



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37311 (13) C2

(51) 7 A61K31/404, A61P15/00,  
C07D209/90МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СТАТЕВОЇ ДИСФУНКЦІЇ І ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ

(21) 2000063803

(22) 27.06.2000

(24) 15.05.2001

(31) 08/075,198

(32) 10.06.1993

(33) US

(62) 94005243, 06.06.1994

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Фореман Марк Мортенсен (US), Ліндер Дж.Девід (US)

(73) ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ (US)

(56) 1. EP 392768, опубл. 1990.

2. EP 444854, опубл. 1991.

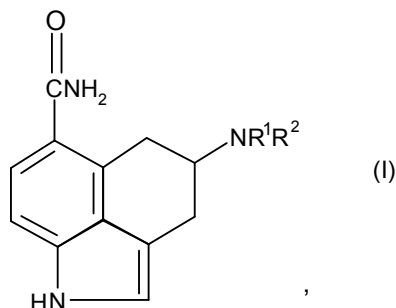
3. US 4576959, опубл. 1986.

в якій  $R^1$  — водень,  $C_1$ - $C_4$  алкіл або аліл,  
 $R^2$  — водень,  $C_1$ - $C_4$  алкіл або аліл,  
або її фармацевтично прийнятної солі, одержаної  
доданням кислоти, як засобу для лікування ста-  
тевої дисфункції.

2. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що  
 $R^1$  і  $R^2$  — кожний незалежно є  $C_1$ - $C_4$  алкілом.

3. Застосування за п. 1 або 2, яке **відрізняється**  
тим, що вказаною сполукою є ( $\pm$ )-4-дипропіламіно-  
1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід, (-)-4-  
дипропіламіно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-кар-  
боксамід, (+)-4-дипропіламіно-1,3,4,5-тетрагідро-  
бенз[cd]індол-6-карбоксамід або їх фармацевтично  
прийнятна сіль, одержана доданням кислоти.

(57) 1. Застосування сполуки загальної формули



4. Фармацевтичний препарат для лікування ста-  
тевої дисфункції, який **відрізняється** тим, що міс-  
тить сполуку формули (I) або її фармацевтично  
прийнятну сіль в комбінації з одним або декілько-  
ма фармацевтично прийнятними носіями, розрід-  
жувачами або наповнювачами.

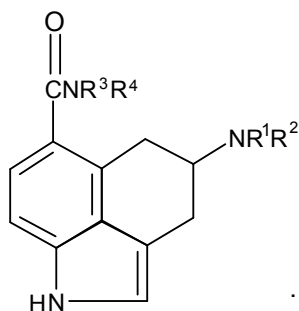
5. Фармацевтичний препарат за п. 4, який **відріз-  
няється** тим, що вказаною сполукою є ( $\pm$ )-4-дипро-  
піламіно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбокс-  
амід, (-)-4-дипропіламіно-1,3,4,5-тетрагідробенз-  
[cd]індол-6-карбоксамід, (+)-4-дипропіламіно-1,3,4,5-  
тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід або їх фар-  
мацевтично прийнятна сіль, одержана доданням  
кислоти.

Даний винахід відноситься до лікування ста-  
тевої дисфункції у ссавців, а також до фармацев-  
тичних препаратів для такого лікування.

Протягом ряду років проводилися значні  
дослідження, направлені на розробку сполук,  
здатних запобігати блюванню і лікувати статеву  
дисфункцію у ссавців. Наприклад, буспірон, 8-  
гідрокси-дипропіламіно тетралін, йогімбін, ско-  
поламін і різні антагоністи серотоніну-3 оціню-  
валися для запобігання блюванню. Однак до  
цього часу такі сполуки вважалися незадовіль-  
ними як протиблювотні засоби з ряду причин,  
що включають небезпеку для пацієнта, недос-  
татню ефективність, наявність небажаних побіч-

них дій і відсутність протиблювотної активності  
широкого спектра. Таким же чином бромокрип-  
тин, йогімбін, бупропіон, налтрексон, метисергід,  
буспірон і гормон виділення гонадотропіну — всі  
оцінювалися на лікування статевої дисфункції.  
Ці сполуки також виявилися незадовільними в  
лікуванні статевої дисфункції з багатьох схожих  
причин, описаних вище.

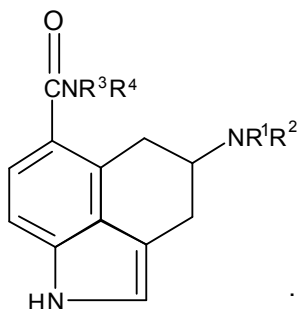
Мета даного винаходу — запропонувати  
новий спосіб запобігання блюванню і лікування  
статевої дисфункції у ссавців, спосіб, який вк-  
лючає введення сполуки, вибраної з деяких  
тетрагідробенз[cd]індолів із загальною форму-  
лою



Вважають, що тетрагідробенз[cd]індоли, що використовуються в заявленому тут способі, забезпечують безпечний, широкий спектр можливостей в запобіганні блюванню і лікуванні статевої дисфункції з мінімальними побічними діями. Як такий заявлений спосіб, позбавлений багатьох недоліків, що спостерігаються при використанні сполук, раніше випробуваних для лікування статевої дисфункції і запобіганні блюванню.

Оскільки даний винахід передбачає новий спосіб запобіганні блюванню і лікування статевої дисфункції ссавців, будуть потрібні фармацевтичні препарати, придатні для такого нового способу. Відповідно, інша мета цього винаходу - запропонувати фармацевтичні препарати, придатні для використання в заявленому способі.

Метою даного винаходу є використання деяких тетрагідробенз[cd]індолів загальної формули



Такі сполуки відомі в цій галузі, як описується нижче, і вони мають багато корисних властивостей.

Flaugh, патент США № 4576959, розкриває, що первинні аміно карбоксамідні сполуки, що використовуються в даному винаході (тобто ті сполуки, в яких R³ і R⁴ обидва водень), є центральними агоністами серотоніну. Крім того, вивчені сполуки корисні в лікуванні депресії, ожиріння, алкоголізму, тютюнопаління і старечого слабоумства. Дійсно, одна із сполук, розкрита в патенті Flaugh, а саме (±)-4-дипропіламіно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід, в цей час проходить клінічні випробування для використання в лікуванні депресії у людей.

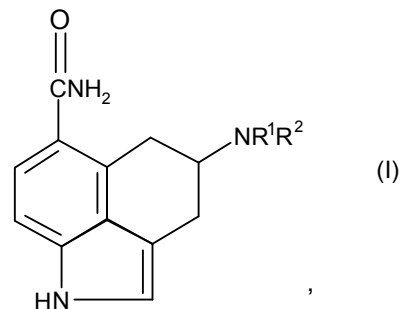
Leander, патент США № 4745126, виявив, що первинні аміно карбоксамідні сполуки, розкриті у вищезазначеному патенті Flaugh, також корисні в лікуванні страху. Одна із сполук, розкрита в патенті Leander, а саме, сполука 6-карбоксаміду, описана вище, також в даний час проходить клінічні випробування для лікування страхів і неспокою у людей.

Нарешті, в європейській патентній заявці 392768 розкривається, що заміщені сполуки аміно карбоксаміду, що використовуються в даному винаході (тобто ті сполуки, в яких R³ і/або R⁴ не є воднем), корисні в лікуванні станів, що вимагають посилення функції серотоніну в організмі. Такі стани можна визначити як такі, що включають депресію, страх, алкоголізм, ожиріння, тютюнопаління, статева дисфункція і старече недоумство.

Первинні сполуки аміно карбоксаміду, що використовуються в способі даного винаходу, досі не розкривалися з точки зору можливості використання для запобіганні блюванню або лікування статевої дисфункції у ссавців. Більш того, заміщені сполуки аміно карбоксаміду, що використовуються в способі даного винаходу, досі не були розкриті як корисні в запобіганні блюванню. Відома активність таких сполук, як описано вище, не передбачається в способі даного винаходу. Відповідно, метою даного винаходу є отримання нових фармакологічних застосувань і препаратів для деяких відомих тетрагідробенз[cd]індолів.

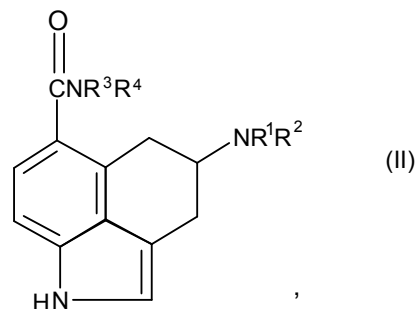
Інші цілі, характеристики і переваги даного винаходу стануть очевидними з подальшого опису і формули, що додається.

Як згадувалося вище, даний винахід пропонує спосіб запобіганні блюванню і лікування статевої дисфункції у ссавців, що включає введення ссавцеві, схильному до нападів блювання, або страждаючому від нього, або страждаючому статевою дисфункцією, ефективної кількості сполуки формули I



в якій R¹ — водень, C₁-C₄ алкіл або аліл;  
R² — водень, C₁-C₄ алкіл або аліл;  
або її фармацевтично прийнятної солі, одержаної доданням кислоти.

Даний винахід також передбачає спосіб запобіганні блюванню у ссавців, що включає введення ссавцеві, схильному до приступів блювання або страждаючому від нього, ефективної кількості сполуки формули II



в якій  $R^1$  — водень,  $C_1$ - $C_4$  алкіл або аліл;

$R^2$  — водень,  $C_1$ - $C_4$  алкіл або аліл;

$R^3$  і  $R^4$  — кожний незалежно водень,  $C_1$ - $C_4$  алкіл,  $C_1$ - $C_4$  алкіл, заміщений фенільною групою, феніл або  $R^3$  і  $R^4$ , взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце  $C_3$ - $C_5$  при умові, що тільки один з  $R^3$  і  $R^4$  може бути воднем, в той час як інший з  $R^3$  і  $R^4$  повинен бути не воднем; або її фармацевтично прийнятної солі, одержаної доданням кислоти.

Нарешті, оскільки даний винахід пропонує нові способи запобігання блюванню і лікування статевої дисфункції у ссавців, будуть потрібні фармацевтичні препарати, прийнятні для таких способів лікування. Відповідно, даний винахід також пропонує фармацевтичні препарати, корисні в запобіганні блюванню і ліванні статевої дисфункції, що містять сполуки формули I або II або їх фармацевтично прийнятну сіль, одержану доданням кислоти, в комбінації з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або наповнювачами.

Термін " $C_1$ - $C_4$  алкіл", що використовується тут, означає пряму або розгалужену алкілну групу з 1-4 атомами вуглецю. Звичайно  $C_1$ - $C_4$  алкільні групи включають метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, втор-бутил і інші.

Термін " $C_3$ - $C_5$  гетероциклічне кільце" включає піролідін, піперидин, морфолін і інші.

Хоч всі сполуки формул I і II вважаються корисними для способів лікування блювання і статевої дисфункції, тільки деякі із сполук I і II переважні для таких застосувань. Переважно  $R^1$  і  $R^2$  в формулах I і II обидва  $C_1$ - $C_4$  алкіл (особливо n-пропіл) і  $R^3$  і  $R^4$  в формулі II або обидва метил, або  $R^3$  — метил, а  $R^4$  — водень. Інші переважні аспекти винаходу вказані далі.

Фармацевтично прийнятні кислотноадитивні солі сполук формул I і II також корисні в розкритих тут способах запобігання блюванню і лікування статевої дисфункції. Відповідно, такі солі включені в обсяг способів цього винаходу.

Термін фармацевтично прийнятні солі, одержані доданням кислоти, що використовується тут, відноситься до кислотноадитивних солей сполук формул I і II, які практично не токсичні для живих організмів. Типові фармацевтично прийнятні солі, одержані доданням кислоти, включають ті солі, які отримують реакцією форми вільної основи сполук формул I або II з фармацевтично прийнятною мінеральною або органічною кислотою. Фармацевтично прийнятні мінеральні або органічні кислоти, загальновикористовувані для отримання таких солей, включають неорганічні кислоти, такі, як хлористоводнева, бромистоводнева, йодистоводнева, азотна, сірчана і фосфорна кислоти, а також органічні кислоти, такі, як пара-толуолсульфокислота, метан-сульфокислота, гіпурова, щавлева, пара-бромфенілсульфокислота, карбонова, бурштинова, бензойна, оцтова і споріднені неорганічні і органічні кислоти. Таким чином, такі фармацевтично прийнятні солі включають сульфат, піросульфат, бісульфат, сульфат, бісульфат, фосфат, моногідрогенфосфат, дигідрогенфосфат, метафосфат, пірофосфат, гідрохлорид, гідробромід, гідрододид, ацетат, нітрат, пропіонат, деканоат, капри-

лат, акрилат, формиат, ізобутират, капрат, гепта-ноат, пропіонат, оксалат, малонат, сукцинат, су-берат, себакат, фумарат, малеат, бутин-1,4-діоат, гексин-1,6-діоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динітробензоат, гідроксibenзоат, метокси-бензоат, фталат, терефталат, сульфонат, ксилол-сульфонат, фенілацетат, фенілпропіонат, феніл-бутират, цитрат, лактат,  $\beta$ -гідроксибутират, глі-колят, тартрат, метансульфонат, пропансульфо-нат, нафталін-2-сульфонат, p-толутенсульфонат, манделат, гіпурат і інші подібні солі. Переважною фармацевтично прийнятною сіллю, одержаною доданням кислоти, для використання в способі да-ного винаходу є сіль гіпурату. Така форма солі і способи її отримання розкриваються в Європейсь-кій патентній заявці № 444852, яка включена сюди як посилання.

Сполуки, що використовуються в способах даного винаходу, мають асиметричний центр у атома вуглецю, в 4-й позиції кільця тетрагідро-бенз[cd]індолу. Як такі, сполуки можуть існувати або як рацемічна суміш, або як окремі стереоі-зомери. Всі такі типи сполук розглядаються для використання в способах даного винаходу.

Наступний перелік ілюструє сполуки, прий-нятні для використання в даному винаході.

( $\pm$ )-4-(ди-n-пропіламіно)-1,3,4,5-тетрагідро-бенз[cd]індол-6-карбоксамідоксалат, ( $\pm$ )-4-аміно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід ма-леат, (-)-4-(метиламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]-індол-6-карбоксамід формиат, (-)-4-(діетиламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід, (+)-4-(диметиламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід оксалат, (+)-4-(етиламіно)-1,3,4,5-тет-рагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід фосфат, ( $\pm$ )-4-аміно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід гідрохлорид, ( $\pm$ )-4-(n-пропіламіно)-1,3,4,5-тет-рагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід оксалат, ( $\pm$ )-4-(метиламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-кар-боксамід толуолсульфонат, (-)-4-аміно-1,3,4,5-тет-рагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід, (+)-4-(метиле-тиламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбок-самід сульфат, (-)-4-(діетиламіно)-1,3,4,5-тетрагід-робенз[cd]індол-6-карбоксамід, (-)-4-аміно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід пропіонат, (+)-4-(диметиламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]ін-дол-6-карбоксамід, ( $\pm$ )-4-(діетиламіно)-1,3,4,5-тет-рагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід гідрододид, ( $\pm$ )-4-аміно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбок-самід, ( $\pm$ )-4-(етил-n-пропіламіно)-1,3,4,5-тетрагідро-бенз[cd]індол-6-карбоксамід, ( $\pm$ )-4-(ди-n-пропіламі-но)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід сукцинат, ( $\pm$ )-4-(метил-n-пропіламіно)-1,3,4,5-тетра-гідробенз[cd]індол-6-карбоксамід, (+)-4-(диметил-аміно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід сульфат, (-)-4-аміно-1,3,4,5-тетрагідробенз- [cd]індол-6-карбоксамід малеат, (+)-4-(діетил-аміно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід, ( $\pm$ )-4-(ди-n-пропіламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз- [cd]індол-6-карбоксамід гіпурат, (+)-4-(диметил-аміно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід, (-)-4-(ди-n-пропіламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз- [cd]індол-6-карбоксамід ацетат, ( $\pm$ )-4-аміно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід сукцинат, ( $\pm$ )-4-(диметиламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]ін-дол-6-карбоксамід цитрат, ( $\pm$ )-4-(ди-n-пропіламіно)-

1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід гідробромід, (-)-4-(етил-п-пропіламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід бензоат, (+)-4-(метил-п-пропіламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід фталат, (+)-4-(метилетиламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід, (+)-4-(метилаліламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід мезилат, (-)-4-(ди-п-пропіламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід малеат, (+)-4-(діаліламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід сукцинат, (-)-4-аміно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід фумарат, (+)-4-(ди-п-пропіламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід, (+)-4-(діетиламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід ацетат, (±)-4-(етиламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід, (-)-4-аміно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід, (+)-4-(метиламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід, (+)-4-(п-пропіламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід гідробромід, (+)-4-(ди-п-пропіламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід, (±)-4-(метилетиламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід гідройодид, (+)-4-(аліламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід малонат, (±)-4-(діетиламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід, (±)-N,N-диметил-4-(ди-п-пропіламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід, (±)-N-метил-4-(ди-п-пропіламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід, (±)-N,N-діетил-4-(ди-п-пропіламіно)-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід.

Як говорилося вище, сполуки, що використуються в способах даного винаходу, відомі. Наприклад, способи отримання сполук формули I дані в патенті США № 4576959 і 4745126, а способи отримання сполук формули II - в патенті США № 5204340. Переважний спосіб отримання сполук

формул I і II і, зокрема, стереоізомерів таких сполук, пропонується в патентній заявці США № 07/799,924 (мито за публікацію сплачене) і її аналогові - європейській патентній заявці № 444851. Всі ці патенти і патентні заявки включені сюди як посилання.

Даний винахід передбачає способи запобігання блюванню і лікування статевої дисфункції у ссавців. Така дія демонструвалася на подальших системах, що тестуються.

#### Блювання.

Дорослих самиць кішок різних порід відбирали для випробувань і розміщували так, що вони мали вільний доступ до їжі і води, за винятком часу випробування. Кішки для цього дослідження вибиралися ті, які мали щонайменше два приступи блювання в 5 тестах у відповідь на 30-хвилинне обертання на спеціальному пристрої, описаному у Crampton і інш. Aviat Space Environ Med. 56, стор. 462-465 (1985). Одиночні тести на відповідну блювальну реакцію проводилися, щонайменше, з інтервалом в два тижні, щоб не було звикання до обертання, що викликає блювання. Ознаки реакції (приступи нудоти і блювання) у відповідь на обертання після попереднього введення фізрозчину визначалися до і після введення сполук, що тестуються.

Суб'єктам робилися підшкірні ін'єкції сполуки, що тестується, в стерильному фізрозчині в концентрації 0,1 мг/кг або носія за 30 хвилин до обертання. Послідовність тестування була наступною: фізрозчин, 0,02 мг/кг, 0,005 мг/кг, 0,01 мг/кг, 0,0075 мг/кг, 0,0025 мг/кг сполуки, що тестується, і фізрозчин. Здвоєні дані на блювання/нудоту аналізувалися з використанням Q тесту Cochran, і тесту McNemar на повторність. Результати такого тестування наведені в таблиці 1 нижче.

Таблиця 1

Пригнічення нудоти, викликаной рухом, у кішок

Лікування *	Доза сполуки, що тестується, мг/кг	Кількість блювальних реакцій/кількість суб'єктів, що тестуються	Наявність змін в поведінці суб'єктів, що тестуються
Фізрозчин	-	7/13	Немає
Сполука, що тестується	0,0025	6/13	Немає
Сполука, що тестується	0,005	5/13	Немає
Сполука, що тестується	0,0075	1/13 +	Немає
Сполука, що тестується	0,010	0/11 +	Немає
Сполука, що тестується	0,020	0/11 +	Немає
Фізрозчин	-	13/13	Немає

\* Як сполука, що тестується, був використаний (-)-4-дипропіламіно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід.

+ Значна різниця ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з контрольною групою.

Випробування проводилися також на групі з 16 самців голубів Карно Білі з вагою приблизно 460-650 г (85-90% їх ваги в стані голоду). Птахи мали вільний доступ до води і корму з устричних мушель за винятком часу тестування, і раз в день їм згодовувалось біля 20 г зерна (Purina Pigeon Checkers). Приміщення з птахами освітлювалось з

6-ї години ранку до 6-ї години вечора щодня. Всі фази тестування проводилися в світловий час.

Спочатку голубам давалося 20 г їжі Purina Pigeon Checkers в клітках. Через 5 хвилин птахів зважували і внутрішньовенно їм вводили або 10 мг/кг, або 13 мг/кг цисплатину (цисплатину II діамін дихлорид; Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), і по-

тім їх поміщали в плексигласову прозору клітку. Після 45 хвилин внутрішньом'язовою ін'єкцією вводилися або носій, або 0,08 мг/кг, або 0,32 мг/кг сполуки, що тестується. Сполука, що тестується, розчинялася в дистильованій воді з допомогою декількох крапель молочної кислоти. Потім за тваринами спостерігали ще 4,5 години на вияв ознак

як позивів, так і блювання. Блюванням вважався активний викид рідини або їжі, в той час як позивами вважалися блювальні рефлекс без викиду вмісту. Кожний голуб використовувався тільки один раз і після 4,5-годинного спостереження птахів забивали. Результати такого тестування показані в таблиці 2 нижче.

Таблиця 2

Пригнічення блювання у голубів, викликане цисплатином

Лікування *	Доза цисплатину, мг/кг	Доза сполуки, що тестується, мг/кг	Число голубів	Кількість позивів	Кількість блювань
Носій	10	-	4	2,0±0,73	4,8±1,59
Сполука, що тестується	10	0,08	4	3,25±1,65	3,0±1,22
Сполука, що тестується	10	0,32	4	0	0
Носій	13	-	2	1,5	6
Сполука, що тестується	13	0,32	2	0	0

\* Як сполука, що тестується, був використаний (-)-4-дипропіламіно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід.

Інша група самців-голубів Карно Білих з вагою приблизно 460-650 г (85-90% ваги в стані голоду) також тестувалися з використанням дитолілгуанідину (ДТГ) замість цисплатину для виклику блювання. Тварини мали вільний доступ до води і корму з устричних мушель за винятком часу випробувань і щодня їм згодовували 20 г зернової їжі (Purina Pigeon Checkers). Приміщення з птахами освітлювалося з 6-ї години ранку до 6-ї години вечора щодня. Всі фази тестування проводилися в світловий час.

Спочатку голубам давали 20 г їжі (Purina Pigeon Checkers) в клітках. Через 5 хвилин птахів зважували, їм робилися ін'єкції різних доз сполук,

що тестуються, і знову саджали в клітки. Сполука, що тестується, розчинялася в дистильованій воді за допомогою декількох крапель молочної кислоти. Всі ін'єкції робилися в грудний м'яз в обсязі 1 мл/кг. Після 15 хвилин вводилася доза ДТГ в 5,6 мг/кг і голубів поміщали в плексигласову камеру для спостереження. Через годину їх повертали в свої клітки, а підлога камери спостереження досліджувалася на наявність викинутої з шлунка їжі. Залежною змінною в поточному експерименті був процент птахів з таким дозуванням, яке показує очевидний викид їжі. Результати такого дослідження представлені в таблиці 3 нижче.

Таблиця 3

Пригнічення у голубів блювання, викликаного дитолілгуанідином

Доза сполуки, що тестується, мг/кг *	Процент голубів з ознаками блювання
0,01	100
0,02	75
0,04	50
0,08	25
0,16	0

\* Як сполука, що тестується, був використаний (-)-4-дипропіламіно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід.

Дані в таблицях 1, 2 і 3 дозволяють зробити висновок, що сполуки формул I і II можна використати для запобігання блюванню. Термін "блювання", що використовується в даному винаході, означає блювання (фактичний викид вмісту шлунка), позиви до блювання (блювальні рефлекс без викиду вмісту шлунка) і супроводжуючу їх нудоту, пов'язану з таким станом. Відповідно, сполуки формул I і II можна використати для придушення блювальної реакції у відповідь на провокаційний рух (нудота при русі) і різні хімічні стимули, такі, як

онколітичні агенти (наприклад, цисплатин), або інші психоактивні агенти (наприклад, ксилазин, анагетіки, анестезуючі речовини і допамінергічні агенти) і їм подібні.

Статева дисфункція.

У цьому дослідженні використовувалися самці пацюків Sprague-Dawley і пацюки Long-Evans з видаленими яєчниками з Charles River Laboratories (Portage, MI). Всі пацюки вміщувалися в кімнату з температурою, що контролюється, в якій світло вимикалося з 10:00 до 20:00. Пацюкам

з видаленими яєчниками, що використовуються як сексуальні партнери для самців, що тестуються, для сексуальної сприйнятливості вводилося 400 мкг естрогену в пропіленгліколі підшкірно за 48 годин до тестування і 2,5 мг прогестерону в пропіленгліколі підшкірно за 4 години до тестування. За 4 тижні до тестування самці поміщалися окремо, і кожні 2 тижні з 6-місячного віку до 12-місячного перевірялися з використанням процедури, описаної раніше у Foreman et. al., J. Neural. Trans., 68, стор. 153-170 (1987). Спаровування проводилося між 12:00 і 17:00 під час темної фази світлового циклу. Кожний поведінковий тест починався підсадженням самиці і закінчувався або через 30 хвилин або відразу після першого підсаджування і сім'явиворскування. До лікування розчином з ліками з кожним самцем проводилося щонайменше два послідовні тести з носієм при подібному статевому акті. Після кожного лікарського тесту проводилися додаткові тести на носій. Щоб виключити поведінкові реакції при лікуванні ліками, які можна внести за рахунок спонтанних змін в акті спарову-

вання, використовувався критерій реверсивності поведінкової реакції з подальшим введенням носія. Таким чином, реальна поведінкова реакція на лікування ліками довільно визначалася як реакція, яка не мінялася в порівнянні з попередньою контрольною реакцією, або була зворотною в подальшому контрольному тесті з носієм. Статистичні порівняння між реакціями на носій і лікарське лікування для кожної тварини робилися з використанням тесту парного зразка Вілкоксона. Результати такого тестування представлені в таблиці 4 нижче.

У колонці 1 таблиці 4 вказана доза сполуки, що тестується, призначеної кожному суб'єкту, що тестується. У колонках 2 і 3 дається процентна відмінність в контролі латентності сім'явиворскування і загального числа підсаджуваль, необхідних для сім'явиворскування відповідно для кожної дози, що тестується. Нарешті, в колонках 4 і 5 вказана процентна різниця контролю ефективності злягання і швидкості злягання, відповідно, для кожної дози, що тестується.

Таблиця 4

Лікування статевої дисфункції у пацюків

Доза введеної сполуки, що тестується, мкг/кг, підшкірно*	Процентне порівняння з контрольними в		Процентне порівняння з контрольними	
	латентності сім'явиворскування	кількості підсаджуваль, необхідних для сім'явиворскування	ефективності злягання **	швидкості злягання
0 (контроль з носієм)	+0,4±2,7	0,5±8,4	+7,0±6,2	+23,4±9,1
1,0	-20,6±8,3 <sup>+</sup>	-7,2±10,3	+7,4±14,6	+11,8±9,4
10,0	-27,9±3,64 <sup>+</sup>	-20,9±7,8 <sup>+</sup>	+21,9±15,8	+9,9±9,0
100	-55,7±4,8 <sup>+</sup>	-34,1±6,5 <sup>+</sup>	+36,4±11,4 <sup>+</sup>	+62,2±17,7

\* Як сполука, що тестується, був використаний (-)-4-дипропіламіно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід.

\*\* Визначається як кількість інромісій/загальну кількість підсаджуваль.

<sup>+</sup> Істотно відрізняється від контрольних.

Дані в таблиці 4 показують, що сполуки формули I можна використати для лікування статевої дисфункції. Термін "статева дисфункція", що використовується тут, означає будь-які розлади, пов'язані зі слабкою ерекцією у чоловічих особин ссавців і сексуальним позивом і сексуальними рефlekсами (як збудливим, так і оргазмічним) у жіночих особин.

Відповідно, сполуки формули I можна використати в лікуванні ерекційної дисфункції, уповільненого сім'явиворскування і відсутності оргазму. Сполуки можна також використати для підвищення сексуальних бажань обох статей у ссавців.

Як вже говорилося, сполуки формул I і II фізіологічно активні, що дозволяє їх використати в способах лікування, заявлених тут. Ці методи включають введення ссавцеві (переважно, людині), що потребує запобігання блюванню або лікування статевої дисфункції, ефективної кількості однієї або декількох сполук формули I (блювання і ста-

тева дисфункція) або II (тільки блювання), достатньої для отримання терапевтичного або профілактичного результату.

Сполуки можна вводити різними способами, що включають оральний, ректальний, трансдермальний, підшкірний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий або внутрішньоносовий. Віддається перевага оральному і трансдермальному способам. У залежності від способу введення використовуються фармацевтичні композиції, які готуються технологією, добре відомою в фармацевтичній науці.

Способи даного винаходу включають запобігання блюванню і лікування статевої дисфункції також і профілактичним способом (тобто використанням сполук формул I і II для профілактики блювання або статевої дисфункції у ссавців, схильних до таких станів, до появи або повторної появи такого стану). Такий профілактичний метод введення особливо прийнятний в тих випадках, коли пацієнт схильний до стану слабкості або нудоти, і якщо в

нього має бути поїздка на машині, човні або літаку, яка здатна в звичайних умовах викликати напади такої нудоти; коли пацієнту треба пройти лікування різними хімічними стимуляторами (ракова хіміотерапія або радіотерапія, знеболюючими і наркотичними агентами), які, як відомо, викликають нудоту; коли пацієнту треба пройти лікування ансіолітиками, такими, як бензодіазепін, або антидепресантами, такими, як інгібітор захоплення 5-НТ або трициклічними антидепресантами, які викликають статевої розлади; коли пацієнт страждав в минулому статевими розладами і хоче запобігти такій повторній дисфункції; або він бажає підвищити свої сексуальні можливості.

Як вказувалося раніше, способи даного винаходу використовують фармацевтичні композиції. У приготуванні таких композицій один або декілька інгредієнтів звичайно змішуються з носієм, або розбавляються носієм, або включаються в носій, який може бути в формі капсули, пакету, паперу або іншому вигляді. Якщо носій є розріджувачем, він може бути твердим, напівтвердим або рідким матеріалом, який діє як носій, наповнювач або середовище для активного інгредієнта. Таким чином, композиції можуть бути в формі таблеток, пілюль, порошків, пастилок, пакетів, облаток, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (або тверда речовина, або в рідкому середовищі), мазей, що містять, наприклад, до 10% (мас.) активної сполуки, м'яких і твердих желатинових капсул, супозиторіїв, стерильних ін'єкційних розчинів і стерильно упакованих порошків.

Деякі приклади відповідних носіїв, наповнювачів і розріджувачів включають лактозу, декстрозу, цукрозу, сорбіт, маніт, крохмалі, аравійську камедь, фосфат кальцію, алгінати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, фізрозчин, сироп, метилцелюлозу, метил- і пропілгідроксибензоати, тальк, стеарат магнію і мінеральне масло. Препарати можуть додатково включати мастильні агенти, змочувальні агенти, емульгуючі і суспендуєчі агенти, консерванти, підсолоджуючі і ароматизуючі агенти. Композиції можуть формуватися таким чином, щоб забезпечувати швидку, уповільнену дію або дію із затримкою активного інгредієнта після призначення пацієнту з використанням процедур, добре відомих в даній галузі.

Композиції формуються переважно в разову форму дозування, так що кожна форма містить від 5 до 500 мг, частіше — від 25 до 300 мг активного інгредієнта. Термін "разова форма дозування" відноситься до фізично дискретних одиниць загальноприйнятих доз для людей і тварин, причому кожна така одиниця містить певну кількість активного матеріалу, розраховану на отримання потрібної терапевтичної або профілактичної дії, тесті з одним або декількома відповідними фармацевтичними розріджувачами, наповнювачами або носіями.

Композиції, що використовуються в способі даного винаходу, ефективні у великому діапазоні дозування для запобігання блюванню і лікування статевої дисфункції. Тут "ефективна кількість" означає діапазон дозування від 0,5 мг/кг до 500 мг/кг ваги тіла в день. У лікуванні дорослих людей переважний діапазон становить від 1 мг/кг до 100 мг/кг однією або декількома дозами. Однак кіль-

кість сполуки, що призначається, буде визначатися лікарем з урахуванням релевантних обставин, що включають стан пацієнта, вибір сполуки, лікувальну або профілактичну спрямованість, спосіб призначення, вік, вагу і відповідну реакцію конкретного пацієнта, а також міру серйозності симптомів, і тому вказані діапазони дозування не обмежують ніяким чином обсяг винаходу.

Приклади наступних препаратів можуть використати як активні інгредієнти будь-які із сполук формули I або II. Приклади є тільки ілюстративними і ніяк не обмежують обсяг винаходу.

#### Приклад 1.

Тверді желатинові капсули для запобігання блюванню готуються з використанням таких інгредієнтів:

	Кількість, мг/капсулу
(±)-4-дипропіламіно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід гіпурат	250
Висушений крохмаль	200
Стеарат магнію	10

Вказані інгредієнти змішують і вміщують в тверді желатинові капсули по 460 мг.

#### Приклад 2.

Таблетка для запобігання блюванню готується з використанням таких інгредієнтів:

	Кількість, мг/таблетка
(±)-N-метил-4-дипропіламіно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід гідрохлорид	250
Целюлоза, мікрокристалічна	400
Двоокис кремнію	10
Стеаринова кислота	5

Компоненти змішують і таблетують, кожна таблетка має вагу 665 мг.

#### Приклад 3.

Аерозольний розчин, придатний для лікування статевих розладів із вмістом таких компонентів:

	Вага
(+)-4-діетиламіно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід	0,25
Етанол	29,75
Пропелент 22 (хлордиформетан)	70,00

Активну сполуку змішують з етанолом, і суміш додають до частини пропелента 22, охолодженого до мінус 30°C і переносять в заповнювальний пристрій. Потім потрібну кількість подають в контейнер з нержавіючої сталі і розбавляють іншою частиною пропелента. Далі в контейнер вставляють клапан.

#### Приклад 4.

Таблетки для лікування статевої дисфункції, кожна із вмістом 60 мг активного інгредієнта, готують таким чином:

(+)-4-діетиламіно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід	60 мг
Крохмаль	45 мг
Мікрокристалічна целюлоза	35 мг
Полівінілпіролідон (у вигляді 10% розчину у воді)	4 мг

Крохмаль карбокси-метилу натрію	4,5 мг
Стеарат магнію	0,5 мг
Тальк	1 мг

Разом 150 мг

Активний інгредієнт, крохмаль і целюлозу просівають через сито № 45 меш за стандартами США і ретельно змішують. Розчин полівінілпіролідону змішують з іншими порошками, які потім просівають через сито № 14 меш. Отримані гранули висушують при 50-60°C і просівають через сито № 18 меш. Крохмаль карбоксиметилу натрію, стеарат магнію і тальк, заздалегідь просіяні через сито № 60 меш, додають до гранул, які після змішування таблетують машиною для отримання таблеток вагою в 150 мг.

#### Приклад 5.

Капсули для запобігання блюванню, кожна із вмістом 80 мг ліків, готують таким чином:

(±)-N-метил-4-діетиламіно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід гіпурат	80 мг
Крохмаль	59 мг
Мікрокристалічна целюлоза	59 мг
Стеарат магнію	2 мг

Разом 200 мг

Активний інгредієнт, целюлозу, крохмаль і стеарат магнію змішують, просівають через сито стандарту США № 45 меш і заповнюють сумішшю тверді желатинові капсули в кількості по 200 мг.

#### Приклад 6.

Супозиторії для лікування статевої дисфункції, кожний із вмістом 225 мг активного інгредієнта, готують таким чином:

(±)-4-діаліламіно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід	225 мг
Гліцерида насиченої жирної кислоти	до 2000 мг

Активний інгредієнт просівають через сито стандарту США № 60 меш і суспендують в гліцеридах насиченої жирної кислоти, заздалегідь розплавлених з використанням потрібного тепла. Потім суміш виливають в форму для кульок об'ємом в 2 г і охолоджують.

#### Приклад 7.

Суспензії для запобігання блюванню, кожна із вмістом 50 мг ліків на дозу в 5 мл, готують таким чином:

(-)-N,N-діетил-4-дипропіл-аміно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід	50 мг
Натрій карбоксиметил целюлоза	50 мг
Сироп	1,25 мл
Розчин бензойної кислоти	0,10 мл
Ароматизуючі добавки	за потребою
Барвники	за потребою
Очищена вода	до 5 мл

Ліки просівають через сито № 45 меш і змішують з натрій карбоксиметил целюлозою і сиропом для отримання пасти. Розчин бензойної кислоти, ароматизуючі агенти і барвники розбавляють частиною води і додають до пасти з перемішуванням. До потрібного об'єму доливають воду.

#### Приклад 8.

Капсули для лікування статевої дисфункції, кожна із вмістом 150 мг ліків, готують таким чином:

(-)-4-дипропіламіно-1,3,4,5-тетрагідробенз[cd]індол-6-карбоксамід гіпурат	150 мг
Крохмаль	164 мг
Мікрокристалічна целюлоза	164 мг
Стеарат магнію	22 мг

Разом 500 мг

Активний інгредієнт, целюлозу, крохмаль і стеарат магнію змішують, просівають через сито № 45 меш за стандартом США і вміщують у тверді желатинові капсули в кількості по 500 мг.

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

