

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

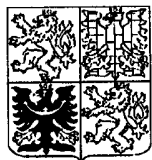
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

329-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04. 08. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.08.94, 03.08.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/286073, 95/510957**

(33) Země priority: **US, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 09. 97**
(Věstník č. 9/97)

(86) PCT číslo: **PCT/US95/09634**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/04296**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁶:

C 07 J	7/00
C 07 J	9/00
C 07 J	13/00
C 07 J	53/00
C 07 J	71/00
A 61 K	31/56
A 61 K	31/57
A 61 K	31/575
A 61 K	31/58

(71) Přihlášovatel:

PHERIN CORPORATION, Menlo Park, CA,
US;

(72) Původce:

Jennings-White Clive L., Salt Lake City, UT,
US;
Berliner David L., Atherton, CA, US;
Adams Nathan William, Salt Lake City, UT,
US;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273,
Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Pregnany a cholany jako neurochemické
iniciátory změn ve funkci hypothalamu**

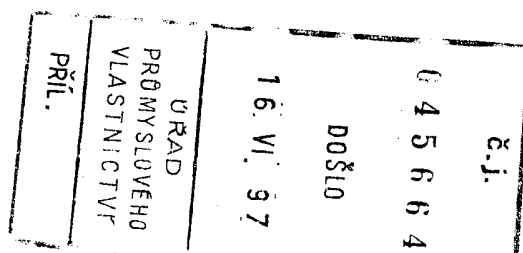
(57) Anotace:

Předkládaný vynález se týká způsobů
pozměnění hypothalamové funkce u jedince.
Tento způsob zahrnuje nazální administraci
lidského vomeroferinu, např. pregnanového
nebo cholanového steroidu, nebo farma-
ceutického prostředku zahrnujícího vomero-
ferin, takže se vomeroferin váže na specifický
neuroepiteliální receptor. Tento steroid nebo
steroidy je/jsou výhodně administrovány ve
formě farmaceutického prostředku obsahují-
cího jeden nebo více farmaceuticky příja-
tečných nosičů. další provedení předkládané-
ho vynálezu zahrnují farmaceutické prostřed-
ky obsahující steroidy.

CZ 329-97 A3

Pregnany a cholany jako neurochemické iniciátory změn ve funkci hypothalamu

Oblast techniky



Předkládaný vynález se obecně vztahuje k farmaceutickým prostředkům a způsobům uskutečnění změny ve funkci lidského hypothalamu, a tím pozměnění určitého fungování a fyziologie zprostředkované hypothalamem jedinců. Zvláště se předkládaný vynález týká použití určitých pregnanových a cholanových steroidů jako neurochemických činitelů fyziologie a chování.

Dosavadní stav techniky

Předkládaný vynález se vztahuje k určitým sloučeninám, jmenovitě pregnanovým a cholanovým steroidům, a způsobům použití těchto sloučenin jako lidských vomeroferinů za účelem změny funkce hypothalamu, a tím ovlivnění určitého následného chování a fyziologie, např. redukce úzkosti. Pregnanové steroidy jsou charakterizovány steroidní strukturou o čtyřech kruzích, metylací v pozici 13 a 10 a etylací v pozici 17. Pregnany jsou deriváty pregnanů a mají nejméně jednu dvojnou vazbu. Ve své práci G. Ohloff a kol. (Helv. Chim. Acta (1983) 66, 192-217), která je zde uvedena jako reference, ukázali, že některé steroidy (androsteny) mají zápach lišící se podle odlišností izomerních, diastereomerních a enantiomerních forem. U některých členů této skupiny bylo popsáno, že působí jako feromony u některých druhů savců, např. 5 α -androst-16-en-3-on a 5 α -androst-16-en-3 α -ol vepřů (D.R. Melrose a kol., Br. Vet. J. (1971) 127:

497-502). Tyto 16-androsteny produkované samci indukují chování při páření u estruských prasnic (Claus a kol., *Experimentia* (1979) 35: 1674-1675).

Cholanové steroidy jsou charakterizovány postranním řetězcem o 5 uhlíkách, 2-pentylovou skupinou, na C-17 steroidního jádra. Některé studie zaznamenaly, že u některých druhů jsou různé charakteristiky určitých 16-androstenů (včetně 5α -androst-16-en-3-onu a 5α -androst-16-en-3 α -olu), jako je koncentrace, metabolismus a lokalizace, sexuálně dimorfní (Brooksbank a kol., *J. Endocr.* (1972) 52: 239-251; Claus a kol., *J. Endocr.* (1976) 68: 483-484; Kwan a kol., *Med. Sci. Res.* (1987) 15: 1443-1444). Např. 5α -androst-16-en-3-on a 5α -androst-16-en-3 α -ol stejně jako androsta-4,16-dien-3-on, byly v různých koncentracích nalezeny v periferní krvi, slinách a sekretech podpaží mužů a žen (T.K. Kwan a kol., *Med. Sci. Res.* (1987) 15: 1443-1444) a byly navrženy jejich funkce coby lidského feromonu pro ovlivnění výběru a úsudku ve větší míře (viz Kwan a viz také Gower a kol., "Význam vonných steroidů v podpažním pachu", v knize *Perfumery*, str. 68-72, Van Toller a Dodds, ed., Chapman a Hall, 1988); D.A. Kirk-Smith a kol., *Res. Comm. Psychol. Psychiat. Behav.* (1978) 3: 379). Tvrdí se, že androstenol (5α -androst-16-en-3 α -ol) vykazuje aktivitu podobnou feromonu v komerčních pánských kolínských a dámských parfémec (AndronTM pro muže a AndronTM pro ženy od Jövana). Japonský patent No. 2295916, Kokai, se týká parfémových prostředků obsahujících androstenol a/nebo jejich analogy. Androstadien-3 β -ol (a pravděpodobně 3 α -ol) byl také identifikován v lidském podpažním sekretu (Gower a kol., viz výše, str. 57 až 60). Na druhé straně v literatuře panuje malá shoda ohledně toho, zdali nějaký předpokládaný feromon skutečně hraje nějakou roli v sexuálním nebo reprodukčním

chování savců, zvláště pak u lidí. Viz G.K. Beauchamp a kol., "Pojetí feromonu v chemické komunikaci savců: Kritika" v knize: *Mammalian Olfaction, Reproductive Processes and Behavior*, Doty, R.L., ed., Academic Press, 1976). Viz také Gower a kol., viz výše, str. 68 až 73.

Byly popsány feromonové vlastnosti některých estrogenních steroidů pro některé druhy savců. Práce R.P. Michaela a kol., *Nature* 218, 746 (1968) se vztahuje k estrogenům (zvláště estradiolu) jako feromonovým atraktantům samců makaků rhesus. F.R. Parrot, *Hormones and Behavior* 7, 207-215 (1976) uvádí, že injekce benzoátu estradiolu indukuje sexuální chování u ovariectomizovaných krys; a byla popsána role určité hladiny estradiolu v krvi při vzniku sexuální odpovědi (C.H. Phoenix, *Physiol. and Behavior* 16, 305-310 (1976)) a samičí sexuální odpovědi (C.H. Phoenix, *Hormones and Behavior* 8, 356-362 (1977)) u makaků rhesus. Na druhé straně v literatuře panuje malá shoda ohledně toho, zdali nějaké předpokládané feromony skutečně hrají jakoukoliv roli v reprodukčním chování a komunikaci mezi jedinci u savců (G.K. Beauchamp a kol., "Pojetí feromonu v chemické komunikaci savců: Kritika" v knize: *Mammalian Olfaction, Reproductive Processes and Behavior*, Doty, R.L., ed., Academic Press, 1976).

Provedení předkládaného vynálezu se týká nesystémové nazální administrace určitých pregnanových a cholanových steroidů za účelem ovlivnění specifické fyziologické odpovědi nebo odpovědi v chování lidských subjektů, např. redukci negativního vlivu, špatné nálady a povahových vlastností. Zvláště nazální administrace umožňuje kontaktování neurochemických receptorů majících předtím málo pochopené neuroendokrinní struktury, běžně známé jako vomeronazální orgán ("VNO"; také známé jako "Jacobsonův orgán")

sjedním nebo více steroidy nebo s prostředky obsahujícími tyto steroidy. Tento orgán je přístupný nozdrami většiny vyšších živočichů - od hadů po lidi a byl asociován, mezi jiným, s přijímáním feromonů u určitých druhů (viz obecně Muller-Schwarze & Silverstein, *Chemical Signals*, Plenum Press, New York (1980)). Axony neuroepitelia vomeronazálního orgánu, umístěné nad patrovými kůstky, tvoří vomeronazální nerv a mají přímé synaptické spojení na přístupový čichový kořn a nepřímý vstup odtud do kortikomediálního amygdaloidního bazálního předního mozku a hypothalamového jádra mozku. Distální axony terminálních nervových neuronů mohou také sloužit jako neurochemické receptory v VNO. L.J. Stensaas a kol., *J. Steroid Biochem. and Molec. Biol.* **39**, 553 (1991). Tento nerv má přímé synaptické spojení s hypothalamem.

A. Johnson a kol. (*J. Otolaryngology*: **14**, 71-79 (1985)) uvádí důkaz přítomnosti vomeronazálního orgánu u většiny dospělých lidí, ale soudí, že je tento orgán pravděpodobně nefunkční. Výsledky, které toto popírají a předpokládají, že VNO je funkčním chemosenzorickým receptorem, jsou uvedeny v práci L. Stensaase a kol., viz výše, J. Garcia-Velasca a M. Mondragona; L. Monti-Blocha a B. Grossera, všechny jsou uvedeny v *J. Steroid Biochem. and Molec. Biol.* **39** (1991).

Je zřejmé, že by bylo žádoucí identifikovat a syntetizovat lidské vomeroferiny a feromony a vyvinout farmaceutické prostředky a způsoby použití k ovlivnění hypothalamové funkce. Předkládaný vynález se týká neočekávaného objevu, a to, že se při nazální administraci lidem určité neurochemické ligandy, zvláště pregnanové a cholanov steroidy a příbuzné sloučeniny nebo farmaceutické prostředky obsahující pregnany, cholany nebo příbuzné sloučeniny, specificky vážou na chemoreceptory určitých nazálních

neuroepiteliálních buněk a tato vazba generuje série neurofyzilogických odpovědí vedoucích k pozměnění hypothalamové funkce u jedince. Při vhodné administraci účinek některých z těchto sloučenin na hypothalamus postihuje funkci autonomního nervového systému a množství funkčních nebo fyziologických fenoménů, které zahrnují, ale nejsou na ně omezeny, následující: úzkost, premenstruální stres, strach, agrese, hlad, krevní tlak a další funkce chování a fyziologické funkce normálně regulované hypothalamem. Viz Otto Appenzeller, Autonomní nervový systém. Úvod do základních a klinických pojmů (1990); P.I. Korner, Centrální nervová kontrola autonomní kardiovaskulární funkce, a N.M. Levy a P.J. Martin, Neurální kontrola srdce, obě práce v Handbook of Physiology; část 2; Kardiovaskulární systém - srdce, vol. I, WashingtonDC, 1979, American Physiology Society; editoři A.P. Fishman a kol., Handbook of Physiology. Část 3: Respirační systém. Vol. II, Kontrola dýchání, Bethesda MD, 1986. American Physiological Society.

V některých případech je administrován jeden pregnanový nebo cholanový steroid nebo příbuzná sloučenina, v některých případech kombinace pregnanových a/nebo cholanových steroidů a/nebo příbuzných sloučenin a v některých případech je koadministrován jeden nebo více pregnanových nebo cholanových steroidů spolu s jedním nebo více estranovými nebo estrenovými steroidy, androstanovými nebo androstenovými steroidy nebo příbuznými sloučeninami.

Podstata vynálezu

V souladu s tím je předmětem předkládaného vynálezu poskytnout farmaceutické prostředky, které obsahují lidské vomeroferiny nebo feromony a jsou vhodné k nazální administraci pro jedince.

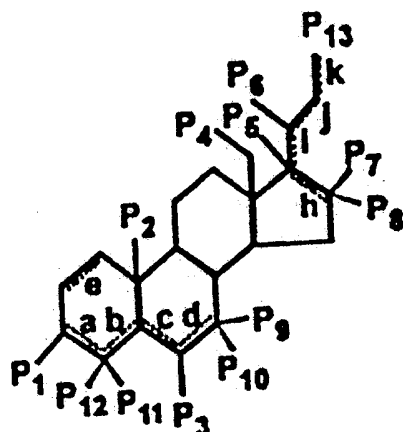
Je také předmětem předkládaného vynálezu poskytnout způsoby použití těchto prostředků k pozměnění hypothalamové funkce u jedince.

Dále je předmětem předkládaného vynálezu poskytnout způsoby použití těchto prostředků k ovlivnění fyziologických funkcí a funkcí chování jednotlivců, které jsou normálně regulovány hypothalamem.

A konečně je předmětem předkládaného vynálezu poskytnout způsoby pozměnění hypothalamové funkce, které mají následující výhody: 1) administrace přímo do chemoreceptorů v nazální oblasti a vomeronazálním orgánu, bez tablet nebo jehel - tj. neinvazivně; 2) způsob působení léčiva pomocí systému vynálezu a ne přes oběhový systém - takže mozkovou funkci lze ovlivnit bez ohledu na krevní mozkové bariéry; 3) přímý způsob ovlivňování hypothalamu - mezi feromonovými receptory a hypothalamem je pouze jedno synaptické spojení; a 4) poskytnutí vysoce specifického účinku léčiva, a tím redukce možných nežádoucích vedlejších účinků - protože smyslové nervy vysílají signály do specifických oblastí v mozku.

Další předměty, výhody a nové rysy předkládaného vynálezu budou částečně uvedeny v Provedení vynálezu, který následuje, a částečně budou zřejmé osobě obeznámené s technikou v oboru z následujících Příkladů nebo se lze naučit praktikováním předkládaného vynálezu.

Předmětů podle předkládaného vynálezu je dosaženo poskytnutím farmaceutického prostředku vhodného k nazální administraci u jedince. Prostředek zahrnuje farmaceuticky přijatelný nosič a pregnanový steroid podle obecného vzorce:



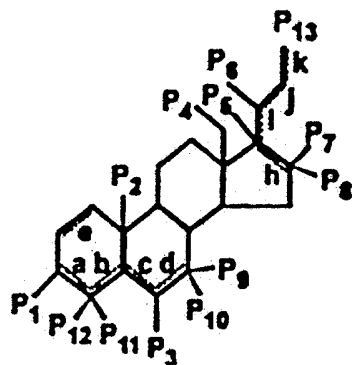
kde P₁ je vybráno ze skupiny sestávající z oxo-, α -(β -)hydroxy-, α -(β -)acetoxy-, α -(β -)propionoxy-, α -(β -)metoxy-, α -(β -) nižší acyloxy-, α -(β -) nižší alkyloxy- a α -(β -)benzoyloxyskupiny; P₂ je vybráno ze skupiny sestávající z metylu, hydroxymetylu, acyloxymetylu, alkoxymetylu, nižšího alkylu, hydroxyalkylu, acyloxyalkylu a alkoxyalkylu; P₃ je vybráno ze skupiny sestávající z vodíku, oxo-, halogen-, hydroxy-, alkoxy- a acyloxyskupiny; P₄ až P₁₂ může být každé, nezávisle, vodík, halogen, metyl nebo halogen-, dihalogen- nebo perhalogenmetyl, a je-li P₂ metyl a P₃ β -hydroxyskupina, P₂ a P₃ lze spojit za vzniku cyklického éteru; P₁₃ je vodík, metyl, metylen, etyl, etylenyl, acetylenyl, metyl-metylenyl, metyl-metiny; a "a", "b", "c", "d", "e", "h", "i" a "j" nebo "k" mohou také být trojné vazby. Halogensubstituenty zahrnují atomy fluoru, bromu, chloru a jodu.

Jedna třída výhodných steroidů má "b" jako dvojnou vazbu,

a "c" jako dvojnou vazbu nebo pouze "c" jako dvojnou vazbu. Ještě další výhodná třída zahrnuje "h" jako dvojnou vazbu, přičemž "i" a "j" chybí (tj. jednoduché vazby), "j" je dvojná vazba nebo je "j" trojná vazba. V jiné třídě "h" chybí a "j" nebo "i" je dvojná vazba, nebo "i" a "j" chybějí, nebo "j" a "i" jsou dvojně vazby, nebo je "j" trojná vazba.

Výraz nižší alkyl, nižší alkoxy atd. je míněn tak, že zahrnuje uhlíkový řetězec s 1 až 6 uhlíkovými atomy, výhodně s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

Předkládaný vynález je také zaměřen na nové pregnanové a cholanové deriváty podle obecného vzorce



kde P_1 je vybráno ze skupiny sestávající z oxo-, α -(β -)hydroxy-, α -(β -)acetoxy-, α -(β -)propionoxy-, α -(β -)metoxy-, α -(β -) nižší acyloxy-, α -(β -) nižší alkyloxy- a α -(β -)benzoyloxyskupiny; P_2 je vybráno ze skupiny sestávající z metylu, hydroxymetylu, acyloxymetylu, alkoxymetylu, nižšího alkylu, hydroxyalkylu, acyloxyalkylu a alkoxyalkylu; P_3 je vybráno ze skupiny sestávající z vodíku, oxo-, halogen-, hydroxy-, alkoxy- a acyloxyskupiny; P_4 až P_{12} může být každé, nezávisle, vodík, halogen, metyl nebo halogen-, dihalogen- nebo perhalogenmetyl; P_{13} je vodík, metyl, metylen, etyl, etylenyl, acetylenyl, metyl-metylenyl, metyl-metinylnyl; a "a", "b", "c", "d", "e", "h", "i" a "j" nebo "k" jsou alternativními místy pro volitelné dvojně vazby a "j" nebo "k" mohou

také být trojné vazby; a je-li P_2 metyl a P_3 β -hydroxyskupina, P_2 a P_3 lze spojit za vzniku cyklického éteru; s podmínkami, že

i) jestliže P_1 =oxoskupina; je přítomno b; e, a, c, d chybějí; P_2 =metyl; a $P_3, P_4, P_7, P_9, P_{10}, P_{11}$ a P_{13} jsou vodíky; pak jestliže je h přítomno nebo chybí, musí být přítomno P_6 a nemůže být vodík;

ii) jestliže P_1 =OH a je přítomno c; e, a, b, d chybějí; P_2 =metyl; a $P_3, P_4, P_7, P_9, P_{10}, P_{11}, P_{12}$ a P_{13} jsou vodíky; pak

a) jestliže je h přítomno, musí být přítomno P_6 a není to vodík;

b) jestliže h chybí a je přítomno P_6 , P_6 nemůže být vodík;

c) jestliže h chybí a je přítomno P_6 , pak je přítomno i a j;

iii) jestliže P_1 = β -OH a je přítomno b; e, a, c, d chybějí; P_2 =metyl; a $P_3, P_4, P_7, P_9, P_{10}, P_{11}$ a P_{13} jsou vodíky;

a) jestliže je h přítomno, musí být přítomno i a/nebo j; nebo P_6 není vodík;

b) jestliže je h přítomno, j nemůže být trojná vazba;

iv) jestliže P_1 = α -OH, je přítomno b; e, a, c, d chybějí; P_2 =metyl; a $P_3, P_4, P_7, P_9, P_{10}, P_{11}$ a P_{13} jsou vodíky; pak

a) jestliže je h přítomno, i musí chybět a P_6 nemůže být vodík;

b) jestliže i a j chybějí, P_6 nemůže být vodík;

v) jestliže P_1 =oxoskupina; a je přítomno b a d; e, a, c chybějí; P_2 =metyl; a $P_3, P_4, P_7, P_9, P_{10}, P_{11}$ a P_{13} jsou vodíky; pak jestliže chybí h a je přítomno i, P_6 musí být přítomno a nemůže být vodík;

vi) jestliže P_1 a P_3 jsou oxoskupiny a je přítomno b; h, e, a, c, d chybějí; P_2 =metyl; a $P_4, P_5, P_7, P_8, P_9, P_{10}, P_{11}$ a P_{13} jsou vodíky; pak

a) jestliže chybí P_6 , j nemůže být dvojná vazba;

b) jestliže je P_6 vodík, i nebo j musí být přítomno;

vii) jestliže P_1 =Ometyl, je přítomno a a c; a P_2 =metyl; e, b, d, a h chybějí a P, P, P, P, P, P, P a P jsou vodíky; pak

a) jestliže je P_6 vodík, musí být přítomno i nebo j;

b) jestliže P_6 chybí, i a j nemohou být dvojně vazby;

viii) jestliže $P_1 = \text{oxoskupina}$ a a, b, c, d, e chybějí;

$P_2 = \text{metyl}$; a

$P_3, P_4, P_7, P_9, P_{10}, P_{11}, P_{12}$ a P_{13} jsou vodíky; pak

a) jestliže h chybí a je přítomno j jako dvojná vazba; P_6 nemůže být vodík;

b) jestliže h, i a j chybějí, P_6 nemůže být vodík; a

c) jestliže je přítomno h, j nemůže být dvojná vazba;

ix) jestliže $P_1 = \text{OH}$, chybějí a, b, c, d, e, h;

$P_2 = \text{metyl}$;

$P_3, P_4, P_7, P_8, P_9, P_{10}, P_{11}$ a P_{13} jsou vodíky; pak

a) jestliže je j dvojná vazba a chybí i; pak P_6 není vodík;

b) jestliže je i dvojná vazba a j chybí, pak P_6 není vodík;

c) i a j nemohou být dvojně vazby;

d) jestliže a i j chybějí, P_6 nemůže být vodík;

x) jestliže $P_1 = \text{oxoskupina}$, je přítomno e a b; a chybí a, c, d;

$P_2 = \text{metyl}$; a

$P_3, P_4, P_7, P_9, P_{10}, P_{11}$ a P_{13} jsou vodíky; pak

a) jestliže je přítomno h, j nemůže být trojná vazba;

b) jestliže chybí h a i je dvojná vazba, pak P_6 není vodík;

c) jestliže chybí h a i je dvojná vazba, pak P_6 není vodík;

d) jestliže chybí h a ani i ani j není dvojná vazba, pak P_6 není vodík;

xi) jestliže $P_1 = \text{oxoskupina}$, $P_3 = \text{OH}$, je přítomno b, chybí a, e, c, d, h, i, j, $P_2 = \text{metyl}$ a $P_4, P_7, P_9, P_{10}, P_{11}$ a P_{13} jsou vodíky; pak P_6 nemůže být vodík;

xii) jestliže $P_1 = \text{oxoskupina}$, b je přítomno, a, e, c, d, h, i chybějí, P_6 a P_2 jsou metyly a

$P_3, P_4, P_5, P_7, P_8, P_9, P_{10}$ a P_{11} jsou vodíky; pak

a) jestliže je j dvojná vazba, P_{13} nemůže být etylenyl;

b) jestliže ani j ani k není dvojná nebo trojná vazba, pak P_{13} nemůže být acetylenyl;

xiii) jestliže $P1=OH$, c je přítomno a a, b, e, d, h a i chybějí;

P_2 a P_6 jsou metyly; a

$P_3, P_4, P_7, P_8, P_9, P_{10}, P_{11}$ a P_{12} jsou vodíky; pak

a) jestliže j je dvojná vazba, P_{13} není etyl;

b) jestliže j chybí a k je dvojná vazba, P_{13} není metyl-metylenyl;

c) jestliže j a k chybějí; P_{13} není etyl; a

d) jestliže k je trojná vazba, P_{13} nemůže být metyl-metynyl.

Další předměty předkládaného vynálezu jsou dosaženy poskytnutím způsobu pozměnění hypothalamové funkce a/nebo autonomní funkce u jedince. Ligand pro chemoreceptor vystavený na povrchu nazální neuroepiteliální buňky je poskytnut tehdy, jestliže tato buňka je součástí tkáně jiné než čichového epitelia; a tento ligand je administrován do nazální části jedince, takže se váže specificky na chemoreceptor, což vede k pozměnění hypothalamové funkce jedince.

Všechna provedení předkládaného vynálezu se vztahují k a zahrnují funkční ekvivalenty steroidních struktur uvedených v těchto provedeních a takové modifikované steroidy, které demonstrují uvedené funkční ekvivalence, a to ať už jsou nebo nejsou modifikované steroidy explicitně uvedené.

Shrnutí obsahu vynálezu

Předkládaný vynález se týká způsobů pozměnění hypothalamové funkce u jedince. Tento způsob zahrnuje nazální administraci lidského vomeroferinu, např. pregnanového nebo cholanového steroidu, nebo farmaceutického prostředku zahrnujícího vomeroferin, takže se vomeroferin váže na specifický neuroepiteliální receptor. Tento steroid nebo steroidy je/jsou výhodně administrovány ve formě farmaceutického prostředku obsahujícího jeden nebo více farmaceuticky přijatelných nosičů. Další provedení předkládaného vynálezu zahrnují farmaceutické prostředky obsahující steroidy.

Provedení vynálezu

Stručný popis obrázků

Obr. 1 ukazuje hodnoty z integrovaného EVG, GSR a ST pro sloučeninu A1-P1 u sameček, která byla testovány v souladu s příklady 16 a 17.

Obr. 2 ukazuje hodnoty z integrovaného EVG pro sloučeniny A1-P1, A2-P1, A4-P1, A3-P1, A1-P4, A2-P4 u samic.

Obr. 3 ukazuje hodnoty pro ST měření sloučenin A1-P1, A2-P1, A4-P1, A3-P1, A1-P4, A2-P4 u samic.

Obr. 4 ukazuje hodnoty pro GSR měření sloučenin A1-P1, A2-P1, A4-P1, A3-P1, A1-P4, A2-P4 u samic.

Obr. 5 ukazuje hodnoty pro ST, GSR a EVG měření sloučeniny A1-P3 u samic.

Obr. 6 ukazuje hodnoty pro RF a EKG měření sloučeniny A1-P3 u samiček.

Obr. 7 ukazuje hodnoty pro EEG měření sloučeniny A1-P3 u samiček.

Obr. 8 ukazuje hodnoty pro ST, GSR a EVG měření sloučeniny A1-P3 u samečků.

Obr. 9 ukazuje hodnoty pro RF a EKG měření sloučeniny A1-P3 u samečků.

Obr. 10 ukazuje hodnoty pro EEG měření sloučeniny A1-P3 u samečků.

Obr. 11 a 12 ukazují hodnoty z ST, GSR a EVG měření sloučeniny A2-P3 u samečků, respektive u samiček.

Obr. 13 a 14 ukazují hodnoty z EEG měření sloučeniny A2-P3 u samečků, respektive u samiček.

Obr. 15 a 16 ukazují hodnoty pro RF a EKG měření sloučeniny A2-P3 u samečků, respektive u samiček.

Obr. 17 a 18 ukazují hodnoty z ST, GSR a EVG měření sloučeniny A8-P1 u samečků, respektive u samiček.

Obr. 19 a 20 ukazují hodnoty z RF a EKG měření sloučeniny A8-P1 u samečků, respektive u samiček.

Obr. 21 a 22 ukazují hodnoty z EEG měření sloučeniny A8-P1 u samečků, respektive u samiček.

Obr. 23 a 24 ukazují hodnoty z ST, GSR a EVG měření sloučeniny A6-P1 u samečků, respektive u samiček.

Obr. 25 a 26 ukazují hodnoty z RF a EKG měření sloučeniny A6-P1 u samečků, respektive u samiček.

Obr. 27 a 28 ukazují hodnoty z EEG měření sloučeniny A6-P1 u samečků, respektive u samiček.

Obr. 29, 30 a 31 ukazují hodnoty z ST, GSR, EVG, RF, EKG a EEG měření sloučeniny 20,21-dimetylpregna-5,20-dien-3 β -olu u samečků.

Obr. 32, 33 a 34 ukazují hodnoty z ST, GSR, EVG, RF, EKG a EEG měření sloučeniny 20,21-dimetylpregna-5,20-dien-3 β -olu u samic.

Obr. 35, 36 a 37 ukazují hodnoty z ST, GSR, EVG, RF, EKG a EEG měření sloučeniny 20,21-dimetylpregna-5,20-dien-3-onu u samečků.

Obr. 38, 39 a 40 ukazují hodnoty z ST, GSR, EVG, RF, EKG a EEG měření sloučeniny 20,21-dimetylpregna-5,20-dien-3-onu u samic.

Obr. 41, 42 a 43 ukazují hodnoty z ST, GSR, EVG, RF, EKG a EEG měření sloučeniny A14-P2 u samečků.

Obr. 44, 45 a 46 ukazují hodnoty z ST, GSR, EVG, RF, EKG a EEG měření sloučeniny A14-P2 u samic.

Obr. 47, 48 a 49 ukazují hodnoty z ST, GSR, EVG, RF, EKG a EEG měření sloučeniny A7-P2 u samečků.

Obr. 50, 51 a 52 ukazují hodnoty z ST, GSR, EVG, RF, EKG a EEG měření sloučeniny A7-P2 u samic.

Obr. 53 a 54 ukazují hodnoty z ST, GSR, EVG a EEG měření sloučeniny A11-P1 u samečků.

Obr. 55 ukazuje hodnoty z EEG měření sloučeniny A13-P1 u samečků.

Obr. 56, 57 a 58 ukazují hodnoty z ST, GSR, EVG, RF, EKG a EEG měření sloučeniny A13-P1 u samic.

Obr. 59 ukazuje hodnoty z EVG, EDA a BT měření sloučeniny A3/P1 u žen.

Obr. 60 ukazuje hodnoty z EVG, EDA a BT měření sloučeniny A4/P1 u žen.

Obr. 61 a 62 ukazují hodnoty z měření sloučeniny A8/P1 u mužů, respektive u žen.

Obr. 63 a 64 ukazují hodnoty z měření sloučeniny A13/P8 u mužů, respektive u žen.

Obr. 65 a 66 ukazují hodnoty z měření sloučeniny A6/P1 u mužů, respektive u žen.

Obr. 67 a 68 ukazují hodnoty z měření 20-metylderivátu sloučeniny A6/P1 u mužů, respektive u žen.

Obr. 69 a 70 ukazují hodnoty z měření 20, 21-dimetylderivátu sloučeniny A1/P1 u mužů, respektive u žen.

Obr. 71 a 72 ukazují hodnoty z měření 20, 21-dimetylderivátu sloučeniny A6/P1 u mužů, respektive u žen.

Obr. 73 a 74 ukazují hodnoty z měření sloučeniny A14/P2 u mužů, respektive u žen.

Obr. 75 a 76 ukazují hodnoty z měření sloučeniny A12/P1 u mužů, respektive u žen.

Obr. 77 a 78 ukazují hodnoty z měření sloučeniny A7/P2 u mužů, respektive u žen.

Obr. 79 a 80 ukazují hodnoty z měření sloučeniny A13/P1 u mužů, respektive u žen.

Obr. 81 a 82 ukazují hodnoty z měření sloučeniny A2/P7 u mužů, respektive u žen.

Obr. 83 a 84 ukazují hodnoty z měření sloučeniny A3/P5 u mužů, respektive u žen.

Obr. 85 až 96 se vztahují k cholanům v tabulce II.

Obr. 85 a 86 ukazují hodnoty z měření sloučeniny A8/C1 u mužů, respektive u žen.

Obr. 87 a 88 ukazují hodnoty z měření sloučeniny A2/C1 u mužů, respektive u žen.

Obr. 89 a 90 ukazují hodnoty z měření acetátu sloučeniny A2/C1 u mužů, respektive u žen.

Obr. 91 a 92 ukazují hodnoty z měření sloučeniny A2/C1 u mužů, respektive u žen.

Obr. 93 a 94 ukazují hodnoty z měření sloučeniny A3/C1 u mužů, respektive u žen.

Obr. 95 a 96 ukazují hodnoty z měření sloučeniny A13/C1 u mužů, respektive u žen.

I. Definice

Výraz "nepříznivý vliv" vyjadřuje přechodný stav nálady. Typickými negativními vlivy jsou pocity nervozity, napětí, studu, úzkostlivosti, podrážděnosti, zlosti, vzteku apod. Výraz "špatné nálady" vyjadřuje déletrvající stavy nálady jako je pocit viny, trudnomyslnost, pocit beznaděje, méněcennosti, lítostivost, trápení se, nešťastnost apod. Výraz "charakterové vlastnosti" znamená dlouhodobější aspekty osobnosti jedince. Typickými negativními charakterovými vlastnostmi je precitlivělost, lítostivost, obviňování se, umíněnost, vzteklost, zloba, váhavost a nesmělost, lenost apod.

Vomeroferiny podle předkládaného vynálezu lze použít přes kontakt s VNO ke stimulaci jedné nebo více hormonálních, funkčních a autonomních funkcí hypothalamu. Díky predominantní roli vykazované hypothalamem v široké škále vnitřních tělních funkcí a neurálnímu spojení mezi VNO a hypothalamem jsou vomeroferiny podle předkládaného vynálezu v pozici, že stimulují takové funkce jako endokrinní výstupní kontrolu, např., kontrolu vylučování vasopresinu a oxytocinu stejně jako množství dalších peptidů. Vasopresin je antidiuretický hormon díky jeho působení v ledvinách

na zesílení absorpce vody a koncentrování moči. Navíc v těle pomáhá regulovat krevní tlak tím, že působí na arteriální hladké svalstvo a působí na metabolismus pomocí zesílení přeměny glykogenu na glukózu v játrech. Oxytocin, jehož receptory se nalézají na děložním hladkém svalstvu a na prsním hladkém svalstvu, může zapříčinit pokles množství mléka via kontrakci prsního hladkého svalstva a zapříčinit kontrakce dělohy během porodu. Hypothalamus také kontroluje uvolňování hormonů z ventrální hypofýzy jako je ACHT, prolaktin, LH (luteinizační hormon), GH (růstový hormon), TSH (hormon stimulující štítnou žlázu), FSH (hormon stimulující folikuly) a beta-endorfin. Takže např. schopnost kontrolovat sekreci LH může vést ke kontrole plodnosti u žen nebo produkci testosteronu u mužů. Produkci testosteronu lze využít k úpravě stavu jako je nízké libido u mužů nebo k léčbě zhoubného onemocnění svaloviny nebo vnějších projevů jako je stárnutí. Redukci testosteronu lze využít k léčbě stavů jako je rakovina prostaty.

Kontrola hypothalamových funkcí chování je také uskutečnitelná použitím vomeroferinu podle předkládaného vynálezu. Je známé, že hypothalamus kontroluje takové funkční výstupy jako je strach, vztek, potěšení a denní biorytmy, které regulují spánek a nespavost. Další funkce kontrolované hypothalamem zahrnují chuť k jídlu, žízeň, sympatické funkce jako je odvaha a bojovnost a funkce jako je kardiovaskulární kontrola, termoregulace a viscerální funkce jako je kontrola útrobního svalstva a sekrece kyseliny ke štěpení potravy. Takže zatímco z různých částí těla směřuje mnohačetný senzorický vstup do hypothalamu, věří se, že vomeroferiny podle předkládaného vynálezu poskytují v první řadě způsob stimulace přes nosní dutinu, a to

inhalací, aby došlo ke kontaktu s epiteliálními buňkami v VNO, způsob stimulační funkcí hypothalamu diskutovaných viz výše.

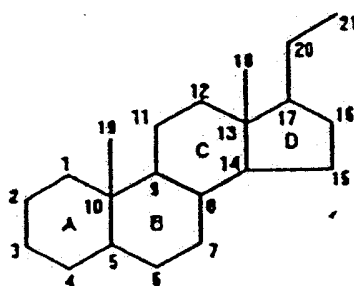
"Pregnanové steroidy" jsou alifatické polycyklické uhlovodíky charakterizované steroidní strukturou se čtyřmi kruhy s metylací v pozici 10 a 13 a etylací (včetně nenasycených skupin) v pozici 17. Pregnan je derivátem pregnanů běžně chápáným tak, že tato sloučenina má nejméně jednu dvojnou vazbu. Dále všechny deriváty, které mají strukturní charakteristiky popsané viz výše, jsou také obecně nazývány pregnanové steroidy.

"Cholanový steroid" je alifatický polycyklický uhlovodík charakterizovaný steroidní strukturou se čtyřmi kruhy s metylací v pozici 10 a 13 a s 2-pentylovou skupinou (včetně nenasycených skupin) v pozici 17.

"Chemoreceptor" je receptorová molekula vystavená na povrchu "chemosenzorické" neuroepiteliální buňky, která se stereospecificky váže na určitý ligand nebo ligandy. Tato specifická vazba iniciuje signální transdukcii, která iniciuje přírodní nervový impuls. Chemoreceptory se nalézají, mj., v chuťových pohárcích, čichovém epitelu a vomeronazální tkáni.

Zde použitý výraz "pregnenové steroidy" znamená alifatické polycyklické uhlovodíky se steroidní strukturou se čtyřmi kruhy, nejméně s jednou dvojnou vazbou v kruhu A, s metylací v pozici 10 a 13, etylací (včetně nenasycených skupin) v pozici 17 a oxoskupinou, hydroxylovou skupinou nebo hydroxyderivátem jako je alkoxy, ester, benzoát, cypionát, sulfát nebo glukuronid v pozici 3. Deriváty, které obsahují tyto strukturní charakteristiky, jsou také nazývány obecně jako pregnenové steroidy.

Následující struktura ukazuje steroidní strukturu se čtyřmi kruhy, která je běžná pro pregnanové a pregnenové steroidy. Při popisu umístění skupin a substituentů bude použit následující systém číslování:



Výraz "sexuálně dimorfní" se týká rozdílu v účinku nebo odpovědi na farmaceutické agens mezi samci a samičkami stejného druhu.

"Účinné množství" léčiva je rozsah množství a/nebo koncentrace, který vede k dosažení požadovaného fyziologického a/nebo psychologického účinku při jeho administraci jedinci, který potřebuje léčivo. V tomto případě je jednotlivcem s touto potřebou jedinec s fyziologickým rysem nebo rysem chování takovým, který je normálně regulován hypothalamem a kde je žádoucí ovlivnit funkci hypothalamu nebo tohoto rysu. Účinné množství podaného léčiva se může lišit v závislosti na funkci, která má být ovlivněna, požadovaném účinku, způsobu administrace apod. Např. je-li steroid administrován jako roztok aplikovaný na pokožku obličeje pacienta, je účinná koncentrace od 1 $\mu\text{g/ml}$ do 100 mg/ml , výhodně 10 až 50 $\mu\text{g/ml}$ a nejvýhodněji 20 až 30 $\mu\text{g/ml}$. Je-li steroid vpraven přímo do VNO, je účinné množství od 1 pikogramu do 1 nanogramu, výhodněji od 10 pg do 50 pg. Je-li steroid administrován do nazální části mastí, krémem nebo aerosolem nebo podobně, účinné množství je od 100 pg do 100 μg , výhodně od 1 ng do 10 μg . Z toho vyplývá, že některá léčiva

mohou být účinná, jsou-li administrována některými cestami, ale neúčinná při administraci jinými cestami.

"Hypothalamus" je část diencefalonu zahrnující ventrální stěnu třetí mozkové komory pod hypothalamovou rýhou a zahrnující struktury tvořící dno mozkové komory, včetně optického chiasma, hrbolkovitého cinerea, infundibula a prsních tělísek. Hypothalamus reguluje autonomní nervový systém a kontroluje některé fyziologické funkce a funkce chování jako jsou tzv. odpovědi bojovnosti a odvahy, sexuální motivace, rovnováha tekutin, metabolismus cukrů a tuků, hlad, regulace tělesné teploty, endokrinní sekrece a další. Hypothalamus je také zdrojem vasopresinu, který reguluje krevní tlak, a oxytocinu, který indukuje porod a uvolňování mléka. Všechny funkce hypothalamu jsou potenciálně modulovatelné vomeroferinovou terapií popsanou v předkládaném vynálezu.

Zde použitý výraz "ligand" znamená molekulu, která působí jako chemický signál tím, že se specificky váže na receptorovou molekulu vystavenou na povrchu receptorové buňky, a tím iniciuje přenos signálu napříč buněčným povrchem. Vazbu ligandů na chemosenzory receptorů lze měřit. Chemosenzorická tkáň, jako je vomeronazální neuroepitelium nebo čichové neuroepitelium, obsahuje množství různých neuroreceptorových buněk, přičemž každá vystavuje nejméně jeden povrchový buněčný receptor. Mnoho z receptorových molekul má identickou ligandovou specifitu. Proto je-li tkáň vystavena působení ligandu, pro který má specifitu (např. vystavení působení VNO vomeroferinu), lze měřit součet změn v potenciálu povrchového buněčného receptoru.

Zde použitý výraz "nižší alkyl" znamená rozvětvený nebo nevětvený nasycený uhlovodíkový řetězec mající od 1 do 4 uhlíkových

atomů, jako např. metyl, etyl, n-propyl, i-butyl apod. Zde použitý výraz "alkoxyskupina" je použit v jeho běžném smyslu a je míněna skupina -OR, kde R je alkyl podle definice zde uvedené.

"Feromon" je látka, která umožňuje chemické způsoby komunikace mezi členy téhož druhu přes sekreci a periferní chemorecepci. U savců jsou feromony obvykle detegovány receptory ve vomeronazálním orgánu nosu. Běžně feromony působí na vývoj, reprodukci a podobné chování. "Vomeroferin" je obecnější termín, který zahrnuje feromony a popisuje látku z jakéhokoliv zdroje, která funguje jako chemosenzorický posel, váže se na specifický vomeronazální neuroepiteliální receptor a indukuje fyziologický účinek nebo účinek na chování. Fyziologický účinek "vomeroferinu" je zprostředkován přes vomeronazální orgán.

Pikogram (pg) odpovídá 0,001 nanogramu (ng). Nanogram odpovídá 0,001 mikrogramu (μg). Mikrogram odpovídá 0,001 mg.

II. Způsoby provedení předkládaného vynálezu

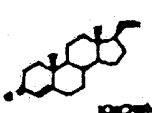
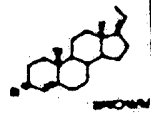
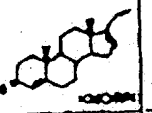
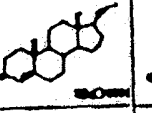
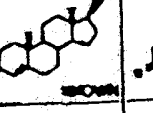
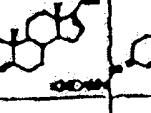
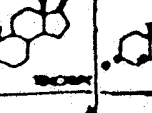
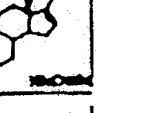
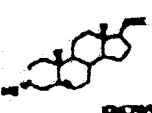
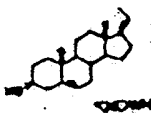
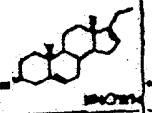
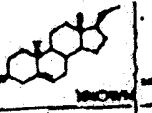
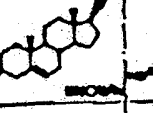
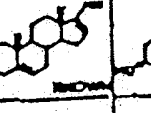
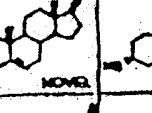
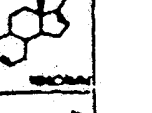
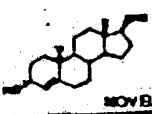
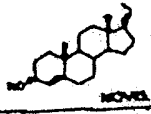
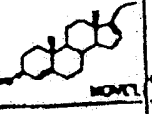
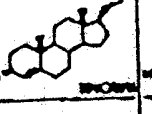
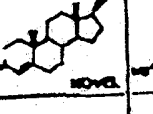
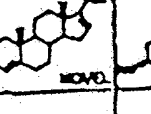
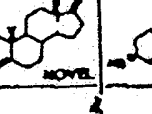
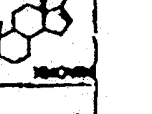
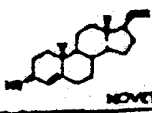
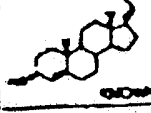
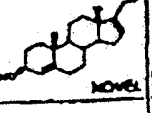
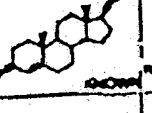
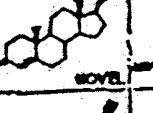
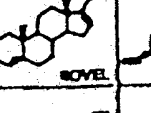
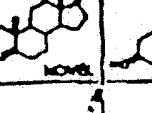
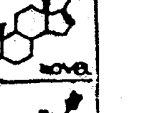
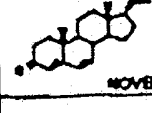
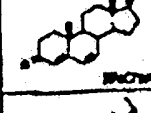
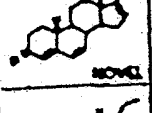
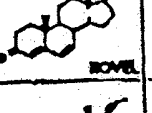
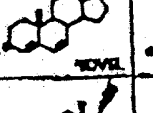
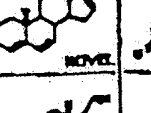
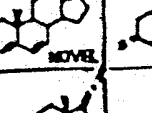
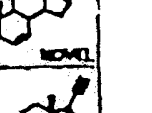
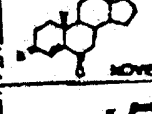
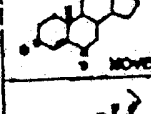
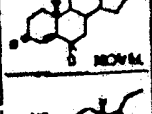
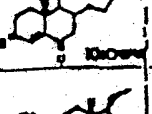
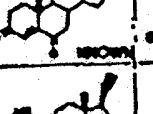
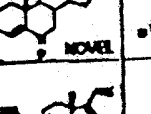
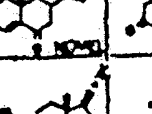
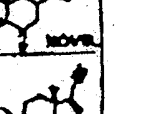
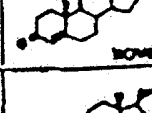
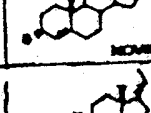
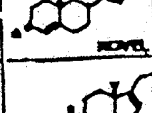
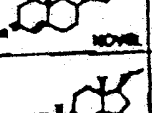
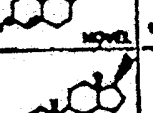
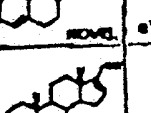
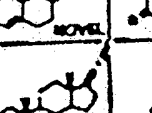
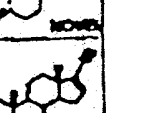
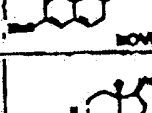
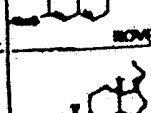
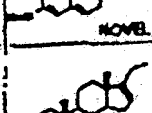
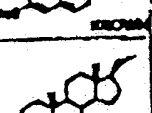
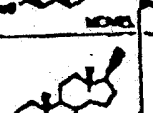
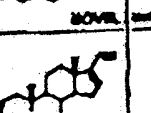
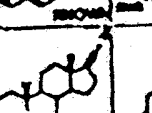
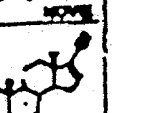
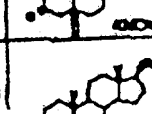
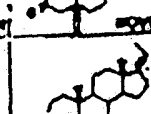
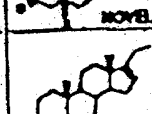
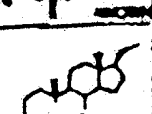
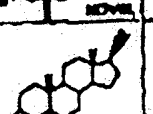
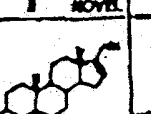
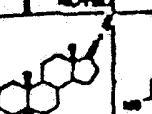
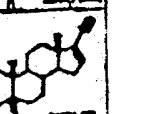
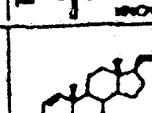
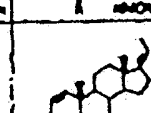
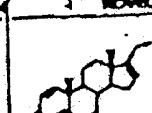
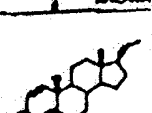
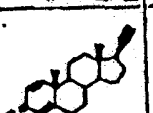
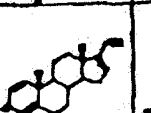
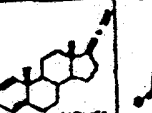
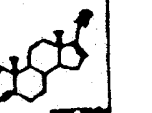
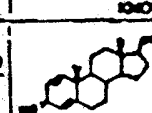
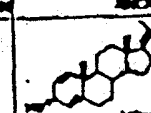
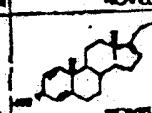
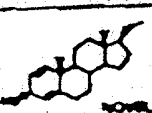
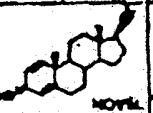
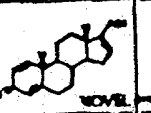
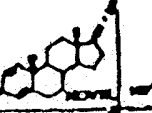
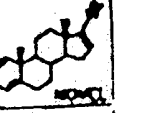
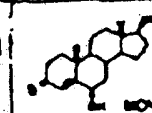
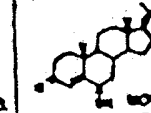
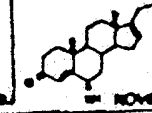
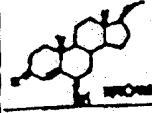
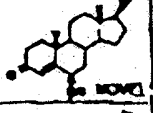
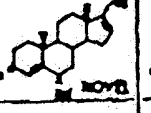
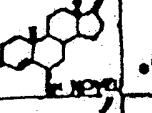
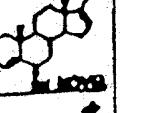
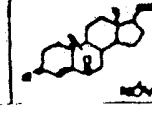
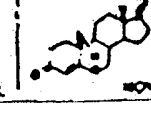
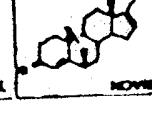
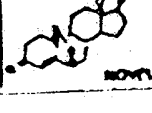
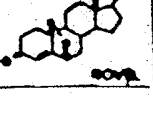
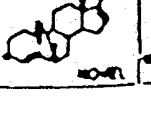
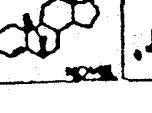
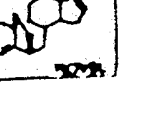
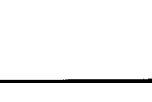
A. Pregnany použitelné podle předkládaného vynálezu

Předkládaný vynález je zaměřen na skupinu určitých pregnanových steroidů.

Věří se, že deriváty pregnanů v této skupině jsou nové. Syntézy jsou zde popsány pro následující sloučeniny, jak je vyznačeno v tabulce:

Tabulka 1 zahrnuje pregnany, na které je předkládaný vynález zaměřen, ale neomezuje jeho rozsah. Syntetická schémata, která následují, popisují syntézy meziproductů a substruktur pro přípravu těchto pregnanů:

Tabulka I: PREGNANCY

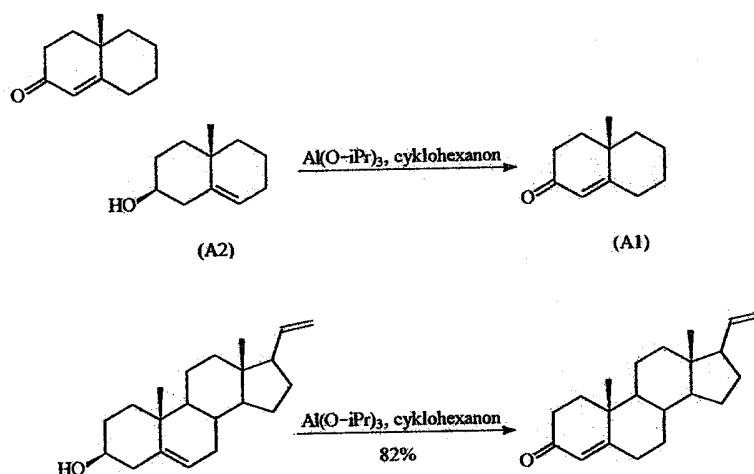
P A	1	2	3	4	5	6	7	8
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								

Syntézy substruktur

Vzhledem k předchozí tabulce jsou následující příklady syntéz meziproduktů uvedeny v řadě (A1 až A13) nebo sloupci (P1 až P8).

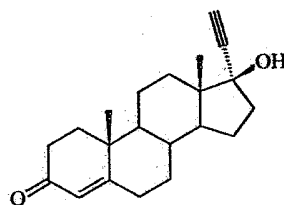
Syntézy substruktur: typ A

A1:

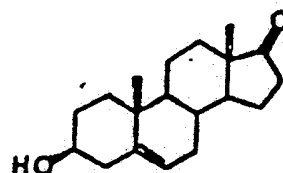
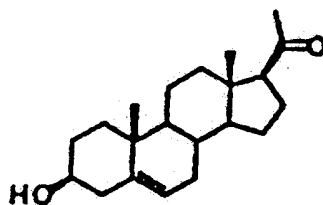
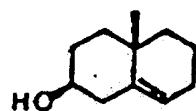


Percy L. Julian, Edwin W. Meyer and Helen C. Printy,
J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 3, 887.

Také komerčně dostupnou substrukturou je např.
 17 α -etinylttestosteron.

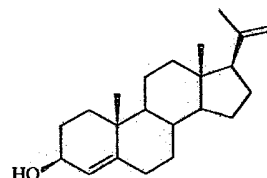
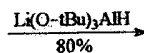
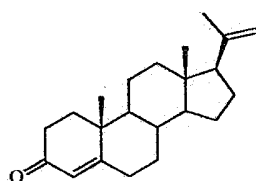
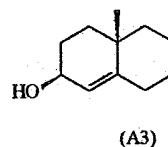
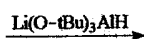
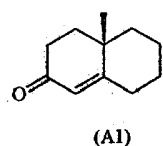
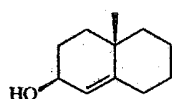


A2:



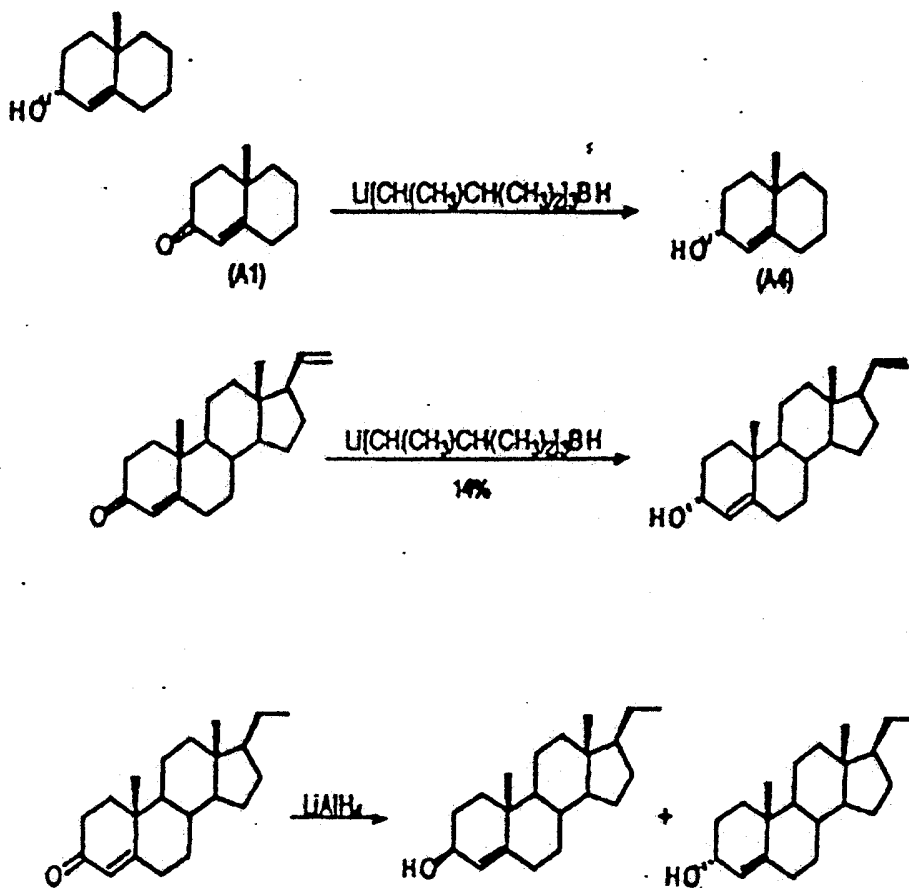
Toto je komerčně dostupná substruktura např.
pro dehydroepiandrosteron, pregnenolon.

A3:



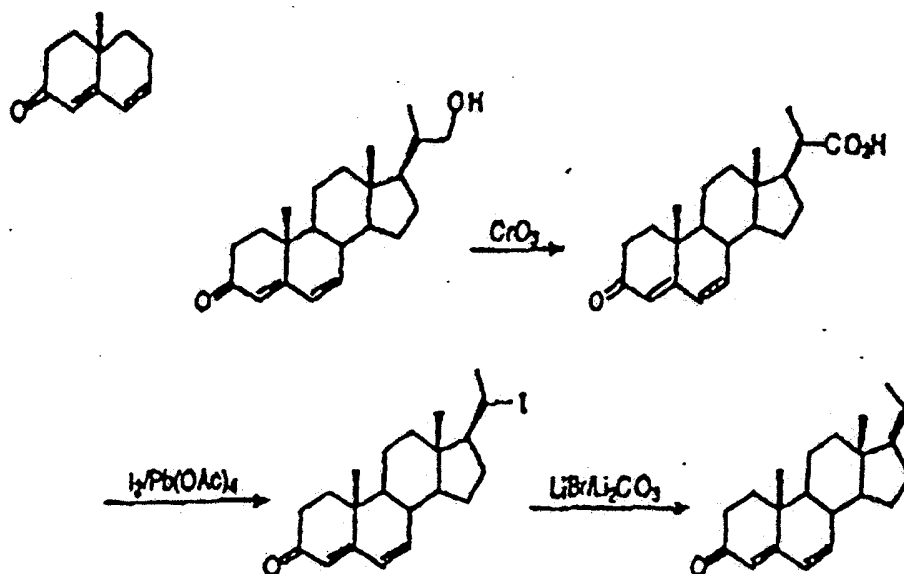
David G. Loughhead, *J. Org. Chem.*, 1985, Vol. 50, No. 20, p. 3931.

A4:



I. Z. Kabore, Q. Khuong-Huu a A. Pancrazi,
Tetrahedron, (1978) Vol. 34, str. 2807.

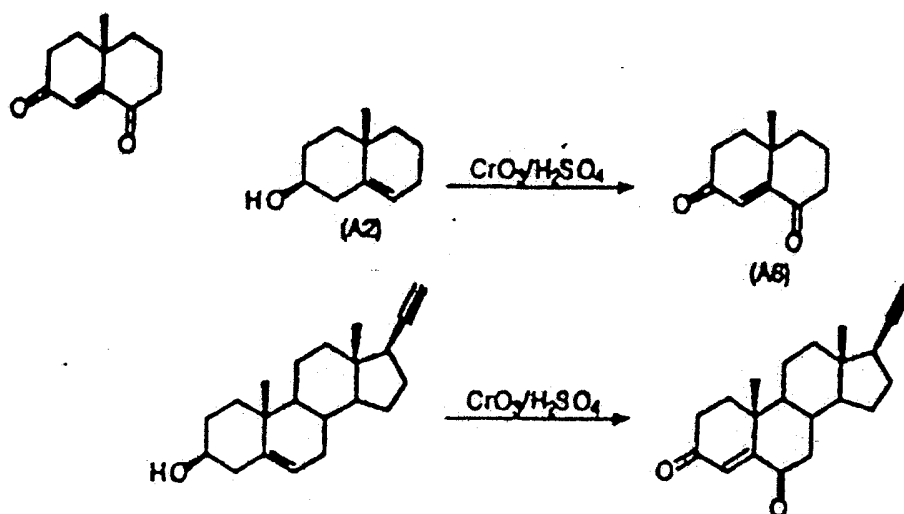
A5:



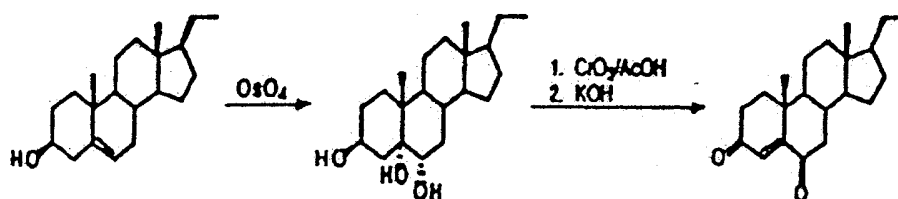
I. Dory, G. Szabo a P. Opoczky, *Acta Chim, Hung.*,
Vol. 20, str. 67 (1959).

Bernhard Krieger, Egbert Blanke a Emanuel Kaspar,
German Patent 1,297,603 (1969).

A6:

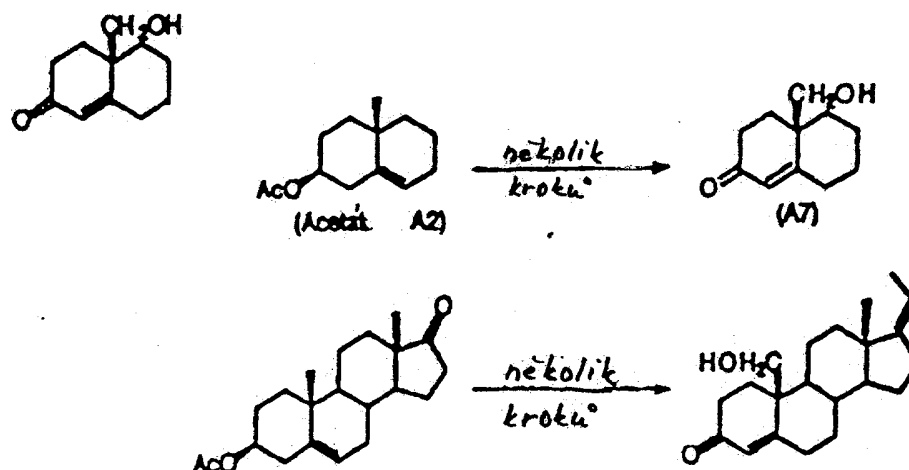


Alan M. Krubiner, Norman Gottfried, and Eugene P. Oliveto, *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 11, 3502.

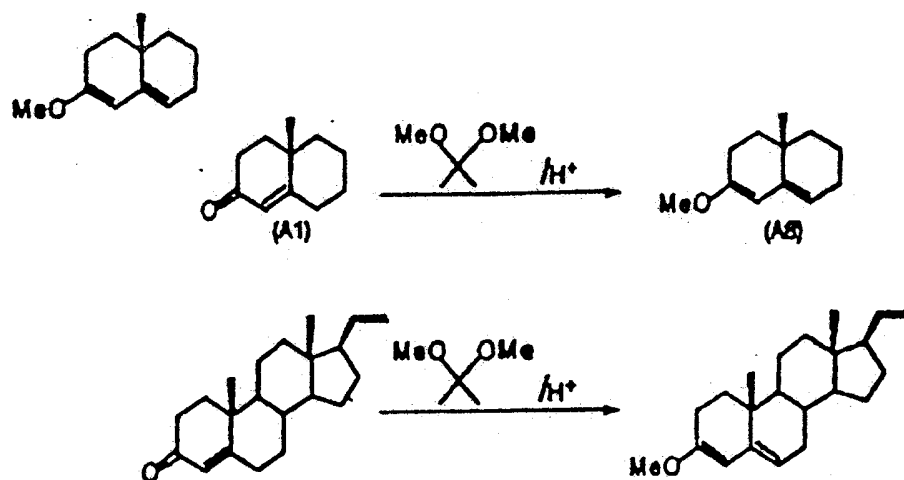


Roberto Sciaky and Alberio Consonni, *Gazz. Chim. Ital.*, 92, 730 (1962).

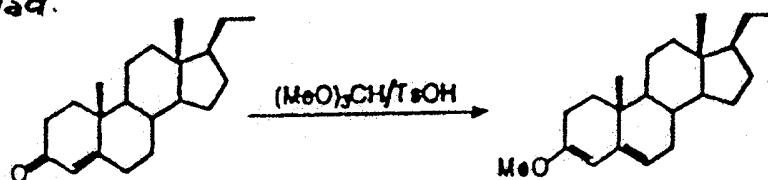
A7:



A8:

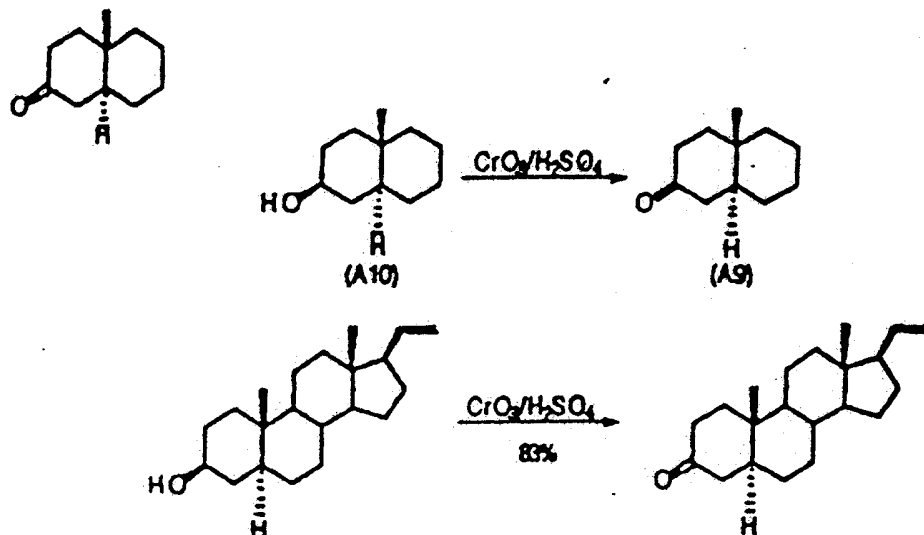


Viz pėriklad.



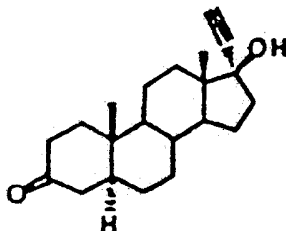
Vladimir Petrow, Yueh-sha Wang, Leon Lack, Avery Sandberg, Nobuyuki Kadohama a Keith Kendle, J. Steroid Biochem., 1983, 19, 1491.

A9:

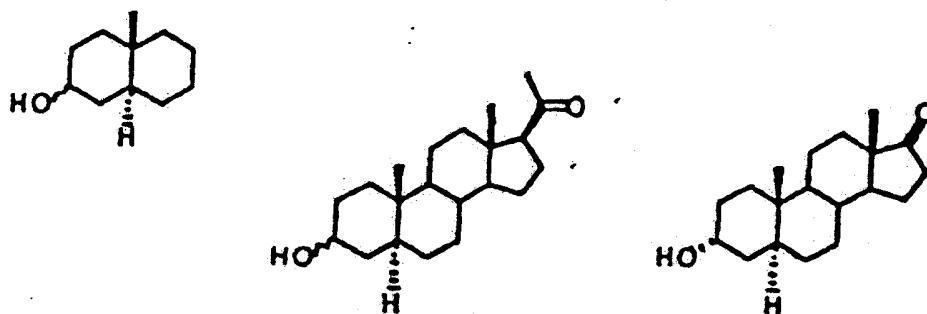


Steven R. Schow a Trevor C. McMorris, *Steroids*,
 1977, Vol. 30, No. 3, str. 389.

Také komerčně dostupnou substrukturou je např.
 17 α -etinyldihydrotestosteron.

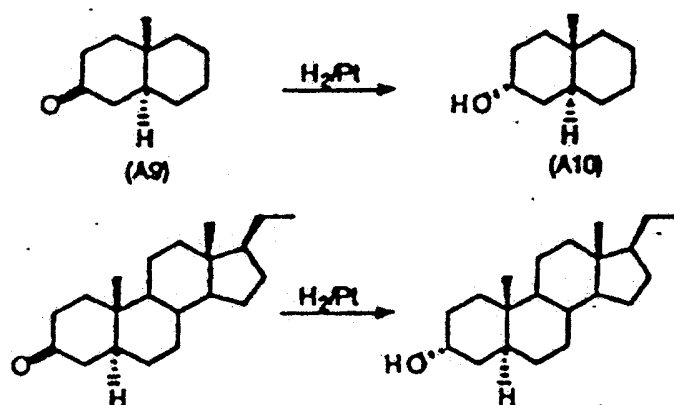


A10:



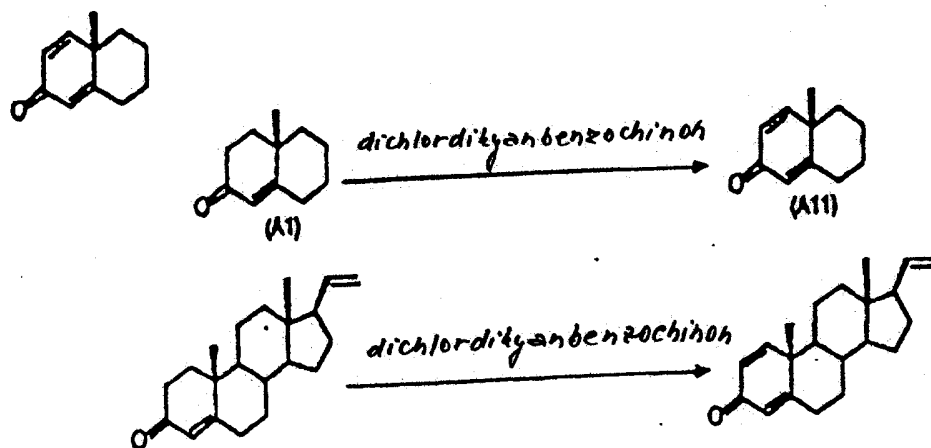
Toto je komerčně dostupná substruktura např. pregnanolonu, androsteronu.

A také:

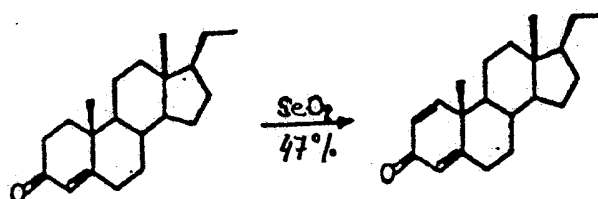


J.M. Kohli, A Zaman a A.R. Kidwai, *Phytochemistry*, 1971, Vol. 10, str. 442.

A11:

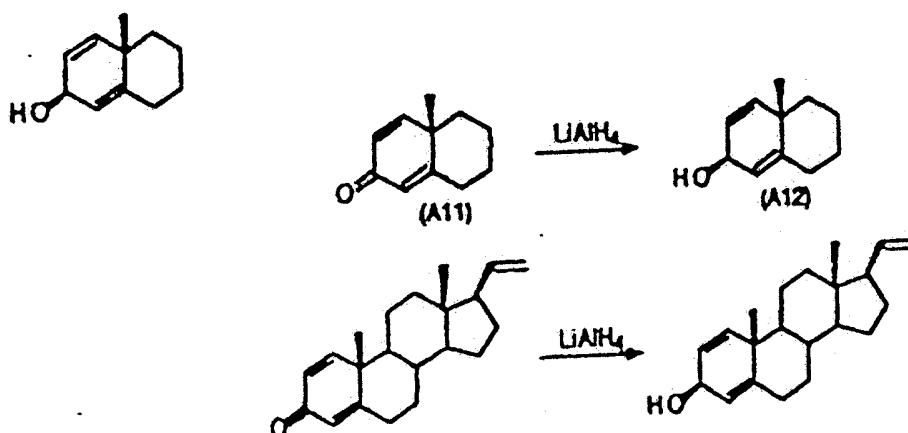


viz příklad.

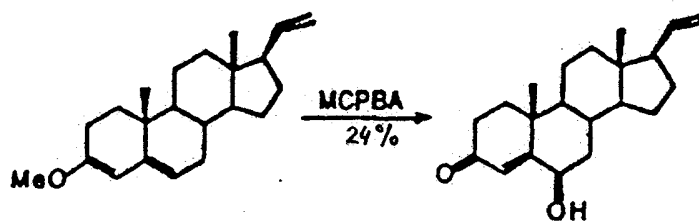
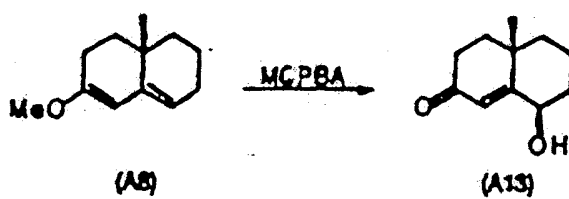
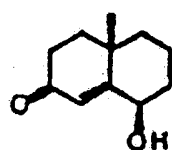


Frederick Brown a Carl Djerassi, J. Amer. Chem. Soc., 1980, 102, 2, 807.

A12:

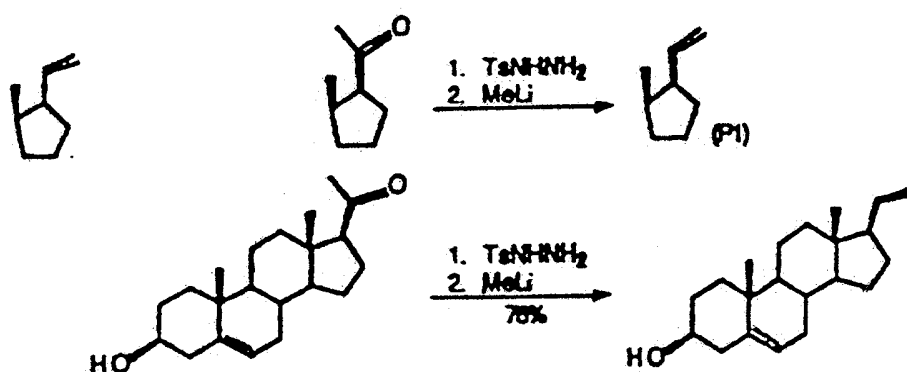


A13:

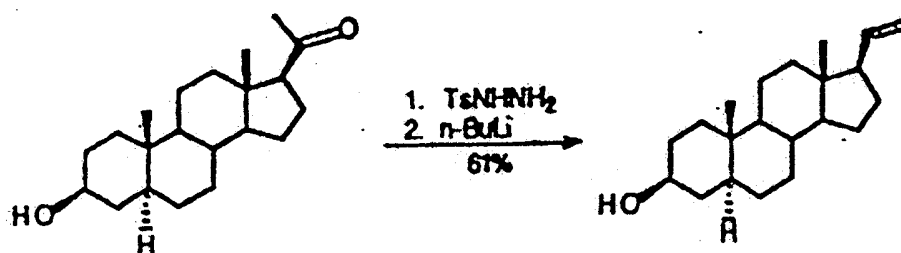


Syntézy substruktur: typ P

P1:

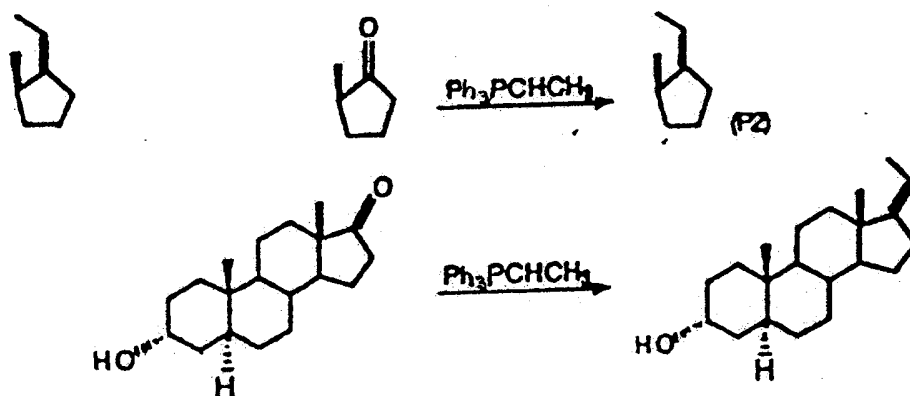


Ajay K. Bose a N.G. Steinberg, *Synthesis*, 1970, 595.

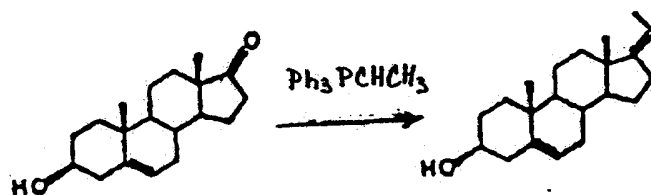


Steven R. Schow a Trevor C. McMorris, *Steroids*, 1977, vol. 30, No. 3, str. 389.

P2:

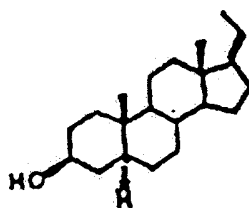


Ronald Breslow a Louis M. Maresca, *Tetrahedron Letters*, 1977, No. 7, p. 623.

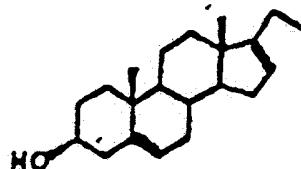


Braja G. Hazra, Vandana S. Pore, Padmakar L. Joshi,
J. Chem. Soc., Perkin Trans I, 1993, (15), 1819-22.

Také komerčně dostupná substruktura např.
 5 α -pregn-17(20)-en-3 β -olu (steraloidy):

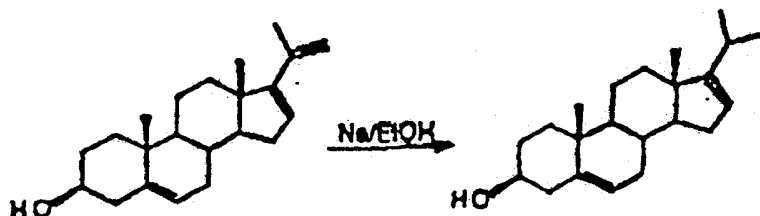


P3:



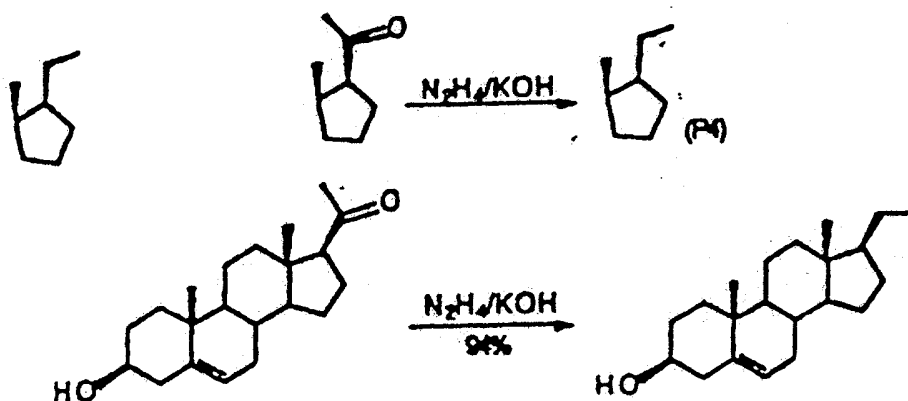
Toto je komerčně dostupná substruktura např. pregna-5,16-dien-3 β -olu (steraloidy).

Při komerční nedostupnosti probíhá syntéza následovně:



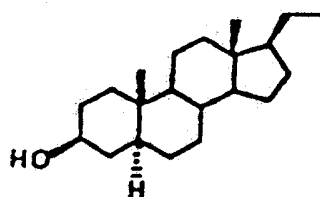
John P. Dusza a . Werner Bergman, *J. Org. Chem.*,
1960, 25, 79.

P4:

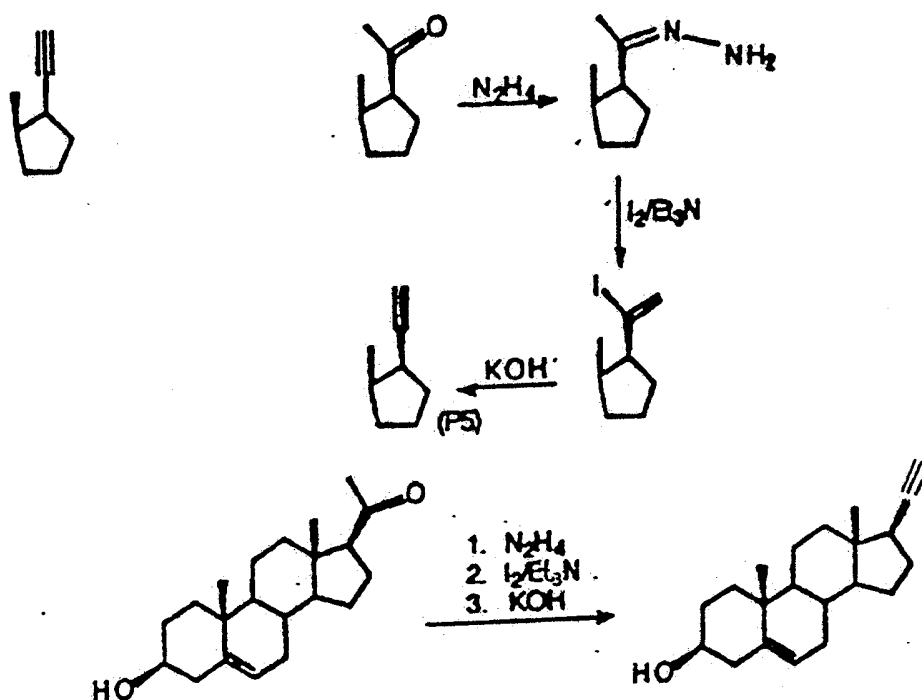


C.W. Shoppee, Ruth E. Lack a. B.C. Newman,, J.
Chem. Soc., 1964, p. 3388.

Také komerčně dostupná substruktura např. 5α -pregnan- 3β -olu
 (steraloidy):

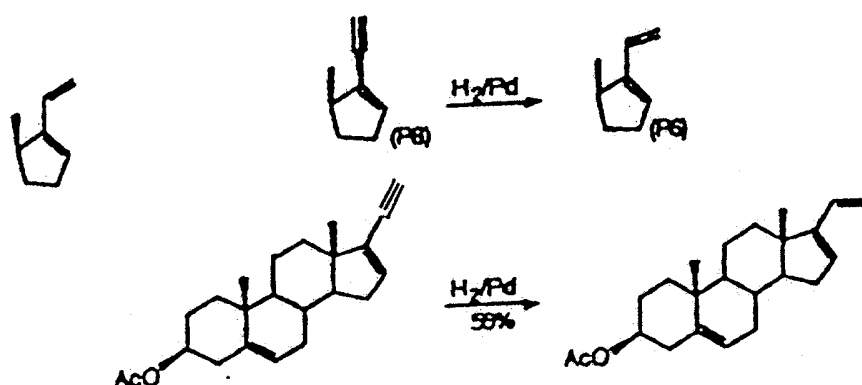


P5:



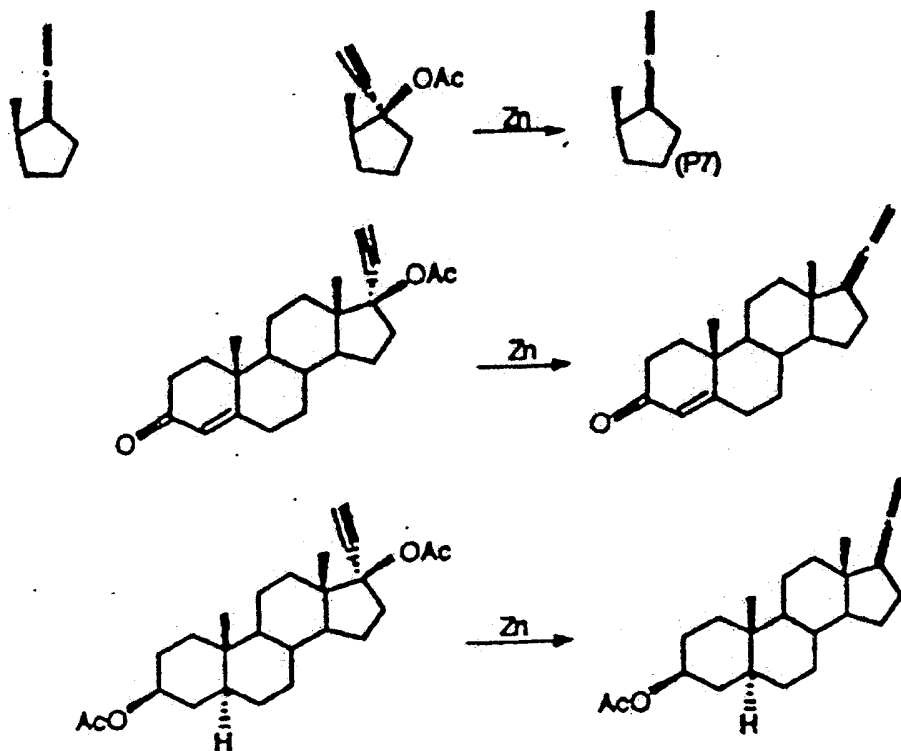
Alan M. Krubiner, Norman Gottfried & Eugene P. Oliveto, *J. Org. Chem.*, 1969, Vol. 34, No. 11, 3502.

P6:



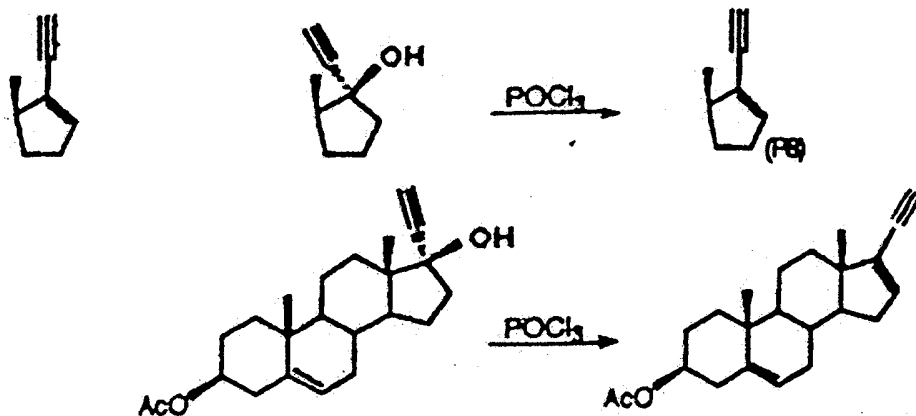
Eugene P. Oliveto, Corrine Gerold & Lois Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 5073.

P7:

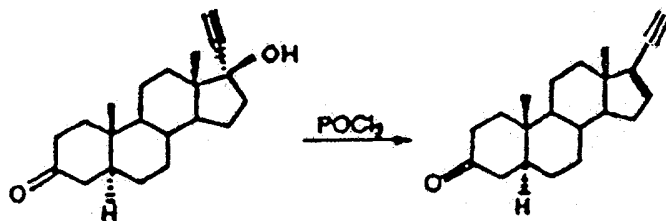


Pierre Crabble a Esperanza Velarde, U.S. Patent
3,681,410, 1972.

P8:



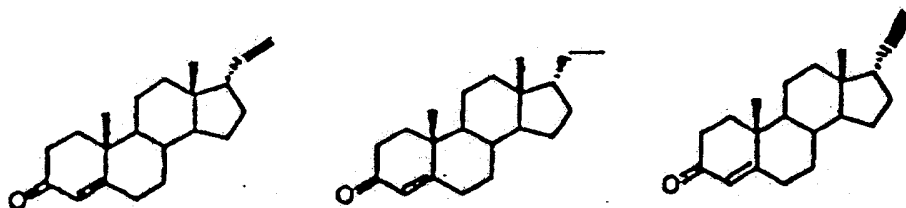
Maya Dvolaitzky Anne M. Giroud. a Jean Jacques,
Bull. Soc. Chim. France, 1963, 62.



French Patent 1,536,034, 1968.

17 α -pregnany

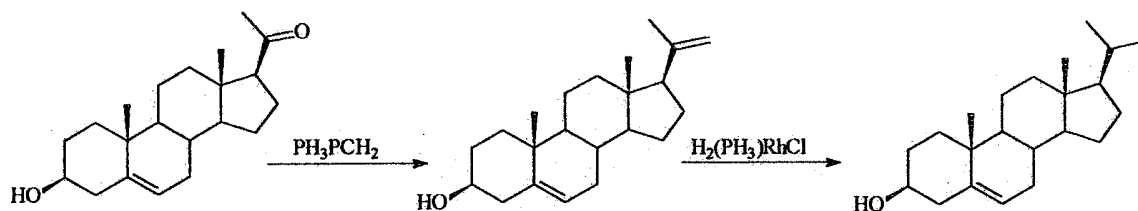
Pro substrukturny P1, P4 a P5 je v pozici 17 normální konfigurací β .
Ovšem odpovídající 17 α -analog lze také připravit použitím
17 α -pregnolonu jako výchozí látky. Např.:



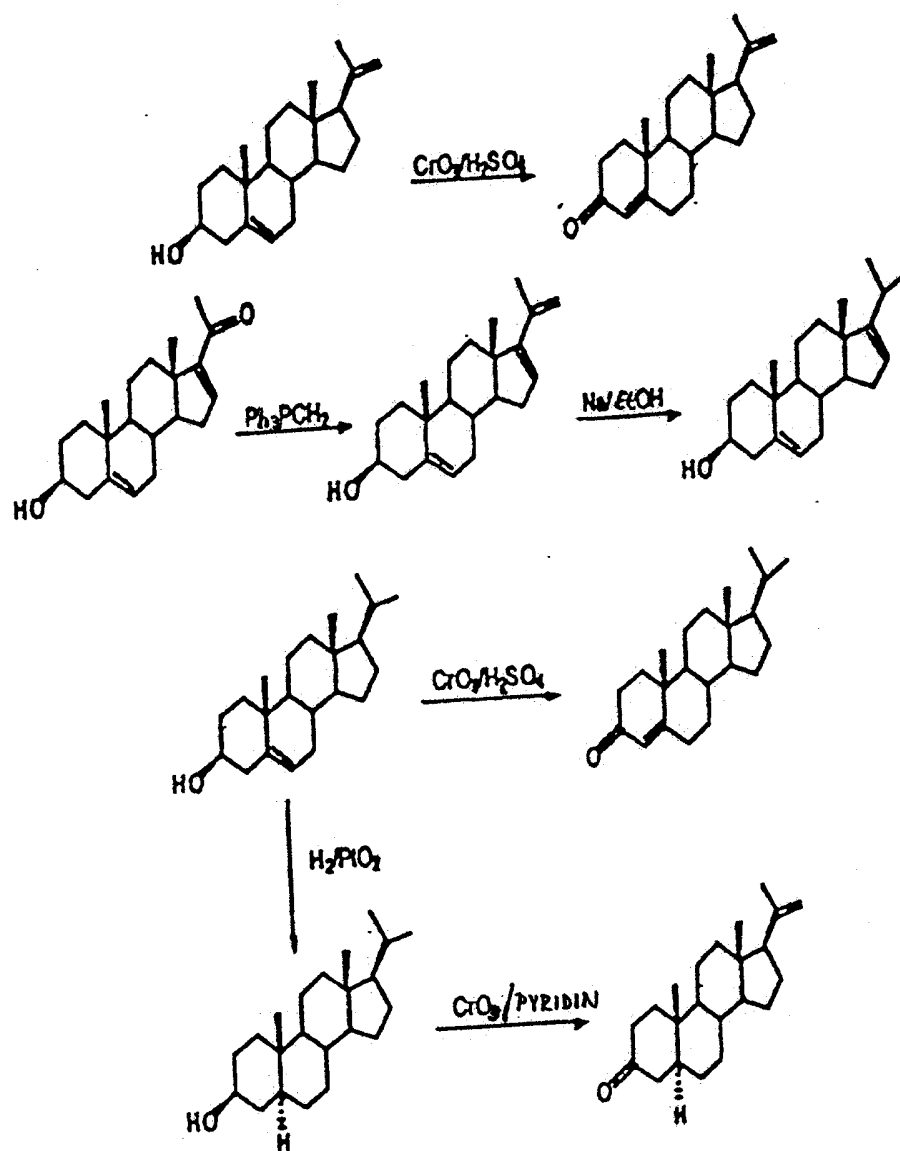
Alan M. Krubiner, Norman Gottfried a Eugene P.
Oliveto, *J. Org. Chem.*, 1969, Vol. 34, No. 11,
3502.

Methylpregnany

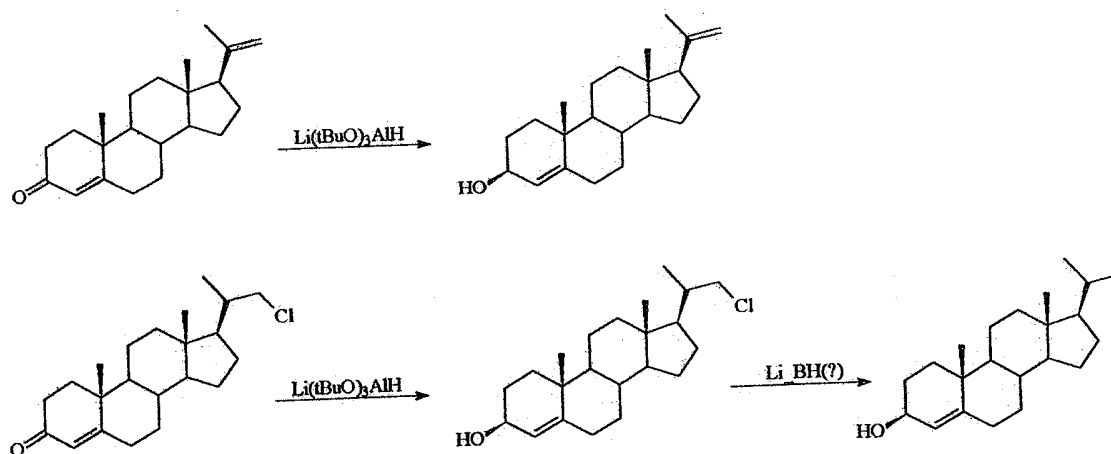
Následující metodologie umožňuje umístit metylovou skupinu
na pozici 20 vždy, když to umožní struktura, jmenovitě to platí pro P1,
P2, P3, P4 a P6:



J. Bryan Jones and Keith D. Gordon, *Can. J. Chem.*,
1972, vol. 50, p. 2712.

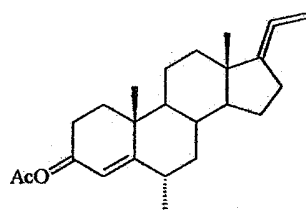


John P. Dusza and Werner Bergmann, *J. Org. Chem.*,
1960, 25, 79.

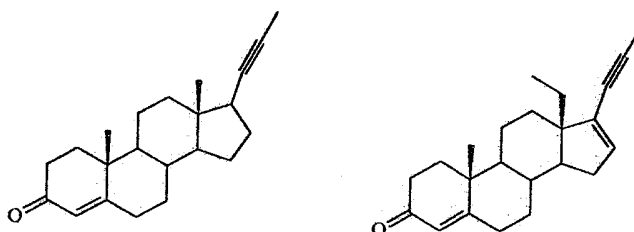


David G. Loughhead, J. Org. Chem., 50, 3931 (1985).

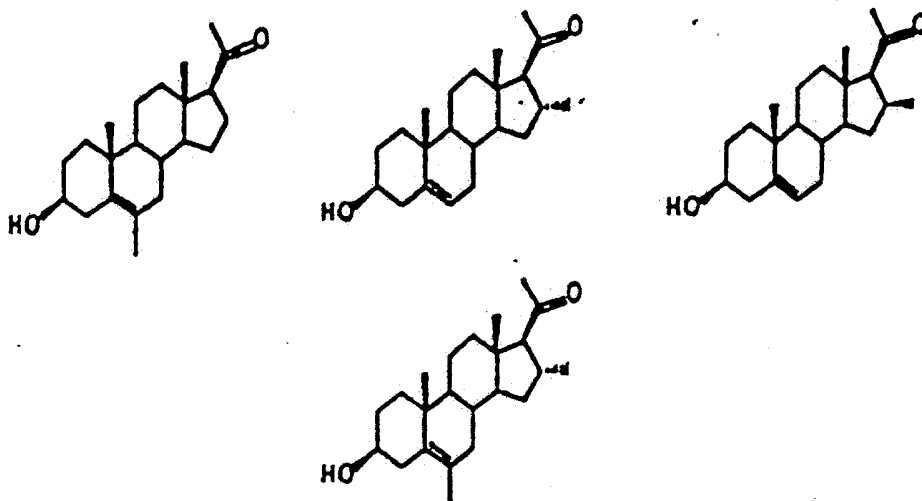
U.S. Patent 3,681,410 uvádí přípravu 6α -metylanologů:



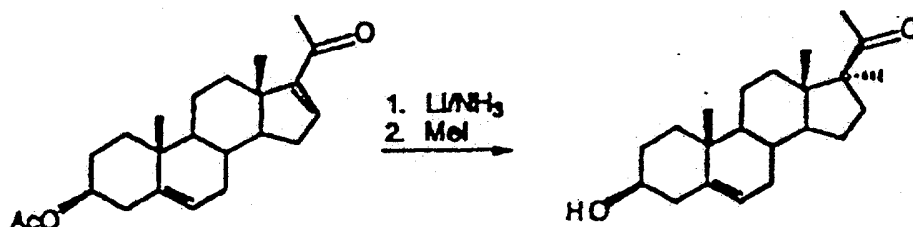
U.S. Patent 3,492,318 uvádí přípravu 18- a 21-metylanalogů:



Určité metylované pregnenolonové prekurzory jsou komerčně dostupné, viz 6, 16 α (β)-metyl:



Kromě 17 α -methylpregnenolonu je snadno dostupný:
French Patent 1,363,191:



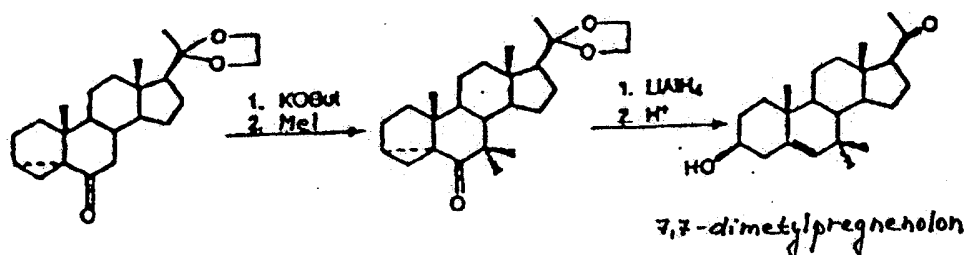
Proto lze sloučeniny syntetizované z pregnenolonu připravit také s metylovými skupinami v pozicích 6, 16 nebo 17 za použití příslušných methylpregnenolonových prekurzorů.

Dimethylsloučeniny jako je popsán 18, 21-dimethylpregna-4, 16-dien-20-in-3-on lze připravit jedním ze tří obecných způsobů:

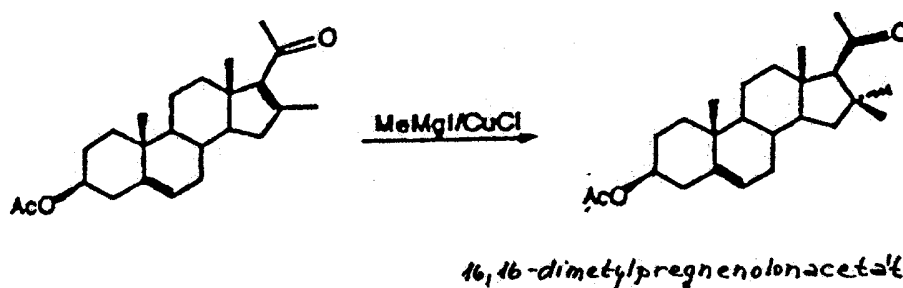
První způsob kombinuje metylovaný prekurzor, jako jsou prekurzory s metylací v pozicích 6, 16 nebo 17, s metodologií, která zavádí metylovou skupinu, jako do pozice 20.

Druhý způsob používá dimetylovaný prekursor jako je komerčně dostupný 6, 16 α -dimetylpregnenolon.

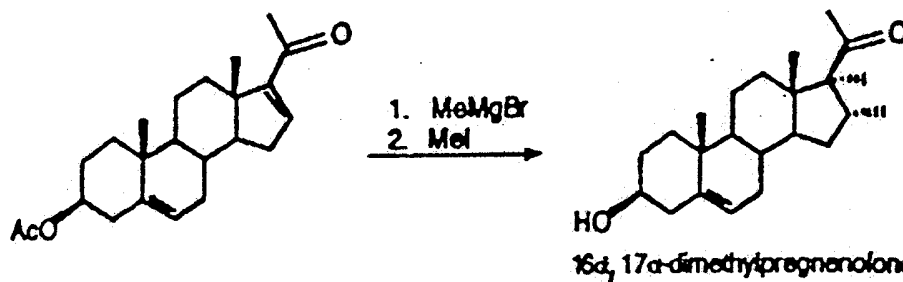
Syntézy dalších dimetylovaných pregnenolonových prekursorů byly popsány jako u následujícího příkladu:



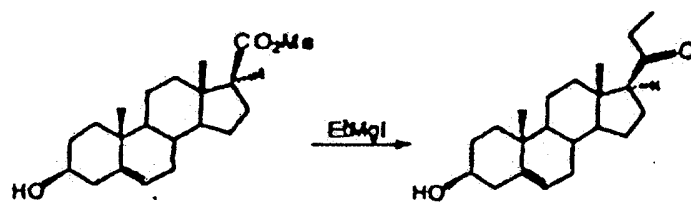
Sylvestre Julia, Colette Neuville a Pierre Simon, Bull. Soc. Chim. France, 1495 (1962).



E. Shapiro, T. Legatt, L. Weber, M. Steinberg, A. Watnick, M. Eisler, M. Gilmore Hennessey, C.T. Coniglio, W. Charney a E.P. Oliveto, J. Med. Pharm. Chem. 5, 975 (1962).



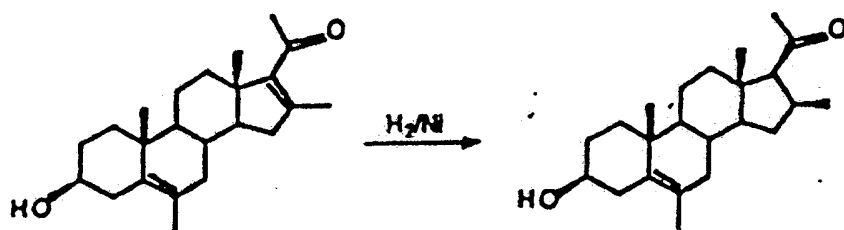
J. Cairns, C.L. Hewett, R. T. Logan, G. McGarry, D.F.M. Stevenson a G.F. Woods, J.C.S. Perkin I, 1558 (1976).



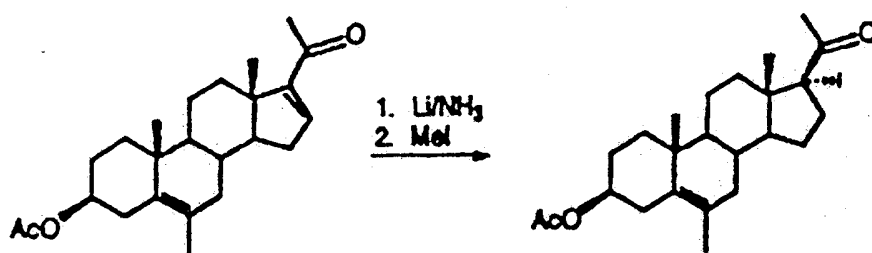
17α,21-dimethylpregnenolol

R. Deghenghi a R. Gaudry, J. Amer. Chem. Soc., 4668 (1961).

British Patent 927,515:

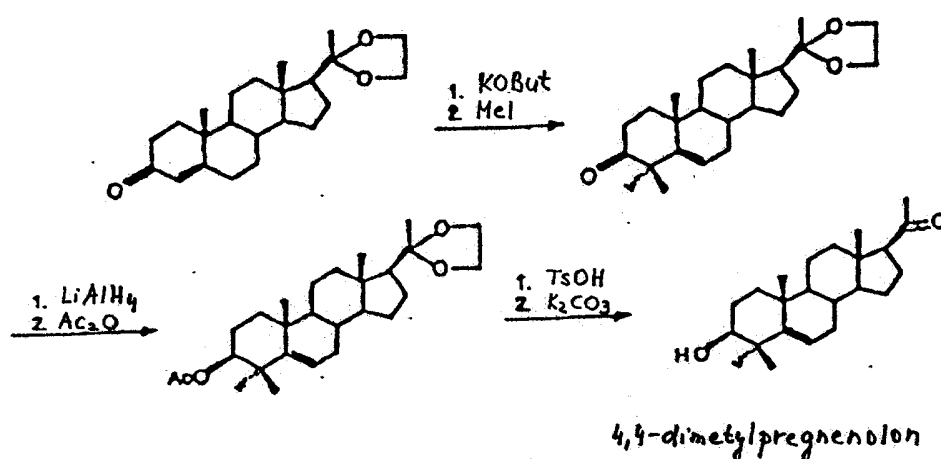


6,16β-dimethylpregnenolol



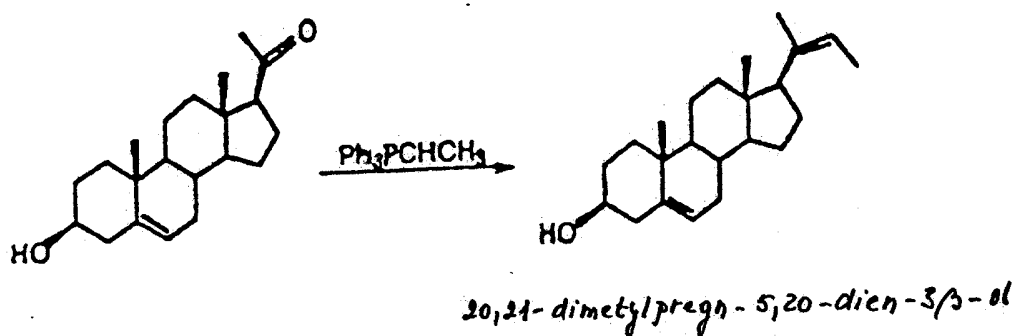
6,17α-dimethylpregnenolol acetate

R. Deghenghi a R. Gaudry, Tetrahedron Letters, No 11, 489 (1962).

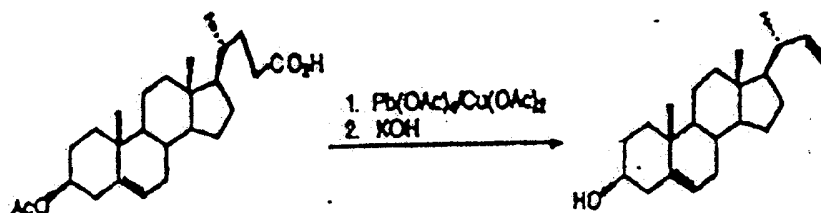


W.J. Adams, D.K. Patel, V. Petrow, I.A. Stuart-Webb a B. Sturgeon,
J. Chem. Soc., 4490 (1956).

Třetí způsob vychází z nemetylovaného prekursoru jako je pregnenolon a využívá metodologii, která zavádí dvě metylové skupiny jako v následujícím příkladu:



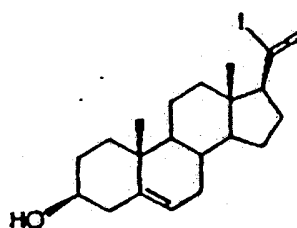
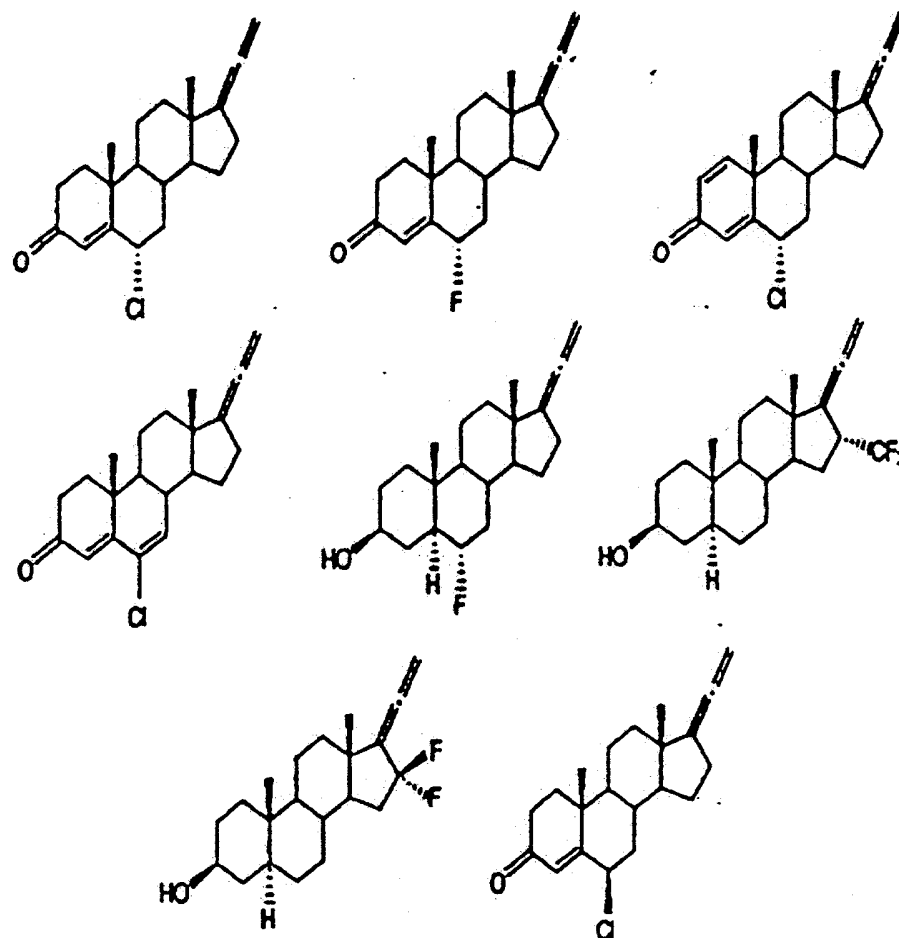
20,21-dimethylpregnany jsou také známy jako 24-norcholany. 24-norcholany lze alternativně připravit degradací cholanového prekursoru jako v následujícím příkladu:



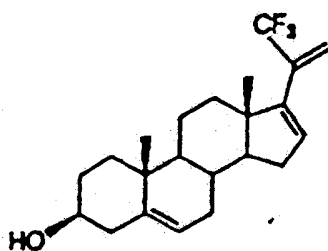
Y. Hirano, T. Eguchi, M. Ishigmo a N. Ikekawa, Chem. Pharm. Bull.,
31(2), 394 (1983).

Halogenpregnany

U.S. Patent 3,681,410 uvádí přípravu:

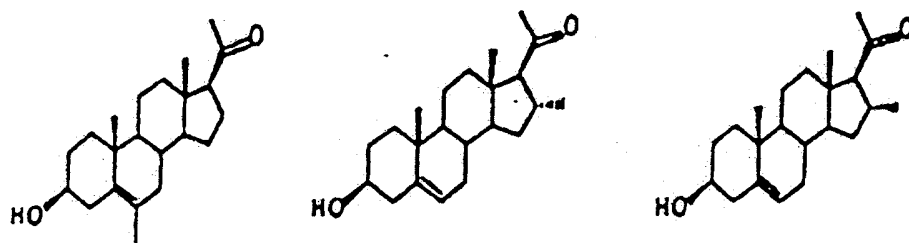


D.H.R. Barton, G. Bashiades a J.-L. Fourrey, Tetrahedron Letters, vol. 24, 1605 (1983).

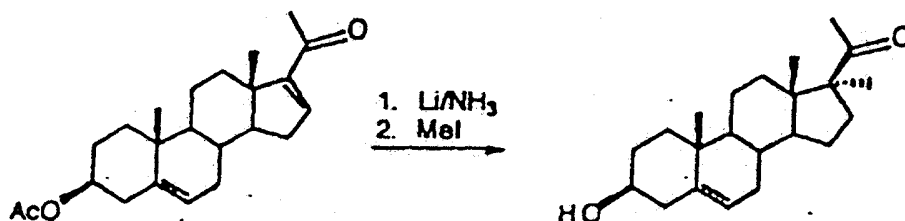


Biao Jiang a Yuanyao Xu, Tetrahedron Letters, vol. 33, 511 (1992).

Určité metylované pregnenolonové prekurzory jsou komerčně dostupné, viz 6, 16 α (β)-metyl:

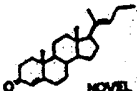
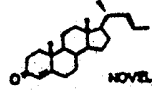
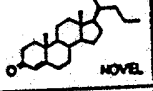
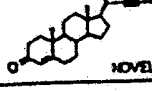
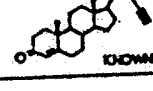
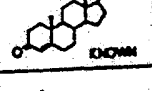
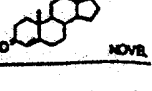
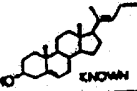
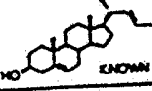
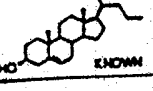
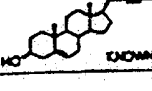
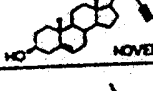
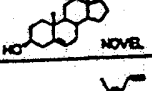
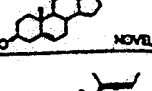
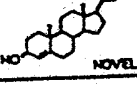
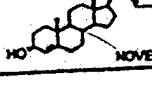
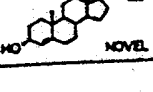
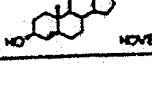
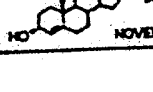
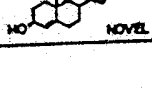
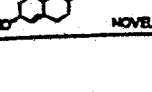
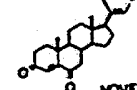
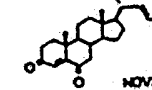
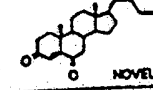
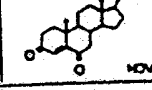
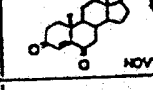
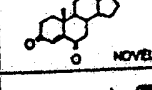
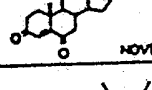
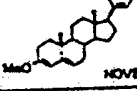
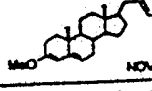
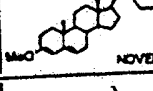
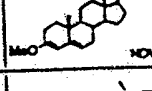
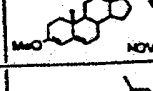
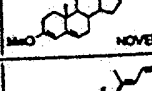
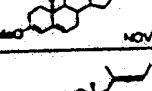
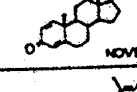
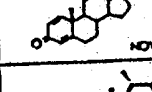
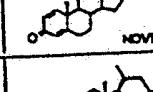
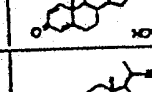
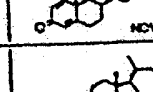
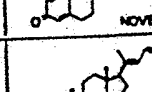
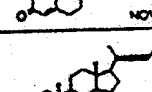
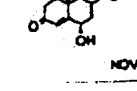
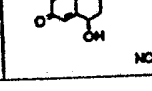
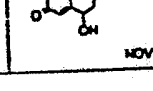
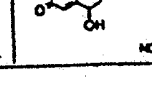
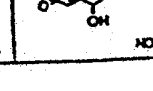
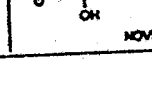
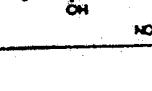


Kromě 17 α -methylpregnenolonu je snadno dostupný:
French Patent 1, 363, 191:



Proto lze sloučeniny syntetizované z pregnenolonu připravit také s metylovými skupinami v pozicích 6, 16 nebo 17 za použití příslušných methylpregnenolonových prekurzorů.

Tabulka II: CHOLANY

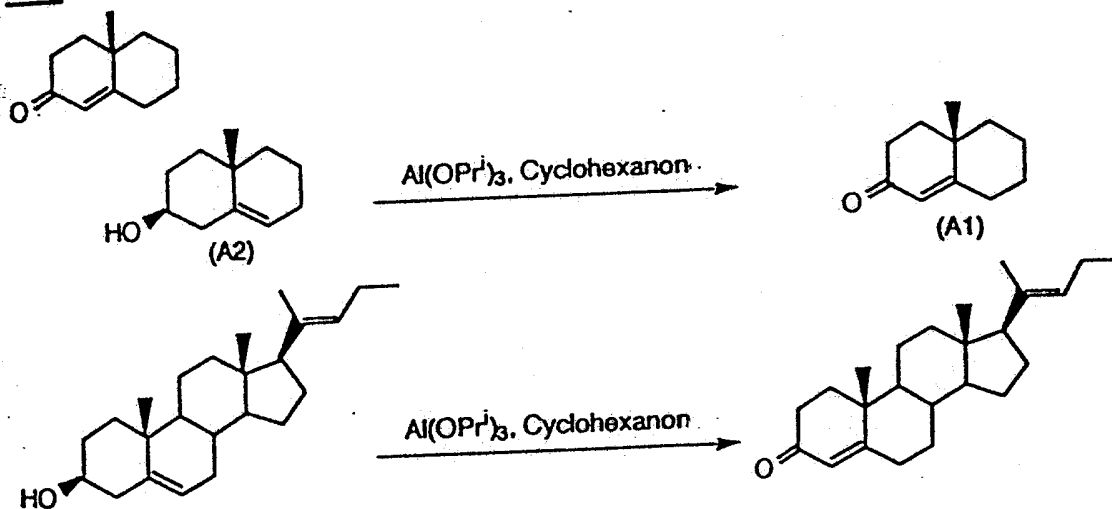
A	1	2	3	4	5	6	7
1	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 KNOWN	 KNOWN	 NOVEL
2	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL
3	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL
6	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL
8	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL
11	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL
13	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL	 NOVEL

Syntézy substruktur

Vzhledem k předchozí tabulce jsou následující příklady syntéz meziproduktů uvedeny v řadě (A1 až A13) nebo sloupci (C1 až C7).

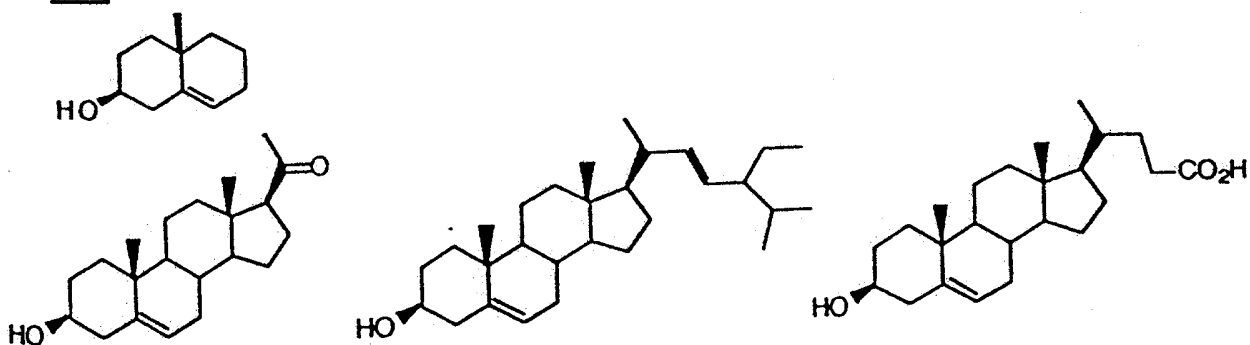
Syntézy substruktur: typ A

A1:



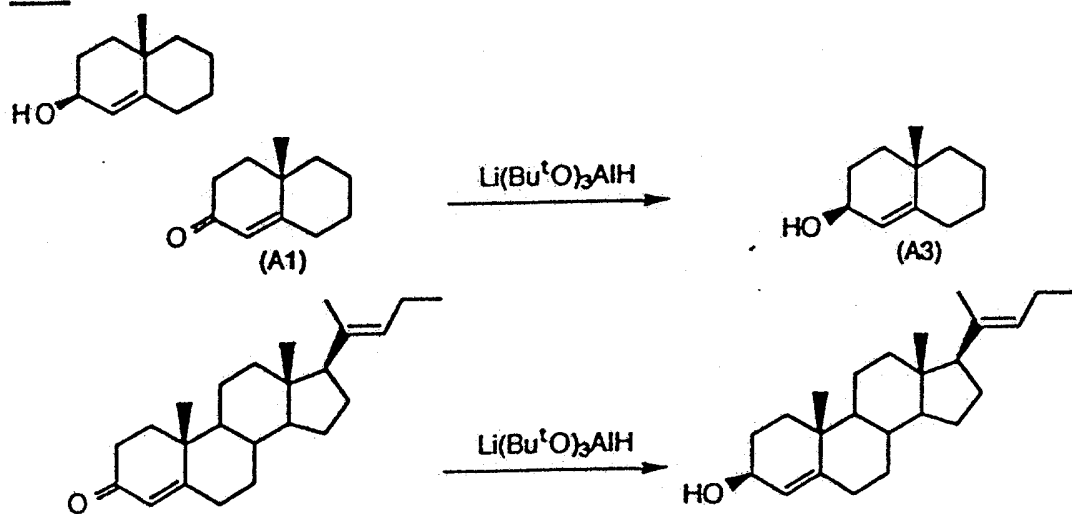
Viz příklad.

A2:

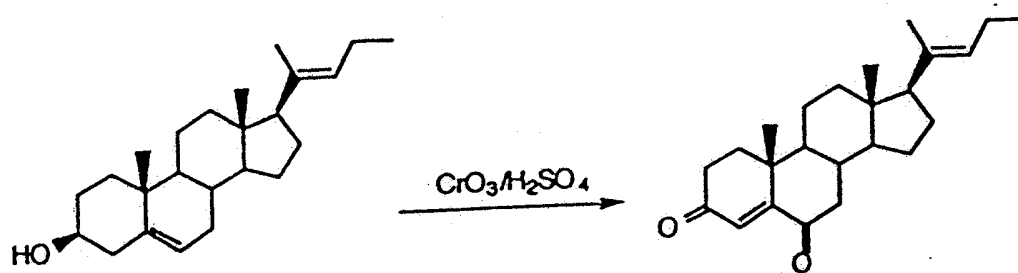
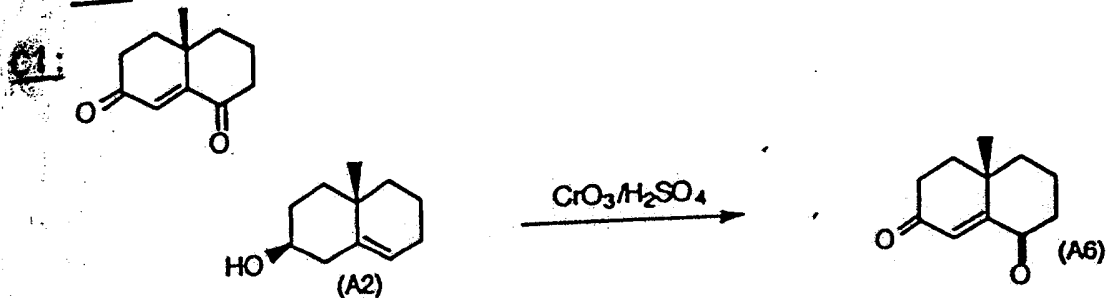


Toto je komerčně dostupná substruktura např. pregnenolonu, stigmasterolu, kyseliny cholenové.

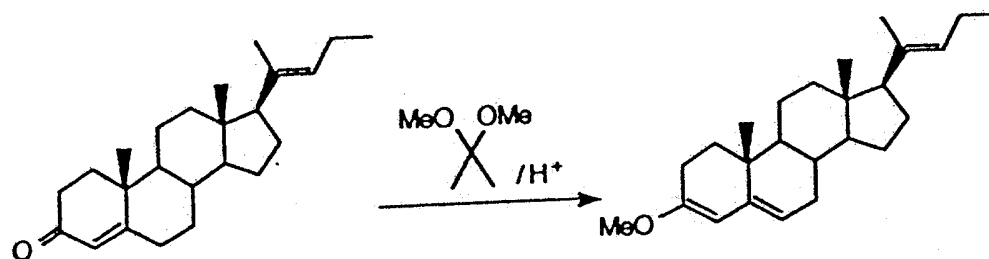
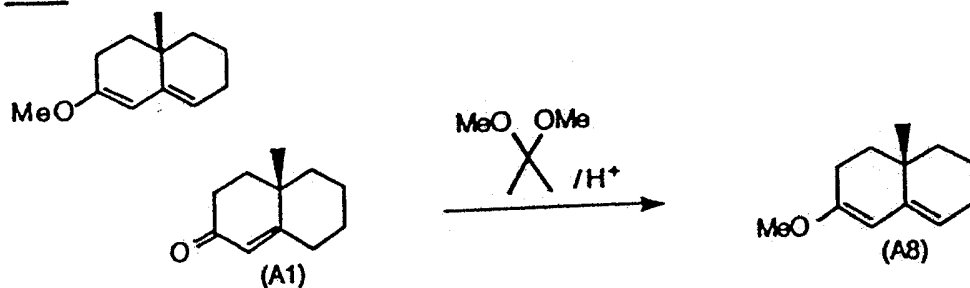
A3:



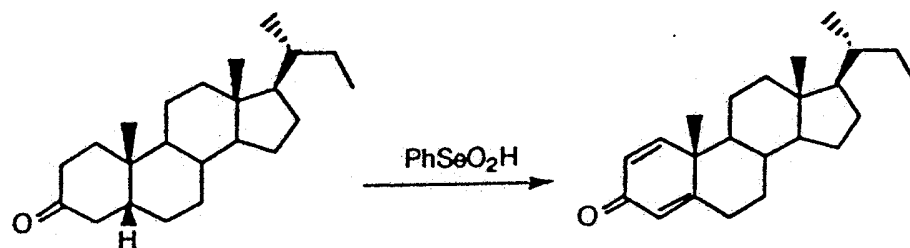
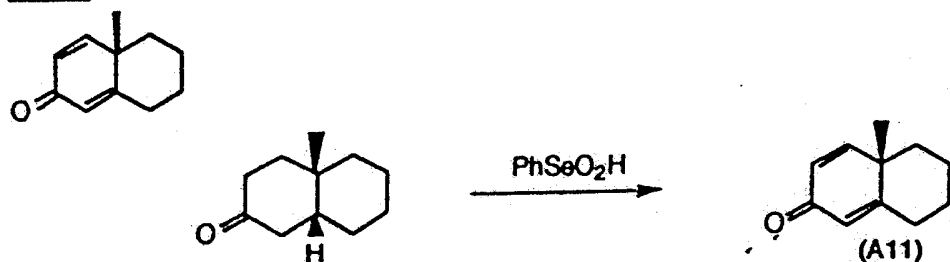
viz příklad.

A6:

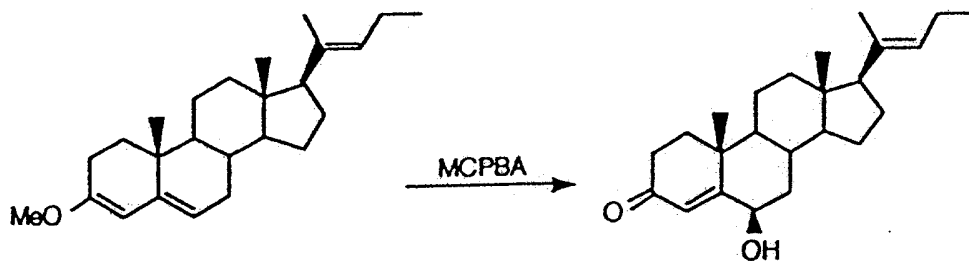
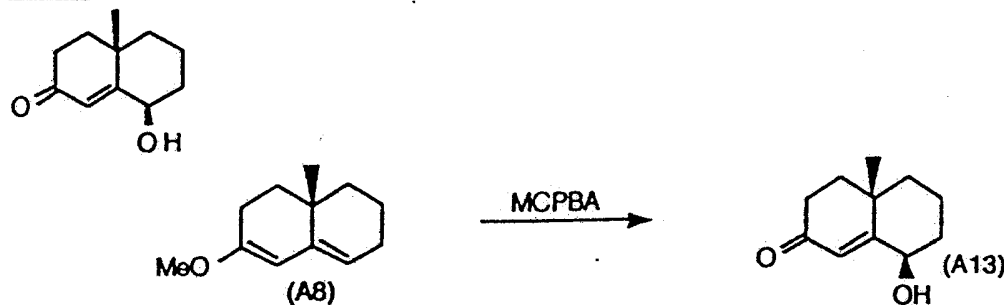
viz příklad.

A8:

viz příklad.

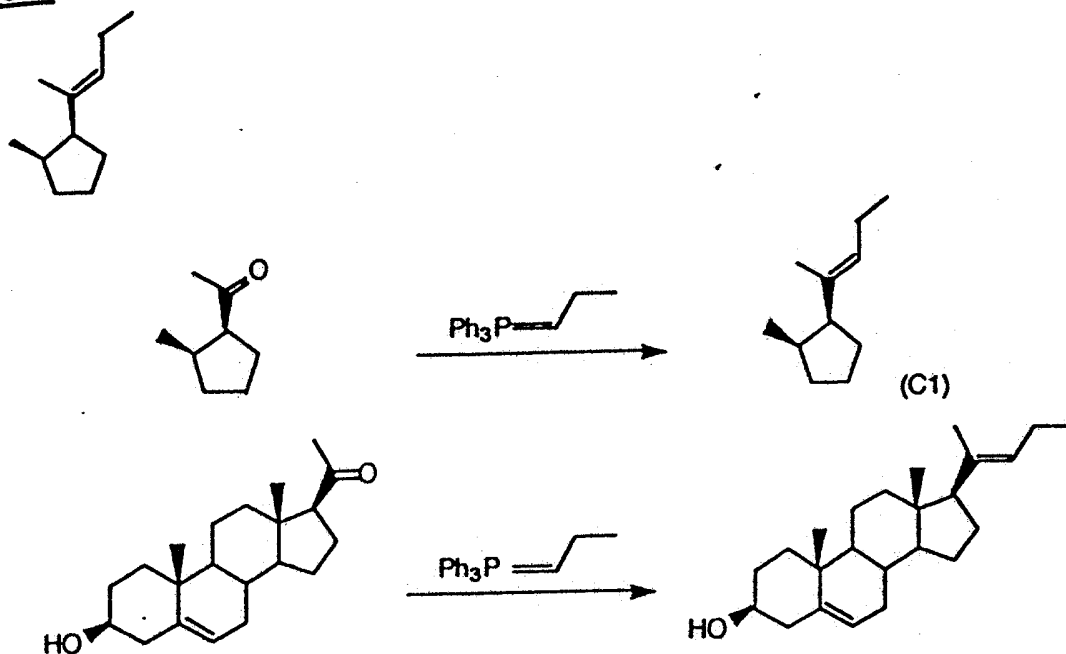
A11:

D. H. R. Barton, J. Boivin, D. Crichton and C. H. Hill, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1986, p. 1805.

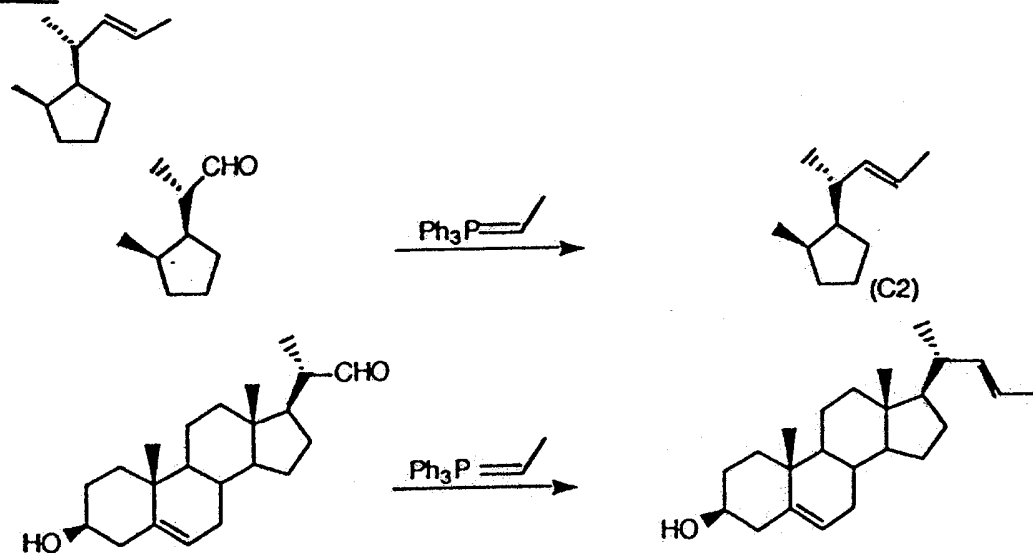
A13:

viz příklad.

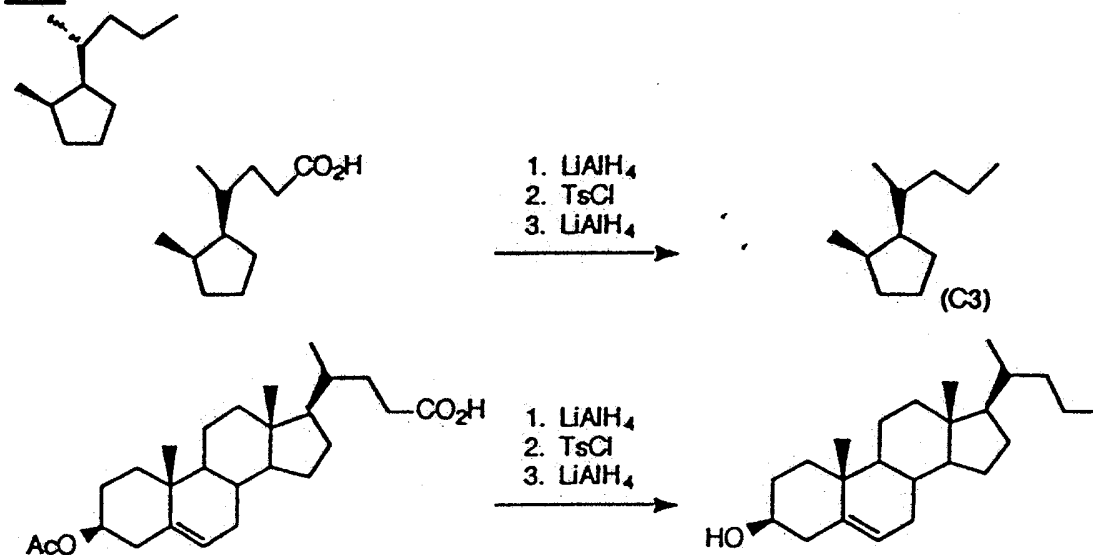
Syntézy substruktur: typ C

C1:

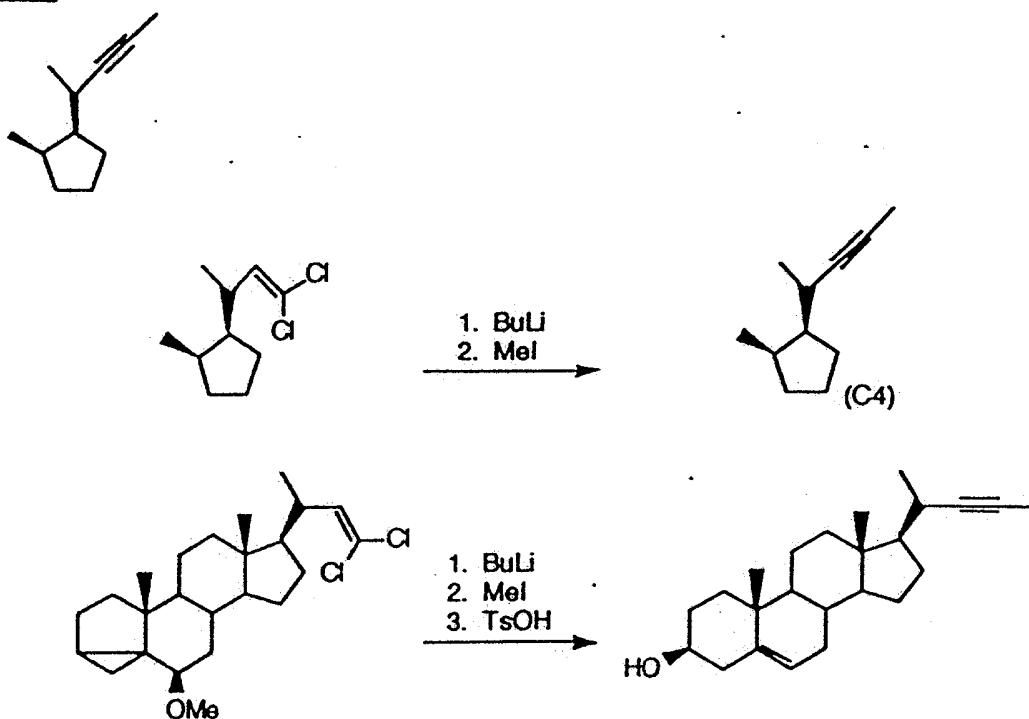
J. P. Schmit, M. Piraux a J. F. Pilette, *J. Org. Chem.*, 1975, Vol. 40, No. 11, p. 1586.

C2:

W. Bergmann a J. P. Dusza, *J. Org. Chem.*, 1958, Vol. 23, p. 1245.

C3:

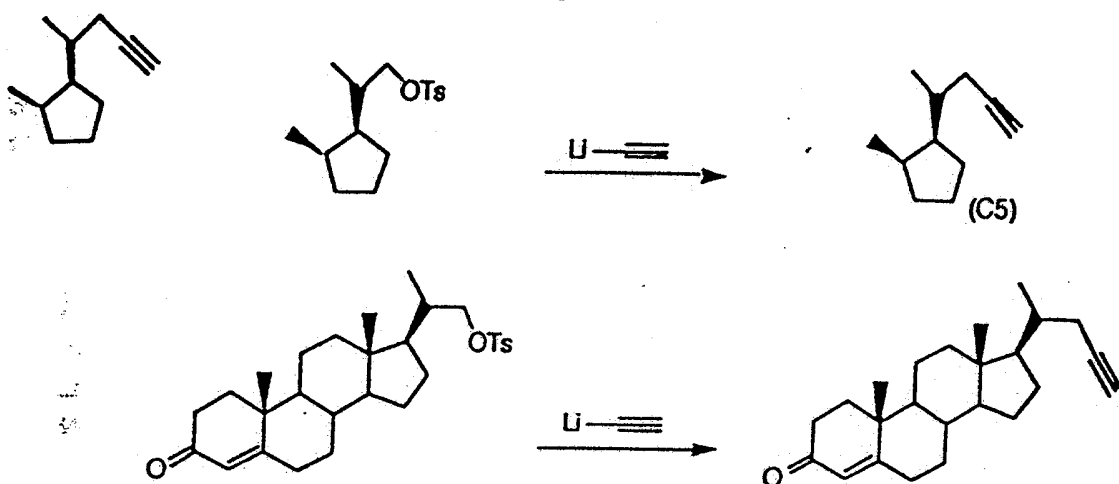
J. E. van Lier a L. L. Smith, *J. Org. Chem.*, 1970, Vol. 36, No. 8, p. 2631.

C4:

A. Burger, F. Colobert, C. Hetru a B. Luu, *Tetrahedron*, 1988, Vol. 44, No. 4, p. 1141.

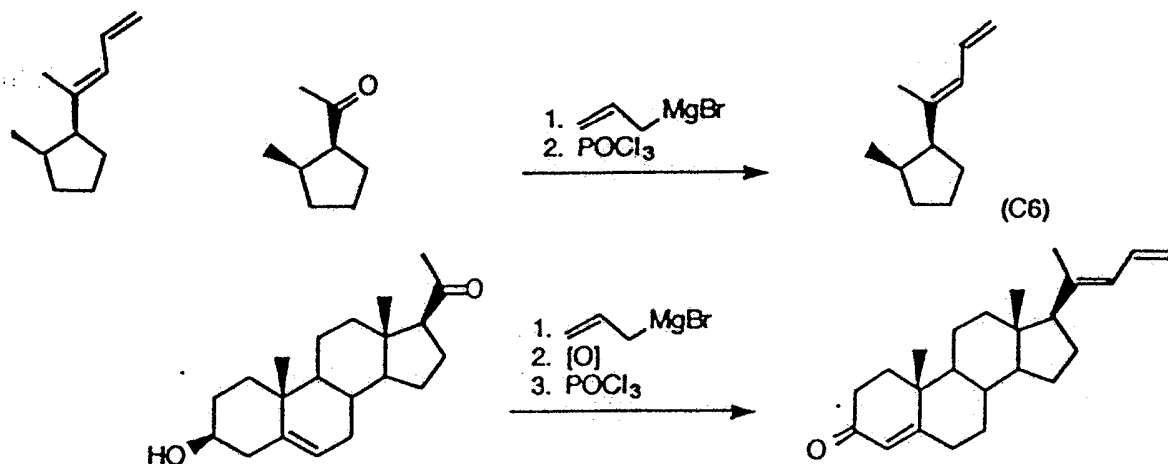
C5:

56



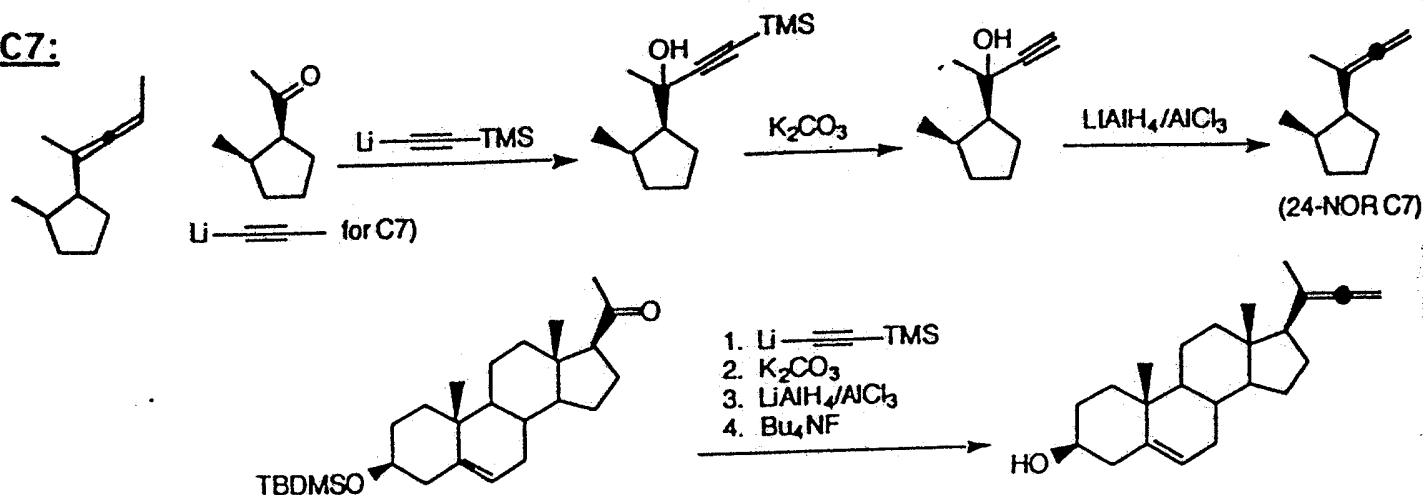
A. B. Turner, *Chemistry a Industry*, 1979, p. 385.

C6:



G. Stoeck a H. Stein, German Patent No. 854,517, 1952.

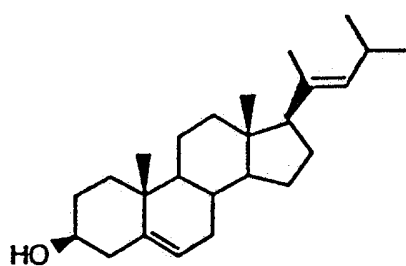
C7:



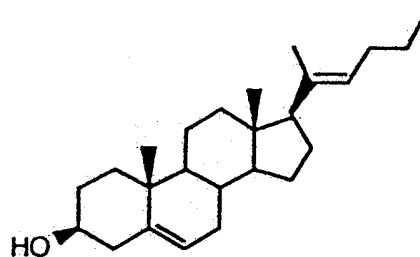
A. Burger, J-P. Roussel, C. Hetru, J. A. Hoffmann a B. Luu, *Tetrahedron*, 1989, Vol. 45, No. 1, p. 155.

24-norcholany a 24-metylcholany

Struktury s postranním řetězcem kratším nebo delším o jeden uhlíkový atom v pozici 24 lze připravit za použití analogického způsobu. 23-metylcholany jsou také dostupné podobným způsobem. Příklady následují.

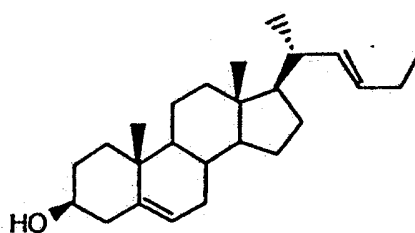


23-METHYL



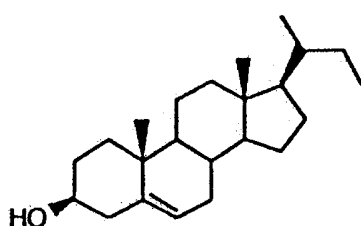
24-METHYL

J. P. Schmit, M. Piraux a J. F. Pilette, *J. Org. Chem.*, 1975, Vol. 40, No. 11, p. 1586.

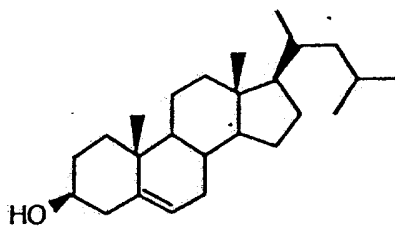


24-METHYL

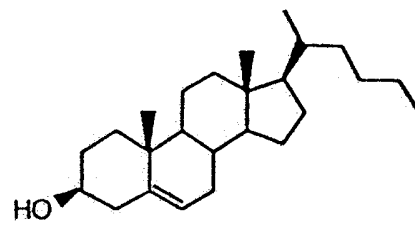
Y. M. Sheikh a C. Djerassi, *Steroids*, 1975, Vol. 26(1), p. 129.



24-NOR

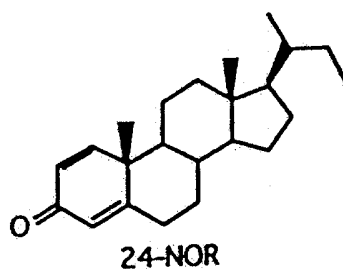


23-METHYL

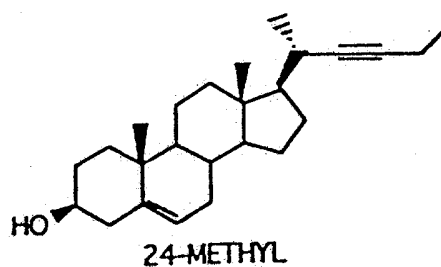
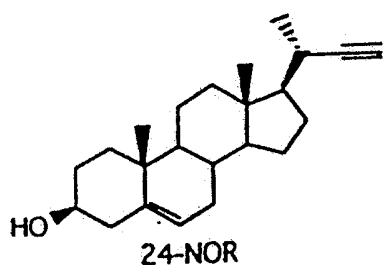


24-METHYL

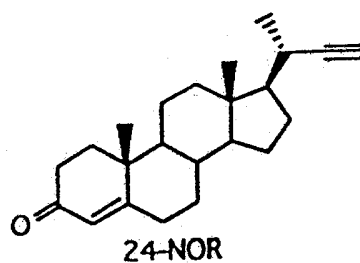
M. Morisaki, M. Shibata, C. Duque, N. Imamura a N. Ikekawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, Vol. 28(2), p. 606.



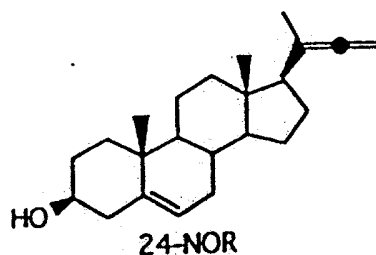
D. H. R. Barton, J. Boivin, D. Crich a C. H. Hill, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1986, p. 1805.



A. Burger, F. Colobert, C. Hetru a B. Luu, *Tetrahedron*, 1988, Vol. 44, No. 4, p. 1141.



B. M. Trost, R. J. Kulawiec a A. Hammes, *Tetrahedron Letters*, Vol. 34, No. 4, p. 587.



A. Burger, J-P. Roussel, C. Hetru, J. A. Moffmann a B. Luu, *Tetrahedron*, 1989, Vol. 45, No. 1, p. 155.

C. Syntetické způsoby

1. Příprava derivátů se substitucí v 3-, 6-, 19-, 20- a 21-pozicích.

Sloučeniny použité ve způsobech podle předkládaného vynálezu jsou pregnanové steroidy substituované v 3-, 6-, 19-, 20- a 21-pozicích. Mnoho z 3-substituovaných steroidů je známo jako sloučeniny, které lze odvodit z 3-oxosteroidů. Jak je uvedeno na obr. 1, pregna-4,20-dien-3-on (sloučenina 1) lze převést na 3, 5, 20-trien-éter (sloučenina 2) nebo 1, 4, 20-trien-3-on (sloučenina 3), které jsou výchozími látkami pro přípravu 6- a 3-substituovaných hydroxyderivátů.

Alkoxyderiváty jsou připraveny z jejich odpovídajících hydroxysteroidů reakcí s alkylačním činidlem jako je trimetyloxoniumfluoroborát, trietyloxoniumfluoroborát nebo metylfluorsulfonát v inertním chlorovaném rozpouštědle jako je metylenchlorid. Alternativními alkylačními činidly je NaH, KM nebo KOBut, oxid stříbrný nebo oxid barnatý v polárních, aprotických rozpouštědlech jako např. DMF, DMSO a hexametylfosforamid.

Obecné postupy pro syntetické reakce steroidů jsou osobě obeznámené s technikou dobře známé. Musí-li být určen čas a teplota reakcí, lze je určit rutinně. Po přidavku požadovaných reakčních látek je směs míchána pod inertní atmosférou a v hodinových intervalech jsou odebírány alikvoty. Alikvoty jsou analyzovány chromatograficky a monitoruje se úbytek výchozích látek, aby se zjistilo, v kterém bodě má začít zpracování reakční směsi. Nemění-li se již výchozí látky během 24 hodin, reakční směs je zahřívána k refluxu a jsou analyzovány alikvoty odebírané v hodinových intervalech až do vymizení výchozích látek. V takovém případě se směs ponechá před zpracováním vychladnout.

Čištění produktů se provádí chromatograficky a/nebo krystalizací, jak je osobě obeznámené s technikou známo.

2. Příprava 19-hydroxyderivátů

Syntéza 19-OH-pregna-4,17-dien-3-onu

Způsob syntézy této sloučeniny je uveden ve schématu 3.

D. Farmaceutické prostředky a způsoby jejich použití

Provedením předkládaného vynálezu je způsob pozměnění hypothalamové funkce u jedince. Jiným provedením je pozměnění autonomní funkce u jedince. Tyto autonomní funkce zahrnují, ale nejsou na ně omezeny, úroveň srdeční aktivity, rytmus dýchání, profil mozkových vln (procenta alfa kortikální aktivity), tělesná teplota. Další provedení zahrnují, ale nejsou na ně omezena, způsoby omezování negativních účinků, špatné nálady nebo negativních charakterových rysů jedince. Jiným provedením je způsob léčby premenstruálního stresu u žen. Všechna tato provedení lze provést nesystémovou nazální administrací určitých pregnanových nebo cholanových steroidů, kombinace pregnanových a cholanových steroidů a kombinace jednoho nebo více pregnanových nebo cholanových steroidů a jednoho nebo více androstanových a/nebo estrenových steroidů.

Tento zvláštní způsob administrace se liší od alternativních způsobů jako je užívání léku nebo injekčně v mnoha různých důležitých rysech, je založen na přímém kontaktu s VNO umožněném nazální administrací steroidního ligandu. V tomto způsobu podle předkládaného vynálezu je administrován příslušný ligand přímo na chemoreceptory v nazální části a vomeronazálním orgánu, bez použití tablet nebo jehel - tj. neinvazivně. Působení léčiva je zprostředkováno přes vazbu ligandu zde popdaného na specifické receptory vystavené na neuroepiteliálních buňkách v nose, výhodně

ve VNO. Kromě toho je účinek léčiva zprostředkován pomocí nervového systému a ne přes oběhový systém, takže funkci mozku lze ovlivnit bez ohledu na krevní bariéry mozku. Tyto způsoby léčby poskytují přímý způsob ovlivnění hypothalamu přes nervový systém, protože mezi feromonovými receptory a hypothalamem existuje pouze jedno synaptické spojení. Protože smyslové nervy vysílají signály do specifických oblastí mozku, vykazuje tento způsob vysoce specifický účinek léčiva a tím značné snížení možných nežádoucích vedlejších účinků.

Kontakt přes VNO je důležitý, protože VNO je asociován s chemoreceptorovou/feromonovou funkcí. VNO sestává z páru slepých tubulárních divertikul, které se nalézají na vnitřním okraji nosní přepážky. VNO obsahuje neuroepitely, jejichž axony mají přímé synapsy do mandlí a odtud do hypothalamu. Existence VNO byla velmi dobře zdokumentována u většiny suchozemských obratlovců včetně lidského plodu; ovšem u dospělých lidí se obecně předpokládá, že je zakrnělý. (Viz Johnson a kol., viz výše)

Ligandy uvedené v předkládaném vynálezu nebo jejich sulfatované, cypionátové, benzoátové, propionátové nebo glukuronátové deriváty lze administrovat přímo, ale výhodně jsou administrovány jako prostředky. Jsou připraveny v kapalně dávkové formě jako jsou např. kapaliny, suspenze nebo podobně, výhodně v jednotkových dávkových formách vhodných k jednotlivé administraci přesných dávek. Kapalně dávky lze administrovat jako nosní kapky nebo aerosol. Alternativně lze aktivní sloučeninu připravit ve formě krému nebo masti a aplikovat lokálně do nosní dutiny. Navíc lze vomeroferin administrovat jako inhalační látku obsaženou ve vzdušné kuličce dopravené do nosní dutiny. Jako jiná alternativa

dopravení je pomocí kontrolovaného uvolňování těchto agens, přičemž je zapouzdřena buď jeho převážná část nebo mikroskopické množství, a to za použití syntetických polymerů jako je silikon a přírodních polymerů jako je želatina nebo celuloza. Rychlost uvolňování lze kontrolovat vhodným výběrem polymerního systému použitého ke kontrole difúzní rychlosti (R.S. Langer a N.A. Peppas, *Biomaterials* 2, 201 (1981). Přírodní polymery jako je želatina a celuloza se pomalu rozpouštějí během několika minut až hodin, zatímco silikon zůstává intaktní po několik měsíců. Prostředky zahrnují běžný farmaceutický nosič nebo excipient, jeden nebo více aktivních pregnanových nebo cholanových sloučenin podle obecného vzorce I a prostředek dále zahrnuje nebo nezahrnuje jeden nebo více androstenových nebo estrenových steroidů. Dále prostředky zahrnují další medicínská agens, farmaceutická agens, nosiče, adjuvans atd.

Nejpříhodnějším způsobem přenosu semiochemického ligandu je inhalace přirozeně se vyskytujícího feromonu přítomného v kůži jiného jedince. Protože tyto sloučeniny jsou relativně netěkavé, je odhadováno, že během intimního kontaktu lidský jedinec inhaluje pikogramová množství přirozeně se vyskytujících steroidů z kůže druhého jedince. Je odhadováno, že z inhalovaného množství pouze asi 1% dosáhne receptorů vomeronazálního orgánu.

Množství vomeroferinu administrované bude samozřejmě záviset na pacientovi podrobeném léčbě, různých nemocech, způsobu administrace, frekvence administrace a zkušenostech lékaře. Ovšem jednotlivá dávka zahrnující nejméně 10 pikogramů, doručená přímo do lumen vomeronazálního orgánu, účinně vyvolá přechodnou autonomní odpověď. Při administraci do nosní dutiny činí dávka 100 pg až 100 μ g, výhodně 1 ng až 10 μ g, výhodněji 10 ng až 1 μ g. Je

žádoucí, aby se frekvence administrace pohybovala v rozmezí dávek podávaných v hodinových až měsíčních intervalech, výhodně 8x denně až jednou denně, výhodněji 1x až 3x denně. Masti obsahující jednu nebo více aktivních sloučenin a volitelných farmaceutických adjuvans v nosiči jako je např. voda, fyziologický roztok, vodný roztok dextrozy, glycerol, etanol apod. lze připravit za použití báze jako je např. vazelína z ropy, vepřové sádlo nebo lanolin.

Kapalné farmaceuticky administrovatelné prostředky lze např. připravit rozpuštěním, dispergováním atd. aktivní sloučeniny definované viz výše a volitelných farmaceutických adjuvans v nosiči jako je např. voda, fyziologický roztok, vodný roztok dextrozy, glycerol, etanol apod. za vzniku roztoku nebo suspenze. Je-li to požadováno, farmaceutický prostředek určený k administraci také obsahuje minoritní množství netoxické pomocné látky jako je zvlhčovač nebo emulzifikátor, činidla pufrující pH apod. např. octan sodný, monolaurát sorbitanu, octan trietanolaminu sodného, oleát trietanolaminu atd. Aktuální způsoby přípravy takových dávkových forem jsou známy nebo budou osobě obeznámené s technikou zřejmé; např. viz Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 15. vydání (1975). Prostředky určené k administraci budou v jakémkoliv případě obsahovat množství jedné nebo více aktivních sloučenin v množství účinně zmírňujícím symptomy léčeného pacienta.

Pro administraci aerosolu je aktivní ingredience výhodně dodávána v jemně mleté formě spolu se surfaktantem a propelantem. Obvyklá procenta aktivní ingredience se pohybují v rozmezí od 0,001 do 2% hmotnostních, výhodně od 0,004 do 0,1%.

Surfaktanty musí být, samozřejmě, netoxické a výhodně rozpustné v propelantu. Tato činidla jsou reprezentována estery nebo parciálními estery mastných kyselin obsahujících od 6 do 22 uhlíkových atomů jako je kyselina kapronová, oktanová, lurová, palmitová, stearová, linolová, oleylstearová a oleová s alifatickým alkoholem s velkým obsahem vodíků nebo jeho cyklickým anhydridem jako je např. anhydrid etylenglykolu, glycerolu, erythritolu, arabitolu, mannitolu, sorbitolu a hexitolu, které jsou odvozeny od sorbitolu (sorbitanové estery se prodávají pod obchodní značkou "Spans") a polyoxyetylenové a polyoxypropylenové deriváty těchto esterů. Lze použít směsi esterů, stejně jako směsi glyceridů nebo přírodní glyceridy. Výhodnými povrchově aktivními agens jsou např. oleáty orbitanu dostupné pod obchodními značkami "Arlacel C" (seskvioleát sorbitanu), "Span 80" (monooleát sorbitanu) a "Span 85" (trioleát sorbitanu). Surfaktant tvoří 0,1 až 20% hmotnostního prostředku, výhodně 0,25 až 5%.

Rovnováhou prostředku je obvykle propelant. Kapalnými propelanty jsou obvykle plyny v ambientních podmínkách a jsou kondenzovány pod tlakem. Mezi vhodné kapalně propelanty patří nižší alkany obsahující až 5 uhlíků jako je butan a propan; fluorované nebo fluorchlorované alkany dostupné pod obchodní značkou "Freon". Lze použít také směsi výše uvedených látek.

Pro přípravu aerosolu je nádobka vybavená vhodným ventilem naplněna příslušným propelantem a obsahuje jemně mletou aktivní ingredienci a surfaktant. Ingredience jsou tak udržovány při zvýšeném tlaku až do uvolnění čínkem ventilu.

Ještě další způsob administrace je lokální aplikace těkavého kapalného prostředku na pokožku, výhodně obličejovou pokožku, u

jedince. Prostředek obvykle obsahuje alkohol jako je etanol nebo izopropanol. Do prostředku podle předkládaného vynálezu lze také zahrnout příjemnou vůni.

F. Měření citového rozrušení, nálady a charakterových vlastností

Pocitové stavy spojené s citovým rozrušením, špatnou náladou a charakterovými vlastnostmi lze obecně měřit za použití dotazníku. Lze např. jedinci dát dotazníky zahrnující množství adjektiv, která se týkají pocitových stavů. Jedinec pak vyhodnotí svůj pocitový stav popisem pomocí adjektiv a míru intenzity pocitu na číselné stupnici. Shromáždění podobných adjektiv a statistická analýza pacientova hodnocení každého adjektiva poskytne základ pro měření různých pocitových stavů.

Alternativně lze pocitové stavy měřit autonomními změnami jako jsou změny používané při polygrafických vyhodnocováních (galvanická odpověď pokožky, puls apod.). M. Cabanac, *Annual Review of Physiology* 37, 415 (1975); J.D. Hardy, "Body Temperature Regulation", kap. 59, str. 1417; v knize *Medical Physiology*, vol. II Ed.: VB Mountcastle (1980); Wolfram Bouscein. *Electrodermal Acitivity* (Plenum Press 1992). Kromě toho lze vyhodnocovat neverbální projevy jako je výraz tváře a držení těla.

III. Příklady

Následující příklady jsou zde uvedeny pro ilustraci, ale neomezují vynález.

Zkratky použité v příkladech jsou následující:

aq.=vodný; LT=laboratorní teplota; PE= petroléter (teplota varu 50 až 70 °C); DMF=N,N-dimetylformamid; DMSO=dimetylsulfoxid; THF=tetrahydrofuran.

Schéma 1

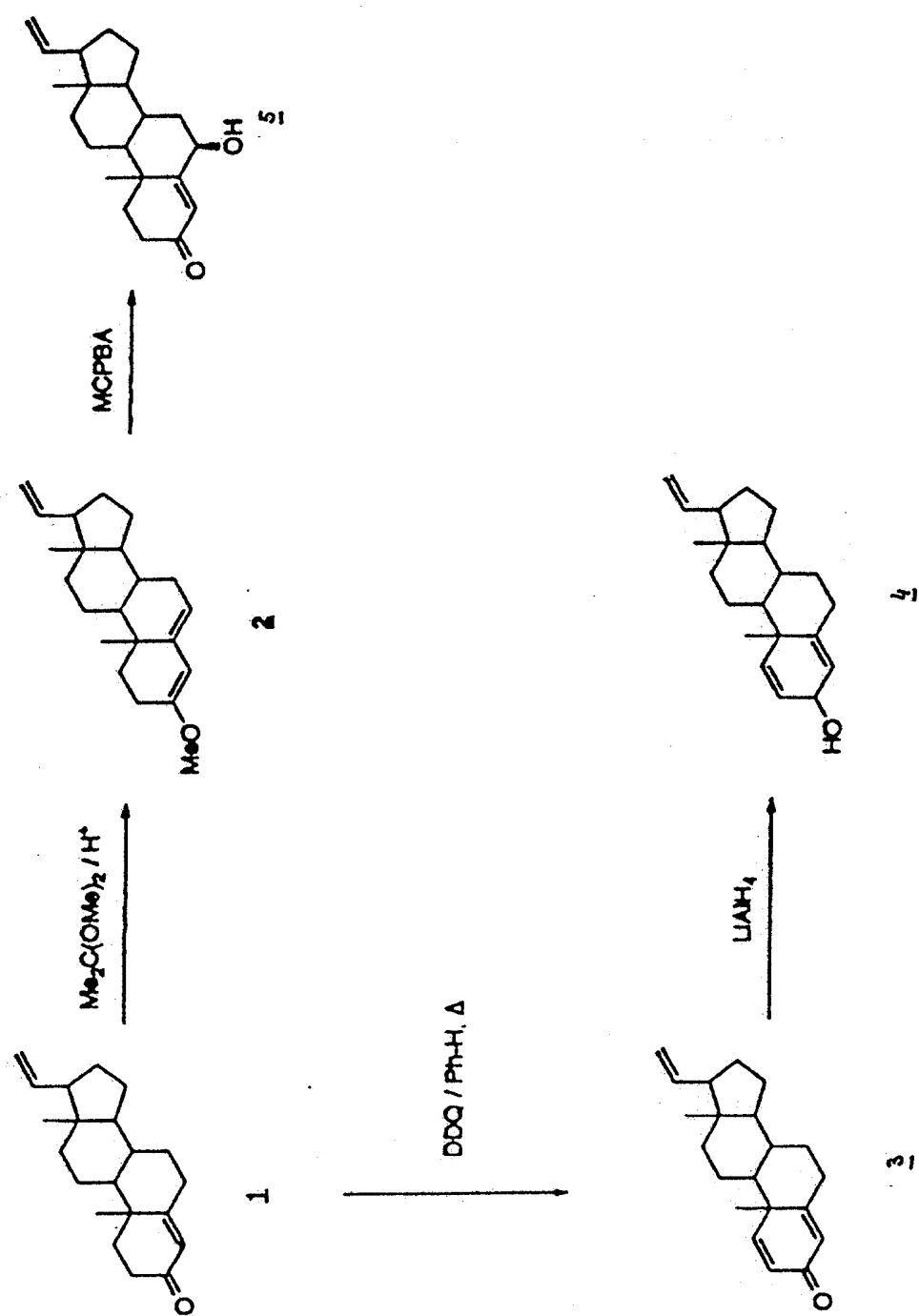


Schéma 2

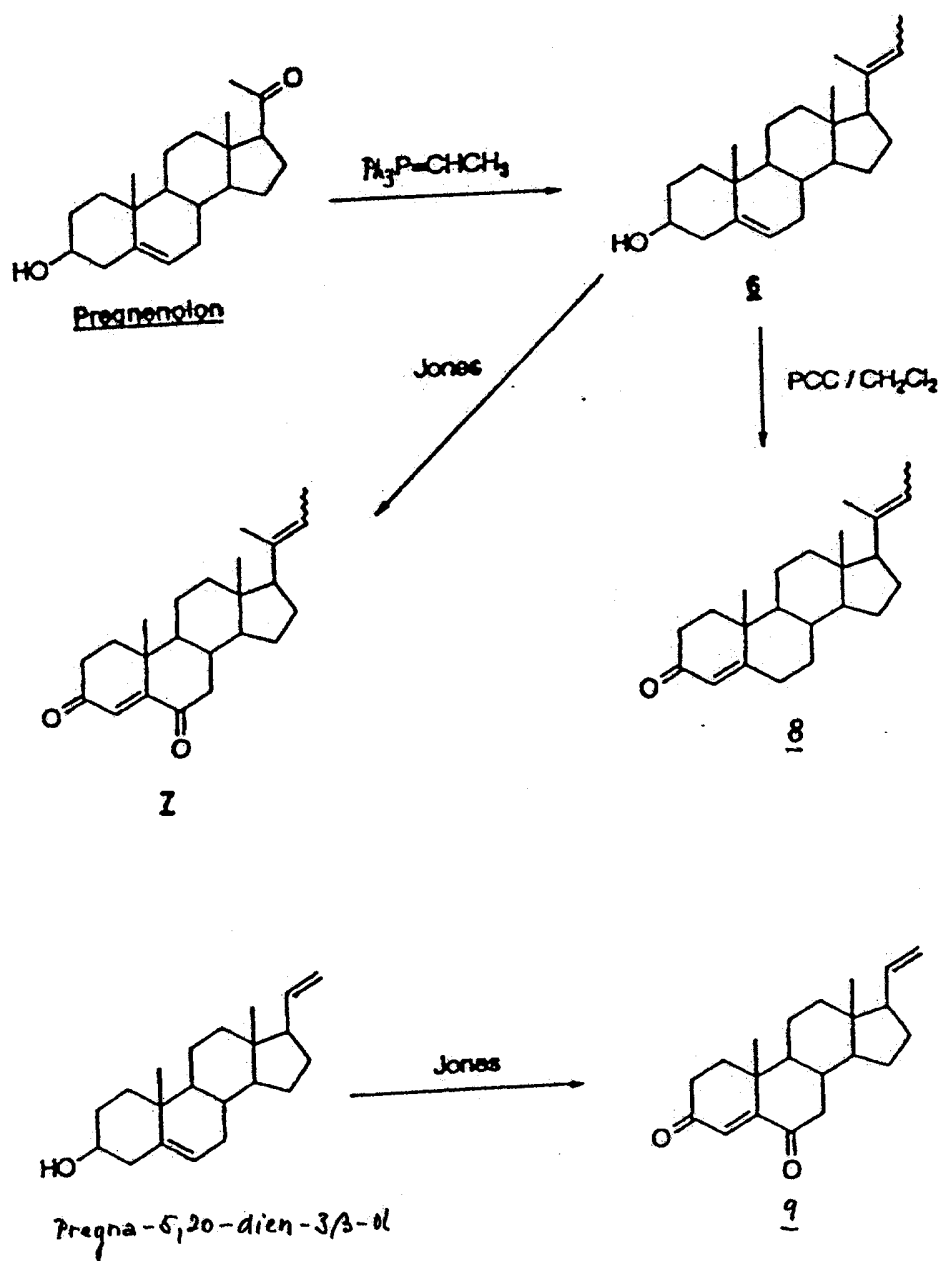


Schéma 3

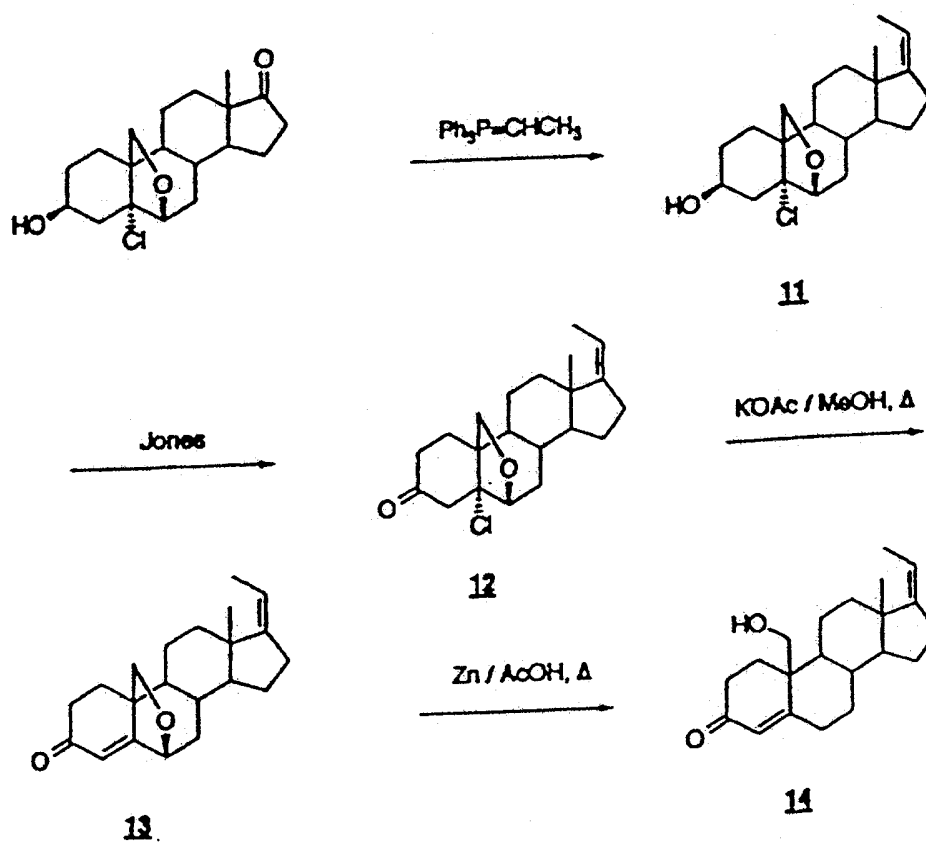
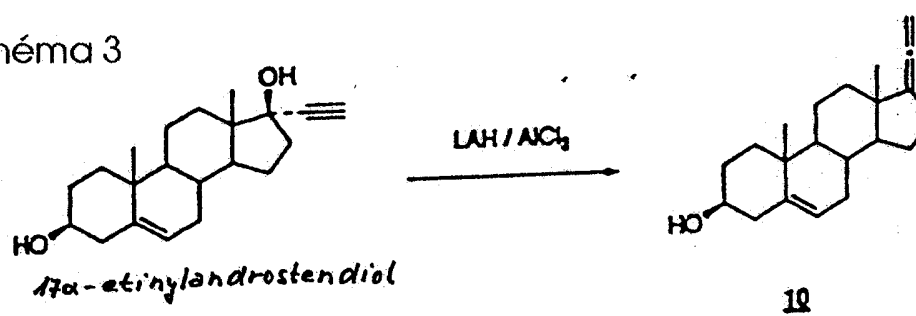
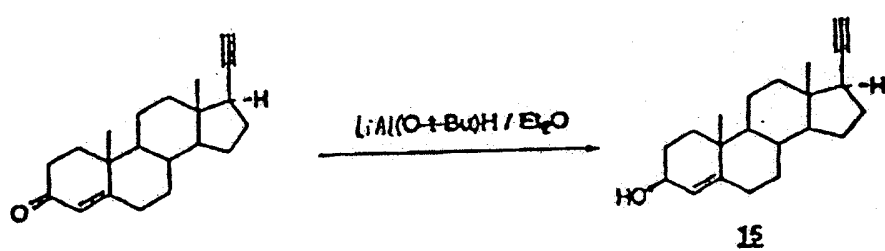


Schéma 4



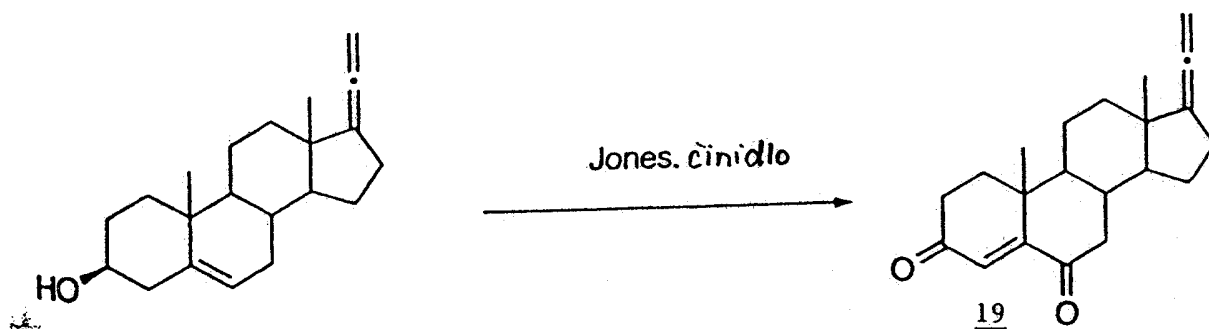
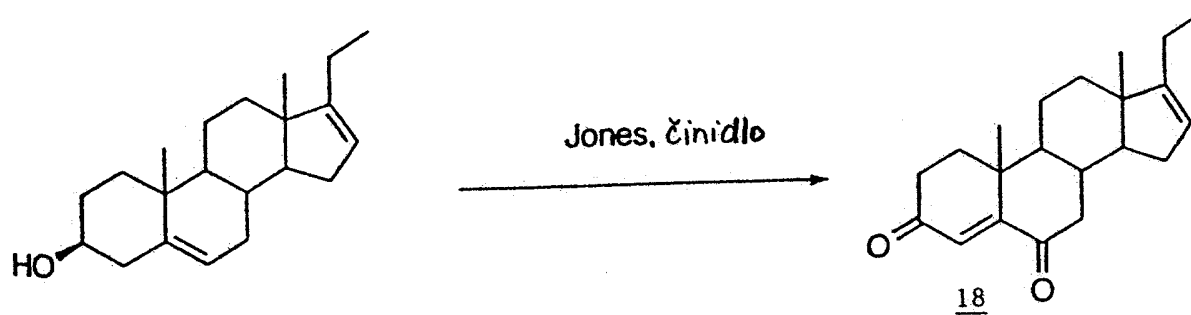
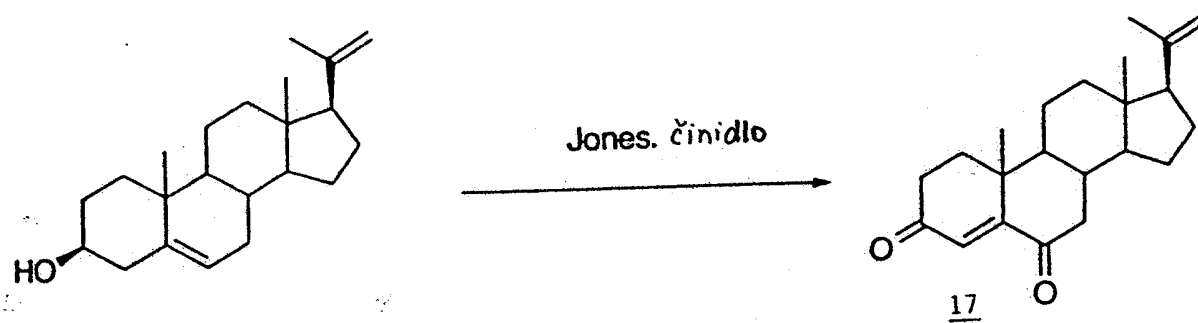
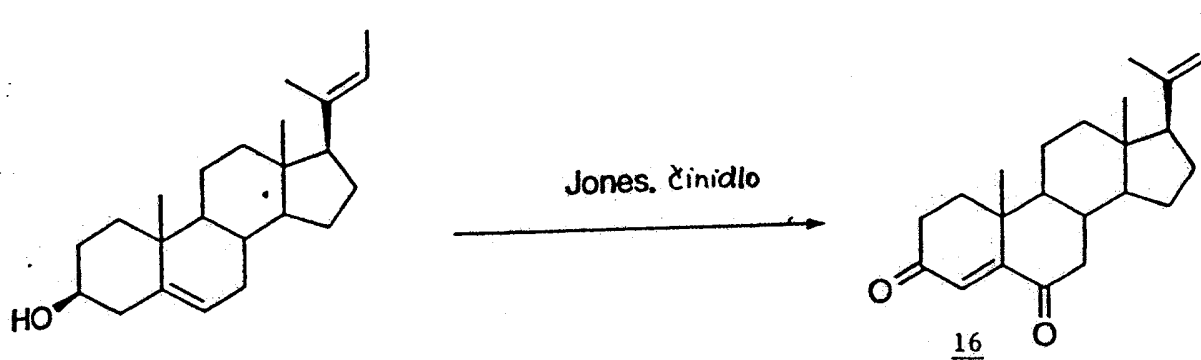


Schéma 6 - syntéza 21-metylen-20(R)-methylpregnanů

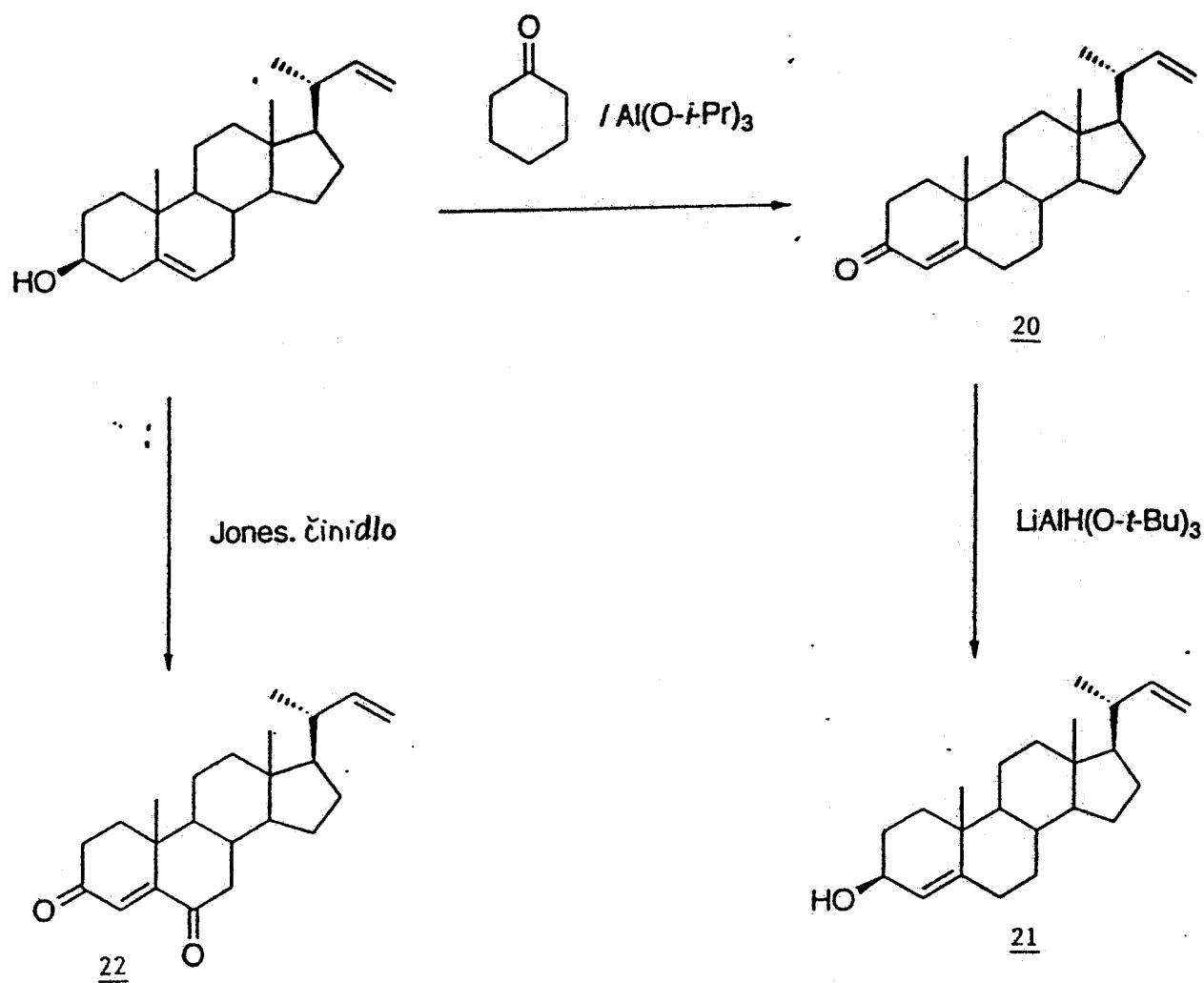


Schéma 7 - syntéza pregnanů

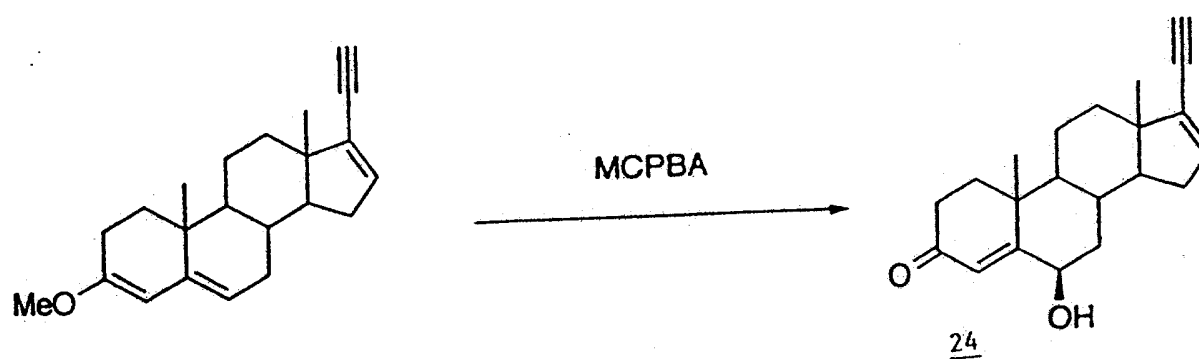
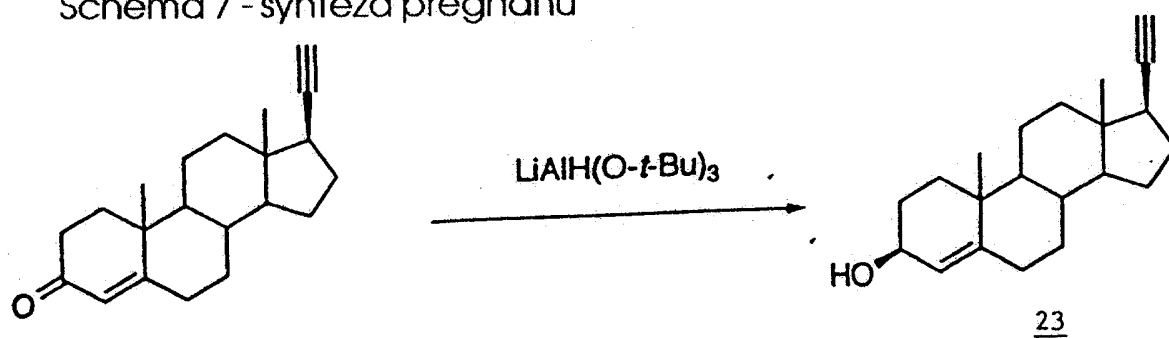


Schéma 8 - syntéza cholatrienu

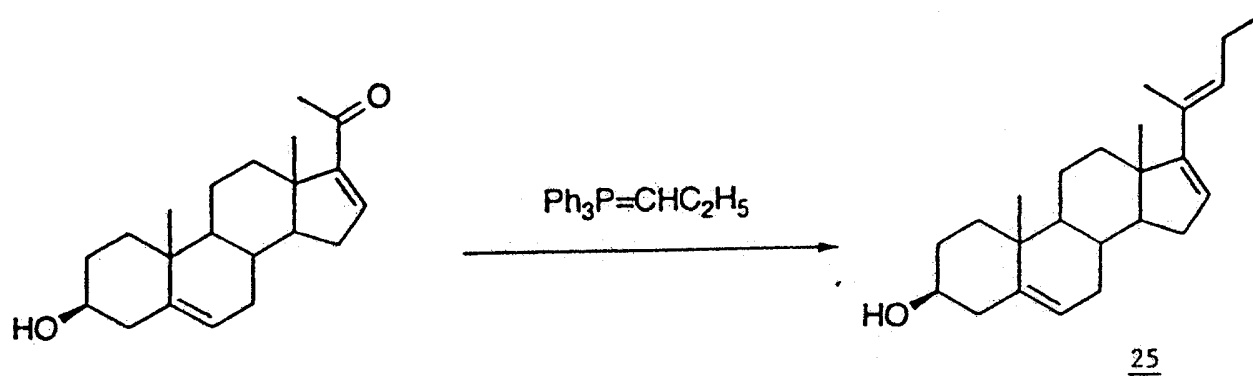
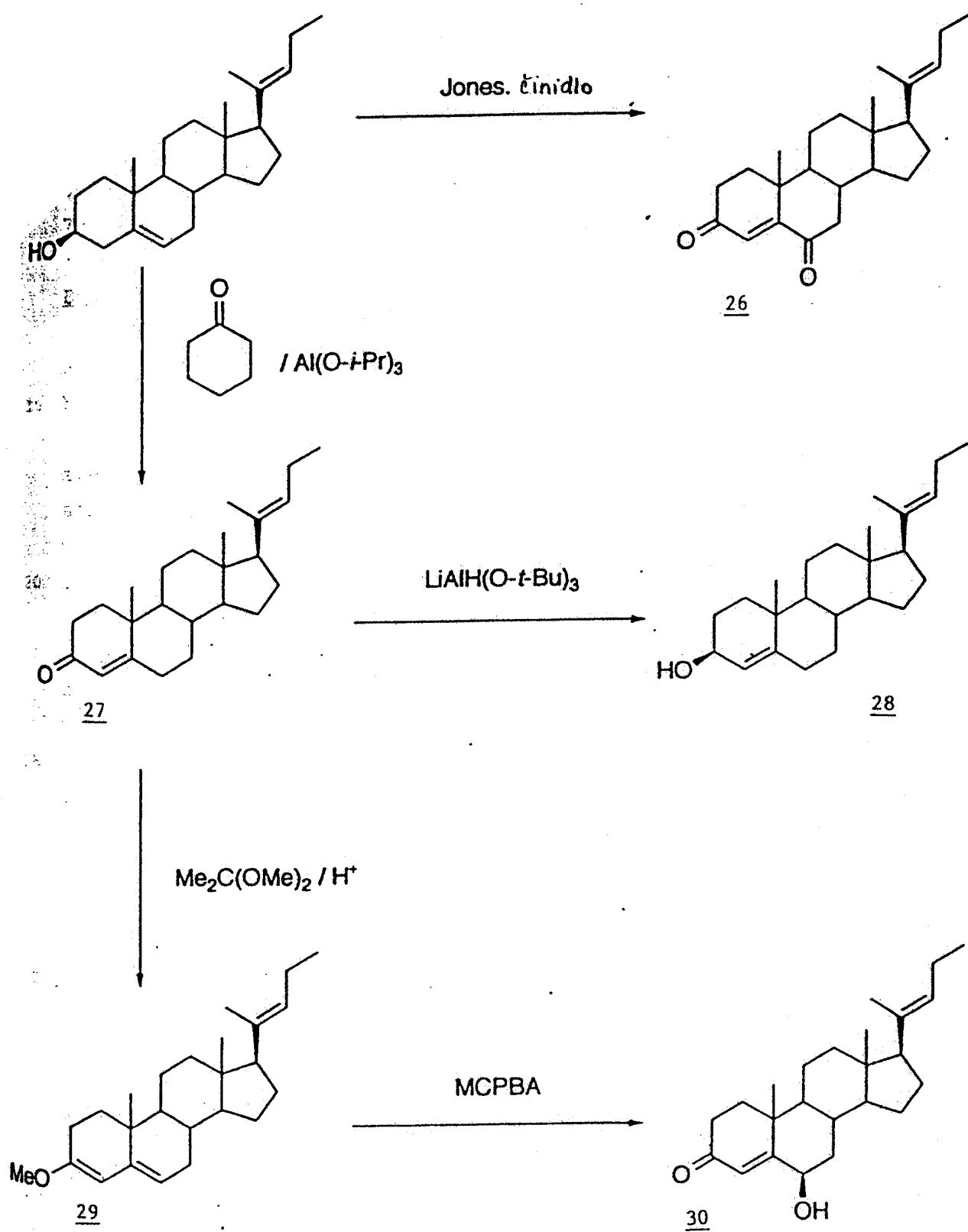


Schéma 9 - syntéza cholenů



Příklady

Příklad 1: Pregna-4,20-dien-3 α -(β -)-ol

K 1M roztoku trisamylborohydridu lithného (5 ml, 5 mmol) byl při teplotě -78°C pod atmosférou argonu přidán roztok preгна-4,20-dien-3-onu (1,1 g, 3,7 mmol) v suchém THF (14 ml) za stálého míchání a směs byla ponechána ohřát se na laboratorní teplotu. Po třech hodinách byla směs ochlazena na -78°C a postupně byly přidány následující reagenty: voda (2 ml), etanol (6 ml), 12% vodný roztok KOH (10 ml) a 3% peroxid vodíku (50 ml). Směs byla za stálého míchání ponechána ohřát se na laboratorní teplotu. Po dvou hodinách byl přidán etylacetát (200 ml) a míchání pokračovalo. Organická vrstva byla oddělena a promyta nasyceným roztokem NaHSO_3 , nasyceným roztokem NaHCO_3 a nasyceným roztokem NaCl , vysušena Na_2SO_4 a odpařena ve vakuu za výtěžku 2,1 g surového materiálu. Ten byl purifikován flash chromatografií na 210 g silikagelu (velikost ok 230 až 400), eluován směsí etylacetát/ CH_2Cl_2 (5:95 až 7:93) a byly odebrány tři frakce. Frakce 1 (0,8 g) obsahovala znečištěný 3 α -alkohol. Frakce 2 (0,1 g) byla směsí 3 α - a 3 β -alkoholů. Frakce 3 (0,25 g) byl čistý 3 β -alkohol (23%). Frakce 1 byla opět přečištěna flash chromatografií na 80 g silikagelu (velikost ok 230 až 400), eluována směsí etylacetát/hexan (10:90 až 15:85) za poskytnutí 0,15 g čistého 3 α -alkoholu (14%).

Příklad 2: Pregna-3,5,20-trien-3-yl-metyléter, sloučenina 2

Tento příklad se vztahuje ke schématu 1 a sloučeniny 2, 3, 4 a 5 byly připraveny následujícím způsobem.

Roztok pregna-4,20-dien-3-onu (sloučenina 1, 1 g, 3,35 mmol) v 2,2-dimethoxypropanu (5 ml, 41 mmol), dimethylformamidu (5 ml) a metanolu (0,2 ml) byl refluxován s monohydrátem p-toluensulfonové kyseliny (26,9 mg, 0,141 mmol) jako katalyzátorem po dobu 2 hodin. Po ochlazení směsi byl do reakční směsi přidán hydrogenuhličitan sodný (153,6 mg, 1,828 mmol) a reakční směs byla rozdělena mezi 75 ml směsi hexanů a 50 ml ledové vody. Organická fáze byla dvakrát promyta 50 ml vody a jednou 50 ml solanky, a potom byla zfiltrována přes kolonu silikagelu 60 o rozměrech 17 mm výšky x 30 mm šířky. Produkt byl dále eluován 100 ml směsi hexanů. Zakoncentrování spojených eluátů a rekrystalizace ze směsi aceton/metanol poskytla lesklé, velmi slabě žluté destičky (828,7 mg, 2,652 mmol, 79%) o teplotě tání 111 až 114 °C.

Příklad 3: Pregna-1,4,20-trien-3-on

Pregna-4,20-dien-3-on (sloučenina 1, 1,19 g, 3,99 mmol) byl refluxován po dobu 24 hodin s 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinonem (DDQ, 2,72 g, 12,1 mmol) ve 40 ml benzenu pod atmosférou argonu. Ochlazená suspenze byla zředěna éterem a promyta dvakrát 100 ml 5% (hmotnostní %) hydroxidu sodného, dvakrát 100 ml vody a jednou 100 ml solanky. Éter (100 ml) byl pak přidán do výsledné emulze, která byla sušena nad síranem sodným, a poté filtrována přes kolonu síranu sodného (20 g). Po promytí zbytku dvakrát 50 ml éteru byly spojené filtráty zakoncentrovány za sníženého tlaku, a poté chromatografovány flash chromatografií (25% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu) za výtěžku slabě žlutých pevných krystalků (0,26 g, 0,88 mmol, 22%).

Příklad 4: Pregna-1, 4, 20-trien-3-ol, sloučenina 4

Pregna-1, 4, 20-trien-3-on (sloučenina 3, 0,26 g, 0,88 mmol) v 25 ml bezvodého éteru byl redukován pod atmosférou argonu lithiualuminiumhydridem (250,5 mg, 6,601 mmol) po dobu 2 hodin, a poté byla reakce ukončena přidavkem 2,5 g Gluberovy soli. Výsledná suspenze byla míchána 70 minut, zfiltrována a dvakrát promyta 50 ml éteru. Po zakoncentrování spojených filtrátů za sníženého tlaku byl zbytek purifikován za použití preparativní tenkovrstvé chromatografie TLC (35% etylacetátu/směs hexanů na alumině s výtěžkem bílých jehliček (26,1 mg, 87,4 μ mol, 10%) o teplotě tání 98 až 128 °C.

Příklad 5: Pregna-4, 20-dien-6 β -ol-3-on, sloučenina 5

m-Chlorperbenzoová kyselina (MCPBA, 77,4%, 763,4 mg, 3,42 mmol) suspendovaná ve 30 ml 1, 2-dimetoxyetanu (DME), 6 ml vody a 2,4 ml 5% (hmotnostní %) hydroxidu sodného byly přidány k roztoku pregna-5, 5, 20-trien-3-ylmetyléteru (sloučenina 2, 400,3 mg, 1,281 mmol) ve 20 ml DME + 2 ml vody, a to během 85 minut za stálého míchání. Reakce probíhala 5 hodin, a reakční směs pak byla vlita do 50 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného. Směs byla extrahována třikrát 50 ml éteru a spojené organické extrakty byly promyty 50 g 5% (hmotnostní %) pentahydrátu thiosíranu sodného a třikrát 50 ml solanky, vysušeny nad síranem hořečnatým a zfiltrovány přes křemelinu. Po promytí zbytku 10 ml éteru byly spojené filtráty zakoncentrovány ve vakuu. Flash chromatografie (35% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu) a preparativní TLC (35% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu) poskytly těžko separovatelnou směs chemických individuí v podobě bílých krystalů (95,5 mg, 0,304 mmol, 24%).

Příklad 6: 20, 21-Dimethylpregna-5, 20-dien-3 β -ol, sloučenina 6

Tento příklad se vztahuje ke schématu 2 a sloučeniny 6, 7, 8 a 9 byly připraveny následujícím způsobem.

Etyltrifenylfosfoniumbromid (25,99 g, 70 mmol) a *t*-butoxid draselný (7,86 g, 70 mmol) s 80 ml bezvodého DMSO byly míchány pod atmosférou argonu na olejové lázni při 80 °C po dobu 1 hodiny, a potom byl přidán pregn-5-en-3 β -ol-20-on (4,43 g, 14 mmol) v 80 ml horkého bezvodého DMSO. Červená suspenze byla míchána po dobu 1 hodiny, pak byla odstavena z lázně a vlita do 200 ml směsi led-solanka. Směs pak byla extrahována třikrát 100 ml éteru a spojené organické extrakty byly promyty 100 ml solanky, vysušeny nad síranem sodným a přefiltrovány přes křemelinu. Po promytí zbytku 50 ml éteru byly spojené filtráty zakoncentrovány za sníženého tlaku. Žlutý zbytek byl získán z 95% etanolu po zahřátí, krátkém povaření s 1 g aktivního uhlí a filtraci přes křemelinu. Po ochlazení a filtraci zbytku byla provedena dvojí rekrystalizace z etanolu za vzniku bílých krystalů (1,746 g, 5,314 mmol, 38%) o teplotě tání 140 až 145 °C.

Příklad 7: 20,21-Dimethylpregna-4, 20-dien-3, 6-dion, sloučenina 7

Do roztoku 20, 21-dimethylpregna-5, 20-dien-3 β -olu (sloučenina 6, 460,1 mg, 1,4 mmol) v 50 ml acetonu bylo přidáno Jonesovo činidlo (2,67 M, 2 ml, 5,3 mmol) a reakční směs byla míchána 45 minut. Po ukončení reakce 2-propanolem (1 ml) byla směs vlita do 100 ml vody a třikrát extrahována 50 ml etylacetátu. Spojené organické extrakty byly promyty 50 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného + 50 ml solanky, vysušeny nad síranem hořečnatým a přefiltrovány přes křemelinu. Zbytek byl promyt 25 ml etylacetátu a spojené filtráty byly zakoncentrovány za sníženého tlaku. Flash chromatografie (25%

etylacetátu/směs hexanů na silikagelu) a rekrystalizace zbytku z 95% etanolu poskytla žluté jehličky (138,2 mg, 0,4059 mmol, 29%) o teplotě tání 172 až 178 °C.

Příklad 8: 20, 21-Dimethylpregna-4, 20-dien-3-on, sloučenina 8

20, 21-Dimethylpregna-5, 20-dien-3 β -ol (sloučenina 6, 400,3 mg, 1,218 mmol) v 5 ml metylenchloridu byl oxidován pyridiniumchlorochromátem (525,4 mg, 2,437 mmol) po dobu 42 hodin. Ke směsi byl přidán éter (3,5 ml) a suspenze byla zfiltrována přes kolonu silikagelu o rozměrech 5 mm šířky x 60 mm výšky. Kolona byla dále eluována 3,5 ml éteru a spojené filtráty byly zakoncentrovány za sníženého tlaku. Flash chromatografie pryskyřice s následnou rekrystalizací z vodného etanolu poskytla žluté krystaly (43,6 mg, 0,134 mmol, 11%) s teplotou tání 157 až 165 °C.

Příklad 9: Pregna-4, 20-dien-3, 6-dion, sloučenina 9

Roztok pregna-5, 20-dien-3 β -olu (300,5 mg, 1 mmol) v 35 ml Jonesova činidla byl ochlazen ve vodní lázni s ledem a bylo přidáno 2,67 M Jonesovo činidlo (0,71 ml, 1,9 mmol). Po míchání trvajícím 1,5 hodiny bylo přidáno dalších 0,71 ml Jonesova činidla a reakce probíhala 45 min. Poté byl přidán 2-propanol (1 ml) a směs byla vlita do 100 ml vody. Směs pak byla extrahována dvakrát 50 ml etylacetátu a spojené organické extrakty byly promyty 50 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného + 50 ml vody + 50 ml solanky a přefiltrovány přes kolonu silikagelu 60 o rozměrech 21 mm šířky x 22 mm výšky. Kolona byla dále eluována 25 ml etylacetátu a spojené filtráty byly zakoncentrovány za sníženého tlaku. Rekrystalizace odparku

z 95% etanolu poskytla světle žlutý prášek (104,6 mg, 0,3348 mmol, 33%) o teplotě tání 114 až 120 °C.

Příklad 10: Pregna-5, 17, 20-trien-3 β -ol, sloučenina 10

Roztok 17 α -etinylandrostendiolu (439,4 mg, 1,397 mmol) v 10 ml suchého THF byl přidán do suspenze lithiualuminiumhydridu (106,5 mg, 2 mmol) a chloridu hlinitého (122,9 mg, 0,922 mmol) v 10 ml suchého THF pod atmosférou argonu. Po refluxu trvajícím 17 hodin byla reakce ukončena mícháním 2 hodiny s dekahydrátem síranu sodného (1 g, 3,1 mmol). Reakční směs byla zfiltrována a zbytek byl promyt třikrát 10 ml THF. Zakoncentrování spojených filtrátů za sníženého tlaku poskytlo 0,44 g bílé pevné látky purifikované flash chromatografií (30% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu), a poté dvojí rekrystalizací z vodného etanolu za vzniku lesklých bílých krystalů (92 mg, 0,303 mmol, 22%) o teplotě tání 144 až 149 °C.

Příklad 11: 5 α -chlor-6 β , 19-epoxypregn-17-en-3 β -ol, sloučenina 11

Tento příklad se vztahuje ke schématu 3 a sloučeniny 11, 12, 13 a 14 byly připraveny následujícím způsobem.

Etyltrifenyfosfoniumbromid (3,05 g, 8,22 mmol) a *t*-butoxid draselný (0,92 g, 8,2 mmol) s 9,2 ml bezvodého DMSO byly míchány pod atmosférou argonu na olejové lázni při teplotě 76 až 86 °C po dobu 1 hodiny, a potom byl přidán 5 α -chlor-6 β ,19-epoxy-androstan-3 β -ol-17-on (555,9 mg, 1,64 mmol) v 9,2 ml horkého bezvodého DMSO a směs byla míchána další 1 hodinu. Reakční směs pak byla vlita do 25 ml směsi led-solanka a byla extrahována třikrát 10 ml éteru. Spojené organické extrakty byly promyty solankou, vysušeny nad síranem hořečnatým a přefiltrovány přes křemelinu. Po promytí zbytku

dvakrát 5 ml éteru byly spojené filtráty zakoncentrovány ve vakuu. Žlutý olejovitý zbytek byl purifikován flash chromatografií (60% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu) a byla získána bílá sirupovitá pevná látka (0,34 g, 0,97 mmol, 59%).

Příklad 12: 5 α -chlor-6 β , 19-epoxypregn-17-en-3-on, sloučenina 12

Roztok 5 α -chlor-6 β , 19-epoxypregn-17-en-3 β -olu (sloučenina 11, 0,34 g, 0,97 mmol) v 35 ml acetonu byl ochlazen v lázni led-aceton a bylo přidáno 0,47 ml 2,67 M Jonesova činidla. Po míchání trvajícím 40 minut byla reakce ukončena přidavkem 0,5 ml 2-propanolu. Byla přidána voda (15 ml), těkavé složky byly odpařeny za sníženého tlaku a směs byla extrahována třikrát 15 ml metylenchloridu. Spojené organické extrakty byly promyty 15 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného + 15 ml solanky, vysušeny nad síranem hořečnatým a přefiltrovány přes křemelinu. Po promytí zbytku dvakrát 5 ml metylenchloridu byly spojené filtráty odpařeny ve vakuu. Zbytek byl purifikován flash chromatografií na silikagelu za použití 30% etylacetátu/směs hexanů coby eluční směsi a byla získána bílá krystalická látka (0,34 g, 0,97 mmol, kvantitativní výtěžek).

Příklad 13: 6 β , 19-epoxypregna-4, 17-dien-3-on, sloučenina 13

5 α -chlor-6 β , 19-epoxypregn-17-en-3-on (sloučenina 12, 0,34 g, 0,97 mmol) byl rozpuštěn za horka v 10 ml bezvodého metanolu, byl přidán octan draselný (0,6 g, 601 mmol) a 6,5 ml rozpouštědla bylo oddestilováno za laboratorního tlaku. Zbytek byl zakoncentrován za sníženého tlaku, rozpuštěn v 25 ml vody a extrahován třikrát 10 ml metylenchloridu. Spojené organické extrakty byly vysušeny nad síranem hořečnatým a přefiltrovány přes křemelinu. Zbytek byl promyt

10 ml metylenchloridu a spojené filtráty byly zakoncentrovány za sníženého tlaku za získání bílé krystalické látky (290,0 mg, 0,9281 mmol, 96%) homogenní na TLC (60% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu; R_f 0,61).

Příklad 14: Pregna-4, 17-dien-19-ol-3-on, sloučenina 14

Do roztoku 6β , 19-epoxypregna-4, 17-dien-3-onu (290 mg, 0,9281 mmol) v 10 ml ledové kyseliny octové byl přidán zinkový prach (1,12 g, 17,1 mg-atom) aktivovaný mícháním 2 minuty s 10% kyselinou chlorovodíkovou s následným promytím vodou a acetonem. Suspenze byla intenzivně míchána po dobu 10 minut při teplotě 99 až 102 °C, a pak byla zfiltrována přes křemelinu. Zbytek byl čtyřikrát promyt 10 ml kyseliny octové a spojené filtráty byly zakoncentrovány ve vakuu. Zbytek pak byl rozpuštěn v 50 ml etylacetátu, promyt 50 ml vody + 50 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného + 50 ml solanky, vysušen nad síranem hořečnatým a přefiltrován přes křemelinu. Zbytek pak byl promyt 10 ml etylacetátu a spojené filtráty byly vysušeny ve vakuu. Zbytek byl rekrystalizován z etylacetátu za vzniku bílých krystalů (46,4 mg, 0,148 mmol, 16%) o teplotě tání 192 až 195 °C.

Příklad 15: Pregn-4-en-3 β -ol-20-in, sloučenina 15

Pregn-4-en-3-on-20-in (200,1 mg, 0,675 mmol) a lithiumaluminiumtri(*t*-butoxy)hydrid (343,8 mg, 1,352 mmol) byl suspendován v 3,6 ml bezvodého éteru. Reakce probíhala 4 hodiny, a poté bylo přidáno 343,5 mg (1,351 mmol) hydridu a reakce probíhala dalších 16 hodin. Viz schéma 4. Po ukončení reakce dekahydrátem síranu sodného (3,41 g) byla reakční směs 15 minut míchána, a pak přefiltrována přes křemelinu. Zbytek byl pětikrát extrahován 10 ml éteru

a spojené filtráty byly zakoncentrovány za sníženého tlaku. Flash chromatografie zbytku (25% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu) s následnou rekrystalizací z vodného etanolu poskytla bílý prášek (85 mg, 0,285 mmol, 42%) o teplotě tání 120,5 až 123,5 °C.

Příklad 16: 20,21-dimethylpregna-4,20-dien-3,6-dion, sloučenina 16
Jonesovo činidlo (2,67 M, 1,75 ml, 4,67 mmol) bylo přidáno do roztoku 20,21-dimethylpregna-5,20E-dien-3 β -olu (400 mg, 1,281 mmol) v 45 ml acetonu a reakce byla míchána 30 minut. Poté byla směs vlita do 85 ml vody a extrahována třikrát 40 ml etylacetátu. Spojené organické extrakty byly promyty 40 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného + 40 ml solanky, vysušeny nad síranem hořečnatým a přefiltrovány přes křemelinu. Zbytek byl promyt 10 ml etylacetátu a spojené filtráty byly zakoncentrovány za sníženého tlaku. Flash chromatografie (20% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu) zbytku s následnou rekrystalizací z vodného etanolu poskytla světle žluté jehličky (119,1 mg, 0,3497 mmol, 29%) o teplotě tání 171 až 173 °C. TLC (20% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu) ukázala hlavní složku s R_f 0,17 a minoritní kontaminaci s R_f 0,24.

Příklad 17: 20-Methylpregna-4,20-dien-3,6-dion, sloučenina 17
Jonesovo činidlo (2,67 M, 1,83 ml, 4,89 mmol) bylo přidáno do roztoku 20-methylpregna-5,20-dien-3 β -olu (400 mg, 1,272 mmol) v 45 ml acetonu a reakce byla míchána 20 minut. Po ukončení reakce 2-propanolem (0,91 ml) byla směs vlita do 85 ml vody a extrahována třikrát 40 ml etylacetátu. Spojené organické extrakty byly promyty 40 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného + 40 ml solanky, vysušeny nad síranem hořečnatým a přefiltrovány přes křemelinu.

Zbytek byl promyt 25 ml etylacetátu a spojené filtráty byly zakoncentrovány za sníženého tlaku. Rekrystalizace pevného zbytku z vodného etanolu poskytla žluté krystaly (235 mg, 0,7298 mmol, 57%) o teplotě tání 148 až 150 °C. TLC (20% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu) ukázala hlavní produkt s R_f 0,24 a minoritní nečistoty s R_f na startu.

Příklad 18: Pregna-4, 16-dien-3, 6-dion, sloučenina 18

Jonesovo činidlo (2,67 M, 0,23 ml, 0,61 mmol) bylo přidáno do roztoku pregna-5, 16-dien-3 β -olu (45,5 mg, 0,151 mmol) v 5 ml acetonu a reakce byla míchána 20 minut. Po ukončení reakce 2-propanolem (0,11 ml) bylo přidáno 10 ml vody a směs byla extrahována třikrát 5 ml etylacetátu. Spojené organické extrakty byly promyty 5 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného + 5 ml solanky, vysušeny nad síranem hořečnatým a přefiltrovány přes křemelinu. Zbytek byl promyt 5 ml etylacetátu a spojené filtráty byly zakoncentrovány za sníženého tlaku. Preparativní TLC (25% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu) zbytku poskytla světle žlutou pevnou látku (10,6 mg, 33,9 μ mol, 22%) homogenní podle TLC (R_f 0,41, 25% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu; výchozí materiál s R_f 0,30).

Příklad 19: Pregna-4, 17, 20-trien-3, 6-dion, sloučenina 19

Jonesovo činidlo (2,67 M, 1,03 ml, 2,75 mmol) bylo přidáno do roztoku pregna-5, 17, 20-trien-3 β -olu (214,5 mg, 0,7187 mmol) v 25 ml acetonu a reakce byla míchána 20 minut. Po ukončení reakce 2-propanolem (0,52 ml) byla směs vlita do 50 ml vody a extrahována třikrát 25 ml etylacetátu. Spojené organické extrakty byly promyty 25 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného + 25 ml solanky,

vysušeny nad síranem hořečnatým a přefiltrovány přes křemelinu. Zbytek byl promyt 10 ml etylacetátu a spojené filtráty byly zakoncentrovány za sníženého tlaku. Rekrystalizace s průvodním působením aktivního uhlí z vodného etanolu poskytla světle žluté jehličky (67,7 mg, 0,218 mmol, 30%) o teplotě tání 140 až 143 °C. TLC (25% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu) ukázala produkt s R_f 0,43 a minoritní nečistoty s R_f 0,86, 0,17, 0,08 a 0,00 (pregna-5, 17-dien-3 β -ol R_f 0,32).

Příklad 20: 21-Metylen -20(R)-metylpregn-4-en-3-on, sloučenina 20
Izopropyloxid hlinitý (0,39 g, 1,9 mmol) v 3,6 ml horkého toluenu byl přidán k roztoku 21-metylen -20(R)-metylpregn-5-en-3 β -olu (208,2 mg, 0,6337 mmol) v cyklohexanonu (3,6 ml, 35 mmol) a 18 ml toluenu a směs byla refluxována bez přístupu vlhkosti po dobu 2 hodin. Po ochlazení v ledu bylo přidáno 0,92 ml vody a 2,2 ml 3,6 N kyseliny sírové a směs byla 1 minutu třepána. Pak byla přidána další voda (4,6 ml), směs byla třepána 5 minut a byla oddělena vodná fáze. Těkavé složky byly odstraněny azeotropickou destilací s vodní parou a výsledná vodná suspenze byla extrahována třikrát 5 ml metylenchloridu. Spojené organické extrakty byly přefiltrovány přes malou kolonu se síranem sodným na křemelině, všechny byly obsaženy v Pasteurově pipetě. Zbytek byl promyt 5 ml metylenchloridu a spojené filtráty byly zakoncentrovány za sníženého tlaku. Rekrystalizace reziduálního filmu poskytla bílé jehličky (152,7 mg, 0,4677 mmol, 74%) o teplotě tání 138 až 139 °C. TLC (25% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu) ukázala hlavní produkt s R_f 0,54 se stopovým znečištěním s R_f 0,71 (výchozí materiál měl R_f 0,36).

Příklad 21: 21-Metylen -20(R)-metylpregn-4-en-3 β -ol, sloučenina 21

Suspenze 21-metylen -20(R)-metylpregn-4-en-3-onu (sloučenina 5, 100 mg, 0,3063 mmol) a tri-*t*-butoxyaluminohydridu lithného (319,4 mg, 1,256 mmol) v 5 ml bezvodého THF byla míchána pod atmosférou argonu po dobu 6 hodin, po které byla přidána voda (48 μ l), 15% hm. hydroxidu sodného (48 μ l) a voda (143 μ l). Směs byla přefiltrována přes křemelinu a zbytek byl extrahován čtyřikrát 5 ml-alikvoty THF. Zakoncentrování spojených filtrátů za sníženého tlaku a dvojnásobná rekrystalizace z vodného etanolu poskytla bílé destičky (42,6 mg, 0,13 mmol, 42%) o teplotě tání 121 až 123 °C. TLC (25% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu) ukázala hlavní produkt s R_f 0,38 a minoritní produkt s R_f 0,43 (výchozí materiál měl R_f 0,50).

Příklad 22: 21-Metylen -20(R)-metylpregn-4-en-3,6-dion, sloučenina 22

Jonesovo činidlo (2,67 M, 0,68 ml, 1,8 mmol) bylo přidáno do roztoku 21-metylen -20(R)-metylpregn-5-en-3 β -olu (149,8 mg, 0,456 mmol) v 15 ml acetonu a reakce byla míchána 20 minut. Po ukončení reakce 2-propanolem (0,34 ml) byla směs vlita do 30 ml vody a extrahována třikrát 15 ml etylacetátu. Spojené organické extrakty byly promyty 15 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného + 15 ml solanky, vysušeny nad síranem hořečnatým a přefiltrovány přes křemelinu. Zbytek byl promyt 10 ml etylacetátu a spojené filtráty byly zakoncentrovány za sníženého tlaku. Preparativní TLC zbytku 25% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu GF, 1000 μ) poskytla žlutou krystalickou látku (49,7 mg, 0,146 mmol, 32%) homogenní na TLC (25% etylacetátu/směs hexanů; R_f 0,47; výchozí materiál měl R_f 0,35).

Příklad 23: Pregn-4-en-3 β -ol-20-in, sloučenina 23

Tri-*t*-butoxyaluminohydrid lithný (343,8 mg, 1,352 mmol) byl přidán k pregn-4-en-3-on-20-inu (200,1 mg, 0,6750 mmol) suspendovanému v 3,6 ml bezvodého éteru a směs byla míchána po dobu 4 hodin. Další hydrid (343,5 mg, 1,351 mmol) byl pak přidán a reakce byla míchána dalších 16 hodin. Pak byla přidána Glauberova sůl (3,41 g) a suspenze byla protřepávána 15 min. Směs byla zfiltrována přes křemelinu a zbytek byl extrahován pětkrát 10 ml éteru. Zakoncentrování spojených filtrátů za sníženého tlaku s následnou flash chromatografií (25% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu) a rekrystalizací z vodného etanolu poskytlo bílý prášek (85 mg, 0,285 mmol, 42%) o teplotě tání 120,5 až 123,5 °C. TLC (25% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu) ukázala hlavní produkt s R_f 0,23 kontaminovaný stopami patrně výchozího materiálu (R_f 0,29).

Příklad 24: Pregn-4, 16-dien-6 β -ol-3-on-20-in, sloučenina 24

3-Chlorperbenzoová kyselina (290 mg, 1,68 mmol) v 9,4 ml 1,2-dimethoxyetanu + 3,6 ml vody bylo přidáno do suspenze pregna-3,5,16-trien-20-in-3ylmethyléteru (471 mg, 1,527 mmol) v 1,2-dimethoxyetanu (9,4 ml) a reakce byla míchána 30 minut. Směs pak byla vlita do 50 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného a extrahována třikrát 50 ml etylacetátu. Spojené organické extrakty byly promyty 50 g 5% (hm.) pentahydrátem thiosíranu sodného + třemi 50 ml alikvoty solanky, vysušeny nad síranem hořečnatým a zfiltrovány přes křemelinu. Zbytek byl promyt 25 ml etylacetátu a spojené filtráty byly zakoncentrovány za sníženého tlaku. Flash chromatografie (50% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu) zbytku s následnou

rekrytalizací z vodného etanolu poskytl světle žlutou pevnou látku (145,9 mg, 0,47 mmol, 31%) o teplotě tání větší než 300 °C.

Příklad 25: Chola-5, 16, 20(22)-trien-3 β -ol, sloučenina 25

Suspenze propyltrifenylfosfoniumbromidu (sloučenina 12, 13 g, 31,48 mmol) a *t*-butyloxydraselného (3,54 g, 31,5 mmol) v bezvodém DMSO (35 ml) pod atmosférou argonu byla umístěna do olejové lázně (o teplotě 72 až 87 °C) a míchána 1 hodinu. Do směsi byl přidán pregna-5, 16-dien-3 β -ol-20-on (sloučenina 1,9807 g, 6,298 mmol) v 35 ml horkého bezvodého DMSO a reakce byla míchána 90 min. Směs pak byla vlita do 90 ml směsi led-solanka a extrahována třikrát 45 ml éteru. Spojené organické extrakty byly promyty 45 ml solanky, vysušeny nad síranem sodným a přefiltrovány. Zbytek byl promyt 10 ml éteru a spojené filtráty byly zakoncentrovány za sníženého tlaku. Flash chromatografie (20% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu) výsledného oleje poskytl jantarově žlutou pryskyřici (103,6 mg, 0,3042 mmol, 4,8%).

Příklad 26: Chola-4, 20(22)E-dien-4, 6-dion, sloučenina 26

Jonesovo činidlo (2,67 M, 1,26 ml, 3,36 mmol) bylo přidáno do roztoku chola-5, 20(22)E-dien-3 β -olu (300 mg, 0,8758 mmol) v 30 ml acetonu a reakce byla míchána 20 minut. Po ukončení reakce 2-propanolem (0,63 ml) byla směs vlita do 60 ml vody a extrahována třikrát 30 ml etylacetátu. Spojené organické extrakty byly promyty 30 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného + 30 ml solanky, vysušeny nad síranem hořečnatým a přefiltrovány přes křemelinu. Zbytek byl promyt 10 ml etylacetátu a spojené filtráty byly zakoncentrovány za sníženého tlaku. Rekrytalizace z vodného

etanolu poskytla žlutou pevnou látku (139,3 mg, 0,3929 mmol, 45%) o teplotě tání 109 až 116 °C. TLC (25% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu) ukázala hlavní složku (s R_f 0,17) s nečistotami o R_f 0,24, 0,1 a 0,08 (chola-4, 20(22)E-dien-3-on měl R_f 0,49).

Příklad 27: Chola-4, 20(22)E-dien-3-on, sloučenina 27

Izopropyloxid hlinitý (2,82 g, 13,8 mmol) v 26 ml horkého toluenu byl přidán k roztoku chola-5, 20(22)E-dien-3 β -olu (1,5777 g, 4,605 mmol) v cyklohexanonu (26 ml, 0,25 mmol) a 130 ml toluenu a směs byla refluxována bez přístupu vlhkosti po dobu 4 hodin. Po ochlazení bylo přidáno 6,7 ml vody a 16 ml 3,6 N kyseliny sírové a směs byla 1 minutu třepána. Pak byla přidána další voda (32 ml), směs byla třepána 5 minut a byla oddělena vodná fáze. Těkavé složky byly odstraněny azeotropickou destilací s vodní parou a výsledná vodná suspenze byla extrahována třikrát 20 ml metylenchloridu. Spojené organické extrakty byly přefiltrovány přes malou kolonu se síranem sodným na křemelině. Zbytek byl promyt 10 ml metylenchloridu a spojené filtráty byly zakoncentrovány za sníženého tlaku. Rekrystalizace z vodného etanolu s průvodním působením aktivního uhlí poskytla světle žluté krystaly (1,3317 g, 3,9104 mmol, 85%) o teplotě tání 133 až 135 °C. TLC (25% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu) ukázala, že produkt byl homogenní (R_f 0,49; výchozí materiál měl R_f 0,31).

Příklad 28: Chola-4, 20(22)E-dien-3 β -ol, sloučenina 28

Suspenze chola-4, 20(22)E-dien-3-onu (sloučenina 3, 400 mg, 1,175 mmol) a tri-*t*-butoxyaluminohydridu lithného (1,225 g, 4,8158 mmol) v 15 ml bezvodého éteru byla míchána po dobu 8 hodin. Pak byla přidána Glauberova sůl (6,07 g) a směs byla míchána 5 min.

Směs byla zfiltrována přes křemelinu a zbytek byl extrahován pětkrát 15 ml éteru. Spojené filtráty byly zakoncentrovány za sníženého tlaku. Preparativní TLC (5% etylacetátu/metylenchlorid na silikagelu, 1000 μ) zbytku poskytla žlutou pevnou látku (49,9 mg, 0,146 mmol, 12%) homogenní podle TLC (5% etylacetátu/metylenchlorid na silikagelu, R_f 0,34 pregna-5, 20-dien-3 β -ol měl R_f 0,26).

Příklad 29: Chola-3, 5, 20(22)E-trien-3-yl-metyléter, sloučenina 29

Směs chola-4, 20(22)E-dien-3-onu (808,6 mg, 2,374 mmol), 2,2-dimetoxypropanu (3,1 ml, 25 mmol), dimethylformamidu (3,1 ml), metanolu (0,13 ml) a monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny (28 mg, 0,147 mmol) byla refluxována 4 hodiny bez přístupu vlhkosti. Po ochlazení byl přidán hydrogenuhličitan sodný (0,17 g) a směs byla rozdělena mezi 30 ml vody a 50 ml éteru. Organická vrstva byla promyta 30 ml solanky, vysušena nad síranem hořečnatým a zfiltrována přes křemelinu. Zbytek byl promyt 10 ml éteru a spojené filtráty byly zakoncentrovány za sníženého tlaku. Rekrytalizace výsledného odparku z acetonu poskytla světle žlutou pevnou látku (435,8 mg, 1,28 mmol, 54%) o teplotě tání 94 až 96 °C. TLC (10% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu) ukázala produkt při R_f 0,62 se stopou výchozího materiálu (R_f 0,14).

Příklad 30: Chola-4, 20(22)E-dien-6 β -ol-3-on, sloučenina 30

Kyselina 3-chlorperbenzoová (183 mg, 1,06 mmol) v 5,9 ml 1,2-dimetoxyetanu + 2,3 ml vody bylo přidáno k chola-3, 5, 20(22)E-trien-3-yl-metyléteru v 5,9 ml 1,2-dimetoxyetanu během 2,5 minuty. Po míchání reakční směsi dalších 0,5 hodiny byla směs vlita do 30 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného a extrahována třikrát 30 ml

etylacetátu. Spojené organické extrakty byly promyty 30 g 5% (hm.) pentahydrátu thiosíranu sodného + třikrát 30 ml solanky, vysušeny nad síranem hořečnatým a zfiltrány přes křemelinu. Zbytek byl promyt 10 ml etylacetátu a spojené filtráty byly zakoncentrovány za sníženého tlaku. Flash chromatografie (60% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu) výsledné pevné látky a následná preparativní TLC (50% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu, 1000 μ) poskytla bílou krystalickou látku (114,3 mg, 0,3206 mmol, 33%) sestávající ze dvou složek podle TLC (50% etylacetátu/směs hexanů na silikagelu; hlavní složka měla R_f 0,48, minoritní složka měla R_f 0,41; chola-4, 20(22)E-dien-3-on měl R_f 0,74).

Příklad 31: Měření autonomních odpovědí na stimulaci VNO

Různé autonomní parametry byly monitorovány jako

- A1-P3 pregna-4, 16-dien-3-on
- A2-P3 pregna-5, 16-dien-3 β -ol
- A8-P1 3-metoxy-pregna-3, 5, 20-trieny
- A6-P1 pregna-4, 20-dien-3, 6-dion
- 20, 21-dimethylpregna-5, 20-dien-3 β -ol
- 20, 21-dimethylpregna-5, 20-dien-3-on
- A14-P2 6 β , 19-epoxypregna-4, 17-dien-3-on
- A7-P2 19-hydroxy-pregna-4, 17(20)-dien-3-on
- A13-P1 pregna-4, 20-dien-6 β -ol-3-on
- A11-P1 pregna-1, 4, 20-trien-3-on
- A1-P1 pregna-4, 20-dien-3-on
- A2-P1 pregna-5, 20-dien-3 β -ol
- A4-P1 pregna-4, 20-3 α -ol
- A3-P1 pregna-4, 20-3 β -ol

A1-P4 pregn-4-en-3-on

A2-P4 preg-5-en-3 β -ol

Tyto látky byly administrovány 24 samičím a 24 samčím jedincům za použití procedury popsané v příkladu 32. Jako kontrola byl také administrován propylenglykol. Ve srovnání s propylenglykolem jako kontrolou testované sloučeniny indukovaly významné změny v integrovaném receptorovém potenciálu ve VNO, galvanické odpovědi kůže (GSR), teplotě kůže (ST), procentech alfa kortikální aktivity měřených elektroencefalogramem (EEG), elektrokardiogramem (EKG) a dechovou frekvencí (RF). Výsledky jsou uvedeny na obrázcích 2 až 58. Další testy byly prováděny na dalších pregnanových derivátech, jejichž výsledky jsou uvedeny na obrázcích 59 až 84. Výsledky testů cholanových derivátů jsou uvedeny na obrázcích 85 až 96.

Příklad 32: Elektrofyziologické studie

Následující elektrofyziologické studie byly prováděny na klinicky zdravých lidských dobrovolnících obého pohlaví, jejichž věk se pohyboval od 20 do 45 let. Nebyla použita žádná anestetika a byly vyloučeny těhotné ženy.

Stimulace a zapisovací zařízení sestávaly z "multifunkční miniproby" popsané jinde (viz L. Monti-Bloch a B.L. Grosser (1991) "Účinek předpokládaných feromonů na elektrickou aktivitu lidského vomeronazálního orgánu a čichového epitelia", J. Steroid Biochem. Molec. Biol.: 39, 573-582). Zapisovací elektroda je 0,3 mm stříbrná kulička připevněná na malý (0,1 mm) stříbrný drátek izolovaný Teflonem[®]. Povrch elektrody je nejprve podroben produkci mezivrstvy

chloridu stříbrného, a poté je pokryt želatinou. Je umístěna do malého kalibračního Teflonového^c katétru (průměr 5 mm), takže špička elektrody vyčnívá asi 2 mm. Teflonový^c katétr je 10 cm dlouhý a zahrnuje koncová prodloužení pro multikanálový doručovací systém, který doručuje kontinuální proud vzduchu nesoucí jednotlivé pulzy chemosenzorického stimulu. Proud vzduchu proudí do malé komůrky a probublává skrz roztok obsahující buď vomeroferin nebo olfaktant v rozpouštědlu nebo samotné rozpouštědlo. Solenoid je použit k rychlému přesměrování proudu vzduchu z komůrky do směru, který kříží komůrku. To vytváří nespojité pulzy stimulans v proudu vzduchu. Druhá, vnější Teflonová^c nádobka o průměru 2 mm uzavírá katéetrovou elektrodu a její prostřední konec je napojen na aspirátor, který poskytuje kontinuální sání 3 ml/sec. Toto koncentrické zařízení vnější sací nádoby dovoluje emitovanému chemosenzorickému stimulu lokalizovat se v ploše zvané "minipole" (přibližně o průměru 1 mm) a vyloučí se tak difúze substancí buď do plochy vně zamýšleného místa stimulace nebo dovnitř dýchacího systému. Celá stimulace a zapisovací zařízení lze umístit buď na neurosenzorické epitelium ve VNO nebo na povrch čichového nebo dýchacího epitelia.

Elektro-vomeronazogram (EVG): Záznamy jsou prováděny v tiché místnosti, kdy pacient leží na zádech; multifunkční miniproba je nejprve stabilizována v nosní dutině a použití nazálního retraktoru umístěného ve vestibulárním ústrojí. Referenční a měřicí elektroda sestávají ze stříbrných disků (8 mm) a obě jsou umístěny na glabelu.

Vstup do VNO nebo vomeronazální jamky je identifikován prvním rozšířením nosního otvoru a vestibula. Poté je použita binokulární lupa s šestinásobným zvětšením s halogenovým osvětlením k zavedení špičky Teflonového^c katétru a zapisovacího elektrodového zařízení

do VNO, kde se otevře a stabilizuje přibližně v hloubce 1 mm od vomeronazální části. Optimální umístění zapisovací elektrody je signalizováno po testu adekvátní depolarizace v odpovědi na testovanou látku.

Elektrické signály za zapisovací elektrody jsou vedeny do DC amplifikátoru, pak jsou digitalizovány, počítačově monitorovány a uloženy. Měří se amplituda signálu pík po píku a integruje se plocha pod depolarizační vlnou, zatímco probíhá kontinuální monitorování signálu na obrazovce počítače a na digitálním osciloskopu. Integrovaný EVG je uveden na obrázcích 1 a 2 pro sloučeniny A1-P1, A2-P1, A4-P1, A3-P1, A4-P4, A2-P4 (podle tabulky). Artefakty produkované při pohybech dýchání jsou vyrušeny tím, že se pacient trénuje, aby dýchal ústy s velofaryngeálním uzávěrem. Vzorky vomeroferinů v koncentraci 25 až 800 fmolů jsou doručovány v kontinuálním proudu vzduchu po dobu od 300 milisekund do jedné sekundy. Každou sérii krátkých testovacích pulzů obvykle oddělují intervaly od 3 do 5 minut. Všechny složky vedení provádějícího testovací stimul jsou vyrobeny z Teflonu^C, skla nebo nerez oceli a před každým použitím jsou opatrně čištěny a sterilizovány. Aktivita byla zaznamenávána za použití standardních encefalografických (EEG) elektrod umístěných v pozicích Cz-A1 a Tz-A1 podle mezinárodního 10120 systému; měřicí elektroda byla umístěna na soscovitý výběžek spánkové kosti. Teplota kůže (ST) byla zaznamenávána malou (1 mm) termistorovou probu umístěnou v pravém ušním lalůčku. Dechová frekvence (RF) byla měřena nastavitelným deformačním měřidlem umístěným podél nižšího toraxu. Všechny elektrické signály byly DC amplifikovány, digitalizovány (MP-100, Biopac systémy) a kontinuálně monitorovány za použití počítače.

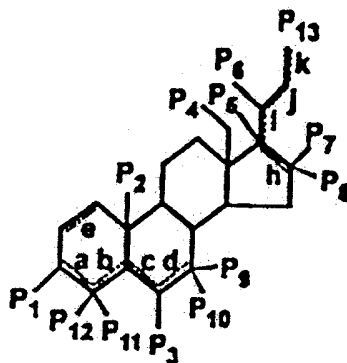
Statistická analýza: EVG, změny v profilu píků a frekvenční změny dalších parametrů byly měřeny a statisticky analyzovány. Významnost výsledků byla určována buď použitím párovaných t-testů nebo analýzy rozptylu (ANOVA).

Odezva na působení vomeroferinů: Studie byly zpracovány tak, aby bylo možno určit odezvu centrální nervové soustavy (CNS) v odpovědi na stimulaci vomeroferiny VNO. Sexuálně dimorfní lokální odpovědi indukované vomeroferiny představovaly autonomní odpověď mužských a ženských pacientů.

Kortikální aktivita byla u mužů a žen během aplikace vzdušných pulzů (300 ms až 1 s) obsahujících 200 fmol vomeroferinu do VNO zaznamenávána z Cz a Tz. Existuje také předběžný důkaz, že EVG není asociováno se zakončeními trojklanného nociceptoru, protože aplikace lokálního anestetika (2% lidokainu) do respiračního epitelia nosní přepážky ani neblokuje ani neomezuje EVG (L. Monti-Bloch a B.L. Grosser (1991) "Účinek předpokládaných feromonů na elektrickou aktivitu lidského vomeronazálního orgánu a čichového epitelia", J. Steroid Biochem. Molec. Biol.: 39, 573-582), a také pacienti nehlásili pocit bolesti jako následek jakýchkoliv stimulačních procedur.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostředek vhodný k nazální administraci jedinci, vyznačující se tím, že zahrnuje steroid a farmaceuticky přijatelný nosič, přičemž steroid má obecný vzorec



kde P₁ je vybráno ze skupiny sestávající z oxo-, α -(β -)hydroxy-, α -(β -)acetoxy-, α -(β -)propionoxy-, α -(β -)metoxy-, α -(β -) nižší acyloxy-, α -(β -) nižší alkyloxy- a α -(β -)benzoyloxyskupiny; P₂ je vybráno ze skupiny sestávající z metylu, hydroxymethylu, acyloxymethylu, alkoxymethylu, nižšího alkylu, hydroxyalkylu, acyloxyalkylu a alkoxyalkylu; P₃ je vybráno ze skupiny sestávající z vodíku, oxo-, halogen-, hydroxy-, alkoxy- a acyloxyskupiny; P₄ až P₁₂ může být každé, nezávisle, vodík, halogen, metyl nebo halogen-, dihalogen- nebo perhalogenmetyl; P₁₃ je vodík, metyl, metylen, halogensubstituovaný metyl nebo halogensubstituovaný metylen, etyl, etylenyl, acetylenyl, metyl-metylenyl, metyl-metinyly; a "a", "b", "c", "d", "e", "h", "i" a "j" a "k" mohou také být trojné vazby; a je-li P₂ metyl a P₃ β -hydroxyskupina, P₂ a P₃ lze spojit za vzniku cyklického éteru.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že "b" je dvojná vazba.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, vyznačující se tím, že "e" nebo "d" je dvojná vazba.

4. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že "a" a "c" jsou dvojně vazby.

5. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že "h" je volitelně dvojná vazba a "i" a "j" chybějí.

6. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že "j" je dvojná vazba.

7. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že "j" je trojná vazba.

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že P_{13} je vodík, metyl, metylen, halogensubstituovaný metyl nebo halogensubstituovaný metylen.

9. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že P_{13} je etyl, etylenyl, acetylenyl, metyl-metylenyl nebo metyl-metinylyl.

10. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, vyznačující se tím, že steroid je rozpuštěn v nosiči.

11. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, vyznačující se tím, že je v kapalně formě.

12. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, vyznačující se tím, že dále obsahuje farmaceuticky přijatelný základ masti.

13. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, vyznačující se tím, že neobsahuje více než jeden ze steroidů.

14. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, vyznačující se tím, že obsahuje více než jeden ze steroidů.

15. Způsob pozměnění hypothalamové funkce u jedince, vyznačující se tím, že zahrnuje:

poskytnutí steroidu vybraného ze skupiny sestávající z pregnanů, cholanů a jejich derivátů na povrchu nazální neuroepiteliální buňky u jedince, přičemž buňka je částí tkáně jiné než olfaktorického epitelu; a

administraci steroidu v nazální části jedince, takže se pregnanový derivát specificky váže na receptor a to vede k pozměnění hypothalamové funkce u jedince.

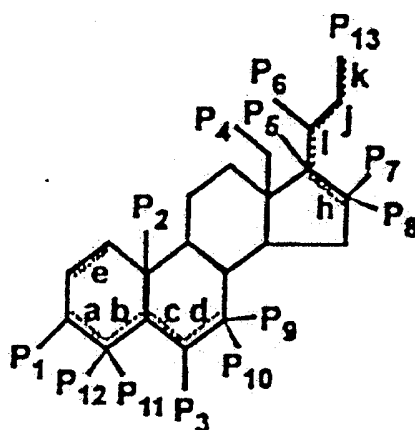
16. Způsob pozměnění autonomní funkce u jedince, vyznačující se tím, že zahrnuje:

poskytnutí steroidu vybraného ze skupiny sestávající z pregnanů, cholanů a jejich derivátů pro chemoreceptor nazální neuroepiteliální buňky u jedince, přičemž buňka je částí tkáně jiné než olfaktorického epitelu; a

administraci steroidu v nazální části jedince, takže se ligand specificky váže na receptor a to vede k pozměnění hypothalamové funkce u jedince.

17. Způsob podle nároku 15 nebo 16, vyznačující se tím, že neuroepiteliální buňka je umístěna ve vomeronazálním orgánu jedince.

18. Způsob podle nároku 17, vyznačující se tím, že pregnan má obecný vzorec:



kde P_1 je vybráno ze skupiny sestávající z oxo-, α -(β -)hydroxy-, α -(β -)acetoxy-, α -(β -)propionoxy-, α -(β -)metoxy-, α -(β -) nižší acyloxy-, α -(β -) nižší alkyloxy- a α -(β -)benzoyloxyskupiny; P_2 je vybráno ze skupiny sestávající z metylu, hydroxymetylu, acyloxymetylu, alcoxymetylu, nižšího alkylu, hydroxyalkylu, acyloxyalkylu a alkoxyalkylu; P_3 je vybráno ze skupiny sestávající z vodíku, oxo-, halogen-, hydroxy-, alkoxy- a acyloxyskupiny; P_4 až P_{12} může být každé, nezávisle, vodík, halogen, metyl nebo halogen-, dihalogen- nebo perhalogenmetyl; P_{13} je vodík, metyl, metylen, halogensubstituovaný metyl nebo halogensubstituovaný metylen, etyl, etylenyl, acetylenyl, metyl-metylenyl, metyl-metynyl; a "a", "b", "c", "d", "e", "h", "i", "j" a "k" jsou alternativními místy pro volitelné dvojné vazby a "j" nebo "k" mohou také být trojné vazby; a je-li P_7 metyl a P_3 β -hydroxyskupina, P_2 a P_3 lze spojit za vzniku cyklického éteru.

19. Způsob podle nároku 18, vyznačující se tím, že "b" je dvojná vazba.

20. Způsob podle nároku 19, vyznačující se tím, že "e" nebo "d" je dvojná vazba.

21. Způsob podle nároku 18, vyznačující se tím, že "a" a "c" jsou dvojně vazby.

22. Způsob podle nároku 18, vyznačující se tím, že "h" je volitelně dvojná vazba a "i" a "j" chybějí.

23. Způsob podle nároku 18, vyznačující se tím, že "j" je dvojná vazba.

24. Způsob podle nároku 18, vyznačující se tím, že "j" je trojná vazba.

25. Způsob podle nároku 17, vyznačující se tím, že množství administrovaného pregnanového derivátu je nejméně 100 pikogramů, ale ne více než 100 mikrogramů.

26. Způsob podle nároku 25, vyznačující se tím, že množství administrovaného pregnanového derivátu je nejméně 1 nanogram, ale ne více než 10 mikrogramů.

27. Způsob podle nároku 26, vyznačující se tím, že množství administrovaného pregnanového derivátu je nejméně 10 nanogramů, ale ne více než 1 mikrogram.

28. Způsob podle nároku 15 nebo 16, vyznačující se tím, že dále zahrnuje jeden krok přípravy farmaceutického prostředku pregnanového derivátu rozpuštěného ve farmaceuticky přijatelném nosiči.

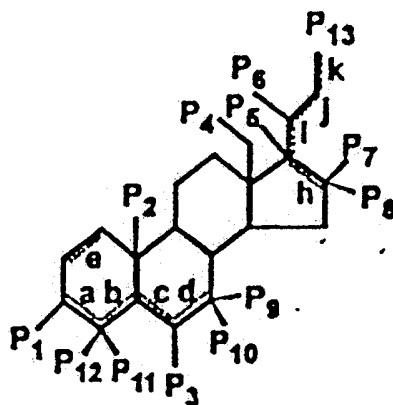
29. Způsob podle nároku 28, vyznačující se tím, že farmaceutický prostředek je mast.

30. Způsob podle nároku 28, vyznačující se tím, že farmaceutický prostředek je kapalina.

31. Způsob podle nároku 28, vyznačující se tím, že administrace je prováděna pomocí aerosolu.

32. Způsob podle nároku 15 nebo 16, vyznačující se tím, že je administrován více než jeden steroid.

33. Sloučenina podle obecného vzorce



kde P_1 je vybráno ze skupiny sestávající z oxo-, α -(β -)hydroxy-, α -(β -)acetoxy-, α -(β -)propionoxy-, α -(β -)metoxy-, α -(β -) nižší acyloxy-, α -(β -) nižší alkyloxy- a α -(β -)benzoyloxyskupiny; P_2 je vybráno ze skupiny sestávající z metylu, hydroxymetylu, acyloxymetylu, alkoxymetylu, nižšího alkylu, hydroxyalkylu, acyloxyalkylu a alkoxyalkylu; P_3 je vybráno ze skupiny sestávající z vodíku, oxo-, halogen-, hydroxy-, alkoxy- a acyloxyskupiny; P_4 až P_{12} může být každé, nezávisle, vodík, halogen, metyl nebo halogen-, dihalogen- nebo perhalogenmetyl; P_{13} je vodík, metyl, metylen, halogensubstituovaný metyl nebo halogensubstituovaný metylen, etyl, etylenyl, acetylenyl, metyl-metylenyl, metyl-metynyl; a "a", "b", "c", "d", "e", "h", "i", "j" a "k" jsou alternativními místy pro volitelné dvojné vazby a "j" nebo "k" mohou také být trojné vazby; a je-li P_2 metyl a P_3 β -hydroxyskupina, P_2 a P_3 lze spojit za vzniku cyklického éteru; s podmínkami, že

i) jestliže P_1 =oxoskupina; je přítomno b; e, a, c, d chybějí; P_2 =metyl; a P_3 , P_4 , P_7 , P_9 , P_{10} , P_{11} a P_{13} jsou vodíky; pak jestliže je h přítomno nebo chybí, musí být přítomno P_6 a nemůže být vodík;

ii) jestliže P_1 =OH a je přítomno c; e, a, b, d chybějí; P_2 =metyl; a P_3 , P_4 , P_7 , P_9 , P_{10} , P_{11} , P_{12} a P_{13} jsou vodíky; pak

a) jestliže je h přítomno, musí být přítomno P_6 a není to vodík;

b) jestliže h chybí a je přítomno P_6 , P_6 nemůže být vodík;

c) jestliže h chybí a je přítomno P_6 , pak je přítomno i a j;

iii) jestliže P_1 = β -OH a je přítomno b; e, a, c, d chybějí; P_2 =metyl; a P_3 , P_4 , P_7 , P_9 , P_{10} , P_{11} a P_{13} jsou vodíky;

a) jestliže je h přítomno, musí být přítomno i a/nebo j; nebo P_6 není vodík;

b) jestliže je h přítomno, j nemůže být trojná vazba;

iv) jestliže $P_1 = \alpha\text{-OH}$, je přítomno b; e, a, c, d chybějí; $P_2 = \text{metyl}$; a P_3 , P_4 , P_7 , P_9 , P_{10} , P_{11} a P_{13} jsou vodíky; pak

a) jestliže je h přítomno, i musí chybět a P_6 nemůže být vodík;

b) jestliže i a j chybějí, P_6 nemůže být vodík;

v) jestliže $P_1 = \text{oxoskupina}$; a je přítomno b a d; e, a, c chybějí; $P_2 = \text{metyl}$; a P_3 , P_4 , P_7 , P_9 , P_{10} , P_{11} a P_{13} jsou vodíky; pak jestliže chybí h a je přítomno i, P_6 musí být přítomno a nemůže být vodík;

vi) jestliže P_1 a P_3 jsou oxoskupiny a je přítomno b; h, e, a, c, d chybějí; $P_2 = \text{metyl}$; a P_4 , P_5 , P_7 , P_8 , P_9 , P_{10} , P_{11} a P_{13} jsou vodíky; pak

a) jestliže chybí P_6 , j nemůže být dvojná vazba;

b) jestliže je P_6 vodík, i nebo j musí být přítomno;

vii) jestliže $P_1 = \text{Ometyl}$, je přítomno a a c; a $P_2 = \text{metyl}$; e, b, d, a h chybějí a P_3 , P_4 , P_7 , P_9 , P_{10} , P_{11} a P_{13} jsou vodíky; pak

a) jestliže je P_6 vodík, musí být přítomno i nebo j;

b) jestliže P_6 chybí, i a j nemohou být dvojně vazby;

viii) jestliže $P_1 = \text{oxoskupina}$ a a, b, c, d, e chybějí;

$P_2 = \text{metyl}$; a

P_3 , P_4 , P_7 , P_9 , P_{10} , P_{11} , P_{12} a P_{13} jsou vodíky; pak

a) jestliže h chybí a je přítomno j jako dvojná vazba; P_6 nemůže být vodík;

b) jestliže h, i a j chybějí, P_6 nemůže být vodík; a

c) jestliže je přítomno h, j nemůže být dvojná vazba;

ix) jestliže $P_1 = \text{OH}$, chybějí a, b, c, d, e, h;

$P_2 = \text{metyl}$;

P_3 , P_4 , P_7 , P_8 , P_9 , P_{10} , P_{11} a P_{13} jsou vodíky; pak

a) jestliže je j dvojná vazba a chybí i; pak P_6 není vodík;

b) jestliže je i dvojná vazba a j chybí, pak P_6 není vodík;

c) i a j nemohou být dvojně vazby;

d) jestliže a i j chybějí, P_6 nemůže být vodík;

x) jestliže $P_1 = \text{oxoskupina}$, je přítomno e a b; a chybí a, c, d;

$P_2 = \text{metyl}$; a

$P_3, P_4, P_7, P_9, P_{10}, P_{11}$ a P_{13} jsou vodíky; pak

a) jestliže je přítomno h, j nemůže být trojná vazba;

b) jestliže chybí h a i je dvojná vazba, pak P_6 není vodík;

c) jestliže chybí h a i je dvojná vazba, pak P_6 není vodík;

d) jestliže chybí h a ani i ani j není dvojná vazba, pak P_6 není vodík;

xi) jestliže $P_1 = \text{oxoskupina}$, $P_3 = \text{OH}$, je přítomno b, chybí a, e, c, d, h, i, j, $P_2 = \text{metyl}$ a $P_4, P_7, P_9, P_{10}, P_{11}$ a P_{13} jsou vodíky; pak P_6 nemůže být vodík;

xii) jestliže $P_1 = \text{oxoskupina}$, b je přítomno, a, e, c, d, h, i chybějí, P_6 a P_2 jsou metyly a

$P_3, P_4, P_5, P_7, P_8, P_9, P_{10}$ a P_{11} jsou vodíky; pak

a) jestliže je j dvojná vazba, P_{13} nemůže být etylenyl;

b) jestliže ani j ani k není dvojná nebo trojná vazba, pak P_{13} nemůže být acetylenyl;

xiii) jestliže $P_1 = \text{OH}$, c je přítomno a a, b, e, d, h a i chybějí;

P_2 a P_6 jsou metyly; a

$P_3, P_4, P_7, P_8, P_9, P_{10}, P_{11}$ a P_{12} jsou vodíky; pak

a) jestliže j je dvojná vazba, P_{13} není etyl;

b) jestliže j chybí a k je dvojná vazba, P_{13} není metyl-metylenyl;

c) jestliže j a k chybějí; P_{13} není etyl; a

d) jestliže k je trojná vazba, P_{13} nemůže být metyl-metynyl.

č.j.	45664
DOŠLO	16. VI. 97
URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	PRÍL.

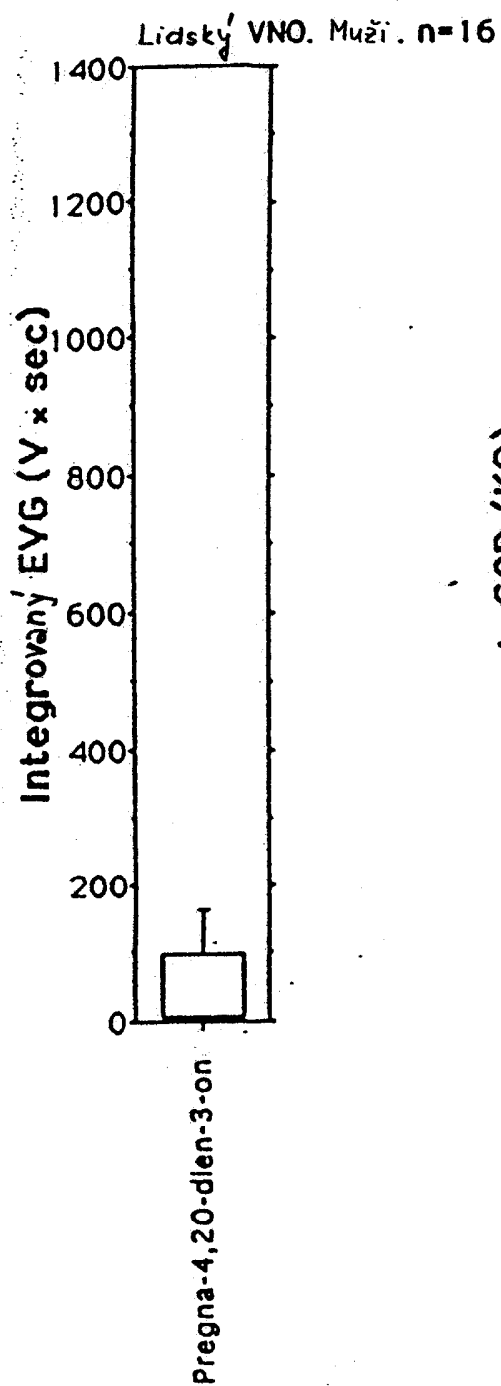


FIG. 1A.

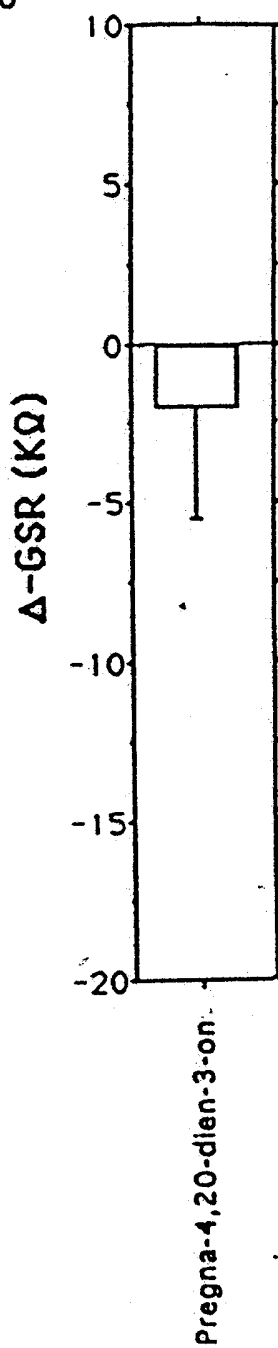


FIG. 1B.

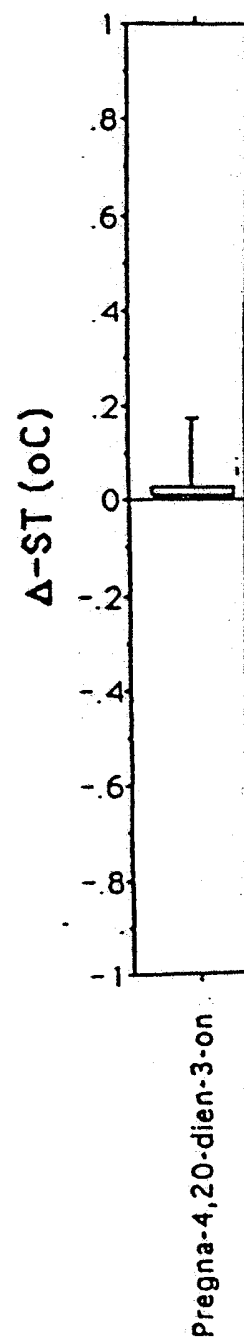


FIG. 1C.

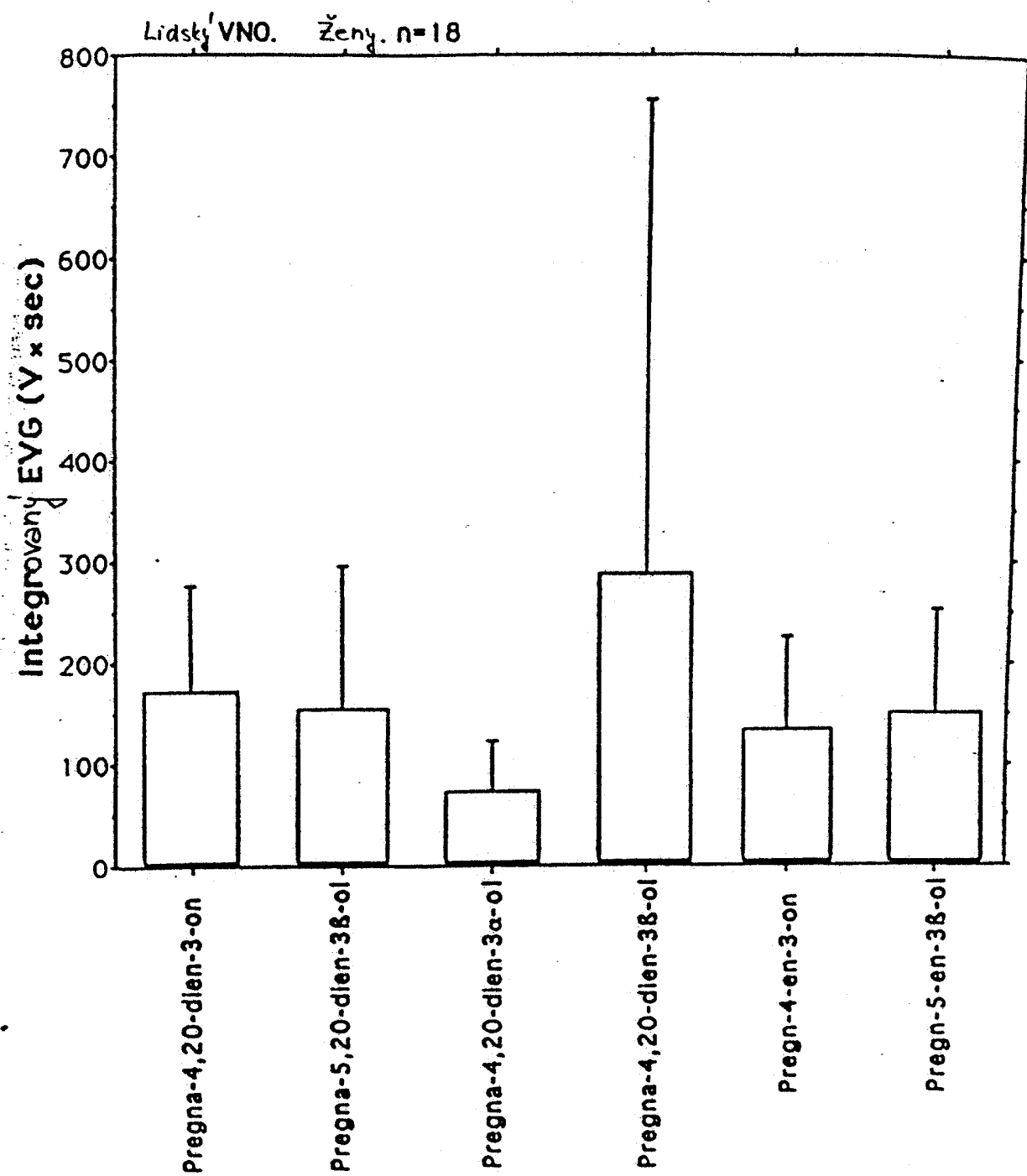


FIG. 2.

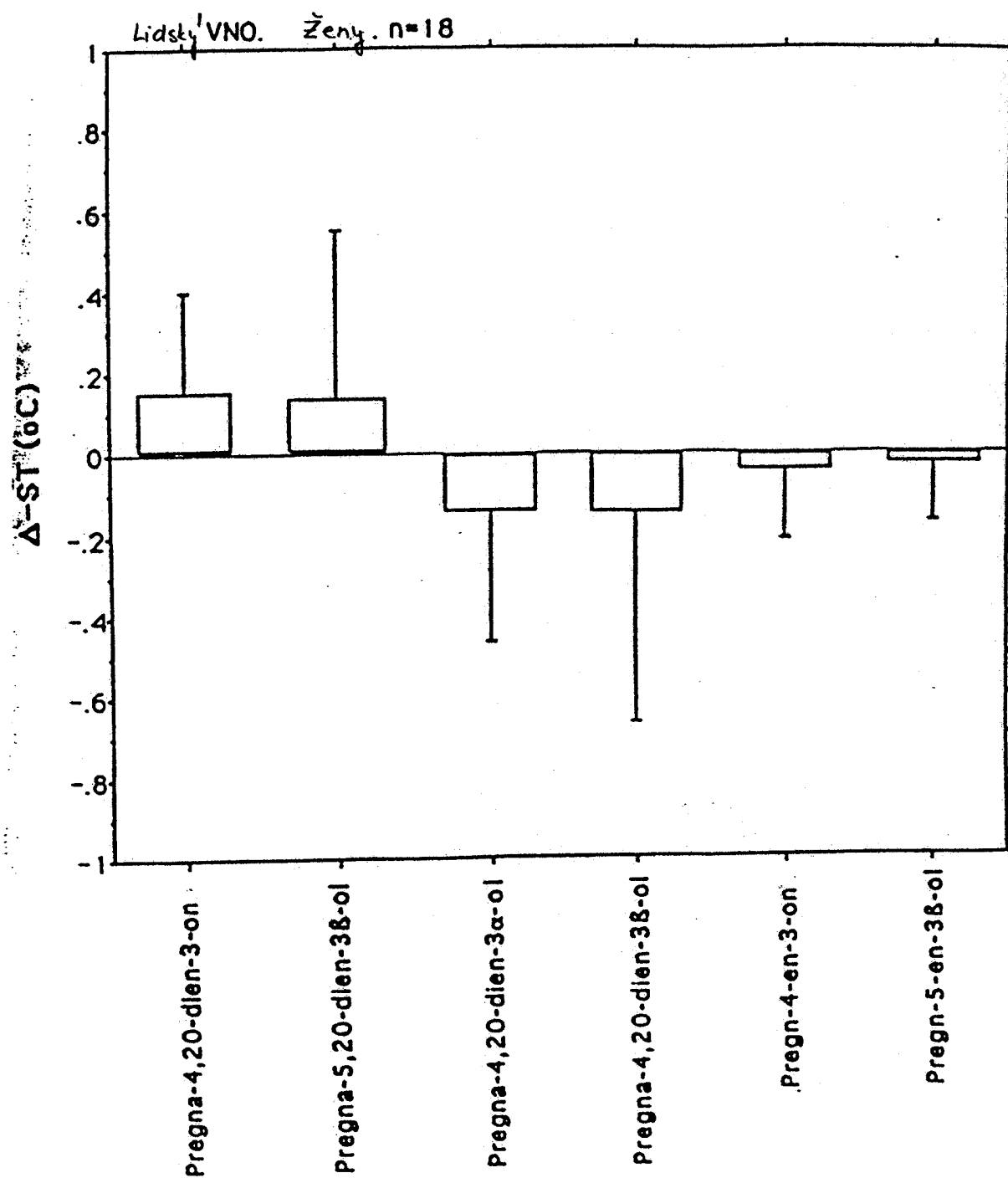


FIG. 3.

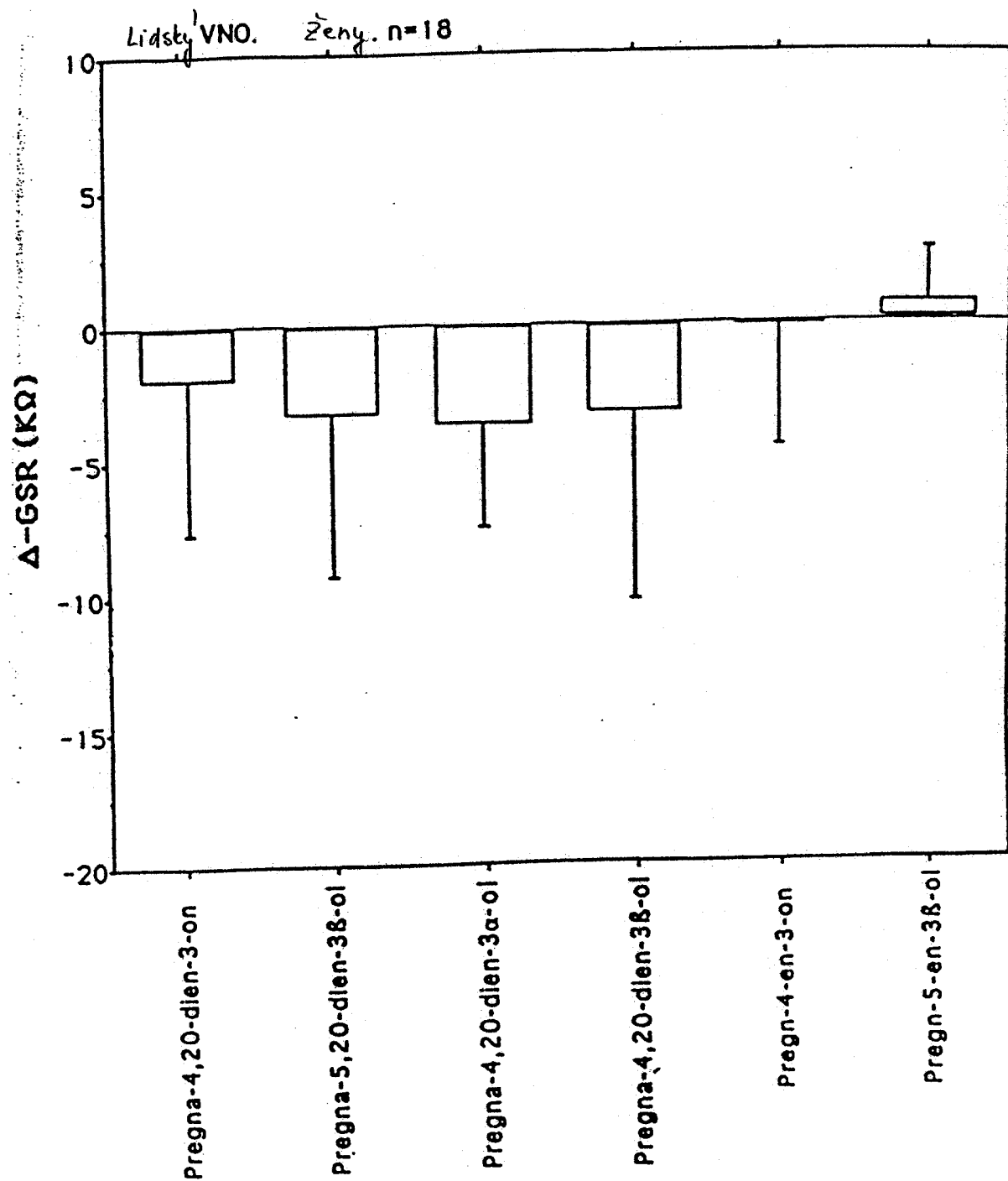


FIG. 4.

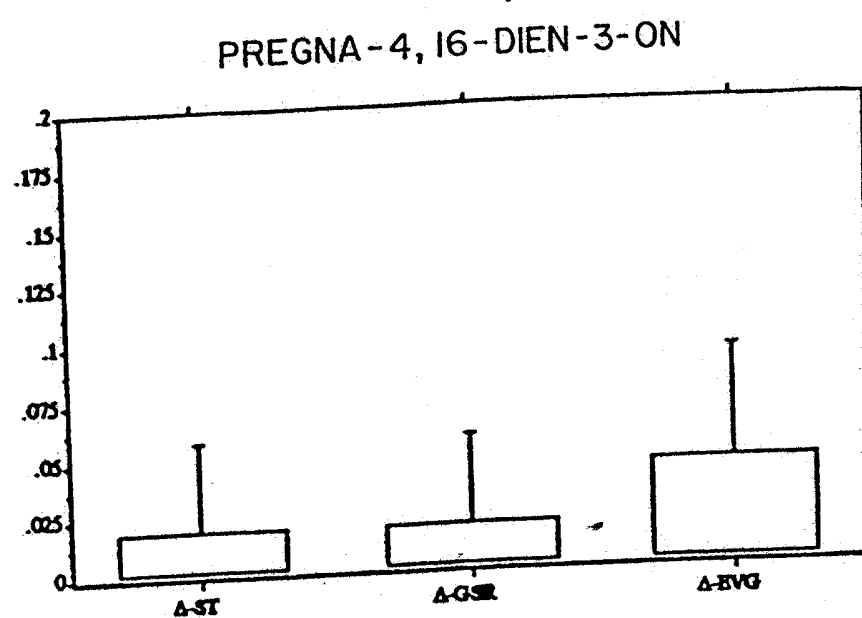


FIG. 5.

PREGNA-4, 16-DIEN-3-ON

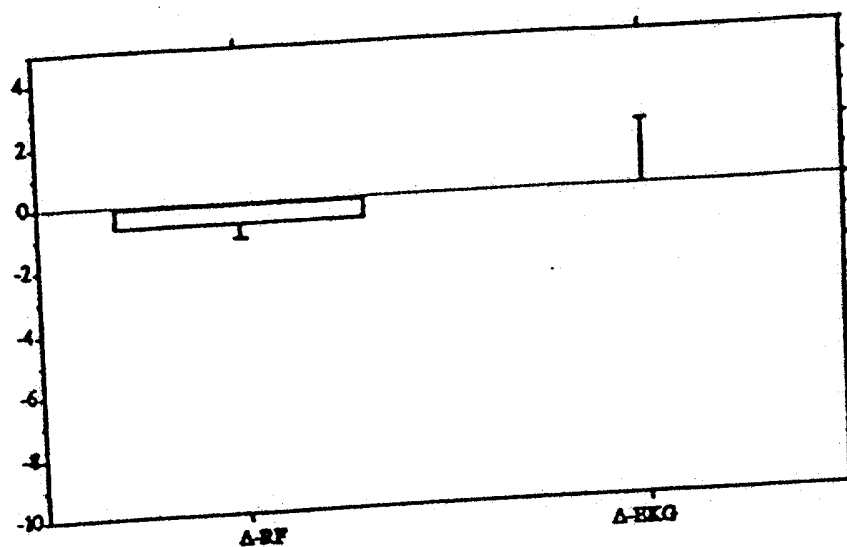


FIG. 6.

PREGNA-4, 16-DIEN-3-ON

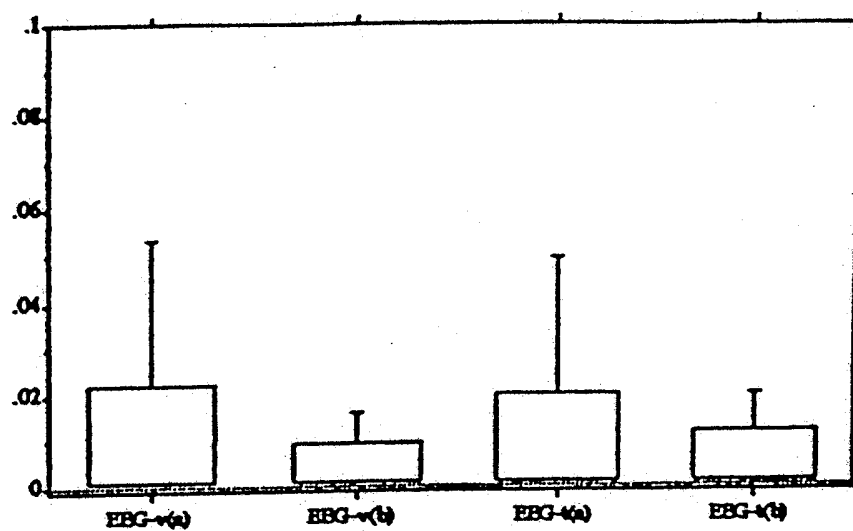


FIG. 7.

PREGNA-4, 16-DIEN-3-ON

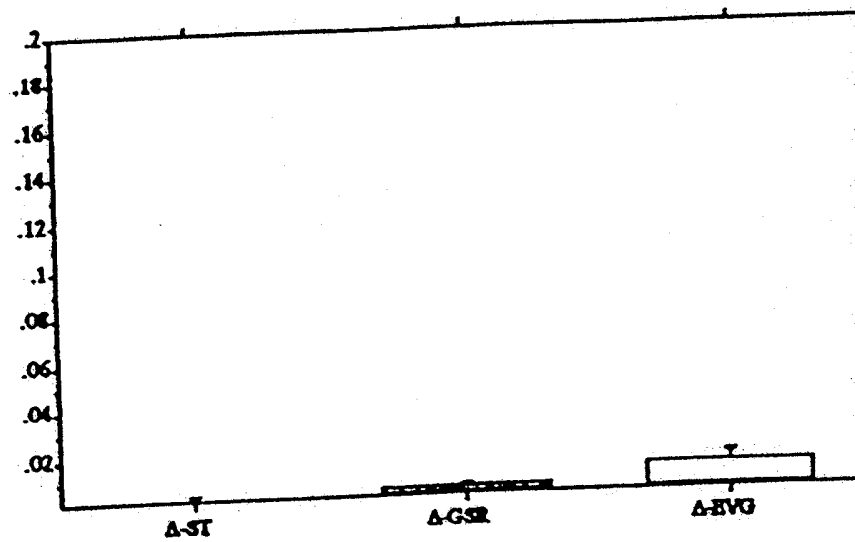


FIG. 8.

PREGNA-4, 16-DIEN - 3-ON

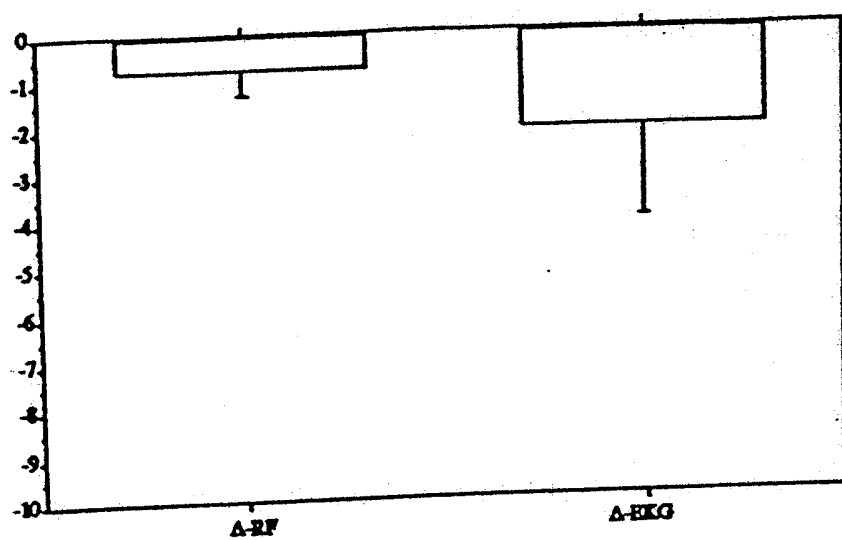


FIG. 9.

PREGNA-4, 16-DIEN - 3-ON

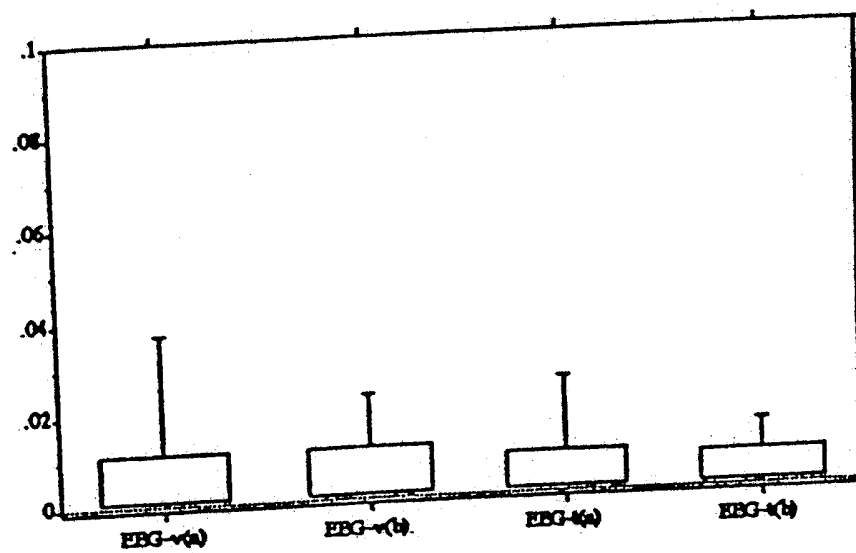


FIG. 10.

PREGNA-5, 16-DIEN-3 β -OL

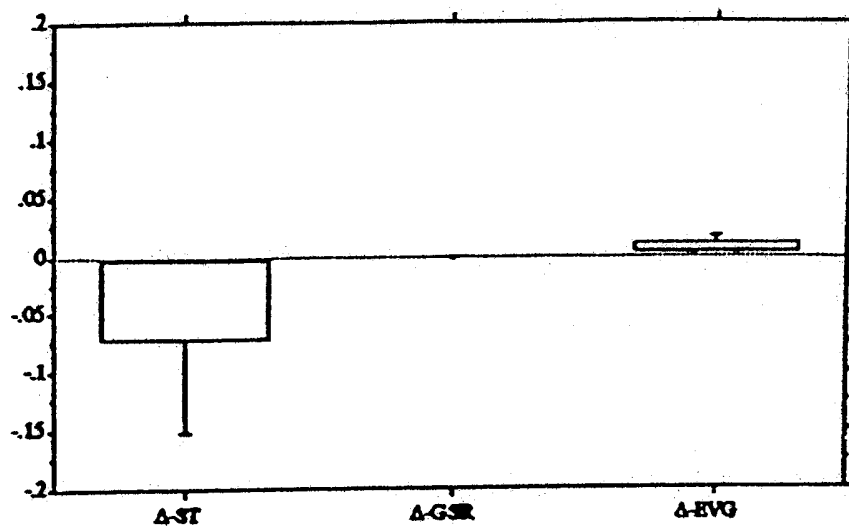


FIG. II.

PREGNA-5, 16-DIEN-3 β -OL

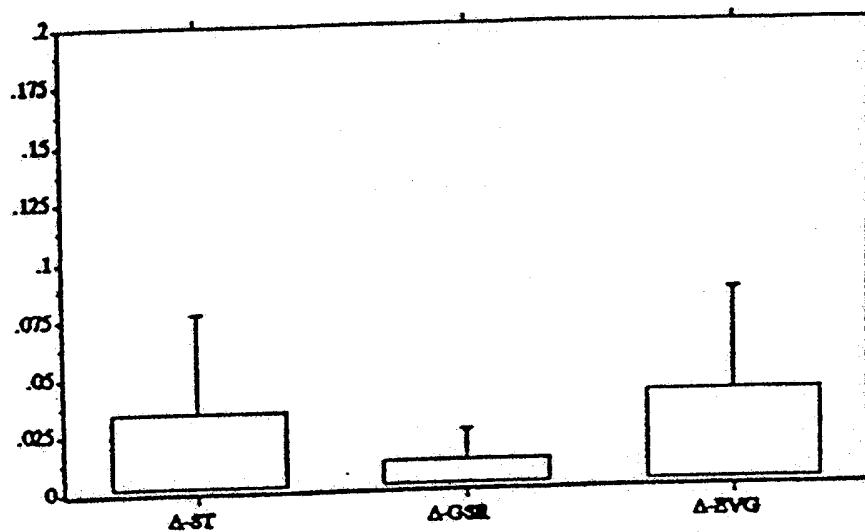


FIG. 12.

PREGNA-5, 16-DIEN-3 β -OL

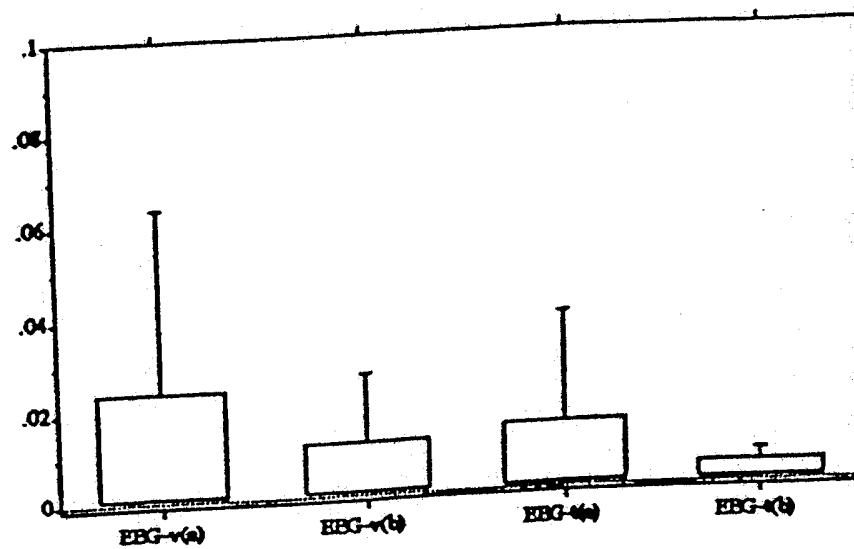


FIG. 13.

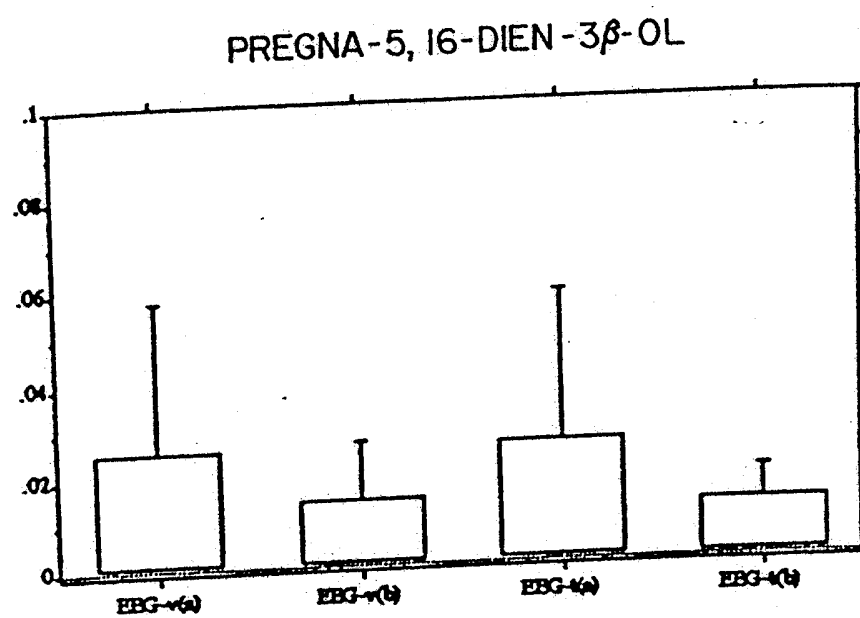


FIG. 14.

PREGNA-5, 16-DIEN-3 β -OL

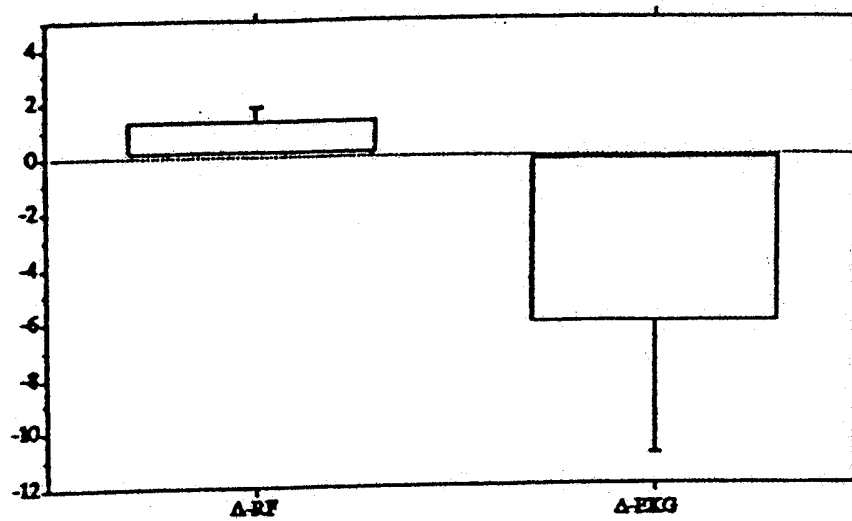


FIG. 15.

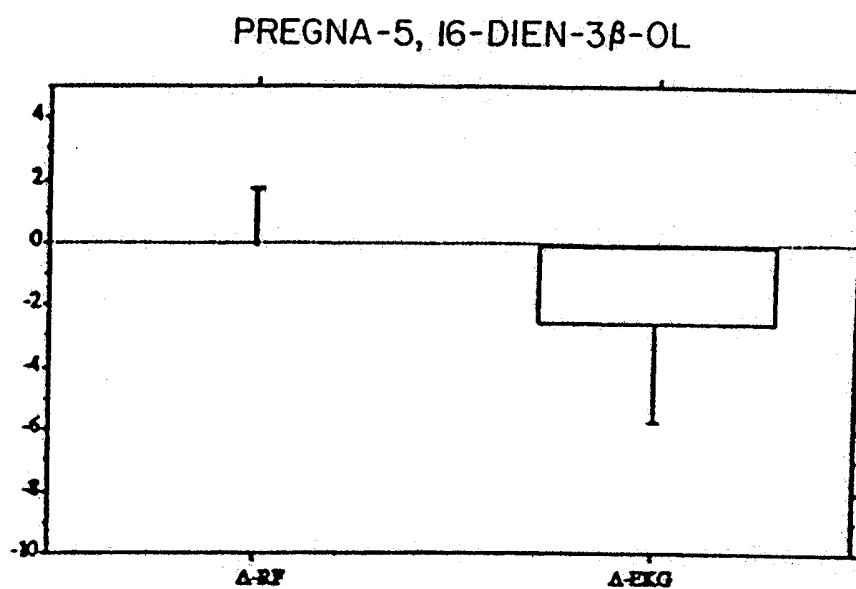


FIG. 16.

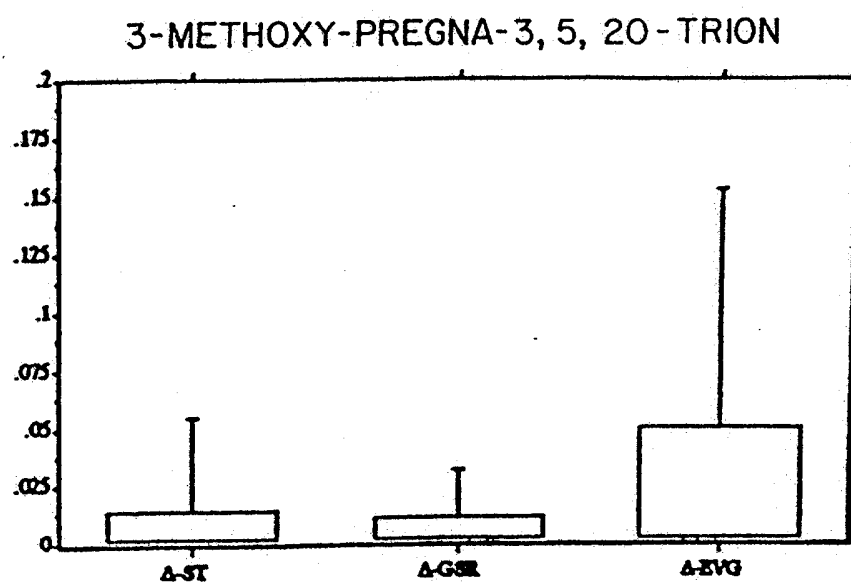


FIG. 17.

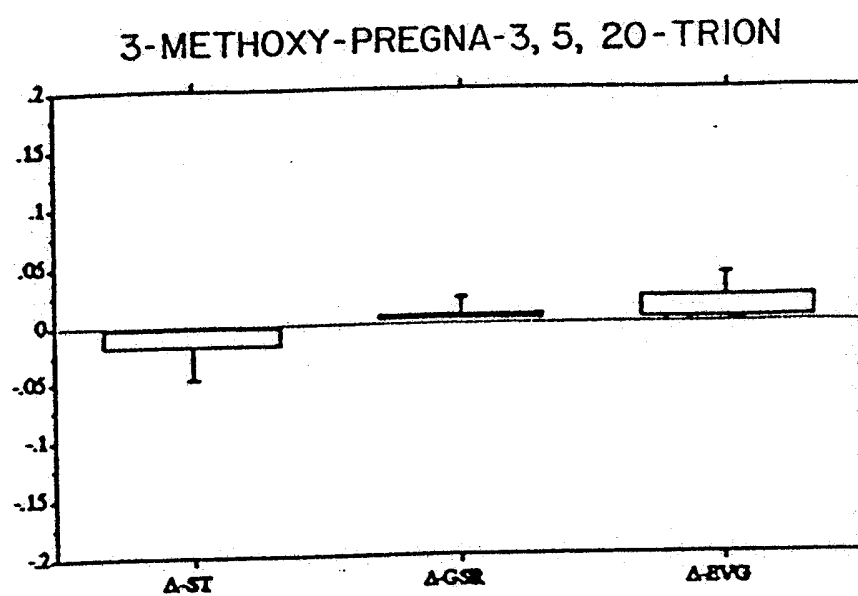


FIG. 18.

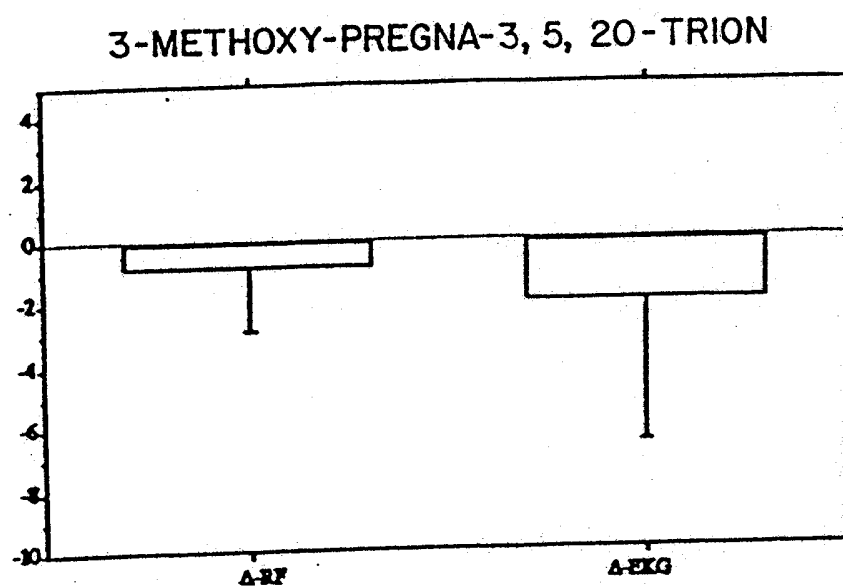


FIG. 19.

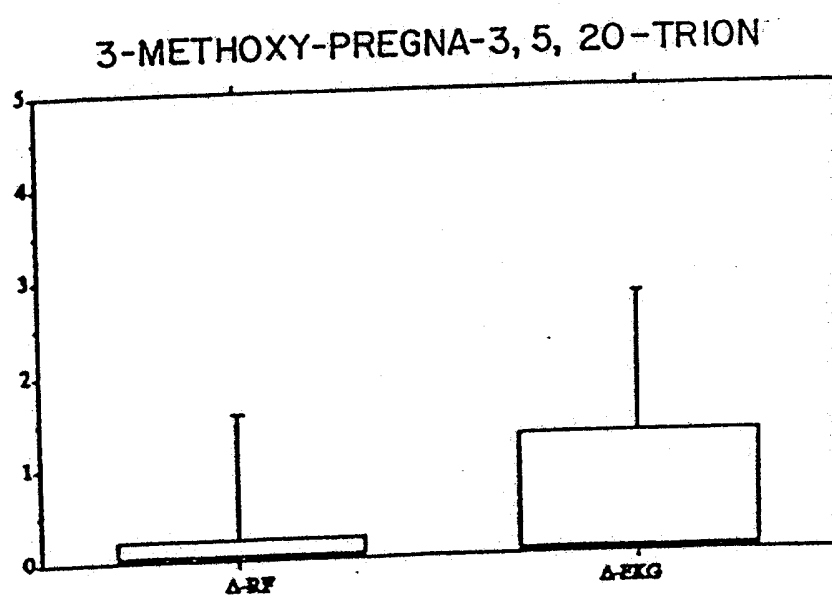


FIG. 20.

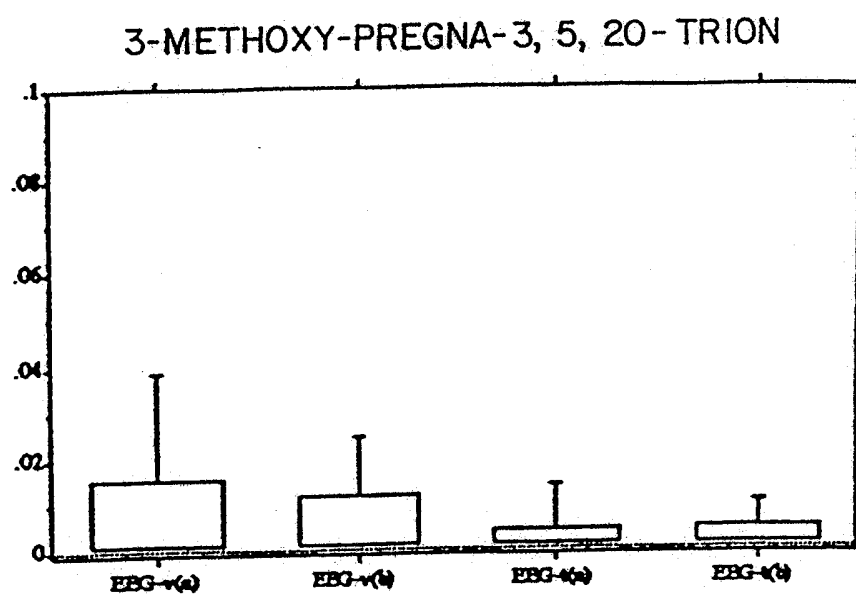


FIG. 21.

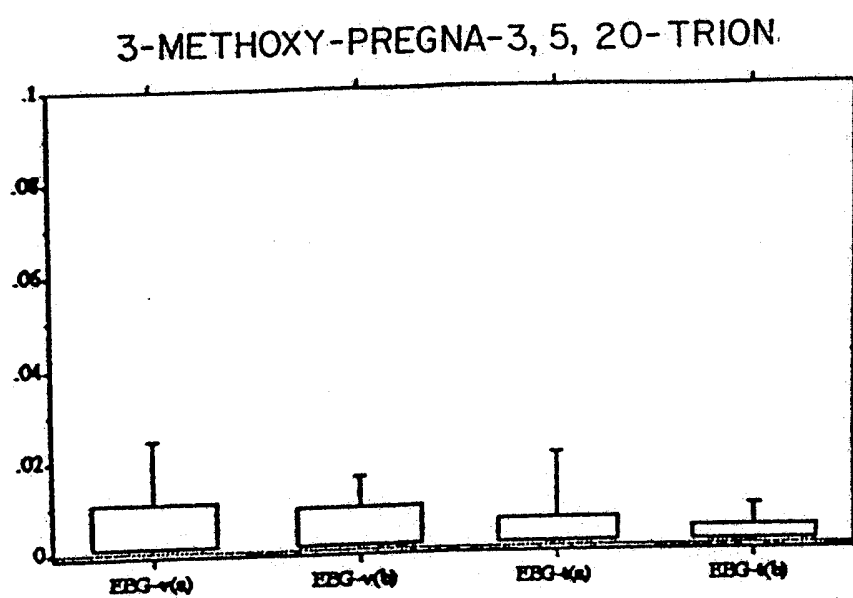


FIG. 22.

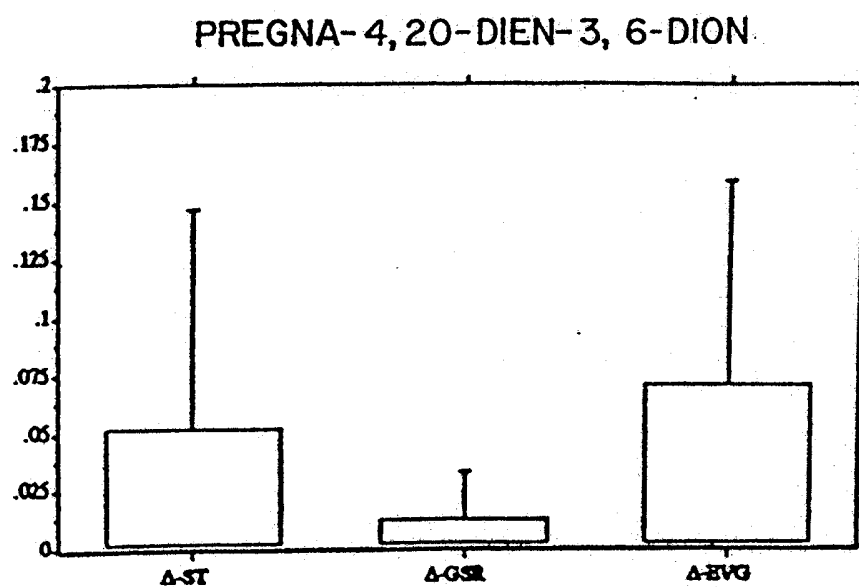


FIG 23.

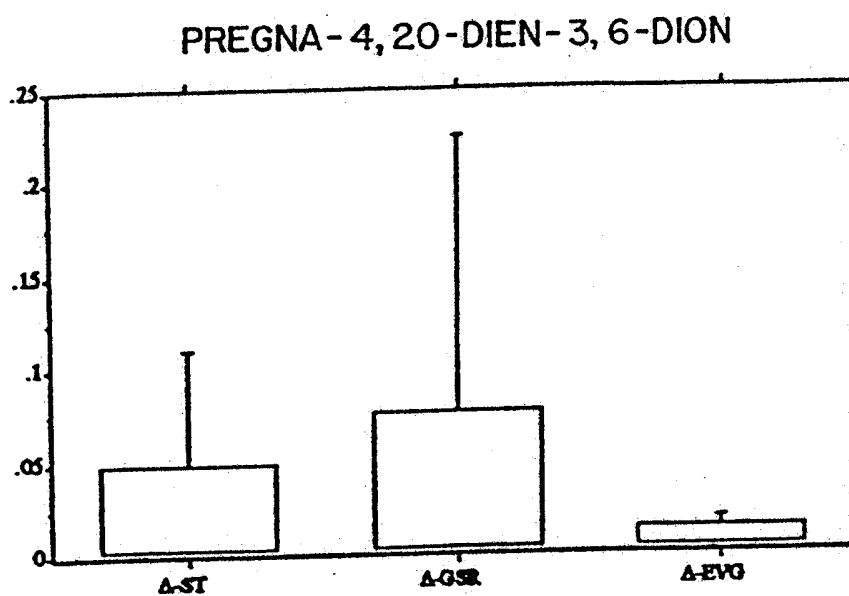


FIG. 24.

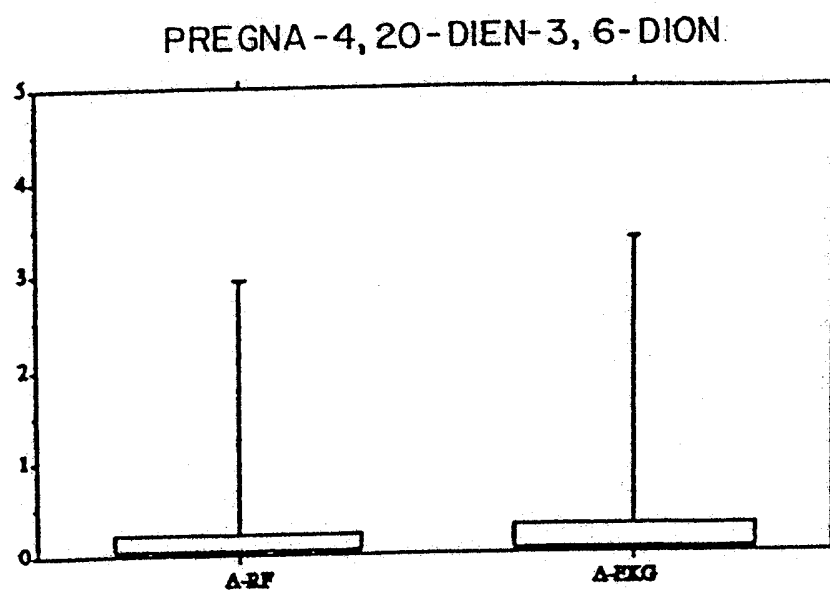


FIG. 25.

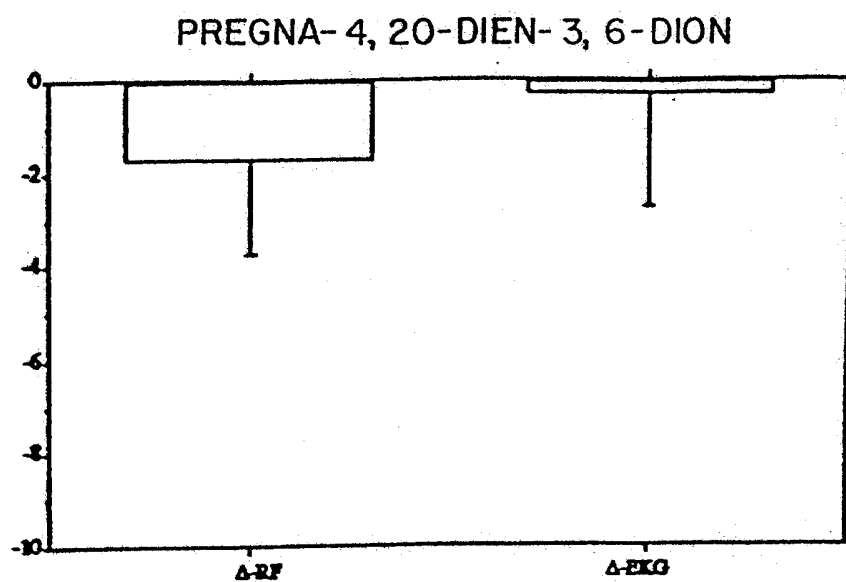


FIG. 26.

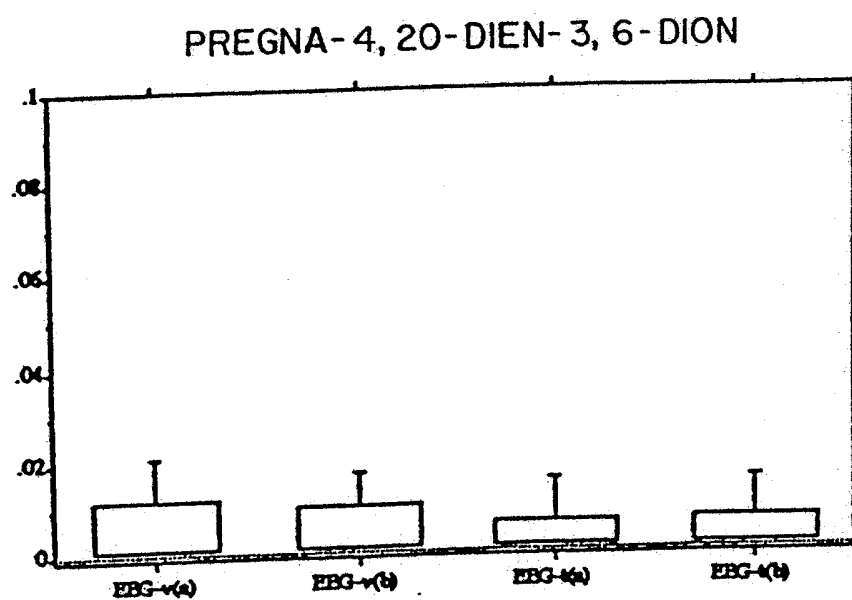


FIG. 27.

PREGNA-4, 20-DIEN-3, 6-DION.

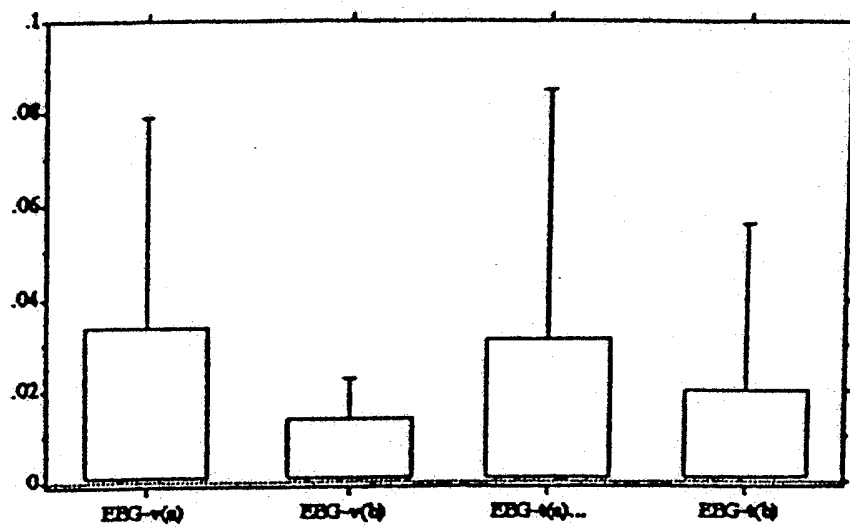


FIG. 28.

20, 21-DIMETHYL-PREGNA-5, 20-DIEN-3 β -OL

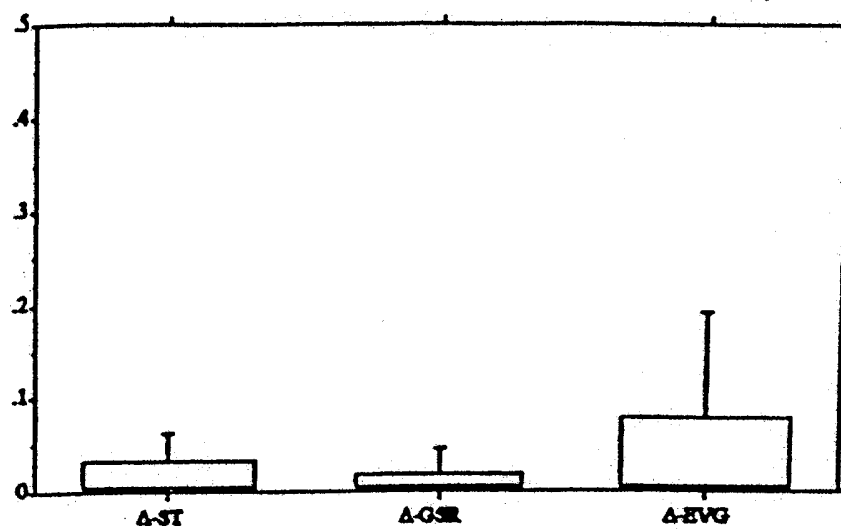


FIG. 29.

20, 21-DIMETHYL-PREGNA-5, 20-DIEN-3 β -OL

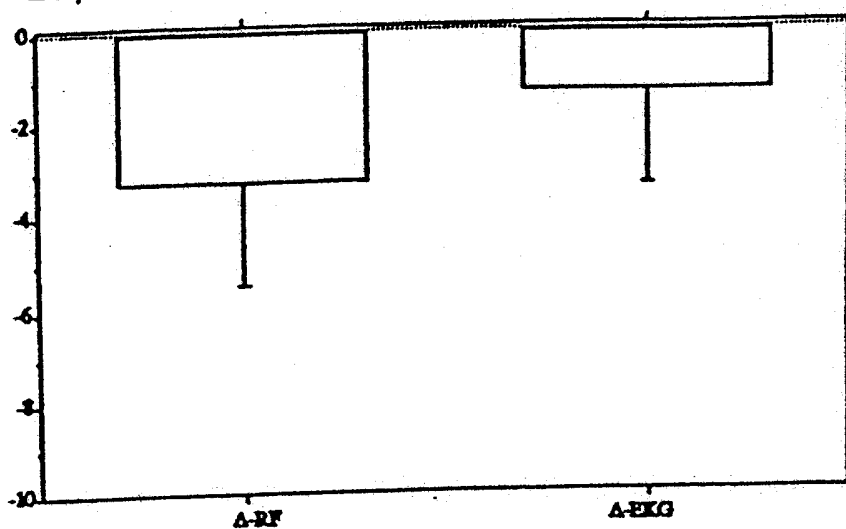


FIG. 30.

20, 21-DIMETHYL-PREGNA-5, 20-DIEN-3 β -OL

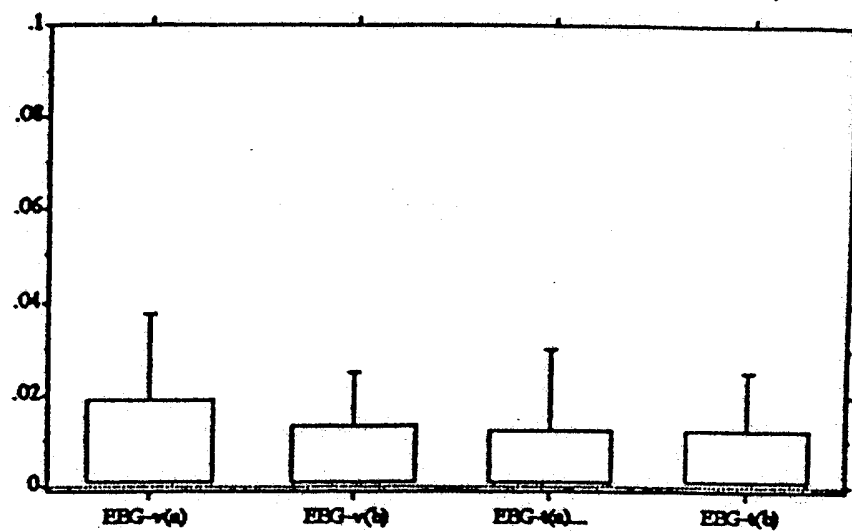


FIG. 31.

20, 21-DIMETHYL-PREGNA-5, 20-DIEN-3 β -OL

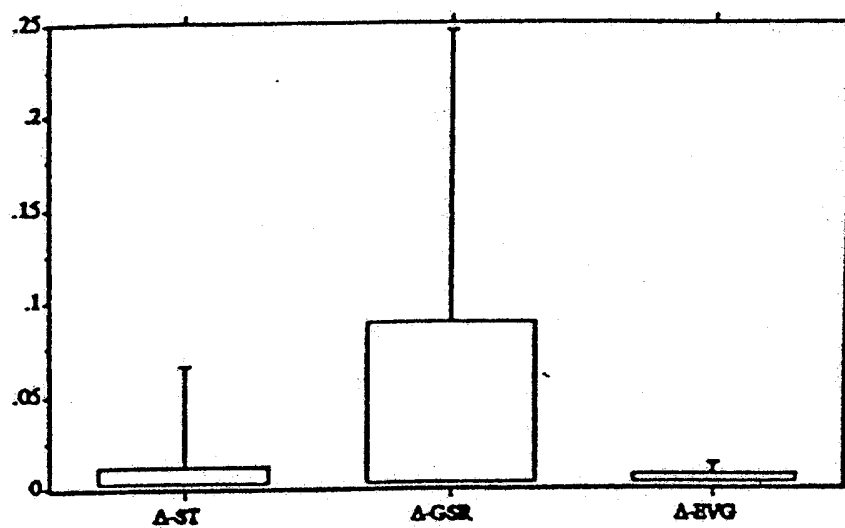


FIG. 32.

20, 21-DIMETHYL-PREGNA-5, 20-DIEN-3 β -OL

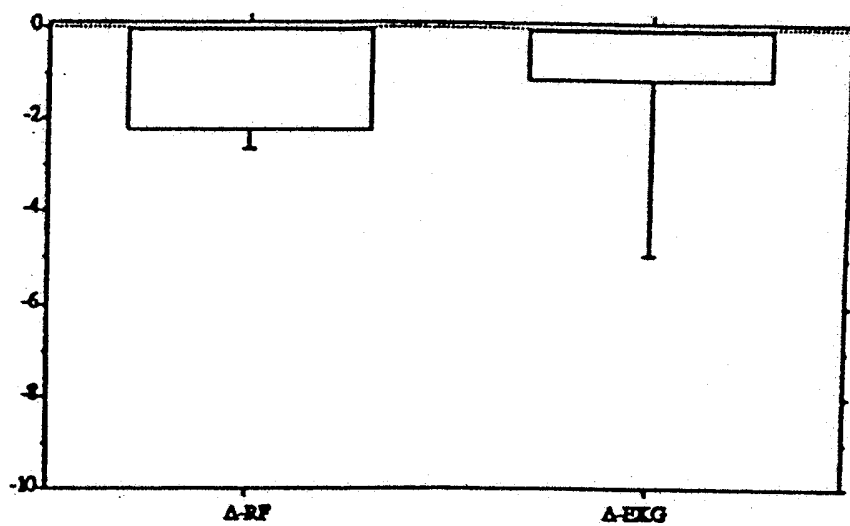


FIG. 33.

20, 21-DIMETHYL-PREGNA-5, 20-DIEN-3 β -OL

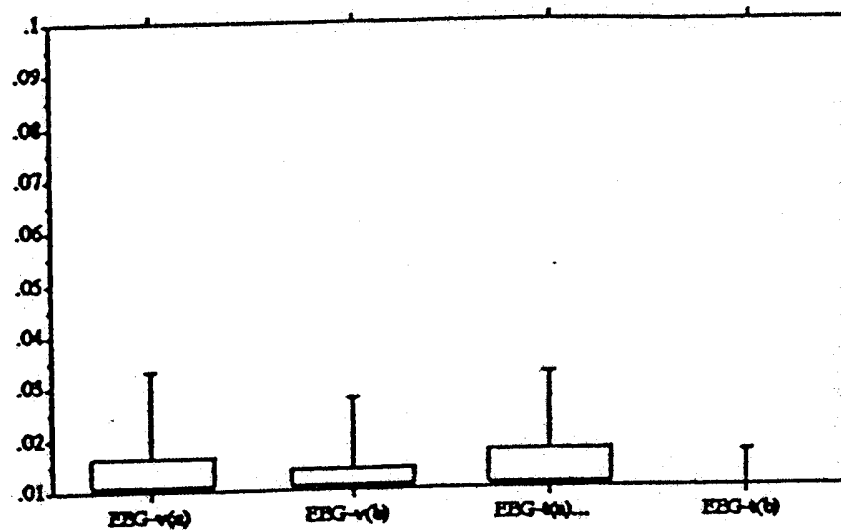


FIG. 34.

20, 21-DIMETHYL-PREGNA-5, 20-DIEN-3-ON

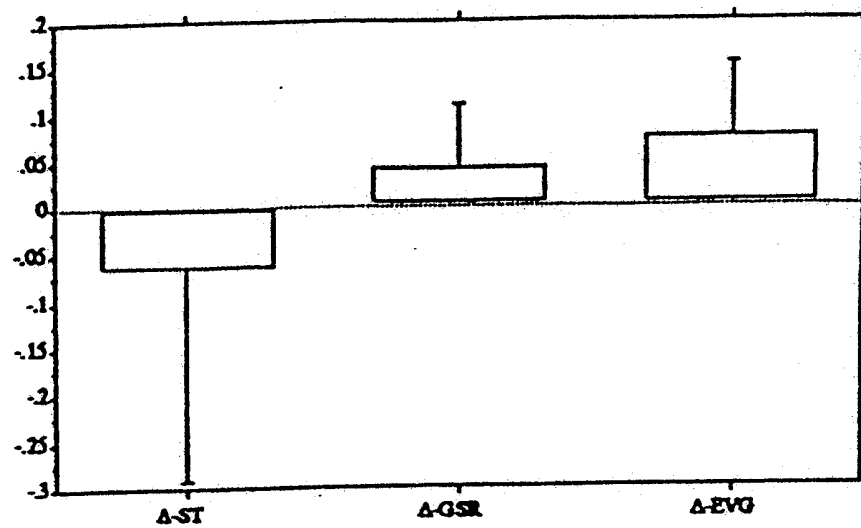


FIG. 35.

20, 21-DIMETHYL-PREGNA-5, 20-DIEN-3-ON

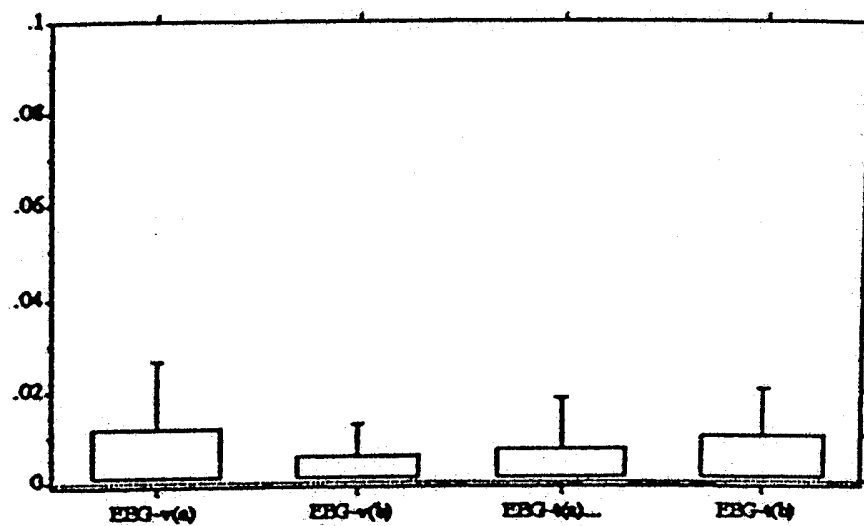


FIG. 36.

20, 21-DIMETHYL-PREGNA-5, 20-DIEN-3-ON.

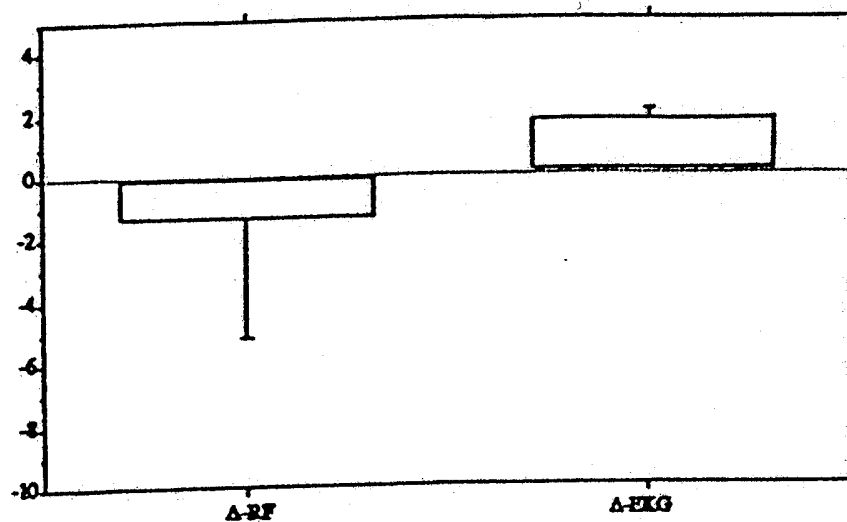


FIG. 37.

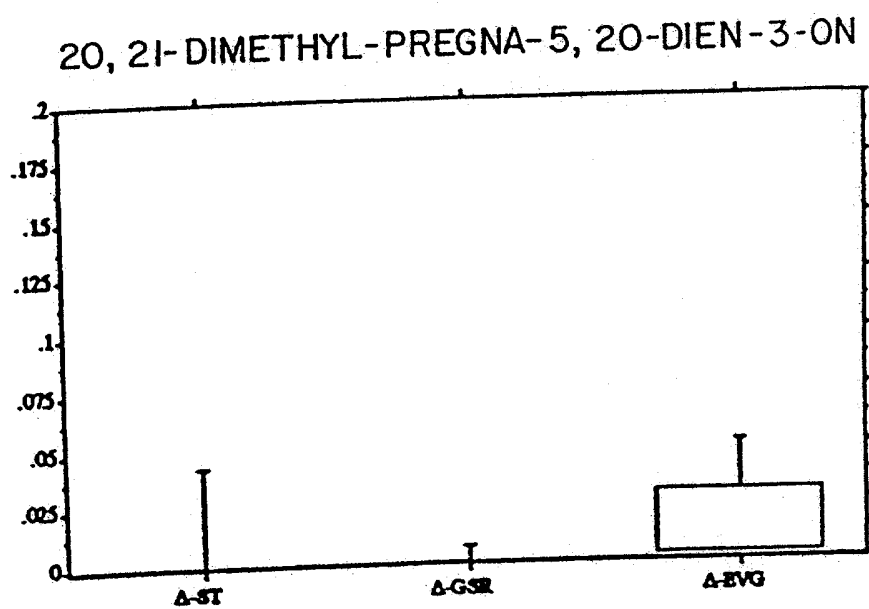


FIG. 38.

20, 21-DIMETHYL-PREGNA-5, 20-DIEN-3-ON

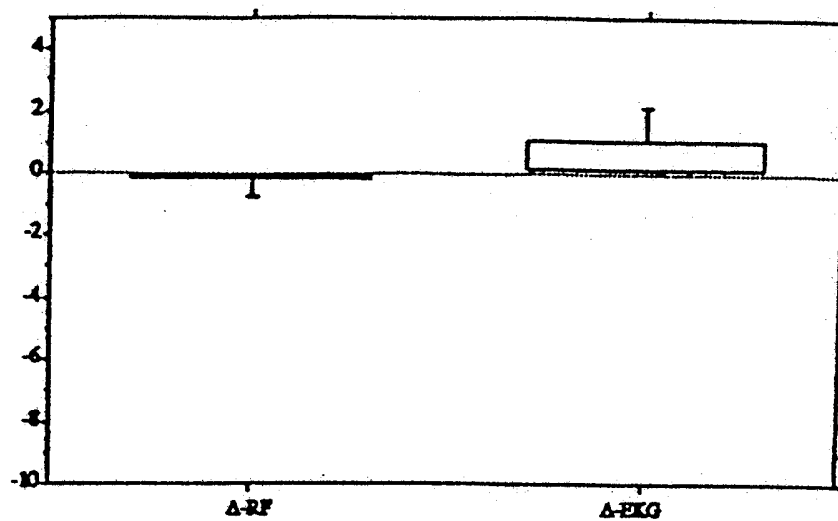


FIG. 39.

20, 21-DIMETHYL-PREGNA-5, 20-DIEN-3-ON

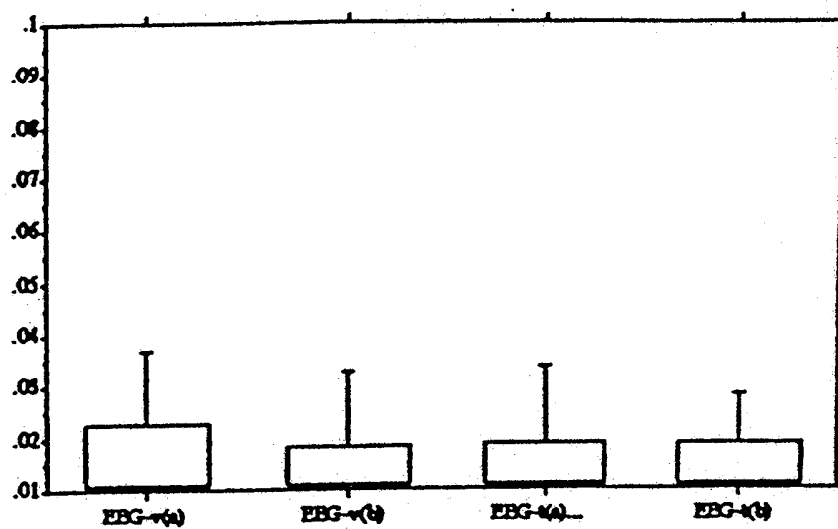


FIG. 40.

6 β ,19-EPOXY-PREGNA-4,17-DIEN-3-ON

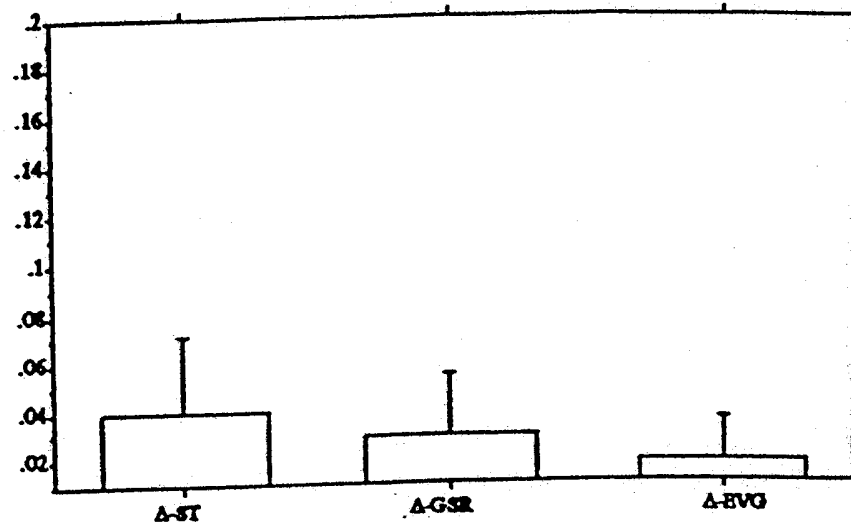


FIG. 41.

6 β ,19-EPOXY-PREGNA-4,17-DIEN-3-ON

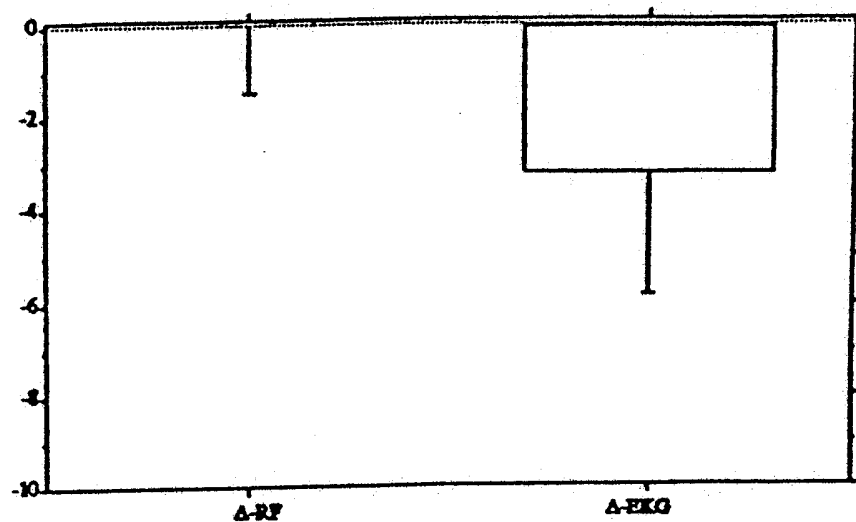


FIG. 42.

6 β ,19-EPOXY-PREGNA-4,17-DIEN-3-ON

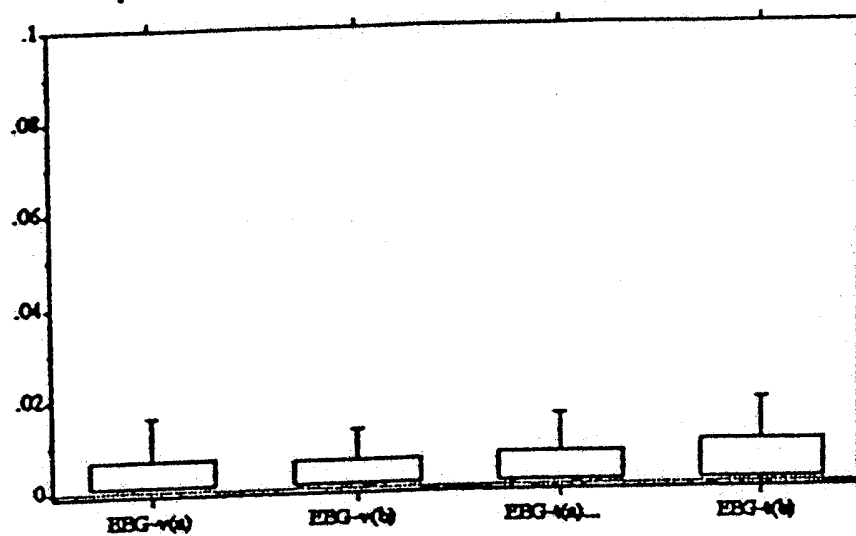


FIG. 43.

6 β ,19-EPOXY-PREGNA-4,17-DIEN-3-ON

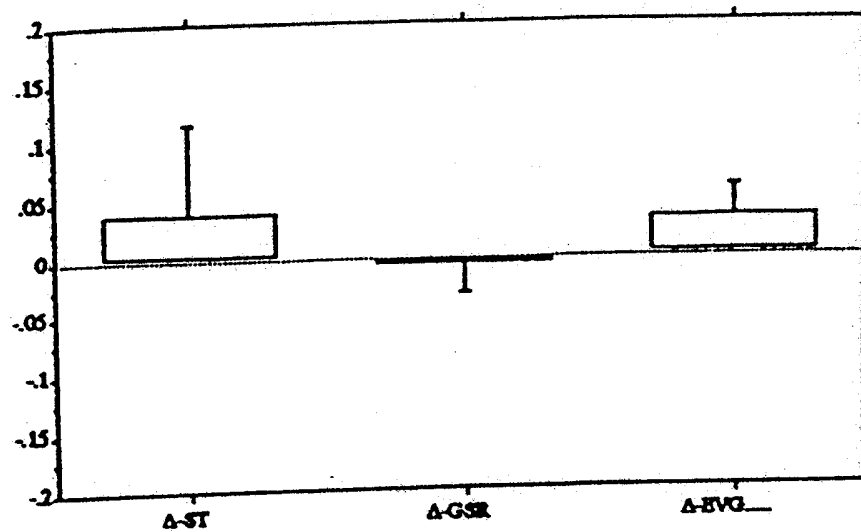


FIG. 44.

6 β , 19-EPOXY-PREGNA- 4, 17- DIEN-3- ON

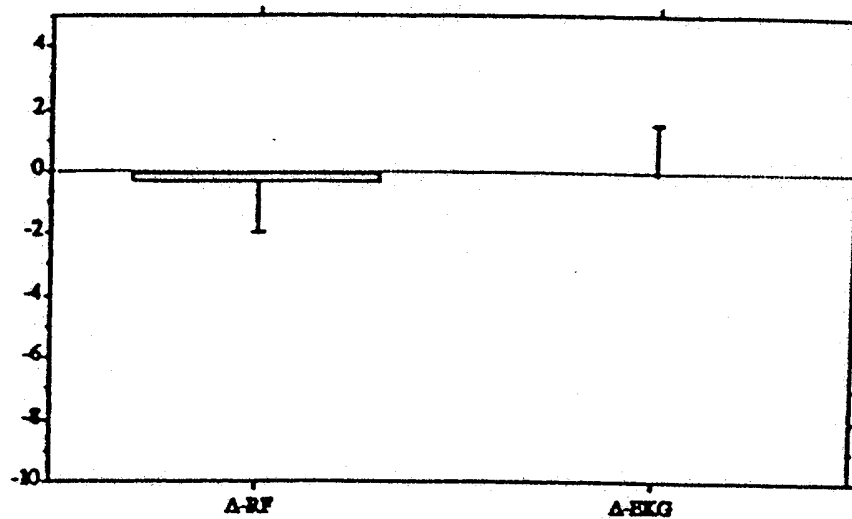


FIG. 45.

6 β , 19-EPOXY-PREGNA- 4, 17-DIEN-3-ON.

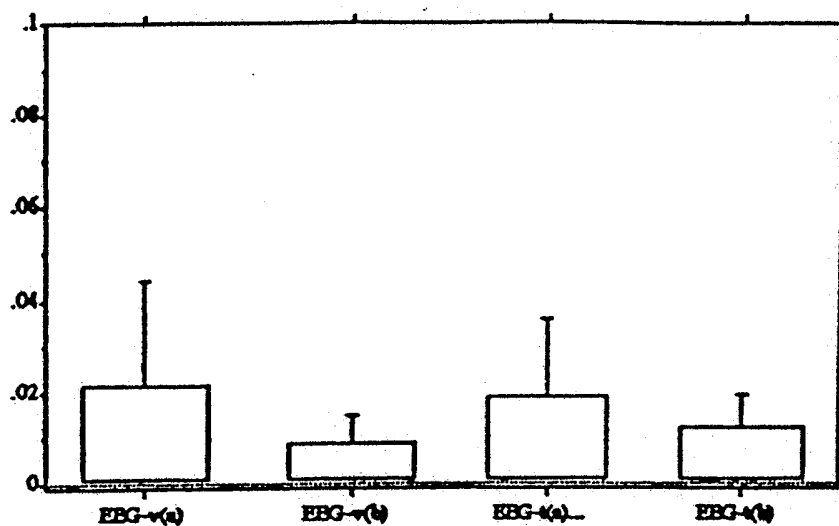


FIG. 46.

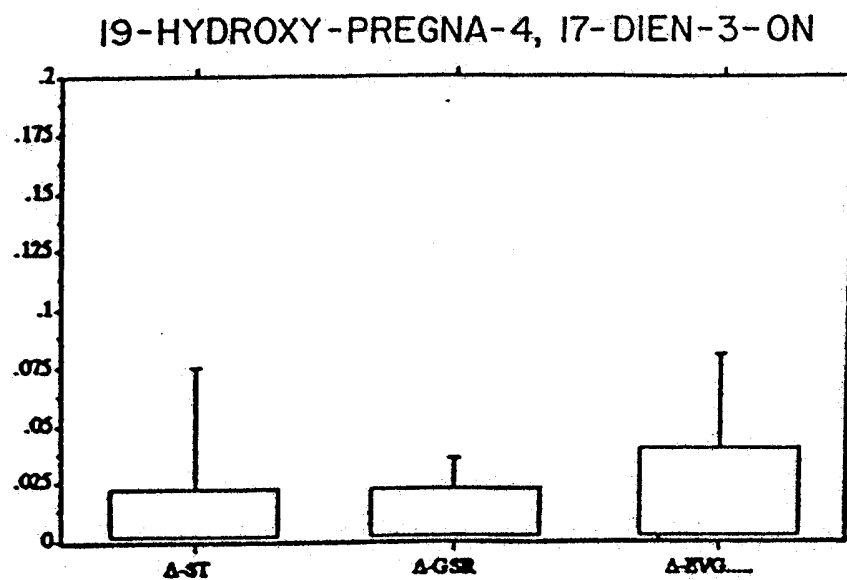


FIG. 47.

19-HYDROXY-PREGNA-4, 17-DIEN-3-ON

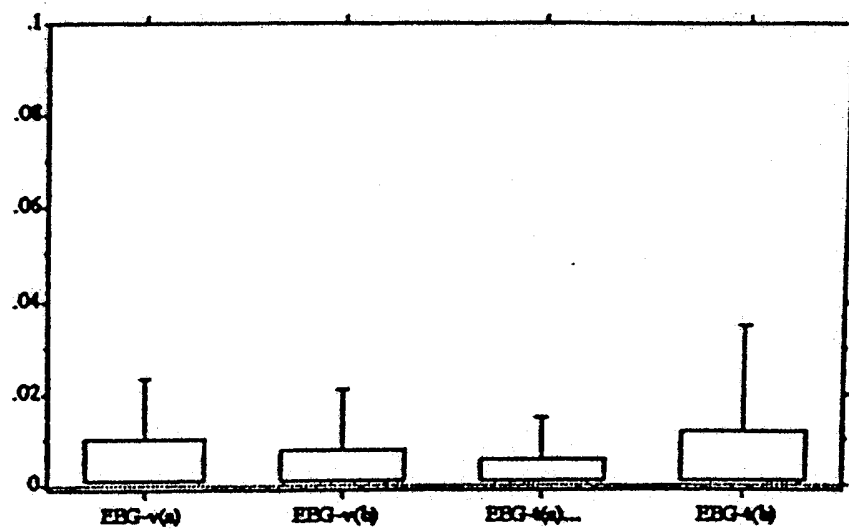


FIG. 48.

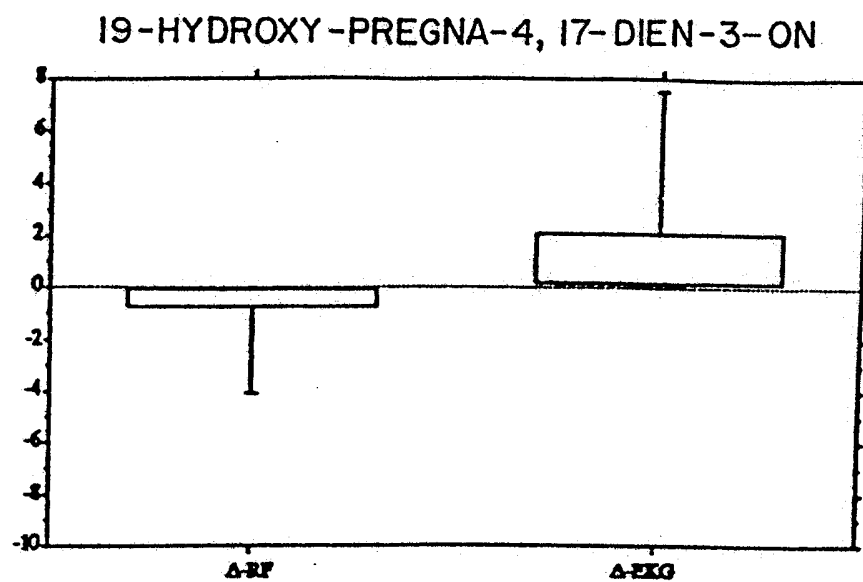


FIG. 49.

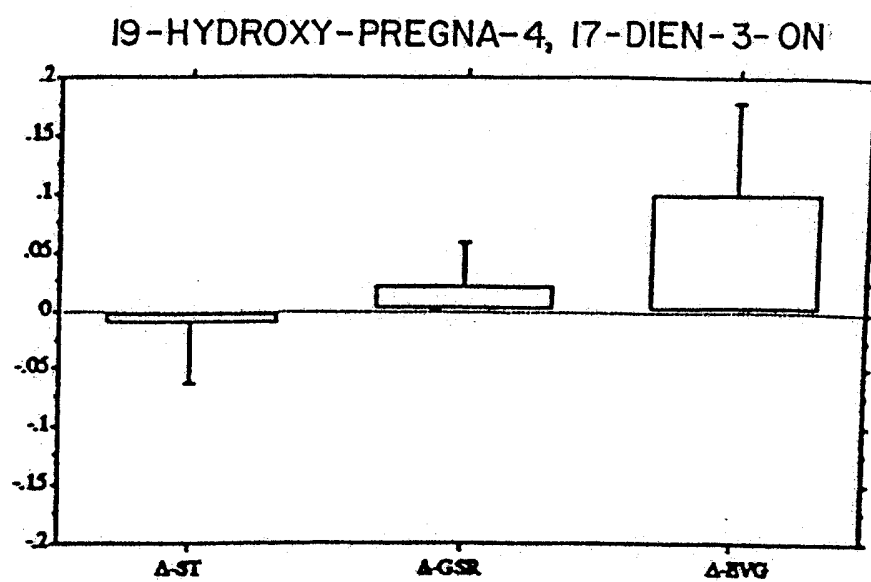


FIG. 50.

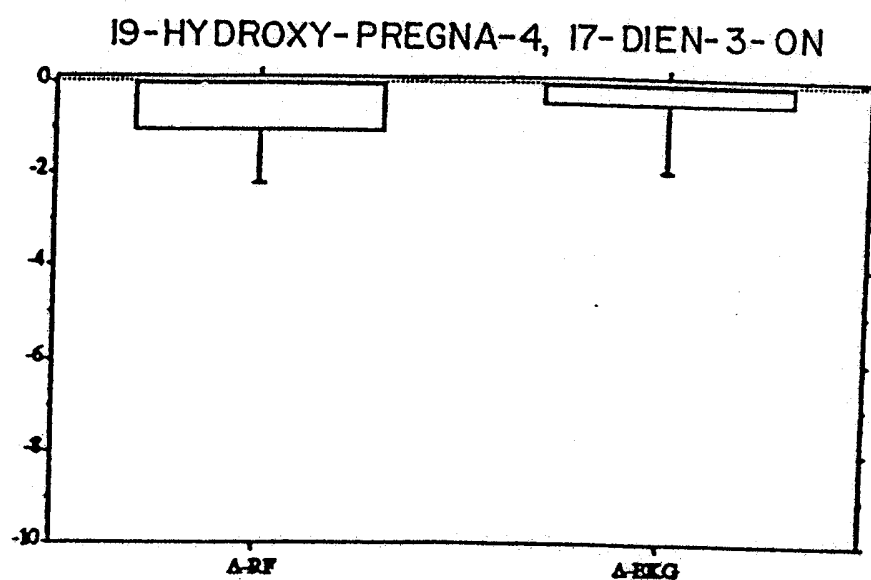


FIG. 51.

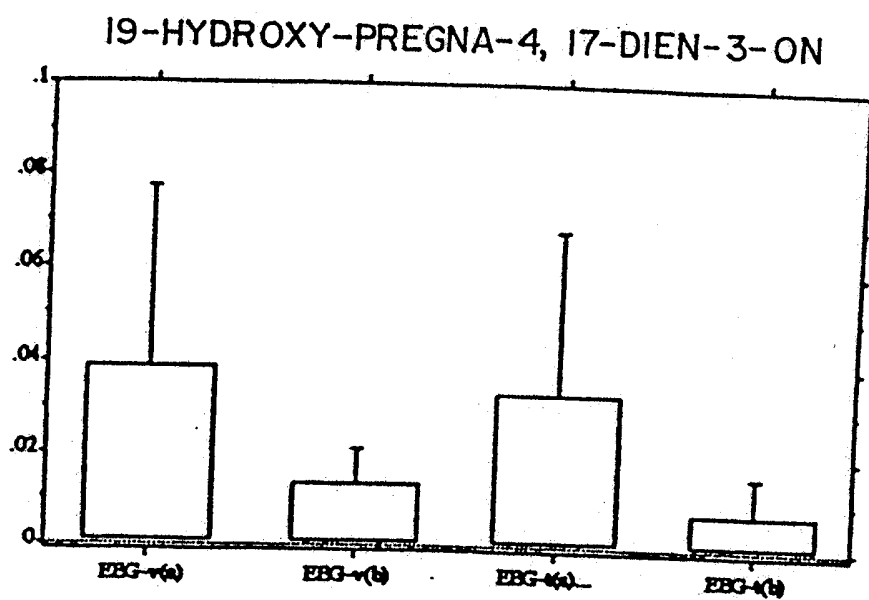


FIG. 52.

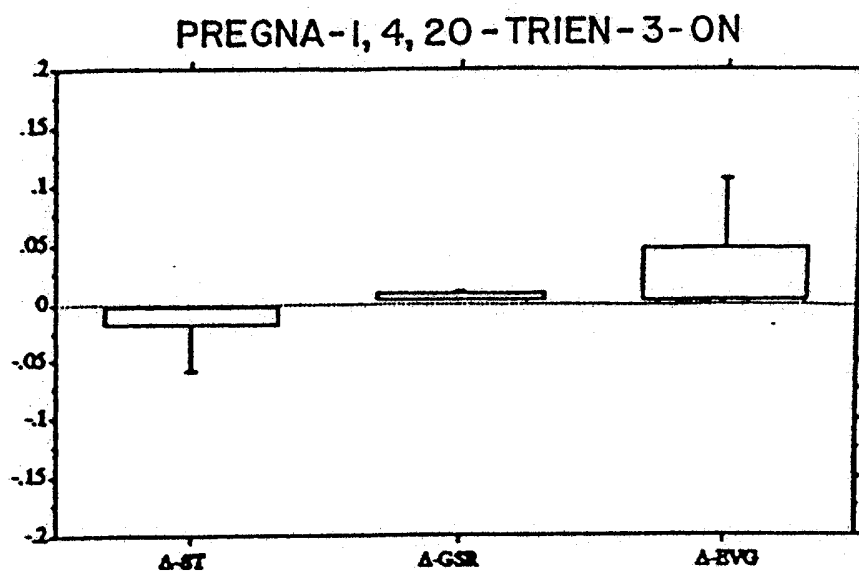


FIG. 53.

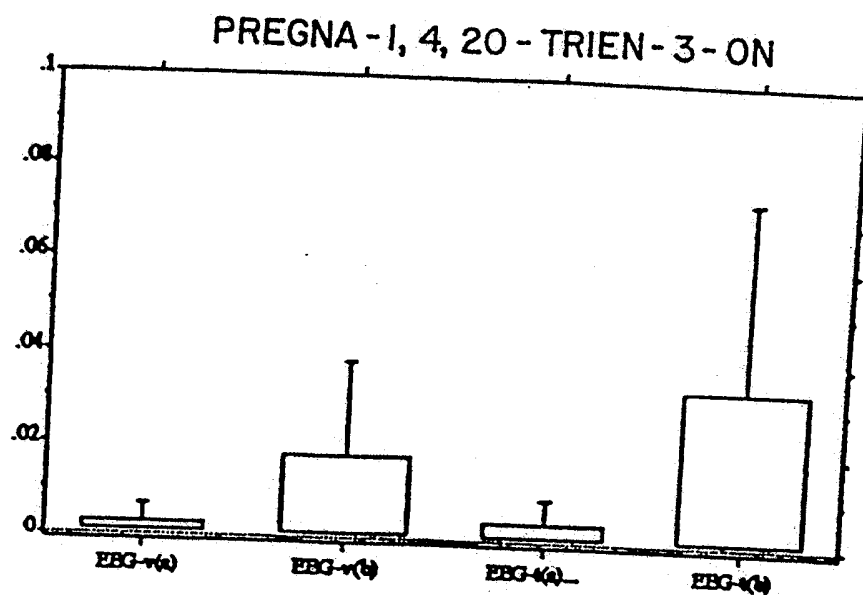


FIG. 54.

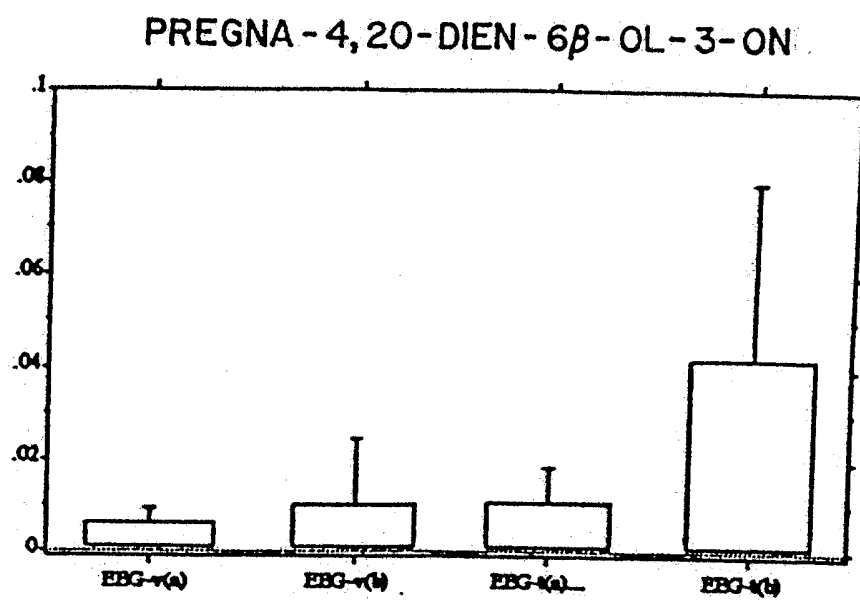


FIG. 55.

PREGNA-4,20-DIEN-6 β -OL-3-ON.

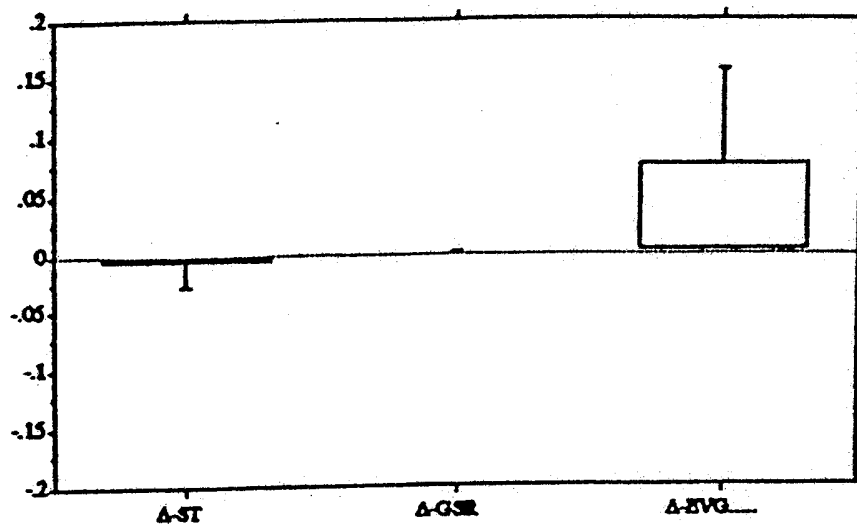


FIG. 56.

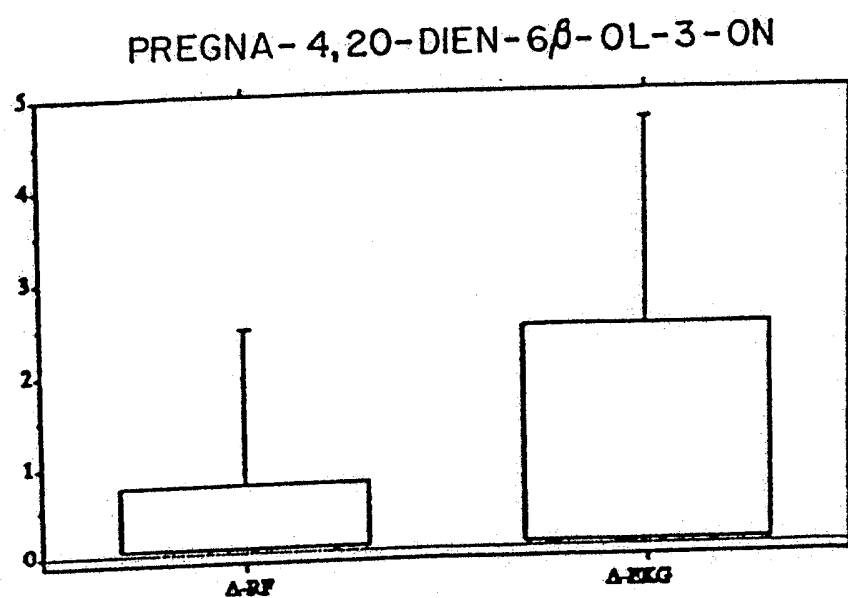


FIG. 57.

PREGNA - 4,20-DIEN - 6 β -OL - 3-ON

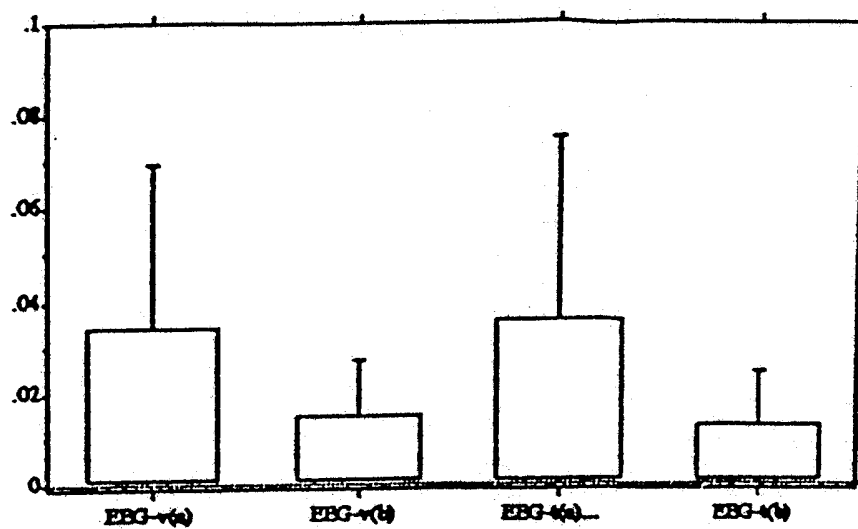


FIG. 58.

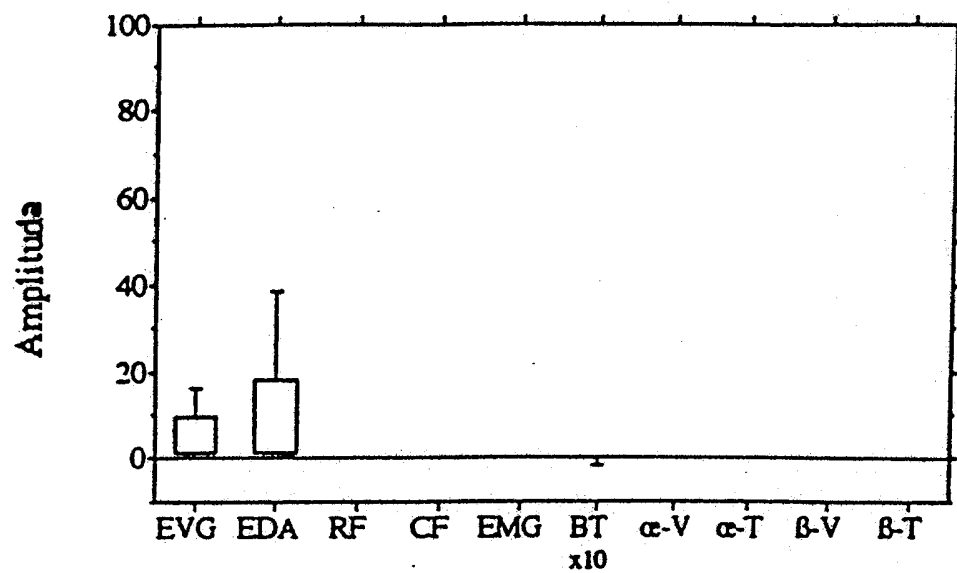


FIG. 59.

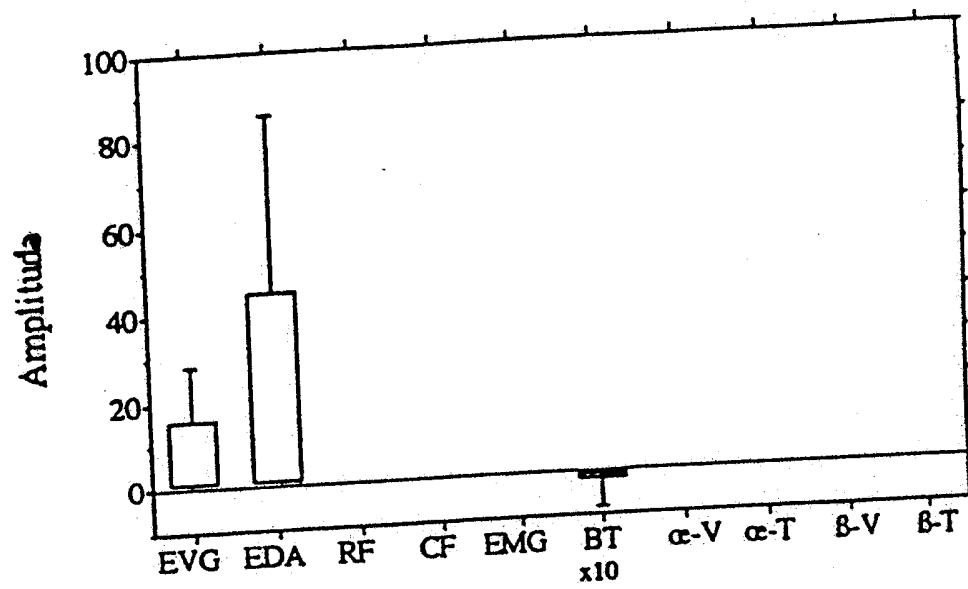


FIG. 60.

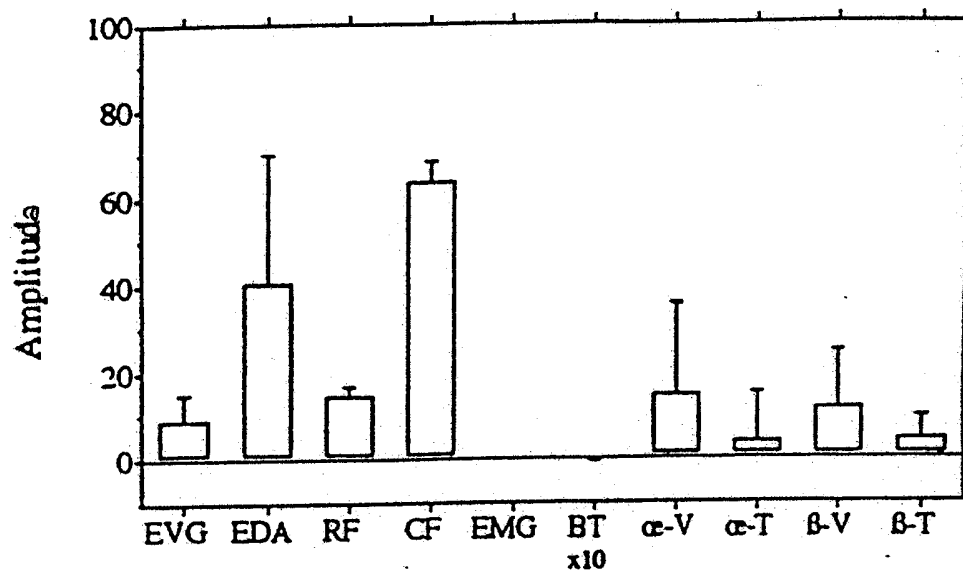


FIG. 61.

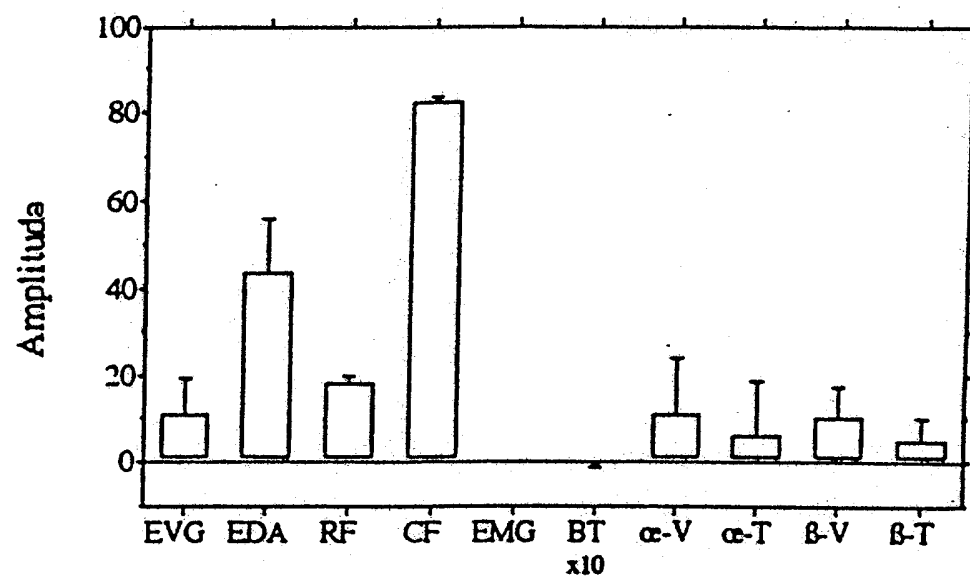


FIG. 62.

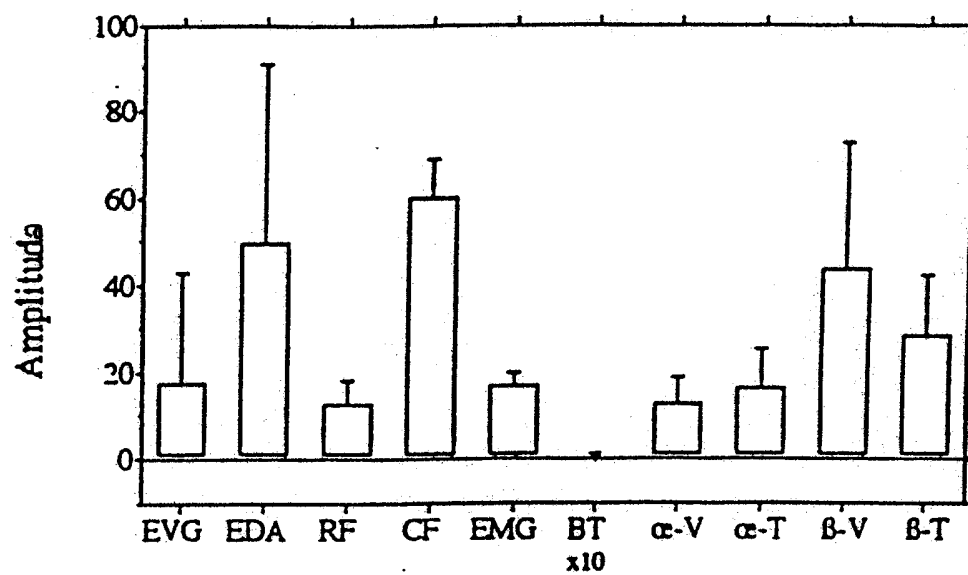


FIG. 63.

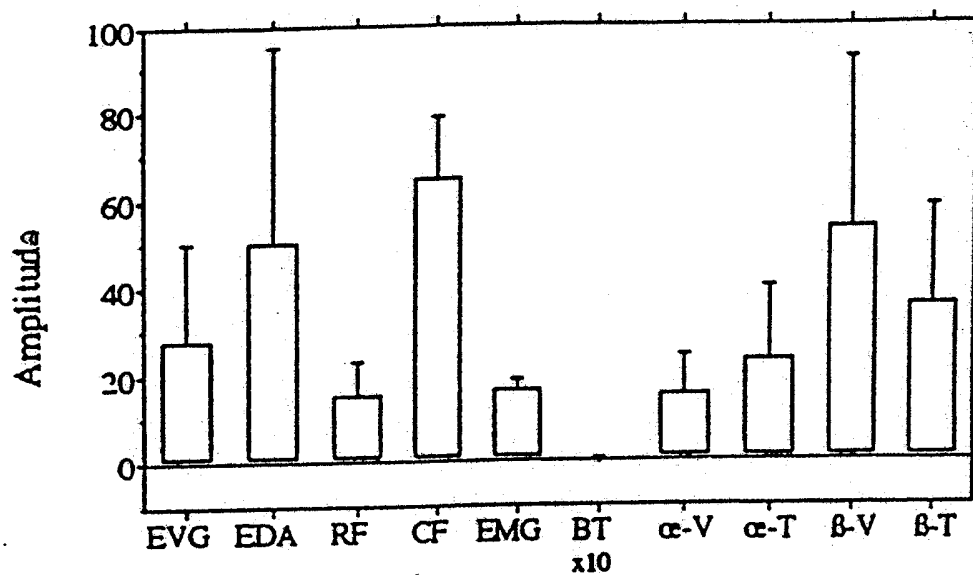


FIG. 64.

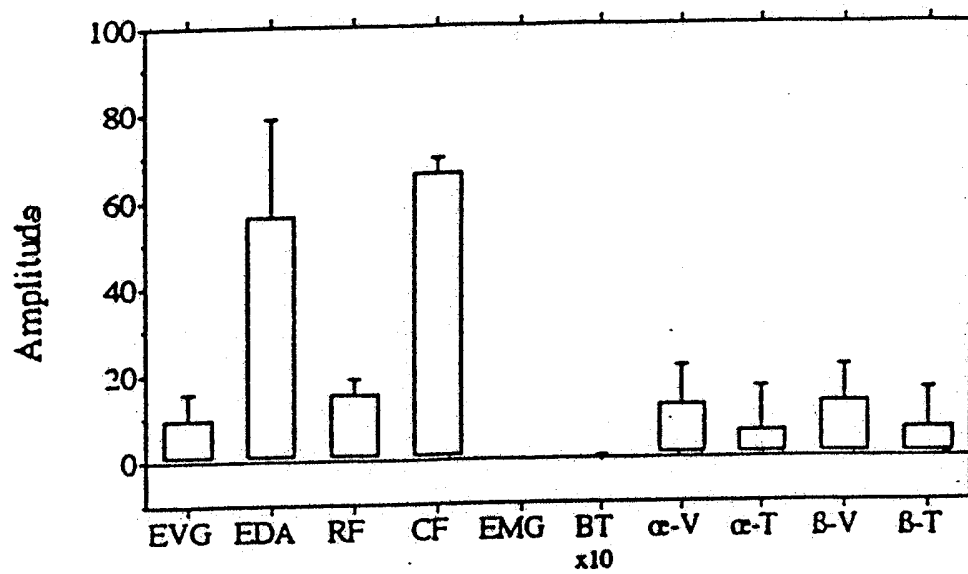


FIG. 65.

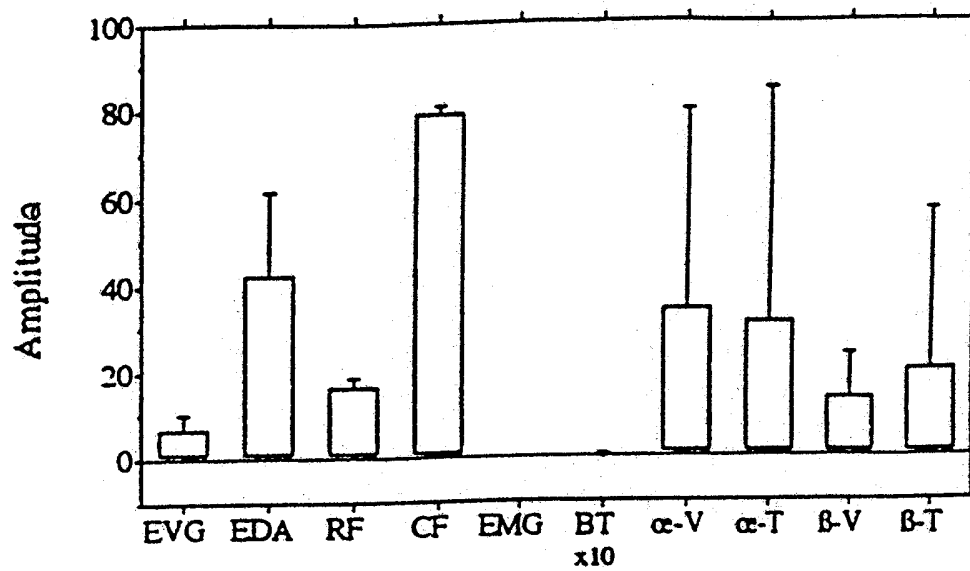


FIG. 66.

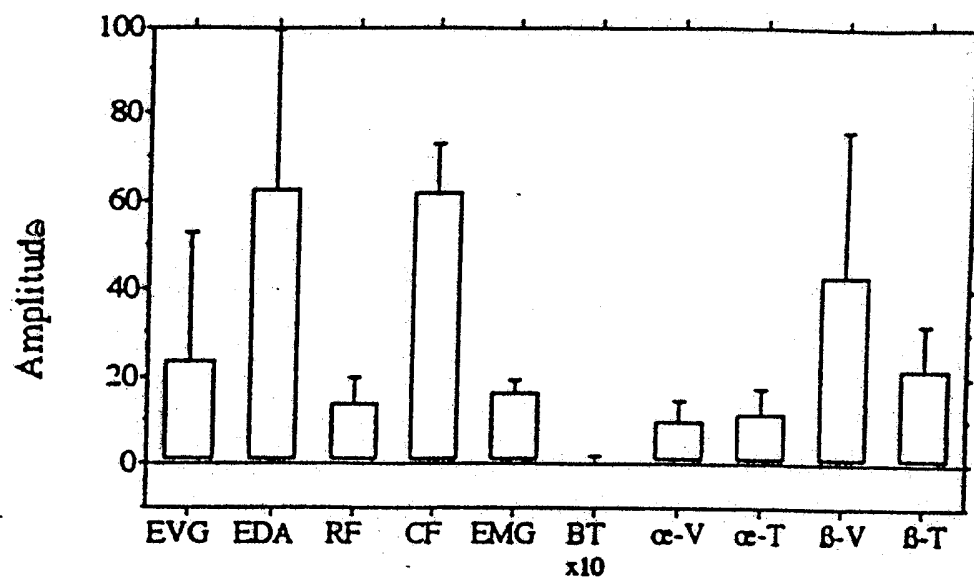


FIG. 67.

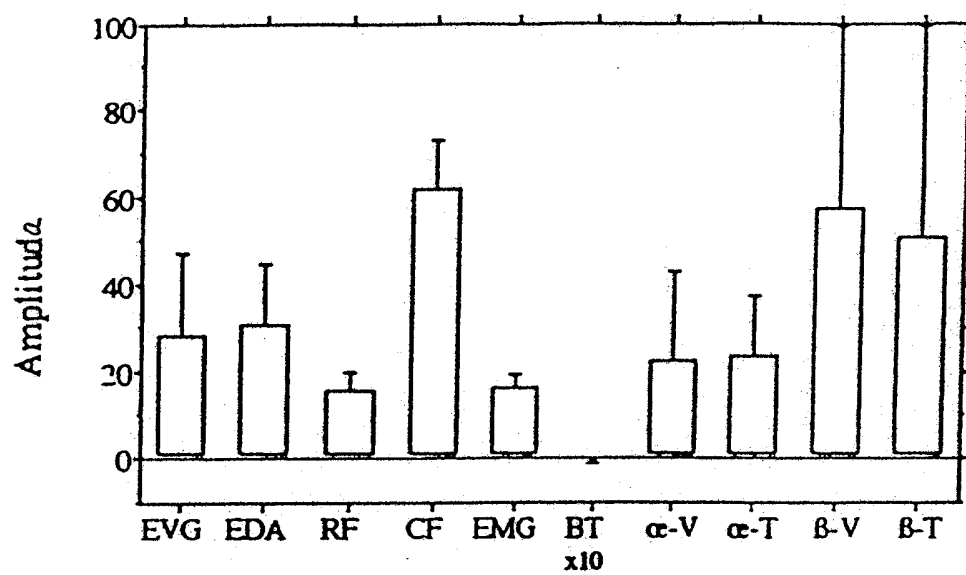


FIG. 68.

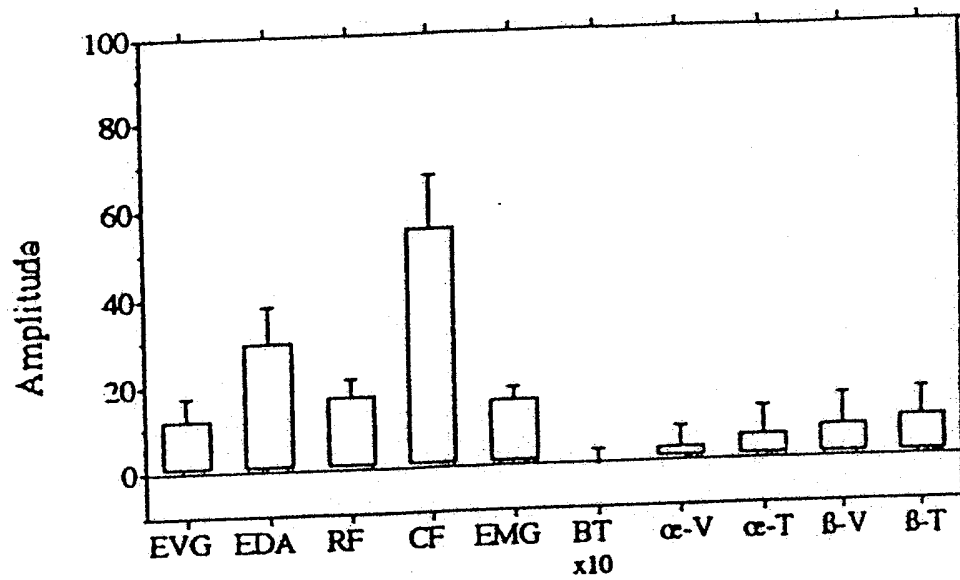


FIG. 69.

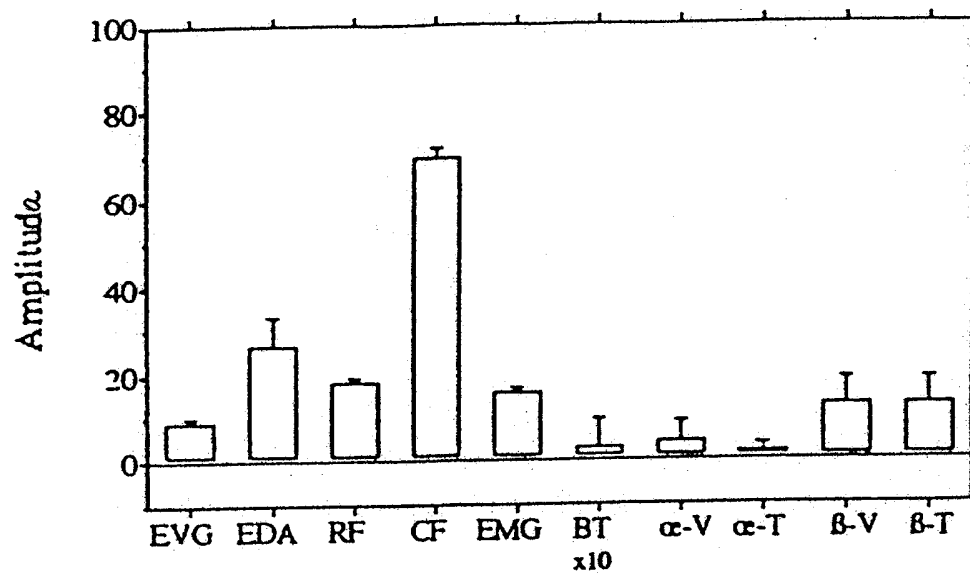


FIG. 70.

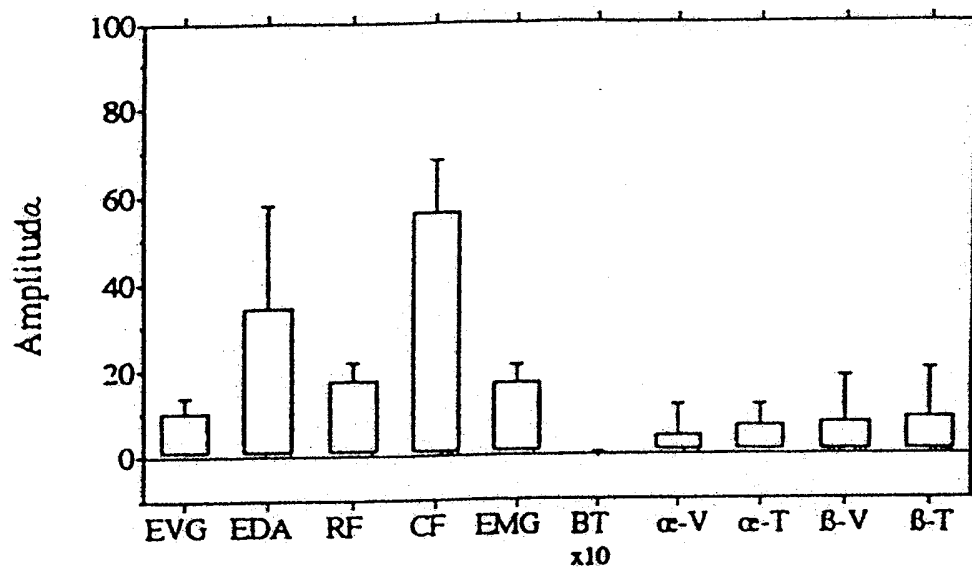


FIG 71.

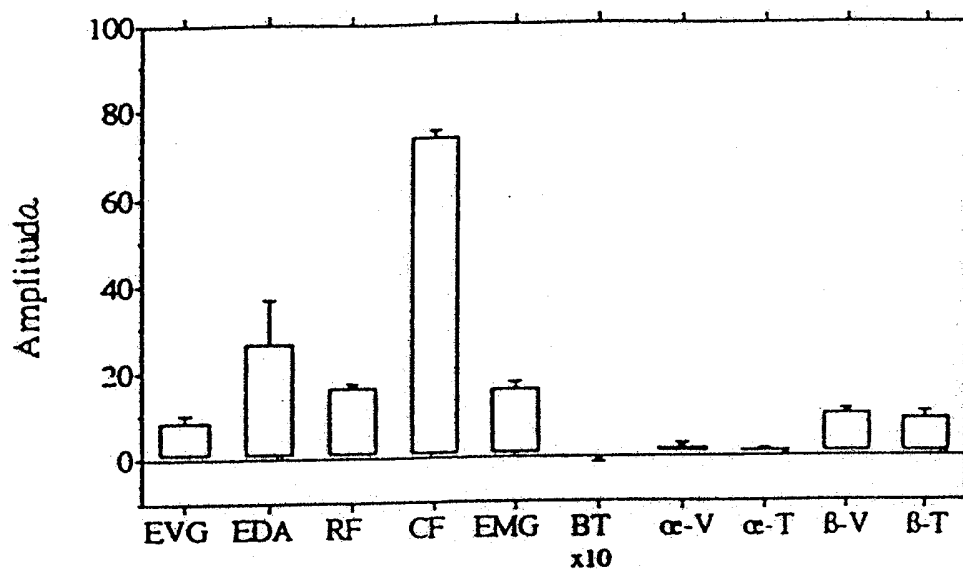


FIG. 72.

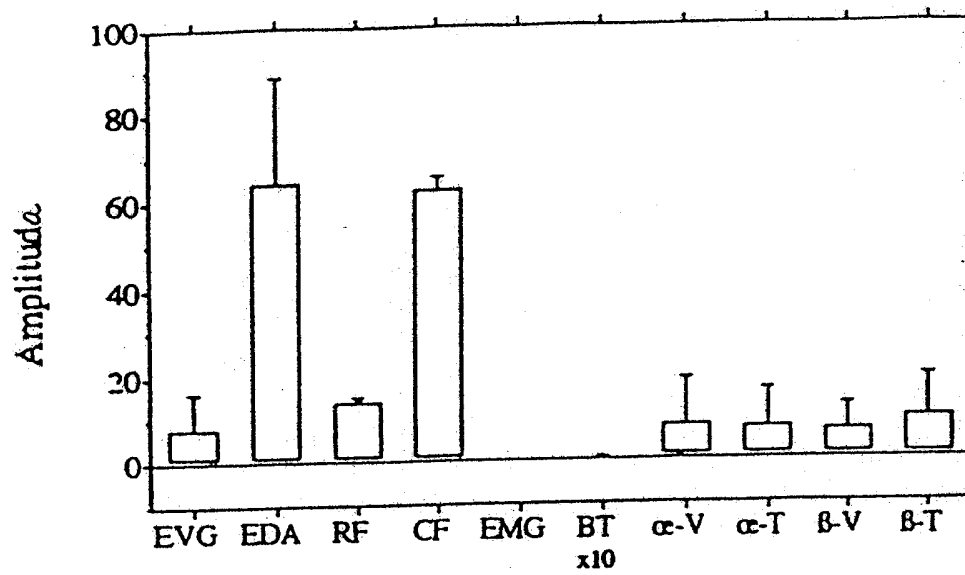


FIG. 73.

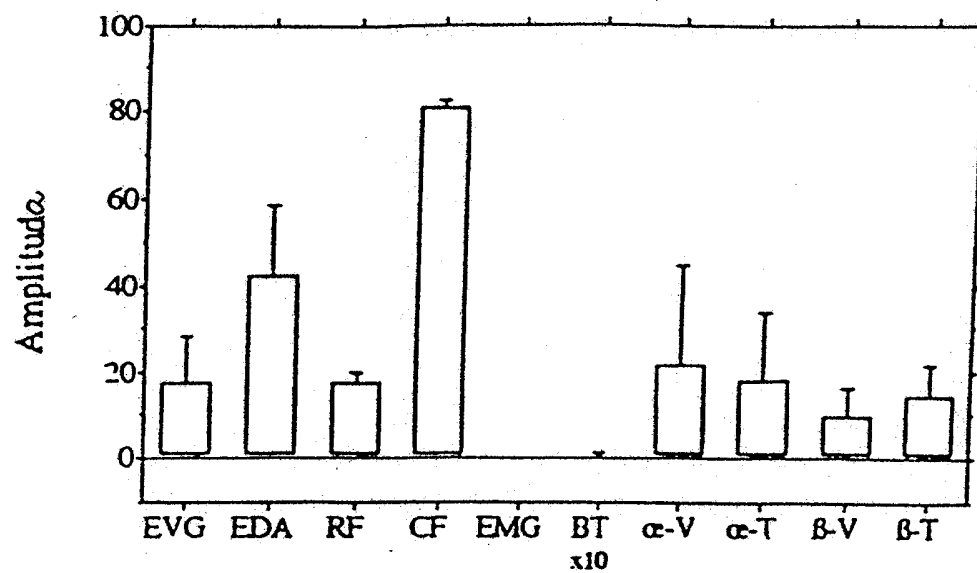


FIG. 74.

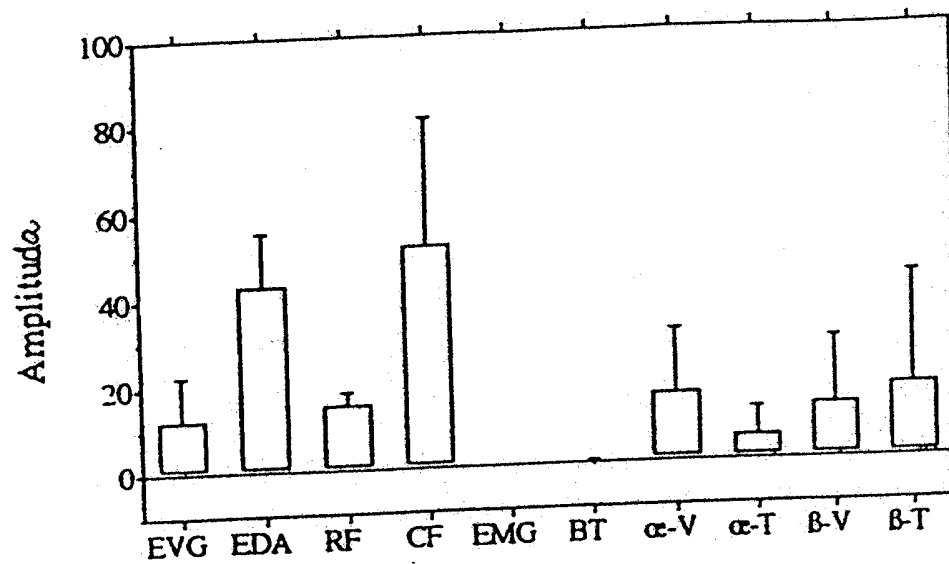


FIG. 75.

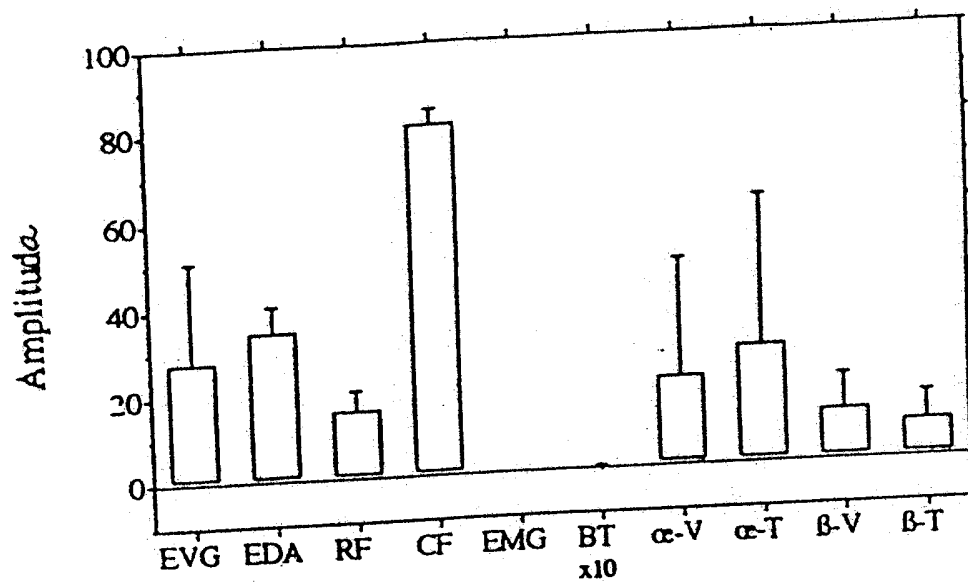


FIG. 76.

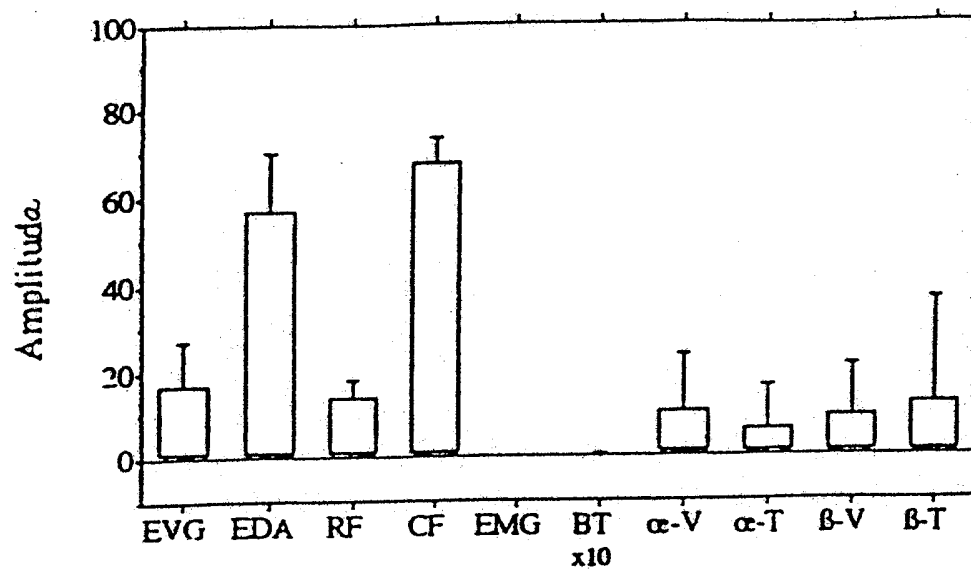


FIG. 77.

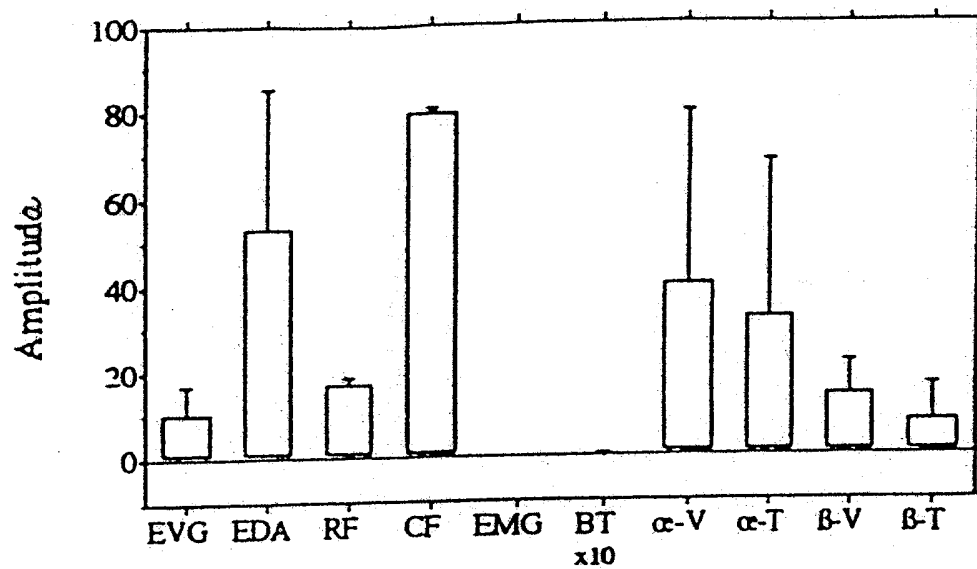


FIG. 78.

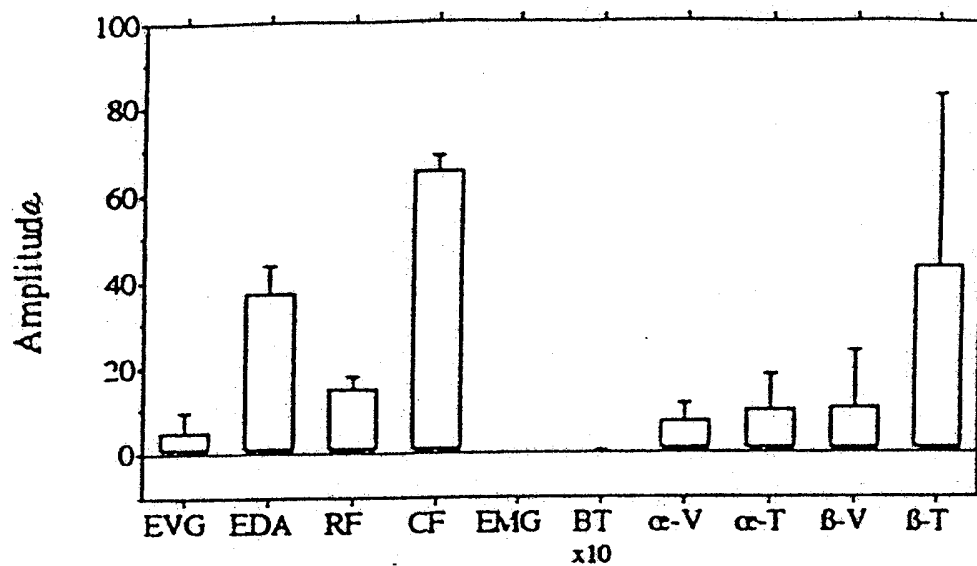


FIG. 79.

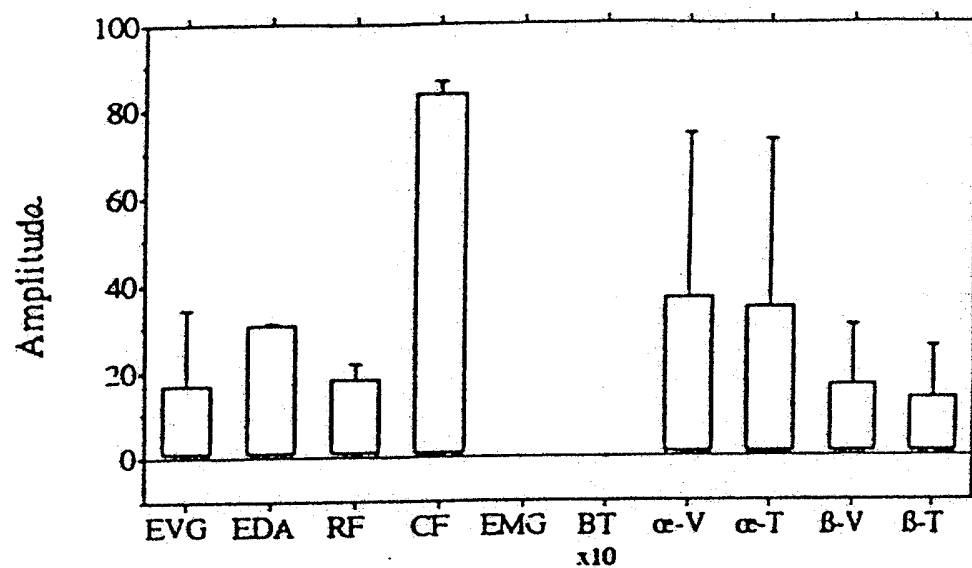


FIG. 80.

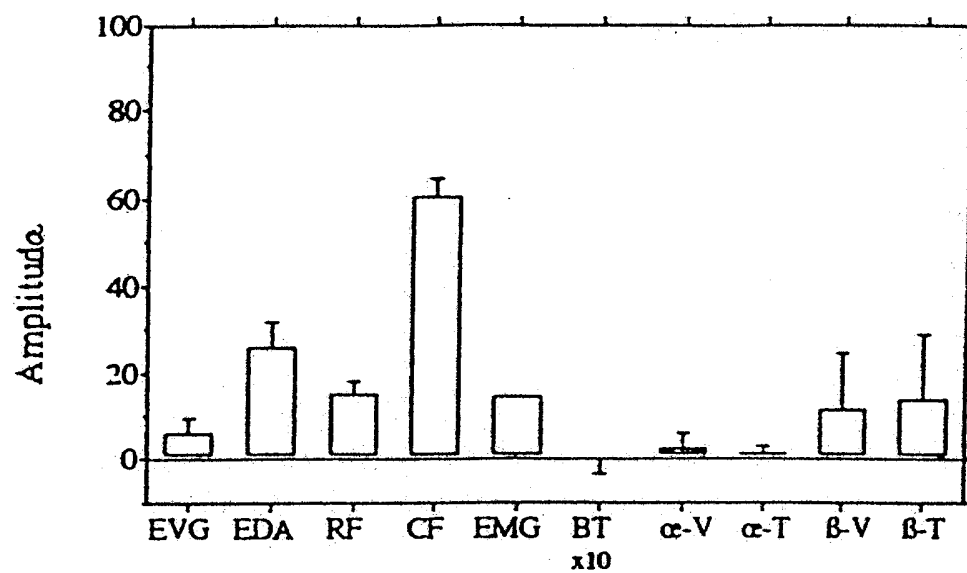


FIG. 81.

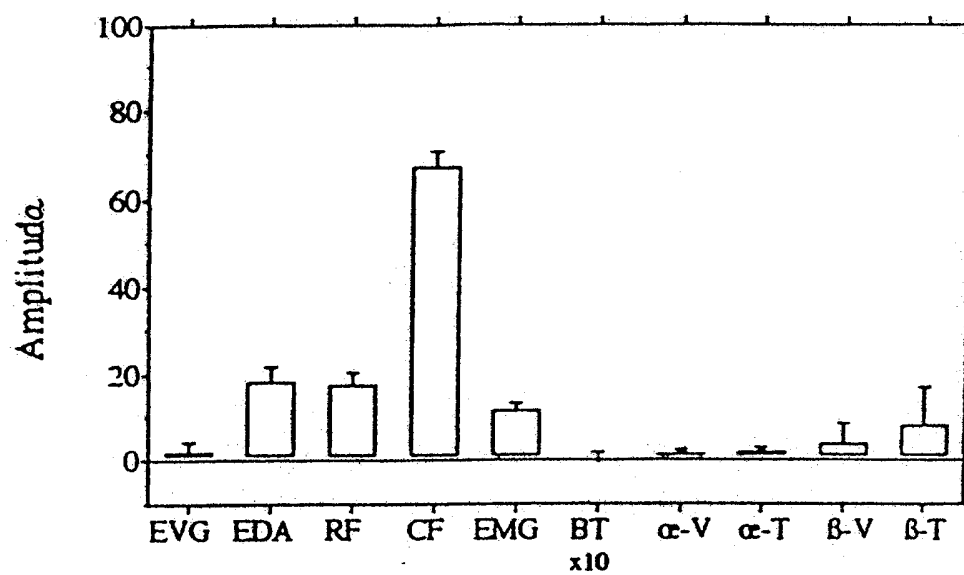


FIG. 82.

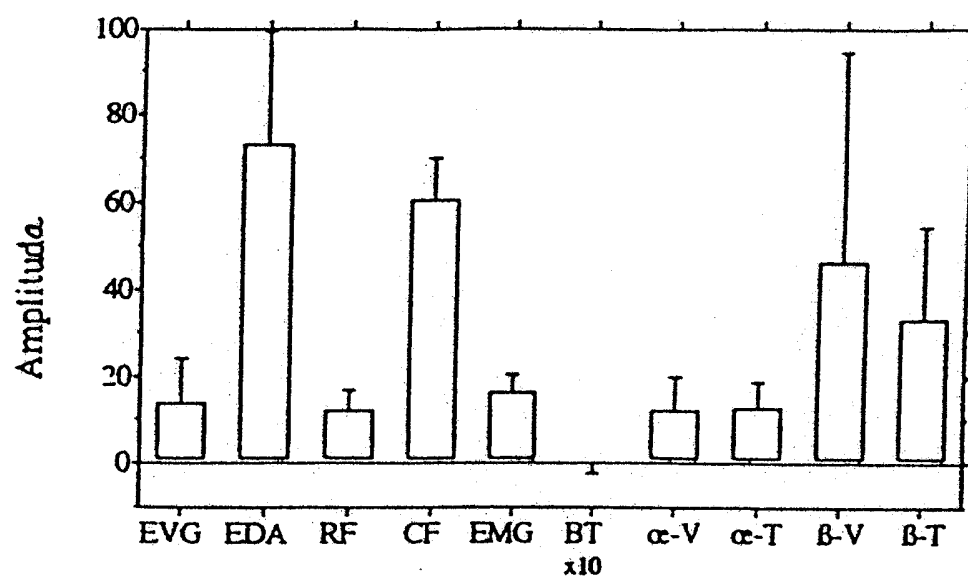


FIG. 83.

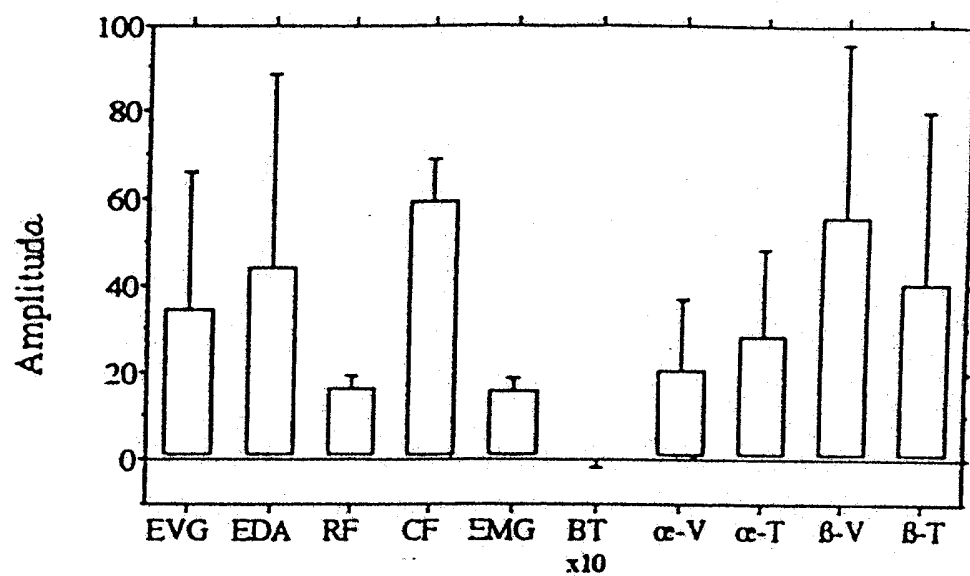


FIG. 84.

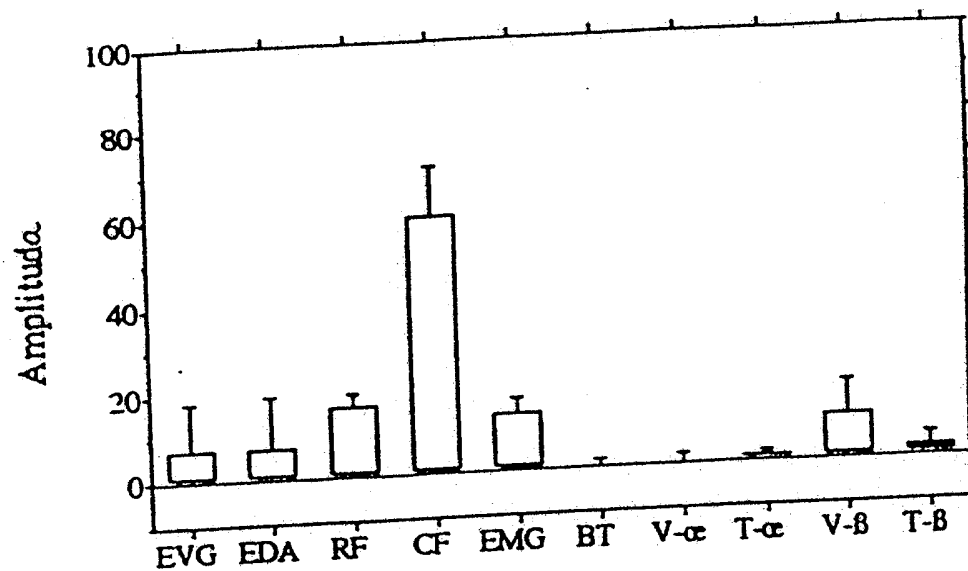


FIG. 85.

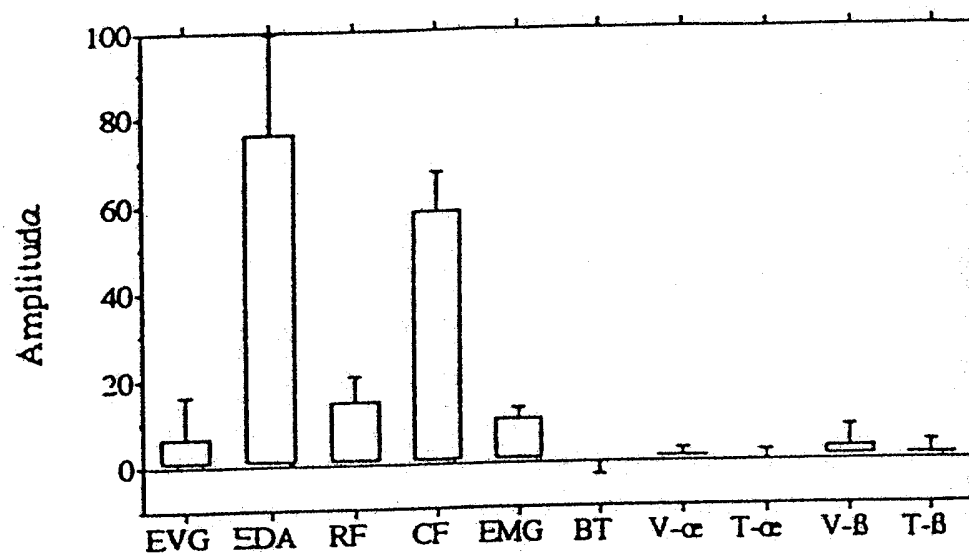


FIG 86.

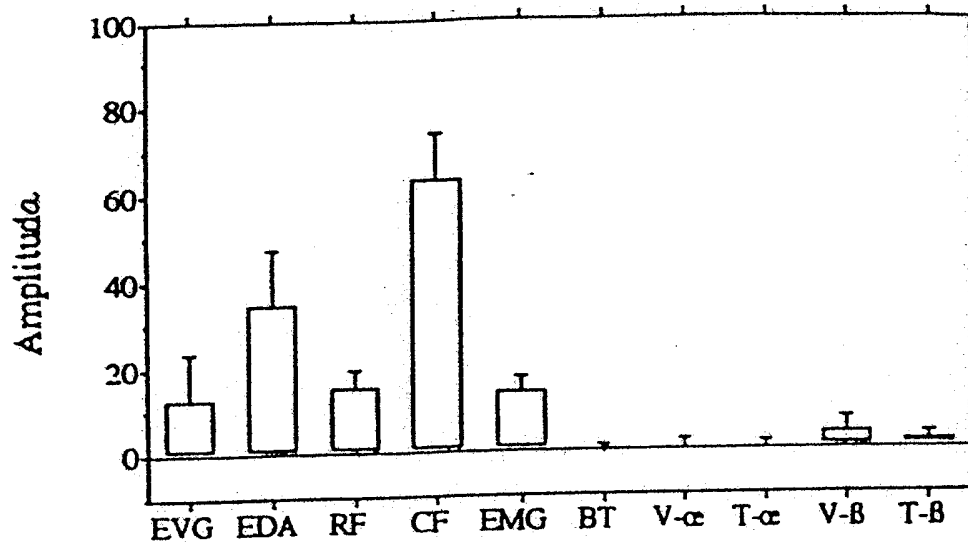


FIG. 87.

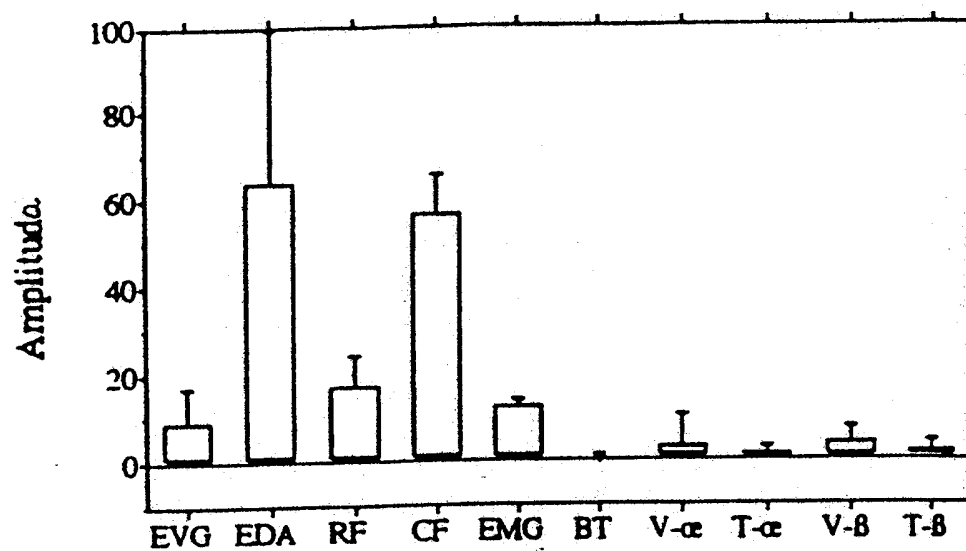


FIG. 88.

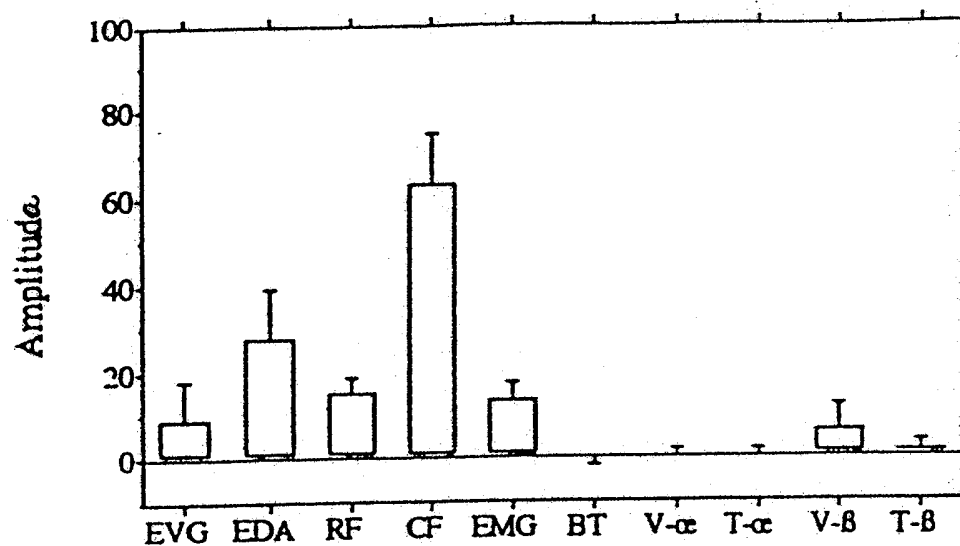


FIG. 89.

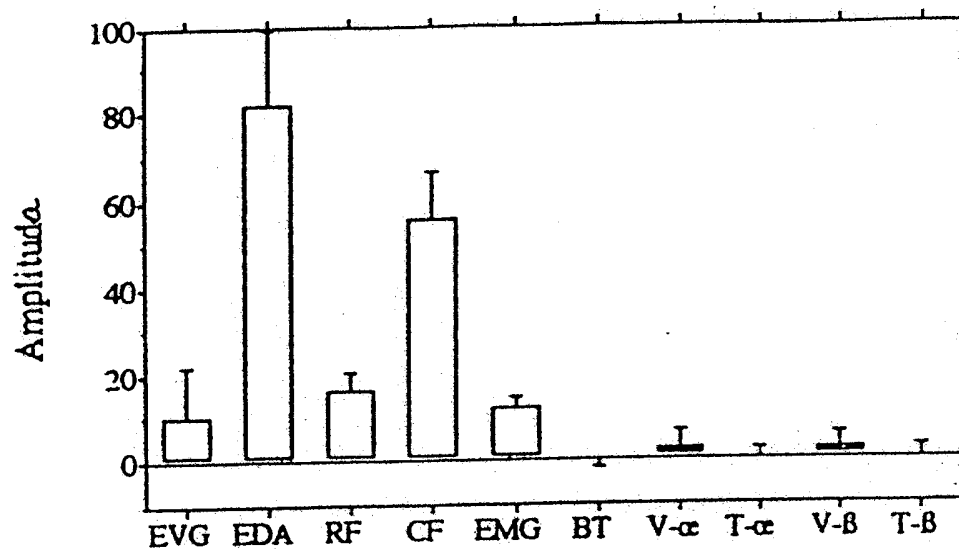


FIG. 90.

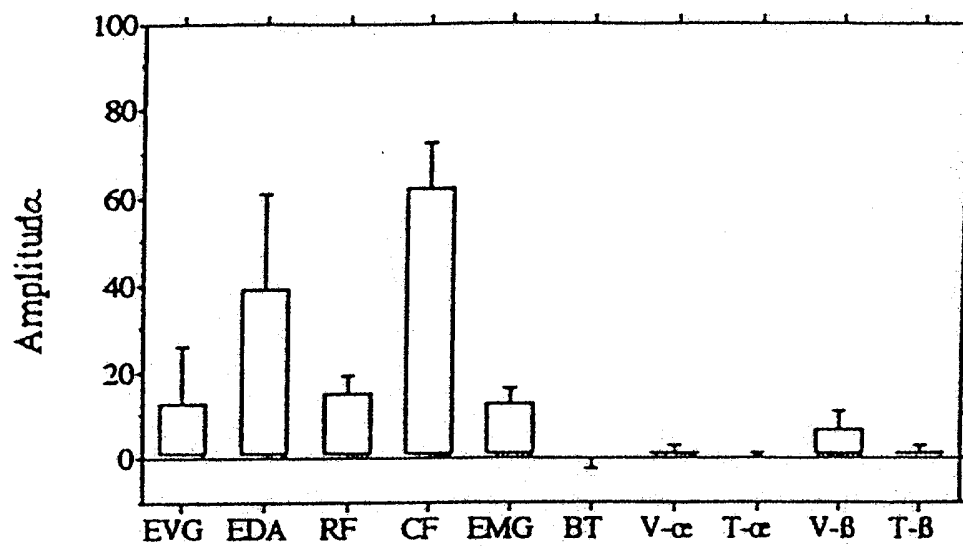


FIG. 9I.

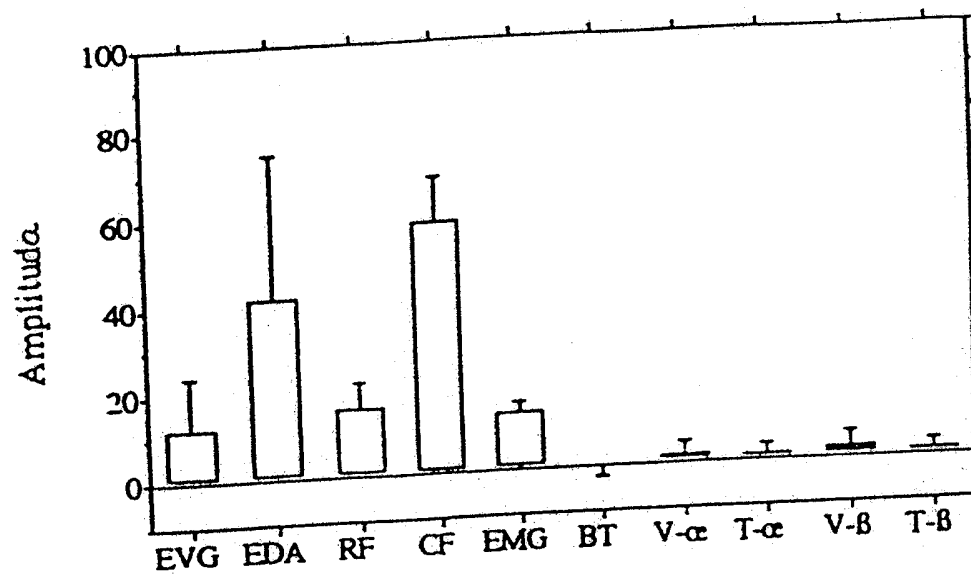


FIG. 92.

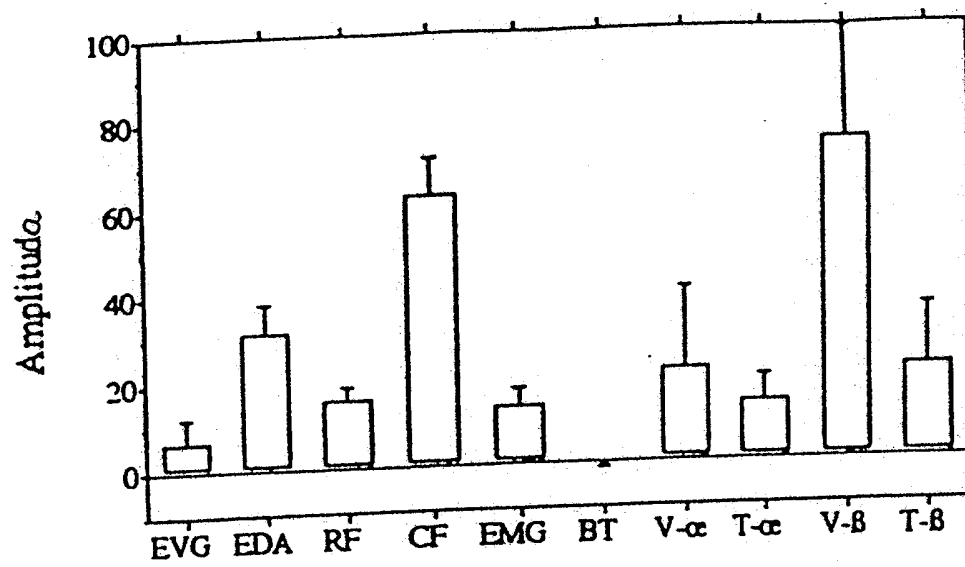


FIG. 93.

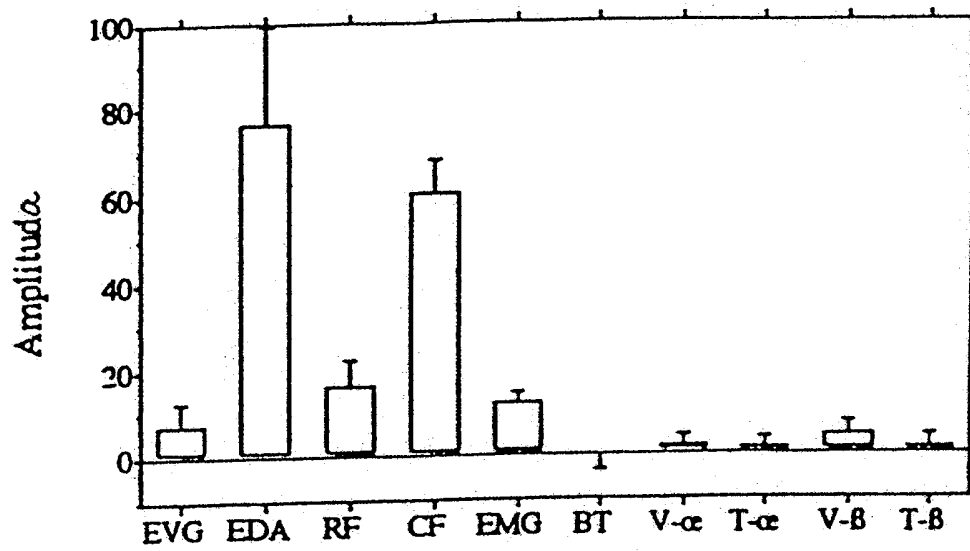


FIG. 94.

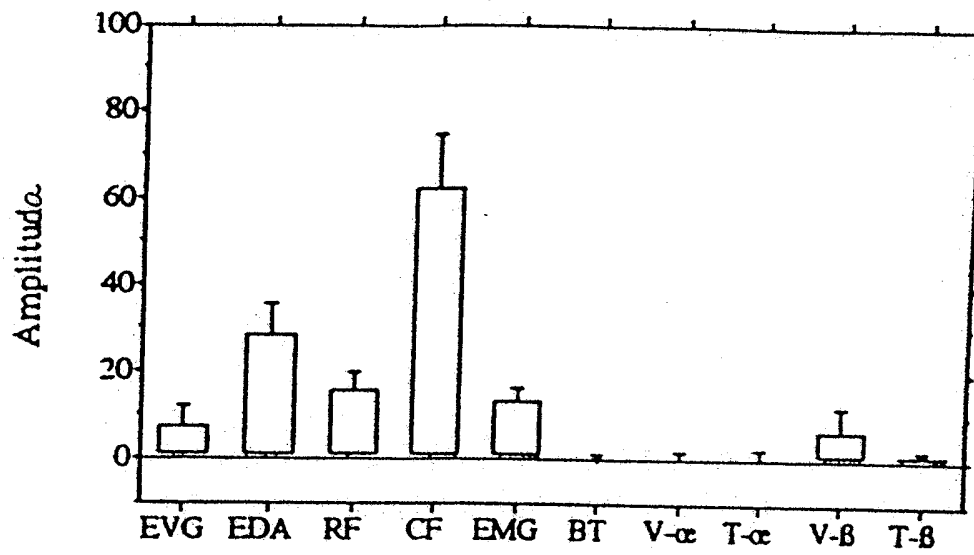


FIG. 95.

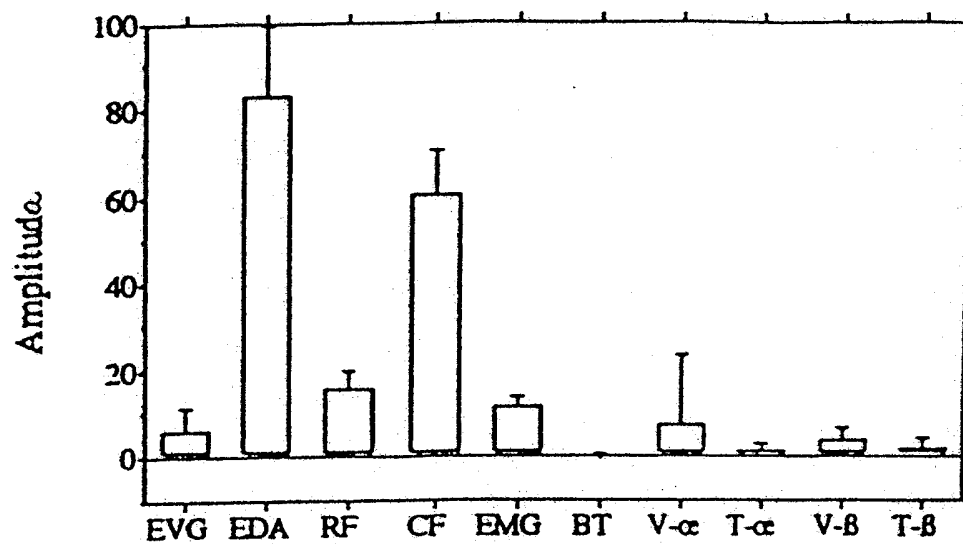


FIG. 96.