



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20030839 A2

HR P20030839 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: A 61 P 15/00
A 61 P 5/24
A 61 K 31/56
A 61 K 31/4196

(21) Broj prijave u HR: P20030839A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 15.10.2003.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.08.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/CA02/00527
Datum podnošenja međunarodne prijave 17.04.2002.
(87) Broj međunarodne objave: WO 02/083241
Datum međunarodne objave 24.10.2002.

(31) Broj prve prijave: 60/284,282 (32) Datum podnošenja prve prijave: 17.04.2001. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave: Ares Trading S.A., Zone Industrielle de l'Ourietaz, 1170 Aubonne, CH
(72) Izumitelji: Robert, F. Casper, 89 Crescent Road, Toronto, Ontario M4W 3B7, CA
Mohamed, F.M. Mitwally, 387 Melrose Avenue, North York, Ontario M5M 1Z6, CA
(74) Punomoćnik: PRODUCTA d.o.o., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: AROMATAZNI INHIBITOR U OBLIKU JEDNOSTRUKJE DOZE ZA TRETIRANJE NEPLODNOSTI

(57) Sažetak: Opisana je uporaba aromataznog inhibitora (AI) u priređivanju medikamenta koji se koristi za izazivanje ovulacije u žena koje boluju od anovulacijske neplodnosti, što obuhvaća primjenu navednoj ženi jednostruke doze bar jednog aromataznog inhibitora. Uporaba aromataznog inhibitora (AI) u priređivanju medikamenta obuhvaća jednostruku dozu bar jednog aromataznog inhibitora (AI) za primjenu ženi s ovulacijom koja boluje od neobjašnjive neplodnosti ili drugih tipova ovulacijske neplodnosti rano u jednom ili više menstruacijskih ciklusa. Takav se medikament može također primijeniti anovulacijskoj ženi u kombinaciji s više dnevnih doza folikul-stimulirajućeg hormona (FSH) čime se mogu smanjiti dozirajuće razine FSH. Također je opisana uporaba AI u priređivanju medikamenta za primjenu ženi koja je loš responder na FSH, što uključuje kombinaciju jednostruke doze AI s više dnevnih doza FSH. Također su opisani srodni farmaceutski pripravci i pakiranja.

HR P20030839 A2

OPIS IZUMA**Područje izuma**

5 Ovaj izum je iz područja farmakologije.

Izum se odnosi na upotrebu jednostruke doze aromataznog inhibitora (AI) za izazivanje i povećanje ovulacije u žena s anovulacijskom neplodnošću ili neoobjašnjivom neplodnošću. Također je objašnjena upotreba AI zajedno s folikul stimulirajućim hormonom (FSH) za poboljšanje odgovora na kontrolirano hiperstimuliranje jajnika. Također su opisane
10 farmaceutske formulacije, koje sadrže aromatazne inhibitore za primjenu ženama.

Stanje tehnike

U žena s WHO tipom II anovulacijske neplodnosti kao što je sindrom policističnog jajnika (PCOS), tretman prvog izbora za izazivanje ovulacije je anti-estrogen. najčešće korišteni lijek je klomifen citrat (CC). Međutim, 20 do 25 posto žena ne ovulira s CC. Zatim, klinički podaci pokazuju neslaganje između ovulacije i frekvencije začeća tijekom CC tretmana¹, te više nego što je očekivano incidencije pobačaja u ciklusima začeća². Ova opažanja su pripisana anti-estrogenom mehanizmu djelovanja CC koji rezultira trajnim estrogen receptorskim oštećenjem. Dakle, CC može imati negativan učinak na kakvoću i kvalitetu cervikalne sluznice³, na endometrijski razvoj⁴, te na neke još nedefinirane
20 čimbenike plodnosti jer je CC akumuliran u tijelu kao rezultat njegova dugog poluživota⁵.

Kada se nije uspjelo s CC, korišteni su gonadotropinski pripravci kao što je humani menopauzni (hMG) ili čisti folikul stimulirajući hormon (FSH) kao sekundarna linija tretmana da se izazove ovuliranje. U žena sa sindromom policističnog jajnika, zbog visoke osjetljivosti jajnika na stimuliranje gonadotropinom, tretman s hMG ili čistim FSH je teško kontrolirati i karakteristično je da se pojave multipli folikuli. rezultat je visoka frekvencija višestrukih trudnoća i povećani rizik sindroma hiperstimuliranog jajnika (OHSS)⁶, dakle, jednostavan oralni tretman koji bi se mogao koristiti bez rizika hiperstimuliranja i s minimalnim praćenjem je poželjna prva linija terapije.
25

Nadalje, premda je utvrđeno da frekvencija zatrudnjenja za žene koje su uzele CC biva manje nego što je očekivano temeljem frekvencije ovuliranja, CC terapija se široko primjenjuje za žene s neoobjašnjivom neplodnošću, često bez praćenja ultrazvukom, da bi se izazvao razvoj multiplih folikula⁷. Uporaba CC u ovih žena može biti neuspješna zbog antiestrogenog učinka na endometrijski razvoj. Novije istraživanje je prospektivno primijenilo morfometrijsku analizu endometrija, što je kvantitativna i objektivna tehnika istraživanja učinka CC na endometriju u skupini normalnih žena. U ovom istraživanju, nađeno je da CC ima štetan učinak na endometriju, što je pokazano smanjenjem glandularne gustoće i povećanjem broja vakuloiziranih stanica⁸. U nekim izuzetnim slučajevima, normalne ovulacijske žene mogu primiti 6 do 12 ciklusa CC prije nego se konačno odredi da anti-estrogeni učinci CC na endometriju zapravo izaziva anti-koncepcijsko djelovanje. Zbog tih razloga, jednostavna, jeftina i sigurna alternativa za CC za korištenje u normalno ovulirajućih žena, za koje je česti ciklus promatranja težak, također postoji.
35

Izazivanje ovuliranja sačinjava vitalni dio reguliranja neplodnosti. nažalost, većina sadašnjih terapijskih pristupa za izazivanje ovuliranja je bila empirijska⁹. Više od 40 godina, klomifen citrat (CC) bio je najčešće korišten tretman za izazivanje i pojačanje ovulacije, te se njemu pripisuje dvije trećine lijekova za reguliranje plodnosti koji su propisani u SAD¹⁰. Međutim, mehanizam i mjesto CC djelovanja su samo djelomično razjašnjeni opsežnim kliničkim istraživanjem¹¹.
40

Mehanizam CC djelovanja

Vjeruje se da 2 izomera CC pokazuju bilo anti-estrogeni učinak (zu-klomifen) ili slab estrogen agonistički učinak (en-klomifen) na estrogen vezujuća mjesta u hipofizi i hipotalamusu, tako da se otpušta hipotalamus/hipofiza os iz inhibitorskog učinka većine cirkulirajućeg estrogena, estradiol (E₂)¹². U žena s PCOS, CC-izazvano ovuliranje bilo je praćeno povećanim izlučivanjem LH i FSH s pojačanim izlučivanjem estrogena. Povećana LH pulsna amplituda nakon CC, zajedno sa smanjenom osjetljivošću hipofize na GnRH bolus, sugerira da CC djeluje dominantno na hipotalamus da se izazove otpuštanje većih pulseva GnRH u sustav hipofiza-portal¹³. Slični nalazi su nađeni u normalnih ovulacijskih žena¹⁴. Sugerirani su različiti mehanizmi CC djelovanja na razini hipofize i/ili jajnika. Konkretno, djelovanje jajnika za CC još nije široko prihvaćeno¹⁵. Međutim, ukupni mehanizam CC djelovanja može biti zbroj svih njegovih učinaka na hipotalamus, hipofizu i jajnike, kao što je razmotrio Adashi¹⁶.
55

Pristupi da se poboljša uspješnost zatrudnjenja s CC

Da bismo poboljšali CC tretman, sugerirani su mnogi pristupi da se prevlada antiestrogeni učinak CC. Jedan pristup je bio primjena estrogena konkomitantno tijekom CC tretmana da se postigne visoka razina estrogena da se prevlada antiestrogeni učinak CC. Neki istražitelji su izvijestili o uspjehu ovog pristupa¹⁷ dok drugi nisu uočili boljitak¹⁸ ili su čak uočili razoran učinak primjene estrogena¹⁹. Drugi pristup da se smanje nepoželjni učinci bio je primjena CC ranije tijekom menstrualnog ciklusa prije početka dana 5²⁰, u nadi da će antiestrogeni učinak biti na neki način ublažen. Treći pristup je bio kombinirati drugi selektivni estrogenski receptorski modulator poput tamoksifena, koji ima jači estrogenski agonistički učinak na endometriju s CC²¹. Međutim, nijedna od ovih strategija nije s epokazala cjelovito uspješnom da se izbjegnu periferni antiestrogeni učinci CC. Uz diskrepanciju između frekvencije ovuliranja i začeća s CC tretmanom, 20% do 25% anovulacijskih žena bilo je otporno na CC i nisu mogle ovulirati pri dozama do 150 mg dnevno. Pri CC neuspjehu, korišteni su gonadotropini kao tretman druge linije za izazivanje ovuliranja. Međutim, pojavio se rizik višestruke trudnoće, te sindroma hiperstimulacije jajnika, posebice u žena s PCOS. Dakle, jednostavna oralna alternativa za CC koja bi se mogla koristiti bez rizika i koja zahtijeva minimalno praćenje mogla bi biti prva linija terapije za izazivanje ovulacije.

Aromatazni inhibitor

Skupina visokoselektivnih AI odobrena je za upotrebu za upotrebu u žena s postmenopauzom s karcinomom dojke da se suprimira proizvodnja estrogena. Ivi AI imaju relativno kratko vrijeme poluživota (približno 48 sati) u usporedbi s CC, pa se prema tome brzo uklanjaju iz tijela²². Nadalje, budući da ni sa jednim estrogenskim receptorom ne dolazi do podreguliranja, nema sporednih učinaka na estrogenska ciljana tkiva, kao što se može vidjeti u CC tretiranim ciklusima.

Fiziologija aromataznog enzima

Aromataza je citokrom P-450 enzimski kompleks koji sadrži i katalizira stupanj koji određuje ukupnu brzinu u proizvodnji estrogena, tj. konverziji androstendiona i testosterona, preko tri stupnja hidroksiliranja, do estrona i estradiola²³. Aromatazna aktivnost je prisutna u mnogim tkivima, kao što su jajnici, adipozno tkivo, mišići, jetra, tkivo dojke, te u malignim tumorima dojke. Glavni izvori cirkulirajućih estrogena su jajnici u premenopauznih žena i adipozno tkivo u postmenopauznih žena²⁴. Prema aromataza ima svojstva koja su zajednička drugim steroidogenim P-450 enzimima, područje koje veže hem ima samo 17,9±23,5% aminokiselina koje su identične onima u drugim steroidogenim P-450 enzimima. Ovo opažanje sugerira da P-450arom pripada odvojenoj familiji gena koja je označena kao CYP19²⁵. Aromataza katalizira prevođenje androgena u estron (E₁), koji se kasnije prevodi u jaki estrogen estradiol (E₂) pomoću enzima 17R-HSD tipa 1 u granuloznim stanicama.

Razvoj aromataznih inhibitora

Aromataza je dobar cilj za selektivno inhibiranje te je proizvodnja estrogena krajnji stupanj biosintetske sekvencije. Postoje dva tipa aromataznih inhibitora: steroidni (inhibitori tipa I) i nesteroidni inhibitori (inhibitori tipa II). Steroidni aromatazni inhibitori tipa I su svi derivati androstendiona koji djeluju kao pogrešan supstrat i vežu se ireverzibilno za androgenska vezna mjesta s produženim tretiranjem. Iz toga razloga, oni se također nazivaju samoubilačkim inhibitorima. 4-hidroksiandrostendion, prvi selektivan steroidni aromatazni inhibitor koji je korišten klinički, pokazalo se da je učinkovit za tamoksifen-otporne bolenike s karcinomom dojke te je dostupan u mnogim zemljama diljem svijeta²⁶. Nesteroidni aromatazni inhibitori tipa II pokazuju svoju funkciju vezanjem za hem speciju citokrom P450 enzima. Prvi od ovih enzima koji se koristi klinički je aminoglutetimid, koji izaziva medicinsku adrenaletomiju inhibiranjem ostalih enzima koji su uključeni u biosintezi steroida²⁷. Premda je aminoglutetimid učinkovito hormonalno sredstvo u postmenopauznom karcinomu dojke, njegova upotreba je složena zbog potrebe konkurentne kortikosteroidne zamjene, uz sporedne učinke kao što su letargija, povraćanje i groznica što se događa u 8-15% bolesnika koji su prekinuli tretman. Nedostatak specifičnosti i nepovoljan profil toksičnosti aminoglutetimida vodio je traženju specifičnijih aromataznih inhibitora. Nadalje, gore navedeni aromatazni inhibitori nisu mogli u cijelosti inhibirati aromataznu aktivnost u premenopauznih bolesnica²⁸.

Aromatazni inhibitori kao što su anastrozol, ZN 1033, (Arimidex®), letrozol, CGS 20267, (Femara®) i vorozol (Rivizor®) su selektivni AI, koji su dostupni za kliničku upotrebu u Sjevernoj Americi i drugim dijelovima svijeta za tretiranje postmenopauznog karcinoma dojke. Ovi triazolni (antifungalni) derivati su reverzibilni, kompetitivni AI, koji su vrlo snažni i selektivni (104,106)²⁹. Njihova unutrašnja snaga je bitno veća od one aminoglutetimida, pa pri dozi 1-5 mg/dan, inhibira razine estrogena za 97% do >99%. Ova razina aromataznog inhibiranja rezultira koncentracijama estradiola koje su ispod granice detektiranja većine osjetljivih imunoloških analiza. Visoki afinitet za AI za aromatazu misli da je povezana s N-4 dušikom triazolnog prstena koji koordinira atom željeza aromataznog enzimskog kompleksa. AI su potpuno apsorbirani nakon oralne primjene s prosječnim terminalnim t_{1/2} od približno 50 h (raspon, 30-60 h). Oni se uklanjaju iz sistemske cirkulacije uglavnom jetrom. Drugi AI koji su komercijalno dostupni su eksemestan (Aromasin™).

U istraživanju sa životinjama, letrozol je rezultirao povećanim FSH i LH kada je primijenjen odraslim ženama štakora te oko 30% povećanjem težine jajnika³⁰. U bonnet majmuma, tretman s aromataznim inhibitorima da se izazove deficijencija estradiola doveo je do razvoja višestrukih normalnih Graafovih folikula in vivo, te normalnog odgovora granuloznih i theca stanica na gonadotropine in vitro³¹. In vivo podaci opisuju kontinuitet inhibiranja aromataze s aminoglutetimidom (90%), vorozolom (93%), anastrozolom (97%) i letrozolom (98.5%) s rastućom snagom i specifičnošću³². Letrozol ima IC₅₀ od 11,5 nM in vitro i ED₅₀ 1-3 ng/kg in vivo kada je primijenjen oralno. Dispozicija oralno primijenjenog letrozola u zdravih postmenopauzних žena je karakterizirana stacionarnim stanje koncentracije u plazmi za 4 do 8 sati, te poluživotom od približno 45 sati. Apsolutna sistemska biološka raspoloživost letrozola nakon oralne primjene bila je 100% u odnosu na istu dozu koja je primijenjena intravenski³³. Doze do 30 mg bile su dobro podnesene³⁴. Letalna doza u miševa i štakora bila je približno 2000 mg/kg. Ne postoji iskustvo u ljudi s predoziranje letrozola³⁵.

Uspjeh aromataznog inhibiranja pomoću letrozola u izazivanju ovulacije u žena s PCOS je dokumentiran³⁶. U seriji od 10 bolesnica s PCOS koje ili nisu mogle ovulirati (n=4) ili su ovulirale s endometrijskom debljinom ≤5 mm (n=6) kao odgovor na CC primjenu, do ovulacije je došlo u 7 od 10 letrozol tretiranih ciklusa (70%), s kliničkom trudnoćom u 2 bolesnice i kemijskom trudnoćom u ejdne bolesnice. Procječan broj zrelih folikula bilo je 2,6, u rasponu od 1 do 4 folikula u 7 ovulacijskih ciklusa. Prosječna razina estradiola na dan hCG primjene bila je 1076 pmol/L s prosječnim estradiolom po folikulu od 378 pmol/L. Ova razina estradiola omogućila je rast endometrija do adekvatne debljine u rasponu od 0,7 cm do 0,9 cm na dan hCG primjene, što pokazuje odsutnost antiestrogenih efekata koji se mogu vidjeti s CC.

U drugom istraživanju, postignut je usporediv uspjeh s letrozolom u izazivanju ovulacije u 12 žena s PCOS, uz uspjeh koji je postignut u povećanju ovulacije u skupini 10 žena s ovulacijom. Žene u obje skupine pokušale su CC u prethodnim ciklusima tretiranja s nedogovarajućim odgovorom. S letrozolnim tretmanom, do ovulacije je došlo u 9 od 12 ciklusa (75%) te je trudnoća postignuta u 3 bolesnice (25%) u tPCOS skupini. U ovulacijskoj skupini, letrozol je rezultirao s prosječnim brojem od 2,3 zrela folikula i prosječnom endometrijskom debljinom od 0,8 cm. Trudnoća je postignuta u jedne bolesnice (10%)³⁷.

Ispitali smo upotrebu letrozola u sprezi s FSH za kontrolirano superovuliranje jajnika u ovulacijskih žena s neobjašnjivom neplodnošću i anovulacijskih žena s PCOS³⁸. Upotreba letrozola povezana je sa značajno manjom dozom FSH koja je potrebna za postizanje odgovarajuće superovulacije jajnika. Frekvencija začeca i endometrijska debljina s letrozolom i FSH tretmanom bila je slična onoj kada se rabi samo FSH. Također smo pokazali poboljšanje ovulacijskog odgovora na FSH stimuliranje upotrebom letrozola u slabih respondera tijekom stimuliranja jajnika³⁹.

U američkom patentu 5,583,128 od 10. prosinca 1996. od Bhatnagar, opisana je upotreba aromataznih inhibitora za kontracepciju u ženskih primata reproduktivske dobi bez značajnog utjecaja na menstrualni ciklus u ženki primata. Kontracepcijsko djelovanje aromataznih inhibitora je povratno, dakle kada se jednom prekine s njihovom upotrebom do trudnoće može doći već u sljedećem ciklusu.

U američkom patentu 5,491,136 od 13. veljače 1996. od Peet et al, opisana je upotreba aromataznih inhibitora u tretmanu karcinoma dojke.

Opis svih referenci koje se nalaze u referencama je ovdje uključen.

Sažetak izuma

Ovim izumom oponaša se djelovanje CC, bez uvođenja estrogenskih receptora, primjenom aromataznog inhibitora (AI) u ranom dijelu menstrualnog ciklusa. Vjeruje se da je to rezultat otpuštanja hipotalamusa/hipofize zbog estrogenske negativne povratne sprege, čime se povećava izlučivanje gonadotropina i postiže se stimuliranje ovarijskih folikula. Nadalje, postoji periferni mehanizam djelovanja na razini jajnika, sekundarni uz prevenciju prevođenja androgena u estrogen te povećanje androgene koncentracije unutar jajnika. U jajniku primata, pokazalo se da androgen povećava granulozne stanične FSH receptore^{40, 41}, čime se povećava odgovor jajnika na FSH.

Ovim izumom postiže se poboljšanje u odnosu na poznatu višestruku primjenu dnevne doze aromataznog inhibitora za tretiranje neplodnosti u žena. Jednostruka doza daje visoku početnu dozu AI s boljim ili jednakim nestajanjem iz tijela u odnosu na tretman višestrukim dozama tijekom kritičnog vremena za pojačanje folikula i stimuliranje. To obično uključuje vrijeme od oko 7 dana u početku menstrualnog ciklusa. Jednostruka doza je pogodnija i daje bolju suradnju bolesnika. Količina aromataznog inhibitora koja ostaje u tijelu u obliku jednostruke doze u odnosu na višestruku dozu nađeno je da je približno ekvivalentna.

Dakle, ovaj izum definira metodu za izaivanje ovulacije u žena koje boluju od anovulacijske neplodnosti, što obuhvaća primjenu takvoj ženi jednostruke doze bar jednog aromataznog inhibitora (AI).

U drugom obliku ovaj izum definira metodu za povećanje ovulacije žene koja boluje od neobjašnjive neplodnosti ili drugog tipa ovulacijske neplodnosti, što obuhvaća primjenu takvoj ženi jednostruke doze bar jednog aromataznog inhibitora (AI), rano u jednom ili više menstruacijskih ciklusa.

U drugom obliku ovaj izum definira metodu značajnog smanjenja dozirajućih razina folikul stimulirajućeg hormona (FSH) za primjenu ženi koja je podvrgnuta tretmanu neplodnosti što obuhvaća primjenu kombinacije jednostruke doze bar jednog aromataznog inhibitora (AI) s više dnevnih doza folikul stimulirajućeg hormona (FSH).

Izum također definira metodu za povećanje odgovora na folikul stimulirajući hormon u žene koja je slabi responder na folikularnu stimulaciju, što obuhvaća primjenu kombinacije jednostruke doze bar jednog aromataznog inhibitora (AI) s više dnevnih doza folikul stimulirajućeg hormona (FSH).

U drugom aspektu izuma definiran je farmaceutski pripravak za tretiranje neplodnosti u žena koji sadrži jednostruku dozu aromataznog inhibitora za izazivanje ili povećanje ovulacije zajedno s farmaceutski prihvatljivim nosačem.

U drugom aspektu ovog izuma definiran je farmaceutski pripravak s dvije komponente za tretiranje neplodnosti u žene, koji sadrži jednostruku dozu aromataznog inhibitora zajedno s farmaceutski prihvatljivim nosačem u kombinaciji s više dnevnih doza folikul stimulirajućeg hormona zajedno s farmaceutski prihvatljivim nosačem.

U sljedećem aspektu izuma definirana je upotreba jednostruke doze aromataznog inhibitora za tretiranje neplodnosti u žene, pri čemu svaka doza sadrži učinkovitu količinu aromataznog inhibitora za izazivanje ili povećanje ovulacije.

U drugom aspektu izuma definirana je upotreba jednostruke doze aromataznog inhibitora u kombinaciji s više dnevnih doza folikul stimulirajućeg hormona za tretiranje neplodnosti u žene pri čemu je značajno smanjena količina folikul stimulirajućeg hormona u odnosu kada se koristi isključivo folikul stimulirajući hormon.

U sljedećem aspektu ovaj izum definira upotrebu jednosturke doze aromataznog inhibitora u kombinaciji s više doza folikul stimulirajućeg hormona za tretiranje žene koja je slabi responder na folikularno stimuliranje da se poveća proizvodnja folikula.

U sljedećem aspektu izuma definirana je upotreba jednostruke doze aromataznog inhibitora za priređivanje medikamenta za tretiranje neplodnosti u žena.

U sljedećem aspektu izuma definirana je upotreba jednostruke doze aromataznog inhibitora u kombinaciji s više dnevnih doza folikul stimulirajućeg hormona za priređivanje medikamenta za tretiranje neplodnosti u žena.

Opis izuma s primjerima realizacije

Dnevna doza koja je potrebna za ovaj izum isključivo ovisi o tipu aromataznog inhibitora koji se koristi za bolesnika. Neki inhibitori su aktivniji nego drugi pa se dakle mogu koristiti njihove manje količine.

Aromatazni inhibitor je odabran među aromataznim inhibitorima koji imaju poluživot od oko 8 sati do oko 4 dana, poželjnije aromatazni inhibitori imaju poluživot oko 2 dana. Najbolji su oni aromatazni inhibitori koji su odabrani među nesteroidnim i reverzibilnim aromataznim inhibitorima. Više pojedinosti o tipovima aromataznih inhibitora koji se mogu koristiti u metodama, upotrebi i pripravcima ovog izuma mogu se naći u nastavku.

Aromatazni inhibitor

Aromatazni inhibitori za koje je nadeno da su najkorisniji su oni komercijalno dostupni oblici koji su u oralnom obliku. Ovaj oblik nudi jasnu prednost u odnosu na ostale, uključujući pogodnost i suradnju bolesnika. Poželjni aromatazni inhibitori su oni koji su komercijalno raspoloživi, uključujući anastrozol, letrozol, vorozol i eksemestan. AI eksemestan je steroidni inhibitor.

Pojmom "aromatazni inhibitori" obuhvaćene su tvari koje inhibiraju enzim aromatazu (estrogen sintetazu), koji je odgovoran za prevođenje androgena u estrogene.

Aromatazni inhibitori mogu imati nesteroidnu ili steroidnu kemijsku strukturu. Sukladno ovom izumu, mogu se koristiti i nesteroidni i steroidni aromatazni inhibitori.

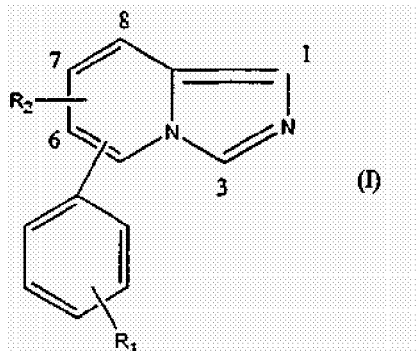
Pod aromataznim inhibitorima podrazumijevaju se osobito one tvari koje pri određivanju in vitro inhibiranja aktivnosti aromataze pokazuju vrijednosti IC_{50} od 10^{-5} M ili manje, osobito 10^{-6} M ili manje, poželjno 10^{-7} M ili manje te osobito 10^{-8} M ili manje.

- 5 In vitro inhibiranje aromatazne aktivnosti može se primjerice demonstrirati korištenjem metoda koje su opisane u J. Biol. Chem. 249, 5364 (1974) ili u J. Enzyme Inhib. 4,169 (1990). Nadalje, vrijednosti IC_{50} za aromatazno inhibiranje mogu se primjerice dobiti in vitro metodom izravnog izdvajanja produkta u odnosu na inhibiranje prevođenja $4\text{-}^{14}\text{C}$ -androstendiona u $4\text{-}^{14}\text{C}$ -estron u mikrosomima humane placente.
- 10 Aromataznim inhibitorima smatramo osobito tvari za koje je minimalna učinkovita doza u slučaju in vivo aromataznog inhibiranja 10 mg/kg ili manja, osobito 1 mg/kg ili manja, poželjno 0,1 mg/kg ili manja te osobito 0,01 mg/kg ili manja.

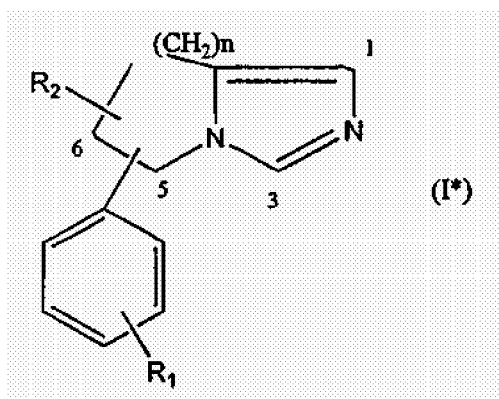
In vivo inhibiranje aromataze može se primjerice odrediti sljedećom metodom [vidi J. Enzyme Inhib. 4,179 (1990)]: androstendion (30 mg/kg potkožno) se primjenjuje bilo sam ili zajedno s aromataznim inhibitorom (oralno ili potkožno) seksualno nesazrelim ženkama štakora tijekom 4 dana. Nakon četvrte primjene, štakori se žrtvuju te se njihova maternica izdvoji i izvaže. Aromatazno inhibiranje određuje se dosegom je li hipertrofija maternice koja je izazvana primjenom samo androstendiona suprimirana ili smanjena istovremenom primjenom aromataznog inhibitora.

- Sljedeće skupine spojeva su navedene kao primjeri aromataznih inhibitora. Svaka pojedina skupina sačinjava skupinu aromataznih inhibitora koja se može uspješno koristiti sukladno s ovim izumom.

(a) Spojevi formule I i I* kao što je definirano u EP-A-165 904. To su osobito spojevi formule I



- gdje R_1 je vodik, niži alkil; niži alkil supstituiran s: hidroksi, niži alkoksi, niži alkanoiloksi, niži alkanoil, amino, niži alkilamino, di-niži alkilamino, halogen, sulfo, karboksi, niži alkoksikarbonil, karbamoil ili s cijano; nitro, halogen, hidroksi, niži alkoksi, niži alkanoiloksi, fenilsulfoniloksi, niži alkilsulfoniloksi, merkaptio, niži alkiltio, niži alkilsulfinil, niži alkilsulfonil, niži alkanoiltio, amino, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkilenamino, N-morfolino, N-tiomorfolino, N-piperazino koji je nesupstituiran ili niži alkil-supstituiran u 4-position, tri-niži alkilamonio, sulfo, niži alkoksisulfonil, sulfamoil, niži alkilsulfamoil, di-niži alkilsulfamoil, formil; iminometil koji je nesupstituiran ili supstituiran na tom dušiku s hidroksi, niži alkoksi, niži alkanoiloksi, niži alkil, fenil ili s amino; $C_2\text{-}C_7$ alkanoil, benzoil, karboksi, niži alkoksikarbonil, karbamoil, niži alkilkarbamoil, di-niži alkilkarbamoil, cijano, 5-tetrazolil, nesupstituiran ili niži alkil-supstituiran 4,5-dihidro-2-oksazolil ili hidroksikarbamoil; R_2 je vodik, niži alkil, fenil-niži alkil, karboksi -niži alkil, niži alkoksikarbonil-niži alkil, halogen, hidroksi, niži alkoksi, niži alkanoiloksi, merkaptio, niži alkiltio, fenil -niži alkiltio, feniltio, niži alkanoiltio, karboksi, niži alkoksikarbonil ili niži alkanoil; njihovi 7,8-dihidro derivati; te spojevi formule I*



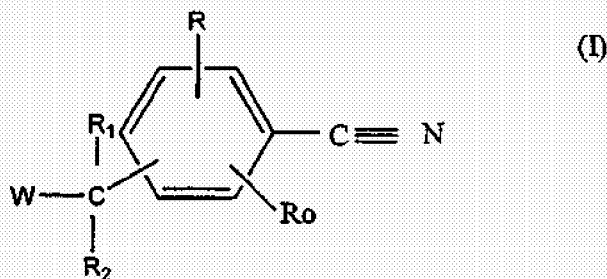
- gdje je n jednako 0,1,2, 3 ili 4; te R_1 i R_2 su definirani gore za formulu I; moguće je za fenilni prsten u radikalima fenilsulfoniloksi, feniliminometil, benzoil, fenil-niži alkil, fenil-niži alkiltio i feniltio da bude nesupstituiran ili supstituiran s: niži alkil, niži alkoksi ili s halogen; moguće je za spoj formule formula I* za dva supstituenta $C_6H_4\text{-}R_1$ i

R₂ da se vežu za zasićene atome ugljika zasićenog prstena, bilo za isti atom ugljika ili oba za različite atome ugljika, te njegove farmaceutske prihvatljive soli.

Pojedini spojevi koje treba spomenuti su:

- (1) 5-(p-cijanofenil)imidazo[1,5-a]piridin,
- (2) 5-(p-etoksikarbonilfenil)imidazo[1,5-a]piridin,
- (3) 5-(p-karboksifenil)imidazo[1,5-a]piridin,
- (4) 5-(p-tert-butilaminokarbonilfenil)imidazo[1,5-a]piridin,
- (5) 5-(p-etoksikarbonilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (6) 5-(p-karboksifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (7) 5-(p-karbamoilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (8) 5-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (9) 5-(p-hidroksimetilfenil)imidazo[1,5-a]piridin,
- (10) 5-(p-cijanofenil)-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (11) 5-(p-bromofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (12) 5-(p-hidroksimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (13) 5-(p-formilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (14) 5-(p-cijanofenil)-5-metiltio-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (15) 5-(p-cijanofenil)-5-etoksikarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (16) 5-(p-aminofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (17) 5-(p-formilfenil)imidazo[1,5-a]piridin,
- (18) 5-(p-karbamoilfenil)imidazo[1,5-a]piridin,
- (19) 5H-5-(4-tert-butilaminokarbonilfenil)-6,7-dihidropirolo[1,2-c]imidazol,
- (20) 5H-5-(4-cijanofenil)-6,7-dihidropirrol[1,2-c]imidazol,
- (21) 5H-5-(4-cijanofenil)-6,7,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-a]azepin,
- (22) 5-(4-cijanofenil)-6-etoksikarbonilmetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (23) 5-(4-cijanofenil)-6-karboksimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (24) 5-benzil-5-(4-cijanofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (25) 7-(p-cijanofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (26) 7-(p-karbamoilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (27) 5-(p-cijanofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin (=Fadrozol).

(b) Spojevi formule I kao što je definirano u EP-A 236 940. To su osobito spojevi formule I



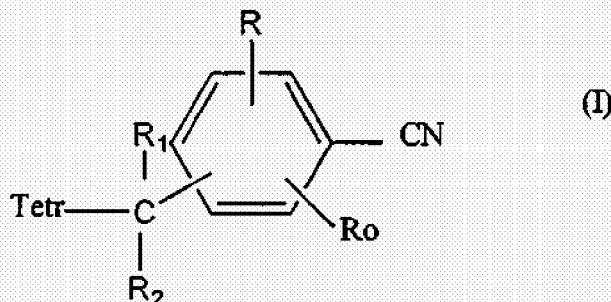
- gdje R i R₀, međusobno neovisno, su svaki vodik ili niži alkil, ili R i R₀ na susjednim atomima ugljika, zajedno s benzenskim prstenom za kojega su vezani, sačinjavaju naftalenski ili tetrahidronaftalenski prsten; gdje R₁ je vodik, niži alkil, aril, aril-niži alkil ili niži alkenil; R₂ je vodik, niži alkil, aril, aril-niži alkil, (niži alkil, aril ili aril-niži alkil)-tio ili niži alkenil, ili gdje R₁ i R₂ su zajedno: niži alkiliden ili C₄-C₆ alkilen; gdje W je 1-imidazolil, 1-(1,2,4 ili 1,3,4)-triazolil, 3-piridil ili jedan od navedenih heterocikličkih radikala koji je supstituiran s: niži alkil; a aril unutar konteksta gore navedenih definicija ima sljedeće značenje: fenil koji je nesupstituiran ili supstituiran s jednim ili dva supstituenta iz skupine: niži alkil, niži alkoksi, hidroksi, niži alkanoloksi, nitro, amino, halogen, trifluormetil, cijano, karboksi, niži alkoksikarbonil, karbamoil, N-niži alkilkarbamoil, N,N-di-niži alkilkarbamoil, niži alkanol, benzoil, niži alkilsulfonil, sulfamoil, N-niži alkilsulfamoil i N,N-di-niži alkilsulfamoil; također tienil, indolil, piridil ili furil, ili je jedan od četiri posljednje navedenih heterocikličkih radikala monosupstituiran s: niži alkil, niži alkoksi, cijano ili halogen; te njegove farmaceutske prihvatljive soli.

Pojedini spojevi iz te skupine na koje valja obratiti pozornost su:

- (1) 4-[alfa-(4-cijanofenil)-1-imidazolilmetil]-benzonitril,
- (2) 4-[alfa-(3-piridil)-1-imidazolilmetil]-benzonitril,
- (3) 4-[alfa-(4-cijanobenzil)-1-imidazolilmetil]-benzonitril,
- (4) 1-(4-cijanofenil)-1-(1-imidazolil)-etilen,
- (5) 4-[alfa-(4-cijanofenil)-1-(1,2,4-triazolil)metil]-benzonitril,

(6) 4-[alfa-(4-cijanofenil)-3-piridilmetil]-benzonitril.

(c) Spojevi formule I kao što je definirano u EP-A-408 509. To su osobito spojevi formule I

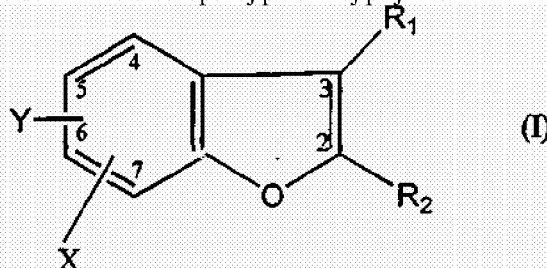


- gdje je Tetr 1- ili 2-tetrazolil koji je nesupstituiran ili supstituiran u 5-položaju s: niži alkil, fenil-niži alkil ili niži alkanol; R i R₂, međusobno neovisno, su svaki vodik; niži alkil koji je nesupstituiran ili supstituiran s hidroksi, niži alkoksi, halogen, karboksi, niži alkoksikarbonil, (amino, niži alkilamino ili di-niži alkilamino)-karbonil ili cijano; niži alkenil, aril, heteroaril, aril-niži alkil, C₃-C₆ cikloalkil, C₃-C₆ cikloalkil-niži alkil, niži alkiltio, ariltio ili aril-niži alkiltio; ili R₁ i R₂ zajedno su ravnančasti C₄-C₆ alkilen koji je nesupstituiran ili supstituiran s: niži alkil, ili su skupina -(CH₂)_m-1,2-fenilen-(CH₂)_n – gdje su m i n, međusobno neovisno, svaki 1 ili 2 i 1,2-fenilen je nesupstituiran ili supstituiran na isti način kao fenil u definiciji arila niže, ili su niži alkiliden koji je nesupstituiran ili mono- ili di-supstituiran s aril; te R i R₀, međusobno neovisno, su svaki vodik ili niži alkil; ili R i R₀ zajedno, smješteni na susjednim atomima ugljika benzenskog prstena, su benzo skupina koja je nesupstituirana ili supstituirana na istoi način kao fenil u definiciji arila niže; aril je u gore navedenim definicijama fenil koji je nesupstituiran ili supstituiran s jednim ili više supstituenata iz skupa kojega sačinjavaju: niži alkil, niži alkoksi, hidroksi, niži alkanoloksi, nitro, amino, halogen, trifluormetil, karboksi, niži alkoksikarbonil, (amino, niži alkilamino ili di-niži alkilamino)-karbonil, cijano, niži alkanol, benzoil, niži alkilsulfonil i (amino, niži alkilamino ili di-niži alkilamino)-sulfonil; heteroaril u gore navedenim definicijama je aromatski heterociklički radikal iz skupa kojega sačinjavaju pirilil, pirazolil, imidazolil, triazolil, tetrazolil, furanil, tienil, izoksazolil, oksazolil, oksadiazolil, izotiazolil, tiazolil, tiadiazolil, piridil, piridazinil, pirimidil, pirazinil, triazinil, indolil, izoindolil, benzimidazolil, benzotriazolil, benzofuranil, benzotienil, benzoksazolil, benzotiazolil, benzoksadiazolil, benzotiadiazolil, kinolil i izokinolil koji je nesupstituiran ili supstituiran na isti način kao fenil u gore navedenoj definiciji arila; te njegove farmaceutske prihvatljive soli.

Pojedini spojevi iz ove skupine na koje možda valja obratiti posebnu pozornost su:

- (1) 4-(2-tetrazolil)metil-benzonitril,
- (2) 4-[α-(4-cijanofenil)-(2-tetrazolil)metil]-benzonitril,
- (3) 1-cijano-4-(1-tetrazolil)metil-naftalen,
- (4) 4-[α-(4-cijanofenil)-(1-tetrazolil)metil]-benzonitril.

(d) Spojevi formule I su kao što je definirano u europskoj patentnoj prijavi 91810110.6. To su osobito spojevi formule I



- gdje je X halogen, cijano, karbamoil, N-niži alkilkarbamoil, N-cikloalkyl-niži alkilkarbamoil, N,N-di-niži alkilkarbamoil, N-arilkarbamoil, hidroksi, niži alkoksi, aril-niži alkoksi ili ariloksi, gdje aril je fenil ili naftil, svaki od njih je nesupstituiran ili supstituiran s: niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen i/ili s trifluormetil; Y je skupin -CH₂-A gdje je A 1-imidazolil, 1-(1,2,4-triazolil), 1-(1,3,4-triazolil), 1-(1,2,3-triazolil), 1-(1,2,5-triazolil), 1-tetrazolil ili 2-tetrazolil, ili Y je vodik, R₁ i R₂, međusobno neovisno, su svaki vodik, niži alkil ili skupina -CH₂-A je definirana za Y, ili R₁ i R₂ zajedno su -(CH₂)_n– gdje je n jednako 3, 4 ili 5, pod uvjetom da je jedan od radikala Y, R₁ i R₂ skupina -CH₂-A, s daljnjim uvjetom da u skupini -CH₂-A kao značenje R₁ ili R₂, A nije 1-imidazolil kada je X brom, cijano ili karbamoil, te s uvjetom da u skupini -CH₂-A sa značenjem Y, A nije 1-imidazolil kada je X halogen ili niži alkoksi, R₁ je vodik i R₂ je vodik ili niži alkil, te njegove farmaceutske prihvatljive soli.

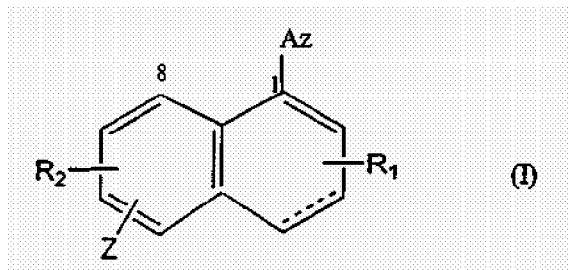
Pojedini spojevi iz ove skupine na koje možda valja obratiti posebnu pozornost su:

- (1) 7-cijano-4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]-2,3-dimetilbenzofuran,

- (2) 7-cijano-4-(1-imidazolilmetil)-2,3-dimetilbenzofuran,
 (3) 7-karbamoil-4-(1-imidazolilmetil)-2,3-dimetilbenzofuran,
 (4) 7-N-(cikloheksilmetil)karbamoil-4-(1-imidazolilmetil)-2,3-dimetilbenzofuran.

5 (e) Spojevi formule I kao što je definirano u švicarskoj patentnoj prijavi 1339/90-7.

To su osobito spojevi formule I



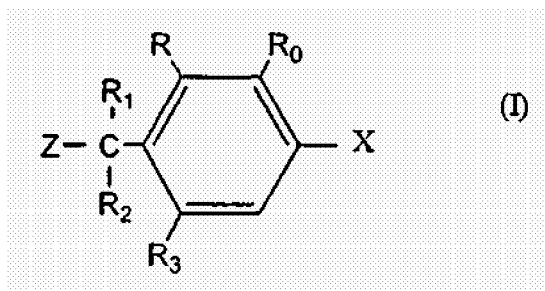
- 10 gdje je crtkanom linijom označena dodatna veza ili nikakva dodatna veza, Az je imidazolil, triazolil ili tetrazolil koji su vezani putem dušikova atoma u prstenu, a svaki od ovih radikala može biti nesupstituiran ili supstituiran na ugljikovu atomu s: niži alkil, aril-niži alkil, Z je karboksi, niži alkoksikarbonil, karbamoil, N-niži lakilkarbamoil, N,N-di-niži alkilkarbamoil, N-arilkarbamoil, cijano, halogen, hidroksi, niži alkoksi, aril-niži alkoksi, ariloksi, niži alkil, trifluormetil ili aril-niži alkil, a R₁ i R₂, neovisno, su svaki vodik, niži alkil, niži alkoksi, hidroksi, halogen ili trifluormetil; aril je
 15 fenil ili naftil i svaki može biti nesupstituiran ili supstituiran s jednim ili dva supstituenta koji su odabrani iz skupa kojega sačinjavaju: niži alkil, niži alkoksi, hidroksi, halogen i trifluormetil, pod uvjetom da niti Z niti R₂ nisu hidroksi u 8-položaju; te njihove farmaceutski prihvatljive soli.

Pojedini spojevi iz ove skupine na koje možda valja obratiti posebnu pozornost su:

- 20 (1) 6-cijano-1-(1-imidazolil)-3,4-dihidroksinaftalen,
 (2) 6-cijano-1-[1-(1,2,4-triazolil)]-3,4-dihidroksinaftalen,
 (3) 6-klor-1-(1-imidazolil)-3,4-dihidronaftalen,
 (4) 6-brom-1-(1-imidazolil)-3,4-dihidronaftalen.

25 (f) Spojevi formule (i) kao što je definirano u švicarskoj patentnoj prijavi br. 3014/90-0.

To su osobito spojevi formule (I)

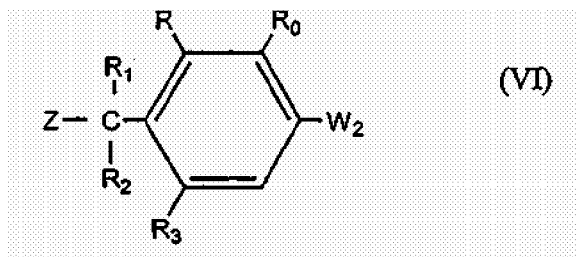


- 30 gdje je Z dušikov 5-člani heteroaromatski prsten koji je odabran iz skupa kojega sačinjavaju 5-izotiazolil, 5-tiazolil, 5-izoksazolil, 5-oksazolil, 5-(1,2,3-tiadiazolil), 5-(1,2,3-oksadiazolil), 3-(1,2,5-tiadiazolil), 3-(1,2,5-oksadiazolil), 4-izotiazolil, 4-izoksazolil, 4-(1,2,3-tiadiazolil), 4-(1,2,3-oksadiazolil), 2-(1,3,4-tiadiazolil), 2-(1,3,4-oksadiazolil), 5-(1,2,4-tiadiazolil) and 5-(1,2,4-oksadiazolil); R i R₀ su vodik; ili R i R₀ su zajedno benzo skupina koja je nesupstituirana ili supstituirana s: niži alkil, niži alkoksi, hidroksi, halogen ili trifluormetil; R₁ je vodik, hidroksi, klor ili fluor; R₃ je vodik; R₂ je vodik, liži alkil ili fenil koji je nesupstituiran ili supstituiran s niži alkil, niži alkoksi, hidroksi,
 35 halogen, trifluormetil ili cijano; ili R₁ i R₂ zajedno su metiliden; ili R₂ i R₃ su zajedno -(CH₂)₃-; ili R₁ i R₂ i R₃ zajedno su skupina =CH-(CH₂)₂- gdje je jednostruka veza vezana za benzenski prsten; X je cijano; te X može biti halogen kada su R₂ i R₃ zajedno -(CH₂)₃- ili R₁ i R₃ su zajedno skupina =CH-(CH₂)₂; te njihove farmaceutski prihvatljive soli.

Pojedini spojevi iz ove skupine na koje treba obratiti pozornost su:

- 40 (1) 4-[α-(4-cijanofenil)-α-hidroksi-5-izotiazolilmetil]-benzonitril.
 (2) 4-[α-(4-cijanofenil)-5-izotiazolilmetil]-benzonitril,
 (3) 4-[α-(4-cijanofenil)-5-tiazolilmetil]-benzonitril,
 (4) 1-(4-cijanofenil)-1-(5-tiazolil)-etiliden,
 (5) 6-cijano-1-(5-izotiazolil)-3,4-dihidroksinaftalen,
 45 (6) 6-cijano-1-(5-tiazolil)-3,4-dihidroksinaftalen.

(g) Spojevi formule VI kao što je definirano u švicarskoj patentnoj prijavi 3014/90-0. To su posebice spojevi formule VI

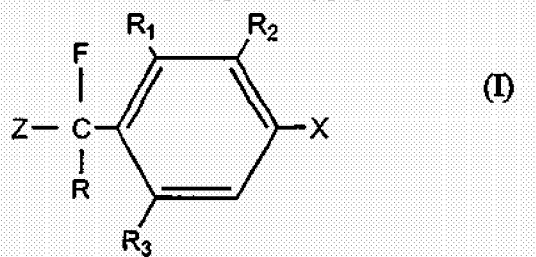


gdje je Z petočlani heteroaromatski prsten koji sadrži dušik koji je odabran iz skupa kojega sačinjavaju 5-izotiazolil, 5-tiazolil, 5-izoksazolil, 5-oksazolil, 5-(1,2,3-tiadiazolil), 5-(1,2,3-oksadiazolil), 3-(1,2,5-tiadiazolil), 3-(1,2,5-oksadiazolil), 4-izotiazolil, 4-izoksazolil, 4-(1,2,3-tiadiazolil), 4-(1,2,3-oksadiazolil), 2-(1,3,4-tiadiazolil), 2-(1,3,4-oksadiazolil), 5-(1,2,4-tiadiazolil) i 5-(1,2,4-oksadiazolil); R i R₂ su svaki vodik; ili R i R₀ su zajedno benzo skupina koja je nesupstituirana ili supstituirana s: niži alkil, niži alkoksi, hidroksi, halogen ili trifluometil; R₁ je vodik, hidroksi, klor ili fluor; R₃ je vodik; R₂ je vodik, niži alkil ili fenil koji je nesupstituiran ili supstituiran s: niži alkil, niži alkoksi, hidroksi, halogen, trifluometil, aril-niži alkoksi ili ariloksi; ili R₁ i R₂ zajedno su metiliden, a W₂ je halogen, hidroksi, niži alkoksi, aril-niži alkoksi ili ariloksi; aril je u svakom slučaju fenil koji je nesupstituiran ili supstituiran s: niži alkil, niži alkoksi, hidroksi, halogen ili trifluometil; te njegove farmaceutski prihvatljive soli.

Pojedini spojevi iz ove skupine na koje možda valja obratiti posebnu pozornost su:

- (1) bis(4,4'-bromfenil)-(5-izotiazolil)metanol,
- (2) bis(4,4'-bromfenil)-(5-izotiazolil)metan,
- (3) bis(4,4'-bromfenil)-(5-tiazolil)metanol,
- (4) bis(4,4'-bromfenil)-(5-tiazolil)methane,

(h) Spojevi formule I kao što je definirano u švicarskoj patentnoj prijavi 3923/90-4. To su osobito spojevi formule I



gdje je Z imidazolil, triazolil, tetrazolil, pirolil, pirazolil, indolil, izoindolil, benzimidazolil, benzopirazolil, benzotriazolil, piridil, pirimidil, pirazinil, pyridazinil, triazinil, quinolinyl ili izokinolinil, svi oni radikali koji su vezani preko heterocikličkih prstena i svi oni radikali koji su nesupstituirani ili supstituirani s: niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen ili trifluometil; R₁ i R₂, međusobno neovisno, su svaki vodik ili niži alkil; ili R₁ i R₂ su zajedno C₃-C₄ alkilen, ili benzo skupina koja je nesupstituirana ili supstituirana kao što je navedeno niže za aril; R je vodik, niži alkil, aril ili heteroaril, te X je cijano, karbamoil, N-niži alkilkarbamoil, N,N-di-niži alkilkarbamoil, N,N-niži alkilenkarbamoil; N,N-niži alkilenkarbamoil prekinut sa -O-, -S- ili -NR"-, gdje R" je vodik, niži alkil ili niži alkanoil; N-cikloalkilkarbamoil, N-(niži alkil-supstituirani cikloalkil)-karbamoil, N-cikloalkil-niži alkilkarbamoil, N-(niži alkil-supstituirani cikloalkil)-niži alkilkarbamoil, N-aril-niži alkilkarbamoil, N-arilkarbamoil, N-hidroksikarbamoil, hidroksi, niži alkoksi, aril-niži alkoksi ili ariloksi; te gdje X je također halogen kada je Z imidazolil, triazolil, tetrazolil, pirolil, pirazolil, indolil, izoindolil, benzimidazolil, benzopirazolil ili benzotriazolil; gdje aril je fenil ili nafthil, ovi radikali su nesupstituirani ili supstituirani s 1 do 4 supstituenta iz skupa kojega sačinjavaju: niži alkil, niži alkenil, niži alkenil, niži alkilen (povezan s dva susjedna atoma ugljika), C₃-C₈ cikloalkil, fenil-niži alkil, fenil; niži alkil koji je opet supstituiran s: hidroksi, niži alkoksi, fenil-niži alkoksi, niži alkanoiloksi, halogen, amino, niži alkilamino, di-niži alkilamino, merkpto, niži alkiltio, niži alkilsulfinil, niži alkilsulfonyl, karboksi, niži alkoksikarbonil, karbamoil, N-niži alkilkarbamoil, N,N-di-niži alkilkarbamoil i/ili s cijano; hidroksi; niži alkoksi, halo-niži alkoksi, fenil-niži alkoksi, fenoksi, niži alkeniloksi, halo-niži alkeniloksi, niži alkeniloksi, niži alkilendioksi (povezan s dva susjedna atoma ugljika), niži alkanoiloksi, fenil-niži alkanoiloksi, fenilkarboniloksi, merkpto, niži alkiltio, fenil-niži alkiltio, feniltio, niži alkilsulfinil, fenil-niži alkilsulfinil, fenilsulfonyl, niži alkilsulfonyl, fenil-niži alkilsulfonyl, fenilsulfonyl, halogen, nitro, amino, niži alkilamino, C₃-C₈ cikloalkilamino, fenil-niži alkilamino, fenilamino, di-niži alkilamino, N-niži alkil-N-fenilamino, N-niži alkil-N-fenil-niži alkilamino; niži alkilenamino ili niži alkilenamino prekinut sa -O-, -S- ili -NR"- (gdje R" je vodik, niži alkil ili niži alkanoil); niži alkanoilamino, fenil-niži alkanoilamino, fenilkarbonilamino, niži alkanoil, fenil-niži alkanoil, fenilkarbonil, karboksi, niži alkoksikarbonil, karbamoil, N-niži alkilkarbamoil, N,N-di-niži alkilkarbamoil, N,N-niži alkilenkarbamoil; N,N-niži alkilenkarbamoil prekinut sa -O-, -S- ili -NR"-, gdje R" je vodik, niži alkil ili niži alkanoil;

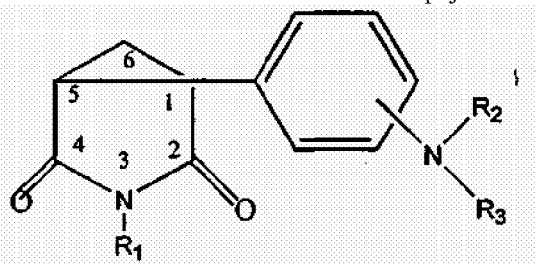
N-cikloalkilkarbamoi, N-(niži alkil-supstituirani cikloalkil)-karbamoi, N-cikloalkil-niži alkilkarbamoi, N-(niži alkil-supstituirani cikloalkil)-niži alkilkarbamoi, N-hidroksikarbamoi, N-fenil-niži alkilkarbamoi, N-fenilkarbamoi, cijano, sulfo, niži alkoksifuroni, sulfamoi, N-niži alkilsulfamoi, N,N-di-niži alkilsulfamoi i N-fenilsulfamoi; fenilne skupine koje se nalaze na supstituentima fenila i naftila su opet nesupstituirane ili supstituirane s: niži alkil, niži alkoksi, hidroksi, halogen i/ili s trifluormetil; gdje heteroaril je indolil, izoindolil, benzimidazolil, benzopirazolil, benzotriazolil, benzo[b]furanil, benzo[b]tienil, benzoksazolil ili benzotiazolil, ti radikali su nesupstituirani ili supstituirani s 1 do 3 identična ili različita supstituenta koji su odabrani među: niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, halogen, cijano i trifluormetil; te njegove farmaceutski prihvatljive soli.

Ti spojevi su posebice spojevi formule I gdje Z je 1-imidazolil, 1-(1,2,4-triazolil), 1-(1,3,4-triazolil), 1-(1,2,3-triazolil), 1-tetrazolil, 2-tetrazolil, 3-piridil, 4-piridil, 4-pirimidil, 5-pirimidinil ili 2-pirazinil; R₁ i R₂, međusobno neovisno, su svaki vodik ili niži alkil; ili R₁ i R₂ zajedno su 1,4-butilen ili benzo skupina; R je niži alkil; fenil koji je nesupstituiran ili supstituiran s: cijano, karbamoi, halogen, niži alkil, trifluormetil, hidroksi, niži alkoksi ili fenoksi; ili benzotriazolil ili benzo[b]furanil, a posljednja dva radikala su nesupstituirana ili supstituirana s 1 to 3 identična ili različita supstituenta koji su odabrani između: niži alkil, halogen i cijano; te X je cijano ili karbamoi; i gdje X je također halogen kada je Z jednako 1-imidazolil, 1-(1,2,4-triazolil), 1-(1,3,4-triazolil), 1-(1,2,3-triazolil), 1-tetrazolil 2-tetrazolil; te njegove farmaceutski prihvatljive soli.

Pojedini spojevi iz ove skupine na koje možda valja obratiti posebnu pozornost su:

- (1) 4-[α-(4-cijanofenil)-α-fluor-1-(1,2,4-triazolil)metil]-benzonitril,
- (2) 4-[α-(4-cijanofenil)-α-fluor-(2-tetrazolil)metil]-benzonitril,
- (3) 4-[α-(4-cijanofenil)-α-fluor-(1-tetrazolil)metil]-benzonitril,
- (4) 4-[α-(4-cijanofenil)-α-fluor-(1-imidazolil)metil]-benzonitril,
- (5) 1-metil-6-[α-(4-klorfenil)-α-fluor-1-(1,2,4-triazolil)metil]-benzotriazol,
- (6) 4-[α-(4-cijanofenil)-α-fluor-1-(1,2,3-triazolil)metil]-benzonitril,
- (7) 7-cijano-4-[α-(4-cijanofenil)-α-fluor-1-(1,2,4-triazolil)metil]-2,3-dimetilbenzo[b]furan,
- (8) 4-[α-(4-bromfenil)-α-fluor-1-(1,2,4-triazolil)metil]-benzonitril,
- (9) 4-[α-(4-cijanofenil)-α-fluor-(5-pirimidil)metil]-benzonitril,
- (10) 4-[α-(4-bromfenil)-α-fluor-(5-pirimidil)metil]-benzonitril,
- (11) 4-[α-(4-cijanofenil)-α-fluor-(3-piridil)metil]-benzonitril,
- (12) 7-brom-4-[α-(4-cijanofenil)-α-fluor-(1-imidazolil)metil]-2,3-dimetilbenzo[b]furan,
- (13) 7-brom-4-[α-(4-cijanofenil)-α-fluor-1-(1,2,4-triazolil)metil]-2,3-dimetilbenzo[b]furan,
- (14) 4-[α-(4-cijanofenil)-α-fluor-(5-pirimidil)metil]-benzonitril,
- (15) 4-[α-(4-bromfenil)-α-fluor-(5-pirimidil)metil]-benzonitril,
- (16) 4-[α-(4-cijanofenil)-1-(1,2,3-triazolil)metil]-benzonitril,
- (17) 2,3-dimetil-4-[α-(4-cijanofenil)-1-(1,2,4-triazolil)metil]-7-cijano-benzo[b]furan,
- (18) 4-[α-(4-cijanofenil)-(5-pirimidil)metil]-benzonitril,
- (19) 4-[α-(4-bromfenil)-(5-pirimidil)metil]-benzonitril,
- (20) 2,3-dimetil-4-[α-(4-cijanofenil)-(1-imidazolil)metil]-7-brom-benzo[b]furan,
- (21) 2,3-dimetil-4-[α-(4-cijanofenil)-1-(1,2,4-triazolil)metil]-7-brom-benzo[b]furan.

(i) Spojevi formule I kao što je definirano u EP-A-114 033. To su osobito spojevi formule I

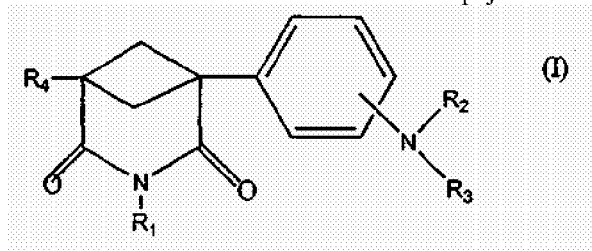


gdje R₁ je vodik, R₂ je vodik, sulfo, C₁-C₇ alkanol ili C₁-C₇ alkansulfonil i R₃ je vodik, ili gdje R₁ je C₁-C₁₂ alkil, C₂-C₁₂ alkenil, C₂-C₇ alkenil, C₃-C₁₀ cikloalkil, C₃-C₁₀ cikloalkenil, C₃-C₆ cikloalkil-C₁-C₄ alkil, C₃-C₆ cikloalkil-C₂-C₄ alkenil ili C₃-C₆ cikloalkenil-C₁-C₄ alkil, R₂ je vodik, C₁-C₇ alkil, sulfo, C₁-C₇ alkanol ili C₁-C₇ alkansulfonil i R₃ je vodik ili C₁-C₇ alkil, te soli tih spojeva.

Pojedini spojevi iz ove skupine na koje možda valja obratiti posebnu pozornost su:

- (1) 1-(4-aminofenil)-3-metil-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion,
- (2) 1-(4-aminofenil)-3-n-propil-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion,
- (3) 1-(4-aminofenil)-3-izobutil-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion,
- (4) 1-(4-aminofenil)-3-n-heptil-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion,
- (5) 1-(4-aminofenil)-3-cikloheksilmetil-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion.

(j) Spojevi formule I kao što je definirano u EP-A-166 692. To su osobito spojevi formule I

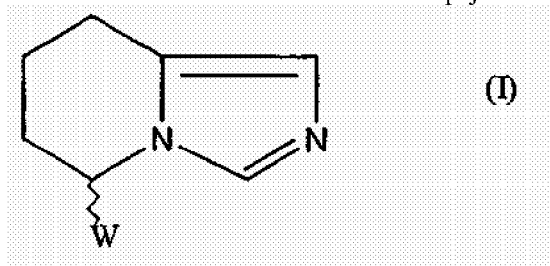


gdje R_1 je vodik, alkil koji ima 1 do 12 atoma ugljika, alkenil koji ima 2 do 12 karbon atoms, niži alkenil, cikloalkil ili cikloalkenil koji svaki ima 3 do 10 atoma ugljika, cikloalkil-niži alkil koji ima 4 do 10 atoma ugljika, cikloalkil-niži alkenil koji ima 5 do 10 atoma ugljika, cikloalkenil-niži alkil koji ima 4 do 10 atoma ugljika, ili aril koji ima 6 do 12 atoma ugljika ili aril-niži alkil koji ima 7 do 15 atoma ugljika, a svaki od njih je nesupstituiran ili supstituiran s: niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, aciloksi, amino, niži alkilamino, di-niži alkilamino, acilamino amino ili s halogen, R_2 je vodik, niži alkil, sulfo, niži alkanoil ili niži alkansulfonil, sulfonil, R_3 je vodik ili niži alkil te R_4 je vodik, niži alkil, fenil ili fenil supstituiran s -N(R_2)(R_3), te njihove soli, radikali koji su navedeni kao "niži" sadrže do 7 atoma ugljika.

Pojedini spojevi iz ove skupine na koje možda valja obratiti posebnu pozornost su:

- (1) 1-(4-aminofenil)-3-n-propil-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-2,4-dion,
- (2) 1-(4-aminofenil)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-2,4-dion,
- (3) 1-(4-aminofenil)-3-n-decil-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-2,4-dion,
- (4) 1-(4-aminofenil)-3-cikloheksil-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-2,4-dion
- (5) 1-(4-aminofenil)-3-cikloheksilmetil-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-2,4-dion.

(k) Spojevi formule I kao što je definirano u EP-A-356 673. To su osobito spojevi formule I

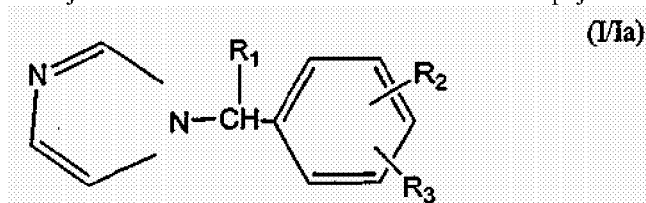


gdje W (α) je 2-naftil ili 1-antril radikal, gdje je svaki benzenski prsten nesupstituiran ili supstituiran sa substituentom koji je odabran između: halogen, hidroksi, karboksi, cijano i nitro; ili (β) je 4-piridil, 2-pirimidil ili 2-pirazinil, a svaki od tih radikala je nesupstituiran ili supstituiran sa substituentom koji je odabran između: halogen, cijano, nitro, C_1 - C_4 alkoksi i C_2 - C_5 alkoksikarbonil; te njegove farmaceutski prihvatljive soli.

Pojedini spojevi iz ove skupine na koje možda valja obratiti posebnu pozornost su:

- (1) 5-(2'-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (2) 5-(4'-piridil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin.

(l) Spojevi formule I ili Ia kao što je definirano u EP-A-337 929. To su osobito spojevi formule I/Ia



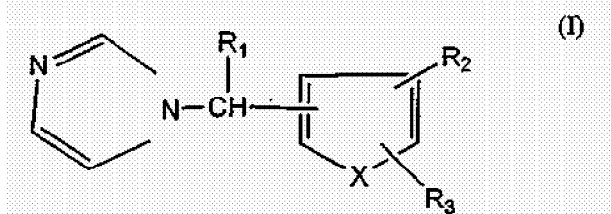
gdje R_1 je vodik, metil, etil, propil, propenil, izopropil, butil, heksil, oktil, decil, ciklopentil, cikloheksil, ciklopentilmetil, cikloheksilmetil ili benzil, R_2 je benziloksi, 3-brom-, 4-brom-, 4-klor-, 2,3-, 2,4-, 4,5- ili 4,6-diklor-benziloksi, te R_3 je cijano; C_2 - C_{10} alkanoil koji je nesupstituiran ili mono- ili poli-supstituiran s: halogen, metoksi, amino, hidroksi i/ili cijano; benzoil koji je nesupstituiran ili supstituiran s jednim ili više supstituentata iz skupa: halogen, C_1 - C_4 alkil, metoksi, amino, hidroksi i cijano; karboksi, (metoksi, etoksi ili butoksi)-karbonil, karbamoil, N-izopropilkarbamoil, N-fenilkarbamoil, N-pirolidilkarbonil, nitro ili amino; te njegove soli.

Pojedini spojevi iz ove skupine na koje možda valja obratiti posebnu pozornost su:

- (1) 4-(2,4-diklorbenziloksi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitril,

- (2) 4-(4-brombenziloksi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil pentil keton,
 (3) 4-(4-brombenziloksi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzanilid,
 (4) 4-(4-brombenziloksi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzojeva kiselina,
 (5) 3-(2,4-diklorbenziloksi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitril,
 5 (6) 3-(2,4-diklorbenziloksi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzojeva kiselina metil ester,
 (7) 3-(2,4-diklorbenziloksi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzojeva kiselina,
 (8) 3-(3-brombenziloksi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitril,
 (9) 4-(3-brombenziloksi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitril,
 (10) 3-(4-brombenziloksi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzojeva kiselina,
 10 (11) 3-(4-brombenziloksi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzanilid,
 (12) 3-(4-brombenziloksi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil pentil keton,
 (13) 4-(4-brombenziloksi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitril,
 (14) 3-(4-brombenziloksi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitril,
 (15) 4-nitro-2-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-(2,4-diklorbenzil) eter,
 15 (16) 4-amino-2-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-(2,4-diklorbenzil) eter,
 (17) (2,4-diklorbenzil)-[2-(1-imidazolil-metil)-4-nitrofenil]eter.

(m) Spojevi formule I kao što je definirano u EP-A-337 928. To su osobito spojevi formule I

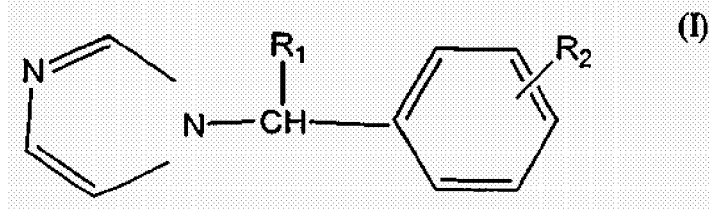


- 20 gdje R_1 je vodik, metil, etil, propil, propenil, izopropil, butil, heksil, oktil, decil, ciklopentil, cikloheksil, ciklopentilmetil, cikloheksilmetil ili benzil, R_2 je vodik, halogen, cijano, metil, hidroksimetil, cijanometil, metoksimetil, pirolidinimetil, karboksi, (metoksi, etoksi ili butoksi)-karbonil, karbamoil, N-izopropilkarbamoil, N-fenilkarbamoil, N-pirolidilkarbonil; C_2 - C_{10} alkanoil koji je nesupstituiran ili mono- ili poli-supstituiran s halogen, metoksi, etoksi, amino, hidroksi i/ili cijano; ili benzoil koji je nesupstituiran ili supstituiran s jednim ili više supstituenata iz skupa:
 25 halogen, C_1 - C_4 alkil, metoksi, etoksi, amino, hidroksi i cijano, R_3 je vodik, benziloksi, 3-brom-, 4-brom-, 4-klor-, 2,3-, 2,4-, 4,5- ili 4,6-diklorbenziloksi, i X je $-CH=N-$; $-CH=N(O)-$ ili $-S-$; te njegove soli.

Pojedini spojevi iz ove skupine na koje možda valja obratiti posebnu pozornost su:

- 30 (1) 5-[1-(1-imidazolil)-butil]-tiofen-2-karbonitril,
 (2) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-tiofen-4-karbonitril,
 (3) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-4-brom-tiofen,
 (4) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-5-brom-tiofen,
 (5) 5-[1-(1-imidazolil)-butil]-2-tienil pentil keton,
 (6) 5-[1-(1-imidazolil)-butil]-2-tienil etil keton,
 35 (7) 5-(4-klorbenziloksi)-4-[1-(1-imidazolil)-pentil]-piridin-2-karbonitril,
 (8) 3-(4-klorbenziloksi)-4-[1-(1-imidazolil)-pentil]-piridin-2-karbonitril,
 (9) 3-(4-klorbenziloksi)-4-[1-(1-imidazolil)-pentil]-piridin-N-oksidi,
 (10) 3-(4-klorbenziloksi)-4-[1-(1-imidazolil)-pentil]-piridin.

- 40 (n) Spojevi formule I kao što je definirano u EP-A-340 153. To su osobito spojevi formule I



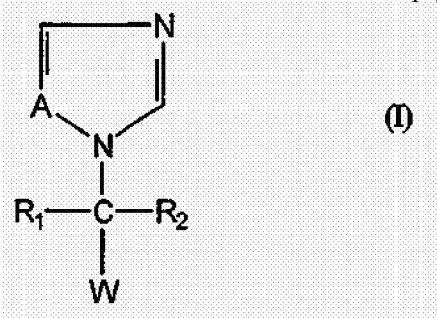
- gdje R_1 je vodik, metil, etil, propil, propenil, izopropil, butil, heksil, oktil, decil, ciklopentil, cikloheksil, ciklopentilmetil, cikloheksilmetil ili benzil, i R_2 je radikal iz skupa kojega sačinjavaju metil, etil, propil, benzil, fenil i ctenil koji je supstituiran s hidroksi, cijano, metoksi, butoksi, fenoksi, amino, pirolidinil, karboksi, niži alkoksikarbonil ili karbamoil; ili R_2 je formil ili derivatizirani formil koji se može dobiti reakcijom formilne skupine s aminom ili amskim derivatom iz skupa kojega sačinjavaju hidroksilamin, O-metilhidroksilamin, O-etilhidroksilamin, O-alil hidroksilamin, O-benzilhidroksilamin, O-4-nitrobenziloksihidroksilamin, O-2,3,4,5,6-pentafluorbenziloksihidroksilamin, semikarbazid, tiosemikarbazid, etilamin i anilin; acetil, propionil, butiril, valeril, kaproil; benzoil koji je

nesupstituiran ili supstituiran s jednim ili više supstituenata koji su odabrani iz skupa kojega sačinjavaju halogen, C₁-C₄-alkil, metoksi, amino, hidroksi i cijano; karboksi, (metoksi, etoksi ili butoksi)karbonil, karbamoil, N-izopropil karbamoil, N-fenilkarbamoil ili N-pirolidilkarbonil; te njihove soli.

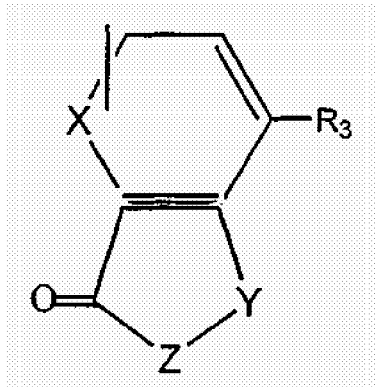
5 Pojedini spojevi iz ove skupine na koje možda valja obratiti posebnu pozornost su:

- (1) 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-benzojeva kiselina metil ester,
- (2) 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-benzojeva kiselina butil ester,
- (3) 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-fenil-acetonitril,
- (4) 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-benzaldehyd,
- 10 (5) 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-benzil alkohol,
- (6) {4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil}-2-propil keton,
- (7) 4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil propil keton,
- (8) 4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil butil keton,
- (9) 4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil pentil keton,
- 15 (10) 4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil heksil keton.

(o) Spojevi formule I kao što je definirano u DE-A-4 014 006. To su osobito spojevi formule I



gdje A je N-atom ili CH radikal i W je radikal formule



gdje X je atom kisika ili sumpora ili -CH=CH- skupina i Y je metilenska skupina, atom kisika ili sumpora i Z je -(CH₂)_n- skupina gdje n=1, 2 ili 3 te bilo

R₃ u W je atom vodika i R₁ i R₂, međusobno neovisno, su svaki atom vodika, a C₁-C₁₀ alkilna skupina ili C₃-C₇ cikloalkilna skupina, ili

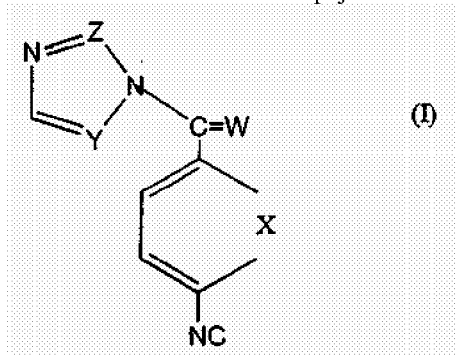
R₂ je definiran pod a) i R₁ zajedno s R₃ čini -(CH₂)_m- skupinu gdje m=2, 3, ili 4, te njihove farmaceutski prihvatljive adicijske soli s kiselinama.

Pojedini spojevi iz ove skupine na koje možda valja obratiti posebnu pozornost su:

- (1) 5-[1-(1-imidazolil)-butil]-1-indanon,
- 30 (2) 7-[1-(1-imidazolil)-butil]-1-indanon,
- (3) 6-[1-(1-imidazolil)-butil]-1-indanon,
- (4) 6-(1-imidazolil)-6,7,8,9-tetrahidro-1 H-benz[e]inden-3(2H)-on,
- (5) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-4,5-dihidro-6-oxo-ciklopenta[b]-tiofen,
- (6) 6-[1-(1-imidazolil)-butil]-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-on,
- 35 (7) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-6,7-dihidro-5H-benzo[b]tiofen-4-on,
- (8) 6-[1-(1-imidazolil)-butil]-2H-benzo[b]furan-3-on,
- (9) 5-[cikloheksil-(1-imidazolil)-metil]-1-indanon,
- (10) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-4,5-dihidro-6H-benzo[b]tiofen-7-on,
- (11) 5-[1-(1-imidazolil)-1-propil-butil]-1-indanon,
- 40 (12) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-4,5-dihidro-6H-benzo[b]tiofen-7-on,

- (13) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-4,5-dihidro-6-okso-ciklopenta[b]-tiofen,
 (14) 5-(1-imidazolilmetil)-1-indanon,
 (15) 5-[1-(1,2,4-triazolil)-metil]-1-indanon.

5 (p) Spojevi formule I su opisani u DE-A-3 926 365. To su osobito spojevi formule I

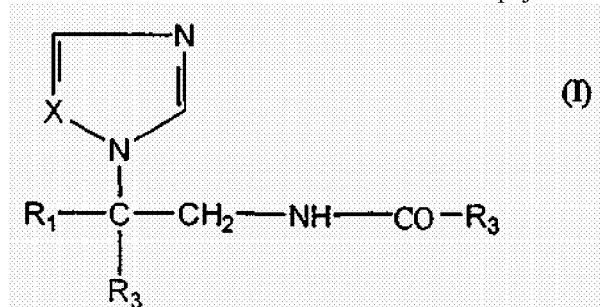


gdje W je radikal: ciklopentiliden, cikloheksiliden, cikloheptiliden ili 2-adamantiliden, X je skupina -CH=CH-, atom kisika ili sumpora, te Y i Z, međusobno neovisno, su svaki metinska skupina (CH) ili atom dušika, te njihove farmaceutski prihvatljive adicijske soli s kiselinama.

Pojedini spojevi iz ove skupine na koje valja obratiti posebnu pozornost su:

- (1) 4-[1-cikloheksiliden-1-(imidazolil)-metil]-benzonitril,
- (2) 4-[1-ciklopentiliden-1-(imidazolil)-metil]-benzonitril,
- (3) 4-[1-cikloheptiliden-1-(imidazolil)-metil]-benzonitril,
- (4) 4-[2-adamantiliden-1-(imidazolil)-metil]-benzonitril,
- (5) 4-[1-cikloheksiliden-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-benzonitril,
- (6) 4-[1-ciklopentiliden-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-benzonitril,
- (7) 4-[1-cikloheptiliden-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-benzonitril,
- (8) 4-[2-adamantiliden-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-benzonitril,
- (9) 4-[1-cikloheksiliden-1-(1,2,3-triazolil)-metil]-benzonitril,
- (10) 4-[1-ciklopentiliden-1-(1,2,3-triazolil)-metil]-benzonitril,
- (11) 5-[cikloheksiliden-1-imidazolilmetil]-tiofen-2-karbonitril.

(q) Spojevi formule I kao što je definirano u DE-A-3 740 125. To su osobito spojevi formule I

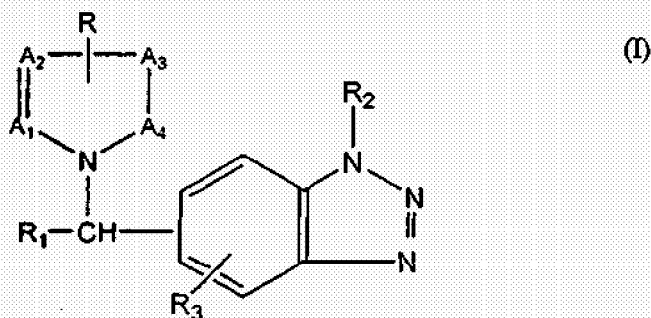


gdje X je CH ili N, R₁ i R₂ su identični ili različiti i svaki su fenil ili haloifenil, i R₃ je C₁-C₄ alkil; C₁-C₄ alkil supstituiran s CN, C₁-C₄ alkoksi, benziloksi ili C₁-C₄ alkoksi-(mono-, di- ili tri-)etilenoksi; C₁-C₄ alkoksi, fenil; fenil koji je supstituiran s halogen ili cijano; C₅-C₇ cikloalkilna skupina koja je proizvoljno kondenzirana s benzenom, ili je tienil, piridil ili 2- ili 3-indolil; te njihove kisele adicijske soli.

Pojedini spojevi iz ove skupine na koje valja obratiti posebnu pozornost su:

- (1) 2,2-bis(4-klorfenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-1-(4-klorbenzoil-amino) etan.

(r) Spojevi kao što je definirano u EP-A-293 978. To se osobito spojevi formule I



farmaceutski prihvatljive soli i oblici njihovih stereokemijskih izomera, gdje - A₁=A₂-A₃=A₄ - je divalentni radikal koji je odabran između -CH=N-CH=CH-, -CH=N-CH=N- i -CH=N-N=CH-. R je vodik ili C₁-C₆ alkil; R₁ je vodik, C₁-C₁₀ alkil, C₃-C₇ cikloalkil, Ar₁, Ar₂ - C₁-C₆ alkil, C₂-C₆ alkenil ili C₂-C₆ alkenil; R₂ je vodik; C₁-C₁₀ alkil koji je nesupstituiran ili supstituiran s Ar₁; C₃-C₇ cikloalkil, hidroksi, C₁-C₆ alkoksi, Ar₁, C₂-C₆ alkenil, C₂-C₆ alkenil, C₃-C₇ cikloalkil, biciklo[2.2.1]heptan-2-il, 2,3-dihidro-1 H-indenil, 1,2,3,4-tetrahidronaftil, hidroksi; C₂-C₆ alkeniloksi koji je nesupstituiran ili supstituiran s Ar₂; C₂-CC alkeniloksi; pirimidiloksi; di(Ar₂)metoksi, (1-C₁-C₄ alkil-4-piperidinil)oksi, C₁-C₁₀ alkoksi; ili C₁-C₁₀ alkoksi koji je supstituiran s halogen, hidroksi, C₁-C₆ alkiloksi, amino, mono- ili di-(C₁-C₆ alkil)amino, trifluormetil, karboksi, C₁-C₆ alkoksikarbonil, Ar.sub.1, Ar₂-O-, Ar₂-S-, C₃-C₇ cikloalkil, 2,3-dihidro-1,4 -benzodioksinil, 1H-benzimidazolil, C₁-C₄ alkil-supstituirani 1H-benzimidazolil, (1,1'-bifenil)-4-il ili 2,3-dihidro-2 -okso-1H-benzimidazolil; te R₃ je vodik, nitro, amino, mono- ili di-(C₁-C₆ alkil)amino, halogen, C₁-C₆ alkil, hidroksi ili C₁-C₆ alkoksi; gdje Ar₂ je fenil, supstituirani fenil, naftil, piridil, aminopiridil, imidazolil, triazolil, tienil, halotienil, furanil, C₁-C₆ alkilfuranil, halofuranil ili tiazolil; gdje Ar₂ je fenil, supstituirani fenil ili piridil; gdje je "supstituirani fenil" fenil koji je supstituiran s do 3 supstituenta koji su u svakom slučaju odabrani međusobno neovisno iz skupa kojega sačinjavaju halogen, hidroksi, hidroksimetil, trifluormetil, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ alkoksi, C₁-C₆ alkoksikarbonil, karboksi, formil, hidroksiiminometil, cijano, amino, mono- i di-(C₁-C₆ alkil)amino i nitro.

Pojedini spojevi iz ove skupine na koje možda valja obratiti posebnu pozornost su:

- (1) 6-[(1H-imidazol-1-il)-fenilmetil]-1-metil-1H-benzotriazol,
- (2) 6-[(4-klorfenil)(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-1-metil-1H-benzotriazol.

(s) Spojevi formule II kao što je definirano u EP-A-250 198, posebice

- (1) 2-(4-klorfenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)etanol,
- (2) 2-(4-fluorfenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)etanol,
- (3) 2-(2-fluor-4-trifluormetilfenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)etanol,
- (4) 2-(2,4-diklorfenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)etanol,
- (5) 2-(4-klorfenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-etanol,
- (6) 2-(4-fluorfenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)etanol.

(t) Spojevi formule I kao što je definirano u EP-A-281 283, posebice

- (1) (1R*,2R*)-6-fluor-2-(4-fluorfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)naftalen,
- (2) (1R*,2R*)-6-fluor-2-(4-fluorfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-imidazolilmetil)-naftalen,
- (3) (1R*,2R*)- i (1R*,2S*)-2-(4-fluorfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)naftalen-6-karbonitril,
- (4) (1R*,2R*)- i (1R*,2S*)-2-(4-fluorfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-imidazolilmetil)naftalen-6-karbonitril,
- (5) (1R*,2R*)- i (1R*,2S*)-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)- naftalen-2,6-dikarbonitril,
- (6) (1R*,2R*)- i (1R*,2S*)-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-imidazol-1-ilmetil)naftalen-2,6-dikarbonitril.
- (7) (1R*,2S*)-2-(4-fluorfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-(5-metil-1H-imidazolil-metil)naftalen-6-karbonitril.

(u) Spojevi formule I kao što je definirano u EP-A-296 749, posebice

- (1) 2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenilen]di(2-metilpropionitril),
- (2) 2,2'-[5-(imidazol-1-ilmetil)-1,3-fenilen]di(2 metilpropionitril),
- (3) 2-[3-(1-hidroksi-1-metiletil)-5-(5H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]-2-metilpropionitril,
- (4) 2,2'-[5-dideuterio(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil-1,3-fenilene]di(2-trideuteriometil-3,3,3-trideuteriopropionitril),
- (5) 2,2'-[5-dideuterio(1 H-1,2,4-triazol-1-il)metil-3-fenilen]di(2metilpropionitril).

(v) Spojevi formule I kao što je definirano u EP-A-299 683, posebice

- (1) (Z)-α-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)stilben-4,4'-dikarbonitril,

- (2) (Z)-4-klor- α -(1,2,4-triazol-1-ilmetil)stilben-4-karbonitril,
 (3) (Z)- α -(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-4'-(trifluorometil)stilben-4-karbonitril,
 (4) (E)-.beta.-fluor- α -(1,2,4-triazol-1-ilmetil)stilben-4,4'-dikarbonitril,
 (5) (Z)-4'-fluor- α -(imidazol-1-ilmetil)stilben-4-karbonitril,
 5 (6) 5 (6) (Z)-2',4'-diklor- α -(imidazol-1-ilmetil)stilben-4-karbonitril,
 (7) (Z)-4'-klor- α -(imidazol-1-ilmetil)stilben-4-karbonitril,
 (8) (Z)- α -(imidazol-1-ilmetil)stilben-4,4'-dikarbonitril,
 (9) (Z)- α -(5-metilimidazol-1-ilmetil)stilben-4,4'-dikarbonitril,
 (10) (Z)-2-[2-(4-cijanofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)propenil]piridin-5-karbonitril.

10 (w) Spojevi formule I kao što je definirano u EP-A-299 684, posebice

- (1) 2-(4-klorbenzil)-2-fluor-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propan,
 (2) 2-fluor-2-(2-fluor-4-klorbenzil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propan,
 15 (3) 2-fluor-2-(2-fluor-4-trifluorometilbenzil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propan,
 (4) 3-(4-klorfenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-2-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)butan-2-ol,
 (5) 2-(4-klor- α fluorbenzil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol,
 (6) 2-(4-klorbenzil)-1,3-bis(1,2,4-triazol-1-il)propan,
 (7) 4-[2-(4-klorfenil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)etoksimetil]-benzonitril,
 20 (8) 1-(4-fluorbenzil)-2-(2-fluor-4-trifluorometilfenil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol,
 (9) 2-(4-klorfenil)-1-(4-fluorfenoksi)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol,
 (10) 1-(4-cijanobenzil)-2-(2,4-difluorfenil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol,
 (11) 2-(4-klorfenil)-1-fenil-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol.

25 (x) Spojevi kao što je definirano u zahtjevu 1 EP-A-316 097, posebice

- (1) 1,1-dimetil-8-(1 H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2(1H)-nafto[2,1-b]furanon,
 (2) 1,2-dihidro-1,1-dimetil-2-okso-8-(1 H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)nafto[2,1-b]-furan-7- karbonitril,
 (3) 1,2-dihidro-1,1-dimetil-2-okso-8-(1 H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)nafto[2,1-b]-furan-7- karboksamid,
 30 (4) 1,2-dihidro-1,1-dimetil-2-okso-8-[di(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]nafto[2,1-b]-furan-7-karbonitril.

(y) Spojevi formule I kao što je definirano u EP-A-354 689, posebice

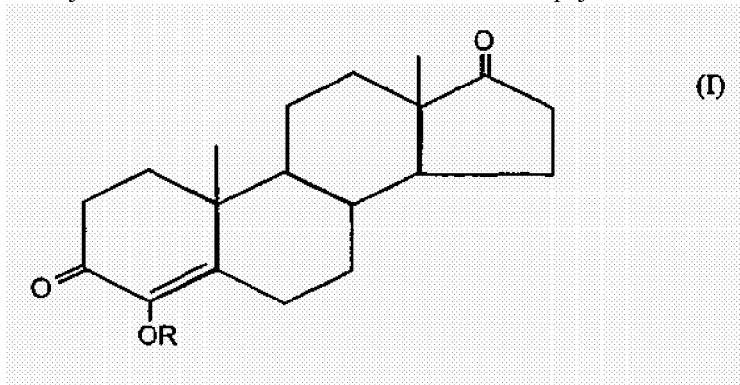
- (1) 4-[2-(4-cijanofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)propil]benzonitril,
 35 (2) 4-[1-(4-klorbenzil)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etil]benzonitril,
 (3) 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-1-(4-trifluorometil)benzil]etil]benzonitril,
 (4) 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-1-(4-[trifluorometoksi]benzil)etil]benzonitril.

(z) Spojevi formule (1) kao što je definirano u EP-A-354 683, posebice

- 40 (1) 6-[2-(4-cijanofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil]nikotinonitril,
 (2) 4-[1-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-2-(5-[trifluorometil]pirid-2-il)etil]benzonitril.

Primjeri inhibitora steroidne aromataze koje treba spomenuti su:

45 (aa) Spojevi formule I kao što je definirano u EP-A-181 287. To su osobito spojevi formule I



gdje R je vodik, acetil, heptanoil ili benzoil. Pojedini spojevi ove skupine koji zavređuju osobitu pozornost su:

- (1) 4-hidroksi-4-androsten-3,17-dion.

(ab) Spojevi kao što je definirano u patentnim zahtjevima američkog patenta br. 4,322,416, posebice 10-(2- propinil)-estr-4-en-3,17-dion.

(ac) Spojevi kao što je definirano u patentnim zahtjevima DE-A-3 622 841, posebice 6- metilenandrosta-1,4-dien-3,17-dion.

(ad) Spojevi kao što je definirano u patentnim zahtjevima GB-A-2 17 1100, posebice 4-amino- androsta-1,4,6-trien-3,17-dion.

Također: (ae) androsta-1,4,6-trien-3,17-dion.

Sadržaj patentnih prijava koje su navedene od (a) do (z) te (aa) do (ad), posebice podskupine spojeva koje su tamo opisane i pojedini spojevi koji su ovdje opisani kao primjeri, obuhvaćeni su kao reference u opisu ove patentne prijave.

Opći pojmovi koji su korišteni prije i poslije da se definiraju spojevi imaju sljedeće značenje:
Organski radikali koji su označeni kao "niži" sadrže do uključivo 7, poželjno do uključivo 4 atoma ugljika.

Acil je osobito niži alkanoil.

Aril je primjerice fenil ili 1- ili 2-naftil, a svaki od njih je nesupstituiran ili supstituiran s: niži alkil, hidroksi, niži alkoksi, niži alkanoiloksi, amino, niži alkilamino, di-niži alkilamino, niži alkanoilamino ili halogen.

Farmaceutski prihvatljive soli gore navedenih spojeva su primjerice farmaceutski prihvatljive kisele adicijske soli ili farmaceutski prihvatljive metalne ili amonijeve soli.

Farmaceutski prihvatljive kisele adicijske soli su posebice one s pogodnim anorganskim ili organskim kiselinama, primjerice jakim mineralnim kiselinama, kao što su klorovodična kiselina, sumporna kiselina ili fosforna kiselina, ili organskim kiselinama, posebice alifatskim ili aromatskim karboksilnim ili sulfonskim kiselinama, primjerice mravljom, octenom, propionskom, jantarnom, glikolnom, mliječnom, hidroksijantarnom, visnom, limunskom, maleinskom, hidroksimaleinskom, piruvatnom, feniloctenom, benzojevom, 4-aminobenzojevom, antranilnom, 4-hidroksibenzojevom, salicilnom, 4-aminosalicilnom, pamoičnom, glukonskom, nikotinskom, metansulfonskom, etansulfonskom, halobenzensulfonskom, p-toluensulfonskom, naftalensulfonskom, sulfanilnom ili cikloheksilsulfamičnom kiselinom; ili s drugim organskim tvarima, primjerice askorbinskom kiselinom. Farmaceutski prihvatljive soli mogu se također dobiti, primjerice, s aminokiselinama, kao što su arginin ili lizin.

Spojevi koji sadrže kiselinske skupine, primjerice slobodne karboksilne ili sulfo-skupine, mogu također činiti farmaceutski prihvatljive metalne ili amonijeve soli, kao što su soli alkalnih metala ili zemnoalkalnih metala, primjerice natrijeve, kalijeve, mahenzijeve ili kalcijeve soli, također amonijeve soli izvedene iz amonijaka i odgovarajućih organskih amina. U obzir posebice valja uzeti alifatske, cikloalifatske, cikloalifatske-alifatske ili aralifatske primarne, sekundarne ili tercijarne mono-, di- ili poli-amine, kao što su niži alkilamini, primjerice di- ili tri-etilamin, hidroksi-niži alkilamini, primjerice 2-hidroksietilamin, bis(2-hidroksietil)amin ili tris(2-hidroksietil)amin, bazični alifatski esteri ili karboksilne kiseline, primjerice 4-aminobenzojeva kiselina 2-dietilaminoetil ester, niži alkilenamini, primjerice 1-etilpiperidin, cikloalkilamini, primjerice dicikloheksilamin, benzilamini, primjerice N,N'-dibenziletildiamin; također heterocikličke baze, primjerice piridinskog tipa, kao što su piridin, koilidin ili kinolin. Ako postoji nekoliko kiselih ili bazičnih skupina, mogu nastati mono- ili poli-soli. Spojevi sukladno ovom izumu koji imaju kiselu i bazičnu skupinu mogu također biti u obliku internih soli, nor. u obliku zwitterions i drugog dijela molekule u obliku normalne soli.

U slučaju gore navedenih pojedinih spojeva, farmaceutski prihvatljive soli su obuhvaćene u svakom slučaju sve dok pojedini spoj može stvarati sol.

Navedeni spojevi, uključujući pojedinačne navedene spojeve, u slobodnom obliku i u obliku soli, mogu također biti u obliku hidrata, ili njihovi kristali mogu primjerice uključivati otapalo koje je koprišteno za kristaliziranje. Ovaj izum odnosi se na sve njihove oblike.

Mnogi od gore navedenih spojeva, uključujući pojedine navedene spojeve, sadrže bar jedan asimetričan atom ugljika. Oni dakle mogu biti u obliku R- ili S-enantiomera i njihove anantiomerne smjese, primjerice u obliku racemata. Ovaj izum odnosi se na uporabu svih tih oblika te na uporabu svih drugih oblika, te smjese bar 2 izomera, primjerice smjese diastereoizomera ili enantiomere koji mogu postojati kada je u molekuli jedan ili više drugih asimetričnih centara. Također su primjerice uključeni svi geometrijski izomeri, primjerice cis- i trans-izomeri, koji mogu postojati kada u spoju postoji jedna ili više dvostrukih veza.

Doze koje su potrebne za ovaj izum ovise isključivo o tipu aromataznog inhibitora koji se koristi. Neki inhibitori su aktivniji od drugih pa se za njih koriste manje količine. Razina doziranja ovisi i o bolesniku.

Tipično, količina aromataznog inhibitora može se odabrati među količinama koje snižavaju razinu estrogena do razine u ženskoj postmenopauzi. Primjerice, količina aromataznog inhibitora može se odabrati među količinama koje snižavaju razinu estrogena do oko 100 pmol/litra ili manje, mjereno standardnim tehnikama imunološke analize.

Aromatazni inhibitor primjenjuje se kao jednostruka doza u količinama koje su poželjno odabrane među količinama u rasponu od oko 5 mg do oko 500 mg i dnevnim dozama folikul stimulirajućeg hormona koje su u rasponu od oko 25 do oko 600 jedinica ili ekvivalentna doza u drugom obliku primjene.

Može se reći da je količina aromataznog inhibitora odabrana među količinama koje snižavaju razinu estrogena do razine žene u postmenopauzi. Primjerice, količina aromataznog inhibitora može se odabrati među količinama aromataznog inhibitora koje snižavaju razinu estrogena do oko 100 pmol/L ili manje, mjereno standardnim tehnikama imunološke analize. Tipični aromatazni inhibitor može se primijeniti kao jednostruka doza koja je odabrana među količinama comprising 10 mg, 20 mg, 25 mg ili 30 mg.

Primjeri poželjnih doziranja za jednostruke doze kada je aromatazni inhibitor letrozol je od oko 5 mg do oko 100 mg. Kada je AI anastrozol, može se primijeniti kao jednostruka doza od oko 5 mg do oko 50 mg. Kada je AI vorozol, jednostruka doza može biti od oko 10 mg do oko 200 mg. Eksemestan je poželjno primjenjuje kao dnevna doza od oko 50 do oko 500 mg. Poželjno je za primjenu jednostruka doza koja se primjenjuje na bilo koji dan 1 to 5 menstrualnog ciklusa. Odvojene doze AI i FSH mogu se primijeniti istovremeno, sekvencijalno, odvojeno ili uzastopno, sa ili bez vremenskog razmaka.

Kao "slab responder" smatra se bolesnica koja ne može ovulirati ili koja ne može razviti odgovarajući broj preovulacijskih folikula jajnika nakon bar jednog ciklusa FSH ili FSH plus LH s prosječnom dnevnom dozom do tipične maksimalne doze, primjerice 600 I.U. FSH za tehnologiju asistiranu reprodukciju, kao što je niže opisano.

Tehnologije asistiranu reprodukciju (ART)

Tehnologije asistiranu reprodukciju (ART) obuhvaćaju primjerice sljedeće tehnike:

In vitro oplodnja (IVF), pri čemu se oociti aspiriraju iz preovulacijskih folikula, kombiniraju sa spermom in vitro te se pokretni embriji sakupljaju i stavljaju u maternicu.

Postupak jajovodnog prijenosa gamete (GIFT), pri čemu se oociti i sperma kombiniraju u kateteru, stavljaju u jajovod, tako da se sjedinjavanje dešava u jajovodu.

Postupak jajovodnog prijenosa zigote (ZIFT), pri čemu se sakupljeni oociti kombiniraju sa spermom, te se oplođeni embriji prenose u jajovod.

Intracitoplazmatska injekcija sperme (ICSI), pri čemu se svaki oocit izravno injicira s jednom spermom pomoću mikroskopske igle, te se pokretni embriji odabiru za smještaj u maternicu ili jajovod.

Unutarmaterično osjemenjivanje (IUI). Unutarmaterično osjemenjivanje (IUI) je postupak oplodnje u kojem se pokretna sperma ispire, koncentrira te injicira u maternicu žene.

Osjemenjivanje terapijskim davateljem (TDI) uključuje vremenski usklađenog osjemenjivanja spermom davatelja, a ne suprug.

Kontrolirano hiperstimuliranje jajnika (COH) za vremenski kontroliran odnos, za IUI ili za druge ART postupke kao što su IVF obuhvaća koncepciju da se oslobodi i regulira izazivanje superovuliranja, ali se također odnosi na proizvodnju formonskog odgovora s ciljem da se postigne proizvodnja višestrukih jajašaca u jajniku žene te ostvare uvjeti za implantiranje embrija u endometrij.

Žensko biće kojem je potreban tretman je poželjno ljudsko biće, ali i ženske drugih vrsta mogu imati pozitivan učinak tretiranjem sukladno ovom izumu, pa prema tome izum obuhvaća i takve primjene kada su one moguće.

Farmaceutske formulacije

Farmaceutske smjese koje se mogu prirediti sukladno ovom izumu su smjese za enteralnu, kao što je peroralna ili rektalna primjena, također za transdermalnu ili sublingvalnu primjenu, te za parenteralnu, primjerice intravensku, supkutanu i intramuskularnu primjenu. Pogodni jedinični dozirajući oblici, posebice za peroralnu i/ili sublingvalnu

primjenu, primjerice dražeje, tablete i kapsule, sadrže poželjno od približno 0,01 mg do približno 20 mg, osobito približno 0,1 mg do približno 10 mg, jednog od gore navedenih spojeva ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, zajedno s farmaceutski prihvatljivim nosačima. Poželjan oblik primjene je oralni. Udio aktivne tvari u takvoj farmaceutskoj smjesi je općenito od približno 0,001% do približno 60%, poželjno od približno 0,1% do približno 20%.

Pogodni ekscipijenti za farmaceutske smjese za oralnu primjenu su osobito punila, kao što su šećeri, primjerice laktoza, saharoza, manitol ili sorbitol, celulozni pripravci i/ili kalcijevi fosfati, primjerice trikalcijev fosfat ili kalcijev hidrogenfosfat, te veziva, kao što je škrob, primjerice kukuruzni, pšenični, rižin ili krumpirov, želatina, tragacanth, metilceluloza i/ili hidroksipropilceluloza, razgrađivači, kao što su prije navedeni škrob, također karboksimetil celuloza, križno vezan polivinilpirolidon, agar, alginska kiselina ili njena sol, kao što je natrijev alginat, i/ili celuloza, primjerice u obliku kristala, posebice u obliku mikrokristala, i/ili regulatori protoka i maziva, primjerice silicijeva kiselina, talk, stearinska kiselina ili njene soli, kao što su magnezijev ili kalcijev stearat, celuloza i/ili polietilen glikol.

Jezgre dražeja mogu se načiniti s proizvoljnim, poželjno enteričkim prevlakama, koje između ostalog mogu sadržavati koncentrirane šećerne otopine koje mogu sadržavati gumiarabiku, talk, polivinilpirolidon, polietile glikol i/ili titanov dioksid, ili otopine za prevlačenje u odgovarajućim otapalima ili smjesama otapala, ili, za priređivanje enteričkih prevlaka, otopine odgovarajućih celuloznih pripravaka, kao što su acetilceluloza ftalat ili hidroksimetilcelulozni ftalat.

Ostale farmaceutske smjes ekoje se oralno primjenjuju su suhe punjene kapsule koje se sastoje od želatine, te meke zatvorene kapsule koje se sastoje od želatine i plaatifikatora, kao što je glicerol ili sorbitol. Suho punjene kapsule mogu sadržavati aktivan sastojak u obliku granula, primjerice uz punila, kao što su laktoza, veziva, kao što je škrob i/ili glidante, kao što je talk ili magnezijev stearat, te, ako je poželjno, stabilizatore. U mekim kapsulama, aktivan sastojak je poželjno otopljen ili suspendiran u odgovarajućim uljastim ekscipijentima, kao što su masne kiseline, parafinsko ulje ili tekući polietilen glikoli, čemu se mogu dodati stabilizatori i/ili antibakterijska sredstva. također se mogu koristiti kapsule koje se mogu lako probiti, da bi se postigao način za sublingvalnu ingestiju aktivnog sastojka što se treba desiti što je brže moguće.

Pogodne farmaceutske smjes eza vaginalnu ili transvaginalnu primjenu su, primjerice, supozitorije koje se sastoje od kombinacije aktivnog sastojka sa supozitorskom bazom. Pogodne supozitorske baze su primjerice prirodni ili sintetski trigliceridi, parafinski ugljikovodici, polietilen glikoli ili viši alkanoli. Također se mogu koristiti želatinske rektalne kapsule, koje sadrže kombinaciju aktivnog sastojka s osnovnim materijalom. Pogodan osnovni materijal su primjerice tekući trigliceridi, polietilen glikoli i parafinski ugljikovodici.

Pogodne formulacije za transdermalnu primjenu obuhvaćaju aktivan sastojak zajedno s nosačem. Dobri nosači obuhvaćaju apsorbirajuća farmakološki prihvatljiva otapala koja služe olakšavanju prolaska kroz kožu domaćina. Transdermalni sustavi su obično u obliku zavoja što uključuje podlogu, obično spremnik koji sadrži aktivan sastojak, ako je potrebno s nosačima, proizvoljno uređajem za odvajanje otpušta aktivan sastojak na kožu s kontroliranom brzinom tijekom razmjerno dugog vremenskog perioda, te sklop kojim se sustav pričvršćuje na kožu.

Pogodne za parenteralnu primjenu su osobito vodene otopine aktivnog sastojka u obliku koji je topljiv u vodi, primjerice u obliku soli koja je topljiva u vodi, te također suspenzije aktivnog sastojka, kao što su odgovarajuće uljaste suspenzije za injiciranje, a pogodne su također odgovarajuća lipofilna otapala ili nosači, kao što su masne kiseline, primjerice sezamovo ulje, ili esteri sintetskih masnih kiselina, primjerice etil oleat ili trigliceridi, ili vodene suspenzije za injiciranje koje sadrže tvari za povećanje viskoznosti, primjerice natrijevu karboksimetilcelulozu, sorbitol i/ili dekstran, te proizvoljno stabilizatore.

Boje i pigmenti mogu se dodati farmaceutskih smjesama, posebice tabletama ili prevlakama dražeja, primjerice za identifikacijske potrebe ili za označavanje različitih doza aktivnog sastojka.

Farmaceutske smjese ovog izuma mogu se prirediti na način koji je sdam po sebi poznat, primjerice standardnim miješanjem, granuliranjem, otapanjem i liofiliziranjem. Primjerice, farmaceutske smjese za oralnu primjenu mogu se dobiti kombiniranjem aktivnog sastojka s čvrstim nosačima, proizvoljno granuliranjem dobivene smjese, te obradom smjese ili granula, ako se to želi ili je neophodno nakon dodatka odgovarajućih ekscipijenata, da se dobiju jezgre tableta ili dražeja.

Izum koji je definiran patentnim zahtjevima opisan je iscrpno sljedećim primjerom, koji je namijenjen isključivo za ilustraciju izuma, te ni na koji način kao njegovo ograničenje.

Primjer

Sedam neplodnih bolesnica (3 s PCOS i 4 s neobjašnjivom neplodnošću) podvrgnute su stimuliranju jajnika i ciklusu praćenja za unutarmaterično osjemenjivanje, primanjem letrozola kao jednostruke doze 20 mg na dan 3 menstruacijskog

ciklusa tijekom 9 ciklusa tretiranja. HCG 10,000 IU je dan da se pokrene ovuliranje. razvoj folikula praćen je s transvaginalnim ultrazvukom i analizom hormona estrogena i LH. Uspoređeni su različiti parametri ciklusa tretiranja jednostrukom dozom s poviješću kontrolne skupine što obuhvaća 105 ciklusa tretiranja pri čemu je letrozol primijenjen s dozom od 2,5 mg/day, od dana 3 do 7 menstruacijskog ciklusa.

Do ovuliranja je došlo u 8 od 9 ciklusa s jednostrukom dozom i trudnoća je postignuta u jedne bolesnice. U povijesnoj kontrolnoj skupini (33 PCOS bolesnika koji su podvrgnuti 42 ciklusa tretiranja i 51 bolesnik s neobjašnjivom neplodnošću koji su podvrgnuti 63 ciklusa), frekvencija ovuliranja bila je 83,7% u PCOS skupini i frekvencija zatrudnjenja bila je 13,3 % (14% u PCOS skupini i 12,7% u skupini s neobjašnjivom neplodnošću). Postoji značajna razlika u različitim svojstvima ciklusa tretiranja jednostrukom dozom od 5-dnevnog ciklusa tretiranja letrozolom.

Pokazalo se da je aromatazni inhibitor letrozol učinkovit u stimuliranju ovarijakog folikularnog razvoja. Vjeruje se da je to zbog smanjenja sinteze estrogena pri čemu nema izravnog anti-estrogenog učinka, što dovodi do negativne povratne sprege otpuštanja estrogena pri hipofizi i/ili hipotalamusu što dovodi do povećanja izlučivanja gonadotropina. Primjena letrozola kao jednostruke doze na dan tri menstruacijskog ciklusa ima tu prednost što se omogućuje brzi klirens letrozola iz tijela zbog njegova kratkog poluživota (oko dva dana). To vodi do zanemarivih razina letrozola u tijelu tijekom perioda ovuliranja i rane embriogeneze. Uz povećanu sigurnost pri primjeni jednostruke doze, to je mnogo pogodnije.

Tablica 1		
	Ciklusi jednostuke doze	5-dnevni ciklus letrozola
Dan hCG primjene	12,9 (2,9)	13,2(2,5)
Endometrijska debljina na hCG dan (cm)	0,9(0,11)	0,9 (0,2)
Folikuli >1,5cm	2,29(1,3)	1,9(0,2)
Estradiol na hCG dan (pmol/L)	831 (359)	919(782)
Estradiol/zreli folikul (pmol/L)	390 (74)	462 (257)
LH (IU/L)	19,1 (12,7)	18,2 (16,2)

Premda je ovaj izum opisan s konkretnom referencom na određene njegove realizacije, valja znati da promjene ili modifikacije može načiniti onaj tko ima standardno znanje tehnike unutar dosega i duha sljedećih patentnih zahtjeva.

U patentnim zahtjevima, riječ “koji obuhvaća” znači “uključujući sljedeće elemente (u tijelu), ali ne isključujući druge”; a fraza “koji se sastoji od” znači “isključujući više nego tragove drugih, osim navedenih sastojaka”; te fraza “koji se sastoji suštinski od” znači “isključujući nespecificirane sastojke koji materijalno djeluju na bazična svojstva smjese”.

Reference

- ¹ Garcia J, Jones GS and Wentz AC. The use of clomiphene citrate. Fertil Steril 1977; 28:707-17
- ² Goldfarb A.F., Morales A., Rakoff A.E. and Protos P. Critical review of 160 clomiphene-related pregnancies. Obstet Gynecol 1968; 31:342-345.
- ³ Randall JM, Templeton A. Cervical mucus score and in vitro sperm mucus interaction in spontaneous and clomiphene citrate cycles. Fertil Steril 1991; 56:465-8; and Gelety TJ and Buyalos RP. The effect of clomiphene citrate and menopausal gonadotropins on cervical mucus in ovulatory cycles. Fertil Steril 1993; 60:471-476.
- ⁴ Gonen Y, Casper RF. Sonographic Determination of an Adverse Effect of Clomiphene Citrate on Endometrial Growth. Hum Reprod 1990; 5:670-4.
- ⁵ Mikkelsen TJ, Kroboth PD, Cameron WJ, Dittert LW, Chungi V, Manberg PJ. Single-dose pharmacokinetics of clomiphene citrate in normal volunteers. Fertil Steril 1986; 46:392-6.
- ⁶ Fluker MR, Urman B, Mackinnon M et al. Exogenous gonadotropin therapy in World Health Organization Groups I and II ovulatory disorders. Obstet Gynecol 1994; 83:189-96.
- ⁷ Fisch P, Casper RF, Brown SE, Wrixon W, Collins JA, Reid RL, Simpson C. Unexplained infertility: evaluation of treatment with clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin. Fertil Steril 1989; 51(5): 828-33.
- ⁸ Sereepapong W, Triratanachai S, Sampatanukul P, Pruksananonda K, Boonkasemsanti K and Reinprayoon D. Effects of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling women. Fertil Steril 2000; (73): 287-91.
- ⁹ Taymor M L. The regulation of follicle growth: some clinical implications in reproductive endocrinology. Fertil Steril 1996; 65(2): 235-47
- ¹⁰ Wysowski DE. Use of fertility drugs in the United States, 1979 through 1991. Fertil Steril 1993;60:1096-98
- ¹¹ Adashi: Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action-a hypothesis revisited. Fertil Steril 1984; 42(3):331-44

- ¹² Dickey RP, Vorys N, Stevens VC, Besch PK, Hamwi GJ, Ullery JC. Observations on the mechanism of action of clomiphene (MRL-41). *Fertil Steril* 1965; 16:485-94
- ¹³ Kettel LM, Roseff SJ, Berga SL, Mortola JF, Yen SS. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1993;59(3):532-8.
- ¹⁴ Archer DF, Hofmann G, Brzyski R, Ross B, Scott RT, Philput CB, Oehninger S, Ware JC. Effects of clomiphene citrate on episodic luteinizing hormone secretion throughout the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(3):581-9.
- ¹⁵ Adashi: Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action-a hypothesis revisited. *Fertil Steril* 1984; 42(3):331-44
- ¹⁶ Adashi: Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action-a hypothesis revisited. *Fertil Steril* 1984; 42(3):331-44
- ¹⁷ Yagel S, Ben-Chetrit A, Anteby E, Zacut D, Hochner-Celnikier D and Ron M. The effect of ethinyl estradiol on endometrial thickness and uterine volume during ovulation induction by clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1992, 57:33-36.
- ¹⁸ Ben-Ami M, Geslevich Y, Matilsky M, Battino S, Weiner E et al. Exogenous estrogen therapy concurrent with clomiphene citrate—lack of effect on serum sex hormone levels and endometrial thickness. *Gynecol Obstet Invest.* 1994;37(3):180-2.
- ¹⁹ Bateman BG, Nunley WC Jr and Kolp LA. Exogenous estrogen therapy for treatment of clomiphene citrate -induced cervical mucus abnormalities: is it effective? *Fertil Steril* 1990, 54:577-9
- ²⁰ Wu CH, Winkel CA. The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy. *Fertil Steril* 1989;52:564-568
- ²¹ Salch A, Biljan MM, Tan SSSL and Tulandi T. Effects of Tamoxifen (Tx) on Endometrial Thickness and Pregnancy Rates in Women Undergoing Superovulation with Clomiphene Citrate (CC) and Intrauterine Insemination (IUI). *Fertil Steril* 2000; 74(S1):S90
- ²² Sioufi A, Gauducheau N, Pineau V, et al: Absolute bioavailability of letrozole in healthy post-menopausal women. *Biopharm Drug Dispos* 1997; 18:779-89; and Sioufi A, Sandrenan N, Godbillon J, Trunet P, Czendlik C, Howald H, Pfister C, Ezzet F. Comparative bioavailability of letrozole under fed and fasting conditions in 12 healthy subjects after a 2.5 mg single oral administration. *Biopharm Drug Dispos* 1997; 18(6): 489- 97.
- ²³ Cole PA, Robinson CH. Mechanism and inhibition of cytochrome P-450 aromatase, *J. Med. Chem.* 33 (1990) 2933-2944; and Akhtar M, Njar VCO, Wright JN. Mechanistic studies on aromatase and related C-C bond cleaving P-450 enzymes, *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; (44): 375-387.
- ²⁴ Santen RJ, Manni A, Harvey H, Redmond C. Endocrine treatment of breast cancer in women. *Endocrine Rev* 1990;11:1-45.
- ²⁵ Nebert DW, Nelson DR, Coon MJ, Estabrook RW, Feyereisen R, et al. The P-450 superfamily: update on new sequences, gene mapping and recommended nomenclature, *DNA Mol. Biol.* 10 (1991) 1-14.
- ²⁶ R.C. Coombes, P. Goss, M. Dowsett, J.C. Gazet, A.M.H. Brodie, 4- Hidroksiandrostedione treatment of postmenopausal patients with advanced breast cancer. *The Lancet* 2,1984.1237-1239.
- ²⁷ Santen RJ, Lipton A, Kendall J. Successful medical adrenalectomy with aminoglutethimide: role of altered drug metabolism. *J Am Med Assoc* 1974;230:1661.
- ²⁸ Hams AL, Dowsett M, Smith IE et al. Aminoglutethimide in car-premenopausal patients with breast cancer: endocrine studies and tumour response. *Cancer Chemother Pharmacol* 1980;5:23.
- ²⁹ Marty M, Gershanovich M, Campos B, Romien G, Luric H, Bonaventura T, et al. Als, a new potent, selective aromatase inhibitor superior to aminoglutethimide (AG) in postmenopausal women with advanced breast cancer previously treated with antiestrogens. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:156; and Dowsett M. Biological background to aromatase inhibition. *The Breast* 1996; 5:196-201.
- ³⁰ Sinha S, Kaseta J, Santner LM et al: Effects of CGS20267 on ovarian aromatase and gonadotropin levels in the rat. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 48:45-51.
- ³¹ Shetty G, Krishnamurthy H, Krishnamurthy HN et al: Effect of estrogen deprivation on the reproductive physiology of male and female primates. *J Steroid Biochem Biol* 1997; 61:157-66.
- ³² Geisler J, King N, Dowsett Met al. Influence of anastrozol (Arimidex), a selective, non- steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma estrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer* 1996; 74:1286-91.
- ³³ Sioufi A, Gauducheau N, Pineau V, et al: Absolute bioavailability of letrozole in healthy post-menopausal women. *Biopharm Drug Dispos* 1997; 18:779-89.
- ³⁴ Trunet PF, Mueller P, Bhatnagar PS, Dickes I, Monnet G and White G. Open dose- finding study of a new potent and selective nonsteroidal aromatase inhibitor, CGS 20 267, in healthy male subjects. *J Cline Endocrinol Metab* 1993; 77: 319-323.
- ³⁵ Femara professional information brochure. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, New Jersey 2000.
- ³⁶ Mitwally MFM and Casper RF. The Use of an Aromatase Inhibitor for Induction of Ovulation in Cases of Clomiphene Citrate Failure. [Abstract number O-178] In: Program and abstracts of The 16th Annual Meeting of the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE), June 2000, Bologna, Italy.
- ⁶⁰ (2)Mitwally MFM and Casper RF. Aromatase Inhibition: A novel Method of Ovulation Induction in Women With Polycystic Ovarian Syndrome *Reprod Technol* 2000; 10(5) In Press.

³⁷ Mitwally MFM and Casper RF. The Aromatase Inhibitor, Letrozole: a Promising Alternative for Clomiphene Citrate for Induction of Ovulation. [Abstract number O-091] In: Program and abstracts of The 56th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM), October 2000, San Diego, CA, USA. Winner of the Prize paper award of the Society of Reproductive Endocrinology and Infertility; and Mitwally MFM and Casper RF: Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to Clomiphene citrate. Fertil Steril 2001; 75(2): 305-9.

³⁸ Mitwally MFM and Casper RF. The Aromatase Inhibitor, Letrozole, Decreases FSH Dose Required for Ovarian Superovulation. The 46th Annual Meeting of the Canadian Fertility and Andrology Society. Newfoundland, Canada. September 2000; and Mitwally MFM and Casper RF. Aromatase inhibition decreases FSH dose needed during controlled ovarian hyperstimulation: A controlled prospective trial. Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, March 2001, Toronto, Canada. Winner of the President Presenter's Award

³⁹ Mitwally MFM and Casper RF. Aromatase Inhibition Improves Ovarian Response to FSH: A Potential Option for Low Responders During Ovarian Stimulation. The 48th meeting of the Pacific Coast Fertility Society Meeting, Rancho Las Palmas Resort and Spa, CA, USA. April 2001.

⁴⁰ Weil S; Vendola K; Zhou J; Bondy CA. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. J Clin Endocrinol Metab 1999;84(8):2951-6.

⁴¹ Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. J Clin Invest 1998;101(12):2622-9.

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Uporaba aromataznog inhibitora za priređivanje medikamenta za izazivanje ovulacije u žena koje boluju od anovulacijske neplodnosti, **naznačena time** što se medikament primjenjuje kao jednostruka doza bar jednog aromataznog inhibitora.
2. Uporaba prema zahtjevu 1, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor odabran među aromataznim inhibitorima koji imaju poluživot od oko 8 sati do oko 4 dana.
3. Uporaba prema zahtjevu 1, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor odabran među aromataznim inhibitorima koji imaju poluživot od oko 2 dana.
4. Uporaba prema bilo kojem prethodnom zahtjevu, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor odabran među nesteroidnim i reverzibilnim aromataznim inhibitorima.
5. Uporaba prema bilo kojem prethodnom zahtjevu, **naznačena time** što se aromatazni inhibitor primjenjuje oralno.
6. Uporaba prema bilo kojem prethodnom zahtjevu, **naznačena time** što je količina aromataznog inhibitora odabrana među količinama koje snižavaju razinu estrogena do razina u postmenopauzi u žena.
7. Uporaba prema bilo kojem prethodnom zahtjevu, **naznačena time** što je količina aromataznog inhibitora odabrana među količinama koje snižavaju razinu estrogena do oko 100 pmol/L ili manje, mjereno standardnom tehnikom imunološke analize.
8. Uporaba prema bilo kojem prethodnom zahtjevu, **naznačena time** što se aromatazni inhibitor primjenjuje kao jednostruka doza koja je odabrana među količinama u rasponu od oko 5 mg do oko 500 mg.
9. Uporaba prema bilo kojem prethodnom zahtjevu, **naznačena time** što se aromatazni inhibitor primjenjuje kao jednostruka doza koja je odabrana među količinama koje obuhvaćaju 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg ili 30 mg.
10. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 1 do 8, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor letrozol i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 5 mg do oko 100 mg.
11. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 1 do 8, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor anastrozol i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 5 mg do oko 50 mg.
12. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 1 do 8, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor anastrozol i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 5 mg do oko 100mg.
13. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 1 do 8, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor vorozol i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 10 mg do oko 200 mg.
14. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 1 do 8, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor vorozol i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 5 mg do oko 100 mg.
15. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 1 do 8, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor eksemestan i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 50 mg do oko 500 mg.
16. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 1 do 8, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor eksemestan i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 25 mg do oko 500 mg
17. Uporaba prema bilo kojem prethodnom zahtjevu, **naznačena time** što se medikament primjenjuje na jedan od dana 1 do 5 menstruacijskog ciklusa.
18. Uporaba prema bilo kojem prethodnom zahtjevu, **naznačena time** što se medikament primjenjuje na dan 3 menstruacijskog ciklusa.
19. Uporaba aromataznog inhibitora za priređivanje medikamenta za pojačanje ovulacije u ovulacijske žene koja boluje od neobjašnjive neplodnosti ili drugih tipova ovulacijske neplodnosti, **naznačena time** što se medikament

primjenjuje navedenoj ženi kao jednostruka doza bar jednog aromataznog inhibitora (AI) rano u jednom ili više menstrualnih ciklusa.

20. Uporaba prema zahtjevu 19, **naznačena time** što se medikament primjenjuje na neki od dana 1 do 5 menstrualnog ciklusa.
- 5 21. Uporaba prema zahtjevu 19, **naznačena time** što se medikament primjenjuje na dan 3 menstrualnog ciklusa.
22. Uporaba prema zahtjevu 19, 20 ili 21, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor odabran među aromataznim inhibitorima koji imaju poluživot od oko 8 dana do oko 4 dana.
23. Uporaba prema zahtjevu 19, 20 ili 21, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor odabran među aromataznim inhibitorima koji imaju poluživot od oko 2 dana.
- 10 24. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 19 do 23, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor selected među nesteroidnim i reverzibilnim aromataznim inhibitorima.
25. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 19 do 24, **naznačena time** što se aromatazni inhibitor primjenjuje oralno.
26. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 19 do 25, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor odabran među količinama koje snižavaju razinu estrogena od razina žena u post-menopauzi.
- 15 27. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 19 do 25, **naznačena time** što je količina aromataznog inhibitora odabrana među količinama koje snižavaju razinu estrogena do oko 100 pmol/litra ili manje, mjereno standardnom tehnikom imunološke analize.
28. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 19 do 27, **naznačena time** što se aromatazni inhibitor primjenjuje kao jednostruka doza koja je odabrana među količinama u rasponu od oko 5 mg do oko 500 mg.
- 20 29. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 19 do 28, **naznačena time** što se aromatazni inhibitor primjenjuje kao jednostruka doza koja je odabrana među količinama koje obuhvaćaju 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg ili 30 mg.
30. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 19 do 28, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor letrozol i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 5 mg do oko 100 mg.
- 25 31. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 19 do 28, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor anastrozol i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 5 mg do oko 50 mg.
32. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 19 do 28, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor anastrozol i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 5 mg do oko 100 mg.
33. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 19 do 28, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor vorozol i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 10 mg do oko 200 mg.
- 30 34. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 19 do 28, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor vorozol i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 5 mg do oko 100 mg.
35. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 19 do 28, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor eksemestan i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 25 mg do oko 500 mg.
36. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 19 do 28, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor eksemestan i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 50 mg do oko 500 mg.
- 35 37. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 19 do 36, **naznačena time** što se medikament primjenjuje na dane 1 do 5 menstrualnog ciklusa.
38. Uporaba prema bilo kojem zahtjevu 19 do 36, **naznačena time** što se medikament primjenjuje na dan 3 menstrualnog ciklusa.
- 40 39. Uporaba aromataznog inhibitora za priređivanje medikamenta za uporabu s folikul stimulirajućim hormonom (FSH) u tretmanu anovulacijske žene za neplodnost, **naznačena time** što se medikament primjenjuje kao jednostruka doza.
40. Uporaba prema zahtjevu 39, **naznačena time** što se odvojene doze AI i FSH primjenjuju istovremeno, odvojeno ili sekvencijalno.
- 45 41. Uporaba prema zahtjevu 39 ili 40, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor odabran među aromataznim inhibitorima koji imaju poluživot od oko 8 sati do oko 4 dana.
42. Uporaba prema zahtjevu 39, 40 ili 41, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor odabran među aromataznim inhibitorima koji imaju poluživot od oko 2 dana.
43. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 39 do 42, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor odabran među nesteroidnim i reverzibilnim aromataznim inhibitorima.
- 50 44. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 39 do 43, **naznačena time** što se aromatazni inhibitor primjenjuje oralno.
45. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 38 do 44, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor odabran među količinama koje snižavaju razinu estrogena od razina žena u post-menopauzi.
- 55 46. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 38 do 45, **naznačena time** što je količina aromataznog inhibitora odabrana među količinama koje snižavaju razinu estrogena do oko 100 pmol/litra ili manje, mjereno standardnom tehnikom imunološke analize.
47. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 38 do 46, **naznačena time** što se aromatazni inhibitor primjenjuje u dozi koja je odabrana među količinama koje su u rasponu od oko 5 mg do oko 500 mg i gdje su dnevne doze folikul stimulirajućeg hormona u rasponu od oko 25 do oko 600 jedinica ili ekvivalentnoj dozi u drugom obliku primjene.
- 60 48. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 38 do 47, **naznačena time** što se aromatazni inhibitor kao jednostruka doza koja je odabrana među količinama koje obuhvaćaju 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg ili 30 mg.

49. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 38 do 46, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor letrozol i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 5 mg do oko 100 mg pri čemu su dnevne doze folikul stimulirajućeg hormona u rasponu od oko 25 do oko 600 jedinica ili ekvivalentna doza u drugom obliku primjene.
50. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 38 do 46, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor anastrozol i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 5 mg do oko 100 mg pri čemu su dnevne doze folikul stimulirajućeg hormona u rasponu od oko 25 do oko 600 jedinica ili ekvivalentna doza u drugom obliku primjene.
51. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 38 do 46, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor vorozol i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 10 mg do oko 200 mg pri čemu su dnevne doze folikul stimulirajućeg hormona u rasponu od oko 25 do oko 600 jedinica ili ekvivalentna doza u drugom obliku primjene.
52. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 38 do 46, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor eksemestan i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 50 mg do oko 500 mg pri čemu su dnevne doze folikul stimulirajućeg hormona u rasponu od oko 25 do oko 600 jedinica ili ekvivalentna doza u drugom obliku primjene.
53. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 38 do 46, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor vorozol i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 5 mg do oko 100 mg pri čemu su dnevne doze folikul stimulirajućeg hormona u rasponu od oko 25 do oko 600 jedinica ili ekvivalentna doza u drugom obliku primjene.
54. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 38 do 46, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor eksemestan i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 5 mg do oko 100 mg pri čemu su dnevne doze folikul stimulirajućeg hormona u rasponu od oko 25 do oko 600 jedinica ili ekvivalentna doza u drugom obliku primjene.
55. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 38 do 54, **naznačena time** što se medikament primjenjuje bilo koji dan u dane 1 do 5 menstruacijskog ciklusa.
56. Uporaba prema zahtjevu 55, **naznačena time** što se medikament primjenjuje na dan 3 menstruacijskog ciklusa.
57. Uporaba jednostruke doze aromataznog inhibitora (AI) za priređivanje medikamenta za uporabu s folikul stimulirajućim hormonom (FSH) u tretmana neplodnosti žena, **naznačena time** što se smatra da je žena slab responder na FSH, pri čemu se medikament primjenjuje kao jednostruka doza.
58. Uporaba prema zahtjevu 57, **naznačena time** što se odvojene doze AI i FSH primjenjuju istovremeno, odvojeno ili sekvencijalno.
59. Uporaba prema zahtjevu 57 ili 58, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor odabran među aromataznim inhibitorima koji imaju poluživot od oko 8 sati do oko 4 dana.
60. Uporaba prema zahtjevu 57 ili 58, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor odabran među aromataznim inhibitorima koji imaju poluživot od oko 2 dana.
61. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 57 do 60, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor odabran među nesteroidnim i reverzibilnim aromataznim inhibitorima.
62. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 57 do 61, **naznačena time** što se aromatazni inhibitor primjenjuje oralno.
63. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 57 do 62, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor odabran među količinama koje snižavaju razinu estrogena od razina žena u post-menopauzi.
64. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 57 do 62, **naznačena time** što je količina aromataznog inhibitora odabrana među količinama koje snižavaju razinu estrogena do oko 100 pmol/litra ili manje, mjereno standardnom tehnikom imunološke analize.
65. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 57 do 63, **naznačena time** što se aromatazni inhibitor primjenjuje kao doza koja je odabrana među količinama u rasponu od oko 5 mg do oko 500 mg pri čemu su dnevne doze folikul stimulirajućeg hormona u rasponu od oko 25 do oko 600 jedinica ili ekvivalentna doza u drugom obliku primjene.
66. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 57 do 65, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor kao jednostruka doza koja je odabrana među količinama koje obuhvaćaju 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg ili 30 mg.
67. Use as claimed in any one of Claims 57 to 65, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor letrozol i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 5 mg do oko 100 mg pri čemu su dnevne doze folikul stimulirajućeg hormona u rasponu od oko 25 do oko 600 jedinica ili ekvivalentna doza u drugom obliku primjene.
68. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 57 do 65, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor anastrozol i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 5 mg do oko 50 mg pri čemu su dnevne doze folikul stimulirajućeg hormona u rasponu od oko 25 do oko 600 jedinica ili ekvivalentna doza u drugom obliku primjene.
69. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 57 do 65, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor vorozol i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 10 mg do oko 200 mg pri čemu su dnevne doze folikul stimulirajućeg hormona u rasponu od oko 25 do oko 600 jedinica ili ekvivalentna doza u drugom obliku primjene.
70. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 57 do 65, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor eksemestan i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 50 mg do oko 500 mg pri čemu su dnevne doze folikul stimulirajućeg hormona u rasponu od oko 25 do oko 600 jedinica ili ekvivalentna doza u drugom obliku primjene.
71. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 57 do 65, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor anastrozol i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 5 mg do oko 100 mg pri čemu su dnevne doze folikul stimulirajućeg hormona u rasponu od oko 25 do oko 600 jedinica ili ekvivalentna doza u drugom obliku primjene.
72. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 57 do 65, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor vorozol i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 5 mg do oko 100 mg pri čemu su dnevne doze folikul stimulirajućeg hormona u rasponu od oko 25 do oko 600 jedinica ili ekvivalentna doza u drugom obliku primjene.

73. Uporaba prema bilo kojem patentnom zahtjevu 57 do 65, **naznačena time** što je aromatazni inhibitor eksemestan i primjenjuje se kao jednostruka doza od oko 50 mg do oko 500 mg pri čemu su dnevne doze folikul stimulirajućeg hormona u rasponu od oko 25 do oko 600 jedinica ili ekvivalentna doza u drugom obliku primjene.
74. Uporaba prema bilo kojem prethodnom zahtjevu, **naznačena time** što se aromatazni inhibitor primjenjuje na bilo koji dan 1 do 5 menstruacijskog ciklusa.
75. Uporaba prema bilo kojem prethodnom zahtjevu, **naznačena time** što se aromatazni inhibitor primjenjuje na dan 3 menstruacijskog ciklusa.
76. Pribor za tretiranje neplodnosti u žena, **naznačen time** što sadrži jednostruku dozu aromataznog inhibitora zajedno s farmaceutski prihvatljivim nosačem u kombinaciji s više dnevnih doza folikul stimulirajućeg hormona zajedno s farmaceutski prihvatljivim nosačem.
77. Farmaceutsko pakovanje, **naznačeno time** što sadrži jednostruku dozu aromataznog inhibitora, te uputstvo za uporabu u izazivanju ovulacije.
78. Farmaceutsko pakovanje, **naznačeno time** što sadrži jednostruku dozu aromataznog inhibitora, više doza FSH, te uputstvo za uporabu u izazivanju ovulacije u ženskog bolesnika.
79. Farmaceutsko pakovanje prema zahtjevu im 78, **naznačeno time** što je ženski bolesnik slab responder na FSH.

SAŽETAK

- Opisana je uporaba aromataznog inhibitora (AI) u priređivanju medikamenta koji se koristi za izazivanje ovulacije u žena koje boluju od anovulacijske neplodnosti, što obuhvaća primjenu navednoj ženi jednostruke doze bar jednog aromataznog inhibitora. Uporaba aromataznog inhibitora (AI) u priređivanju medikamenta obuhvaća jednostruku dozu bar jednog aromataznog inhibitora (AI) za primjenu ženi s ovulacijom koja boluje od neobjašnjive neplodnosti ili drugih tipova ovulacijske neplodnosti rano u jednom ili više menstruacijskih ciklusa. Takav se medikament može također primijeniti anovulacijskoj ženi u kombinaciji s više dnevnih doza folikul-stimulirajućeg hormona (FSH) čime se mogu smanjiti dozirajuće razine FSH. Također je opisana uporaba AI u priređivanju medikamenta za primjenu ženi koja je loš responder na FSH, što uključuje kombinaciju jednostruke doze AI s više dnevnih doza FSH. Također su opisani srodni farmaceutski pripravci i pakiranja.