



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

№ SU (11) 1597103 A3

(51)5 C 07 D 457/06

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГИИТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21) 4355904/23-04

(22) 14.06.88

(31) 062285

(32) 15.06.87

(33) US

(46) 30.09.90. Бюл. № 36

(71) Эли Лилли энд Компани (US)

(72) Марк Мортенсен Форман,
Вильям Ли Гарбрехт, Джиффорд Пурнелл
Марзони и Кэтлин Роуз Виттен (US)

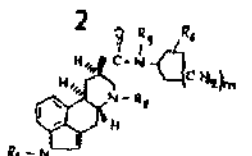
(53) 547.945.1.07(088.8)

(56) Патент США № 3133133,
кл. 264-59, 1973.

Патент США № 4166182,
кл. 546-67, 1982.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЦИКЛОАЛКИЛАМИ-
ДОВ (8β)-1-алкил-6-(ЗАМЕЩЕННОГО) ЭР-
ГОЛИНА ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМ-
ЛЕМЫХ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ

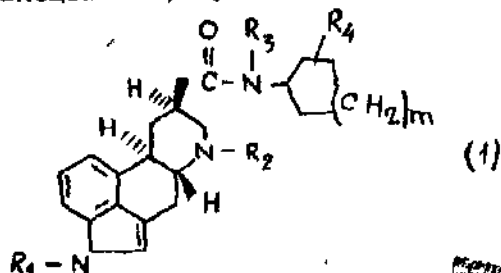
(57) Изобретение относится к гетеро-
циклическим соединениям, в частности
к получению циклоалкиламинов (8β)-1-
алкил-6-(замещенного) эрголина
ф-лы I



где R_1 - C_1 - C_4 -алкил; R_2 - C_1 - C_4 -алкил
с прямой цепью; R_3 -H или C_1 - C_4 -алкил
с прямой цепью; R_4 -H, C_1 - C_4 -алкил,
оксигруппа или C_1 - C_4 -алкоксигруппа,
 $m = 0, 1$ или 2 при условии, что когда
 R_1 и R_2 каждый означает метил, а R_3 и
 R_4 каждый H, m , не равно 0, или их
фармацевтически приемлемых кислотно-
аддитивных солей, являющихся антаго-
нистами серотонина. Цель - получение
более активных соединений. Получение
ведут реакцией соединения ф-лы I, где
 $Y = \text{COOH}$, - CON_2 группа, или $\text{COOCO}(C_1$ -
 C_4 -алкил), а R_1 и R_2 указаны выше, с
соответствующим амином в присутствии
кислотно-связывающего средства в слу-
чае, когда Y - COOH - группа, с после-
дующим при необходимости переводом
продуктов соединения I в их соли.
7 табл.

№ SU (11) 1597103 A3

Изобретение касается способа полу-
чения новых амидов эрголина, а имен-
но циклоалкиламинов (8β)-1-алкил-6-
-(замещенного) эрголина общей формулы



где R_1 - C_1 - C_4 - алкил;
 R_2 - C_1 - C_4 - алкил с прямой цепью;
 R_3 - водород или C_1 - C_4 -алкил с
прямой цепью;
 R_4 - водород, C_1 - C_4 -алкил, окси-
группа или C_1 - C_4 -алкокси-
группа;
 $m = 0, 1$ или 2,
при условии, что когда R_1 и R_2 каж-
дый - метил, а R_3 и R_4 каждый - водо-
род, $m \neq 0$, или их фармацевтически
приемлемых кислотно-аддитивных солей,
являющихся антагонистами серотонина.

И-ПФ-Н

Цель изобретения - получение новых производных циклоалкиламинов (8β) эрголинов, имеющих фармакологические преимущества перед известными аналогами.

Пример 1. (8β)-N-Циклогексил-1-изопропил-6-метилэрголин-8-карбоксамид.

В 250-миллиметровую трехгорлую колбу с круглым дном загружают 10,0 г (32,01 ммоль) (8β)-1-изопропил-6-метилэрголин-8-карбоновой кислоты, 4,43 г (31,1 ммоль) карбоната калия и 200 мл N,N-диметилформамида. Смесь кипятят с обратным холодильником и отбирают 25 мл дистиллята. Оставшийся раствор охлаждают в ледяной бане и затем в бане из смеси ацетонитрил - двуокись углерода, которая снижает температуру реакционной смеси до -45°C. К этой смеси по каплям добавляют 4,59 г (33,62 ммоль) изобутилового эфира хлормуравьиной кислоты. Полученную смесь перемешивают примерно 5 мин и добавляют 3,49 г (35,21 ммоль) циклогексиламина. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают примерно 19 ч. К смеси добавляют воду со льдом (500 мл), содержащую 25 мл концентрированной гидроокиси аммония. Смесь охлаждают и выпавшее в осадок твердое вещество собирают вакуумной фильтрацией. Полученное твердое вещество промывают водой, сушат в вакууме и получают 10,13 г целевого соединения, имеющего чистоту 92,3%. Выход составил 76,8%.

Полученное твердое вещество смешивают с тремя другими порциями целевого соединения, синтезированными ранее, до получения общей массы 33,6 г. Этот материал растворяют в 1200 мл горячего метанола и полученный раствор фильтруют. Фильтрат охлаждают до комнатной температуры и по каплям добавляют 600 мл воды. Смесь охлаждают в холодильнике и выпавшее в осадок кристаллы собирают вакуумной фильтрацией. Кристаллы промывают метанолом, сушат в вакууме и получают 26,95 г целевого соединения, имеющего чистоту 96,5%, как определено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Высушенное твердое вещество растворяют в 1100 мл горячего метанола и полученный раствор фильтруют горячим и охлаждают. К этой смеси добавляют 600 мл

воды и снова выпавшее в осадок твердое вещество собирают вакуумной фильтрацией. Это твердое вещество промывают водой, сушат в вакууме и получают 25,82 г соединения. Очищенный материал имеет чистоту 98,7%, т.пл. > 250°C.

Вычислено, %: C 76,29; H 8,96; N 10,60.

$C_{25}H_{35}N_2O$.

Найдено, %: C 76,26; H 8,75; N 10,50.

$m/e = 393; (\alpha)_D^{25} = -83,6931$.

Следуя общему способу, описанному в примере 1, синтезируют соединения, указанные в примерах 2 и 3.

Пример 2. Малеат (8β)-циклогексил-N-метил-1-изопропил-6-метилэрголин-8-карбоксамид, т.пл. 149-154°C.

Вычислено, %: C 68,81; H 7,89; N 8,02.

$C_{30}H_{44}N_2O_5$;

Найдено, %: C 68,62; H 7,61; N 7,81.

$m/e = 407; (\alpha)_D^{25} = -76,0396$.

Пример 3. (8β)-N-Циклогексил-1-изопропил-6-н-пропилэрголин-8-карбоксамид, т.пл. 235-237°C.

Вычислено, %: C 76,92; H 9,32; N 9,96.

$C_{27}H_{33}N_2O$;

Найдено, %: C 76,85; H 9,50; N 9,97.

$m/e = 421; (\alpha)_D^{25} = -76,7791$.

Пример 4. (8β)-цис-N-(4-Метоксициклогексил)-1-изопропил-6-метилэрголин-8-карбоксамид.

В 50-миллиметровую колбу с круглым дном загружают 1,71 г (5,49 ммоль) (8β)-1-изопропил-6-метилэрголин-8-карбоновой кислоты, 1,52 г (11,01 ммоль) карбоната калия и 25 мл N,N-диметилформамида. Смесь нагревают с обратным холодильником и собирают 3 мл дистиллята. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем примерно до -38°C посредством наружной охлаждающей бани из смеси ацетонитрил - двуокись углерода. К смеси добавляют 0,79 г (5,76 ммоль) изобутилового эфира хлормуравьиной кислоты одной порцией. Смесь перемешивают примерно 10 мин и к реакционной смеси добавляют 1,0 г (6,03 ммоль) хлоргидрата цис-4-метоксициклогексиламина. Смесь перемешивают при -35°C 3 ч и добавляют 100 мл воды, содержащей 10 мл гидроокиси аммония. Выпавшее в осадок твердое ве-

шество собирают вакуумной фильтрацией и промывают водой. Растворитель сушат в вакууме и получают 1,9 г целевого соединения, имеющего чистоту 99,5%, т.пл. 220-221°C.

Вычислено, %: C 73,72; H 8,80; N 9,92.

$C_{26}H_{37}N_3O_6$;

Найдено, %: C 73,49; H 8,60; N 9,70.

$m/e = 423$; $(\alpha)_D^{25} = -81,8546$.

Пример 5. (8 β)-транс-N-(4-Метоксициклогексил)-1-изопропил-6-метилэрголин-8-карбоксамид.

Следуя общей процедуре, описанной в примере 4, получают 2,32 г соединения, используя 1,71 г (5,49 ммоль) (8 β)-1-изопропил-6-метилэрголин-8-карбоновой кислоты и 10,0 г (6,03 ммоль) транс-4-метоксициклогексил-амин. Т.пл. выше 230°C.

Вычислено, %: C 73,72; H 8,80; N 9,92.

$C_{26}H_{37}N_3O_6$.

Найдено, %: C 73,97; H 8,59; N 9,93.

$m/e = 423$; $(\alpha)_D^{25} = -79,6284$.

Следуя общей процедуре, изложенной в примере 4, получают соединения по примерам 6-8.

Пример 6. Малеат (8 β)-цис-N-(4-метоксициклогексил)-1,6-диметилэрголин-8-карбоновой кислоты, т.пл. 144-146°C.

Вычислено, %: C 65,73; H 7,29; N 8,21.

$C_{28}H_{37}N_3O_6$;

Найдено, %: C 65,46; H 7,27; N 8,05.

Пример 7. Малеат (8 β)-цис-N-(4-метоксициклогексил)-1-этил-6-метилэрголин-8-карбоксамид, т.пл. 133-136°C.

Вычислено, %: C 66,26; H 7,48; N 7,99.

$C_{29}H_{39}N_3O_6$;

Найдено, %: C 66,49; H 7,50; N 8,16.

Пример 8. (8 β)-N-Циклогексил-1,6-диметилэрголин-8-карбоксамид, т.пл. 260-261°C.

Вычислено, %: C 75,58; H 8,55; N 11,50.

$C_{23}H_{31}N_3O_4$;

Найдено, %: C 75,72; H 8,73; N 11,75.

Пример 9. (8 β)-N-Циклопентил-1-изопропил-6-метилэрголин-8-карбоксамид.

К раствору 3,26 г (0,01 моль)

(8 β)-1-изопропил-6-метилэрголин-8-гидразида в 25 мл хлористоводородной кислоты и 100 мл воды при температуре около 5°C добавляют 25 мл 0,2 н.

нитрата натрия по каплям в течение примерно 5 мин. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре около 5 мин и в нее по каплям добавляют достаточно насыщенный раствор

бикарбоната натрия до тех пор, пока pH смеси не станет щелочным. Смесь экстрагируют тремя порциями диэтилового эфира по 200 мл каждая. Органические экстракты смешивают, сушат над

безводным сульфатом магния и фильтруют. К полученному фильтрату добавляют раствор 2,55 г (0,03 моль) циклопентиламина в 50 мл диметилформамида. Полученную смесь оставляют на

ночь при 5°C. Растворитель сливают с полученного масла. Масло суспендируют в ацетонитриле и растворитель снова сливают. Полученное твердое вещество кристаллизуют из ацетонитрида и

получают 1,23 г соединения, $m/e = 379$.
Вычислено, %: C 75,95; H 8,76; N 11,09.

$C_{24}H_{33}N_3O_4$.

Найдено, %: C 76,21; H 8,54; N 10,68.

Следуя процедуре, описанной в примере 9, синтезируют соединение по примеру 10.

Пример 10. (8 β)-N-Циклогексил-1-этил-6-метилэрголин-8-карбоксамид, $m/e = 379$.

Вычислено, %: C 75,55; H 8,76; N 11,07.

$C_{27}H_{33}N_3O_4$.

Найдено, %: C 75,68; H 8,46; N 10,98.

Пример 11. (8 β)-транс-N-(4-Оксициклогексил)-1-изопропил-6-метилэрголин-8-карбоксамид.

Смесь 3,12 г (0,01 моль) (8 β)-1-изопропил-6-метилэрголин-8-карбоновой кислоты, 6,0 г (0,04 моль) гидрохлорида 4-аминоциклогексанола, 4,44 г (6,0 мл, 0,04 моль) триэтиламина и

3,0 г (0,012 моль) N-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолина в 100 мл дихлорметана нагревают при 75°C около 4 ч. Смесь охлаждают. Органическую фазу отделяют и концентрируют в ваку-

уме. Полученный остаток суспендируют в горячем ацетонитриле и нерастворенные твердые фракции собирают вакуумной фильтрацией. Собранное твердое вещество перекристаллизуют из смеси растворителя, состоящей из 75 мл метанола и 45 мл воды, и получают 1,18 г соединения, $m/e = 409$.

Вычислено, %: C 73,31; H 8,61;
N 10,26.

$C_{25}H_{35}N_3O_2$.

Найдено, %: C 73,58; H 8,71;
N 10,41.

Выполняя процедуру, описанную в примере 11, синтезируют соединения по примерам 12-14.

Пример 12. (8 β)-N-Циклогептил-1-изопропил-6-метилэрголин-8-карбоксамид, $m/e = 407$.

Вычислено, %: C 76,62; H 9,15;
N 10,31.

$C_{26}H_{37}N_3O$.

Найдено, %: C 76,48; H 8,85;
N 10,23.

Пример 13. (8 β)-N-(4-Метилциклогексил)-1-изопропил-6-метилэрголин-8-карбоксамид, $m/e = 407$.

Вычислено, %: C 76,62; H 9,15;
N 10,31.

$C_{26}H_{37}N_3O$.

Найдено, %: C 76,31; H 8,91;
N 10,16.

Пример 14. (8 β)-N-(2-Оксициклогексил)-1-изопропил-6-метилэрголин-8-карбоксамид, $m/e = 409$.

Вычислено, %: C 73,31; H 8,61;
N 10,26.

$C_{25}H_{35}N_3O_2$.

Найдено, %: C 73,09; H 8,45;
N 10,04.

Дополнительный аспект изобретения предусматривает использование соединений формулы (I) для блокирования 5HT $_2$ -рецепторов у млекопитающих. Такие средства полезны для лечения болезненных состояний, обусловленных, главным образом, избытком циркулирующего в крови серотонина. Эти болезненные состояния включают гипертонию, тромбоз, мигрень, сосудистый спазм (коронарный и мозговой), ишемию, депрессию, боязнь, бессонницу и расстройство аппетита.

Предлагаемые соединения проявляют относительно слабое сродство с другими рецепторами, такими как α_1 , α_2 , β -гистамин, карбохол и подобные рецепторы, и таким образом, являются высо-

ко избирательными в своем действии. У млекопитающих гипертония может быть опосредована через 5HT $_2$ -рецепторы. Поэтому предлагаемые соединения понижают кровяное давление у людей, подобно кетансерину, другому 5HT $_2$ -блокатору, но без побочных явлений, приносимых кетансеринном при блокаде адренергических альфа-рецепторов.

При осуществлении методов предлагаемые соединения вводят млекопитающему перорально или парентерально, если имеет место избыток циркулирующего серотонина и этому млекопитающему желательно блокировать 5HT $_2$ -рецепторы с целью облегчить симптомы, вызываемые избыточными уровнями серотонина, такие как высокое кровяное давление и мигрень. Для парентерального введения водорастворимую соль лекарства растворяют в изотоническом солевом растворе и вводят внутривенно. Для перорального введения фармацевтическую соль лекарства смешивают с обычными фармацевтическими эксципиентами, такими как крахмал, и загружают в капсулы или прессуют в таблетки, каждая из которых содержит 0,1-100 мг активного ингредиента. Уровни доз примерно 0,01-1000 мг/кг являются эффективными при блокаде 5HT $_2$ -рецепторов, т.е. пероральная доза может быть введена 2-4 раза в день, доводя интервал дневной дозы от 0,003 до 10,0 мг/кг массы.

С целью показать, что предлагаемые соединения имеют высокое сродство к 5HT $_2$ -рецепторам, были определены истинные константы диссоциации (K_D) как мера сродства к 5HT $_2$ -рецепторам, выраженные как отрицательный логарифм, согласно следующему методу.

Самцов крыс линии Вистар (массой примерно 150-300 г) умерщвляли и их наружные яремные вены и грудные артерии освобождали от соединительной ткани, канюлировали *in situ* и помещали в модифицированный бикарбонатный буфер Кребса в подходящей тканевой ванне. Две L-образных подкожных иглы 30-го размера из нержавеющей стали были введены в каждую канюлю и иссеченные сосуды осторожно надвигали на иглы. Одна игла была прикреплена ниткой к стационарной стеклянной палочке, а другая - к датчику.

Модифицированный бикарбонатный буфер Кребса имел следующий состав, ммоль: хлористый натрий 118,2; хло-

ристый калий 4,6; дигидрат хлористого кальция 1,6; первичный кислый фосфат калия 1,2; сульфат магния 1,2; декстроза 10,0; бикарбонат натрия 24,8; и вода до получения общей массы 1000 г. Тканевые ванны содержали при 37°C, аэрировали смесью, состоящей из 95% кислорода и 5% углекислого газа (по объему). Начальная оптимальная сила покоя в 1 и 4 г была приложена к яремной вене и аорте соответственно. Изометрические сокращения регистрировали как изменения в граммах силы на динамографе Бекмана с датчиками Stat-ham UC-3 и микромасштабной вспомогательной аппаратурой. Тканевое равновесие устанавливали за 1-2 ч до воздействия лекарства. Получали контрольные реакции на серотонин в яремной вене и на норэпинефрин в аорте. Затем сосуды инкубировали с соответствующими концентрациями испытуемого соединения в течение 1 ч. Реакция на серотонин или на эпинефрин повторяли затем в присутствии испытуемого соединения. Сужение (просвета) от серотонина оценивали в яремной вене, поскольку эта ткань продуцирует заметные ответы на серотонин в отсутствие альфа-рецепторов. Антагонистическая активность альфа-рецепторов была оценена в аорте.

Истинные константы диссоциации антагониста определяли для каждой концентрации испытуемого соединения по следующему уравнению

$$K_B = \frac{(B)}{(\text{дозное отношение} - 1)},$$

в котором (B) является концентрацией антагониста и дозное отношение представляет собой ЭД₅₀ конкурента в присутствии антагониста, поделенную на контрольную ЭД₅₀. Эти результаты выражали затем как отрицательный логарифм K_B . Значения $-\log K_B$, полученные для соответствующих предлагаемых соединений, представлены в табл. 1.

Таким образом, два предлагаемые соединения приблизительно в три раза сильнее, чем соединения сравнения в этом *in vitro* анализе на связывание. Таким образом, увеличение N-1 алкильной группы от метила до этила, либо увеличение цикlopентильной группы до циклогексильной составляющей приводит к неожиданному увеличению силы соединения. Все соединения при анали-

зе обладали средней токсичностью.

Способность предлагаемых соединений влиять на половое поведение самцов животных устанавливали при проведении следующих экспериментов.

Для этих исследований использовали самцов взрослых крыс линии Sprague-Dawley. Оценки полового поведения проводили с двухнедельными интервалами, начиная с 6-месячного возраста и кончая в возрасте 12 мес. В начальном периоде процесса отбирали самцов крыс с различными уровнями продуктивности для испытания предлагаемых соединений. Эти уровни продуктивности включали самцов крыс, которые не демонстрировали сексуального поведения (садки) (не спаривающиеся): самцов крыс, способных к садке, но не способных к эякуляции на протяжении периода испытаний (не эякуляторы) и самцов крыс, способных к эякуляции во время испытаний. До лечения раствором лекарства каждый самец крысы требовал проведения по меньшей мере двух последовательных тестов с носителем. После испытания каждого соединения проводили дополнительные тесты с носителем. С целью устранить поведенческие реакции при лечении соединениями, которые могут быть обусловлены спонтанными изменениями способности к спариванию, использовали критерий обратимости бихевиористической реакции с последующим лечением носителем. Таким образом, действительная поведенческая реакция на лечение лекарством произвольно устанавливалась как реакция, которая не изменялась от первоначальной контрольной реакции или изменялась в последующем контрольном тесте с носителем.

Тесты на спаривание проводили во время темной фазы светового цикла, используя красный свет. Каждый поведенческий тест был инициирован введением рецептивной самки крысы к самцу и заканчивался либо через 30 мин или же сразу после первой постэякуляционной садки. Показатели способности к спариванию, которые оценивали у крыс, способных к эякуляции, включали: задержку садки (временной интервал от введения самки крысы до первой садки); задержку интромиссии (интервал времени от введения самки крысы до первой интромиссии); задержку эякуляции (временной интервал от интромис-

гин до эякуляции); постэякуляционный интервал (время от эякуляции до следующей садки); частоту садки (общее число садок с интормиссией или без нее до эякуляции); частоту интормиссии (число садок с интормиссией до эякуляции); эффективность интормиссии (частота интормиссий, деленная на частоту садок); частоту копуляции (число садок до эякуляции); эффективность копуляции (число садок с интормиссией, разделенное на общее число садок), и интенсивность копуляции (число садок в минуту).

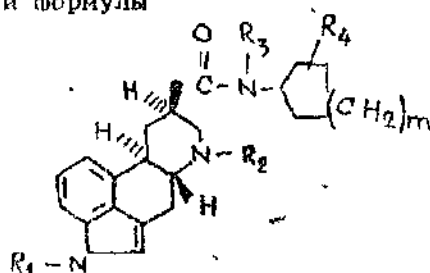
Каждому самцу крысы давали раствор, содержащий либо только носитель в воде или соединение, полученное по примеру 1, (8β)-N-цислогексил-1-изопропил-6-метилэрголин-8-карбоксамид, в том же носителе. Носитель состоял из 1 ммоль уксусной кислоты и 1 ммоль аскорбиновой кислоты.

Результаты этих экспериментов представлены в табл. 2-7.

В табл. 2-7 N означает число животных, использованных для получения данных, средние значения которых представлены.

Формула изобретения

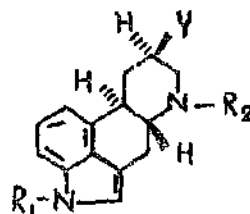
Способ получения циклоалкиламидов (8β)-1-алкил-6-(замещенного) эрголина общей формулы



где R_1 - C_1 - C_4 -алкил;
 R_2 - C_1 - C_4 -алкил с прямой цепью;
 R_3 - водород или C_1 - C_4 -алкил с прямой цепью;
 R_4 - водород, C_1 - C_4 -алкил, оксигруппа или C_1 - C_4 -алкоксигруппа;

$m = 0, 1$ или 2 ,

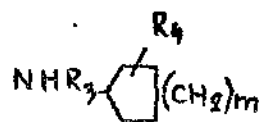
при условии, что когда R_1 и R_2 каждый означает метил, а R_3 и R_4 каждый означает водород, m не равно 0; или их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что соединение общей формулы



где Y- $COOH$ -, CON_3 группа, или $COOCO(C_1-C_4$ -алкил);

а R_1 и R_2 имеют указанные значения,

подвергают взаимодействию с амином формулы



где R_3 , R_4 и m имеют указанные значения,

в присутствии кислотосвязывающего средства в случае, когда Y- $COOH$ - группа, с последующим при необходимости переводом продуктов I в их соли.

Константы истинной диссоциации для 5HT₂-рецепторов

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	5HT ₂ , - log K _B
1	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	1	9,67
2	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H	1	9,0
3	CH(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	1	9,1
4	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	4-OCH ₃	1	9,73
5	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	транс- 4-OCH ₃	1	9,73
6	CH ₃	CH ₃	H	цис-4-OCH ₃	1	9,57
7	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	цис-4-OCH ₃		9,64
8	CH ₃	CH ₃	H	H	1	9,70
9	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	0	10,33
10	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	1	9,25
11	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	транс- 4-OH	1	8,19
12	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	2	8,98
13	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	4-CH ₃	1	8,19
14	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	2-OH	1	10,56
Вещество	(8β)-N-Пиклогексил-1,6-диметилэргонин-8-карбоксамид					9,70
сравнения	(8β)-N-Циклопентил-1-этил-6-метилэргонин-8-карбоксамид					9,80

Т а б л и ц а 2

Влияние соединения по примеру 1
на способность к копуляции у
самцов крыс, подкожное введение

Доза, нг/кг	Реагирование, %*	
	Не спаривающиеся	Не эякуляторы
1	6,3 (1/16)	11,1 (1/9)
10	28,6 (4/14)	45,0 (9/20)
100	57,1 (8/14)	54,5 (6/11)
1000	58,3 (7/12)	56,3 (9/16)
10000	54,5 (6/11)	61,1 (11/18)

*Числа в скобках показывают часть
прореагировавших крыс.

Т а б л и ц а 3

Влияние соединения по примеру 1 на способность
к копуляции у самцов крыс, подкожное
введение

Доза, мкг/кг	Задержка эякуляции, с	Постэякуляционный интервал, с
Контроль	602,6 ± 47,4	366,9 ± 15,6
0,01	530,4 ± 64,6	266,8 ± 9,8
N = 14		
Контроль	747,9 ± 61,8	367,1 ± 18,7
0,10	532 ± 59,0	355,9 ± 13,2
N = 15	*	
Контроль	749,5 ± 59,1	371,2 ± 19,8
1,0	584 ± 89,4	357,3 ± 9,5
N = 11	*	
Контроль	850,4 ± 99,2	368,3 ± 23,0
10,0	454,1 ± 78,4	333,9 ± 10,9
N = 11	*	
Контроль	731,8 ± 44,5	373,3 ± 22,8
100,0	463,6 ± 46,6	325,6 ± 16,0
N = 16	*	

П р и м е ч а н и е. Контрольные значения полу-
чены для тех же самых крыс за две недели после
введения носителя.

Все инъекции были проведены за 30 мин до испы-
таний.

* Статистически значительные изменения.

Т а б л и ц а 4

Влияние соединения по примеру 1 на способность к копуляции
у самцов крыс, подкожное введение

Доза, мкг/кг	Частота садок	Эффективность копуляций	Интенсивность копуляции
Контроль	20,1 ± 2,4	0,59 ± 0,05	2,1 ± 0,2
0,01	21,4 ± 2,0	0,56 ± 0,03	2,4 ± 0,3
N = 14			
Контроль	25,0 ± 2,3	0,38 ± 0,03	2,0 ± 0,2
0,10	22,9 ± 2,6	0,54 ± 0,04	2,7 ± 0,3
N = 15		*	*
Контроль	23,1 ± 2,4	0,53 ± 0,04	1,9 ± 0,2
1,00	21,4 ± 1,7	0,67 ± 0,03	2,4 ± 0,2
N = 11		*	*
Контроль	23,2 ± 2,1	0,49 ± 0,05	1,7 ± 0,2
10,0	18,5 ± 2,4	0,57 ± 0,04	2,6 ± 0,4
N = 11		*	*
Контроль	24,8 ± 2,3	0,49 ± 0,03	2,1 ± 0,2
100,0	21,3 ± 1,4	0,59 ± 0,04	2,9 ± 0,3
N = 16		*	*

р и м е ч а н и е. Контрольные значения получены на тех же живот-
ных за две недели после введения носителя.

Все инъекции были проведены за 30 мин до начала эксперимента.

* Статистически существенные изменения.

Т а б л и ц а 5
Влияние соединения по примеру 1 на способность
к копуляции у самцов крыс, пероральное введение

Доза, мкг/кг	Задержка эякуляции, с	Постэякуляционный интервал, с
Контроль 0,01 N = 17	713,6 ± 58,1 689,2 ± 91,2 *	358,5 ± 23,1 370,2 ± 23,7
Контроль 0,1 N = 14	735,4 ± 51,9 486,5 ± 70,8 *	381,9 ± 13,4 313,4 ± 12,0 *
Контроль 1,0 N = 8	646,3 ± 51,0 415,9 ± 62,3 *	384,1 ± 23,5 322,1 ± 15,3 *
Контроль 10,0 N = 12	731,0 ± 87,0 434,2 ± 37,9 *	345,1 ± 20,3 299,7 ± 15,1 *
Контроль 100,0 N = 8	804,6 ± 73,5 366,1 ± 52,2 *	417,9 ± 28,4 350,6 ± 29,5 *

П р и м е ч а н и е. Все растворы были введены с пищей за 90 мин до начала эксперимента.

Контрольные реакции были получены на тех же крысах за две недели после введения носителя с кормом.

* Статистически существенные изменения.

Т а б л и ц а 6
Влияние соединения по примеру 1 на способность к копуляции
у самцов крыс, пероральное введение

Доза, мкг/кг	Частота садок	Эффективность копуляции	Интенсивность копуляции, количество садок в минуту
1	2	3	4
Контроль 0,01 N = 17	29,7 ± 2,9 27,5 ± 4,4 *	0,43 ± 0,04 0,46 ± 0,05	2,5 ± 0,2 2,3 ± 0,2
Контроль 0,1 N = 14	19,4 ± 2,4 18,7 ± 2,1	0,60 ± 0,05 0,60 ± 0,05	1,7 ± 0,2 2,5 ± 0,4 *
Контроль 1,0 N = 8	21,1 ± 3,9 16,8 ± 1,8	0,59 ± 0,06 0,58 ± 0,04	2,0 ± 0,4 2,7 ± 0,4
Контроль 10,0	25,9 ± 1,6 22,9 ± 1,2	0,43 ± 0,03 0,49 ± 0,04	2,2 ± 0,2 3,3 ± 0,3

1	2	3	4
N = 12			
Контроль	19,4 ± 1,7	0,51 ± 0,05	1,4 ± 0,1
100,0	14,4 ± 1,3	0,69 ± 0,04	2,6 ± 0,4
N = 8	*	*	*

Примечание. Растворы были введены с кормом за 90 минут до эксперимента. Контрольные значения представляют реакции тех же крыс на введение перорально носителя за две недели до эксперимента с лекарством.

*Статистически значимые изменения.

Таблица 7

Влияние соединения по примеру 1 на способность к копуляции у самцов крыс после подкожного введения соединения в дозе 10 мкг/кг в различные периоды времени

Т, ч	Задержка эякуляции, с	Постэякуляционный интервал, с	Интенсивность копуляции, количество садок в минуту
Контроль	850,4 ± 99,2	368,3 ± 23,0	1,7 ± 0,2
0,5	454,1 ± 78,4	333,9 ± 10,9	2,6 ± 0,4
N = 11	*	*	*
Контроль	653,5 ± 61,7	349,5 ± 16,8	2,6 ± 0,2
8,0	402,3 ± 59,7	320 ± 17,0	3,9 ± 0,5
N = 11	*	*	*
Контроль	815,5 ± 64,6	422,4 ± 25,5	2,0 ± 0,3
24	604,1 ± 68,4	391,7 ± 18,7	2,8 ± 0,4
N = 15	*	*	*
Контроль	591,0 ± 33,8	364,8 ± 27,8	2,4 ± 0,2
48	531,8 ± 60,6	365,4 ± 20,2	2,5 ± 0,2
N = 11	*	*	*

* Статистически существенные изменения.

Составитель И. Федосеева

Редактор Н. Киштулинец Техред И. Дидык

Корректор О. Кравцова

Заказ 2919

Тираж 317

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101