

(19) C2 (11) 82648 (13) UA

(98) а/с 925, м. Харків, 61082

(85) 2003-11-17

(74) Шляховецький Олександр Михайлович, (UA)

(45) [2008-05-12]

(43) [2003-12-15]

(24) 2008-05-12

(22) 2002-04-17

(12) null

(21) 20031110268

(46) 2008-05-12

(86) 2002-04-17 PCT/CA02/00527

(30) 60/284,282 2001-04-17 US

(54) РАЗОВА ДОЗА ИНГИБИТОРА АРОМАТАЗИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕПЛІДНОСТІ РАЗОВАЯ ДОЗА ИНГИБИТОРА АРОМАТАЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ SINGLE DOSE OF AROMATASE INHIBITOR FOR TREATMENT OF INFERTILITY

(56) DATABASE PHARMAPROJECTS [Online] PJB Publications Ltd., UK; "Letrozole" Database accession no. 2585 XP002209733 3 DATABASE PHARMAPROJECTS [Online] PJB Publications Ltd., UK; "Exemestane" Database accession no. 4447 XP002209732 3 SIOUFI A ET AL: "Absolute bioavailability of letrozole in healthy postmenopausal women." BIOPHARMACEUTICS and DRUG DISPOSITION. ENGLAND DEC 1997, vol. 18, no. 9, December 1997 (1997-12), pages 779-789, XP002209706 3 Mitwally, MFM, et al., 'Aromatase Inhibition Improves Ovarian Response to FSH: a Potential Option for Low Responders During Ovarian Stimulation', Abstract No. o-9 in Abstracts of the 48th Meeting of the Pacific Coast Fertility Society, April 2001, Rancho Las Palmas Resort and Spa, CA, USA XP002207747 3 MITWALLY, MFM., ET AL.: "Aromatase inhibition: a novel method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome" REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES, vol. 10, no. 5, 2000, pages 244-247, XP001084440 3

(71)

(72) СА Каспер Роберт Ф. СА Каспер Роберт Ф. СА CASPER ROBERT F СА Митуеллі Мохамед Ф.М. СА Митуэллі Мохамед Ф.М. СА MITWALLY MOHAMED F M

(73) СН ЕЙРЕС ТРЕЙДІНГ С.А. СН ЭЙРЭС ТРЕЙДИНГ С.А. СН ARES TRADING S.A.

Изобретение касается использования человеческого хорионического гонадотропина (hCG) или его аналога для приготовления лекарственного средства для использования в сочетании с регулируемой гиперстимуляцией яичников (СОН) у пациентов-людей, которая предусматривает использование FSH или его аналога, для способствования имплантации и/или снижения частоты выкидышей, причем введение указанного лекарственного средства предусматривается перед овуляцией или запуском механизма овуляции с дозой 25-1000 ME hCG в сутки.

Винахід стосується застосування інгібітора ароматази - похідної триазолу - для виготовлення лікарського засобу для індукування або посилення овуляції, у пацієнтки, що страждає на ановуляторну неплідність, неплідність нез'ясованого походження або на інші типи овуляторної неплідності, який вводять в організм пацієнтки в один з днів 1-5 менструального циклу у вигляді разової дози щонайменше одного такого інгібітора ароматази, яка спричиняє зниження рівнів естрадіолу в сироватці крові. Розкрито також застосування такого лікарського засобу в комбінації з фолікулостимулювальним гормоном для лікування пацієнтки від неплідності.

The use of an aromatase inhibitor (AI) in the preparation of a medicament for use in inducing ovulation in a female suffering from anovulatory infertility which comprises administering to said female a single dose of the at least one aromatase inhibitor. The use of an aromatase inhibitor (AI) for the preparation of a medicament comprising a single dose of at least one aromatase . inhibitor (AI) for administration to an ovulating female suffering from unexplained infertility or other types of ovulatory infertility ' early in one or more menstrual cycles. Such a medicament may also be administered to an anovulatory female in combination with a plurality of daily doses of follicle stimulating hormone (FSH) whereby the dosage levels of FSH may be reduced. The use of AI in) the preparation of a medicament for administration to a female who is a poor responder to FSH, which comprises a combination of . a single dose of AI with a plurality of daily doses of FSH is also disclosed. The related pharmaceutical preparations and packages ' are also described.

1. Застосування інгібітора ароматази - похідної триазолу - для виготовлення лікарського засобу для індукування овуляції у пацієнтки, що страждає на ановуляторну неплідність, який вводять в організм пацієнтки в один з днів 1-5 менструального циклу у вигляді разової дози щонайменше одного такого інгібітора ароматази, яка спричиняє зниження рівнів естрадіолу в сироватці крові.
2. Застосування за п. 1, причому разова доза інгібітора ароматази становить від приблизно 5 мг до приблизно 500 мг, у варіанті, якому віддається перевага, - 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг або 30 мг.
3. Застосування за п. 1, причому інгібітором ароматази є:
 - летрозол, і його разова доза становить від приблизно 5 мг до приблизно 100 мг;
 - анастрозол, і його разова доза становить від приблизно 5 мг до приблизно 100 мг, у варіанті, якому віддається перевага, - від приблизно 5 мг до приблизно 50 мг; або
 - ворозол, і його разова доза становить від приблизно 10 мг до приблизно 200 мг або від приблизно 5 мг до приблизно 100 мг.
4. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, причому інгібітор ароматази вибраний з інгібіторів ароматази, які мають період напіввиведення від приблизно 8 год. до приблизно 4 діб, у варіанті, якому віддається перевага, - приблизно 2 доби.
5. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, причому інгібітор ароматази вибраний з нестероїдних та оборотних інгібіторів ароматази.
6. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, причому інгібітор ароматази є таким, що може вводитися перорально.
7. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, причому кількість інгібітора ароматази вибирають з кількостей, які забезпечують зниження рівнів естрогену в організмі пацієнтки до значень, характерних для постклімактеричного періоду, у варіанті, якому віддається перевага,
 - до приблизно 100 пмоль/л або нижче при вимірюванні стандартними способами імунохімічного аналізу.
8. Застосування за будь-яким із пп. 1-7, причому згаданий лікарський засіб вводять в організм на 3-й день менструального циклу.
9. Застосування інгібітора ароматази - похідної триазолу - для виготовлення лікарського засобу для посилення овуляції у пацієнтки з діючою овуляторною функцією, що страждає на неплідність нез'ясованого походження або на інший тип овуляторної неплідності, який вводять в організм пацієнтки в один з днів 1-5 одного або кількох менструальних циклів у вигляді разової дози щонайменше одного такого інгібітора ароматази, яка спричиняє

зниження рівнів естрадіолу в сироватці крові.

10. Застосування за п. 9, причому разова доза інгібітора ароматази становить від приблизно 5 мг до приблизно 500 мг, у варіанті, якому віддається перевага, - 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг або 30 мг.

11. Застосування за п. 9, причому інгібітором ароматази є:

- летрозол, і його разова доза становить від приблизно 5 мг до приблизно 100 мг;
- анастрозол, і його разова доза становить від приблизно 5 мг до приблизно 100 мг, у варіанті, якому віддається перевага, - від приблизно 5 мг до приблизно 50 мг; або
- ворозол, і його разова доза становить від приблизно 10 мг до приблизно 200 мг або від приблизно 5 мг до приблизно 100 мг.

12. Застосування за будь-яким із пп. 9-11, причому інгібітор ароматази вибраний з інгібіторів ароматази, які мають період напіввиведення від приблизно 8 год. до приблизно 4 діб, у варіанті, якому віддається перевага, - приблизно 2 доби.

13. Застосування за будь-яким із пп. 9-12, причому інгібітор ароматази вибраний з нестероїдних та оборотних інгібіторів ароматази.

14. Застосування за будь-яким із пп. 9-13, причому інгібітор ароматази є таким, що може вводитися перорально.

15. Застосування за будь-яким із пп. 9-14, причому кількість інгібітора ароматази вибирають з кількостей, які забезпечують зниження рівнів естрогену в організмі пацієнтки до значень, характерних для постклімактеричного періоду, у варіанті, якому віддається перевага, - до приблизно 100 пмоль/л або нижче при вимірюванні стандартними способами імунохімічного аналізу.

16. Застосування за будь-яким із пп. 9-15, причому згаданий лікарський засіб вводять в організм на 3-й день менструального циклу.

17. Застосування інгібітора ароматази - похідної триазолу - для виготовлення лікарського засобу для застосування в комбінації з фолікулостимулювальним гормоном (FSH) для лікування від неплідності пацієнтки, що страждає на ановуляторну неплідність, причому такого лікарського засобу, який вводять в організм згаданої пацієнтки в один з днів 1-5 менструального циклу у вигляді разової дози такого інгібітора ароматази, яка спричиняє зниження рівнів естрадіолу в сироватці крові.

18. Застосування за п. 17, причому дози інгібітора ароматази та FSH вводять в організм одночасно, окремо або послідовно.

19. Застосування за п. 17, причому інгібітором ароматази є:

- летрозол, і його разова доза становить від приблизно 5 мг до приблизно 100 мг;
- анастрозол, і його разова доза становить від приблизно 5 мг до приблизно 100 мг, у варіанті, якому віддається перевага, - від приблизно 5 мг до приблизно 50 мг; або
- ворозол, і його разова доза становить від приблизно 10 мг до приблизно 200 мг або від приблизно 5 мг до приблизно 100 мг.

20. Застосування за будь-яким із пп. 17 або 18, причому разова доза інгібітора ароматази становить від приблизно 5 мг до приблизно 500 мг, у варіанті, якому віддається перевага, - 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг або 30 мг, а добові дози фолікулостимулювального гормону становлять від приблизно 25 одиниць до приблизно 600 одиниць, або він вводиться в еквівалентних дозах при іншій формі застосування.

21. Застосування за будь-яким із пп. 17-20, причому інгібітором ароматази є:

- летрозол, і його разова доза становить від приблизно 5 мг до приблизно 100 мг;
- анастрозол, і його разова доза становить від приблизно 5 мг до приблизно 100 мг; або
- ворозол, і його разова доза становить від приблизно 10 мг до приблизно 200 мг або від приблизно 5 мг до приблизно 100 мг;

а добові дози фолікулостимулювального гормону становлять від приблизно 25 одиниць до приблизно 600 одиниць, або він вводиться в еквівалентних дозах при іншій формі застосування.

22. Застосування за будь-яким з пп. 17-21, причому інгібітор ароматази вибраний з інгібіторів ароматази, які мають період напіввиведення від приблизно 8 год. до приблизно 4 діб, у варіанті, якому віддається перевага, - приблизно 2 доби.

23. Застосування за будь-яким із пп. 17-22, причому інгібітор ароматази вибраний з нестероїдних та оборотних інгібіторів ароматази.

24. Застосування за будь-яким із пп. 17-23, причому інгібітор ароматази є таким, що може вводитися перорально.

25. Застосування за будь-яким із пп. 17-24, причому кількість інгібітора ароматази вибирають з кількостей, які забезпечують зниження рівнів естрогену в організмі пацієнтки до значень, характерних для постклімактеричного періоду, у варіанті, якому віддається перевага, - до приблизно 100 пмоль/л або нижче при вимірюванні стандартними способами імунохімічного аналізу.

26. Застосування за будь-яким із пп. 17-25, причому згаданий лікарський засіб вводять в організм на 3-й день менструального циклу.

27. Застосування разової дози інгібітора ароматази - похідної триазолу - для виготовлення

лікарського засобу для застосування в комбінації з фолікулостимулювальним гормоном (FSH) при лікуванні від неплідності пацієнтки зі слабкою реакцією на FSH, причому такого лікарського засобу, який уводять в організм згаданої пацієнтки в один з днів 1-5 менструального циклу разовою дозою, яка спричиняє зниження рівнів естрадіолу в сироватці крові.

28. Застосування за п. 27, причому дози інгібітора ароматази та FSH уводять в організм одночасно, окремо або послідовно.

29. Застосування за п. 27 або 28, причому разова доза інгібітора ароматази становить від приблизно 5 мг до приблизно 500 мг, у варіанті, якому віддається перевага, - 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг або 30 мг, а добові дози фолікулостимулювального гормону становлять від приблизно 25 одиниць до приблизно 600 одиниць, або він вводиться в еквівалентних дозах при іншій формі застосування.

30. Застосування за будь-яким із пп. 27, 28 та 29, причому інгібітором ароматази є:

- летрозол, і його разова доза становить від приблизно 5 мг до приблизно 100 мг;
- анастрозол, і його разова доза становить від приблизно 5 мг до приблизно 100 мг; або
- ворозол, і його разова доза становить від приблизно 10 мг до приблизно 200 мг або від приблизно 5 мг до приблизно 100 мг;

а добові дози фолікулостимулювального гормону становлять від приблизно 25 одиниць до приблизно 600 одиниць, або він вводиться в еквівалентних дозах при іншій формі застосування.

31. Застосування за будь-яким із пп. 27-30, причому інгібітор ароматази вибраний з інгібіторів ароматази, які мають період напіввиведення від приблизно 8 год. до приблизно 4 діб, у варіанті, якому віддається перевага, - приблизно 2 доби.

32. Застосування за будь-яким із пп. 27-31, причому інгібітор ароматази вибраний з нестероїдних та оборотних інгібіторів ароматази.

33. Застосування за будь-яким із пп. 27-32, причому інгібітор ароматази є таким, що може вводиться перорально.

34. Застосування за будь-яким із пп. 27-33, причому кількість інгібітора ароматази вибирають з кількостей, які забезпечують зниження рівнів естрогену в організмі пацієнтки до значень, характерних для постклімактеричного періоду, у варіанті, якому віддається перевага, - до приблизно 100 пмоль/л або нижче при вимірюванні стандартними способами імунохімічного аналізу.

35. Застосування за будь-яким із пп. 27-34, причому згаданий лікарський засіб уводять в

організм на 3-й день менструального циклу.

36. Комплект для лікування неплідності у пацієнтки, який включає в себе одне (або одну, або один) драже, таблетку, капсулу, супозиторій, контейнер для доставки, розчин для ін'єкції, суспензію для ін'єкції, що містить інгібітор ароматази - похідну триазолу - разом із фармацевтично прийнятним носієм, а також одне (або одну, або один) або декілька драже, таблеток, капсул, супозиторіїв, контейнерів для доставки, розчинів для ін'єкції, суспензій для ін'єкції, що містять фолікулостимулювальний гормон разом із фармацевтично прийнятним носієм.

Цей винахід стосується застосування разової дози, інгібіторів ароматази (AI) для Індукування та посилення овуляції у пацієнок з ановуляторною неплідністю або з неплідністю нез'ясованого походження. Описано також застосування AI в комбінації з фолікулостимуляційним гормоном (FSH) для покращення реакції на контрольовану гіперстимуляцію яєчників. Розкрито також фармацевтичні композиції, які містять інгібітор ароматази, та способи введення їх в організм пацієнок.

При лікуванні пацієнок, які страждають на ановуляторну неплідність II типу за класифікацією ВООЗ, наприклад, на синдром полікістозу яєчників (PCOS), для індукування овуляції застосовують, насамперед, антиестрогени. Лікарським засобом, що застосовується найчастіше, є цитрат кломіфену (CC). Однак при лікуванні CC у 20-25% пацієнок овуляція не відбувається. Крім того, клінічні дані свідчать про неузгодженість між коефіцієнтами овуляції та запліднення при лікуванні CC¹ та про збільшену порівняно з очікуваною частотою спонтанних абортів у випадках запліднення². Ці явища приписують антиестрогенному механізму впливу CC, що призводить до тривалого виснаження рецепторів естрогенів. Таким чином, CC може негативно впливати на якість та кількість слизу шийки матки³, на розвиток ендометрія⁴ та на інші, на даний час не з'ясовані, чинники фертильності, оскільки CC нагромаджується в організмі внаслідок тривалого періоду напіввиведення⁵.

У випадках несприятливого результату застосування CC застосовують гонадотропіни, наприклад, менопаузний гонадотропін людини (hMG) або чистий фолікулостимуляційний гормон (FSH), як вторинні засоби лікування з метою індукування овуляції. У пацієнок із синдромом полікістозу яєчників унаслідок високої чутливості яєчників до стимуляції гонадотропінами лікування hMG або чистим FSH важко піддається контролю і, як правило, спричиняє множинність фолікулів. Наслідком цього є висока частота багатоплідної вагітності та підвищений ризик синдрому гіперстимуляції яєчників (OHSS)⁶. Тому серед першочергових способів терапії перевага віддається лікуванню із простим застосуванням пероральних препаратів, яке можна було б використовувати без ризику гіперстимуляції та з мінімальними вимогами до моніторингу.

Крім того, хоча встановлено, що коефіцієнти настання вагітності у пацієнок при лікуванні CC є нижчими, ніж очікувані на основі коефіцієнтів овуляції, лікування CC широко застосовується для пацієнок із неплідністю нез'ясованого походження, часто без ультразвукового дослідження, з метою індукування розвитку множинних фолікулів⁷. Застосування CC у таких випадках може виявитися марним унаслідок антиестрогенного впливу на розвиток ендометрія. В недавньому дослідженні успішно застосовано морфометричний аналіз ендометрія, який є кількісним та об'єктивним методом дослідження впливу CC на ендометрій у групі нормальних пацієнок. В цьому дослідженні було з'ясовано, що CC має руйнівний вплив на ендометрій, що виявляється у зниженні густини залоз та збільшенні кількості вакуолізованих клітин⁸. В деяких виключних випадках пацієнтки з нормальною овуляторною функцією можуть сприймати від 6 циклів до 12 циклів застосування CC, перш ніж буде остаточно з'ясовано, що антиестрогенний вплив на ендометрій дійсно має контрацептивну дію. З цих причин існує також потреба в простій, недорогій та безпечній альтернативі CC для застосування до пацієнок із нормальною овуляторною функцією, у яких частий моніторинг циклів утруднений.

Індукування овуляції є одним із найважливіших елементів лікування неплідності. На жаль, більшість сучасних терапевтичних підходів до індукування овуляції є емпіричними⁹. На протязі більш ніж 40 років цитрат кломіфену (CC) залишається найчастіше застосовуваним лікарським засобом для індукування та посилення овуляції; він складає приблизно дві третини загальної кількості фертилізаторів, які призначаються лікарями в США¹⁰. Проте, незважаючи на широкі клінічні дослідження¹¹, механізми та місця впливу CC з'ясовані лише частково.

Механізм впливу CC

Вважається, що два ізомери CC виявляють або антиестрогенний ефект (zu-кломіфен), або слабкий ефект агоніста естрогену (ep-кломіфен) на центри зв'язування естрогену в гіпофізі та гіпоталамусі, звільняючи, таким чином, систему гіпоталамус-гіпофіз від інгібувального ефекту головного циркуляторного естрогену, естрадіолу (E2)¹². У пацієнок із PCOS індукована CC овуляція супроводжувалася підвищеною секрецією LH та FSH при підвищеній секреції естрогену. Збільшення амплітуди імпульсу LH після застосування CC у комбінації зі зниженою чутливістю гіпофіза до болюсу GnRH (гормону вивільнення гонадотропіну) примушує припустити, що CC діяв переважно на гіпоталамус, викликаючи імпульсне вивільнення збільшених кількостей GnRH у систему гіпофіз-ворітна вена¹³. Аналогічні явища описані також для пацієнок із нормальною овуляторною функцією¹⁴. Запропоновано також різноманітні механізми дії CC на рівні гіпофіза та/або яєчників. Зокрема, дія CC на яєчники не визнається широкими колами дослідників¹⁵. Однак загальний механізм дії CC може являти собою суму його впливів на гіпоталамус, гіпофіз та яєчники, як указано в роботі Адаші (Adashi)¹⁶.

Підходи до покращення показників настання вагітності при лікуванні CC

З метою покращення результатів лікування CC запропоновано різноманітні способи подолання антиестрогенного ефекту CC. Один із таких способів полягає в паралельному застосуванні естрогену у процесі лікування CC із метою досягнення високих рівнів естрогену для подолання антиестрогенного ефекту CC. Деякі дослідники сповіщали про успіх такого способу¹⁷, в той час як інші вказували на відсутність переваг¹⁸ і навіть на негативний ефект застосування естрогену¹⁹. Інший спосіб послаблення негативних ефектів полягає в застосуванні CC не починаючи з 5-го дня, а на більш ранніх стадіях менструального циклу²⁰, з розрахунком на деяке послаблення антиестрогенного ефекту. Згідно із третім способом, у комплексній терапії застосовують інший селективний модулятор рецептора естрогену, наприклад, тамоксифен, який виявляє більш інтенсивний естроген-агоністичний ефект на ендометрій у комбінації з CC²¹. Проте, виявлено, що жодна з вищезазначених схем не забезпечує повного успіху в уникненні периферичного антиестрогенного ефекту CC. Окрім неузгодженості між коефіцієнтами овуляції та настання вагітності при лікуванні CC, 20-25% ановуляторних пацієнок є резистентними до CC, і в них овуляція не відбувається при добових дозах до 150мг. У випадках несприятливого результату застосування CC застосовують гонадотропіни як вторинні засоби лікування з метою індукування овуляції. Проте їх застосування пов'язане з підвищеним ризиком багатоплідної вагітності та тяжким синдромом гіперстимуляції яєчників (OHSS), особливо у пацієнок із PCOS. Тому серед схем терапії перевагу слід було б віддавати в першу чергу лікуванню із застосуванням простої альтернативи CC у формі

препарату для перорального застосування, який можна було б застосовувати без надмірного ризику та з мінімальними вимогами до моніторингу.

Інгібітори ароматази

Апробовано застосування групи високоселективних AI до пацієнток у постклімактеричному періоді, хворих на рак грудної залози, з метою пригнічення продукування естрогену. Ці AI мають відносно короткий час напіввиведення (приблизно 48 год) у порівнянні з CC і тому швидко виводяться з організму²². Крім того, оскільки в цьому випадку не має місця послаблення рецепторів естрогену, слід очікувати відсутності негативного впливу на тканини, чутливі до естрогену, який спостерігався при лікуванні із застосуванням CC.

Фізіологічна характеристика ароматази

Ароматаза являє собою ензимний комплекс, що містить гемопротеїн цитохрому P-450 і є каталізатором обмежуючої швидкості стадії продукування естрогенів, тобто, конверсії андростендіону та тестостерону в естрон та естрадіол шляхом тристадійного гідроксилювання²³. Дія ароматази виявляється в численних тканинах, наприклад, в яєчниках, жировій тканині, м'язах, печінці, тканині грудних залоз та у злоякісних пухлинах грудних залоз.

Основними джерелами циркуляторних естрогенів є яєчники жінок у передклімактеричному періоді та жирові тканини жінок у постклімактеричному періоді²⁴. Хоча ароматаза має спільні риси з іншими стероїдогенними ензимами групи P-450, її гем-зв'язуюча зона містить лише 17,9+23,5% амінокислот, ідентичних амінокислотам інших стероїдогенних ензимів групи P-450. Цей факт свідчить, що P-450arom належить до окремої групи генів, яку позначають як CYP19²⁵. Ароматаза є каталізатором конверсії андрогенів в естрон (E), який потім перетворюється в ефективний естроген - естрадіол (E2) під впливом ензиму 17 β -HSD типу 1 у гранульозних клітинах.

Розроблення інгібіторів ароматази

Ароматаза є сприятливою мішенню для селективного інгібування, оскільки продукування естрогенів є кінцевою стадією послідовності біосинтезу. Існують два типи інгібіторів ароматази: стероїдні (інгібітори типу I) та нестероїдні (інгібітори типу II). Усі стероїдні інгібітори ароматази типу I є похідними андростендіону, які діють як фальшивий субстрат і необоротно зв'язуються з центрами зв'язування андрогену з безперервним обробленням. З цієї причини їх також називають суїцидними інгібіторами. 4-гідрокси-андростендіон - перший селективний стероїдний інгібітор ароматази, застосований у клінічних умовах - виявився ефективним засобом при лікуванні пацієнтів із раком грудної залози, резистентним до тамоксифену, і є комерційно доступним у багатьох країнах світу²⁶. Дія нестероїдних інгібіторів ароматази типу II базована на зв'язуванні з гемним фрагментом ензиму цитохрому P-450. Першим із таких інгібіторів, застосованим у клініці, був аміноглютетимід, який індукує медичну адrenaлектомію шляхом інгібування численних інших ензимів, що беруть участь у біосинтезі стероїдів²⁷. Хоча аміноглютетимід є ефективним гормональним агентом при лікуванні постклімактеричного раку грудної залози, його застосування утруднене необхідністю паралельного заміщення кортикостероїду, а також побічними ефектами, наприклад, апатією, висипами, нудотою та підвищенням температури, які змушують припинити лікування 8-15% пацієнтів. Брак специфічності та несприятливий профіль токсичності аміноглютетиміду ініціювали пошук більш специфічних інгібіторів ароматази. Крім того, вищезгадані інгібітори ароматази не забезпечують повне інгібування активності ароматази у пацієнток у передклімактеричному періоді²⁸.

Такі інгібітори ароматази, як, наприклад, анастрозол, ZN 1033 (Arimidex®), летрозол, CGS 20267 (Femara®) та ворозол (Rivizor®), є селективними AI, доступними для клінічного застосування в Північній Америці та інших частинах світу для лікування раку грудної залози в постклімактеричному періоді. Ці похідні триазолу (антифунгіну) є оборотними конкурентними AI високої ефективності та селективності (104, 106)²⁹. Їхня власна ефективність значно вища, ніж в аміноглютетиміду, і при дозах 1-5 мг на добу вони забезпечують інгібування естрогенів на рівні від 97% до 99% і більше. Такий рівень інгібування ароматази має наслідком зниження концентрацій естрадіолу до значень, нижчих за поріг виявлення найчутливіших методів імунохімічного аналізу. Вважається, що висока спорідненість AI до ароматази пояснюється тим, що атом азоту в положенні 4 триазолового циклу вступає в координацію з атомом заліза гему ензимного комплексу ароматази. AI повністю поглинаються після перорального введення при середньому значенні кінцевого $t_{1/2}$ приблизно 50 год (діапазон 30-60 год). Вони виводяться із кровообігу, головним чином, дією печінки. Іншим комерційно доступним AI є ексеместан (Aromasin™).

У дослідженнях на тваринах летрозол при введенні статеві дозрілим самкам пацюків викликав підвищення рівнів FSH та LH і збільшення маси яєчників приблизно на 30%³⁰. У мавп лікування інгібіторами ароматази з метою викликання дефіциту естрадіолу спричиняло розвиток множинних нормальних фолікулів типу Граафа *in vivo* та нормальну реакцію гранульозних та оболонкових клітин на гонадотропіни *in vitro*³¹. Дані досліджень *in vivo* свідчать про тривале інгібування ароматази аміноглютетимідом (90%), ворозолом (93%), анастрозолом (97%) та летрозолом (98,5%), причому ця послідовність переліку відображає зростання ефективності та специфічності³². Летрозол має IC₅₀ 11,5 нМ *in vitro* та ED₅₀ 1-3 мг/кг *in vivo* при пероральному застосуванні. Розподіл летрозолу в організмі здорових жінок у постклімактеричному періоді при пероральному введенні характеризується стабільністю концентрації у плазмі протягом 4-8 год та періодом напіввиведення приблизно 45 год. Абсолютна системна біодоступність летрозолу після перорального введення становила 100% у порівнянні до такої саме дози, введеної внутрішньовенно³³. Дози до 30 мг є легко терпимими³⁴.

Летальна доза для мишей та пацюків становить приблизно 2000 мг/кг. Даних про практичні випадки передозування летрозолу у людей немає³⁵.

Співіщається про успішне інгібування ароматази летрозолом при індукуванні овуляції у пацієнток із PCOS³⁶. У групі з 10 пацієнток, хворих на PCOS, у яких при лікуванні CC овуляція або не відбувалася (n=4), або мала місце при товщині ендометрія ≤ 5 мм (n=6), овуляція відбувалася в 7 з 10 циклів із застосуванням летрозолу (70%), при цьому клінічні ознаки настання вагітності спостерігалися у 2 пацієнток і хімічні ознаки - в однієї. Середня кількість зрілих фолікулів становила 2,6 і в 7 овуляторних циклах була в межах від 1 до 4. Середній рівень естрадіолу в день введення hCG становив 1076 пмоль/л, середня кількість естрадіолу на один

фолікул була 378пмоль/л. Цей рівень естрадіолу забезпечував ріст ендометрія до адекватної товщини в межах від 0,7 см до 0,9см у день введення hCG, що свідчить про відсутність антиестрогенних ефектів, які спостерігалися при застосуванні CC.

В іншому дослідженні досягнуто порівнянного успіху при застосуванні летрозолу для індукування овуляції у 12 пацієнток із PCOS на додаток до успіху в посиленні овуляції у групі з 10 жінок із діючою овуляторною функцією. Пацієнтки обох груп у попередніх циклах лікування одержували CC, при цьому реакція була неадекватною. При лікуванні летрозолом овуляція мала місце в 9 із 12 циклів (75%), а вагітність настала у 3 пацієнток (25%) із групи хворих на PCOS. У групі з нормальною овуляторною функцією застосування летрозолу забезпечило середню кількість зрілих фолікулів 2,3 та середню товщину ендометрія 0,8см. Вагітність настала в 1 пацієнтки (10%)³⁷.

Ми досліджували також застосування летрозолу в комбінації з FSH для контрольованої яєчникової суперовуляції в жінок із неплідністю нез'ясованого походження при діючій овуляторній функції та пацієнток із PCOS, у яких овуляція не відбувалася³⁸. Застосування летрозолу було пов'язане зі значним зменшенням дози FSH, необхідної для досягнення адекватної яєчникової суперовуляції. Коефіцієнт настання вагітності та товщина ендометрія при лікуванні летрозолом та FSH були подібні до відповідних показників при лікуванні тільки FSH. Ми показали також покращення реакції яєчників на стимуляцію FSH при застосуванні летрозолу в процесі стимуляції яєчників у пацієнток зі слабкою реакцією³⁹.

У патенті США №5,583,128, виданому 10 грудня 1996р. на ім'я Бхатнагара (Bhatnagar), описано застосування інгібіторів ароматази для контрацепції у самок приматів репродуктивного віку без істотного впливу на менструальний цикл цих самок. Контрацептивний ефект інгібіторів ароматази є оборотним, тобто після припинення їхнього застосування вагітність у приматів, яких піддавали лікуванню, може статися в першому ж наступному циклі.

У патенті США №5,491,136, виданому 13 лютого 1996р. на ім'я Піта (Peet) та інших, описано застосування інгібіторів ароматази при лікуванні раку грудної залози.

Інформацію з усіх цитованих публікацій включено до цього опису відповідними посиланнями.

Цей винахід імітує дію CC, але без виснаження рецепторів естрогенів, шляхом застосування інгібітора ароматази (AI) на ранній фазі менструального циклу. Вважається, що такий спосіб звільнює систему гіпоталамус-гіпофіз від естрогенного негативного зворотного зв'язку, підвищуючи, таким чином, секрецію гонадотропінів, внаслідок чого стимулюються яєчникові фолікули. Крім того, може мати місце периферичний механізм дії на рівні яєчників, який є вторинним ефектом запобігання конверсії андрогену в естроген та підвищення концентрації андрогену в яєчниках. Показано, що в яєчниках приматів андроген спричиняє збільшення кількості рецепторів FSH у гранульозних клітинах^{40,41} і тим самим підвищує інтенсивність реакції яєчників на FSH.

Цей винахід забезпечує перевагу порівняно з відомим способом багаторазового введення добових доз інгібітора ароматази для лікування неплідності у пацієнток. Разова доза забезпечує високу початкову дозу AI при такому ж або кращому показнику виведення з організму порівняно з багаторазовим застосуванням у критичний період для поповнення та стимуляції фолікулів. Цей період звичайно охоплює приблизно 7 діб на початку менструального циклу. Разова доза є більш зручною та забезпечує краще дотримання пацієнтом режиму лікування. Виявлено, що кількість інгібітора ароматази, яка залишається в організмі при застосуванні разової дози, є приблизно еквівалентною відповідній кількості при багаторазовому застосуванні.

Таким чином, цей винахід пропонує спосіб індукування овуляції у пацієнтки, що страждає на ановуляторну неплідність, який включає введення в організм такої пацієнтки разової дози щонайменше одного інгібітора ароматази (AI).

В іншому варіанті цей винахід пропонує спосіб посилення овуляції у пацієнтки з діючою овуляторною функцією, що страждає на неплідність нез'ясованого походження або на інший тип овуляторної неплідності, який включає введення в організм такої пацієнтки разової дози щонайменше одного інгібітора ароматази (AI) на ранній фазі одного або кількох менструальних циклів.

Згідно з іншим аспектом цей винахід пропонує спосіб значного зниження рівнів дозування фолікулостимуляційного гормону (FSH) для введення в організм пацієнтки, що проходить лікування від неплідності, який включає введення в організм такої пацієнтки комбінації разової дози щонайменше одного інгібітора ароматази (AI) з кількома добовими дозами фолікулостимуляційного гормону (FSH).

Цей винахід пропонує також спосіб посилення реакції на фолікулостимуляційний гормон у пацієнтки, котра слабо реагує на стимуляцію фолікулів, який включає введення в організм такої пацієнтки комбінації разової дози щонайменше одного інгібітора ароматази (AI) з кількома добовими дозами фолікулостимуляційного гормону (FSH).

Згідно з іншим аспектом цей винахід пропонує фармацевтичний препарат для лікування неплідності у пацієнтки, який містить разову дозу інгібітора ароматази для індукування або посилення овуляції разом із фармацевтично прийнятним носієм.

Згідно з ще одним аспектом, цей винахід пропонує двокомпонентний фармацевтичний препарат для лікування неплідності у пацієнтки, який включає разову дозу інгібітора ароматази разом із фармацевтично прийнятним носієм у комбінації з кількома добовими дозами фолікулостимуляційного гормону разом із фармацевтично прийнятним носієм.

Згідно з іншим аспектом цей винахід передбачає застосування для лікування неплідності у пацієнтки разової дози інгібітора ароматази, причому кожна доза містить кількість інгібітора ароматази, ефективну для індукування або посилення овуляції.

В іншому аспекті цей винахід передбачає застосування для лікування неплідності у пацієнтки разової дози інгібітора ароматази в комбінації з кількома добовими дозами фолікулостимуляційного гормону, причому кількість фолікулостимуляційного гормону значно зменшена у порівнянні із застосуванням тільки фолікулостимуляційного гормону.

Згідно з ще одним аспектом, цей винахід передбачає застосування разової дози інгібітора ароматази в

комбінації з кількома добовими дозами фолікулостимуляційного гормону для лікування пацієнтки, котра слабо реагує на стимуляцію фолікулів, із метою посилення продукування фолікулів.

Згідно з ще одним аспектом цей винахід передбачає застосування разової дози інгібітора ароматази при виготовленні лікарського засобу для лікування неплідності у пацієнтки.

В іншому аспекті цей винахід передбачає застосування разової дози інгібітора ароматази в комбінації з кількома добовими дозами фолікулостимуляційного гормону при виготовленні лікарського засобу для лікування неплідності у пацієнтки.

Добові дози, необхідні для застосування згідно з цим винаходом, цілком залежать від типу застосовуваного інгібітора ароматази та індивідуальних особливостей пацієнтки. Деякі інгібітори мають вищу активність порівняно з іншими, отже, можна застосовувати менші кількості таких інгібіторів.

Інгібітор ароматази вибирають з інгібіторів ароматази, які мають період напіввиведення від приблизно 8 год до приблизно 4 діб, у варіанті, якому віддається більша перевага, з інгібіторів ароматази, які мають період напіввиведення приблизно 2 доби. Більш сприятливими є інгібітори ароматази, вибрані з нестероїдних та оборотних інгібіторів ароматази. Типи інгібіторів ароматази, що можуть бути використані у способах, методиках застосування та препаратах згідно з цим винаходом, більш детально охарактеризовані нижче.

Інгібітор ароматази

Виявлено, що інгібіторами ароматази, найбільш корисними серед комерційно доступних форм, є інгібітори ароматази у формі для перорального застосування. Ця форма має очевидні переваги над іншими формами, в тому числі зручність і краще додержання пацієнтом режиму лікування. До комерційно доступних препаратів інгібіторів ароматази, яким віддається перевага, належать анастрозол, летрозол, ворозол та ексеместан. Ексеместан є стероїдним інгібітором.

Термін "інгібітори ароматази" стосується речовин, які інгібують ензим ароматазу (естроген-синтетазу), який відповідає за перетворення андрогенів в естрогени.

Інгібітори ароматази можуть мати нестероїдну або стероїдну хімічну будову. Згідно з цим винаходом, застосовувати можна як нестероїдні, так і стероїдні інгібітори ароматази.

Термін "інгібітори ароматази" стосується особливо тих речовин, які при випробуванні інгібування активності ароматази *in vitro* мають значення IC_{50} 10^{-5} М або нижче, особливо 10^{-6} М або нижче, у варіанті, якому віддається більша перевага, 10^{-7} М або нижче, у варіанті, якому віддається найбільша перевага, 10^{-8} М або нижче.

Інгібування активності ароматази *in vitro* можна продемонструвати, наприклад, із застосуванням способів, описаних у [J. Biol. Chem. 249, 5364 (1974), або в J. Enzyme Inhib. 4, 169 (1990)]. Крім того, значення IC_{50} для інгібування ароматази можна одержати, наприклад, *in vitro* шляхом безпосереднього виділення продукту перетворення 4- 14 С-андростендіону в 4- 14 С-естрон у мікросомах людської плаценти.

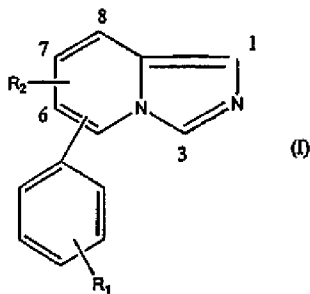
Найбільш конкретно термін "інгібітори ароматази" стосується речовин, для яких мінімальна ефективна доза у випадку інгібування ароматази *in vivo* становить 10мг/кг або менше, особливо 1мг/кг або менше, у варіанті, якому віддається більша перевага, 0,1мг/кг або менше, у варіанті, якому віддається найбільша перевага, 0,01мг/кг або менше.

Інгібування ароматази *in vivo* можна визначити, наприклад, таким способом [дивись J. Enzyme Inhib. 4, 179 (1990)]: андростендіон (30мг/кг підшкірно) уводять окремо або в комбінації з інгібітором ароматази (перорально або підшкірно) статевозрілим самкам пацюків протягом 4 днів.

Після четвертого введення тварин умертвляють, виділяють і зважують матки. Інгібування ароматази визначають як ступінь пригнічення або зменшення гіпертрофії матки, індукованої чистим андростендіоном, під впливом одночасного введення інгібітора ароматази.

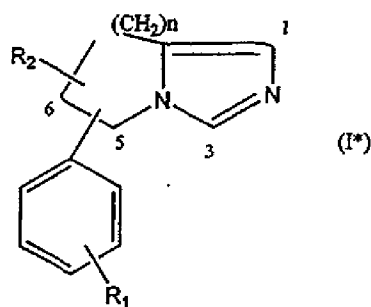
Нижче подано переліки речовин, що є прикладами інгібіторів ароматази. Кожна окрема група речовин складає групу інгібіторів ароматази, які можна успішно застосовувати згідно з цим винаходом:

(а) Сполуки формул I та I* згідно з EP-A-165 904. До них належать, зокрема, сполуки формули I



де R_1 - водень, нижчий алкіл; нижчий алкіл, заміщений гідроксилем, нижчою алкоксигрупою, нижчою алканолілоксигрупою, нижчим алканолем, аміногрупою, нижчою алкіламіногрупою, ди-(нижчий алкіл)-аміногрупою, галоїдом, сульфогрупою, карбоксилем, нижчим алкоксикарбонілом, карбамоїлом або ціаном; нітрогрупа, галош, гідроксил, нижча алкоксигрупа, нижча алканолілоксигрупа, фенілсульфонілоксигрупа, нижча алкілсульфонілоксигрупа, меркаптогрупа, нижча алкілтіогрупа, нижчий алкілсульфініл, нижчий алкілсульфоніл, нижча алканолілтіогрупа, аміногрупа, нижча алкіламіногрупа, ди-(нижчий алкіл)-аміногрупа, нижча алкіленаміногрупа, N-морфоліногрупа, N-тіоморфоліногрупа, N-піперазин, незаміщений або заміщений в положенні 4 нижчим алкілом, три-(нижчий алкіл)-амонієва група, сульфогрупа, нижчий алкоксисульфоніл, сульфоаміоніл, нижчий алкілсульфоаміоніл, ди-(нижчий алкіл)-сульфоаміоніл, форміл; імінометил, незаміщений або заміщений при атомі азоту гідроксилем, нижчою алкоксигрупою, нижчою алканолілоксигрупою, нижчим алкілом, фенілом або аміногрупою; C_2 - C_7 -алканоліл, бензоліл, карбоксил, нижчий алкоксикарбоніл, карбамоїл, нижчий алкілкарбамоїл, ди-(нижчий алкіл)-карбамоїл, ціан, 5-тетразоліл, незаміщений або заміщений нижчим алкілом

4,5-дигідро-2-оксазоліл або гідроксикарбамоїл; і R₂ - водень, нижчий алкіл, феніл-нижчий алкіл, карбокси-нижчий алкіл, нижчий алкоксикарбоніл-нижчий алкіл, галоїд, гідроксил, нижча алкоксигрупа, нижча алканоліоксигрупа, меркаптогрупа, нижча алкілтіогрупа, феніл-нижча алкілтіогрупа, фенілтіогрупа, нижча алканолітіогрупа, карбоксил, нижчий алкоксикарбоніл або нижчий алканол; 7,8-дигідропохідні цих сполук; та сполуки формули I*

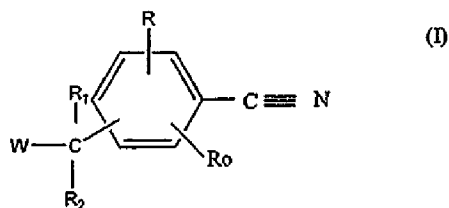


де n - 0, 1, 2, 3 або 4; R₁ та R₂ відповідають визначенням, поданим вище для формули I; фенільний цикл у фенілсульфонілоксигрупі, фенілімінометилі, бензоїлі, феніл-нижчому алкілі, феніл-нижчий алкілтіогрупі та фенілтіогрупі може бути незаміщеним або заміщеним нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупой або галоїдом; в сполуках формули I* два замісники C₆H₄ - R₁ та R₂ можуть бути приєднані до кожного з насичених вуглецевих атомів насиченого циклу, або обидва до того саме атома вуглецю, або до різних атомів вуглецю; та фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

Індивідуальними сполуками, які можна згадати окремо, є:

- (1) 5-(p-ціанофеніл)імідазо[1,5-a]піридин,
- (2) 5-(p-етоксикарбонілфеніл)імідазо[1,5-a]піридин,
- (3) 5-(p-карбоксифеніл)імідазо[1,5-a]піридин,
- (4) 5-(p-трет-бутиламінокарбонілфеніл)імідазо[1,5-a]піридин,
- (5) 5-(p-етоксикарбонілфеніл)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-a]піридин,
- (6) 5-(p-карбоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-a]піридин,
- (7) 5-(p-карбамоїлфеніл)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-a]піридин,
- (8) 5-(p-толіл)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-a]піридин,
- (9) 5-(p-гідроксиметилфеніл)імідазо[1,5-a]піридин,
- (10) 5-(p-ціанофеніл)-7,8-дигідроімідазо[1,5-a]піридин,
- (11) 5-(p-бромфеніл)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-a]піридин,
- (12) 5-(p-гідроксиметилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-a]піридин,
- (13) 5-(p-формілфеніл)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-a]піридин,
- (14) 5-(p-ціанофеніл)-5-метилтіо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-a]піридин,
- (15) 5-(p-ціанофеніл)-5-етоксикарбоніл-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-a]піридин,
- (16) 5-(p-амінофеніл)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-a]піридин,
- (17) 5-(p-формілфеніл)імідазо[1,5-a]піридин,
- (18) 5-(p-карбамоїлфеніл)імідазо[1,5-a]піридин,
- (19) 5H-5-(4-трет-бутиламінокарбонілфеніл)-6,7-дигідропіроло[1,2-c]імідазол,
- (20) 5H-5-(4-ціанофеніл)-6,7-дигідропіроло[1,2-c]імідазол,
- (21) 5H-5-(4-ціанофеніл)-6,7,8,9-тетрагідроімідазо[1,5-a]азепін,
- (22) 5-(4-ціанофеніл)-6-етоксикарбонілметил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-a]піридин,
- (23) 5-(4-ціанофеніл)-6-карбоксиметил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-a]піридин,
- (24) 5-бензил-5-(4-ціанофеніл)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-a]піридин,
- (25) 7-(p-ціанофеніл)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-a]піридин,
- (26) 7-(p-карбамоїлфеніл)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-a]піридин,
- (27) 5-(p-ціанофеніл)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-a]піридин (=фадразол).

(b) Сполуки формули I згідно з ЕР-А-236 940. До них належать, зокрема, сполуки формули I

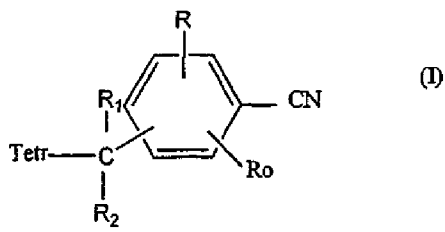


де кожний із замісників R та R₀, незалежно від іншого, є водень або нижчий алкіл, або R та R₀ при сусідніх атомах вуглецю утворюють спільно з бензольним циклом, до якого вони приєднані, нафталіновий або тетрагідронафталіновий цикл; де R₁ - водень, нижчий алкіл, арил, арил-нижчий алкіл або нижчий алкеніл; R₂ - водень, нижчий алкіл, арил, арил-нижчий алкіл, (нижчий алкіл, арил або арил-нижчий алкіл)-тіогрупа або нижчий алкеніл, або де R₁ та R₂ спільно утворюють нижчий алкіліден або C₄-C₆-алкілен; де W є 1-імідазоліл, 1-(1,2,4 або 1,3,4)-триазоліл, 3-піридил або один зі згаданих гетероциклічних радикалів, заміщений нижчим алкілом; і арил у вищезазначених визначеннях має такі значення: феніл, незаміщений або заміщений одним або двома замісниками, вибраними із групи, до якої входять нижчий алкіл, нижча алкоксигрупа, гідроксил, нижча алканоліоксигрупа, нітро-, аміногрупа, галоїд, трифторметил, ціан, карбоксил, нижчий алкоксикарбоніл,

карбамоїл, N-нижчий алкілкарбамоїл, N,N-ди-(нижчий алкіл)-карбамоїл, нижчий алканоїл, бензоїл, нижчий алкілсульфоніл, сульфамойл, N-нижчий алкілсульфамойл та N,N-ди-(нижчий алкіл)-сульфамойл; а також тієніл, індоліл, піридил або фурил, або один із чотирьох останніх вищезгаданих гетероциклічних радикалів, монозаміщений нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, ціаном або галоїдом; та фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

Індивідуальними сполуками цієї групи, які можна згадати окремо, є:

- (1) 4-[α -(4-ціанофеніл)-1-імідазолілметил]-бензонітрил,
 - (2) 4-[α -(3-піридил)-1-імідазолілметил]-бензонітрил,
 - (3) 4-[α -(4-ціанобензил)-1-імідазолілметил]-бензонітрил,
 - (4) 1-(4-ціанофеніл)-1-(1-імідазоліл)-етилен,
 - (5) 4-[α -(4-ціанофеніл)-1-(1,2,4-триазоліл)метил]-бензонітрил,
 - (6) 4-[α -(4-ціанофеніл)-3-піридилметил]-бензонітрил.
- (с) Сполуки формули I згідно з EP-A-408 509. До них належать, зокрема, сполуки формули I

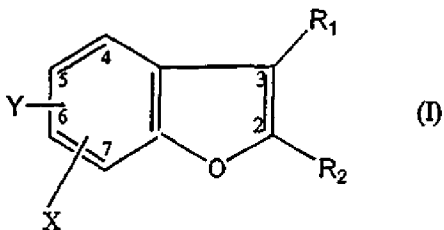


де Tetr є 1- або 2-тетразоліл, незаміщений або заміщений в положенні 5 нижчим алкілом, феніл-нижчим алкілом або нижчим алканоїлом; кожний із R₁ та R₂ незалежно від іншого є водень; нижчий алкіл, незаміщений або заміщений гідроксилом, нижчою алкоксигрупою, галоїдом, карбоксилем, нижчим алкоксикарбонілом, (аміно, нижчий алкіламіно або ди-(нижчий алкіл)-аміно)-карбонілом або ціаном; нижчий алкеніл, арил, гетероарил, арил-нижчий алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-нижчий алкіл, нижча алкілтіогрупа, арилтіогрупа або арил-нижчий алкілтіогрупа; або R₁ та R₂ спільно утворюють C₄-C₆-алкілен нерозгалуженої будови, незаміщений або заміщений нижчим алкілом, або вони утворюють групу -(CH₂)_m-1,2-фенілен-(CH₂)_n-, де кожне з чисел m та n незалежно від іншого є 1 або 2, і 1,2-фенілен є незаміщеним або заміщеним таким саме чином, як феніл згідно з поданим нижче визначенням арилу, або є нижчим алкіліденом, незаміщеним або заміщеним одним або двома арилами; і кожний із замісників R та R₀, незалежно від іншого, є водень або нижчий алкіл; або R та R₀, розташовані при сусідніх атомах вуглецю бензольного циклу, утворюють бензогрупу, незаміщену або заміщену таким саме чином, як феніл згідно з поданим нижче визначенням арилу; арил у поданих вище визначеннях є феніл, незаміщений або заміщений одним або кількома замісниками, вибраними із групи, до якої входять нижчий алкіл, нижча алкоксигрупа, гідроксил, нижча алканоїлоксигрупа, нітро-, аміногрупа, галоїд, трифторметил, карбоксил, нижчий алкоксикарбоніл, (аміно, нижчий алкіламіно або ди-(нижчий алкіл)-аміно)-карбоніл, ціан, нижчий алканоїл, бензоїл, нижчий алкілсульфоніл та (аміно, нижчий алкіламіно або ди-(нижчий алкіл)-аміно)-сульфоніл; гетероарил у поданих вище визначеннях є ароматичний гетероциклічний радикал, вибраний із групи, до якої входять піроліл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, фураніл, тієніл, ізоксазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, ізотіазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідил, піразиніл, триазиніл, індоліл, ізоіндоліл, бензімідазоліл, бензотриазоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензоксадіазоліл, бензотіадіазоліл, хіноліл та ізохіноліл, незаміщений або заміщений таким саме чином, як феніл у вищезазначеному визначенні арилу; та фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

Індивідуальними сполуками цієї групи, які можна згадати окремо, є:

- (1) 4-(2-тетразоліл)метил-бензонітрил,
- (2) 4-[α -(4-ціанофеніл)-(2-тетразоліл)метил]-бензонітрил,
- (3) 1-ціан-4-(1-тетразоліл)метил-нафталін,
- (4) 4-[α -(4-ціанофеніл)-(1-тетразоліл)метил]-бензонітрил.

(d) Сполуки формули I згідно із заявою на європейський патент 91810110.6. До них належать, зокрема, сполуки формули I



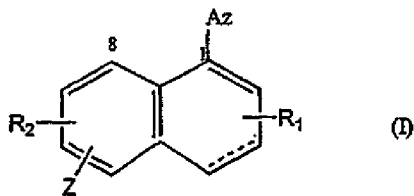
де X є галоїд, ціан, карбамоїл, N-нижчий алкілкарбамоїл, N-циклоалкіл-нижчий алкілкарбамоїл, N,N-ди-(нижчий алкіл)-карбамоїл, N-арилкарбамоїл, гідроксил, нижча алкоксигрупа, арил-нижча алкоксигрупа або арилоксигрупа, де арил є феніл або нафтил, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним нижчим алкілом, гідроксилом, нижчою алкоксигрупою, галоїдом та/або трифторметилом; Y є група -CH₂-A, де A є 1-імідазоліл, 1-(1,2,4-триазоліл), 1-(1,3,4-триазоліл), 1-(1,2,3-триазоліл), 1-(1,2,5-триазоліл), 1-тетразоліл або 2-тетразоліл, або Y є водень, кожний із замісників R₁ та R₂ незалежно від іншого є водень, нижчий алкіл або група -CH₂-A згідно з визначенням Y, або R₁ та R₂ спільно утворюють групу -(CH₂X)_n-, де n є 3, 4 або 5, за умови, що один із радикалів Y, R₁ та R₂ є група -CH₂-A, а також за умови, що в групі -CH₂-A в значенні R₁ або R₂ A не є 1-

імідазолілом, якщо X є бром, ціан або карбамоїл, та за умови, що в групі -CH₂-A в значенні Y A не є 1-імідазолілом, якщо X є галоїд або нижча алкоксигрупа, R₁ є водень і R₂ є водень або нижчий алкіл; та фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

Індивідуальними сполуками цієї групи, які можна згадати окремо, є:

- (1) 7-ціан-4-[1-(1,2,4-триазоліл)метил]-2,3-диметилбензофуран,
- (2) 7-ціан-4-(1-імідазолілметил)-2,3-диметилбензофуран,
- (3) 7-карбамоїл-4-(1-імідазолілметил)-2,3-диметилбензофуран,
- (4) 7-N-(циклогексилметил)карбамоїл-4-(1-імідазолілметил)-2,3-диметилбензофуран.

(е) Сполуки формули I згідно із заявкою на патент Швейцарії 1339/90-7. До них належать, зокрема, сполуки формули I

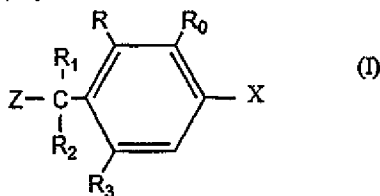


де пунктирна лінія означає присутність або відсутність додаткового зв'язку, Az є імідазоліл, триазоліл або тетразоліл, приєднаний через атом азоту в циклі, причому кожний із цих радикалів є незаміщеним або заміщеним при атомах вуглецю нижчим алкілом або арил-нижчим алкілом, Z є карбоксил, нижчий алкоксикарбоніл, карбамоїл, N-нижчий алкілкарбамоїл, N,N-ди-(нижчий алкіл)-карбамоїл, N-арилкарбамоїл, ціан, галоїд, гідроксил, нижча алкоксигрупа, арил-нижча алкоксигрупа, арилоксигрупа, нижчий алкіл, трифторметил або арил-нижчий алкіл, і кожний із замісників R₁ та R₂ незалежно від іншого є водень, нижчий алкіл, нижча алкоксигрупа, гідроксил, галоїд або трифторметил; арил є феніл або нафтил, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним одним або двома замісниками, вибраними з групи, до якої входять нижчий алкіл, нижча алкоксигрупа, гідроксил, галоїд та трифторметил; за умови, що ні Z, ні R₂ не є гідроксилами в положенні 8; та фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

Індивідуальними сполуками цієї групи, які можна згадати окремо, є:

- (1) 6-ціан-1-(1-імідазоліл)-3,4-дигідронафталін,
- (2) 6-ціан-1-[1-(1,2,4-триазоліл)]-3,4-дигідронафталін,
- (3) 6-хлор-1-(1-імідазоліл)-3,4-дигідронафталін,
- (4) 6-бром-1-(1-імідазоліл)-3,4-дигідронафталін.

(f) Сполуки формули I згідно із заявкою на патент Швейцарії 3014/90-0. До них належать, зокрема, сполуки формули I

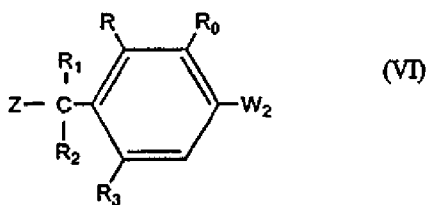


де Z є п'ятичленний азотвмісний гетероароматичний цикл, вибраний із групи, до якої входять 5-ізотіазоліл, 5-тіазоліл, 5-ізоксазоліл, 5-оксазоліл, 5-(1,2,3-тіадіазоліл), 5-(1,2,3-оксадіазоліл), 3-(1,2,5-тіадіазоліл), 3-(1,2,5-оксадіазоліл), 4-ізотіазоліл, 4-ізоксазоліл, 4-(1,2,3-тіадіазоліл), 4-(1,2,3-оксадіазоліл), 2-(1,3,4-тіадіазоліл), 2-(1,3,4-оксадіазоліл), 5-(1,2,4-тіадіазоліл) та 5-(1,2,4-оксадіазоліл); кожний з R та R₀ є водень; або R та R₀ спільно утворюють бензогрупу, незаміщену або заміщену нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, гідроксилом, галоїдом або трифторметилом; R₁ є водень, гідроксил, хлор або фтор; R₃ є водень; R₂ є водень, нижчий алкіл або феніл, незаміщений або заміщений нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, гідроксилом, галоїдом, трифторметилом або ціаном; або R₁ та R₂ спільно утворюють метиліден; або R₂ та R₃ спільно утворюють групу -(CH₂)₃-; або R₁ та R₂ та R₃ спільно утворюють групу =CH-(CH₂)₂-, де одинарний зв'язок приєднаний до бензольного циклу; X є ціан; і X може бути також галоїдом, якщо R₂ та R₃ спільно утворюють групу -(CH₂)₃- або R₁ та R₂ та R₃ спільно утворюють групу =CH-(CH₂)₂-; та фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

Індивідуальними сполуками цієї групи, які можна згадати окремо, є:

- (1) 4-[α-(4-ціанофеніл)-а-гідрокси-5-ізотіазолілметил]-бензонітрил,
- (2) 4-[α-(4-ціанофеніл)-5-ізотіазолілметил]-бензонітрил,
- (3) 4-[α-(4-ціанофеніл)-5-тіазолілметил]-бензонітрил,
- (4) 1-(4-ціанофеніл)-1-(5-тіазоліл)-етилен,
- (5) 6-ціан-1-(5-ізотіазоліл)-3,4-дигідронафталін,
- (6) 6-ціан-1-(5-тіазоліл)-3,4-дигідронафталін.

(g) Сполуки формули VI згідно із заявкою на патент Швейцарії 3014/90-0. До них належать, зокрема, сполуки формули VI

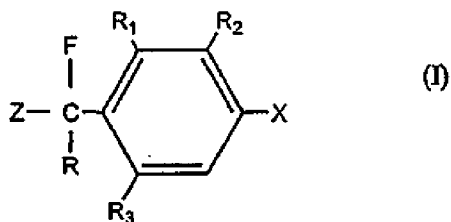


де Z є п'ятичленний азотвмісний гетероароматичний цикл, вибраний із групи, до якої входять 5-ізотіазоліл, 5-тіазоліл, 5-ізоксазоліл, 5-оксазоліл, 5-(1,2,3-тіадіазоліл), 5-(1,2,3-оксадіазоліл), 3-(1,2,5-тіадіазоліл), 3-(1,2,5-оксадіазоліл), 4-ізотіазоліл, 4-ізоксазоліл, 4-(1,2,3-тіадіазоліл), 4-(1,2,3-оксадіазоліл), 2-(1,3,4-тіадіазоліл), 2-(1,3,4-оксадіазоліл), 5-(1,2,4-тіадіазоліл) та 5-(1,2,4-оксадіазоліл); кожний з R та R₀ є водень; або R та R₀ спільно утворюють бензогрупу, незаміщену або заміщену нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, гідроксилом, галоїдом або трифторметилом; R₁ є водень, гідроксил, хлор або фтор; R₃ є водень; R₂ є водень, нижчий алкіл або феніл, незаміщений або заміщений нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, гідроксилом, галоїдом, трифторметилом, арил-нижчою алкоксигрупою або арилоксигрупою; або R₁ та R₂ спільно утворюють метиліден; і W₂ є галоїд, гідроксил, нижча алкоксигрупа, арил-нижча алкоксигрупа або арилоксигрупа; арил у кожному випадку є феніл, незаміщений або заміщений нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, гідроксилом, галоїдом або трифторметилом; та фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

Індивідуальними сполуками цієї групи, які можна згадати окремо, є:

- (1) біс(4,4'-бромфеніл)-(5-ізотіазоліл)метанол,
- (2) біс(4,4'-бромфеніл)-(5-ізотіазоліл)метан,
- (3) біс(4,4'-бромфеніл)-(5-тіазоліл)метанол,
- (4) біс(4,4'-бромфеніл)-(5-тіазоліл)метан,

(h) Сполуки формули I згідно із заявкою на патент Швейцарії 3923/90-4. До них належать, зокрема, сполуки формули I



де Z є імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, піроліл, піразоліл, індоліл, ізоіндоліл, бензімідазоліл, бензопіразоліл, бензотриазоліл, піридил, піримідил, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, хінолініл або ізохінолініл, причому всі ці радикали приєднані через гетероциклічні цикли і всі ці радикали є незаміщеними або заміщеними нижчим алкілом, гідроксилом, нижчою алкоксигрупою, галоїдом або трифторметилом; кожний із R₁ та R₂ незалежно від іншого є водень або нижчий алкіл; або R₁ та R₂ спільно утворюють C₃-C₄-алкілен або бензогрупу, яка є незаміщеною або заміщеною, як вказано нижче для арилу; R є водень, нижчий алкіл, арил або гетероарил, і X є ціан, карбамоїл, N-нижчий алкілкарбамоїл, N,N-ди-(нижчий алкіл)-карбамоїл, N,N-нижчий алкілен-карбамоїл, N,N-нижчий алкілен-карбамоїл із ланцюгом, перерваним групою -O-, -S- або -NR"-, де R" є водень, нижчий алкіл або нижчий алканол; N-циклоалкілкарбамоїл, N-(циклоалкіл, заміщений нижчим алкілом)-карбамоїл, N-циклоалкіл-нижчий алкілкарбамоїл, N-(циклоалкіл, заміщений нижчим алкілом)-нижчий алкілкарбамоїл, N-арил-нижчий алкілкарбамоїл, N-арилкарбамоїл, N-гідроксикарбамоїл, гідроксил, нижча алкоксигрупа, арил-нижча алкоксигрупа або арилоксигрупа; і де X є також галоїдом, якщо Z є імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, піроліл, піразоліл, індоліл, ізоіндоліл, бензімідазоліл, бензопіразоліл, або бензотриазоліл; де арил є феніл або нафтил, причому ці радикали є незаміщеними або заміщеними замісниками в кількості від 1 до 4, вибраними із групи, до якої входять нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, нижчий алкілен (приєднаний до двох сусідніх атомів вуглецю), C₃-C₈-циклоалкіл, феніл-нижчий алкіл, феніл; нижчий алкіл, заміщений, у свою чергу, гідроксилом, нижчою алкоксигрупою, феніл-нижчою алкоксигрупою, нижчою алканолілоксигрупою, галоїдом, аміногрупою, нижчою алкіламіногрупою, ди-(нижчий алкіл)-аміногрупою, меркаптогрупою, нижчою алкілтіогрупою, нижчим алкілсульфінатом, нижчим алкілсульфонілом, карбоксилом, нижчим алкоксикарбонілом, карбамоїлом, N-(нижчий алкіл)-карбамоїлом, N,N-ди-(нижчий алкіл)-карбамоїлом та/або ціаном; гідроксил; нижча алкоксигрупа, галоїд-нижча алкоксигрупа, феніл-нижча алкоксигрупа, феноксигрупа, нижча алкенілоксигрупа, галоїд-нижча алкенілоксигрупа, нижча алкінілоксигрупа, нижча алкіл ендіоксигрупа (приєднана до двох сусідніх атомів вуглецю), нижча алканолілоксигрупа, феніл-нижча алканолілоксигрупа, фенілкарбонілоксигрупа, меркаптогрупа, нижча алкілтіогрупа, феніл-нижча алкілтіогрупа, фенілтіогрупа, нижчий алкілсульфінат, феніл-нижчий алкілсульфінат, фенілсульфінат, нижчий алкілсульфонілат, феніл-нижчий алкілсульфонілат, фенілсульфонілат, галоїд, нітрогрупа, аміногрупа, нижча алкіламіногрупа, C₃-C₈-циклоалкіламіногрупа, феніл-нижча алкіламіногрупа, феніламіногрупа, ди-(нижчий алкіл)аміногрупа, N-(нижчий алкіл)-N-феніламіногрупа, N-(нижчий алкіл)-N-феніл-(нижчий алкіл)-аміногрупа; нижча алкіленаміногрупа або нижча алкіленаміногрупа з ланцюгом, перерваним групою -O-, -S- або -NR"- (де R" є водень, нижчий алкіл або нижчий алканол); нижча алканоліламіногрупа, феніл-нижча алканоліламіногрупа, фенілкарбоніламіногрупа, нижчий алканол, феніл-нижчий алканол, фенілкарбонілат, карбоксил, нижчий алкоксикарбонілат, карбамоїл, N-нижчий алкілкарбамоїл, N,N-ди-(нижчий алкіл)-карбамоїл, N,N-нижчий алкілен-карбамоїл; N,N-нижчий алкілен-карбамоїл із ланцюгом, перерваним групою -O-, -S- або -NR"-, де R" є водень, нижчий алкіл або нижчий алканол; N-циклоалкілкарбамоїл, N-(циклоалкіл, заміщений нижчим алкілом)-карбамоїл, N-циклоалкіл-нижчий алкіл-

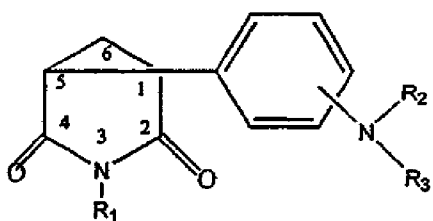
карбамоїл, N-(циклоалкіл, заміщений нижчим алкілом)-нижчий алкілкарбамоїл, N-гідроксикарбамоїл, N-феніл-нижчий алкілкарбамоїл, N-фенілкарбамоїл, ціан, сульфогрупа, нижчий алкоксисульфоніл, еульфамоїл, N-нижчий алкіл сульфамоїл, N,N-ди-(нижчий алкіл)-сульфамоїл та N-феніл-сульфамоїл; причому фенілі, присутні як замісники при фенілах та нафтилах, в свою чергу, є незаміщеними або заміщені нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, гідроксилем, галоїдом та/або трифторметилом; де гетероарил є індоліл, ізоіндоліл, бензімідазоліл, бензопіразоліл, бензотриазоліл, бензо[б]фураніл, бензо[б]тієніл, бензоксазоліл або бензотіазоліл, причому ці радикали є незаміщеними або заміщеними однаковими або різними замісниками в кількості від 1 до 3, вибраними з групи, до якої входять нижчий алкіл, гідроксил, нижча алкоксигрупа, галоїд, ціан та трифторметил; та фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

До таких сполук належать, зокрема, сполуки формули I, де Z є 1-імідазоліл, 1-(1,2,4-триазоліл), 1-(1,3,4-триазоліл), 1-(1,2,3-триазоліл), 1-тетразоліл, 2-тетразоліл, 3-піридил, 4-піридил, 4-піримідил, 5-піримідиніл або 2-піразиніл; кожний із R₁ та R₂ незалежно від іншого є водень або нижчий алкіл; або R₁ та R₂ спільно утворюють 1,4-бутилен або бензогрупу; R є нижчий алкіл; феніл, який є незаміщеним або заміщеним ціаном, карбамоїлом, галоїдом, нижчим алкілом, трифторметилом, гідроксилем, нижчою алкоксигрупою або феноксигрупою; або бензотриазоліл чи бензо[б]фураніл, причому два останні радикали є незаміщеними або заміщеними однаковими або різними замісниками в кількості від 1 до 3, вибраними із групи, до якої входять нижчий алкіл, галоїд та ціан; і X є ціан або карбамоїл; і де X є також галоїд, якщо Z є 1-імідазоліл, 1-(1,2,4-триазоліл), 1-(1,3,4-триазоліл), 1-(1,2,3-триазоліл), 1-тетразоліл, 2-тетразоліл; та фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

Індивідуальними сполуками, які можна згадати окремо, є:

- (1) 4-[α-(4-ціанофеніл)- α-фтор-1-(1,2,4-триазоліл)метил]-бензонітрил,
- (2) 4-[α-(4-ціанофеніл)- α-фтор-(2-тетразоліл)метил]-бензонітрил,
- (3) 4-[α-(4-ціанофеніл)- α-фтор-(1-тетразоліл)метил]-бензонітрил,
- (4) 4-[α-(4-ціанофеніл)- α-фтор-(1-імідазоліл)метил]-бензонітрил,
- (5) 1-метил-6-[α-(4-хлорфеніл)- α-фтор-1-(1,2,4-триазоліл)метил]-бензотриазол,
- (6) 4-[α-(4-ціанофеніл)- α-фтор-1-(1,2,3-триазоліл)метил]-бензонітрил,
- (7) 7-ціан-4-[α-(4-ціанофеніл)- α-фтор-1-(1,2,4-триазоліл)метил]-2,3-диметилбензо [b] фуран,
- (8) 4-[α-(4-бромфеніл)- α-фтор-1-(1,2,4-триазоліл)метил]-бензонітрил,
- (9) 4-[α-(4-ціанофеніл)- α-фтор-(5-піримідил)метил]-бензонітрил,
- (10) 4-[α-(4-бромфеніл)- α-фтор-(5-піримідил)метил]-бензонітрил,
- (11) 4-[α-(4-ціанофеніл)- α-фтор-(3-піридил)метил]-бензонітрил,
- (12) 7-бром-4-[α-(4-ціанофеніл)-α-фтор-(1-імідазоліл)метил]-2,3-диметилбензо[b]фуран,
- (13) 7-бром-4-[α-(4-ціанофеніл)-α-фтор-1-(1,2,4-триазоліл)метил]-2,3-диметилбензо[b]фуран,
- (14) 4-[α-(4-ціанофеніл)- α-фтор-(5-піримідил)метил]-бензонітрил,
- (15) 4-[α-(4-бромфеніл)- α-фтор-(5-піримідил)метил]-бензонітрил,
- (16) 4-[α-(4-ціанофеніл)-1-(1,2,3-триазоліл)метил]-1-бензонітрил,
- (17) 2,3-диметил-4-[α-(4-ціанофеніл)-1-(1,2,4-триазоліл)метил]-7-ціан-бензо[b]фуран,
- (18) 4-[α-(4-ціанофеніл)-(5-піримідил)метил]-бензонітрил,
- (19) 4-[α-(4-бромфеніл)-(5-піримідил)метил]-бензонітрил,
- (20) 2,3-диметил-4-[α-(4-ціанофеніл)-(1-імідазоліл)метил]-7- бром-бензо[b] фуран,
- (21) 2,3-диметил-4-[α-(4-ціанофеніл)-1-(1,2,4-триазоліл)метил]-7-бром-бензо-[b]фуран.

(i) Сполуки формули I згідно з EP-A-114 033. До них належать, зокрема, сполуки формули I



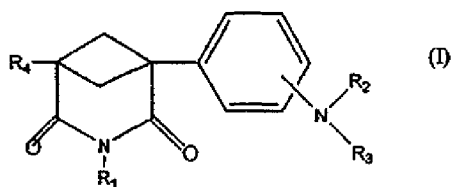
де R₁ є водень, R₂ є водень, сульфогрупа, C₁-C₇-алканоїл або C₁-C₇-алкансульфоніл і R₃ є водень, або де R₁ є C₁-C₁₂-алкіл, C₂-C₁₂-алкеніл, C₂-C₇-алкініл, C₃-C₁₀-циклоалкіл, C₃-C₁₀-циклоалкеніл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл-C₂-C₄-алкеніл або C₃-C₆-циклоалкеніл-C₁-C₄-алкіл,

R₂ є водень, C₁-C₇-алкіл, сульфогрупа, C₁-C₇-алканоїл або C₁-C₇-алкансульфоніл, і R₃ є водень або C₁-C₇-алкіл; та солі таких сполук.

Індивідуальними сполуками цієї групи, які можна згадати окремо, є:

- (1) 1-(4-амінофеніл)-3-метил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон,
- (2) 1-(4-амінофеніл)-3-н-пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон,
- (3) 1-(4-амінофеніл)-3-ізобутил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон,
- (4) 1-(4-амінофеніл)-3-н-гептил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон,
- (5) 1-(4-амінофеніл)-3-циклогексилметил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон.

(J) Сполуки формули I згідно з EP-A-166 692. До них належать, зокрема, сполуки формули I

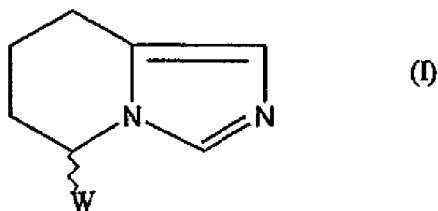


де R₁ є водень, алкіл із кількістю вуглецевих атомів від 1 до 12, алкеніл із кількістю вуглецевих атомів від 2 до 12, нижчий алкініл, циклоалкіл або циклоалкеніл із кількістю вуглецевих атомів у кожному від 3 до 10, циклоалкіл-нижчий алкіл із кількістю вуглецевих атомів від 4 до 10, циклоалкіл-нижчий алкеніл із кількістю вуглецевих атомів від 5 до 10, циклоалкеніл-нижчий алкіл із кількістю вуглецевих атомів від 4 до 10 або арил із кількістю вуглецевих атомів від 6 до 12 або арил-нижчий алкіл із кількістю вуглецевих атомів від 7 до 15, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним нижчим алкілом, гідроксилем, нижчою алкоксигрупою, ацилоксигрупою, аміногрупою, нижчою алкіламіногрупою, ди-(нижчий алкіл)-аміногрупою, ациламіно-аміногрупою або галоїдом, R₂ є водень, нижчий алкіл, сульфогрупа, нижчий алканол або нижчий алкансульфоніл, сульфоніл, R₃ є водень або нижчий алкіл і R₄ є водень, нижчий алкіл, феніл або феніл, заміщений групою -N(R₂)(R₃), та їхні солі, при цьому радикали, охарактеризовані терміном "нижчий", містять до 7 вуглецевих атомів включно.

Індивідуальними сполуками цієї групи, які можна згадати окремо, є:

- (1) 1-(4-амінофеніл)-3-п-пропіл-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-2,4-діон,
- (2) 1-(4-амінофеніл)-3-метил-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-2,4-діон,
- (3) 1-(4-амінофеніл)-3-п-децил-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-2,4-діон,
- (4) 1-(4-амінофеніл)-3-циклогексил-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-2,4-діон,
- (5) 1-(4-амінофеніл)-3-циклогексилметил-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-2,4-діон.

(к) Сполуки формули I згідно з ЕР-А-356 673. До них належать, зокрема, сполуки формули I

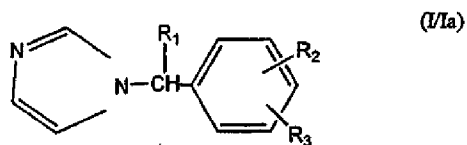


де W є (α) 2-нафтил або 1-антрил, де кожний бензольний цикл є незаміщеним або заміщеним замісником, вибраним із групи, до якої входять галоїд, гідроксил, карбоксил, ціан та нітрогрупа; або (β) 4-піридил, 2-піримідил або 2-піразиніл, причому кожний із цих радикалів є незаміщеним або заміщеним замісником, вибраним із групи, до якої входять галоїд, ціан, нітрогрупа, C₁-C₄-алкоксигрупа та C₂-C₅-алкоксикарбоніл; та фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

Індивідуальними сполуками цієї групи, які можна згадати окремо, є:

- (1) 5-(2'-нафтил)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-a]піридин,
- (2) 5-(4'-піридил)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-a]піридин.

(1) Сполуки формули I або Ia згідно з ЕР-А-337 929. До них належать, зокрема, сполуки формули I/a

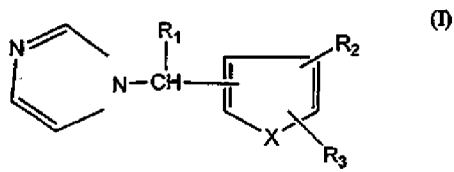


де R₁ є водень, метил, етил, пропіл, пропеніл, ізопропіл, бутил, гексил, октил, децил, циклопентил, циклогексил, циклопентилметил, циклогексилметил або бензил, R₂ є бензилоксигрупа, 3-бром-, 4-бром-, 4-хлор-, 2,3-, 2,4-, 4,5- або 4,6-дихлорбензилоксигрупа, і R₃ є ціан; C₂-C₁₀-алканол, який є незаміщеним або моно- чи полізаміщеним галоїдом, метоксигрупою, аміногрупою, гідроксилем та/або ціаном; бензоїл, який є незаміщеним або заміщений одним або кількома замісниками, вибраними із групи, до якої входять галоїд, C₁-C₄-алкіл, метоксигрупа, аміногрупа, гідроксил та ціан; карбоксил, (метокси, етокси або бутокси)-карбоніл, карбамоїл, N-ізопропілкарбамоїл, N-фенілкарбамоїл, N-піролідилкарбоніл, нітрогрупа або аміногрупа; та солі таких сполук.

Індивідуальними сполуками цієї групи, які можна згадати окремо, є:

- (1) 4-(2,4-дихлорбензилокси)-3-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-бензонітрил,
- (2) 4-(4-бромбензилокси)-3-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-фенілпентилкетон,
- (3) 4-(4-бромбензилокси)-3-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-бензанілід,
- (4) 4-(4-бромбензилокси)-3-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-бензойна кислота,
- (5) 3-(2,4-дихлорбензилокси)-4-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-бензонітрил,
- (6) метиловий ефір 3-(2,4-дихлорбензилокси)-4-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-бензойної кислоти,
- (7) 3-(2,4-дихлорбензилокси)-4-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-бензойна кислота,
- (8) 3-(3-бромбензилокси)-4-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-бензонітрил,
- (9) 4-(3-бромбензилокси)-3-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-бензонітрил,
- (10) 3-(4-бромбензилокси)-4-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-бензойна кислота,
- (11) 3-(4-бромбензилокси)-4-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-бензанілід,

- (12) 3-(4-бромбензилокси)-4-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-фенілпентилкетон,
 (13) 4-(4-бромбензилокси)-3-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-бензонітрил,
 (14) 3-(4-бромбензилокси)-4-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-бензонітрил,
 (15) 4-нітро-2-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-феніл-(2,4-дихлорбензил)овий простий ефір,
 (16) 4-аміно-2-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-феніл-(2,4-дихлорбензил)овий простий ефір,
 (17) (2,4-дихлорбензил)-[2-(1-імідазоліл-метил)-4-нітрофеніл]овий простий ефір.
 (m) Сполуки формули I згідно з EP-A-337 928. До них належать, зокрема, сполуки формули I

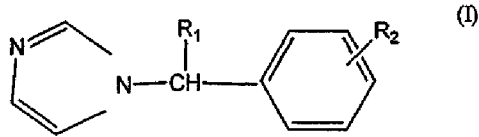


де R₁ є водень, метил, етил, пропіл, пропеніл, ізопропіл, бутил, гексил, октил, децил, циклопентил, циклогексил, циклопентилметил, циклогексилметил або бензил, R₂ є водень, галоїд, ціан, метил, гідроксиметил, ціанметил, метоксиметил, піролідінілметил, карбоксил, (метокси, етокси або бутокси)-карбоніл, карбамоїл, N-ізопропілкарбамоїл, N-фенілкарбамоїл, N-піролідилкарбоніл; C₂-C₁₀-алканол, який є незаміщеним або моно- чи полізаміщеним галоїдом, метоксигрупою, етоксигрупою, аміногрупою, гідроксилом та/або ціаном; або бензоїн, який є незаміщеним або заміщеним одним або кількома замісниками, вибраними із групи, до якої входять галоїд, C₁-C₄-алкіл, метоксигрупа, етоксигрупа, аміногрупа, гідроксил та ціан; R₃ є водень, бензилоксигрупа, 3-бром-, 4-бром-, 4-хлор-, 2,3-, 2,4-, 4,5- або 4,6-дихлорбензилоксигрупа, і X є -CH=N-; -CH=N(O)- або -S-; та солі таких сполук.

Індивідуальними сполуками цієї групи, які можна згадати окремо, є:

- (1) 5-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-тіофен-2-карбонітрил,
- (2) 2-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-тіофен-4-карбонітрил,
- (3) 2-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-4-бром-тіофен,
- (4) 2-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-5-бром-тіофен,
- (5) 5-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-2-тієнілпентилкетон,
- (6) 5-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-2-тієнілетилкетон,
- (7) 5-(4-хлорбензилокси)-4-[1-(1-імідазоліл)-пентил]-піридин-2-карбонітрил,
- (8) 3-(4-хлорбензилокси)-4-[1-(1-імідазоліл)-пентил]-піридин-2-карбонітрил,
- (9) 3-(4-хлорбензилокси)-4-[1-(1-імідазоліл)-пентил]-піридин-N-оксид,
- (10) 3-(4-хлорбензилокси)-4-[1-(1-імідазоліл)-пентил]-піридин.

(n) Сполуки формули I згідно з EP-A-340 153. До них належать, зокрема, сполуки формули I

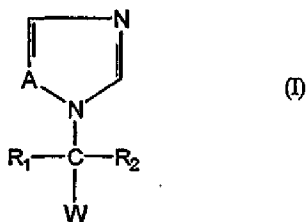


де R₁ є водень, метил, етил, пропіл, пропеніл, ізопропіл, бутил, гексил, октил, децил, циклопентил, циклогексил, циклопентилметил, циклогексилметил або бензил, і R₂ є радикал із групи, до якої входять метил, етил, пропіл, бензил, феніл та етеніл, який заміщений гідроксилом, ціаном, метоксигрупою, бутоксигрупою, феноксигрупою, аміногрупою, піролідінілом, карбоксилом, нижчим алкоксикарбонілом або карбамоїлом; або R₂ є форміл або дериватизований форміл, який можна одержати шляхом реакції формільної групи з аміном або похідною аміну із групи, до якої входять гідроксиламін, О-метилгідроксиламін, О-етилгідроксиламін, О-алілгідроксиламін, О-бензилгідроксиламін, О-4-нітробензилоксигід-роксиламін, О-2,3,4,5,6-пентафторбензилоксигідроксиламін, семікарбазид, тіосемікарбазид, етиламін та анілін; ацетил, пропіоніл, бутирил, валерил, капроїл; бензоїл, який є незаміщеним або заміщеним одним або кількома замісниками із групи, до якої входять галоїд, C₁-C₄-алкіл, метоксигрупа, аміногрупа, гідроксил та ціан; карбоксил, (метокси, етокси або бутокси)-карбоніл, карбамоїл, N-ізопропілкарбамоїл, N-фенілкарбамоїл або N-піролідилкарбоніл; та солі таких сполук.

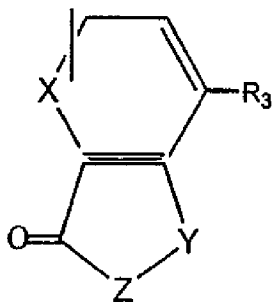
Індивідуальними сполуками цієї групи, які можна згадати окремо, є:

- (1) метиловий ефір 4-(1-(1-імідазоліл)-бутил)-бензойної кислоти,
- (2) бутиловий ефір 4-(1-(1-імідазоліл)-бутил)-бензойної кислоти,
- (3) 4-(1-(1-імідазоліл)-бутил)-феніл-ацетонітрил,
- (4) 4-(1-(1-імідазоліл)-бутил)-бензальдегід,
- (5) 4-(1-(1-імідазоліл)-бутил)-бензиловий спирт,
- (6) {4-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-феніл}-2-пропілкетон,
- (7) 4-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-фенілпропілкетон,
- (8) 4-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-фенілбутилкетон,
- (9) 4-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-фенілпентилкетон,
- (10) 4-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-фенілгексилкетон.

(o) Сполуки формули I згідно з DE-A-4 014 006. До них належать, зокрема, сполуки формули I



де А є атом N або радикал CH і W є радикал формули



де X є атом кисню або сірки або група $-\text{CH}=\text{CH}-$, Y є метилен, атом кисню або сірки, і Z є група $-(\text{CH}_2)_n$, де $n=1, 2$ або 3 ; та або

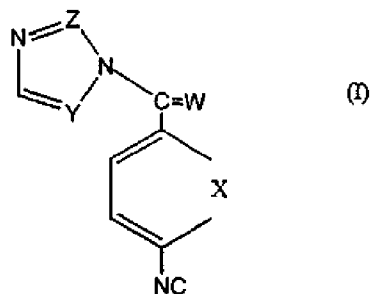
а) R_3 в радикалі W є атом водню, а кожний з R_1 та R_2 незалежно від іншого є атом водню, C_1 - C_{10} -алкіл або C_3 - C_7 -циклоалкіл, або

б) R_2 має значення згідно з п. а), а R_1 спільно з R_3 утворює групу $-(\text{CH}_2)_m$, де $m=2, 3$ або 4 ; та фармацевтично прийнятні солі таких сполук із кислотами.

Індивідуальними сполуками цієї групи, які можна згадати окремо, є:

- (1) 5-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-1-інданон,
- (2) 7-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-1-інданон,
- (3) 6-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-1-інданон,
- (4) 6-(1-імідазоліл)-6,7,8,9-тетрагідро-1Н-бенз[е]інден-3(2Н)-он,
- (5) 2-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-4,5-дигідро-6-оксо-циклопента[б]тіофен,
- (6) 6-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он,
- (7) 2-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[б]тіофен-4-он,
- (8) 6-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-2Н-бензо[б]фуран-3-он,
- (9) 5-[циклогексил-(1-імідазоліл)-метил]-1-інданон,
- (10) 2-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-4,5-дигідро-6Н-бензо[б]тіофен-7-он,
- (11) 5-[1-(1-імідазоліл)-1-пропіл-бутил]-1-інданон,
- (12) 2-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-4,5-дигідро-6Н-бензо[б]тіофен-7-он,
- (13) 2-[1-(1-імідазоліл)-бутил]-4,5-дигідро-6-оксо-циклопента[б]тіофен,
- (14) 5-(1-імідазолілметил)-1-інданон,
- (15) 5-[1-(1,2,4-триазоліл)-метил]-1-інданон.

(р) Сполуки формули I згідно з DE-A-3 926 365. До них належать, зокрема, сполуки формули I



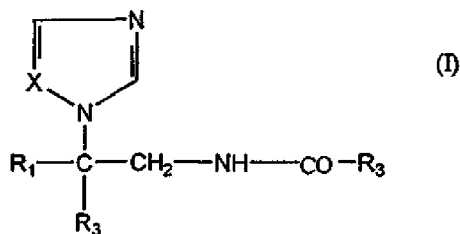
де W є циклопентиліден, циклогексиліден, циклогептиліден або 2-адамантиліден, X є група $-\text{CH}=\text{CH}-$, атом кисню або сірки, і кожний з Y та Z незалежно від іншого є метинова група (CH) або атом азоту, та фармацевтично прийнятні солі таких сполук із кислотами.

Індивідуальними сполуками цієї групи, які можна згадати окремо, є:

- (1) 4-[1-циклогексиліден-1-(імідазоліл)-метил]-бензонітрил,
- (2) 4-[1-циклопентиліден-1-(імідазоліл)-метил]-бензонітрил,
- (3) 4-[1-циклогептиліден-1-(імідазоліл)-метил]-бензонітрил,
- (4) 4-[2-адамантиліден-1-(імідазоліл)-метил]-бензонітрил,
- (5) 4-[1-циклогексиліден-1-(1,2,4-триазоліл)-метил]-бензонітрил,
- (6) 4-[1-циклопентиліден-1-(1,2,4-триазоліл)-метил]-бензонітрил,
- (7) 4-[1-циклогептиліден-1-(1,2,4-триазоліл)-метил]-бензонітрил,
- (8) 4-[2-адамантиліден-1-(1,2,4-триазоліл)-метил]-бензонітрил,
- (9) 4-[1-циклогексиліден-1-(1,2,3-триазоліл)-метил]-бензонітрил,
- (10) 4-[1-циклопентиліден-1-(1,2,3-триазоліл)-метил]-бензонітрил,

(11) 5-[циклогексиліден-1-імідазолілметил]-тіофен-2-карбонітрил.

(q) Сполуки формули I згідно з DE-A-3 740 125. До них належать, зокрема, сполуки формули I

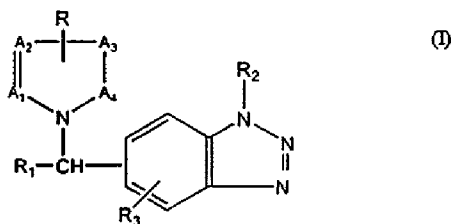


де X є CH або N, замісники R₁ та R₂ є однаковими або різними, і кожний з них є феніл або галоїдзаміщений феніл, і R₃ є C₁-C₄-алкіл; C₁-C₄-алкіл, заміщений CN, C₁-C₄-алкоксигрупою, бензилоксигрупою або C₁-C₄-алкокси-(моно-, ди- або три-)етиленоксигрупою; C₁-C₄-алкоксигрупа, феніл; феніл, заміщений галоїдом або ціаном; C₅-C₇-циклоалкіл, факультативно конденсований із бензольним циклом, або тієніл, піридил або 2- чи 3-індоліл; та солі таких сполук із кислотами.

Індивідуальною сполукою цієї групи, яку можна згадати окремо, є:

(1) 2,2-біс(4-хлорфеніл)-2-(1H-імідазол-1-іл)-1-(4-хлорбензоїл-аміно)етан.

(r) Сполуки формули I згідно з EP-A-293 978. До них належать, зокрема, сполуки формули I



їхні фармацевтично прийнятні солі та стереохімічно ізомерні форми, де -A₁=A₂=A₃=A₄- є двовалентний радикал, вибраний із групи, до якої входять -CH=N-CH=CH-, -CH=N-CH=N- та -CH=N-N=CH-, R є водень або C₁-C₆-алкіл; R₁ є водень, C₁-C₁₀-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, Ar₁, Ar₂-C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл або C₂-C₆-алкініл; R₂ є водень; C₁-C₁₀-алкіл, який є незаміщеним або заміщений Ar₁; C₃-C₇-циклоалкіл, гідроксил, C₁-C₆-алкоксигрупа, Ar₁, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₃-C₇-циклоалкіл, біцикло[2.2.1]гептан-2-іл, 2,3-дигідро-1H-інденіл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, C₂-C₆-алкенілоксигрупа, яка є незаміщеною або заміщеною Ar₂; C₂-C₆-алкінілоксигрупа; піримідилоксигрупа; ди(Ar₂)метоксигрупа, (1-C₁-C₄-алкіл-4-піперидиніл)-оксигрупа, C₁-C₁₀-алкоксигрупа; або C₁-C₁₀-алкоксигрупа, заміщена галоїдом, гідроксилом, C₁-C₆-алкілоксигрупою, аміногрупою, моно- або ди-(C₁-C₆-алкіл)аміногрупою, трифторметилом, карбоксилом, C₁-C₆-алкоксикарбонілом, Ar₁, Ar₂-O-, Ar₂-S-, C₃-C₇-циклоалкілом, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксинілом, 1H-бензімідазолілом, 1H-бензімідазолілом, заміщеним C₁-C₄-алкілом, (1,1'-біфеніл)-4-ілом або 2,3-дигідро-2-оксо-1H-бензімідазолілом; і R₃ є водень, нітро-, аміногрупа, моно- або ди-(C₁-C₆-алкіл)аміногрупа, галоїд, C₁-C₆-алкіл, гідроксил або C₁-C₆-алкоксигрупа; де Ar₁ є феніл, заміщений феніл, нафтил, піридил, амінопіридил, імідазоліл, триазоліл, тієніл, галоїдзаміщений тієніл, фураніл, C₁-C₆-алкілфураніл, галоїдзаміщений фураніл або тіазоліл; де Ar₂ є феніл, заміщений феніл або піридил; і де термін "заміщений феніл" означає феніл, який несе до 3 замісників, вибраних у кожному випадку незалежно один від одного із групи, до якої входять галоїд, гідроксил, гідроксиметил, трифторметил, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкоксигрупа, C₁-C₆-алкоксикарбоніл, карбоксил, форміл, гідроксіімінометил, ціан, аміногрупа, моно- та ди-(C₁-C₆-алкіл)аміногрупа та нітрогрупа.

Індивідуальними сполуками цієї групи, які можна згадати окремо, є:

(1) 6-[(1H-імідазол-1-іл)-фенілметил]-1-метил-1H-бензотриазол,

(2) 6-[(4-хлорфеніл)(1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил]-1-метил-1H-бензотриазол.

(s) Сполуки формули II згідно з EP-A-250 198, зокрема:

(1) 2-(4-хлорфеніл)-1,1-ди(1,2,4-триазол-1-ілметил)етанол,

(2) 2-(4-фторфеніл)-1,1-ди(1,2,4-триазол-1-ілметил)етанол,

(3) 2-(2-фтор-4-трифторметилфеніл)-1,1-ди(1,2,4-триазол-1-ілметил)етанол,

(4) 2-(2,4-дихлорфеніл)-1,1-ди(1,2,4-триазол-1-ілметил)етанол,

(5) 2-(4-хлорфеніл)-1,1-ди(1,2,4-триазол-1-ілметил)-етанол,

(6) 2-(4-фторфеніл)-1,1-ди(1,2,4-триазол-1-ілметил)етанол.

(t) Сполуки формули I, згідно з EP-A-281 283, зокрема:

(1) (1R*,2R*)-6-фтор-2-(4-фторфеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл-метил)нафталін,

(2) (1R*,2R*)-6-фтор-2-(4-фторфеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-1-(1H-імідазолілметил)-нафталін,

(3) (1R*,2R*)- і (1R*, 2S*)-2-(4-фторфеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)нафталін-6-карбонітрил,

(4) (1R*,2R*)- і (1R*,2S*)-2-(4-фторфеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-1-(1H-імідазолілметил)нафталін-6-карбонітрил,

(5) (1R*,2R*)- і (1R*, 2S*)-1,2,3,4-тетрагідро-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)-нафталін-2,6-дикарбонітрил,

(6) (1R*,2R*)- і (1R*, 2S*)-1,2,3,4-тетрагідро-1-(1H-імідазол-1-ілметил)нафталін-2,6-дикарбонітрил,

(7) (1R*, 2S*)-2-(4-фторфеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-1-(5-метил-1H-імідазоліл-метил)нафталін-6-карбонітрил.

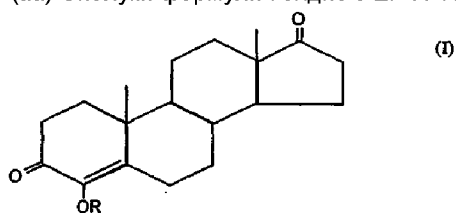
(u) Сполуки формули I, згідно з EP-A-296 749, зокрема:

(1) 2,2'-[5-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)-1,3-фенілен]ди(2-метилпропіонітрил),

(2) 2,2'-[5-(імідазол-1-ілметил)-1,3-фенілен]ди(2-метилпропіонітрил),

(3) 2-[3-(1-гідрокси-1-метилетил)-5-(5H-1,2,4-триазол-1-ілметил)феніл]-2-метилпропіонітрил,

- (4) 2,2'-[5-дидеутеріо(1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил-1,3-фенілен]ди(2-тридеутеріометил-3,3,3-тривдеутеріопропіонітрил),
- (5) 2,2'-[5-дидеутеріо(1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил-3-фенілен]ди(2-метилпропіонітрил).
- (v) Сполуки формули I, згідно з EP-A-299 683, зокрема:
- (1) (2)- α -(1,2,4-триазол-1-ілметил)стильбен-4,4'-дикарбонітрил,
 - (2) (7)-4'-хлор- α -(1,2,4-триазол-1-ілметил)стильбен-4-карбонітрил,
 - (3) (Z)- α -(1,2,4-триазол-1-ілметил)-4'-(трифторметил)стильбен-4-карбонітрил,
 - (4) (E)- β -фтор- α -(1,2,4-триазол-1-ілметил)стильбен-4,4'-дикарбонітрил,
 - (5) (7)-4'-фтор- α -(імідазол-1-ілметил)стильбен-4-карбонітрил,
 - (6) (2)-2',4'-дихлор- α -(імідазол-1-ілметил)стильбен-4-карбонітрил,
 - (7) (2)-4'-хлор- α -(імідазол-1-ілметил)стильбен-4-карбонітрил,
 - (8) (2)- α -(імідазол-1-ілметил)стильбен-4,4'-дикарбонітрил,
 - (9) (2)- α -(5-метилімідазол-1-ілметил)стильбен-4,4'-дикарбонітрил,
 - (10) (2)-2-[2-(4-ціанофеніл)-3-(1,2,4-триазол-1-іл)пропеніл]піридин-5-карбонітрил.
- (w) Сполуки формули II згідно з EP-A-299 684, зокрема:
- (1) 2-(4-хлорбензил)-2-фтор-1,3-ди(1,2,4-триазол-1-іл)пропан,
 - (2) 2-фтор-2-(2-фтор-4-хлорбензил)-1,3-ди(1,2,4-триазол-1-іл)пропан,
 - (3) 2-фтор-2-(2-фтор-4-трифторметилбензил)-1,3-ди(1,2,4-триазол-1-іл)пропан,
 - (4) 3-(4-хлорфеніл)-1-(1,2,4-триазол-1-іл)-2-(1,2,4-триазол-1-ілметил)бутан-2-ол,
 - (5) 2-(4-хлор-а-фторбензил)-1,3-ди(1,2,4-триазол-1-іл)пропан-2-ол,
 - (6) 2-(4-хлорбензил)-1,3-біс(1,2,4-триазол-1-іл)пропан,
 - (7) 4-[2-(4-хлорфеніл)-1,3-ди(1,2,4-триазол-1-ілметил)етоксиметил]-бензонітрил,
 - (8) 1-(4-фторбензил)-2-(2-фтор-4-трифторметилфеніл)-1,3-ди(1,2,4-триазол-1-іл)-пропан-2-ол,
 - (9) 2-(4-хлорфеніл)-1-(4-фторфенокси)-1,3-ди(1,2,4-триазол-1-іл)пропан-2-ол,
 - (10) 1-(4-ціанобензил)-2-(2,4-дифторфеніл)-1,3-ди(1,2,4-триазол-1-іл)пропан-2-ол,
 - (11) 2-(4-хлорфеніл)-1-феніл-1,3-ди(1,2,4-триазол-1-іл)пропан-2-ол.
- (x) Сполуки згідно з п. 1 EP-A-316 097, зокрема:
- (1) 1,1-етан-8-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)-2(1H)-нафто[2,1-b]фуранон,
 - (2) 1,2-дигідро-1,1-диметил-2-оксо-8-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)нафто[2,1-b]-фуран-7-карбонітрил,
 - (3) 1,2-дигідро-1,1-диметил-2-оксо-8-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)нафто[2,1-b]-фуран-7-карбоксамід,
 - (4) 1,2-дигідро-1,1-диметил-2-оксо-8-[ди(1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил]нафто[2,1-b]-фуран-7-карбонітрил.
- (y) Сполуки формули I згідно з EP-A-354 689, зокрема:
- (1) 4-[2-(4-ціанофеніл)-3-(1,2,4-триазол-1-іл)пропіл]бензонітрил,
 - (2) 4-[1-(4-хлорбензил)-2-(1,2,4-триазол-1-іл)етил]бензонітрил,
 - (3) 4-[2-(1,2,4-триазол-1-іл)-1-(4-трифторметил)бензил]етил]бензонітрил,
 - (4) 4-[2-(1,2,4-триазол-1-іл)-1-(4-трифторметокси)бензил]етил]бензонітрил.
- (z) Сполуки формули (1) згідно з EP-A-354 683, зокрема:
- (1) 6-[2-(4-ціанофеніл)-3-(1,2,4-триазол-1-іл)-пропіл]нікотинітрил,
 - (2) 4-[1-(1,2,4-триазол-1-іл-метил)-2-(5-[трифторметил]пірид-2-іл)етил]бензонітрил.
- До стероїдних інгібіторів ароматази, які можна вказати як приклади, належать:
- (aa) Сполуки формули I згідно з EP-A-181 287. До них належать, зокрема, сполуки формули I



де R є водень, ацетил, гептанол або бензоїл. Індивідуальною сполукою цієї групи, яку можна згадати окремо, є:

- (1) 4-гідрокси-4-андростен-3,17-діон.
- (ab) Сполуки згідно з формулою винаходу за патентом США №4,322,416, зокрема, 10-(2-пропініл)-естр-4-ен-3,17-діон.
- (ac) Сполуки згідно з формулою винаходу DE-A-3 622 841, зокрема, 6-метиленадроста-1,4-дієн-3,17-діон.
- (ad) Сполуки згідно з формулою винаходу GB-A-2 17 1100, зокрема, 4-аміноандроста-1,4,6-триєн-3,17-діон.

А також: (ae) андроста-1,4,6-триєн-3,17-діон.

Зміст заявок, згаданих в пп. (a)-(z) та (aa)-(ad), зокрема, підгрупи сполук, розкриті в цих пунктах, та індивідуальні сполуки, наведені в цих пунктах як приклади, включено до даного опису зазначеними посиланнями.

Загальні терміни, застосовані вище та нижче для визначення сполук, мають такі значення:

Органічні радикали, позначені терміном "нижчий", містять до 7 включно, переважно до 4 включно, атомів вуглецю.

Ацил означає, зокрема, нижчий алканойл.

Арил є, наприклад, феніл або 1- чи 2-нафтил, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним нижчим алкілом, гідроксиллом, нижчою алкоксигрупою, нижчою алканойл оксигрупою, аміногрупою, нижчою алкіламшогрупою, ди-(нижчий алкіл)-аміногрупою, нижчою алканойламіногрупою або галоїдом.

Фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук є, наприклад, фармацевтично прийнятними солями з

кислотами або фармацевтично прийнятними солями металів або амонію.

Фармацевтично прийнятними солями з кислотами є, зокрема, солі з придатними неорганічними або органічними кислотами, наприклад, із сильними неорганічними кислотами, наприклад, із хлористоводневою кислотою, сірчаною кислотою або фосфорною кислотою, або з органічними кислотами, зокрема, з аліфатичними або ароматичними карбоновими кислотами або сульфокислотами, наприклад, із мурашиною, оцтовою, пропіоною, бурштиною, гліколевою, молочною, гідроксибурштиною, винною, лимонною, малеїною, фумаровою, гідроксималеїною, піровиноградною, фенілоцтовою, бензойною, 4-амінобензойною, антраніловою, 4-гідроксибензойною, саліциловою, 4-аміносаліциловою, памоевою, глюконовою, ніотиною, метансульфоною, етансульфоною, галоїдзаміщеною бензолсульфоною, п-толуолсульфоною, нафталінсульфоною, сульфаніловою або циклогексилсульфаміною кислотами; або з іншими органічними речовинами кислотного характеру, наприклад, з аскорбіною кислотою. Фармацевтично прийнятні солі можна також одержувати, наприклад, з амінокислотами, наприклад, з аргініном або лізином.

Сполуки, які містять кислотні групи, наприклад, вільні карбоксили або сульфогрупи, можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі також із металами або амонієм, наприклад, солі лужних або лужноземельних металів, наприклад, натрію, калію, магнію або кальцію, та амонієві солі - похідні аміаку або відповідних органічних амінів. З останніх можна згадати, зокрема, аліфатичні, циклоаліфатичні, циклоаліфатично-аліфатичні або арилаліфатичні первинні, вторинні або третинні моно-, ди- або поліаміни, наприклад, нижчі алкіламіни, наприклад, ди- або триетиламін, гідрокси-нижчі алкіламіни, наприклад, 2-гідроксіетиламін, біс(2-гідроксіетил)амін або трис(2-гідроксіетил)амін, аліфатичні складні ефіри карбонових кислот, що мають основний характер, наприклад, 2-діетиламіноетиловий ефір 4-амінобензойної кислоти, нижчі алкіленаміни, наприклад, 1-етилпіперидин, циклоалкіламіни, наприклад, дициклогексиламін, бензиламіни, наприклад, N,N'-добензилетилендіамін; а також гетероциклічні основи, наприклад, типу піридину, наприклад, піридин, колідин або хінолін. В разі присутності в молекулі сполуки кількох кислотних або основних груп можуть утворюватися моно- або полісолі. Сполуки згідно з винаходом, які містять кислотну групу та основну групу, можуть існувати також у формі внутрішніх солей, тобто у формі цвітер-іонів, при цьому інша частина молекули може бути у формі нормальної солі.

Назви вищезазначених індивідуальних сполук у кожному випадку охоплюють їхні фармацевтично прийнятні солі, якщо індивідуальна сполука здатна утворювати такі солі.

Вищезазначені сполуки, в тому числі згадані індивідуальні сполуки, як у вільному стані, так і у формі солей, можуть існувати також у формі гідратів, або їхні кристали можуть містити, наприклад, розчинник, застосований для кристалізації. Цей винахід стосується також усіх таких форм.

Багато вищезазначених сполук, в тому числі згадані індивідуальні сполуки, містять щонайменше один асиметричний вуглецевий атом. Тому вони можуть існувати у формі R- або S-енантіомерів та у формі сумішей таких енантіомерів, наприклад, у формі рацематів. Цей винахід охоплює застосування всіх таких форм та застосування усіх додаткових ізомерів, а також застосування сумішей щонайменше двох ізомерів, наприклад, сумішей діастереомерів або енантіомерів, які можуть існувати в разі присутності в молекулі одного або кількох додаткових асиметричних центрів. Винахід охоплює, наприклад, також усі геометричні ізомери, наприклад, цис- і транс-ізомери, які можуть існувати в разі присутності в молекулі одного або кількох подвійних зв'язків.

Потрібні добові дози згідно з цим винаходом цілком залежать від типу застосовуваного інгібітора ароматази. Деякі інгібітори мають вищу активність порівняно з іншими, отже, можна застосовувати менші кількості таких інгібіторів. Рівні дозування залежать також від індивідуальних особливостей пацієнтки.

Як правило, кількість інгібітора ароматази можна добрати з кількостей, які забезпечують зниження рівнів естрогену в організмі пацієнтки до значень, характерних для постклімактеричного періоду. Наприклад, кількість інгібітора ароматази можна вибрати з кількостей, які забезпечують зниження рівнів естрогену, вимірюваних за допомогою стандартних способів імунохімічного аналізу, приблизно до 100пмоль/л або нижче.

Інгібітор ароматази вводять разовою дозою, вибраною у варіанті, якому віддається перевага, з кількостей в межах від приблизно 5мг до приблизно 500мг, а добові дози фолікулостимуляційного гормону лежать у межах від приблизно 25 одиниць до приблизно 600 одиниць або еквівалентних значень при іншій формі застосування.

Можна сказати, що кількість інгібітора ароматази вибрана з кількостей, які забезпечують зниження рівнів естрогену в організмі пацієнтки до значень, характерних для постклімактеричного періоду. Наприклад, кількість інгібітора ароматази можна вибрати з кількостей, які забезпечують зниження рівнів естрогену, вимірюваних за допомогою стандартних способів імунохімічного аналізу, приблизно до 100пмоль/л або нижче. Як правило, інгібітор ароматази можна вводити разовою дозою, вибраною з кількостей, які включають 10мг, 20мг, 25мг або 30мг.

Прикладами дозувань, яким віддається перевага, для разових доз у випадку, коли інгібітором ароматази є летрозол, є разові дози від приблизно 5мг до приблизно 100мг. Якщо інгібітором ароматази є анастрозол, то його можна вводити разовою дозою від приблизно 5мг до приблизно 50мг. Якщо інгібітором ароматази є ворозол, то разова доза може становити від приблизно 10мг до приблизно 200мг. Ексеместан у варіанті, якому віддається перевага, застосовують у добовій дозі від приблизно 50мг до приблизно 500мг. Перевага віддається введенню разової дози в будь-який день від 1-го до 5-го дня менструального циклу. Окремі дози AI та FSH можна застосовувати одночасно, окремо, послідовно, з часовим проміжком або без нього.

Термін "слабка реакція пацієнтки" означає, що у пацієнтки не відбувається овуляція або не розвивається відповідна кількість передовуляторних яєчникових фолікулів після щонайменше одного циклу застосування FSH або FSH+LH у середній добовій дозі, яка досягає типових максимальних доз, наприклад, 600 МО FSH, при використанні технологій штучного сприяння репродукції, описаних нижче.

Технології штучного сприяння репродукції (ART)

До технологій штучного сприяння репродукції (ART) належать, наприклад, такі способи:

Запліднення in vitro (IVF), коли овоцити виловлюють аспірацією з передовуляторних фолікулів, поєднують

зі спермою *in vitro* і життєздатні ембріони відбирають і вміщують у матку.

Процедура внутрішньофаллопійового переносу гамет (GIFT), коли овоцити та сперму поєднують у катетері і вміщують у фаллопійову трубу, так що запліднення відбувається у фаллопійовій трубці.

Процедура внутрішньофаллопійового переносу зиготи (ZIFT), коли зібрані овоцити поєднують зі спермою, і запліднені ембріони переносять у фаллопійову трубу.

Внутрішньоцитоплазматична ін'єкція сперми (ICSI), коли в кожний овоцит безпосередньо вводять один сперматозоїд за допомогою мікроскопічної голки, і життєздатні ембріони відбирають для вміщення в матку або у фаллопійову трубу.

Внутрішньоматкове осіменіння (IUI) є процедура запліднення, коли рухомі сперматозоїди відмивають, концентрують і вводять безпосередньо в матку жінки.

Терапевтичне осіменіння донорською спермою (TDI) передбачає застосування запліднення в певний момент часу спермою не чоловіка, а донора.

Контрольована гіперстимуляція яєчників (COH) для запліднення шляхом статевих актів, виконуваних у певний момент часу, для IUI або для інших способів ART, наприклад, для IVF, включає концепцію довільного та регульованого індукування надлишкової овуляції, проте цей термін застосовують також для позначення стимулювання гормональної реакції, розрахованої на продукування множинних яйцеклітин у яєчниках жінки та сприяння імплантації ембріона в ендометрій.

Пацієнткою, що потребує лікування, є у варіанті, якому віддається перевага, людська істота, але лікування згідно з цим винаходом може давати сприятливі наслідки також для самок інших видів, отже, винахід охоплює такі застосування, якщо вони можливі.

Фармацевтичні композиції

Фармацевтичними композиціями, які можуть бути виготовлені згідно з винаходом, є композиції для ентерального застосування, наприклад, пероральним або ректальним шляхом, а також для черезшкірного або сублінгвального застосування, та для парентерального застосування, наприклад, внутрішньовенним, підшкірним та внутрішньом'язовим способами. Відповідні одиничні дозовані форми, зокрема, для перорального та/або сублінгвального застосування, наприклад, драже, таблетки або капсули, містять у варіанті, якому віддається перевага, від приблизно 0,01 мг до приблизно 20 мг, зокрема, від приблизно 0,1 мг до приблизно 10 мг, однієї з вищезазначених сполук або її фармацевтично прийнятної солі разом із фармацевтично прийнятними носіями. Перевага віддається пероральному шляху застосування. Частка активного інгредієнта в таких фармацевтичних композиціях становить, як правило, від приблизно 0,001% до приблизно 60%, у варіанті, якому віддається перевага, від приблизно 0,1% до приблизно 20%.

Придатними допоміжними речовинами для фармацевтичних композицій для перорального застосування є, зокрема, наповнювачі, такі як цукри, наприклад, лактоза, сахароза, маніт або сорбіт, похідні целюлози та/або фосфати кальцію, наприклад, трикальційфосфат та гідрофосфат кальцію, та в'язучі, такі як різновиди крохмалю, наприклад, кукурудзяний, пшеничний, рисовий або картопляний крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза та/або гідроксипропілцелюлоза, дезінтегратори, такі як вищезгадані різновиди крохмалю, а також карбоксиметильований крохмаль, зшитий полівінілпіролідон, агар, альгінова кислота або її сіль, така як альгінат натрію, та/або целюлоза, наприклад, у формі кристалів, зокрема, у формі мікрокристалів, та/або регулятори шипкості та змашувальні агенти, наприклад, кремнієва кислота, тальк, стеаринова кислота або її солі, такі як стеарат магнію або кальцію, целюлоза та/або поліетиленгліколь.

Осердя драже можуть мати відповідне, наприклад, ентеричне, покриття, для цієї мети застосовуються, поряд з іншими речовинами, концентровані цукрові розчини, які можуть містити аравійську камедь, тальк, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь та/або діоксид титану, або розчини матеріалів покриття у придатних розчинниках або сумішах розчинників, або, для виготовлення ентеричного покриття, розчини придатних похідних целюлози, наприклад, фталату ацетилцелюлози або фталату гідроксипропілметилцелюлози.

Іншими формами фармацевтичних композицій для перорального застосування є виконані з желатину капсули, які містять сухий препарат, а також м'які герметичні капсули, виготовлені з желатину та пластифікатора, наприклад, гліцерину або сорбіту. Капсули із сухим препаратом можуть містити активний інгредієнт у формі гранул, наприклад, у суміші з наповнювачами, наприклад, лактозою, в'язучими, наприклад, із різновидами крохмалю, та/або ковзними агентами, наприклад, тальком або стеаратом магнію, та, в разі потреби, зі стабілізаторами. У м'яких капсулах активний інгредієнт у варіанті, якому віддається перевага, розчинений або суспендований у придатних маслянистих розріджувачах, наприклад, жирних оліях, парафіновому маслі або рідких поліетиленгліколях, до яких можна додавати також стабілізатори та/або протимікробні агенти. Можна застосовувати також капсули, які легко прокушуються, для досягнення якнайшвидшого ефекту внаслідок усмоктування активного інгредієнта при вміщенні під язик.

Придатними фармацевтичними композиціями для ректального застосування є, наприклад, супозиторії, які складаються з комбінації активного інгредієнта з основою супозиторія. Придатними основами супозиторіїв є, наприклад, природні або синтетичні тригліцериди, парафінові вуглеводні, поліетиленгліколи або вищі алканоли. Можна застосовувати також желатинові капсули для ректального застосування, які містять комбінацію активного інгредієнта з матеріалом основи. Придатними матеріалами основ є, наприклад, рідкі тригліцериди, поліетиленгліколи або парафінові вуглеводні.

Композиції, придатні для черезшкірного застосування, містять активний інгредієнт разом із носієм. До носіїв, яким віддається перевага, належать фармакологічно прийнятні розчинники, що можуть всмоктуватися, які застосовують для полегшення проходження через шкіру пацієнта. Системи для черезшкірного застосування звичайно мають форму пов'язки, яка містить основу, контейнер, що містить активний інгредієнт, у разі потреби разом із носіями, факультативно роздільний засіб, який забезпечує вивільнення активного інгредієнта й перенесення його на шкіру пацієнта з контрольованою та заданою швидкістю протягом відносно тривалого періоду часу, та засіб для закріплення згаданої системи на шкірі.

Для парентерального застосування придатні, зокрема, водні розчини активного інгредієнта у водорозчинній формі, наприклад, у формі водорозчинної солі, а також суспензії активного інгредієнта,

наприклад, відповідні масляні суспензії для ін'єкцій, де застосовано придатні ліпофільні розчинники або носії, наприклад, жирні олії, наприклад, кунжутна олія, або синтетичні складні ефіри жирних кислот, наприклад, етилолеат, або тригліцериди, або ж водні суспензії для ін'єкцій, що містять речовини, які збільшують в'язкість, наприклад, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, сорбіт та/або декстран, та факультативно стабілізатори.

До фармацевтичних композицій, особливо до покриттів таблеток або драже, можна додавати барвники або пігменти, наприклад, із метою ідентифікації або для індикації різних доз активного інгредієнта.

Фармацевтичні композиції згідно з цим винаходом можна виготовляти відомими способами, наприклад, шляхом звичайного змішування, гранулювання, приготування сиропів, розчинення або ліофілізації. Наприклад, фармацевтичні композиції для перорального застосування можна одержати шляхом поєднання активного інгредієнта з твердими носіями, факультативного гранулювання одержаної суміші та перероблення суміші або гранул, в разі потреби або за бажанням після додавання придатних допоміжних речовин, для формування таблеток або осердь драже.

Заявлений винахід детально описано в поданому нижче Прикладі, який призначений тільки для ілюстрування винаходу і жодним чином не обмежує його обсяг.

Приклад

Сімох неплідних пацієнок (трьох із PCOS та чотирьох із неплідністю нез'ясованого походження) піддавали стимуляції яєчників та моніторингу циклу для внутрішньоматкового осіменіння із застосуванням петрозолу разовою дозою 20мг на 3-день менструального циклу в 9 циклах лікування. Для провокування овуляції застосовували hCG (10000 MO). Розвиток фолікулів контролювали способом трансвагінального ультразвукового моніторингу та гормонального аналізу естрогену та LH. Різні параметри циклів лікування з уведенням разової дози петрозолу порівнювали з контрольною групою, сформованою в передісторії дослідження, яка включала 105 циклів лікування з уведенням петрозолу в дозі 2,5мг на добу в період з 3-го по 7-й день менструального циклу.

Овуляція мала місце в 8 з 9 циклів лікування з уведенням разової дози петрозолу, а вагітність досягнуто в однієї пацієнтки. В контрольній групі, яку спостерігали тривалий термін (33 пацієнтки з PCOS, підданих 42 циклам лікування, та 51 пацієнтка з неплідністю нез'ясованого походження, кількість циклів лікування 63), коефіцієнт овуляції в групі з PCOS був 83,7%, а коефіцієнт настання вагітності 13,3% (14% у групі з PCOS та 12,7% у групі з неплідністю нез'ясованого походження). Між значеннями різноманітних характеристик циклів лікування з уведенням разової дози та циклів із 5-денним уведенням петрозолу значних відмінностей не виявлено.

Показано, що інгібітор ароматази - петрозол є ефективним при стимуляції розвитку фолікулів у яєчниках. Вважається, що цей ефект спричинений зниженням інтенсивності синтезу естрогенів без прямого антиестрогенного впливу, який призводить до виключення естрогенного негативного зворотного зв'язку в системі гіпофіза та/або гіпоталамусу, що викликає підвищену секрецію гонадотропінів. Введення петрозолу разовою дозою на третій день менструального циклу має перевагу, що полягає у швидкому виведенні петрозолу з організму внаслідок короткого періоду його напіввиведення (приблизно 2 доби). Як наслідок, рівні вмісту петрозолу в організмі в період овуляції та ранньої стадії ембріогенезу є нехтовно низькими. На додаток до підвищеного рівня безпеки, застосування однієї дози є більш зручним.

Таблиця 1

	Цикли з введенням петрозолу разовою дозою	Цикли з 5-добовим введенням петрозолу
День введення hCG	12,9 (2,9)	13,2 (2,5)
Товщина ендометрія в день введення hCG (см)	0,9 (0,11)	0,9 (0,2)
Фолікули >1,5 см	2,29 (1,3)	1,9 (0,2)
Естрадіол в день введення hCG (пмоль/л)	831 (359)	919 (782)
Естрадіол на 1 зрілий фолікул (пмоль/л)	390 (74)	462 (257)
LH (МО/л)	19,1 (12,7)	18,2 (16,2)

Хоча винахід описано стосовно до деяких варіантів його здійснення, зрозуміло, що фахівці можуть вводити зміни та модифікації у винахід без виходу за межі обсягу та суті пунктів формули винаходу, поданої нижче.

У формулі винаходу термін "включає" означає "включає певні елементи (за текстом), але не виключає інші"; вираз "складається з" означає "виключаючи інші інгредієнти, крім указаних, у кількостях, більших за слідові"; і вираз "складається, головним чином, з" означає "виключаючи неохарактеризовані інгредієнти, які істотно впливають на основні характеристики композиції".

Посилання

- ¹ Garcia J., Jones G.S. and Wentz A.C. The use of clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1977; 28:707-17.
- ² Goldfarb A.F., Morales A., Rakoff A.E. and Protos P. Critical review of 160 clomiphene-related pregnancies. *Obstet Gynecol* 1968; 31:342-345.
- ³ Randall J.M., Templeton A. Cervical mucus score and in vitro sperm mucus interaction in spontaneous and clomiphene citrate cycles. *Fertil Steril* 1991; 56:465-8; and Gelety T.J. and Buyalos R. P. The effect of clomiphene citrate and menopausal gonadotropins on cervical mucus in ovulatory cycles. *Fertil Steril* 1993; 60:471-476.
- ⁴ Gonen Y., Casper R. F. Sonographic Determination of an Adverse Effect of Clomiphene Citrate on Endometrial Growth. *Hum Reprod* 1990; 5:670-4.
- 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* 1986; 46:392-6.
- ⁶ Fluker M. R., Urman B, Mackinnon M. et al. Exogenous gonadotropin therapy in World Health Organization Groups I and II ovulatory disorders. *Obstet Gynecol* 1994; 83:189-96.
- ⁷ FISChP, 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* 1989; 51(5): 828-33.
- ⁸ Sereepapong W., Triratanachai S., Sampatanukul P., Pruksananonda K., Boonkasemsanti K. and Reinprayoon D. Effects of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling women. *Fertil Steril* 2000; (73): 287-91.
- ⁹ Taymor M.L. The regulation of follicle growth: some clinical implications in reproductive endocrinology. *Fertil Steril* 1996; 65(2): 235-47.
- ¹⁰ Wysowski D.E. Use of fertility drugs in the United States, 1979 through 1991. *Fertil Steril* 1993;60:1096-98.
- ¹¹ Adashi: Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action-a hypothesis revisited. *Fertil Steril* 1984; 42(3):331-44.
- ¹² Dickey 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* 1965; 16:485-94.
- 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 with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1993;59(3):532-8.
- 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* 1989;161(3):581-9.
- ¹⁵ Adashi: Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action-a hypothesis revisited. *Fertil Steril* 1984; 42(3):331-44.
- ¹⁶ Adashi: Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action-a hypothesis revisited. *Fertil Steril* 1984; 42(3):331-44.
- ¹⁷ Yagel S., Ben-Chetrit A., Anteby E, Zacut D., Hochner-Celnikier D. and Ron M. The effect of ethinyl estradiol on endometrial thickness and uterine volume during ovulation induction by clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1992; 57:33-36.
- ¹⁸ Ben-Ami M., Geslevich Y., Matilsky M., Battino S., Weiner E. et al. Exogenous estrogen therapy concurrent with clomiphene citrate-lack of effect on serum sex hormone levels and endometrial thickness. *Gynecol Obstet Invest.* 1994;37(3): 180-2.
- ¹⁹ Bateman B.G., Nunley W.C. Jr. and Kolp L.A. Exogenous estrogen therapy for treatment of clomiphene citrate-induced cervical mucus abnormalities: is it effective? *Fertil Steril* 1990; 54:577-9.
- ²⁰ Wu C.H., Winkel CA. The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy. *Fertil Steril* 1989;52:564-568.
- ²¹ Saleh A., Biljan M.M., Tan SSSL and Tulandi T. Effects of Tamoxifen (Tx) on Endometrial Thickness and Pregnancy Rates in Women Undergoing Superovulation with Clomiphene Citrate (CC) and Intrauterine Insemination (IUI). *Fertil Steril* 2000; 74(S1):S90.
- ²² Sioufi A., Gauducheau N., Pineau V., et al: Absolute bioavailability of letrozole in healthy post-menopausal women. *Biopharm Drug Dispos* 1997; 18:779-89; and Sioufi A., Sandrenan N., Godbillon J., Trunet P., Czendlik C, Howald H., Pfister C, Ezzet F. Comparative bioavailability of letrozole under fed and fasting conditions in 12 healthy subjects after a 2.5 mg single oral administration. *Biopharm Drug Dispos* 1997; 18(6): 489-97.
- ²³ Cole P.A., Robinson CH. Mechanism and inhibition of cytochrome P-450 aromatase, *J. Med. Chem.* 33 (1990) 2933-2944; and Akhtar M., Njar VCO, Wright J.N. Mechanistic studies on aromatase and related C-C bond cleaving P-450 enzymes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; (44): 375-387.
- ²⁴ Santen R.J., Manni A., Harvey H., Redmond C. Endocrine treatment of breast cancer in women. *Endocrine Rev* 1990; 11:1-45.
- ²⁵ Nebert D.W., Nelson D.R., Coon M.J., Estabrook R.W., Feyereisen R., et al. The P-450 superfamily: update on new sequences, gene mapping and recommended nomenclature, *DNA Mol. Biol.* 10 (1991) 1-14.
- ²⁶ R.C. Coombes. P. Goss, M. Dowsett, J.C. Gazet, A.M.H. Brodie, 4-Hydroxyandrostenedione treatment of postmenopausal patients with advanced breast cancer. *The Lancet* 2, 1984. 1237-1239.
- ²⁷ Santen R.J., Lipton A, Kendall J. Successful medical adrenalectomy with aminoglutethimide; role of altered drug metabolism. *J Am Med Assoc* 1974; 230:1661.
- ²⁸ Hams A.L., Dowsett M., Smith I.E. et al. Aminoglutethimide in premenopausal patients with breast cancer: endocrine studies and tumour response. *Cancer Chemother Pharmacol* 1980; 5:23.
- ²⁹ Marty M., Gershanovich M., Campos B., Romien G., Lurie H., Bonaventura T., et al. Als, a new potent, selective aromatase inhibitor superior to aminoglutethimide (AG) in postmenopausal women with advanced breast cancer previously treated with antiestrogens. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:156; and Dowsett M. Biological background to aromatase inhibition. *The Breast* 1996; 5:196-201.
- ³⁰ Sinha S., Kaseta J., Santner L.M. et al: Effects of CGS20267 on ovarian aromatase and gonadotropin levels in the rat. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 48:45-51.
- ³¹ Shetty G., Krishnamurthy H., Krishnamurthy H.N. et al: Effect of estrogen deprivation on the reproductive

physiology of male and female primates. *J Steroid Biochem Biol* 1997; 61:157-66.

³²Geisler J., King N., Dowsett M. et al. 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* 1996; 74: 1286-91.

³³ Sioufi A, Gauducheau N., Pineau V., et al: Absolute bioavailability of letrozole in healthy post-menopausal women. *Biopharm Drug Dispos* 1997; 18:779-89.

³⁴ Trunet P.F., Mueller P., Bhatnagar P.S., Dickes L, Monnet G. and White G. Open dose-finding study of a new potent and selective nonsteroidal aromatase inhibitor, CGS 20 267, in healthy male subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 319-323.

³⁵ Femara professional information brochure. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, New Jersey 2000.

³⁶ Mitwally MFM and Casper R. F. The Use of an Aromatase Inhibitor for Induction of Ovulation in Cases of Clomiphene Citrate Failure. [Abstract number 0-178] In: Program and abstracts of The 16th Annual Meeting of the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE), June 2000, Bologna, Italy. (2) Mitwally M.F.M. and Casper R.F. Aromatase Inhibition: A novel Method of Ovulation Induction in Women With Polycystic Ovarian Syndrome *Reprod Technol* 2000; 10(5) In Press.

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

³⁸ Mitwally M.F.M. and 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. September 2000; and Mitwally M.F.M. and Casper R.F. Aromatase inhibition decreases FSH dose needed during controlled ovarian hyperstimulation: A controlled prospective trial. Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, March 2001, Toronto, Canada. Winner of the President Presenter's Award.

³⁹ Mitwally M.F.M. and 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 Meeting, Rancho Las Palmas Resort and Spa, CA, USA. April 2001.

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

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