

**Gyógyszerkészítmények női szexuális zavarok kezelésére és
eljárás női szexuális zavarok kezelésére alkalmas vegyületek
azonosítására**

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya egy vegyület alkalmazása női szexuális izgalmi zavarok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására, amely vegyület gyengíti az agouti-rokon proteinek melanocotrin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését.

A találmány vonatkozik továbbá gyógyszerkészítményekre is, amelyek a következőket tartalmazzák:

1) egy vegyület, amely gyengíti az agouti-rokon proteinek melanocotrin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, és 2) egy ösztrogén agonista/antagonista vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója,

amely egy olyan vegyület, amely a melanocortin receptorokhoz való kötődését gyengíti, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, és 2) egy ösztrogén agonista/antagonista vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója, amely egy olyan vegyület, amely a melanocortin receptorokhoz való kötődését gyengíti, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, és 2) egy ösztrogén agonista/antagonista vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója,

Ábra melléklet

Gábor Melinda

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Gyógyszerkészítmények női szexuális zavarok kezelésére és eljárás női szexuális zavarok kezelésére alkalmas vegyületek azonosítására

A találmány női szexuális zavarok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítményekre és női szexuális zavarok kezelésére alkalmas vegyületek azonosítására szolgáló eljárásra vonatkozik. A találmány szerinti gyógyszerkészítményben alkalmazott vegyületek gyengítik az agouti-rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengítik az α -melanocita-stimuláló hormonok kötődését a melanocortin receptorokhoz. Adott esetben a készítmények tartalmazhatnak további melanocortin receptor agonista hatású vegyületeket. Adott esetben a találmány szerinti gyógyszerkészítmények alkalmazását más, a női szexuális zavarok kezelésére szolgáló vegyületekkel kombinációban alkalmazzuk, ilyen vegyületek lehetnek például ösztrogén agonisták/antagonisták, ciklusos guanozin-3',5'-monofoszfát fokozó vegyületek és ösztrogének, adott esetben progesztinek. A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá a találmány szerinti gyógyszerkészítményeket magukba foglaló kitek.

A találmány vonatkozik továbbá a női szexuális zavarok kezelésére alkalmas vegyületek azonosítására szolgáló eljárásra is, amely eljárás a következő lépéseket foglalja magába: 1) meghatározzuk, hogy a vegyület hat-e az agouti-rokon protei-

nek melanocortin receptorokhoz való kötődésére, 2) meghatározzuk, hogy a vegyület hat-e az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődésére, és 3) kiválasztjuk azt a vegyületet, amely gyengíti az agouti-rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését.

Az agouti-rokon proteinekről kimutatták, hogy hatásos szelektív endogén agonistái a melanocortin-3 (MCR-3) és melanocortin-4 (MCR-4) receptoroknak, amelyeknek szerepük van a szexuális működésben (Melanotan II adatok férfiaknál), valamint a testtömeg szabályozásban. Kimutatták azt is, hogy a humán AGRP teljes expressziója transzgén egerekben elhízást eredményez. Ezzel szemben, az α -melanocita stimuláló hormon (α -MSH) csökkenti a táplálékfelvételt és az MCR-4 és MCR-3 endogén agonistája. Továbbá, a szintetikus MCR-3/MCR-4 agonista hatású MTII hatásos merevedést elősegítő szer embereknel (H. Wessells és társai, "Effect of an Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone Analog on Penile Erection and Sexual Desire in Men with Organic Erectile Dysfunction," Urology, 56: 641-646 (2000)). Úgy gondolják, hogy az α -MSH (és MTII) és AGRP kötési helyei a melanocortin-4 receptorokon különbözőek, de részlegesen átlapolódhatnak. További vizsgálatot végeztek a szelektív humán melanocortin-3 receptorok azonosítására (P. Grieco és társai, "D-Amino Acid Scan of γ -Melanocyte-Stimulating Hormone: Importance of Trp8 on Human MC3 Receptor Selectivity," J. Med. Chem., 43(26), 4998-5002 (2000)). Továbbá, az US 09/761 320 alapszámú

szabadalmi bejelentésben (benyújtva 2001. január 16., közzétéve mint EP 1125579 számú szabadalmi bejelentés is) elhízás kezelését, valamint az elhízás kezelésére alkalmas vegyületek azonosítására szolgáló eljárást ismertetnek.

A találmány szerinti, a női szexuális zavarok kezelésére alkalmas vegyületek azonosítására szolgáló eljárásnál kiválasztjuk azokat a vegyületeket, amelyek gyengítik az agouti-rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengítik az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését.

A női szexuális zavarok (female sexual dysfunction, FSD) több különböző betegség kategóriát, állapotot és elváltozást foglalnak magukba. Így például az FSD körébe tartoznak a következő betegségek, állapotok és elváltozások: hipoaktív szexuális vágygal járó zavar, szexuális anhedonia, fájdalmas közösülés, szexuális izgalmi állapot elváltozások és hüvelygörcs.

Nőknél a megfelelő szexuális működés függ a szexuális válasz ciklustól, amely a következőkből áll: az adott mentális állapot (szexuális motivációs állapot vagy a vágy fokozata), hatásos vérbőségű izgalmi állapot (duzzadás és nedvesedés), orgazmus és feloldódás. A nőknél az orgazmust a hüvely külső harmadában lévő izmok kontrakciója kíséri (nem érzékelik mindig egyedileg). Általában generalizált izom feszültség, gát kontrakció és akarattól független medence mozgás (minden 0,8 másodpercben) következik be. Az orgazmust a feloldódás követi, ez egy általános élvezettel, jó érzéssel és izom relaxációval kísért állapot. Ezen fázisban a nők képesek további stimulálásra közel azonnal válaszolni. (Általános összefoglalás: (C.M.

Meston és társai, "The neurobiology of sexual function," Arch. Gen. Psychiatry (2000), 57(11), 1012-1030).

A szexuális válasz ciklust a szimpatetikus és paraszimpatetikus idegrendszer közötti finom, kiegyensúlyozott kölcsönhatás közvetíti. A vérbőséget általában a paraszimpatetikus (kolinerg) az orgazmust túlnyomó részt a szimpatetikus (adrenerg) rendszer közvetíti. Ezeket a válaszokat könnyen gátolják kortikális hatások vagy károsodott hormonális, idegi vagy vaszkuláris mechanizmusok. A szexuális válaszok zavarai egy vagy több ilyen fázist foglalhatnak magukba. Általában mind a szubjektív komponensek, így a vágy, izgalmi állapot és élvezet, valamint az objektív komponensek, mint teljesítmény, vérbőség és orgazmus, zavartak, bár ezeket egymástól függetlenül is befolyásolni lehet. A szexuális zavar lehet egy életen át tartó (soha nem volt hatásos teljesítmény, általában intrapszichikus konfliktusoknak tudható be) vagy lehet szerzett (egy bizonyos normál működést követően); generalizált vagy bizonyos szituációkra vagy bizonyos partnerekre korlátozott; lehet továbbá teljes vagy részleges.

A hipoaktív szexuális vágy olyan zavar, amelynél a szexuális fantázia és a szexuális tevékenységre való igény tartósan vagy visszatérően csökkent vagy egyáltalán nincs jelen, ez észrevehető, jelentős mértékű kellemetlenséget vagy interperszonális nehézségeket okoz. A hipoaktív szexuális igénnyel összefüggő zavarok lehetnek egy életen át tartóak vagy szerettek, generalizált (globális vagy szituációtól függő, partner specifikus) A szexuális vágy egy komplex pszichoszomatikus folyamat, amely agyi tevékenységen (a "generátor" vagy "motor"

reosztátos ciklusos formában működik), nehezen definiálható hormonális környezeten és kölcsönös hatáson, így szexuális vágyon és motiváción alapszik. Ezen komponensek bármelyikének deszinkronalizálódása hipoaktív szexuális váaggal kapcsolatos zavart eredményez.

A hipoaktív szexuális váaggal kapcsolatos zavarok szerzett formáját általában egy hosszantartó kapcsolat unalma vagy boldogtalansága váltja ki, továbbá depresszió (amely nagyon gyakran a szex iránti csökkent érdeklődést okoz, ami azután férfiaknál impotenciát vagy nőknél csökkent vagy gátolt izgalmi állapotot vált ki), továbbá alkohol vagy pszichoaktív drogoktól való függőség, gyógyszerek mellékhatása (például vérnyomáscsökkentők, antidepresszánsok) és hormonális hiány. Ez a zavar lehet következménye a szexuális válasz ciklus rosszul működő izgalmi vagy orgazmus fázisainak.

A hipoaktív szexuális igénnyel összefüggő betegségek tüneteinek közé tartozik a betegek panasza a szex iránti érdeklődés elvesztésére, még különösen erotikus szituációban is. A rendellenességet általában ritka szexuális aktivitás kíséri, ami igen gyakran okoz komoly házastársi konfliktusokat. Bizonyos betegek a szexuális találkozásokat meglehetősen gyakran élvezik, nincs nehézségük a teljesítménnyel, de a későbbiekben szexuális apátiába esnek. Ha ennek oka az unalom, a szokásos partnerrel a szex gyakorisága csökken, de a szexuális vágy normális lehet vagy még intenzívebb más partnerekkel (szituációs forma).

Klinikailag szignifikáns szexuális zavarokat, amelyek személyi kényelmetlenséget vagy interperszonális problémákat

okoznak, gyakran magyarázzák közvetlen fiziológiai hatásokkal vagy fizikai rendellenességekkel. A fizikai rendellenességek következtében fellépő szexuális diszfunkciók általában generalizáltak (nem specifikusak egy adott partnerra vagy szituációra). Ezt diagnosztizálják, ha a beteg kórtörténete, fizikai vizsgálata vagy laboratóriumi eredményei magyarázhatják a diszfunkciót fiziológiásan és ha a mentális zavarok kizárhatók. Az alap fizikai elváltozások megoldódása gyakran a szexuális diszfunkciók megoldódását vagy enyhülését eredményezik. Ha a szexuális diszfunkció oka fiziológiai és fizikai faktorok kombinációja, a megfelelő diagnózis a kombinált faktorok következtében fellépő szexuális diszfunkció.

A szexuális anhedonia (a szexuális aktivitás csökkent vagy hiányzó élvezete) nem egy hivatalos diagnózis. Ezt közel mindig a hipoaktív szexuális igénnyel összefüggő zavarként osztályozzák, mivel az élvezet elvesztése gyakran eredményezi a vágy elvesztését is (bár a vágy elvesztése következik be először). Az ok feltehetően depresszió vagy valamely gyógyszer, ha az anhedonia szerzett és globális (minden partner és minden szituáció esetén); interperszonális faktorok, ha az anhedonia egy partnerre vagy egy szituációra korlátozódik; vagy represszív faktorok (például bűnösség érzet, szégyen), ami családi zavarok vagy gyermekkori trauma esetén léphet fel, ha az anhedonia egy életen át fennáll. Egy életen át fennálló esetek esetében a valószínű diagnózis a szexuális averzió.

A szexuális izgalmi állapottal összefüggő zavarok állandó és visszatérő képtelenséget jelentenek a szexuális izgatásra bekövetkező nedvesedés-duzzadási válasz elérésére vagy fenntar-

tására a szexuális tevékenység befejezéséig. A zavar előfordul a szexuális stimulálás kellő helye, intenzitása és időtartama esetén is. A zavar lehet egy életen át tartó, de még gyakrabban szerzett vagy partnerre korlátozott. A betegek panasza általában az orgazmus hiánya, bár néhány nő esetében az izgalmi állapot hiánya is fennáll.

Bár a nők képesek az orgazmusra egész életükben, a szexuális aktivitás azonban gyakran a 60. életév után csökken, a partner viszonylagos hiánya vagy nem kezelt fiziológiás elváltozások miatt (például a hüvely nyálkahártya atropiája, ami szárazságot és fájdalmas közösülést eredményez).

Az izgalmi fázisra bekövetkező női szexuális válasz fázisa nehezen különböztethető meg a vágy fázisától addig, amíg fiziológiai változások nem kezdődnek a hüvelyben és a klitoriszban, valamint más nemi szervekben. A szexuális izgalmat és élményt erekkel kapcsolatos és neuromuszkuláris események kísérik, amelyek a klitorisz, a szeméremajak és a hüvelyfal vérbőségét, továbbá a hüvely nedvesedését és a hüvelyynyílás kitágulását eredményezik (Levin, R.J., Clin. Obstet. Gynecol., 1980:7; 213-252; Ottesen, B., Gerstenberg, T., Ulrichsen, H. és mtársai, Eur. J. Clin. Invest., 1983:13; 321-324; Levin. R.J., Exp. Clin. Endocrinol., 1991:98; 61-69; Levin, R.J., Ann. Rev. Sex Res., 1992:3; 1-48; Masters, W. H., Johnson, V. E. Human Sexual Response. Little, Brown: Boston, 1996; Berman, J.R., Berman, L. & Goldstein, L., Urology. 1999:54; 385-391).

A hüvely vérbőségénk következtében jön létre a hüvely megnövekedett nedvesedése. A nedvesedés lehetővé teszi, hogy

a plazma az epitheliumon keresztül a hüvely felületére áramoljon, amelynek hajtóereje a megnövekedett véráram a hüvely erezetében az izgalmi állapotban. Továbbá, a vérbőség növeli a hüvely hosszát és az átmérőjét, különösen a hüvely hátsó kétharmad részében. A hüvely belső részének dilatációja a hüvelyfal simaizom relaxáció és a medencefenék izomváz relaxáció kombinációjának eredménye. Bizonyos szexuális fájdalmak, így például a hüvelygörcs feltehetően, legalábbis részben, a hüvely nem megfelelő relaxációja által gátolt dilatáció következménye; még bizonyításra vár, hogy ez elsődlegesen simaizom vagy vázizom probléma (Masters, W. H., Johnson, V. E. Human Sexual Response, Little, Brown: Boston, 1996; Berman, J.R., Berman, L. & Goldstein, L., Urology. 1999:54; 385-391). Az FSD kategóriáit legjobban definiálhatjuk, ha szembeállítjuk a normál női szexuális válasz fázisaival, ezek a vágy, izgalmi állapot, orgazmus. A végy vagy libido a szexuális kifejeződés indítója. Megnyilvánulásához tartoznak gyakran a szexuális gondolatok egy érintett partner jelenétében vagy más erotikus stimulusok hatására. Az izgalmi állapot a szexuális stimulációkra adott válasz, amelynek fontos komponense a hüvely nedvesedés és a hüvely megnyúlása. Az orgazmus a szexuális feszültség feloldódása, ami az izgalmi állapot során kulminál.

Így az FSD akkor fordul elő, ha a nőknél nem megfelelő vagy nem kielégítő az ezekre adott válasz; a vágy, az izgalmi állapot vagy orgazmus FSD kategóriái magukba foglalják például a hipoaktív szexuális vágygal kapcsolatos zavarokat, a szexuális izgalmi állapottal kapcsolatos zavarokat, az orgazmus zavarait és a szexuális érintkezéssel kapcsolatos fájdalmakat.

A hipoaktív szexuális vágygal összefüggő zavarok, rendellenességek akkor lépnek fel, ha a nőben nincs igény a szexualitásra és nincs vagy csak kevés szexuális gondolata vagy fantáziája van. Az ilyen típusú FSD-t alacsony tesztoszteron szint okozhatja, amit akár a természetes menopauza, akár sebészeti beavatkozás révén bekövetkező menopauza okoz. Egyéb okok közé tartozhatnak betegségek, gyógyszeres kezelés, kimerültség, depresszió vagy szorongás.

A szexuális izgalmi állapottal kapcsolatos zavarokra (FSAD) jellemző a nemi szerv nem megfelelő válasza a szexuális stimulálásra. A nemi szervekben nem következik be a vérbőség, amely a normál szexuális izgalmi állapotot jellemzi. A hüvelyfal gyengén nedvesedik, így a közösülés fájdalmas. Az orgazmus akadályoztatva lehet. Az izgalmi állapottal kapcsolatos rendellenességeket okozhatja a csökkent ösztrogénszint a menopauzánál vagy gyermekszülés után és a szoptatás alatt, valamint ezekkel összefüggő betegségek, így például diabetes vagy ateroszklerózis. Kiváltó okok közé tartozhatnak például a diuretikumokkal, antihisztaminokkal, antidepresszánsokkal, például SSRI-kkel vagy magas vérnyomás elleni szerekkel végzett kezelés.

A szexuális fájdalmakra (ide tartozik a fájdalmas közösülés és hüvelygörcs) jellemző, hogy a fájdalom a behatoláskor lép fel, ezt kiválthatja a csökkent mértékű nedvesedés, a méhnyálkahártya gyulladás, a medence gyulladásos betegségei, gyulladásos bélbetegségek, vagy a húgyutakkal kapcsolatos problémák.

A fájdalmas közösülés fájdalmas coitus vagy coitus-ra való kísérletet. A fájdalmas közösülés általában introitalis, de előfordulhat a közösülés előtt, alatt vagy után. Az okok közé tartozik a menopauza során bekövetkező nyálkahártya visszafejlődés vagy annak szárazsága vagy elvékonyodása. A panasz különösen a coitus alatti vagy az utáni fájdalom.

Az FSD gyakoriságát igen nehéz megbecsülni, mivel ez a kifejezés különböző típusú problémákat takar, ezek közül számos nehezen mérhető, továbbá mivel az FSD kezelése iránti érdeklődés viszonylag új keletű. Számos női szexuális probléma vagy közvetlenül az öregedéssel vagy krónikus betegségekkel kapcsolatos, ilyenek például a diabetes vagy magas vérnyomás.

Az FSD ismert előfordulásaira és gyakoriságára vonatkozó felmérések igen változatosak, ez részben a különböző értékelési kritériumokkal magyarázható, de a legtöbb vizsgálat szerint az egyébként egészséges nők jelentős részénél megjelenik egy vagy több FSD alcsoporttal összefüggő tünet. Így például a házaspárok szexuális zavarainak tanulmányozásából kitűnt, hogy a nők 63%-ának vannak izgalmi vagy orgazmussal összefüggő zavarai, míg a férfiak 40%-ánál van merevedési vagy ejakulációs zavar (Frank, E., Anderson, C. & Rubinstein, D., N. Engl. J. Med., 11:229;111-115). Azonban, a női szexuális izgalommal kapcsolatos zavarok gyakorisága felmérésenként jelentős mértékben különböző. A legutóbbi Nemzeti Egészségi és Szociális Életre vonatkozó felmérés szerint a nők 19%-a említett nedvesedési problémákat, míg ugyanilyen problémákat egy nőgyógyászati klinika bejáró nőbetegei közül csak 14% említett

(Rosen, R., Taylor, J., Leiblum, S. és mtársai, J. Sex Marital Ther., 1993:19; 171-188).

Több vizsgálatnál írtak le a szexuális izgalommal kapcsolatos zavarokat cukorbeteg nőknél (47%-ig terjedő mértékben), ezek elsődlegesen a hüvely csökkent nedvesedését jelentik (Wincze, J.P., Albert, A. & Bansal, S., Arch. Sex Behav., 1993:22; 587-601). Nem mutattak ki összefüggést a neuropátia és a szexuális zavarok között. Több vizsgálatnál azt is kimutatták, hogy a nők átlagosan 11-48%-ánál jelentkezik a csökkent szexuális vágy a korrall. Hasonlóképpen, a nők 11-50%-a említ az izgalmi állapottal és a nedvesedéssel kapcsolatos problémákat, ami közösüléssel járó fájdalmakkal jár együtt. A hüvelygörcs sokkal kevésbé általános, ez a nők csupán kb. 1%-át érinti. A szexuálisan tapasztalt nők véleménye szerint 5-10%-uknak van primer anorgazmiája. Egy további 10%-nál nem gyakori az orgazmus, és további 10% bizonytalanul éli meg (Spector, I.P. & Carey, M.P., Arch. Sex. Behav., 1990:19; 389-408).

Az FSAD egy igen elterjedt szexuális zavar, ami érinti a pre-, peri- és poszt menopauzás ($\pm$ HRT) nőket. Ez kapcsolatban van kísérő rendellenességgel, ilyenek a depresszió, kardiovaszkuláris betegségek, diabetes és UG rendellenességek. Az FSAD primer következménye a vérbőség/duzzadás hiánya, a nedvesedés hiánya és az élvezhető nemi élmény hiánya. Az FSAD szekunder következménye a csökkent szexuális igény, a közösülés alatti fájdalom és a nehezen elérhető orgazmus. Az utóbbi időben feltételezték, hogy legalább az FSAD tüneteket mutató betegek egy részénél ennek van erezetten alapuló oka (Goldstein, L. & Berman, J.R., Int. J. Impot. Res.,

1998:10; S84-S90) és állatokon végzett kísérleti eredmények is alátámasztják ezt (Park, K., Goldstein, I., Andry, C., és mtársai, Int. J. Impotence Res., 1997:9; 27-37).

A találmány szerinti vegyületek gyengítik az agouti rokon proteinek kötődését a melanocortin receptorokhoz, de nem gyengítik az α -melanocita stimuláló hormonok kötődését a melanocortin receptorokhoz és alkalmasak női szexuális zavarok kezelésére.

Az ösztrogén hormon kifejezett hatással van az érrendszerre mind nőknél, mind férfiaknál, bár az adagolása nem kívánatos mellékhatásokkal jár. Az ösztrogén növeli az erek tágulását, gátolja az éredények sérülésekkel szembeni válaszát és az ateroszklerózis kifejlődését. Az ösztrogén-indukált értágulás 5-20 perccel az ösztrogén beadagolása után bekövetkezik és nem függ a gének expresszió változásaitól; ezt az ösztrogén hatást említik mint "nongenom" hatást is. Az erek sérülésére adott válasz ösztrogén-indukált gátlása és az ösztrogének ateroszklerozissal szembeni védőhatása az ösztrogénes kezelést követően néhány órával vagy nappal alakul ki és az érszövetekben bekövetkező gén expressziótól függ; ezt a hatást esetenként mint "genom" hatást is említik.

Két ösztrogén receptor van, ez az α ösztrogén receptor és a β ösztrogén receptor, mindkettő a szteroid hormon receptorok nagy családjának tagjai (Walter P., és mtársai, Proc Nad Acad Sci USA 1985;82:7889-93; Kuiper G.G.J.M., és mtársai, Proc Nad Acad Sci USA 1996:93:5925-30). Az α ösztrogén receptor és β ösztrogén receptor jelentős mértékben homológok és hasonlóan az összes szteroid hormon receptorhoz transzkripció

faktorok, amelyek megváltoztatják a gén expressziót aktiváláskor (Walter P., és mtársai, Proc Nad Acad Sci USA 1985;82:7889-93; Kuiper G.G.J.M., és mtársai, Proc Nad Acad Sci USA 1996;93:5925-30; Shibata H., és mtársai, Recent Prog Horm Res 1997;52:141-65; Evans R.M., Science 1988;240:889-95; Brown M., Hematol Oncol Clin North Am 1994;8:101-12). A véredények komplex szerkezetűek, a faluk simaizom sejteket és egy endoteliális sejt bevonatot tartalmaz. A vaszkuláris, endoteliális és simaizom sejtek nagy affinitással kötnek meg ösztrogént (Mendelsohn M.E., és mtársai, Curr Opin Cardiol 1994;9:619-26; Farhat M.Y., és mtársai, FASEB J 1996; 10:615-24), és az α ösztrogén receptort azonosították mindkét típusú vaszkuláris sejtben nőknél és férfiaknál (Karas R.H., és mtársai, Circulation 1994;89:1943-50; Losordo D.W., és mtársai, Circulation 1994;89:1501-10; Venkov C.D., és mtársai, Circulation 1996;94:727-33; Kim-Schulze S., és mtársai, Circulation 1996;94:1402-7; Caulin-Glaser T., és mtársai, J Clin Invest 1996;98:36-42), valamint azonosították a myocardiális sejtekben is (Grohe C., és mtársai, FEBS Lett 1997;416:107-12).

Az α ösztrogén receptor az ér simaizom és endoteliális sejtekben specifikus cél géneket aktivál (Karas R.H., és mtársai, Circulation 1994;89:1943-50, Venkov C.D., és mtársai, Circulation 1996;94:727-33; Kim-Schulze S., és mtársai, Circulation 1996;94:1402-7; Caulin-Glaser T., és mtársai, J Clin Invest 1996;98:36-42; Koike H., és mtársai, J Vasc Surg 1996;23:477-82). A β ösztrogén receptor szerkezetileg és funkciójában különbözik az α ösztrogén receptortól. A funkcionális

β ösztrogén receptor jelen van a myocardiális sejtekben is, ahol szabályozza a nitrogén-oxid szintázok expresszióját.

Pre-menopauzás nőknél a petesejtek által termelt 17β -ösztradiol a fő keringő ösztrogén. A szérum ösztrogén koncentráció alacsony a serdülő lányoknál és növekszik az első menstruációt követően. Nőknél a mennyisége kb. 100 pg/ml (367 pmól/l) a tüsző fázisban és kb. 600 pg/ml (2200 pmól/l) a peteérés idején. A mennyisége közel 20 000 pg/ml (70 000 pmól/l) értékre növekedhet a terhesség idején. A menopauzát követően a szérum ösztrogén koncentráció értéke hasonló szintre vagy még alacsonyabb értékre csökken, mint a hasonló korú férfiaknál (5-20 pg/ml [18-74 pmól/l]) (Yen, S.S.C. és Jaffe, R.B. szerk., Reproductive Endocrinology: Physiology. Pathophysiology and Clinical Management. 3. kiadás, Philadelphia: W.B. Saunders, 1991).

Bár az ösztrogén előnyösen befolyásolhatja az ereket és megakadályoz és megfordít vaginális atropiát poszt-menopauzás nőknél, az ösztrogén önmagában való adagolása káros hatásokkal járhat. Így például, ez emlőrák egy hormonfüggő betegség. A peteérés megszűnése után a nőknél, akik soha nem kaptak ösztrogén pótlást, nem fejlődik ki emlőrák. Az arány a nők és férfiak között ennél a betegségnél 150 az 1-hez. Számos esetben kimutatták, hogy a hormonok kritikus szerepet játszanak ezen betegség elősegítésében. A legtöbb epiteliás rosszindulatú daganatnál az előfordulás versus kor log-log görbéje egy egyenes vonalú növekedést mutat a kor minden évével. Az emlőrákra felvett hasonló görbe szerint a növekedés hasonlóképpen egyenes vonalú, de a meredekség csökken a menopauza

idejével kezdődően. A három időpont, amely igen fontos szerepet játszik az emlőrák előfordulásánál, az első menstruáció ideje, az első teljes időtartamú terhesség és a menopauza ideje. A nőknél, akiknél az első menstruáció 16. évükre esik, az emlőrák valószínűsége 50-60%-kal kisebb, viszonyítva azokhoz a nőkhez, akinél az első menstruáció 12 éves korban volt. Hasonlóképpen, ha a menopauza 10 évvel a középkor (52 év) előtt következik be, akár természetes, akár sebészeti úton, kb. 35%-kal csökken az emlőrák rizikója. Összehasonlítva az egyszer sem szült nőket a nőkkel, akiknek az első teljes idejű terhessége 18 éves korukban volt, az utóbbiaknál 30-40%-os a valószínűsége az emlőráknak. Így a menstruációs időtartam hossza, különösen a teljes időtartamú terhesség előtti időszak egy lényeges komponense az emlőrák rizikójának. Ez a faktor 70-80% az emlőrák előfordulásának gyakoriságára vonatkozóan a különböző országokban. Nemzetközi viszonylatban különbségek vannak a hormonális rosszindulatú betegségek előfordulásában. Észak-Amerikában a nőknél, akik 80 éves korukig élnek, a valószínűsége az invazív emlőrák kifejlődésének 1 a 9-hez. Az ázsiai nőknél az észak-amerikai vagy nyugat-európai nőkhez viszonyítva a rizikó faktor $1/5$ - $1/10$. Az ázsiai nőknél lényegesen alacsonyabb az ösztrogén és progeszteron koncentráció. Ezt a különbséget nem lehet megmagyarázni genetikusan, mivel a nyugati környezetben élő ázsiai nőknél a rizikó faktor azonos a nyugatiakéval. Ezek a nők jelentősen különböznek továbbá magasságukban és tömegükben az Ázsiában élő ázsiai nőktől; a magasság és tömeg kritikus szabályozója az első menstruáció idejének és lényegesen befolyásolja az ösztrogén

plazma koncentrációját (Lippman, M.E., Breast Cancer, Chapter 91, in Harrison's Principles of internal Medicine. 14. kiadás, 1998). Így, függetlenül attól, hogy az ösztrogének fontos szerepet játszanak az egészség megtartásában, az adagolásuk károsan is befolyásolhatja az egyén egészségét, így például növeli az emlőrák rizikóját.

A menopauza általában 50-51 éves korban következi be az USA-ban. A petefészkek korával csökken a válasz a hipofízis gonadotropinokra (tüsző stimuláló hormon, [FSH] és luteinizáló hormon [LH]), ez kezdetben rövidebb tüsző fázist (így rövidebb menstruációs ciklust), kevesebb peteérést, csökkent progeszteron termelődést és a ciklusok fokozott szabályozatlanságát okozza. Természetesen a tüsző nem ad választ és nem termel ösztrogént. Az átmeneti fázis, amelyben a nő kilép a reprodukív szakaszból, a menopauza előtt kezdődik. Ezt hívják klimaktériumnak, klimaxnak vagy peri-menopauzának, bár sokan csak menopauzaként említik.

Az idő előtti menopauza olyan ismeretlen eredetű peteérés hiányt jelent, amely 40. életév előtt bekövetkezik. Ez összefüggésben lehet dohányzással, nagy magasságban való étellel vagy gyenge táplálkozással. A művi menopauza következhet petefészkek eltávolításból, kemoterápiából, medence besugárzásából vagy bármilyen olyan folyamatból, amely károsítja a petefészkek vérellátását.

A jelen találmány szerinti vegyületek alkalmasak a női szexuális zavarok kezelésére. A vegyületeket adagolhatjuk akár önmagukban, akár más, a női szexuális rendellenességek kezelésére alkalmas szerekkel kombinációban, ilyenek például az

ösztrogén agonisták/antagonisták, mint azt a későbbiekben ismertetjük.

A női szexuális zavarok kezelésére a találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk önmagukban vagy olyan szerekkel kombinációban, amelyek fokozzák a ciklusos guanozin-3',5'-monofoszfátot (cGMP). A cGMP szintet növelő szerek ismertek és különböző mechanizmus szerint működnek. Ezek egyik példáját alkotják azok a szerek, amelyek szelektíve gátolják egy enzim működését, amely különösen részt vesz a cGMP lebontásában, ilyen például a cGMP-függő foszfodiészteráz. A ciklusos guanozin-3',5'-monofoszfát foszfodiészteráz (cGMP PDE inhibitorok) széles körben ismertek mint kardiovaszkuláris szerek például angina, magas vérnyomás és szívszélhűtés kezelésében. Legutóbb azt találták, hogy a V típusú foszfodiészterázt gátló cGMP PDE inhibitorok (cGMP PDE_V) hatásosak férfiaknál merevedési zavarok kezelésére, különösen orális adagolással (WO 94/28902 számú közzétételi irat).

Az 1. ábra a PPTN és 17 β -ösztradiol log-lineáris kompetitív kötési görbéje humán ösztrogén receptorhoz. Az X tengely jelenti a receptorhoz kötött radiojelzett ösztrogén százalékos mennyiségét, az Y tengely az adagolt ligandum mól koncentrációját jelenti. Az értékek átlagértékek $\pm$ SEM.

A találmány gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyek alkalmasak női szexuális zavarok kezelésére, a gyógyszerkészítmények hatóanyagként olyan vegyületet tartalmaznak, amelyek gyengítik az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengítik az α melanocita

stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését.

A találmány oltalmi körébe tartoznak azok a készítmények is, amelyek egy vegyület hatásos mennyiségét tartalmazzák, amely vegyület gyengíti az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengítik az α melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, kombinációban egy melanocortin receptor agonista hatású vegyülettel.

Egy előnyös kiviteli formánál a gyógyszerkészítmények alkalmasak női szexuális zavarok kezelésére, amelyek eltérnek a hipoaktív szexuális váaggal kapcsolatos zavaroktól, szexuális anhedoniától, vagy fájdalmas közöszléstől.

A találmány oltalmi körébe tartoznak azok a gyógyszerkészítmények, amelyek alkalmasak női szexuális izgalmi zavarok kezelésére, a készítmények hatóanyagként olyan vegyületet tartalmazznak, amely gyengíti az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengítik az α -melanocita stimuláló hormon melanocortin receptorokhoz való kötődését.

A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá a gyógyszerkészítmények, amelyek alkalmasak női betegeknek hüvelygörcs kezelésére, a gyógyszerkészítmények hatóanyagként olyan vegyület hatásos mennyiségét tartalmazzák, amelyek gyengítik az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengítik az α melanocita stimuláló hormon melanocortin receptorokhoz való kötődését.

A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá a gyógyszerkészítmények, amelyek alkalmasak női betegeknek az orgazmus gyakoriságának vagy intenzitásának fokozására, a gyógyszerkészítmények olyan vegyület hatásos mennyiségét tartalmazzák, amelyek gyengítik az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengítik az α melanocita stimuláló hormon melanocortin receptorokhoz való kötődését.

A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá a gyógyszerkészítmények, amelyek alkalmasak női betegeknek a libidó fokozására, előnyösen a normál mérték fölé történő fokozására, amelyek hatóanyagként olyan vegyület hatásos mennyiségét tartalmazzák, amelyek gyengítik az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengítik az α melanocita stimuláló hormon melanocortin receptorokhoz való kötődését.

Egy előnyös kiviteli formánál a melanocortin receptorok melanocortin-3 és/vagy -4 receptorok.

Egy még előnyösebb kiviteli formánál a melanocortin receptorok melanocortin-4 receptorok.

A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá azok a gyógyszerkészítmények, amelyek a fenti vegyületeket tartalmazzák egy ösztrogén agonistával/antagonistával kombinációban.

A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá azok a gyógyszerkészítmények, amelyek a fenti vegyületeket egy ciklusos guanozin-3',5'-monofoszfát fokozó anyag terápiásan hatásos mennyiségével kombinációban tartalmazzák.

A találmány előnyös kiviteli formájánál a betegek női betegek. Így például, a női beteg lehet egy poszt-menopauzás női egyén.

A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá a fenti vegyületeket és egy ösztrogént és adott esetben progesztin kombinációját tartalmazó gyógyszerkészítmény is.

A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá a fenti vegyületeket és a következő vegyületek kombinációját tartalmazó gyógyszerkészítmények: proszttaglandinok, apomorfín, oxitocin modulátorok, α -2-adrenerg antagonisták, adrogének, szelektív androgén receptor modulátorok (SARM-ek), bupropion, vazóaktív intesztinális peptid (VIP), neutrális endopeptidáz inhibitorok (NEP) és neuropeptid Y receptor antagonisták (NPY).

A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá egy eljárás, amely alkalmas a női szexuális zavarok kezeléséhez megfelelő vegyületek azonosítására, az eljárás a következő lépésekből áll:

1) meghatározzuk, hogy a vegyület hatással van-e az agouti-rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődésére;

2) meghatározzuk, hogy a vegyület hatással van-e az α melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődésére; és

3) kiválasztjuk a vegyületet, amely gyengíti az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését.

A vegyület azonosítási eljárás egy előnyös kiviteli formájánál azt a meghatározást, hogy a vegyület hatással van-e az

agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődésére, kompetitív kötési vizsgálattal végezzük.

A vegyület azonosítási eljárás egy előnyös kiviteli formájánál a meghatározást, hogy a vegyület hatással van-e az α -melanocita stimuláló hormonok kötődésére a melanocortin receptorokhoz, kompetitív kötési vizsgálattal végezzük.

A vegyület azonosítási eljárás egy még előnyösebb kiviteli formájánál a meghatározást, hogy a vegyület hatással van-e az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődésére, kompetitív kötési vizsgálattal végezzük és azt a meghatározást, hogy a vegyület hatással van-e az α -melanocita stimuláló hormonok kötődésére a melanocortin receptorokhoz, kompetitív kötési vizsgálattal végezzük.

A vegyület azonosítási eljárás egy előnyös kiviteli formájánál a melanocortin receptorok melanocortin-3 és/vagy melanocortin-4 receptorok.

A vegyület azonosítási eljárás egy még előnyösebb kiviteli formájánál a melanocortin receptorok melanocortin-4 receptorok.

A találmány szerinti női szexuális zavarok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények a következőket tartalmazzák: 1) egy vegyület, amely gyengíti az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, és 2) egy vegyületet, amely melanocortin receptor agonista.

Az oltalmi körbe tartoznak azok a gyógyszerkészítmények, amelyek a következőket tartalmazzák: 1) egy vegyület, amely

gyengíti az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, és a vegyület alkalmas női szexuális kezelésére; 2) egy vegyület, amely melanocortin receptor agonista és 3) egy második vegyület, amely alkalmas női szexuális zavarok kezelésére.

Az oltalmi körbe tartoznak azok a gyógyszerkészítmények is, amelyek a következőket tartalmazzák: 1) egy vegyület, amely gyengíti az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, és a vegyület alkalmas női szexuális kezelésére és 2) egy második vegyület, amely alkalmas női szexuális zavarok kezelésére.

A találmány oltalmi körébe tartoznak a női szexuális zavarok kezelésére alkalmas kitek, amelyek a következőket tartalmazzák:

a) egy első gyógyszerkészítmény, amely egy vegyületet tartalmaz, amely gyengíti az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését,

b) egy második gyógyszerkészítmény, amely egy második vegyületet tartalmaz, amely alkalmas a női szexuális zavarok kezelésére, és

c) egy tartály, amely az első és második készítményt foglalja magába.

A találmány oltalmi körébe tartozik egy fogyasztók, előnyösen poszt-menopauzás női egyének által felhasználható kit

női szexuális zavarok kezelésére. A kit a következőket tartalmazza: a) egy első gyógyszerkészítmény, amely egy vegyületet tartalmaz, amely gyengíti az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését; és b) egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozót, vivőanyagot vagy hígítóanyagot és adott esetben b) egy második gyógyszerkészítményt, amely egy ösztrogén antagonistát/agonistát tartalmaz egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval, vivőanyaggal vagy hígítóval együtt, és adott esetben c) instrukciókat, amely ismerteti a gyógyszerkészítmény alkalmazását női szexuális zavarok kezelésére. Ha a kit egy találmány szerinti vegyületet és egy ösztrogén antagonistát/agonistát tartalmaz, az adott esetben ugyanabban a készítményben kombinálható.

További kitek a következőket tartalmazzák: a) egy első gyógyszerkészítmény, amely egy vegyületet tartalmaz, amely gyengíti az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését; és egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozó, vivőanyag vagy hígítóanyag és adott esetben b) egy második gyógyszerkészítmény, amely egy cGMP fokozót és gyógyszerészetileg elfogadható hordozót, vivőanyagot vagy hígítóanyagot tartalmaz; és adott esetben instrukciót a női szexuális diszfunkció kezeléséhez.

Ha a kit a találmány szerinti vegyületet és egy cGMP fokozót tartalmaz, azok adott esetben ugyanazon gyógyszerkészítményben lehetnek kombinálva.

A találmány oltalmi körébe tartoznak a következő további gyógyszerkészítmények és kitek:

Gyógyszerkészítmények, amelyek a következőket tartalmazzák: 1) egy vegyület, amely gyengíti az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, és 2) egy ösztrogén antagonist/agonists vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója.

Gyógyszerkészítmények, amelyek a következőket tartalmazzák: 1) egy vegyület, amely gyengíti az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, és 2) egy vegyület, amely melanocortin receptor agonista, és 3) egy ösztrogén antagonist/agonista vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója.

A vegyületek egy előnyös kiviteli formájánál az említett ösztrogén agonista/antagonista vegyület (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ol vagy optikai vagy geometriai izomerje; gyógyszerészetileg elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy ezek prodrugja. Különösen előnyösen az említett ösztrogén antagonist/agonista egy D-tartarát só.

A vegyületek egy előnyös kiviteli formájánál az ösztrogén agonista/antagonista vegyület: tamoxifen, 4-hidroxi-tamoxifen, raloxifen, droloxifen, toremifen, centkromán, idoxifen, 6-(4-

-hidroxi-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-naftalin-2-
-ol, {4-[2-(2-aza-biciklo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi]-fenil}-[6-
-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo[b]tiofén-3-il]-metanon,
EM-652, EM-800, GW 5638, GW 7604, TSE-424 vagy ezek
optikai vagy geometriai izomerje; valamint ezek gyógyszeré-
szetileg elfogadható sói, N-oxidjai, észterei, kvaterner ammó-
nium sói vagy prodrugjai.

A női szexuális diszfunkciós zavarok kezelésére alkalmas
gyógyszerkészítmény a következőket tartalmazza: 1) egy ve-
gyület, amely gyengíti az agouti rokon proteinek melanocortin
receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita
stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődé-
sét, és 2) egy vegyület a ciklusos guanozin-3',5'-monofoszfát
fokozók csoportjába tartozó vegyület. Egy előnyös kiviteli for-
mánál a ciklusos guanozin-3',5'-monofoszfát fokozó egy PDE_v
foszfodiészteráz inhibitor. Egy még előnyösebb kiviteli formá-
nál a PDE_v foszfodiészteráz inhibitor 1-[[3-(6,7-dihidro-1-
-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-
-etoxi-fenil]szulfonil]-4-metilpiperazin-citrát só.

Egy találmány szerinti készítmény a következőket
tartalmazza: 1) egy vegyület, amely gyengíti az agouti rokon
proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem
gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin
receptorokhoz való kötődését, 2) egy ösztrogén adott esetben
egy progesztinnel kombinációban. Egy előnyös kiviteli
formánál az ösztrogén Premarin®.

Egy találmány szerinti készítmény a következőket tartal-
mazza: 1) egy vegyület, amely gyengíti az agouti rokon protei-

nek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, 2) egy vegyület a következők közül: prosztaglandinok; apomorfín; oxitocin modulátorok; α -2-adrenerg antagonisták; androgének; szelektív androgén receptor modulátorok (SARM); bupropion; vazoaktív intesztinális peptid (VIP); neutrális endopeptidáz inhibitorok (NEP) és neuropeptid Y receptor antagonisták (NPY).

Egy találmány szerinti készítmény a női szexuális zavarok kezelésre a következőket tartalmazza: 1) egy vegyület, amely gyengíti az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, 2) egy vegyület, amely melanocortin receptor agonista, és 3) egy vegyület a ciklusos guanozin-3',5'-monofoszfát elevátorok csoportjából. Egy előnyös kiviteli formánál ez a ciklusos guanozin-3',5'-monofoszfát növelő egy PDE_V foszfodiészteráz inhibitor. Egy még előnyösebb kiviteli formánál ez a PDE_V foszfodiészteráz inhibitor 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxi-fenil-szulfonil]-4-metilpiperazin-citrát só.

Egy találmány szerinti gyógyszerkészítmény a következőket tartalmazza: 1) egy vegyület, amely gyengíti az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, 2) egy vegyület, amely melanocortin receptor agonista és 3) egy ösztrogén, adott

esetben egy progesztinnel együtt. Egy előnyös kiviteli formánál az ösztrogén Premarin®.

Egy találmány szerinti gyógyszerkészítmény a következőket tartalmazza: 1) egy vegyület, amely gyengíti az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, 2) egy vegyület, amely melanocortin receptor agonista és 3) egy vegyület a következők közül: prosztaglandinok; apomorfín; oxitocin modulátorok; α -2-adrenerg antagonisták; androgének; szelektív androgén receptor modulátorok (SARM); bupropion; vazóaktív intesztinális peptid (VIP); neutrális endopeptidáz inhibitorok (NEP) és neuropeptid Y receptor antagonisták (NPY).

Egy találmány szerinti gyógyszerkészítmény a következőket tartalmazza: 1) egy vegyület, amely gyengíti az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, amely vegyület alkalmas szexuális izgalmi zavarok, hüvelygörcs kezelésére, növeli a libidót a normális szint fölé vagy növeli az orgazmus gyakoriságát és intenzitását, 2) egy vegyület, amely melanocortin receptor agonista és 3) egy második vegyület, amely alkalmas szexuális izgalmi állapot zavarainak kezelésére, hüvelygörcs kezelésére, a libidó normális szint fölé emelésére vagy az orgazmus gyakoriságának vagy intenzitásának növelésére.

Egy találmány szerinti vegyület, amely a következőket tartalmazza: 1) egy vegyület, amely gyengíti az agouti rokon pro-

teinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, amely vegyület alkalmas szexuális izgalmi állapotok zavarainak kezelésére, hüvelygörcs kezelésére, a libidó normális szint fölé történő emelésére vagy az orgazmus gyakoriságának vagy intenzitásának fokozására, és 2) egy második vegyület, amely alkalmas szexuális izgalmi állapot zavarainak kezelésére, hüvelygörcs kezelésére, a libidó normális szint fölé emelésére vagy az orgazmus gyakoriságának vagy intenzitásának növelésére.

Kit szexuális izgalmi állapotok zavarainak kezelésére, hüvelygörcs kezelésére, a libidó normális szint fölé emelésére vagy az orgazmus gyakoriságának és intenzitásának fokozására, amely kit a következőket tartalmazza:

a) egy első gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz egy vegyületet amely gyengíti az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését,

b) egy második gyógyszerkészítmény, amely egy második vegyületet tartalmaz, amely alkalmas szexuális izgalmi állapotok zavarainak kezelésére, hüvelygörcs kezelésére, a libidó normális szint fölé emelésére vagy az orgazmus gyakoriságának és intenzitásának fokozására, és

c) egy tartályt az első és második készítmény számára.

A találmány tehát gyógyszerkészítményekre vonatkozik női szexuális zavarok kezelésére, amelyek egy vegyületet tartalmaznak, amely gyengíti az agouti rokon proteinek

melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését. A találmány oltalmi körébe tartozik tehát ez utóbbi vegyületek alkalmazása gyógyszerkészítmények előállítására. Előnyösen a receptorok melanocortin-3 és/vagy melanocortin-4 receptorok, még előnyösebben a receptorok melanocortin-4 receptorok.

A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá egy vegyületek azonosítására alkalmas eljárás, amely vegyületek alkalmazsak női szexuális zavarok kezelésére, az eljárás a következő lépéseket tartalmazza: 1) meghatározzuk, hogy a vegyület befolyásolja-e az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését; 2) meghatározzuk, hogy a vegyület befolyásolja-e az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését; és 3) kiválasztjuk azt a vegyületet, amely gyengíti az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését. Egy előnyös kiviteli formánál a melanocortin receptorok melanocortin-3 és/vagy melanocortin-4 receptorok. Még előnyösebben, a receptorok melanocortin-4 receptorok.

A "terápiásan hatásos mennyiség" azt a vegyületet vagy vegyület kombinációt jelenti, amely gyengíti, javítja vagy eliminálja egy adott betegség vagy állapot egy vagy több tünetét, meggátolja vagy késlelteti az adott betegség vagy állapot egy vagy több tüneteinek kialakulását.

A "beteg" jelentése lehet valamely állat, így kutya, macska, tehén, ló, birka, kecske vagy lehet ember. Különösen az

előnyösen a beteg kifejezés emlősöket jelent, beleértve mind a hím-, mind a nőnemű emlősöket.

A "gyógyszerészetileg elfogadható" kifejezés olyan anyagot vagy készítményt jelent, amely kompatibilis a készítmény többi összetevőivel és nem káros a betegre nézve.

A "poszt-menopauzás nő" kifejezés vonatkozik nemcsak azokra az idősebb nőkre, akik túl vannak a menopauzán, hanem olyan nőkre is, akik petefészkét eltávolították vagy bármely más okból visszanyomott ösztrogén termelésileg, így például azok, akik hosszú időtartamon át szedtek kortikoszteroidokat, Cushion-féle szindrómában szenvednek vagy mirigy rendellenességük van.

A "gyengíti" kifejezés az AGRP gátlásával vagy az α -MSH kötéssel összefüggésben azt jelenti, hogy a vegyület megakadályozza az AGRP vagy α -MSH melanocortin receptorokhoz való kötődését vagy csökkenti az AGRP kötési affinitását a melanocortin receptorokhoz. Az AGRP kötés gyengítése esetén előnyös, ha a vegyület 25%-os gátlást fejt ki az AGRP kötésre. Még előnyösebb, ha a vegyület gátlása 50%-os, különösen előnyösebb, ha nagyobb mint 75%-os. Hasonlóképpen, az α -MSH melanocortin receptorokhoz való kötésénél az előnyös vegyületek nem több, mint 50%-ban blokkolják az α -MSH kötést. Még előnyösebb, ha a blokkolás nem több, mint 25%-os. Egy még előnyösebb kiviteli formánál a vizsgált vegyületek nem több, mint 75%-ban blokkolják az AGRP kötést és kisebb, mint 25%-ban blokkolják az α -MSH kötést. A kötés százalékos gátlásának értékét könnyen meghatározhatjuk kompetitív vagy más inhibíciós vizsgálatokkal a leírás alapján.

A blokkolás lehet kompetitív, nem-kompetitív, nem teljesen kompetitív vagy ezek kombinációja. Egy előnyös kiviteli formánál a kötés gyengítését az MCR-3 és/vagy MRC-4, különösen előnyösen MRC-4 vonatkozásában mértük.

A "reakció-inert oldószer" vagy "inert oldószer" kifejezés olyan oldószert vagy oldószer keveréket jelent, amely nem lép kölcsönhatásba a kiindulási anyagokkal, reagensekkel, közti-termékkel vagy termékekkel olyan mértékben, hogy az hátrányosan befolyásolja a kívánt terméket.

A "kezelt" vagy "kezelés" kifejezések magukba foglalnak preventív (például profilaktikus) vagy enyhítő kezelést.

A "találmány szerint azonosított vegyületek" kifejezés vagy ezek grammatikai változatai olyan vegyületeket jelentenek, amelyek gyengítik az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését vagy e vegyületek sztereoizomerjeit, gyógyszerészetileg elfogadható sóit, prodrugjait vagy a prodrugok gyógyszerészetileg elfogadható sóit. Nyilvánvaló, hogy bármilyen, a találmány szerint azonosított vegyületekkel kombinációban felhasználásra kerülő további gyógyszerészetileg hatásos vegyület lehet sztereoizomer vagy a vegyület sója, prodrugja vagy a prodrug sója.

A kifejezés, hogy "egy vegyület gyengíti az agouti rokon proteinek melanocortin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését" magába foglalja a vegyületek sztereoizomerjeit, sóit, prodrugjait és a prodrugok sóit.

A jellemzők a női szexuális zavarokkal szembeni rizikó faktorokra a szakterületen ismertek és ezek közé tartoznak a következők: betegek, akik kórtünetei közé tartoznak a kardiovaszkuláris betegség, így magas vérnyomás és ateroszklerózis, elhízott betegek, betegek, akik mozgásszegény életet folytatnak, hyperkoleszterinémiás betegek, hyperlipidémiás és/vagy hypertrigliceridémiás betegek, betegek, akiknek nagy az LDL vagy Lp(a) szintjük, betegek, akiknél alacsony a HDL szint (hypoalfalipoproteinémia), stb.

A gyógyszerészetileg elfogadható só vagy prodrug jelenti azokat a sókat és prodrugokat, amelyek a gyógyászati körön belül alkalmasak betegeknél való felhasználásra és nem okoznak toxicitást, irritációt, allergiás választ, stb., elfogadható az előny/rizikó arány, hatásosak a kívánt felhasználásnál, ezek magukba foglalják az ikerionos formákat is.

A "só" kifejezés magába foglalja a vegyületek szervesen vagy szerves sóit. Ezeket a sókat előállíthatjuk in situ az utolsó elválasztási vagy tisztítási lépésnél vagy külön is előállíthatjuk a tisztított vegyület szabad bázis formájának és alkalmas szerves vagy szerves savnak a reagáltatásával. A sók közül említjük például a következőket: hidrobromid, hidroklorid, szulfát, biszulfát, nitrát, acetát, oxalát, palmitiát, sztearát, laurát, borát, benzoát, laktát, foszfát, tozilát, bezilát, ezilát, citrát, maleát, fumarát, szukcinát, tartarát, naftilát, mezilát, glükóheptonát, laktobionát vagy laurilszulfonát sók, stb. Ezek magukban foglalhatnak kationokat is, amelyek alkálifém vagy alkáliföldfémekből származnak, ilyenek nátrium, lítium, kálium, kalcium, magnézium, stb., valamint lehetnek nem-toxikus

ammónium, kvaterner ammónium és amin kationok is, a korlátozás szándéka nélkül ammónium, tetrametil-ammónium, tetraetil-ammónium, metilamin, dimetilamin, trimetilamin, trietilamin, etilamin, stb. (S.M. Berge, és mtársai, "Pharmaceutical Salts," J Pharm Sci, 66:1-19 (1977)).

A "prodrug" kifejezés olyan vegyületet jelent, amely in vivo alakul át az aktív vegyületté. Az átalakulás különböző mechanizmussal mehet végbe, így például hidrolízissel a vérben. A prodrugok részletes ismertetését megtaláljuk például a következő szakirodalmi helyeken: T. Higuchi és W. Stella "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. 14. kötet, Symposium Series, és Bioreversible Carriers in Drug Design, szerk. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Így például, ha az aktív vegyület karbonsavcsoportot tartalmaz, a prodrug lehet észter, amelyet az savcsoport hidrogénatomjának valamely következő csoporttal való kicserélésével nyerünk: 1-8 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkanoiloximetil-, 1-(alkanoiloxi)etil-, amely 4-9 szénatomot tartalmaz, 1-metil-1-(alkanoiloxi)-etil-, amely 5-10 szénatomot tartalmaz, alkoxikarboniloximetil-, amely 3-6 szénatomot tartalmaz, 1-(alkoxikarboniloxi)etil-, amely 4-7 szénatomot tartalmaz, 1-metil-1-(alkoxikarboniloxi)etil-, amely 5-8 szénatomot tartalmaz, N-(alkoxikarbonil)aminometil-, amely 3-9 szénatomot tartalmaz, 1-(N-(alkoxikarbonil)amino)etil-, amely 4-10 szénatomot tartalmaz, 3-ftalidil, 4-krotonolaktonil, gamma-butirolakton-4-il, di-N,N-1-2 szénatomos alkilamino-2-3 szénatomos alkil- (így például β -dimetilaminoetil)-, karbamoil-1-2

szénatomos alkil-, N,N-di-1-2 szénatomos alkilkarbamoil-1-2 szénatomos alkil- vagy piperidino-, pirrolidino- vagy morfolino-2-3 szénatomos alkilcsoport.

Hasonlóképpen, ha a vegyület alkoholcsoportot tartalmaz, a prodrugot úgy alakítjuk ki, hogy az alkoholcsoport hidrogénatomját valamely következő csoporttal helyettesítjük: 1-6 szénatomos alkanoiloximetil-, 1-(1-6 szénatomos alkanoiloxi)etil-, 1-metil-1-(1-6 szénatomos alkanoiloxi)etil-, 1-6 szénatomos alkoxikarboniloximetil-, N-1-6 szénatomos alkoxikarbonilaminometil-, szukcinoil-, 1-6 szénatomos alkanoil-, α -amino-1-4 szénatomos alkanoil-, arilacil- és α -aminoacil- vagy α -aminoacil- α -aminoacil-, ahol bármelyik α -aminoacil-csoport egymástól függetlenül lehet valamely természetben előforduló L-aminosav, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O-1-6 \text{ szénatomos alkil})_2$ vagy glikozil-csoport (a hemiacetál forma hidroxilcsoportjának eltávolításával szénhidrátot nyerünk).

Ha a vegyület amin funkciós csoportot tartalmaz, a prodrugot úgy alakítjuk ki, hogy az amincsoport hidrogénatomját valamely következő csoporttal helyettesítjük: R-karbonil-, RO-karbonil-, NRR'-karbonil-, ahol R és R' jelentése egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, benzil- vagy R-karbonil- jelentése egy természetes α -aminoacil- vagy természetes α -aminoactil-természetes α -aminoacil-, $-C(OH)C(O)OY$ ahol Y jelentése H, 1-6 szénatomosalkil- vagy benzil-, $-C(OY_0)Y_1$ ahol Y_0 jelentése 1-4 szénatomos alkil- és Y_1 jelentése 1-6 szénatomos alkil-, carboxi-1-6 szénatomos alkil-, amino-1-4 szénatomos alkil- vagy mono-N- vagy di-N,N-1-6 szénatomos alkilaminoalkil-,

$-C(Y_2)Y_3$ ahol Y_2 jelentése H vagy metil- és Y_3 jelentése mono-N- vagy di-N,N-1-6 szénatomos alkilamino-, morfolino-, piperidin-1-il- vagy pirrolidin-1-csoport.

A találmány szerinti eljárással azonosított vegyületek tartalmazhatnak aszimmetrikus vagy királis centrumokat és így sztereoizomer formákat alakíthatnak ki. Az összes sztereoizomer forma, valamint ezek keverékei, beleértve a racém keverékeket, szintén az oltalmi körbe tartoznak. Továbbá, a találmány oltalmi körébe tartoznak az összes geometriai és helyzeti izomerek. Így például, ha a vegyületek kettőskötést tartalmaznak, mind a cisz-, mind a transz-forma, valamint ezek keverékei az oltalmi körbe tartoznak.

Az izomereket, beleértve a sztereoizomerek keverékét az egyes izomerekké választhatjuk szét fizikai, kémiai különbségük alapján, a szakterületen ismert módszerek alkalmazásával, így kromatográfiával és/vagy frakcionált kristályosítással. Az enantiomereket szétválaszthatjuk úgy, hogy az enantiomer keveréket diasztereomer keverékké alakítjuk a megfelelő optikailag aktív vegyülettel (például alkohollal) való reagáltatással, majd a diasztereomereket elválasztjuk, és az egyes diasztereomereket a megfelelő tiszta enantiomerekké alakítjuk (például hidrolizálással). Ugyancsak bizonyos találmány szerinti vegyületek lehetnek atrop izomerek (például szubsztituált biarilok), ezek is az oltalmi körbe tartoznak.

A találmány szerinti eljárással azonosított vegyületek lehetnek nem szolvatált, valamint szolvatált formák, gyógyszerészetileg elfogadható oldószerrel, így például vízzel, etanollal,

stb. Az oltalmi körbe tartoznak mind a szolvatált, mind a nem-szolvatált formák.

A találmány szerinti eljárással azonosított vegyületek alkothatnak különböző tautomer formákat, az összes tautomer forma az oltalmi körbe tartozik. Így például, az imidazol részek összes tautomer formája az oltalmi körbe tartozik. Ugyancsak az oltalmi körébe tartozik például az összes keto-enol vagy imin-enamim forma.

A szakember könnyen felismeri, hogy a vegyületek nevét, esetenként az egyes vegyület egyik tautomer formájaként adjuk meg. Bár az adott esetben csak az adott tautomer nevét használtuk, ezek magukba foglalják nemcsak az adott tautomert, hanem az összes tautomer formát is. Az oltalmi körbe tartoznak továbbá nem csak az in vitro laboratóriumi eljárásokkal előállított vegyületek, amelyek a szakember számára ismertek, hanem az in vivo eljárásokkal szintetizált vegyületek is, így például amelyeket metabolizmus, fermentáció, emésztés, stb. révén nyerünk. Ugyancsak az oltalmi körbe tartoznak az in vitro és in vivo eljárások kombinációjával előállított vegyületek is.

A találmány oltalmi körébe tartoznak az izotóposan jelzett vegyületek is, amelyek azonosak a már hivatkozott vegyületekkel, de bennük egy vagy több atom olyan atommal van helyettesítve, amelyek atomtömege vagy tömegszáma eltérő a természetben szokásosan található megfelelő atom atomtömegétől vagy atomszámától. Az ilyen, a találmány szerinti eljárással azonosított vegyületekbe építhető izotópok lehetnek például a hidrogén-, szén-, nitrogén-, oxigén-, foszfor-, fluor vagy klór-atom izotópjai, így ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S ,

^{18}F , ^{135}I és ^{36}Cl . A találmány szerint azonosított vegyületek, azok prodrugjai és gyógyszerészetileg elfogadható sói és prodrugok sói, amelyek az említett izotópokat és/vagy más atomok izotópjait tartalmazzák, mind a találmány oltalmi körébe tartoznak. Bizonyos izotóposan jelzett találmány szerinti vegyületek, így például amelyek a ^3H és ^{14}C atomokat tartalmazzák, alkalmazhatók a hatóanyag és/vagy szubsztrátum szövet eloszlási vizsgálatoknál. A trícium, azaz a ^3H és a szén-14, azaz a ^{14}C izotópok különösen előnyösek azok egyszerű előállítása és kimutathatósága miatt. Továbbá, nehezebb izotópok, így például a deutérium, azaz a ^2H bizonyos terápiás előnyökkel rendelkezik, ami a nagyobb metabolikus stabilitásából ered, így például megnövekedett az in vivo felezési ideje vagy csökkent dózisban alkalmazható és így előnyös lehet bizonyos körülmények között. Az izotóposan jelzett vegyületek úgy állítjuk elő, hogy a nem izotópos reagenst könnyen hozzáférhető izotóppal jelzett reagenssel helyettesítjük.

A találmány szerint azonosított vegyületeket a betegeknek terápiásan hatásos mennyiségben adagoljuk. A vegyületeket adagolhatjuk önmagukban vagy gyógyszerkészítmények formájában. Továbbá, a vegyületeket vagy a készítményeket adagolhatjuk egy adagban, így például bolus injekció formájában, többször, így például tabletták formájában vagy egyenletesen elosztva egy időtartamon át, így például transzdermális úton. A vegyületek dózisát az időben változtathatjuk is.

Továbbá, a találmány szerint azonosított vegyületeket adagolhatjuk önmagukban, más találmány szerint azonosított vegyületekkel kombinációban vagy más gyógyászati hatóanyag-

gal együtt. Ez utóbbi hatóanyagok lehetnek olyanok, amelyek az azonos betegség vagy állapot kezelésére szolgálnak mint a találmány szerint azonosított vegyületek, de lehetnek más betegségek vagy állapotok kezelésére alkalmasak. Ha a betegnek több hatóanyagot kell adagolni, a vegyületeket adagolhatjuk egyidejűleg vagy egymást követően bármilyen sorrendben. Így például, tabletták esetében a hatóanyag lehet egy azonos vagy külön-külön tablettában, amelyeket adagolhatunk egyszerre vagy egymást követően bármilyen sorrendben. Továbbá, megjegyezzük, hogy a készítmények lehetnek különböző formájúak is. Így például, egy vagy több vegyületet adagolhatunk tablettá formájában, míg más vegyületeket adagolhatunk injekció formájában vagy orálisan, például szirup formájában. Bármilyen kombináció, adagolási módszer és adagolási sorrend az oltalmi körbe tartozik.

Például egy találmány szerint azonosított vegyület és egy ösztrogén agonista/antagonista, egy cGMP fokozó vagy más hatóanyag "ko-adagolása" (együtt adagolása) például azt jelenti, hogy ezeket a komponenseket együttesen adagoljuk egy készítmény formájában vagy egy dózis részeként. A ko-adagolás körébe tartozik, ha találmány szerinti vegyületeket és egy ösztrogén agonistát/antagonistát, egy cGMP fokozót és egy másik hatóanyagot külön-külön, de ugyanazon terápiás kezelési program vagy sorozat részeként adagoljuk. A komponenseket nem szükséges egyazon időben adagolni, bár így is eljárhatunk, ha szükséges. Így a ko-adagolás magába foglalja például, ha a találmány szerint azonosított vegyületet és egy ösztrogén agonistát/antagonistát, egy cGMP fokozót vagy más hatóanya-

got külön dózisokban vagy dózis formákban adagoljuk, de egyidejűleg. A ko-adagolás ugyancsak magába foglalja a külön történő adagolást bármilyen sorrendben. Így például, a beteg bevehet egy vagy több komponensét a kezelésnek reggel és egy vagy több másik komponensét este.

A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá a külön gyógyszerkészítmények kombinációjában kialakított kit forma is. Így például a kit tartalmazhat két külön gyógyszerkészítményt: egy találmány szerint azonosított vegyületet és egy második hatóanyagot. A kit tartalmaz egy tartályt is, amely magába foglalja a külön készítményeket, ez lehet egy osztott edényke vagy egy osztott fóliás csomag. A tartályok lehetnek továbbá fecskendők, dobozok, zacskók, stb. Általában a kit tartalmaz még az adagolásra vonatkozó utasításokat is. A kit forma különösen előnyös, ha a két komponenst különböző dózis formában adagoljuk (például orálisan és parenterálisan), különböző dózis intervallumokban adagoljuk vagy ha a kombináció egyes komponenseinek adagolását a gyógyszer felíró orvos határozza meg.

A kit egyik formája például a hólyag formájú csomagolás. A hólyag formájú csomagolás jól ismert a csomagolóiparban és széles körben alkalmazzák gyógyszerészeti egység dózisok (tabletták, kapszulák, stb.) csomagolására. A hólyag csomag általában egy relatíve merev anyagból előállított lemezt tartalmaz, ami egy fóliával van bevonva, a fólia előnyösen egy átlátszó műanyag. A csomagolási eljárás során bemélyedéseket alakítanak ki a műanyag fólián. A bemélyedések mérete és formája megfelel a csomagolni kívánt tablettának vagy kapszulának.

nak. Ezután a mélyedésekbe behelyezik a tablettákat vagy kapszulákat és a plasztik fóliát a bemélyedések alsó részével ellentétel irányban lezárják relatíve merev anyagból készült lemezzel. Ily módon a mélyedésben lévő tablettákat vagy kapszulákat a műanyag fólia és a lemez közé zárták. A lemez erőssége előnyösen olyan, hogy a tabletták vagy kapszulák enyhe kézi nyomással a bemélyedésekből eltávolíthatók, ha a lemezt a bemélyedésnél megnyitjuk.

Szükséges lehet egy emlékeztetőt a kiten alkalmazni, például úgy, hogy a tabletták vagy kapszulák mellé számokat írunk, amely számok megfelelnek a tabletták vagy kapszula adagolási napjának, amikor azokat be kell venni. Egy másik ilyen emlékeztető, ha egy naptárt nyomnak a lemezre, például így: első hét, hétfő, kedd, stb., második hét, hétfő, kedd, stb. Más egyéb emlékeztetők is alkalmazhatók. A "napi dózis" lehet egyetlen tabletták vagy kapszula vagy lehet több tabletták vagy kapszula, amelyeket egy adott napon kell bevenni. Ugyancsak a találmány szerint azonosított vegyület napi dózisa lehet egy tabletták vagy több tabletták, míg a második vegyület napi dózisa lehet több tabletták vagy kapszula, és fordítva. Az emlékeztetőnek tükröznie kell ezt és segítséget kell nyújtani a hatóanyagok megfelelő adagolásához.

Egy másik kiviteli formánál egy adagolót alakítunk ki a napi dózisok egy adott időben történő adagolására. Előnyösen ez az adagoló is egy emlékeztetővel van felszerelve, ami még tovább megkönnyíti az adagolás betartását. Az emlékeztető egyik példája egy mechanikus számláló, ami jelzi a napi dózisok számát, amelyet kiadagolt. Egy másik ilyen emlékeztető

egy elemes mikrochipes memória, amely egy folyadék kristályos kijelzővel van összekötve, vagy egy hangot adó emlékeztető jelet szolgáltat, ami például bemondja az utolsó bevett dózis idejét és/vagy emlékeztet, mikor kell a következő dózist bevenni.

A készítmények kialakítása a szakterületen ismert, például a következő irodalmi helyen van részletesen ismertetve:

Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19. kiadás (1995). A találmány szerinti készítmények lehetnek steril, nem lázkeltő folyékony oldatok vagy szuszpenziók, bevonatos tabletták, kúpok, liofilizált porok, transzdermális tapaszok vagy más, bármilyen a szakterületen ismert forma.

A találmány szerint azonosított vegyületeket és más gyógyszerészti hatóanyagokat a betegeknek adagolhatjuk orálisan, rektálisan, parenterálisan (például intravénásan, intramuszkulárisan vagy szubktán), intraciszternálisan, intravaginálisan, intraperitoneálisan, intraveszikálisan, lokálisan (például porok, kenőcsök vagy cseppek formájában) vagy bukkális vagy nazális spray-k formájában.

A parenterális injekció készítmények lehetnek fiziológiásan elfogadható steril, vizes vagy nem vizes oldatok, diszperziók, szuszpenziók vagy emulziók, továbbá steril porok, amelyeket steril, injekciózható oldattá vagy diszperzióvá alakítunk a felhasználáskor. A vizes és nem vizes hordozók, hígítók, oldószeresek vagy vivőanyagok közül említjük például a következőket: víz, etanol, poliolok (propilén-glikol, polietilén-glikol, glicerín, stb.), ezek alkalmas keverékei, trigliceridek, így növényi

olajok, például olívaolaj, továbbá injekciózható szerves észterek, például etil-oleát. Az előnyös hordozó a Miglyol®. Alkalmas folyékonyságot tarthatunk fenn bevonóanyag, például lecitin alkalmazásával, így megtartjuk a kívánt részecskeméretet diszperziók esetében, valamint felületaktív anyagok alkalmazásával.

Ezek a készítmények tartalmazhatnak továbbá adjuvánsokat, így például konzerváló, nedvesítő, emulgeáló és diszpergáló szereket. A mikroorganizmusok általi szennyezést meggátolhatjuk különböző antibakteriális és gombaellenes szerekkel, erre alkalmasak például a következők: parabenek, klórbutanol, fenol, szorbinsav, stb. Kívánatos lehet továbbá izotonizáló szerek, például cukrok, nátrium-klorid, stb. alkalmazása. Az injekciózható gyógyszerkészítmények nyújtott abszorpcióját elősegíthetjük például abszorpciót késleltető szerek alkalmazásával, ez lehet például alumínium-monosztearát vagy zselatin.

Az orális adagolásra alkalmas szilárd dózis formák lehetnek kapszulák, tabletták, porok és granulátumok. Ezen szilárd dózis formáknál a hatóanyagot legalább egy inert, szokásos excipienssel (vagy hordozóval) keverjük el, ez például lehet nátrium-citrát vagy dikalcium-foszfát vagy (a) töltőanyag vagy térfogatnövelő, például keményítők, laktóz, szacharóz, mannit vagy kovasav; (b) kötőanyagok, például karboxi-metil-cellulóz, arginátok, zselatin, poli(vinil-pirrolidon), szacharóz vagy akácmézga; (c) nedvesítőszer, például glicerín; (d) dezintegrálószer, például agar-agar, kalcium-karbonát, burgonya- vagy tapiokakeményítő, alginsav, bizonyos komplex

szilikátok vagy nátrium-karbonát; (e) oldat retarderek, például paraffin; (f) abszorpciót gyorsítók, például kvaterner ammónium vegyületek; (g) nedvesítőszerke, például celit-alkohol vagy glicerín-monosztearát; (h) adszorbensek, például kaolin vagy bentonit és/vagy (i) csúsztatóanyagok, például talkum, kalcium-sztearát, magnézium-sztearát, szilárd polietilén-glikolok, nátrium-lauril-szulfát vagy ezek keveréke. Kapszulák és tabletták esetében a dózis formák tartalmazhatnak még pufferekanyagokat is.

Hasonló típusú szilárd készítmények alkalmazhatók töltőanyagként a lágy vagy kemény zselatin kapszuláknál, ezekhez excipiensként laktózt vagy tejcukrot vagy nagy molekulatömegű polietilén-glikolok, stb. alkalmazunk.

A tabletták, drázsé, kapszula és granulátum szilárd dózis formákat előállíthatjuk bevonattal vagy burkolattal, így például enterális bevonattal vagy más szakterületen ismert bevonattal. Ezek tartalmazhatnak továbbá opakká tevő szereket, lehetnek továbbá olyan készítmények, amelyekből a hatóanyag vagy hatóanyagok késleltetett módon szabadulnak fel. Ilyen beágyazóanyagként alkalmazhatunk például polimer anyagokat és viaszokat. A hatóanyagot továbbá mikrokapszulázhatjuk is szükség esetén egy vagy több fentiekben említett excipienssel együtt.

Az orális adagolású folyékony dózisok lehetnek gyógyászati lag elfogadható emulziók, oldatok, szuszpenziók, szirupok vagy elixírek. Ezek a hatóanyag mellett tartalmazhatnak a szakterületen ismert, valamely inert hígítóanyagot, így például vizet vagy más oldószert, szolubilizálószereket és emulgeáló-

szereket, ilyen például az etil-alkohol, izopropil-alkohol, etil-karbonát, etil-acetát, benzil-alkohol, benzil-benzoát, propilénglikol, 1,3-butilénglikol, dimetil-formamid, olajok, különösen gyapotmagolaj, földimogyoróolaj, kukoricacsíraolaj, olívaolaj, ricinusolaj, szezámolaj, Miglyol®, glicerín, tetrahidrofurfuril-alkohol, polietilénglikolok vagy szorbit-zsírsav-észterek vagy ezen anyagok keverékei, stb.

Az inert hígítóanyagok mellett a készítmények tartalmazhatnak még adjuvánsokat, így például nedvesítőszereket, emulgeáló és szuszpendálószerkeket, édesítő-, ízesítő- és illatanyagokat.

A szuszpenziók a hatóanyag mellett tartalmazhatnak szuszpendálószerkeket, ilyenek például etoxilezett izosztearil-alkoholok, polioxietilén-szorbit vagy szorbitán-észterek, mikrokristályos cellulóz, alumínium-metahidroxid, bentonit, agar-agar vagy tragant vagy ezek keverékei.

A rektális vagy vaginális adagoláshoz előnyösen kúpokat alkalmazunk, ezeket úgy állítjuk elő, hogy a találmány szerinti vegyületeket alkalmas, nem irritáló excipiensekkel vagy hordozóanyaggal keverjük el, ilyenek például a kakaóvaj, polietilénglikol vagy kúpviasz, amelyek a normál szobahőmérsékleten szilárdak, de a testhőmérsékleten folyékonyak és így módon a végbélben vagy a hüvelyben megolvadnak és a hatóanyag felszabadul.

Topikális adagolású dózis formák közé tartoznak például a kenőcsök, porok, spray-k és inhalátumok. A hatóanyagot vagy hatóanyagokat steril körülmények között elkeverjük a fiziológiailag elfogadható hordozóval, valamint a konzerváló-

szerekkel, pufferekkel vagy vivőanyagokkal szükség szerint. Szemészeti készítmények, szemkenőcsök, porok és oldatok szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak.

A találmány szerint azonosított vegyületek dózisa általában kb. 0,7 és 7000 mg per nap. Normál, 70 kg tömegű humán felnőtt esetén a dózis kb. 0,01 és kb. 100 mg/kg közötti érték. Az adott dózis és dózis intervallum számos faktortól függ, ilyen például a beteg körülményei, a kezelni kívánt betegség komolysága és állapota, valamint az adott vegyület farmakológiai aktivitása. A dózis intervallum és optimális dózis meghatározása a szakterületen jártas szakember tudásához tartozik, különösen a leírás alapján.

A következőkben példaképpen ismertetünk készítményeket, dózisokat, amelyek nem humán betegek kezelésére alkalmasak. A hatóanyag adagolását végezhetjük orálisan vagy nem orálisan, például injekció formájában. A hatóanyag mennyisége olyan, hogy általában a napi dózissal a hatásos dózist biztosítsuk orálisan, ez az érték általában 0,01 és 1000 mg/kg, előnyösen 0,1 és 50 mg/kg közötti érték. A vegyületeket beadagolhatjuk az ivóvízzel is úgy, hogy a vegyület terápiásan hatásos dózisát a napi ivóvízzel fogyasztatjuk el. A vegyületet közvetlenül is bemérhetjük az ivóvízbe, előnyösen folyékony vagy vízdoldható koncentrátum formájában (ez lehet például egy vízdoldható só vizes oldata). A vegyületeket továbbá közvetlenül a táphoz is keverhetjük, például mint állati táp kiegészítőt, ezt premixként vagy koncentrátumként is nevezik. A hordozóval készített premixet vagy koncentrátumot a legáltalánosabban a táphoz adagolják. Alkalmas hordozók ehhez a folyékony vagy

szilárd anyagok, így például víz, különböző lisztek, például alfalfa liszt, gyapjúmagolaj liszt, lenmagolaj liszt, kukorica-csutka őrlemény vagy kukorica őrlemény, melasz, karbamid, csontliszt vagy ásványi keverékek, így például a baromfi tápokban szokásosan alkalmazott keverékek. Egy különösen hatásos hordozó az adott állat tápja, azaz az ilyen táp egy kis adagja. A hordozó elősegíti a vegyület egyenletes eloszlását a kész tápban, amellyel a premixet elkeverik. Fontos, hogy a vegyülete jól keverjük el a premix-el, majd ezt követően a táppal. Ennek érdekében a vegyületet diszpergálhatjuk vagy oldhatjuk alkalmas olajos hordozóban, ilyen lehet például a szójababolaj, kukoricaolaj, gyapotmagolaj, stb. vagy egy illékony szerves oldószerben, majd ezt keverjük el a hordozóval. Nyilvánvaló, hogy a vegyület mennyisége a koncentrátumban széles határok között változik és a vegyület mennyiségét a kész tápban úgy állítjuk be, hogy a premix megfelelő mennyiségét keverjük a tápba.

A nagy hatásosságú koncentrátumokat a tápanyag gyártók elkeverhetik proteinszerű hordozóval, így például szójababolaj liszttel vagy a fentiek szerinti valamely más liszttel, így koncentrált kiegészítőket állítanak elő, ami alkalmas az állatok közvetlen táplálására. Ilyen esetekben az állatok a szokásos étrenddel etethetők. Az ilyen koncentrált kiegészítőket adagolhatják továbbá közvetlenül a táphoz is, így tápanyagban kiegyensúlyozott tápot nyernek, amely a találmány szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza. A keveréket jó homogenizálással ismert módon nyerik, ilyen például az ikercsigás keverő.

A kiegészítőket alkalmazhatjuk a tápok tetején is, ez hasonlóképpen elősegíti a vegyület egyenletes eloszlását a tápban.

Sertések, tehenek, birkák és kecskék esetében általában a táp 1-400 g hatóanyagot tartalmaz tonnánként, az előnyös mennyiség ezeknél az állatoknál általában 50-30 g 1 tonna tápanyagra számolva.

Baromfik és háziállatok esetében 1 tonna tápanyag általában 1-400 g, előnyösen 10-400 g hatóanyagot tartalmaz.

Az állatoknak parenterális módon történő adagolásnál a találmány szerinti vegyületeket paszták vagy pelletek formájában állítjuk elő és implantátumként adagoljuk, általában a fejbőr alatt vagy az állat fülénél.

Általában a parenterális adagoláshoz tartozik az injekció is, ennél a találmány szerinti vegyületet az állatoknak 0,01-100 mg/kg mennyiségben adagoljuk naponta. Baromfi, disznó, tehen, birka, kecske és háziállatok esetében az előnyös dózis 0,1-50 mg/kg/nap.

A paszta készítményeket úgy állítjuk elő, hogy a vegyületeket gyógyszerészetileg elfogadható olajban, például mogoróolajban, szezámolajban, kukoricaolajban, stb. diszpergáljuk.

A hatóanyag hatásos mennyiségét tartalmazó pelleteket úgy állítjuk elő, hogy a vegyületeket hígítóanyaggal, például karbowaxal, carnauba viisszal, stb. és kenőanyaggal, például magnézium- vagy kalcium-sztearáttal keverjük el, ez utóbbit a pelletezés elősegítése céljából használjuk.

Természetesen egynél több pellet is adagolható az állatoknak a kívánt dózis szint elérésére. Továbbá, azt találtuk, hogy

az implantátumokat szintén periodikusan alkalmazhatjuk az állatok kezelési időtartama során, hogy a szervezetükben a megfelelő hatóanyag szintet biztosítsuk.

A kezelést végezhetjük a kombinációkkal is, amelyek a tálmány szerint azonosított vegyületeket és más, a női szexuális zavarok kezelésére alkalmas vegyületek kombinációit tartalmaznak. Így például a kombináció tartalmazhat egy vegyületet, amely gyengíti az agouti rokon proteinek kötődését a melanocortin receptorokhoz, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormon kötődését a melanocortin receptorokhoz, és egy másik, a női szexuális zavarok kezelésére szolgáló vegyületet.

Az ösztrogén agonista/antagonista egy olyan vegyület, amely hatással van bizonyos receptorokra, amelyekre az ösztrogén hat, de nem az összesre és esetenként antagonizálja vagy blokkolja az ösztrogént. Ismertek ezek a vegyületek mint szelektív ösztrogén receptor modulátorok (SERM). Az ösztrogén agonista/antagonista vegyületeket nevezik anti-ösztrogéneknek is, bár van bizonyos ösztrogén hatásuk bizonyos ösztrogén receptoroknál. Az ösztrogén agonista/antagonista vegyületek ezért nem azonosak az általában hivatkozott tiszta anti-ösztrogénekkel. A anti-ösztrogéneket, amelyek agonistaként is hatnak I típusú anti-ösztrogéneknek nevezik. Az I típusú anti-ösztrogének aktiválják az ösztrogén receptorokat, hogy szorosan kötődjenek egy maghoz hosszú időn át, de csökkent mértékű a receptor újratöltődés (Clark, és mtársai, Steroids 1973;22:707, Capony és mtársai, Mol Cell Endocrinol. 1975;3:233).

Az ösztrogén agonista/antagonista vegyületek a találmány szerint azonosított vegyületekkel együttesen adagolva akár ugyanabban a gyógyszerkészítményben, akár külön gyógyszerkészítményben, hatásosak a női szexuális zavarok kezelésében. Ezek a készítmények alkalmasak a női szexuális zavarok különböző állapotainak kezelésére, ilyenek például a következők: izgalmi állapottal, fájdalmakkal és orgazmussal összefüggő zavarok: női szexuális izgalommal összefüggő zavarok, hipoaktív szexuális vágy rendellenességek, szexuális anhedonia, fájdalmas közösülés és hüvelygörcs. Az ösztrogén agonista/antagonista vegyületeket adagolhatjuk szisztémásan vagy lokálisan. Szisztémás alkalmazásnál a készítmények parenterális adagolásúak (például intravénás, szubkután, intramuszkuláris, intraperitoneális, intranazális vagy transzdermális) vagy enterális adagolásúak (például orális vagy rektális). Az intravénás adagolás lehet injekció sorozat vagy folyamatos infúzió hosszabb időn át. Az injekció vagy más egyéb különálló készítmények adagolását végezhetjük egy hét időtartamtól kezdődő időn át 1-3-szor naponta.

A találmány szerint felhasználásra kerülő előnyös ösztrogén agonista/antagonista vegyületeket ismertetnek például az US 5 552 412 számú szabadalmi leírásban. Ezeket a vegyületeket az (I) általános képlettel írjuk le - a képletben

A jelentése CH_2 vagy NR;

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

Y jelentése

(a) fenil-, adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva;

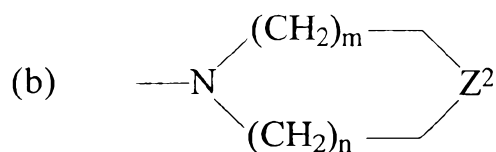
- (b) naftil-, adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva;
- (c) 3-8 szénatomos cikloalkil-, adott esetben 1-2-szeresen R^4 csoporttal szubsztituálva;
- (d) 3-8 szénatomos cikloalkenil-, adott esetben 1-2-szeresen R^4 csoporttal szubsztituálva;
- (e) egy 5-tagú heterociklusos csoport, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz az -O-, $-NR^2$ - és $-S(O)_n$ - csoportok közül, és adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van;
- (f) egy 6-tagú heterociklusos csoport, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz az -O-, $-NR^2$ - vagy $-S(O)_n$ - csoportok közül és adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van; vagy
- (g) egy biciklusos gyűrű rendszer, amely 5- vagy 6-tagú és fenilgyűrűvel van kondenzálva, a heterociklusos gyűrű 1-2 heteroatomot tartalmaz az -O-, $-NR^2$ - vagy $-S(O)_n$ - csoportok közül és adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van;

Z^1 jelentése:

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

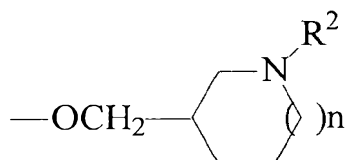
G jelentése

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



a képletben n értéke 0, 1 vagy 2; m értéke 1, 2 vagy 3; Z^2 jelentése -NH-, -O-, -S-, vagy -CH₂-; és adott esetben a szomszédos szénatomokon egy vagy két fenilcsoporttal kondenzálva van, és adott esetben a szénatomon 1-3-szorosan szubsztituálva van és adott esetben egymástól függetlenül a nitrogénatomon kémiai-lag alkalmas R^4 csoporttal szubsztituálva van; vagy

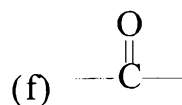
- (c) egy biciklusos amin, amely 5-12 szénatomot tartalmaz és áthidalt vagy kondenzált és adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van; vagy egy következő általános képletű csoport:



Z^1 és G jelentése együttesen lehet

W jelentése

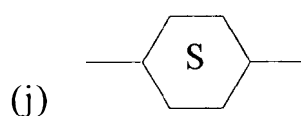
- (a) -CH₂-;
- (b) -CH=CH-;
- (c) -O-;
- (d) -NR²-;
- (e) -S(O)_n-;



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

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

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



(k) $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

R jelentése hidrogén- vagy 1-6 szénatomos alkil-;

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül

(a) hidrogén-; vagy

(b) 1-4 szénatomos alkil-;

R^4 jelentése

(a) hidrogén-;

(b) halogén-;

(c) 1-6 szénatomos alkil-;

(d) 1-4 szénatomos alkoxi-;

(e) 1-4 szénatomos aciloxi-;

(f) 1-4 szénatomos alkiltio-;

(g) 1-4 szénatomos alkilszulfonil-;

(h) 1-4 szénatomos alkilszulfonil-;

(i) hidroxil-4 szénatomos alkil-;

(j) aril-1-4 szénatomos alkil-;

(k) $-\text{CO}_2\text{H}$;

(l) $-\text{CM}$;

- (m) -CONHOR;
- (n) -SO₂NHR;
- (o) -NH₂;
- (p) 1-4 szénatomos alkilamino-;
- (q) 1-4 szénatomos dialkilamino-;
- (r) -NHSO₂R;
- (s) -NO₂;
- (t) -aril-; vagy
- (u) -OH csoport;

R⁵ és R⁶ jelentése egymástól függetlenül 1-8 szénatomos alkil- vagy együttesen egy 3-10 szénatomos karbociklusos gyűrűt alkotnak;

R⁷ és R⁸ jelentése egymástól függetlenül

- (a) fenil-;
- (b) 3-10 szénatomos telített vagy telítetlen karbociklusos gyűrű;
- (c) 3-10 szénatomos heterociklusos gyűrű, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz az -O-, -N- és -S- atomok közül;
- (d) H;
- (e) 1-6 szénatomos alkil- vagy
- (f) egy 3-8-tagú nitrogéntartalmú gyűrűt alkotnak az R⁵ vagy R⁶ csoporttal együtt;

R⁷ és R⁸ jelentése lineáris vagy gyűrű formájú csoport, amely adott esetben 1-3-szorosan szubsztituálva van valamely következő csoporttal: 1-6 szénatomos alkil-, halogén-, alkoxi-, hidroxil- vagy karboxycsoport;

az R^7 és R^8 által alkotott gyűrű adott esetben egy fenilcsoporttal kondenzálva lehet,

e értéke 0, 1 vagy 2;

m értéke 1, 2 vagy 3;

n értéke 0, 1 vagy 2;

p értéke 0, 1, 2 vagy 3;

q értéke 0, 1, 2 vagy 3,

valamint a fenti vegyületek optikai és geometriai izomerjei, nem-toxikus, farmakológiailag elfogadható savaddíciós sói, N-oxidjai, észterei, kvaterner ammónium sói vagy prodrugjai.

A halogénatom jelentése klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom.

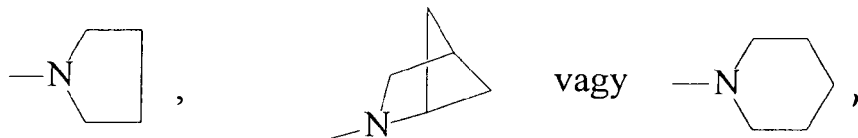
Az alkilcsoport jelentése egyenes vagy elágazó láncú telített szénhidrogéncsoport, így például a jelentésük lehet metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, hexil- vagy izohexilcsoport.

Az alkoxics csoport jelentése egyenes vagy elágazó láncú oxigénatomon keresztül kapcsolódó alkilcsoport, így lehet például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, terc-butoxi-, pentoxi-, izopentoxi-, hexoxi- vagy izohexoxics csoport.

A zárójelbe tett negatív vagy pozitív jel jelzi a polarizált fény irányát, amelyre az adott sztereoizomer forgat.

További előnyös vegyületeket ismertetnek az US 5 552 412 számú szabadalmi leírásban, ezeket az (IA) általános képlettel írjuk le - a képletben

G jelentése



R⁴ jelentése H, OH, F vagy Cl és B és E jelentése egymástól
Különösen előnyös vegyületek a találmány szerinti megoldásnál a következők:

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

(-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-
-tetrahidro-naftalin-2-ol (lazofoxifenként is ismert);

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

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

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

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

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetra-
hidroizokinolin

valamint a vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Különösen előnyös só a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-
-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ol-tartarát sója.

További előnyös ösztrogén agonista/antagonista vegyületeket ismertetnek az US 5 047 431 számú szabadalmi leírásban, ezeket a (II) általános képlettel írjuk le - a képletben

R^{1A} és R^{2A} jelentése azonos vagy különböző és lehet metil-, etil- vagy benzilcsoport, valamint a vegyületek optikai vagy geometriai izomerjei, gyógyszerészetileg elfogadható sói, N-oxidjai, észterei, kvaterner ammónium sói és produrgjai.

További előnyös ösztrogén agonista/antagonista vegyületek a következők: tamoxifen: (etánamin, 2-[4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetil, (Z)-2-, 2-hidroxi-1,2,3-propántrikarboxilát (1:1)) és további vegyületek az US 4 536 516 számú szabadalmi leírás szerint; 4-hidroxi-tamoxifen (azaz tamoxifen, ahol a 2-fenilcsoport a 4-helyzetben hidroxicsoporthoz tartalmaz) és más vegyületek az US 4 623 660 számú szabadalmi leírásból; droloxifen: (3-hidroxitamoxifen; vagy (E)-3-[1-[4-[2-(dimetilamino)etoxifenil-1-butenil]fenol)]; raloxifen: (metanon, [6-hidroxi-2-(4-hidroxfenil)-benzo[b]thien-3-il][4-[2-(1-piperidinil)etoxifenil]-hidroklorid); és más vegyületek az US 4 418 068; 5 393 763; 5 457 117; 5 478 847 és 5 641 796 számú szabadalmi leírások; toremifen: (etánamin, 2-[4-(4-klór-1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetil, (Z)-, 2-hidroxi-1,2,3-propántrikarboxilát (1:1) és más vegyületek az US 4 696 949 és 4 996 225 számú szabadalmi leírásokból; centkromán: 1-[2-[[4-(-metoxi-2,2, dimetil-3-fenil-kromán-4-il)-fenoxi]-etil]-pirrolidin és más vegyületek az US 3 822 287 számú szabadalmi leírásból; idoxifen: pirrolidin, 1-[4-[[1-(4-jódifenil)-2-fenil-1-butenil]fenoxi]etil] és más vegyületek az US 4 839 155

számú szabadalmi leírásból; 6-(4-hidroxi-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-naftalin-2-ol és más vegyületek az US 5 484 795 számú szabadalmi leírásból; és {4-[2-(2-aza-biciklo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi]-fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo[b]tiofén-3-il]-metanon és más vegyületek a WO 95/10513 számú szabadalmi leírásból. További előnyös vegyületek a GW 5638 és GW 7604 jelű vegyületek, ezek előállítását a következő irodalmi helyen ismertetik: Willson és mtársai, J. Med. Chem., 1994: 37: 1550-1552.

További előnyös ösztrogén agonista/antagonista vegyületek közé tartoznak a (III) képletű EM-652 és (IV) képletű EM-800 jelű vegyületek. Az EM-652 és EM-800 jelű vegyületek előállítását és a különböző enantiomerek aktivitását a következő irodalmi helyen ismertetik: Gauthier és mtársai, J. Med. Chem., 1997;40:21 17-2122.

További előnyös ösztrogén agonista/antagonista vegyületek a TSE-424 jelű vegyületek, valamint további vegyületek, ezeket az US 5 998 402, 5 985 910, 5 780 497, 5 880 137 és az EP 0802183 A1 számú szabadalmi leírásokban ismertetik, ezeket a vegyületeket az (V) és (VI) általános képletekkel írjuk le a képletekben

R_{1B} jelentése H, OH vagy 1-12 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú vagy 1-12 szénatomos egyenes láncú vagy elágazó ciklusos alkil-éterei, vagy halogénatom; vagy 1-4 szénatomos halogénezett éterek, beleértve a trifluormetil- és triklórmetyl-étert,

R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} és R_{6B} jelentése egymástól függetlenül H, OH vagy 1-12 szénatomos észter (egyenes vagy elágazó

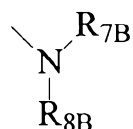
lancú) vagy 1-12 szénatomos alkil-éter (egyenes lancú, elágazó vagy ciklusos), halogénatom vagy 1-4 szénatomos halogénezett éter, beleértve a trifluormetil-étert és triklórmetil-étert, ciano-, 1-6 szénatomos alkil- (egyenes vagy elágazó lancú) vagy trifluormetil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha R_{1B} jelentése H, R_{2B} jelentése OH csoporttól eltérő,

Y_A jelentése H, 1-6 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-, trifluormetil- vagy halogénatom,

s értéke 2 vagy 3,

Y_A jelentése

a)



ahol R_{7B} és R_{8B} jelentése egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport, amely adott esetben CN csoporttal szubsztituálva van, 1-6 szénatomos alkil- (egyenes vagy elágazó lancú), 1-6 szénatomos alkoxi- (egyenes vagy elágazó lancú), halogénatom, -OH, -CF₃ vagy -OCF₃ csoport;

b) 5-tagú telítetlen vagy részlegesen telítetlen heterociklusos csoport, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz az -O-, -NH-, 1-4 szénatomos alkil-, -N= és -S(O)_u- csoportok közül, ahol u értéke 0-2, és adott esetben 1-3-szorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogén-, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogén-

metil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$ -, $-\text{CN}$ -, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$ -, $-\text{NH}_2$, 1-4 szénatomos alkilamino-, 1-4 szénatomos alkilamino-, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$ -, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$ -, $-\text{NO}_2$, vagy fenilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva van;

c) 6-tagú telített, telítetlen vagy részlegesen telítetlen heterociklusos csoport, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz az $-\text{O}$ -, $-\text{NH}$ -, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-\text{N}=\text{}$ és $-\text{S}(\text{O})_u$ - csoportok közül, ahol u értéke 0-2 és amely adott esetben 1-3-szorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogén-, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$ -, $-\text{CN}$ -, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$ -, $-\text{NH}_2$, 1-4 szénatomos alkilamino-, 1-4 szénatomos alkilamino-, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$ -, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$ -, $-\text{NO}_2$, vagy fenilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva van;

d) 7-tagú telített, telítetlen vagy részlegesen telítetlen heterociklusos csoport, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz az $-\text{O}$ -, $-\text{NH}$ -, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-\text{N}=\text{}$ és $-\text{S}(\text{O})_u$ - csoportok közül, ahol u értéke 0-2 és amely adott esetben 1-3-szorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva

van: hidrogén-, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, -CO₂H-, -CN-, -CONHR_{1B}, -NH₂, 1-4 szénatomos alkilamino-, 1-4 szénatomos alkilamino-, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂, vagy fenilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva van; vagy

e) egy biciklusos 6-12 atomot tartalmazó áthidalt vagy kondenzált heterociklusos gyűrű, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz az -O-, -NH-, -N(1-4 szénatomos alkil)- és -S(O)_u- csoportok közül, ahol u értéke 0-2, és amely adott esetben 1-3-szorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogén-, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, -CO₂H-, -CN-, -CONHR_{1B}, -NH₂, 1-4 szénatomos alkilamino-, 1-4 szénatomos alkilamino-, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂, vagy fenilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva van;

valamint a fenti vegyületek optikai vagy geometriai izomerjei, nem toxikus, farmakológiailag elfogadható savaddíciós sói, N-oxidja, észterei, kvaterner ammónium sói és prodrugjai.

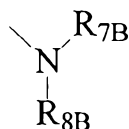
A különösen előnyös találmány szerinti vegyületek azok az (V) vagy (VI) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R_{1B} jelentése H, OH vagy 1-12 szénatomos észtere vagy alkil-étere, vagy halogénatom;

R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} és R_{6B} jelentése egymástól függetlenül H, OH vagy 1-12 szénatomos észtere vagy alkil-észtere, halogénatom, ciano-, 1-6 szénatomos alkil- vagy trihalogénmetil-, előnyösen trifluormetil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha R_{1B} jelentése H, R_{2B} jelentése OH csoporttól eltérő,

X_A jelentése H, 1-6 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-, trifluormetil- vagy halogén-,

Y_A jelentése

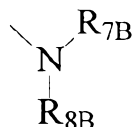


R_{7B} és R_{8B} jelentése egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkil- vagy együttesen egy $-(CH_2)_w$ - csoporttal, ahol w jelentése 2-6 közötti szám, egy gyűrűt alkotnak, amely gyűrű adott esetben 1-3-szorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONH$ -1-4 szénatomos alkil-, $-NH_2$, 1-4 szénatomos alkilamino-, 1-4

szénatomos dialkilamino-, -NHSO₂-1-4 szénatomos alkil-,
-HNCO-1-4 szénatomos alkil- vagy -NO₂ csoport;
valamint a ezek optikai vagy geometriai izomerjei, nem toxi-
kus, farmakológiailag elfogadható savaddíciós sói, N-oxidja,
észterei, kvaterner ammónium sói és prodrugjai.

A fentiekben az R_{7B} és R_{8B} csoportok által alkotott gyűrű a
korlátozás szándéka nélkül lehet aziridin-, azetidin-,
pirrolidin-, piperidin-, hexametilénamin- vagy heptametilén-
amin-gyűrű.

Különösen előnyösek azok az (V) és (VI) általános képletű
vegyületek, amelyek képletében R_{1B} jelentése OH; R_{2B} - R_{6B}
jelentése a fenti; X_A jelentése Cl, NO₂, CN, CF₃ vagy CH₃; Y_A
jelentése



ahol R_{7B} és R_{8B} együttesen egy -(CH₂)_t csoporttal, ahol t érté-
ke 4-6, egy gyűrűt alkotnak, amely adott esetben 1-3-szorosan
valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogén-
atom, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-,
trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-
4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfinil-, 1-4
szénatomos alkilszulfonil-, hidroxi-1-4 szénatomos alkil-,
-CO₂H, -CN, -CONH-1-4 szénatomos alkil-, -NH₂, 1-4 szén-
atomos alkilamino-, di-1-4 szénatomos alkilamino-, -NHSO₂-
1-4 szénatomos alkil-, -HNCO-1-4 szénatomos alkil-, vagy
-NO₂ csoport; valamint a vegyületek optikai vagy geometriai

izomerjei, nem toxikus, farmakológiailag elfogadható savaddíciós sói, N-oxidja, észterei, kvaterner ammónium sói és prodrugjai, beleértve a TSE-424 jelű (Va) képletnek megfelelő vegyületet.

A találmány szerinti ösztrogén agonista/antagonista vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóit kialakíthatjuk magából a vegyületből vagy annak bármely észteréből és ezek lehetnek bármilyen a gyógyszeriparban általában használt gyógyszerészetileg elfogadható sók. Így például a sók kialakításához alkalmazhatjuk a következő szervetlen vagy szerves savakat: sósav, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, szulfonsavak, így például naftalinszulfonsav, metánszulfonsav vagy toluolszulfonsav, kénsav, salétromsav, foszforsav, borkősav, pirokénsav, metafoszforsav, borostyánkősav, hangyasav, ftálsav, tejsav, stb., különösen előnyös a sósav, citromsav, benzoésav, maleinsav, ecetsav és propionsav.

A találmány szerinti ösztrogén agonista/antagonista vegyületeket, mint már a fentiekben említettük, adagolhatjuk savaddíciós sói formáiban. A sókat előnyösen úgy állítjuk elő, hogy a vegyületet, ha az egy bázis, alkalmas savval, például valamely fenti savval reagáltatjuk. A só gyorsan kialakul, nagy kihozattal képződik közepes hőmérsékleten és gyakran úgy állítjuk elő, hogy a vegyületet megfelelő savas mosással izoláljuk a végső előállítási lépést követően. A sóképző savat a megfelelő szerves oldószerben vagy vizes, szerves oldószerben feloldjuk, ez lehet például egy alkanol, keton vagy észter. Más részről, ha a találmány szerinti vegyületet szabad bázis formájában kívánjuk kinyerni, akkor azt az utolsó bázikus mosási lé-

péssel izoláljuk a szokásos módszerek szerint. Az előnyös módszer a hidroklorid sók előállítására, ha a szabad bázist alkalmas oldószerben oldjuk, az oldatot alaposan megszáritjuk molekulaszitán például, majd hidrogéngázt buborékoltatunk keresztül rajta. A (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol előnyös sója a D-(-)-tartarát só. Megjegyezzük, hogy az ösztrogén agonista/antagonistákat amorf formájukban is adagolhatjuk.

A női szexuális zavarok kezelésére a cGMP fokozószert adagolhatjuk a találmány szerinti vegyülettel együttesen, és az adagolás történhet külön-külön vagy egyetlen készítményben.

Az előnyös cGMP fokozók a cGMP PDE inhibitorok. A cGMP PDE inhibitorok, amelyek szelektívek a cGMP PDE-kre, inkább mint a ciklusos adenzin-3',5'-monofoszfát-foszfodiészterázokra (cAMP PDE-k) és/vagy amelyek a cGMP PDE_v izoenzim szelektív inhibitorai, különösen előnyösek. Ilyen különösen előnyös cGMP PDE inhibitorokat ismertetnek az US 5 250 534, 5 346 901, 5 272 147 számú, valamint a WO 94/28902 számú szabadalmi leírásokban.

Az előnyös cGMP PDE_v (PDE5-ként is nevezik) inhibitorokat a (VII) általános képlettel írjuk le - a képletben

R^{1B} jelentése H, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos perfluoralkil- vagy 3-5 szénatomos cikloalkil-csoport,
R^{1B} jelentése H, 1-6 szénatomos alkil-, amely adott esetben 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal szubsztituálva van; 1-3 szénatomos perfluoralkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport,

- R^{3B} jelentése 1-6 szénatomos alkil-, amely adott esetben 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal szubsztituálva van, 1-6 szénatomos perfluoralkil-, 3-5 szénatomos cikloalkil-, 3-6 szénatomos alkenil- vagy 3-6 szénatomos alkinilcsoport;
- R^{4B} jelentése 1-4 szénatomos alkil-, amely adott esetben OH $NR^{5B}R^{6B}$, CN, $CONR^{5B}R^{6B}$ vagy CO_2R^{7B} csoporttal szubsztituálva van; 2-4 szénatomos alkenil-, amely adott esetben CN, $CONR^{5B}R^{6B}$ vagy CO_2R^{7B} csoporttal szubsztituálva van; 2-4 szénatomos alkanoil-, amely adott esetben $NR^{5B}R^{6B}$ csoporttal szubsztituálva van; (hidroxi)-2-4 szénatomos alkil-, amely adott esetben $NR^{5B}R^{6B}$ csoporttal szubsztituálva van; (2-3 szénatomos alkoxi)-1-2 szénatomos alkil-, amely adott esetben OH vagy $NR^{5B}R^{6B}$ csoporttal szubsztituálva van; $CONR^{5B}R^{6B}$ CO_2R^{7B} ; halogénatom; $NR^{5B}R^{6B}$; $NHSO_2NR^{5B}R^{6B}$; $NHSO_2R^{8B}$; $SO_2NR^{9B}R^{10B}$ vagy fenil-, piridil-, pirimidinil-, imidazolil-, oxazolil-, tiazolil-, tienil- vagy triazolilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben metilcsoporttal szubsztituálva lehet;
- R^{5B} és R^{6B} jelentése egymástól függetlenül H vagy 1-4 szénatomos alkil-, vagy együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak pirrolidinil-, piperidino-, morfolino-, 4-N(R^{11B})-piperazinil- vagy imidazolilcsoportot jelentenek, ahol az említett csoportok adott esetben metil- vagy OH csoporttal szubsztituálva lehetnek;
- R^{7B} jelentése H vagy 1-4 szénatomos alkil-;
- R^{8B} jelentése 1-3 szénatomos alkil-, amely adott esetben $NR^{5B}R^{6B}$ csoporttal szubsztituálva van;

R^{9B} és R^{10B} jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal egy pirrolidinil-, piperidino-, morfolino- vagy 4-N(R^{12B})-piperazinil-csoportot alkotnak, ahol az említett csoport adott esetben 1-4 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, $NR^{13B}R^{14B}$ vagy $CONR^{13B}R^{14B}$ csoporttal szubsztituálva van;

R^{11B} jelentése H; 1-3 szénatomos alkil-, amely adott esetben fenilcsoporttal szubsztituálva van; (hidroxi)2-3 szénatomos alkil-; vagy 1-4 szénatomos alkanoilcsoport;

R^{12B} jelentése H; 1-6 szénatomos alkil-; (1-3 szénatomos alkoxi)-2-6 szénatomos alkil-; (hidroxi)2-6 szénatomos alkil-; ($R^{13B}R^{14B}N$)-2-6 szénatomos alkil-; ($R^{13B}R^{14B}NOC$)-1-6 szénatomos alkil-; $CONR^{13B}R^{14B}$; $CSNR^{13B}R^{14B}$; vagy $C(NH)NR^{13B}R^{14B}$; és

R^{13B} és R^{14B} jelentése egymástól függetlenül H; 1-4 szénatomos alkil-; (1-3 szénatomos alkoxi)-2-4 szénatomos alkil-; vagy (hidroxi)-2-4 szénatomos alkil-csoport

vagy a fenti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói, vagy ezeket tartalmazó gyógyszerészetileg elfogadható készítmények.

Az előnyös cGMP PDE_v inhibitorok közé tartozik a szildenafil (előnyösen citrát só) (Viagra®) {1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxi-fenil]szulfonil]-metilpiperazin}, amelyet a (VIII) képlettel írunk le, valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, továbbá a (IX) képletnek megfelelő vegyület és gyógyszerészetileg elfogadható sói, a (X) képletnek megfelelő 3-etil-5-

-{5-[(4-etilpiperazino)szulfonil]-2-(2-metoxietoxi)pirid-3-il}-2-(2-piridilmetil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on.

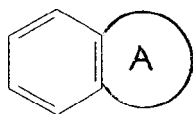
A (IX) képletnek megfelelő vegyületet például az US 5 272 147 és 5 426 107 számú szabadalmi leírásokban ismertetik.

Szintén előnyös cGMP PDE_v inhibitorok a WO 95/19978 számú közzétételi iratban leírt vegyületek, valamint sóik és szolvátjaik, a vegyületeket a (XI) általános képlettel írjuk le - a képletben

R⁰ jelentése hidrogén, halogén- vagy 1-6 szénatomos alkil-;

R^{1C} jelentése hidrogén-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, halogén-1-6 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-1-3 szénatomos alkil-, aril-, 1-3 szénatomos alkil- vagy heteroaril-1-3 szénatomos alkil-,

R^{2C} jelentése egy adott esetben szubsztituált monociklusos aromás gyűrű, amely benzol-, tiofén-, furán- vagy piridin-, vagy egy adott esetben szubsztituált biciklusos gyűrű



amely csoport a molekula többi részéhez a benzolgyűrű egyik szénatomján keresztül kapcsolódik és ahol a kondenzált A gyűrű egy 5- vagy 6-tagú telített vagy részlegesen vagy teljesen telítetlen gyűrű, amely szénatomokat és adott esetben egy vagy két heteroatomot tartalmaz az oxigén-, kén- és nitrogénatomok közül; és R^{3C} jelentése hid-

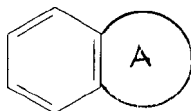
rogénatom vagy 1-3 szénatomos alkil-, vagy R^{1C} és R^{3C} jelentése együttesen egy 3- vagy 4-tagú alkenilgyűrű.

Az előnyös vegyületek egyik alcsoportját a (XIa) általános képlettel írjuk le (ilyeneket ismertetnek a WO 95/19978 számú közzétételi iratban) - a képletben

R^{0C} jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-,

R^{1C} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, halogén-1-6 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-1-3 szénatomos alkil-, aril-1-3 szénatomos alkil- vagy heteroaril-1-3 szénatomos alkilcsoport és

R^{2C} jelentése egy adott esetben szubsztituált monociklusos aromás gyűrű, amely benzol-, tiofén-, furán- vagy piridil- vagy egy adott esetben szubsztituált biciklusos gyűrű



amely a molekula többi részéhez a benzolgyűrű egyik szénatomján keresztül kapcsolódik és ahol az A kondenzált gyűrű egy 5- vagy 6-tagú gyűrű, amely telített vagy részlegesen vagy teljesen telítetlen és szénatomokat és adott esetben egy vagy két heteroatomot tartalmaz az oxigén-, kén- és nitrogénatomok közül.

Az oltalmi körbe tartoznak a fenti vegyületek sói és szolvátjai is.

A találmány szerinti megoldásnál előnyösen alkalmazhatók cGMP PDE5 inhibitorként például a következő vegyületek:

pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on (EP-A-0463756);
pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on (EP-A-0526004); pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on (WO93/06104); pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-on izomerek (WO 93/07149); kinazolin-4-on (WO 93/12095); pirido[3,2-d]pirimidin-4-on (WO 94/05661); purin-6-on (WO 94/00453); pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on (WO 98/49166); pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on (WO 99/54333); pirazolo[4,3-d]pirimidin-4-on (EP-A-0995751); pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on (WO 00/24745); pirazolo[4,3-d]pirimidin-4-on (EP-A-0995750); valamint WO95/19978; WO 99/24433 és WO 93/07124 számú közzétételi iratokban leírt vegyületek.

A fentiekben említett közzétett szabadalmi bejelentések teljes terjedelmükben referenciaként szolgálnak.

Előnyös V típusú foszfodiészteráz inhibitorok közé tartoznak a találmány szerinti megoldáshoz a következő vegyületek:

5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilszulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on (szildenafilil) (1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]szulfonil]-4-metilpiperazin-ként is ismert, EP-A-0463756);

5-(2-etoxi-5-morfolinoacetilfenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on (EP-A-0526004);

3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-il-szulfonil)-2-n-propoxifenil]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on (WO98/49166);

3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilszulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on (WO99/54333);

(+)-3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-il-szulfonil)-2-(2-metoxi-1(R)-metiletoxi)piridin-3-il]-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on (3-etil-5-{5-[4-etilpiperazin-1-il-szulfonil]-2-[(1R)-2-metoxi-1-metiletil]oxi)piridin-3-il}-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazoto[4,3-d] pirimidin-7-on-ként is ismert, WO99/54333);

5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-szulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on (1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilszulfonil}-4-etilpiperazin (lásd a későbbi 1. példát);

5-[2-izoo-butoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-szulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-(1-metilpiperidin-4-il)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on (lásd a 2. példát);

5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-szulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-fenil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on (lásd a későbbi 3. példát);

5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-izopropil-3-azetidínil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on (lásd a későbbi 4. példát);

5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidínil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on (lásd a későbbi 5. példát);

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metiléndioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-dion (IC-351) (Cialis®), azaz a 78. és 95. példa szerinti vegyület (WO95/19978), valamint az 1., 3., 7. és 8. példa szerinti vegyület;

2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-szulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on (vardenafil) (BAY38-9456), 1-[[3-(3,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-il)-4-etoxifenil]szulfonil]-4-etilpiperazinként is ismert, azaz a WO99/24433 számú közzétételi irat 20., 19., 337. és 336. példái szerinti vegyület; és a WO93/07124 számú közzétételi irat 11. példája szerinti vegyület; valamint a következő publikációban ismertetett 3 és 14 számú vegyület: Rotella D P, J. Med. Chem. 2000, 43, 1257.

További cGMP PDE5 inhibitor típusú vegyületek még a találmány szerinti felhasználásra a következők: 4-bróm-5-(piridilmetilamino)-6-[3-(4-klórfenil)-propoxi]-3(2H)-piridazinon;

1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-il-metil)amiono]-6-klór-2-kinozolinil]-4-piperidin-karbonsav, mononátrium só; (+)-cisz-5,6a,7,9,9,9a-hexahidro-2-[4-(trifluorometil-fenilmetil-5-metil-ciklopent-4,5)]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)on; furazlocillin; cisz-2-hexil-5-metil-3,4,5,6a,7,8,9,9a-oktahidro-ciklopent[4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4-on; 3-acetil-1-(2-klórbenzil)-2-propilindol-6-karboxilát; 3-acetil-1-(2-klórbenzil)-2-propilindole-6-karboxilát; 4-bróm-5-{3-piridilmetilamino)-6-(3-(4-klórfenil)propoxi)-3-(2H)piridazinon; 1-metil-5(5-morfolinoacetil-2-n-propoxifenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-on; 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-il-metil)amiono]-6-klór-2-kinazolinil]-4-piperidinkarbonsav, mononátrium só; Pharmaprojects No. 4516 (Glaxo Wellcome); Pharmaprojects No. 5051 (Bayer); Pharmaprojects No. 5064 (Kyowa Hakko; WO 96/26940); Pharmaprojects No. 5069

(Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); E-8010 és E-4010 (Eisai); Bay-38-3045 & 38-9456 (Bayer) és Sch-51866.

Bármelyik cGMP PDE5 inhibitor alkalmasságát könnyen meghatározhatjuk, ha kiértékeljük a hatásosságukat és szelektivitásukat az irodalomból ismert módszerekkel, majd értékeljük a toxicitás, abszorpció, metabolizmus, farmakokinetika, stb. tulajdonságokat az ismert gyógyszerészeti gyakorlatnak megfelelően.

A cGMP PDE5 inhibitorok IC_{50} értéke előnyösen kisebb, mint 100 nmól, még előnyösebben kisebb, mint 50 nmól, különösen előnyösen kisebb, mint 10 nmól.

A cGMP PDE5 inhibitorok IC_{50} értékét az irodalomból ismert módszer szerint határozzuk meg, például az EP0463756-B1 és EP0526004-A1 iratokban ismertetett módon.

Az alkalmazott cGMP PDE5 inhibitorok előnyösen szelektívek a PDE5 enzimre. Előnyösen szelektívek a PDE3, még előnyösebben a PDE3 és PDE4 enzimekre. Előnyösen a cGMP PDE5 inhibitorok szelektivitási aránya nagyobb, mint 100, előnyösen nagyobb, mint 300 a PDE3 enzimre és különösen előnyösen a PDE3 és PDE4 enzimekre.

A szelektivitási arányt a szakember könnyen meghatározhatja. A PDE3 és PDE4 enzimekkel kapcsolatos IC_{50} értékeket az ismert módon határozzuk meg, például a következő publikációban leírtak szerint: S A Ballard és mtársai, Journal of Urology. 1998, 159. kötet, 2164-2171.

cGMP 1. példa

**2-(Metoxietil)-5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-
-szulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2,6-dihidro-7H-
-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on**

(1) képletű vegyület

0,75 mmól alábbi i) pont szerinti terméket elkeverünk 298mg (1,50 mmól) kálium-bisz(trimetilszilil)amiddal és 73 µl, (0,75 mmól) etil-acetáttal 10 ml etanolban és 120°C-on lezárt edényben 12 órán át melegítjük. A keveréket ezután lehűtjük, etil-acetát és vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat között megosztjuk, a rétegeket szétválasztjuk, a szerves fázist MgSO₄ felett szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A nyers terméket oszlopkromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (diklórmétán/metanol= 98/2) így 164 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.

Elemanalízis a C₂₃H₃₃N₇O₅S;0,20C₂H₅CO₂CH₃ összegképletű vegyületre:

mért: C, 53,18; H, 6,48; N, 18,14;

számított: C, 53,21; H, 6,49; N, 18,25%;

δ (CDCl₃): 1,04 (3H, t), 1,40 (3H, t), 1,58 (3H, t), 2,41 (2H, q), 2,57 (4H, m), 3,08 (2H, q), 3,14 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,92 (2H, t), 4,46 (2H, t), 4,75 (2H, q), 8,62 (1H, d), 9,04 (1H, d), 10,61 (1H, s); LRMS : m/z 520 (M+1)⁺; o.p.:L 161-162°C.

Kiindulási anyagok előállítása

a) Piridin-2-amino-5-szulfonsav

(2) képletű vegyület

80 g (0,85 mól) 2-aminopiridint részletekben 30 perc alatt 320 g oleumhoz adagolunk, a kapott oldatot 140°C-on 4 órán át

melegítjük, majd lehűtjük és a keveréket 200 g jégre öntjük, majd jég/só fürdőben a keveréket 2 órán át keverjük. A kapott szuszpenziót szűrjük, a szilárd anyagot 200 ml jeges vízzel átmoszuk, hozzáadunk 200 ml hideg IMS-t, leszívatóással szárítjuk, így 111,3 g cím szerinti vegyületet nyerünk szilárd anyag formájában.

LRMS : m/z 175 (M+1)⁺

b) Piridin-2-amino-3-bróm-5-szulfonsav

(3) képletű vegyület

99 g (0,62 mól) brómot adagolunk cseppenként 1 óra alatt 180 g (0,62 mól) a) pont szerinti termékből és 600 ml vízből álló forró oldathoz, majd állandó visszafolyatás közben melegítjük. Ha a reakció teljesen végbement, a keveréket lehűtjük, szűrjük, a szilárd anyagot vízzel átmoszuk, leszívatóással szárítjuk, így 53,4 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

(DMSOd₆, 300MHz): 8,08 (1H, s), 8,14 (1H, s);

LRMS:m/z 253 (M)⁺.

c) Piridin-3-bróm-2-klór-5-szulfonil-klorid

(4) képletű vegyület

7,6 g (110,0 mmól) nátrium-nitritet feloldunk 30 ml vízben és cseppenként 115 ml 20%-os vizes sósavban oldott 25,3 g (100 mmól) b) pont szerinti termékhez adagoljuk, az oldatot jéggel lehűtöttük, az adagolásnál a hőmérsékletet 6°C alatt tartjuk. A kapott keveréket 30 percig 0°C-on, majd további 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A keveréket ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot vákuumban 70°C-on 72 óráig szárítjuk. 30 g (144 mmól) foszfor-pentakloridból és 1 ml (10,8 mmól) foszfor-oxikloridból álló

szilárd keveréket 125°C-on 3 órán át melegítjük, majd lehűtjük. A reakciókeveréket 100 g jégbe öntjük, a kapott szilárd anyagot szűrjük, vízzel mossuk. A terméket diklórmetánban oldjuk, MgSO₄ felett szárítjuk, csökkentett nyomáson betöményítjük, így nyerjük a cím szerinti vegyületet sárga, szilárd anyag formájában, mennyisége 26,58 g.

δ (CDCl₃ 300MHz): 8,46 (1H, s), 8,92 (1H, s).

d) 3-Bróm-2-klór-5-(4-etilpiperazin-1-il-szulfonil)-piridin

(5) képletű vegyület

11,3 ml (89,0 mmól) 1-etilpiperazint és 12,5 ml (89,0 mmól) trietilamint feloldunk 150 ml diklórmetánból és 23 g (79 mmól) 150 ml diklórmetánban c) pont szerinti termékből álló jéghideg oldathoz adagoljuk és az anyagot 0°C-on 1 órán át keverjük. A keveréket ezután csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó barna olajat szilikagélen kromatografáljuk (diklórmetán/metanol=99/1 → 97/3), így 14,5g cím szerinti vegyületet nyerünk narancsszínű szilárd anyag formájában.

δ (CDCl₃, 300MHz): 1,05 (3H, t), 2,42 (2H, q), 2,55 (4H, m), 3,12 (4H, m), 8,24 (1H, s), 8,67 (1H, s).

e) 3-Bróm-2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-szulfonil)-piridin

(6) képletű vegyület

6,60 g (17,9 mmól) d) pont szerinti terméket és 6,09 g (89,55 mmól) nátrium-etoxidot feloldunk 100 ml etanolban, visszafolyatás közben 18 órán át melegítjük, majd lehűtjük. A keveréket ezután csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot 100 ml víz és 100 ml etil-acetát között

megosztjuk, a rétegeket szétválasztjuk, a vizes fázist 2x100 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves oldatokat egyesítjük, MgSO_4 felett szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük, így 6,41 g cím szerinti vegyületet nyerünk barna, szilárd anyag formájában.

Elemanalízis a $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$ összegképletű vegyületre:

mért: C, 41,27; H, 5,33; N, 11,11,

számított: C, 41,35; H, 5,28; N, 10,99%;

δ (CDCl_3 , 300MHz): 1,06 (3H, t), 1,48 (3H, t), 2,42 (2H, q), 2,56 (4H, m), 3,09 (4H, m), 4,54 (2H, q), 8,10 (1H, s), 8,46 (1H, s); LRMS : m/z 378, 380 ($\text{M}+1$)⁺.

f) Piridin-2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-szulfonil)-3-karbonsav-etil-észter

(7) képletű vegyület

6,40 g (16,92 mmól) e) pont szerinti terméket 12 ml (86,1 mmól) trietilamint és palládium(0)trisz(trifenilfoszfin)-t elkeverünk 60 ml etanolban és 100°C-on 200 psi nyomáson szén-monoxid atmoszférában 18 órán át melegítjük, majd lehűtjük. A keveréket ezután csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (diklórmétán/metanol= 100/0 → 97/3), így 6,2 g cím szerinti vegyületet nyerünk narancsszínű olaj formájában.

δ (CDCl_3 , 300MHz): 1,02 (3H, t), 1,39 (3H, t), 1,45 (3H, t), 2,40 (2H, q), 2,54 (4H, m), 3,08 (4H, m), 4,38 (2H, q), 4,55 (2H, q), 8,37 (1H, s), 8,62 (1H, s); LRMS : m/z 372($\text{M}+1$)⁺

g) Piridin-2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-szulfonil)-3-karbonsav

(8) képletű vegyület

4,96 g (13,35 mmól) f) pont szerinti terméket és 25 ml 2N (50 mmól) vizes nátrium-hidroxid oldatot 25 ml etanolban szobahőmérsékleten 2 órán át keverünk, majd csökkentett nyomáson fele térfogatra betöményítjük, éterrel atmossuk, pH=5 értékig 4 N sósavval megsavanyítjuk. A vizes oldatot diklórmetánnal extraháljuk (3x30 ml), a szerves extraktumokat egyesítjük, MgSO₄ felett szárítjuk, csökkentett nyomáson betöményítjük, így nyerjük a cím szerinti vegyületet halványbarna, szilárd anyag formájában, mennyisége 4,02 g.

δ (DMSO-d₆, 300MHz): 1,18 (3H, t), 1,37 (3H, t), 3,08 (2H, q), 3,17-3,35 (8H, m), 4,52 (2H, q), 8,30 (1 H, s), 8,70 (1H, s),

h) 4-[2-Etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-szulfonil)piridin-3-il-karboxamido]-1H-3-etilpirazol-5-karboxamid

(9) képletű vegyület

9,2 g (59,8 mmól) 4-amino-3-etil-1H-pirazol-5-karboxamidot (WO 9849166 számú irat, 8. előállítási példa) 60 ml N,N-dimetilformamidban feloldunk, majd 240 ml diklórmetánban oldott 21,7 g (62,9 mmól) g) pont szerinti termékhez 10,1 g (66,0 mmól) 1-hidroxibenzotriazol-hidrátához és 13,15 ml (94,3 mmól) trietilaminhoz adagoljuk. A kapott keverékhez ezután 13,26 g (69,2 mmól) 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid-hidrokloridot adagolunk és szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük. A diklórmetánt ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot 400 ml etil-acetátba öntjük, és a keveréket 400 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A kapott kristályos csapadékot szűrjük, etil-acetáttal mossuk, vákuumban szárítjuk, így 22 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér por formájában.

δ (CDCl₃+1 csepp DMSOd₆) 0,96 (3H, t), 1,18 (3H, t), 1,50 (3H, t), 2,25-2,56 (6H, m), 3 2,84 (2H, q), 3,00 (4H, m), 4,70 (2H, q), 5,60 (1 H, br s), 6,78 (1 H, br s), 8,56 (1 H, d), 8,76 (1H, d), 10,59 (1H, s), 12,10-12,30 (1H, s);

LRMS: m/z480 (M+1)⁺

i) 2-Metoxietil-4-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-szulfonilpiridin-3-il-karboxamid]-3-etilpirazol-5-karboxamid

(10) képletű vegyület

1,72 mmól 1-bróm-2-metoxietánt adagolunk 750 mg (1,56 mmól) h) pont szerinti termékhez és 1,12 g (3,44 mmól) cézi-um-karbonáthoz, amelyeket 15 ml N,N-dimetilformamidban oldottunk, majd a kapott anyagot 60°C-on 18 órán át keverjük. A keveréket ezután lehűtjük, víz és etil-acetát között megosztjuk, a rétegeket szétválasztjuk, a szerves fázist MgSO₄ felett szárítjuk, csökkentett nyomáson betöményítjük és azeotróposan toluollal ledesztilláljuk. A kapott szilárd anyagot éterből átkristályosítjuk, így nyerjük a cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag formájában.

cGMP 2. példa

5-[2-izo-Butoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-szulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-(1-metilpiperidin-4-il)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

(11) képletű vegyület

90mg (0,156 mmól) b) pont szerinti terméket elkeverünk 156mg (0,78 mmól) kálium-bisz(trimetilszilil)amiddal és 14 mg (0,156 mmól) etil-acetáttal 12 ml izopropanolban és 130°C-on 6 órán át lezárt edényben keverjük. Az anyagot ezután lehűtjük,

telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatba öntjük (60 ml) és 60 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, MgSO_4 felett szárítjuk, csökkentett nyomáson betöményítjük, így egy gumyszerű anyagot nyerünk. Ezt szilikagélen oszlopkromatografáljuk (diklórmétán/metanol /0,88 ammónia=92,6/6,6/0,6), így 36 mg cím szerinti vegyületet nyerünk beige színű hab formájában.

δ (CDCl_3) 1,01 (3H, t), 1,12 (6H, d), 1,39 (3H, t), 1,94 (2H, m), 2,15 (2H, m), 2,22-2,44 (6H, m), 2,55 (6H, m), 3,02 (4H, m), 3,14 (4H, m), 4,22 (1H, m), 4,43 (2H, d), 8,60 (1H, d), 9,00 (1H, d), 10,54 (1H, s).

Kiindulási anyagok előállítása

a) 2-(1-terc-Butoxikarbonilpiperidin-4-il)-4-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-szulfonil)piridin-3-il-karboxamido]-3-etilpirazol-5-karboxamid

(12) képletű vegyület

64 mg nátrium-hidridet (1,6 mmól, 60%-os ásványi olajjal készült diszperzió) 10 ml tetrahidrofuránban oldott 1,46 mmól 1. példa h) pont szerinti termékhez adagolunk, majd a kapott oldatot 10 percen át keverjük. Ezután hozzáadunk 1,60 mmól terc-butyl 4-[(metilszulfonil)oxi]-1-piperidinekarboxilátot (WO 9319059) és 60°C-on 3 napon át keverjük. A keveréket ezután lehűtjük, etil-acetát és vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat között megosztjuk, a fázisokat szétválasztjuk, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, MgSO_4 felett szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk

(diklórmétán/metanol= 98/2), így 310 mg cím szerinti vegyületet nyerünk fehér hab formájában.

δ (CDCl₃) 1,02 (3H, t), 1,23 (3H, t), 1,49 (9H, s), 1,57 (3H, m), 1,93 (2H, m), 2,16 (2H, m), 2,40 (2H, q), 2,54 (4H, m), 2,82-2,97 (4H, m), 3,10 (4H, m), 4,30 (3H, m), 4,79 (2H, q), 5,23 (1H, s), 6,65 (1H, s), 8,63 (1H, d), 8,82 (1H, d), 10,57 (1H, s).

b) 4-[2-Etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-szulfonil)piridin-3-il-karboxamido]-3-etil-2-(1-metilpiperidin-4-il)pirazol-5-karboxarnid

(13) képletű vegyület

1,5 ml trifluorecetsavat adagolunk 2 ml diklórmétánban oldott 320 mg (0,48 mmól) a) pont szerinti termékhez és a kapott oldatpt szobahőmérsékleten 2,5 órán át keverjük. A keveréket ezután csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot éterrel elkeverjük, vákuumban szárítjuk, így egy fehér, szilárd anyagot nyerünk. A köztitermék amint feloldjuk 8 ml diklórmétánban és hozzáadunk 217 μ l formaldehidet (37%-os vizes oldat, 290 mmól) és a kapott oldatot erőteljesen 30 percig keverjük. Ezután hozzáadunk 88 μ l (1,69 mmól) ecetsavat, 30 percig keverjük, majd hozzáadunk 169 mg (0,80 mmól) nátrium-triacetoxi-bórhidridet és 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az anyagot ezután vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatba öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük, MgSO₄ felett szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen oszlopkromatografáljuk (diklórmétán/metanol/0,88

ammónia=91,75/7,5/0,75), így 70 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.

δ (CDCl₃) 1,02 (3H, t), 1,22 (3H, t), 1,58 (3H, t), 1,92 (2H, m), 2,14 (2H, m), 2,25-2,45 (7H, m), 2,54 (4H, m), 2,91 (2H, q), 2,99-3,16 (6H, m), 4,08 (1H, m), 4,78 (2H, q), 5,11 (1H, brs), 6,65 (1H, brs), 8,63 (1H, d), 8,83 (1H, d), 10,53 (1H, s).

cGMP 3. példa

5-[2-Etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-szulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-fenil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

(14) képletű vegyület

0,1 ml (1,08 mmól) piridint adagolunk a következőket tartalmazó keverékhez: 250 mg (0,54 mmól) következő a) pont szerinti termék, 145mg (0,72 mmól) réz(II)-acetát-monohidrát, 132mg (1,08 mmól) benzolbórsav és 392 mg 4 Å molekulaszita és 5 ml diklórmétán. A kapott keveréket szobahőmérsékleten 4 napon át keverjük, majd szűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük, a kapott nyers terméket szilikagélen oszlopkromatografáljuk (diklórmétán/metanol/0,88 ammónia=97/3/0,5) és a terméket éter/hexán eleggyel elkeverjük. A kapott szilárd anyagot szűrjük, izopropanol/diklórmétán elegyből átkristályosítjuk, így 200 mg cím szerinti vegyületet nyerünk szilárd anyag formájában.

δ (CDCl₃) 1,02 (3H, t), 1,47 (3H, t), 1,60 (3H, t), 2,42 (2H, q), 2,58 (4H, m), 3,10 (2H, q), 3,17 (4H, m), 4,76 (2H, q), 7,40 (1H, m), 7,51 (2H, m), 7,80 (2H, d), 8,67 (1H, d), 9,16 (1H, s), 10,90 (1H, s); LRMS : m/z 538 (M+1)⁺,

Kiindulási anyagok előállítása

**a) 5-[2-Etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-szulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on
(15) képletű vegyület**

8,28 g (41,6 mmól) kálium-bisz(trimetilszilil)amidot adagolunk 160 ml etanolban oldott 10,0 g (20,8 mmól) 1. példa h) pont szerinti termékhez és 2 ml (20 mmól) etil-acetáthoz. A kapott keveréket 120°C-on 12 órán át melegítjük egy lezárt edényben, majd lehűtjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (diklórmétán/metanol/0,88 ammónia=95/5/0,5), így 3,75 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

δ (CDCl₃) 1,03 (3H, t), 1,42 (3H, t), 1,60 (3H, t), 2,42 (2H, q), 2,58 (4H, m), 3,02 (2H, q), 3,16 (4H, m), 4,78 (2H, q), 8,66 (1H, d), 9,08 (1H, d), 11,00 (1 H, s) 11,05-11,20 (1 H, br s),
LRMS : m/z 462 (M+1)⁺,

cGMP 4. példa

5-(5-Acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-izopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

(16) képletű vegyület

0,23 mmól következő h) pont szerinti terméket feloldunk 10 ml diklórmétánban és hozzáadunk 0,01 ml acetont. A kapott anyagot 30 percig keverjük, majd hozzáadunk 0,51 mmól nátrium-triacetoxibórhidridet és a keverést további 14 órán át folytatjuk. Ezután még 0,01 ml acetont és 0,51 mmól nátrium-triacetoxibórhidridet adagolunk és további 4,5 órán át keverjük. Ekkor kiindulási anyag még mindig van jelen, így további 0,01 ml acetont és 0,51 mmól nátrium-triacetoxibórhidridet

adagolunk és még 18 órán át keverjük. Az anyagot ezután diklórmetánnal hígítjuk, nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd sóoldattal mossuk, MgSO_4 felett szárítjuk és betöményítjük. A terméket flash kromatográfiával tisztítjuk (94/6/0,6 diklórmetán/metanol/0,88 ammónia), így nyerjük a terméket szilárd anyag formájában. O.p.: 162,8- 163,6°C.

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ = 1,00 (app. d. 9H), 1,30 (t, 3H), 1,84 (app. q. 2H), 2,60 (s, 3H), 2,62-2,72 (m, 1H), 3,00-3,10 (q, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 5,25 (t, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,90 (s, 1H); LRMS (TSP - pozitív ion) 439 (MH^+);

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_6 \cdot 0,1 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$ összegképletű vegyületre:

mért: C, 61,92; H, 6,84; N, 18,70

számított: C, 62,07; H, 6,81; N, 18,80.

Kiindulási anyagok előállítása

a) 2-Propoxi-5-jódnikotinsav

(17) képletű vegyület

18,22 g (0,08 mól) N-jódszukcinamidot, 100 ml trifluoroaceticsavat és 25 ml trifluorecetsav-anhidridet elkeverünk 0,054 mól 2-propoxinikotinsavval, a kapott keveréket 2,5 órán át visszafolyatás közben melegítjük, majd lehűtjük és az oldószereket elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot víz és etil-acetát között megosztjuk, a szerves fázist kétszer vízzel, kétszer sóoldattal mossuk, MgSO_4 felett szárítjuk és betöményítjük. A vörös színű maradékot etil-acetátban visszaoldjuk, kétszer nátrium-tioszulfát oldattal, majd kétszer vízzel és két-

szer sóoldattal mossuk, MgSO_4 felett szárítjuk és betöményítjük. Így nyerjük a kívánt terméket szilárd anyag formájában.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,05$ (t, 3H), 1,85-2,0 (m, 2H), 4,5 (t, 2H), 8,5 (s, 1H), 8,6 (s, 1H);

Elemanalízis a $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{INO}_3$ összegképletű vegyületre:

mért: C, 35,16; H, 3,19; N, 4,46,

számított: C, 35,19; H, 3,28; N, 4,56%.

b) N-[3-(Aminokarbonil)-5-etil-1H-pirazol-4-il]-5-jód-2-propoxi-nikotinamid

(18) képletű vegyület

15,9 mmól oxalil-kloridot adagolunk keverés közben 20 ml diklórmétánban oldott 3,98 mmól előző a) lépés szerinti termékhez, majd hozzáadunk 3 csepp N,N-dimetilformamidot. 2,5 óra elteltével az oldószert elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot háromszor azeotróposan diklórmétánnal desztilláljuk, a maradékot 4 ml diklórmétánban szuszpendáljuk, majd keverés közben hozzáadunk 3,58 mmól 4-amino-3-etil-1H-pirazol-5-karboxamidot (előállítása WO 98/49166 szerint 7,97 mmól trietilaminnal és 10 ml diklórmétánnal elkevere. 1 óra elteltével az oldószert elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot etil-acetát és víz között megosztjuk, a szerves fázist elválasztjuk, kétszer 2 N HCl-el, majd kétszer nátrium-karbonát oldattal, majd sóoldattal mossuk, MgSO_4 felett szárítjuk és betöményítjük. A terméket éterrel elkeverjük, szűrjük, így nyerjük a cím szerinti vegyületet szilárd anyag formájában. Az anyalúgot betöményítjük, flash kromatográfiával tisztítjuk (80% etil-acetát/: hexán), így további terméket nyerünk.

^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): $\delta = 1,0$ (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,85- 2,0 (m, 2H), 2,8 (q, 2H), 4,5 (t, 2H), 8,5 (s, 1H), 8,6 (s, 1H); LRMS (TSP) 444 (MH^+).

c) terc-Butil-3-jód-1-azetidinkarboxilát

(19) képletű vegyület

5,0 g (19,9 mmól) terc-butil-3-[(metilszulfonil)oxi]-1-azetidinkarboxilátot (előállítás: Synlett 1998, 379) és 16,5 g (99,4 mmól) káliumjodidot feloldunk 25 ml N,N-dimetilformamidban és 100°C -on 24 órán át melegítjük. Az anyagot ezután lehűtjük, víz és etil-acetát között megosztjuk, a rétegeket szétválasztjuk, a szerves fázist MgSO_4 felett szárítjuk, csökkentett nyomáson betöményítjük és a maradékot xilollal azeotróposan desztilláljuk. A kapott nyers terméket flash kromatográfiával tisztítjuk (diklórmétán), így 3,26 g cím szerinti terméket nyerünk.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,43$ (s, 9H), 4,28 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,62 (m, 2H); LRMS (TSP) 284 (MH^+).

d) terc-Butil-3-(3-(aminokarbonil-5-etil-4-[(5-jód-2-propoxi-3-piridinil)karbonil]amino]-1H-pirazol-1-il)-1-azetidinkarboxilát

(20) képletű vegyület

3,59 mmól céziumon-karbonátot adagolunk keverés közben nitrogénatmoszférában 10 ml N,N-dimetilformamidban oldott 1,79 mmól b) lépés szerinti termékhez és 2,15 ml c) lépés szerinti termékhez. A kapott keveréket 80°C -on 24 órán át melegítjük, majd lehűtjük, vízzel és etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat MgSO_4 felett szárítjuk, betöményítjük, így egy barna olajat nyerünk. Ezt flash kromatográfiával tisztítjuk

(100% diklórmétán → 90% diklórmétán/MeOH), így nyerjük a cím szerinti terméket.

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ = 0,95 (t, 3H), 1,05 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,68 (q, 2H), 4,22-4,35 (m, 4H), 4,40 (t, 2H), 5,33 (t, 1H), 7,35 (bs, 1H), 7,52 (bs, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,10 (s, 1H); LRMS (TSP - pozitív ion) 373,2 (MH⁺ - BOC és I);

Elemanalízis a C₂₃H₃₁O₅N₆I. 0,2 DCM összegképletű vegyületre:

mért: C, 45,11; H, 5,07; N, 13,56

számított: C, 45,28; H, 5,14; N, 13,66.

e) terc-Butil-3-[3-etil-5-(5-jód-2-propoxi-3-piridinil)-7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il]-1-azetidinkarboxilát

(21) képletű vegyület

28,4 mmól d) lépés szerinti terméket feloldunk 200 ml N-propanolban, hozzáadunk 6 ml etil-acetátot, 28,4 mmól kálium-terc-butoxidot és a kapott anyagot 6 órán át visszafolyatás közben melegítjük. Ezután további 14,2 mmól kálium-terc-butoxidot adagolunk és a melegítést még 2 órán át folytatjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot 50 ml víz és 100 ml metilén-klorid között megosztjuk, a szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist 2x100 ml diklórmétánnal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, MgSO₄ felett szárítjuk és betöményítjük. A kapott szilárd anyagot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (etil-acetát), így nyerjük a cím szerinti terméket.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,87-1,96 (m, 2H), 3,00 (q, 2H), 4,34 (t, 2H), 4,49 (t, 2H), 4,60 (br s, 2H), 5,20 (t, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 10,75 (br s, 1 H); LRMS (TSP - pozitív ion) 598,1 (MNH_4^+);

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}_6\text{I}$ összegképletű vegyületre:

mért: C, 47,54; H, 5,02; N, 14,09

számított: C, 47,60; H, 5,04; N, 14,48.

f) terc-Butil-3-[3-etil-7-oxo-5-{2-propoxi-5-[(trimetilszilil)etinil-3-piridinil]-6,7-dihidro-2H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-2-il)-1-azetidinkarboxilát
(22) képletű vegyület

0,25 mmól e) pont szerinti terméket 2 ml trietilaminban és 0,39 mmól trimetilszililacetilénben és 2 ml acetonitrilben (ez utóbbit az oldódás elősegítésére adagoljuk) szuszpendáljuk. Ezután hozzáadunk 0,006 mmól $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ -t és 0,006 mmól réz(I)-jodidot, majd 1 óra keverés után további 0,19 ml trimetilszililacetilént adagolunk és a keverést még 2 órán át folytatjuk. Az oldószert ezután elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot etil-acetát és víz között megosztjuk, a szerves fázist sóoldattal mossuk, MgSO_4 felett szárítjuk és betöményítjük. A visszamaradó anyagot flash kromatográfiával tisztítjuk (100% diklórmétán $\rightarrow$ 99% diklórmétán/metanol), így nyerjük a cím szerinti vegyületet.

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ = 0,25 (s, 9H), 1,05 (t, 3H), 1,31 (t, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,87-1,96 (m, 2H), 3,00 (q, 2H), 4,33 (t, 2H), 4,52 (t, 2H), 4,54-4,80 (m, 2H), 5,18-5,25 (m, 1H),

8,32 (d, 1H), 8,74 (d, 1H); LRMS (TSP - pozitív ion) 569 (MNH₄⁺), 452,0 (MH⁺);

Elemanalízis a C₂₈H₃₈O₄N₆Si összegképletű vegyületre:

mért: C, 60,82; H, 6,90; N, 15,15

számított: C, 61,07; H, 6,95; N, 15,26.

g) terc-Butil-3-[3-etil-5-(5-etinil-2-propoxi-3-piridinil-7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)-1-azetidinkarboxilát

(23) képletű vegyület

0,38 mmól káliumfluoridot adagolunk keverés közben 0°C-on 2 ml vizes N,N-dimetilformamidban (2 ml N,N-dimetilformamid/0,2 ml víz) oldott 0,19 mmól f) pont szerinti termékhez, majd 10 perc elteltével hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és ezen a hőmérsékleten 2 órán át keverjük. A keveréket ezután etil-acetáttal hígítjuk, vízzel mossuk, háromszor hozzáadagolunk 1 N sósavat, majd sóoldatot. A szerves fázist MgSO₄ felett szárítjuk, betöményítjük, így nyerjük a cím szerinti vegyületet szilárd anyag formájában.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,05 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,88-2,00 (m, 2H), 3,00 (q, 2H), 3,19 (s, 1H), 4,35 (app t, 2H), 4,52 (app t, 2H), 4,60-4,80 (br s, 2H), 5,22 (t, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 10,75 (br s, 1 H); LRMS (TSP - pozitív ion) 496 (MNH₄⁺).

h) 5-(5-Acetil-2-propoxi-3-piridinil)-2-83-azetidinil)-3-etil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

(24) képletű vegyület

1,44 g (3,0 mmól) g) pont szerinti terméket 50 ml acetonban és 3 ml 1 N kénsavban 268 mg (9,0 mmól) higany-

-szulfáttal kezeljük a visszafolytatás hőmérsékletén 6 órán át. A keveréket ezután kb. 20 ml térfogatra vákuumban betöményítjük, 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatba öntjük és 6x20 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, 20 ml sóoldattal mossuk, MgSO_4 felett szárítjuk, betöményítjük, így egy branás színű olajat nyerünk, ezt 50 ml 40% trifluorecetsav/metilén-kloridban 1 ml víz jelenlétében oldjuk és szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezután vákuumban elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot oszlopkromatografiával tisztítjuk (95/5/1 metilén-klorid/metanol/0,88 ammónia), így nyerjük a cím szerinti vegyületet fehér, higroszkópos hab formájában, mennyisége 1,65 g. o.p.: 128,5-130,0°C;

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ = 1,00 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,79-1,90 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,00- 3,10 (q, 2H), 4,50 (t, 2H), 4,60-4,70 (m, 4H), 5,65-5,78 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,90 (s, 1H); LRMS (TSP - pozitív ion) 397 (MH^+).

cGMP 5. példa

5-(5-Acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on

(25) képletű vegyület

120 mg (0,28 mmól) kiindulási anyagot és 274 mg (0,84 mmól) cézium-karbonátot feloldunk 4 ml N-butanolban és 90°C-on nitrogénatmoszférában 96 órán át molekulaszita jelenlétében melegítjük. A keveréket ezután 10 ml víz és 10 ml diklórmétán között megosztjuk, a szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist további 3x15 ml diklórmétánnal extraháljuk, a

szerves fázisokat egyesítjük, MgSO_4 felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A kapott nyers terméket flash kromatográfiával tisztítjuk (95/5/0,5 $\rightarrow$ 90/10/1 etil-acetát/metanol/0,88 NH_3), így 77 mg (0,18 mmól) cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen üveg formájában. O.p.: 91,6-93,7°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,00- 1,05 (m, 6H), 1,38 (t, 3H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,63- 2,70 (m, 2H), 3,02 (q, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,68 (t, 2H), 5,10-5,20 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 10,63 (br s, 1H); LRMS (TSP - pozitív ion) 439 (MH^+);

Elemanalízis a $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6$. 0,2MeOH,0,1 DIPE összegképletű vegyületre:

mért: C, 60,73; H, 7,06; N, 18,03

számított: C, 60,88; H, 7,26; N, 17,90.

Kiindulási anyagok előállítása

5-(5-Acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3--d]pirimidin-7-on

(26) képletű vegyület

92 mg (1,47 mmól) nátrium-cianobórhidridet adagolunk keverés közben 10 ml metanolban oldott 500 mg (0,98 mmól) 4. példa h) lépése szerinti termékhez és 161 mg (1,96 mmól) nátrium-acetáthoz nitrogénatmoszférában szobahőmérsékleten. 1 óra elteltével a keveréket 20 ml telített vizes NaHCO_3 oldatba öntjük, 3x15 ml diklórmétánnal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, MgSO_4 felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A kapott nyers terméket flash kromatográfiával tisztítjuk

(95/5/0,5 → 80/20/1 etil-acetát/metánol/0,88 NH₃), így 140 mg (0,33 mmól) cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, szilárd anyag formájában.

NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0,97 (t, 3H), 1,03 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 2,82-2,97 (m, 2H), 2,58-2,65 (m, 5H), 2,98 (q, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,85 (dd, 2H), 4,58 (dd, 2H), 5,05-5,17 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,62 (brs, 1H); LRMS (TSP-pozitív ion) 426 (MH⁺).

A fentiek szerinti cGMP fokozók napi dózisa általában 1 mg és 200 mg közötti érték, előnyösen 20 mg és 100 mg közötti érték. A dózisokat tetszés szerint 15 perc és 4 óra közötti idővel a szexuális művelet előtt kell bevenni. A dózisok értékét és az időpontokat be kell állítani a topikális dózis formákra, így a krémekre és aeroszolokra. A találmány szerinti cGMP fokozók körébe tartoznak a prodrugok, sztereoizomerek, hidrátok, tautomerek és sók is. A találmány szerinti cGMP fokozókat a fentiekben az ösztrogén agonista/antagonista vegyületeknél leírtak szerint formulázhatjuk és adagolhatjuk.

A találmány szerinti megoldásnál cGMP fokozóként felhasználásra kerülő cGMP inhibitorokat bármely, a technika állása szerint ismert vagy ezt követően felismert vagy kifejlesztett vegyület közül választhatjuk. Az alkalmas cGMP PDE inhibitorok körébe tartozik például bármelyik a következők szerinti US szabadalmakban ismertetett vegyület:

5-szubsztituált pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-on
(US 4,666,908);

grizeolinsav-származék (US 4,634,706, 4,783,532, 5,498,819, 5,532,369, 5,556,975 és 5,616,600;

2-fenilpurinon-származék (US 4,885,301);
 fenilpiridon-származék (US 5,254,571);
 fused pirimidin-származék (US 5,047,404);
 kondenzált pirimidin-származék (US 5,075,310);
 pirimidopirimidin-származék (US 5,162,316);
 purin vegyület (US 5,073,559);
 kinazolin-származék (US 5,147,875);
 fenilpirimidon-származék (US 5,118,686);
 imidazokinoxafinon-származék vagy analogja
 (US 5,055,465 és 5,166,344);
 fenilpirimidon-származék (US 5,290,933);
 4-aminokinazolin-származék (US 5,436,233 vagy
 5,439,895);
 4,5-dihidro-4-oxo-pirrolo[1,2-a]kinoxalin-származék
 (US 5,405,847);
 policiklusos guanin-származék (US 5,393,755);
 nitogén heterociklusos vegyület (US 5,576,322);
 kinazolin-származék (US 4,060,615);
 6-heterociklusos pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-on
 (US 5,294,612) és
 4-aminokinazolin-származék (US 5,436,233).

További alkalmas cGMP PDE inhibitorokat ismertetnek a
 következő irodalmi helyeken:

EP 0428268 számú európai számú szabadalmi bejelentés;
 EP 0442204 számú európai számú szabadalmi bejelentés;
 WO 94/19351 számú európai számú szabadalmi bejelentés;
 JP 5-222000 számú európai számú szabadalmi bejelentés;
 European Journal of Pharmacology, 251, (1994), 1;

WO 94/22855 számú európai számú szabadalmi bejelentés;
pirazolopirimidin-származék (EP 0636626 számú európai
számú szabadalmi bejelentés);

4-aminopirimidin-származék (EP 0640599 számú európai
számú szabadalmi bejelentés);

imidazokinazolin-származék (WO 95/06648 számú európai
számú szabadalmi bejelentés);

antranilinsav -származék (WO95/18097 számú európai
számú szabadalmi bejelentés);

tetraciklin-származék (WO95/19978 számú európai számú
szabadalmi bejelentés);

imidazokinazolin-származék (EP 0668280 számú európai
számú szabadalmi bejelentés); és

kinazolin-származék (EP 0669324 számú európai számú
szabadalmi bejelentés).

Egy vegyület cGMP PDE inhibíciós aktivitását a szakterületen ismert vizsgálatokkal határozhatjuk meg, ilyeneket ismertetnek például az US 5 250 534 számú iratban. Előnyösek a cGMP PDE szelektív inhibitorok viszonyítva a cAMP PDE vegyületekhez, az ilyen vegyületek meghatározását szintén az US 5 250 534 számú iratban ismertetik.

Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyek szelektíve gátolják a PDE_v izoenzimet, mint azt az előzőekben említett WO 94/28902 számú (PCT/EP94/01580) iratban ismertetik.

Bizonyos fenti cGMP fokozó tartalmaz vagy szabad karbonsavcsoportot vagy szabad aminocsoportot a szerkezetében. Továbbá, bizonyos cGMP fokozók lakton részt tartalmaznak,

ami egyensúlyban van a szabad karbonsav formával. Ezeket a laktonokat karboxilát formájában alakítjuk ki a lakton gyógyászatilag elfogadható sójának kialakításával. Így a találmány oltalmi körébe tartoznak az ilyen karbonsavak vagy amincsoportok gyógyászatilag elfogadható sói is.

A gyógyászatilag elfogadható só kifejezés magába foglalja mind a "savaddíciós", mind a "gyógyászatilag elfogadható kationos sókat". A gyógyászatilag elfogadható kationos só a következő sókat jelenti a korlátozás szándéka nélkül: alkálifémsók, például nátrium, vagy kálium, alkáliföldfém sók, például kalcium vagy magnézium, alumínium sók, ammónium sók, valamint szerves aminok, így például benzatin (N,N'-dibenzil-etiléndiamin), kolin, dietanolamin, etiléndiamin, meglumin (N-metil-glükamin), benetamin, (N-benzilfenetilamin), dietilamin, piperazin, trometamin (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propándiol) vagy prokain sók. A gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sók valamely következő sót jelentik a korlátozás szándéka nélkül: hidroklorid, hidrobromid, szulfát, hidrogén-szulfát, foszfát, hidrogén-foszfát, dihidrogén-foszfát, acetát, szukcinát, citrát, metánszulfonát (mezilát) vagy p-toluolszulfonát (tozilát). A cGMP fokozó vegyületeket amorf formában is adagolhatjuk.

A szabad karbonsavcsoportot tartalmazó cGMP fokozó vegyületek gyógyászatilag elfogadható kationos sóit könnyen előállíthatjuk úgy, hogy a szabad sav formát a megfelelő bázissal általában 1 ekvivalens mennyiségben reagáltatjuk egy társoldószer jelenlétében. Bázisként például a következőket alkalmazzuk: nátrium-hidroxid, nátrium-metoxid, nátrium-etoxid, nátri-

um-hidrid, kálium-metoxid, magnézium-hidroxid, kalcium-hidroxid, benzatin, kolin, dietanolamin, piperazin vagy trometamin. A sókat ezután elválasztjuk a keverék betöményítésével, szárazra párolásával vagy nem oldó hatású oldószer adagolásával. Számos esetben a sókat úgy állítjuk elő, hogy a sav oldatát elkeverjük a kation különböző sóinak oldatával (például nátrium, vagy kálium-etil-hexanoát), oldószert adagolunk (például etil-acetát), amiből a kívánt kationos só kicsapódik vagy az elválasztást betöményítéssel és/vagy nem oldó hatású oldószer adagolásával végezzük.

A szabad amincsoportot tartalmazó cGMP vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját úgy állítjuk elő, hogy a szabad bázis formát a megfelelő savval reagáltatjuk. Ha a só egy egybázisú sav sója (például hidroklorid, hidrobromid, p-toluolszulfonát, acetát), a két bázisú sav hidrogén formáját (például hidrogén-szulfát, szukcinát) vagy a három értékű sav dihidrogén formáját (például dihidrogén-foszfát, citrát) legalább 1 mól ekvivalens mennyiségben, de általában mól feleslegben alkalmazzuk. Ha azonban szulfátot, hemiszukcinátot, hidrogén-foszfátot vagy foszfátot kívánunk előállítani, a megfelelő és pontos kémiai ekvivalens mennyiségű savat alkalmazzuk általában. A szabad bázist és a savat általában az oldószerral elkeverjük, amiben a kívánt só kicsapódik, vagy másképpen végezzük az elválasztást, például betöményítéssel és/vagy nem oldó hatású oldószer adagolásával.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy, ha a találmány szerint azonosított vegyületeket fentiek szerinti bizonyos ösztrogén agonista/antagonista vegyületekkel vagy bizonyos

fentiek szerinti cGMP fokozókkal alkalmazzuk, ezek a vegyület egy vagy több olyan atomot tartalmazhatnak, amelyek különböző sztereokémiai, tautomer vagy geomteriai konfigurációt hoznak létre és így sztereoizomerek, tautomerek és konfigurációs izomerek képződnek. Az összes ilyen izomer és ezek keveréke a találmány oltalmi körébe tartozik, az oltalmi körbe tartoznak továbbá ezen vegyületek hidrátjai és szolvátjai is.

Az oltalmi körbe tartoznak az említett agonista/antagonista vagy cGMP vegyületek izotóposan jelzett formái is, ezek szerkezetileg azonosak a fentiekben leírt vegyületekkel, de egy vagy több atomjuk helyettesítve van azonos, de eltérő atomtömegű vagy atomszámú atommal. Az ilyen izotópok tartalmazhatnak hidrogén, szén, nitrogén, oxigén, foszfor, kén, fluor vagy klór izotópokat, így a következőket: H, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F és ^{36}Cl , mindezen vegyületek, valamint ezek prodrugjai, gyógyászatilag elfogadható sói és prodrugok sói szintén az oltalmi körbe tartoznak.

A gyógyszerész számára nyilvánvaló, hogy bizonyos hozzáférhető hidroxicsoporthoz tartozó fiziológiailag aktív vegyületeket gyakran gyógyászatilag elfogadható észter formájában adagolják. Az ilyen vegyületekre vonatkozólag, így például az ösztradiollal kapcsolatban az irodalom számos utalást tartalmaz. A találmány szerinti vegyületek sem kivételek és ezeket is hatásosan adagolhatjuk a hidroxicsoporthoz kialakított észter formájában a szakember számára ismert módon. Lehetséges az is, mint ahogy az már régóta ismert a gyógyszerészet területén, hogy az észtercsoport megfelelő megválasztásával állítjuk be a hatás idejét, mértékét és időtartamát.

Bizonyos észtercsoportok előnyösek a találmány szerinti vegyületeknél. Mint azt már a fentiekben említettük, a találmány szerint azonosított vegyületeket kombinációban alkalmazhatjuk ösztrogén agonista/antagonista vegyületekkel és cGMP elevátorokkal, beleértve az I, IA, II, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI vagy XIa általános képletű vegyületeket, amelyek különböző észtercsoportokat tartalmazhatnak különböző helyeken, ezek a csoportok lehetnek a következők:

-COOR, R jelentése 1-14 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos klóralkil-, 1-3 szénatomos fluoralkil-, 5-7 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy fenilcsoport, amely egy- vagy kétszersen szubsztituálva van 1-4 szénatomos alkil-, alkoxi-, hidroxil-, nitro-, klór-, fluor- vagy triklór- vagy trifluormetil-csoporttal.

A vegyületek adott dózisát a az adott körülményektől függően kell meghatározni, ilyenek például maga az adagolt vegyület, az adagolás módja, a beteg állapota, a kezelni kívánt állapot komolysága és fajtája. A betegnek adagolt dózis széles határok között változhat és a kezelőorvos megítélésére van bízva. Megjegyezzük, hogy ha a vegyületet só formában adagoljuk, például laurát formájában, a dózist a sóképző molekula rész tömege alapján határozzuk meg.

A következő dózisok, valamint bármely a leírás során megadott dózis általában egy átlagos tömegű, 65-70 kg-os tömegű humán betegre van számolva. Természetesen a gyakorló szakember meg tudja határozni könnyen a 65-70 kg tömegű betegtől eltérő tömegű betegnél is a dózist a beteg kórtörténete és a valamely betegség, például diabetes megléte esetén. Minden

megadott dózis az ösztrogén agonista/antagonista vagy cGMP vegyület szabad bázis formájára van megadva. Más egyéb formákra, így például sókra vagy hidrátokra a megfelelő dózis mennyiséget könnyen kiszámolhatjuk egyszerű molekula arányok alkalmazásával.

Az ösztrogén agonista/antagonista vegyületek hatásos dózisa általában 0,001 mg/nap és 200 mg/nap közötti érték, előnyösen 0,010 mg/nap és 100 mg/nap közötti érték. A gyakorlatban természetesen célszerű a napi dózisokat részletekre elosztva adagolni a nap folyamán. Minden esetben azonban a vegyületek adagolt mennyisége számos faktortól függ, így például az adott agonista/antagonista hatásosságától, a vegyület oldhatóságától, az alkalmazott formától és az adagolási módtól.

A női szexuális zavarok kezelésére az ösztrogént és adott esetben a progesztint a találmány szerinti vegyületekkel együttes adagolás esetén adagolhatjuk akár külön, vagy egyetlen készítményben.

A találmány szerinti kombinációkban felhasználható ösztrogének lehetnek például a következők: ösztron, ösztriol, ekvuilin, ösztradién, ekvuilenin, etinil-ösztradiol, 17 β -ösztradiol, 17 α -dihidroekvuilenin, 17 β -dihidroekvuilenin (US 2 834 712), 17 α -dihidroekvuilin, 17 β -dihidroekvuilin, mensztranol vagy konjugált ösztrogén hormonok, így például a Wyeth-Ayerst Laboratories' Premarin® termékei. Fitoösztrogének, így például ekvuol vagy enterolakton szintén alkalmazható a találmány szerinti megoldásnál. Észterezett ösztrogének, így például a Solvay Pharmaceuticals, Inc, Estratab® márkanévű termékei szintén alkalmazhatók a talál-

mány szerinti megoldásnál. Előnyösek továbbá az alkalmazható ösztrogének sói, különösen a nátrium sói. Az előnyös sók például a következők: nátrium-ösztion, szulfát, nátrium-ekvilin-szulfát, nátrium-17alfa-dihidroekilin-szulfát, nátrium-17alfa-estradiol-szulfát, nátrium-delta-8,9-dehidroösztion-szulfát, nátrium-ekilenin-szulfát, nátrium-17béta-ösztion-szulfát, nátrium-17béta-dihidroekilenin-szulfát, ösztion-3-doziom-szulfát, ekilin-3-nátrium-szulfát, 17alfa-dihidroekilin-3-nátrium-szulfát, 3béta-hidrox-i-ösztion-5(10),7-dién-17-on-3-nátrium-szulfát, 5-alfa-pregnan-3béta-20R-diol-20-nátrium-szulfát, 5alfa-pregnan-3béta,16alfa-diol-20-on-3-nátrium-szulfát, delta(8,9)-dehidroösztion-3-nátrium-szulfát, ösztion-3béta, 17alfa-diol-3-nátrium-szulfát, 3béta-hidrox-i-ösztion-5(10)-én-17-on-3-nátrium-szulfát vagy 5-alfa-pregnan-3béta,16alfa,20R-triol-3-nátrium-szulfát.

Az ösztion előnyös sói a korlátozás szándéka nélkül a nátrium és piperát sók. Más egyéb sókat az alábbiakban írunk le.

A találmány szerinti megoldásnál alkalmazható más típusú vegyületek közé tartoznak szintetikus szteroidok, így például a tibolon (Livial®). A találmány szerint azonosított vegyületek és tibolin kombinációja alkalmas női szexuális zavarok kezelésére, így például a következőknél: libidó fokozás, fájdalmas közösülés kezelése, szexuális izgalom zavarainak kezelése, hipoaktív szexuális igénnyel kapcsolatos betegségek kezelése, hüvelygörcs kezelése, valamint az orgazmus gyakoriságának és intenzitásának fokozása. A tibolin és a találmány szerint azonosított valamely vegyület kombinációja tartalmazhat adott esetben még progesztint is.

A progesztinek a szakember számára ismertek. A találmány szerinti megoldásnál alkalmazható progesztinek közül a korlátozás szándéka nélkül említjük például a következőket: levonorgesztrel, noretindron, etinodiol, dezogesztrel, norgesztrel, norgesztimát és medroxiprogesztéron. A gyógyszerkészítményekben általában a progesztinek sóit alkalmazzuk.

Az ösztrogének és progesztinek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói lehetnek például szervetlen vagy szerves savakkal képzett sók, ilyen savak például a következők: sósav, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, szulfonsavak, így naftalinszulfonsav, metánszulfonsav vagy toluolszulfonsav, kénsav, salétromsav, foszforsav, borkősav, pirokénsav, metafoszforsav, borostyánkősav, hangyasav, ftálsav, tejsav, stb., különösen előnyösek a sósav, citromsav, benzoésav, maleinsav, ecetsav és propionsav.

Ezeket a sókat úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő savval reagáltatjuk. A sók általában nagy kihozattal, közepes hőmérsékleten képződnek és gyakran úgy állítjuk elő, hogy a vegyületet a megfelelő savas mosással izoláljuk az előállítás utolsó lépésénél. A sóképző savat feloldjuk egy megfelelő szerves oldószerben vagy vizes szerves oldószerben, így például alkanolban, ketonban vagy éterben. Más módszernél, ha a vegyületet szabad bázis formájában akarjuk kinyerni, azt a bázikus végős lépésből izoláljuk ismert módon. A hidroklorid sónál előnyösen úgy járunk el, hogy a szabad bázist alkalmas oldószerben feloldjuk, az oldatot szárítjuk molekulaszita alkalmazásával, majd hidrogéngázt buborékoltatunk át az oldaton. Az

ösztrogéneket és progesztineket amorf formában is alkalmazhatjuk.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy bizonyos ösztrogének vagy progesztinek egy vagy több olyan atomot tartalmazhatnak, amelyek révén sztereokémiai tautomer vagy geometriai konfiguráció jön létre és így sztereoizomerek, tautomerek és konfigurációs izomerek képződnek. Mindezen izomerek a találmány oltalmi körébe tartoznak és az oltalmi körbe tartoznak ugyancsak a vegyületek hidrátjai és szolvátjai.

Az ösztrogének általános dózisa például 0,001 mg/nap és 100 mg/nap közötti érték. Az előnyös ösztrogén dózis lehet például 0,010 mg/nap és 2 mg/nap közötti érték. A progesztinek elfogadható dózisa lehet például 0,01 mg/nap és 1000 mg/nap, különösen előnyösen 0,1 mg/nap és 500 mg/nap közötti érték.

A női szexuális zavarok kezelésénél a találmány szerint azonosított vegyületeket más egyéb hatóanyagokkal is kombinálhatjuk, ilyenek például a következők:

prostaglandinok (például J.L. Yeageret és mtársai, "Prostaglandin-containing compositions and methods for amelioration of human female sexual dysfunction" WO 0033825 (2000));

apomorfin;

oxitocin modulátorok (például T. Smock és P. Stark. "A peptidergic basis for sexual behavior in mammals," Prog (Brain Res. (1998), 119 (Advances in Brain Vasopressin), 467-481; A. Argiolas "Neuropeptides and sexual behavior" Neurosci. Biobehav. Rev. (1999), 23(8), 1127-1142);

α -adrenerg antagonisták, így például yohimbin és rauwolscin (például C.M. Mestron és mtársai, "Inhibition of subjective and physiological sexual arousal in women by clonidine" Psychosom. Med. (1997), 59(4), 399-407);

androgének és szelektív androgén receptor modulátorok (SARM-mek) (például S.H.M. Van Goozen és mtársai, "Gender differences in behavior: activating effects of cross-sex hormones" Psychoneuroendocrinology (1995), 20(4), 343-63);

bupropion (Zyban®) (norepinefrin/dopamin (NE/DA) újra-felvétel blokkolókkal kombinálva);

vazoaktív intesztinális peptid (VIP) (például B. Ottesen és mtársai, "Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) provokes vaginal lubrication in normal women" Peptides (1987), 8(5), 797-800);

neutrális endopeptidáz inhibitorok (NEP) (például G.N. Maw és C.P. Wayman, "NEP (neutral endopeptidase) inhibitors for the treatment of female sexual dysfunction." EP 1097719 számú szabadalmi bejelentés (2001)); és

neuropeptid Y receptor antagonisták (NPY) (például G.N. Maw and C.P. Wayman. "Neuropeptide Y (NPY) antagonists for the treatment of female sexual dysfunction." EP 1097718 számú szabadalmi bejelentés (2001)).

Mint már említettük, a találmány szerinti készítmények alkalmasak női szexuális zavarok kezelésére, e kezelésnél a női betegnek egy vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk, amely vegyület gyengíti az agouti rokon proteinek kötődését a melanocortin receptorokhoz, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormon kötődését a melanocortin receptorokhoz, a

kezelésnél alkalmazott vegyületek kombinációban vannak egy melanocortin receptor agonistával.

Különösen előnyös melanocortin receptor agonisták a melanocortin-4 agonisták. A melanocortin-4 receptor agonisták közül említjük például a melanotan II (MT II), α -MSH és NDP-MSH agonistákat.

A vegyületek közül, amelyek gyengítik az agouti rokon protein melanocortin receptorokhoz való kötődését, különösen a melanocortin-4 receptorokhoz való kötődését, de nem gyengítik az α -melanocita stimuláló hormon melanocortin receptor kötődését, említjük például a következőt: 8,16-bis-(4-nitro-fenil)-5,6,8,8a,13,14,16,16a-oktahidro-[1,2,4,5]-tetrazino[6,1-a']diizokinolin, ennek előállítását a következő publikációkban ismertetik: Deyrup. J. és mtársai, Tetrahedron Letters. 24, 2191-2 (1971), vagy Grashey, R. és mtársai, Angew. Chem. 74(8): 292-293(1962).

A fenti dokumentumok mindegyike referenciaként szolgál a jelen találmány leírásánál.

A következőkben megadott példákban csak a találmányt kívánjuk közelebbről bemutatni, a korlátozás szándéka nélkül.

Példák

A vegyületek azonosítására, amelyek gyengítik az AGRP melanocortin receptorokhoz, különösen a melanocortin-3 és/vagy -4 receptorokhoz való kötődését, de nem gyengítik az α -MSH kötődését a melanocortin receptorokhoz, két radioligandum kötődési vizsgálatot alkalmaztunk. Az első radioligandum kötődési vizsgálat egy [125 I]AGRP kompetitív kötési vizsgálat. Ezzel a vizsgálattal azokat a vegyületeket mu-

tathatjuk ki, amelyek gyengítik a [125 I]AGRP vagy AGRP kötődését. Megjegyezzük, hogy a vegyületek gyengíthetik az AGRP melanocortin-3 és/vagy -4 receptorokhoz való kötődést úgy, hogy a melanocortin-3 és/vagy -4 receptorokhoz kötődnek vagy magához az AGRP-hez kötődnek. A második radioligandum vizsgálatnál radiojelzett melanocortin ligandumokat alkalmazunk, így például [125 I]norleucin D-fenilalanin melanocita stimuláló hormont ([125 I]NDP-MSH). A radioligandum kötési vizsgálatnál vagy melanocortin-3 vagy melanocortin-4 receptorokat expresszáló sejtekből nyert membránokat alkalmazunk. A [125 I]AGRP és [125 I]NDP-MSH előállítása és alkalmazása a szakterületen ismert (például Dang és mtársai, Molecular Endocrinology, 13, 148-155 (1999)). Ugyancsak jól ismert a szakterületen a melanocortin-3 receptorokat vagy melanocortin-4 receptorokat expresszáló sejtekből a membránok előállítása és alkalmazása (például Bass, és mtársai, Molecular Pharmacology, 50, 709-715 (1996)).

1. példa

Radioligandum kötési vizsgálatok

[125 I]AGRP kompetitív kötési vizsgálat

A [125 I]AGRP specifikus aktivitása 2200 Ci/ mmól. A [125 I]AGRP végső koncentrációja 100 pM. Így egy 2 nM-os (20X) törzsoldatot kell előállítani kötési pufferban. A [125 I]AGRP koncentrációja 40-60 nM. A [125 I]AGRP beszerzési helye New England Nuclear, Boston, MA.

A kompetitív vizsgálatot 96-lyukú lemezekben végezzük. A 96-lyukú lemez utolsó sora (Row H) az össz (total) beütés per perc (cpm) értékek (H1,2), az 1 μ M AGRP (H3,4), az 1 μ M



NDP-MSH (H5,6), valamint a vakpróba értékek, (csak kötési puffer membrán nélkül; H7,8) méréséhez szolgál. A többi sor (A-G) a vizsgálandó vegyületekre van. Max. hét vegyületet tudunk vizsgálni 7 pontos kompetitív görbén 96-lyukú formán. Az első hat sor mindegyik vegyület esetében 6 vegyület, 6 koncentrációban való mérésére szolgál két párhuzamossal. Egy vegyület példáját az alábbiakban adjuk meg. A következő vegyület kerül az A-F sorokba, a 3. és 4. oszlopokba. A hetedik vegyület kerül a G1-12. sorba.

A mintákat a következő koncentrációkban állítjuk elő 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} M kötő pufferban. A végső koncentráció értékek egy nagyságrenddel kisebbek (10^{-4} - 10^{-9}). A vegyület törzsoldat koncentrációja általában 25 mmól, így 25:1 arányú hígítás szükséges. Hat csövet jelzéssel látunk el -4 - -9. Mindegyik csőbe 100 μ l kötési puffert teszünk. A -4 jelzésű csőbe 4 μ l 25 mmól törzsoldatot teszünk. A mintákat megforgatjuk és 11 μ l -4 mintát a -5 csőhöz adagoljuk. Ezt ismételjük addig, amíg mindegyik hígítást előállítottuk. Mindegyik sorban a vegyület a következőképpen néz ki:

- A1,2 -9 (1nM)
- B1,2 -8(10nM)
- C1,2 -7(100nM)
- D1,2 -6(1 μ M)
- E1,2 -5(10 μ M)
- F1,2 -4(100 μ M)

Mindegyik lyukba a következőket adagoljuk sorrendben:

20 μ l kötési puffer az "totál" lyukakba (H1,2),



20 μ l 10 μ M AGRP a H3,4 lyukakba,
20 μ l 10 μ M NDP-MSH a H5,6 lyukakba,
170 μ l kötési puffer a H7,8 lyukakba,
10 μ l 2 nM [125 I]AGRP az összes lyukba,
170 μ l 5 μ g/170 μ l értékre kötési pufferral hígított membrán mindegyik lyuka, kivéve a H7,8 lyukakat.

Eljárás

1. Beállítjuk a vizsgálatot a 96-lyukú szűrőrendszerhez (Unifilter® GF/C™, Packard Instrument Company, Meriden, CT).
2. Inkubálást végzünk 90-120 percig szobahőmérsékleten történő rázással.
3. Sejt begyűjtővel a mintákat a mérőfejbe visszük. Előre átitatott (0,3% polietilén-iminnel) szűrőt alkalmazunk.
4. Hideg mosópufferral mosást végzünk négyszer.
5. Megszárítjuk a lemezeket és minden lyukba 25 μ l szcintillációs folyadékot adagolunk.
6. Számláljuk a mintákat (beütéseket).

Kötési puffer:

50 mM Hepes/10 mM MgCl_2 , pH=7,4 (10X törzsoldatból előállítva)

0,2 % BSA (frakció V)

Proteáz inhibitorok (100X törzsoldatból előállítva).

100 μ g/ml bacitracin

100 μ g/ml benzamidin

5 μ g/ml aprotinin

5 μ g/ml leupeptin

A proteáz inhibitorokat a Sigma, St, Louis, MO cégtől szereztük be.

Mosó puffer:

50 mM Hepes/10 mM MgCl₂, pH=7,4, jéghideg (10X törzsoldatból előállítva)

[¹²⁵I]NDP-MSH kompetitív kötési vizsgálat

A [¹²⁵I]NDP-MSH specifikus aktivitása 2200 Ci/ mmól. A [¹²⁵I]NDP-MSH végső koncentrációja 250 pM. Így egy 5 nM (20X) törzsoldatot szükséges csinálni kötési pufferral. A [¹²⁵I]NDP-MSH koncentrációja 40-60 nM között változik. A [¹²⁵I]NDP-MSH beszerzési helye New England Nuclear, Boston, MA.

A kompetitív vizsgálatot 96-lyukú lemezekon végezzük. A 96-lyukú lemez utolsó sora (Row H) az össz (total) beütés per perc (cpm) értékek (H1,2), az 1 μM AGRP (H3,4), az 1 μM NDP-MSH (H5,6), valamint a vakpróba értékek, (csak kötési puffer membrán nélkül; H7,8) méréséhez szolgál. A többi sor (A-G) a vizsgálandó vegyületekre van. Max. hét vegyületet tudunk vizsgálni 7 pontos kompetitív görbén 96-lyukú formában. Az első hat sor mindegyik vegyület esetében 6 vegyület, 6 koncentrációban való mérésére szolgál két párhuzamossal. Egy vegyület példáját az alábbiakban adjuk meg. A következő vegyület kerül az A-F sorokba, a 3. és 4. oszlopokba. A hetedik vegyület kerül a G1-12. sorba.

A mintákat a következő koncentrációkban állítjuk elő 10⁻³, 10⁻⁴, 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷, 10⁻⁸ M kötőpufferban. A végső koncentráció értékek egy nagyságrenddel kisebbek (10⁻⁴ - 10⁻⁹). A vegyület törzsoldat koncentrációja általában 25 mmól, így 25:1 ará-

nyú hígítás szükséges. Hat csövet jelzéssel látunk el -4 - -9. Mindegyik csőbe 100 µl kötési puffert teszünk. A -4 jelzésű csőbe 4 µl 25 mmól törzsoldatot teszünk. A mintákat megforgatjuk és 1 l µl -4 mintát a -5 csőhöz adagoljuk. Ezt ismételjük addig, amíg mindegyik hígítást előállítottuk. Mindegyik sorban a vegyület a következőképpen néz ki:

A1,2 -9

B1,2 -8

C1,2 -7

D1,2 -6

E1,2 -5

F1,2 -4

Mindegyik lyukba a következőket adagoljuk sorrendben:

20 µl kötési puffer az "totál" lyukakba (H1,2),

20 µl 10 µM AGRP a H3,4 lyukakba,

20 µl 10 µM NDP-MSH a H5,6 lyukakba,

170 µl kötési puffer a H7,8 lyukakba,

10 µl 2 nM [¹²⁵I]NDP-MSH az összes lyukba,

170 µl 5 µg/170 µl értékre kötési pufferral hígított membrán mindegyik lyuka, kivéve a H7,8 lyukakat.

Eljárás

1. Bállítjuk a vizsgálatot a 96-lyukú szűrőrendszerhez (Unifilter® GF/C™, Packard Instrument Company, Meriden, CT).
2. Inkubálást végzünk 90-120 percig szobahőmérsékleten történő rázással.

3. Sejt begyűjtővel a mintákat a mérőfejbe visszük. Előre átitatott (0,3% polietilén-iminnel) szűrőt alkalmazunk.
4. Hideg mosópufferral mosást végzünk négyszer.
5. Megszárítjuk a lemezeket és minden lyukba 25 µl szcintillációs folyadékot adagolunk.
6. Számláljuk a mintákat (beütéseket).

Kötési puffer:

50 mM Hepes/10 mM MgCl₂, pH=7,4 (10X törzsoldatból előállítva)

0,2 % BSA (frakció V)

Proteáz inhibitorok (100X törzsoldatból előállítva).

100 µg/ml bacitracin

100 µg/ml benzamidin

5 µg/ml aprotinin

5 µg/ml leupeptin

A proteáz inhibitorokat a Sigma, St, Louis, MO cégtől szereztük be.

Mosó puffer:

50 mM Hepes/10 mM MgCl₂, pH=7,4, jéghideg (10X törzsoldatból előállítva).

2. példa

Ösztrogén receptor kötés

Az ösztren és ösztrogén agonista/antagonista kötési affinitást a következők szerint végeztük:

Humán ERα cDNS-ének klónozása: a humán ERα kódoló régióját RT-PCR-rel klónoztuk humán emlőrák sejt mRNS-éből az Expand™ High Fidelity PCR System alkalmazásával a gyár-

tó (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) utasításai szerint. A PCR-termékeket pCR2.1 TA klónozó reagenskészletbe (Invitrogen, Carlsbad, CA) klónoztuk, és szekvenáltuk. Minden egyes receptor kódoló régiót szubklónoztuk a pcDNA3 emlős expressziós vektorba (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Emlős sejtes expresszió: a receptorfehérjéket túltermeltettük 293T sejtekben. Ezek a sejtek a HEK293 sejtekből (ATCC, Manassas, VA) származnak, és génmérnöki úton módosítva vannak a T-antigén expresszáására, és ezáltal képesek nagy kópiaszámban replikálni az SV40 origót tartalmazó plazmidokat. A 293T sejteket vagy hER α -pcDNA3 vagy hER α -pcDNA3 vektorral transzfektáltuk lipofektaminnal, a gyártó (Gibco/BRL, Bethesda, MD) által megadott módon. A sejteket 0,5 mM EDTA-t tartalmazó foszfát-pufferrelt sóoldatban (PBS) gyűjtöttük össze 48 órával a transzfekció után. A sejtcsapadékot egyszer megmostuk PBS/EDTA-val. Teljes sejt-lizátumokat állítottunk elő TEG pufferral (50 mM trisz pH7,4, 1,5 mM EDTA, 50 mM NaCl, 10% glicering, 5 mM DTT, 5 μ g/ml aprotinin, 10 μ g/ml leupeptin, 0,1 mg/ml Pefabloc) végzett homogenizálással. Az extraktumokat 100 000 g mellett 2 órán át 4°C-on centrifugáltuk, a felülúszókat összegyűjtöttük. Az össz protein tartalmat BioRad reagenssel (BioRad, Hercules, CA) határoztuk meg.

Kompetitív kötési vizsgálat

A különböző vegyületek képességét, hogy gátolják a [3 H]-ösztradiol kötődését, kompetitív kötési vizsgálattal határoztuk meg dextrán-bevonatú csontszénen ismert módon (Leake RE, Habib F 1987 Steroid hormone receptors: assay and

characterization, B, Green és R.E. Leake (szerk.), Steroid Hormones a Practical Approach, IRL Press Ltd, Oxford, 67-92). A hER α -t vagy hER β -t expresszáló 293T sejt extraktumokat növekvő koncentrációjú vizsgálandó vegyület jelenlétében és fix koncentrációjú [3 H]-ösztadiol (141 μ Ci/mmól, New England Nuclear, Boston, MA) jelenlétében inkubáltuk 0,2 ml közeg jelenlétében, amely a következőket tartalmazta: 50 mM TrisHCl, pH=7,4, 1,5 mM EDTA, 50 mM NaCl, 10% glicerin, 5 mM DTT, 0,5 mg/ml β -laktoglobulin. Az összes vizsgálandó vegyületet dimetil-szulfoxidban oldottuk. A receptor végső koncentrációja 50 pM 0,5 nM [3 H]-ösztadiollal. 4°C-on 16 óra tárolás után 20 μ l dextrán-bevonatú csontszenet adagoltunk. Szobahőmérsékleten 15 perces állás után a csontszenet centrifugálással eltávolítottuk és mértük a felülúszóban jelenlévő ligandumot szcintillációs számlálással. A reagensek mindegyikét a Sigma (St, Louis, MO) cégtől szereztük be, hacsak másképpen nem jelöljük.

A (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ol (PPTN)] és 17 β -ösztadiol kötési affinitását rekombináns humán ösztrogén receptor (ER) alkalmazásával mértük. Az 1. ábrán bemutatjuk a kötési vizsgálatok eredményeit, amely szerint a PPTN kötése hasonló a 17 β -ösztadioléhoz.

3. példa

In vitro humán emlő sejtnövekedés gátlása

In vitro vizsgáltuk a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ol (PPTN) vegyület proliferáció-ellenes hatását két típusú humán emlőrák sejtvonal

alkalmazásával: az első MCF-7 sejtek, ez ER-t valamint progeszteron receptort (PgR) tartalmaz, valamint MDA-MB-231 sejtek, ez nem tartalmaz ER-t és PgR-t és lehetővé teszi azon hatás meghatározását, ami független az ER mechanizmustól. A PPTN hatását ezen különböző sejtvonalak növekedésére a sejtek különböző vegyületek jelenlétében 6 napon át végzett inkubálásával határoztuk meg.

A antiproliferatív hatás értékelését közvetlen sejt számlálással végeztük. A PPTN gátolta az ER-pozitív MCF-7 sejtvonalak növekedését. Az IC_{50} érték a növekedés gátlására kb. $3-5 \times 10^{-11}$ M. Az MDA-MB-231 esetén az ER-negatív sejtvonal, a vegyület nem gátolta a sejt proliferációt. Ezekből az eredményekből kitűnik, hogy a növekedés ER-specifikus és nem a citotoxicitásnak tudható be, mivel a vegyületnek nem volt mérhető hatása az ER-negatív sejtvonalakra.

4. példa

A szexuális működés mérése poszt-menopauzás nőknél

Vizsgáltuk menopauza utáni nőknél a szexuális működést és annak kielégíthetőségét 52 héten át placebo-kontrollált klinikai vizsgálattal módosított (Women's Health Questionnaire, WHQ) mérési módszer alkalmazásával. A vizsgálat megkezdése előtt a menopauza utáni nőket két csoportba osztottuk, mindegyik 5-100 nőből állt. Az egyik csoport a placebo kontroll csoport. A másik csoport volt a vizsgálati csoport, ezek ösztrogén agonista/antagonista vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményeket kaptak. A vizsgálat kezdetekor mindegyik résztvevő kitöltötte a WHQ űrlapot. A kontroll csoportba tartozók naponta placebo készítményt kaptak. A vizsgálati csoport-

ba tartozóknak ösztrogén agonista/antagonista tartalmú készítményt adagoltunk. A vizsgálat befejezésekor mindkét csoport tagjai ismét kitöltötték a WHQ űrlapokat. Ezután a két csoport WHQ űrlapjait összehasonlítottuk.

A WHQ kérdőívek kiterjednek a kisebb pszichológiai és szomatikus tünetek vizsgálatára, amelyeket a peri- és posztmenopauzás nők megélnék (Hunter M. és mtársai, Maturitas: 8: 217, 1986). A WHQ kérdőívek megbízhatóak és értékelhetők, érvényesek. A kérdőív 36 kérdést tartalmaz négy pontos értékeléssel. A legmagasabb pontszám a legkifejezettebb rendellenességet és zavart jelenti. A 36 pont kilenc faktort foglal magába, ezek a következőkre vonatkoznak: szomatikus tünetek, depressziós hangulat, érzékelési nehézségek, szorongás/félelem, szexuális működés, vasomotor tünetek, alvási problémák, menstruációs tünetek és kinézet. Ennél a vizsgálatnál a módosított WHQ kérdőív speciális kérdéseket tartalmazott a női szexuális zavarokra vonatkozóan, beleértve a hipoaktív szexuális igénnyel kapcsolatos zavarokat, szexuális izgalmi zavarokat, a fájdalmas közösülést és a hüvelygörcsöt.

Szabadalmi igénypontok

1. Egy vegyület alkalmazása, amely vegyület gyengíti az agouti-rokon proteinek melanocotrin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, női szexuális izgalmi zavarok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

2. Egy vegyület alkalmazása, amely vegyület gyengíti az agouti-rokon proteinek melanocotrin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, női betegeknél hüvelygörcs kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

3. Egy vegyület alkalmazása, amely vegyület gyengíti az agouti-rokon proteinek melanocotrin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, női betegeknél az orgazmus gyakoriságának és intenzitásának növelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

4. Egy vegyület alkalmazása, amely vegyület gyengíti az agouti-rokon proteinek melanocotrin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, női betegeknél a libidó normális szint fölé emelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

5. Az 1., 2., 3. vagy 4. igénypontok szerinti alkalmazás, ahol a melanocortin receptor melanocortin-4 vagy melanocortin-3 receptor.



6. Gyógyszerkészítmény, amely a következőket tartalmazza: 1) egy vegyület, amely gyengíti az agouti-rokon proteinek melanocotrin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, és 2) egy ösztrogén agonista/antagonista vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

7. Gyógyszerkészítmény, amely a következőket tartalmazza: 1) egy vegyület, amely gyengíti az agouti-rokon proteinek melanocotrin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, és 2) egy vegyület, amely melanocortin receptor agonista és 3) egy ösztrogén agonista/antagonista vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

8. A 6. vagy 7. igénypont szerinti készítmény, amelyben az ösztrogén agonista/antagonista valamely következő (I) általános képletnek megfelelő vegyület vagy annak optikai vagy geometriai izomerje, gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja - a képletben

A jelentése CH_2 vagy NR;

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

Y jelentése

- (a) fenil-, adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva;
- (b) naftil-, adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva;
- (c) 3-8 szénatomos cikloalkil-, adott esetben 1-2-szeresen R^4 csoporttal szubsztituálva;

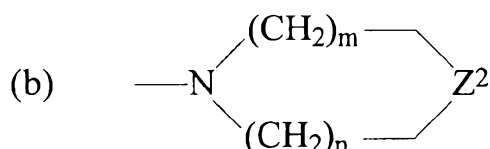
- (d) 3-8 szénatomos cikloalkenil-, adott esetben 1-2-szeresen R^4 csoporttal szubsztituálva;
- (e) egy 5-tagú heterociklusos csoport, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz az -O-, $-NR^2$ - és $-S(O)_n$ - csoportok közül, és adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van;
- (f) egy 6-tagú heterociklusos csoport, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz az -O-, $-NR^2$ - vagy $-S(O)_n$ - csoportok közül és adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van; vagy
- (g) egy biciklusos gyűrű rendszer, amely 5- vagy 6-tagú és fenilgyűrűvel van kondenzálva, a heterociklusos gyűrű 1-2 heteroatomot tartalmaz az -O-, $-NR^2$ - vagy $-S(O)_n$ - csoportok közül és adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van;

Z^1 jelentése:

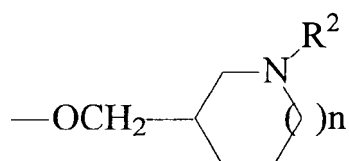
- (a) $-(CH_2)_p W(CH_2)_q-$;
- (b) $-O(CH_2)_p CR^5 R^6-$;
- (c) $-O(CH_2)_p W(CH_2)_q-$;
- (d) $-OCHR^2 CHR^3-$; vagy
- (e) $-SCHR^2 CHR^3-$;

G jelentése

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



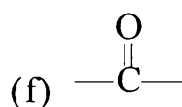
- a képletben n értéke 0, 1 vagy 2; m értéke 1, 2 vagy 3; Z^2 jelentése -NH-, -O-, -S-, vagy -CH₂-; és adott esetben a szomszédos szénatomokon egy vagy két fenilcsoporttal kondenzálva van, és adott esetben a szénatomon 1-3-szorosan szubsztituálva van és adott esetben egymástól függetlenül a nitrogénatomon kémiai-
lag alkalmas R^4 csoporttal szubsztituálva van; vagy
- (c) egy biciklusos amin, amely 5-12 szénatomot tartalmaz és áthidalt vagy kondenzált és adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van; vagy egy következő általános képletű csoport:



Z^1 és G jelentése együttesen lehet

W jelentése

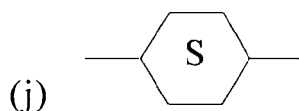
- (a) -CH₂-;
- (b) -CH=CH-;
- (c) -O-;
- (d) -NR²-;
- (e) -S(O)_n-;



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

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

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



(k) $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

R jelentése hidrogén- vagy 1-6 szénatomos alkil-;

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül

(a) hidrogén-; vagy

(b) 1-4 szénatomos alkil-;

R^4 jelentése

(a) hidrogén-;

(b) halogén-;

(c) 1-6 szénatomos alkil-;

(d) 1-4 szénatomos alkoxi-;

(e) 1-4 szénatomos aciloxi-;

(f) 1-4 szénatomos alkiltio-;

(g) 1-4 szénatomos alkilszulfonil-;

(h) 1-4 szénatomos alkilszulfonil-;

(i) hidroxil-4 szénatomos alkil-;

(j) aril-1-4 szénatomos alkil-;

(k) $-\text{CO}_2\text{H}$;

(l) $-\text{CM}$;

(m) $-\text{CONHOR}$;

(n) $-\text{SO}_2\text{NHR}$;

(o) $-\text{NH}_2$;

- (p) 1-4 szénatomos alkilamino-;
- (q) 1-4 szénatomos dialkilamino-;
- (r) $\text{-NH}\text{SO}_2\text{R}$;
- (s) -NO_2 ;
- (t) -aril-; vagy
- (u) -OH csoport;

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül 1-8 szénatomos alkil- vagy együttesen egy 3-10 szénatomos karbociklusos gyűrűt alkotnak;

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül

- (a) fenil-;
- (b) 3-10 szénatomos telített vagy telítetlen karbociklusos gyűrű;
- (c) 3-10 szénatomos heterociklusos gyűrű, amely 1-2 heteroatomot tartalmaz az -O- , -N- és -S- atomok közül;
- (d) H ;
- (e) 1-6 szénatomos alkil- vagy
- (f) egy 3-8-tagú nitrogéntartalmú gyűrűt alkotnak az R^5 vagy R^6 csoporttal együtt;

R^7 és R^8 jelentése lineáris vagy gyűrű formájú csoport, amely adott esetben 1-3-szorosan szubsztituálva van valamely következő csoporttal: 1-6 szénatomos alkil-, halogén-, alkoxi-, hidroxil- vagy karboxicsoporthoz;

az R^7 és R^8 által alkotott gyűrű adott esetben egy fenilcsoporttal kondenzálva lehet,

e értéke 0, 1 vagy 2;

m értéke 1, 2 vagy 3;

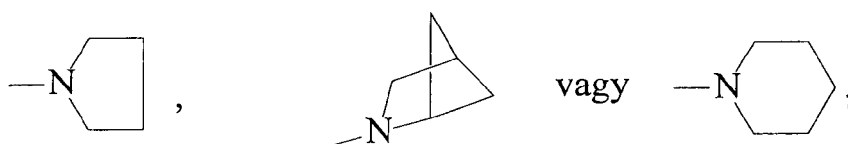
n értéke 0, 1 vagy 2;

p értéke 0, 1, 2 vagy 3;

q értéke 0, 1, 2 vagy 3.

9. A 8. igénypont szerinti készítmény, amelyben az ösztrogén agonista/antagonista egy (IA) általános képletnek megfelelő vegyület - a képletben

G jelentése



R⁴ jelentése H, OH, F vagy Cl és B és E jelentése egymástól függetlenül CH vagy N,

vagy a vegyület optikai vagy geometriai izomerje, gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

10. A 9. igénypont szerinti készítmény, amelyben az ösztrogén agonista/antagonista (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ol vagy ennek valamely optikai vagy geometriai izomerje, gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

11. A 10. igénypont szerinti készítmény, amelyben az ösztrogén agonista/antagonista D-tartarát sója formájában van jelen.

12. Gyógyszerkészítmény női szexuális zavarok kezelésére, amely a következőket tartalmazza: 1) egy vegyület, amely

gyengíti az agouti-rokon proteinek melanocotrin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, és 2) egy a ciklusos guanozin-3',5'-monofoszfát fokozók csoportjában tartozó vegyület.

13. A 12. igénypont szerinti készítmény, amelyben a ciklusos guanozin-3',5'-monofoszfát fokozó egy PDE_v foszfodiészteráz inhibitor.

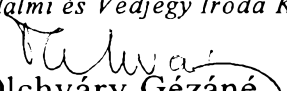
14. A 13. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a PDE_v foszfodiészteráz inhibitor 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxi-fenil]szulfonil]-4-metilpiperazin-citrát só.

15. Gyógyszerkészítmény, amely a következőket tartalmazza: 1) egy vegyület, amely gyengíti az agouti-rokon proteinek melanocotrin receptorokhoz való kötődését, de nem gyengíti az α -melanocita stimuláló hormonok melanocortin receptorokhoz való kötődését, 2) egy ösztrogén, adott esetben egy progesztinnel együtt.

A meghatalmazott:

DANUBIA

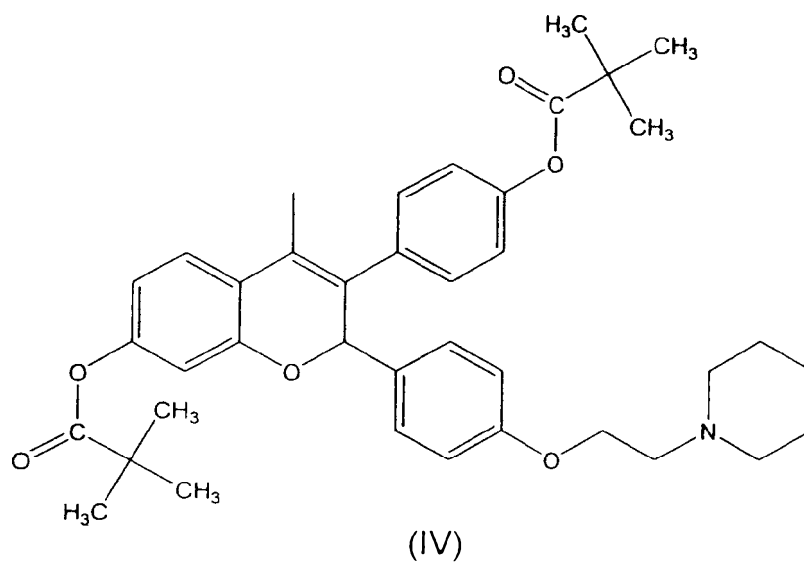
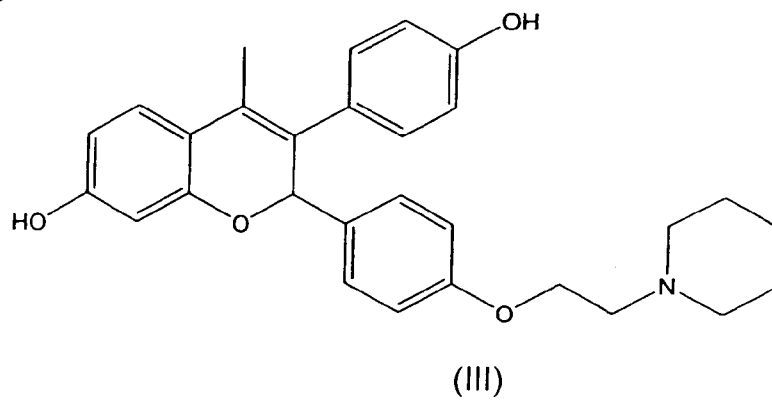
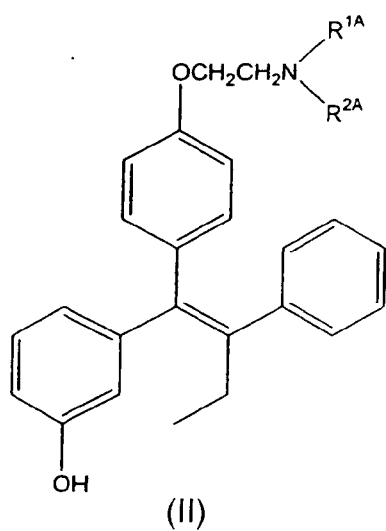
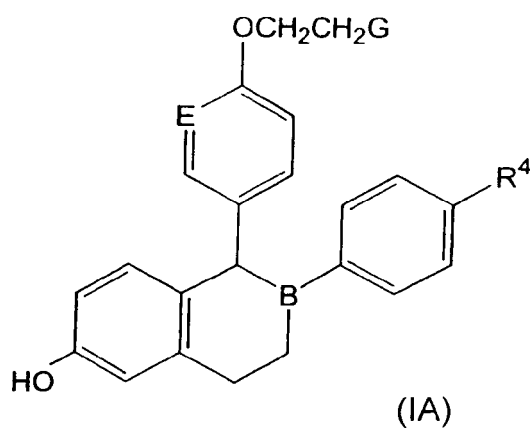
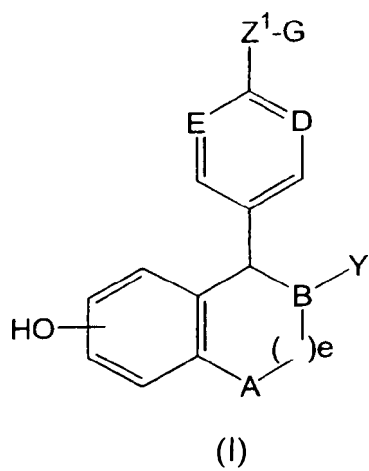
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.


Olchváry Gézané

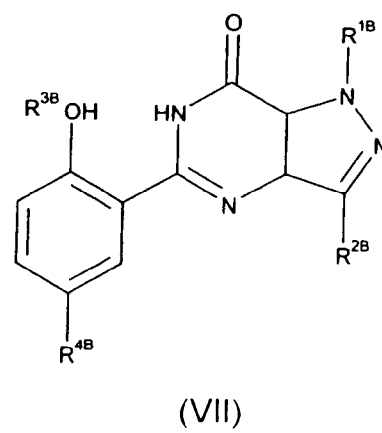
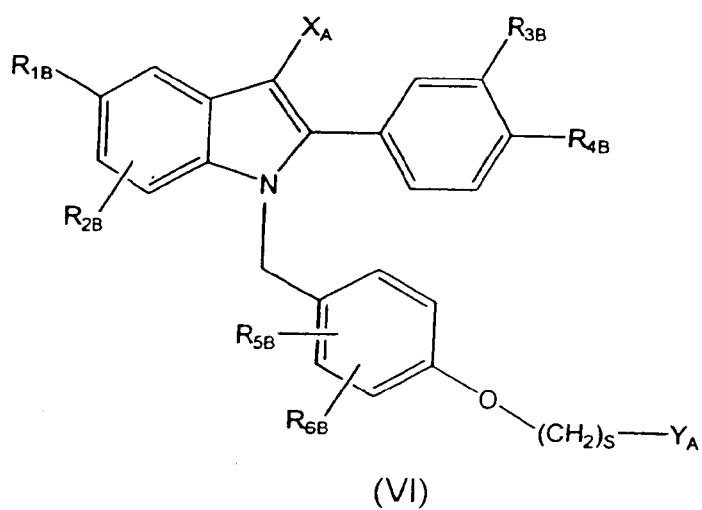
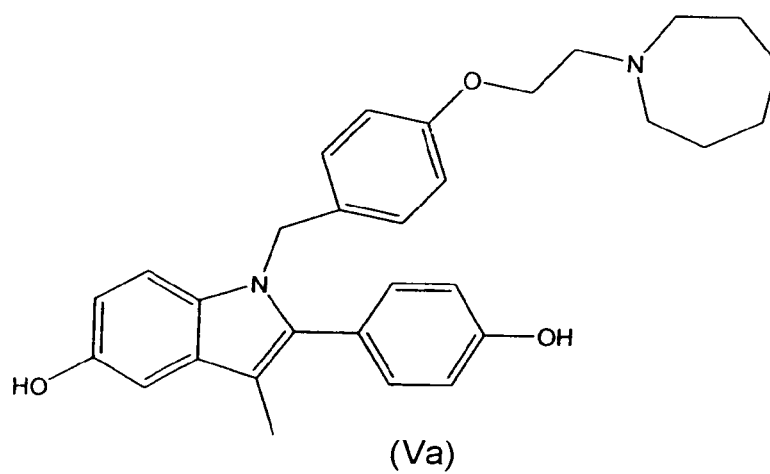
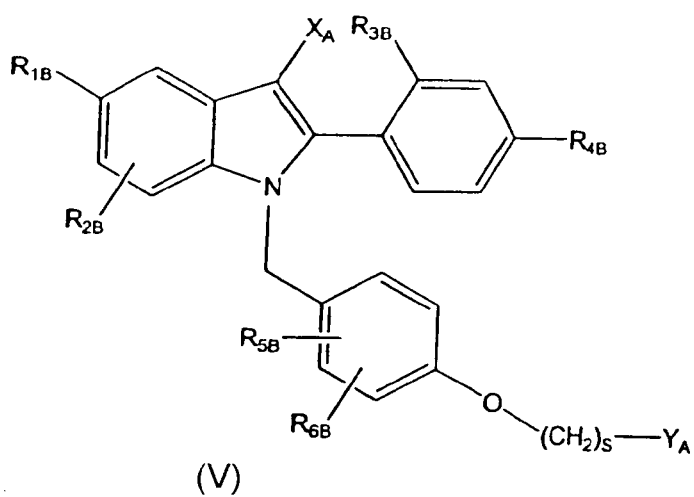
szabadalmi ügyvivő

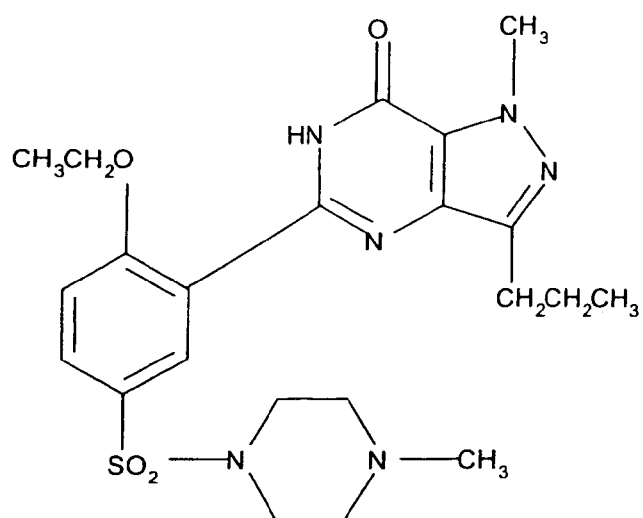
8 lap rajz

Gál Melinda

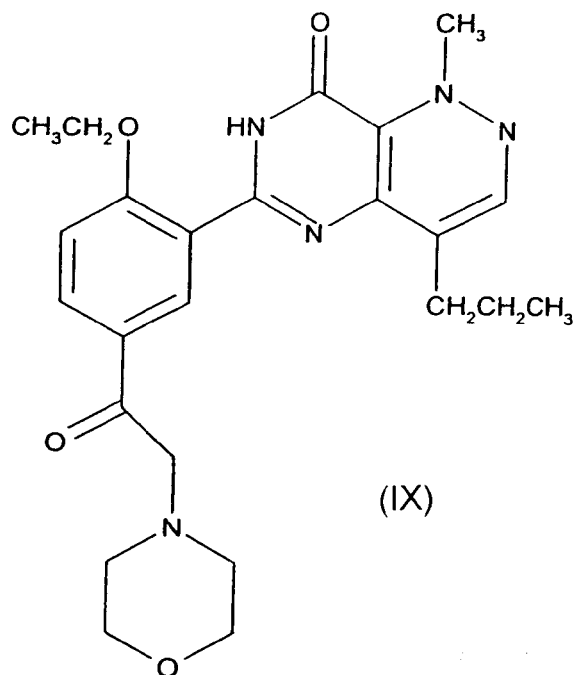


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

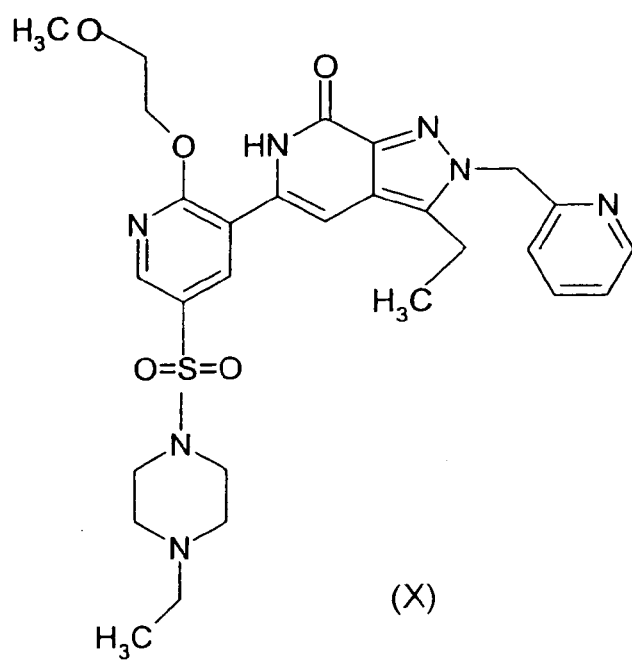




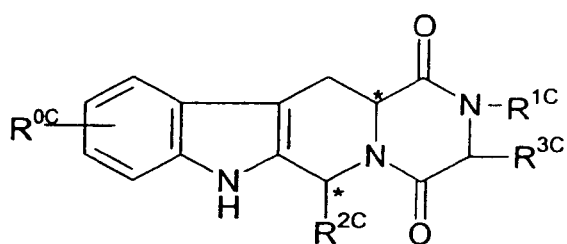
(VIII)



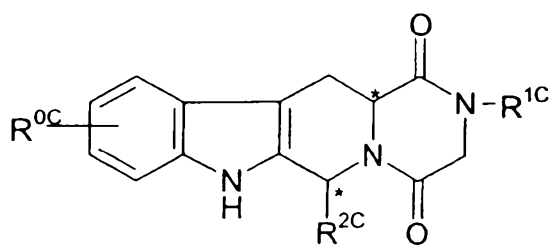
(IX)



(X)



(XI)

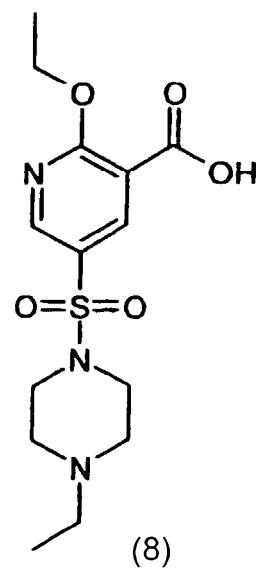
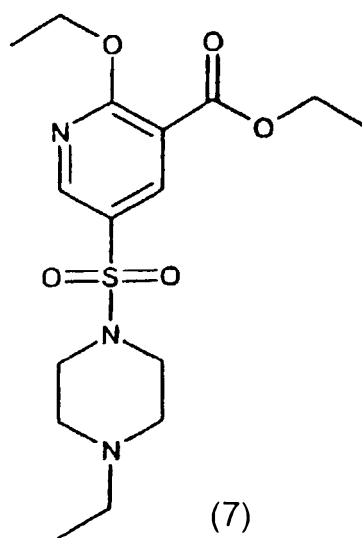
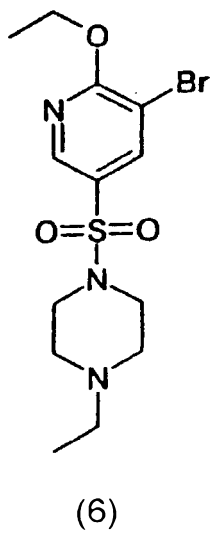
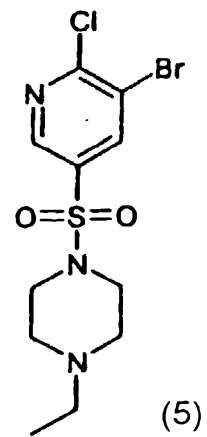
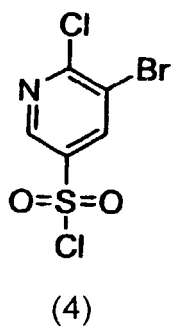
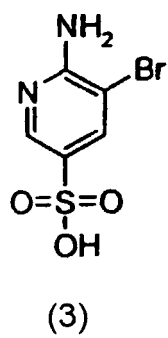
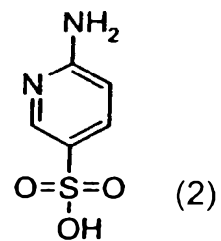
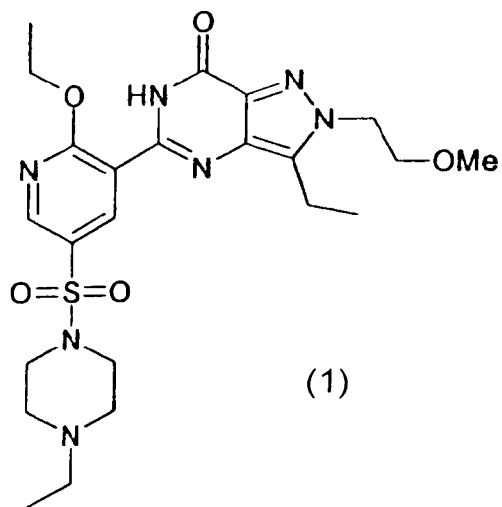


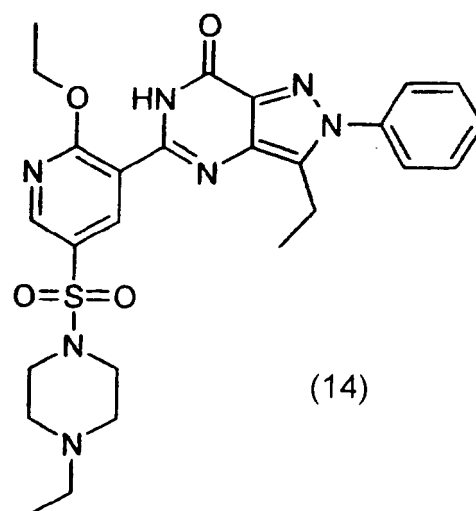
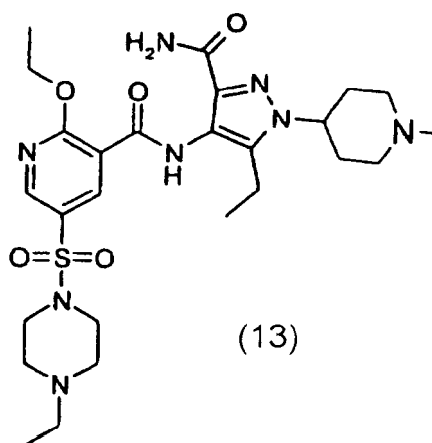
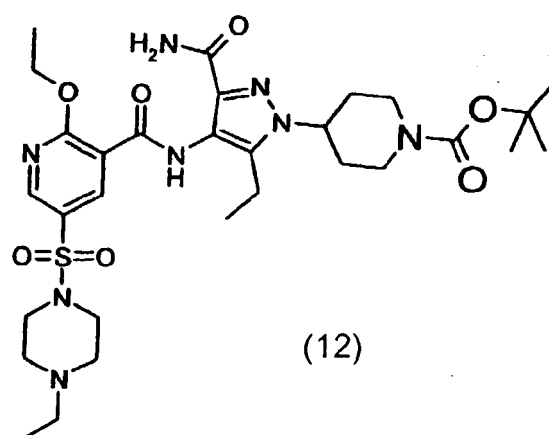
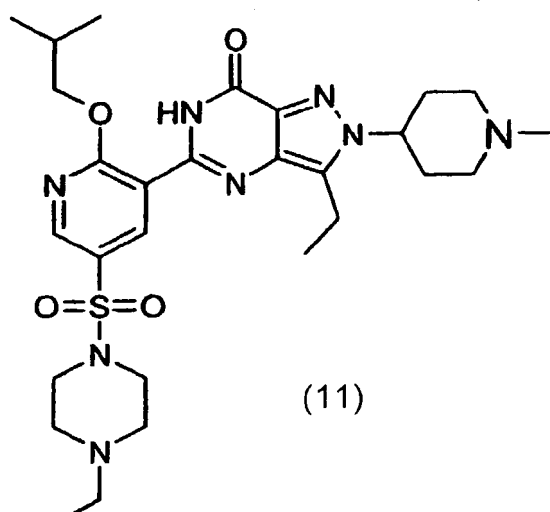
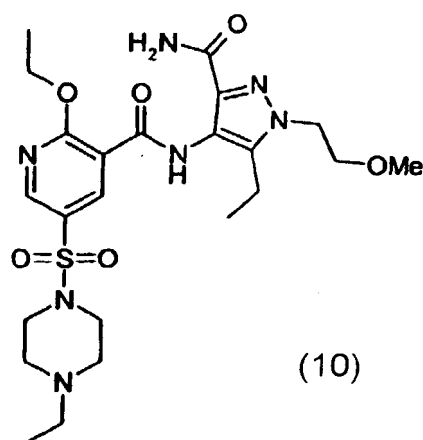
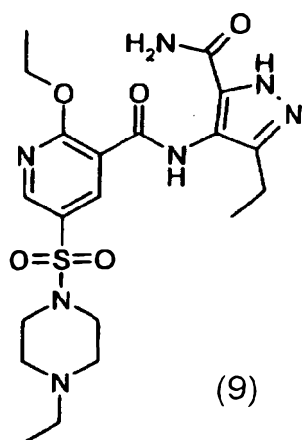
(XIa)

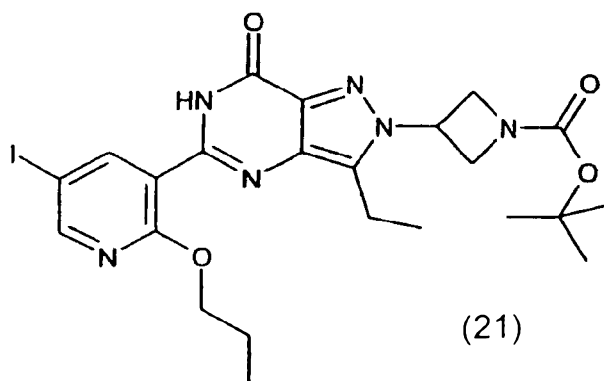
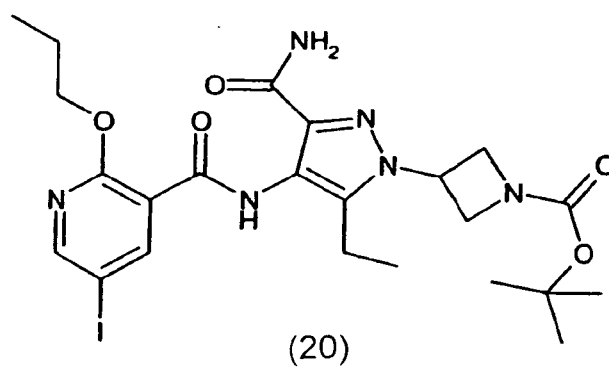
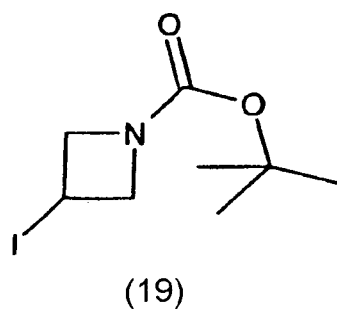
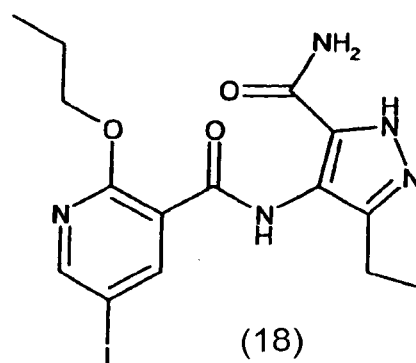
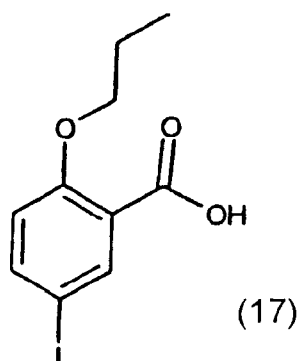
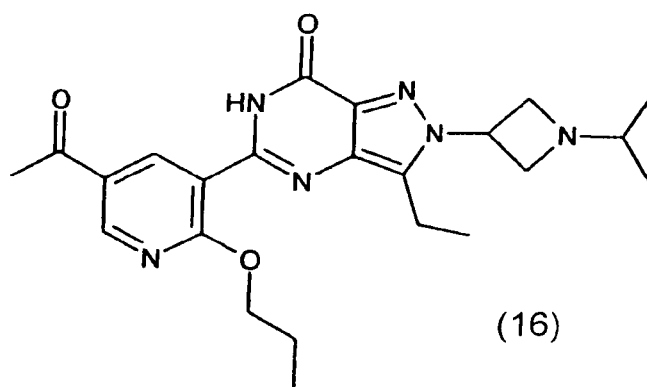
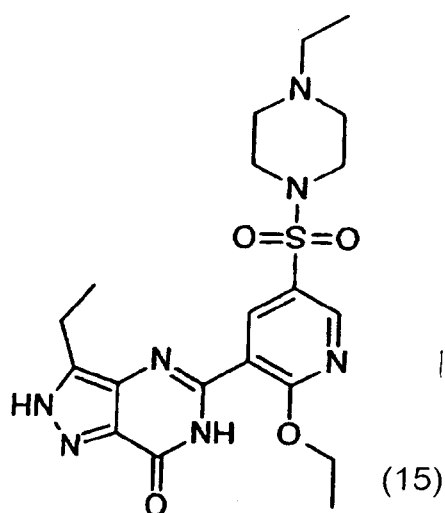
P0202719

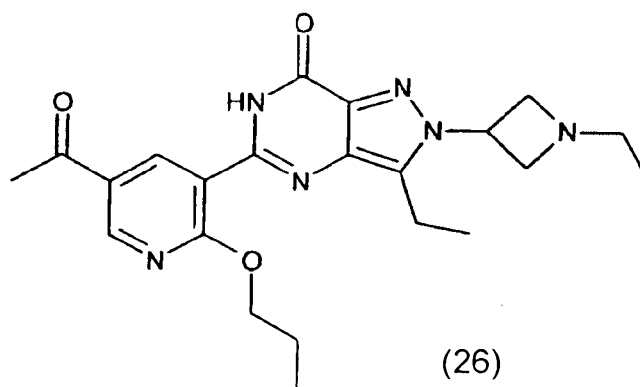
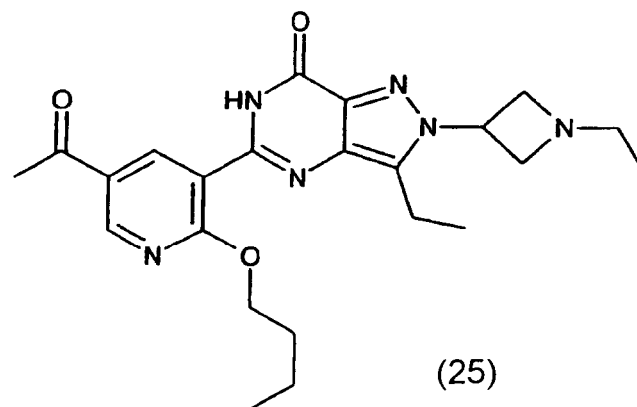
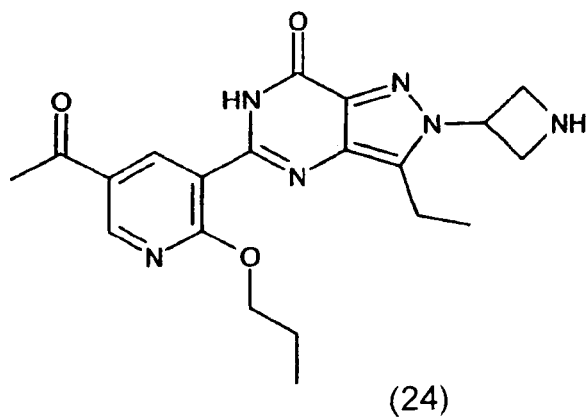
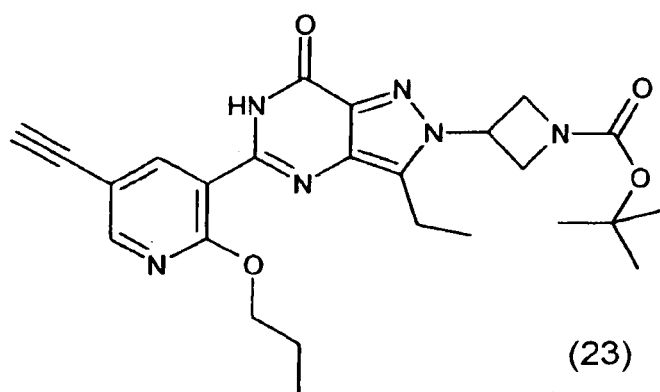
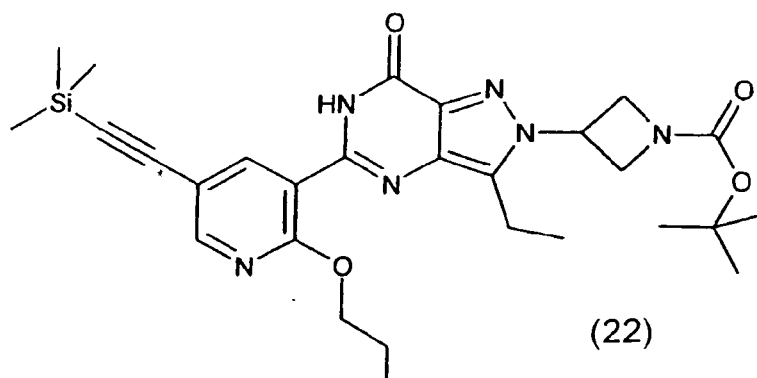
81006

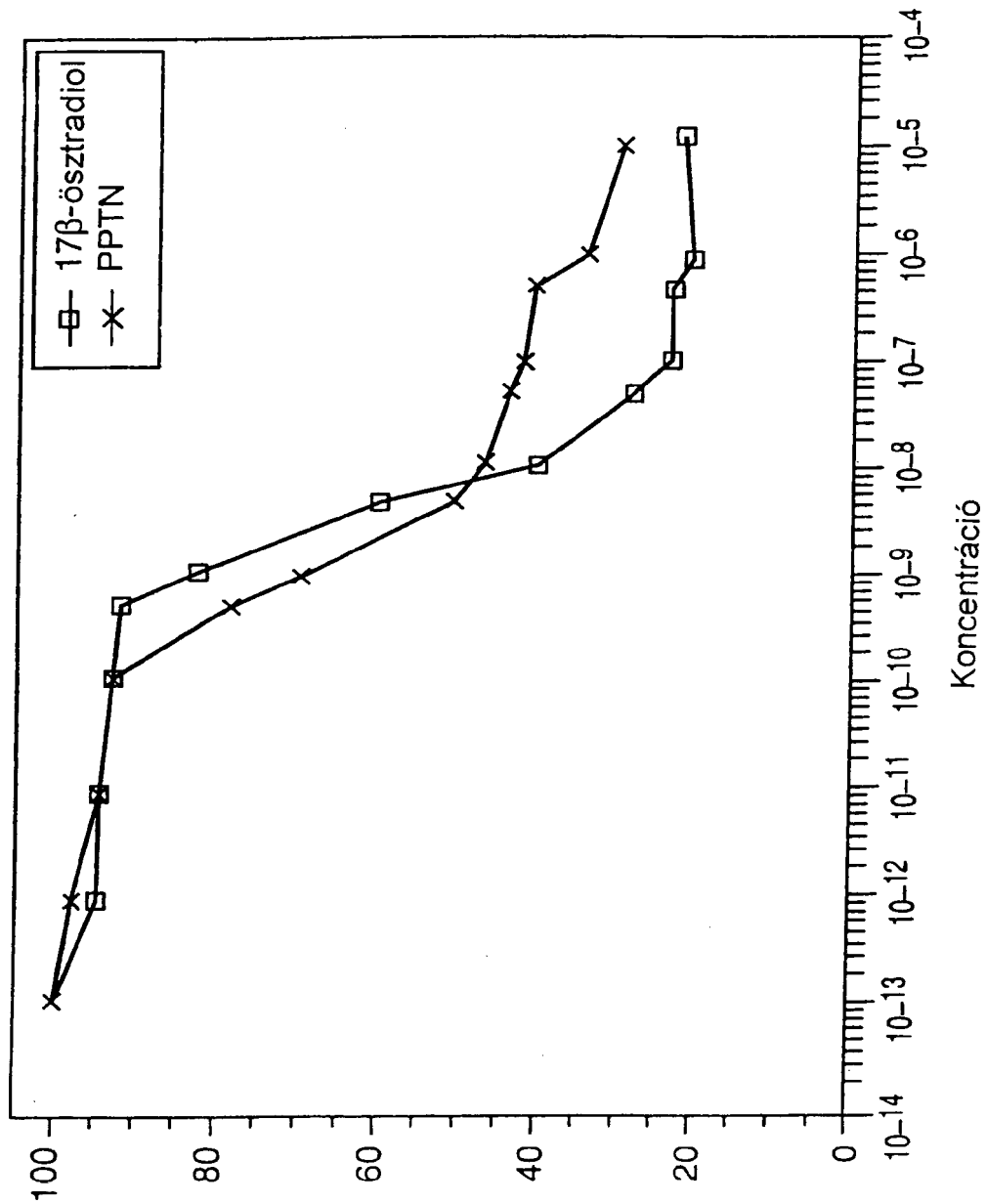
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY 4/8











1. ábra