

Po1 11300

S.B.G. & K.

Nemzetközi
Szabadalmi Iroda

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950 Fax: 34-24-323



A2

73.463/SZE

Ösztrogén agonisták vagy antagónisták alkalmazása.

Eljárás posztmenopauzában lévő nőknél az urogenitális egészségi állapot felmérésére, gyógyítására vagy megőrzésére

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány területe

Jelen találmány az urogenitális egészségi állapot javítására vagy megőrzésére szolgáló eljárásokra vonatkozik ösztrogén agonisták/antagonisták alkalmazásával. Jelen találmány eljárásaival kezelhetők a posztmenopauzában lévő nőknél az olyan állapotok, mint a húgyuti vagy a hüvelyi fertőzések, az inkontinencia és a hüvely szárazsága. Jelen találmány a hüvely egészségi állapotának felmérésére alkalmas eljárásokra is vonatkozik.

A találmány háttere

Az Egyesült Államokban a nőknél a menopauza normálisan az 50-51 éves átlagos életkorban következik be. Ahogy a petefészkek öregsznek, csökken a válaszkészségük a hipofízis gonadotrop hormonjaira (follikulus stimuláló hormon [FSH] és luteinizáló hormon [LH]), ami kezdetben rövidebb follikuláris fázist (azaz rövidebb menstruációs ciklust), kevesebb ovulációt, lecsökkent progesteron termelést és kevésbé szabályos menstruációs ciklust eredményez. Esetlegesen a follikulus nem is reagál, és nem termel ösztrogént. Az átmeneti fázis, amely alatt a nők kikerülnek a termékeny állapotból, már a menopauza előtt megkezdődik. Ezt klimaktériumnak vagy perimenopauzának nevezik, bár sokan menopauzának hívják.



A 40. életév előtt bekövetkező, idő előtti menopauza ismeretlen eredetű petefészek működési zavarra utal. Kapcsolatban lehet a dohányzással, azzal, hogy valaki nagy tengerszint feletti magasságban él, vagy a rossz táplálkozással. Művi menopauza következhet be a petevezeték kiirtása, kemoterápia, a medence besugárzása vagy bármilyen, a petefészkek vérellátását vagy a petefészkek működését megzavaró behatás miatt.

A klimaktérium tünetei az észrevehetetlentől a súlyosig terjednek. A perimenopauzális időszak alatt a nők 75 %-ánál érműködési eredetű hőhullámok és veritékezés észlelhető. A hőhullámok a legtöbbször több, mint 1 évig tartanak, és 25-50 %-uknál több, mint 5 évig. A nők melegséget vagy forróságot éreznek, és időnként igen hevesen veritékezhetnek. A bőr, elsősorban a fej és a nyak, vörös és meleg lesz. A hőhullámot, amely 30 másodperctől 5 percig tarthat, borzongás követheti. A hőhullám érműködési tünetei egybeesnek az LH csúcsértékeivel, de nem mindegyik LH szint emelkedést kíséri hőhullám, ami azt sugallja, hogy a LH csúcsok hipotalamikusan szabályozása független a hőhullámokétól. Ezt a függetlenséget megerősíti, hogy a hőhullámok azoknál a nőknél is előfordulnak, akiknek a hipofízise nem működik, és nem termel LH-t és/vagy FSH-t.

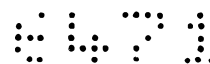
Az ösztrogén koncentráció nagy csökkenése mélyreható változásokat idéz elő a nemi szervekben; például a hüvely nyálkahártyája és a vulva bőre elvékonyodik, a normális baktériumflóra megváltozik, a kisajkak, a csikló, a méh és a petefészkek mérete lecsökken. A hüvelyi nyálkahártya gyulladása (atrófiás hüvelygyulladás) előidézhetheti a nyálkahártya földieperszerű elváltozását, és gyakori és kínzó vizelési ingert, hüvelyszárazságot okozhat, és a nemi aktus



fájdalmassá válhat (dyspareunia). A nők medencei izmainak tónusa csökken, vizelet visszatartási zavar (inkontinencia), húgyhólyaggyulladás és hüvelygyulladás keletkezik be.

A normális hüvelyi váladék a vulva faggyúmirigyeinek, izzadságmirigyeinek, Bartholin- és Skene-mirigyeinek váladéktermeléséből; a hüvelyfal váladékából; a hüvely és a méhnyak levált sejtjeiből; a méhnyakból származó nyákból; a méhüregből és a petevezetékéből származó folyadékból; valamint mikroorganizmusokból és azok anyagcseretermékeiből tevődik össze. A levált sejteknek, a méhnyak nyákjának és a felsőbb nemi szervek folyadékának jellegét és mennyiségét a hormonszintek által befolyásolt biokémiai folyamatok határozzák meg (Huggins, G.R. and Preti, G., Clin. Obstet. Gynecol., 1981; 24: 355-377.). A leváló hüvelyi szövet hüvelyi hámsejtekből áll, amelyek a változó mennyiségű ösztrogénre és progeszteronra válaszolnak. A felszíni sejtek, amelyek a túlsúlyban lévő sejt-típust képezik a termékeny korban lévő nőknél, akkor vannak túlsúlyban, ha az ösztrogén stimuláció érvényesül. Az intermediális sejtek a progesztogén stimuláció következtében a luteális fázis alatt vannak túlsúlyban. A parabazális sejtek akkor kerülnek túlsúlyba, amikor mindkét hormon hiányzik, és ez az állapot azokra a posztmenopauzában lévő nőkre jellemző, akik nem részesülnek hormonpótló kezelésben.

A normális hüvelyi flóra túlsúlyban aerob, és átlagosan hat különböző baktériumfaj jellemző rá, amelyek közül a legáltalánosabb a hidrogénperoxidot termelő laktobacillus. A hüvely mikrobiológiai állapotát azok a tényezők határozzák meg, amelyek a baktériumok túlélési képességét befolyásolják. Ezen tényezők közé tartozik a hüvely pH-ja és a bakteriális anyagcseréhez szükséges glukóz elérhetősége.



A premenopauzális hüvely savas, általában 4,5 alatti pH-val. Ezt a környezetet az ösztrogén jelenléte tartja fenn, amely stimulálja a hüvelyi hámsejtek glikogéntermelését, amit azután a laktobacilusok tejsavvá alakítanak. A hüvely ösztrogén stimulációjának hiánya az elérhető glikogén mennyiség csökkenését eredményezi, és a hüvelyi pH emelkedése a hüvelyi flóra megváltozását eredményezi.

A bakteriális vaginózist (BV) korábban nem-specifikus hüvelygyulladásnak vagy Gardnerella hüvelygyulladásnak nevezték. Ez a normális hüvelyi baktérium flóra megváltozása, ami a hidrogénperoxid-képző laktobacilusok hiányának és a túlsúlyban anaerob baktériumok felszaporodásának eredménye (Eschenbach, D.A., et al., *J. Clin. Microbiol.*, 1989; 27: 251-256.; Spiegel, C. A., et al., *N. Engl. J. Med.*, 1980; 303: 601-607.). Az Egyesült Államokban a legáltalánosabb hüvelygyulladás a BV. A normális baktériumflórájú nőknél a flóra kevesebb, mint 1 %-ában található anaerob baktériumok. A BV-ban szenvedő nőknél az anaerob baktériumok, valamint a Gardnerella hüvelytis és a *Mycoplasma hominis* koncentrációja 100-1000-szer magasabb, mint a normális flórájú nőknél. A laktobacilusok általában hiányoznak.

Számos tanulmányban kimutatták, hogy a BV jelentős káros következménnyel jár. A BV-ban szenvedő nőknél megnövekedett a medencei gyulladással járó betegségek (MGYB) (Eschenbach, D. A., *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 158: 819-828.), a hisztarektómia után fellépő műtét utáni mandzsetta fertőzések (Soper, D. E., et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990 ; 163: 1016-1023.) és az abnormális méhnyak citológia (Platz-Christensen, J. J., et al., *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1994; 73: 586-588.) kockázata.



A nőknél a húgyuti fertőzések közé tartozhat az akut húgyhólyaggyulladás, a visszatérő húgyhólyaggyulladás és a húgycsőgyulladás. Akut húgyhólyaggyulladás esetén a nőknél általában hirtelen számos, súlyos húgyuti tünet jelentkezik, úgy mint vizelési zavar (nehéz vizelés), sűrűn jelentkező, erős vizelési inger, amihez szeméremcsont feletti vagy deréktáji fájdalom társul. Fizikális vizsgálattal szeméremcsont feletti nyomásérzékenység észlelhető. A vizeletvizsgálattal gennyvizelés és néha vérvizelés állapítható meg. A premenopauzában lévő nők körülbelül 20 %-ánál a kezdeti húgyhólyaggyulladást visszatérő fertőzések követik. Ezeknek a visszaeséseknek több, mint 90 %-át külső újrafertőzés okozza. A posztmenopauzában lévő nőknél ugyancsak előfordulhatnak gyakori újrafertőzések. Ezeknek a betegeknek a kezelésében hormonpótlást vagy helyileg alkalmazott ösztrogén tartalmú krémet használnak baktériumellenes profilaxissal együtt. A húgycsőgyulladás által okozott nehéz vizelésben szenvedő nőknél az enyhe tünetek lassabban fejlődnek ki, amelyek abnormális hüvelyi folyással vagy egyidejű méhnyakgyulladás által okozott vérzéssel társulhatnak. Ezeknél a betegeknek előfordulhat alhasi fájdalom is. A fizikális vizsgálat megállapíthatja a nyákos-gennyes (mukopurulens) méhnyakgyulladás jelenlétét.

A posztmenopauzában lévő nőknél a hüvelyszárazságot feltehetően a hüvely atrófiája okozza, ami a csökkent ösztrogén stimuláció következménye. Ha az ösztrogén szint alacsony, vagy nincs ösztrogén, akkor a hüvely érzettségé lecsökken, és a hüvely hámsejtrétege elvékonyodik. Az érzettség lecsökkenése és a hüvely hámrétegének elvékonyodása miatt kisebb lesz a váladékképződés, és így a hüvely nedvessége csökken.



A nemi és a húgyuti szervek anatómiailag és embriológiailag fejlődésük legkorábbi fázisaitól kezdve szoros kapcsolatban vannak egymással. A húgyhólyag közvetlenül a hüvely elülső fala felett helyezkedik el, a húgycső pedig szorosan csatlakozik hozzá. Mindkét szerv, továbbá a medencefenék szervei a terhesség és a szülés idején fokozott kockázatnak vannak kitéve. A posztmenopauzában lévő nőknél a medencefenék elváltozásai a hormonális állapot megváltozásai miatt jöhetnek létre, és ennek lehet következménye az inkontinencia, az előesés (prolapsus) és más rendellenességek.

A medencefenék valamennyi szerve, a húgyuti, a nemi és a bélrendszeri, áthalad a medencén, és saját nyílással lép ki abból. Így ezek a szervrendszerek funkcionálisan és anatómiailag bonyolult, egymást támasztó viszonyban vannak egymással (Wall, L. L. and DeLancey, J. O. L., *Perspect. Biol. Med.*, 1991., 34: 486-496.). Bármelyik rendszer rendellenességei hatással vannak a környező struktúrák működésére és a medencefenék funkcionális anatómiájára. A medencefenék harántcsikolt izmai a hozzájuk tartozó bonyékkal a medence egész területén együttműködnek a medencei szervek elmozdulásának megelőzésében, a visszatartóképesség (kontinencia) fenntartásában, és a kiürítő tevékenység ellenőrzésében. Ezen komplex összefüggések következtében a medencei támasztó funkció bármely rendellenessége kapcsolatban lehet egy másik szervrendszer problémáival. Ilyenek az inkontinenciával kapcsolatos rendellenességek is.

A medence izomzatának nomenklatúrájával kapcsolatban viták folytak. A musculus levator ani (ez a medencefenék izmainak átfogó általános elnevezése) leírása szerint az izom



egy diafragma részből (iliococcygeus) és egy ennél fontosabb „pubovisceralis” részből áll (Lawson, J. O., *Ann. R. Coll. Sur. Engl.*, 1974; 54: 244-252.). A musculus levator ani iliococcygeus vagy „diafragma” része egy vékony izomrétegből áll, amely a medence oldalfalán mindkét oldalt az arcus tendinosus-on és a spina ischiadica-n ered, és a végbél mögött egy középvonali izomvarraton tapad. A musculus levator ani pubovisceralis („pubococcygeus”) része egy vékony U-alakú izomnyaláb, amely a szeméremcsonton ered, és a hüvely és a végbél oldalsó falán tapad. Ezért a végbelet egy izomhurok támasztja alá, amely azt az izom összehúzódása esetén a szeméremcsont felé húzza. Ezt az izomnyalábot gyakran puborectalis vagy pubococcygeus vagy pubovisceralis izomnak nevezik. Ha a musculus pubovisceralis összehúzódik, a végbelet, a hüvelyt és húgycsővet előrefelé húzza a szeméremcsont felé, és összeszorítja ezeknek a medencei szerveknek a kivezetőcsatornáját. Ez az összehúzódóképesség az, ami olyan fontos a vizelet és a széklet visszatartásában és a levator lemezen fekvő nemiszervek (hüvely, méhnyak, méh) alátámasztásában.

A kötőszövet elsődlegesen poliszacharid alapanyagba ágyazott elasztin és kollagén rostokból áll. A kötőszövet összetétele nem állandó, hanem változik a test különböző részeinek megfelelően. A kötőszövet burkokat képez, amelyek segítenek megtartani a szervek strukturális integritását. Ha a kötőszövet hiányzik, az izmok által nyújtott támasz gyenge. A kötőszövet nem statikus, hanem dinamikus szövet, amely állandó körforgásban és átalakulásban van. A hormonális változások jelentős hatással vannak a kollagéntre, amely így összefüggésben áll az öregedéssel és a posztmenopauzális



állapottal (Brincat, M. et al., *Obstet. Gynecol.*, 1987; 70: 123-127.; Castelo-Branco, C. et al., *Maturitas*, 1992; 15:113-119.). A kötőszöveti rendellenességek jelentős tényezőként szerepelnek az előesésben (prolapsus) és az ezzel kapcsolatos állapotokban, mint a vizelet és a széklet inkontinencia.

A premenopauzában lévő nőknél a 17 β -ösztradiol a legfőbb keringő ösztrogén. A szérumban ösztradiol koncentrációja alacsony a serdülőkor előtti életkorban lévő lányoknál, és emelkedik a menarche (az első menstruáció) idején. Nőknél a koncentrációja körülbelül 100 pg/ml-től (367 pmól/ml) körülbelül 600 pg/ml-ig (2200 pmól/ml) terjedő tartományban van a follikuláris fázisban, illetve az ovuláció időpontjában. Terhesség alatt felemelkedhet közel 20.000 pg/ml (70.000 pmól/ml) értékre. A menopauza után a szérumban ösztradiol koncentráció hasonló vagy alacsonyabb értékekre csökken, mint a hasonló életkorú férfiakban (5-20 pg/ml [18-74 pmól/ml]) (Yen, S. S. C. and Jaffe, R. B., eds. *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*, 3rd ed., Philadelphia: W. B. Saunders, (1991)).

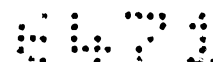
Az ösztrogének hatása az urogenitális egészségi állapotra általában pozitív, de az ösztrogének bizonyos nem-urogenitális hatásai, mint az emlőrák vagy a vérrögök kialakulásának megnövekedett kockázata, ellentétben állnak ezen jótékony hatással.

Az emlőrák jellegzetesen vagy gyakran hormon-függő betegség. Azoknál a nőknél, akiknek nem működik a petefészke, és sohasem kaptak ösztrogén hormonpótlást, nagyon ritkán fejlődik ki emlőrák. A nő : férfi arány ezen betegség esetében körülbelül 150 : 1. Léteznek olyan adatok,



amelyek azt jelzik, hogy a hormonok, mint a betegséget előmozdító anyagok, kritikus szerepet játszanak. A legtöbb hámeredetű rosszindulatú betegség esetén az előfordulás versus életkor log-log grafikonja egyenes vonalú növekedést mutat minden életévvel. Az emlőrák hasonló grafikonja ugyanilyen egyenes vonalú növekedést mutat, de a meredekség csökken a menopauza életkortól kezdve. A nők életében az a három dátum, amely nagy befolyással van az emlőrák előfordulási gyakoriságára, a menarche, az első teljesen kihordott terhesség és a menopauza életkora. Azoknál a nőknél, akiknél a menarche 16 éves korban jelentkezett, csak 50-60 % az élet folyamán az emlőrák kockázata azokhoz a nőkhöz viszonyítva, akiknél a menarche a 12. életévben jelentkezett. Hasonlóképpen a menopauza átlagos életkoránál (52 év) 10 évvel korábban, természetesen vagy sebészeti beavatkozást követően létrejövő menopauza körülbelül 35 %-kal csökkenti az élet folyamán az emlőrák kockázatát. Azokkal a nőekkel összehasonlítva, akik nem szültek, azoknál a nőknél, akiknél 18 éves korban volt az első teljesen kihordott terhesség, az emlőrák kockázata 30-40 %. Így tehát az élet menstruációs időszakának hossza - különösen az első teljesen kihordott terhesség előtti rész- az emlőrák teljes kockázatának lényeges komponense. Ez a tényező magyarázhatja az emlőrák előfordulási gyakoriság eltéréseinek 70-80 %-át a különböző országokban.

A nemzetközi eltérések bizonyos nagyon fontos tényeket szolgáltatnak a hormonális karcinogenezis területén. Annak a 80 éves nőnek, aki Észak-Amerikában él, 1:9 arányú az esélye arra, hogy invazív emlőrák fejlődik ki nála. Az ázsiai nők esetében az emlőrák kockázata egyötöde-egyötöde az Észak-Amerikában vagy Nyugat-Európában élő nők



kockázatának. Az ázsiai nők ösztrogén és progeszteron koncentrációja lényegesen alacsonyabb. Ezeket a különbségeket nem lehet genetikai alapon magyarázni, mivel a nyugati körülmények között élő ázsiai nőknél a kockázat azonos a nyugati nőkével. Ezek a nők testmagasságukban és testsúlyukban is jelentősen különböznek az Ázsiában élő nőktől; a testmagasság és a testsúly kritikus szabályozói annak, hogy az első menstruáció milyen életkorban jelentkezik, és lényeges hatással vannak az ösztrogének plazma-koncentrációjára is (Lippman, M. E., *Breast Cancer*, Chapter 91, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed., 1998.).

A találmány összefoglalása

Jelen találmány olyan eljárásokra irányul, amelyek az urogenitális egészségi állapot javítását vagy megőrzését célozzák oly módon, hogy azoknak a betegeknek, akiknek erre szüksége van, terápiásan hatékony mennyiségű ösztrogén agonistát/antagonistát adunk be.

A találmány szerinti eljárások előnyösen alkalmazhatóak posztmenopauzában lévő nő pácienseknél.

A találmány szerinti eljárások előnyös megvalósításában az ösztrogén agonista/antagonista az (I) általános képlet szerinti vegyület, amelyben:

A jelentése egy CH₂ csoport vagy egy NR általános képletű csoport;

B, D és E jelentése egymástól függetlenül egy CH csoport vagy egy N atom;

Y jelentése:

a) fenilcsoport, amely, kívánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált;

b) naftilcsoport, amely, kívánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált;

c) 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, amely, kívánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-2 szubsztituenssel szubsztituált;

d) 3-8 szénatomos cikloalkenilcsoport, amely, kívánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-2 szubsztituenssel szubsztituált;

e) egy öt tagú heterociklus, amelyik 2-ig terjedő számú heteroatomot tartalmaz, amely $-O-$, $-NR^2-$ vagy $-S(O)_n-$ lehet, és amelyik, kívánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált;

f) egy hat tagú heterociklus, amelyik 2-ig terjedő számú heteroatomot tartalmaz, amely $-O-$, $-NR^2-$ vagy $-S(O)_n-$ lehet, és amelyik, kívánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált; vagy

g) egy biciklusos gyűrűrendszer, amelyik egy fenil gyűrűhöz kapcsolt öt- vagy hat tagú heterociklusos gyűrűből áll, amely heterociklusos gyűrű 2-ig terjedő számú heteroatomot tartalmaz, amely $-O-$, $-NR^2-$ vagy $-S(O)_n-$ lehet, és amelyik, kívánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált;

Z¹ jelentése:

- a) $-(\text{CH}_2)_p\text{W}(\text{CH}_2)_q-$;
- b) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{CR}^5\text{R}^6-$;
- c) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{W}(\text{CH}_2)_q-$;
- d) $-\text{OCHR}^2\text{CHR}^3-$; vagy
- e) $-\text{SCHR}^2\text{CHR}^3-$;

G jelentése:

- a) $-\text{NR}^7\text{R}^8$;
- b) (a) képletű csoport,

ahol n jelentése 0, 1 vagy 2; m jelentése 1, 2 vagy 3; Z² jelentése $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, vagy $-\text{CH}_2-$ csoport; kivánt esetben a szomszédos szénatomjainál fogva 1 vagy 2 fenil gyűrűhöz kapcsolódik, és, kivánt esetben, a szénatomok egymástól függetlenül 1-3 szubsztituenssel szubsztituáltak, és, kivánt esetben, a nitrogén atomok egymástól függetlenül az R⁴ általános képletű csoportba tartozó, kémiaailag alkalmas szubsztituenssel szubsztituáltak; vagy

c) biciklusos amin, ami 5-12, híddal vagy kötéssel kapcsolt szénatomból áll, és amelyik, kivánt esetben, egymástól függetlenül az R⁴ általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált; vagy (b) képletű csoport,

Z¹ és G együttesen lehet:

W jelentése:

- a) $-\text{CH}_2-$;



b) $-\text{CH}=\text{CH}-$;

c) $-\text{O}-$;

d) $-\text{NR}^2-$;

e) $-\text{S}(\text{O})_n-$;

f)
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$$
;

g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$;

h) $-\text{CONR}^2-$;

i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$;

j) (c) képletű csoport; vagy

k) $-\text{C}^? \text{C}-$;

R jelentése hidrogénatom vagy egy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R² és R³ jelentése egymástól függetlenül:

a) hidrogénatom; vagy

b) 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R⁴ jelentése:

a) hidrogénatom;

b) halogénatom;

c) 1-6 szénatomos alkilcsoport;

d) 1-4 szénatomos alkoxycsoport;

e) 1-4 szénatomos aciloxycsoport;

f) 1-4 szénatomos alkiltiocsoport;

g) 1-4 szénatomos alkilszulfonilcsoport;

h) 1-4 szénatomos alkilszulfonilcsoport;

i) hidroxil(1-4 szénatomos)alkilcsoport;

j) aril(1-4szénatomos)alkilcsoport;



- k) $-\text{CO}_2\text{H}$;
- l) $-\text{CN}$;
- m) $-\text{CONHOR}$;
- n) $-\text{SO}_2\text{NHR}$;
- o) $-\text{NH}_2$;
- p) 1-4 szénatomos alkilaminocsoport;
- q) 1-4 szénatomos dialkilaminocsoport;
- r) $-\text{NHSO}_2\text{R}$;
- s) $-\text{NO}_2$;
- t) arilcsoport; vagy
- u) $-\text{OH}$;

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül 1-8 szénatomos alkilcsoport, vagy együttesen egy 3-10 szénatomos karbociklusos csoport;

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül :

- a) fenil;
- b) 3-10 szénatomos, telített vagy telítetlen karbociklusos csoport;
- c) 3-10 atomos heterociklusos gyűrű 2-ig terjedő heteroatom számmal, amely $-\text{O}-$; $-\text{N}-$ és $-\text{S}-$ atom lehet;
- d) H;
- e) 1-6 szénatomos alkil; vagy
- f) R^5 -tel vagy R^6 -tal együtt képzett 3-8 atomos nitrogén tartalmú gyűrű;

R^7 és R^8 , akár egyenes lánc, akár gyűrű formában egyaránt szubsztituálható 1-3 szubsztituenssel, amelyek, egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, alkoxi-, hidroxil- és karboxics csoport lehetnek;



az R⁷ és R⁸ által képzett gyűrű, kívánt esetben kapcsolódhat egy fenil gyűrűhöz;

e értéke 0, 1 vagy 2 lehet;

m értéke 1, 2 vagy 3 lehet;

n értéke 0, 1 vagy 2 lehet;

p értéke 0, 1, 2 vagy 3 lehet;

q értéke 0, 1, 2 vagy 3 lehet;

vagy ezek optikai vagy geometriai izomerje, gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy előanyaga.

A találmány szerinti eljárások másik előnyös megvalósításában az ösztrogén agonista/antagonista az (IA) általános képlet szerinti vegyület, amelyben:

G jelentése: (d), (e) vagy (f) képletű csoport,

R⁴ jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom, vagy OH csoport; B és E egymástól függetlenül CH csoport vagy N atom lehet, vagy ezek optikai vagy geometriai izomerje; vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója, vagy előanyaga.

A találmány szerinti eljárások előnyös megvalósításában az ösztrogén agonista/antagonista a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalén-2-ol vagy ennek optikai vagy geometriai izomerje, gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója, vagy előanyaga.

A találmány szerinti eljárások másik előnyös megvalósításában az ösztrogén agonista/antagonista a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalén-2-ol D-tartarát sója.



A találmány szerinti eljárások további előnyös megvalósításában az ösztrogén agonista/antagonista tamoxifen, 4-hidroxitamoxifen, raloxifen, droloxifen, toremifen, centkroman, idoxifen, 6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-naftalén-2-ol, {4-[2-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi]-fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-benzo[b]tiofén-3-il]metanon, GW5638, GW7604 vagy ezek optikai vagy geometriai izomerje, gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója, vagy előanyaga; vagy az (V) vagy (VI) általános képletű vegyület lehet.

amely általános képletekben:

R_{1B} jelentése H, OH, -O-C(O)-C₁-C₁₂ alkilcsoport (egyenes- vagy elágazó láncú), -O-C₁-C₁₂ alkilcsoport (egyenes- vagy elágazó láncú vagy gyűrűs), vagy halogénatom, vagy 1-4 szénatomos halogénezett éter;

R_{2B}, R_{3B}, R_{4B}, R_{5B} és R_{6B} jelentése egymástól függetlenül H, OH, -O-C(O)-C₁-C₁₂ alkilcsoport (egyenes- vagy elágazó láncú), -O-C₁-C₁₂ alkilcsoport (egyenes- vagy elágazó láncú vagy gyűrűs), halogénatom, vagy 1-4 szénatomos halogénezett éter, ciano-, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport (egyenes- vagy elágazó láncú), vagy trifluormetilcsoport;

X_A jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, ciano-, nitro-, trifluormetilcsoport és halogénatom;

s értéke 2 vagy 3;

Y_A jelentése: (g) általános képletű csoport, amely általános képletben:

a) R_{7B} és R_{8B} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport, amely kívánt esetben szubsztituált CN csoporttal, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport (egyenes- vagy elágazó láncú), 1-6 szénatomszámú



alkoxicsoport (egyenes- vagy elágazó láncú), halogénatom, –OH, –CF₃ vagy –OCF₃; vagy

b) R_{7B} és R_{8B} összekapcsolódik egy öt tagú telített heterociklussá, amelyik egy nitrogénatomot tartalmaz. A heterociklus kívánt esetben, egymástól függetlenül 1-3 szubsztituenssel, amely lehet hidrogén, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalometil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalometoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos)alkil-, –CO₂H, –CN, –CONHR_{1B}, –NH₂, –NH(1-4 szénatomos alkil-), –N(1-4 szénatomos alkil-)₂, –NHSO₂R_{1B}, –NHCOR_{1B}, –NO₂ vagy, kívánt esetben 1-3 (1-4 szénatomos) alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, szubsztituált; vagy

c) R_{7B} és R_{8B} összekapcsolódik egy hat tagú telített heterociklussá, amelyik egy nitrogénatomot tartalmaz. A heterociklus kívánt esetben, egymástól függetlenül 1-3 szubsztituenssel, amely lehet hidrogén, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalometil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalometoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos)alkil-, –CO₂H, –CN, –CONHR_{1B}, –NH₂, –NH(1-4 szénatomos alkil-), –N(1-4 szénatomos alkil-)₂, –NHSO₂R_{1B}, –NHCOR_{1B}, –NO₂ vagy, kívánt esetben 1-3 (1-4 szénatomos) alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, szubsztituált; vagy

d) R_{7B} és R_{8B} összekapcsolódik egy hét tagú telített heterociklussá, amelyik egy nitrogénatomot tartalmaz. A heterociklus kívánt esetben, egymástól függetlenül 1-3



szubsztituenssel, amely lehet hidrogén, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalometil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalometoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos)alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil-})$, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil-})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$, $-\text{NO}_2$ vagy, kívánt esetben 1-3 (1-4 szénatomos) alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, szubsztituált; vagy

e) $\text{R}_{7\text{B}}$ és $\text{R}_{8\text{B}}$ összekapcsolódik egy nyolc tagú telített heterociklussá, amelyik egy nitrogénatomot tartalmaz. A heterociklus kívánt esetben, egymástól függetlenül 1-3 szubsztituenssel, amely lehet hidrogén, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalometil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalometoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos)alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil-})$, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil-})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$, $-\text{NO}_2$ vagy, kívánt esetben 1-3 (1-4 szénatomos) alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, szubsztituált; vagy

f) $\text{R}_{7\text{B}}$ és $\text{R}_{8\text{B}}$ összekapcsolódik egy két gyűrűs telített heterociklussá, amelyik 6-12 híddal vagy kötéssel kapcsolt szénatomból áll, és egy nitrogénatomot tartalmaz. A heterociklus kívánt esetben, egymástól függetlenül 1-3 szubsztituenssel, amely lehet hidrogén, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalometil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalometoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos



alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos)alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (1-4 szénatomos alkil-), $-\text{N}$ (1-4 szénatomos alkil-) $_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$, $-\text{NO}_2$ vagy, kívánt esetben 1-3 (1-4 szénatomos) alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, szubsztituált; vagy ezek optikai vagy geometriai izomerje; gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója, vagy előanyaga; vagy

az (Va) képlet szerinti TSE-424 vegyület:

vagy ennek optikai vagy geometriai izomerje; vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója, vagy előanyaga; vagy

a (III) képlet szerinti EM-652 - vagy a (IV) képlet szerinti EM-800 vegyület, vagy ezek optikai vagy geometriai izomerje; vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója, vagy előanyaga.

Jelen találmány eljárást biztosít a hüvely pH-jának csökkentésére; a húgyutak fertőzéseinek kezelésére; a hüvely szárazságának, viszketésének, nemkívánatos görcseinek, a vaginitisnek-, a hüvely gombás és bakteriális fertőzésének kezelésére; a vulva atrofia, a hüvely falának előesésével együtt kialakuló cystokele, urethrokele, rectokele vagy enterokele kezelésére; a vizelet vagy széklet visszatartási zavar (húgyhólyag vagy végbél inkontinencia) kezelésére; a nemkívánatos gyakori vizelés vagy vizelési inger kezelésére, vagy az orgazmusok gyakoriságának vagy intenzitásának növelésére, oly módon, hogy azoknak a betegeknek, akiknek erre szüksége van, terápiásan hatékony mennyiségű ösztrogén agonistát/ antagonistát adunk be.



A találmány szerinti eljárások előnyösen alkalmazhatóak posztmenopauzában lévő nő pácienseknél.

A találmány szerinti eljárások előnyös megvalósításában az ösztrogén agonista/antagonista az (I) általános képlet szerinti vegyület, amelyben:

A jelentése egy CH₂ csoport vagy egy NR általános képletű csoport;

B, D és E jelentése, egymástól függetlenül egy CH csoport vagy egy N atom;

Y jelentése:

a) fenilcsoport, amely, kívánt esetben, egymástól függetlenül az R⁴ általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált;

b) naftilcsoport, amely, kívánt esetben, egymástól függetlenül az R⁴ általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált;

c) 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, amely, kívánt esetben, egymástól függetlenül az R⁴ általános képletű csoportba tartozó 1-2 szubsztituenssel szubsztituált;

d) 3-8 szénatomos cikloalkenilcsoport, amely, kívánt esetben, egymástól függetlenül az R⁴ általános képletű csoportba tartozó 1-2 szubsztituenssel szubsztituált;

e) egy öt tagú heterociklus, amelyik 2-ig terjedő számú heteroatomot tartalmaz, amely -O-, -NR²- vagy -S(O)_n- lehet, és amelyik, kívánt esetben, egymástól függetlenül az R⁴ általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált;

f) egy hat tagú heterociklus, amelyik 2-ig terjedő számú heteroatomot tartalmaz, amely -O-, -NR²- vagy -S(O)_n- lehet, és amelyik, kívánt esetben, egymástól függetlenül az



R⁴ általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált; vagy

g) egy biciklusos gyűrűrendszer, amelyik egy fenil gyűrűhöz kapcsolt öt- vagy hat tagú heterociklusos gyűrűből áll, amely heterociklusos gyűrű 2-ig terjedő számú heteroatomot tartalmaz, amely $-O-$, $-NR^2-$ vagy $-S(O)_n-$ lehet, és amelyik, kívánt esetben, egymástól függetlenül az R⁴ általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált;

Z¹ jelentése:

- a) $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;
- b) $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$;
- c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;
- d) $-OCHR^2CHR^3-$; vagy
- e) $-SCHR^2CHR^3-$;

G jelentése:

- a) $-NR^7R^8$;
- b) (a) képletű csoport

ahol n jelentése 0, 1 vagy 2; m jelentése 1, 2 vagy 3; Z² jelentése $-NH-$, $-O-$, $-S-$, vagy $-CH_2-$ csoport; kívánt esetben a szomszédos szénatomjainál fogva 1 vagy 2 fenil gyűrűhöz kapcsolódik, és, kívánt esetben a szénatomok egymástól függetlenül 1-3 szubsztituenssel szubsztituáltak, és, kívánt esetben, a nitrogén atomok egymástól függetlenül az R⁴ általános képletű csoportba tartozó, kémiaailag alkalmas szubsztituenssel szubsztituáltak; vagy

c) biciklusos amin, ami 5-12, híddal vagy kötéssel kapcsolt szénatomból áll, és amelyik, kívánt esetben,



egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált; vagy

Z^1 és G együttesen lehet egy (b) képletű csoport,

W jelentése:

- a) $-\text{CH}_2-$;
- b) $-\text{CH}=\text{CH}-$;
- c) $-\text{O}-$;
- d) $-\text{NR}^2-$;
- e) $-\text{S}(\text{O})_n-$;
- f)
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$$
;
- g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$;
- h) $-\text{CONR}^2-$;
- i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$;
- j) egy (c) képletű csoport; vagy
- k) $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

R jelentése hidrogénatom vagy egy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül:

- a) hidrogénatom; vagy
- b) 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése:

- a) hidrogénatom;
- b) halogénatom;
- c) 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- d) 1-4 szénatomos alkoxicssoport;

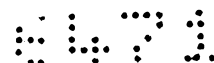


- e) 1-4 szénatomos aciloxicsoport;
- f) 1-4 szénatomos alkiltiocsoport;
- g) 1-4 szénatomos alkilszulfonilcsoport;
- h) 1-4 szénatomos alkilszulfonilcsoport;
- i) hidroxil(1-4 szénatomos)alkilcsoport;
- j) aril(1-4szénatomos)alkilcsoport;
- k) $-\text{CO}_2\text{H}$;
- l) $-\text{CN}$;
- m) $-\text{CONHOR}$;
- n) $-\text{SO}_2\text{NHR}$;
- o) $-\text{NH}_2$;
- p) 1-4 szénatomos alkilaminocsoport;
- q) 1-4 szénatomos dialkilaminocsoport;
- r) $-\text{NHSO}_2\text{R}$;
- s) $-\text{NO}_2$;
- t) arilcsoport; vagy
- u) $-\text{OH}$;

R⁵ és R⁶ jelentése egymástól függetlenül 1-8 szénatomos alkilcsoport, vagy együttesen egy 3-10 szénatomos karbociklusos csoport;

R⁷ és R⁸ jelentése egymástól függetlenül :

- a) fenil;
- b) 3-10 szénatomos, telített vagy telítetlen karbociklusos csoport;
- c) 3-10 atomos heterociklusos gyűrű 2-ig terjedő heteroatom számmal, amely $-\text{O}-$; $-\text{N}-$ és $-\text{S}-$ atom lehet;
- d) H;
- e) 1-6 szénatomos alkil; vagy



f) R^5 -tel vagy R^6 -tal együtt képzett 3-8 atomos nitrogén tartalmú gyűrű;

R^7 és R^8 , akár egyenes lánc, akár gyűrű formában egyaránt szubsztituálható 1-3 szubsztituenssel, amelyek egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, alkoxi-, hidroxil- és karboxycsoport lehetnek;

az R^7 és R^8 által képzett gyűrű, kívánt esetben kapcsolódhat egy fenil gyűrűhöz;

e értéke 0, 1 vagy 2 lehet;

m értéke 1, 2 vagy 3 lehet;

n értéke 0, 1 vagy 2 lehet;

p értéke 0, 1, 2 vagy 3 lehet;

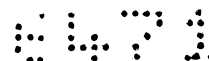
q értéke 0, 1, 2 vagy 3 lehet;

vagy ezek optikai vagy geometriai izomerje; vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy előanyaga.

A találmány szerinti eljárások másik előnyös megvalósításában az ösztrogén agonista/antagonista az (IA) általános képlet szerinti vegyület, amelyben:
G jelentése (d), (e) vagy (f) képletű csoport,

R^4 jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom, vagy OH csoport; B és E egymástól függetlenül CH csoport vagy N atom lehet, vagy ezek optikai vagy geometriai izomerje; vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója, vagy előanyaga.

A találmány szerinti eljárások előnyös megvalósításában az ösztrogén agonista/antagonista a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalén-2-ol vagy ennek optikai vagy geometriai izomerje, vagy ennek



gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója, vagy előanyaga.

A találmány szerinti eljárások másik előnyös megvalósításában az ösztrogén agonista/antagonista a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalén-2-ol D-tartarát sója.

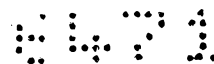
A találmány szerinti eljárások további előnyös megvalósításában az ösztrogén agonista/antagonista tamoxifen, 4-hidroxitamoxifen, raloxifen, droloxifen, toremifen, centkroman, idoxifen, 6-(4-hidroxfenil-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-naftalén-2-ol, {4-[2-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi]-fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxfenil)-benzo[b]tiofén-3-il]metanon, GW5638, GW7604 és ezek optikai vagy geometriai izomerje; és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója és előanyaga, vagy az (V) vagy (VI) általános képletű vegyület lehet.

amely általános képletekben:

R_{1B} jelentése H, OH, -O-C(O)-C₁-C₁₂ alkilcsoport (egyenes- vagy elágazó láncú), -O-C₁-C₁₂ alkilcsoport (egyenes- vagy elágazó láncú vagy gyűrűs), vagy halogénatom, vagy 1-4 szénatomos halogénezett éter;

R_{2B}, R_{3B}, R_{4B}, R_{5B} és R_{6B} jelentése egymástól függetlenül H, OH, -O-C(O)-C₁-C₁₂ alkilcsoport (egyenes- vagy elágazó láncú), -O-C₁-C₁₂ alkilcsoport (egyenes- vagy elágazó láncú vagy gyűrűs), halogénatom, 1-4 szénatomos halogénezett éter, ciano-, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport (egyenes- vagy elágazó láncú), vagy trifluormetilcsoport;

X_A jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, ciano-, nitro-, trifluormetilcsoport és halogénatom;



s értéke 2 vagy 3;

YA jelentése (g) általános képletű csoport,

amely általános képletben:

a) R_{7B} és R_{8B} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport, amely kívánt esetben szubsztituált CN csoporttal, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport (egyenes- vagy elágazó láncú), 1-6 szénatomszámú alkoxics csoport (egyenes- vagy elágazó láncú), halogénatom, -OH, -CF₃ vagy -OCF₃; vagy

b) R_{7B} és R_{8B} összekapcsolódik egy öt tagú telített heterociklussá, amelyik egy nitrogénatomot tartalmaz. A heterociklus, kívánt esetben, egymástól függetlenül 1-3 szubsztituenssel, amely lehet hidrogén, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalometil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalometoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos)alkil-, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(1-4 szénatomos alkil-), -N(1-4 szénatomos alkil-)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ vagy, kívánt esetben, 1-3 (1-4 szénatomos) alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, szubsztituált; vagy

c) R_{7B} és R_{8B} összekapcsolódik egy hat tagú telített heterociklussá, amelyik egy nitrogénatomot tartalmaz. A heterociklus, kívánt esetben, egymástól függetlenül 1-3 szubsztituenssel, amely lehet hidrogén, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalometil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalometoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos)alkil-, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(1-4 szénatomos alkil-), -N(1-4 szénatomos alkil-)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ vagy,

kívánt esetben, 1-3 (1-4 szénatomos) alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, szubsztituált; vagy

d) R_{7B} és R_{8B} öszekapcsolódik egy hét tagú telített heterociklussá, amelyik egy nitrogénatomot tartalmaz. A heterociklus kívánt esetben, egymástól függetlenül 1-3 szubsztituenssel, amely lehet hidrogén, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalometil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalometoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfinit-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos)alkil-, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(1-4 szénatomos alkil-), -N(1-4 szénatomos alkil-)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ vagy, kívánt esetben, 1-3 (1-4 szénatomos) alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, szubsztituált; vagy

e) R_{7B} és R_{8B} öszekapcsolódik egy nyolc tagú telített heterociklussá, amelyik egy nitrogénatomot tartalmaz. A heterociklus kívánt esetben, egymástól függetlenül 1-3 szubsztituenssel, amely lehet hidrogén, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalometil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalometoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfinit-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos)alkil-, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(1-4 szénatomos alkil-), -N(1-4 szénatomos alkil-)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ vagy, kívánt esetben, 1-3 (1-4 szénatomos) alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, szubsztituált; vagy

f) R_{7B} és R_{8B} öszekapcsolódik egy két gyűrűs telített heterociklussá, amelyik 6-12 hiddal vagy kötéssel kapcsolt szénatomból áll és egy nitrogénatomot tartalmaz. A heterociklus, kívánt esetben, egymástól függetlenül 1-3 szubsztituenssel, amely lehet hidrogén, hidroxil-, halogén-,

1-4 szénatomos alkil-, trihalometil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalometoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos)alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil-})$, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil-})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$, $-\text{NO}_2$ vagy, kívánt esetben 1-3 (1-4 szénatomos) alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, szubsztituált; vagy ezek optikai vagy geometriai izomerje; vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója, vagy előanyaga; vagy

az (Va) képlet szerinti TSE-424 vegyület:

vagy ennek optikai vagy geometriai izomerje; vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója, vagy előanyaga; vagy

a (III) képlet szerinti EM-652 - vagy a (IV) képlet szerinti EM-800 vegyület, vagy ezek optikai vagy geometriai izomerje; vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója, vagy előanyaga.

Jelen találmány kitéket is nyújt a felhasználó által történő alkalmazásra az urogenitális egészségi állapot javítására vagy megőrzésére, amelyek tartalmazzák

(a) az ösztrogén agonistát/antagonistát és egy gyógyszerészetileg elfogadható vivő-, segéd- vagy hígítóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítményt; és

(b) a gyógyszerkészítmény alkalmazási eljárásának leírását az urogenitális egészségi állapot javítására vagy megőrzésére; a hüvely pH-jának csökkentésére; a húgyutak fertőzéseinek kezelésére; a hüvely szárazságának, viszketésének, nemkívánatos görcseinek, a vaginitisznek, a hüvely gombás és bakteriális fertőzésének kezelésére; a

vulva atrofia, a hüvely falának előesésével együtt kialakuló cystokele, urethrokele, rectokele vagy enterokele kezelésére; a vizelet vagy széklet visszatartási zavar (húgyhólyag vagy végbél inkontinencia) kezelésére; a nemkívánatos gyakori vizelés vagy vizelési inger kezelésére, vagy az orgazmusok gyakoriságának vagy intenzitásának növelésére.

A kitek egy másik megvalósításában azok egy járulékos hatóanyagot is tartalmaznak, amely jól használható az urogenitális traktus egészségi állapotának javítására vagy megőrzésére; a hüvely pH-jának csökkentésére; a húgyutak fertőzéseinek kezelésére; a hüvely szárazságának, viszketésének, nem kívánatos összehúzódásainak, a vaginitisnek, a hüvely gombás és bakteriális fertőzésének kezelésére; a vulva atrofia, a hüvely falának előesésével együtt kialakuló húgyhólyagsérv, húgycsősérv, végbélsérv vagy bélsérv, vizelet vagy széklet visszatartási inkontinencia, nemkívánatos gyakori vizelés, vagy vizelési inger kezelésére, vagy az orgazmusok gyakoriságának vagy intenzitásának növelésére.

Eljárásokat is biztosítunk a páciensek hüvelyi egészségi állapotának felmérésére, amelyek magukba foglalják:

- a) a nőgyógyászati vizsgálatot;
- b) a hüvely pH-jának mérését;
- c) a hüvelyi sejtek érési indexének meghatározását;
- d) a hüvely előesésének megállapítását;
- e) kérdőív átadását a páciensnek; és
- f) a plazma hormonszintek mérését,

ami által az a-f pontokban kapott adatok a maguk teljességében a páciens hüvelyi egészségi állapotának felmérését jelentik.



Az eljárások egy előnyös megvalósításában a nőgyógyászati vizsgálat a hüvely belső vizsgálatát foglalja magában, amelynek során a hüvely állapotát úgy jellemezzük, hogy egy, az alábbiakban ismertetett, állapot-folytonosságon belül, amelynek két végpontja a I és a III , középpontja a II, meghatározzuk a hüvely állapotát:

I. nincsenek redők, nem nyújtható, a nyálkahártya nagyon halvány, törékeny és érintésre vérzik, nincs hüvelyi mélység és nagyon száraz;

II. kevés redő, kismértékű nedvesség, a vizsgálatkor enyhe nyújtási kellemetlenség, halvány szín, csökkent hüvelyi hosszúság; vagy

III. normális, „ösztrogénezett” hüvely, redők, jó nyújthatóság, rózsaszínű, erőteljes nyálkahártya, jó hüvelyi nedvesedés és jó hüvelyi hosszúság.

Az eljárások egy másik előnyös megvalósításában a nőgyógyászati vizsgálat magában foglalja továbbá a fanszörzet mennyiségének és a vulva vastagságának ellenőrzését is.

Az eljárások egy másik előnyös megvalósításában a plazma hormon szintek mérése magában foglalja az ösztradiol, a luteinizáló hormon, a follikulus stimuláló hormon, a tesztoszteron és az androszténdion szintek mérését.

Az eljárások egy másik előnyös megvalósításában a hüvely előesés vizsgálata során az előesés mértékét a következő skálának megfelelően határozzuk meg:

0.fokoza t	A hüvely középső tengelyében az elülső és a hátsó fal normális helyzetben, és a méhnyaki vagy
---------------	---



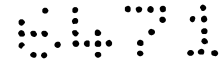
	hüvelyi mandzsetta az ülőtövis (spina ischiadica) felett. Meghatározás szerint a legmagasabb pont -3 cm-rel a szűzhártya (hymen) felett.
1.fokoza t	Ha az előesés átlépi a megfelelő küszöböt, és félútig leszáll a szűzhártyához viszonyítva.
2.fokoza t	Leszállás a szűzhártyáig.
3.fokoza t	Leszállás 2 cm-rel a szűzhártya alá.
4.fokoza t	Minden lehetséges helyen maximális leszállás. Teljes kifordulás körülbelül 5 cm-rel a szűzhártya alá.

Az eljárások egy másik előnyös megvalósításában a kérdőív a következő kérdéseket tartalmazza:

- 1) a hüvelyi fertőzések száma;
- 2) a húgyuti fertőzések száma;
- 3) a vizelet elcsepegésének mennyisége;
- 4) a hüvelyszárazság foka;
- 5) a hüvelyviszketés foka;
- 6) az általános hüvelyi egészségi állapot szubjektív felmérése a páciens által.

Eljárásokat is biztosítunk a páciens hüvelyi egészségi állapotának felmérésére, amelyek a következőket foglalják magukban:

- a) nőgyógyászati vizsgálat, amely a hüvely belső vizsgálatát jelenti, amelynek során a hüvely állapotát úgy jellemezzük, hogy egy, az alábbiakban ismertetett, állapot-folytonosságon belül, amelynek két végpontja a I és a III , középpontja a II, meghatározzuk a hüvely állapotát:



I. nincsenek redők, nem nyújtható, a nyálkahártya nagyon halvány, törékeny és érintésre vérzik, nincs hüvelyi mélység és nagyon száraz;

II. kevés redő, kismértékű nedvesség, a vizsgálatkor enyhe nyújtási kellemetlenség, halvány szín, csökkent hüvelyi hosszúság; vagy

III. normális, „ösztrogénezett” hüvely, redők, jó nyújthatóság, rózsaszínű, erőteljes nyálkahártya, jó hüvelyi nedvesedés és jó hüvelyi hosszúság, és

a fanszörzet mennyiségének és a vulva vastagságának felmérése;

b) a hüvely pH-jának mérése;

c) a hüvelyi sejtek érési indexének meghatározása;

d) a hüvelyelőesés meghatározása a következő skála használatával:

0.fokoza t	A hüvely középső tengelyében az elülső és a hátsó fal normális helyzetben, és a méhnyaki vagy hüvelyi mandzsetta az ülőtövis (spina ischiadica) felett. Meghatározás szerint a legmagasabb pont -3 cm-rel a szűzhártya (hymen) felett.
1.fokoza t	Ha az előesés átlépi a megfelelő küszöböt, és félútig leszáll a szűzhártyához viszonyítva.
2.fokoza t	Leszállás a szűzhártyáig.
3.fokoza	Leszállás 2 cm-rel a szűzhártya alá.



t	
4.fokoza	Minden lehetséges helyen maximális leszállás.
t	Teljes kifordulás körülbelül 5 cm-rel a szűzhártya alá.

e) kérdőív átadása a páciensnek, amely a következő kérdéseket tartalmazza:

- 1) a hüvelyi fertőzések száma;
- 2) a húgyuti fertőzések száma;
- 3) a vizelet elcsepegésének mennyisége;
- 4) a hüvelyszárazság foka;
- 5) a hüvelyi viszketés foka;

6) az általános hüvelyi egészségi állapot szubjektív felmérése a páciens által;

és

f) az ösztradiol, a luteinizáló hormon, a follikulus stimuláló hormon, a tesztoszteron és az androszténdion plazma szintjeinek mérése,

ami által az a-f pontokban kapott adatok a maguk teljességében a páciens hüvelyi egészségi állapotának felmérését jelentik.

A találmány részletes leírása

Jelen találmány az urogenitális egészségi állapot javítására vagy megőrzésére szolgáló eljárásokra és kitekrekre vonatkozik. A találmány kifejezetten vonatkozik azokra az eljárásokra, amelyek alkalmasak a hüvely pH-jának csökkentésére, a húgyutak fertőzéseinek kezelésére, a hüvely szárazságának, viszketésének, nemkívánatos görcseinek, a vaginitisznek, a hüvely gombás és bakteriális fertőzésének kezelésére, a vulva atrofia, a hüvely falának előesésével



együtt kialakuló urethrokele, cystokele, rectokele vagy enterokele kezelésére, a vizelet vagy széklet visszatartási zavar (húgyhólyag és végbél inkontinencia) kezelésére, a nemkívánatos gyakori vizelés, vagy vizelési inger kezelésére, vagy az orgazmusok gyakoriságának vagy intenzitásának növelésére. Jelen találmány a hüvelyi egészségi állapot felmérésére alkalmas eljárásokra is vonatkozik, amelyek jól használhatók egyrészt az olyan új gyógyszerészeti vegyületek és készítmények hatékonyságának és biztonságosságának meghatározására, amelyek a hüvelyre hatnak, másrészt diagnosztikai döntések kialakítására is.

A találmány ismertetése során a „kezel”, „kezelés” és „kezelve” kifejezéseket úgy értjük, hogy azok magukban foglalják a betegség vagy állapot megelőző (pl. profilaktikus) és tüneti kezelését, vagy a betegség vagy állapot tünetének enyhítését is.

Az a kifejezés, hogy „az urogenitális egészségi állapot megőrzése vagy javítása” azt jelenti, hogy megelőzzük a kóros urogenitális állapotokat vagy a kóros állapotok tüneteit, vagy lassítjuk a kóros állapotokat előidéző folyamatokat, vagy megfordítjuk a kóros állapotokat vagy a kóros állapotok tüneteit. Az urogenitális egészségi állapot javulása magában foglalhatja az urogenitális fertőzések csökkenését, beleértve a hüvelyi és a húgyuti fertőzéseket; a hüvelyszárazság, viszketés vagy irritáció csökkenését; és/vagy az inkontinencia csökkenését. Az urogenitális egészségi állapot javulása magában foglalhatja a medencefenék épségének – beleértve az előesést is - megőrzését vagy javulását is.

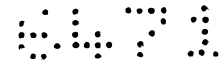
Az „inkontinencia” kifejezés magában foglalja a húgyhólyag és a végbél inkontinenciát. Ha az inkontinencia természete szerint húgyhólyag inkontinencia, akkor úgy



határozzuk meg, mint akaratlan vizeletürülést, ami szociális és higiénés probléma. A húgyhólyag inkontinencia lehet stressz inkontinencia, sürgető inkontinencia vagy kevert inkontinencia, amikor a stressz és a sürgető inkontinencia együtt fordul elő, vagy lehet nem tudatosuló inkontinencia, amely sürgető érzés nélkül történik, és anélkül, hogy a vizeletcsorgás tudatosulna. Előfordulhat bizonytalanság, vizelési kényszer, gyenge vizeletsugár, ami arra utal, hogy lecsökkent a vizeletsugár áramlásának ereje. Megmetszakadó vizeletsugár esetén a vizeletürítés „leáll és elindul” („stop and start”) mintájúnak nevezhető. Vagy előfordulhat az is, hogy a húgyhólyag csak részlegesen ürül ki, vagy a vizeletürítés utáni vizeletcsorgás, vagyis vizeletürülés közvetlenül a normális vizelés befejezése után.

A „végbél inkontinencia” a széklet vagy a bélgázok akaratlan ürülése, amelyet végbél előesés okozhat. Normális körülmények között a végbél szorosan kapcsolódik a musculus levator ani komplexumhoz a hosszanti izomrostok kiterjedt összefonódása révén. Ez a kapcsolódás fontos, mivel a végbél többszörös pozíció- és helyváltoztatást végez a normális székletürítés alatt. Enélkül a kapcsolódás nélkül a székletürítés alatt a végbél lecsúszna a musculus levator ani nyílásán keresztül. A végbél előesésekor ez történik.

Az „előesés” (prolapsus) a medencei szervek egyikének rendellenes elmozdulása a normális helyzetből lefelé vagy előrefelé. Az előesés hagyományosan a húgyhólyag, a méh vagy a végbél rendellenes elmozdulására vonatkozik. Az előesés vonatkozhat a hüvely rendellenes elmozdulására is. Ezeknek a rendellenes elmozdulásoknak a mértékét általában 0-4 fokozatu skálán határozzák meg; a fokozat növekszik az előesés súlyosságának növekedésével. A női genitáliák



esetében az előesés leírására különféle kifejezéseket használnak, amelyeket a szakirodalomban is rögzítettek, és amelyek magukban foglalják az alábbi kifejezéseket:

a „cystokele” a húgyhólyag rendellenes elmozdulása lefelé;

a „cystourethrokele” olyan cystokele, amely magában foglalja a húgycsövet is, mint az előeső szerv részét;

a „méh előesés” a méh és a méhnyak leszállása a hüvelycsatornába a hüvelybemenet felé;

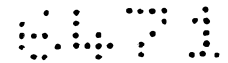
a „rectokele” a végbél elődomborodása a hüvely hátsó üregébe;

az „enterokele” a vékonybél sérvszerű bedomborodása a hüvely üregébe.

A „vaginitisz” kifejezés a hüvely gyulladós megbetegedését jelenti.

A „nemkívánatos vizelési gyakoriság vagy sürgető vizelési inger” kifejezés azt jelenti, hogy a páciens gyakrabban vizel, mint a hasonló páciensek csoportjának átlagos gyakorisága. A megnövekedett vizelési gyakoriság a páciens számára pszichológiailag jellegzetesen kényelmetlen és zavaró. Ezenkívül a páciens tapasztalhatja magán a vizelési inger fokozott érzékelését egy hasonló csoporttal összehasonlítva. A vizelési inger kihangsúlyozott érzékelése pszichológiailag ugyancsak kellemetlen és kínos lehet.

„Az orgazmus gyakoriságának vagy intenzitásának növelése” kifejezés azt jelenti, hogy a páciensnél jelen találmány vegyületeivel történt kezelés után többször fordul elő orgazmus, vagy fokozott intenzitású orgazmust tapasztal, vagy érez, mint a kezelés nélkül. Annak a módja, hogy mérjük a páciensnél a megnövekedett számú és/vagy fokozott



intenzitású orgazmust, a páciens kikérdezése. Például használhatunk egy kérdőívet.

A hüvelyi egészségi állapot bizonyos vonatkozásait meghatározhatjuk a hüvelyváladék vizsgálatával. A normális hüvelyváladék pelyhes csapadékos sűrű folyadék, színe fehér, és általában a hátsó hüvelyboltozatban található. A hüvelyváladékot nedves készítményben vizsgálhatjuk. A hüvelyváladék mintát 0,4 ml élettani konyhasóoldatban üvegcsőben szuszpendáljuk, tárgylemezre visszük, fedőlemezzel lezárjuk, és mikroszkóp alatt kiértékeljük. Egyes klinikusok előnyben részesítik a preparátum készítésének azt a módját, amikor közvetlenül a tárgylemezre cseppentett élettani konyhasóoldatban szuszpendálják a váladékot. Magát a váladékot nem szabad közvetlenül a tárgylemezre cseppenteni élettani konyhasóoldat nélkül, mivel ennél az eljárásnál a hüvelyváladék beszárad, és így nem eredményez jól szuszpendált készítményt. A normális hüvelyváladék mikroszkópos vizsgálata során számos hámsejtet, néhány fehérvérsejtet (kevesebb, mint egy hámsejtenként), és néhány, ha ugyan egyáltalán van, u.n. „clue” sejtet látunk. A „clue” sejtek felületes hüvelyi hámsejtek hozzájuk tapadt baktériumokkal, általában *G. vaginalis* baktériumokkal, amelyek elmosásuk az éles sejthatárokat, és mikroszkóposan általában láthatóvá tehetők. A váladékban a gombás elemek vizsgálatához 10 %-os kálium-hidroxid (KOH) adható a tárgylemezhez, vagy külön preparátum készíthető. Normális hüvelyi mikrobiológiájú nőknél az eredménynek negatívnak kell lennie. A Gram festés kimutatja, hogy a normális felületes hámsejtek valóban normálisnak látszanak, és a Gram pozitív pálcikák túlsúlyban vannak (laktobacillusok).



„Az ösztrogénnel kapcsolatos kedvezőtlen hatások” kifejezés magában foglalja a nőknél az emlő érzékenységét, a felfúvódást, a fejfájást, a fokozott véralvadást és a menstruációs vérzést továbbá az emlőrákot. Az ösztrogén kezelés növeli az endometriális rák kockázatát. A hosszú időtartamú ösztrogén kezelésben részesülő nőknél fokozott a kockázat, és ezt nem fordítja meg az egyidejűleg adagolt progesztin sem (*N. Engl. J. Med.*, 1995; 332: 1598.).

A „posztmenopauzában lévő nők” kifejezés nem csak azokra a nőkre vonatkozik, akik előrehaladott koruknál fogva túljutottak a menopauzán, hanem azokra a nőkre is, akiknél hiszterekтомиát végeztek, vagy valamilyen más ok miatt az ösztrogén termelésük lecsökkent, mint például azok, akik hosszú időtartamú kortikoszteroid kezelést kaptak, Cushing szindrómában szenvednek, gonádjaik rendellenesen fejlődtek, vagy akik sugárterápiában részesültek.

Az „emlőrák” kifejezés az emlő kivezetőcsöveit vagy a mirigylebenykeket bélelő hámsejtek rosszindulatú burjánzását jelenti.

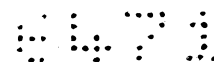
A „páciens” kifejezés állatokat - különösen emlősöket és embereket - jelent. Előnyös páciensek az emberek, a legelőnyösebb páciensek a posztmenopauzában lévő nők.

Az „ösztrogén agonista/antagonista” kifejezés olyan vegyületet jelent, amely ugyanazon receptorok bizonyos részére hat, mint az ösztrogén, de lehetséges, hogy nem hat az összesre, és bizonyos körülmények között antagonizálja vagy blokkolja az ösztrogént. Úgy is ismert ez, mint „szelektív ösztrogén receptor modulátor” (SÖRM). Az ösztrogén agonisták/antagonisták úgy is jelölhetők, mint antiösztrogének, ámbár bizonyos célszöveteken bizonyos ösztrogén aktivitással bírnak. Az ösztrogén

agonisták/antagonisták ezért nem azok, amelyekre általában úgy hivatkoznak, mint „tiszta antiösztrogének”. Azokat az antiösztrogéneket, amelyek agonistaként is képesek hatni, I. típusú antiösztrogéneknek nevezik. Az I. típusú antiösztrogének úgy aktiválják az ösztrogén receptort, hogy az hosszú időre szorosán kötődik a maghoz, de a receptor újratöltés károsodott (Clark et al., *Steroids*, 1973; 22: 707.; Capony et al., *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1975; 3: 233.).

Ha egy nő eléri a menopauzát, változások történhetnek az urogenitális rendszerében. Ezek a változások magukban foglalják a hüvelyi pH emelkedést; a hüvelyi gombás és bakteriális fertőzések számának emelkedését, ami a magasabb hüvelyi pH miatt lángolhat fel; a hüvelyszárazság és viszketés fokozódását; a nemkívánatos hüvelygörcsöket; a vaginitiszt; a vulva atrófiát; a különféle típusú előeséseket, amint azt leírtuk; a húgyhólyag vagy végbél inkontinenciát, amely az előesés eredménye lehet. Jelen találmánnyal összhangban ezek az állapotok kezelhetők ösztrogén agonista/antagonista adagolásával. Ezeknek az állapotoknak a kezelésével a páciens általános hüvelyi egészségi állapota megőrizhető vagy javítható.

A találmány szerinti ösztrogén agonisták/antagonisták szisztémásan vagy helyileg adagolhatók. A találmányban az ösztrogén agonisták/antagonisták szisztémás alkalmazás céljára vagy parenterális (pl. intravénás, szubkután, intramuszkuláris, intraperitoneális, intranazális vagy transzdermális), vagy enterális (pl. orális vagy rektális) adagolásra készülnek az általánosan alkalmazott eljárások szerint. Az intravénás adagolás történhet injekció-sorozat vagy hosszabb időn át folyamatos infúzió formájában. Ha injekció formájában vagy más úton, diszkrét időtartamonként



adagolunk, akkor az történhet havonta, hetente vagy akár naponta 1 - 3 vagy több alkalommal.

Jelen találmány szerinti vegyületek adagolásának másik eljárása magában foglalja a helyi adagokban történő alkalmazást. Például a hatóanyag krém vagy kenőcs formájában adható a páciensnek, amelyet a bőrre, különösen a hüvely nyálkahártyájára lehet alkalmazni. Másik megoldásként a hatóanyag tapasz használatával adagolható, amelyet a bőrre kell alkalmazni. A helyi adagolási forma alkalmazása különösen hasznos a hüvelyszárazság, a húgyuti és/vagy hüvelyi bakteriális vagy gombás fertőzések és a fájdalmas nemi aktus kezelésére.

A találmány szerinti eljárásokban és kitekben előnyösen alkalmazható ösztrogén agonista/antagonista vegyületek magukba foglalják az US 5,552,412 számú szabadalmi bejelentés szerinti vegyületeket, amelyek az (I) általános képlet szerinti vegyületeknek felelnek meg:

amely általános képletben:

A jelentése egy CH_2 csoport vagy egy NR általános képletű csoport;

B, D és E jelentése, egymástól függetlenül egy CH csoport vagy egy N atom;

Y jelentése:

a) fenilcsoport, amely, kívánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált;

b) naftilcsoport, amely, kívánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált;



c) 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, amely, kívánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-2 szubsztituenssel szubsztituált;

d) 3-8 szénatomos cikloalkenilcsoport, amely, kívánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-2 szubsztituenssel szubsztituált;

e) egy öt tagú heterociklus, amelyik 2-ig terjedő számú heteroatomot tartalmaz, amely $-O-$, $-NR^2-$ vagy $-S(O)_n-$ lehet, és amelyik, kívánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált;

f) egy hat tagú heterociklus, amelyik 2-ig terjedő számú heteroatomot tartalmaz, amely $-O-$, $-NR^2-$ vagy $-S(O)_n-$ lehet, és amelyik, kívánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált; vagy

g) egy biciklusos gyűrűrendszer, amelyik egy fenil gyűrűhöz kapcsolt öt- vagy hat tagú heterociklusos gyűrűből áll, amely heterociklusos gyűrű 2-ig terjedő számú heteroatomot tartalmaz, amely $-O-$, $-NR^2-$ vagy $-S(O)_n-$ lehet, és amelyik, kívánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált;

Z¹ jelentése:

- a) $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;
- b) $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$;
- c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;
- d) $-OCHR^2CHR^3-$; vagy
- e) $-SCHR^2CHR^3-$;



G jelentése:

a) $-NR^7R^8$;

b) (a) képletű csoport,

ahol n jelentése 0, 1 vagy 2; m jelentése 1, 2 vagy 3; Z^2 jelentése $-NH-$, $-O-$, $-S-$, vagy $-CH_2-$ csoport; kivánt esetben a szomszédos szénatomjainál fogva 1 vagy 2 fenilgyűrűhöz kapcsolódik és, kivánt esetben, a szénatomok egymástól függetlenül 1-3 szubsztituenssel szubsztituáltak és, kivánt esetben, a nitrogén atomok egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó, kémiaailag alkalmas szubsztituenssel szubsztituáltak; vagy

c) biciklusos amin, ami 5-12, híddal vagy kötéssel kapcsolt szénatomból áll, és amelyik, kivánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált; vagy

Z^1 és G együttesen lehet (b) általános képletű csoport,

W jelentése:

a) $-CH_2-$;

b) $-CH=CH-$;

c) $-O-$;

d) $-NR^2-$;

e) $-S(O)_n-$;

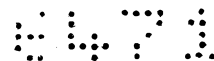
f) O

$||$

$-C-$;

g) $-CR^2(OH)-$;

h) $-CONR^2-$;



i) $-NR_2CO-$;

j) (c) képletű csoport; vagy

k) $-C\equiv C-$;

R jelentése hidrogénatom vagy egy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R² és R³ jelentése egymástól függetlenül:

a) hidrogénatom; vagy

b) 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R⁴ jelentése:

a) hidrogénatom;

b) halogénatom;

c) 1-6 szénatomos alkilcsoport;

d) 1-4 szénatomos alkoxics csoport;

e) 1-4 szénatomos aciloxics csoport;

f) 1-4 szénatomos alkiltiocsoport;

g) 1-4 szénatomos alkilszulfonilcsoport;

h) 1-4 szénatomos alkilszulfonilcsoport;

i) hidroxil(1-4 szénatomos)alkilcsoport;

j) aril(1-4 szénatomos)alkilcsoport;

k) $-CO_2H$;

l) $-CN$;

m) $-CONHOR$;

n) $-SO_2NHR$;

o) $-NH_2$;

p) 1-4 szénatomos alkilaminocsoport;

q) 1-4 szénatomos dialkilaminocsoport;

r) $-NHSO_2R$;

s) $-NO_2$;



t) arilcsoport; vagy

u) $-OH$;

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül 1-8 szénatomos alkilcsoport, vagy együttesen egy 3-10 szénatomos karbociklusos csoport;

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül :

a) fenil;

b) 3-10 szénatomos, telített vagy telítetlen karbociklusos csoport;

c) 3-10 atomos heterociklusos gyűrű 2-ig terjedő heteroatom számmal, amely $-O-$; $-N-$ és $-S-$ atom lehet;

d) H;

e) 1-6 szénatomos alkil; vagy

f) R^5 -tel vagy R^6 -tal együtt képzett 3-8 atomos nitrogén tartalmú gyűrű;

R^7 és R^8 akár egyenes lánc, akár gyűrű formában egyaránt szubsztituálható 1-3 szubsztituenssel, amelyek, egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, alkoxi-, hidroxil- és karboxics csoport lehetnek;

Az R^7 és R^8 által képzett gyűrű, kívánt esetben kapcsolódhat egy fenil gyűrűhöz;

e értéke 0, 1 vagy 2 lehet;

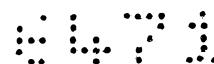
m értéke 1, 2 vagy 3 lehet;

n értéke 0, 1 vagy 2 lehet;

p értéke 0, 1, 2 vagy 3 lehet;

q értéke 0, 1, 2 vagy 3 lehet;

vagy ezek optikai vagy geometriai izomerje, gyógyszerészetileg elfogadható nem toxikus sav addíciós



sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója és előanyaga.

A találmány szerinti további előnyös vegyületeket magában foglalja az US 5,552,412 számú szabadalmi bejelentés, amelyek az (IA) általános képlet szerinti vegyületeknek felelnek meg.

amely általános képletben G jelentése (d), (e) vagy (f) képletű csoport,

R⁴ jelentése H, OH, F vagy Cl; és B és E jelentése, egymástól függetlenül egy CH csoport vagy egy N atom vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sója.

A találmány szempontjából különösen előnyös vegyületek:

cisz-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalén-2-ol;

(-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalén-2-ol;

cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalén-2-ol;

cisz-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalén;

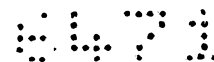
1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroizokvinolin;

cisz-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalén-2-ol;

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroizokvinolin;

és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sója.

A (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalén-2-ol különösen előnyös sója a D-tartarát só.



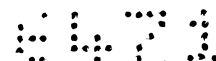
Az (I) általános képlet szerinti vegyületek szintézisének leírását az US 5,552,412 számú szabadalmi bejelentés tartalmazza.

Egyéb, szintén előnyös ösztrogén agonista/antagonista vegyületeket mutat be az US 5,047,431 számú szabadalmi bejelentés. Ezeknek a vegyületeknek a szerkezeti képletét a (II) általános képletben mutatjuk be.

amely általános képletben:

R1A és R2A jelentése ugyanaz, vagy egymástól különböző lehet, és lehet: H, metil-, etil- vagy benzilcsoport, és ezek optikai vagy geometriai izomerje; és gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója és előanyaga. Különösen előnyös vegyület a droloxifen. A (II) általános képlet szerinti vegyületek szintézisének leírását az US 5,047,431 számú szabadalmi bejelentés tartalmazza.

További előnyös ösztrogén agonista/antagonista vegyület a tamoxifen:(etánamin,2-[-4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N--dimetil, (Z)-2-,2-hidroxi-1,2,3-propánetrikarboxilát (1:1)) és a többi; az US 4,536,516 számú szabadalmi bejelentésben ismertetett vegyület; a 4-hidroxitamoxifen (azaz az olyan tamoxifen, amelyben a 2-fenil csoport a 4-es pozícióban egy hidroxi csoportot tartalmaz) és a többi, az US 4,623,660 számú szabadalmi bejelentésben ismertetett vegyület; a raloxifen: (metanon, [6-hidroxi-2-(4-hidroxfenil)benzo[b]tien-3-il][4-[2-(1-piperidil)etoxi]fenil]-hidroklorid) és a többi, az US 4,418,068, az US 5,393,763, az US 5,457,117, az US 5,478.847 és az US 5,641,790 számú szabadalmi bejelentésben ismertetett vegyület; a toremifen: (etánamin, 2-[4-(4-kloro--1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetil, (Z)-2-



hidroxi-1,2,3- -propántrikarboxilát (1:1)) és a többi, az US 4,696,949 és az US 4,996,225 számú szabadalmi bejelentésben ismertetett vegyület; a centkromán:1-[2-[[4-(metoxi-2,2,dimetil-3-fenil)-kromán-4-il)-fenoxi]-etil]-pirrolidin és a többi, az US 3,822,287 számú szabadalmi bejelentésben ismertetett vegyület; az idoxifen: pirrolidin, 1-[-[4-[[1-(4-jódfenil)-2-fenil-1-butetil]fenoxi]etil] és a többi, az US 4,839,155 számú szabadalmi bejelentésben ismertetett vegyület; a 6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2.piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-naftalén-2-ol és a többi, az US 5,484,795 számú szabadalmi bejelentésben ismertetett vegyület; és a {4-[2-(2-azabiciklo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi]-fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-benzo[b]tiofén-3-il]-metanon és a többi, WO 95/10513 számú szabadalmi bejelentésben ismertetett vegyület.

A további előnyös ösztrogén agononista/antagonista vegyületek közé tartozik az EM-652 (amely a (III) képlet szerinti vegyület) és az EM 800 (amely a (IV) képlet szerinti vegyület). Az EM 652 és az EM 800 vegyületek szintézisét és különböző enantiomerjeik hatását Gauthier et al. a *J.Med.Chem.*, 1997; 40:2117-2122 közleményében ismerteti.

A további előnyös ösztrogén agononista/antagonista vegyületek közé tartozik a TSE 424 és azok a vegyületek, amelyeket az US 5,998,402, az US 5,985,910, az US 5,780,497, az US 5,880,137 és az EP 0802183A1 szabadalmi bejelentések ismertetnek, beleértve az (V) és a (VI) általános képletek szerinti vegyületeket.

amely általános képletekben:

R_{1B} jelentése H, OH vagy 1-12 szénatomszámú észtercsoport (egyenes- vagy elágazó láncú), vagy ezek 1-12 szénatomszámú alkilétere (egyenes- vagy elágazó láncú vagy gyűrűs), vagy halogénatom, vagy 1-4 szénatomos halogénezett éter, beleértve a trifluormetil-étert és trikórmetil-étert;

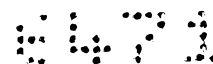
R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} és R_{6B} jelentése egymástól függetlenül H, OH, vagy 1-12 szénatomszámú észtercsoport (egyenes- vagy elágazó láncú), vagy ezek 1-12 szénatomszámú alkilétere (egyenes- vagy elágazó láncú vagy gyűrűs), halogénatom, 1-4 szénatomos halogénezett éter, beleértve a trifluormetil-étert és trikórmetil-étert, ciano-, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport (egyenes- vagy elágazó láncú), vagy trifluormetilcsoport;

X_A jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, ciano-, nitro-, trifluormetilcsoport és halogénatom;
s értéke 2 vagy 3;

Y_A jelentése:

a) (g) általános képletű csoport,
amelyben R_{7B} és R_{8B} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport, amely, kívánt esetben, szubsztituált CN csoporttal, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport (egyenes- vagy elágazó láncú), 1-6 szénatomszámú alkoxicssoport (egyenes- vagy elágazó láncú), halogénatom, $-OH$, $-CF_3$ vagy $-OCF_3$;

b) egy öt tagú telített, telítetlen vagy részlegesen telítetlen heterociklus, amelyik 2-ig terjedő számú heteroatomot tartalmaz, amely $-O-$, $-NH-$, $-N(1-4$ szénatomos alkil)-, $-N=$ és $-S(O)_u-$ lehet, ahol u értéke egy



0-tól 2-ig terjedő egész szám. A heterociklus, kívánt esetben, egymástól függetlenül

1-3 szubsztituenssel szubsztituált, amely lehet hidrogén, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalometil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalometoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos)alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NH}_2$, 1-4 szénatomos alkilamino, di(1-4 szénatomos)alkilamino, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$, $-\text{NO}_2$ és, kívánt esetben, 1-3 (1-4 szénatomos) alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

c) egy hat tagú telített, telítetlen vagy részlegesen telítetlen heterociklus, amelyik 2-ig terjedő számú heteroatomot tartalmaz, amely $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{N}=\text{}$ és $-\text{S}(\text{O})_u-$ lehet, ahol u értéke egy 0-tól 2-ig terjedő egész szám. A heterociklus, kívánt esetben, egymástól függetlenül 1-3 szubsztituenssel, amely lehet hidrogén, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalometil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalometoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos)alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NH}_2$, 1-4 szénatomos alkilamino, di(1-4 szénatomos)alkilamino, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$, $-\text{NO}_2$ vagy, kívánt esetben, 1-3 (1-4 szénatomos) alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, szubsztituált;

d) egy hét tagú telített, telítetlen vagy részlegesen telítetlen heterociklus, amelyik 2-ig terjedő számú heteroatomot tartalmaz, amely $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{N}=\text{}$

és $-S(O)_u-$ lehet, ahol u értéke egy 0-tól 2-ig terjedő egész szám. A heterociklus, kívánt esetben, egymástól függetlenül 1-3 szubsztituenssel, amely lehet hidrogén, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalometil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalometoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos)alkil-, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, 1-4 szénatomos alkilamino, di(1-4 szénatomos)alkilamino, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ vagy, kívánt esetben, 1-3 (1-4 szénatomos) alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, szubsztituált; vagy

e) egy két gyűrűs heterociklus, amelyik 6-12 híddal vagy kötéssel kapcsolt szénatomból áll és amelyik 2-ig terjedő számú heteroatomot tartalmaz, amely $-O-$, $-NH-$, $-N(1-4$ szénatomos alkil)-, $-N=$ és $-S(O)_u-$ lehet, ahol u értéke egy 0-tól 2-ig terjedő egész szám. A heterociklus kívánt esetben, egymástól függetlenül 1-3 szubsztituenssel, amely lehet hidrogén, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalometil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalometoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos)alkil-, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-N=$, 1-4 szénatomos alkilamino, di(1-4 szénatomos)alkilamino, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ és, kívánt esetben, 1-3 (1-4 szénatomos) alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, szubsztituált; valamint ezek optikai vagy geometriai izomerje; és gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója és előanyaga.

Még előnyösebbek azok a találmány szerinti (V) és (VI) általános képlet szerinti vegyületek, amelyekben:

R_{1B} jelentése H, OH, vagy 1-12 szénatomos észter- vagy étercsoport és halogénatom;

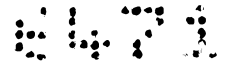
R_{2B}, R_{3B}, R_{4B}, R_{5B} és R_{6B} jelentése egymástól függetlenül H, OH, 1-12 szénatomos észtercsoport vagy ennek alkilétere, halogénatom, ciano-, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, vagy trihalometilcsoport, előnyösen trifluormetilcsoport;

X_A jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, ciano-, nitro-, trifluormetilcsoport vagy halogénatom;

Y_A jelentése (g) általános képletű csoport,

R_{7B} és R_{8B} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy $-(CH_2)_w-$ csoporttal, ahol w értéke egy 2-től 6-ig terjedő egész szám, egy gyűrűt formál, amelyik gyűrű, kivánt esetben, egymástól függetlenül 3-ig terjedő számú szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogén, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalometil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalometoxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos)alkil-, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONH(1-4$ szénatomos)alkil, $-NH_2$, 1-4 szénatomos alkilamino-, 1-4 szénatomos dialkilamino-, $-NHSO_2(1-4$ szénatomos)alkil, $-NHCO(1-4$ szénatomos)alkil és $-NO_2$ csoport, és ezek optikai vagy geometriai izomerje; és gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója és előanyaga.

Az R_{7B} és az R_{8B} összekapcsolódásából keletkező, fentiekben említett gyűrűk közé beletartoznak, de nem korlátozódnak ezekre, az aziridin, a pirrolidin, a piperidin, a hexametilénamin vagy a heptametilénamin gyűrűk.



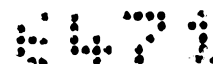
Az előzőekben felsorolt (V) és (VI) általános képlet szerinti vegyületek közül a legelőnyösebbek azok, amelyekben az R₁B csoport egy OH, az R₂B-R₆B csoportok pedig a fentiekben definiáltaknak megfelelők; X_A jelentése pedig Cl, NO₂, CN, CF₃, vagy CH₃;

Y_A egy (g) általános képletű csoport;

és R₇B és R₈B összekapcsolódva, mint $-(CH_2)_t-$, ahol t értéke egy 4-től 6-ig terjedő egész szám, egy gyűrűt formál, amelyik gyűrű, kivánt esetben, 3-ig terjedő számú szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet hidrogén, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalometil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalometoxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos)alkil-, -CO₂H, -CN, -CONH(1-4 szénatomos)alkil, -NH₂, 1-4 szénatomos alkilamino-, di(1-4 szénatomos)alkilamino-, -NHSO₂(1-4 szénatomos)alkil, -NHCO(1-4 szénatomos)alkil és -NO₂ csoport, valamint ezek optikai vagy geometriai izomérje; és gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója és előanyaga.

A találmány egyik előnyös megvalósulása esetén a TSE-424 vegyületet alkalmazzuk, amelynek képletét az (Va) szerkezeti képlet mutatja be.

Az (V), (Va) és a (VI) általános képlet szerinti vegyületek szintézisének leírását az US 5,998,402 számú szabadalmi bejelentés tartalmazza. Ezen találmány ösztrogén agonistáinak /antagonistáinak gyógyszerészetileg elfogadható sóit képezheti maga a vegyület vagy annak bármely észtere, és ezek magukban foglalják azokat a gyógyszerészetileg elfogadható sókat, amelyeket a gyógyszeriparban gyakran használnak. Például sók képezhetők szervetlen vagy szerves



savakkal, mint a sósav, a hidrogénbromid, a hidrogénjodid, a szulfonsav, beleértve az olyan vegyületeket, mint a naftalénszulfonsav, a metánszulfonsav és a toluolszulfonsav, a kénsav, a salétromsav, a foszforsav, a csersav, a pirokénsav, a metafoszforsav, a borostyánkősav, a hangyasav, a ftálsav, a tejsav és hasonló, de a legelőnyösebben a sósavval, a citromsavval, a benzooesavval, az almasavval, az ecetsavval vagy a propionsavval.

Ezen találmány ösztrogén agonistái/antagonistái, amint azt fentebb tárgyaltuk, adagolhatók gyógyszerészetileg elfogadható sók formájában. A sók egyszerűen előállíthatók, amint az a szerveskémiai szokásos, ezen találmány vegyületeinek a megfelelő savval történő reakciójával, amint azt fentebb leírtuk. A sók mérsékelt hőmérsékleten gyorsan és magas hozammal képződnek, és a vegyület gyakran előállítható szintézisének utolsó lépésében, a megfelelő savval történő mosás során, egyszerű izolálással. A sóképző savat feloldjuk megfelelő szerves oldószerben vagy vizes szerves oldószerben, mint az alkanol, keton vagy észter. Másrészt ha ezen találmány vegyületét szabad bázis formájában kívánjuk megkapni, akkor a szokásos eljárások szerint az utolsó lúgos mosási lépésből izoláljuk azt. A hidrokloridok előállításának előnyös eljárása során a szabad bázist megfelelő oldószerben feloldjuk, és az oldatot molekuláris szűrő felett alaposan kiszárítjuk, de ezt megelőzően sósavgázzal átbuborékolatjuk.

A (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalén-2-ol előnyös sója a D-(-)-tartarát só. Azt is megismerjük majd, hogy az ösztrogén agonistákat/antagonistákat amorf alakban is lehet adagolni.

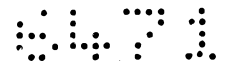


A „gyógyszerészetileg elfogadható só” kifejezés magában foglalja mind a gyógyszerészetileg elfogadható sav addíciós sókat, mind a gyógyszerészetileg elfogadható kationos sókat. A „gyógyszerészetileg elfogadható kationos sók” kifejezéssel az olyan sókat kívánjuk jelölni, de nem korlátozódva csak azokra, mint az alkáli fémek sói (pl. nátrium és kálium), az alkáli földfémek sói (pl. kalcium és magnézium), az alumínium sók, az ammónium sók és a szerves aminok sói, mint a benzatin (N,N'-dibenziletiléndiamin), a kolin, a dietanol-amin, az etilén-diamin, a meglumin (N-metilglukamin), a benet-amin (N-benzilfenetilamin), a dietil-amin, a piperazin, a tromet-amin (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propándiol) és a prokain.

A „gyógyszerészetileg elfogadható sav addíciós sók” kifejezéssel az olyan sókat kívánjuk jelölni, de nem korlátozódva csak azokra, mint a hidroklorid, a hidrobromid, a szulfát, a hidrogénszulfát, a foszfát, a hidrogénfoszfát, a dihidrogénfoszfát, az acetát, a szukcinát, a citrát, a metánszulfonát (mezilát) és a p-toluolszulfonát (tozilát).

A szakterületen járatos szakember felismeri, hogy ezen találmány bizonyos ösztrogén agonistái/antagonistái tartalmaznak egy vagy több atomot, amelyek sajátos sztereokémiai, tautomer vagy geometriai konfigurációban lehetnek, és sztereoizomereket, tautomereket és konfigurációs izomereket képeznek. Az összes ilyen tautomereket és izomereket és ezek keverékeit ezen találmány magában foglalja. Ezen találmány vegyületeinek hidratjait és szolvátjait is magában foglalja a találmány.

Jelen találmány ugyancsak magában foglalja az izotóppal jelölt ösztrogén agonistákat/antagonistákat, amelyek szerkezetileg azonosak a fentebb részletesen



ismertettekkel azon a tényen kívül, hogy egy vagy több atomjuk olyan atomra van kicserélve, amelynek atomtömege vagy tömegszáma különbözik a természetben általában található atomtömegtől vagy tömegszámtól. Ilyen izotópok, amelyek a találmány vegyületeibe beépíthetők, lehetnek például a hidrogén, a szén, a nitrogén, az oxigén, a foszfor, a kén, a fluor és a klór, mint 2H , 3H , 13C , 14C , 15N , 18O , 17O , 31P , 32P , 35S , 18F és 36Cl . Jelen találmány vegyületei, azok előanyagai és az említett vegyületek és az említett előanyagok gyógyszerészetileg elfogadható sói,, amelyek a fentebb említett izotópokat és/vagy más atomok más izotópjait tartalmazzák, mind ezen találmány hatókörén belül vannak. Jelen találmány izotóppal jelölt vegyületei, például azok, amelyekbe radioaktív izotópok, mint a 3H és a 14C vannak beépítve, jól használhatók a vegyületek és/vagy a szubsztrátok szöveti eloszlásának vizsgálatára. A triciált, azaz a 3H és a szén-14, azaz a 14C izotópok különösen előnyösek, mivel könnyen előállíthatók és kimutathatók. Ezenfelül a nehezebb izotópokkal, mint a deutérium, azaz a 2H , történő szubsztitúció bizonyos terápiás előnyt jelenthet, például a megnövekedett in vivo felezési idő vagy a csökkent adag-igény, és ezért bizonyos körülmények között előnyös lehet. Ezen találmány izotóppal jelölt vegyületei vagy azok előanyagai általában előállíthatók az ismert vagy az idézett eljárásokkal, és úgy is, hogy az izotóppal nem jelölt reagenseket kicseréljük izotóppal jelölt, könnyen elérhető reagensekre.

Ha ezen találmány egy vegyülete észtert tartalmaz, akkor bizonyos észtercsoportok előnyösek. Az ösztrogén agonisták/



antagonisták, beleértve az (I), (IA), (II), (III), (IV), (V), (Va) vagy (VI) képlet szerinti vegyületeket, tartalmazhatnak észtercsoportokat különböző helyzetekben, amint azt fentebb meghatároztuk, ahol ezek a csoportok mint $-COOR^9$ jelennek meg, és R^9 jelentése 1-14 szénatomos alkil-, klóralkil-, 1-3 szénatomos fluoralkil-, 5-7 szénatomos cikloalkil-, fenilcsoport, vagy 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, nitro-, klór-, fluor- vagy tri(klór vagy fluor)metilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált fenilcsoport.

Amint itt használjuk, a „hatásos mennyiség” kifejezés egy ösztrogén agonista/antagonista vagy ösztrogén agonisták /antagonisták azon mennyiségét jelenti, amely alkalmas a leírt kóros állapotok kezelésére. Ezen találmány szerint adagolt vegyület vagy vegyületek kombinációjának specifikus adagját természetesen a sajátos körülmények figyelembevételével kell meghatározni, amelyek magukban foglalják például azt, hogy milyen vegyületet vagy vegyület-kombinációt adagolunk, milyen az adagolás módja, és milyen súlyos a kezelt kóros állapot.

Ezen találmány szerinti vegyületek adagja, amelyet a páciensnek beadunk, meglehetősen széles sávban változhat, és a kezelést végző orvos megítélésének tárgyát képezi. Meg kell jegyezni, hogy szükséges lehet a vegyület adagjának módosítása, ha azt só formájában adagoljuk, mint a laureát, amelynek sóképző része jelentős molekulatömegű.

A következőkben és ezen leírás más részeiben, valamint a hozzáfűzött szabadalmi igénypontokban közölt adagok nagyságát körülbelül 65 kg-tól körülbelül 70 kg-ig terjedő testtömegű, átlagos emberi páciensek részére állapítottuk meg. A képzett orvos képes lesz az adagok nagyságának megállapítására azon páciensek számára is, akiknek a



testtömege kívül esik a 65-70 kg tartományon. Az összes itt és a hozzáfűzött szabadalmi igénypontokban közölt adag az ösztrogén agonisták/antagonisták szabad bázis formájára vonatkozó napi adag. A szabad bázis formától eltérő formák esetében, mint a sók vagy a hidrátok, az adagok nagyságának kiszámítása egyszerűen a szóbanforgó vegyületek molekulatömegének aránya alapján történhet.

Az ösztrogén agonisták/antagonisták hatékony adagolási szintjének általános tartománya körülbelül 0,001 mg/nap adagtól körülbelül 200 mg/nap adagig terjed. Az előnyös tartomány körülbelül a 0,010 mg/nap adagtól 100 mg/nap adagig terjed. Természetesen gyakorlatilag sokszor előnyös, ha a vegyület napi adagját részletekben adagoljuk, a nap különböző óráiban. Mindazonáltal minden adott esetben a beadott vegyület mennyisége függ az olyan tényezőktől, mint a specifikus ösztrogén agonista/antagonista hatékonysága, a vegyület oldékonysága, az alkalmazott gyógyszerforma és az adagolás útja. A (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalén-2-ol L-tartarát sója esetében az emberek számára az előnyös adag-tartomány körülbelül napi 0,025 mg-tól körülbelül 1 mg-ig terjed. Még előnyösebb adag-tartomány a napi körülbelül 0,25 mg-tól körülbelül 0,5 mg-ig terjedő mennyiség.

Az előállítás eljárásai jól ismertek a szakterületen, és részletesen megtalálhatók például a *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995) kiadványban. Jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmények steril, pirogénmentes oldatok vagy szuszpenziók, bevont kapszulák, kúpok, liofilizált porok,



transzdermális tapaszok vagy a szakterületen ismert más gyógyszerformák lehetnek.

A kapszulák előállítása során a vegyületet összekeverjük egy megfelelő hígítóanyaggal, és a keverék kellő mennyiségét beletöltjük a kapszulákba. A szokásos hígítóanyagok közömbös porított anyagok lehetnek, mint a sokféle fajtájú keményítő, a porított cellulóz, különösen a kristályos vagy mikrokristályos cellulóz, a cukrok, mint a fruktóz, a mannit és a szacharóz, gabonalisztek és hasonló ehető porok.

A tablettákat közvetlen préseléssel, nedves granulációval vagy száraz granulációval állítjuk elő. Ezek előállításához általában hígító-, kötő-, kenőanyagokat és dezintegrátor (a szétesést elősegítő) anyagokat, valamint a hatóanyagot használjuk. Jellegzetes hígítóanyagok például a különféle keményítők, a laktóz, a mannit, a kaolin, a kalcium-foszfát vagy szulfát, a szervesetlen sók, mint a nátrium-klorid és a porított cukor. A porított cellulóz-származékok ugyancsak használhatók. Jellegzetes tablettákötőanyagok az olyan anyagok, mint a keményítő, a zselatin és a cukrok, mint a laktóz, a fruktóz, a glukóz és hasonlóak. A természetes és a szintetikus mézgák ugyancsak alkalmasak, mint az akácia, az alginátok, a metilcellulóz, a polivinilpirrolidon és hasonlóak. A polietilén-glikol, az etilcellulóz és a viaszok ugyancsak alkalmas kötőanyagok.

A kenőanyagra azért lehet szükség a tablettázásban, hogy megakadályozza a tabletták és a prészerszám beragadását a présformába. A választott kenőanyag olyan síkos szilárd anyag lehet, mint a talkum, a magnézium- és a kalcium-sztearát, a sztearinsav és a hidrogénezett növényi olajok.

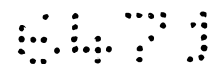


A dezintegrátor anyagok olyan anyagok, amelyek elősegítik a tabletták szétesését azért, hogy a hatóanyag kiszabaduljon, amikor a tablettá nedvessé válik. Ezek keményítők, agyagok, cellulózok, alginok és mézgák lehetnek, pontosabban kukorica- és burgonyakeményítők, metilcellulóz, agar, bentonit, fa-cellulóz, porított természetes szivacs, kationcserélő gyanták, alginsav, guar mézga, citrom- és narancsfélék húsos része és karboximetilcellulóz lehetnek például, valamint nátrium-laurilszulfát.

A tablettákat gyakran bevonják cukorral, mint ízesítő és záróréteggépző anyaggal, vagy oldódási tulajdonságaik megváltoztatása érdekében filmképző védőréteggel. A vegyületekből nagymennyiségű kellemes ízű anyag, mint a mannitol, alkalmazásával szopogató tabletták is készülhetnek, amint az jelenleg jól ismert a szakterületen.

Ha a vegyületet kúp formájában kívánatos alkalmazni, akkor a szokásos kúp-alapanyagokat lehet használni. A hagyományos kúp-alapanyag a kakaóvaj, ami az olvadáspont kismértékű emelése érdekében viaszok hozzáadásával módosítható. Vízzel keverhető kúp-alapanyagként széleskörűen használják a különböző molekulatömegű polietilén-glikolokat.

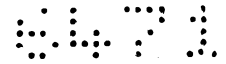
A vegyületek hatását a gyógyszerkészítmény megfelelő előállítási eljárásával késleltetni vagy nyújtani lehet. Például elő lehet állítani a vegyület lassan oldódó apró piluláit, és ezek tablettába vagy kapszulába zárhatók. Az eljárás javítható oly módon, hogy különböző oldódási sebességű pilulákat készítünk, és a kapszulákat ezek keverékével töltjük meg. A tablettákat vagy a kapszulákat bevonhatjuk olyan filmmel, amely előre meghatározható időtartamig ellenáll az oldódásnak. A helyi készítmények úgy tervezhetők, hogy a



vegyület bőrön keresztül történő felszívódása késleltetett és/vagy elnyújtott legyen. Még a parenterális készítmények is előállíthatók tartós hatásúként oly módon, hogy a vegyületet olajos vagy emulzifikált vivőanyagban oldjuk, vagy szuszpendáljuk, ami csak lassan engedi azt széteszlani a szérumban.

Az „előanyag” kifejezés olyan vegyületet jelent, amely *in vivo* alakul át a jelen találmány vegyületévé. Az átalakulás különféle mechanizmusokkal mehet végbe, mint például a vérben történő hidrolízis által. Az előanyagok alkalmazásának jó ismertetése található T. Higuchi and W. Stella, „Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, Vol. 14 of the A. C. S. *Symposium Series*, valamint a *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987. című kiadványokban.

Például ha a jelen találmány szerinti vegyület egy karboxilsav funkcionális csoportot tartalmaz, az előanyag tartalmazhat egy észtercsoportot, amely előállítható a savcsoport hidrogénatomjának lecserélésével egy olyan csoportra, mint az 1-8 szénatomos alkil-, a 2-12 szénatomos alkanoiloximetil-, a 4-9 szénatomos 1-(alkanoiloxi)etil-, az 5-10 szénatomos 1-
-metil-1-(alkanoiloxi)etil-, a 3-6 szénatomos alkoxikarbonil-
-oximetil-, a 4-7 szénatomos 1-(alkoxikarboniloxi)etil-, az 5-8 szénatomos 1-metil-1-(alkoxikarboniloxi)etil-, a 3-9 szénatomos N-(alkoxikarbonil)aminometil-, a 4-10 szénatomos 1-(N-
-(alkoxikarbonil)amino)etil-, a 3-ftálidil, a 4-krotonolaktonil-, a gamma-butirolakton-4-il-, a di-N,N-(1-2 szénatomos)alkil-
-amino(2-3 szénatomos)alkil- (mint a α -dimetil-aminoetil-), a karbamoil-(1-2 szénatomos)alkil-, a N,N-di(1-2



szénatomos)alkilkarbamoil-(1-2 szénatomos)alkil- és a piperidin-, a pirrolidin- vagy a morfolin(2-3 szénatomos)alkil-csoport.

Hasonlóképpen ha a jelen találmány szerinti vegyület egy alkohol funkcionális csoportot tartalmaz, akkor az előanyag előállítható az alkoholcsoport hidrogénatomjának lecserélésével egy olyan csoportra, mint az 1-6 szénatomos alkanoiloximetil-, az 1-((1-6 szénatomos)alkanoiloxi)etil-, az 1-metil-1-((1-6 szénatomos)alkanoiloxi)etil-, az 1-6 szénatomos alkoxikarboniloximetil-, a N-(1-6 szénatomos)alkoxikarbonilaminometil-, a szukcinoil-, az 1-6 szénatomos alkanoil-, az α -amino(1-4 szénatomos)alkanoil-, az arilacil- és az α -aminoacil- vagy az α -aminoacil- α -aminoacilcsoport, ahol mindegyik α -aminoacilcsoport egymástól függetlenül természetesen előforduló aminosav, P(O)(OH)₂-, -P(O)(O(1-6 szénatomos)alkil)₂ csoport vagy glikozilcsoport lehet (a gyököt egy szénhidrát hemiacetál alakjából egy hidroxilcsoport eltávolítása eredményezi).

Ha a jelen találmány szerinti vegyület egy amin funkcionális csoportot tartalmaz, az előanyag előállítható az amincsoport hidrogénatomjának lecserélésével egy olyan csoportra, mint a R^x-karbonil-, a R^xO-karbonil-, a NR^xR^x, -karbonilcsoport, ahol R^x és R^x, egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy benzilcsoport, vagy a R^x-karbonilcsoport egy természetes α -aminoacil- vagy egy természetes α -aminoacil-természetes α -aminoacilcsoport, -C(OH)C(O)OY^x általános képletű csoport ahol Y^x hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport, -C(OY^x)₀Y^x₁, ahol Y^x₀ 1-4 szénatomos alkil- és Y^x₁ 1-6 szénatomos alkil-, karboxi(1-6 szénatomos)alkil-,



amino(1-4 szénatomos)alkil- vagy mono-N- vagy di-N,N-(1-6 szénatomos)alkilaminoalkil-, $-C(Yx2)Yx3$, ahol $Yx2$ hidrogénatom vagy metil-, $Yx3$ mono-N- vagy di-N,N-(1-6 szénatomos)alkilamino-, morfolino-, piperidin-1-il- vagy pirrolidin-1-il-csoport.

Kedvező, hogy jelen találmány az urogenitális egészségi állapot javítására vagy megőrzésére használható kiteket is nyújt a felhasználóknak. A kitek a) ösztrogén agonistát/ antagonistát és gyógyszerészetileg elfogadható vivő-, segéd- vagy hígítóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítményt és b) az urogenitális egészségi állapot javítására vagy megőrzésére szolgáló gyógyszerkészítmény alkalmazási eljárását leíró használati utasítást tartalmaznak. A használati utasítás jelezheti azt is, hogy a kit az urogenitális egészségi állapot javítására vagy megőrzésére szolgál, míg jelentősen csökkenti az ösztrogén adagolással kapcsolatos kedvezőtlen hatásokkal együttjáró felelősséget.

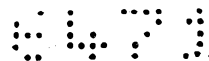
A „kit” kifejezés, amint azt a jelen szabadalmi bejelentésben használjuk, tartalmazza a gyógyszerkészítményt tároló tartályt, és tartalmazhat osztott tartályokat is, mint egy osztott fiola vagy fóliacsomag. A tartály bármilyen, a szakterületen ismert szokványos alakú vagy formájú lehet, amely gyógyszerészetileg elfogadható anyagból készül, például papír- vagy kartondoboz, üveg vagy műanyag fiola vagy edény, visszazárható zsák (például egy másik tartályba áthelyezhető „utántöltő” tabletták tárolására) vagy bliszter csomagolás, amelyből a terápiás előírásnak megfelelően lehet kivenni az egyedi adagokat. Az, hogy milyen tartályt alkalmazunk, függhet a gyógyszerformától, például általában nem használunk egy szokványos kartondobozt egy folyékony szuszpenzió tárolására.



Elképzelhető, hogy egynél több tartály is használható együtt, egy csomagban egy adott adagolási forma forgalombahozatalára. Például a tabletták lehetnek egy fiolában, amelyek viszont egy kartondobozban vannak.

Egy ilyen kit például az úgynevezett bliszter csomag. A bliszter csomagok jól ismertek a csomagolóiparban, és széles körben alkalmazzák azokat az egyes gyógyszeradagok csomagolására (tabletták, kapszulák és hasonlók). A bliszter csomagok általában egy relatíve merev anyagból készült lemezből, és egy ezt borító, előnyösen átlátszó, műanyag fóliából állnak. A csomagolási folyamat során a műanyag fóliában mélyedéseket készítenek. A mélyedések mérete és alakja a csomagolásra váró egyedi tabletták vagy kapszulák méretének és alakjának felel meg, vagy lehetséges, hogy a méret és az alak több tablettá és/vagy kapszula befogadására alkalmas. Ezt követően a tablettákat vagy kapszulákat megfelelően belehelyezik a mélyedésekbe, majd a relatíve merev anyagból készült lemezzel lezárják a műanyag fóliát azon az oldalán, amelyik ellenkező irányú azzal, amely irányba a mélyedések készültek. Ennek eredményeképpen a tabletták vagy kapszulák egyedileg vagy többedmagukkal, amint az kívánatos, be vannak zárva a mélyedésekbe a műanyag fólia és a lemez között. A lemez szilárdsága előnyösen olyan, hogy a tabletták vagy a kapszulák kivehetők a bliszter csomagolásból oly módon, hogy a mélyedésnek megfelelően ujjal megnyomjuk a fóliát, és így a lemezben egy nyílás keletkezik a mélyedés felett. A tablettát vagy kapszulát ezután kivehetjük az említett nyíláson.

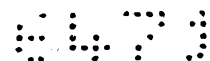
Kívánatos lehet egy írásos emlékeztető nyújtása is, amely írásos emlékeztető olyan típusú, ami információkat és/vagy utasításokat tartalmaz az orvos, a gyógyszerész vagy



a beteg számára, például a tabletták vagy a kapszulák mellett elhelyezett számok formájában, amelyek a kezelés azon napjainak felelnek meg, amikor az így jelzett tablettákat vagy kapszulákat be kell venni, vagy egy olyan kártya formájában, ami hasonló típusú információkat tartalmaz. Az ilyen emlékeztető egy másik példája egy naptár a kártyára nyomtatva, például amint itt következik: „Első hét, hétfő, kedd, ...” stb. ...”Második hét, hétfő, kedd, ...” stb. Az emlékeztető másfajta változatai nyilvánvalóak. A „napi adag” lehet egyetlen tablettá vagy kapszula vagy több tablettá vagy kapszula, amit egy adott napon be kell venni.

A kit egy másik specifikus megvalósítása egy adagoló, amelyet a napi dózisek egyenkénti adagolására terveztek. Előnyös, ha az adagolót ellátjuk egy emlékeztetővel, és így méginkább elősegítjük a terápiás terv betartását. Ilyen emlékeztető lehet például egy mechanikus számláló, amely jelzi a már kiadott napi adagokat. Egy másfajta emlékeztető lehet például egy telepes táplálású mikro-csipes tároló egy folyadékkristályos kijelzővel vagy hangjelzővel, amely kijelzi például az utolsó napi adag bevitelének dátumát, és/vagy emlékeztet arra, hogy mikor kell bevenni a következő adagot.

Jelezzük, hogy egy ösztrogén agonista/antagonista kombinációban is alkalmazható más különböző ösztrogén agonistákkal/antagonistákkal az urogenitális egészségi állapot megőrzésére vagy javítására. Ezenfelül az ösztrogén agonisták/antagonisták ösztrogénnel kombinálva is alkalmazhatók. Az ösztrogén agonisták/antagonisták egy vagy több járulékos vegyülettel kombinációban is alkalmazhatók, amelyek terápiásan jól használhatók az urogenitális egészségi állapot javítására vagy megőrzésére. Például az ösztrogén agonisták/antagonisták kombinációban



alkalmazhatók olyan vegyületekkel is, amelyeket a húgyhólyag inkontinencia, a végbél inkontinencia, a hüvelyi fertőzések, a húgyuti fertőzések, a hüvelyszárazság, a hüvelyviszketés vagy a medencefenék képleteinek kezelésére használnak, utóbbiba beleértve a hüvelyelőesést is. Ilyen járulékos vegyületek, amelyek kombinációban használhatók az ösztrogén agonistákkal/ antagonistákkal, például a Detrol® és a gombaellenes és az antibakteriális termékek.

Ezenfelül az ösztrogén agonista/antagonista alkalmazható olyan hatóanyagokkal kombinálva is, amelyek a húgyutak és/vagy a hüvely savanyítására (azaz a pH csökkentésére) használhatók. Ilyen hatóanyag például a kálium-dihidrogén-foszfát és a nátrium-dihidrogén-foszfát.

Egy ösztrogén agonista/antagonista kombinációban alkalmazható egy cGMP szintet emelő hatóanyaggal is az itt részletezett állapotok kezelésére.

Előnyös cGMP-szint emelő vegyületek a cGMP foszfodiészteráz (PDE) inhibitorok. Azok a cGMP PDE inhibitorok, amelyek szelektívebbek a cGMP PDE-okra, mint a ciklikus adenzin3',5'-monofoszfát-diészterázokra (cAMP PDE-ok), és amelyek szelektív inhibitorai a cGMP PDE_v izoenzimnek, különösen előnyösek. Ilyen különösen előnyös cGMP PDE inhibitorokat ismertet az US 5,250,534; az US 5,346,901 és az US 5,272,147 számú szabadalmi bejelentés, és a WO 94/28902 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés.

Előnyös cGMP PDE_v inhibitorok a (VII) általános képlet szerinti vegyületek:

amely általános képletben:

R¹C jelentése H, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos perfluoralkil- vagy 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport;



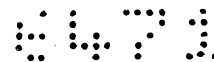
R₂C jelentése H, kivánt esetben 3-6 cikloalkilcsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport; 1-3 szénatomos perfluoralkil-; vagy 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport;

R₃C jelentése kivánt esetben 3-6 cikloalkilcsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport; 1-6 szénatomos prefluoralkil-; 3-5 szénatomos cikloalkil-; 3-6 szénatomos alkenil-; vagy 3-6 szénatomos alkinilcsoport;

R₄C jelentése ,kivánt esetben, OH, CN csoporttal, NR₅CR₆C, CONR₅CR₆C vagy CO₂R₇C általános képletű csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport; kivánt esetben CN csoporttal, CO₂R₇C vagy CONR₅CR₆C általános képletű csoportokkal szubsztituált 2-4 szénatomos alkenilcsoport; kivánt esetben NR₅CR₆C általános képletű csoporttal szubsztituált 2-4 szénatomos alkanoilcsoport; kivánt esetben NR₅CR₆C általános képletű csoporttal szubsztituált (hidroxi) 2-4 szénatomos alkilcsoport; kivánt esetben OH csoporttal, NR₅CR₆C, CONR₅CR₆C, CO₂R₇C általános képletű csoporttal szubsztituált (2-3 szénatomos alkoxi)1-2 szénatomos alkilcsoport; halogénatom; NR₅CR₆C; NHSO₂NR₅CR₆C; NHSO₂R₈C ; SO₂NR₉CR₁₀C ; kivánt esetben metil csoporttal szubsztituált fenil-, piridil-, pirimidinil-, imidazolil-, oxazolil-, tiazolil-, tienil- vagy triazolilcsoport;

R₅C ésR₅C jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, kivánt esetben metil- vagy OH csoporttal szubsztituált pirrolidinil-, piperidino-, morfolino-, imidazolil vagy 4-N(R₁₁C)-piperazinil általános képletű csoportot képeznek;

R₇C jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;



R8C jelentése kivánt esetben NR5CR6C általános képletű csoporttal szubsztituált 1-3 szénatomos alkilcsoport;

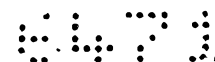
R9C és R10C jelentése azzal a nitrogénatommal együtt, amelyikhez kapcsolódnak egy, kivánt esetben 1-4 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, NR13CR14C vagy CONR13CR14C általános képletű csoporttal szubsztituált pirrolidinil-, piperidino-, morfolinocsoport vagy egy 4-N (R12C)-piperazinil általános képletű csoport;

R11C jelentése egy H; kivánt esetben fenillel szubsztituált 1-3 szénatomos alkil-; hidroxil(1-3 szénatomos)alkil- vagy 1-4 szénatomos alkanoilcsoport;

R12C jelentése egy H; 1-6 szénatomos alkil-; (1-3 szénatomos alkoxi) 2-6 szénatomos alkil-, (hidroxil)2-6 szénatomos alkil-; (R13CR14CN) 2-6 szénatomos alkil-; (R13CR14CNO) 1-6 szénatomos alkilcsoport; CONR13CR14C; CSNR13CR14C; vagy C(NH)NR13CR14C általános képletű csoport; és

R13C és R14C jelentése egymástól függetlenül H; 1-4 szénatomos alkil-; (1-3 szénatomos alkoxi) 2-4 szénatomos alkil-; vagy (hidroxil) 2-4 szénatomos alkilcsoport; és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sója.

Egy előnyös cGMP PDE_v inhibitor az 1-[[3-(6,7-dihidro-1-
1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxi-
-fenil]szulfonil]-4-metilpiperazin (szildenafil), amelynek szerkezeti képletét a (VIII) képlet mutatja be:
továbbá ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója; a (IX) képlet szerinti vegyület:
valamint ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója; és a (X) képlet szerinti 3-etil-5-{5-[(4-etilpiperazino) szulfonil]-2-(2-



-metoxietoxi)pirid-3-il}-2-(2-piridilmetil)-6,7-dihidro-2H-
-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on:

A (IX) képlet szerinti vegyületet például az US 5,272,147 és az US 5,426,107 számú szabadalmi bejelentések ismertetik.

A szildenafil jelen találmány szempontjából előnyös, gyógyszerészetileg elfogadható sója a citrát só, és az előnyös adagolási tartomány körülbelül 1 mg-100 mg.

További előnyös cGMP PDE_v inhibitort ismertet a WO 95/19978 számú szabadalmi bejelentés, amelynek szerkezeti képletét a (XI) általános képlet mutatja be:

továbbá ennek sói és szolvátjai, amely általános képletben:

R⁰D jelentése hidrogén-, halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R¹D jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, halo(1-6 szénatomos)alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil(1-3 szénatomos) alkil-, aril(1-3 szénatomos) alkil- vagy hetaroaril (1-3 szénatomos) alkilcsoport;

R²D jelentése egy, kívánt esetben szubsztituált, monociklusos aromás gyűrű, ami benzol, tiofén, furán vagy piridin lehet, vagy egy, kívánt esetben szubsztituált, biciklusos gyűrűrendszer ((h) általános képletű csoport), amelyik a molekula többi részéhez a benzolgyűrű egyik szénatomján át kapcsolódik, és amelyikben a kapcsolódó gyűrű (A) 5 vagy 6 tagú, amelyik egyaránt lehet telített, telítetlen, vagy részben telítetlen, szénatomokat tartalmaz, és, kívánt esetben, 1 vagy 2 heteroatomot: oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot; továbbá R³D jelentése hidrogénatom, vagy 1-



3 szénatomos alkilcsoport, vagy az R1D és az R3D együttesen alkot egy 3- vagy 4 tagú alkil- vagy alkenilgyűrűt.

Előnyösek még a (X1a) általános képlet szerinti vegyületek is (ezeket is a WO 95/19978 számú szabadalmi bejelentés ismerteti):

továbbá ennek sói és szolvátjai, amely általános képletben:

R0D jelentése hidrogén-, halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

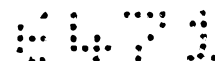
R1D jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, halo(1-6 szénatomos)alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil(1-3 szénatomos) alkil-, aril(1-3 szénatomos) alkil- vagy hetaroaril (1-3 szénatomos) alkilcsoport; és

R2D jelentése egy, kívánt esetben szubsztituált, monociklusos aromás gyűrű, ami benzol, tiofén, furán vagy piridin lehet, vagy egy, kívánt esetben szubsztituált, biciklusos gyűrűrendszer (egy (h) általános képletű csoport), amelyik a molekula többi részéhez a benzolgyűrű egyik szénatomján át kapcsolódik, és amelyikben a kapcsolódó gyűrű (A) 5 vagy 6 tagú, amelyik egyaránt lehet telített, telítetlen, vagy részben telítetlen, szénatomokat tartalmaz, és kívánt esetben 1 vagy 2 heteroatomot: oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot.

Jelen találmány cGMP szintet emelő vegyületei a fentebb ismertetett vegyületek előanyagai, geometriai izomerjei, sztereoizomerjei, hidrátjai, tautomerjei és sói.

Alkalmas cGMP PDE inhibitorok azok is, amelyeket a következő US szabadalmi bejelentésekben ismertetnek:

5-szubsztituált pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on, amelyet az US 4,666,908 számú szabadalmi bejelentés ismertet;



grizeolsav származék, amelyet az US 4,634,706, US 4,783,532, US 5,498,819, US 5,532,369, US 5,556,975 és US 5,616,600 számú szabadalmi bejelentések bármelyike ismertet;

2-fenilpurinon származék, amelyet az US 4,885,301 számú szabadalmi bejelentés ismertet;

fenilpiridon származék, amelyet az US 5,254,571 számú szabadalmi bejelentés ismertet;

fúzionált pirimidin származék, amelyet az US 5,047,404 számú szabadalmi bejelentés ismertet;

kondenzált pirimidin származék, amelyet az US 5,075,310 számú szabadalmi bejelentés ismertet;

pirimidopirimidin származék, amelyet az US 5,162,316 számú szabadalmi bejelentés ismeret;

purin vegyület, amelyet az US 5,073,559 számú szabadalmi bejelentés ismertet;

kvinazolin származék, amelyet az US 5,147,875 számú szabadalmi bejelentés ismertet;

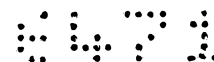
fenilpirimidon származék, amelyet az US 5,118,686 számú szabadalmi bejelentés ismertet;

imidazokvinoxalinon származék vagy annak aza-analógja, amelyet az US 5,055,465 és US 5,166,344 számú szabadalmi bejelentés ismertet;

fenilpirimidon származék, amelyet az US 5,290,933 számú szabadalmi bejelentés ismertet;

4-aminokvinazolin származék, amelyet az US 5,436,233 vagy US 5,439,895 számú szabadalmi bejelentés ismertet;

4,5-dihidro-4-oxo-pirrolo[1,2-a]kvinoxalin származék, amelyet az US 5,405,847 számú szabadalmi bejelentés ismertet;



policiklusos guanin származék, amelyet az US 5,393,755 számú szabadalmi bejelentés ismertet;

nitogén heterociklusos vegyület, amelyet az US 5,576,322 számú szabadalmi bejelentés ismertet;

kvinazolin származék, amelyet az US 4,060,615 számú szabadalmi bejelentés ismertet;

6-heterociklil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-on, amelyet az US 5,294,612 számú szabadalmi bejelentés ismertet;

és

4-aminokvinazolin származék, amelyet az US 5,436,233 számú szabadalmi bejelentés ismertet;

Másutt is található cGMP PDE inhibitorok ismertetése: EP 0428268; EP 0442204; WO 94/19351; JP 5-222000; European Journal of Pharmacology, 251, (1994), 1.; WO 94/22855;

pirazolopirimidin származék, amelyet az EP 0636626 számú európai szabadalmi bejelentés ismertet;

4-aminopirimidin származék, amelyet az EP 0640599 számú európai szabadalmi bejelentés ismertet;

imidazokvinazolin származék, amelyet a WO 95/06648 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés ismertet;

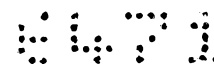
antranilsav származék, amelyet a WO 95/18097 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés ismertet;

tetraciklusos származék, amelyet a WO 95/19978 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés ismertet;

imidazokvinazolin származék, amelyet az EP 0668280 számú európai szabadalmi bejelentés ismertet; és

kvinazolin vegyület, amelyet az EP 0669324 számú európai szabadalmi bejelentés ismertet.

Egy vegyület cGMP PDE inhibitor tulajdonsága a szakterületen ismert standard eljárásokkal határozható meg,

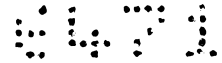


például amint azt az US 5,250,534 számú szabadalmi bejelentésben ismertetik. Előnyösek azok a vegyületek, amelyek a cGMP PDE szelektív inhibitorai a cAMP PDE-hoz képest, és az ilyen vegyületek meghatározására is található kitanítás az US 5,250,534 számú szabadalmi bejelentésben. Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyek szelektíven gátolják a PDE_v izoenzimet, amint azt a WO 94/2892 számú szabadalmi bejelentésben ismertetik.

Ezenfelül az ösztrogén agonista/antagonista antibiotikumokkal, mint az azitromicin és/vagy gombaellenes szerekkel, mint a flukonazol és a vorikonazol kombinációban is alkalmazható. Az ilyen kombinációk különösen előnyösek a hüvelyi vagy a húgyuti bakteriális vagy gombás fertőzések kezelésére.

Azok a járulékos vegyületek, amelyek az ösztrogén agonistával/antagonistával együtt adagolhatók, azonos vagy különböző adagolási formában adhatók. Hasonlóképpen a járulékos vegyületek az ösztrogén agonista/antagonista vegyülettel egyidejűleg vagy eltérő időben adagolhatók. Az adagolás formájának és idejének minden kombinációját tervbe vettük.

Megjegyezzük azt is, hogy az ösztrogén agonista/antagonista helyi használatra alkalmas adagolási formában is adható, mint amilyen a tapasz, amit a bőrre helyezünk, vagy a kenőcs, amit a bőrre kenünk. Az ilyen adagolási formák használhatók más vegyületek adására is, amelyek az ösztrogén agonistával/antagonistával kombinációban használhatók. Egy megvalósításban az ösztrogén agonista/antagonista kombinációban adagolható egy vagy több járulékos vegyülettel. Egy másik megvalósításban a járulékos vegyületet helyi adagolási formában alkalmazzuk,

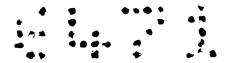


az ösztrogén agonista/antagonista vegyületet pedig másfajta adagolási formában adjuk, mint amilyen a tablettá.

A hüvely egészségi állapotának meghatározására szolgáló eljárások magukban foglalják a hüvely egészségi állapotára jellemző tünetek felmérését, valamint a fizikális vizsgálatot, amivel megállapíthatók a hüvely egészségi állapotának élettani jellemzői. Az eljárások magukban foglalhatják a hüvelyi és/vagy a húgyuti fertőzések előfordulási gyakoriságának és /vagy a húgyhólyag inkontinencia előfordulási gyakoriságának meghatározását is. A kóros hüvelyi tünetek és az alany által érzékelt hüvelyi egészségi állapot felmérését magának az alannak kell elvégeznie.

A nőgyógyászati vizsgálat során végzett mérések magukban foglalják a hüvelyi pH mérését és a hüvelyi sejtek érési indexének meghatározását. A hüvelyi pH mérését mindig elsőként végezzük el a vizsgálat során, és mindig előbb, mint a hüvelyi sejtek érési indexének meghatározását vagy a PAP kenet levételét. Ha a vizsgálat kezdetekor jelentős mennyiségű síkosító anyagra van szükség a spekulum bevezetéséhez, akkor a pH-t megmérhetjük a spekulum bevezetése előtt.

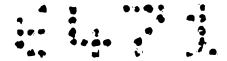
A hüvelyi pH mérést egyszerhasználatos, eldobható pH érzékelővel végezhetjük, mint amilyen a pHem-Alert™ pH érzékelő (Imagyn Medical Technologies, Inc., Costa Mesa, CA). A pH érzékelőt kivesszük a csomagolásból, behelyezzük a hüvely külső 1/3 részébe, és körülbelül 2 másodpercre hozzányomjuk az oldalsó falhoz, hogy a papír megnedvesedjék. Kerülni kell az érintkezést a pH érzékelő és a vér vagy a méhnyaki nyák között, mivel ezen anyagok pH-ja általában közömbös. Ezután a pH érzékelőt kivesszük, és



azonnal összehasonlítjuk a pH érzékelőhöz tartozó színes pH táblázattal, és meghatározzuk a hüvely pH-ját.

A hüvelyi sejtek érési indexét a hüvelyi sejtek szaporodásának és érésének foka jellemzi. Az eredményeket a parabazális, az intermediális és a szuperficiális sejtek százalékos megoszlásaként adják meg, és a szakterületen ismert eljárásokkal határozzák meg. A hüvelyi sejtek érési indexének meghatározásához szükséges kenetet a PAP kenet előtt kell levenni. Az érési index meghatározásához szükséges minta levételéhez egy kereskedelmi forgalomban kapható, citológiai mintavételre alkalmas kit használható (PAP Pak™, Medical Packaging Corp., Camarillo, CA). Általában egy lekerekített végű spatula használható erre a célra, amivel a hüvely középső harmadának oldalfaláról enyhe nyomással kaparékot veszünk, és azt mikroszkópos tárgylemezre kenjük. A mintát nem szabad a méhnyakról vagy a hüvely más területéről venni. A mintát ép területről kell venni, amelyen nincs gyulladás, fertőzés, fekélyesedés, sejttörmelék vagy más szennyező anyag. A készítményt a tárgylemezre öntött standard citológiai fixálószerrel azonnal fixálni kell. A fixálószer lehet egy standard fixálószer citológiai mintákhoz, mint amilyent a PAP Pak™ mintavételi kit tartalmaz. Amikor a fixálószer megszáradt, a mintát mikroszkóp alatt kiértékeljük, és meghatározzuk az érési indexet.

A páciens a saját hüvelyi egészségi állapotának felmérését egy, a hüvelyi egészségi állapot szubjektív felmérésére szolgáló kérdőív segítségével végzi. A kérdőív kitöltése jellemzően bizalmasan történik, és az eredményeket bizalmasan kezeljük. A kérdőívhez tartozhat egy boríték, amely speciális kóddal van ellátva azért, hogy később



azonosítani lehessen, hogy a páciens milyen kezelésben részesült. Az 1. táblázaton példaként bemutatunk kérdéseket és a kérdések értékelését. Az alap-kérdőív kitöltését követően a kérdőíveken szerepelhet egy járulékos kérdés, amely így hangozhat: „Érez bármilyen pozitív vagy negatív hüvelyi változást, amióta szedi a gyógyszert?” Ehhez a kérdéshez csatlakozhat egy többpontos értékelési skála, amely a következőket tartalmazhatja: „jelentős pozitív változások”, „közepes pozitív változások”, „enyhe pozitív változások”, „nincs változás”, „enyhe negatív változások”, „közepes negatív változások”, „jelentős negatív változások”.



1. táblázat: A hüvelyi egészségi állapot szubjektív felmérésére szolgáló kérdőív kérdései

	Kérdés	Válaszok vagy a skála száma
1	Hány gyermeke született	természetes szüléssel? császármetszéssel?
2	Hányszor volt hüvelyi fertőzése az utóbbi 6 hónapban?	
3	Hányszor volt húgyuti fertőzése az utóbbi 6 hónapban?	
4	Ha van egyáltalán, milyen súlyos a húgyhólyag inkontinenciája?	a) Nincs elcsorgás (sohasem visel védőbetétet)? b) Enyhe elcsorgás (nem szükséges védőbetét)? c) Közepes elcsorgás (alkalmanként visel védőbetétet)? d) Közepesen súlyos elcsorgás (rendszeresen visel védőbetétet)? e) Súlyos elcsorgás (naponta több, mint kétszer kell védőbetétet cserélnie)?
5	Ha egyáltalán van valamilyen mértékű húgyhólyag inkontinenciája, mikor érzékeli?	a) Amikor nevet, köhög, erőlködik vagy fizikai munkát végez? b) Szabályozhatatlan elcsorgás, amit erős inger vagy vizelési szükség érzése előz meg? c) Az elcsorgás bármely kézzelfogható ok nélkül történik?
6	Melyik az a szám, amelyik a legjobban kifejezi a hüvelyszárazsága fokát?	1-től 7-ig terjedő skála, ahol 1 azt jelenti, hogy nincs hüvelyszárazság, 7 pedig azt, hogy a hüvelyszárazság extrém mértékű.
7	Melyik az a szám, amelyik a legjobban kifejezi a hüvelyviszketése vagy irritációja fokát?	1-től 7-ig terjedő skála, ahol 1 azt jelenti, hogy nincs hüvelyviszketés vagy irritáció, 7 pedig azt, hogy a hüvelyviszketés vagy irritáció extrém mértékű.
8	Használ bármilyen terméket a hüvelyszárazság, irritáció vagy viszketés kezelésére?	
9	Milyen az általános hüvelyi egészségi állapota?	Nincs probléma. Enyhe problémák. Közepes mértékű problémák. Közepesen súlyos problémák. Súlyos problémák.
10	Milyen gyakoriságú a szexuális aktivitása (bármely típusú)?	a) Nincs. b) Ritka (kevesebb, mint 1-szer havonta). c) Nem gyakori (1-3-szor havonta). d) Rendszeres (1-3-szor hetente). e) Gyakori (több, mint 3-szor hetente).
11	Milyen a szexuális aktivitással kapcsolatos orgazmus gyakorisága (bármely módon)?	a) Nincs. b) Ritka (kevesebb, mint 1-szer havonta). c) Nem gyakori (1-3-szor havonta). d) Rendszeres (1-3-szor hetente). e) Gyakori (több, mint 3-szor hetente).
12	Történt bármi az Ön személyes életében, ami csökkentette érdeklődését a szexuális aktivitás iránt?	(például az egészségi állapotának megváltozása vagy a kapcsolatainak megváltozása stb)

Ha a hüvelyi egészségi állapot jelen felmérési eljárásait alkalmazzuk a hatóanyagok vagy más terápiás eljárások hatékonyságának értékelésére, akkor elvégezzük a hüvelyi egészségi állapot felmérését a kezelés kezdetén. A kezelés alatt egy vagy több alkalommal, vagy a kezelés végén járulékos felmérést végzünk, mint például 6 hónaponként a gyógyszervizsgálat időtartama alatt.

Jelen találmány fontos jellemzője a medencei szervek előesésének és a medencefenék kóros működésének standardizált felmérése. Jelen eljárás használhatja azt a standardizált terminológiai rendszert és besorolást, ami Baden, W. and Walter, T., *Surgical Repair of Vaginal Defects*, Philadelphia, JB. Linnincott, 1992. című könyvében, valamint Bump, R. C. et al., *The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction*, *A. J. Obstet. Gynecol.*, 175: 10-17., 1996. című közleményében található.

A vizsgálati körülményeket standardizálni kell, hogy a megfigyelési időtartam alatt, ami 6 hónap és 2 év közötti tartományban bármilyen hosszú, vagy esetleg még hosszabb is lehet, pontos méréseket lehessen készíteni. Fontos ezért, hogy bizonyos vizsgálati körülmények állandóak legyenek a teljes időtartam alatt, úgymint: (i) a páciens testhelyzete a vizsgálat alatt; (ii) a vizsgálóasztal vagy szék típusa; (iii) a spekulum vagy a retraktor típusa; (iv) az erőlködés típusa (Valsalva manőver vagy köhögés); (v) a húgyhólyag teltségi állapota (vizelés a vizsgálat előtt); és (vi) a végbél tartalma (van-e széklet a végbélben a végbélvizsgálatkor?).

A hüvelyelőesés mértékét 0-4 fokozatú skálán állapítjuk meg a következő típusú előesési formáknak megfelelően:



elülső fali uretrokele; elülső fali cystokele; felső fali méh-előesés; hátsó fali enterokele; és hátsó fali rectokele. Az összes előesési formához hozzárendelünk egy, a 2. táblázatban meghatározott fokozatot.

2. táblázat: Az előesés fokozata szerinti állapotok

0.fokoza t	A hüvely középső tengelyében az elülső és a hátsó fal normális helyzetben, és a méhnyak vagy a hüvelyi mandzsetta az ülőtövis (spina ischiadica) felett. Meghatározás szerint a legmagasabb pont -3 cm-rel a szűzhártya (hymen) felett.
1.fokoza t	Ha az előesés átlépi a megfelelő küszöböt, és félútig leszáll a szűzhártyához viszonyítva.
2.fokoza t	Leszállás a szűzhártyáig.
3.fokoza t	Leszállás 2 cm-rel a szűzhártya alá.
4.fokoza t	Maximális lehetséges leszállás minden helyen. Teljes kifordulás körülbelül 5 cm-rel a szűzhártya alá.

A medencei szervek helyzetének vagy előesésének mennyiségi meghatározásánál a következő feltételeket kell figyelembe venni: (i) az előesést egy állandó referencia-ponthoz viszonyítva kell értékelni; (ii) a méhnyak vagy a hüvelyi mandzsetta előesésének referencia-pontjai az ülőtövis (spina ischiadica); (iii) a hüvely középvonali tengelye szolgál az elülső vagy a hátsó fal előesésének határjelzőjeként; és (iv) a szűzhártya a határjelző bármely olyan előesés esetén, amelyik meghaladja az ülőtöviset



vagy a hüvely középvonali tengelyét. Az előesés megjelenítésének eljárása a következő:

(1) Ha felmerül az enterokele gyanúja, vagy a fokozata bizonytalan, akkor a vizsgálatot álló páciensen kell elvégezni.

(2) A spekulum hátsó lemezét vagy egy ujjunkat behelyezzük a hüvely csúcsába, a gátat lenyomjuk, megkérjük a páciens, hogy erőlködjék, és lassan visszahúzzuk az eszközt vagy az ujjunkat, hogy az előesést és annak fokozatát megfigyeljük.

(3) A spekulum előrefelé mozdításával megismételjük az eljárást, hogy az enterokele vagy rectokele fokozatát megállapítsuk, ha a fenti, (2) pont szerinti eljárással nem sikerült az enterokele vagy rectokele megfelelő megjelenítése.

Végül centiméterrel méréseket végzünk a külső urogenitális szerveken. Amint a medencei előesés hajlama növekszik, úgy növekszik a genitális résznek a gát-testhez viszonyított aránya, amit a következőképpen mérhetünk:

genitális rész: a hüvelybemenet közepe és a szűzhártya hátsó középvonala közötti távolság;

gát-test: a genitális rész hátsó széle és a végbélnyílás középpontja közötti távolság.

A medencei szervek előesésének és a medencefenék kóros működésének vizsgálata során objektív mérések is végezhetők a páciens hüvelyi egészségi állapotának felmérésére. Ilyen mérés lehet a vér ösztrogén és tesztoszteron szintjének, a hüvelyi pH-nak és a hüvelyi sejtek érési indexének mérése.

A belső hüvelyi egészségi állapot felmérése egy folyamatos skála alkalmazásával történhet a következő



vezérfonal mentén: a vizsgáló kap egy 3-20 cm hosszúságú, előnyösen 6-15 cm hosszúságú és legelőnyösebben 10 cm hosszúságú előnyomtatott vonalat. A vonal tengelymenti beosztása megfelel a belső hüvelyi egészségi állapot fokának. Például egy 10 cm hosszú vízszintes vonalon a vonal egyik vége (I) számmal jelölhető, a középpontja (II) számmal jelölt, és az (I) számmal jelölt végével szemben lévő vége (III) számmal van jelölve. Az I-III számok a következő állapotoknak felelnek meg:

(I) nincsenek redők, nem nyújtható, törékeny és érintésre vérzik, a nyálkahártya nagyon halvány, nagyon száraz, nagyon szűk, keskeny hüvelycsúcs;

(II) kevés redő, enyhén nyújtható, a nyálkahártya halvány színű (nem rózsaszínű), kismértékű nedvesség, kissé szűkült, a hüvelycsúcs kissé keskenyebb;

(III) normális redők, jó nyújthatóság, rózsaszínű, erőteljes nyálkahártya, jó hüvelyi nedvesedés és normális hüvelycsúcs jó mélységgel.

A vizsgáló utasítást kap arra, hogy oda helyezzen el egy jelzést a hüvelyi egészségi állapot folyamatosságát képviselő, I-III számmal ellátott vonalon, ahol az a legjobban megfelel a belső értékelésnek.

A belső értékelésen túlmenően külső értékelés is végezhető, amely leírja például a fanszörzet minőségét (azaz nagyon gyér, gyér, közepes, normális, erőteljes) és a szeméremajkak állapotát (azaz teljes vastagság, enyhe vulváris visszafejlődés, közepes vulváris visszafejlődés (atrófiás szeméremajkak) vagy a szeméremajkak elsímulása (súlyos atrófia).

A hüvelyvizsgálatból és a fenti tesztekkel kapott adatokat azok teljességében a páciens hüvelyi egészségi



állapotának felmérésére használjuk. Az eljárások használhatók arra, hogy megállapítsuk, hogy egy vegyület, amit a páciensnek adagoltunk, befolyásolta-e a hüvelyi egészségi állapotot, vagy arra is, hogy segítsék a klinikust a hüvelyi egészségi állapot felmérésében a diagnózis megállapítása céljából. Jelen eljárások arra is használhatók, hogy a hüvelyi egészségi állapot időbeli változásait felmérjük.

Az ön-értékelő kérdőívek használata során érdekes módon azt találtuk, hogy azok a posztmenopauzában lévő nők, akik az ösztrogén agonista/antagonista (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirroli-din-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalén-2-ol D-tartarát sóját szedték, a szexuális érintkezés gyakoriságának megnövekedéséről és/vagy az orgazmusok számának megnövekedéséről és/vagy az orgazmusok intenzitásának megnövekedéséről számoltak be.

Az összes itt idézett referencia és szabadalmi bejelentés referenciaként beletartozik a jelen szabadalmi bejelentésbe.

Az alább következő példák jelen találmány specifikus megvalósításainak bemutatására szolgálnak, és semmiképpen nem szűkítik a specifikáció hatókörét, beleértve a szabadalmi igénypontokat is.

PÉLDÁK

1. példa: Az urogenitális egészségi állapot javítása vagy megőrzése

Az ösztrogén agonisták/antagonisták urogenitális egészségi állapot javítására vagy megőrzésére irányuló hatásait értékeltük posztmenopauzában lévő nők olyan csoportján, akik nem részesültek hormonpótló terápiában. Az ösztrogén agonista/antagonista hatékonyságát az urogenitális egészségi állapot javításában vagy megőrzésében



véletlenszerű, kettős-vak, placeboval ellenőrzött klinikai vizsgálatban mértük.

A pácienseket véletlenszerűen osztottuk be vagy a kezelt csoportba, vagy a placebo csoportba. A páciensek kezdésként kitöltöttek egy, a hüvelyi egészségi állapot szubjektív felmérésére alkalmas kérdőívet, mielőtt a placebo vagy az ösztrogén agonistát/antagonistát megkapták. Mind a hatóanyaggal, mind a placeboval történő kezelés 6 hónapig tartott. A 3. és a 6. hónapban minden páciens ismét kapott egy kérdőívet.

A páciensek saját hüvelyi egészségi állapotukat egy, a hüvelyi egészségi állapot szubjektív felmérésére alkalmas kérdőívvel végezték. A kérdőívet bizalmas körülmények között töltötték ki, és az eredményeket bizalmasan kezeltük. A kérdőívet speciális kóddal láttuk el, hogy később megállapíthassuk, hogy a páciens milyen kezelést kapott. Az 1. táblázaton példaként bemutatunk kérdéseket. Az alapkérdőív kitöltését követően a kérdőíveken szerepelhet egy járulékos kérdés, amely így hangozhat: „Érez bármilyen pozitív vagy negatív hüvelyi változást, amióta szedi a gyógyszert?” Ehhez a kérdéshez csatlakozhat egy többpontos értékelési skála, amely a következőket tartalmazhatja: „jelentős pozitív változások”, „közepes pozitív változások”, „enyhe pozitív változások”, „nincs változás”, „enyhe negatív változások”, „közepes negatív változások”, „jelentős negatív változások”.



1. táblázat: A hüvelyi egészségi állapot szubjektív felmérésére szolgáló kérdőív kérdései

	Kérdés	Válaszok vagy a skála száma
1	Hány gyermeke született	természetes szüléssel? császármetszéssel?
2	Hányszor volt hüvelyi fertőzése az utóbbi 6 hónapban?	
3	Hányszor volt húgyuti fertőzése az utóbbi 6 hónapban?	
4	Ha van egyáltalán, milyen súlyos a húgyhólyag inkontinenciája?	a) Nincs elcsorgás (sohasem visel védőbetétet)? b) Enyhe elcsorgás (nem szükséges védőbetét)? c) Közepes elcsorgás (alkalmanként visel védőbetétet)? d) Közepesen súlyos elcsorgás (rendszeresen visel védőbetétet)? e) Súlyos elcsorgás (naponta több, mint kétszer kell védőbetétet cserélnie)?
5	Ha egyáltalán van valamilyen mértékű húgyhólyag inkontinenciája, mikor érzékeli?	a) Amikor nevet, köhög, erőlködik vagy fizikai munkát végez? b) Szabályozhatatlan elcsorgás, amit erős inger vagy vizeletelési szükség érzése előz meg? c) Az elcsorgás bármely kézzelfogható ok nélkül történik?
6	Melyik az a szám, amelyik a legjobban kifejezi a hüvelyszárazsága fokát?	1-től 7-ig terjedő skála, ahol 1 azt jelenti, hogy nincs hüvelyszárazság, 7 pedig azt, hogy a hüvelyszárazság extrém mértékű.
7	Melyik az a szám, amelyik a legjobban kifejezi a hüvelyviszketése vagy irritációja fokát?	1-től 7-ig terjedő skála, ahol 1 azt jelenti, hogy nincs hüvelyviszketés vagy irritáció, 7 pedig azt, hogy a hüvelyviszketés vagy irritáció extrém mértékű.
8	Használ bármilyen terméket a hüvelyszárazság, irritáció vagy viszketés kezelésére?	
9	Milyen az általános hüvelyi egészségi állapota?	Nincs probléma. Enyhe problémák. Közepes mértékű problémák. Közepesen súlyos problémák. Súlyos problémák.
10	Milyen gyakoriságú a szexuális aktivitása (bármely típusú)?	a) Nincs. b) Ritka (kevesebb, mint 1-szer havonta). c) Nem gyakori (1-3-szor havonta). d) Rendszeres (1-3-szor hetente). e) Gyakori (több, mint 3-szor hetente).
11	Milyen a szexuális aktivitással kapcsolatos orgazmus gyakorisága (bármely módon)?	a) Nincs. b) Ritka (kevesebb, mint 1-szer havonta). c) Nem gyakori (1-3-szor havonta). d) Rendszeres (1-3-szor hetente). e) Gyakori (több, mint 3-szor hetente).
12	Történt bármi az Ön személyes életében, ami csökkentette érdeklődését a szexuális aktivitás iránt?	(például az egészségi állapotának megváltozása vagy a kapcsolatainak megváltozása stb)



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az urogenitális egészségi állapot javítására vagy megőrzésére; a hüvely pH-jának csökkentésére; a húgyutak fertőzéseinek kezelésére; a hüvelyszárazság kezelésére; a hüvelyviszketés kezelésére; a hüvely nemkívánatos görcseinek kezelésére; a vaginitisz kezelésére; a hüvely gombás és bakteriális fertőzésének kezelésére; a vulva atrofia kezelésére; a hüvely falának előesésével együtt kialakuló cystokele, urethrokele, rectokele vagy enterokele kezelésére; a vizelet vagy a széklet visszatartási zavar (húgyhólyag vagy végbél inkontinencia) kezelésére; a nemkívánatos gyakori vizelés vagy vizelési inger kezelésére; vagy az orgazmusok gyakoriságának vagy intenzitásának növelésére a nő páciensnél **azzal jellemezve**, hogy terápiásan hatékony mennyiségű ösztrogén agonistát/antagonistát adunk be az arra rászoruló páciensnek.

2. Az 1. szabadalmi igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a páciens egy posztmenopauzában lévő nő.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az eljárásban az ösztrogén agonista/antagonista az (I) általános képlet szerinti vegyület:

amely általános képletben:

A jelentése egy CH₂ csoport vagy egy NR általános képletű csoport;

B, D és E jelentése, egymástól függetlenül egy CH csoport vagy egy N atom;

Y jelentése:

a) fenilcsoport, amely, kivánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált;

b) naftilcsoport, amely, kivánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált;

c) 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, amely, kivánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-2 szubsztituenssel szubsztituált;

d) 3-8 szénatomos cikloalkenilcsoport, amely, kivánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-2 szubsztituenssel szubsztituált;

e) egy öt tagú heterociklus, amelyik 2-ig terjedő számú heteroatomot tartalmaz, amely $-O-$, $-NR^2-$ vagy $-S(O)_n-$ lehet, és amelyik, kivánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált;

f) egy hat tagú heterociklus, amelyik 2-ig terjedő számú heteroatomot tartalmaz, amely $-O-$, $-NR^2-$ vagy $-S(O)_n-$ lehet, és amelyik, kivánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált; vagy

g) egy biciklusos gyűrűrendszer, amelyik egy fenil gyűrűhöz kapcsolt öt- vagy hat tagú heterociklusos gyűrűből áll, amely heterociklusos gyűrű 2-ig terjedő számú heteroatomot tartalmaz, amely $-O-$, $-NR^2-$ vagy $-S(O)_n-$ lehet, és amelyik, kivánt esetben, egymástól függetlenül az R^4 általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált;

Z¹ jelentése:

- a) $-(\text{CH}_2)_p\text{W}(\text{CH}_2)_q-$;
- b) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{CR}^5\text{R}^6-$;
- c) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{W}(\text{CH}_2)_q-$;
- d) $-\text{OCHR}^2\text{CHR}^3-$; vagy
- e) $-\text{SCHR}^2\text{CHR}^3-$;

G jelentése:

- a) $-\text{NR}^7\text{R}^8$;
- b) (a) képletű csoport,
ahol n jelentése 0, 1 vagy 2; m jelentése 1, 2 vagy 3; Z² jelentése $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, vagy $-\text{CH}_2-$ csoport; kivánt esetben a szomszédos szénatomjainál fogva 1 vagy 2 fenil gyűrűhöz kapcsolódik és, kivánt esetben, a szénatomok egymástól függetlenül 1-3 szubsztituenssel szubsztituáltak és, kivánt esetben, a nitrogén atomok egymástól függetlenül az R⁴ általános képletű csoportba tartozó, kémiaailag alkalmas szubsztituenssel szubsztituáltak; vagy
- c) biciklusos amin, ami 5-12, híddal vagy kötéssel kapcsolt szénatomból áll, és amelyik, kivánt esetben egymástól függetlenül az R⁴ általános képletű csoportba tartozó 1-3 szubsztituenssel szubsztituált; vagy

Z¹ és G együttesen lehet (b) általános képletű csoport,

W jelentése:

- a) $-\text{CH}_2-$;
- b) $-\text{CH}=\text{CH}-$;
- c) $-\text{O}-$;
- d) $-\text{NR}^2-$;
- e) $-\text{S}(\text{O})_n-$;



- f)
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array};$$
- g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$;
- h) $-\text{CONR}^2-$;
- i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$;
- j) (c) általános képletű csoport; vagy
- k) $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

R jelentése hidrogénatom vagy egy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül:

- a) hidrogénatom; vagy
- b) 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése:

- a) hidrogénatom;
- b) halogénatom;
- c) 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- d) 1-4 szénatomos alkoxics csoport;
- e) 1-4 szénatomos aciloxics csoport;
- f) 1-4 szénatomos alkiltiocsoport;
- g) 1-4 szénatomos alkilszulfonilcsoport;
- h) 1-4 szénatomos alkilszulfonilcsoport;
- i) hidroxil(1-4 szénatomos)alkilcsoport;
- j) aril(1-4 szénatomos)alkilcsoport;
- k) $-\text{CO}_2\text{H}$;
- l) $-\text{CN}$;
- m) $-\text{CONHOR}$;
- n) $-\text{SO}_2\text{NHR}$;



- o) $-\text{NH}_2$;
- p) 1-4 szénatomos alkilaminocsoport;
- q) 1-4 szénatomos dialkilaminocsoport;
- r) $-\text{NHSO}_2\text{R}$;
- s) $-\text{NO}_2$;
- t) arilcsoport; vagy
- u) $-\text{OH}$;

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül 1-8 szénatomos alkilcsoport, vagy együttesen egy 3-10 szénatomos karbociklusos csoportot képeznek;

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül :

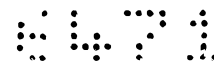
- a) fenil;
- b) 3-10 szénatomos, telített vagy telítetlen karbociklusos csoport;
- c) 3-10 atomos heterociklusos gyűrű 2-ig terjedő heteroatom számmal, amely $-\text{O}-$; $-\text{N}-$ és $-\text{S}-$ atom lehet;
- d) H;
- e) 1-6 szénatomos alkil; vagy
- f) R^5 -tel vagy R^6 -tal együtt képzett 3-8 atomos nitrogén tartalmú gyűrű;

R^7 és R^8 akár egyenes lánc, akár gyűrű formában egyaránt szubsztituálható 1-3 szubsztituenssel, amelyek egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, alkoxi-, hidroxil- és karboxicssoport lehetnek;

az R^7 és R^8 által képzett gyűrű, amely kívánt esetben kapcsolódhat egy fenil gyűrűhöz;

e értéke 0, 1 vagy 2 lehet;

m értéke 1, 2 vagy 3 lehet;



n értéke 0, 1 vagy 2 lehet;
p értéke 0, 1, 2 vagy 3 lehet;
q értéke 0, 1, 2 vagy 3 lehet;
vagy ezek optikai vagy geometriai izomerje; vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy előanyaga.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az eljárásban az ösztrogén agonista/antagonista az (IA) általános képlet szerinti vegyület:

amely általános képletben:

G jelentése (d), (e) vagy (f) képletű csoport,

R⁴ jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, fluor- vagy klóratom; és B és E egymástól függetlenül CH csoport vagy N atom lehet, vagy ezek optikai vagy geometriai izomerje; vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy előanyaga.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemzve**, hogy az ösztrogén agonista/antagonista a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalén-2-ol vagy ennek optikai vagy geometriai izomerje; egy gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy előanyaga.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az ösztrogén agonista/antagonista D-tartarát só.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az eljárásban az ösztrogén agonista/antagonista tamoxifen,



4-hidroxitamoxifen, raloxifen, droloxifen, toremifen, centkroman, idoxifen, 6-(4-hidroxifenil-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-naftalén-2-ol, {4-[2-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi]-fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-benzo[b]tofén-3-il]metanon, GW5638, GW7604; és ezek optikai vagy geometriai izomerje; és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sója,

N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója és előanyaga, vagy az (V) vagy (VI) általános képletű vegyület lehet.

amely általános képletekben:

R_{1B} jelentése H, OH, -O-C(O)-C₁-C₁₂ alkilcsoport (egyenes- vagy elágazó láncú), -O-C₁-C₁₂ alkilcsoport (egyenes- vagy elágazó láncú vagy gyűrűs), vagy halogénatom, vagy 1-4 szénatomos halogénezett éter;

R_{2B}, R_{3B}, R_{4B}, R_{5B} és R_{6B} jelentése egymástól függetlenül H, OH, -O-C(O)-C₁-C₁₂ alkilcsoport (egyenes- vagy elágazó láncú), -O-C₁-C₁₂ alkilcsoport (egyenes- vagy elágazó láncú vagy gyűrűs), halogénatom, 1-4 szénatomos halogénezett éter, ciano-, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport (egyenes- vagy elágazó láncú), vagy trifluormetilcsoport;

X_A jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, ciano-, nitro-, trifluormetilcsoport és halogénatom;

s értéke 2 vagy 3;

Y_A jelentése (g) általános képletű csoport,

amely általános képletben:

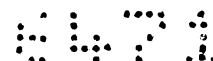
a) R_{7B} és R_{8B} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport, amely, kívánt esetben, CN csoporttal szubsztituált, 1-6 szénatomszámú alkilcsoport (egyenes- vagy elágazó láncú), 1-6 szénatomszámú alkoxics csoport (egyenes- vagy elágazó láncú), halogénatom, -OH, -CF₃ vagy -OCF₃; vagy



b) R_{7B} és R_{8B} öszekapcsolódik egy öt tagú telített heterociklussá, amelyik egy nitrogénatomot tartalmaz. A heterociklus, kívánt esetben, egymástól függetlenül 1-3 szubsztituenssel, amely lehet hidrogén, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalometil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalometoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos)alkil-, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(1-4 szénatomos alkil-), -N(1-4 szénatomos alkil-)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ vagy, kívánt esetben, 1-3 (1-4 szénatomos) alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, szubsztituált; vagy

c) R_{7B} és R_{8B} öszekapcsolódik egy hat tagú telített heterociklussá, amelyik egy nitrogénatomot tartalmaz. A heterociklus, kívánt esetben, egymástól függetlenül 1-3 szubsztituenssel, amely lehet hidrogén, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalometil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalometoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos)alkil-, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(1-4 szénatomos alkil-), -N(1-4 szénatomos alkil-)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ vagy, kívánt esetben, 1-3 (1-4 szénatomos) alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, szubsztituált; vagy

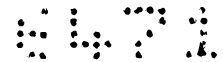
d) R_{7B} és R_{8B} öszekapcsolódik egy hét tagú telített heterociklussá, amelyik egy nitrogénatomot tartalmaz. A heterociklus, kívánt esetben, egymástól függetlenül 1-3 szubsztituenssel, amely lehet hidrogén, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalometil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalometoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos



alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos)alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil-})$, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil-})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$, $-\text{NO}_2$ vagy, kivánt esetben 1-3 (1-4 szénatomos) alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, szubsztituált; vagy

e) $\text{R}_{7\text{B}}$ és $\text{R}_{8\text{B}}$ öszekapcsolódik egy nyolc tagú telített heterociklussá, amelyik egy nitrogénatomot tartalmaz. A heterociklus kivánt esetben, egymástól függetlenül 1-3 szubsztituenssel, amely lehet hidrogén, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalometil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalometoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos)alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil-})$, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil-})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$, $-\text{NO}_2$ vagy, kivánt esetben 1-3 (1-4 szénatomos) alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, szubsztituált; vagy

f) $\text{R}_{7\text{B}}$ és $\text{R}_{8\text{B}}$ öszekapcsolódik egy két gyűrűs telített heterociklussá, amelyik 6-12, híddal vagy kötéssel kapcsolt szénatomból áll és egy nitrogénatomot tartalmaz. A heterociklus, kivánt esetben, egymástól függetlenül 1-3 szubsztituenssel, amely lehet hidrogén, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalometil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalometoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos)alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil-})$, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil-})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$, $-\text{NO}_2$ vagy, kivánt esetben, 1-3 (1-4 szénatomos) alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, szubsztituált; vagy ezek optikai



vagy geometriai izomerje; vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy előanyaga; vagy

az (Va) képlet szerinti TSE-424 vegyület:

vagy ennek optikai vagy geometriai izomerje; vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy előanyaga; vagy

a (III) képlet szerinti EM-652 - vagy a (IV) képlet szerinti EM-800 vegyület, vagy ezek optikai vagy geometriai izomerje; vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy előanyaga.

8. Eljárás a páciens hüvelyi egészségi állapotának felmérésére **azzal jellemezve**, hogy az eljárás tartalmaz:

- a) nőgyógyászati vizsgálatot;
- b) a hüvely pH-jának mérését;
- c) a hüvelyi sejtek érési indexének meghatározását;
- d) a hüvelyelöesés megállapítását;
- e) kérdőív átadását a páciensnek; és
- f) a plazma hormonszintek mérését,

ami által az a-f pontokban kapott adatok a maguk teljességében a páciens hüvelyi egészségi állapotának felmérését jelentik.

9. A 8. szabadalmi igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a nőgyógyászati vizsgálat magában foglalja a hüvely belső vizsgálatát, amelynek során a hüvely állapotát úgy jellemezzük, hogy az alábbi állapot-folytonosságon belül, amelynek két végpontja az I és III, középpontja a II, meghatározzuk a hüvely állapotát:

I. nincsenek redők, nem nyújtható, a nyálkahártya nagyon halvány, törékeny és érintésre vérzik, nincs hüvelyi mélység és nagyon száraz;

II. kevés redő, kismértékű nedvesség, a vizsgálatkor enyhe nyújtási kellemetlenség, halvány szín, csökkent hüvelyi hosszúság; vagy

III. normális, „ösztrogénezett” hüvely, redők, jó nyújthatóság, rózsaszínű, erőteljes nyálkahártya, jó hüvelyi nedvesedés és jó hüvelyi hosszúság.

10. A 9. szabadalmi igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a nőgyógyászati vizsgálat magában foglalja továbbá a fanszörzet mennyiségének és a vulva vastagságának felmérését is.

11. A 8. szabadalmi igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a plazma hormon szintek mérése magában foglalja az ösztradiol, a luteinizáló hormon, a follikulus stimuláló hormon, a tesztoszteron és az androszténdion szintek mérését.

12. A 8. szabadalmi igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a hüvelyelőesés mértékét a következő skálának megfelelően határozzuk meg:

0.fokoza t	A hüvely középső tengelyében az elülső és a hátsó fal normális helyzetben, és a méhnyaki vagy hüvelyi mandzsetta az ülőtövis (spina ischiadica) felett. Meghatározás szerint a legmagasabb pont -3 cm-rel a szűzhártya (hymen) felett.
1.fokoza t	Ha az előesés átlépi a megfelelő küszöbököt, és félútig leszáll a szűzhártyához viszonyítva.
2.fokoza t	Leszállás a szűzhártyáig.
3.fokoza t	Leszállás 2 cm-rel a szűzhártya alá.

4.fokoza t	Maximális lehetséges leszállás minden helyen. Teljes kifordulás körülbelül 5 cm-rel a szűzhártya alá.
---------------	--

13. A 8. szabadalmi igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a kérdőív a következő kérdéseket tartalmazza:

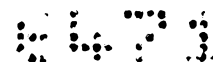
- a hüvelyi fertőzések száma;
- a húgyuti fertőzések száma;
- a vizelet elcsorgásának mennyisége;
- a hüvelyszárazság foka;
- a hüvelyviszketés foka;
- az általános hüvelyi egészségi állapot szubjektív felmérése a páciens által.

14. Eljárás a páciens hüvelyi egészségi állapotának értékelésére **azzal jellemezve**, hogy az a következőket foglalja magában:

a) nőgyógyászati vizsgálat, amely a hüvely belső vizsgálatát foglalja magában, amelynek során a hüvely állapotát úgy jellemezzük, hogy egy állapot-folytonosságon belül, amelynek két végpontja az I és III, középpontja a II, meghatározzuk a hüvely állapotát:

I. nincsenek redők, nem nyújtható, a nyálkahártya nagyon halvány, törékeny és érintésre vérzik, nincs hüvelyi mélység és nagyon száraz;

II. kevés redő, kismértékű nedvesség, a vizsgálatkor enyhe nyújtási kellemetlenség, halvány szín, csökkent hüvelyi hosszúság; vagy



III. normális, „ösztrogénezett” hüvely, redők, jó nyújthatóság, rózsaszínű, erőteljes nyálkahártya, jó hüvelyi nedvesedés és jó hüvelyi hosszúság, és a fanszörzet mennyiségének és a vulva vastagságának felmérése;

b) a hüvely pH-jának mérése;

c) a hüvelyi sejtek érési indexének meghatározása;

d) hüvelyelőesés meghatározása a következő skála használatával:

0.fokoza t	A hüvely középső tengelyében az elülső és a hátsó fal normális helyzetben, és a méhnyaki vagy hüvelyi mandzsetta az ülőtövis (spina ischiadica) felett. Meghatározás szerint a legmagasabb pont -3 cm-rel a szűzhártya (hymen) felett.
1.fokoza t	Ha az előesés átlépi a megfelelő küszöbököt, és félútig leszáll a szűzhártyához viszonyítva.
2.fokoza t	Leszállás a szűzhártyáig.
3.fokoza t	Leszállás 2 cm-rel a szűzhártya alá.
4.fokoza t	Maximális lehetséges leszállás minden helyen. Teljes kifordulás körülbelül 5 cm-rel a szűzhártya alá.

e) kérdőív átadása a páciensnek, amely a következő kérdéseket tartalmazza:

a hüvelyi fertőzések száma egy meghatározott időtartam alatt;



a húgyuti fertőzések száma egy meghatározott időtartam alatt;

a vizelet elcsepegésének mennyisége egy meghatározott időtartam alatt;

a hüvelyszárazság foka egy meghatározott időtartam alatt;

a hüvelyviszketés foka;

az általános hüvelyi egészségi állapot szubjektív felmérése a páciens által;

és

f) az ösztradiol, a luteinizáló hormon, a follikulus stimuláló hormon, a tesztoszteron és az androszténdion plazma szintjeinek mérése,

ami által az a-f pontokban kapott adatok a maguk teljességében a páciens hüvelyi egészségi állapotának felmérését jelentik.

A meghatalmazott:

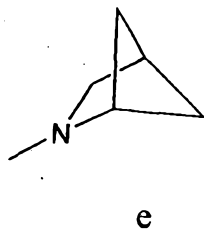
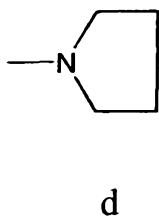
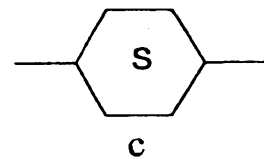
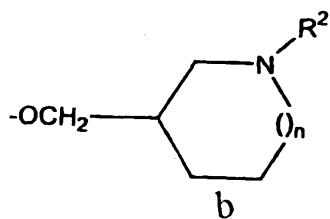
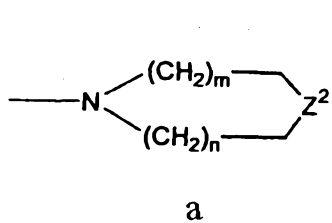
3 oldalalalal

2002.05.10

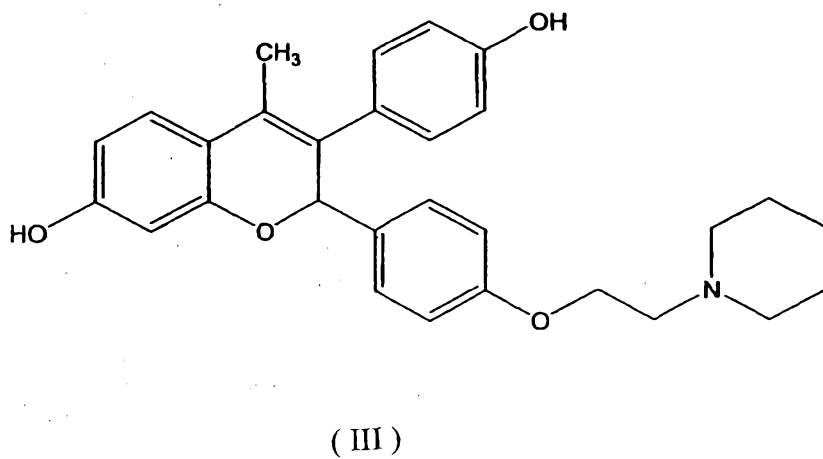
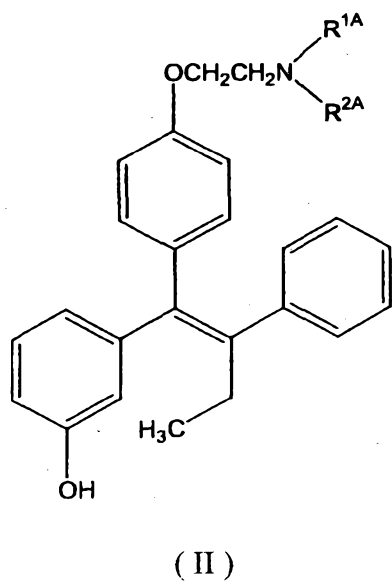
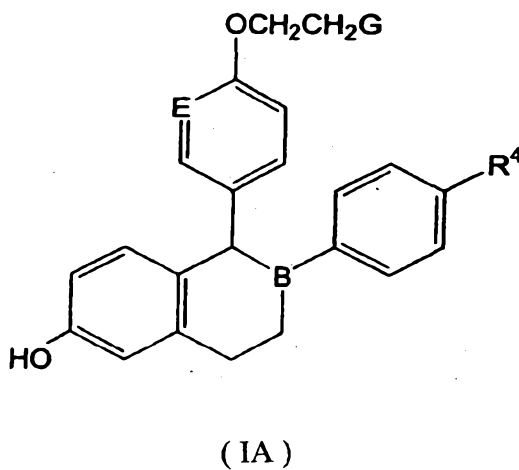
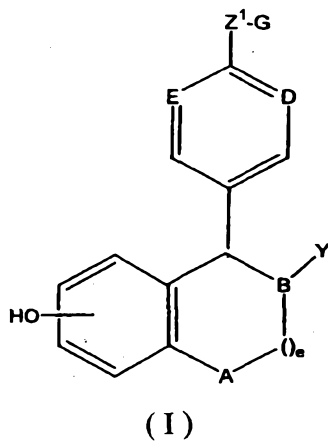
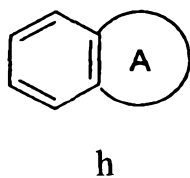
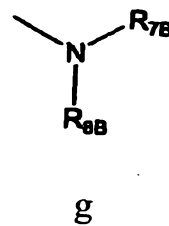
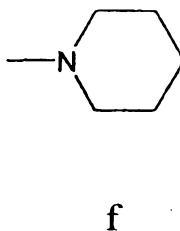
AK

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



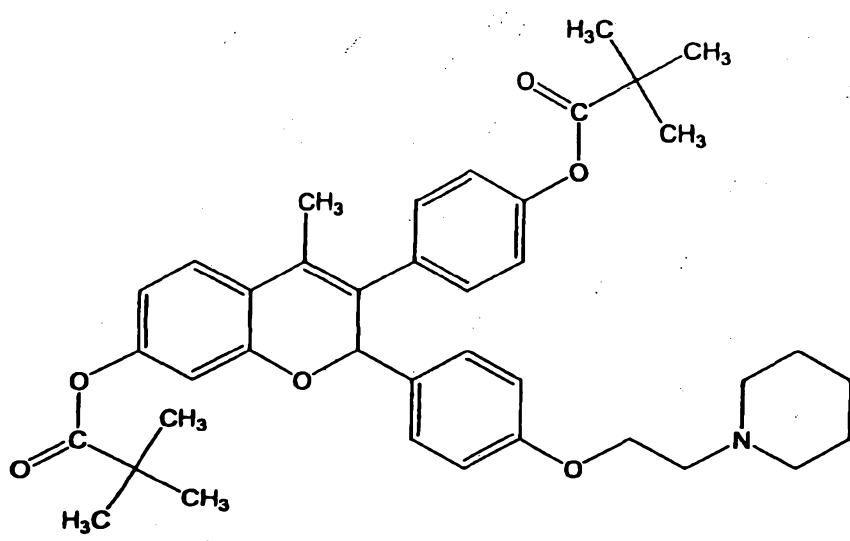
vagy



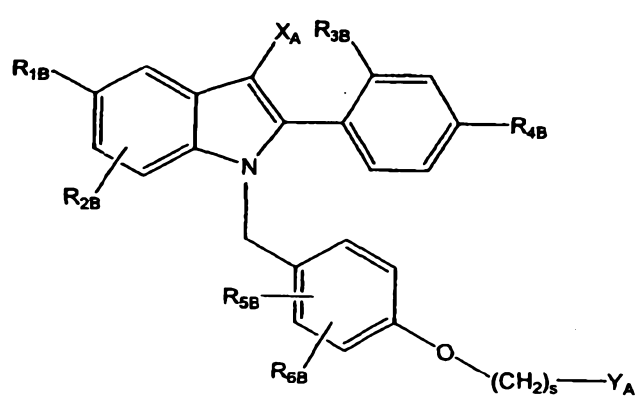
Pol 4300

2/3

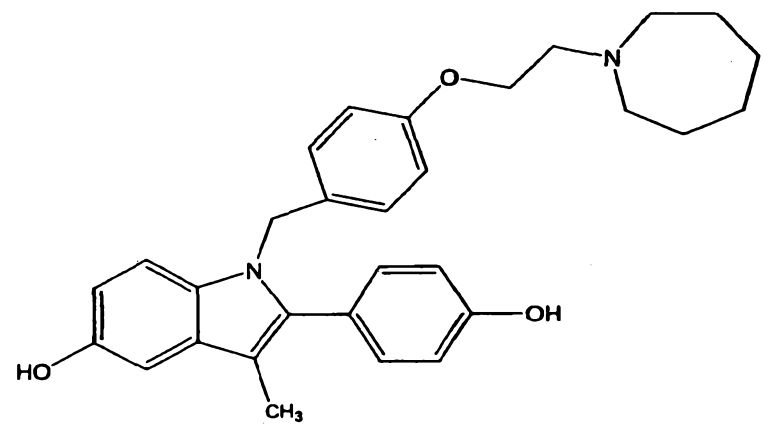
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



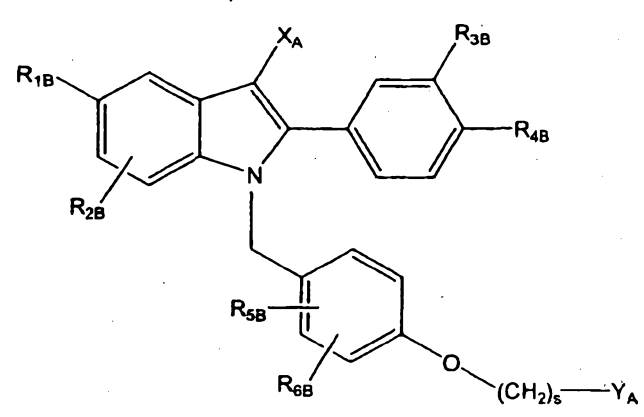
(IV)



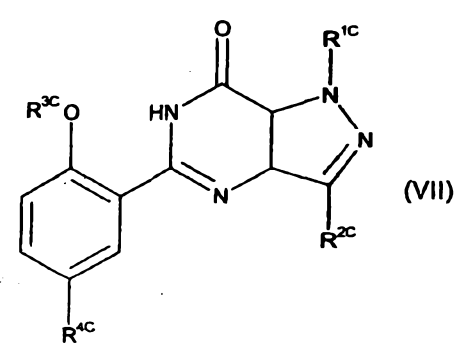
(V)



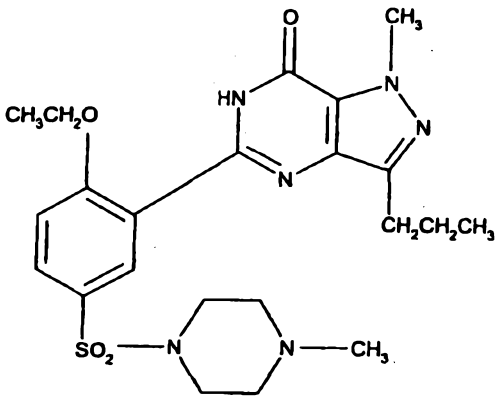
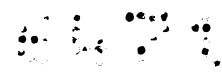
(Va)



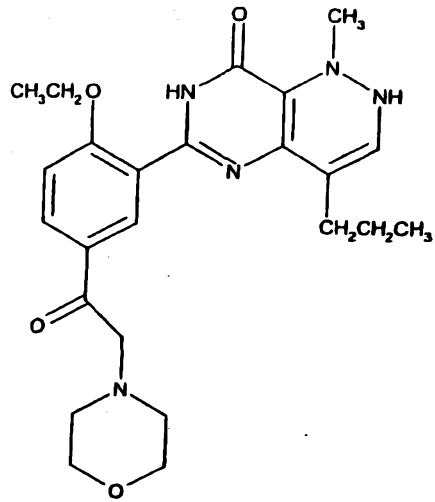
(VI)



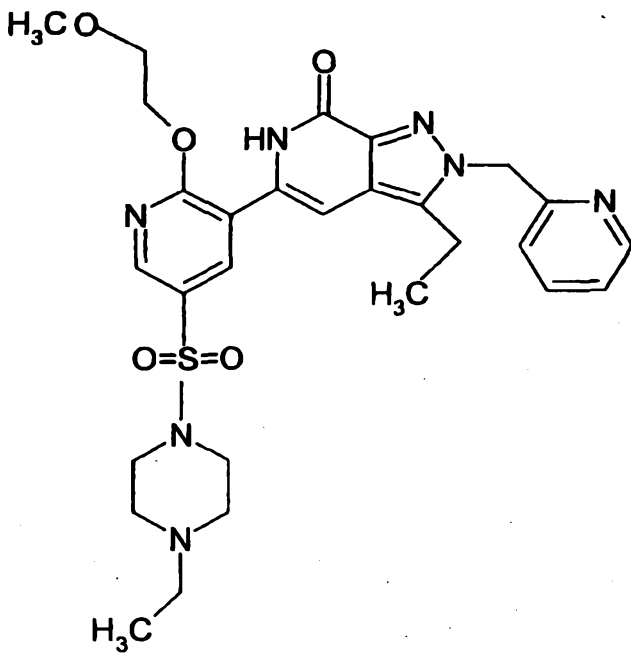
(VII)



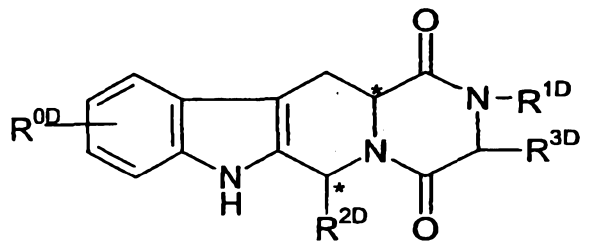
(VIII)



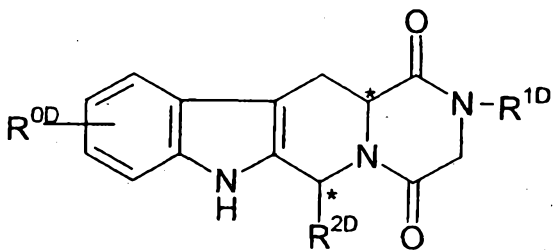
(IX)



(X)



(XI)



(XIa)