

A2

Aromatáz inhibitor alkalmazása meddőség kezelésére alkalmas
gyógyszerkészítmény előállítására

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Kivonat

5 A találmány tárgya aromatáz inhibitor alkalmazása peteérés hiánya miatti meddőségben szenvedő női betegnél a peteérés kiváltására alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, ahol legalább egy aromatáz inhibitor egyszeri dózisát adagoljuk.

10 A találmány tárgya továbbá aromatáz inhibitor alkalmazása megmagyarázhatatlan meddőségben vagy más típusú peteérési meddőségben szenvedő peteérési női betegnél a peteérés fokozására alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, ahol a gyógyszerkészítményt egy vagy több menstruációs ciklus korai szakaszában legalább egy aromatáz inhibitor egyszeri dózisaként adagoljuk.

15 A találmány tárgya továbbá aromatáz inhibitor alkalmazása olyan gyógyszerkészítmény előállítására, amely tüszőstimuláló hormonnal együtt peteérés hiánya miatti meddőség kezelésére alkalmas, ahol a gyógyszerkészítményt egyszeri dózisban adagoljuk.

20 A találmány kiterjed az ilyen gyógyszerkészítményt tartalmazó készletre és a csomagolt gyógyszerkészítményre.

PK

A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

Aromatáz inhibitor alkalmazása meddőség kezelésére
célzott gyógyszerkészítmény előállítására

10 A találmány tárgya egyszeri dózis aromatáz inhibitor alkalmazása pete-
érés hiánya miatti meddőségben vagy megmagyarázhatatlan meddőségben
szenvető női betegeknel a peteérés kiváltására és fokozására. A találmány
kiterjed az aromatáz inhibitor és tüszőstimuláló hormon együttes alkalmazására
15 a szabályozott peteérés hiperstimulálás eredményének javítására. A találmány
kiterjed továbbá az olyan gyógyszerkészítményekre, amelyek aromatáz inhibi-
tort tartalmaznak, és ezek adagolására női betegeknek.

A WHO szerinti II. típusú peteérés hiánya miatti meddőségben, így
polycisztás petefészek szindrómában (az angol „polycystic ovary syndrome”
alapján rövidítve PCOS) szenvető női betegeknel a peteérés kiváltását célzó
20 kezelés első választása egy antiösztrogén. A leggyakrabban alkalmazott ható-
anyag a klomifén-citrát. A kezelt női betegek 20-25 %-a azonban nem mutat
peteérést a klomifén-citrát hatására. Emellett klinikai adatok ellentmondást mu-
tatnak a peteérés és a fogamzás aránya között a klomifén-citrát kezelés során
(1). Ugyanígy klinikai adatok igazolják, hogy a fogantatási ciklusokban gyako-
25 ribb a vetelés aránya (2). Ezeket a megfigyeléseket a klomifén-citrát hatásának
antiösztrogén mechanizmusával magyarázzák, melynek hatására hosszantar-
tóan kimerülnek az ösztrogén receptorok. Ez azt jelenti, hogy a klomifén-citrát
negatív hatást gyakorol a méhnyaknyálkahártya minőségére és mennyiségére
(3), a méhbelhártya fejlődésére (4) és más, eddig ismeretlen megtermékenyíté-
30 si faktorokra, mivel a klomifén-citrát hosszú felezési ideje miatt felhalmozódik a
szervezetben (5).

A klomifén-citrát adagolása során jelentkező rendellenességek esetén gonadotropin preparátumokat, így humán menopauzális gonadotropint (hMG) vagy tiszta tüszőstimuláló hormont (az angol „follicle stimulating hormone” alapján rövidítve FSH) alkalmaznak másodrendű kezelésnél a peteérés kiváltá-
sára. A policisztás petefészek szindróma esetén a hMG vagy tiszta FSH keze-
léssel nehezen szabályozható és karakterisztikusan alig fokozható a többszörös
tüszőérés, mivel a petefészek nagy érzékenységet mutat a gonadotropinos sti-
mulálás vonatkozásában. Ennek eredményeként gyakran fordul elő többszörös
terhesség és fokozódik a petefészek hiperstimulálás szindróma (az angol
„ovarian hyperstimulation syndrome” alapján rövidítve OHSS) veszélye (6). A
terápia szempontjából ezért olyan egyszerű orális kezelésre van szükség,
amely a hiperstimulálás veszélye nélkül és minimális felügylettel megvalósít-
ható.

Emellett megállapították, hogy a klomifén-citráttal kezelt nőknél a terhes-
ség aránya a peteérés aránya alapján vártnál kisebb, a klomifén-citrátos terapi-
át mégis széles körben alkalmazzák megmagyarázhatatlan meddőségben
szenvető nőknél, gyakran ultrahangos ellenőrzés nélkül, a nagyszámú tüsző-
képződés kiváltására (7). A klomifén-citrát az ilyen nőknél hatástalan a méhbel-
hártya fejlődésére gyakorolt antiösztrogén hatás miatt. Az egyik legutóbbi vizs-
gálatban morfometriás analízist alkalmaznak a méhbelhártya vizsgálatára, ami
egy kvantitatív és objektív módszer a klomifén-citrát által a méhbelhártyára
gyakorolt hatás vizsgálatára. A vizsgálat értelmében a klomifén-citrát káros ha-
tást gyakorol a méhbelhártyára, melynek hatására csökken a szemcsés sűrű-
ség és fokozódik az üreges sejtek száma (8). Kivételes esetekben normál pete-
éréses nőknek 6-12 ciklusban adagolják a klomifén-citrátot, mire felfigyelnek
arra, hogy a klomifén-citrát által a méhbelhártyára gyakorolt antiösztrogén hatás
gyakorlatilag fogamzásgátló hatást eredményez. Szükség van ezért a klomifén-
citrát vonatkozásában egy olyan egyszerű, olcsó és biztonságos alternatíva
kidolgozására, amely alkalmazható az olyan normál peteéréses nőknél, akiknél
a ciklus gyakori megfigyelése nehezen valósítható meg.

A peteérés kiváltása a meddőség kezelésének egyik alapvető része. A
peteérés kiváltását célzó terápiás megoldások legtöbbje azonban csak empiri-
kus (9). 40 év felett a leggyakrabban klomifén-citrátot alkalmaznak a peteérés
kiváltására vagy fokozására, ami az Egyesült Államokban elhasznált meddőség

elleni gyógyszerek mintegy 2/3-át teszi ki (10). A költséges klinikai kutatások miatt azonban a klomifén-citrát hatásának mechanizmusát és helyét csak részben tárták fel (11).

Feltételezhető, hogy a klomifén-citrát két izomerje vagy antiösztrogén hatást (zu-klomifén) vagy enyhe ösztrogén agonista hatást (en-klomifén) fejt ki az ösztrogénköti helyeken a hipofízisben és a hipotalamuszban, és így a hipotalamusz/hipofízis tengelyt felszabadítja a fő keringő ösztrogén, az ösztradiol (E_2) inhibitor hatása alól (12). A PCOS szindrómában szenvedő nőknél a klomifén-citrát által kiváltott peteéréssel együtt fokozódik a luteinizáló hormon (LH) és a tüszőstimuláló hormon (FSH) kiválása az ösztrogén kiválásának fokozódásával együtt. A klomifén-citrát hatására megnövekedett LH pulzus amplitudó a GnRH hatására bekövetkező csökkent hipofízis érzékenységgel együtt arra utal, hogy a klomifén-citrát elsősorban a hipotalamuszra hat, kiváltva nagymennyiségű GnRH felszabadulását a hipofízis kapu rendszerbe (13). Ugyanilyen megfigyelésekről számoltak be normál peteéréssel rendelkező nőknél is (14). A klomifén-citrát hatását különböző mechanizmusokkal magyarázzák a hipofízis és/vagy peteérés szintjén is. Nem ismert egyértelműen például a klomifén-citrát hatása a peteérésre (15). A klomifén-citrát általános mechanizmusa azonban feltehetően a hipotalamuszra, hipofízisre és petefészetre gyakorolt hatások összege (16).

A klomifén-citrátos kezelés eredményességének javítására különböző megoldásokat javasoltak a klomifén-citrát antiösztrogén hatásának kiküszöbölésére. Az egyik megoldás szerint a klomifén-citrát kezelés során egyidejűleg ösztrogént is adagolnak a klomifén-citrát antiösztrogén hatását kiküszöbölő nagy ösztrogénszint fenntartása érdekében. Egyes vizsgálatok szerint ez a megoldás sikeres (17), míg más vizsgálatok szerint eredménytelen (18) vagy akár káros is lehet (19). Más megoldások szerint a klomifén-citrát káros hatása csökkenthető, ha az adagolást a menstruációs ciklus 5. napjától történő indítás helyett a ciklus korai szakaszában végzik, melynek során feltételezik, hogy az antiösztrogén hatás mértéke csökken. Egy másik megoldás szerint kombinációs partnerként egy másik szelektív ösztrogén receptor modulátort, így tamoxifént alkalmaznak, amely a klomifén-citráttal együtt fokozott ösztrogén agonista hatást fejt ki a méhbelhártyára. Az ismert megoldások egyike sem biztosít azonban teljes sikert a klomifén-citrát által kifejtett perifériás antiösztrogén hatás ki-

küszöbölésében. A klomifén-citrát kezelés közben a peteérés és a terhességi arány között jelentkező ellentmondás mellett a peteérés hiányát mutató nők 20-25 %-a rezisztens a klomifén-citrátra, és az adagolás nem eredményez peteérést napi 150 mg dózisban sem. A klomifén-citrát adagolása során jelentkező
5 rendellenességek esetén másodrendű kezelésként gonadotropint alkalmaznak a peteérés kiváltására. Ezzel azonban növekszik a többszörös terhesség veszélye és a súlyos peteérés hiperstimulálás szindróma kialakulása elsősorban a PCOS szindrómát mutató nőknél. A peteérés kiváltását célzó elsőrendű terápiában ezért a klomifén-citrát helyett olyan egyszerű orális alternatívára van
10 szükség, amely nagy biztonsággal és kevés megfigyelés mellett alkalmazható.

Nagy szelektivitású aromatáz inhibitorok egyik csoportját posztmenopauzális nőknél alkalmazzák a mellrák kezelésére az ösztrogén termelés elnyomása érdekében. Ezek az aromatáz inhibitorok viszonylag rövid felezési idővel (mintegy 48 óra) rendelkeznek a klomifén-citráthoz viszonyítva, és ezért
15 a szervezetből gyorsan kiürülnek (22). Emellett nem következik be az ösztrogén receptor alulszabályozása, és így az ösztrogén által megcélzott szövetekben nem alakulnak ki olyan káros hatások mint klomifén-citrát alkalmazása esetén.

Az aromatáz enzim egy citokróm P-450 hemoproteint tartalmazó enzim komplex, amely az ösztrogén termelés sebesség meghatározó lépését, vagyis
20 az androszténdion és a tesztoszteron ösztronná és ösztradiollá történő átalakítását katalizálja három hidroxilezési lépésben. Az aromatáz aktivitás sokféle szövetben kimutatható, példaként említhető a petefészek, zsírszövet, izomszövet, máj, mellszövet és rosszindulatú mell tumor. A keringő ösztrogének fő forrása pre-menopauzális nőknél a petefészek és poszt-menopauzális nőknél a zsír-
25 szövet (24). Az aromatáz enzim más szteroidogén P-450 enzimekkel közös jellemzőkkel rendelkezik, de a hem-kötőszakasz vonatkozásában az aminosavak azonossága más szteroidogén P-450 enzim hasonló szakaszához viszonyítva csak $17,9 \pm 23,5$ %. Ez a megfigyelés arra utal, hogy a P-450 aromatáz enzim egy külön géncsoportba tartozik, amit a CYP19 jellel azonosítanak (25). Az
30 aromatáz enzim katalizálja az androgének ösztronná (E_1) történő átalakítását, ami a 17β -HSD 1. típusú enzim hatására potenciális ösztrogén ösztradiollá (E_2) alakul a granulóza sejtben.

Az aromatáz enzim jó célpont a szelektív gátlás szempontjából, mivel az ösztrogén termelés a bioszintetikus szekvencia utolsó lépése. Az aromatáz in-

hibitorok két típusa ismert, a szteroid inhibitor (I. típusú inhibitor) és a nem-szteroid inhibitor (II. típusú inhibitor). Az I. típusú szteroid aromatáz inhibitorok valamennyien androszténdion-származékok, amelyek hamis szubsztrátumként működnek, és a kezelés előrehaladásával irreverzibilisen kötődnek az androgénkötő helyhez. Ezért az ilyen inhibitorokat „öngyilkos” inhibitoroknak is nevezik. A 4-hidroxiandroszténdion, ami az első klinikailag alkalmazott szelektív szteroid aromatáz inhibitor, hatékonynak bizonyult a tamoxifénre rezisztens mellrákos betegeknél, és a világ számos országában forgalmazzák (26). A II. típusú nem-szteroid aromatáz inhibitorok a citokróm P-450 enzim hem-

5 10 15 20

szakaszához kötődnek. Az ilyen inhibitorok közül az klinikailag elsőként alkalmazott vegyület az aminoglutetimid, amely a szteroid bioszintézisben résztvevő sok más enzim gátlásával károsítja a mellékvesét (27). Az aminoglutetimid egy hatékony hormonális szer poszt-menopauzális mellrák esetében, alkalmazását nehezíti azonban, hogy egyidejűleg kortikoszteroid pótlást kell alkalmazni, és mellékhatások jelentkeznek, melyekre példaként említhető a letargia, bőrkiütés, émelygés és láz. Ezek hatására a betegek 8-15 %-ánál meg kell állítani a kezelést. A specifikusság hiánya és a kedvezőtlen toxicitás profil miatt az aminoglutetimid helyett más, erősebben specifikus aromatáz inhibitorokat kerestek. Ezenkívül a fent említett aromatáz inhibitorok nem voltak képesek az aromatáz

aktivitás teljes gátlására pre-menopauzális betegeknél (28).

Egyes aromatáz inhibitorok, így az anasztrozol, vagyis ZN 1033 (Arimidex), letrozol, vagyis CGS 20267 (Femara) és vorozol (Rivizor) szelektív aromatáz inhibitorok, és Észak-Amerikában és a világ más részein klinikailag alkalmazzák poszt-menopauzális mellrák kezelésére. Ezek a (gombaellenes)

25 30

triazol-származékok reverzibilis kompetitív aromatáz inhibitorok, melyek igen hatékonyak és szelektívek (29). A fenti származékok belső potenciája lényegesen nagyobb, mint az aminoglutetimidé, és napi 1-5 mg dózisban az ösztrogénszintet 97-99 % mértékben gátolják. Az ilyen mértékű aromatáz gátlás esetén az ösztradiol koncentráció a legérzékenyebb immunoassay vizsgálatok határértéke alatt marad. Az aromatáz inhibitoroknak az aromatáz enzimre vonatkozó nagy affinitása a feltételezések szerint a triazol-gyűrű N-4 nitrogénatomján múlik, amely koordinálja az aromatáz enzim komplex hem-részában található vasatomot. Az aromatáz inhibitorok orális adagolás után teljesen felszívódnak, ahol az átlagos terminális $t_{1/2}$ érték mintegy 50 óra (a tartomány 30-60 óra). Ezek a

vegyületek a szisztémiás keringésből főként a májon keresztül ürülnek ki. A kereskedelmi forgalomban hozzáférhető másik aromatáz inhibitor az exemesztán (Aromasin).

Állatkísérletekben a letrozol fokozza az FSH és LH szintet, és mintegy 30 %
5 %-kal megnöveli a petefészek tömegét érett nőtény patkányoknál (30). Majmoknál az ösztadiol hiány kialakítása érdekében végzett aromatáz inhibitor kezelés in vivo többszörös normál Graafian tüszők kialakulásához, és a gonadotropin kezelés in vitro normál granulóza és hüvelysejt válaszhoz vezet. In vivo adatok szerint az aromatáz enzim folyamatosan gátolható aminoglutetimid
10 middel (90 %), vorozollal (93 %), anasztrozollal (97 %) és letrozollal (98,5 %), ami növekvő hatékonyságot és specifikusságot jelez (32). A letrozol in vitro IC_{50} = 11,5 nmól/l értéket és in vivo ED_{50} = 1-3 µg/kg értéket mutat orális adagolás esetén. Az orálisan adagolt letrozol eloszlására egészséges posztmenopauzáls nőknél jellemző, hogy az állandó plazma koncentráció 4-8 óra
15 alatt érhető el, és a felezési idő mintegy 45 óra. A letrozol abszolút szisztémiás biológiai hozzáférhetősége orális adagolás esetén 100 % ugyanazon dózis intravénás adagolásához viszonyítva (33). A hatóanyag akár 30 mg dózisban is jól elviselhető (34). A letális dózis egereknél és patkányoknál mintegy 2000 mg/kg. Humán betegeknél letrozol túlادagolást még nem figyeltek meg (35).

A peteérés kiváltásában a letrozol hatékonyan gátolja az aromatáz enzimet PCOS szindrómát mutató nőknél (36). Tíz PCOS szindrómát mutató betegnél, akiknél klomifén-citrát hatására nem következett be peteérés (n = 4) vagy peteéréskor a méhbelhártya vastagsága nem érte el az 5 mm értéket (n = 6), tíz letrozol adagolási ciklus után hét ciklusban következett be peteérés
20 (70 %), ahol két betegnél klinikai terhesség és egy betegnél kémiai terhesség volt elérhető. Az érett tüszők átlagos száma 2,6, a tartomány 1-4 tüsző a hét peteéréses ciklusban. Az ösztadiol átlagos szintje a hCG adagolás napján 1076 pmól/l, és az átlagos ösztadiol/tüsző érték 378 pmól/l. Az ilyen ösztadiol szint lehetővé teszi, hogy a méhbelhártya fejlődése elérje a megfelelő 0,7-0,9 cm
25 vastagságot a hCG adagolás napján, ami a klomifén-citrátra jellemző antiösztrogén hatás hiányára utal.

Egy másik vizsgálatban hasonló eredményeket értek el letrozollal, amikor is tizenkét PCOS szindrómát mutató nőnél váltottak ki peteérést, és tíz peteéréses nőnél hatékonyan fokozták a peteérést. Mindkét csoportnál előzete-

sen klomifén-citrátot alkalmaztak mérsékelt eredménnyel. Letrozol esetében
peteérés következett be tizenkét ciklus közül kilenc ciklusban (75 %) és három
betegnél terhesség volt elérhető (25 %) a PCOS csoportban. A peteérési
csoportban a letrozol hatására az érett tüszők száma 2,3, és a méhbelhártya
5 átlagos vastagsága 0,8 cm. Terhesség egy betegnél volt elérhető (10 %) (37).

Vizsgáltuk a letrozol alkalmazását tüszőstimuláló hormonnal kombinálva
szabályozott és fokozott peteérés kiváltása érdekében megmagyarázhatatlan
meddőségben szenvedő peteérési nőknél és PCOS miatt peteérés hiányát
mutató nőknél. A letrozol alkalmazása miatt szignifikánsan kisebb tüszőstimu-
10 láló hormon dózusra van szükség a peteérés megfelelő fokozásához. A terhes-
ség aránya és a méhbelhártya vastagsága letrozol és tüszőstimuláló hormon
kombinációja esetén hasonló a tüszőstimuláló hormonnal önmagában elérhető
értékekhez. Kimutattuk továbbá, hogy a letrozol alkalmazása javítja a peteéré-
ses választ a tüszőstimuláló hormonos stimulálásra a peteérés stimulálásra
15 egyébként enyhe választ adó betegeknél (39).

Az US 5.583.128 számú irat (1996. december 10., Bhatnagar) aromatáz
inhibitorok fogamzásgátlásra történő alkalmazását ismerteti szaporodóképes
korban lévő nőtény főemlősöknél a menstruációs ciklus lényeges befolyásolá-
sa nélkül. Az aromatáz inhibitorok fogamzásgátló hatása reverzibilis, vagyis
20 alkalmazásuk befejezése után terhesség jelentkezhet a következő ciklusban.

Az US 5.491.136 számú irat (1996. február 13., Peet és munkatársai)
aromatáz inhibitorok alkalmazását ismerteti mellrák kezelésére.

Az idézett iratokra teljes terjedelmükben hivatkozunk, ezért az ismertetés
részét képezik.

25 A találmány szerinti megoldás a klomifén-citrát hatását utánozza az
ösztrogén receptorok károsítása nélkül, melynek során aromatáz inhibitort ada-
golunk a menstruációs ciklus korai szakaszában. Feltételezhető, hogy ennek
eredményeként a hipotalamusz/hipofízis tengely felszabadul az ösztrogén ne-
gatív visszacsatolástól, miáltal növekszik a gonadotropin kiválasztás, ami a tü-
szők stimulálását eredményezi. Emellett a petefészek szintjén egy perifériás
30 hatásmechanizmus is feltételezhető az androgén ösztrogénné történő átalaku-
lásának megelőzése és a petefészekben belüli androgén koncentráció növelése
mellett. Kimutatható, hogy a főemlősök petefészkében az androgén fokozza a

granulózasejtek FSH receptorait (40, 41), és így növeli a petefészek érzékenységet a tüszőstimuláló hormonra.

A találmány szerinti megoldás javulást eredményez a női meddőség aromatáz inhibitor többszörös napi dózisának adagolásával történő ismert kezeléséhez képest. Az egyszeri dózis hatására az aromatáz inhibitor nagy kezdeti dózis után jobban vagy legalább ugyanúgy kiürül a szervezetből, mint a többszörös dózissal álló kezelésnél a tüszők kialakulására és stimulálására szolgáló kritikus idő alatt. Ez a periódus általában a menstruációs ciklus kezdetén lévő mintegy 7 napot jelenti. Az egyszeri dózis könnyebben alkalmazható, és a beteg számára kényelmesebb. A szervezetben visszamaradó aromatáz inhibitor mennyisége egyszeri dózis esetén közel azonos a többszörös dózis esetén előforduló mennyiséggel.

A találmány tárgya tehát eljárás peteérés kiváltására peteérés hiánya miatti meddőségben szenvedő női betegeknek, ahol a betegnek egyszeri dózisban legalább egy aromatáz inhibitor adagolunk.

A találmány tárgya továbbá eljárás peteérés fokozására megmagyarázhatatlan meddőségben vagy más típusú peteérési meddőségben szenvedő peteérési női betegeknek, ahol a betegnek egyszeri dózisban legalább egy aromatáz inhibitor adagolunk egy vagy több menstruációs ciklus korai szakaszában.

A találmány tárgya továbbá eljárás meddőség kezelése alá vetett női betegeknek a tüszőstimuláló hormon dózisának lényeges csökkentésére, ahol egyszeri dózis legalább egy aromatáz inhibitor és többszörös napi dózis tüszőstimuláló hormon kombinációját adagoljuk.

A találmány tárgya továbbá eljárás a tüszőstimuláló hormonra adott válasz fokozására a tüszőstimulálásra enyhe választ adó női betegeknek, ahol egyszeri dózis legalább egy aromatáz inhibitor és többszörös napi dózis tüszőstimuláló hormon kombinációját adagoljuk.

A találmány tárgya továbbá női meddőség kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény, amely a peteérés kiváltására vagy fokozására egyszeri dózis aromatáz inhibitor tartalmaz gyógyszerészeti hordozóanyag mellett.

A találmány tárgya továbbá női meddőség kezelésére alkalmas két-komponensű gyógyszerkészítmény, amely egyszeri dózis aromatáz inhibitor és



gyógyszerészeti hordozóanyagot tartalmaz többszörös napi dózis tüszőstimuláló hormonnal és gyógyszerészeti hordozóanyaggal kombinálva.

A találmány tárgya továbbá egyszeri dózis aromatáz inhibitor alkalmazása női meddőség kezelésére, ahol minden egyes dózis a peteérés kiváltása vagy fokozása szempontjából hatékony mennyiségű aromatáz inhibitorot tartalmaz.

A találmány tárgya továbbá egyszeri dózis aromatáz inhibitor alkalmazása többszörös napi dózis tüszőstimuláló hormonnal kombinálva női meddőség kezelésére, ahol a tüszőstimuláló hormon mennyisége lényegesen kisebb a tüszőstimuláló hormon önmagában történő alkalmazásához viszonyítva.

A találmány tárgya továbbá egyszeri dózis aromatáz inhibitor alkalmazása többszörös napi dózis tüszőstimuláló hormonnal kombinálva a tüszőtermelés fokozására a tüszőstimulálásra enyhe választ adó női betegnél.

A találmány tárgya továbbá egyszeri dózis aromatáz inhibitor alkalmazása női meddőség kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

A találmány tárgya továbbá egyszeri dózis aromatáz inhibitor alkalmazása többszörös napi dózis tüszőstimuláló hormonnal kombinálva női meddőség kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

A találmány értelmében szükséges napi dózis az alkalmazott aromatáz inhibitor típusától és a betegtől függ. Egyes inhibitorok hatékonyabbak, mint a többi inhibitor, ezért a hatékonyabb inhibitorok kisebb mennyiségben alkalmazhatók.

Aromatáz inhibitoroként előnyösen alkalmazhatók a mintegy 8 óra és 4 nap közötti felezési idővel, elsősorban a mintegy 2 nap felezési idővel rendelkező aromatáz inhibitorok. Különösen előnyösek a nem-szteroid és reverzibilis aromatáz inhibitorok. A találmány értelmében alkalmazható aromatáz inhibitorok típusait az alábbiakban részletesen ismertetjük.

Az aromatáz inhibitorok kereskedelmileg forgalmazott formái közül különösen előnyösen alkalmazhatók az orális formák. Ez a forma egyértelműen előnyösebb, mint a többi forma, mivel könnyen és a beteg számára kényelmesen alkalmazható. Előnyösek a kereskedelmileg forgalmazott aromatáz inhibitorok, így anasztrozol, letrozol, vorozol és exemesztán. Az exemesztán egy szteroid aromatáz inhibitor.

alkilcsoport, szubsztituált rövidszénláncú alkilcsoport, ahol a szubsztituens hidroxilcsoport, rövidszénláncú alkoxicssoport, rövidszénláncú alkanoiloxicssoport, rövidszénláncú alkanoilcsoport, aminocsoport, rövidszénláncú alkilaminocsoport, rövidszénláncú dialkilaminocsoport, halogénatom, szulfocsoport, karboxilcsoport, rövidszénláncú alkoxikarbonilcsoport, karbamoilcsoport vagy cianocsoport; nitrocsoport, halogénatom, hidroxicssoport, rövidszénláncú alkoxicssoport, rövidszénláncú alkanoiloxicssoport, fenilszulfoniloxicssoport, rövidszénláncú alkilszulfoniloxicssoport, merkaptocsoport, rövidszénláncú alkiltiocsoport, rövidszénláncú alkilszulfonilcsoport, rövidszénláncú alkilszulfonilcsoport, rövidszénláncú alkanoiltiocsoport, aminocsoport, rövidszénláncú alkilaminocsoport, rövidszénláncú dialkilaminocsoport, rövidszénláncú alkilénaminocsoport, N-morfolinocsoport, N-tiomorfolinocsoport, N-piperazinocsoport, amely adott esetben a 4-helyzetben rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva van, rövidszénláncú trialkilammoniocsoport, szulfocsoport, rövidszénláncú alkoxiszulfonilcsoport, szulfamoilcsoport, rövidszénláncú alkilszulfamoilcsoport, rövidszénláncú dialkilszulfamoilcsoport, formilcsoport; iminometilcsoport, amely adott esetben a nitrogénatomon szubsztituálva van, ahol a szubsztituens hidroxilcsoport, rövidszénláncú alkoxicssoport, rövidszénláncú alkanoiloxicssoport, rövidszénláncú alkilcsoport, fenilcsoport vagy aminocsoport; 2-7 szénatomos alkanoilcsoport, benzoilcsoport, karboxilcsoport, rövidszénláncú alkoxikarbonilcsoport, karbamoilcsoport, rövidszénláncú alkilkarbamoilcsoport, rövidszénláncú dialkilkarbamoilcsoport, cianocsoport, 5-tetrazolilcsoport, adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált, 4,5-dihidro-2-oxazolilcsoport vagy hidroxikarbamoilcsoport, R_2 jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, alkilrészében rövidszénláncú fenilalkilcsoport, alkilrészében rövidszénláncú karboxialkilcsoport, alkilrészeiben rövidszénláncú alkoxikarbonilalkilcsoport, halogénatom, hidroxilcsoport, rövidszénláncú alkoxicssoport, rövidszénláncú alkanoiloxicssoport, merkaptocsoport, rövidszénláncú alkiltiocsoport, alkilrészében rövidszénláncú fenilalkiltiocsoport, feniltiocsoport, rövidszénláncú alkanoiltiocsoport, karboxilcsoport, rövidszénláncú alkoxikarbonilcsoport vagy rövidszénláncú alkanoilcsoport, és ezek 7,8-dihidro-származékai. Az (I*) általános képletben n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, R_1 és R_2 jelentése az (I) általános képlet értelmezésénél megadott. A fenti értelmezésben a fenilszulfoniloxicssoportban, feniliminometilcsoportban, benzoilcsoportban, fenilalkilcsoportban, fenilalkiltio-

csoport és feniltiocsoportban előforduló fenilgyűrű adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal, rövidszénláncú alkoxicsoporthal vagy halogénatommal szubsztituálva lehet. Az (I*) általános képletben előforduló két $C_6H_4-R_1$ és R_2 szubsztituens, amelyek a telített gyűrű telített szénatomjaihoz kapcsolódnak, kapcsolódhatnak ugyanahhoz a szénatomhoz vagy eltérő szénatomokhoz. Al-

5 alkalmazhatók továbbá a fenti vegyületek farmakológailag alkalmazható sói.

Az egyedi vegyületekre példaként említhetők a következők:

- (1) 5-(p-cianofenil)-imidazol[1,5-a]piridin,
- (2) 5-(p-etoxikarbonilfenil)-imidazo[1,5-a]piridin,
- 10 (3) 5-(p-karboxifenil)-imidazo[1,5-a]piridin,
- (4) 5-(p-terc-butilaminokarbonilfenil)-imidazo[1,5-a]piridin
- (5) 5-(p-etoxikarbonilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (6) 5-(p-karboxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (7) 5-(p-karbamoilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- 15 (8) 5-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (9) 5-(p-hidroximetilfenil)-imidazo[1,5-a]piridin,
- (10) 5-(p-cianofenil)-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (11) 5-(p-brómfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (12) 5-(p-hidroximetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- 20 (13) 5-(p-formilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (14) 5-(p-cianofenil)-5-metiltio-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (15) 5-(p-cianofenil)-5-etoxikarbonil-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,
- 25 (18) 5-(p-karbamoilfenil)-imidazo[1,5-a]piridin,
- (19) 5H-5-(4-terc-butilaminokarbonilfenil)-6,7-dihidropirrol[1,2-c]imidazol,
- (20) 5H-5-(4-cianofenil)-6,7-dihidropirrol[1,2-c]imidazol,
- (21) 5H-5-(4-cianofenil)-6,7,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-a]azepin,
- (22) 5-(4-cianofenil)-6-etoxikarbonilmetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- 30 (23) 5-(4-cianofenil)-6-karboximetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (24) 5-benzil-5-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin,
- (25) 7-(p-cianofenil)-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-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin (=Fadrozol).

(b) Az EP 236.940 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek. Ezen belül előnyösen azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R és R₀ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport vagy szomszédos szénatomokhoz kapcsolódó R és R₀ jelentése a kapcsolódó benzolgyűrűvel együtt naftalingyűrű vagy tetrahidronaftalingyűrű, R₁ jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, arilcsoport, alkilrészében rövidszénláncú arilalkilcsoport vagy rövidszénláncú alkenilcsoport, R₂ jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, arilcsoport, alkilrészében rövidszénláncú arilalkilcsoport, rövidszénláncú alkil-, aril- vagy arilalkiltiocsoport vagy rövidszénláncú alkenilcsoport, vagy R₁ és R₂ jelentése együtt rövidszénláncú alkilidénlánc vagy 4-6 szénatomos alkilénlánc, W jelentése 1-imidazolilcsoport, 1-(1,2,4 vagy 1,3,4)-triazolilcsoport, 3-piridilcsoport vagy az említett heterociklusos csoportok rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált származékai; ahol az értelmezésben említett arilcsoport jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alkoxicssoport, hidroxilcsoport, rövidszénláncú alkanoiloxicssoport, nitrocssoport, aminocsoport, halogénatom, trifluorometilcsoport, cianocsoport, karboxilcsoport, rövidszénláncú alkoxikarbonilcsoport, karbamoilcsoport, rövidszénláncú N-alkilkarbamoilcsoport, rövidszénláncú N,N-dialkilkarbamoilcsoport, rövidszénláncú alkanoilcsoport, benzoilcsoport, rövidszénláncú alkilszulfonilcsoport, szulfamoilcsoport, rövidszénláncú N-alkilszulfamoilcsoport vagy rövidszénláncú N,N-dialkilszulfamoilcsoport; valamint tienilcsoport, indolilcsoport, piridilcsoport vagy furilcsoport, vagy a négy utóbb említett heterociklusos csoport rövidszénláncú alkilcsoporttal, rövidszénláncú alkoxicssoporttal, cianocsoporttal vagy halogénatommal monoszubsztituált származéka, és ezek farmakológiaiilag alkalmazható sói.

Ebből a csoportból egyedi vegyületként említjük meg a következőket:

- (1) 4-[alfa-(4-cianofenil)-1-imidazolilmetil]-benzonitril,
- (2) 4-[alfa-(3-piridil)-1-imidazolilmetil]-benzonitril,
- (3) 4-[alfa-(4-cianobenzil)-1-imidazolilmetil]-benzonitril,
- (4) 1-(4-cianofenil)-1-(1-imidazolil)-etilén,
- (5) 4-[alfa-(4-cianofenil)-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-benzonitril,
- (6) 4-[alfa-(4-cianofenil)-3-piridilmetil]-benzonitril.

(c) Az EP 408.509 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek. Ezekre példaként említhetők azok az (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében Tetr jelentése 1- vagy 2-tetrazolilcsoport, amely adott esetben az 5-helyzetben rövidszénláncú alkilcsoporttal, rövidszénláncú fenilalkilcsoporttal vagy rövidszénláncú alkanoilcsoporttal szubsztituálva lehet, R és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens hidroxilcsoport, rövidszénláncú alkoxics csoport, halogénatom, karboxilcsoport, rövidszénláncú alkoxi-karbonilcsoport, amino-, rövidszénláncú alkilamino- vagy rövidszénláncú dialkil-aminokarbonilcsoport vagy cianocsoport; rövidszénláncú alkenilcsoport, aril-csoport, heteroarilcsoport, rövidszénláncú arilalkilcsoport, 3-6 szénatomos ciklo-alkilcsoport, alkilrészében rövidszénláncú 3-6 szénatomos cikloalkilalkilcsoport, rövidszénláncú alkiltiocsoport, ariltiocsoport vagy rövidszénláncú arilalkiltio-csoport, vagy R₁ és R₂ jelentése együtt egyenes szénláncú 4-6 szénatomos alkilénlánc, amely adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, vagy $-(CH_2)_m-1,2$ -fenilén- $(CH_2)_n$ - képletű csoport, ahol m és n értéke egy-mástól függetlenül 1 vagy 2, és ahol az 1,2-fenilén-csoport adott esetben az arilcsoport értelmezésében megadott fenilcsoportnál megjelölt módon szub-sztituálva lehet, vagy rövidszénláncú alkilidén-csoport, amely adott esetben egy vagy kettő arilcsoporttal szubsztituálva lehet, R és R₀ jelentése egymástól füg-getlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, vagy a benzolgyűrű szomszédos szénatomjain elhelyezkedő R és R₀ jelentése együtt benzocsoport, amely adott esetben az arilcsoport értelmezésében megadott fenilcsoportnál megjelölt módon szubsztituálva lehet, ahol a fenti értelmezésben megadott arilcsoport jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több szub-sztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens rövidszénláncú alkil-csoport, rövidszénláncú alkoxics csoport, hidroxilcsoport, rövidszénláncú alkanoil-oxics csoport, nitrocsoport, aminocsoport, halogénatom, trifluormetilcsoport, kar-boxilcsoport, rövidszénláncú alkoxikarbonilcsoport, amino-, rövidszénláncú alkil-amino- vagy rövidszénláncú dialkilaminokarbonilcsoport, cianocsoport, rövid-szénláncú alkanoilcsoport, benzoilcsoport, rövidszénláncú alkilszulfonilcsoport vagy amino-, rövidszénláncú alkilamino- vagy rövidszénláncú dialkilamino-szulfonilcsoport; a fenti értelmezésben megadott heteroarilcsoport jelentése aromás heterociklusos csoport a pirrolilcsoport, pirazolilcsoport, imidazolilcso-

port, triazolilcsoport, tetrazolilcsoport, furanilcsoport, tienilcsoport, izoxazolilcsoport, oxazolilcsoport, oxadiazolilcsoport, izotiazolilcsoport, tiazolilcsoport, tiadiazolilcsoport, piridilcsoport, piridazinilcsoport, pirimidilcsoport, pirazinilcsoport, triazinilcsoport, indolilcsoport, izoindolilcsoport, benzimidazolilcsoport, benzotriazolilcsoport, benzofuranilcsoport, benzotienilcsoport, benzoxazolilcsoport, benzotiazolilcsoport, benzoxadiazolilcsoport, benzotiadiazolilcsoport, kinolilcsoport és izokinolilcsoport közül, amely adott esetben az arilcsoport értelmezésében megadott fenilcsoportnál megjelölt módon szubsztituálva lehet, és ezek farmakológiaiilag alkalmazható sói.

Ebből a csoportból egyedi vegyületként nevezzük meg a következőket:

- (1) 4-(2-tetrazolil)-metil-benzonitril,
- (2) 4-[α -(4-cianofenil)-(2-tetrazolil)-metil]-benzonitril,
- (3) 1-ciano-4-(1-tetrazolil)-metil-naftalin,
- (4) 1-[α -(4-cianofenil)-(1-tetrazolil)-metil]-benzonitril.

(d) Az EP 91.810.110.6 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek. Példaként említhetők azok az (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében X jelentése halogénatom, cianocsoport, karbamoilcsoport, rövidszénláncú N-alkilkarbamoilcsoport, alkilrészében rövidszénláncú N-cikloalkilalkilkarbamoilcsoport, rövidszénláncú N,N-dialkilkarbamoilcsoport, N-arilkarbamoilcsoport, hidroxilcsoport, rövidszénláncú alkoxicssoport, rövidszénláncú arilalkoxicssoport vagy ariloxicssoport, ahol az arilcsoport jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, rövidszénláncú alkoxicssoporttal, halogénatommal és/vagy trifluormetilcsoporttal szubsztituálva lehetnek, Y jelentése $-CH_2-A$ képletű csoport, ahol A jelentése 1-imidazolilcsoport, 1-(1,2,4-triazolil)-csoport, 1-(1,3,4-triazolil)-csoport, 1-(1,2,3-triazolil)-csoport, 1-(1,2,5-triazolil)-csoport, 1-tetrazolilcsoport vagy 2-tetrazolilcsoport, vagy Y jelentése hidrogénatom, R_1 és R_1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport vagy Y jelentésében definiált $-CH_2-A$ képletű csoport, vagy R_1 és R_2 jelentése együtt $-(CH_2)_n$ képletű csoport, ahol n értéke 3, 4 vagy 5, azzal a megszorítással, hogy Y, R_1 és R_2 közül az egyik jelentése $-CH_2-A$ képletű csoport, azzal a további megszorítással, hogy az R_1 vagy R_2 jelentésében előforduló $-CH_2-A$ képletű csoportban A jelentése 1-imidazolilcsoporttól eltérő, ha X jelentése brómatom, cianocsoport vagy karbamoilcsoport, és azzal a megszorítással, hogy az Y jelentésében

előforduló $-CH_2-A$ képletű csoportban A jelentése 1-imidazolilcsoporttól eltérő, ha X jelentése halogénatom vagy rövidszénláncú alkoxicsoport, R_1 jelentése hidrogénatom és R_2 jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, és ezek farmakológiailag alkalmazható sói.

5 Ebből a csoportból egyedi vegyületként nevezzük meg a következőket:

- (1) 7-ciano-4-[1-(1,2,4-triazolil)-metil]-2,3-dimetilbenzofurán,
- (2) 7-ciano-4-(1-imidazolilmetil)-2,3-dimetilbenzofurán,
- (3) 7-karbamoil-4-(1-imidazolilmetil)-2,3-dimetilbenzofurán,
- (4) 7-N-(ciklohexilmetil)-karbamoil-4-(1-imidazolilmetil)-2,3-dimetilbenzofurán.

10 (e) A CH 1339/90-7 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek. Ezekre példaként említhetők azok az (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében a szaggatott vonal jelentése adott esetben előforduló további kötés, Az jelentése imidazolilcsoport, triazolilcsoport vagy tetrazolilcsoport, amelyek gyűrű nitrogénatomon keresztül kapcsolódnak, és amelyek a szénatomokon
15 adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal vagy rövidszénláncú arilalkilcsoporttal szubsztituálva lehetnek, Z jelentése karboxilcsoport, rövidszénláncú alkoxikarbonilcsoport, karbamoilcsoport, rövidszénláncú N-alkilkarbamoilcsoport, rövidszénláncú N,N-dialkilkarbamoilcsoport, N-arilkarbamoilcsoport, ciano-
20 csoport, halogénatom, hidroxilcsoport, rövidszénláncú alkoxicsoport, rövidszénláncú arilalkoxicsoport, ariloxicsoport, rövidszénláncú alkilcsoport, trifluor-
metilcsoport vagy rövidszénláncú arilalkilcsoport, R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alkoxi-
25 csoport, hidroxilcsoport, halogénatom vagy trifluormetilcsoport, ahol az arilcsoport jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy kettő szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek, ahol a szubsztituens rövid-
szénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alkoxicsoport, hidroxilcsoport, halogén-
atom vagy trifluormetilcsoport, azzal a megszorítással, hogy a 8-helyzetben előforduló Z vagy R_2 jelentése hidroxilcsoporttól eltérő, és ezek farmakológiailag alkalmazható sói.

30 Ebből a csoportból egyedi vegyületként nevezzük meg a következőket:

- (1) 6-ciano-1-(1-imidazolil)-3,4-dihidronaftalin,
- (2) 6-ciano-1-[1-(1,2,4-triazolil)-]-3,4-dihidronaftalin,
- (3) 6-klór-1-(1-imidazolil)-3,4-dihidronaftalin,
- (4) 6-bróm-1-(1-imidazolil)-3,4-dihidronaftalin.

(f) A CH 3014/90-0 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek. Ezekre példaként említhetők azok az (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében Z jelentése 5-tagú nitrogéntartalmú heteroaromás gyűrű az 5-izotiazolilcsoport, 5-tiazolilcsoport, 5-izoxazolilcsoport, 5-oxazolilcsoport, 5-
 5 (1,2,3-tiadiazolil)-csoport, 5-(1,2,3-oxadiazolil)-csoport, 3-(1,2,5-tiadiazolil)-csoport, 3-(1,2,5-oxadiazolil)-csoport, 4-izotiazolilcsoport, 4-izoxazolilcsoport, 4-(1,2,3-tiadiazolil)-csoport, 4-(1,2,3-oxadiazolil)-csoport, 2-(1,3,4-tiadiazolil)-csoport, 2-(1,3,4-oxadiazolil)-csoport, 5-(1,2,4-tiadiazolil)-csoport és 5-(1,2,4-oxadiazolil)-csoport közül, R és R₀ jelentése hidrogénatom vagy R és R₀ jelentése
 10 együtt benzocsoport, amely adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal, rövidszénláncú alkokicssoporttal, hidroxilcsoporttal, halogénatommal vagy trifluorometilcsoporttal szubsztituálva lehet, R₁ jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, klóratom vagy fluoratom, R₃ jelentése hidrogénatom, R₂ jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport vagy adott esetben rövidszénláncú alkil-
 15 csoporttal, rövidszénláncú alkokicssoporttal, hidroxilcsoporttal, halogénatommal, trifluorometilcsoporttal vagy cianocsoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy R₁ és R₂ jelentése együtt metilidencsoport, vagy R₂ és R₃ jelentése együtt -(CH₂)₃-képletű csoport, vagy R₁ és R₂ és R₃ jelentése együtt =CH-(CH₂)₂- képletű csoport, ahol az egyszeri kötés kapcsolódik a benzolgyűrűhöz, X jelentése
 20 cianocsoport, valamint halogénatom, ha R₂ és R₃ jelentése együtt -(CH₂)₃-képletű csoport, vagy R₁ és R₃ jelentése együtt =CH-(CH₂)₂- képletű csoport, és ezek farmakológiailag alkalmazható sói.

Ebből a csoportból egyedi vegyületként nevezzük meg a következőket:

- (1) 4-[α-(4-cianofenil)-α-hidroxi-5-izotiazolilmetil]-benzonitril,
- 25 (2) 4-[α-(4-cianofenil)-5-izotiazolilmetil]-benzonitril,
- (3) 4-[α-(4-cianofenil)-5-tiazolilmetil]-benzonitril,
- (4) 1-(4-cianofenil)-1-(5-tiazolil)-etilén,
- (5) 6-ciano-1-(5-izotiazolil)-3,4-dihidronaftalin,
- (6) 6-ciano-1-(5-tiazolil)-3,4-dihidronaftalin.

30 (g) A CH 3014/90-0 számú iratból ismert (VI) általános képletű vegyületek. Előnyösek azok a (VI) általános képletű vegyületek, melyek képletében Z jelentése 5-tagú nitrogéntartalmú heteroaromás csoport az 5-izotiazolilcsoport, 5-tiazolilcsoport, 5-izoxazolilcsoport, 5-oxazolilcsoport, 5-(1,2,3-tiadiazolil)-cso-



port, 5-(1,2,3-oxadiazolil)-csoport, 3-(1,2,5-tiadiazolil)-csoport, 3-(1,2,5-oxadiazolil)-csoport, 4-izotiazolilcsoport, 4-izoxazolilcsoport, 4-(1,2,3-tiadiazolil)-csoport, 4-(1,2,3-oxadiazolil)-csoport, 2-(1,3,4-tiadiazolil)-csoport, 2-(1,3,4-oxadiazolil)-csoport, 5-(1,2,4-tiadiazolil)-csoport és 5-(1,2,4-oxadiazolil)-csoport közül,

5 R és R₀ jelentése hidrogénatom vagy R és R₀ jelentése együtt benzocsoport, amely adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal, rövidszénláncú alkoxi-
csoporttal, hidroxilcsoporttal, halogénatommal vagy trifluormetilcsoporttal szubsztituálva lehet, R₁ jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, klóratom vagy fluor-
atom, R₃ jelentése hidrogénatom, R₂ jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú
10 alkilcsoport vagy adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal, rövidszénláncú
alkoxicssoporttal, hidroxilcsoporttal, halogénatommal, trifluormetilcsoporttal, rö-
vidszénláncú arilalkoxicssoporttal vagy ariloxicssoporttal szubsztituált fenilcsoport,
vagy R₁ és R₂ jelentése együtt metilidércsoport, W₂ jelentése halogénatom,
hidroxilcsoport, rövidszénláncú alkoxicssoport, rövidszénláncú arilalkoxicssoport
15 vagy ariloxicssoport, ahol az arilcsoport jelentése fenilcsoport, amely adott eset-
ben rövidszénláncú alkilcsoporttal, rövidszénláncú alkoxicssoporttal, hidroxil-
csoporttal, halogénatommal vagy trifluormetilcsoporttal szubsztituálva lehet, és
ezek farmakológiailag alkalmazható sói.

Ebből a csoportból egyedi vegyületként nevezzük meg a következőket:

- 20 (1) bisz(4,4'-brómfenil)-(5-izotiazolil)-metanol,
(2) bisz(4,4'-brómfenil)-(5-izotiazolil)-metán,
(3) bisz(4,4'-brómfenil)-(5-tiazolil)-metanol,
(4) bisz(4,4'-brómfenil)-(5-tiazolil)-metán.

(h) A CH 3923/90-4 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek.

25 Ezekre a vegyületekre példaként említhetők azok a vegyületek, melyek képle-
tében Z jelentése imidazolilcsoport, triazolilcsoport, tetrazolilcsoport, pirrolil-
csoport, pirazolilcsoport, indolilcsoport, izoindolilcsoport, benzimidazolilcsoport,
benzopirazolilcsoport, benzotriazolilcsoport, piridilcsoport, pirimidilcsoport, pira-
zinilcsoport, piridazinilcsoport, triazinilcsoport, kinolinilcsoport vagy izokino-
30 linilcsoport, amelyek heterociklusos gyűrűn keresztül kapcsolódnak, és amelyek
adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, rövidszénláncú
alkoxicssoporttal, halogénatommal vagy trifluormetilcsoporttal szubsztituálva le-
hetnek, R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid-
szénláncú alkilcsoport, vagy R₁ és R₂ jelentése együtt 3-4 szénatomos

alkilénlánc vagy benzocsoport, amely adott esetben az arilcsoportnál megadott módon szubsztituálva lehet, R jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, arilcsoport vagy heteroarilcsoport, X jelentése cianocsoport, karbamoilcsoport, rövidszénláncú N-alkilkarbamoilcsoport, rövidszénláncú N,N-dialkilkarbamoilcsoport, rövidszénláncú N,N-alkilénkarbamoilcsoport, amely adott esetben -O-, -S- vagy -NR"- csoporttal van megszakítva, ahol R" jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport vagy rövidszénláncú alkanoilcsoport; N-cikloalkilkarbamoilcsoport, cikloalkilrészében rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált N-cikloalkilkarbamoilcsoport, alkilrészében rövidszénláncú N-cikloalkilalkilkarbamoilcsoport, cikloalkilrészében rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált N-cikloalkilalkilkarbamoilcsoport, rövidszénláncú N-arilalkilkarbamoilcsoport, N-arilkarbamoilcsoport, N-hidroxikarbamoilcsoport, hidroxilcsoport, rövidszénláncú alkoxicssoport, rövidszénláncú arilalkoxicssoport vagy ariloxicssoport vagy X további jelentése halogénatom, ha Z jelentése imidazolilcsoport, triazolilcsoport, tetrazolilcsoport, pirrolilcsoport, pirazolilcsoport, indolilcsoport, izoindolilcsoport, benzimidazolilcsoport, benzopirazolilcsoport vagy benzotriazolilcsoport, ahol az arilcsoport jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek adott esetben 1-4 szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek, ahol a szubsztituens rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alkenilcsoport, rövidszénláncú alkinilcsoport, rövidszénláncú alkilénecssoport (amely két szomszédos szénatomon keresztül kapcsolódik), 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, rövidszénláncú fenilalkilcsoport, fenilcsoport; szubsztituált rövidszénláncú alkilcsoport, ahol a szubsztituens hidroxilcsoport, rövidszénláncú alkoxicssoport, rövidszénláncú fenilalkoxicssoport, rövidszénláncú alkanoiloxicssoport, halogénatom, aminocsoport, rövidszénláncú alkilaminocsoport, rövidszénláncú dialkilaminocsoport, merkaptocsoport, rövidszénláncú alkiltiocsoport, rövidszénláncú alkilszulfonilcsoport, karboxilcsoport, rövidszénláncú alkoxikarbonilcsoport, karbamoilcsoport, rövidszénláncú N-alkilkarbamoilcsoport, rövidszénláncú N,N-dialkilkarbamoilcsoport és/vagy cianocsoport; hidroxilcsoport; rövidszénláncú alkoxicssoport, rövidszénláncú halogénalkoxicssoport, rövidszénláncú fenilalkoxicssoport, fenoxicssoport, rövidszénláncú alkeniloxicssoport, rövidszénláncú halogénalkeniloxicssoport, rövidszénláncú alkiniloxicssoport, rövidszénláncú alkiléndioxicssoport (amely két szomszédos szénatomon keresztül kapcsolódik), rövidszénláncú alkanoiloxicssoport, rövidszén-

láncú fenilalkanoiloxicsoport, fenilkarboniloxicsoport, merkaptocsoport, rövid-
szénláncú alkiltiocsoport, rövidszénláncú fenilalkiltiocsoport, feniltiocsoport, rö-
vidszénláncú alkilszulfonilcsoport, rövidszénláncú fenilalkilszulfonilcsoport,
fenilszulfonilcsoport, rövidszénláncú alkilszulfonilcsoport, rövidszénláncú fenil-
5 alkilszulfonilcsoport, fenilszulfonilcsoport, halogénatom, nitrocsoport, amino-
csoport, rövidszénláncú alkilaminocsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilamino-
csoport, rövidszénláncú fenilalkilaminocsoport, fenilaminocsoport, rövidszénlán-
cú dialkilaminocsoport, rövidszénláncú N-alkil-N-fenilaminocsoport, rövidszén-
láncú N-alkil-N-fenilalkilaminocsoport, rövidszénláncú alkilénaminocsoport vagy
10 rövidszénláncú alkilénaminocsoport, amely -O-, -S- vagy -NR"- csoporttal van
megszakítva, ahol R" jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport vagy
rövidszénláncú alkanoilcsoport; rövidszénláncú alkanoilaminocsoport, rövid-
szénláncú fenilalkanoilaminocsoport, fenilkarbonilaminocsoport, rövidszénláncú
alkanoilcsoport, rövidszénláncú fenilalkanoilcsoport, fenilkarbonilcsoport, kar-
15 boxilcsoport, rövidszénláncú alkoxikarbonilcsoport, karbamoilcsoport, rövid-
szénláncú N-alkilkarbamoilcsoport, rövidszénláncú N,N-dialkilkarbamoilcsoport,
rövidszénláncú N,N-alkilénkarbamoilcsoport, rövidszénláncú N,N-alkilénkarba-
moilcsoport, amely -O-, -S- vagy -NR"- képletű csoporttal van megszakítva, ahol
R" jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport vagy rövidszénláncú
20 alkanoilcsoport; N-cikloalkilkarbamoilcsoport, cikloalkilrészében rövidszénláncú
alkilcsoporttal szubsztituált N-cikloalkilkarbamoilcsoport, rövidszénláncú N-ciklo-
alkilalkilkarbamoilcsoport, cikloalkilrészében rövidszénláncú alkilcsoporttal
szubsztituált N-cikloalkilalkilkarbamoilcsoport, N-hidroxikarbamoilcsoport, rövid-
szénláncú N-fenilalkilkarbamoilcsoport, N-fenilkarbamoilcsoport, cianocsoport,
25 szulfocsoport, rövidszénláncú alkoxiszulfonilcsoport, szulfamoilcsoport, rövid-
szénláncú N-alkilszulfamoilcsoport, rövidszénláncú N,N-dialkilszulfamoilcsoport
vagy N-fenilszulfamoilcsoport, ahol a szubsztituensekben előforduló fenilcsoport
jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek adott esetben rövidszénláncú
alkilcsoporttal, rövidszénláncú alkoxicsoporttal, hidroxilcsoporttal, halogénatom-
30 mal és/vagy trifluormetilcsoporttal szubsztituálva lehetnek, ahol a hetero-
arilcsoport jelentése indolilcsoport, izoindolilcsoport, benzimidazolilcsoport,
benzopirazolilcsoport, benzotriazolilcsoport, benzo[b]furanilcsoport, benzo[b]tie-
nilcsoport, benzoxazolilcsoport vagy benzotiazolilcsoport, amelyek adott eset-
ben 1-3 azonos vagy különböző rövidszénláncú alkilcsoporttal, hidroxilcso-

porttal, rövidszénláncú alkoxicsoporttal, halogénatommal, cianocsoporttal vagy trifluormetilcsoporttal szubsztituálva lehetnek, és ezek farmakológiailag alkalmazható sói.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, melyek
 5 képletében Z jelentése 1-imidazolilcsoport, 1-(1,2,4-triazolil)-csoport, 1-(1,3,4-triazolil)-csoport, 1-(1,2,3-triazolil)-csoport, 1-tetrazolilcsoport, 2-tetrazolilcsoport, 3-piridilcsoport, 4-piridilcsoport, 4-pirimidilcsoport, 5-pirimidinilcsoport vagy 2-pirazinilcsoport. R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, vagy R₁ és R₂ jelentése együtt 1,4-butiléncsoport
 10 vagy benzocsoport, R jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, fenilcsoport, amely adott esetben cianocsoporttal, karbamoilcsoporttal, halogénatommal, rövidszénláncú alkilcsoporttal, trifluormetilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, rövidszénláncú alkoxicsoporttal vagy fenoxicsoporttal szubsztituálva lehet, valamint benzo-
 triazolilcsoport vagy benzo[b]furanilcsoport, amelyek adott esetben 1-3 azonos
 15 vagy különböző rövidszénláncú alkilcsoporttal, halogénatommal vagy cianocsoporttal szubsztituálva lehetnek, X jelentése cianocsoport vagy karbamoilcsoport, vagy X további jelentése halogénatom, ha Z jelentése 1-imidazolilcsoport, 1-(1,2,4-triazolil)-csoport, 1-(1,3,4-triazolil)-csoport, 1-(1,2,3-triazolil)-csoport, 1-tetrazolilcsoport vagy 2-tetrazolilcsoport, és ezek farmakológiailag alkalmazható sói.
 20

Ebből a csoportból egyedi vegyületként nevezzük meg a következőket:

- (1) 4-[α -(4-cianofenil)- α -fluor-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-benzonitril,
- (2) 4-[α -(4-cianofenil)- α -fluor-(2-tetrazolil)-metil]-benzonitril,
- (3) 4-[α -(4-cianofenil)- α -fluor-(1-tetrazolil)-metil]-benzonitril,
- 25 (4) 4-[α -(4-cianofenil)- α -fluor-(1-imidazolil)-metil]-benzonitril,
- (5) 1-metil-6-[α -(4-klórfenil)- α -fluor-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-benzotriazol,
- (6) 4-[α -(4-cianofenil)- α -fluor-1-(1,2,3-triazolil)-metil]-benzonitril,
- (7) 7-ciano-4-[α -(4-cianofenil)- α -fluor-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-2,3-dimetilbenzo-
 [b]furán,
- 30 (8) 4-[α -(4-brómfenil)- α -fluor-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-benzonitril,
- (9) 4-[α -(4-cianofenil)- α -fluor-(5-pirimidil)-metil]-benzonitril,
- (10) 4-[α -(4-brómfenil)- α -fluor-(5-pirimidil)-metil]-benzonitril,
- (11) 4-[α -(4-cianofenil)- α -fluor-(3-piridil)-metil]-benzonitril,

(12) 7-bróm-4-[α -(4-cianofenil)- α -fluor-(1-imidazolil)-metil]-2,3-dimetilbenzo[b]-furán,

(13) 7-bróm-4-[α -(4-cianofenil)- α -fluor-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-2,3-dimetilbenzo[b]furán,

5 (14) 4-[α -(4-cianofenil)- α -fluor-(5-pirimidil)-metil]-benzonitril,

(15) 4-[α -(4-brómfenil)- α -fluor-(5-pirimidil)-metil]-benzonitril,

(16) 4-[α -(4-cianofenil)-1-(1,2,3-triazolil)-metil]-benzonitril,

(17) 2,3-dimetil-4-[α -(4-cianofenil)-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-7-cianobenzo[b]furán,

(18) 4-[α -(4-cianofenil)-(5-pirimidil)-metil]-benzonitril,

10 (19) 4-[α -(4-brómfenil)-(5-pirimidil)-metil]-benzonitril,

(20) 2,3-dimetil-4-[α -(4-cianofenil)-(1-imidazolil)-metil]-7-bróm-benzo[b]furán,

(21) 2,3-dimetil-4-[α -(4-cianofenil)-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-7-bróm-benzo[b]furán.

(i) Az EP 114.033 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek.

Példaként említhetők azok az (I) általános képletű vegyületek, melyek képleté-

15 ben R_1 jelentése hidrogénatom, R_2 jelentése hidrogénatom, szulfocsoport, 1-7 szénatomos alkanoilcsoport vagy 1-7 szénatomos alkánszulfonilcsoport, R_3 jelentése hidrogénatom, vagy R_1 jelentése 1-12 szénatomos alkilcsoport, 2-12 szénatomos alkenilcsoport, 2-7 szénatomos alkinilcsoport, 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-10 szénatomos cikloalkenilcsoport, (3-6 szénatomos ciklo-

20 alkil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, (3-6 szénatomos cikloalkil)-(2-4 szénatomos alkenil)-csoport vagy (3-6 szénatomos cikloalkenil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, R_2 jelentése hidrogénatom, 1-7 szénatomos alkilcsoport, szulfocsoport, 1-7 szénatomos alkanoilcsoport vagy 1-7 szénatomos alkánszulfonilcsoport, és R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-7 szénatomos alkilcsoport, és ezek sói.

25 Ebből a csoportból egyedi vegyületként nevezzük meg a következőket:

(1) 1-(4-aminofenil)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-2,4-dion,

(2) 1-(4-aminofenil)-3-n-propil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-2,4-dion,

(3) 1-(4-aminofenil)-3-izobutil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-2,4-dion,

(4) 1-(4-aminofenil)-3-n-heptil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-2,4-dion,

30 (5) 1-(4-aminofenil)-3-ciklohexilmetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-2,4-dion.

(j) Az EP 166.692 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek.

Példaként említhetők azok az (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében R_1 jelentése hidrogénatom, 1-12 szénatomos alkilcsoport, 2-12 szénato-

mos alkenilcsoport, rövidszénláncú alkinilcsoport, cikloalkilcsoport vagy ciklo-
 alkenilcsoport, amelyek egyenként 3-10 szénatomot tartalmaznak, 4-10 szén-
 atomos és alkilrészében rövidszénláncú cikloalkilalkilcsoport, 5-10 szénatomos
 és alkenilrészében rövidszénláncú cikloalkilalkenilcsoport, 4-10 szénatomos és
 5 alkilrészében rövidszénláncú cikloalkenilalkilcsoport, 6-12 szénatomos arilcso-
 port vagy 6-15 szénatomos és alkilrészében rövidszénláncú arilalkilcsoport,
 amelyek adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, rövid-
 szénláncú alkoxicssoporttal, aciloxicssoporttal, aminocsoporttal, rövidszénláncú
 alkilaminocsoporttal, rövidszénláncú dialkilaminocsoporttal, acilaminoamino-
 10 csoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva lehetnek, R_2 jelentése hidro-
 génatom, rövidszénláncú alkilcsoport, szulfocsoport, rövidszénláncú alkanoil-
 csoport, rövidszénláncú alkánszulfonilcsoport vagy szulfonilcsoport, R_3 jelenté-
 se hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, R_4 jelentése hidrogénatom,
 rövidszénláncú alkilcsoport, fenilcsoport vagy $-NR_2R_3$ csoporttal szubsztituált
 15 fenilcsoport, és ezek sói, ahol a rövidszénláncú csoport legfeljebb 7 szénatomot
 tartalmaz.

Ebből a csoportból egyedi vegyületként nevezzük meg a következőket:

- (1) 1-(4-aminofenil)-3-n-propil-3-azabicyclo[3.1.1]heptán-2,4-dion,
- (2) 1-(4-aminofenil)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.1]heptán-2,4-dion,
- 20 (3) 1-(4-aminofenil)-3-n-decil-3-azabicyclo[3.1.1]heptán-2,4-dion,
- (4) 1-(4-aminofenil)-3-ciklohexil-3-azabicyclo[3.1.1]heptán-2,4-dion,
- (5) 1-(4-aminofenil)-3-ciklohexilmetil-3-azabicyclo[3.1.1]heptán-2,4-dion.

(k) Az EP 356.673 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek.
 Ezekre példaként említhetők azok az (I) általános képletű vegyületek, melyek
 25 képletében W jelentése (α) 2-naftilcsoport vagy 1-antrilcsoport, ahol az egyes
 benzolgyűrűk adott esetben halogénatommal, hidroxilcsoporttal, karboxilcso-
 porttal, cianocsoporttal és/vagy nitrocsoporttal szubsztituálva lehetnek, vagy (β)
 4-piridilcsoport, 2-pirimidilcsoport vagy 2-pirazinilcsoport, amelyek adott eset-
 ben halogénatommal, cianocsoporttal, nitrocsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxi-
 30 csoporttal és/vagy 2-5 szénatomos alkoxikarbonilcsoporttal szubsztituálva le-
 hetnek, és ezek farmakológiaiailag alkalmazható sói.

Ebből a csoportból egyedi vegyületként nevezzük meg a következőket:

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

(I) Az EP 337.929 számú iratból ismert (I) vagy (Ia) általános képletű vegyületek. Példaként említhetők azok az (I/Ia) általános képletű vegyületek, melyek képletében R_1 jelentése hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, propenilcsoport, izopropilcsoport, butilcsoport, hexilcsoport, oktilcsoport, decilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport, ciklopentilmetilcsoport, ciklohexilmetilcsoport vagy benzilcsoport, R_2 jelentése benziloxicssoport, 3-bróm-, 4-bróm-, 4-klór-, 2,3-, 2,4-, 4,5- vagy 4,6-diklórbenziloxicssoport, R_3 jelentése cianocsoport, 2-10 szénatomos alkanoilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal, metoxicssoporttal, aminocsoporttal, hidroxilcsoporttal és/vagy cianocsoporttal szubsztituálva lehet, benzoilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, metoxicssoporttal, aminocsoporttal, hidroxilcsoporttal és/vagy cianocsoporttal szubsztituálva lehet, karboxilcsoport, metoxi-, etoxi- vagy butoxikarbonilcsoport, karbamoilcsoport, N-izopropilkarbamoilcsoport, N-fenilkarbamoilcsoport, N-pirrolidilkarbonilcsoport, nitrocsoport vagy aminocsoport, és ezek sói.

Ebből a csoportból egyedi vegyületként nevezzük meg a következőket:

- (1) 4-(2,4-diklórbenziloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitril,
- (2) 4-(4-brómbenziloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-pentil-ke-ton,
- (3) 4-(4-brómbenziloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzanilid,
- (4) 4-(4-brómbenziloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzoésav,
- (5) 3-(2,4-diklórbenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitril,
- (6) 3-(2,4-diklórbenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzoésav-metilészter,
- (7) 3-(2,4-diklórbenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzoésav,
- (8) 3-(3-brómbenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitril,
- (9) 4-(3-brómbenziloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitril,
- (10) 3-(4-brómbenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzoésav,
- (11) 3-(4-brómbenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzanilid,
- (12) 3-(4-brómbenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-pentil-ke-ton,
- (13) 4-(4-brómbenziloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitril,
- (14) 3-(4-brómbenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitril,
- (15) 4-nitro-2-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-(2,4-diklórbenzil)-éter,
- (16) 4-amino-2-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-(2,4-diklórbenzil)-éter,
- (17) (2,4-diklórbenzil)-[2-(1-imidazolil)-metil]-4-nitrofenil]-éter.

(m) Az EP 337.928 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek. Ezekre példaként említhetők azok az (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében R_1 jelentése hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, propenilcsoport, izopropilcsoport, butilcsoport, hexilcsoport, oktilcsoport, decilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport, ciklopentilmetilcsoport, ciklohexilmetilcsoport vagy benzilcsoport, R_2 jelentése hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport, metilcsoport, hidroximetilcsoport, cianometilcsoport, metoximetilcsoport, pirrolidinilmetilcsoport, karboxilcsoport, metoxi-, etoxi- vagy butoxikarbonilcsoport, karbamoilcsoport, N-izopropilkarbamoilcsoport, N-fenilkarbamoilcsoport, N-pirrolidilkarbonilcsoport, 2-10 szénatomos alkanoilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal, metoxicsoporttal, etoxicsoporttal, aminocsoporttal, hidroxilcsoporttal és/vagy cianocsoporttal szubsztituálva lehet, vagy benzoilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, metoxicsoporttal, etoxicsoporttal, aminocsoporttal, hidroxilcsoporttal és/vagy cianocsoporttal szubsztituálva lehet, R_3 jelentése hidrogénatom, benziloxicsoport, 3-bróm-, 4-bróm-, 4-klór-, 2,3-, 2,4-, 4,5- vagy 4,6-diklórbenziloxicsoport, X jelentése $-CH=N-$, $-CH=N(O)-$ vagy $-S-$ képletű csoport, és ezek sói.

Ebből a csoportból egyedi vegyületeként nevezzük meg a következőket:

- (1) 5-[1-(1-imidazolil)-butil]-tiofén-2-karbonitril,
- (2) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-tiofén-4-karbonitril,
- (3) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-4-bróm-tiofén,
- (4) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-5-bróm-tiofén,
- (5) 5-[1-(1-imidazolil)-butil]-2-tienil-pentil-ke-ton,
- (6) 5-[1-(1-imidazolil)-butil]-2-tienil-etil-ke-ton,
- (7) 5-(4-klórbenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-pentil]-piridin-2-karbonitril,
- (8) 3-(4-klórbenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-pentil]-piridin-2-karbonitril,
- (9) 3-(4-klórbenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-pentil]-piridin-N-oxid,
- (10) 3-(4-klórbenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-pentil]-piridin.

(n) Az EP 340.153 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek. Példaként említhetők azok az (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében R_1 jelentése hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, propenilcsoport, izopropilcsoport, butilcsoport, hexilcsoport, oktilcsoport, decilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport, ciklopentilmetilcsoport, ciklohexilme-

tilcsoport vagy benzilcsoport, R_2 jelentése metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, benzilcsoport, fenilcsoport vagy etenilcsoport, amely adott esetben hidroxilcsoporttal, cianocsoporttal, metoxicssoporttal, butoxicssoporttal, fenoxicssoporttal, aminocsoporttal, pirrolidinilcsoport, karboxilcsoporttal, rövidszénláncú alkoxikarbonilcsoporttal vagy karbamoilcsoporttal szubsztituálva lehet, vagy R_2 jelentése formilcsoport, vagy ennek a formilcsoport és egy amin vagy aminszármazék reakciójával előállítható származéka, ahol a reagens hidroxilamin, O-metilhidroxilamin, O-etilhidroxilamin, O-allilhidroxilamin, O-benzilhidroxilamin, O-4-nitrobenziloxihidroxilamin, O-2,3,4,5,6-pentafluorbenziloxihidroxilamin, szemikarbazid, tioszemikarbazid, etilamin vagy anilin; acetilcsoport, propionilcsoport, butirilcsoport, valerilcsoport, kaproilcsoport vagy benzoilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, metoxicssoporttal, aminocsoporttal, hidroxilcsoporttal és/vagy cianocsoporttal szubsztituálva lehet, karboxilcsoport, metoxi-, etoxi- vagy butoxikarbonilcsoport, karbamoilcsoport, N-izopropilkarbamoilcsoport, N-fenilkarbamoilcsoport vagy N-pirrolidilkarbonilcsoport, és ezek sói.

Ebből a csoportból egyedi vegyületként nevezzük meg a következőket:

- (1) 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-benzoésav-metilészter,
- (2) 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-benzoésav-butilészter,
- (3) 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-fenil-acetonitril,
- (4) 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-benzaldehyd,
- (5) 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-benzil-alkohol,
- (6) {4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil}-2-propil-ke-ton,
- (7) 4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-propil-ke-ton,
- (8) 4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-butil-ke-ton,
- (9) 4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-pentil-ke-ton,
- (10) 4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-hexil-ke-ton.

(o) A DE 4.014.006 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek. Példaként említhetők azok az (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében A jelentése nitrogénatom vagy CH csoport, W jelentése (a) általános képletű csoport, X jelentése oxigénatom, kénatom vagy $-\text{CH}=\text{CH}-$ képletű csoport, Y jelentése metilén-csoport, oxigénatom vagy kénatom, Z jelentése $-(\text{CH}_2)_n$ képletű csoport, ahol n értéke 1, 2 vagy 3, és (a) R_3 jelentése hidrogénatom, R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-10 szénatomos al-

kilcsoport vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy (b) R_2 jelentése az (a) pontban megadott, R_1 és R_3 jelentése $-(CH_2)_m-$ képletű csoport, ahol m értéke 2, 3 vagy 4, és ezek farmakológiailag alkalmazható savaddíciós sói.

Ebből a csoportból egyedi vegyületként nevezzük meg a következőket:

- 5 (1) 5-[1-(1-imidazolil)-butil]-1-indanon,
- (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-1H-benz[e]indén-3(2H)-on,
- (5) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-4,5-dihidro-6-oxo-ciklopenta[b]-tiofén,
- 10 (6) 6-[1-(1-imidazolil)-butil]-3,4-dihidro-2H-naftalin-1-on,
- (7) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-6,7-dihidro-5H-benzo[b]tiofén-4-on,
- (8) 6-[1-(1-imidazolil)-butil]-2H-benzo[b]furán-3-on,
- (9) 5-[ciklohexil-(1-imidazolil)-metil]-1-indanon,
- (10) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-4,5-dihidro-6H-benzo[b]tiofén-7-on,
- 15 (11) 5-[1-(1-imidazolil)-1-propil-butil]-1-indanon,
- (12) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-4,5-dihidro-6H-benzo[b]tiofén-7-on,
- (13) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-4,5-dihidro-6-oxo-ciklopenta[b]-tiofén,
- (14) 5-(1-imidazolilmetil)-1-indanon,
- (15) 5-[1-(1,2,4-triazolil)-metil]-1-indanon.

- 20 (p) A DE 3.926.365 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek. Példaként említhetők azok az (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében W' jelentése ciklopentilidéncsoport, ciklohexilidéncsoport, cikloheptilidéncsoport vagy 2-adamantilidéncsoport, X jelentése $-CH=CH-$ képletű csoport, oxigénatom vagy kénatom, Y és Z jelentése egymástól függetlenül metincsoport
- 25 (CH) vagy nitrogénatom, és ezek farmakológiailag alkalmazható savaddíciós sói.

Ebből a csoportból egyedi vegyületként nevezzük meg a következőket:

- (1) 4-[1-ciklohexilidén-1-(imidazolil)-metil]-benzonitril,
- (2) 4-[1-ciklopentilidén-1-(imidazolil)-metil]-benzonitril,
- 30 (3) 4-[1-cikloheptilidén-1-(imidazolil)-metil]-benzonitril,
- (4) 4-[2-adamantilidén-1-(imidazolil)-metil]-benzonitril,
- (5) 4-[1-ciklohexilidén-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-benzonitril,
- (6) 4-[1-ciklopentilidén-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-benzonitril,
- (7) 4-[1-cikloheptilidén-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-benzonitril,

- (8) 4-[2-adamantilidén-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-benzonitril,
- (9) 4-[1-ciklohexilidén-1-(1,2,3-triazolil)-metil]-benzonitril,
- (10) 4-[1-ciklopentilidén-1-(1,2,3-triazolil)-metil]-benzonitril,
- (11) 5-[ciklohexilidén-1-imidazolil-metil]-tiofén-2-karbonitril.

5 (q) A DE 3.740.125 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek. Példaként említhetők azok az (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében X jelentése CH vagy N, R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül fenilcsoport vagy halogénfenilcsoport, R₃ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben cianocsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal, benziloxics-

10 porttal vagy 1-4 szénatomos alkoxi-(mono-, di- vagy tri)-etilénoxi-csoporttal szubsztituálva lehet, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, fenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal vagy cianocsoporttal szubsztituálva lehet, 5-7 szén-

atomos cikloalkilcsoport, amely adott esetben benzolgyűrűvel kondenzálva lehet, tienilcsoport, piridilcsoport vagy 2- vagy 3-indolilcsoport, és ezek addíciós

15 sói.

Ebből a csoportból egyedi vegyületként nevezzük meg a következőt:

- (1) 2,2-bisz(4-klórfenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-1-(4-klórbenzoil-amino)-etán.

(r) Az EP 293.978 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek. Ezekre példaként említhetők azok az (I) általános képletű vegyületek, és ezek

20 farmakológiailag alkalmazható sói és sztereokémiai izomer formái, melyek képletében -A₁=A₂-A₃=A₄- jelentése -CH=N-CH=CH-, -CH=N-CH=N- vagy -CH=N-N=CH- képletű kétértékű csoport, R jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, R₁ jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil-

csoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, Ar₁, Ar₂-(1-6 szénatomos alkil)-

25 csoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport vagy 2-6 szénatomos alkinilcsoport, R₂ jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben Ar₁ csoporttal szubsztituálva lehet, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, hidroxilcso-

port, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, Ar₁, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, biciklo[2.2.1]hep-

30 tán-2-il-csoport, 2,3-dihidro-1H-indenilcsoport, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilcsoport, hidroxilcsoport, 2-6 szénatomos alkeniloxicssoport, amely adott esetben Ar₂ csoporttal szubsztituálva van, 2-6 szénatomos alkiniloxicssoport, pirimidiloxicssoport, di(Ar₂)-metoxicssoport, 1-(1-4 szénatomos alkil)-4-piperidiniloxicssoport, 1-10 szénatomos alkoxicssoport vagy szubsztituált 1-10 szénatomos alkoxicssoport,

ahol a szubsztituens halogénatom, hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos alkiloxi-
 csoport, aminocsoport, alkilrészében 1-6 szénatomos mono- vagy dialkilamino-
 csoport, trifluormetilcsoport, karboxilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-
 csoport, jódatommal szubsztituált Ar csoport, Ar₂-O-, Ar₂-S- képletű csoport, 3-7
 5 szénatomos cikloalkilcsoport, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilcsoport, 1H-benzimi-
 dazolilcsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 1H-benzimidazolil-
 csoport, (1,1'-bifenil)-4-ilcsoport vagy 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazolilcso-
 port, R₃ jelentése hidrogénatom, nitrocsoport, aminocsoport, alkilrészeiben 1-6
 szénatomos mono- vagy dialkilaminocsoport, halogénatom, 1-6 szénatomos
 10 alkilcsoport, hidroxilcsoport vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport, Ar₁ jelentése
 fenilcsoport, szubsztituált fenilcsoport, naftilcsoport, piridilcsoport, aminopiridil-
 csoport, imidazolilcsoport, triazolilcsoport, tienilcsoport, halogéntienilcsoport,
 furanilcsoport, 1-6 szénatomos alkilfuranilcsoport, halogénfuranilcsoport vagy
 tiazolilcsoport, Ar₂ jelentése fenilcsoport, szubsztituált fenilcsoport vagy piridil-
 15 csoport, ahol a fenilcsoport szubsztituense legfeljebb három azonos vagy kü-
 lönböző halogénatom, hidroxilcsoport, hidroximetilcsoport, trifluormetilcsoport,
 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, 1-6 szénatomos
 alkoxikarbonilcsoport, karboxilcsoport, formilcsoport, hidroxiiminometilcsoport,
 cianocsoport, aminocsoport, alkilrészeiben 1-6 szénatomos mono- vagy dialkil-
 20 aminocsoport és/vagy nitrocsoport.

Ebből a csoportból az egyedi vegyületekre megnevezzük a következő vegyületeket:

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

25 (s) Az EP 250.198 számú iratból ismert (II) általános képletű vegyületek, különösen:

- (1) 2-(4-klórphenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-etanol,
- (2) 2-(4-fluorphenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-etanol,
- (3) 2-(2-fluor-4-trifluormetilphenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-etanol,
- 30 (4) 2-(2,4-diklórphenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-etanol,
- (5) 2-(4-klórphenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-etanol,
- (6) 2-(4-fluorphenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-etanol.

(t) Az EP 281.283 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek, különösen:

(1) (1R*,2R*)-6-fluor-2-(4-fluorfenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-naftalin,

(2) (1R*,2R*)-6-fluor-2-(4-fluorfenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-(1H-imidazolilmetil)-naftalin,

5 (3) (1R*,2R*)- és (1R*,2S*)-2-(4-fluorfenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-naftalin-6-karbonitril,

(4) (1R*,2R*)- és (1R*,2S*)-2-(4-fluorfenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-(1H-imidazolilmetil)-naftalin-6-karbonitril,

10 (5) (1R*,2R*)- és (1R*,2S*)-1,2,3,4-tetrahydro-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-naftalin-2,6-dikarbonitril,

(6) (1R*,2R*)- és (1R*,2S*)-1,2,3,4-tetrahydro-1-(1H-imidazol-1-ilmetil)-naftalin-2,6-dikarbonitril,

(7) (1R*,2S*)-2-(4-fluorfenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-(5-metil-1H-imidazolilmetil)-naftalin-6-karbonitril.

15 (u) Az EP 296.749 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek, különösen:

(1) 2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenilén]-di(2-metilpropiononitril),

(2) 2,2'-[5-(imidazol-1-ilmetil)-1,3-fenilén]-di(2-metilpropiononitril),

20 (3) 2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-(5H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-fenil]-2-metilpropiononitril,

(4) 2,2'-[5-dideuterio-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil-1,3-fenilén]-di(2-trideuteriometil-3,3,3-trideuteriopropiononitril),

(5) 2,2'-[5-dideuterio-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil-3-fenilén]-di(2-metilpropiononitril).

25 (v) Az EP 299.683 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek, különösen:

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

(2) (Z)-4'-klór- α -(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-stilbén-4-karbonitril,

(3) (Z)- α -(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-4'-(trifluormetil)-stilbén-4-karbonitril,

30 (4) (E)- β -fluor- α -(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-stilbén-4,4'-dikarbonitril,

(5) (Z)-4'-fluor- α -(imidazol-1-ilmetil)-stilbén-4-karbonitril,

(6) (Z)-2',4'-diklór- α -(imidazol-1-ilmetil)-stilbén-4-karbonitril,

(7) (Z)-4'-klór- α -(imidazol-1-ilmetil)-stilbén-4-karbonitril,

- (8) (Z)- α -(imidazol-1-ilmetil)-stilbén-4,4'-dikarbonitril,
- (9) (Z)- α -(5-metilimidazol-1-ilmetil)-stilbén-4,4'-dikarbonitril,
- (10) (Z)-2-[2-(4-cianofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)-propenil]-piridin-5-karbonitril.

(w) Az EP 299.684 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek,

5 különösen:

- (1) 2-(4-klórbenzil)-2-fluor-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)-propán,
- (2) 2-fluor-2-(2-fluor-4-klórbenzil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)-propán,
- (3) 2-fluor-2-(2-fluor-4-trifluormetilbenzil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)-propán,
- (4) 3-(4-klórfe-nil-1-(1,2,4-triazol-1-il)-2-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-bután-2-ol,
- 10 (5) 2-(4-klór- α -fluorbenzil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)-propán-2-ol,
- (6) 2-(4-klórbenzil)-1,3-bisz(1,2,4-triazol-1-il)-propán,
- (7) 4-[2-(4-klórfe-nil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-etoximetil]-benzonitril,
- (8) 1-(4-fluorbenzil)-2-(2-fluor-4-trifluormetilfe-nil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)-propán-2-ol,
- 15 (9) 2-(4-klórfe-nil)-1-(4-fluorfe-noxi)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)-propán-2-ol,
- (10) 1-(4-cianoben-zil)-2-(2,4-difluorfe-nil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)-propán-2-ol,
- (11) 2-(4-klórfe-nil)-1-fe-nil-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)-propán-2-ol.

(x) Az EP 316.097 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek,
különösen:

- 20 (1) 1,1-dimetil-8-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2-(1H)-nafto[2,1-b]furanon,
- (2) 1,2-dihidro-1,1-dimetil-2-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-nafto[2,1-b]furán-7-karbonitril,
- (3) 1,2-dihidro-1,1-dimetil-2-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-nafto[2,1-b]furán-7-karboxamid,
- 25 (4) 1,2-dihidro-1,1-dimetil-2-oxo-8-[di(1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil]-nafto[2,1-b]furán-7-karbonitril.

(y) Az EP 354.689 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek,
különösen:

- (1) 4-[2-(4-cianofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil]-benzonitril,
- 30 (2) 4-[1-(4-klórbenzil)-2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-benzonitril,
- (3) 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-1-(4-[trifluormetil]-benzil)-etil]-benzonitril,
- (4) 4-[2(1,2,4-triazol-1-il)-1-(4-[trifluormetoxi]-benzil)-etil]-benzonitril.

(z) Az EP 354.683 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek, különösen

(1) 6-[2-(4-cianofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil]-nikotinonitril és

(2) 4-[1-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-2-(5-[trifluormetil]-pirid-2-il)-etil]-benzonitril.

5 Az alkalmazható szteroid aromatáz inhibitorokra példaként említhetők a következők:

(aa) Az EP 181.287 számú iratból ismert (I) általános képletű vegyületek. Példaként említhetők azok az (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében R jelentése hidrogénatom, acetylcsoporth, heptanoilcsoporth vagy benzoil-

10 csoport. Ebből a csoportból az egyedi vegyületekre példaként említhető a következő:

(1) 4-hidroxi-4-androsztén-3,17-dion.

(ab) Az US 4.322.416 számú iratból ismert vegyületek, különösen 10-(2-propinil)-ösztér-4-én-3,17-dion.

15 (ac) A DE 3.622.841 számú iratból ismert vegyületek, különösen 6-metilénandroszta-1,4-dién-3,17-dion.

(ad) A GB 2.171.100 számú iratból ismert vegyületek, különösen 4-aminoandroszta-1,4,6-trién-3,17-dion.

(ae) Androszta-1,4,6-trién-3,17-dion.

20 Az (a)-(z), valamint (aa)-(ad) pontokban idézett iratokra, és az azokban ismertetett vegyületcsoportokra és egyedi vegyületekre teljes terjedelmükben hivatkozunk, ezért a kitanítás részét képezik.

A fenti értelmezésekben alkalmazott általános kifejezések jelentése a következő:

25 A rövidszénláncú szerves csoport legfeljebb 7 szénatomot, előnyösen legfeljebb 4 szénatomot tartalmaz. Az acilcsoport előnyösen rövidszénláncú alkanoilcsoport. Az arilcsoport például fenilcsoport vagy 1- vagy 2-naftilcsoport, amelyek adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, rövidszénláncú alkoxycsoporttal, rövidszénláncú alkanoiloxycsoporttal, aminocsoport-

30 tal, rövidszénláncú alkilaminocsoporttal, rövidszénláncú dialkilaminocsoporttal, rövidszénláncú alkanoilaminocsoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva lehetnek.

A fenti vegyületek farmakológiailag alkalmazható sóira példaként említhetők a farmakológiailag alkalmazható savaddíciós sók vagy farmakológiailag alkalmazható fém- és ammóniumsók.

A farmakológiailag alkalmazható savaddíciós sók közül előnyösek a megfelelő szervesen vagy szerves savakkal képzett sók. A savakra példaként említhetők az erős ásványi savak, így hidrogénklorid, kénsav vagy foszforsav, valamint a szerves savak, így alifás vagy aromás karbonsavak és szulfonsavak, például hangyasav, ecetsav, propionsav, szukcinsav, glikolsav, tejsav, hidroxiszukcinsav, borkősav, citromsav, almasav, fumársav, hidroxialmasav, piruvinsav, fenilecetsav, benzoésav, 4-aminobenzoésav, antranilsav, 4-hidroxibenzoésav, szalicilsav, 4-aminoszalicilsav, pamóinsav, glükonsav, nikotinsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, halogénbenzolszulfonsav, p-toluolszulfonsav, naptalinszulfonsav, szulfanilinsav vagy ciklohexilszulfaminsav, valamint további savas szerves vegyületek, például aszkorbinsav. A farmakológiailag alkalmazható sók előállíthatók továbbá aminosavakkal, így argininnel vagy lizinnel.

A savas csoportot, például szabad karboxilcsoportot vagy szulfocsoportot tartalmazó vegyületekből előállíthatók farmakológiailag alkalmazható fém- vagy ammóniumsók. Ezekre példaként említhetők az alkálifém- vagy alkáliföldfém-sók, így nátrium-, kálium-, magnézium- vagy kalciumsók, valamint az ammóniából vagy megfelelő szerves aminből származó ammóniumsók. Amiként előnyösen alkalmazhatók az alifás, cikloalifás, cikloalifás-alifás vagy aralifás primer, szekunder vagy tercier mono-, di- vagy poliaminok, így rövidszénláncú alkilaminok, például di- vagy trietilamin, rövidszénláncú hidroxialkilaminok, például 2-hidroxietilamin, bisz(2-hidroxietil)-amin vagy trisz(2-hidroxietil)-amin, karbonsavak bázikus alifás észterei, például 4-aminobenzoésav-2-dietilaminoetilészter, rövidszénláncú alkilénaminok, például 1-etilpiperidin, cikloalkilaminok, például diciklohexilamin, benzilaminok, például N,N'-dibenziletilén-diamin, valamint heterociklusos bázisok, például piridin típusú vegyületek, így piridin, kollidin vagy kinolin. Több savas vagy bázikus csoport jelenléte esetén mono- vagy polisók állíthatók elő. A savas és lúgos csoportot egyszerre tartalmazó vegyületek előfordulhatnak belső sók formájában, vagyis ikerionos formában, míg a molekula másik része normál sót képezhet.

A fent felsorolt vegyületek értelmezése kiterjed a farmakológiailag alkalmazható sókra, amennyiben az egyedi vegyületek képesek só kialakítására.

A felsorolt vegyületek, így az egyedileg megnevezett vegyületek, akár szabad, akár só formájában előfordulhatnak továbbá hidrátok formájában, valamint kristályos formában, például a kristályosításhoz alkalmazott oldószerrel képzett szolvát formájában. A találmány értelmében az ilyen formák is alkalmazhatók.

A legtöbb fent említett vegyület és egyedileg megnevezett vegyület legalább egy aszimmetrikus szénatomot tartalmaz. Ezek a vegyületek ezért előfordulhatnak R- vagy S-enantiomer vagy enantiomerelegy, például racemát formájában. A találmány értelmében alkalmazható valamennyi ilyen forma és valamennyi további izomer és legalább két izomer elegye, például diasztereoizomerek vagy enantiomerek elegye, amelyek akkor alakulnak ki, ha a molekulában egy vagy több további aszimmetriacentrum található. Az értelmezés kiterjed továbbá az esetleges geometriai izomerekre, például cisz- és transz-izomerekre, amelyek akkor fordulnak elő, ha a vegyület egy vagy több kettős kötést tartalmaz.

A találmány szerinti megoldásban szükséges dózis függ az alkalmazott aromataz inhibitor típusától. Egyes inhibitorok aktívabbak, mint a többi inhibitor, és így ezekből az inhibitorokból kevesebb mennyiség elegendő. A dózis függ továbbá a kezelt betegről.

Az aromataz inhibitor mennyiségét általában az ösztrogénszintet a posztmenopauzális szintre csökkentő mennyiségek közül választjuk meg. Így például az aromataz inhibitor mennyisége megválasztható a standard immunoassay technikákkal mért ösztrogén szintet mintegy 100 pmól/l vagy ennél kisebb értékre csökkentő mennyiségek közül.

Az aromataz inhibitort egyszeri dózisban adagoljuk előnyösen mintegy 5-500 mg mennyiségben. A tüszőstimuláló hormon napi dózisa általában mintegy 25-600 egység vagy más adagolási formában ezzel ekvivalens dózis.

Az aromataz inhibitor mennyiségét az ösztrogén szintet a posztmenopauzális szintre csökkentő mennyiségek közül választjuk meg. Így például az aromataz inhibitor mennyisége megválasztható a standard immunoassay technikákkal mért ösztrogén szintet mintegy 100 pmól/l vagy ennél kisebb értékre csökkentő mennyiségek közül. Az aromataz inhibitort általában egyszeri dózisban adagoljuk 10 mg, 20 mg, 25 mg vagy 30 mg mennyiségben.

Az egyszeri dózisban adagolt aromatáz inhibitor mennyiségére előnyös példaként említhetők a következők:

Ha az aromatáz inhibitor letrozol, akkor az egyszeri dózis mintegy 5-100 mg. Ha az aromatáz inhibitor anasztrozol, akkor az egyszeri dózis mintegy 5-50 mg. Ha az aromatáz inhibitor vorozol, akkor az egyszeri dózis mintegy 10-200 mg. Ha az aromatáz inhibitor exemesztán, akkor az egyszeri dózis mintegy 50-500 mg. Az egyszeri dózist előnyösen a menstruációs ciklus 1-5. napja közötti valamelyik napon adagoljuk. Az aromatáz inhibitor és a tüszőstimuláló hormon külön dózisa adagolható egyidejűleg, egymás után vagy elkülönítve adott esetben szünetekkel.

Enyhe választ adó betegnek tekinthető az olyan beteg, akinél nem következik be peteérés vagy akinél nem fejlődik ki megfelelő számú tüsző legalább egy ciklus tüszőstimuláló hormon vagy tüszőstimuláló hormon és luteinizáló hormon keveréke adagolása után az átlagos napi dózis és a szokásos maximális dózis közötti mennyiség, például 600 egység tüszőstimuláló hormon alkalmazása esetén az alább ismertetett fogamzást elősegítő kezelések valamelyikével:

A fogamzást elősegítő kezelésre (az angol „assisted reproductive technologies” alapján rövidítve ART) példaként a következő technikák említhetők:

In vitro megtermékenyítés (IVF), melynek során oocitákat távolítanak el a peteérés előtti tüszőből, in vitro körülmények között spermával egyesítik és az életképes embriókat szelektálás után beültetik a méhbe.

Csírasejt petevezetéken belüli transzferjára vonatkozó eljárás (az angol „gamete intrafallopian transfer procedure” alapján rövidítve GIFT), melynek során az oocitákat és a spermát egy katéterben egyesítik, és a petevezetékbe helyezik, melynek során a megtermékenyülés a petevezetékben következik be.

Zigóta petevezetéken belüli transzferjára vonatkozó eljárás (az angol „zygote intrafallopian transfer procedure” alapján rövidítve ZIFT), melynek során az összegyűjtött oocitákat spermával egyesítik, és a megtermékenyült embriókat a petevezetékbe ültetik.

Intracitoplazmás sperma injekció (ICSI), melynek során minden egyes oocitát közvetlenül egyetlen spermával injektálnak egy mikroszkópikus tű segít-

ségével, és az életképes embriókat szelektálás után a méhbe vagy a petevezetékbe ültetik.

Méhen belüli megtermékenyítés (az angol „intrauterine insemination” alapján rövidítve IUI), melynek során a mozgóképes spermát átmoszák, koncentrálják, és közvetlenül a méhbe fecskendezik.

Terápiás donor megtermékenyítés (az angol „therapeutic donor insemination” alapján rövidítve TDI), melynek során a férj helyett donortól vett spermát alkalmaznak az időzített megtermékenyítéshez.

Szabályozott peteérés hiperstimulálás (az angol „controlled ovarian hyperstimulation” alapján rövidítve COH), melynek során szabályozott időközökben IUI vagy más ART eljárás, így IVF alkalmazásával szándékos és szabályozott módon nagymértékű peteérést váltanak ki vagy olyan hormon választ váltanak ki, ami nagymennyiségű pete termeléséhez vezet, és elősegíti az embrió implantációját a méh nyálkahártyán.

A női beteg előnyösen humán beteg, de a kezelés megfelelően alkalmazható állatfajoknál is.

A találmány szerint előállított gyógyszerkészítmények adagolhatók enterálisan, így perorálisan vagy rektálisan, valamint transzdermálisan, szublinguálisan vagy parenterálisan, például intravénásan, szubkután vagy intramuszkulárisan. A perorálisan és/vagy szublinguálisan adagolható dózisegység formákra példaként említhető a draszté, tablettá vagy kapszula, amely előnyösen mintegy 0,01-20 mg, különösen előnyösen mintegy 0,1-10 mg fent említett vegyületet vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sóját tartalmazza gyógyszerészeti hordozóanyag mellett. Előnyösek az orálisan adagolható készítmények. Az ilyen gyógyszerkészítményekben a hatóanyag mennyisége általában mintegy 0,001-60 tömeg%, előnyösen mintegy 0,1-20 tömeg%.

Az orálisan adagolható gyógyszerkészítményeknél segédanyagként alkalmazhatók töltőanyagok, így cukrok, például laktóz, szacharóz, mannitol vagy szorbitol, cellulóz készítmények és/vagy kalciumfoszfát, például trikálciumfoszfát vagy kalciumhidrogénfoszfát, kötőanyagok, így keményítők, például kukoricakeményítő, búzakeményítő, rizskeményítő vagy burgonyakeményítő, zselatin, tragakant, metilcellulóz és/vagy hidroxipropilcellulóz, szétesést elősegítő szerek, így a fent említett keményítők, valamint karboximetilkeményítő, térhálósított polivinilpirrolidon, agar, alginsav vagy ennek sói, így nátriumalginát és/vagy

cellulóz például kristályos formában, előnyösen mikrokristályos formában, továbbá csúsztatószer, így kovács, talkum, sztearinsav vagy ennek sói, például magnézium- vagy kalciumsztearát, cellulóz és/vagy polietilén-glikol.

A drázsémag ellátható megfelelő, adott esetben enterális bevonattal, amely előállítható például koncentrált cukoroldat alkalmazásával, amely adott esetben gumiarábikumot, talkumot, polivinilpirrolidont, polietilén-glikolt és/vagy titániumdioxidot tartalmaz, valamint megfelelő oldószerben vagy oldószerkegelyben felvett bevonóoldat alkalmazásával, továbbá enterális bevonat kialakításához megfelelő cellulóz készítményben, így acetilcellulóz-ftalátban vagy hidroxipropilmetilcellulóz-ftalátban felvett oldat alkalmazásával.

Az orálisan adagolható gyógyszerkészítményekre további példaként említhetők a szárazon töltött kapszulák, így zselatin kapszulák, valamint a lágy kapszulák, amelyek zselatint és plasztifikátort, így glicerint vagy szorbitolt tartalmaznak. A szárazon töltött kapszula a hatóanyagot adott esetben granulátum formájában tartalmazza, amely segédanyagként tartalmazhat töltőanyagot, így laktózt, kötőanyagot, így keményítőt és/vagy csúsztatószer, így talkumot vagy magnéziumsztearátot. További komponensként alkalmazható stabilizátor. A lágy kapszulában a hatóanyagot előnyösen megfelelő olajos hordozóanyagban oldjuk vagy szuszpendáljuk, ahol a hordozóanyag például zsírolaj, paraffinolaj vagy folyékony polietilén-glikol, és amely segédanyagként tartalmazhat stabilizátort és/vagy antibakteriális szer. Alkalmazható továbbá a könnyen szétrágható tabletta elsősorban szublingvális adagoláshoz, amely lehetővé teszi a hatóanyag gyors felszívódását.

Rektális vagy transzvaginális adagoláshoz alkalmazhatók például a szuppozitórium, amely a hatóanyag szuppozitórium alapon tartalmazza. Szuppozitórium alapként alkalmazható például természetes vagy szintetikus triglicerid, paraffin szénhidrogén, polietilén-glikol vagy hosszúszenláncú alkanol. Alkalmazhatók továbbá a zselatin alapú rektális kapszulák, amely a hatóanyagot megfelelő alapon tartalmazza. Az ilyen alapra példaként említhetők a folyékony trigliceridek, polietilén-glikolok és paraffin szénhidrogének.

A transzdermálisan adagolható készítmények a hatóanyagot megfelelő hordozóanyag mellett tartalmazzák. Hordozóanyagként alkalmazhatók a bőrön keresztüli felszívódást meggyorsító és farmakológiailag alkalmazható oldószer. A transzdermális adagolórendszer általában kötőanyag formájában al-

kalmazzuk, amely egy hordozórétegből, a hatóanyagot és adott esetben a hordozóanyagot tartalmazó tárolórétegből és adott esetben elválasztórétegből áll, amely lehetővé teszi a bőrön a hatóanyag szabályozott sebességű és megfelelő hosszú időn keresztül tartó felszabadulását. További réteggént alkalmazható az adagolórendszernek a bőrön történő rögzítését biztosító réteg.

Parenterális adagolásra alkalmazható a vízben oldható hatóanyag vizes oldata például vízben oldható só formájában, valamint a hatóanyag szuszpenziója például injekciós célra alkalmas olajos szuszpenzió formájában, amelyben hordozóanyagként megfelelő lipofil oldószert, így zsírolajat, például szezámolajat vagy szintetikus zsírsavésztert, például etiloleátot vagy trigliceridet alkalmazunk. Használhatók továbbá injekciós célra alkalmas vizes szuszpenziók, amelyek segédanyagként viszkozitásfokozó anyagot, például nátriumkarboximetilcellulózt, szorbitolt és/vagy dextránt, és adott esetben stabilizátort tartalmaznak.

A gyógyszerkészítmény további komponensként tartalmazhat festéket vagy pigmentet, elsősorban tabletta vagy drazsé bevonat esetében, például a felhasználási terület vagy a különböző dózisok megkülönböztetése érdekében.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményt a szokásos módszerekkel állítjuk elő. Ennek során például a szokásos keverési, granulálási, kiszerezési, oldási és liofilizálási módszereket alkalmazzuk. Így például az orálisan adagolható készítmény előállításához a hatóanyagot szilárd hordozóanyaggal keverjük, a keveréket adott esetben granuláljuk, és adott esetben megfelelő segédanyagok hozzáadása után tablettává vagy drazsévá alakítjuk.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna.

Példa

Hét meddő betegen (3 PCOS és 4 megmagyarázhatatlan meddőség) peteérés stimulálást és a ciklus megfigyelését végeztük méhen belüli megtermékenyítéshez, és ezzel egyidejűleg letrozolt adagoltunk egyetlen 20 mg dózisban a menstruációs ciklus 3. napján. A kezelést kilenc kezelési ciklusban végeztük. A peteérés kiváltására 10.000 egység HCG hatóanyagot adagoltunk. A tüszők kialakulását transzvaginális ultrahang vizsgálattal és az ösztrogén és luteinizáló hormon mérésével követtük. Az egyszeri dózisú kezelési ciklusok különböző paramétereit egy korábbi kontroll csoporthoz viszonyítottuk, ahol a

kontroll csoport 105 kezelési ciklusban letrozolt kapott napi 2,5 mg dózisban a menstruációs ciklus 3-7. napjától.

A kilenc egyszeri dózisú kezelési ciklusból nyolc ciklusban következett be peteérés, és egy betegnél terhesség volt elérhető. A korábbi kontroll csoportban (33 PCOS beteg 42 kezelési ciklussal és 51 megmagyarázhatatlan meddőségben szenvedő beteg 63 kezelési ciklussal) a peteérés aránya 83,7 % a PCOS csoportban, és a terhesség aránya 13,3 % (14 % a PCOS csoportban és 12,7 % a megmagyarázhatatlan meddőségben szenvedő csoportban). Nem mutat-
ható ki szignifikáns eltérés a különböző jellemzőkben az egyszeri dózisú keze-
lési ciklusok és az 5 napon keresztül adagolt letrozol kezelési ciklusai között.

Az aromatáz inhibitor letrozol hatékonyan stimulálja a peteérési tüsző-
fejlődést. Ez feltehetően az ösztrogén szintézis csökkentésével magyarázható,
amihez nem társul közvetlen antiösztrogén hatás, melynek hatására felszaba-
dul a hipfízis és/vagy hipotalamusz ösztrogén negatív visszacsatolása, melynek
eredményeként fokozódik a gonadotropin kiválasztás. A letrozol egyszeri dózis-
ban történő adagolása a menstruációs ciklus 3. napján azzal az előnnyel jár,
hogy lehetővé válik a letrozol gyors kiürülése a szervezetből a hatóanyag rövid
felezési ideje (mintegy 2 nap) miatt. Ennek következtében a szervezet letrozol
szintje elhanyagolható a peteérés időszakában, és az embriófejlődés korai sza-
kaszában. Az egyszeri dózisú adagolás azonban nemcsak biztonságosabb,
hanem sokkal kényelmesebb is.

1. táblázat

	Letrozol egyszeri dózisú ciklusai	Letrozol 5 napos ciklusai
25 hCG adagolás napja	12,9 (2,9)	13,2 (2,5)
Méhbelhártya vastagsága a hCG adagolás napján (cm)	0,9 (0,11)	0,9 (0,2)
Tüszők száma (1,5 cm-nél nagyobb)	2,29 (1,3)	1,9 (0,2)
Ösztradiol szint a hCG adagolás napján (pmól/l)	831 (359)	919 (782)
30 Ösztradiol/érett tüsző (pmól/l)	390 (74)	462 (257)
Luteinizáló hormon (egység/l)	19,1 (12,7)	18,2 (16,2)

A találmány szerinti megoldást egyes megvalósítási módok bemutatásán keresztül ismertettük. Szakember számára azonban nyilvánvaló, hogy további változatok és módosítások lehetségesek a megadott igénypontok oltalmi körén belül. Az igénypontokban a „tartalmaz” kifejezés nem zárja ki a megadott elemektől eltérő elemek jelenlétét.

Irodalmi hivatkozások

- (1) = Garcia J., Jones G.S. és Wentz A.C.: „The use of clomiphene citrate”, *Fertil. Steril.*, **28**, 707-717 (1977);
- (2) = Goldfarb A.F., Morales A., Rakoff A.E. és Protos P.: „Critical review of 160 clomiphene-related pregnancies”, *Obstet. Gynecol.*, **31**, 342-345 (1968);
- (3) = Randall J.M., Templeton A.: „Cervical mucus score and in vitro sperm mucus interaction in spontaneous and clomiphene citrate cycles”, *Fertil. Steril.*, **56**, 465-468 (1991); Gelety T.J. és Buyalos R.P.: „The effect of clomiphene citrate and menopausal gonadotropins on cervical mucus in ovulatory cycles”, *Fertil. Steril.*, **60**, 471-476 (1993);
- (4) = Gonen Y., Casper R.F.: „Sonographic Determination of an Adverse Effect of Clomiphene Citrate on Endometrial Growth”, *Hum. Reprod.*, **5**, 670-674 (1990);
- (5) = Mikkelsen T.J., Kroboth P.D., Cameron W.J., Dittert L.W., Chungi V., Manberg P.J.: „Single-dose pharmacokinetics of clomiphene citrate in normal volunteers”, *Fertil. Steril.*, **46**, 392-396 (1986);
- (6) = Fluker M.R., Urman B., Mackinnon M. és munkatársai: „Exogenous gonadotropin therapy in World Health Organization Groups I and II ovulatory disorders”, *Obstet. Gynecol.*, **83**, 189-196 (1994);
- (7) = Fisch P., Casper R.F., Brown S.E., Wrixon W., Collins J.A., Reid R.L., Simpson C.: „Unexplained infertility: evaluation of treatment with clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin”, *Fertil. Steril.*, **51**(5), 828-833 (1989);
- (8) = Sereepapong W., Triratanachai S., Sampatanukul P., Pruksananonda K., Boonkasemsanti K. és Reinprayoon D.: „Effect of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling women”, *Fertil. Steril.*, **73**, 287-291 (2000);
- (9) = Taymor M.L.: „The regulation of follicle growth: some clinical implications in reproductive endocrinology”, *Fertil. Steril.*, **65**(2), 235-247 (1996);

- (10) = Wysowski D.E.: „Use of fertility drugs in the United States, 1979 through 1991”, *Fertil. Steril.*, **60**, 1096-1098 (1993);
- (11) = Adashi: „Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action - a hypothesis revisited”, *Fertil. Steril.*, **42**(3), 331-344 (1984);
- 5 (12) = Dickey R.P., Vorys N., Stevens V.C., Besch P.K., Hamwi G.J., Ullery J.C.: „Observations on the mechanism of action of clomiphene (MRL-41)”, *Fertil. Steril.*, **16**, 485-494 (1965);
- (13) = Kettel L.M., Roseff S.J., Berga S.L., Mortola J.F., Yen S.S.: „Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women
10 with polycystic ovary syndrome”, *Fertil. Steril.*, **59**(3), 532-538 (1993);
- (14) = Archer D.F., Hofmann G., Brzyski R., Ross B., Scott R.T., Philput C.B., Oehninger S., Ware J.C.: „Effects of clomiphene citrate on episodic luteinizing hormone secretion throughout the menstrual cycle”, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **161**(3), 581-589 (1989);
- 15 (15) = Adashi: „Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action - a hypothesis revisited”, *Fertil. Steril.*, **42**(3), 331-344 (1984);
- (16) = Adashi: „Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action - a hypothesis revisited”, *Fertil. Steril.*, **42**(3), 331-344 (1984);
- (17) = Yagel S., Ben-Chetrit A., Anteby E., Zacut D., Hochner-Celnikier D. és
20 Ron M.: „The effect of ethinyl estradiol on endometrial thickness and uterine volume during ovulation induction by clomiphene citrate”, *Fertil. Steril.*, **57**, 33-36 (1992);
- (18) = Ben-Ami M., Geslevich Y., Matilsky M., Battino S., Weiner E. és munkatársai: „Exogenous estrogen therapy concurrent with clomiphene citrate -
25 lack of effect on serum sex hormone levels and endometrial thickness”, *Gynecol Obstet. Invest.*, **37**(3), 180-182 (1994);
- (19) = Bateman B.G., Nunley W.C. Jr. és Kolp L.A.: „Exogenous estrogen therapy for treatment of clomiphene citrate-induced cervical mucus abnormalities: is it effective?” *Fertil. Steril.*, **54**, 577-579 (1990);
- 30 (20) = Wu C.H., Winkel C.A.: „The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy”, *Fertil. Steril.*, **52**, 564-568 (1989);
- (21) = Saleh A., Biljan M.M., Tan S.S.S.L. és Tulandi T.: „Effects of Tarmoxifen (Tx) on Endometrial Thickness and Pregnancy Rates in Women

- Undergoing Superovulation with Clomiphene Citrate (CC) and Intrauterine Insemination (IUI)", *Fertil. Steril.*, **74**(1), 90 (2000);
- (22) = Sioufi A., Gauducheau N., Pineau V. és munkatársai: „Absolute bioavailability of letrozole in healthy post-menopausal women”, *Biopharm. Drug Dispos.*, **18**, 779-789 (1997); 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.*, **18**(6), 489-497 (1997);
- 10 (23) = Cole P.A., Robinson C.H.: „Mechanism and inhibition of cytochrome P-450 aromatase”, *J. Med. Chem.*, **33**, 2933-2944 (1990); Akhtar M., Njar V.C.O., Wright J.N.: „Mechanistic studies on aromatase and related C-C bond cleaving P-450 enzymes”, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **44**, 375-387 (1993);
- 15 (24) = Santen R.J., Manni A., Harvey H., Redmond C.: „Endocrine treatment of breast cancer in women”, *Endocrine Rev.*, **11**, 1-45 (1990);
- (25) = Nebert D.W., Nelson D.R., Coon M.J., Estrabrook R.W., Feyereisen R. és munkatársai: „The P-450 superfamily: update on new sequences, gene mapping and recommended nomenclature”, *DNA Mol. Biol.*, **10**, 1-14
- 20 (1991);
- (26) = Coombes R.C., Goss P., Dowsett M., Gazet J.C., Brodie A.M.H.: „4-Hydroxyandrostenedione treatment of postmenopausal patients with advanced breast cancer”, *The Lancet.*, **2**, 1237-1239 (1984);
- (27) = Santen R.J., Lipton A., Kendall J.: „Successful medical adrenalectomy with aminoglutethimide: role of altered drug metabolism”, *J. Am. Med. Assoc.*, **230**, 1661 (1974);
- 25 (28) = Harns A.L., Dowsett M., Smith I.E. és munkatársai: „Aminoglutethimide in premenopausal patients with breast cancer: endocrine studies and tumour response”, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **5**, 23, (1980);
- 30 (29) = Marty M., Gershanovich M., Campos B., Romien G., Lurie H., Bonaventura T. és munkatársai: „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.*, **16**, 156 (1997); Dowsett M.: „Biological background to aromatase inhibition”, *The Breast*, **5**, 196-201 (1996);
- (30) = Sinha S., Kaseta J., Santner L.M. és munkatársai: „Effects of CGS20267 on ovarian aromatase and gonadotropin levels in the rat”, *Breast Cancer Res. Treat.*, **48**, 45-51 (1998);
- (31) = Shetty G., Krishnamurthy H., Krishnamurthy H.N. és munkatársai: „Effect of estrogen deprivation on the reproductive physiology of male and female primates”, *J. Steroid Biochem. Biol.*, **61**, 157-166 (1997);
- (32) = Geisler J., King N., Dowsett M. és munkatársai: „Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma estrogen levels in postmenopausal women with breast cancer”, *Br. J. Cancer*, **74**, 1286-1291 (1996);
- (33) = Sioufi A., Gauducheau N., Pineau V. és munkatársai: „Absolute bioavailability of letrozole in healthy post-menopausal women”, *Biopharm. Drug Dispos.*, **18**, 779-789 (1997);
- (34) = Trunet P.F., Mueller P., Phatnagar P.S., Dickes I., Monnet G. és White G.: „Open dose-finding study of a new potent and selective nonsteroidal aromatase inhibitor, CGS 20267 in healthy male subjects”, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **77**, 319-323 (1993);
- (35) = „Femara professional information brochure” Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey 2000;
- (36) = Mitwally M.F.M. és Casper R.F.: „The Use of an Aromatase Inhibitor for Induction of Ovulation in Cases of Clomiphene Citrate Failure” (Kivonat száma: O-178) Program and abstracts of the 16th Annual Meeting of the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2000. június, Bologna, Olaszország; Mitwally M.F.M. és Casper R.F.: „Aromatase Inhibition: A novel Method of Ovulation Induction in Women With Polycystic Ovarian Syndrome” *Reprod Technol*, **10**(5) (2000);
- (37) = Mitwally M.F.M. és Casper R.F.: „The Aromatase Inhibitor, Letrozole: A Promising Alternative for Clomiphene Citrate for Induction of Ovulation” (Kivonat száma: O-091), 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; és Mitwally

M.F.M. és Casper R.F.: „Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response ot clomiphene citrate”, *Fertil. Steril.*, **75**(2), 305-309 (2001);

- 5 (38) = Mitwally M.F.M. és Casper R.F.: „The Aromatase Inhibitor, Letrozole, Decreases FSH Dose Required for Ovarian Superovulation.” The 46th Annual Meeting of the Canadian Fertility and Andrology Society, Newfoundland, Canada, 2000. szeptember; Mitwally M.F.M. és Casper R.F.: „Aromatase Inhibition Decreases FSH dose needed during controlled ovarian hyperstimulation: A controlled prospective trial.” Meeting
10 of the Society of Gynecologic Investigation, 2001. március, Toronto, Kanada; Winner of the President Presenter’s Award
- (39) = Mitwally M.F.M. és Casper R.F.: „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
15 Meeting, Rancho Las Palmas Resort and Spa, CA, USA, 2001. április
- (40) = Weil S., Vendola K., Zhou J., Bondy C.A.: „Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development”, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **84**(8), 2951-2956 (1999);
- 20 (41) = Vendola K.A., Zhou J., Adesanya O.O., Weil S.J., Bondy C.A.: „Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary”, *J. Clin. Invest.*, **101**(12), 2622-2629 (1998).

Szabadalmi igénypontok

1. Aromatáz inhibitor alkalmazása peteérés hiánya miatti meddőségben szenvedő nőknél a peteérés kiváltására alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, ahol a gyógyszerkészítményt legalább egy aromatáz inhibitor egyszeri dózisaként adagoljuk.

2. Aromatáz inhibitor alkalmazása megmagyarázhatatlan meddőségben vagy más típusú peteérési meddőségben szenvedő peteérési női betegnél a peteérés fokozására alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, ahol a gyógyszerkészítményt egy vagy több menstruációs ciklus korai szakaszában legalább egy aromatáz inhibitor egyszeri dózisaként adagoljuk.

3. Aromatáz inhibitor alkalmazása olyan gyógyszerkészítmény előállítására, amely tüszőstimuláló hormonnal együtt peteérés hiánya miatti meddőségben szenvedő női beteg kezelésére alkalmas, ahol a gyógyszerkészítményt egyszeri dózisban adagoljuk.

4. Egyszeri dózis aromatáz inhibitor alkalmazása olyan gyógyszerkészítmény előállítására, amely tüszőstimuláló hormonnal együtt női meddőség kezelésére alkalmas, ahol a beteg enyhe választ ad a tüszőstimuláló hormorra, és ahol a gyógyszerkészítményt egyszeri dózisban adagoljuk.

5. A 3. vagy 4. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az aromatáz inhibitor és a tüszőstimuláló hormon külön dózisait egyidejűleg, elkülönítve vagy egymás után adagoljuk.

6. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az aromatáz inhibitor egyszeri dózisban mintegy 5-500 mg, előnyösen 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg vagy 30 mg mennyiségben adagoljuk.

7. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol az aromatáz inhibitor

letrozol, és egyszeri dózisban mintegy 5-100 mg mennyiségben adagoljuk,

anasztrozol, és egyszeri dózisban mintegy 5-100 mg, előnyösen 5-50 mg mennyiségben adagoljuk,

vorozol, és egyszeri dózisban mintegy 10-200 mg, vagy mintegy 5-100 mg mennyiségben adagoljuk, vagy

exemesztán, és egyszeri dózisban mintegy 25-500 mg, előnyösen mintegy 50-500 mg mennyiségben adagoljuk.

8. A 3-5. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol az aromatáz inhibitor mintegy 5-500 mg, előnyösen 5 mg, 10, mg, 20 mg, 25 mg vagy 30 mg mennyiségben adagoljuk, és ahol a tüszőstimuláló hormon napi dózisa mintegy 25-600 egység vagy más adagolási formában ezzel ekvivalens dózis.

5 9. Az 3-6. és 8. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol az aromatáz inhibitor

letrozol, és egyszeri dózisban mintegy 5-100 mg mennyiségben adagoljuk, anasztrozol, és egyszeri dózisban mintegy 5-100 mg mennyiségben adagoljuk, vorozol, és egyszeri dózisban mintegy 10-200 mg, vagy mintegy 5-100 mg
10 mennyiségben adagoljuk, vagy

exemesztán, és egyszeri dózisban mintegy 50-500 mg, vagy mintegy 5-100 mg mennyiségben adagoljuk,

és ahol a tüszőstimuláló hormon napi dózisa mintegy 25-600 egység vagy más adagolási formában ezzel ekvivalens dózis.

15 10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol az aromatáz inhibitor mintegy 8 óra és mintegy 4 nap közötti, előnyösen mintegy 2 nap felezési idővel rendelkező aromatáz inhibitor.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol az aromatáz inhibitor nem-szteroid és reverzibilis aromatáz inhibitor.

20 12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol az aromatáz inhibitor orálisan adagoljuk.

13. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol az aromatáz inhibitor a női betegben a standard immunoassay technikával mért ösztrogén szintet a poszt-menopauzális szintre, előnyösen mintegy 100 pmól/l
25 vagy ennél kisebb szintre csökkentő mennyiségben adagoljuk.

14. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszerkészítményt a menstruációs ciklus 1-5. napja közötti valamelyik napon, előnyösen a menstruációs ciklus 3. napján adagoljuk.

15. Készlet női meddőség kezelésére, amely egyszeri dózis aromatáz inhibitor és gyógyszerészeti hordozóanyagot tartalmaz tüszőstimuláló hormon és gyógyszerészeti hordozóanyag nagyszámú napi dóziséval kombinálva.
30

16. Csomagolt gyógyszerkészítmény, amely egyszeri dózis aromatáz inhibitor és a gyógyszerkészítmény peteérés kiváltására történő alkalmazására vonatkozó instrukciót tartalmaz.

17. Csomagolt gyógyszerkészítmény, amely egyszeri dózis aromatáz inhibitor és nagyszámú dózis tüszőstimuláló hormont, valamint a gyógyszerkészítménynek női betegnél a peteérés kiváltására történő alkalmazására vonatkozó instrukciót tartalmaz.

- 5 18. A 17. igénypont szerinti csomagolt gyógyszerkészítmény, ahol a női beteg enyhe választ ad a tüszőstimuláló hormonra.

10

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

10/

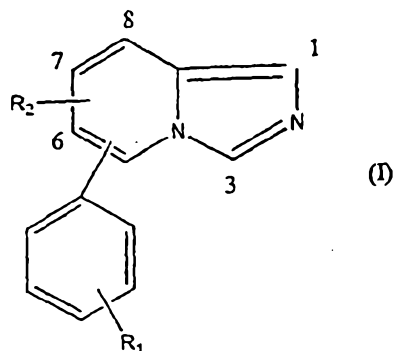
Schläfer László

szabadalmi ügyvivő

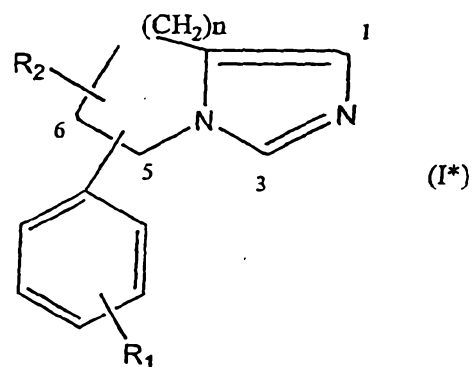
3 oldal megjelölve

2007. 01. 28.

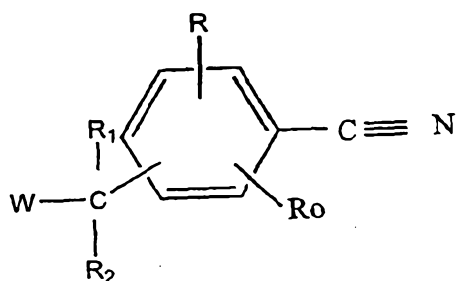
TK



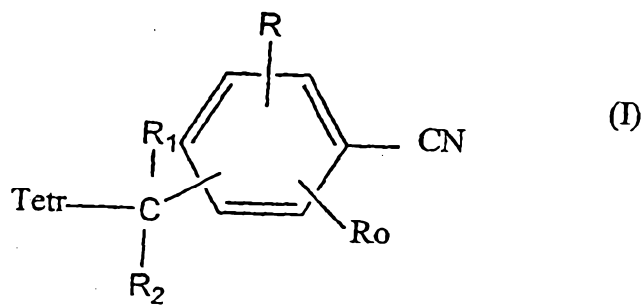
EP165904



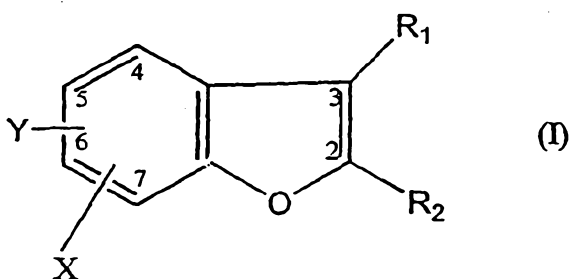
EP165904



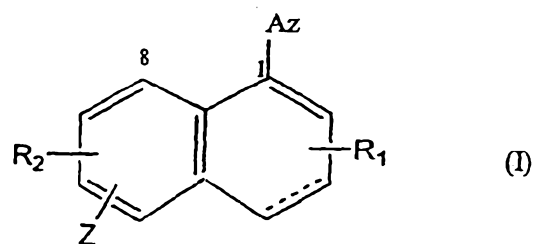
EP236940



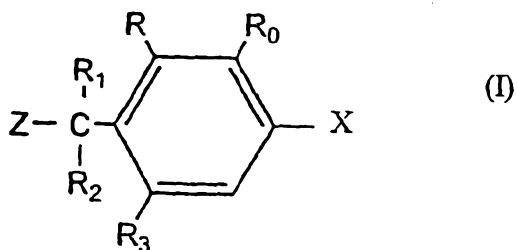
EP 408509



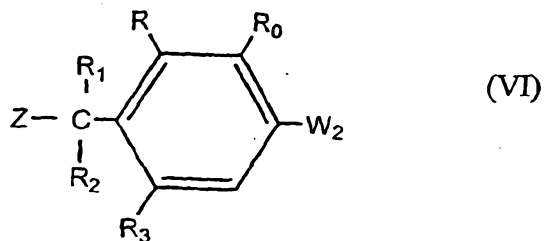
EP 91810110.6



[H1339/90-7

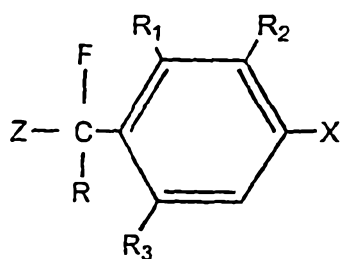


CH 3014/90-0



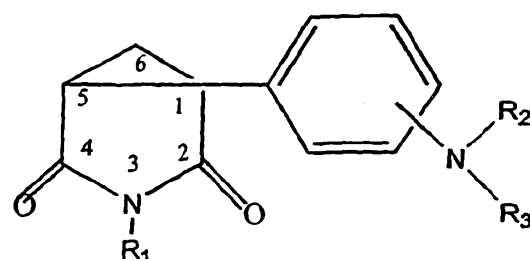
CH 3014/90-0

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

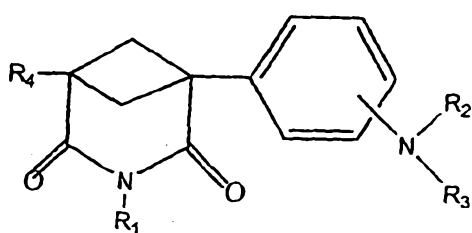


CH 3923/90-4

(I)

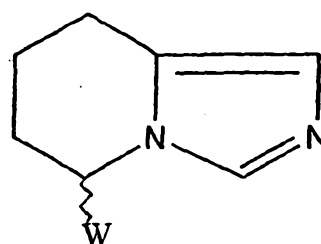


EP 114033



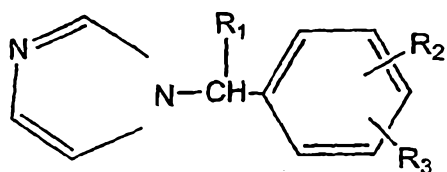
EP 166692

(I)



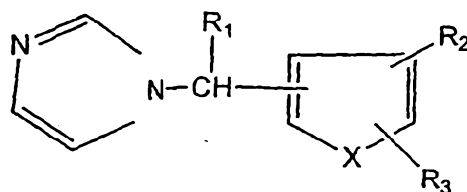
(I)

EP 356673



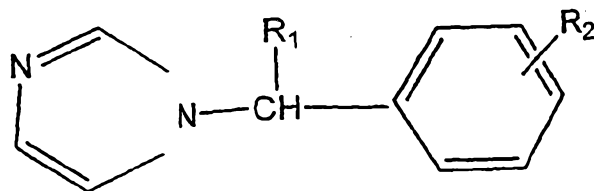
EP 337929

(I/a)



(I)

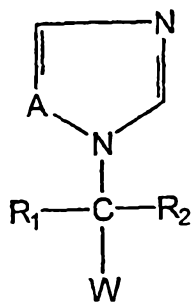
EP 337928



(I)

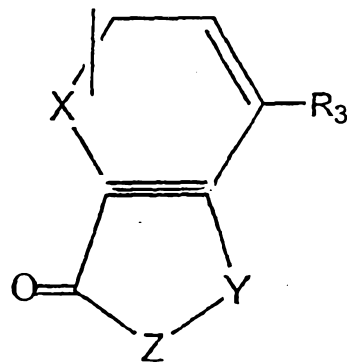
EP 340153

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

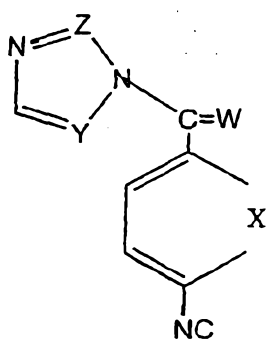


(I)

DE 4014006

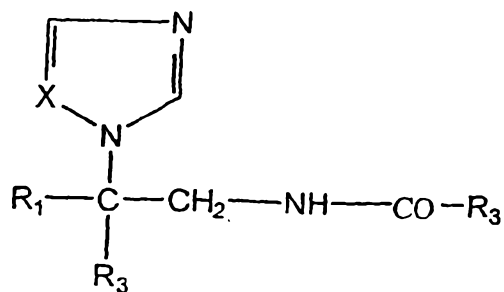


(a)



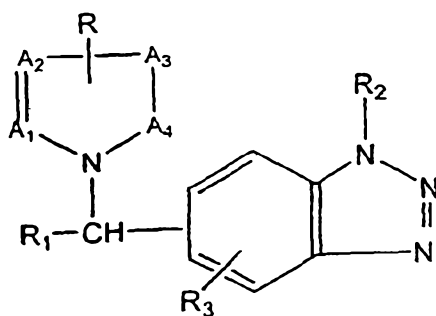
(I)

DE 3926365



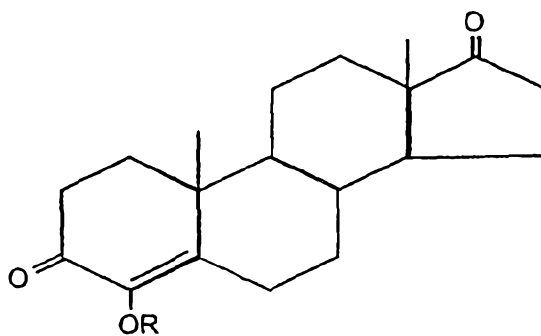
(I)

DE 3740125



(I)

EP 293978



(I)

EP 181287