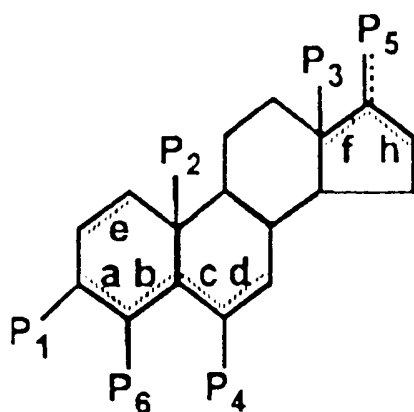


3578/98

NYILVÁNLAT
PÉLDÁNY
JAVASOLATAANDROSZTÁN-SZTEROIDOK ALKALMAZÁSA A HUMÁN
HYPOTHALAMIKUS FUNKCIÓ VÁLTOZÁSAINAK NEURO-
KÉMIAI INICIÁTORAKÉNT, ÉS EZEKET TARTALMAZÓ
GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK

K I V O N A T

A találmány nazális adagolásra alkalmas humán gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyag mellett legalább egy (I) általános képletű androsztán-szteroidot



(I)

- a képletben

- P₁ jelentése oxocsoport, α - vagy β -hidroxil-csoport, α - vagy β -acetoxi-csoport, α - vagy β -propionil-oxi-csoport, α - vagy β -metoxi-csoport, α - vagy β -(rövid szénláncú)acil-oxi-csoport, α - vagy β -(rövid szénláncú)alkil-oxi-csoport, vagy α - vagy β -benzoil-oxi-csoport;
- P₂ jelentése metilcsoport, hidroximetil-csoport, acil-oxi-

- metil-csoport, alkoxi-metil-csoport, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxil-alkil-csoport, acil-oxi-alkil-csoport vagy alkoxi-alkil-csoport;
- P₃ hiányzik, vagy jelentése metilcsoport, hidroxil-metil-csoport, acil-oxi-metil-csoport, alkoxi-metil-csoport, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxil-alkil-csoport, acil-oxi-alkil-csoport vagy alkoxi-alkil-csoport;
- P₄ jelentése hidrogénatom, oxocsoport, halogénatom, hidroxilcsoport, alkoxicssoport vagy acil-oxi-csoport;
- P₅ jelentése egy vagy két hidrogénatom, metilcsoport, metilénecsoport, vagy egy vagy két halogénatom;
- P₆ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, és
a, b, c, d, e, f és h az adott esetben jelenlévő kettős kötések alternatív helyeit jelölik -
tartalmazznak.

A találmány szerinti gyógyászti készítmények a humán hypothalamikus funkcióban előidézett változások következtében az egyén fiziológiájának és magatartásának befolyásolására alkalmazhatók.

3578/95

**KÖZZÉTÉTEL
FELDANI****Képviselő:****Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.**

**ANDROSZTÁN-SZTEROIDOK ALKALMAZÁSA A HUMÁN
HYPOTHALAMIKUS FUNKCIÓ VÁLTOZÁSAINAK NEURO-
KÉMIAI INICIÁTORAKÉNT, ÉS EZEKET TARTALMAZÓ
GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK**

PHERIN CORPORATION, Menlo Park, CA, US

Feltalálók:**BERLINER David L., Atherton, CA, US****ADAMS Nathan William, Salt Lake City, UT, US****JENNINGS-WHITE Clive L., Salt Lake City, UT, US****A bejelentés napja: 1993. 09. 28.****Elsőbbsége: 1993. 06. 15. (08/077 359) US****A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US93/09349****A nemzetközi közzététel száma: WO 94/28904****83043-2444 SI**

A találmány általánosan gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyekkel a humán hypothalamus funkcióját lehet befolyásolni, ezáltal az egyén hypothalamus által mediált bizonyos viselkedését és fiziológiáját meg lehet változtatni. Közelebbről, a találmány bizonyos androsztán-szteroidok alkalmazására vonatkozik a fiziológia és magatartás befolyásolásának neurokémiai eszközeként.

A találmány bizonyos vegyületekre, mégpedig androsztán-szteroidokra és rokonszerkezetű vegyületekre, és ezek humán kémiai jelzőanyagkénti alkalmazására vonatkozik a hypothalamikus funkció megváltoztatására, ezáltal az ezzel összefüggő viselkedés és fiziológia befolyásolására, például a szorongás csökkentésére. Az androsztán-szteroidok a tesztoszteron származékai, amelyre jellemző a négy-gyűrűs szteroid szerkezet, és a 13-as és 10-es helyzetű metilezés. Az androsztének az androsztánok egy alcsoportját képezik, amelyek legalább egy kettős kötést tartalmaznak. Ohloff G. és munkatársai [Helv. Chim. Acta 66, 192-217 (1983)] kimutatták, hogy e szteroidcsoport több tagjának szaga van, amely a különböző izomer, diasztereomer és enantiomer formákkal változik. E csoport néhány tagjáról kimutatták azt is, hogy feromonként működik bizonyos emlős fajokban, így például az 5α -androszt-16-én-3-on és az 5α -androszt-16-én-3 α -ol sertésekben [Melrose D. R. és munkatársai, Br. vet. J. 127, 497-502 (1971)]. Ezek a kan által termelt 16-androsztének párzási viselkedést váltottak ki a párzási időszakban lévő kocában [Claus és munkatársai, Experimentia, 35, 1674-1675 (1979)].

Néhány tanulmányban megjegyezték, hogy bizonyos fajokban bizonyos 16-androsztének (többek között az 5α -androszt-16-én- 3α -ol és 5α -androszt-16-én-3-on) tulajdonságai, például koncentrációja, metabolizmusa és lokalizációja szexuálisan dimorf [Brooksbank és munkatársai, J. Endocr., 52, 239-251 (1972); Claus és munkatársai, J. Endocr., 68, 483-484 (1976); Kwan és munkatársai, Med. Sci. Res., 15, 1443-1444 (1987)]. Így például kimutatták, hogy az 5α -androszt-16-én- 3α -ol és 5α -androszt-16-én-3-on, valamint az androszta-4,16-dién-3-on különböző koncentrációkban fordul elő férfiak és nők perifériás vérében, nyálában és hónaljváladékában [Kwan T.K. és munkatársai, Med. Sci. Res., 15, 1443-1444 (1987)], és feltételezték ezek humán feromonkénti működését a választás és megítélés befolyásolásának tekintetében [Id.; lásd még Gower és munkatársai: „The Significance of Odorous Steroids in Axillary Odour”, Perfumery, 68-72, Van Toller és Dodd szerk., Chapman és Hall (1988); Kirk-Smith D. A. és munkatársai, Res. Comm. Psychol. Psychiat. Behav., 3, 379 (1978)]. Az androsztenolt (5α -androszt-16-én- 3α -olt) mint feromonszerű aktivitást kiváltó anyagot igényelték a kereskedelmi forgalomban lévő férfi kölniben és női parfümben (Andron[™] férfiaknak és Andron[™] nőknek, Jövan). A JP 2295916 számon publikált szabadalmi leírásban androsztenolt és/vagy annak analógjait tartalmazó parfüm-kompozíciót ismertetnek. Az 5α -androsztadién- 3β -olt (és valószínűleg 3α -olt is) kimutatták humán hónaljváladékban (Gower és munkatársai, fent idézett munka 57-60. oldal). Másrésről az irodalomban nincs összhang a tekintetben, hogy a feromonok egyáltalán játszanak-e valamilyen szerepet az emlősök repro-

dukciós viselkedésében és interperszonális kommunikációjában [Beauchamp G.K. és munkatársai, „The Pheromone Concept in Mammalian Chemical Communication: A Critique”, Mammalian Olfaction, Reproductive Processes, and Behavior, szerk. Doty R.L., Academic Press, (1976); lásd még Gower és munkatársai fent idézett munkáját, 68-73. oldal].

A találmány egyik kiviteli alakja olyan nem-szisztémás, nazális adagolásra alkalmas gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek bizonyos androsztán- és androsztén-szteroidokat tartalmaznak specifikus viselkedési vagy fiziológias válasz befolyásolására, például a negatív indulatok, hangulatok és jellemvonások enyhítésére az emberben. Közelebbről, a nazális adagolással biztosítjuk az általában vomeronazális (ekecsonti-orrcsonti) szervnek (VNO) nevezett, ezidáig csak kevésbé ismert neuroendokrin szerkezet (amely Jacobson-féle szervként is ismert) neuroreceptorainak közvetlen érintkezését egy vagy több szteroiddal, vagy a szteroidokat tartalmazó készítményekkel. Ez a szerv a legtöbb magasabbrendű állatban - kígyótól emberig - az orrlyukon keresztül hozzáférhető, és - többek között - a feromon megkötéssel van kapcsolatban bizonyos fajoknál [lásd általában Muller-Schwarze & Silverstein: Chemical Signals, Plenum Press, New York (1980)]. A vomeronazális szerv érzékelő hámjának szupra palatiálisan elhelyezkedő axonjai alkotják a vomeronazális ideget, és közvetlen szinaptikus összeköttetésben vannak a járulékos bulbus olfactoriusszal, és onnan közvetett összeköttetésben vannak a cortico-mediális amygdaloid előaggyal és az agy hypothalamikus magjával. A terminális idegi neuronok disztális axonjai neurokémiai receptorként is szolgál-

hatnak a VNO-ban [Stensaas L.J. és munkatársai, J. Steroid Biochem. and Molec. Biol., 39, 553 (1991)]. Ez az ideg közvetlen szinaptikus összeköttetésben van a hypothalamusszal.

Johnson A. és munkatársai [J. Otolaryngology, 14, 71-79 (1985)] bizonyították a vomerinazális szerv jelenlétét a legtöbb felnőtt emberben, de arra következtettek, hogy ez a szerv valószínűleg nem funkcionál. Ennek ellentmondó eredményeket közöltek Stensaas L. és munkatársai (lásd fent) és Moran D.T. és munkatársai, Garcia-Velasco J. és M. Mondragon: Monti-Bloch L. és B. Grosser [valamennyien a J. Steroid Biochem. and Molec. Biol., 39 (1991) irodalmi helyen], amelyekből arra lehet következtetni, hogy a VNO egy funkcionális kemoszenzoros receptor.

Nyilvánvaló, hogy szükség van humán kémiai jelzőanyagok és feromonok felismerésére és előállítására, valamint olyan gyógyászati készítményekre, amelyek a hypothalamikus funkciót befolyásolják. A találmány azon a meglepő felismerésen alapul, hogy ha az embernek nazálisan adagolunk bizonyos neurokémiai ligandumokat, különösen bizonyos androsztánokat, androszténeket vagy rokonszerkezetű vegyületeket, vagy az ezeket tartalmazó gyógyászati készítményeket, akkor azok specifikusan kötődnek az orr érzékelő hámsejtjeinek kemoreceptoraihoz, és ez a kötődés olyan neurológiai-fiziológiai válaszokat hoz létre, amelyek eredményeként az egyed hypothalamikus funkciója megváltozik. Megfelelően adagolva a fenti vegyületek hatása a hypothalamusra befolyásolja a vegetatív idegrendszer működését, és számos viselkedési vagy fiziológias jelenséget, többek között az alábbiakat: szorongás, menstruációt megelőző stressz, félelem, agresszió, éhségérzet, vérnyomás, és egyéb viselkedési

vagy fiziológiás funkciók, amelyeket normálisan a hypothalamus szabályoz [Otto Appenzeller: The Autonomic Nervous System. An introduction of basic and clinical concepts (1990); Korner P.I.: Central nervous control of autonomic cardiovascular function; és Levy N.M. és Martin P.J.: Neural control of the heart, mindkettő a Handbook of Physiology, 2. részében: Cardiovascular System - the heart, I. kötet, Washington DC (1979), American Physiological Society; Fishman A.P. és munkatársai, szerk. Handbook of Physiology, 3. rész: Respiratory System, II. kötet, Control of breathing, Bethesda MD (1986) American Physiological Society].

Bizonyos esetekben egyetlen androsztán-szteroidot vagy rokonszerkezetű vegyületet adagolunk, bizonyos esetekben androsztán-szteroidok és/vagy rokonszerkezetű vegyületek kombinációját adagoljuk, és bizonyos esetekben egy vagy több androsztán-szteroidot egy vagy több ösztén- vagy ösztén-szteroiddal vagy rokonszerkezetű vegyülettel szimultán adagolunk.

Fentieknek megfelelően a találmány egyik célja gyógyászati készítmény, amely humán kémiai jelzőanyagot vagy feromont tartalmaz, és nazális adagolásra alkalmas formában van.

A fenti készítmények az egyed hypothalamikus funkciójának megváltoztatására alkalmasak.

A találmány szerinti készítmények továbbá azon fiziológiai és magatartási funkciók befolyásolására is alkalmasak, amelyeket normálisan a hypothalamus szabályoz.

Végül a találmány célja a hypothalamikus funkció megváltoztatása, amely az alábbi előnyökkel jár:

1) az adagolás közvetlenül az orrjáratban és a vomeronazális szervben lévő kemoreceptorokhoz történik, tabletta vagy tűk nélkül - azaz nem invazív módon;

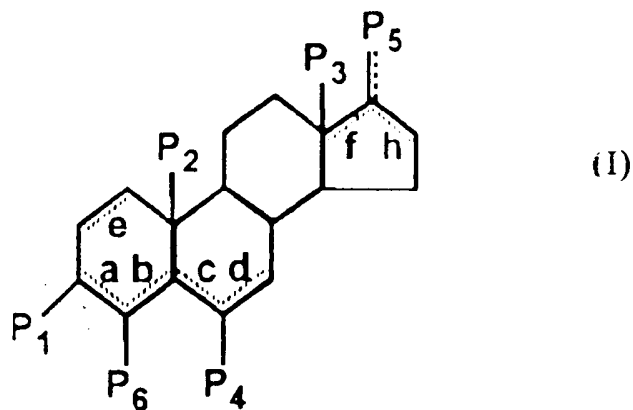
2) a gyógyszer hatását az idegrendszeren, és nem a keringési rendszeren keresztül fejtí ki - így az agyfunkciót a vér-agy gátra tekintet nélkül befolyásolhatjuk;

3) közvetlen eszközt jelent a hypothalamus befolyásolására - csak egyetlen szinaptikus csatlakozás van a feromon-receptorok és a hypothalamus között; és

4) erősen specikus gyógyszerhatást biztosítunk, ezáltal nagymértékben csökkentjük a nemkívánatos mellékhatások lehetőségét - ez azért van, mert az érzőidegek az agy specifikus helyére közvetítik az ingert.

A találmány további céljai, előnyei és új vonásai az alábbi leírásból világosan kitűnnek.

A találmány fenti célkitűzéseit egy olyan gyógyászati készítménnyel valósítottuk meg, amely nazálisan adagolható az egyednek. A találmány szerinti készítmény gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot és egy (I) általános képletű androsztán-szteroidot tartalmaz,



a képletben

- P_1 jelentése oxocsoport, α - vagy β -hidroxil-csoport, α - vagy β -acetoxi-csoport, α - vagy β -propionil-oxi-csoport, α - vagy β -metoxi-csoport, α - vagy β -(rövid szénláncú)acil-oxi-csoport, α - vagy β -(rövid szénláncú)alkil-oxi-csoport, vagy α - vagy β -benzoil-oxi-csoport;
- P_2 jelentése metilcsoport, hidroximetil-csoport, acil-oximetil-csoport, alkoximetil-csoport, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxialkil-csoport, acil-oxialkil-csoport vagy alkoxialkil-csoport;
- P_3 hiányzik, vagy jelentése metilcsoport, hidroximetil-csoport, acil-oximetil-csoport, alkoximetil-csoport, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxialkil-csoport, acil-oxialkil-csoport vagy alkoxialkil-csoport;
- P_4 jelentése hidrogénatom, oxocsoport, halogénatom, hidroxilcsoport, alkoxicssoport vagy acil-oxi-csoport;
- P_5 jelentése egy vagy két hidrogénatom, metilcsoport, metilénecssoport, vagy egy vagy két halogénatom;
- P_6 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, és
a, b, c, d, e, f és h az adott esetben jelenlévő kettős kötések alternatív helyeit jelölik.

Az előnyös szteroidok egyik csoportjában b kettős kötést jelent, különösen akkor, ha e vagy d is kettős kötést jelent. Egy másik előnyös csoportban a és c jelent kettős kötést. Egy újabb előnyös csoportban

- P_3 jelentése metilcsoport,
h jelentése adott esetben kettős kötés, és

P_5 jelentése metilénecsoport vagy egy vagy két hidrogénatom.

Előnyös az a csoport is, amelyben a vagy b kettős kötést jelent.

Halogénatom alatt I, Br, F vagy Cl atomot értünk. Rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkoxicsoport, stb. alatt 1-6 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomos szénláncokat értünk.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények alkalmasak az egyed hypothalamikus funkciójának és a vegetatív funkciójának megváltoztatására. Felismertük azokat a ligandumokat, amelyek az orrban lévő olyan érzékelő hámsejtek felületén lévő kemoreceptorokhoz kötődnek, amelyek a szaglóhámtól eltérő szövet részét képezik; és a ligandumot az egyed orrjáratába adagoljuk, így a ligandum specifikusan kötődik a kemoreceptorhoz, ami az egyed hypothalamikus funkciójának megváltozását eredményezi.

A találmány szerinti hatóanyagok körébe tartoznak a fent definiált szteroid szerkezetek funkcionális ekvivalensei is, valamint azon módosított szteroidok, amelyek a fenti funkcionális ekvivalenciát mutatják, akkor is, ha ezeket a módosított szteroidokat kifejezetten nem említjük.

Az ábrákat röviden ismertetjük az alábbiakban.

Az 1. ábra mutatja az androszta-4,16-dién-3-on, adroszta-4,16-dién-3 α -ol és adroszta-4,16-dién-3 β -ol szintézisét.

A 2. ábra mutatja az androszta-5,16-dién-3 α -ol és androszta-5,16-dién-3 β -ol szintézisét.

A 3. ábra mutatja az androszta-4,16-dién-3-on alternatív szintézisét.

A 4. ábra grafikusan mutatja nők vomeronazális szervébe (4A ábra) és szaglóhámjába (4C ábra) lokálisan adagolt különféle szteroidok elektrofiziológiai hatását a receptor-potenciálra. A 4B ábrán grafikusan hasonlítjuk össze egy androsztán hatását férfi és nő egyedek VNO receptor-potenciáljára.

Az 5. ábrán grafikusan mutatjuk be férfiak vomeronazális szervébe (5A ábra) és nők vomeronazális szervébe (5B ábra) lokálisan adagolt különféle szteroidok elektrofiziológiai hatását.

A 6. ábrán mutatjuk be nő egyedek androsztánra adott vegetatív válaszait.

A = vomeronazális érzékelő hám receptor-potenciálja;

B = az elektroencefalogramm kérgi alfa-aktivitásának változása (%);

C = galvanikus bőr-válaszban bekövetkezett változás (k Ω);

D = perifériás artériás pulzusban bekövetkezett változás (pulzusszám/perc);

E = bőrhőmérséklet változása ($^{\circ}\text{C}$); és

F = légzési frekvencia változása (légzésszám/perc).

A 7. ábrán mutatjuk be a VNO receptor-potenciáljának változásait 5 nő egyedben, két különböző androsztán hatására.

A 8. ábra mutatja a szexuális dimorfizmust a VNO vomeroferinekkal végzett stimulálására adott helyi és vegetatív válaszokban. A különféle vomeroferineket (200 fmol) és kontrollként a hígítóanyagot 30 férfi és 30 nő egyednek adagoltuk (koruk 20 - 45 év) a leírtak szerint. A szakaszok jelölik a populáció átlagos válaszát.

8A és B ábra: férfiakban (A) és nőkben (B) az ismertetett módon mértük az EVG válaszokat.

8C és D ábra: az elektrodermális aktivitást a leírtak szerint mértük. A vomeroferinek VNO-hoz juttatására adott válaszokban mért változásokat ($k\Omega$) ábrázoltuk férfiakban (C) és nőkben (D).

8E és F ábra: agykérgi alfa aktivitást a leírt módon mértük. Ábrázoltuk a vomeroferinek VNO-hoz juttatására adott válaszok változásait férfiakban (E) és nőkben (F).

8G és H ábra: a bőrhőmérsékletet (ST) a leírt módon mértük. A vomeroferinek VNO-hoz juttatására adott válaszok változásait mutatjuk be férfiakban (G) és nőkben (H).

A = 1,3,5(10)-16-ösztatetraén-3-il-acetát;

B = androszta-4,16-dién-3-on;

C = 1,3,5(10),16-ösztatetradén-3-ol;

D = 3-metoxi-ösztetra-1,3,5(10),16-tetraén;

E = androszta-4,16-dién-3 α -ol;

F = androszta-4,16-dién-3 β -ol.

A 9. ábra mutatja férfi és nő egyedek elektro-olfaktogramm-jait (EOG), amelyeket a szaglóhám (OE) szaganyagokkal és vomeroferinokkal végzett stimulálásával indukáltunk.

A: 400 fmol 1-karvon és cineol szaganyag, valamint 200 fmol vomeroferin A, B, C, D és F; az E sztereoizomert külön adagoltuk egy második impulzusként 20 egyed OE-jére (férfiak és nők vegyesen), és az egyes EOG válaszokat az ismertetett módon regisztráltuk. A szaganyagok, valamint a vomeroferin E és B szignifikáns ($p < 0,01$) helyi választ váltott ki.

B: 400 fmol 1-karvon és cineol szaganyag nem indukált szignifikáns EVG választ, ha férfiak vagy nők VNO-jára juttattuk.

A 10. ábra mutatja az alábbi vomeroferinek elektrofiziológiai hatását 20 nő egyed vomeronazális szervére:

G = androszt-4-én-3-on;

H = androszta-4,16-dién-3,6-dion;

J = 10,17-dimetil-gona-4,13(17)-dién-3-on;

K = 1,3,5(10),16-ösztratetraén-3-ol-metil-éter;

L = 1,3,5(10),16-ösztratetraén-3-il-propionát;

EVG = elektro-vomeronazogram;

GSR = galvanikus bőrválasz = elektrodermális aktivitás (EDA);

ST = bőrhőmérséklet.

A 11. ábrán mutatjuk be a vomeroferinek elektrofiziológiás hatását 20 férfi egyed vomeronazális szervére.

M = 1,3,5(10)-ösztratrién-3-ol.

A találmányt részletesen az alábbiakban ismertetjük.

I. Definíciók

Az indulat egy átmeneti érzelmi állapot. Tipikus negatív indulat az idegesség, feszültség, szégyenérzet, szorongás, ingerelhetőség, harag, gyűlölet és hasonló. A kedélyállapot már hosszabban tartó érzelmi állapot, ilyen például a büntudat, szomorúság, reménytelenség, értéktelenség érzete, gyötrődés, boldogtalanság és hasonló. A jellemvonások az egyed személyiségének állandóbb vonásai. Tipikus negatív jellemvonások az érzékenység, könyörtelenség, kifogásolható viselkedés, makacsság, sértődöttség, keserűség, félnkség, lustaság és hasonló.

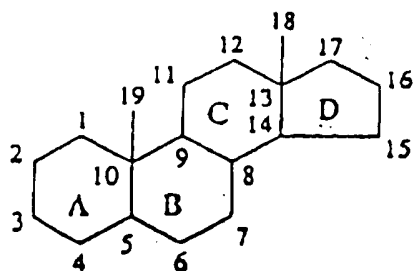
Az androsztán-szteroidok alifás policiklusos szénhidrogének, amelyekre négy-gyűrűs szteroid szerkezet jellemző, amely 10-es és 13-as helyzetben metilezést tartalmaz. Az androsztén-szteroidok az androsztánok egy alcsoportját képezik, amelyek

legalább egy kettős kötést tartalmaznak. Általában - hacsak a vegyületet nem gonánként nevezzük el - a vegyület tartalmaz egy 19-es szénatomot. Ezenkívül minden olyan származékot, amely a fenti szerkezeti jellemzőkkel rendelkezik, általánosan androsztán-szteroidnak nevezünk.

Kemoreceptor alatt egy kemoszenzoros érzékelő hámsejt felületén elhelyezkedő receptor molekulát értünk, amely sztereospecifikus módon kötődik egy bizonyos ligandumhoz vagy ligandumokhoz. Ez a specifikus kötődés egy jel-transzdukciót vált ki, amely afferens idegimpulzust iniciál. Kemoreceptorok találhatók többek között az ízlelőbimbókban, a szaglóhámában és a vomeronazális szövetben.

Ösztren-szteroidok alatt a leírásban alifás, policiklusos szénhidrogéneket értünk, amelyek négy-gyűrűs szteroid szerkezettel rendelkeznek, és az A-gyűrűben legalább egy kettős kötést tartalmaznak, 10-es helyzetben nem tartalmaznak metilezést, és 3-as helyzetben egy oxocsoportot, hidroxilcsoportot vagy hidroxil-származékot, például alkoxics csoportot, észtert, benzoátot, cipionátot, szulfátot vagy glükuronidot tartalmaznak. A fenti szerkezeti jellemzőkkel rendelkező származékokat is általánosan ösztren-szteroidoknak nevezzük.

A (II) képlet



(II)

mutatja az androsztán- és ösztren-szteroidokban közös négygyűrűs szteroid szerkezetet. A csoportok és szubsztituensek helyzetének jelölésére a (II) képleten feltüntetett számozási rendszert alkalmaztuk.

Szexuális dimorfizmus alatt egy gyógyszerre adott válaszban vagy a gyógyszer hatásában mutatkozó különbségeket értjük ugyanazon faj hímnemű és nőnemű egyedei között.

Hatásos mennyiségen a gyógyszernek azon mennyiségi és/vagy koncentráció intervallumát értjük, amely a kívánt fiziológiás és/vagy pszichológiai hatást váltja ki, ha a gyógyszert igénylő egyednek azt beadjuk. Jelen esetben gyógyszert igénylő egyed alatt hypothalamikus módosítást vagy szabályozást igénylő egyedet, vagy olyan fiziológiai vagy magatartási jellemzők megváltoztatását igénylő egyedet értünk, amely jellemzőket normálisan a hypothalamus befolyásolja. Egy adott szer hatásos mennyisége az adagolás módjától függően változik. Így például, ha a szteroidot az arcbőrre felvitt oldat formájában adagoljuk, a hatásos koncentráció körülbelül 1 - körülbelül 100 µg/ml, előnyösen körülbelül 10 - 50 µg/ml, még előnyösebben körülbelül 20 - 30 µg/ml. Ha a szteroidot közvetlenül a VNO-ra visszük fel, a hatásos mennyiség körülbelül 1 pg és körülbelül 1 ng közötti, még előnyösebben körülbelül 10 - 50 pg. Ha a szteroidot az orrjáratba adagoljuk balzsam, krém, aeroszol vagy hasonló formában, a hatásos mennyiség körülbelül 100 pg és körülbelül 100 µg közötti, előnyösen körülbelül 1 ng - 10 µg. Ebből következik, hogy bizonyos gyógyszerek hatásosak lehetnek bizonyos módon beadva, míg nem hatásosak, ha más módon adjuk be ezeket.

A hypothalamus a középagy egy része, amely a III. agykamra ventrális része körül helyezkedik el, a hypothalamikus sulcus alatt, és az agykamra alját alkotó szerkezeteket foglalja magában, beleértve a chiasma opticumot, a tuber cinereumot, az infundibulumot és a mamilláris testeket. A hypothalamus szabályozza a vegetatív idegrendszert és számos fiziológiai és magatartási funkciót ellenőriz, például az u.n. harc és menekülés válaszokat, a szexuális motivációt, a vízháztartást, a cukor- és zsír-metabolizmust, az éhséget, a testhőmérséklet-szabályozást, az endokrin szekréciókat és egyébeket. A hypothalamus a vasopressin forrása is, amely a vérnyomást szabályozza, és az oxytociné, amely a szülést és a tejelválasztást indukálja. Minden hypothalamikus funkció potenciálisan módosítható a találmány szerinti kémiai jelzőanyag terápiával.

Ligandum alatt olyan molekulát értünk, amely kémiai jelként működik azáltal, hogy specifikusan kötődik egy receptor sejt felületén lévő receptor molekulához, ezáltal a sejt felületén keresztül egy jel transzdukciót iniciál. A ligandumok kötődése a kemoszensoros receptorokhoz mérhető. A kemoszensoros szövet, például a vomeronazális érzékelő hám és a szagló érzékelő hám számos neuroreceptor sejtet tartalmaz, amelyek mindegyike legalább egy sejtfelületi receptorral rendelkezik. A receptor molekulák közül sok azonos ligandum-specifitással rendelkezik. Ezért, ha egy szövetet egy olyan ligandum hatásának tesszük ki, amelyre specifitást mutat (például a VNO-t egy kémiai jelzőanyag hatásának tesszük ki), összegzett változást lehet mérni a sejtfelületi receptor potenciáljában.

Rövid szénláncú alkilcsoport alatt egyenes vagy elágazó szénláncú, telített, 1-4 szénatomot tartalmazó szénhidrogén-láncokat értünk, például metil-, etil-, n-propil-, izobutilcsoportot vagy hasonlót. Alkoxics csoport alatt egy -OR általános képletű csoportot értünk, ahol R jelentése egy fent megadott alkilcsoport.

Feromon alatt egy olyan anyagot értünk, amely szekréción és nazális recepció útján kémiai módot nyújt az ugyanazon faj tagjai közötti kommunikációra. Az emlősök a feromonokat rendszerint az orr vomeronazális szervében lévő receptorokkal érzékelik. A feromonok általában a fejlődésre, reprodukcióra és hasonló magatartásokra hatnak. A kémiai jelzőanyag egy általánosabb kifejezés, amely magában foglalja a feromonokat is, és bármely forrásból származó olyan anyagot jelent, amely kemoszenzoros messengerként funkcionál, specifikus érzékelő hámreceptorhoz kötődik, és fiziológiai és viselkedési hatást indukál. A vomeroferin egy olyan kémiai jelzőanyag, amely fiziológiai hatását a vomeronazális szervén keresztül fejt ki.

1 pikogramm (pg) = 0,001 nanogramm (ng). 1 nanogramm = 0,001 mikrogramm (μg). 1 μg = 0,001 mg.

II. A találmány kiviteli alakjai

A) A találmány értelmében alkalmazható androsztánok

A találmány bizonyos androsztán-szteroidok egy csoportjára vonatkozik. A tesztoszteron (17-hidroxi-androszta-4-én-3-on) egy tipikus androsztán.

A találmány értelmében különösen megfelelően alkalmazható androsztánok közé tartoznak azok, amelyekben egymástól függetlenül

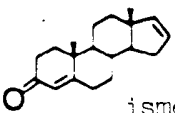
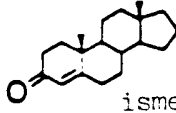
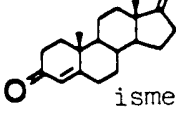
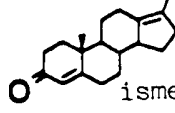
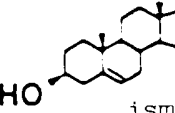
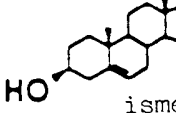
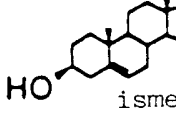
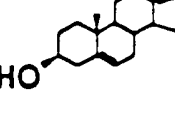
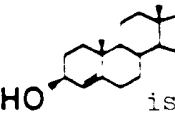
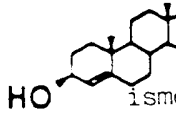
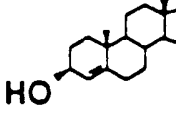
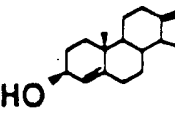
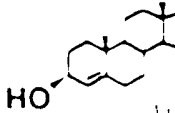
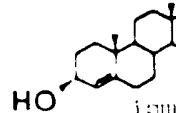
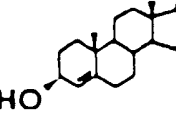
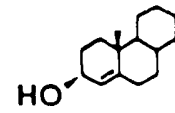
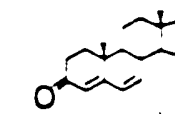
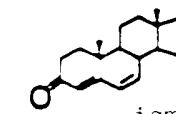
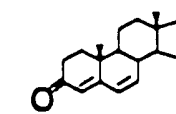
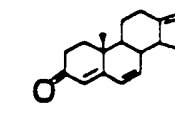
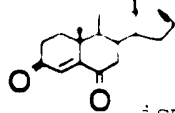
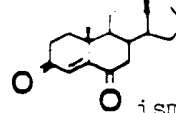
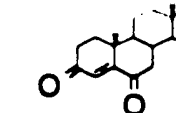
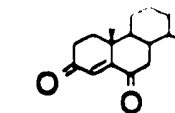
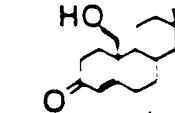
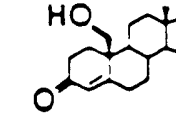
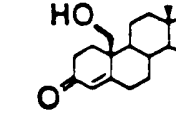
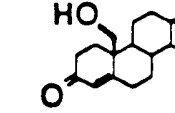
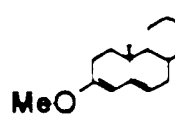
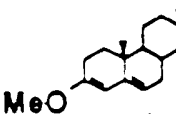
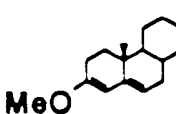
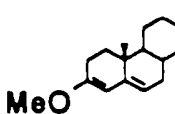
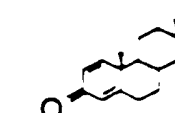
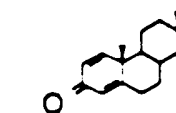
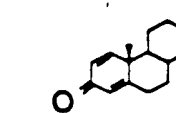
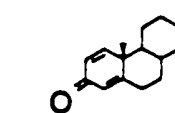
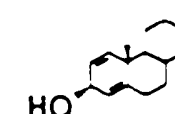
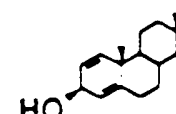
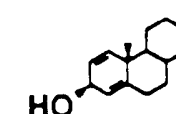
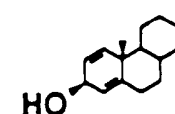
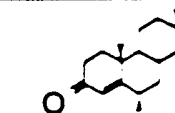
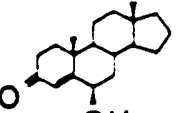
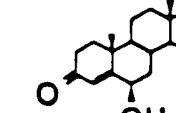
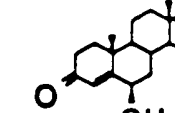
- P_1 jelentése oxocsoport, α -hidroxil-csoport, β -hidroxil-csoport;
- P_2 jelentése metilcsoport, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroximetil-csoport, hidroxialkil-csoport;
- P_3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- P_4 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy oxocsoport;
- P_5 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, és legalább egy kettős kötést tartalmaznak, rendszerint 4-es vagy 16-os helyzetben.

Az előnyös androsztánok közé tartozik például az androszta-4,16-dién-3-on (P_1 = oxocsoport; a = kettős kötés; P_2 = metilcsoport; P_3 , P_4 , P_5 = hidrogénatom; kereskedelmileg beszerezhető a Steraloids Inc.-től), az androszta-4,16-dién-3 β -on (P_1 = β -OH, a = kettős kötés; P_2 = metilcsoport, P_3 , P_4 , P_5 = hidrogénatom) és a 6-keto--androszta-4,16-dién-3-on (P_1 = oxocsoport, a = kettős kötés, P_2 = metilcsoport, P_3 , P_5 = hidrogénatom, P_4 = oxocsoport); ezek szintézisét a leírásban ismertetjük.

A csoportba tartozó néhány androsztán új vegyület. Az 1. táblázatban megjelölt alábbi vegyületek szintézisét ismertetjük a leírásban: 17-metilén-androszt-4-én-3 β -ol (A3/N3), 17-metilén-androszt-4-én-3 α -ol (A4/N3), 17-metilén-6-oxo-androszt-4-én-3-on (A6/N3) és 6 β -hidrox-androszta-4,16-dién-3-on (A11/N1).

Az 1. táblázatban foglaltuk össze a találmány értelmében alkalmazható androsztánokat, a korlátozás szándéka nélkül. Az ezt követő szintézis ábrák mutatják a fenti androsztánok előállítására szolgáló köztitermékek és alapvegyületek szintézisét.

1. táblázat
Androsztánok

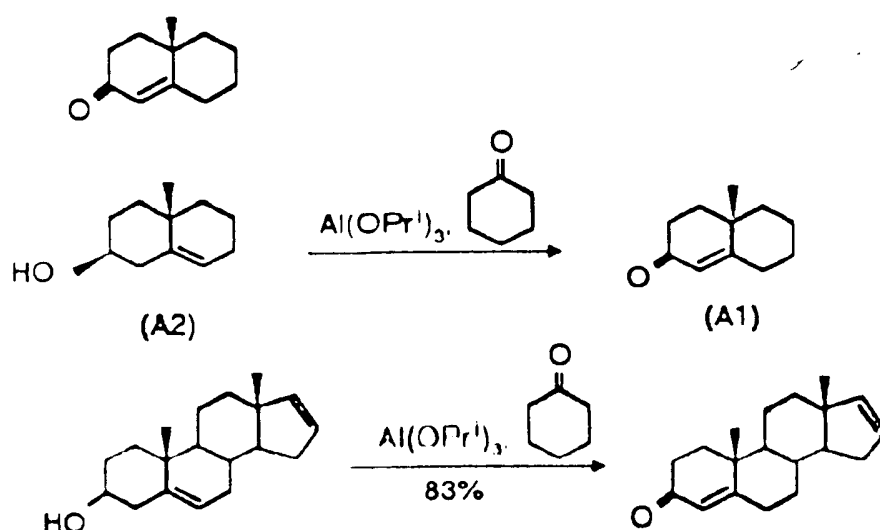
A \ N	1	2	3	4
1	 ismert	 ismert	 ismert	 ismert
2	 ismert	 ismert	 ismert	 ismert
3	 ismert	 ismert	 ismert	 ismert
4	 ismert	 ismert	 ismert	 ismert
5	 ismert	 ismert	 ismert	 ismert
6	 ismert	 ismert	 ismert	 ismert
7	 ismert	 ismert	 ismert	 ismert
8	 ismert	 ismert	 ismert	 ismert
9	 ismert	 ismert	 ismert	 ismert
10	 ismert	 ismert	 ismert	 ismert
11	 ismert	 ismert	 ismert	 ismert

Alapvegyület szintézise

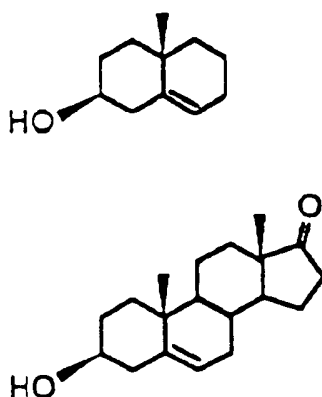
A fenti táblázatra hivatkozva az A1 - A11 sorban vagy az N1 - N4 oszlopban megadott közttermékeket például az alábbiak szerinti szintetizáljuk.

A típus

A1:

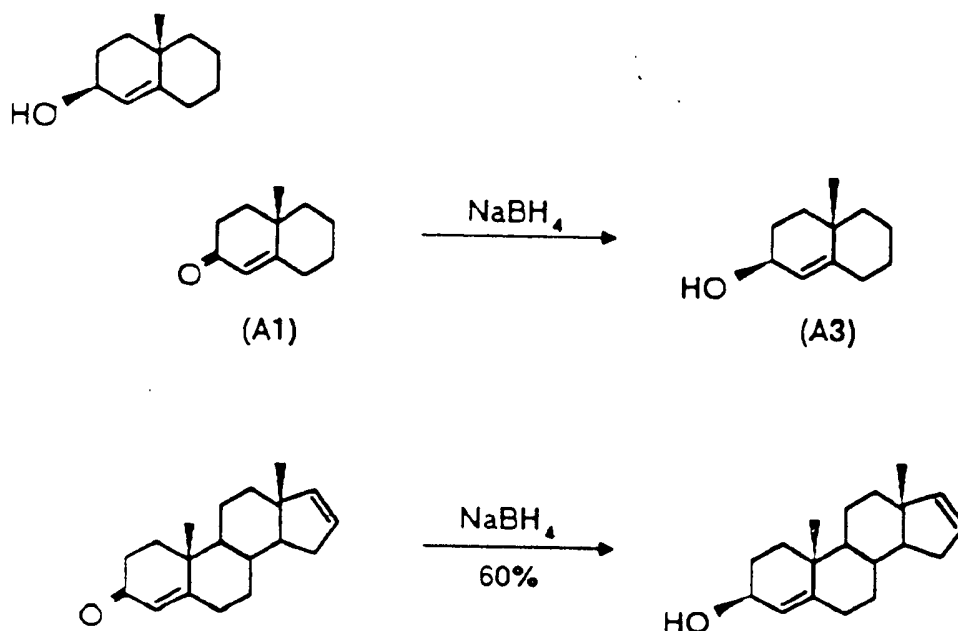


A2:



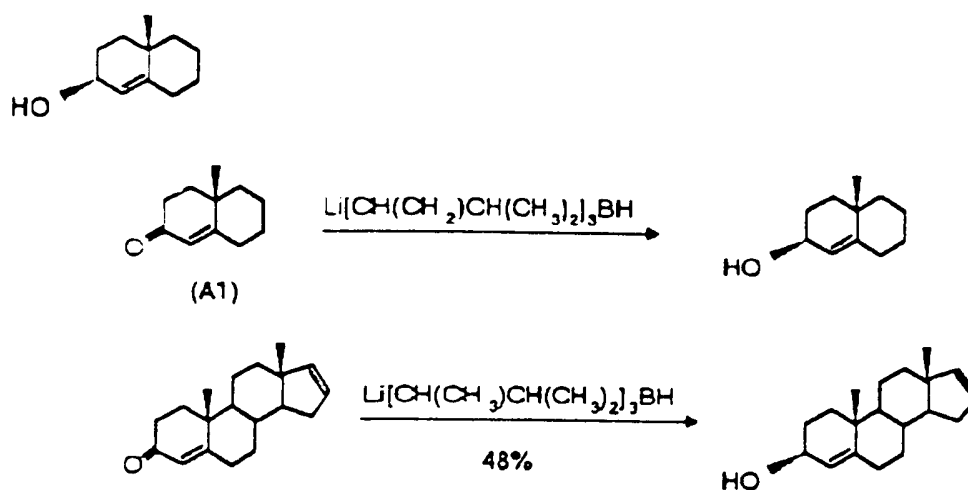
Kereskedelmi forgalomból beszerezhető alapvegyület, például dehidro-epi-androsztán.

A3 :



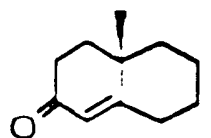
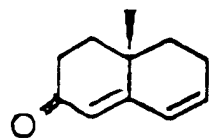
Michio Matsui és David K. Fukushima, J. Org. Chem., 35, (3) 561-564 (1970).

A4

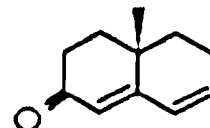


Ohloff G. és munkatársai, Helv. Chim. Acta, 66, 192-217 (1983).

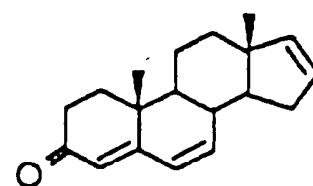
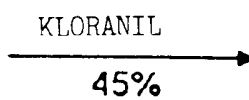
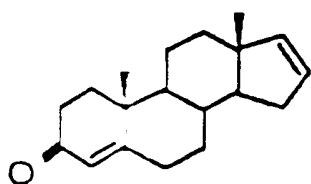
A5:



(A1)

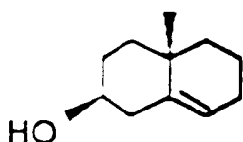
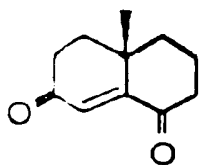


(A5)

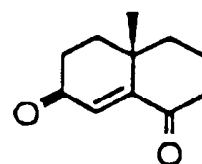
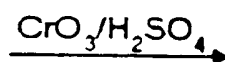


DE-OS 2 631 915.

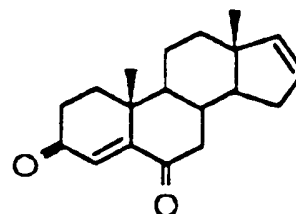
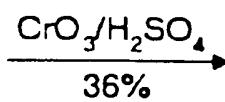
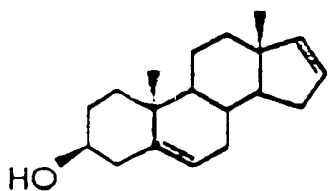
A6:



(A2)

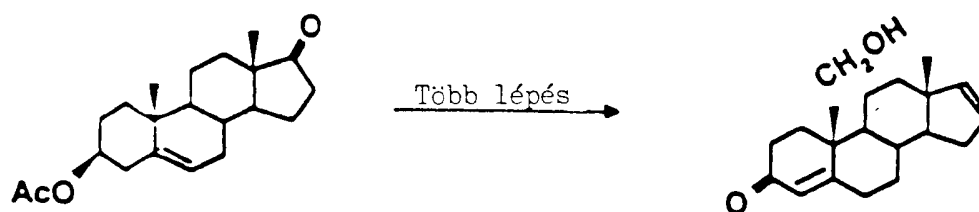
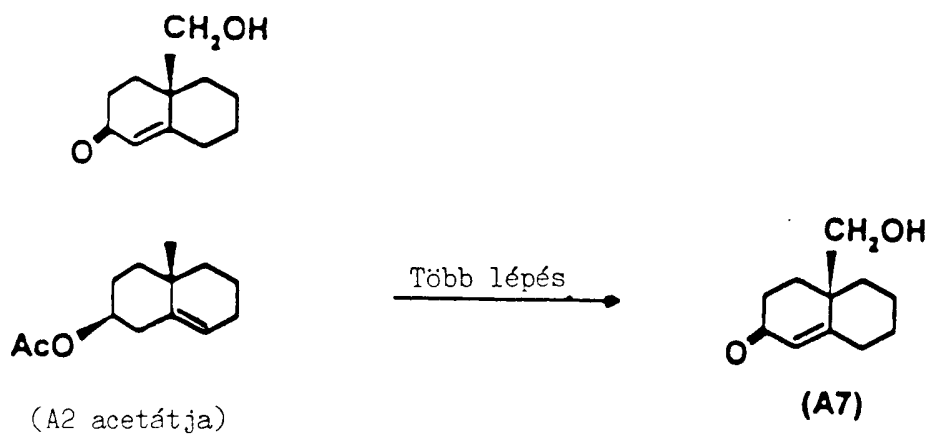


(A6)



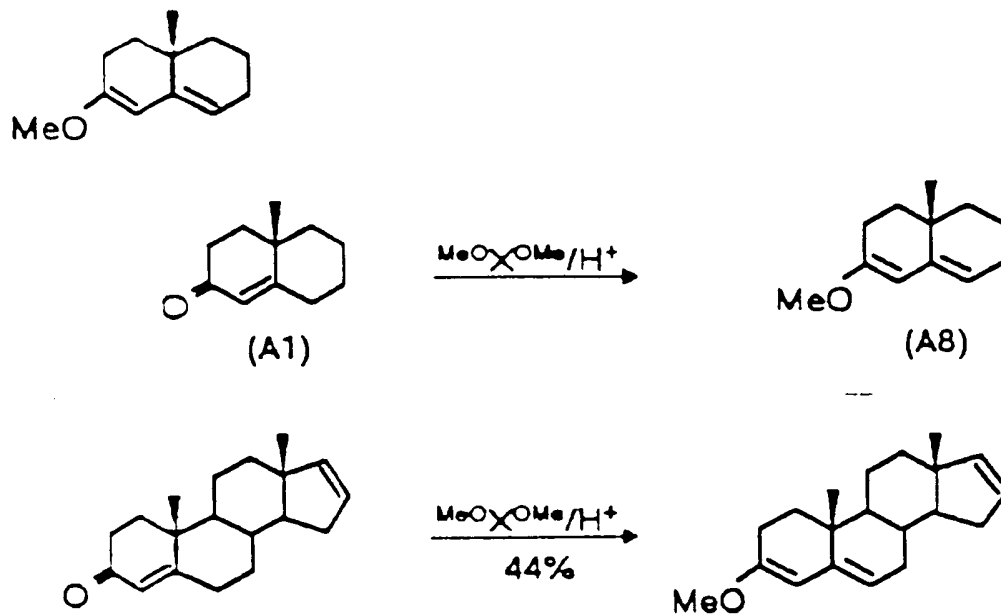
J. Römer, H. Wagner és W. Sihade, Steroids, 51(5-6), 577-581 (1988).

A7:



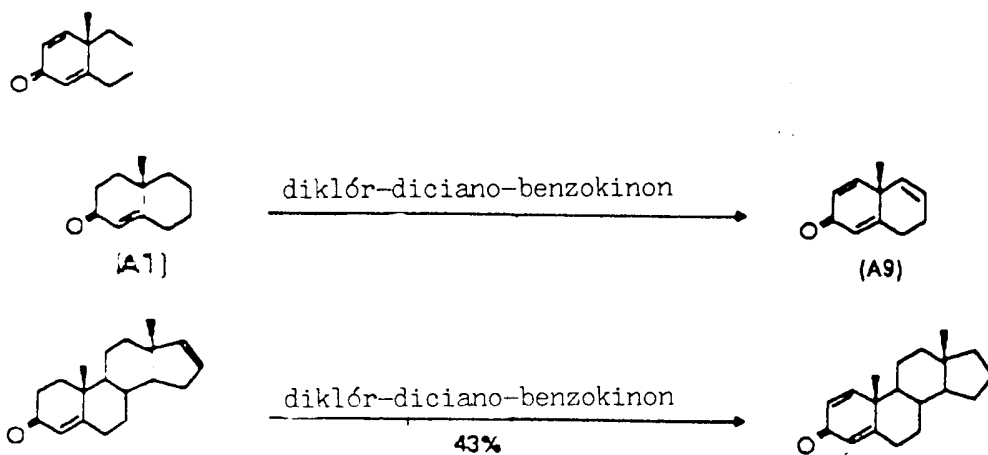
Habermehl és munkatársai, Z. Naturforsch., 256, 191-195 (1980).

A8:



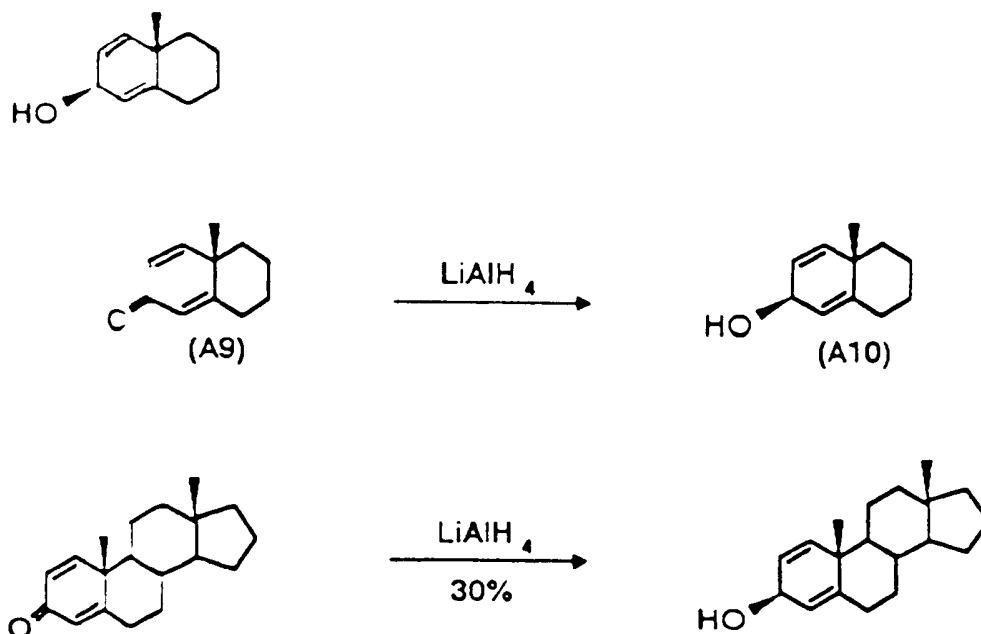
Lásd 15. példát.

A9:



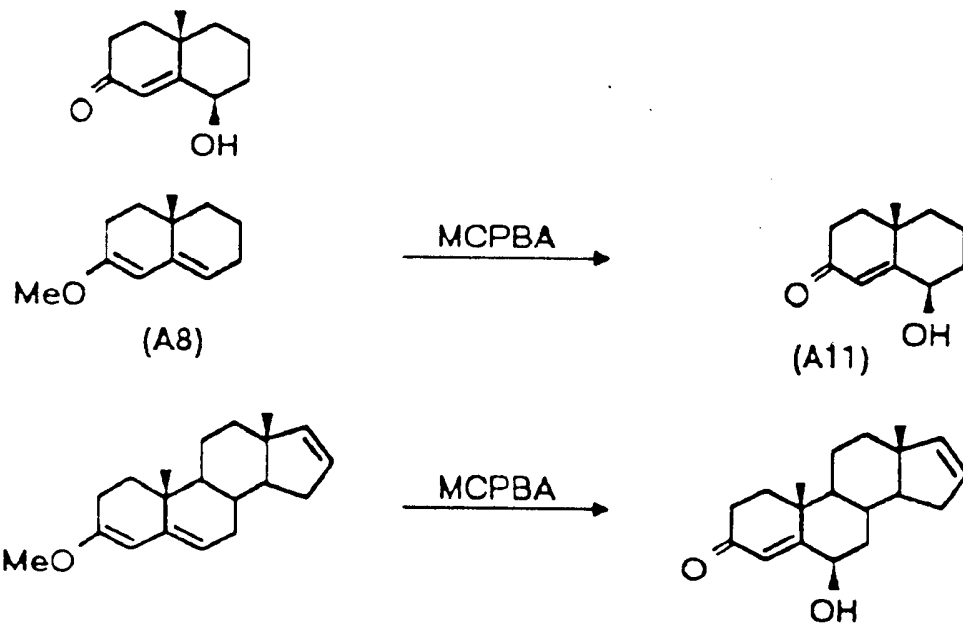
Ohloff G. és munkatársai, *Helv. Chim. Acta*, 66, 192-217 (1983).

A10:



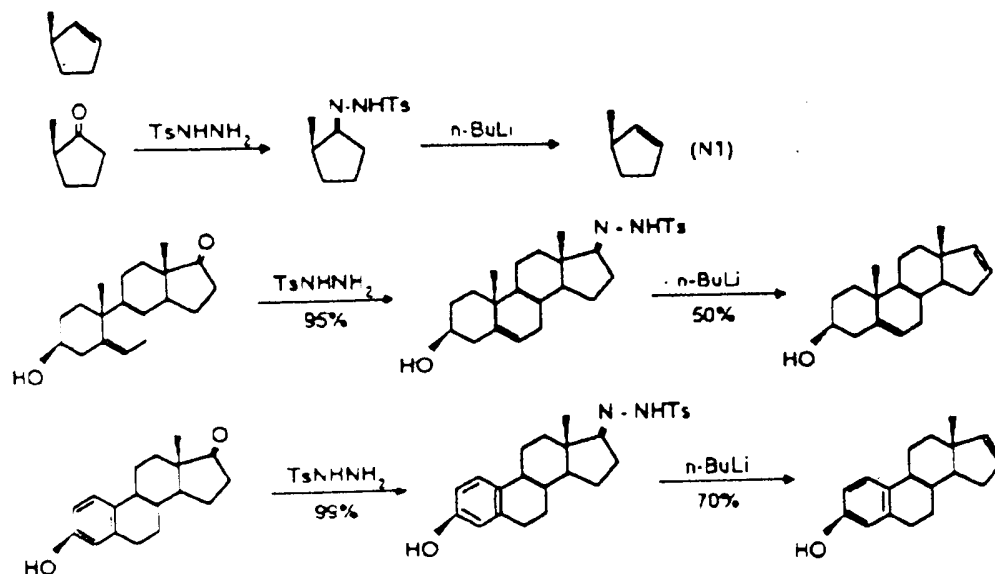
V. I. Mel'nikova és K. K. Pivnitskii, *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 8, (1), 68-74 (1972).

A11:

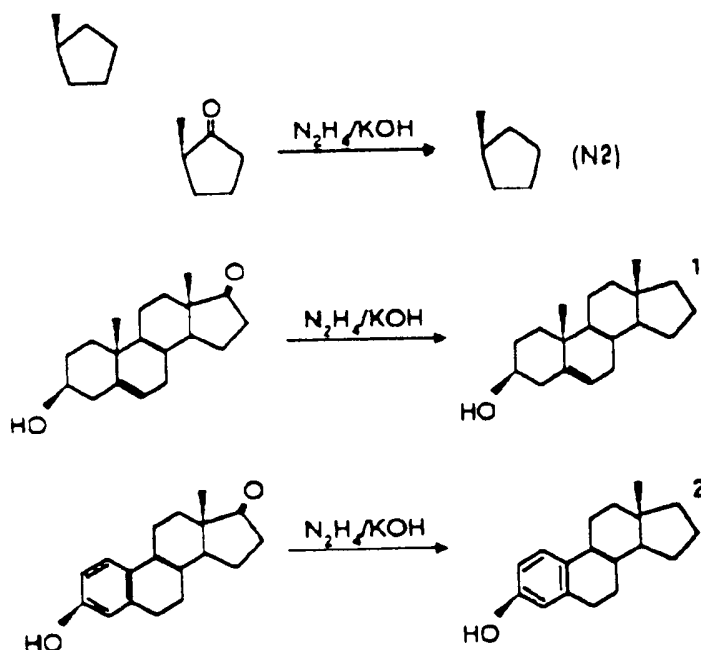


Lásd a 19. példát.

N1 :

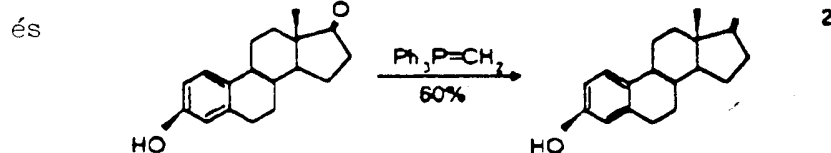
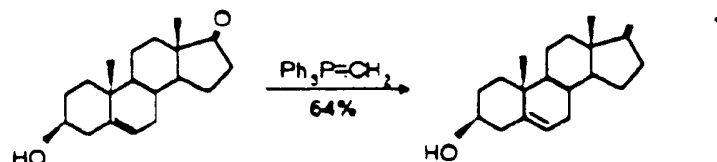
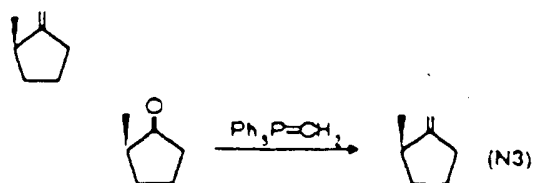
N típus

N2 :



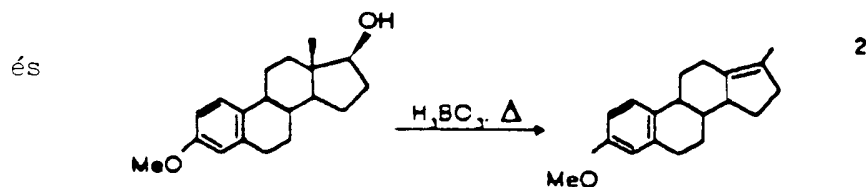
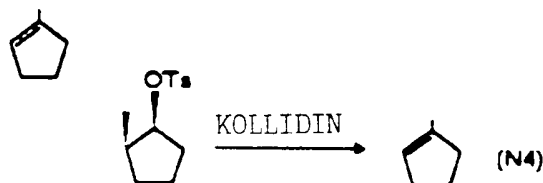
1. Robert H. Shapiro és Carl Djerassi, J. Am. Chem. Soc., 86, 2825 (1964).
2. Pilar Lupón, Frances C. Canals, Arsenio Iglesias, Joan C. Ferrer, Albert Palomar és Juan-Julio Bonet, J. Org. Chem. 53, 2193-2198 (1988).

N3 :



1. Günther Drefahl, Kurt Ponold és Hans Schick, *Berichte*, 98, 604 (1965).
2. Richard H. Peters, David F. Crows, Mitchell A. Avery, Wesley K. M. Chong és Masako Tanabe, *J. Med. Chem.*, 32, 1642 (1989).

N4 :

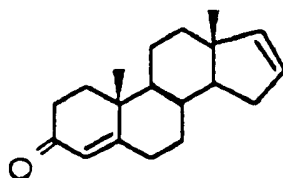


1. Franz Sondheimer, O. Mancera, M. Urquiza és G. Rosenkranz, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 4145 (1955).
2. William F. Johns, *J. Org. Chem.*, 26, 4583 (1961).

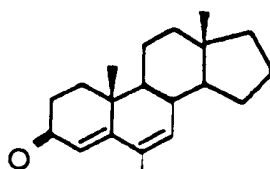
Metil-androsztének

A DE-OS 2 631 915 számú szabadalmi leírásban ismertetik

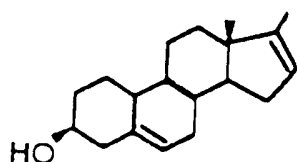
a



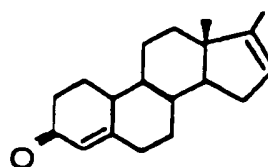
előállítását, amely egy metilcsoportot tartalmaz az 1α -, 2α -, 4 -, 6α -, 6β -, 7α - és 16 -helyzetek bármelyikében.

6-Metil-androszta-4,6-dién-3-on

DE-OS 2 428 679.

17-Metil-androsztének szintézise:

és



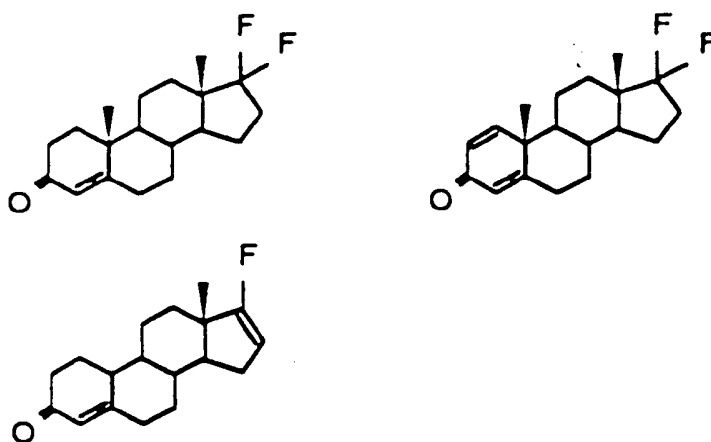
Daniel Bertin és Lucien Nedelac, Mémoires Présentés a la Société Chimique, 345, 2140 (1964).

A szintetizálható vegyületek közé tartoznak ezek, valamint származékaik, azaz N1 metilcsoporttal 1α -, 2α -, 4 -, 6α -, 6β -, 7α -, 16 - vagy 17 -helyzetben, A1-gyel, A3-mal, A4-gyel, A5-tel, A8-

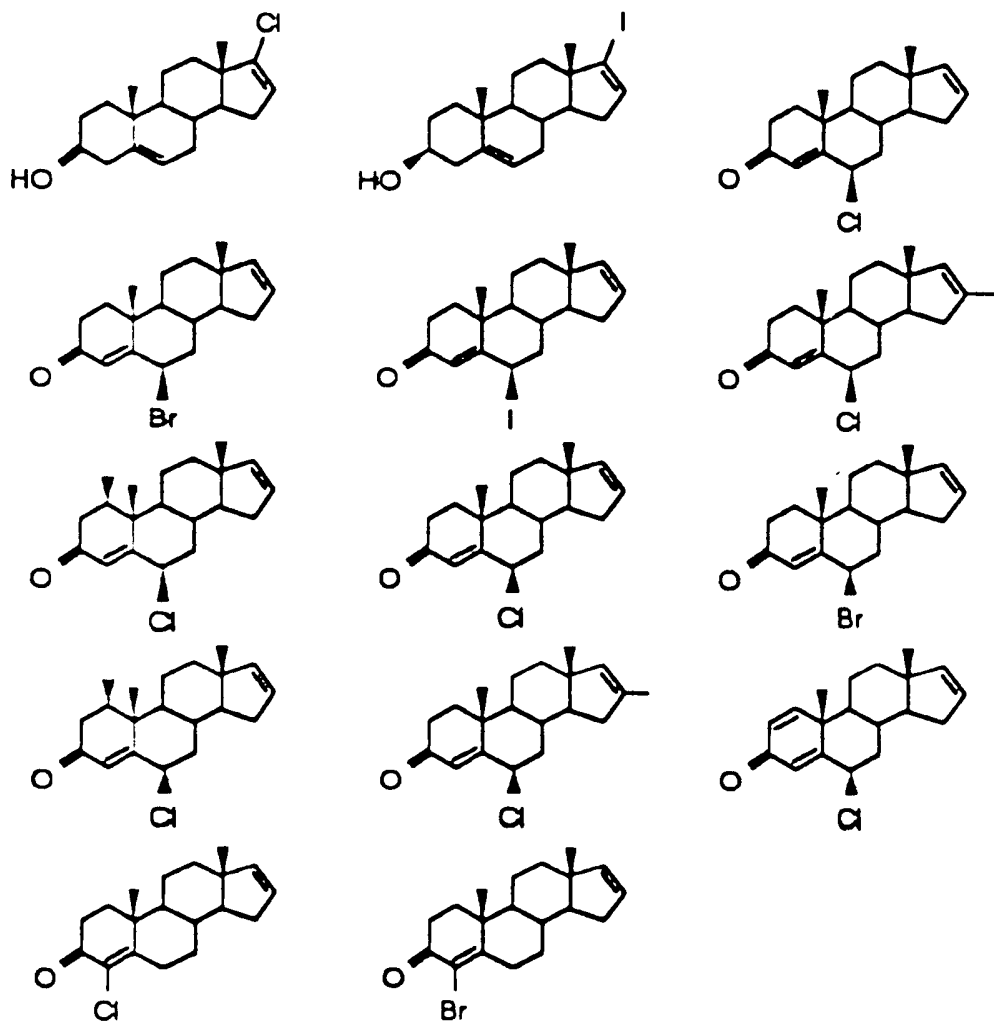
- 28 -

-cal, A9-cel, A10-zel vagy A11-gyel kombinálva, valamint A2 vagy A6 17-metil-csoporttal.

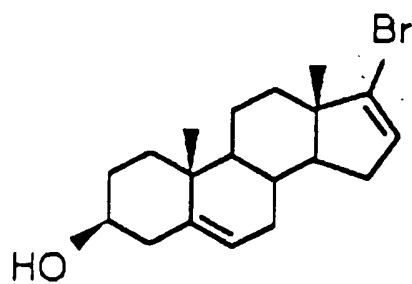
Halogén-androsztének



US 3 413 321.



DE-OS 2 631 915.

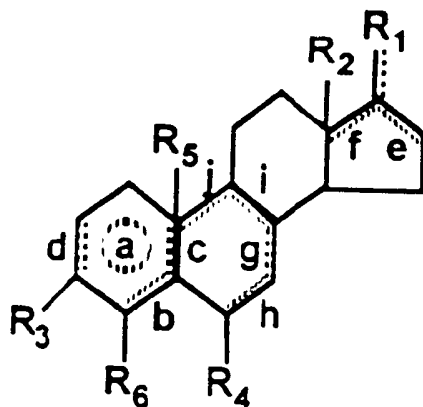


EP A1 208 497.

Szintetizálható vegyületek közé tartoznak ezek, valamint származékaik: azaz (4-klór-, 4-bróm-, 6 α -klór-, 6 α -bróm-, 6 β -klór-, 6 β -bróm- vagy 6 β -jód)-A1 N1-gyel, N2-vel, N3-mal vagy N4-gyel kombinálva. Ezenkívül a 17-fluor-, 17-klór-, 17-bróm vagy 17-jód-N1 A1-gyel, A2-vel, A3-mal, A4-gyel, A5-tel, A6-tal, A8-cal, A9-cel, A10-zel vagy A11-gyel kombinálva.

B) A találmány szerint alkalmazható öszttrének

A találmány olyan kompozíciókra is vonatkozik, amelyekben a fent említett androsztán-szteroidok bizonyos öszttrén-szteroidokkal vannak kombinálva, amelyek szerkezete az öszttradiollal [másnéven 1,3,5(10)-öszttratrién-3,17 β -diollal] rokon. A találmány értelmében alkalmazható öszttrén-szteroidok (III) általános képletében



(III)

- R₁ jelentése egy vagy két hidrogénatom, metilcsoport, metilén-csoport, vagy egy vagy két halogénatom;
- R₂ hiányzik, vagy jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- R₃ jelentése oxocsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú

alkoxicsoport, rövid szénláncú acil-oxi-csoport, benzoi-csoport, cipionilcsoport, glükuronidcsoport vagy szulfonilcsoport;

R_4 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxicsoport, rövid szénláncú acil-oxi-csoport, oxocsoport vagy halogénatom;

R_5 hiányzik, vagy jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxicsoport vagy rövid szénláncú acil-oxi-csoport;

R_6 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom; és

a a szteroid A-gyűrűjének adott esetben aromás telítetlenségét jelenti, vagy

b, c és d mindegyike adott esetben kettős kötést jelent; és

e, f, g, h, i és j mindegyike adott esetben kettős kötést jelent.

A találmány értelmében a szteroidot előnyösen gyógyászati készítmény formájában adagoljuk, amely egy vagy több gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot tartalmaz.

A találmány szerint alkalmazható vegyületek előnyös csoportját képezik azok, amelyekben a jelen van, és g, h vagy i adott esetben kettős kötést jelent. Előnyös az a csoport is, ahol h és i közül mindkettő kettős kötést jelent. Egy további előnyös csoportban b, c vagy j jelentése kettős kötés. Egy újabb előnyös csoportban c és d jelentése kettős kötés. Egy további előnyös csoportban R_2 jelentése metilcsoport, és (1) e jelentése kettős kötés, (2) R_1 jelentése metilén-csoport vagy egyetlen hidrogénatom, vagy (3) f jelentése kettős kötés.

Előnyös ösztrenek közé tartozik például az 1,3,5(10)-ösztren-trién-3,17 β -diol; 1,3,5(10)-ösztren-trién-3,16 α ,17 β -triol;

1,3,5(10)-ösztatrién-3-ol-17-on; 1,3,5(10),16-ösztetraén-3-ol; 1,3,5(10),16-ösztetraén-3-ol-metil-éter és 1,3,5(10),16-ösztetraén-3-il-acetát.

A fenti szteroidok többsége és ezek glükuronidjai, szulfátjai, cipionátjai és benzoátjai ismert vegyületek, és kereskedelmi forgalomból beszerezhetők (gyártja például a Sigma Chemical Co., Aldrich Chemical Co., stb.). Alkoxi-származékaik és ezek szintézise szintén ismert (lásd például US 2 984 677).

Az 1,3,5(10),16-ösztetraén-3-ol a Research Plus Inc.-től és a Steraloids Inc.-től szerezhető be. A fenti vegyület alternatív szintézisét, valamint acetátjának és propionátjának szintézisét P95 03579 számon bejelentett magyar szabadalmi leírásunkban ismertetjük.

C) Szintetikus eljárások

1) 3-, 5-, 6-, 18- és 19-helyzetben helyettesített származékok előállítása

A találmány értelmében alkalmazható vegyületek androsztán-szteroidok, amelyek 3-a, 5-ös, 6-os, 18-as és 19-es helyzetben szubsztituáltak. A 3-as és 5-ös helyzetben szubsztituált szteroidok közül sok vegyület ismert, ezeket 17-hidroxi- és 17-oxo-szteroidokból lehet származtatni (kereskedelmileg beszerezhetők például az Aldrich Chemical Co.-tól) eliminációs reakcióval vagy redukcióval a Δ^{16} -homológgá. A fenti vegyületek többségének szintézisét Ohloff ismerteti (lásd fent idézett munkáját). Amint az 1. ábrán látható, 17β -hidroxi- 5α -androsztán-3-on [(I) képletű vegyület] és metil-klór-formiát reagáltatásával (a) piridinben kapjuk a metil-karbonát-származékot, vagyis a 17β -(metoxi-karbonil-oxi)- 5α -androsztán-3-ont [(II) képletű

vegyület], amely kiindulási anyagot képvisel az 5α -androszt-16-én-3-onok és -3-olok előállításához (Ohloff fent idézett munkája, 200. oldal).

Az alkoxi-származékokat a megfelelő hidroxiszteroidokból állíthatjuk elő egy alkilezőszerrel, például trimetil-oxónium-fluor-boráttal, trietil-oxónium-fluor-boráttal vagy metil-fluor-szulfonáttal végzett reakcióval, inert, klórozott szénhidrogén oldószerben, például metilén-kloridban. Másik megoldás szerint alkilezőszereket, például alkil-halogenideket, alkil-tozilátokat, alkil-mezilátokat és dialkil-szulfátot alkalmazunk bázissal, például NaH-del, KM-mel vagy KOBut-tal, ezüst-oxiddal vagy bárium-oxiddal poláros, aprotikus oldószerekben, például dimetilformamidban, dimetil-szulfoxidban és hexametil-foszfor-amidban.

A szteroidok előállítására szolgáló általános eljárások szakemberek számára jól ismertek. Ha a reakcióidőt és a reakcióhőmérsékletet meg kell határozni, ez rutin eljárással történhet. A szükséges reagensek beadagolása után a reakcióelegyet inert atmoszférában keverjük, és óránként alikvotokat veszünk az elegyből. Az alikvotokat vékonyréteg-kromatográfiásan analizáljuk a kiindulási anyag elfogyásának ellenőrzése céljából, és amikor a kiindulási anyag elfogyott, megkezdjük a feldolgozási eljárást. Ha a kiindulási anyag nem fogyott el 24 óra alatt, az elegyet visszafolyatódó hűtő alatt forraljuk, és az óránként vett alikvotokat analizáljuk a fentiek szerint, amíg kiindulási anyag nem marad az elegyben. Ez esetben az elegyet hűlni hagyjuk, mielőtt a feldolgozási eljárást elkezdenénk.

A termékek tisztítását kromatográfiásan és/vagy kristályosítással végezhetjük ismert módon.

2) 19-Hidroxil-származékok előállítása

19-Hidroxi-androszta-4,16-dién-3-on szintézise

Ezt a vegyületet köztiterméként ismertetik a 19-oxo-3-aza-A-homo-5B-androsztán szintézisében [Habermehl és munkatársai, Z. Naturforsch. 25b, 191-195 (1970)]. Ismertetik a fenti vegyület szintézisére szolgáló eljárás is.

D) Gyógyászati készítmények és alkalmazásuk

A találmány szerinti gyógyászati készítmények az egyed hypothalamikus funkciójának megváltoztatására szolgálnak. A találmány szerinti gyógyászati készítmények az egyed vegetatív funkciójának megváltoztatására is szolgálhatnak. Ezen vegetatív funkciók közé tartozik például a szívritmus, a légzési ritmus, az agyhullámok sémája (az alfa-kéreg aktivitás százaléka), a testhőmérséklet. A gyógyászati készítmények az egyed negatív indulatainak, negatív kedélyállapotának vagy negatív jellemvonásainak mérséklésére is szolgálhatnak. Más gyógyászati készítmények a nők premenstruális szorongásának kezelésére alkalmasak. Az összes fenti gyógyászati készítmény nem szisztémás, nazális adagolásra alkalmas formában bizonyos androsztán-szteroidokat, androsztán-szteroidok kombinációit, vagy egy vagy több androsztán-szteroid és egy vagy több ösztren-szteroid kombinációit tartalmazzák.

Ez a meghatározott adagolási mód számos jelentős vonásában különbözik az egyéb adagolási módoktól, például az orális vagy injekciós adagolástól, mivel ez esetben a szteroid ligandum nazális adagolásával közvetlen érintkezést biztosítunk a VNO-

-val. A találmány értelmében a megfelelő ligandumokat közvetlenül az orrjáratban és a vomeronazális szervben lévő kemoreceptorokhoz juttatjuk, tabletták vagy injekciók alkalmazása nélkül, azaz nem invazív módon. A gyógyszer a találmány szerinti ligandumoknak az orr, előnyösen a VNO érzékelő hámsejtjein lévő specifikus receptorokhoz való kötődésén keresztül fejt ki hatását. A gyógyszer tehát az idegrendszeren, és nem a keringési rendszeren keresztül hat - ezáltal az agyfunkció befolyásolható a vér-agy gát közbejötte nélkül. Ez a módszer közvetlen eszközt jelent a hypothalamus befolyásolására az idegrendszeren keresztül, mivel csak egyetlen szinaptikus csatlakozás van a feromon receptorok és a hypothalamus között. Mivel az érzőidegek az agy specifikus helyére irányulnak, ezzel az eljárással nagyon specifikus gyógyszerhatás érhető el, ezáltal jelentősen csökken a nemkívánatos mellékhatások lehetősége.

A VNO-val történő érintkezés jelentős, mivel a VNO a kemoreceptor/feromon funkcióval van kapcsolatban. A VNO egy pár vak, csőalakú kiöblösödésből áll, amelyek az orrsövény alulsó szélén találhatók. A VNO érzékelő hámot tartalmaz, amelynek axonjai közvetlen idegsejt-kapcsolódással rendelkeznek a nucleus amygdalae-hoz és onnan a hypothalamushoz. A VNO megléte jól dokumentált a legtöbb szárazföldi gerincesben, beleértve a humán magzatot is; azonban feltételezik, hogy felnőtt egyedekben ez általában fejletlen (lásd Johnson és munkatársai fent idézett munkáját).

A találmány szerinti hatóanyagokat, vagy azok szulfát-, cipionát-, benzoát-, propionát-, halogenid- vagy glükuronát-származékait közvetlenül is adagolhatjuk, de előnyösen készítmény-

ként adjuk be ezeket. A készítményeket folyékony dózisformákban, például folyadék, szuszpenzió vagy hasonló formájában, előnyösen pontos dózisok egyszeri beadására alkalmas egységdózis formákban állítjuk elő. A folyékony dózisokat orrcseppként vagy aeroszolként adagolhatjuk. A hatóanyagot krém vagy kenőcs készítménnyé is formálhatjuk, amelyet helyileg az orrüregbe adagolunk. Alternatívaként a fenti hatóanyagokat szabályozott hatóanyagfelszabadulású készítmények formájában is adagolhatjuk úgy, hogy mikrokapszulákba vagy kapszulákba zárjuk, szintetikus polimerek, például szilikon, és természetes polimerek, például zselatin és cellulóz alkalmazásával. A hatóanyagfelszabadulás sebességét a diffúzió sebességének szabályozására alkalmazott polimerrendszer megfelelő megválasztásával szabályozhatjuk [Langer R. S. és Peppas N.A., *Biomaterials* 2, 201 (1981)]. A természetes polimerek, például a zselatin és cellulóz lassan oldódnak, percek-órák alatt, míg a szilikon érintetlen marad hónapokig. A készítmények szokásos gyógyászati hordozóanyagot vagy segédanyagot is tartalmazhatnak, egy vagy több (I) általános képletű 16-androsztén-vegyület, mint hatóanyag mellett, ezenkívül a készítmény adott esetben egy vagy több ösztren-szteroidot is tartalmazhat. Ezenkívül a készítmények egyéb gyógyászati szereket, gyógyhatású szereket, hordozóanyagokat, adjuvánsokat, stb. is tartalmazhatnak.

A feltételezett humán feromon általi kommunikáció legvalószínűbb módja a másik egyed bőrén jelenlévő, természetben előforduló feromon belélegzése. Számos 16-androsztén-szteroid, többek között az 5α -androszt-16-én- 3α -ol és 5α -androszt-16-én-

-3-on, 4,16-androsztadién-3-on, 5 α -androsztadién-3 β -ol és valószínűleg az 5 α -androsztadién-3 α -ol is emberben természetes körülmények között előfordulnak, és a bőrön is jelen lehetnek. Becslések szerint a 16-androsztén-szteroidok természetes maximális koncentrációja az emberi bőrön 2-7 ng/cm². Szoros kapcsolat során becslések szerint az ember nem több, mint 700 ng természetben előforduló szteroid hatásának van kitéve. Mivel ezek a vegyületek viszonylag nem illékonyak, becslések szerint még szoros érintkezés esetén is a humán egyed legfeljebb 0,7 pg természetben előforduló szteroidot fog inhalálni a másik ember bőréről. A belélegzett mennyiségből csak körülbelül 1% éri el a vomeronazális szerv receptorait. Így a természetes feromonokból maximálisan 0,007 pg az a mennyiség, amelynek az ember természetes körülmények között ki van téve.

A kémiai jelzőanyag dózisa természetesen a kezelendő alanytól, a kezelendő rendellenesség súlyosságától, az adagolás módjától, az adagolás gyakoriságától, és a kezelést végző orvos megítélésétől függően változik. Azonban legalább 10 pg egyszeri dózist kell közvetlenül a vomeronazális szerv üregébe juttatni ahhoz, hogy hatásos átmeneti vegetatív választ érzünk el. Az orrüregbe történő adagolás esetén a dózis körülbelül 100 pg - 100 μ g, előnyösen körülbelül 1 ng - 10 μ g, még előnyösebben körülbelül 10 ng - 1 μ g. Az adagolás gyakorisága általában 1 óra és 1 hónap között lehet, előnyösen naponta 8 alkalom - minden második nap 1 alkalom, még előnyösebben 1 - 3 alkalom naponta. Az egy vagy több hatóanyagot és adott esetben gyógyászati adjuvánsokat valamely hordozóanyagban, például vízben, sóoldatban, vizes dextrózban, glicerinen, etanolban vagy ha-

sonlóban tartalmazó kenőcsöket egy alapanyag, például vazelin, disznózsír vagy lanolin alkalmazásával állíthatjuk elő.

A cseppfolyós, gyógyászatilag adagolható készítményeket például úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot és adott esetben gyógyászati adjuvánsokat egy hordozóanyagban, például vízben, sóoldatban, vizes dextrózban, glicerinben, etanolban vagy hasonlóan oldunk, és így oldatot vagy szuszpenziót készítünk. Kívánt esetben a beadandó gyógyászati készítmény kis mennyiségben nem toxikus segédanyagokat, például nedvesítő- vagy emulgeálószeret, pH pufferelő szereket vagy hasonlókat, például nátrium-acetátot, szorbitán-monolaurátot, trietanol-amin-nátrium-acetátot, trietanol-amin-oleátot, stb. is tartalmazhatnak. A fenti dózisformák előállítására alkalmazott eljárások szakemberek számára ismertek [lásd például Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 15. kiadás (1975)]. Az adagolandó készítmény vagy formált készítmény minden esetben egy vagy több hatóanyagot tartalmaz olyan mennyiségben, amely hatékonyan enyhíti a kezelendő alany tüneteit.

Aeroszol formájában történő adagolásra a hatóanyagot előnyösen finoman eloszlatott formában alkalmazzuk egy felületaktív szerrel és egy hajtóanyaggal együtt. A hatóanyag koncentrációja ezekben a készítményekben rendszerint 0,001 - 2 tömeg%, előnyösen 0,004 - 0,10 tömeg%.

A felületaktív szereknek természetesen nem szabad toxikusnak lenniük, és előnyösen a hajtóanyagban oldódniuk kell. A fenti szerekre példaként említjük a 6 - 22 szénatomos zsírsavak, például kapronsav, oktánsav, laurinsav, palmitinsav, sztearinsav, linolénsav, olesztearinsav vagy olajsav alifás, többértékű alko-

holokkal vagy azok ciklikus anhidridjeivel, például etilén-glikollal, glicerinnel, eritrittel, arabittal, mannittal, szorbittal és szorbitból származó hexit-anhidridekkel (a szorbitán észtereket Spans márkaneven árusítják) alkotott észtereit vagy részleges észtereit, valamint a fenti észterek polioxi-etilén- és polioxi-propilén-származékait. Vegyes észterek, például vegyes vagy természetes gliceridek alkalmazhatók. Előnyös felületaktív szerek az oleátok vagy a szorbitán, például az Arlacel C® (szorbitán-szeszkvioleát), Span 80® (szorbitán-monooleát) és Span 85® (szorbitán-trioleát). A felületaktív szer a készítmény 0,1 - 20 tömeg%-át, előnyösen 0,25 - 5 tömeg%-át teheti ki.

A készítmény fennmaradó része rendszerint a hajtóanyag. A cseppfolyósított hajtóanyagok rendszerint gázok környezeti körülmények között, és nyomás alatt vannak cseppfolyósítva. Megfelelő cseppfolyósított hajtóanyagok például a rövid szénláncú alkánok, amelyek legfeljebb 5 szénatomot tartalmaznak, például a bután és propán; a fluorozott vagy fluor-klórozott alkánok, például a Freon®. A fentiek elegyei szintén alkalmazhatók.

Az aeroszolt úgy állítjuk elő, hogy egy megfelelő szeleppel felszerelt tartályba betöltjük a megfelelő hajtóanyagot, amely a finom eloszlású hatóanyagot és felületaktív szert tartalmazza. A komponenseket így nyomás alatt tartjuk, amíg a szelep működtetésével ki nem engedjük.

Az adagolás történhet ezenkívül egy illékony, cseppfolyós készítmény helyi adagolásával a kezelendő alany bőrére, előnyösen arcbőrére. A készítmény rendszerint egy alkoholt, például etanolt vagy izopropanolt tartalmaz. Egy kellemes illatanyagot is tartalmazhat a készítmény.

F) Az indulatok, kedélyállapotok és jellemvonások kiértékelése

Az indulatokkal, kedélyállapotokkal vagy jellemvonásokkal kapcsolatos érzelmi állapotokat rendszerint kérdőívek segítségével értékeljük ki. Így például a kérdőívek számos melléknevet tartalmazhatnak, amelyek az érzelmi állapotra utalnak. A vizsgálandó alany értékeli ki saját érzelmi állapotát a megadott melléknevek segítségével, és az érzelem intenzitását egy numerikus skála segítségével pontozza. A vonatkozó melléknevek csoportosítása, és minden egyes melléknév vizsgált alany általi kiértékelésének statisztikai analízise szolgáltat alapot a különböző érzelmi állapotok meghatározására.

Az érzelmi állapotokat ezenkívül a vegetatív változások mérésével is értékelni lehet, például a poligráfos kiértékelésekben alkalmazottakkal (galvanikus bőrválasz, pulzus sebesség és hasonló) [Cabanac M.: *Annual Review of Physiology* 37, 415 (1975); Hardy J. D.: *Body Temperature Regulation*, 59. fejezet, 1417. oldal, *Medical Physiology II Ed.*: VB Mountcastle (1980); Wolfram Bouscein. *Electrodermal Activity* (Plenum Press 1992)]. Ezenkívül a nem-verbális árulkodó jelek, például az arckifejezés és testhelyzet értékelhető.

G) Találmány szerinti készítmények alkalmazása a pszichiátriai rendellenességek bizonyos típusainak kezelésére

A helyi és/vagy intranazális adagolásra alkalmas találmány szerinti készítmények, amelyek egy vagy több találmány szerinti szteroid hatóanyagot tartalmaznak, a gyógyászatban hatásosan alkalmazhatók a pszichiátriai rendellenességek bizonyos típusai-

nak, különösen a neurózisok bizonyos típusainak a kezelésére. Egy előnyös kiviteli alak szerint - és a szisztémás hatás kiváltására tervezett egyéb gyógyszerkészítményektől eltérően - a találmány szerinti készítményeket úgy formáljuk, hogy minimalizáljuk a nyálkahártyán keresztüli vagy transzdermális abszorpció valószínűségét, mivel ezek az anyagok gyógyszerként úgy hatnak, hogy az orrban, különösen a VNO-ban lévő érzékelő receptorokat stimulálják. Mivel a találmány szerinti készítmények a VNO-ban lévő kemoszenzoros receptorok stimulálásának eredményeként hatnak, és nem a szisztémás keringés eredményeként, a hatóanyag felszívódása és ezt követő bekerülése a szisztémás keringésbe nem lenne hatékony, hanem valószínűleg növelné a mellékhatások valószínűségét. A találmány szerinti készítmények akkor hatásosak, hogyha az egy vagy több ösztrent vagy 16-androsztént tartalmazó készítményt a kezelendő alany vomeronazális szervéhez juttatjuk el.

A kezelhető neurózisok lehetnek hevenyek és/vagy átmenetiek, vagy állandóan fennállhatnak vagy kiújulhatnak. Ezek általában abnormális tünetekkel járnak, amelyek közé tartoznak a hangulatváltozások (szorongás, pánik, depresszió) vagy a gondolkodás kismértékű abnormalitásai (kényszerképzetek, alaptalan félelmek) vagy a viselkedés kismértékű abnormalitásai (ritusok vagy kényszerek, pszeudoneurológiai vagy hisztérikus átalakulás tünetei). Az ilyen rendellenességek esetén ezek a készítmények rövid időtartamokra jótékony hatást fejthetnek ki, különösen a kísérő szorongás vagy depresszió, vagy hasonló módosításával.

Egyéb jellembeli rendellenességek is kezelhetők a találmány szerinti kompozíciók vagy készítmények intranazális adagolásával. A fenti állapotok közé tartoznak például a jellegzetes személyiségjegyek, például a paranoid, visszahúzó, pszichopata, hipohonder és hasonló viselkedés, vagy a viselkedési minták, például az alkohol vagy egyéb szertől való függőség, szociális deviancia vagy perverz viselkedés vagy hasonló, amelyek a társadalmi elvárásokkal ellentétesek.

Bizonyos fizikai vagy fiziológiai állapotok, mind a normálisak (például menstruáció), mind a betegséggel vagy sérüléssel kapcsolatosak (például krónikus betegség) tartalmazhatnak egy pszichológiai komponenst, amely pszichiátriai rendellenességben, neurotikus rendellenességben, vagy szorongásos vagy depressziós idegállapotban vagy hangulatban nyilvánulhat meg. Ezek az állapotok szintén kezelhetők az egy vagy több androsztént vagy ösztrent tartalmazó találmány szerinti készítmények adagolásával a kezelendő alany vomeronazális szervébe.

i) Szorongás

A szorongás egy kellemetlen érzelmi állapot, amelyre jellemző a nyugtalanság, fenyegető veszély, rossz előérzet vagy feszültség érzése. Az intranazális adagolásra alkalmas készítmények, amelyek egy vagy több találmány szerinti ösztren-szteroidot tartalmaznak, gyógyszerként hatékonyan alkalmazhatók a szorongás csökkentésére. Ennek a rendellenességnek számos megnyilvánulása van, az enyhe nyugtalanságtól a beszámíthatatlansági szindrómákig. A szorongás nemcsak sok pszichiátriai rendellenesség általános szimptomája, hanem sok normális fiziológiai és szociális körülmény komponense is. Ezenkívül a szo-

rongás tünetei rendszerint depresszióval, és különösen neurotikus depresszióval és számos személyiségzavarral párosulnak. A szorongásos rendellenességek megkülönböztethetők, és ide tartoznak a pánik-rendellenességek, a fóbiák és a generalizált szorongásos rendellenességek, a traumás stressz utáni rendellenességek, és a kényszerképzetes-kényszeres rendellenességek.

ii) Szorongás kezelésére alkalmazott gyógyszerek

A szorongás fő kezelési módszere a gyógyszeres kezelés, amelyet gyakran magatartás-terápiával összekötve alkalmaznak. A szorongás kezelésére leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek a benzodiazepinek. A benzodiazepinek hipnotikus, szedatív, szorongásoldó, görcsoldó és izomrelaxáns hatással rendelkeznek. Ennek következtében ezeket különféle indikációk esetén, és a szorongásos rendellenességektől eltérő különféle állapotok kezelésére is alkalmazzák (például álmatlanság, alkoholmegvonásos állapot, izomgörcs, epilepszia, altatás és nyugtatás endoszkópos eljárások esetén). Ezek a gyógyszerek viszonylag biztonságosak, és a korábban alkalmazott barbiturátokkal összehasonlítva bizonyos előnyeik vannak. Hatásuk gyorsan fellép, és eufóriás érzést okoz. Azonban annak ellenére, hogy biztonságosan alkalmazhatók, a benzodiazepinek számos olyan tulajdonsággal is rendelkeznek, amelyek korlátozzák alkalmazásukat, ezek közé tartozik a nyugtató hatás, az ataxia, a memóriazavar, a csökkent mozgáskoordináció, és a veszélyes addiktív hatások, különösen ha alkohollal együtt alkalmazzák. Mind az orvosok, mind a betegek egyre inkább tudatában vannak ennek a potenciális addikciónak; és ezért nyilvánvaló kíváncsi vagy irányvonal az, hogy az ilyen szerek hosszútávú alkalmazását elkerüljék.

Újabban nem-benzodiazepin típusú szorongásoldó szerek egy új csoportját, az azaspirodekándionok alkalmazását is engedélyezték, amelyek még szelektívebb szorongásoldó tulajdonságokkal rendelkeznek. A fenti csoportba tartozó vegyületek elsőként forgalomba hozott tagja a buspiron. Ez a vegyület a generalizált szorongás kezelésére ugyanolyan hatásos, mint a benzodiazepinek. A benzodiazepinekkel összehasonlítva a buspiron kevésbé szedatív, kisebb mértékben potenciózza az etanol hatását, és addiktív potenciálja is kisebb. Azonban a normál klinikai gyakorlatban nem volt könnyű a benzodiazepineket buspironnal helyettesíteni a korábban benzodiazepinnel kezelt betegek esetén, mivel a buspiron nem okoz eufória-érzetet, és a betegek nem olyan elégedettek, mint ha benzodiazepint kapnak. Ezenkívül, mivel a buspiron hatása lassabban (1-3 hét) lép fel, ez korlátozza hatékonyságát az akut szorongás kezelésében. A szisztémásan adagolt buspiron, mint szorongásoldó, nagy affinitással rendelkezik a CNS szerotonin 5-HT receptorhoz, a feltételezések szerint ez a szorongásoldó hatás módja.

Az új szorongásoldók másik csoportját a szisztémásan adagolt benzofurán-származékok képezik. Ezek az anyagok nagy affinitást mutatnak a CNS dopamin D2 receptorhoz.

iii) Kedélyállapot rendellenességek

A találmány szerinti készítmények a kedélyállapot rendellenességek bizonyos tüneteinek kezelésére is alkalmazhatók. A kedélyállapot rendellenességeire, például a súlyos depresszióra és mániára a hangulatváltozások jellemzők elsődleges klinikai megnyilvánulásként. A szélsőséges hangulatok mindegyike kapcsolatos lehet a pszichózissal, amelyre jellemző a rendszertelen

téveszmés gondolkozás és észlelés, gyakran az uralkodó hangulattal összhangban. Fordítottan, a pszichotikus rendellenességek a hangulat másodlagos változásaival is kapcsolatban lehetnek. Hasonlóképpen a normális bánat, szomorúság és csalódottság, és a rossz közérzet vagy erkölcstelen viselkedés gyakran betegséggel vagy a normális, ciklusos diszfunkciókkal, például a menstruációt megelőző stresszel kapcsolatos, ezek is mérsékelhetők a találmány szerinti készítmények intranazális adagolásával.

iv) A találmány szerinti készítmények hatásmódja

A találmány szerinti készítmények hatásmódja teljesen eltérő az eddig alkalmazott kezelési módoktól. A találmány értelmében hatásos szteroidok és szteroidszerű vegyületek helyi adagolás számára közvetlenül hozzáférhető a VNO-ban lévő receptorokhoz kötődnek és/vagy azokat stimulálják. A CNS-receptorokhoz való közvetlen hozzáférés nem szükséges. A fenti receptorok stimulálása azután egy jelet produkál, amely idegi úton átadódik és neurofizikai választ indukál, valószínűleg a kezelt alany agyának hypothalamikus régiójában. Ez a válasz meghatározott változásként manifesztálódik számos vegetatív funkcióban, beleértve például a pulzusszámot, a légzési frekvenciát, az EEG jeleket, a kiváltott potenciált, a bőrhőmérsékletet, a galvanikus bőrválaszt és a pupillaátmérőt. A válasz a negatív indulatok és negatív kedélyállapotok mérhető mérséklődésében is megnyilvánul.

Noha az összefüggés a hypothalamikus funkció módosítása és a pszichiátriai rendellenességek között még teljesen felderítet, világos, hogy a találmány szerinti készítmények hatásosan

mérsékelik az ön-kiértékelt negativitásokat - a negatív kedélyállapot jellemzőit, és a negatív jellemvonásokat. Ezekkel a változásokkal a hypothalamus által kiváltott vegetatív változások is járnak, amelyek összhangban vannak a paraszimpatikus tónus növekedésével (vagy a szimpatikus tónus csökkenésével).

A találmány szerinti hatóanyagok feromonra hasonlítanak specificitásukat tekintve, és a vegyületek faj-specificitást mutatnak a stimulálásban, ezért a hatékonyságot nem lehet állatkísérleti modellekben bizonyítani.

III. Példák

A találmányt közelebbről - a korlátozás szándéka nélkül - az alábbi példákkal ismertetjük.

1. példa

Androszta-4,16-dién-dién-3-on (4) előállítása

A szintézist az 1. ábrán mutatjuk be. Számos eljárás ismert a tesztoszteron androszta-4,16-dién-3-onná történő átalakítására [Brooksbank és munkatársai, Biochem. J., AZ: 36 (1950)]. Alternatív megoldásként a tesztoszteron metil-karbonátjának termolízisével (460 °C-on) androszta-4,16-dién-3-ont kapunk 90%-os hozammal. A 17 β -(metoxi-karbonil-oxi)-androsz-4-én-3-ont (IV) tesztoszteronból (III, Fluka) állítottuk elő metil-klór-formiát/piridin elegyben (a) 76%-os hozammal (metanolból végzett átkristályosítás után).

Olvadáspont: 140-141 °C;

$[\alpha]_D = + 95,4^\circ$ (c = 1,10);

IR-spektrum (CDCl₃): 1740s, 1665s, 1450s, 1280s;

¹H-NMR-spektrum (360 MHz): 0,87 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 3,77 (s, 3H);, 4,53 (széles, t, J = 8, 1H); 5,75 (s, 1H).

A metil-karbonát (IV) toluollal készült oldatát pirolizáljuk (b) az (I)-re leírt módon. A nyersterméket acetontól, szobahőmérsékleten átkristályosítva tiszta ketont (4) kapunk, 90% hozammal.

Olvadáspont: 127-129,5 °C;

$[\alpha]_D = + 118,9^\circ$ ($c = 1,32$);

([3]: olvadáspont: 131,5-133,5 °C (hexán); $[\alpha]_D^{16} = + 123 \pm 3,5^\circ$ ($c = 1,03$));

IR-spektrum (CDCl_3): 3050w, 1660s, 1615m;

^1H -NMR-spektrum (360 MHz): 0,82 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 5,70 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,84 (m, 1H).

2. példa

Androszta-4,16-dién-3 α -ol (5) és -3 β -ol (6) előállítása

A fenti vegyületek szintézisét az 1. ábrán mutatjuk be. Az androszta-4,16-dién-3-ont (4) -55 °C-on lítium-trisz(1,2-dimetil-propil)-hidrido-boráttal redukáljuk tetrahydrofuránban (c) a (2) előállítására ismertetett módon (1. ábra). Szilikagélen metilén-klorid/etil-acetát 9:1 arányú eleggyel végzett kromatográfiás tisztítással tiszta axiális alkoholt (5) kapunk 48% hozammal, és tiszta ekvatoriális alkoholt (6) 48% hozammal. Az analitikai mintákat átkristályosítással tovább tisztítottuk, az (5) vegyületet petroléterből (forráspontja 50-70 °C) -30 °C-on; a (6) vegyületet ciklohexánból, szobahőmérsékleten kristályosítottuk át.

(5) vegyület fizikai állandói:

Olvadáspont: 77-79 °C;

$[\alpha]_D = + 120,6^\circ$ ($c = 1,26$);

IR-spektrum (CDCl_3): 3620m, 3440m széles, 1660m, 1595w;

^1H -NMR-spektrum (360 MHz): 0,79 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 4,07 (m, $w_{1/2} \approx 10$, 1H); 5,48 (d x d, $J = 5$ és 2, 1H); 5,71 (m, 1H), 5,85 (m, 1H).

(6) vegyület fizikai állandói:

Olvadáspont: 116-1190 °C;

$[\alpha]_D = + 53,9^\circ$ ($c = 1,28$);

([47]: olvadáspont: 116-1180 °C; $[\alpha]_D = +59,3^\circ$ ($c = 0,4$));

IR-spektrum (CDCl_3): 3610m, 3420m széles, 3050m, 1660m, 1595w;

^1H -NMR-spektrum (360 MHz): 0,78 (s, 3H); 1,08 (s, 3H); 4,15 m, $w_{1/2} \approx 20$, 1H); 5,30 (m, $w_{1/2} \approx 5$, 1H); 5,71 (m, 1H); 5,85 (m, 1H).

3. példa

Androszta-5,16-dién-3 α -ol (7) előállítása

A szintézist a 2. ábrán mutatjuk be. 545 mg (2,0 mmol) alkohol (8) 100 ml acetonnal készült oldatához 0 °C-on, nitrogén alatt, gyorsan 1,5 ml (körülbelül 4 mmol) Jones-reagenst adunk. 5 perc elteltével az elegyet 1200 ml híg foszfát pufferbe (pH 7,2) öntjük, és dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumokat telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és bepároljuk. 567 mg androszta-5,16-dién-3-ont kapunk olaj formájában fő termékként. A nyersterméket 7 ml tetrahidrofuránban oldjuk, és lítium-trisz(1,2-dimetil-propil)-hidrido-boráttal redukáljuk (c) -55 °C-on a (2) előállítására ismertetett módon. 530 mg nyersterméket kapunk, amelyet 100 g szilikagélen 4/1 arányú metilén-klorid/etil-acetát eleggyel kromatografálunk. 280 mg (51%) tiszta α -alkohol (7) eluálódik először, majd 13 mg kiindulási alkohol (8). A (7) vegyületből

vett kis mintát aceton/víz elegyből, szobahőmérsékleten átkristályosítjuk.

Olvadáspont: 1380 °C;

$[\alpha]_D = -77,5^\circ$ ($c = 1,2$);

IR-spektrum (CDCl_3): 3580m, 3430m, 1665w, 1590w;

^1H -NMR-spektrum (360 MHz): 0,80 (s, 3H); 1,06 (s, 3H); 4,02 (m, $w_{1/2} \approx 8$, 1H); 5,44 (m, 1H); 5,72 (m, 1H); 5,86 (m, 1H).

4. példa

Androszta-5,16-dién-3 β -ol (8) előállítása

A cím szerinti vegyületet 73% hozammal állítjuk elő ismert eljárással [Marx A.F. és munkatársai, DE-OS 2 631 915; Chem. Abst. 87, 23614p (1977)] kereskedelmi forgalomban lévő 3 β -hidroxi-androszt-5-én-17-onból (VII, Fluka).

Olvadáspont: 137 °C;

$[\alpha]_D = -71,9^\circ$ ($c = 1,5$);

([48]: olvadáspont: 140-141 °C, $[\alpha]_D = 68^\circ$));

IR-spektrum (CDCl_3): 3600m, 3420m széles, 1670w, 1590w;

^1H -NMR-spektrum (360 MHz): 0,80 (s, 3H); 1,05 (s, 3H); 3,53 m, $w_{1/2} \approx 22$, 1H); 5,38 (m, 1H); 5,72 (m, 1H); 5,86 (m, 1H).

A szintézist a 4. ábrán mutatjuk be.

5. példa

Alternatív eljárás androszta-4,16-dién-3-on (25) előállítására

Az eljárást a 3. ábrán szemléltetjük.

Dehidroepiandroszteron-p-toluolszulfonil-hidrazon (23)**előállítása**

14,4 g (50,0 mmol) dehidroepiandroszteront (VIII) és 12,75 g (68,5 mmol) p-toluolszulfonil-hidrazidot 300 ml vízmentes metanolban 20 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forralunk. Az elegyet kúpos lombikba visszük át, és hagyjuk lehűlni. A kristályos terméket leszívjuk, és 50 ml metanollal mossuk. A termékből további hozadékokat kapunk oly módon, hogy a szűrletet lépcsőzetesen 75 ml-re, majd 20 ml-re bepároljuk, minden egyes alkalommal kristályosodni hagyjuk. Az összhozam 21,6 g (95%).

Androszta-5,16-dién-3 β -ol (24) előállítása

22,8 g (50,0 mmol) dehidroepiandroszteron-p-toluolszulfonil-hidrazont (23) 1,0 l vízmentes tetrahydrofuránban száraz-jég/izopropanol fürdőn lehűtünk. Az elegyet keverjük, és közben hozzáadunk 125 ml 1,6 mol/l koncentrációjú (200 mmol), hexánal készült n-butil-lítium-oldatot. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 24 órán keresztül keverjük. Ezután jeges hűtés közben hozzáadunk 50 ml vizet. Az elegyet 500 ml telített ammónium-klorid-oldatba öntjük, és kétszer extraháljuk dietil-éterrel. A szerves fázisokat 500 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, és 500 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott nyersteget 190 g szilikagél 60-on (230-400 mesh) gyorskromatográfiásan tisztítjuk, az elulálást 20/80 $\rightarrow$ 50/50 arányú etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. Kristályos anyagot kapunk, amelyet 45 ml metanol és 8 ml 3%-os hidrogén-peroxid elegyből átkristályosítunk, és 30 ml me-

tanol és 8 ml víz elegyével mosunk. 6,75 g (50%) tiszta terméket kapunk.

Androszta-4,16-dién-3-on (25) előállítása

10 g androszta-5,16-dién-3 β -ol (24) 475 ml toluollal és 75 ml ciklohexanonnal készült oldatát desztillálással vízmentesítjük (körülbelül 50 ml desztillátumot szedünk), hozzáadunk 5 g $\text{Al}(\text{OPr}^i)_3$ -at 50 ml toluolban, és az elegyet 1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyhez ezután vizet adunk, az illékony komponenseket vízgőz-desztillálással eltávolítjuk, és a maradékot kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, majd bepároljuk, és a maradékot kloroform/hexán elegyből kristályosítjuk. 7,53 g androszta-4,16-dién-3-ont (25) kapunk. További 0,97 g (összesen 8,5 g, 86%) terméket kapunk az anyalúg semleges alumínium-oxidon végzett kromatografálásával.

6. példa

Androszta-3,5,16-trién-3-il-metil-éter (12) előállítása

1,00 g (3,70 mmol) androszta-4,16-dién-3-on 5,0 ml (41 mmol) 2,2-dimetoxi-propánnal és 5 ml dimetil-formamiddal készült parciális oldatához 0,2 ml metanolt és 26,4 mg (0,139 mmol) p-toluolszulfonsav-monohidrátot adunk. A reakcióelegyet 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük, és hozzáadunk 152,5 mg nátrium-hidrogén-karbonátot. A szuszpenziót 50 ml jeges víz és 50 ml etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist 2 x 50 ml vízzel, majd 50 ml sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban koncentrálnak. A maradékként kapott olajat 50 ml forró hexánban felvesszük, és 12 mm x 30 mm-es szilikagél 60

oszlopon átszűrjük, 150 ml forró hexánt alkalmazva. Az egyesített szűrleteket vákuumban koncentrálnak, és aceton/metanol elegyből átkristályosítjuk. 468,0 mg (1,645 mmol, 44%) fehér, kristályos anyagot kapunk, olvadáspontja 83-92 °C.

7. példa

17-Metilén-androszt-4-én-olok szintézise

119,0 mg (0,4184 mmol) 20-homo-androszta-4,17-dién-3-on 5 ml metanollal készült oldatához 6,0 mg (0,16 mmol) nátrium-bór-hidridet és 77 µl vizet adunk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül keverjük, majd újabb 32,0 mg (0,846 mmol) nátrium-bór-hidridet adunk hozzá, és az elegyet egy éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyet vákuumban koncentrálnak, és a maradékot szilikagélen, preparatív TLC-vel tisztítjuk, az eluálást 5% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. 59,8 mg polárosabb, és 1,7 mg kevésbé poláros terméket kapunk.

8. példa

17-Metilén-6-oxo-androszta-4-én-3-on előállítása

399,4 mg (1,394 mmol) 20-homo-androszta-5,17-dién-3-ol 50 ml acetonnal készült, lehűtött oldatához 2,0 ml (5,3 mmol) 2,67 mol/l koncentrációjú Jones-reagenst adunk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül keverjük, majd 1,0 ml (13 mmol) izopropanol adunk hozzá, és 100 ml vízbe öntjük. Az elegyet 3 x 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves extraktumokat 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 50 ml sóoldattal mossuk. A szerves fázist ezután vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban koncentrálnak. A maradékot 95%-os etanolból átkristályosítva 177,8 mg (0,5958 mmol, 43%) majdnem fehér port kapunk, olvadáspontja 113-

-115 °C.

9. példa

6 β -Hidroxi-androszta-4,16-dién-3-on előállítása

200,5 mg (0,7049 mmol) androszta 3,5,16-trién-3-il-metil-éter (12) 5 ml 1,2-dimetoxi-etánnal és 1 ml vízzel készült oldathoz keverés közben 5 ml 1,2-dimetoxi-etánban szuszpendálva 90 perc alatt 173,2 mg (0,776 mmol) 77,4%-os m-klór-perbenzoesavat (MCPBA), 1 ml vizet és 0,40 g 5 tömeg%-os nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 18 órán keresztül keverjük, majd 10 ml 1,2-dimetoxi-etánban szuszpendálva újabb 247,0 mg (1,11 mmol) MCPBA-t, 2 ml vizet és 0,8 g 5 tömeg%-os nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá cseppenként, keverés közben, 1,5 óra alatt. A reakcióelegyet 0,5 órán keresztül keverjük, majd 25 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük. A vizes elegyet 3 x 25 ml dietil-éterrel extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat 50 g 5 tömeg%-os nátrium-tioszulfát-oldattal és 3 x 50 ml sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, celiten átszűtjük, és vákuumban koncentrálnak. A kapott kristályos maradékot szilikagélen, preparatív TLC-vel tisztítjuk (35% etil-acetát/hexán), majd vizes etanolból kétszer átkristályosítjuk. 102,3 mg (0,3571 mmol, 51%) csillogó, fehér, lemezes kristályokat kapunk, olvadáspontjuk 165-166 °C.

10. példa

Humán VNO és szaglóhám androsztán általi stimulálásának elektrofiziológiája

Nem-invazív módszert alkalmaztunk a humán vomeronazális szervből (VNO) és szaglóhámából (OE) származó helyi elektro-

mos potenciálok regisztrálására. Lokális gázos stimulálást alkalmaztunk mindkét nazális struktúrára különböző esetekben, egy többcsatornás gyógyszeradagoló rendszerrel összekapcsolt, speciálisan tervezett katéter/elektródok alkalmazásával. Ezt az elektródot és adagoló rendszert Monti és Grosser ismertette [J. Steroid Biochem. and Molec. Biol. 39, 573 (1991)]. Összefüggést találtunk a VNO és OE lokális válasza és a ligandum-stimulus koncentrációja között.

A vizsgálatot 10 klinikailag normális (szűrt) önkéntessel (2 férfi és 8 nő, koruk 18 és 85 év közötti) végeztük. A vizsgálatok általános vagy lokális érzéstelenítés nélkül folytak le.

A katéter/elektródok szolgáltatták a helyi stimulust, és ugyanakkor regisztrálták a választ. A VNO regisztrálás esetében a vizsgált alany jobb orrüregét tártuk fel egy nazoszkóp (orr-vizsgálótükör) segítségével, és a vomeronazális nyílást az ekecsont elülső szélének bemetszéséhez és az orralaphoz közel lokalizáltuk. A katéter/elektródot finoman bevezettük a VNO nyíláson keresztül, és az elektród csúcsát a nyílástól 1-3 mm-re a szerv belsejébe helyeztük. Ezután a nazoszkópot eltávolítottuk. Az OE esetében a regisztrálást hasonlóképpen végeztük azzal az eltéréssel, hogy a katéter/elektródot óvatosan mélyre helyeztük a középső orrjárat laterális részébe, hogy az orr-nyálkahártyát elérje.

A katéter/elektródon keresztül lokális gáz-stimulálást végeztünk. A stimuláló rendszer csatornáján keresztül folyamatosan, állandó áramban vezettünk át a szobahőmérsékletű, tiszta, szagmentes, nedves levegőt. A stimuláló ligandum anyagot propilén-glikollal hígítottuk, összekevertük a nedves levegővel,

és 1-2 másodpercen keresztül befűvattuk a katéter/elektródon keresztül. Becslések szerint ezzel az adagolással körülbelül 25 pg szteroid-ligandumot juttattunk az orrüregbe.

A fenti vizsgálat eredményeit a 4A, 4B és 4C ábrán közöljük. A választ millivolt·másodpercben ($\text{mV} \times \text{s}$) mértük. Az androszta-4,16-dién-3-on szignifikánsan erősebb VNO választ váltott ki nőkben, mint az egyéb vizsgált vegyületek (4A ábra). Ezenkívül az androszta-4,16-dién-3-onra adott VNO válasz szexuálisan dimorf volt - közelítőleg kétszer erősebb volt nőkben, mint férfiakban (4B ábra). Ezzel szemben az OE válasz mind férfiakban, mind nőkben kisebb volt, egy erős szag-anyaghoz, például a szegfűszeghez viszonyítva (4C ábra).

11. példa

Receptor-potenciál változásának mérése a VNO érzékelő hámjában különféle szteroidokra adott válaszként

A receptor-potenciál változását hét különböző ligandumra adott válaszként 40 nőben (5A ábra) és 40 férfiban (5B ábra) mértük. Minden egyes vizsgálati alanynak 60 pg-ot adagoltunk az ábrákon feltüntetett hét anyagból. Az anyagokat külön-külön adagoltuk 1 másodpercen keresztül, a 10. példában ismertett módszer alkalmazásával. A VNO érzékelő hám potenciáljának változását az idő függvényében regisztráltuk, és átlagoltuk a 40 vizsgálati alany mindegyikére a potenciál változásának integrálját. Az eredményeket az ábra mutatja. Az 5A és 5B ábrát összehasonlítva látható, hogy mindegyik szteroid szexuálisan dimorf volt aktivitását tekintve, és egyes ligandum anyagok férfiakban, míg mások nőkben mutattak erősebb hatást.

12. példa

A VNO 16-androsztén általi stimulálására adott vegetatív válaszok mérése

A 10. példában ismertetett módszer alkalmazásával 40 nő vizsgálati alanyak adagoltunk androszta-4,16-dién-3-ont, és közben mértük a különféle vegetatív paramétereket. Kontrollként propilénglikolt is adagoltunk. A ligandumokat 1 másodperces impulzusokban adtuk. A vegetatív funkció változását hamarabb, 2 másodpercen belül figyeltük meg, és 45 másodpercig tartott. A 6. ábrán látható, hogy a propilénglikol kontrollal összehasonlítva az androsztán szignifikáns változást indukált a VNO integrált receptor-potenciáljában (6A), a galvanikus bőr-válaszban (6B) és a bőrhőmérsékletben (6C), az elektroencefalogrammal mért kérgi α -hullám aktivitás %-ában (6D), a perifériás artériás pulzusban (6E) és a légzési frekvenciában (6F).

13. példa

A receptor-potenciálban két androsztán-szteroiddal indukált változás összehasonlítása

5 nő vizsgálati alanyak a 10. példában leírtak szerint adagoltunk 60 pg-ot mindkét szteroidból, és a propilénglikol kontrollból. A 7. ábrán látható, hogy az androszta-4,16-dién-3 β -ol nagyobb változást indukált a receptor-potenciálban, mint az androszta-4,16-dién-3-on.

14. példa

VNO androsztán általi stimulálásának pszichofiziológiai hatása

A VNO androsztán általi stimulálásának pszichofiziológiai hatását feromon koordinált adagolásával, és a vizsgálati alany

adagolás előtti és utáni kérdőíves értékelésének segítségével határoztuk meg. A kérdőív melléknevek meghatározott sémáját tartalmazza, amelyet a standard Derogatis Sexual Inventory kiértékelésének részeként alkalmaznak.

Jó egészségi állapotban lévő, 20-45 éves 40 vizsgált nőt véletlenszerűen két csoportra osztottunk, az egyik csoportot placeboval, a másikat 20 pg androszta-4,16-dién-3-onnal kezeltük a 10. példában ismertetett módon. A vizsgálati alanyoknak egy 70 pontból álló kérdőívet adtunk, amellyel érzelmi állapotukat közvetlenül az adagolás előtt, és 30 perccel az adagolás után értékelték mind a placebo, mind a vizsgálati anyag esetén. A kérdőív a 70 melléknevet véletlenszerű eloszlásban tartalmazta, és ezután csoportosítottuk kiértékelés céljából, attól függően, hogy azok a hangulatra, érzésre, vagy a jellemvonásra vonatkoztak. Az alábbi eredményeket kaptuk: a társadalmi szivélyesség, személyes jó közérzet, érdeklődés/izgalom és agresszió érzetében bekövetkező változások az adagolás előtt, és 30 perccel adagolás után nem voltak szignifikánsak a 16-androszténnel kezelt személyben a kontrollal kezelt személyekkel kapott változásokhoz képest. Azonban a negatív indulatok (idegesség, feszültség, szegyen, szorongás, ingerelhetőség, harag, düh) csökkenése (T-teszt: $p < 0,0001$, Anova: $p < 0,04$); a negatív kedélyállapot és jellemvonások (érzékenység, könnyörtelenség, kifo-gásolható viselkedés, bűntudat, gyötrődés, szomorúság, reménytelenség, sértődöttség, értéktelenség érzete, gyötrődés, boldogtalanság, keserűség, féltékenység) csökkenése - (T-teszt: $p < 0,0004$, Anova: $p < 0,06$) és az általános negativitások (az indulatok és jellemvonások kombinációja) csökkenése - (T-teszt: $p < 0,0003$,

Anova: $p < 0,05$) szignifikánsan nagyobb volt a 16-androsztén beadása után, mint a kontroll beadása után.

Általában ezek az eredmények az androszta-4,16-dién-3-on nyugtató és/vagy szorongásoldó és/vagy antidepresszáns hatására utalnak intranazális adagolás esetén.

15. példa

Menstruációt megelőző stressz kezelése nőkben

Premenstruális stressz (PMS) tüneteit mutató nőknek nazális adagolásra alkalmas formában androsztán-szteroidot [előnyösen androszta-4,16-dién-3-ont vagy androszta-4,16-dién-3 α (β)-olt] tartalmazó gyógyászati készítményt adunk. A szteroidot kenőcsként adagoljuk körülbelül 1 μ g/ml koncentrációban, körülbelül 0,1 ml dózistérfogatban. A kenőcsöt az orrlyukak belsejébe adagoljuk háromszor naponta. A PMS kezelésére szolgáló hasonló eljárásban ugyanezen szteroidot tartalmazó aeroszol készítményt alkalmazunk. Az aeroszolt az egyes orrlyukakba naponta háromszor permetezzük be.

16. példa

Elektrofiziológiai vizsgálatok

Az alábbiakban ismertetett elektrofiziológiai vizsgálatokat 60, klinikailag normális humán önkéntesen végeztük, 30 férfin és 30 nőn, életkoruk 20 és 45 év között volt. Nem alkalmaztunk érzéstelenítést, és a női vizsgálati alanyok közül kizártuk a terheseket.

A stimuláló és regisztráló rendszer egy „többfunkciós miniszonda” volt [Monti-Bloch L. és Grosser B.l. „Effect of putative pheromones on the electrical activity of the human vomeronasal organ and olfactory epithelium”, J. Steroid

Biochem. Molec. Biol., 39, 573-582 (1991)]. A regisztráló elektród egy 0,3 mm-es ezüst gömb, amely egy Teflon[®]-nal szigetelt kisméretű (0,1 mm) ezüst huzalhoz csatlakozik. Az elektród felületén először kezeléssel kialakítottunk egy ezüst-klorid átmenetet, majd zselatinnal vontuk be. Ezt egy kis átmérőjű Teflon[®] katéterbe (átmérő 5 mm) helyeztük, úgy, hogy az elektród hegye körülbelül 2 mm-re nyúlt ki. A Teflon[®] katéter 10 cm hosszú, és egy többcsatornás adagoló rendszer terminális kinyúlását képezi, amely rendszer a kemoszenzoros stimulusok fizikailag elkülönülő impulzusait hordozó folyamatos levegőáramot szállítja. A levegőáramot először egy kis kamrába vezetjük, majd a vomeroferint vagy egy szaganyagot hígítóban vagy anélkül tartalmazó oldaton buborékoltatjuk keresztül. A levegőáramot a kamrából egy szolenoiddal gyorsan átirányítjuk egy, a kamrát elkerülő útra. Ezzel hozzuk létre a levegőáramban lévő stimuláló szer nem-folytonos impulzusait. Egy másik, 2 mm átmérőjű külső Teflon[®] csővel vonjuk be a katéter/elektród szerkezetet, és annak központi végét egy 3 ml/s folyamatos szívást biztosító szivattyúval kötjük össze. A külső szívócsőnek ez a koncentrikus elrendeződése lehetővé teszi, hogy a kibocsátott kemoszenzoros stimulusok a „mini mezőnek” nevezett területen lokalizálódjanak (átmérője körülbelül 1 mm), és ezáltal elkerülhető az anyag diffúziója a stimulálni szándékozott helyen kívülre, vagy a légzőrendszerbe. A teljes stimuláló és regisztráló szerkezetet vagy a VNO-ban lévő érzékelő hámon, vagy a szagló- vagy légzőhám felületén helyezkedhet el.

Elektro-vomeronazogram (EVG):

A regisztrálásokat egy csendes szobában végeztük, miközben a vizsgálati alany hanyatt feküdt; a többfunkciós miniszondát először az orrüregben stabilizáltuk a vestibulumba helyezett nazális sebészhorog alkalmazásával. A referencia- és alap-elektrodok ezüst korongok (8 mm) voltak, mindkettő a szemöldökközben helyezkedett el.

A VNO-hoz vagy vomeronazális üreghez vezető bejáratot úgy kerestük meg, hogy először kitágítottuk az orrnyílást és a vestibulumot. Ezután egy halogénlámpás, hatszoros nagyítá-sú binokuláris nagyítót használtunk a Teflon[®] katéter és regisztráló elektród szerkezet végének bevezetésére a VNO nyílásába, ahol azt körülbelül 1 mm mélyen stabilizáltuk a vomeronazális járatban. A regisztráló elektród optimális elhelyezkedését egy teszt-anyagra válaszul adott adekvát depolarizáció jelezte.

A regisztráló elektródból származó elektromos jeleket egy DC erősítőbe tápláltuk be, majd digitalizáltuk, computeren ellenőriztük, és tároltuk. Mértük a jelek csúcstól-csúcsig tartó amplitudóját, és a depolarizációs hullám alatti területet integráltuk, miközben a jeleket folyamatosan ellenőriztük mind a computer képernyőjén, mind egy digitális oszcilloszkópon. A légzési mozgások által produkált jeleket kiküszöböltük azáltal, hogy a vizsgálati alanyt megtanítottuk szájon keresztül lélegezni, velofaringeális zárással.

Kemoszenzoros stimulánsok:

A vizsgálatot cineollal és l-karvonnal; vomeroferin A-val, B-vel, C-vel, E-vel és F-fel végeztük (a vomeroferineket a Pherin Corporation, Menlo Park, California szolgáltatta). A

vomeroferin mintákat 25-800 fmol koncentrációban folyamatos levegőáramban adagoltuk, 300 ms - 1 s időtartamon keresztül. A rövid impulzusokból álló egyes sorozatokat rendszerint 3 - 5 perces intervallum választotta el egymástól. A vizsgált stimulánsokat szállító vezetékek minden komponense Teflon®-ból, üvegből vagy rozsdamentes acélból készült, és alkalmazás előtt gondosan megtisztítottuk és sterilizáltuk ezeket.

Elektro-olfaktogram (EOG):

A mérésekhez ugyanaz a stimuláló és regisztráló többfunkciós miniszondát alkalmaztuk, mint a VNO mérések esetén. A csúcsot lassan vezettük be addig, amíg a regisztráló elektród érintette az orr-nyálkahártyát. A megfelelő elhelyezést a depolarizáció jelezte a szagos vizsgálati anyag impulzusára adott válaszban.

Az agykéregben kiváltott aktivitást a VNO vomeroferinével, és az orr szaganyagokkal végzett stimulálásával indukáltuk 300 ms levegőimpulzusokkal. A regisztrálást standard elektroencefalográf (EEG) elektródokkal végeztük, amelyeket a nemzetközi 10120 rendszer Cz-A1 és Tz-A1 helyzeténél helyeztünk el; az alapelektrodot emlőplasztika során helyeztük el. Az elektrodermális aktivitást (EDA) standard, 8 mm-es ezüst elektródok alkalmazásával regisztráltuk, amelyeket a középső, illetve gyűrűs ujjak tenyér felőli bőréhez csatlakoztattunk, egy vezető gél átmeneten keresztül. A bőrhőmérsékletet (ST) kis-méretű (1,0 mm) termisztor szondával regisztráltuk, amelyet a jobb fülcimpába helyeztünk el. A perifériás arteriális pulzust (PAP) pletizmográffal ellenőriztük, amelyet a mutatóujj végéhez csatlakoztattunk. A légzési frekvenciát (RF) egy, a mellkas alsó

része körül elhelyezett állítható feszülésmérővel mértük. Minden elektromos jelet DC-vel erősítettünk, digitalizáltunk (MP-100, Biopac Systems) és folyamatosan ellenőriztünk computer alkalmazásával.

Statisztikai analízis:

Az EVG-eket, EOG-eket, egyéb paraméterek csúcsok közötti változásait és a frekvenciaváltozásokat mértük, és statisztikusan analizáltuk. Az eredmények szignifikanciáját vagy a páros t-teszttel, vagy variancia analízissel (ANOVA) határoztuk meg.

Vomeroferinek hatása az EVG-re:

A vomeroferinek mindegyike szexuálisan dimorf receptor-potenciált indukált (8A-B ábra). Az EVG regisztrálását 30 férfin és 30 nőn hajtottuk végre (koruk 20 és 45 év között volt). A vomeroferineket hígítottuk, és 1 másodperces impulzusokban vittük fel a VNO-ra b perc intervallumokkal az impulzusok között; ha megkérdeztük, a kísérleti alanyok nem tudták szaglással érzékelni vagy egyébként tudatosan detektálni a vomeroferinek egyikét sem. Ez az eredmény összhangban van a korábban ismertetett eredményekkel [Monti-Bloch L. és Grosser B.l. „Effect of putative pheromones on the electrical activity of the human vomeronasal organ and olfactory epithelium”, J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 39, 573-582 (1991)], ami azt jelzi, hogy sem az orr-stimulusok, sem a VNO-hoz juttatott vomeroferin stimulusok nem váltanak ki érzékelhető szagérzetet az alkalmazott koncentrációkban.

A 8A ábra mutatja a férfi vizsgálati alanyok (20 és 38 év között) átlagos válaszát a hígítóanyagra, és 5 vomeroferin (A, B, C, D és F) ekvimoláris mennyiségeire (100 fmol) és az E-re,

amely az F-nek egy sztereoizomerje. Az egyes anyagokra adott válasz profilja hasonló volt az összes kísérleti alanyban, függetlenül a koruktól, és nem találtunk szignifikáns különbséget sem t-teszttel, sem a variancia analízissel. Így például az A, C és D szignifikáns hatásokat produkált ($M_{15} = 11,4$ mV, $SD = 3,6$ mV; $M_{76} = 6,4$ mV, $SD = 2,5$ mV és $M_{84} = 15,1$ mV, $SD = 4,9$ mV; $p < 0,01$), ami minden egyedi esetben következetesen megmutatkozott. Más vomeroferinek sokkal kisebb mértékben depolarizálták a VNO-receptorokat, de következetes átlagos válasz-amplitudókat adtak minden egyes esetben. A férfi kísérleti alanyokban hatásos vomeroferinek nagyobb válaszokat produkáltak, mint a hígítóanyag ($p < 0,001$). A B, F és a szaganyagok hasonló koncentrációkban szignifikánsan kisebb válaszokat indukáltak a férfiak VNO-jában (8A ábra és 9. ábra).

Hasonló kísérleti elrendezést alkalmaztunk 30 nő kísérleti alany esetén is (koruk 20 - 45 év). A vomeroferinek közül az F (100 fmol) produkálta a legszignifikánsabb különbséget a csoportban (lásd 8B ábra). Az A kis hatást indukált, ami szignifikánsan különbözött az F-étől ($p < 0,01$). A vizsgálati alanyok mindkét populációjában az aktív vomeroferinek nagy standard deviációkkal rendelkező receptor-válaszokat indukáltak (lásd 8. ábra). Ha az A és F hatásának frekvencia-eloszlását tanulmányoztuk férfiakban és nőkben, bimodális eloszlást találtunk. A fenti megfigyelés szignifikanciáját jelenleg tanulmányozzuk.

Vomeroferin E - amely az F sztereoizomerje - nem stimulálja a VNO-t nő kísérleti alanyokban, míg az F igen (8B ábra). Ez bizonyítja a vomeroferinek VNO általi felismerésének specifitását. E tekintetben érdekes megjegyezni, hogy míg az F egy kü-

lönösen hatásos vomeroferin, az E erősebb szaglási hatást indukál, mint az F (8B és 9. ábra).

Vomeroferinek hatása az EOG-re:

A szaglóhámból (OE) származó összegzett receptor-potenciált 20 kísérleti alanyban regisztráltuk: 10 férfiban és 10 nőben. A VNO vomeroferinokkal szembeni érzékenységeivel ellentétben, az OE kevésbé érzékeny ezekre az anyagokra. Ez igaz mind férfiak, mind nők esetén (9A ábra). Az átlagos receptor-potenciál amplitudó 2,3 mV és 0,78 mV között változott. Ebben a vizsgálatban a B volt az egyetlen vomeroferin, amely szignifikáns hatást mutatott az OE-re ($p < 0,02$). Az egyes stimulusokat követően a szagérzetről megkérdezett kísérleti alanyok közül 16 nem számolt be szagérzetről, míg 3 férfi és 1 nő a B-t, mint kellemetlen szagot írta le. Ebből az eredményből kitűnik, hogy a vizsgálat során alkalmazott koncentrációkban a vomeroferinek többsége nem stimulálta hatékonyan a szag-receptorokat, de a vomeronazális receptorokra kifejtett hatásuk világosan kimutatható volt.

Szaganyagok hatása az EVG-re és EOG-re:

A vomeroferinokkal ellentétben az 1-karvon és cineol szaganyagok csak elhanyagolható lokális választ indukáltak a VNO-ban (9B ábra). Ez igaz mind férfiak, mind nők esetén. A várt módon ezek a szaganyagok erősebb választ indukáltak mind férfiakban, mind nőkben ($p < 0,01$), ha lokálisan az OE-re adagoltuk (9A ábra). A hígítóanyag kisebb mértékben depolarizálta a szag-receptorokat, mint a cineol vagy az 1-karvon ($p < 0,01$), és nem indukált szagérzetet.

Vomeroferinek reflex hatásai:

Vizsgálatot végeztünk a VNO vomeroferinek általi stimulálására adott központi idegrendszeri (CNS) reflex-válaszok meghatározására. A vomeroferinek által indukált, szexuálisan dimorf helyi válaszok (8A és B ábra) tükröződtek a férfi és női kísérleti alanyok vegetatív válaszaiban is. Férfi kísérleti alanyokban (8C ábra) a vomeroferin A és C csökkentette a bőrellenállást (elektrodermális aktivitás, EDA) ($p < 0,01$, $n = 30$). Nő kísérleti alanyokban (8B ábra) a vomeroferin F és B nagyobb csökkenést indukált az EDA-ban, mint az A vagy C ($p < 0,01$, $n = 30$).

A vomeroferin A és C szignifikáns növekedést indukált a bőrhőmérsékletben (ST) (8G ábra) 30 férfi kísérleti alanyban ($p < 0,01$); azonban a vomeroferin D szignifikáns hőmérséklet-csökkenést okozott ($p < 0,01$). 30 nő kísérleti alanyban (8H ábra) a vomeroferin B és F szignifikáns növekedést indukált a bőrhőmérsékletben (ST) ($p < 0,01$) a vomeroferin A-hoz és C-hez viszonyítva. A nő kísérleti alanyokban a vomeroferinek által az EDA-ban és ST-ben indukált változások standard deviációja nagyobb volt, mint férfiakban.

A Cz-ből és Tz-ből származó agykérgi aktivitást regisztráltuk férfi és nő kísérleti alanyokban 200 fmol vomeroferint tartalmazó levegőimpulzusok (300 ms - 1 sec) VNO-ra történő adagolása során (8G és H ábra). Férfiakban (8E ábra) az A, C és D szignifikánsan növelte az alfa kérgi aktivitást 270-380 ms latenciával. A D és A erősebb hatást indukált ($p < 0,01$). Az EEG szinkronizációja 1,5 - 2,7 perccel elnyúlt egyetlen hatóanyag-impulzus adagolása után. Nő kísérleti alanyokban (8F ábra) a vomeroferin B vagy F egyetlen 200 fmol impulzusa a VNO-ra

alkalmazva növelte a kérgi alfa aktivitást a szag-receptorokra adott választól függetlenül. Jellegzetes specificitást találtunk a humán VNO és a szaglóhám válaszaiban, amiből arra következtünk, hogy ezek egymástól független funkcionális rendszerek, amelyek a CNS-hez külön-külön csatlakoznak [Brookover C.: The nervus terminalis in adult man, J. Comp. Neurol. 24, 131-135 (1914)]. Arra is van előzetes bizonyíték, hogy az EVG nem kapcsolódik a trigeminális nociceptor végződésekkel, mivel egy helyi érzéstelenítő (2% lidocain) alkalmazása az orrsövény légzőhámjára nem blokkolja, és nem is csökkenti az EVG-t [Monti-Bloch L. and Grosser B.l.: „Effect of putative pheromones on the electrical activity of the human vomeronasal organ and olfactory epithelium”, J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 39, 573-582 (1991)], és a kísérleti alanyok fájdalomérzetéről sem tettek említést a stimulálási eljárás következményeként.

A VNO receptorok nyilvánvalóan érzékenyebbek a vomeroferinekre, mint a vizsgált szaganyagok bármelyikére; az ellenkezője igaz a szag-receptorokra. Míg az OE rendelkezhet receptorhelyekkel bizonyos vomeroferinekre, a VNO válaszána specicitása világosan különbözik.

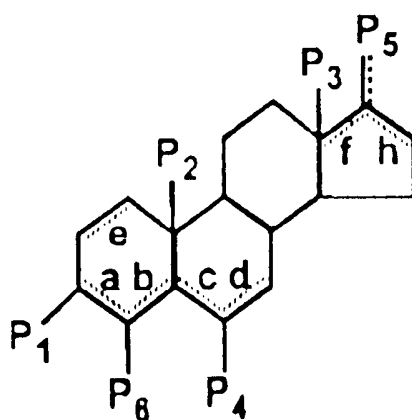
Szexuális különbségeket figyeltünk meg a vomeroferinek két csoportja, az A, C és D, illetve a B és F hatásainak specicitásában. Ez egy lehetséges receptor-függő szexuális dimorfizmusra utal. A kísérleti eredmények a vegetatív idegrendszer komponenseinek aktiválására utalnak felnőtt emberben a VNO vomeroferin általi stimulálásának hatására.

Ezenkívül az eredmények azt sugallják, hogy a VNO stimulálása vomeroferinnekkel az EEG szinkronizációját indukálja (8G

és H ábra). A fenti bizonyítékok azt jelzik, hogy a vomeronazális rendszer különféle kemoszenzoros stimulusokra válaszol, és ezek közül némelyek képesek reflexes vegetatív aktivitást indukálni.

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyászati készítmények, amelyek nazális adagolásra alkalmasak emberben, és gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot és legalább egy (I) általános képletű androsztán-szte-roidot



(I)

- a képletben

- P_1 jelentése oxocsoport, α - vagy β -hidroxil-csoport, α - vagy β -acetoxi-csoport, α - vagy β -propionil-oxi-csoport, α - vagy β -metoxi-csoport, α - vagy β -(rövid szénláncú)acil-oxi-csoport, α - vagy β -(rövid szénláncú)alkil-oxi-csoport, vagy α - vagy β -benzoil-oxi-csoport;
- P_2 jelentése metilcsoport, hidroxil-metil-csoport, acil-oxi-metil-csoport, alkoxi-metil-csoport, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxil-alkil-csoport, acil-oxi-alkil-csoport vagy alkoxi-alkil-csoport;
- P_3 hiányzik, vagy jelentése metilcsoport, hidroxil-metil-

-csoport, acil-oxi-metil-csoport, alkoxi-metil-csoport, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxil-alkil-csoport, acil-oxi-alkil-csoport vagy alkoxi-alkil-csoport;

P₄ jelentése hidrogénatom, oxocsoport, halogénatom, hidroxilcsoport, alkoxicssoport vagy acil-oxi-csoport;

P₅ jelentése egy vagy két hidrogénatom, metilcsoport, metilén-csoport, vagy egy vagy két halogénatom;

P₆ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, és

a, b, c, d, e, f és h az adott esetben jelenlévő kettős kötések alternatív helyeit jelölik -

tartalmazznak.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmények, amelyek olyan (I) általános képletű szteroidot tartalmazznak, amelyben P₃ jelentése metilcsoport vagy egyéb rövid szénláncú alkilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti készítmények, amelyek olyan (I) általános képletű szteroidot tartalmazznak, amelyben b jelentése kettős kötés.

4. A 3. igénypont szerinti készítmények, amelyek olyan (I) általános képletű szteroidot tartalmazznak, amelyben P₁ jelentés oxocsoport.

5. A 4. igénypont szerinti készítmények, amelyek olyan (I) általános képletű szteroidot tartalmazznak, amelyben P₄ jelentése hidrogénatom.

6. Az 5. igénypont szerinti készítmények, amelyek szteroid-ként

androszta-4,16-dién-3-ont,

androszt-4-én-3-ont,

17-metilén-androszt-4-én-3-ont,

18-nor-17-metil-androszta-4,17(13)-dién-3-ont,
19-hidroxi-androszta-4,16-dién-3-ont,
19-hidroxi-androszt-4-én-3-ont,
19-hidroxi-17-metilén-androszt-4-én-3-ont és/vagy
18-nor-17-metil-19-hidroxi-androszta-4,17(13)-dién-3-ont
tartalmaznak.

7. A 4. igénypont szerinti készítmények, amelyek olyan (I) általános képletű szteroidot tartalmaznak, amelyben P_4 jelentése oxocsoport.

8. A 7. igénypont szerinti készítmények, amelyek szteroid-ként
androszta-4,16-dién-3,6-diont,
androszt-4-én-3,6-diont,
17-metilén-androszt-4-én-3,6-diont és/vagy
18-nor-17-metil-androszta-4,17(13)-dién-3,6-diont
tartalmaznak.

9. A 4. igénypont szerinti készítmények, amelyek olyan (I) általános képletű szteroidot tartalmaznak, amelyben P_4 jelentése hidroxilcsoport.

10. A 9. igénypont szerinti készítmények, amelyek szteroid-ként
 6α -hidroxi-androszta-4,16-dién-3-ont,
 6α -hidroxi-androszt-4-én-3-ont,
17-metilén- 6α -hidroxi-androszt-4-én-3-ont és/vagy
18-nor-17-metil- 6α -hidroxi-androszta-4,17(13)-dién-3-ont
tartalmaznak.

11. A 3. igénypont szerinti készítmények, amelyek olyan (I) általános képletű szteroidot tartalmaznak, amelyben P_1 jelentése hidroxilcsoport.

12. A 11. igénypont szerinti készítmények, amelyek szteroidként
androszta-4,16-dién-3 α -olt,
androszta-4,16-dién-3 β -olt,
androszt-4-én-3 α -olt,
androszt-4-én-3 β -olt,
17-metilén-androszt-4-én-3 α -olt,
17-metilén-androszt-4-én-3 β -olt,
18-nor-17-metil-androszta-4,17(13)-dién-3 α -olt és/vagy
18-nor-17-metil-androszta-4,17(13)-dién-3 β -olt
tartalmaznak.

13. A 3. igénypont szerinti készítmények, amelyek olyan (I) általános képletű szteroidot tartalmaznak, amelyben e vagy d jelentése kettős kötés.

14. A 13. igénypont szerinti készítmények, amelyek szteroidként
androszta-4,6,16-trién-3-ont,
androszta-4,6-dién-3-ont,
17-metilén-androszta-4,16-dién-3-ont,
18-nor-17-metil-androszta-4,6,17(13)-trién-3-ont,
androszta-1,4,16-trién-3-ont,
androszta-1,4-dién-3-ont,
17-metilén-androszta-1,4-dién-3-ont,
18-nor-17-metil-androszta-1,4,17(13)-trién-3-ont,
androszta-1,4,16-trién-3 α -olt,

androszta-1,4-dién-3 α -olt,
17-metilén-androszta-1,4-dién-3 α -olt és/vagy
18-nor-17-metil-androszta-1,4,17(13)-trién-3 α -olt
tartalmaznak.

15. Az 1. igénypont szerinti készítmények, amelyek olyan
(I) általános képletű szteroidot tartalmaznak, amelyben
c jelentése kettős kötés.

16. A 15. igénypont szerinti készítmények, amelyek sztero-
idként
androszta-5(6),16-dién-3 α -olt,
androszt-5(6)-én-3 α -olt,
17-metilén-androszt-5(6)-én-3 α -olt és/vagy
18-nor-17-metil-androszta-5(6),17(13)-dién-3 α -olt
tartalmaznak.

17. A 15. igénypont szerinti készítmények, amelyek olyan
(I) általános képletű szteroidot tartalmaznak, amelyben a jelen-
tése kettős kötés.

18. A 17. igénypont szerinti készítmények, amelyek szte-
roidként
3-metoxi-androszta-3,5(6),16-triént,
3-metoxi-androszta-3,5(6)-diént,
17-metilén-androszta-3,5(6)-diént és/vagy
18-nor-17-metil-3-metoxi-androszta-3,5(6),17(13)-triént
tartalmaznak.

19. Az 1. igénypont szerinti készítmények, amelyek olyan
(I) általános képletű szteroidot tartalmaznak, amelyben P₃ jelen-
tése metilcsoport.

20. A 9. igénypont szerinti készítmények, amelyek olyan (I) általános képletű szteroidot tartalmaznak, amelyben P_5 jelentése metilénecsoport.

21. A 20. igénypont szerinti készítmények, amelyek szteroidként

17-metilén-androszt-4-én-3-ont,
 17-metilén-androszt-5(6)-én-3 α -olt,
 17-metilén-androszt-4-én-3 α -olt,
 17-metilén-androszt-4-én-3 β -olt,
 17-metilén-androszta-4,6-dién-3-ont,
 17-metilén-androszt-4-én-3,6-diont,
 17-metilén-19-hidroxi-androszt-4-én-3-ont,
 17-metilén-3-metoxi-androszta-3,5(6)-diént,
 17-metilén-androszta-1,4-dién-3-ont,
 17-metilén-androszta-1,4-dién-3 α -olt és/vagy
 17-metilén-6 α -hidroxi-androszt-4-én-3-ont
 tartalmaznak.

22. A 19. igénypont szerinti készítmények, amelyek olyan (I) általános képletű szteroidot tartalmaznak, amelyben P_5 jelentése két hidrogénatom.

23. A 22. igénypont szerinti készítmények, amelyek szteroidként

androszt-4-én-3-ont,
 androszt-5(6)-én-3 α -olt,
 androszt-4-én-3 α -olt,
 androszt-4-én-3 β -olt,
 androszta-4,6-dién-3-ont,
 androszt-4-én-3,6-diont,

19-hidroxi-androszt-4-én-3-ont,
 3-metoxi-androszta-3,5(6)-diént,
 androszta-1,4-dién-3-ont,
 androszta-1,4-dién-3 α -olt és/vagy
 androszt-4-én-6 α -ol-3-ont
 tartalmazznak.

24. Az 1. igénypont szerinti készítmények, amelyek olyan (I) általános képletű szteroidot tartalmazznak, amelyben P₃ jelentése metilcsoport és h jelentése kettős kötés.

25. A 24. igénypont szerinti készítmények, amelyek szteroidként
 androszta-4,16-dién-3-ont,
 3 α -hidroxi-androszta-5(6),16-diént,
 3 α -hidroxi-androszta-4,16-diént,
 3 β -hidroxi-androszta-4,16-diént,
 androszta-4,6,16-trién-3-ont,
 androszta-4,16-dién-3,6-diont,
 19-hidroxi-androszta-4,16-dién-3-ont,
 3-metoxi-androszta-3,5(6),16-triént,
 androszta-1,4,16-trién-3-ont,
 3 α -hidroxi-androszta-1,4,16-triént és/vagy
 androszta-4,16-dién-6 α -ol-3-ont
 tartalmazznak.

26. Az 1. igénypont szerinti készítmények, amelyek olyan (I) általános képletű szteroidot tartalmazznak, amelyben P₅ jelentése metilcsoport és f jelentése kettős kötés.

27. A 26. igénypont szerinti készítmények, amelyek szteroidként

18-nor-17-metil-androszta-4,17(13)-dién-3-ont,
 18-nor-17-metil-androszta-5(6)17(13)-dién-3 α -olt,
 18-nor-17-metil-androszta-4,17(13)-dién-3 α -olt,
 18-nor-17-metil-androszta-4,17(13)-dién-3 β -olt,
 18-nor-17-metil-androszta-4,6,17(13)-trién-3-ont,
 18-nor-17-metil-androszta-4,17(13)-dién-3,6-diont,
 18-nor-17-metil-19-hidroxi-androszta-4,17(13)-dién-3-ont,
 18-nor-17-metil-3-metoxi-androszta-3,5(6),17(13)-triént,
 18-nor-17-metil-androszta-1,4,17(13)-trién-3-ont,
 18-nor-17-metil-androszta-1,4-dién-3 α -olt és/vagy
 18-nor-17-metil-androszta-4,17(13)-dién-6 α -ol-3-ont
 tartalmaznak.

28. Az 1-27. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmények, amelyekben a szteroid a hordozóanyagban oldott állapotban van.

29. Az 1-27. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmények, amelyek cseppfolyós formában vannak.

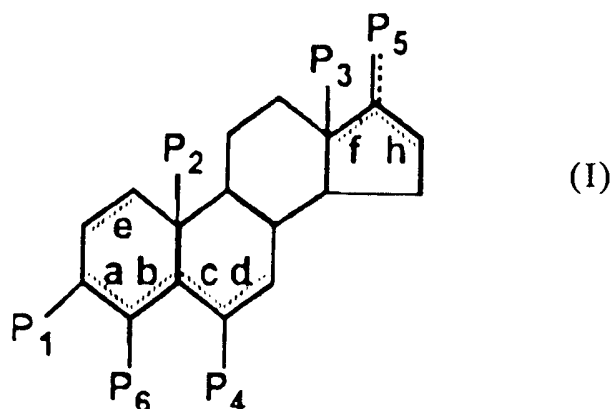
30. Az 1-27. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmények, amelyek egy gyógyászatilag elfogadható kenőcs-alapanyagot is tartalmaznak.

31. Az 1-27. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmények, amelyek csak egy szteroidot tartalmaznak.

32. Az 1-27. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmények, amelyek egynél több szteroidot tartalmaznak.

33. Az 1-27. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmények, amelyek egy ösztren-szteroidot is tartalmaznak.

34. (I) általános képletű szteroidok,



- a képletben

- P_1 jelentése oxocsoport, α - vagy β -hidroxil-csoport, α - vagy β -acetoxi-csoport, α - vagy β -propionil-oxi-csoport, α - vagy β -metoxi-csoport, α - vagy β -(rövid szénláncú)acil-oxi-csoport, α - vagy β -(rövid szénláncú)alkil-oxi-csoport, vagy α - vagy β -benzoil-oxi-csoport;
- P_2 jelentése metilcsoport, hidroximetil-csoport, acil-oximetil-csoport, alkoximetil-csoport, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxialkil-csoport, acil-oxialkil-csoport vagy alkoxialkil-csoport;
- P_3 hiányzik, vagy jelentése metilcsoport, hidroximetil-csoport, acil-oximetil-csoport, alkoximetil-csoport, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxialkil-csoport, acil-oxialkil-csoport vagy alkoxialkil-csoport;
- P_4 jelentése hidrogénatom, oxocsoport, halogénatom, hidroxilcsoport, alkoxicssoport vagy acil-oxi-csoport;
- P_5 jelentése egy vagy két hidrogénatom, metilcsoport, metilén-csoport, vagy egy vagy két halogénatom;

P_6 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, és
a, b, c, d, e, f és h az adott esetben jelenlévő kettős kötések
alternatív helyeit jelölik -

azzal a megkötéssel, hogy

- i) ha f és h hiányzik, és P_2 jelentése metilcsoport, akkor
 P_5 két hidrogénatom jelentése kizárt;
- ii) ha h jelen van, P_3 jelentése metilcsoport és P_5 jelentése
hidrogénatom, akkor
 - (a) P_1 hidrogénatom jelentése kizárt, ha e és a hiányzik,
és b jelen van; vagy
 - (b) d jelenléte kizárt, ha P_1 jelentése oxocsoport, b jelen
van és e hiányzik;
 - (c) P_4 hidrogénatom jelentése kizárt, ha c és d hiányzik,
b jelen van, P_1 jelentése oxocsoport és P_2 jelentése
metilcsoport vagy hidroximetilcsoport;
 - (d) P_4 oxocsoport jelentése kizárt, ha e, c és d hiányzik,
b jelen van, és P_1 jelentése oxocsoport;
 - e) P_4 és P_6 hidrogénatom jelentése kizárt, ha P_1 jelentése
oxocsoport, e és b jelen van és c és d hiányzik;
 - (f) P_4 hidrogénatom jelentése kizárt, ha P_1 jelentése β -hid-
roxilcsoport, c jelen van és a, b, e és d hiányzik;
 - (g) P_4 hidrogénatom jelentése kizárt, ha P_1 jelentése me-
toxics csoport, a és c jelen van, és e, a és d hiányzik;
- iii) P_4 és P_6 hidrogénatom jelentése kizárt, ha P_1 jelentése oxo-
csoport, b jelen van, P_5 jelentése metilén-csoport, és a, e, c
és d hiányzik;

iv) P_4 és P_6 hidrogénatom jelentése kizárt, ha P_1 jelentése β -hidroxil-csoport, c jelen van, P_5 jelentése metilén-csoport, és

a, e, b és d hiányzik; és

v) P_4 és P_6 hidrogénatom jelentése kizárt, ha P_1 jelentése oxo-csoport, b és f jelen van, P_5 jelentése metil-csoport, és e, a, c, d és h hiányzik.

35. A 34. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben c és h kettős kötést jelent.

36. A 35. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P_2 jelentése hidroxil-metil-csoport és P_1 jelentése β -hidroxil-csoport.

37. A 34. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben b jelentése kettős kötés és P_5 jelentése metilén-csoport.

38. A 37. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P_1 jelentése hidroxil-csoport vagy oxo-csoport, és P_4 jelentése adott esetben oxo-csoport.

39. A 34. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben b és h kettős kötést jelent.

40. A 39. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben P_4 jelentése hidroxil-csoport és P_1 jelentése oxo-csoport.

41. A 34. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó
 17-metilén-androszt-4-én-3 α -ol,
 17-metilén-androszt-4-én-3 β -ol,
 6 β -hidroxil-androszt-4,16-dién-3-on,
 6 β -hidroxil-17-metil-18-nor-androszt-4,13(17)-dién-3-on,
 androszt-5,16-dién-3 β ,19-diol,
 17-metilén-androszt-4-én-3,6-dion,

17-metil-18-nor-androszta-4,13(17)-dién-3 α -ol,
17-metil-18-nor-androszta-4,13(17)-dién-3 β -ol,
17 β -metil-androszt-4-én-3,6-dion,
3-metoxi-17-metilén-androszta-3,5-dién,
6 β -hidroxi-17-metilén-androszt-4-én-3-on,
17-metilén-androszta-1,4-dién-3-on,
6 β -hidroxi-androszta-1,4,16-trién-3-on,
6 β -hidroxi-17-metilén-androszta-1,4-dién-3-on,
17 β -metil-androszt-4-én-3 α -ol,
17 β -metil-androszt-4-én-3 β -ol és
3-metoxi-17-metil-18-nor-androszta-3,5,13(17)-trién.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

10.12.2010
r. g.



dr. Kiss Ildikó

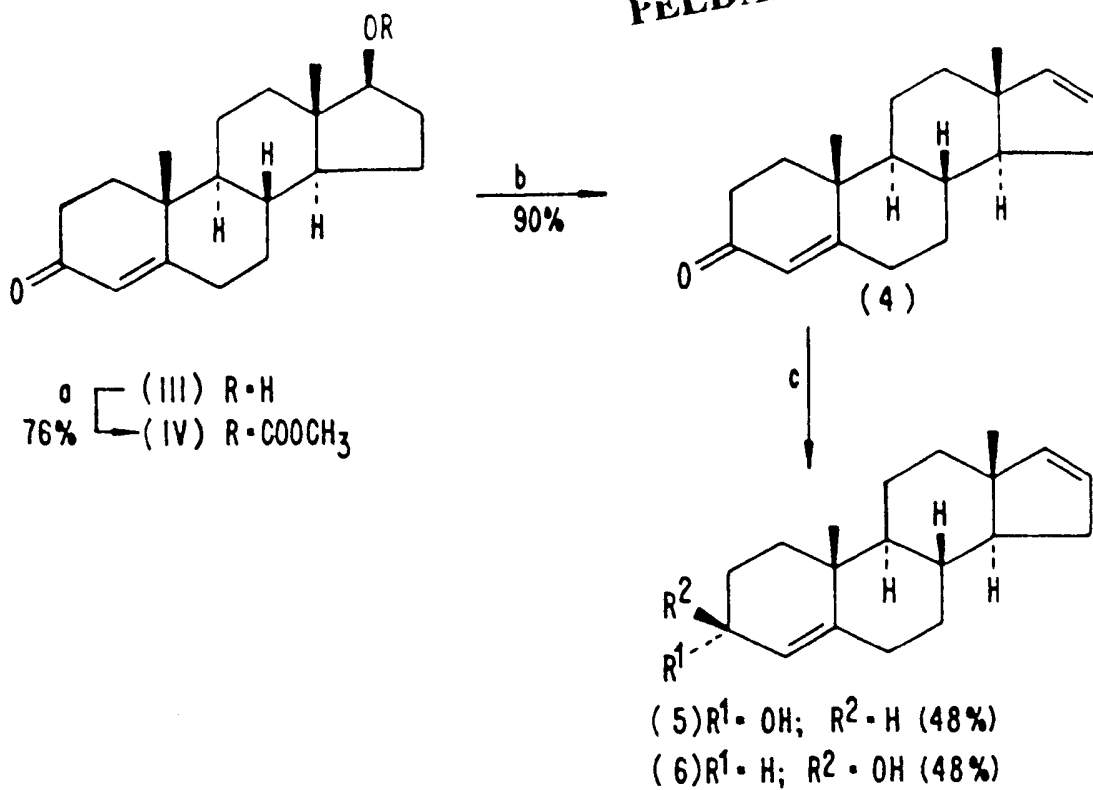
szabadalmi ügyvivő

3578/95

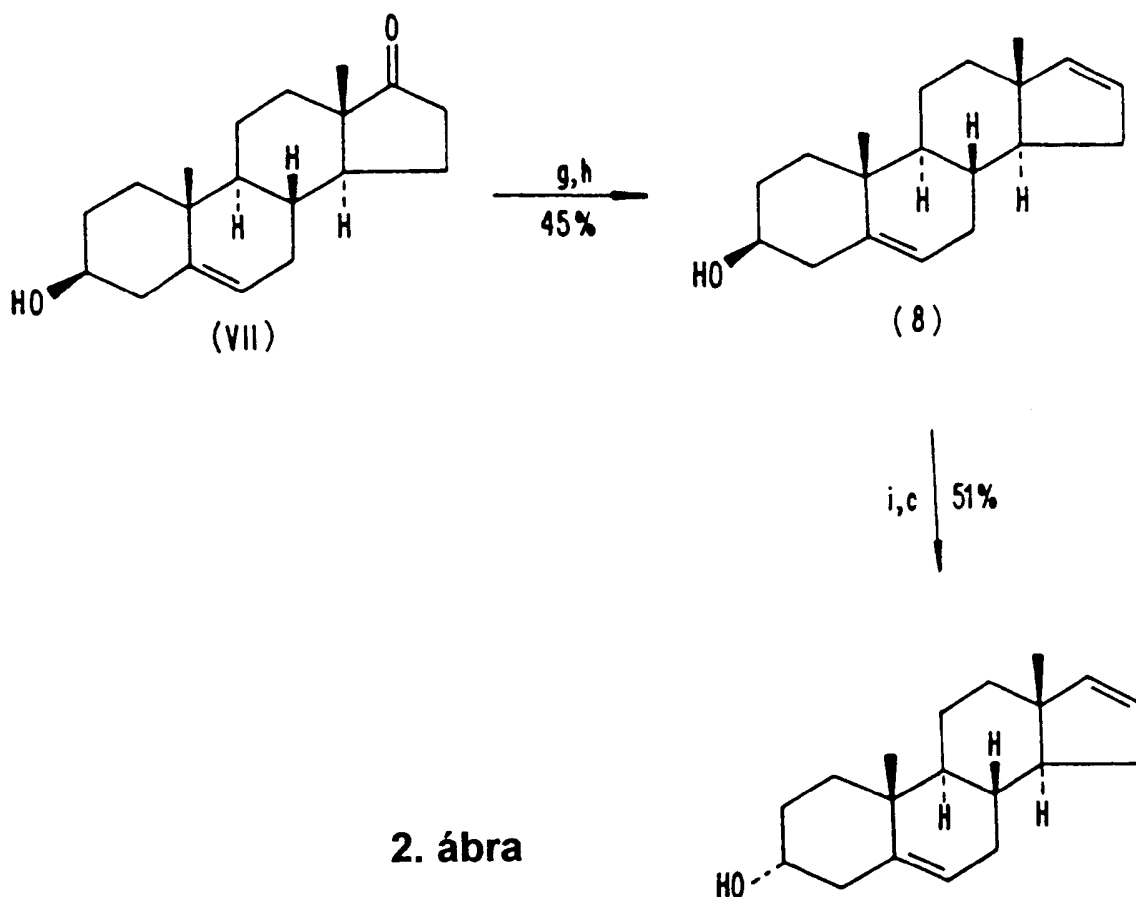
23103

FÖZZÉTÉTEL
FELDANI

1/10



1. ábra

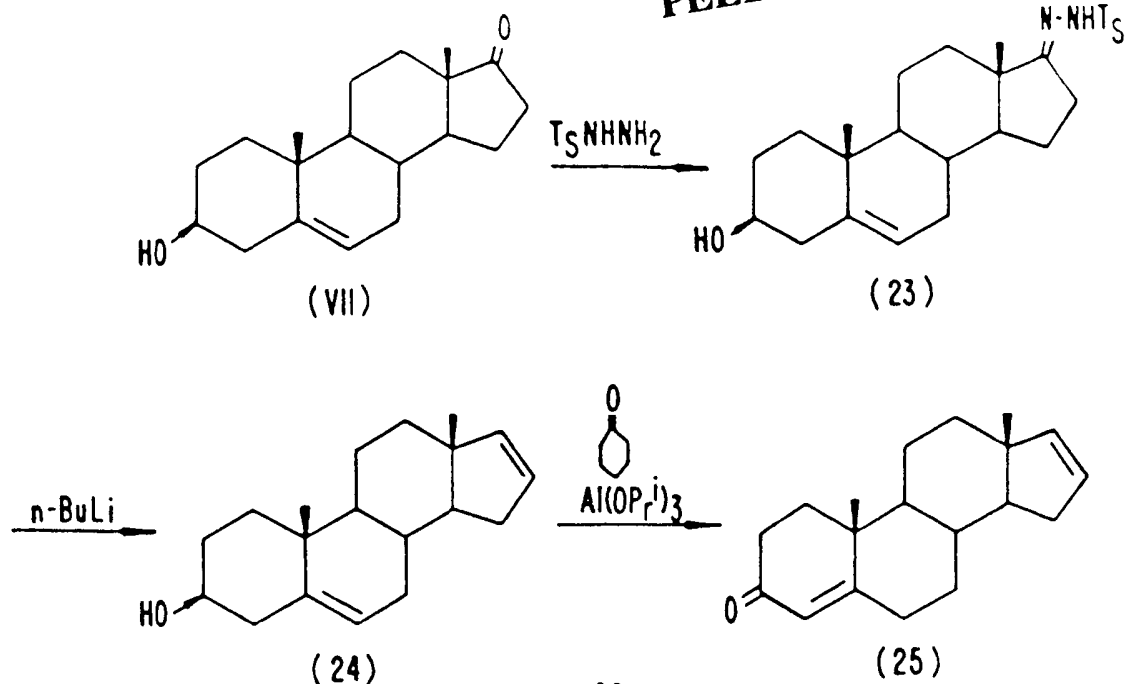


2. ábra

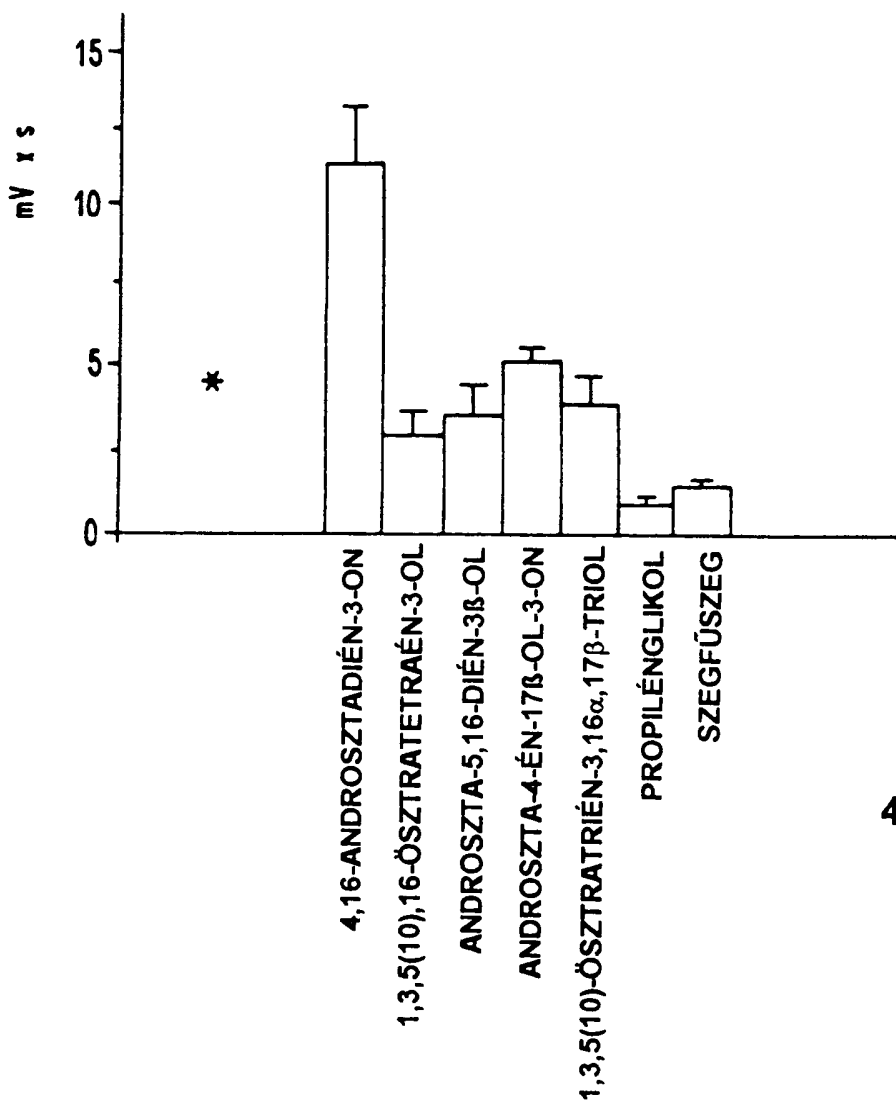
3578/95

23105
KÖZTUDOMÁNYI
FELDARAB

2/10



3. ábra



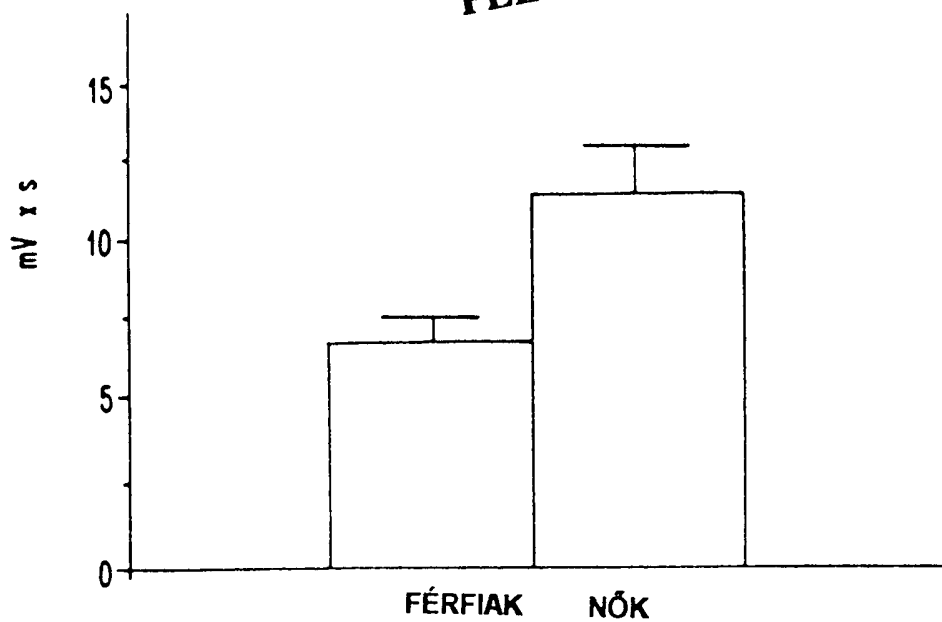
4A ábra

3578/95

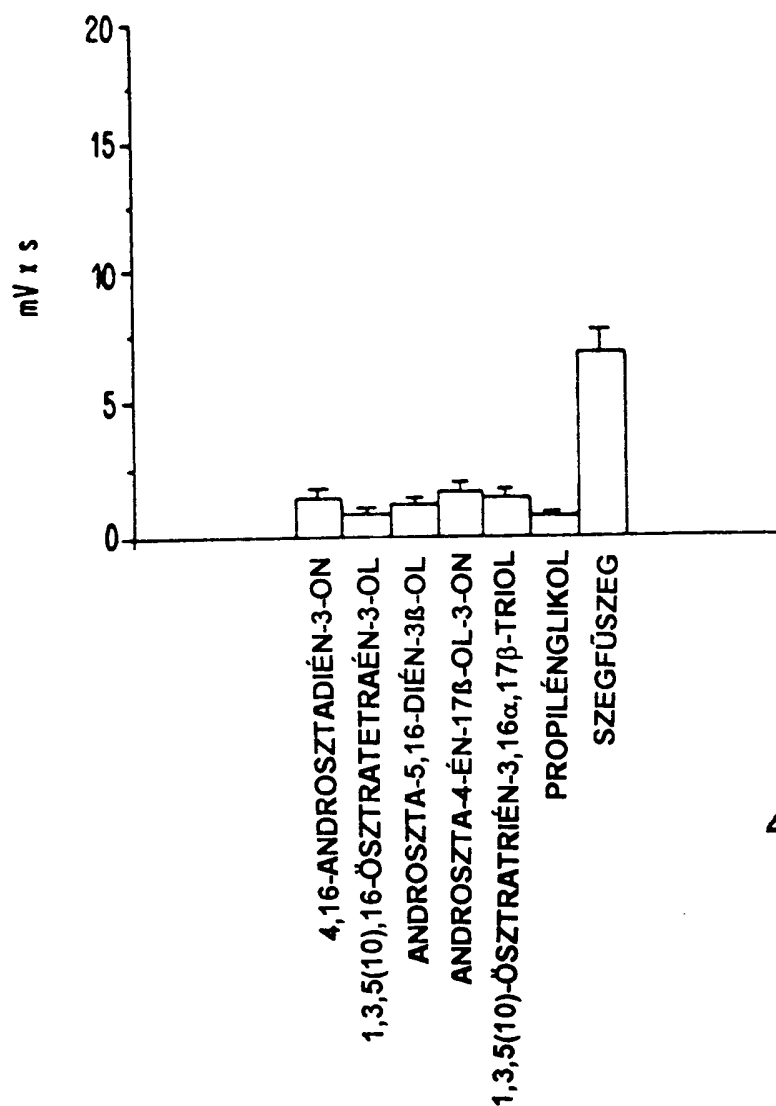
20108

KÖZZÉTÉTEL
FELDANI

3/10



4B ábra



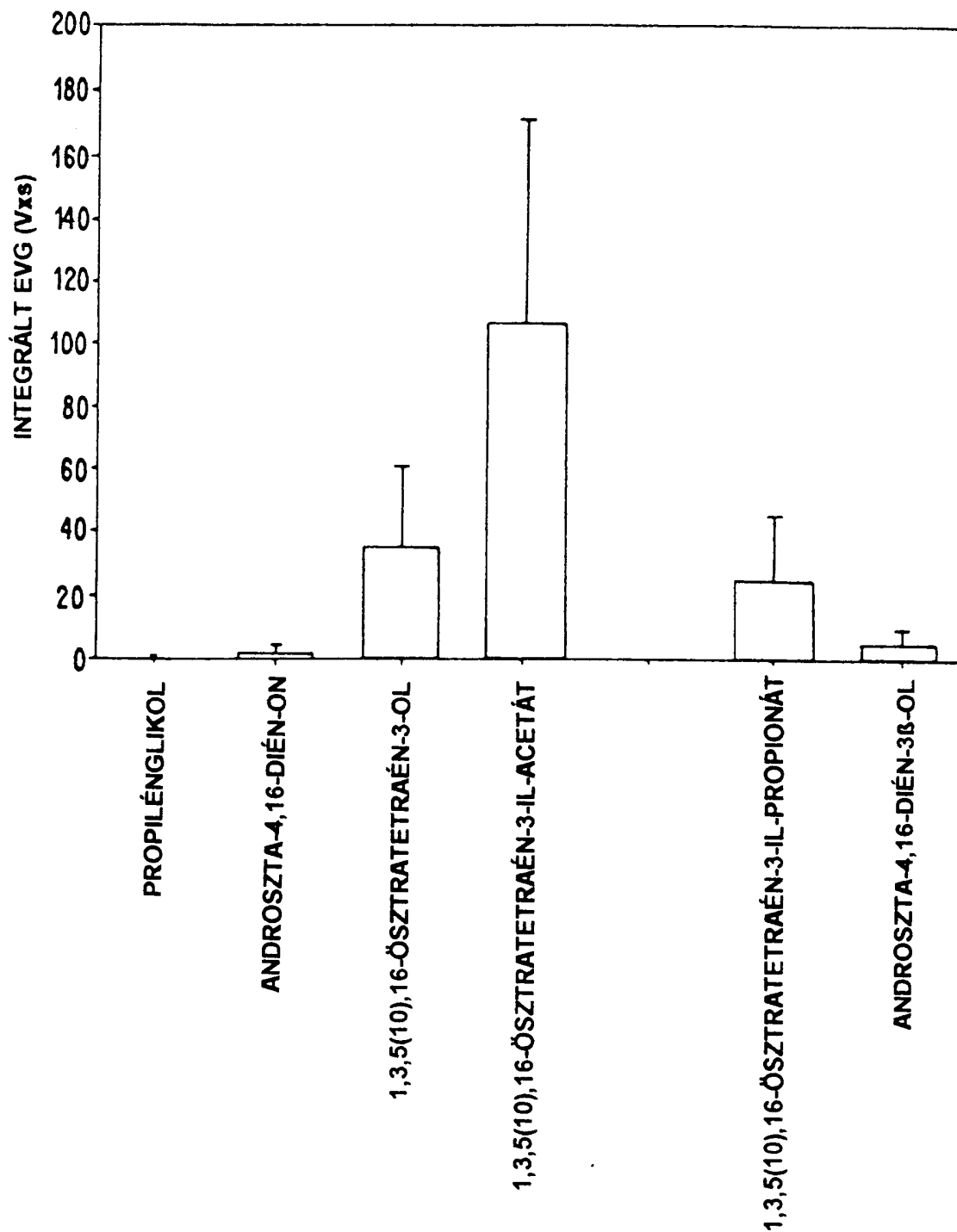
4C ábra

3578/95

20103

ÖZTÉTELE
FELDANI

4/10



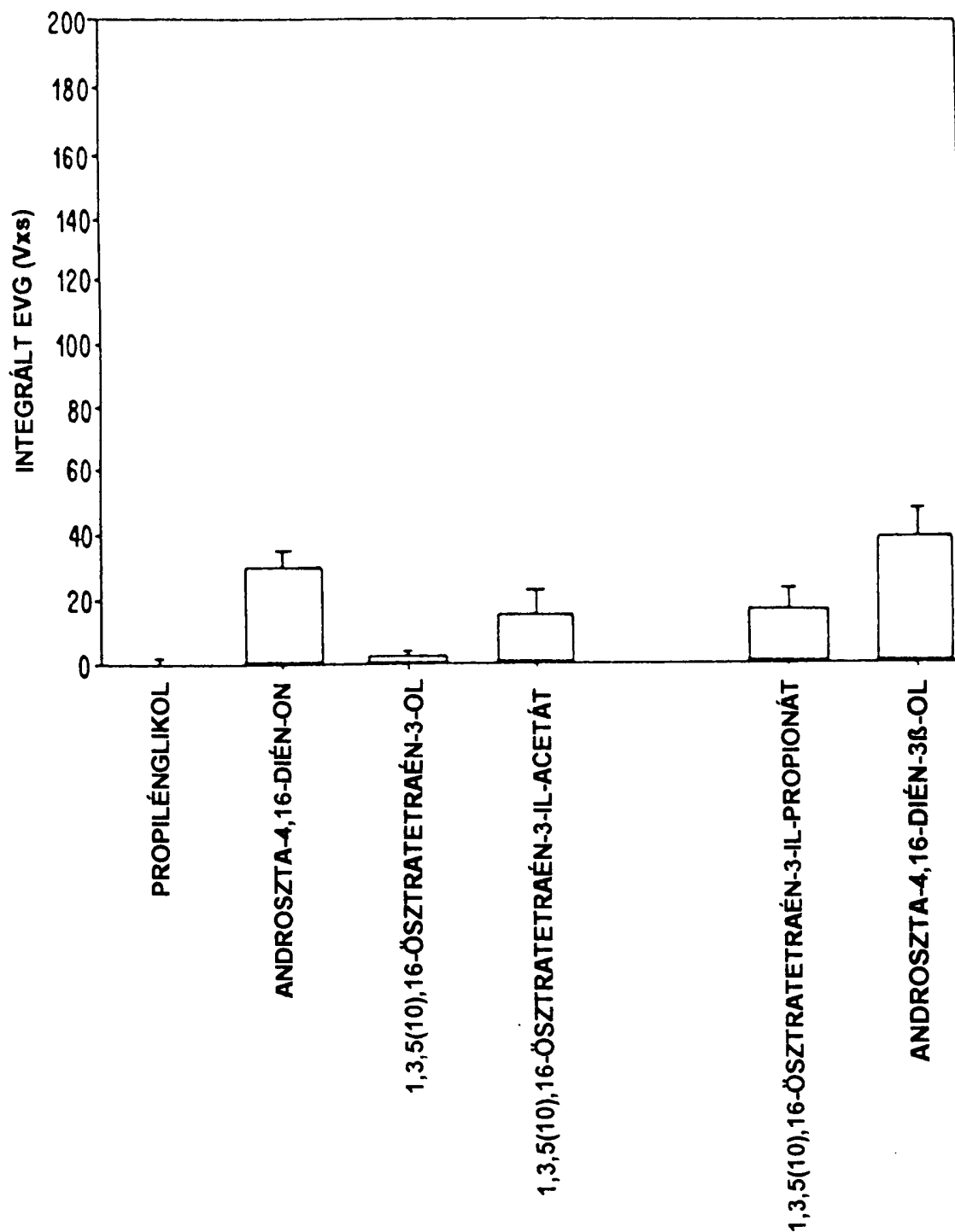
5A ábra

3578/95

23103

FÖZZÉTÉTEL
PELDÁI

5/10



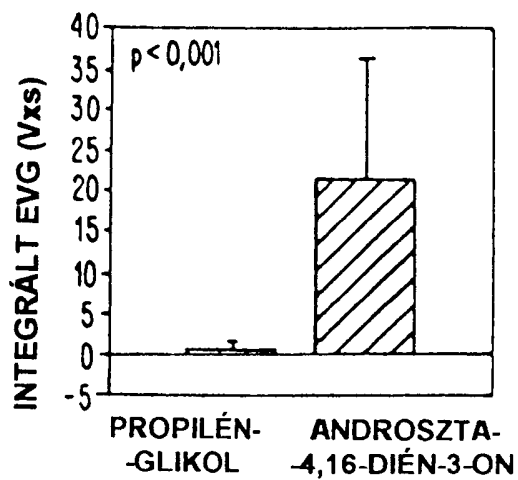
5B ábra

3578/95

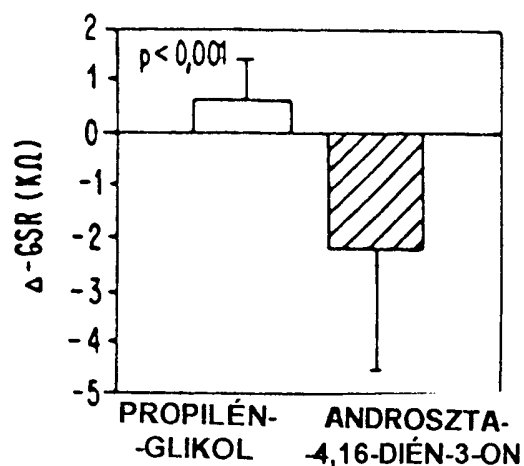
03105

FÖZTÉTELE
FELDANI

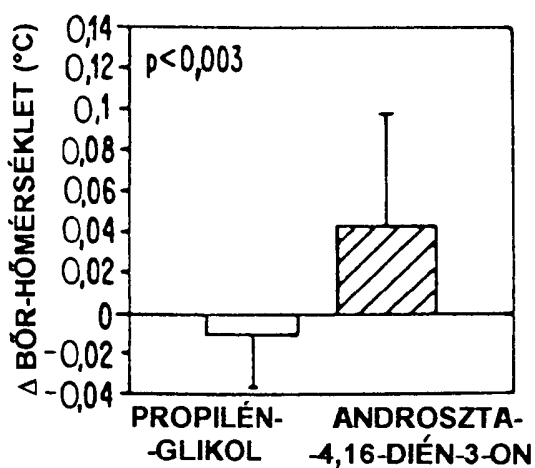
6/10



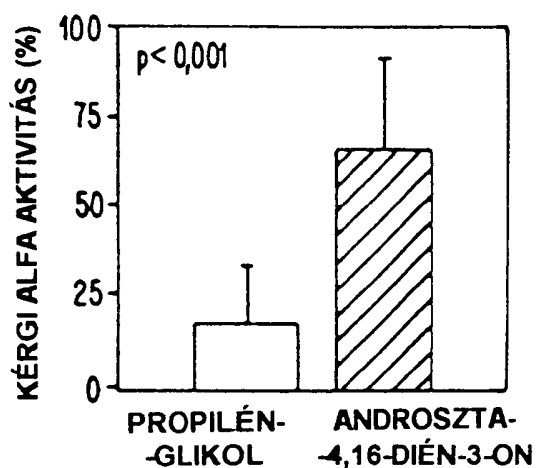
6A ábra



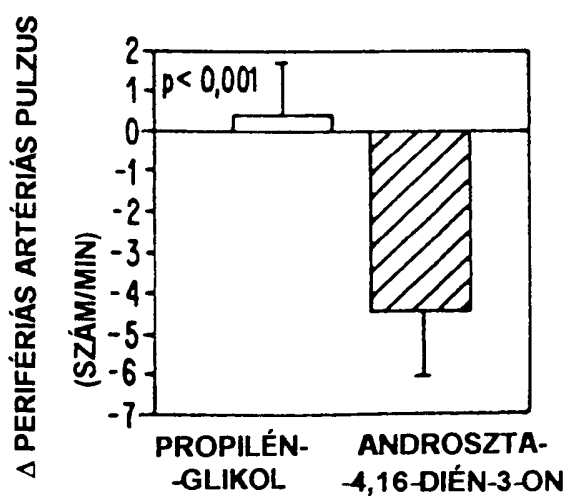
6B ábra



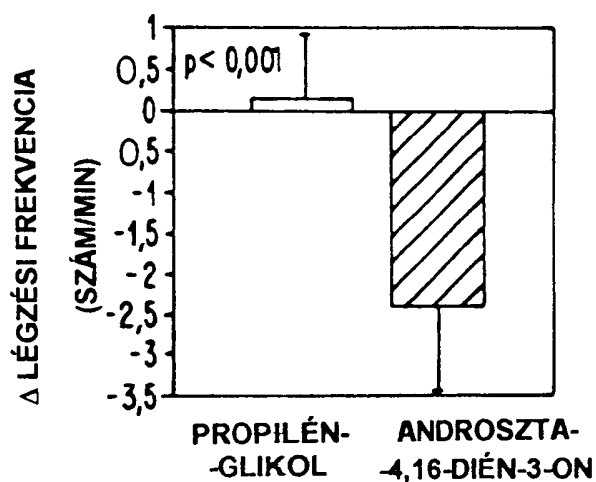
6C ábra



6D ábra



6E ábra

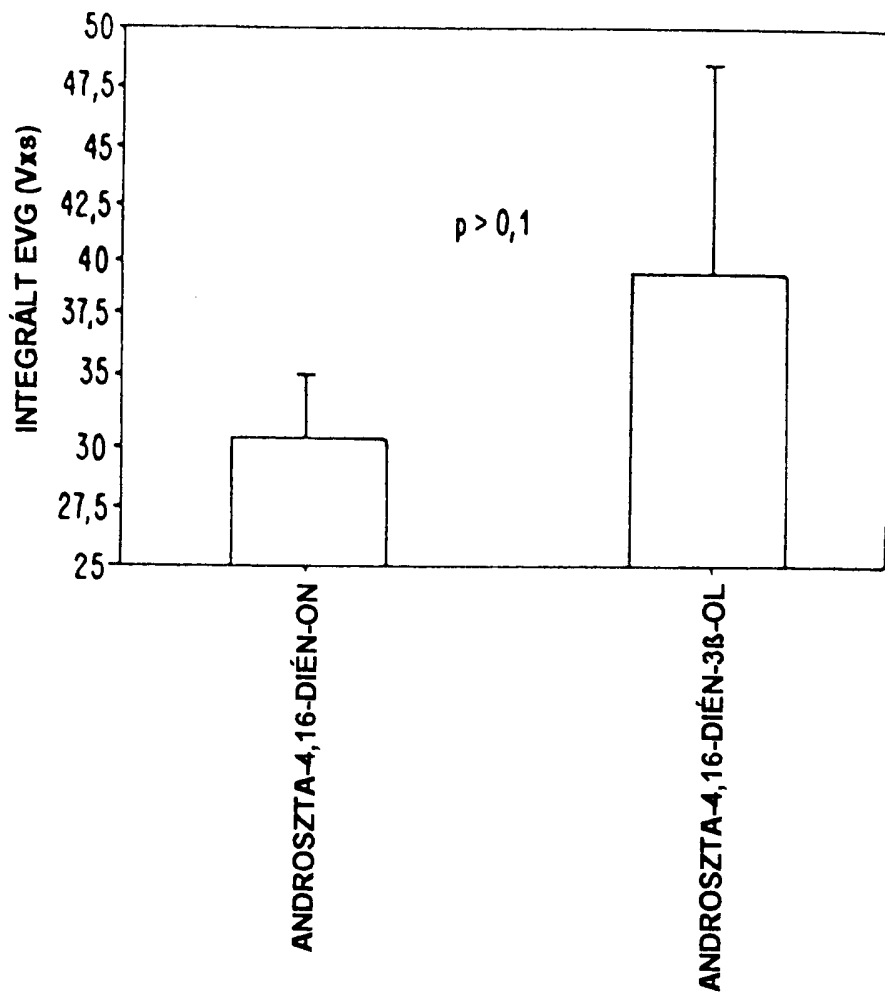


6F ábra

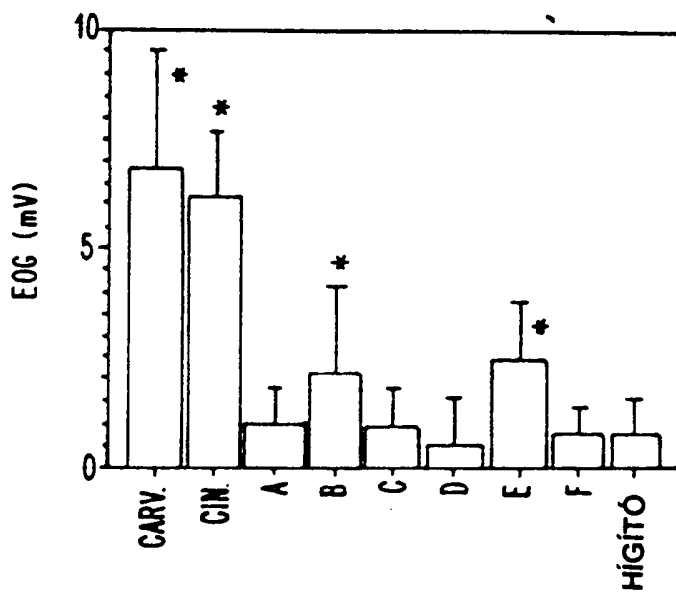
3578/95

20108
FÖZTÉTELE
FELDANI

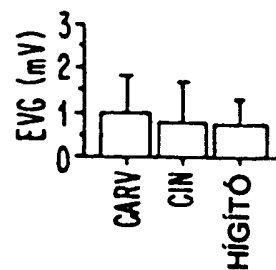
7/10



7. ábra



9A ábra

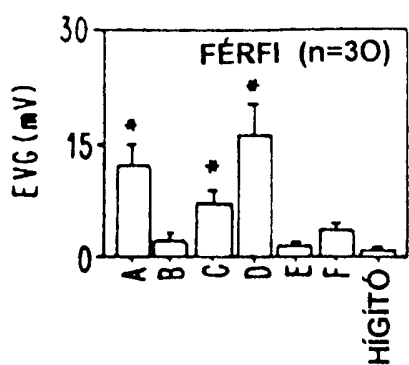


9B ábra

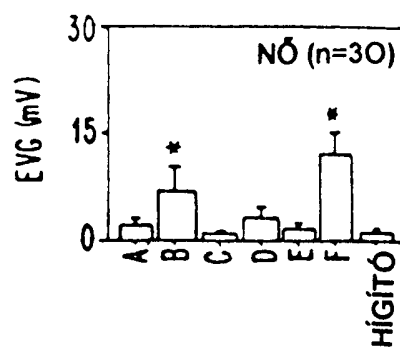
3578/95

3578/95
FÖZTETÉSI
FELDANI

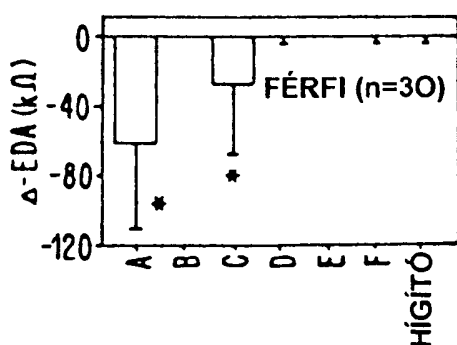
8/10



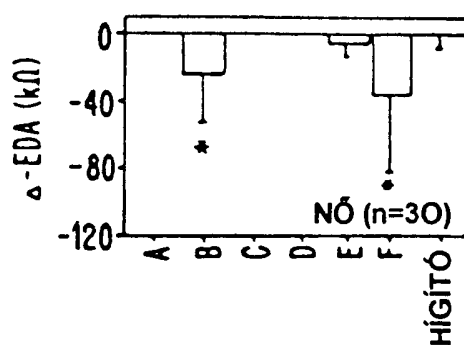
8A ábra



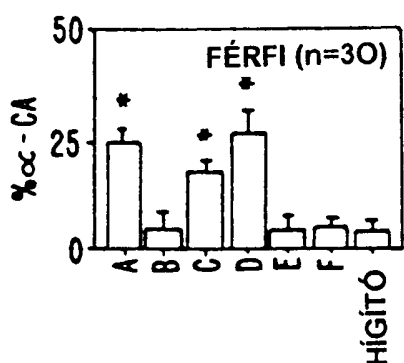
8B ábra



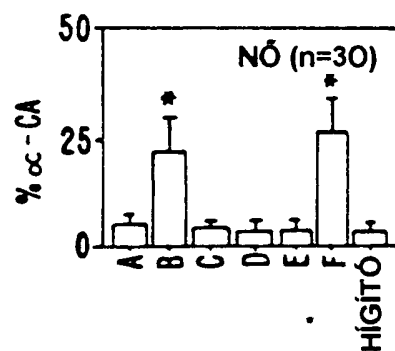
8C ábra



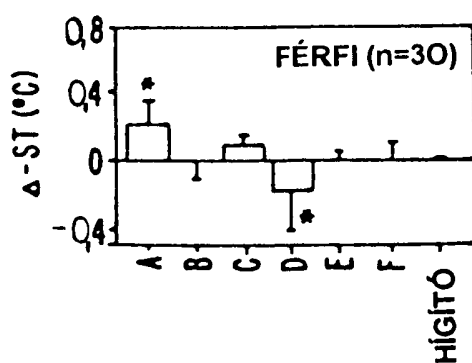
8D ábra



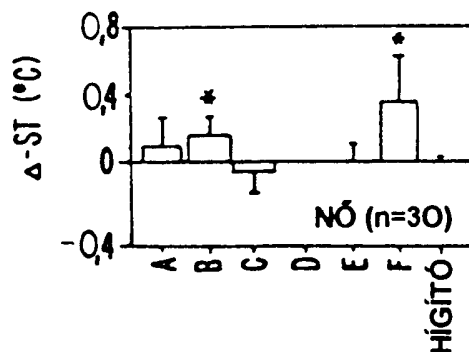
8E ábra



8F ábra



8G ábra

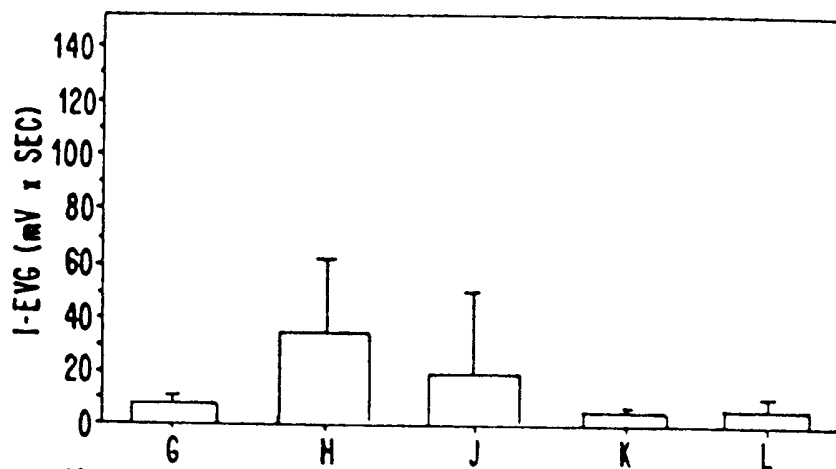


8H ábra

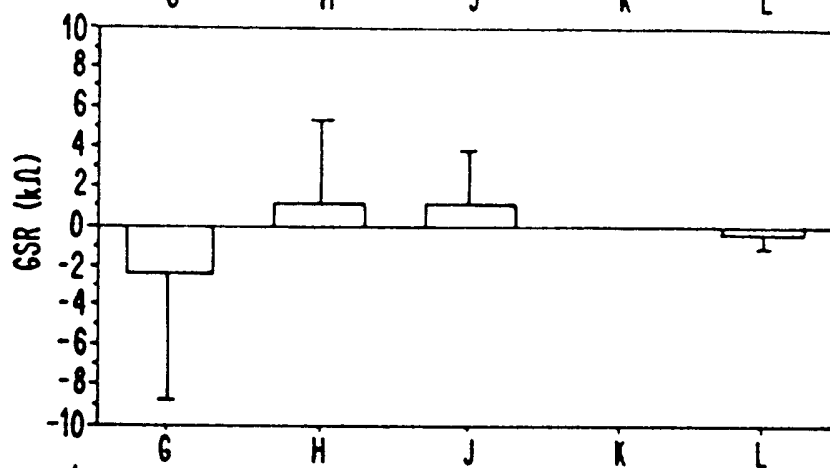
3578/95

2010
FÖZVÉTELE
PELDANI

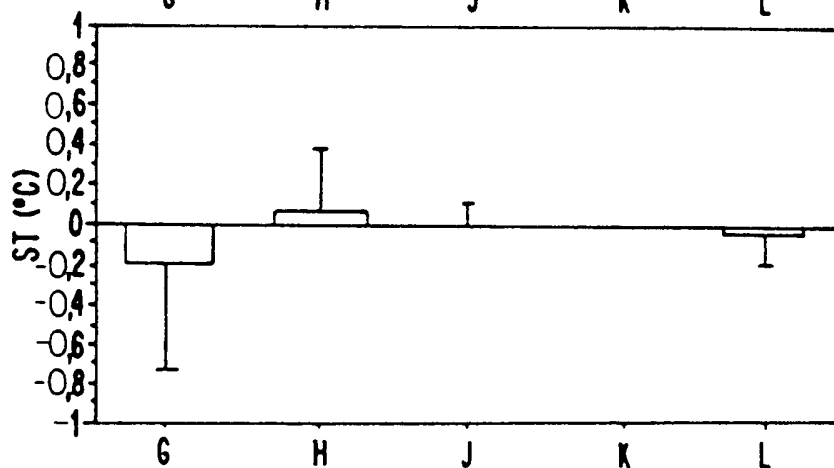
9/10



10A ábra



10B ábra



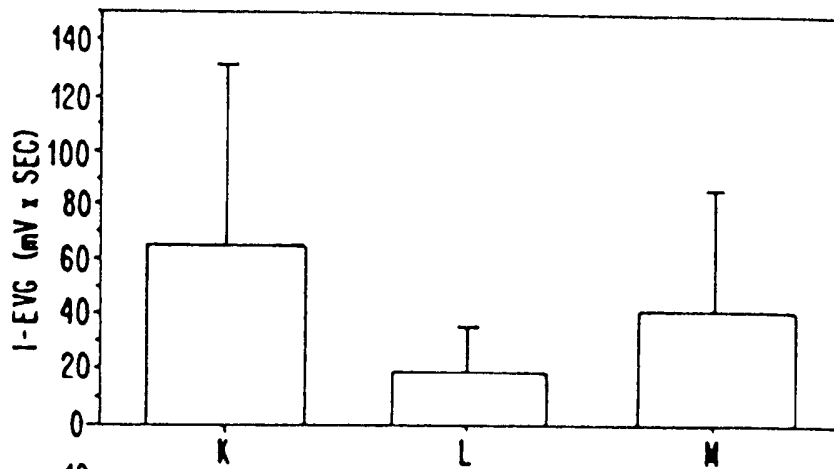
10C ábra

3578/95

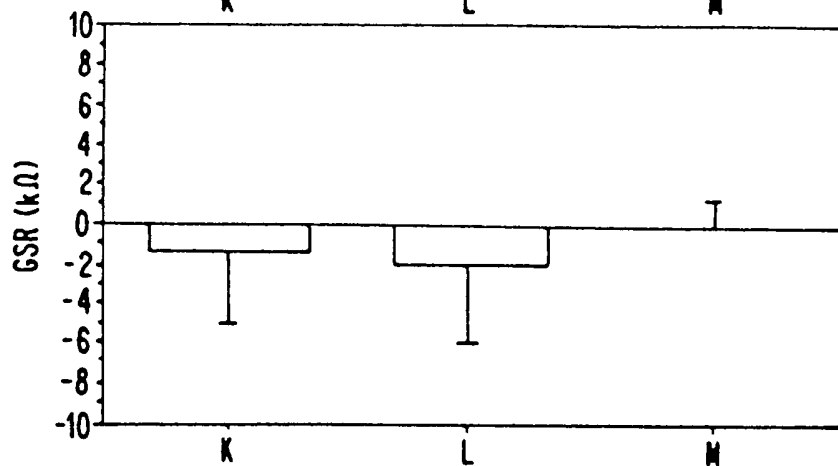
FÖZZÉTÉTEL 103103
PELDANI

FÖZZÉTÉTEL
PELDANI

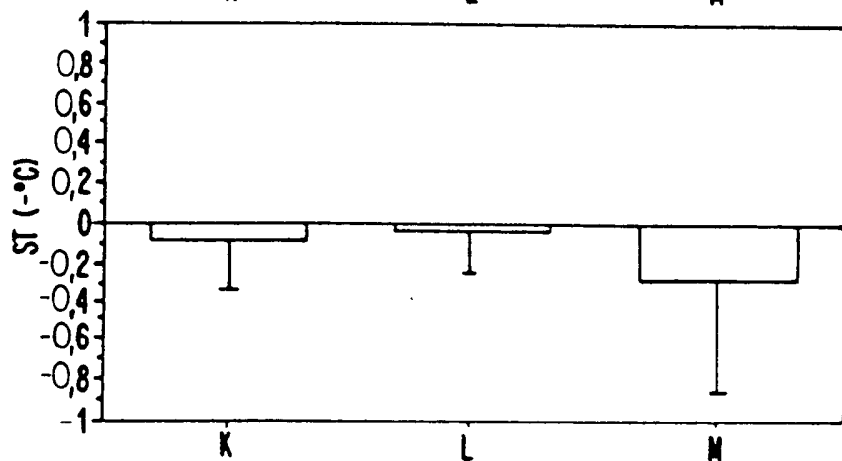
10/10



11A ábra



11B ábra



11C ábra