препарат не одобрен для лечения деменции, вызванной менопаузой, старческого слабоумия, васкулярной деменции, вызванных химиотерапией когнитивных нарушений и поведенческих изменений, таких как ажитация или агрессия при деменции. Эти когнитивные и поведенческие изменения вызывают сильное страдание у пациентов с когнитивными нарушениями и лиц, осуществляющих уход за ними. Следовательно, остается неудовлетворенная медицинская потребность в лечении деменции, вызванной менопаузой, старческого слабоумия, васкулярной деменции, вызванных химиотерапией когнитивных нарушений и поведенческих изменений, таких как ажитация или агрессия при деменции. Неожиданно было обнаружено, что антагонист 5-HT₆ рецептора по настоящему изобретению значительно реверсировал дефицит памяти в различных моделях на животных, указывая на то, что он может быть потенциальным лекарственным средством для лечения вызванной менопаузой потери памяти и когнитивных функций, старческого слабоумия, васкулярной деменции, вызванной химиотерапией когнитивных нарушений и поведенческих изменений при деменции.

Сущность изобретения

Целью настоящего изобретения является разработка способов лечения деменции, вызванной менопаузой, старческой деменции, васкулярной деменции, когнитивных нарушений, вызванных химиотерапией, и поведенческих изменений при деменции.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения деменции, вызванной менопаузой, старческой деменции, васкулярной деменции, когнитивных нарушений, вызванных химиотерапией, и поведенческих изменений при деменции, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества чистого антагониста 5-HT₆ рецептора, где чистый антагонист 5-HT₆ рецептора представляет собой 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения деменции, вызванной менопаузой, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества чистого антагониста 5-HT₆ рецептора, где чистый антагонист 5-HT₆ рецептора представляет собой 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения старческой деменции, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества чистого антагониста 5-HT₆ рецептора, где чистый антагонист 5-HT₆ рецептора представляет собой 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения васкулярной деменции, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества чистого антагониста 5-HT₆ рецептора, где чистый антагонист 5-HT₆ рецептора представляет собой 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения когнитивных нарушений, вызванных химиотерапией, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества чистого антагониста 5-HT₆ рецептора, где чистый антагонист 5-HT₆ рецептора

представляет собой 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения поведенческих изменений при деменции, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества чистого антагониста 5-HT₆ рецептора, где чистый антагонист 5-HT₆ рецептора представляет собой 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению чистого антагониста 5-HT₆ рецептора, а именно 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения деменции, вызванной менопаузой, старческой деменции, васкулярной деменции, когнитивных нарушений, вызванных химиотерапией, и поведенческих изменений при деменции, таких как ажитация, агрессия, депрессия, тревога, психоз, расторможенность или нарушения сна.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для применения при лечении деменции, вызванной менопаузой, старческой деменции, васкулярной деменции, когнитивных нарушений, вызванных химиотерапией, и поведенческих изменений при деменции, содержащей чистый антагонист 5-HT₆ рецептора 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемые инертные наполнители.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показано влияние SUVN-502 на свойства, улучшающие когнитивную способность, с помощью задачи распознавания объектов крысами, перенесшими овариэктомию.

На фиг. 2 показано влияние донепезила на свойства, улучшающие познание, с помощью задачи распознавания объектов крысами, перенесшими овариэктомию.

На фиг. 3 показано влияние SUVN-502 на дефицит памяти, связанный с нормальным старением в задаче с водным лабиринтом Морриса.

На фиг. 4 показано влияние SUVN-502 на уровни агрессии у мышей CD1.

На фиг. 5 показано влияние SUVN-502 на дефицит памяти, связанный с двусторонней перевязкой общей сонной артерии.

На фиг. 6 показано влияние SUVN-502 на дефицит памяти, связанный с DOX-индуцированными когнитивными нарушениями, вызванными химиотерапией.

Подробное описание изобретения

Если не указано иное, то приведенные далее термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения:

Термин "антагонист 5-HT₆ рецептора" в контексте настоящего описания относится к лиганду или лекарственному средству, которое имеет родство к 5-HT₆-рецептору, блокирует или ингибирует функцию/связывание агониста с 5-HT₆-рецептором.

Термин "чистый антагонист 5-HT₆ рецептора", как используется в настоящем документе, относится к антагонисту 5-HT₆ рецептора, который обладает очень высокой селективностью (>250 раз) по сравнению к близкородственным подтипами серотонина, таким как 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT_{5A} и 5-HT₇.

Примером чистого антагониста 5-HT₆-рецептора является 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемая соль.

Примеры фармацевтически приемлемой соли указанного выше соединения включают, но не ограничиваются ими, 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрат.

Термин "деменция, вызванная менопаузой", как используется в настоящем документе, относится к снижению когнитивной способности, потере памяти, забывчивости или ухудшению памяти у женщин в перименопаузе, постменопаузе или после овариэктомии.

Термин "старческая деменция", как используется в настоящем документе, относится к деменции, вызванной естественным старением, которое происходит у пожилого населения.

Термин "васкулярная деменция", как используется в настоящем документе, относится к острой потере памяти, возникающей в результате ишемических, ишемически-гипоксических или геморрагических поражений головного мозга в результате сердечнососудистых заболеваний и сердечно-сосудистых патологических изменений.

Термин "когнитивное нарушение, вызванное химиотерапией", как используется в настоящем документе, относится к химическому мозгу и означает когнитивные изменения, возникающие как побочный эффект химиотерапии. Эти изменения могут быть временными изменениями в памяти и процессе мышления. Когнитивные нарушения, вызванные химиотерапией, обычно включают один или несколько из следующих симптомов: трудность в концентрации внимания и мышления, многозадачность, снижение памяти, сокращение концентрации внимания и/или чувство дезорганизации. Индуцированные химиотерапией когнитивные нарушения могут быть результатом широкого спектра химиотерапевтических про-

цедур.

Термин "поведенческие изменения при деменции" относится к ажитации, агрессии, депрессии, тревоге, психозу, расторможенности и/или нарушениям сна вследствие деменции. Это также относится к любому физическому или словесному поведению пациентов, страдающих деменцией, которое причиняет боль или отталкивает других, и включает агрессивное поведение, такое как избиение, удары ногами, укусы и крики. Поведенческие изменения при деменции включают поведенческие изменения при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни диффузных телец Леви (LBD), васкулярной деменции и лобно-височной деменции (FTD). Предпочтительно поведенческие изменения при деменции выбраны из агрессии при болезни Альцгеймера, ажитации при болезни Альцгеймера, тревоги при болезни Альцгеймера, нарушений сна при болезни Альцгеймера, агрессии при болезни Паркинсона, ажитации при болезни Паркинсона, тревоги при болезни Паркинсона и нарушений сна при болезни Паркинсона.

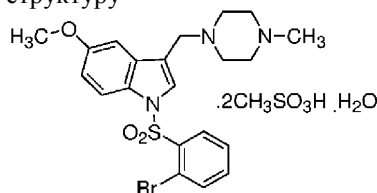
Выражение "терапевтическое эффективное количество" означает количество соединения по настоящему изобретению, которое

- (i) лечит конкретное заболевание, состояние или расстройство;
- (ii) устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства; или
- (iii) задерживает начало проявления одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанного в настоящем документе.

Термин "фармацевтически приемлемая соль", как используется в настоящем документе, относится к солям активного соединения, и их получают путем взаимодействия с подходящей органической или неорганической кислотой или производным кислоты, в зависимости от конкретных заместителей, имеющих в соединениях, описанных в настоящем документе. Фармацевтически приемлемая соль включает, но не ограничивается этим, димезилат, дигидрохлоридную соль, оксалатную соль, сукцинат, тартратную соль и т.п. Предпочтительно фармацевтически приемлемая соль представляет собой дигидрохлоридную и димезилатную соли. Более предпочтительно фармацевтически приемлемая соль представляет собой димезилатную соль.

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

Соединение SUVN-502, как используется в настоящем документе, представляет собой 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрат, который имеет химическую структуру



Соединение SUVN-502 и его получение описаны в US 7875605 и US 9540321 соответственно.

Термин "лечение" или "терапия", как используется в настоящем документе, относится к любому варианту лечения заболевания у млекопитающего, включая

- (a) замедление или остановку развития клинических симптомов; и/или
- (b) вызывание регресса клинических симптомов.

Термин "соединение для применения", как используется в настоящем документе, включает любое, одно или несколько, из следующих:

- (1) применение соединения,
- (2) способ применения соединения,
- (3) применение для лечения,
- (4) применение при изготовлении фармацевтической композиции/лекарственного средства для лечения, или
- (5) способ лечения/профилактики/ослабления/ингибирования, включающий введение эффективного количества активного соединения нуждающемуся в этом пациенту.

Варианты осуществления.

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

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения деменции, вызванной менопаузой, старческой деменции, васкулярной деменции, когнитивных нарушений, вызванных химиотерапией, и поведенческих изменений при деменции, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества чистого антагониста 5-HT₆ рецептора, где чистый антагонист 5-HT₆ рецептора представляет собой 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть составлены обычным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых инертных наполнителей. Фармацевтически приемлемые инертные наполнители представляют собой разбавители, разрыхлители, связующие вещества, смазывающие вещества, глиданты, полимеры, покрывающие агенты, растворители, сорастворители, консерванты, смачивающие агенты, загустители, пеногасители, подсластители, ароматизаторы, антиоксиданты, красители, солюбилизаторы, пластификаторы диспергирующие агенты и т.п. Инертные наполнители выбраны из микрокристаллической целлюлозы, маннита, лактозы, прежелатинизированного крахмала, натрий крахмал гликолята, кукурузного крахмала или его производных, повидона, кросповидона, стеарата кальция, глицерилмоностеарата, глицерилпальмитостеарата, талька, коллоидного диоксида кремния, стеарата магния, лаурилсульфата натрия, стеарилфумарата натрия, стеарата цинка, стеариновой кислоты или гидрогенизированного растительного масла, аравийской камеди, магнезии, глюкозы, жиров, восков, природных или отвержденных масел, воды, физиологического раствора хлорида натрия или спиртов, например, этанола, пропанола или глицерина, растворов сахаров, таких как растворы глюкозы или растворы маннита и т.п., или из смесей различных инертных наполнителей.

В еще одном аспекте активные соединения по изобретения могут быть составлены в форме пилюль, таблеток, таблеток с покрытием, капсул, порошка, гранул, крупинок, пластырей, имплантов, пленок, жидкостей, полутвердых веществ, гелей, аэрозолей, эмульсий, эликсиров и т.п. 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%, от 5 до 75% и от 10 до 60% по массе соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей. Количество активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции (композициях) может составлять от около 1 мг до около 500 мг, или от около 5 мг до около 400 мг, или от около 5 мг до около 250 мг, или от около 7 мг до примерно 150 мг или в любом диапазоне, попадающем в более широкий диапазон от 1 до 500 мг.

Примеры

Приведенные ниже примеры приведены только в качестве иллюстрации и, следовательно, не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения.

Сокращения.

5-HT _{1A}	5-гидрокситриптамиин 1A рецептор
5-HT _{1B}	5-гидрокситриптамиин 1B рецептор
5-HT _{1D}	5-гидрокситриптамиин 1D рецептор
5-HT _{2A}	5-гидрокситриптамиин 2A рецептор
5-HT _{2C}	5-гидрокситриптамиин 2C рецептор
5-HT ₄	5-гидрокситриптамиин 4 рецептор
5-HT _{5A}	5-гидрокситриптамиин 5A рецептор
5-HT ₆	5-гидрокситриптамиин 6 рецептор
5-HT ₇	5-гидрокситриптамиин 7 рецептор
ANOVA	дисперсионный анализ
BCCL	двусторонняя перевязка общей сонной артерии
цАМФ	циклический аденозин монофосфат
CD1	кластер дифференцировки 1
EC ₅₀	половина максимальной эффективной концентрации
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
GPCR	рецептор, сопряженный с G-белком
HCl	хлористоводородная кислота
ч	час(ы)
в.б.	внутрибрюшинно
в.в.	внутривенно
в.м.	внутримышечно
K _b	константа связывания
K _i	константа ингибирования

мг	миллиграмм
MgCl ₂	хлорид магния
мин	минута(ы)
мМ	миллимолярный
нмоль/л	наномолей на литр
нМ	наномолярный
п.о.	перорально
п.к.	подкожно
S.E.M.	стандартная ошибка среднего
мкМ	микромольный

Пример 1. Определение значений K_b для рецептора 5-HT₆.

Для клеточного анализа использовали стабильную клеточную линию CHO, экспрессирующую рекомбинантный человеческий 5-HT₆ рецептор и репортерную систему pCRE-Luc. Анализ предлагает нерадиоактивный подход для определения связывания соединения с GPCR. В этом конкретном анализе измеряется уровень внутриклеточного цАМФ, который модулируется активацией или ингибированием рецептора. Рекомбинантные клетки содержат репортерный ген люциферазы под контролем цАМФ-ответного элемента.

Вышеуказанные клетки выращивали в 96-луночных белых планшетах с прозрачным дном в среде Hams F12, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS). Перед добавлением соединений или стандартного агониста клетки голодали в течение ночи. К клеткам добавляли увеличивающиеся концентрации исследуемого соединения вместе с 10 мкМ серотонина в среде OptiMEM. Инкубацию продолжали при 37°C в CO₂-инкубаторе в течение 4 ч. Среду удаляли и клетки промывали физиологическим раствором с фосфатным буфером. Клетки лизировали и люциферазную активность измеряли с помощью люцинометра. Единицы люминесценции наносили на график зависимости от концентрации соединения с использованием программного обеспечения Graphpad. Значения EC₅₀ соединения определяли как концентрацию, необходимую для снижения активности люциферазы на 50%. Значения K_b рассчитывали путем подачи концентрации агониста, используемого в анализе, и его значения EC₅₀ при том же программном обеспечении.

Ссылки.

Molecular Brain Research, 2001, 90, 110-117; и British Journal of Pharmacology, 2006, 148, 1133-1143.

Результаты.

SUVN-502 проявляет антагонистическую активность в анализе репортерного гена на основе CRE-Luc на человеческом рекомбинантном рецепторе 5-HT₆ без детектируемой агонистической активности. Величина K_b SUVN-502 составляет 4,2±0,9 нМ.

Пример 2. Определение значения K_i для 5-HT₆ рецептора.

Соединение было проверено в MDS pharma services and Novascreen в соответствии со следующими процедурами.

Материалы и методы.

Источник рецепторов: рекомбинантные человеческие молекулы, экспрессируемые в клетках Hela.

Радиолиганд: [3H]-LSD (60-80 Ки/ммоль).

Конечная концентрация лиганда: 1,5 нМ.

Неспецифический лиганд: 5 мкМ серотонина (5-HT).

Контрольное соединение: мезилат метиотепина.

Положительный контроль: мезилат метиотепина.

Условия инкубации.

Реакции проводили в 50 мМ Трис-HCl (pH 7,4), содержащем 10 мМ MgCl₂, 0,5 мМ ЭДТА, в течение 60 мин при 37°C. Реакцию прекращали быстрой вакуумной фильтрацией на стекловолоконных фильтрах. Радиоактивность, уловленную на фильтрах, определяли и сравнивали с контрольными значениями, чтобы установить любые взаимодействия исследуемого(ых) соединения(ий) с клонированным сайтом связывания серотонина 5-HT₆.

Ссылка.

Molecular Pharmacology, 1993, 43, 320-327.

Результаты.

SUVN-502 селективно связывается с рецептором 5-HT₆ при испытании методом in vitro связывания радиолиганда с рекомбинантным рецептором 5-HT₆ человека. Значение K_i SUVN-502 составляет 2,04 нМ.

Пример 3. Определение значения K_i для рецептора 5-HT_{2A}.

Соединение исследовали в соответствии со следующими процедурами.

Материалы и методы.

Источник рецепторов: рекомбинантные клетки млекопитающих.

Радиолиганд: [3H]-кетансерин (47,3 Ки/ммоль).

Конечная концентрация лиганда: 1,75 нМ.

Неспецифический лиганд: 0,1 мМ 1-нафтилпиперазин (1-NP).

Ссылочное соединение: 1-нафтилпиперазин (1-НП).

Положительный контроль: 1-нафтилпиперазин (1-НП).

Условия инкубации.

Реакции проводили в 67 мМ Трис-НСl (рН 7,4) в течение 1 ч при 37°C. Реакцию прекращали быстрой вакуумной фильтрацией на стекловолоконных фильтрах. Радиоактивность, уловленную на фильтрах, определяли и сравнивали с контрольными значениями, чтобы установить любые взаимодействия исследуемого соединения с клонированным сайтом связывания серотонина 5-HT_{2A}.

Ссылка.

Methods in Molecular Biology, 2002, 190, 31-49.

Результаты.

SUVN-502 слабо связывается с рецептором 5-HT_{2A} при тестировании методом связывания радиолиганда *in vitro* с рекомбинантным рецептором 5-HT_{2A} человека. Значение K_i SUVN-502 составляет 2514±377 нМ.

Пример 4. Задача распознавания объекта (*in vivo* модель для деменции, вызванной менопаузой).

Самкам крыс возраста 7-8 недель проводили двухстороннюю овариэктомию. Вкратце животных анестезировали, используя авертин (2,2,2-трибромэтанол) в дозе 150 мг/кг, внутрибрюшинно и помещали на операционный стол. Разрез по средней линии проводили на дорсальной области ниже грудной клетки и на 1 см латерально по обеим сторонам от средней линии, на фасции был сделан небольшой разрез, чтобы найти жировые отложения, поддерживающие яичники. После перевязки рога матки шелковыми швами, медленно вытягивая жировую ткань, яичник идентифицировали и иссекали. Фасция была также покрыта швами, и аналогичная процедура была повторена на другой стороне. Поверхностные слои кожи зашивали и в качестве антибиотика давали гентамицин (15 мг/кг, подкожно) и в качестве анальгетика давали мелоксикам (1 мг/кг, внутримышечно) с повидон-йодом, нанесенным напоследок на поверхностные слои кожи. Эпизодическая память, которая является памятью автобиографических событий в контексте времени, места и т.д. оценивались через 4 недели после операции с использованием теста распознавания объекта.

Тест распознавания объекта проводили с использованием черных круглых арен (50 см в высоту×50 см в диаметре), изготовленных из ПВХ-ламинатов. Для наблюдения за животными в течение периода тестирования над аренами поведенческого анализа устанавливали веб-камеру (Logitech, Webcam C930e). В день 1 теста распознавания объекта крыс приучали к соответствующим круглым черным аренам в течение примерно 45 мин и возвращали в домашние клетки. В день 2 животным были представлены два одинаковых вида объектов (a₁ и a₂). В день 3 крыс подвергали испытанию на выбор, в котором животным предъявляли копию знакомого предмета (a₃) и нового предмета (b₁). Отмечали время, проведенное крысами, исследующими либо знакомые, либо новые объекты, и проводили сравнение между объектами и в группе. Для регистрации совокупного времени исследования в процессе экспериментальных испытаний использовали ручные секундомеры и таймер обратного отсчета. Крыс подвергали обработке SUVN-502 (1, 3 и 10 мг/кг, перорально) за 1 ч до оценки в день 2 и 3. Индекс дискриминации рассчитывали как отношение времени, потраченного на исследование нового объекта, к сумме времени, потраченного на исследование нового объекта и знакомого объекта в испытании с выбором.

Результаты.

SUVN-502 реверсировал дефицит объектной памяти у овариэктомизированных самок крыс линии Вистар дозозависимым образом (фиг. 1 (a) и (b)). Однако донепезил не реверсировал дефицит объектной памяти у овариэктомизированных самок крыс линии Вистар (фиг. 2 (a) и (b)).

Пример 5. Тест водного лабиринта Морриса (модель старческой деменции *in vivo*).

Устройство водяного лабиринта состояло из круглого бассейна (диаметром 1,8 м, высотой 0,6 м), выполненного из черного перспекса (TSE systems, Germany), заполненного водой (24°C). Лабиринт был расположен под широкоугольной видеокамерой. Платформа из плексигласа диаметром 16 см, лежащая на 1 см ниже поверхности воды, была помещена в центр одного из четырех воображаемых квадрантов, который оставался постоянным для всех крыс. В лабиринте не было подсказок внутри лабиринта, чтобы управлять поведением избегания, однако в учебной комнате было несколько сильных дополнительных визуальных подсказок лабиринта, чтобы помочь научению избегания. Для отслеживания животных и регистрации параметров использовалась автоматическая система отслеживания (Videomot 2 (5.51), TSE systems, Germany). SUVN-502 вводили (10 мг/кг, перорально) за 1 ч до испытания соответственно.

Пожилых крыс (~80 недель) помещали лицом к стене лабиринта и осторожно опускали в воду (сначала лапки). Крысам позволяли плавать в течение 60 с, чтобы найти платформу. Если платформа была найдена в течение этого времени, испытание было остановлено, и крысе позволяли оставаться на платформе в течение 10 с, прежде чем ее забирали из лабиринта. Если платформа не была обнаружена во время 60-секундного испытания, крысу направляли к платформе и оставляли на платформе в течение 10 с, прежде чем ее забирали из лабиринта. Крыс снимали с платформы, чтобы перед удалением крыса

увидела руку исследователя спереди. Их аккуратно высушивали полотенцем. Каждая крыса проходила 4 испытания в день. Лабиринт имел 8 отправных точек. В первый, третий и пятый день животные начинали с 1-, 3-, 5- и 7-й начальной точки, а на второй и четвертый день животные начинали со 2-, 4-, 6- и 7-й начальной точки. Крыс подвергали опытно-методическим исследованиям в течение 5 дней. Усвоение теста оценивали на 10-й день, в течение которого каждое животное получало одно 30-секундное пробное исследование. Во время испытания платформу из бассейна удаляли. Крыс помещали под нагревательную лампу на 10 мин, а затем возвращали в их домашние клетки. В процессе опытно-методических исследований регистрировали задержку достижения платформы (платформ), скорость плавания (см/с) и длину пути (см). Процент времени, проведенного в целевом квадранте (квадрант, в котором платформа была размещена в процессе опытно-методических исследований), и скорость плавания (см/с) регистрировали для пробного испытания.

Результаты.

Длина пути в группе, получавшей SUVN-502, была значительно меньше ($p < 0,05$, $p < 0,01$) в дни 3, 4 и 5 по сравнению с группой, получавшей несущую среду. Задержка в группе, получавшей SUVN-502, также была меньше в дни 3, 4 и 5, однако эффект достигал статистической значимости ($p < 0,05$, $p < 0,01$) только в дни 3 и 5 по сравнению с группой, получавшей несущую среду. В процессе пробного испытания обработанная SUVN-502 группа провела значительно ($p < 0,05$) больше времени в целевом квадранте по сравнению с обработанной несущей средой (фиг. 3 (а), (б) и (с)).

Пример 6. Тест чужак-резидент (in vivo модель агрессии при деменции).

Использовали самцов мышей CD1 весом 20-35 г (резидент), 15-25 г (чужак) и овариэктомированных самок мышей (20-25 г). Резидентных мышей индивидуально приучали к овариэктомированным самкам мышей в каждой клетке. В процессе привыкания самкам мышей вводили Р-эстрадиол в дозе 0,2 мг/кг, подкожно. Чужаков социально приучали в течение 1 недели.

В день 1 и день 2 чужака подвергали воздействию мышей-резидентов в домашней клетке резидента в течение 10 мин и регистрировали продолжительность атаки. Самок мышей на этот период воздействия удаляли из клетки. В день 4 животных рандомизировали в зависимости от продолжительности атаки и назначали соответствующее лечение. За 60 мин до испытания мышам-резидентам вводили SUVN-502 (1, 3 и 10 мг/кг, перорально) и несущую среду. После интервала между приемами лекарства мышей-резидентов подвергали воздействию одного и того же чужака в течение 10 мин и регистрировали продолжительность атаки.

Результаты.

SUVN-502 снижал уровни агрессии у мышей CD1 в дозах 1, 3 и 10 мг/кг, перорально (фиг. 4).

Пример 7. Контекстуальная обусловленность страха (in vivo модель васкулярной деменции).

Использовали самцов крыс Вистар в возрасте 2-3 месяца. У крыс индуцировали васкулярную деменцию хирургическим путем, который включает двустороннюю перевязку общей сонной артерии (BCCL). Вкратце крыс подвергали анестезии с использованием 2-5% изофлурановой газовой анестезии. Спинной разрез был сделан около области шеи, и находили две двусторонние общие сонные артерии. Обе артерии были отделены от их оболочек и блуждающих нервов и перманентно лигированы с использованием 4-0 шелковых швов. Ложнооперированных животных подвергали операции за исключением перевязки. После 14-дневного периода индукции крыс обследовали в тесте условно-рефлекторной реакции страха. В день 1 крыс помещали в поведенческую камеру и давали акклиматизироваться в течение 1 мин. Крысы после акклиматизации получали условный стимул (CS) (звуковой сигнал в течение 10 с), за которым следовало неизбежное электроболевое раздражение лап животных (безусловный стимул (US): удар током 0,4 мА в течение 1 с). После 40-секундного интервала между каждым введением, звуковой сигнал и удар током повторяли, чтобы получить в общей сложности шесть пар CS-US. В день 2 крысам вводили несущую среду или SUVN-502. После 60-минутного интервала после введения животных забивали на период замораживания без стимуляции шоком. Удары током и оценку контролировали программным обеспечением Freeze frame.

Результаты.

SUVN-502 улучшал память крыс BCCL в дозах 3 и 10 мг/кг, перорально (фиг. 5).

Пример 8. Тест распознавания объекта (in vivo-модель для когнитивных нарушений, вызванных химиотерапией).

Усиливающие познавательные свойства SUVN-502 при дефиците, связанном с химиотерапией, оценивали с использованием модели познания на животных, т.е. в тесте распознавания объекта.

Самцов крыс Вистар (230-280 г) использовали в качестве экспериментальных животных. В каждую клетку помещали четырех животных. Крыс акклиматизировали к лабораторным условиям в течение 7 дней (дни 1-7). Индуцированные химиотерапией когнитивные нарушения были вызваны инъекцией доксорубина (DOX) в дозе 2,5 мг/кг внутривенно один раз каждые 5 дней до 8 циклов (дни 8-49). После 4 циклов крыс также обрабатывали SUVN-502 в дозе 1 и 10 мг/кг перорально вместе с DOX внутривенно. Тест распознавания объекта выполняли на круглом открытом поле размером 50×50 см, изготовленном из акрила. В день 50 эксперимента через 60 мин после дозирования препарата животных приуча-

ли к аренам в течение 45 мин. В день 51 животных обрабатывали соответствующими составами за 60 мин до ознакомительного испытания (T_1), во время которого крысам давали два одинаковых предмета, т.е. серебряные колбы Мильтона (a_1 и a_2), в течение 3 мин. После 30-минутного интервала крысы подвергались испытанию на выбор (T_2) с одним знакомым (серебро, a_3) и одним новым (красным, b) объектом в течение 3 мин. Во время испытаний T_1 и T_2 время исследования каждого объекта (определяемого как нюхание, облизывание, жевание или наличие движущихся вибрисс, при этом направляя нос к объекту на расстоянии менее 1 см), регистрировали отдельно с помощью ручного секундомера.

Ссылка.

Behavioural Brain Research, 1988, 31, 47-59.

Результаты.

SUVN-502 показал повышенное распознавание нового объекта, что указывает на положительное влияние на познавательную способность, а именно значительно более высокое время исследования нового объекта относительно известного объекта (фиг. 6).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения деменции, вызванной менопаузой, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества чистого антагониста 5-НТ₆ рецептора, где чистый антагонист 5-НТ₆ рецептора представляет собой соединение 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Способ лечения васкулярной деменции, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества чистого антагониста 5-НТ₆ рецептора, где чистый антагонист 5-НТ₆ рецептора представляет собой соединение 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Способ лечения когнитивных нарушений, вызванных химиотерапией, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества чистого антагониста 5-НТ₆ рецептора, где чистый антагонист 5-НТ₆ рецептора представляет собой соединение 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Способ лечения поведенческих изменений при деменции, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества чистого антагониста 5-НТ₆ рецептора, где чистый антагонист 5-НТ₆ рецептора представляет собой соединение 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Способ по любому из пп.1-4, где фармацевтически приемлемые соли 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола выбраны из мезилатной соли, гидрохлоридной соли, оксалатной соли, сукцинат и тартратной соли.

6. Способ по любому из пп.1-5, где фармацевтически приемлемая соль 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола представляет собой 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрат.

7. Способ лечения деменции, вызванной менопаузой, как заявлено в п.1, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола димезилата моногидрата.

8. Способ лечения васкулярной деменции по п.2, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола димезилата моногидрата.

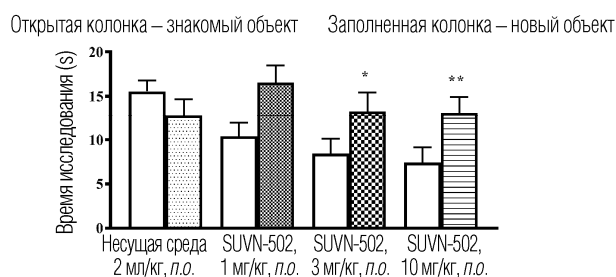
9. Способ лечения когнитивных нарушений, вызванных химиотерапией по п.3, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола димезилата моногидрата.

10. Способ лечения поведенческих изменений при деменции по п.4, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола димезилата моногидрата.

11. Способ лечения по п.4 или 10, где поведенческие изменения при деменции выбраны из агрессии при деменции, ажитации при деменции и тревоги при деменции.

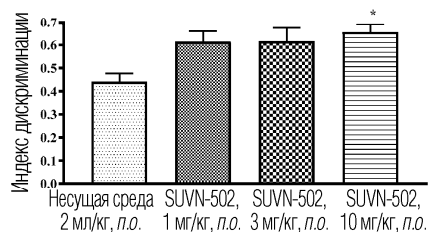
12. Способ лечения по любому из пп.4, 10 и 11, где поведенческие изменения при деменции выбраны из агрессии при болезни Альцгеймера, ажитации при болезни Альцгеймера, тревоги при болезни Альцгеймера, агрессии при болезни Паркинсона, ажитации при болезни Паркинсона и тревоги при болезни Паркинсона.

(a) Время исследования



Данные представляют собой среднее значение $\pm$ SEM времени исследования (парный t-критерий Стьюдента), * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с знакомым объектом, $n=8-9$

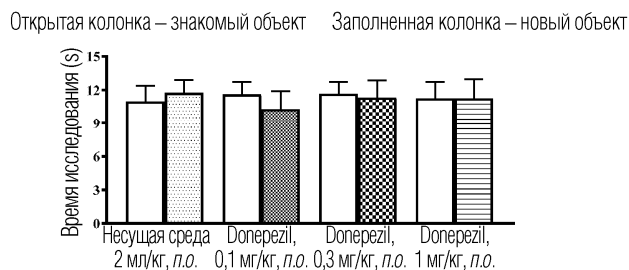
(b) Индекс дискриминации



Данные представляют собой среднее $\pm$ SEM индекса дискриминации, односторонний ANOVA с последующим апострофическим тестом Бонферрони, * $p < 0,05$ по сравнению с носителем, $n=8-9$.

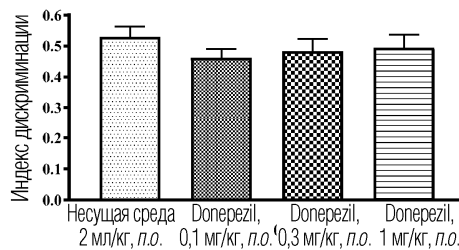
Фиг. 1

(a) Время исследования



Данные представляют собой среднее значение $\pm$ SEM времени исследования (парный t-критерий Стьюдента), $n=7-9$.

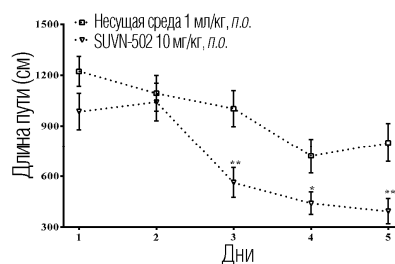
(b) Индекс дискриминации



Данные представляют собой среднее значение $\pm$ SEM индекса дискриминации, $n=7-9$.

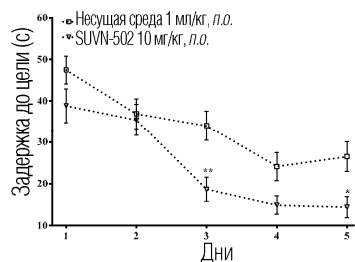
Фиг. 2

(а) Длина пути



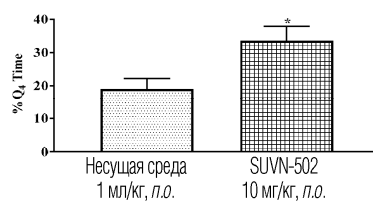
Данные представляют собой среднее $\pm$ SEM. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с носителем (двухсторонний ANOVA с последующим LSD ретроспективным анализом Фишера), $n=9-10$.

(b) Задержка до цели



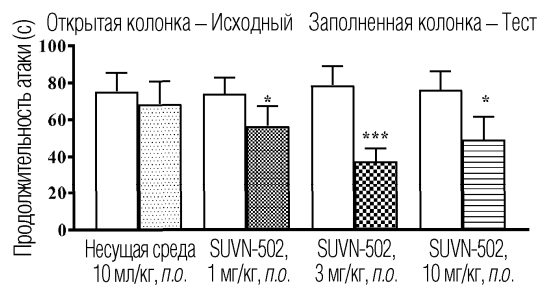
Данные представляют собой среднее $\pm$ SEM. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ в сравнении с несущей средой (двухсторонний ANOVA с последующим анализом LSD Фишера), $n=9-10$.

(с) Пробное испытание



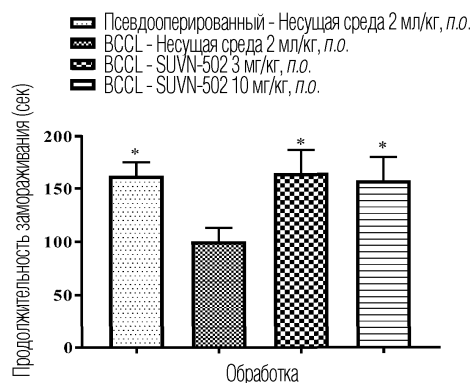
Данные представляют собой среднее $\pm$ SEM. * $p < 0,05$ в сравнении с несущей средой (непарный t -критерий Стьюдента), $n=9-10$.

Фиг. 3



Данные представляют собой среднее $\pm$ SEM продолжительности атаки, парный t -критерий Стьюдента, * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ по сравнению с исходным, $n=11-12$.

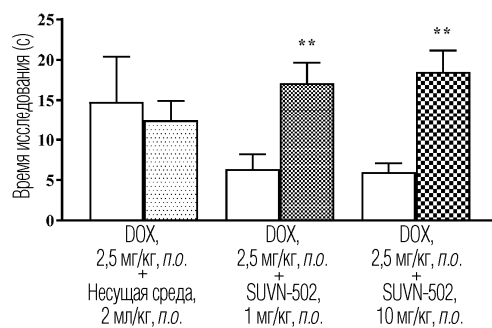
Фиг. 4



Данные представляют собой среднее $\pm$ SEM продолжительности замораживания, * $p < 0,05$ против BCCL (односторонний ANOVA с последующим тестом Фишера на LSD), $n=10$

Фиг. 5

Открытая колонка – знакомый объект Заполненная колонка – новый объект



Представления данных означают $\pm$ SEM времени исследования во время испытания выбора (T2). ** $p < 0,01$ в сравнении со знакомым объектом, парный t -критерий Стьюдента, $n=6-8$.

Фиг. 6



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2