



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 283 541**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 31/4196** (2006.01)

**A61K 31/56** (2006.01)

**A61P 15/08** (2006.01)

⑫

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **02717917 .5**

⑯ Fecha de presentación : **17.04.2002**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1381431**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2004**

⑭ Título: **Inhibición de aromatasa para mejorar el índice de implantación.**

⑯ Prioridad: **17.04.2001 US 284178 P**

⑮ Titular/es: **ARES TRADING S.A.**  
**Zone Industrielle de l'Ouriettaz**  
**1170 Aubonne, CH**

⑯ Fecha de publicación de la mención BOP: **01.11.2007**

⑯ Inventor/es: **Casper, Robert, F. y**  
**Mitwally, Mohamed, F., M.**

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **01.11.2007**

⑯ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 283 541 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Inhibición de aromatasa para mejorar el índice de implantación.

5 **Campo del invento**

Este invento se refiere a un uso de un inhibidor de aromatasa para la preparación de un medicamento para mejorar el índice de implantación en una paciente infecunda durante un ciclo de reproducción asistida.

10 **Antecedentes del invento**

En la mayoría de los programas de reproducción asistida, se usan gonadotropinas solas o en combinación para estimular el crecimiento y la maduración de múltiples oocitos. Esto es esencial a causa de la necesidad de reunir un mayor número de folículos, lo que mejora la probabilidad de fecundación, y un número aumentado de embriones para transferir con objeto de obtener unos índices de éxito aceptables. Los recientes avances en el conocimiento de la estimulación ovárica, las técnicas de recogida de oocitos, la manipulación de gametos, los métodos de fecundación asistida y las condiciones mejoradas de los medios de cultivo han aumentado continuamente el índice de fecundación. Ahora pueden esperarse índices de fecundación de oocitos de 60-70% cuando se lleva a cabo una inseminación convencional o una inyección intracitoplásmica de espermatozooides (ICSI; del inglés, *intracytoplasmic sperm injection*). Sin embargo, no ha habido un correspondiente aumento de los índices de implantación, que han permanecido fijos en 10-15% por embrión<sup>1</sup>.

Se cree que los elevados niveles suprafisiológicos de estrógeno alcanzados durante la estimulación ovárica pueden dar lugar a un efecto negativo de la estimulación ovárica sobre el resultado del tratamiento de la infertilidad. Se han observado disminuciones significativas en los índices de embarazo e implantación cuando las concentraciones de estradiol eran > 10.000 picomoles/l, en comparación con los índices de pacientes que tenían menores concentraciones de estradiol<sup>2</sup>. Se halló que elevadas concentraciones séricas de estradiol en pacientes que son sometidas a fecundación *in vitro* (IVF; del inglés, *in vitro fertilization*), el día de la inyección de gonadotropina coriónica humana (hCG; del inglés, *human chorionic gonadotropin*), eran perjudiciales para la receptividad uterina independientemente del número de oocitos recogidos<sup>3</sup>. Se ha mostrado recientemente que, en casi todas las mujeres con una concentración sérica de estradiol superior a 20.000 picomoles/l, tenía lugar una reducción significativa de los índices de implantación y embarazo<sup>4</sup>.

Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar el efecto negativo de los niveles suprafisiológicos de estrógeno, incluyendo efectos deletéreos sobre el endometrio y el embrión, aunque aún no se han determinado los mecanismos exactos.

*Efecto de los niveles suprafisiológicos de estrógeno sobre la implantación*

40 Hay una controversia relativa al efecto de la hiperestimulación ovárica sobre el desarrollo endometrial. La mayoría de los investigadores han comunicado efectos negativos de los niveles elevados de estrógeno sobre el desarrollo endometrial, pero no ha habido consenso sobre el mecanismo real de este efecto. Biopsias endometriales para datación han mostrado tanto progreso endometrial como retraso endometrial en relación con elevadas concentraciones séricas de estradiol. Sin embargo, todos los estudios confirman efectos directos sobre el desarrollo endometrial que pueden 45 comprometer la probabilidad de implantación a causa de la falta de sincronización entre el endometrio y el desarrollo embrionario precoz. Dicha sincronización es crucial para una implantación exitosa (ventana de implantación).

50 Diversos estudios han mostrado una elevada incidencia de progreso<sup>5</sup> y retraso<sup>6</sup> glandulares endometriales usando criterios morfológicos e immunohistoquímicos<sup>7</sup>. Un estudio de ciclos naturales frente a ciclos de estimulación ovárica demostró un desarrollo avanzado de la ultraestructura del epitelio de la superficie endometrial en los ciclos de estimulación<sup>8</sup>. Sin embargo, otra investigación demostró que la inducción de ovulación no estaba asociada con un desarrollo endometrial anormal<sup>9</sup>.

55 Más recientemente, se halló que el efecto de unas concentraciones excesivamente elevadas de estradiol (> 20.000 picomoles/l) estaba asociado con una deficiente transformación secretora del endometrio y un ambiente endometrial subóptimo para la implantación. Este hallazgo apoya las observaciones clínicas de índices de embarazo significativamente menores en los ciclos de IVF en mujeres con concentraciones de estradiol ≥ 20.000 picomoles/l. En estas pacientes, había un acusado edema estromal asociado con un número significativamente mayor de vasos, y una avanzada maduración estromal, lo que probablemente representa un efecto directo de los niveles elevados de estradiol sobre el endometrio<sup>10</sup>. En otro estudio, se halló un desarrollo asincrónico de estroma y glándulas endometriales en mujeres que son sometidas a IVF<sup>11</sup>.

60 Muy recientemente, se ha demostrado un efecto perjudicial de las altas concentraciones de estrógeno sobre el propio embrión. En presencia de elevadas concentraciones de estrógeno, se observó una disminuida formación de blastocistos y una reducida adhesión del embrión a una capa de células endometriales<sup>12</sup>.

Parece que una excesiva producción de estradiol durante la estimulación ovárica controlada conduce a una insuficiente transformación secretora del endometrio y a un discurso desarrollo glandular y estromal en un momento que

coincide con el periodo de máxima receptividad uterina. Además, hay posibles efectos negativos directos sobre el embrión que podrían reducir la probabilidad de implantación. Esto puede explicar los hallazgos de unos índices de implantación y embarazo disminuidos en la VIF cuando las concentraciones séricas de estradiol son excepcionalmente elevadas.

5

## *Medidas para mejorar los resultados de embarazo reduciendo los niveles de E2*

Se han sugerido diferentes planteamientos para mejorar los resultados de tratamiento durante la reproducción asistida reduciendo la intensidad de la estimulación ovárica para reducir los elevados niveles de estrógeno. Estos planteamientos incluían ciclos de IVF con estimulación mínima e IVF de ciclo natural, los cuales han sido presentados como métodos de tratamiento eficaces para mujeres ovuladoras que son sometidas a concepción asistida<sup>13</sup>. Otras medidas para reducir los niveles de estrógeno incluyen disminuir la dosis de hormona estimulante del folículo (FSH; del inglés, follicle stimulating hormone) (protocolo de reducción). Con el uso de un régimen de FSH en reducción en pacientes muy respondedores, la receptividad uterina puede ser mejorada de forma secundaria a la disminución de los niveles de E2 durante el periodo de preimplantación<sup>14</sup>. Se ha sugerido la interrupción o retención (“coasting”) de las inyecciones de FSH durante un periodo de tiempo antes de la administración de hCG en pacientes con un riesgo sustancial de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS; del inglés, ovarian hyperstimulation syndrome) grave, y se asocia con niveles de estradiol reducidos<sup>15</sup>. Sin embargo, todas estas medidas están asociadas con el inconveniente fundamental de la disminución del número de oocitos recogidos y de embriones producidos.

20

## *Inhibición de la aromatasa*

Como se discutió anteriormente, los efectos indeseables de la estimulación ovárica sobre los resultados del tratamiento de la infertilidad pueden ser debidos a los niveles suprafisiológicos de estrógeno. La reducción de los niveles de estrógeno puede estar asociada con unos resultados mejorados al mejorar los índices de implantación y embarazo, además de reducir el riesgo de un síndrome de hiperestimulación ovárica grave. La reducción de la síntesis de estrógeno mediante la inhibición de la aromatasa durante las tecnologías de reproducción asistida (ART; del inglés, assisted reproductive technologies) podría ser un modo de mejorar los efectos deletéreos de los niveles suprafisiológicos de estrógeno durante la estimulación ovárica.

30

Hasta hace poco, no había un inhibidor de aromatasa eficaz que pudiera ser usado clínicamente para reducir los niveles de estrógeno durante la estimulación ovárica. Esto se debe a que los inhibidores de aromatasa disponibles (por ejemplo, aminoglutetimida) carecían de especificidad para inhibir la enzima aromatasa sin inhibir otras enzimas de la esteroidogénesis. Los otros inhibidores de la aromatasa (compuestos análogos esteroides de androstenodiona) producían un efecto irreversible sobre la enzima aromatasa y habían de ser administrados parenteralmente. Lo que es más importante, estos antiguos inhibidores de la aromatasa no eran lo suficientemente potentes para inhibir la aromatasa y reducir los niveles de estrógeno en mujeres del grupo de edad reproductora. Un nuevo grupo de inhibidores de aromatasa no esteroides (letrozol, anastrazol y vorazol) comprende compuestos muy potentes y específicos que inhiben reversiblemente la aromatasa cuando se administran oralmente, con un perfil de seguridad muy elevado. Además, tienen una semivida relativamente corta.

40

## *Fecundación *in vitro* y maduración *in vitro**

Es útil revisar la fecundación *in vitro* y la maduración *in vitro* con el fin de entender el presente invento. La fecundación *in vitro* (IVF), en su uso convencional, implica inyecciones diarias de fármacos fecundativos, normalmente gonadotropinas. Los oocitos crecen dentro de los folículos y maduran en el cuerpo. Los oocitos maduros son recogidos y son fecundados añadiendo *in vitro* espermatozoides en el laboratorio.

La maduración *in vitro* (IVM; del inglés, in vitro maturation) no implica necesariamente el uso de fármacos fecundativos o puede implicar dosis disminuidas de gonadotropinas en comparación con la IVF o la inducción de la ovulación (OI; del inglés, ovulation induction). En el procedimiento, que está bien documentado en la bibliografía, se recogen oocitos inmaduros del ovario femenino aproximadamente el día 7 para un ciclo natural o un ciclo exógeno artificial (se utilizan gonadotropinas) y se maduran *in vitro* en el laboratorio. Los oocitos maduros son luego fecundados en el laboratorio mediante una inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI). Este procedimiento fue desarrollado para mujeres infértilas con síndrome de ovario poliquístico (PCOS; del inglés, polycystic ovary syndrome). Las ventajas con respecto a la fecundación *in vitro* (IVF) son una reducida exposición a fármacos fecundativos y unos reducidos requisitos para control del paciente, y, a causa de la reducida exposición a fármacos fecundativos, se eliminan sustancialmente los efectos farmacológicos secundarios, especialmente los asociados con el síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS).

60

El procedimiento para la IVM comprende las operaciones siguientes:

- Se provoca la menstruación mediante progestina.
- Se lleva a cabo un barrido ultrasónico (U/S) el día 6-9 del ciclo.
- Se extrae sangre para suero materno en el momento del U/S.

# ES 2 283 541 T3

- En este momento se ve el patrón de PCOS de los folículos sin un folículo dominante (1,5 cm o mayor).
- Se administran 10.000 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG) al paciente usando una aspiración vaginal con aguja ultrasónicamente guiada y anestesia local.
- La recogida de huevos 36 horas más tarde y la reunión de los huevos dura de 15 a 30 minutos.
- Los oocitos inmaduros recolectados son cultivados en medio de maduración durante 24 horas.
- Se prepara una muestra fresca de espermatozoides del compañero de la hembra, para la inseminación.
- Luego se fecundan los oocitos maduros mediante una ICSI.
- Se comprueba la fecundación 16 horas después de la ICSI.
- Los oocitos fecundados son cultivados durante otros 2 días.
- Se inicia la aplicación vaginal de progesterona natural (Prometrium; 200 mg dos veces al día) el día de la inseminación de los oocitos.
- Se transfieren dos o tres embriones (o uno o dos blastocistos) al útero.
- La transferencia de embriones dura unos pocos minutos y es indolora.

## 25 **Sumario del invento**

Aunque los inhibidores de aromatasa no han sido utilizados en mujeres del grupo de edad reproductora, se ha descubierto ahora la eficacia de estos fármacos para disminuir los niveles de estrógeno en mujeres del grupo de edad reproductora. Además, se halló que, después de la provocación o el aumento de la ovulación con inhibidores de aromatasa, los niveles de estrógeno eran significativamente menores (especialmente la concentración sérica de E2/folículo maduro) en comparación con los obtenidos con protocolos de estimulación convencionales.

Una reducción de los niveles de E2 es beneficiosa en cuanto a mejorar los resultados de embarazo del tratamiento de reproducción asistida. El uso de la inhibición de aromatasa reduce los niveles suprafisiológicos de estrógeno durante los ciclos tecnológicos de reproducción asistida, para mejorar los índices de implantación en dichos ciclos. Como resultado, se han de transferir menos embriones para alcanzar un embarazo, reduciéndose por ello el riesgo de embarazos múltiples. Una reducción de los niveles de E2 puede ser también beneficiosa en cuanto a reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS).

## 40 *Tecnologías de reproducción asistida (ART)*

Como se usan en esta solicitud, las tecnologías de reproducción asistida incluyen, por ejemplo, las técnicas siguientes:

45 *Fecundación in vitro (IVF)*, en la que se aspiran oocitos de folículos preovulatorios y se combinan con espermatozoides *in vitro*, y se seleccionan embriones viables y se colocan en el útero.

50 *Procedimiento de transferencia intratubárica de gametos (GIFT)*; del inglés, gamete *intrafallopian transfer*), en el que los oocitos y los espermatozoides son combinados en un catéter y son colocados en la trompa de Falopio para que la concepción tenga lugar en la trompa de Falopio.

55 *Procedimiento de transferencia intratubárica de cigotos (ZIFT)*; del inglés, *zygote intrafallopian transfer*), en el que los oocitos recogidos son combinados con espermatozoides, y los embriones fecundados son transferidos a la trompa de Falopio.

*Inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI)*, en que se inyecta directamente un solo espermatozoide en cada oocito mediante una aguja microscópica y se seleccionan embriones viables para su colocación en el útero o en la trompa de Falopio.

60 *Inseminación terapéutica por donante (TDI)*; del inglés, *therapeutic donor insemination*); implica el uso de una inseminación temporalmente regulada usando espermatozoides procedentes de un donante en vez de procedentes del marido.

65 Por lo tanto, el presente invento proporciona un método para mejorar el índice de implantación en hembras que son sometidas a un tratamiento de reproducción asistida (por ejemplo, IVF, GIFT, ZIFT, ICSI o TDI) o a ciclos de estimulación ovárica para provocar la ovulación, que comprende administrar a dichas hembras una o más dosis diarias de un inhibidor de aromatasa (AI; del inglés, *aromatase inhibitor*) durante ciclos de reproducción asistida, dosis de AI que son seleccionadas de entre cantidades eficaces para reducir los niveles séricos de estradiol.

Se conocen métodos para aumentar la producción de folículos de tamaño inferior al de los folículos dominantes, con el fin de recolectar huevos inmaduros para la maduración de oocitos *in vitro*, mediante la administración de una o más dosis diarias de al menos un inhibidor de aromatasa a una hembra al principio de uno o más ciclos menstruales. Los folículos dominantes tienen generalmente un diámetro de más de 1,0 cm. Preferiblemente, este tratamiento elimina

5 la necesidad de un tratamiento conjunto con FSH y previene la aparición de hiperestimulación ovárica (OHSS). El AI es preferiblemente administrado lo más pronto posible del ciclo menstrual con objeto de evitar que ejerza un impacto negativo sobre el embrión en desarrollo.

10 Todas las pacientes que son sometidas a hiperestimulación ovárica controlada (COH; del inglés, controlled ovarian hyperstimulation) con FSH adolecen de elevados niveles de estrógeno asociados con mayores números de folículos, estén sometidas a un régimen de provocación de la ovulación o a regímenes de ART.

15 Preferiblemente, se administran de 1 a 10 dosis diarias del inhibidor de aromatasa. Muy preferiblemente, se administra un total de 5 o menos dosis diarias del inhibidor de aromatasa o se administra una sola dosis del AI.

15 El invento proporciona un método para mejorar el índice de implantación en hembras que son sometidas a un tratamiento de reproducción asistida, que comprende administrar una combinación de una o más dosis diarias de al menos un inhibidor de aromatasa (AI) con una pluralidad de dosis diarias de hormona estimulante del folículo (FSH).

20 En ciertas formas comerciales de FSH, puede estar también presente hormona luteinizante (LH; del inglés, luteinizing hormone) y, en consecuencia, el invento también abarca dosis diarias de FSH y LH en lugar de dosis diarias de FSH sola. Un ejemplo particular de dicha preparación mixta es la gonadotropina menopáusica humana (hMG; del inglés, human menopausal gonadotrofin), que es una mezcla 1:1 (UI/UI) de FSH y LH.

25 El invento proporciona el uso de un inhibidor de aromatasa para preparar una preparación farmacéutica para mejorar el índice de implantación en hembras que son sometidas a un tratamiento de reproducción asistida, que comprende una o más dosis diarias de una composición que comprende una cantidad eficaz, para mejorar el índice de implantación en hembras, de un inhibidor de aromatasa junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 El invento también proporciona el uso de un inhibidor de aromatasa para preparar una preparación farmacéutica de dos componentes para mejorar el índice de implantación en hembras, que comprende una o más dosis diarias de un inhibidor de aromatasa junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable en combinación con una pluralidad de dosis diarias de hormona estimulante del folículo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 El invento también proporciona el uso de una o más dosis diarias de un inhibidor de aromatasa solas o en combinación con una pluralidad de dosis diarias de hormona estimulante del folículo para mejorar el índice de implantación en hembras, en ART.

40 Otra parte del invento comprende el uso de una o más dosis diarias de un inhibidor de aromatasa en la preparación de un medicamento para mejorar el índice de implantación en hembras.

El uso de un inhibidor de aromatasa durante ciclos de ART disminuye la dosis requerida de FSH.

45 En ciclos de ART en que se estimula el desarrollo de múltiples folículos con FSH o hMG (hiperestimulación ovárica controlada, COH), el elevado número de folículos causa un aumento sustancial de los niveles de estrógeno. Los niveles de estrógeno aumentados pueden desencadenar la liberación de una oleada de LH desde la hipófisis. El súbito aumento de los niveles de LH puede causar que ciertos folículos en desarrollo se luteinicen y, por lo tanto, no produzcan oocitos. Otros folículos pueden liberar sus oocitos en las trompas de Falopio, lo que es indeseable para los ciclos de ART (en los ciclos de ART, los oocitos son recogidos antes de su liberación, mediante aspiración desde el folículo preovulatorio). Con objeto de evitar dicha oleada de LH, se administra un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH; del inglés, gonadotropin-releasing hormone) para inducir un estado llamado infrarregulación. El agonista o el antagonista suprime las gonadotropinas hipofisarias, evitando de este modo una oleada de LH endógena. Esto permite una regulación temporal controlada para la administración del bolo de hCG y la recogida de oocitos.

55 Los inventores han hallado que los niveles de estrógeno pueden ser disminuidos durante la estimulación con FSH o con una mezcla de FSH y LH, mediante la administración de un inhibidor de aromatasa. A causa de los niveles de estrógeno disminuidos, se puede evitar una oleada de LH. Cuando se suprime actividad aromatasa, los niveles de estrógeno permanecen dentro de un intervalo normal para un ciclo natural de un paciente sano, o incluso por debajo de este nivel, al nivel de una mujer posmenopáusica, o incluso por debajo del nivel detectable mediante los inmunoensayos comunes. A causa de los menores niveles de estrógeno, la hipófisis no responde con una oleada de LH. El uso de un inhibidor de aromatasa puede reemplazar eficazmente la utilización de un agonista o antagonista de GnRH en algunos pacientes.

65 Aunque se prefiere un inhibidor de aromatasa para uso en el presente invento, se pueden usar combinaciones de inhibidores de aromatasa, especialmente las de inhibidores de aromatasa que tienen diferentes semividas. El inhibidor de aromatasa es preferiblemente seleccionado entre inhibidores de aromatasa que tienen una semivida de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 4 días, más preferiblemente entre inhibidores de aromatasa que tienen una semivida

# ES 2 283 541 T3

de aproximadamente 2 días. Son muy beneficiosos los inhibidores de aromatasa seleccionados entre inhibidores de aromatasa no esteroides y reversibles. Más adelante aparecen más detalles sobre los tipos de inhibidores de aromatasa que pueden ser utilizados en los métodos, usos, preparaciones y sistemas del presente invento.

5 Los inhibidores de aromatasa que han sido hallados más útiles entre las formas comercialmente asequibles son aquellos que están en forma oral. Esta forma presenta ventajas evidentes con respecto a otras formas, incluyendo conveniencia y aceptación por el paciente. Los inhibidores de aromatasa preferidos de entre los que son comercialmente asequibles incluyen anastrozol, letrozol, vorozol y exemestano. El exemestano (Aromasin<sup>TM</sup>) es un ejemplo de un inhibidor esteroide de aromatasa que puede ser usado en el presente invento.

10 Las dosis diarias requeridas para el presente invento dependen del tipo de inhibidor de aromatasa que se utiliza. Algunos inhibidores son más activos que otros y, por lo tanto, podrían utilizarse cantidades menores de dichos inhibidores.

15 Típicamente, la cantidad de inhibidor de aromatasa para el índice de implantación mejorado puede ser seleccionada de entre cantidades que reduzcan los niveles de estrógeno a niveles aproximadamente fisiológicos normales en una hembra, de modo que la concentración sérica de estradiol sea menor de 10.000 o aproximadamente 10.000 picomoles/l, preferiblemente de 300 o aproximadamente 300 a 5.000 o aproximadamente 5.000 picomoles/l, en una hembra. Por ejemplo, la cantidad de inhibidor de aromatasa puede ser seleccionada de entre cantidades que reduzcan el nivel de estrógeno a 100 o aproximadamente 100 picomoles/l o menos, según se mide mediante técnicas de inmunoensayo estándares. Éstas técnicas son bien conocidas por los expertos en este campo técnico.

20 A continuación se exponen ejemplos de dosificaciones adecuadas preferidas. Cuando el inhibidor de aromatasa es seleccionado de entre anastrozol, letrozol y vorozol, la dosis diaria administrada puede ser una cantidad en el intervalo de 1 o aproximadamente 1 mg a 10 o aproximadamente 10 mg. Cuando el inhibidor de aromatasa es exemestano, la cantidad administrada en una dosis diaria puede variar de 10 o aproximadamente 10 mg a 200 o aproximadamente 200 mg. Cuando el inhibidor de aromatasa es letrozol, es preferiblemente administrado en una dosis diaria de 2,5 o aproximadamente 2,5 mg a 10,0 o aproximadamente 10,0 mg. Cuando el inhibidor de aromatasa es anastrozol, es preferiblemente administrado en una dosis diaria de 1 o aproximadamente 1 mg a 4 o aproximadamente 4 mg. Cuando el inhibidor de aromatasa es vorozol, la dosis diaria preferida es de 2 o aproximadamente 2 a 8 o aproximadamente 8 mg. El exemestano es preferiblemente administrado en una dosis diaria de 25 o aproximadamente 25 a 50 o aproximadamente 50 mg. Se prefieren de 1 a 10 dosis diarias del inhibidor de aromatasa, comenzando la administración cualquiera de los días 1 a 5 del ciclo menstrual. Muy preferiblemente, las dosis diarias del inhibidor de aromatasa comprenden cinco dosis diarias. Muy preferiblemente, las dosis diarias se administran secuencialmente.

30 35 En otra forma preferida del invento, se administra una sola dosis de AI en lugar de las múltiples dosis diarias anteriormente descritas. El inhibidor de aromatasa es preferiblemente administrado en una sola dosis seleccionada de entre cantidades en el intervalo de 5 o aproximadamente 5 mg a 500 o aproximadamente 500 mg, y, cuando se usa la FSH, las dosis diarias de hormona estimulante del folículo varían de 25 o aproximadamente 25 a 600 o aproximadamente 600 unidades, o una dosificación equivalente en otra forma de administración.

40 La FSH utilizada puede ser cualquiera de los productos comercialmente asequibles, incluyendo FSH urinaria y recombinante. La FSH puede ser también utilizada en una forma que incluya LH (hormona luteinizante).

45 Las dosificaciones para FSH pueden variar de 25 o aproximadamente 25 a 600 o aproximadamente 600 unidades diarias, o su equivalente en otras formas de distribución, siendo el periodo de administración de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 días. La FSH puede ser administrada simultánea, separada, secuencial o consecutivamente, con o sin un hueco intermedio o con cierto solapamiento de dosificación, con respecto al AI.

50 55 Otros tipos de infertilidad ovulatoria que pueden ser tratados de acuerdo con el presente invento pueden incluir endometriosis, anomalías del moco cervical, pacientes mayores (por ejemplo, mayores de 35 o aproximadamente 35 años, preferiblemente menores de 50 o aproximadamente 50 años, más preferiblemente menores de 45 o aproximadamente 45 años, muy preferiblemente de 38 o aproximadamente 38 a 42 o aproximadamente 42 años), concentración aumentada de la FSH de línea de base, concentración elevada de FSH y TDI (inseminación terapéutica por donante).

Aunque "hembra" se refiere preferiblemente aquí a un ser humano, los tratamientos pueden ser aplicados a otras especies cuando sea apropiado.

## 60 *Inhibidor de aromatasa*

Por "inhibidores de aromatasa" ha de entenderse sustancias que inhiben la enzima aromatasa (estrógeno sintetasa), que es responsable de convertir andrógenos en estrógenos.

65 Los inhibidores de aromatasa pueden tener una estructura química esteroide o no esteroide. De acuerdo con el presente invento, se pueden utilizar tanto inhibidores de aromatasa esteroides como inhibidores de aromatasa no esteroides.

# ES 2 283 541 T3

Por "inhibidores de aromatasa" ha de entenderse especialmente aquellas sustancias que, en una determinación de la inhibición *in vitro* de la actividad aromatasa, presentan unos valores de concentración inhibitoria semimáxima ( $IC_{50}$ ; del inglés, inhibitory concentration 50) de  $10^{-5}$  M o menores, especialmente  $10^{-6}$  M o menores, preferiblemente  $10^{-7}$  M o menores, y muy especialmente  $10^{-8}$  M o menores.

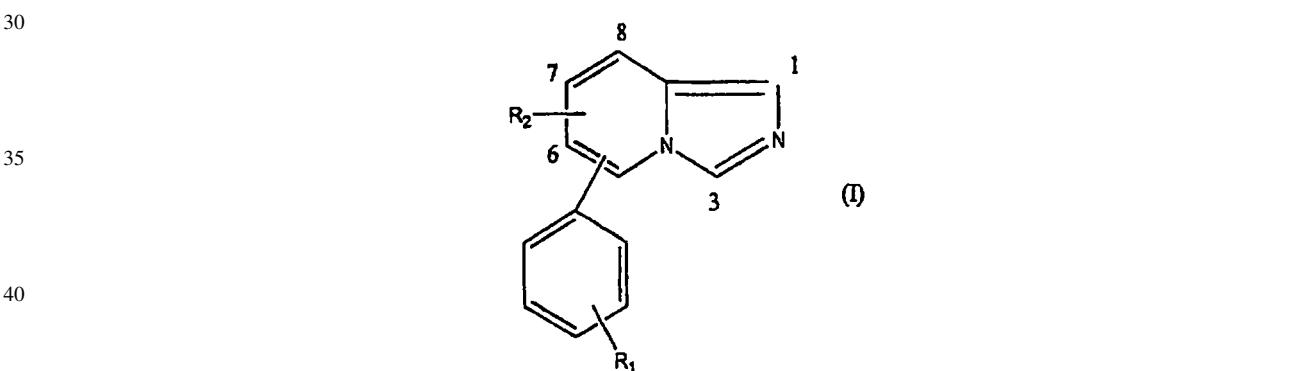
5 La inhibición *in vitro* de la actividad aromatasa puede ser demostrada, por ejemplo, usando los métodos descritos en J. Biol. Chem. 249, 5.364 (1.974), o en J. Enzyme Inhib. 4, 169 (1.990). Además, los valores de  $IC_{50}$  para la inhibición de aromatasa pueden ser obtenidos, por ejemplo, *in vitro* mediante un método de aislamiento directo de producto que se refiere a la inhibición de la conversión de  $4^{-14}C$ -androstenediona en  $4^{-14}C$ -estrone en microsomas placentarios humanos.

10 Por "inhibidores de aromatasa" ha de entenderse muy especialmente aquellas sustancias cuya dosis eficaz mínima, en el caso de la inhibición de aromatasa *in vivo*, es 10 mg/kg o menos, especialmente 1 mg/kg o menos, preferiblemente 0,1 mg/kg o menos, y muy especialmente 0,01 mg/kg o menos.

15 La inhibición de aromatasa *in vivo* puede ser determinada, por ejemplo, mediante el método siguiente [véase J. Enzyme Inhib. 4, 179 (1.990)]: se administra androstenediona (30 mg/kg; subcutáneamente), sola o junto con un inhibidor de aromatasa (oral o subcutáneamente) a hembras sexualmente inmaduras de rata durante un periodo de 4 días. Después de la cuarta administración, las ratas son sacrificadas y los úteros son aislados y pesados. La inhibición 20 de la aromatasa viene determinada por el grado de supresión o reducción de la hipertrofia de útero provocada por la administración de androstenediona sola, alcanzado mediante la administración simultánea del inhibidor de aromatasa.

25 Los siguientes grupos de compuestos se exponen como ejemplos de inhibidores de aromatasa. Cada grupo individual forma un grupo de inhibidores de aromatasa que pueden ser utilizados exitosamente de acuerdo con el presente invento:

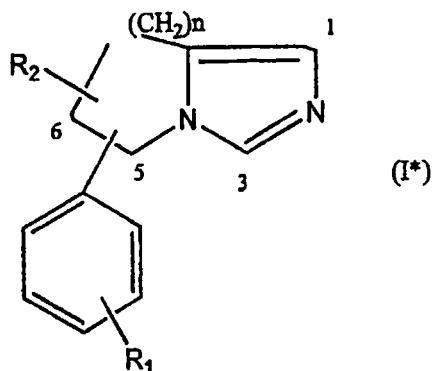
(a) Los compuestos de fórmulas I y I\* como se definen en el documento EP-A-165904. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I



en que  $R_1$  es hidrógeno, alquilo inferior; alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, alcanoilo inferior, amino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, halógeno, sulfo, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, carbamoilo o con ciano; nitro, halógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, fenilsulfoniloxylo, alquilsulfoniloxylo inferior, mercapto, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, alcanoiltio inferior, amino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, alquilenamino inferior, N-morfolino, N-tiomorfolino, N-piperazino que no está sustituido o está sustituido con alquilo inferior en la posición 4, tri-alquilamonio inferior, sulfo, alcoxisulfonilo inferior, sulfamoilo, alquilsulfamoilo inferior, di-alquilsulfamoilo inferior, formilo; iminometilo que no está sustituido o está sustituido en el átomo de nitrógeno con hidroxilo, alcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, alquilo inferior, fenilo o con amino; alcanoilo  $C_2-C_7$ , benzoilo, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, carbamoilo, alquilarbamoiilo inferior, di-alquilcarbamoiilo inferior, ciano, 5-tetrazolilo, 4,5-dihidro-2-oxazolilo no sustituido o sustituido con alquilo inferior, o hidroxicarbamoilo; y  $R_2$  es hidrógeno, alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcoxicarbonil inferior-alquilo inferior, halógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, mercapto, alquiltio inferior, fenil-alquiltio inferior, feniltio, alcanoiltio inferior, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior o alcanoilo inferior; los derivados 7,8-dihidrogenados de los mismos; y los compuestos de fórmula I\*

60

65



en que n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definieron anteriormente para la fórmula I; siendo posible que el anillo fenílico de los radicales fenilsulfoniloxilo, feniliminometilo, benzoilo, fenil-alquilo inferior, fenil-alquiltio inferior y feniltio esté sin sustituir o esté sustituido con alquilo inferior, alcoxilo inferior o con halógeno; siendo posible que, en un compuesto de fórmula I\*, los dos sustituyentes C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> estén enlazados a cada uno de los átomos de carbono saturados del anillo saturado, ambos al mismo átomo de carbono o ambos a átomos de carbono diferentes, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Son compuestos individuales que aquí pueden recibir una mención especial:

- (1) 5-(p-cianofenil)imidazo[1,5-a]piridina,
- (2) 5-(p-eticocarbonilfenil)imidazo[1,5-a]piridina,
- (3) 5-(p-carboxifenil)imidazo[1,5-a]piridina,
- (4) 5-(p-terc-butilaminocarbonilfenil)imidazo[1,5-a]piridina,
- (5) 5-(p-eticocarbonilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (6) 5-(p-carboxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (7) 5-(p-carbamoilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (8) 5-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (9) 5-(p-hidroximetilfenil)imidazo[1,5-a]piridina,
- (10) 5-(p-cianofenil)-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (11) 5-(p-bromofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (12) 5-(p-hidroximetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (13) 5-(p-formilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (14) 5-(p-cianofenil)-5-metiltio-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (15) 5-(p-cianofenil)-5-eticocarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (16) 5-(p-aminofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (17) 5-(p-formilfenil)imidazo[1,5-a]piridina,
- (18) 5-(p-carbamoilfenil)imidazo[1,5-a]piridina,
- (19) 5H-5-(4-terc-butilaminocarbonilfenil)-6,7-dihidropirrolo[1,2-c]imidazol,
- (20) 5H-5-(4-cianofenil)-6,7-dihidropirrolo[1,2-c]imidazol,
- (21) 5H-5-(4-cianofenil)-6,7,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-a]azepina,
- (22) 5-(4-cianofenil)-6-eticocarbonilmetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,

(23) 5-(4-cianofenil)-6-carboximetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,

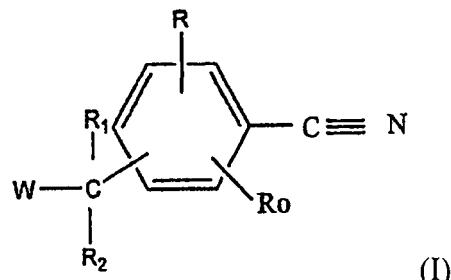
(24) 5-bencil-5-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,

5 (25) 7-(p-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,

(26) 7-(p-carbamoilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina, y

10 (27) 5-(p-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina (= Fadrozol).

10 (b) Los compuestos de fórmula I como se definen en el documento EP-A-236940. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I



25 en que cada uno de R y R<sub>0</sub>, independientemente uno de otro, es hidrógeno o alquilo inferior, o R y R<sub>0</sub> en átomos de carbono adyacentes forman, junto con el anillo de benceno al que están enlazados, un anillo de naftaleno o tetrahidronaftaleno; en que R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior o alquenilo inferior; R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, (alquil inferior, aril o aril-alquil inferior)-tio o alquenilo inferior, o en que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son conjuntamente alquilideno inferior o alquieno C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>; y en que W es 1-imidazolilo, 1-(1,2,4 o 1,3,4)-triazolilo, 3-piridilo o uno de los radicales heterocíclicos mencionados sustituido con alquilo inferior; y arilo, dentro del contexto de las anteriores definiciones, tiene los significados siguientes: fenilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes del grupo: alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, alcanoiloxilo inferior, nitro, amino, halógeno, trifluorometilo, ciano, carboxilo, aloxicarbonilo inferior, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo inferior, N,N-di-alquilcarbamoilo inferior, alcanoilo inferior, benzoilo, alquilsulfonilo inferior, sulfamoilo, N-alquilsulfamoilo inferior y N,N-di-alquilsulfamoilo inferior; además, tienilo, indolilo, piridilo o furilo, o uno de los cuatro últimos radicales heterocíclicos mencionados monosustituido con alquilo inferior, alcoxilo inferior, ciano o con halógeno; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 Son compuestos individuales de este grupo que pueden recibir una mención especial:

(1) 4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)-1-imidazolilmetil]-benzonitrilo,

(2) 4-[ $\alpha$ -(3-piridil)-1-imidazolilmetil]-benzonitrilo,

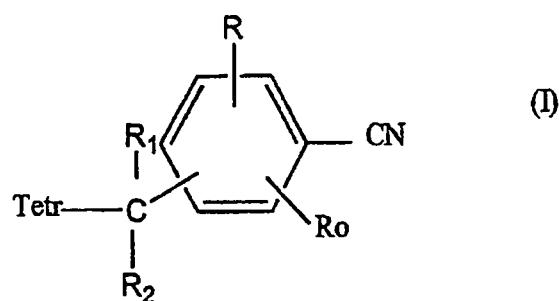
45 (3) 4-[ $\alpha$ -(4-cianobencil)-1-imidazolilmetil]-benzonitrilo,

(4) 1-(4-cianofenil)-1-(1-imidazolil)-etileno,

50 (5) 4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)-1-(1,2,4-triazolil)metil]-benzonitrilo, y

(6) 4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)-3-piridilmetil]-benzonitrilo.

55 (c) Los compuestos de fórmula I como se definen en el Documento EP-A-408509. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I

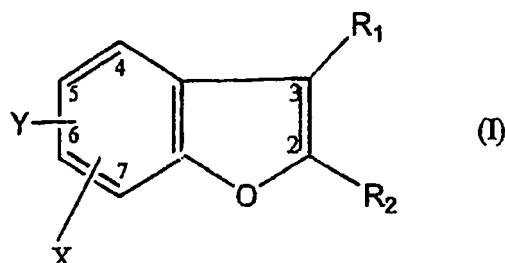


en que Tetr es 1- o 2-tetrazolilo que no está sustituido o está sustituido en la posición 5 con alquilo inferior, fenil-alquilo inferior o con alcanoilo inferior; cada uno de R y R<sub>2</sub>, independientemente uno de otro, es hidrógeno; alquilo inferior que no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, alcoxilo inferior, halógeno, carboxilo, aloxicarbonilo inferior, (amino, alquilamino inferior o di-alquilamino inferior)-carbonilo o con ciano; alquenilo inferior, arilo, heteroarilo, aril-alquilo inferior, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo inferior, alquiltio inferior, ariltio o aril-alquiltio inferior; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son conjuntamente un alquieno C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal que no está sustituido o está sustituido con alquilo inferior, o son un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-1,2-fenileno-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> en que cada uno de m y n, independientemente uno de otro, es 1 ó 2 y el 1,2-fenileno no está sustituido o está sustituido del mismo modo que el fenilo de la posterior definición de arilo, o son un alquilideno inferior que no está sustituido o está mono- o di-sustituido con arilo; y cada uno de R y R<sub>0</sub>, independientemente uno de otro, es hidrógeno o alquilo inferior; o R y R<sub>0</sub>, situados en átomos de carbono adyacentes del anillo de benceno, son conjuntamente un grupo benzo que no está sustituido o está sustituido del mismo modo que el fenilo de la posterior definición de arilo; siendo arilo, en las anteriores definiciones: fenilo que no está sustituido o que está sustituido con uno o más sustituyentes del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, alcanoilo inferior, nitro, amino, halógeno, trifluorometilo, carboxilo, aloxicarbonilo inferior, (amino, alquilamino inferior o di-alquilamino inferior)-carbonilo, ciano, alcanoilo inferior, benzoilo, alquilsulfonilo inferior y (amino, alquilamino inferior o di-alquilamino inferior)-sulfonilo; y siendo heteroarilo, en las anteriores definiciones, un radical heterocíclico aromático del grupo que consiste en pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilido, pirazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoadiazolilo, benzotriadiazolilo, quinoleilo e isoquinoleilo que no está sustituido o está sustituido del mismo modo que el fenilo de la anterior definición de arilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son compuestos individuales de este grupo que pueden recibir una mención especial:

- (1) 4-(2-tetrazolil)metil-benzenonitrilo,  
 (2) 4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)-(2-tetrazolil)metil]-benzenonitrilo,  
 (3) 1-ciano-4-(1-tetrazolil)metil-naftaleno, y  
 (4) 4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)-(1-tetrazolil)metil]-benzenonitrilo.

(d) Los compuestos de fórmula I como se definen en la Solicitud de Patente Europea nº 91810110.6. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I

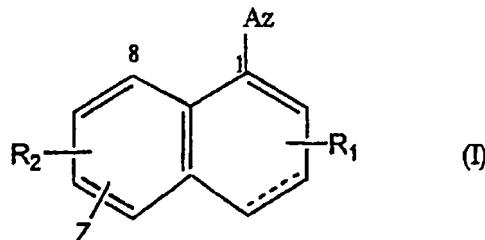


en que X es halógeno, ciano, carbamoilo, N-alquilcarbamoiilo inferior, N-cicloalquil-alquilcarbamoiilo inferior, N,N-di-alquilcarbamoiilo inferior, N-arilcarbamoiilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, aril-alcoxilo inferior o ariloxilo, en que arilo es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está no sustituido o está sustituido con alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, halógeno y/o con trifluorometilo; Y es un grupo -CH<sub>2</sub>-A en que A es 1-imidazolilo, 1-(1,2,4-triazolilo), 1-(1,3,4-triazolilo), 1-(1,2,3-triazolilo), 1-(1,2,5-triazolilo), 1-tetrazolilo o 2-tetrazolilo, o Y es hidrógeno, cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente uno de otro, es hidrógeno, alquilo inferior o un grupo -CH<sub>2</sub>-A como el definido para Y, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son conjuntamente -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en que n es 3, 4 ó 5, con la condición de que uno de los radicales Y, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> sea un grupo -CH<sub>2</sub>-A, con la condición adicional de que, en un grupo -CH<sub>2</sub>-A como significado de R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, A sea distinto de 1-imidazolilo cuando X es bromo, ciano o carbamoilo, y con la condición de que, en un grupo -CH<sub>2</sub>-A como significado de Y, A sea distinto de 1-imidazolilo cuando X es halógeno o alcoxilo inferior, R<sub>1</sub> es hidrógeno y R<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo inferior, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Son compuestos individuales de este grupo que pueden recibir una mención especial:

- (1) 7-ciano-4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]-2,3-dimetilbenzofurano,  
 (2) 7-ciano-4-(1-imidazolilmetil)-2,3-dimetilbenzofurano,  
 (3) 7-carbamoiil-4-(1-imidazolilmetil)-2,3-dimetilbenzofurano, y  
 (4) 7-N-(ciclohexilmetil)carbamoiil-4-(1-imidazolilmetil)-2,3-dimetilbenzofurano.

5 (e) Los compuestos de fórmula I como se definen en la Solicitud de Patente Suiza 1339/90-7. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I

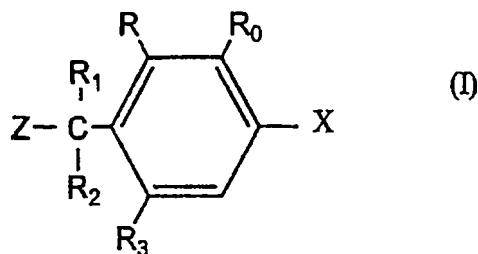


20 en que la línea discontinua representa un enlace adicional o ningún enlace adicional, Az es imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo enlazado a través de un átomo de nitrógeno anular, estando cada uno de estos radicales no sustituido o sustituido en átomos de carbono con alquilo inferior o con aril-alquilo inferior, Z es carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo inferior, N,N-di-alquilcarbamoilo inferior, N-arylcarbamoilo, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, aril-alcoxilo inferior, ariloxilo, alquilo inferior, trifluorometilo o aril-alquilo inferior, y cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente uno de otro, es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo; siendo el arilo un fenilo o naftilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo; con la condición de que ni Z ni R<sub>2</sub> sea hidroxilo en la posición 8, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Son compuestos individuales de este grupo que pueden recibir una mención especial:

- (1) 6-ciano-1-(1-imidazolil)-3,4-dihidronaftaleno,
- (2) 6-ciano-1-[1-(1,2,4-triazolil)]-3,4-dihidronaftaleno,
- (3) 6-cloro-1-(1-imidazolil)-3,4-dihidronaftaleno, y
- (4) 6-bromo-1-(1-imidazolil)-3,4-dihidronaftaleno.

30 35 (f) Los compuestos de fórmula I como se definen en la Solicitud de Patente Suiza 3014/90-0. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I



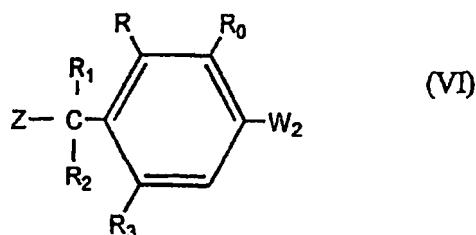
50 en que Z es un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene nitrógeno, seleccionado del grupo: 5-isotiazolilo, 5-tiazolilo, 5-isoxazolilo, 5-oxazolilo, 5-(1,2,3-tiadiazolilo), 5-(1,2,3-oxadiazolilo), 3-(1,2,5-tiadiazolilo), 3-(1,2,5-oxadiazolilo), 4-isotiazolilo, 4-isoxazolilo, 4-(1,2,3-tiadiazolilo), 4-(1,2,3-oxadiazolilo), 2-(1,3,4-tiadiazolilo), 2-(1,3,4-oxadiazolilo), 5-(1,2,4-tiadiazolilo) y 5-(1,2,4-oxadiazolilo); R y R<sub>0</sub> son hidrógeno; o R y R<sub>0</sub> son conjuntamente un grupo benzo que no está sustituido o está sustituido con alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halógeno o con trifluorometilo; R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidroxilo, cloro o flúor; R<sub>3</sub> es hidrógeno; R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo que no está sustituido o está sustituido con alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo o con ciano; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son conjuntamente metilideno; o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son conjuntamente -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son conjuntamente un grupo =CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- en que el enlace sencillo está unido al anillo de benceno; X es ciano; y X también puede ser halógeno cuando R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son conjuntamente -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son conjuntamente un grupo =CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60 Son compuestos individuales de este grupo que pueden recibir una mención especial:

- (1) 4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)- $\alpha$ -hidroxi-5-isotiazolilmetil]-benzonitrilo,
- (2) 4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)-5-isotiazolilmetil]-benzonitrilo,
- (3) 4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)-5-tiazolilmetil]-benzonitrilo,

- (4) 1-(4-cianofenil)-1-(5-tiazolil)-etileno,  
 (5) 6-ciano-1-(5-isotiazolil)-3,4-dihidronaftaleno, y  
 5 (6) 6-ciano-1-(5-tiazolil)-3,4-dihidronaftaleno.

(g) Los compuestos de fórmula VI como se definen en la Solicitud de Patente Suiza 3014/90-0. Estos son especialmente los compuestos de fórmula VI



20 en que Z es un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene nitrógeno, seleccionado del grupo: 5-isotiazolilo, 5-tiazolilo, 5-isoxazolilo, 5-oxazolilo, 5-(1,2,3-тиадиазолило), 5-(1,2,3-оксиадиазолило), 3-(1,2,5-оксиадиазолило), 4-isotiazolilo, 4-isoxazolilo, 4-(1,2,3-тиадиазолило), 4-(1,2,3-оксиадиазолило), 2-(1,3,4-оксиадиазолило), 2-(1,3,4-оксиадиазолило), 5-(1,2,4-тиадиазолило) y 5-(1,2,4-оксиадиазолило); cada uno de R y R<sub>0</sub> es hidrógeno; o R y R<sub>0</sub> son conjuntamente un grupo benzo que no está sustituido o está sustituido con alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halógeno o con trifluorometilo; R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidroxilo, cloro o flúor; R<sub>3</sub> es hidrógeno; R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo que no está sustituido o está sustituido con alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, aril-alcoxilo inferior o con ariloxilo; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son conjuntamente metilideno, y W<sub>2</sub> es halógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, aril-alcoxilo inferior o ariloxilo; siendo el arilo, en cada caso, fenilo que no está sustituido o está sustituido con alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halógeno o con trifluorometilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

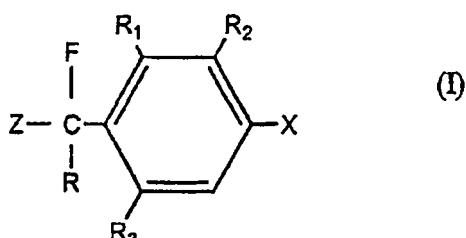
25

30

Son compuestos individuales de este grupo que pueden recibir una mención especial:

- 35 (1) bis(4,4'-bromofenil)-(5-isotiazolil)metanol,  
 (2) bis(4,4'-brornofenil)-(5-isotiazolil)metano,  
 (3) bis(4,4'-bromofenil)-(5-tiazolil)metanol, y  
 40 (4) bis(4,4'-bromofenil)-(5-tiazolil)metano.

(h) Los compuestos de fórmula I como se definen en la Solicitud de Patente Suiza 3923/90-4. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I



55 en que Z es imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, benzoimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, quinoleinilo o isoquinoleinilo, estando todos estos radicales enlazados a través de sus anillos heterocíclicos y estando todos estos radicales no sustituidos o sustituidos con alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, halógeno o con trifluorometilo: cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente uno de otro, es hidrógeno o alquilo inferior; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son conjuntamente alquíleno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, o un grupo benzo que no está sustituido o está sustituido del modo indicado más adelante para el arilo; R es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o heteroarilo, y X es ciano, carbamoilo, N-alquilcarbamilo inferior, N,N-di-alquilcarbamilo inferior, N,N-alquilencarbamoilo inferior; N,N-alquilencarbamoilo inferior interrumpido por -O-, -S- o -NR"-, en que R" es hidrógeno, alquilo inferior o alcanoilo inferior; N-cicloalquilcarbamilo, N-(cicloalquil sustituido con alquilo inferior)carbamilo, N-cicloalquil-alquilcarbamilo inferior, N-(cicloalquil sustituido con alquilo inferior)-alquilcarbamilo inferior, N-aryl-alquilcarbamilo inferior, N-arylcarbamilo, N-hidroxicarbamoilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, aril-alcoxilo inferior o ariloxilo; y en que X es también halógeno cuando Z es imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo,

60

65

70

75

pirazolilo, indolilo, isoindolilo, benzoimidazolilo, benzopirazolilo o benzotriazolilo; en que el arilo es fenilo o naftilo, estando estos radicales no sustituidos o sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes del grupo que consiste en alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alquíleno inferior (unido a dos átomos de carbono adyacentes), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, fenil-alquilo inferior, fenilo; alquilo inferior que, a su vez, está sustituido con hidroxilo, alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, halógeno, amino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, mercapto, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, carbamoilo, N-alquilcarbamilo inferior, N,N-di-alquilcarbamilo inferior y/o con ciano; hidroxilo; alcoxilo inferior, halo-alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior, fenoxilo, alqueniloxilo inferior, halo-alqueniloxilo inferior, alquiniloxilo inferior, alquilenedioxilo inferior (unido a dos átomos de carbono adyacentes), alcanoiloxilo inferior, fenil-alcanoiloxilo inferior, fenilcarboniloxilo, mercapto, alquiltio inferior, fenil-alquiltio inferior, feniltio, alquilsulfinilo inferior, fenil-alquilsulfinilo inferior, fenilsulfonilo, halógeno, nitro, amino, alquilamino inferior, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, fenil-alquilamino inferior, fenilamino, di-alquilamino inferior, N-alquil inferior-N-fenilamino, N-alquil inferior-N-fenil-alquilamino inferior; alquilenamino inferior o alquilenamino inferior interrumpido por -O-, -S- o -NR"- (en que R" es hidrógeno, alquilo inferior o alcanoilo inferior); alcanoilamino inferior, fenil-alcanoilamino inferior, fenilcarbonilamino, alcanoilo inferior, fenil-alcanoilo inferior, fenilcarbonilo, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, carbamoilo, N-alquilcarbamilo inferior, N,N-di-alquilcarbamilo inferior, N,N-alquilen carbamoilo inferior; N,N-alquilen carbamoilo inferior interrumpido por -O-, -S- o -NR"-, en que R" es hidrógeno, alquilo inferior o alcanoilo inferior; N-cicloalquilcarbamilo, N-(cicloalquil sustituido con alquilo inferior)-carbamilo, N-cicloalquil-alquilcarbamilo inferior, N-(cicloalquil sustituido con alquilo inferior)-alquilcarbamilo inferior, N-hidroxicarbamoilo, N-fenil-alquilcarbamilo inferior, N-fenilcarbamilo, ciano, sulfo, alcoxisulfonilo inferior, sulfamoilo, N-alquilsulfamoilo inferior, N,N-di-alquilsulfamoilo inferior y N-fenilsulfamoilo; estando los grupos fenilo que se encuentran en los sustituyentes de fenilo y naftilo, a su vez, no sustituidos o sustituidos con alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halógeno y/o con trifluorometilo; en que el heteroarilo es indolilo, isoindolilo, benzoimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tienilo, benzoxazolilo o benzotiazolilo, estando estos radicales no sustituidos o sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, halógeno, ciano y trifluorometilo; y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

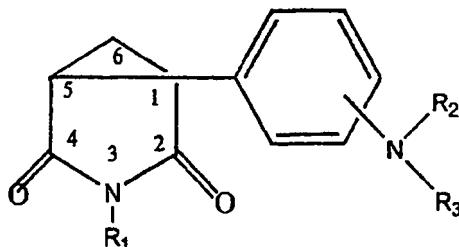
Esos compuestos son especialmente los compuestos de fórmula I en que Z es 1-imidazolilo, 1-(1,2,4-triazolilo), 30 1-(1,3,4-triazolilo), 1-(1,2,3-triazolilo), 1-tetrazolilo, 2-tetrazolilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidinilo o 2-pirazinilo; cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente uno de otro, es hidrógeno o alquilo inferior; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son conjuntamente 1,4-butileno o un grupo benzo; R es alquilo inferior; fenilo que no está sustituido o está sustituido con ciano, carbamoilo, halógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo inferior o con fenoxilo; o benzotriazolilo o benzo[b]furanilo, estando los dos últimos radicales no sustituidos o sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre alquilo inferior, halógeno y ciano; y X es ciano o carbamoilo; y en que X es también halógeno cuando Z es 1-imidazolilo, 1-(1,2,4-triazolilo), 1-(1,3,4-triazolilo), 1-(1,2,3-triazolilo), 1-tetrazolilo o 2-tetrazolilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son compuestos individuales que pueden recibir aquí una mención especial:

- 40 (1) 4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)- $\alpha$ -fluoro-1-(1,2,4-triazolil)metil]-benzonitrilo,  
 (2) 4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)- $\alpha$ -fluoro-(2-tetrazolil)metil]-benzonitrilo,  
 45 (3) 4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)- $\alpha$ -fluoro-(1-tetrazolil)metil]-benzonitrilo,  
 (4) 4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)- $\alpha$ -fluoro-(1-imidazolil)metil]-benzonitrilo,  
 (5) 1-metil-6-[ $\alpha$ -(4-clorofenil)- $\alpha$ -fluoro-1-(1,2,4-triazolil)metil]-benzotriazol,  
 50 (6) 4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)- $\alpha$ -fluoro-1-(1,2,3-triazolil)metil]-benzonitrilo,  
 (7) 7-ciano-4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)- $\alpha$ -fluoro-1-(1,2,4-triazolil)metil]-2,3-dimetilbenzo[b]furano,  
 55 (8) 4-[ $\alpha$ -(4-bromofenil)- $\alpha$ -fluoro-1-(1,2,4-triazolil)metil]-benzonitrilo,  
 (9) 4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)- $\alpha$ -fluoro-(5-pirimidil)metil]-benzonitrilo,  
 (10) 4-[ $\alpha$ -(4-bromofenil)- $\alpha$ -fluoro-(5-pirimidil)metil]-benzonitrilo,  
 60 (11) 4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)- $\alpha$ -fluoro-(3-piridil)metil]-benzonitrilo,  
 (12) 7-bromo-4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)- $\alpha$ -fluoro-(1-imidazolil)metil]-2,3-dimetilbenzo[b]furano,  
 65 (13) 7-bromo-4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)- $\alpha$ -fluoro-1-(1,2,4-triazolil)metil]-2,3-dimetilbenzo[b]furano,  
 (14) 4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)- $\alpha$ -fluoro-(5-pirimidil)metil]-benzonitrilo,

- (15) 4-[ $\alpha$ -(4-bromofenil)- $\alpha$ -fluoro-(5-pirimidil)metil]-benzonitrilo,  
 (16) 4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)-1-(1,2,3-triazolil)metil]-benzonitrilo,  
 5 (17) 2,3-dimetil-4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)-1-(1,2,4-triazolil)metil]-7-ciano-benzo[b]furano,  
 (18) 4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)-(5-pirimidil)metil]-benzonitrilo,  
 10 (19) 4-[ $\alpha$ -(4-bromofenil)-(5-pirimidil)metil]-benzonitrilo,  
 (20) 2,3-dimetil-4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)-(1-imidazolil)metil]-7-bromo-benzo[b]furano, y  
 (21) 2,3-dimetil-4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)-1-(1,2,4-triazolil)metil]-7-bromo-benzo[b]furano.

15 (i) Los compuestos de fórmula I como se definen en el Documento EP-A-114033. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I

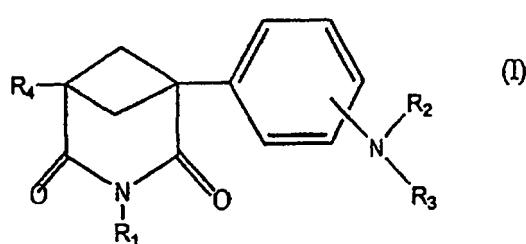


30 en que R<sub>1</sub> es hidrógeno, R<sub>2</sub> es hidrógeno, sulfo, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> o alcanosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, y R<sub>3</sub> es hidrógeno, o en que R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquenil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, sulfo, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> o alcanosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, y R<sub>3</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, y sales de estos compuestos.

35 Son compuestos individuales de este grupo que pueden recibir una mención especial:

- 35 (1) 1-(4-aminofenil)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexane-2,4-diona,  
 (2) 1-(4-aminofenil)-3-n-propil-3-azabiciclo[3.1.0]hexane-2,4-diona,  
 40 (3) 1-(4-aminofenil)-3-isobutil-3-azabiciclo[3.1.0]hexane-2,4-diona,  
 (4) 1-(4-aminofenil)-3-n-heptil-3-azabiciclo[3.1.0]hexane-2,4-diona, y  
 (5) 1-(4-aminofenil)-3-ciclohexilmetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexane-2,4-diona.

45 (j) Los compuestos de fórmula I como se definen en el Documento EP-A-166692. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I



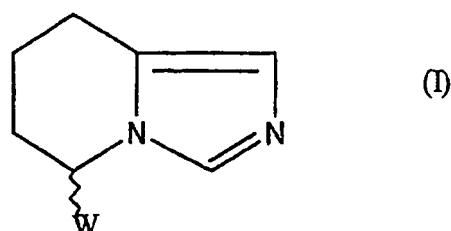
60 en que R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, alquenilo que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, alquinilo inferior, cicloalquilo o cicloalquenilo cada uno de los cuales tiene de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo inferior que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, cicloalquil-alquenilo inferior que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, cicloalquenil-alquilo inferior que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, o arilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono o aril-alquilo inferior que tiene de 7 a 15 átomos de carbono, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, aciloxilo, amino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, acilamino, amino o con halógeno, R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, sulfo, alcanoilo inferior o alcanosulfonilo inferior, o sulfonylo, R<sub>3</sub> es hidrógeno o alquilo inferior, y R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o fenilo sustituido con -N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>), y sales de los mismos, conteniendo los radicales descritos como "inferiores" hasta 7 átomos de carbono inclusive.

Son compuestos individuales de este grupo que pueden recibir una mención especial:

- (1) 1-(4-aminofenil)-3-n-propil-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-2,4-diona,
- (2) 1-(4-aminofenil)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-2,4-diona,
- (3) 1-(4-aminofenil)-3-n-decil-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-2,4-diona,
- (4) 1-(4-aminofenil)-3-ciclohexil-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-2,4-diona, y
- (5) 1-(4-aminofenil)-3-ciclohexilmethyl-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-2,4-diona.

(k) Los compuestos de fórmula I como se definen en el Documento EP-A-356673. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I

15



20

en que W ( $\alpha$ ) es un radical 2-naftilo o 1-antrilo, en que cada anillo de benceno está no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano y nitro; o ( $\beta$ ) es 4-piridilo, 2-pirimidilo o 2-pirazinilo, estando cada uno de estos radicales no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, ciano, nitro, alcoxilo  $C_1$ - $C_4$  y alcoxcarbonilo  $C_2$ - $C_5$ ; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30

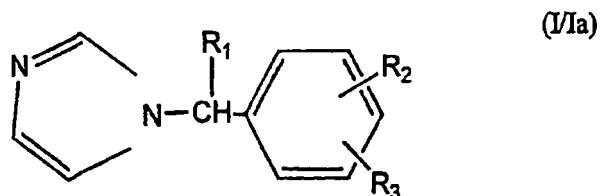
Son compuestos individuales de este grupo que pueden recibir una mención especial:

35

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

(I) Los compuestos de fórmula I o Ia como se definen en el Documento EP-A-337929. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I/Ia

40



45

50

en que  $R_1$  es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, propenilo, isopropilo, butilo, hexilo, octilo, decilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo o bencilo,  $R_2$  es benciloxilo o 3-bromo-, 4-bromo-, 4-cloro-, 2,3-, 2,4-, 4,5- o 4,6-dicloro-benciloxilo, y  $R_3$  es ciano; alcanoilo  $C_2$ - $C_{10}$  que no está sustituido o está mono- o poli-sustituido con halógeno, metoxilo, amino, hidroxilo y/o con ciano; benzoilo que no está sustituido o está sustituido con uno más sustituyentes del grupo: halógeno, alquilo  $C_1$ - $C_4$ , metoxilo, amino, hidroxilo y ciano; carboxilo, (metoxi, etoxi o butoxi)-carbonilo, carbamoilo, N-isopropilcarbamilo, N-fenilcarbamilo, N-pirrolidilcarbonilo, nitro o amino; y sales de los mismos.

55

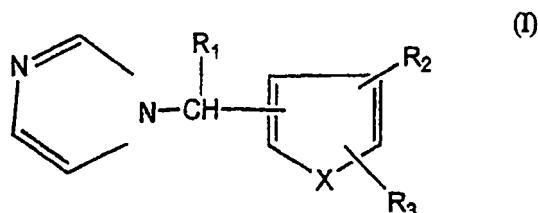
Son compuestos individuales de este grupo que pueden recibir una mención especial:

60

65

- (1) 4-(2,4-diclorobenciloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitrilo,
- (2) 4-(4-bromobenciloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil pentil cetona,
- (3) 4-(4-bromobenciloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzanilida,
- (4) ácido 4-(4-bromobenciloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzoico,
- (5) 3-(2,4-diclorobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitrilo,

- (6) éster metílico del ácido 3-(2,4-diclorobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzoico,  
 (7) ácido 3-(2,4-diclorobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzoico,  
 5 (8) 3-(3-bromobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitrilo,  
 (9) 4-(3-bromobenciloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitrilo,  
 10 (10) ácido 3-(4-bromobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzoico,  
 (11) 3-(4-bromobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzanilida,  
 (12) 3-(4-bromobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil pentil cetona,  
 15 (13) 4-(4-bromobenciloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitrilo,  
 (14) 3-(4-bromobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitrilo,  
 (15) 4-nitro-2-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-(2,4-diclorobencil)-éter,  
 20 (16) 4-amino-2-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-(2,4-diclorobencil)-éter, y  
 (17) (2,4-diclorobencil)-[2-(1-imidazolil-metil)-4-nitrofenil]-éter.
- 25 (m) Los compuestos de fórmula I como se definen en el Documento EP-A-337928. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I



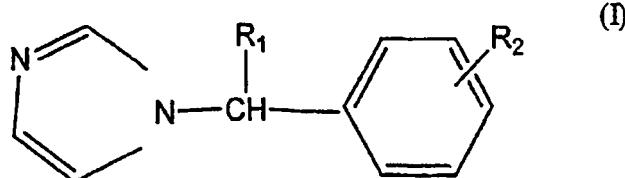
40 en que R<sub>1</sub> es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, propenilo, isopropilo, butilo, hexilo, octilo, decilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo o bencilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, halógeno, ciano, metilo, hidroximetilo, cianometilo, metoximetilo, pirrolidinilmelilo, carboxilo, (metoxi, etoxi o butoxi)-carbonilo, carbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-fenilcarbamoilo, N-pirrolidilcarbonilo; alcanoilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> que no está sustituido o está mono- o poli-sustituido con halógeno, metoxilo, etoxilo, amino, hidroxilo y/o con ciano; o benzoilo que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes del grupo: halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, metoxilo, etoxilo, amino, hidroxilo y ciano, R<sub>3</sub> es hidrógeno, benciloxilo, o 3-bromo-, 4-bromo-, 4-cloro-, 2,3-, 2,4-, 4,5- o 4,6-diclorobenciloxilo, y X es -CH=N:-; -CH=N(-O)- o -S-; y sales de los mismos.

45 Son compuestos individuales de este grupo que pueden recibir una mención especial:

- 50 (1) 5-[1-(1-imidazolil)-butil]-tiofeno-2-carbonitrilo,  
 (2) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-tiofeno-4-carbonitrilo,  
 (3) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-4-bromo-tiofeno,  
 55 (4) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-5-bromo-tiofeno,  
 (5) 5-[1-(1-imidazolil)-butil]-2-tienil pentil cetona,  
 (6) 5-[1-(1-imidazolil)-butil]-2-tienil etil cetona,  
 60 (7) 5-(4-clorobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-pentil]-piridina-2-carbonitrilo,  
 (8) 3-(4-clorobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-pentil]-piridina-2-carbonitrilo,  
 (9) N-óxido de 3-(4-clorobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-pentil]-piridina, y  
 65 (10) 3-(4-clorobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-pentil]-piridina.

(n) Los compuestos de fórmula I como se definen en el Documento EP-A-340153. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I

5



10

en que  $R_1$  es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, propenilo, isopropilo, butilo, hexilo, octilo, decilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo o bencilo, y  $R_2$  es un radical del grupo: metilo, etilo, propilo, bencilo, fenilo y etenilo que está sustituido con hidroxilo, ciano, metoxilo, butoxilo, fenoxilo, amino, pirrolidinilo, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior o con carbamoilo; o  $R_2$  es formilo o formilo derivatizado que puede ser obtenido por reacción del grupo formilo con una amina o derivado amínico del grupo: hidroxilamina, O-metilhidroxilamina, O-etilhidroxilamina, O-allylidroxilamina, O-bencilhidroxilamina, O-4-nitrobenciloxihidroxilamina, O-2,3,4,5,6-pentafluorobenciloxihidroxilamina, semicarbazida, tiosemicarbazida, etilamina y anilina; acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproilo; benzoilo que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes del grupo: halógeno, alquilo  $C_1$ - $C_4$ , metoxilo, amino, hidroxilo y ciano; carboxilo, (metoxi, etoxi o butoxi)carbonilo, carbamoilo, N-isopropilcarbamilo, N-fenilcarbamilo o N-pirrolidilcarbonilo; y sales de los mismos.

15

Son compuestos individuales de este grupo que pueden recibir una mención especial:

20

- (1) éster metílico del ácido 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-benzoico,
- (2) éster butílico del ácido 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-benzoico,
- (3) 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-fenil-acetonitrilo,
- (4) 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-benzaldehído,
- (5) alcohol 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-bencílico,
- (6) {4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil}-2-propil cetona,
- (7) 4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil propil cetona,
- (8) 4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil butil cetona,
- (9) 4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil pentil cetona, y
- (10) 4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil hexil cetona.

25

(o) Los compuestos de fórmula I como se definen en el Documento DE-A-4014006. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I

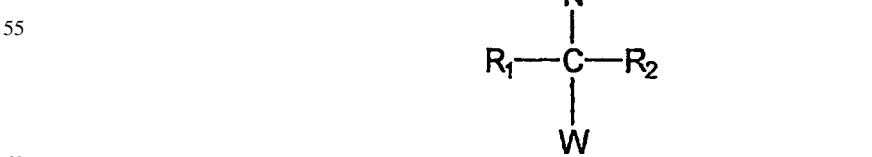
30

35

40

45

50

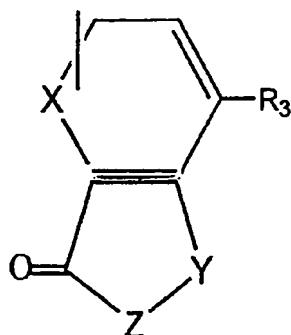


55

60

en que  $A$  es un átomo de N o un radical CH, y  $W$  es un radical de fórmula

65



5

10

15 en que X es un átomo de oxígeno o azufre o un grupo  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , Y es un grupo metileno o un átomo de oxígeno o azufre, y Z es un grupo  $-(\text{CH}_2)_n-$  en que  $n = 1, 2$  ó  $3$ , y, o bien

20 a)  $\text{R}_3$  de W es un átomo de hidrógeno y cada uno de  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$ , independientemente uno de otro, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_{10}$  o un grupo cicloalquilo  $\text{C}_3$  a  $\text{C}_7$ , o bien

25 b)  $\text{R}_2$  es como se definió en a) y  $\text{R}_1$  forma junto con  $\text{R}_3$  un grupo  $-(\text{CH}_2)_m-$  en que  $m = 2, 3$  ó  $4$ , y sus sales farmacéuticamente aceptables por adición de ácido.

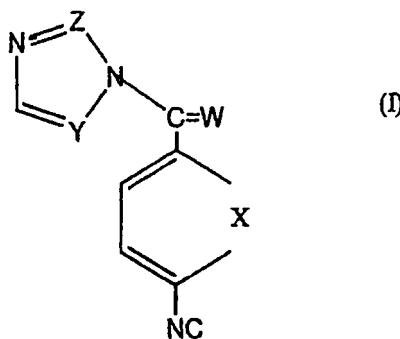
25 Son compuestos individuales de este grupo que pueden recibir una mención especial:

- (1) 5-[1-(1-imidazolil)-butil]-1-indanona,
- (2) 7-[1-(1-imidazolil)-butil]-1-indanona,
- (3) 6-[1-(1-imidazolil)-butil]-1-indanona,
- (4) 6-(1-imidazolil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-benzo[e]inden-3(2H)-ona,
- (5) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-4,5-dihidro-6-oxo-ciclopenta[b]-tiofeno,
- (6) 6-[1-(1-imidazolil)-butil]-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona,
- (7) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-6,7-dihidro-5H-benzo[b]tiofen-4-ona,
- (8) 6-[1-(1-imidazolil)-butil]-2H-benzo[b]furan-3-ona,
- (9) 5-[ciclohexil-(1-imidazolil)-metil]-1-indanona,
- (10) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-4,5-dihidro-6H-benzo[b]tiofen-7-ona,
- (11) 5-[1-(1-imidazolil)-1-propil-butil]-1-indanona,
- (12) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-4,5-dihidro-6H-benzo[b]tiofen-7-ona,
- (13) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-4,5-dihidro-6-oxo-ciclopenta[b]-tiofeno,
- (14) 5-(1-imidazolilmetil)-1-indanona, y
- (15) 5-[1-(1,2,4-triazolil)-metil]-1-indanona.

55 (p) Los compuestos de fórmula I como se definen en el Documento DE-A-3926365. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I

60

65

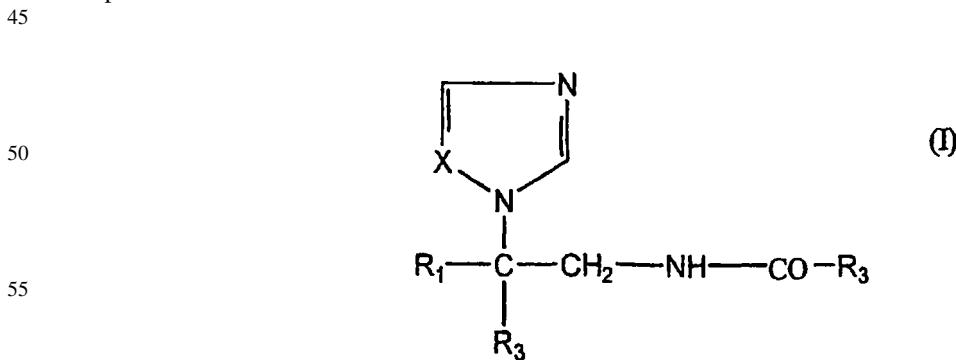


15 en que W es un radical ciclopentilideno, ciclohexilideno, cicloheptilideno o 2-adamantilideno, X es la agrupación -CH=CH- o un átomo de oxígeno o azufre, y cada uno de Y y Z, independientemente uno de otro, es un grupo metino (CH) o un átomo de nitrógeno, y sus sales farmacéuticamente aceptables por adición de ácido.

Son compuestos individuales de este grupo que pueden recibir una mención especial:

- 20 (1) 4-[1-ciclohexilidén-1-(imidazolil)-metil]-benzonitrilo,  
 (2) 4-[1-ciclopentilidén-1-(imidazolil)-metil]-benzonitrilo,  
 25 (3) 4-[1-cicloheptilidén-1-(imidazolil)-metil]-benzonitrilo,  
 (4) 4-[2-adamantilidén-1-(imidazolil)-metil]-benzonitrilo,  
 30 (5) 4-[1-ciclohexilidén-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-benzonitrilo,  
 (6) 4-[1-ciclopentilidén-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-benzonitrilo,  
 (7) 4-[1-cicloheptilidén-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-benzonitrilo,  
 35 (8) 4-[2-adamantilidén-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-benzonitrilo,  
 (9) 4-[1-ciclohexilidén-1-(1,2,3-triazolil)-metil]-benzonitrilo,  
 40 (10) 4-[1-ciclopentilidén-1-(1,2,3-triazolil)-metil]-benzonitrilo, y  
 (11) 5-[ciclohexilidén-1-imidazolilmetil]-tiofeno-2-carbonitrilo.

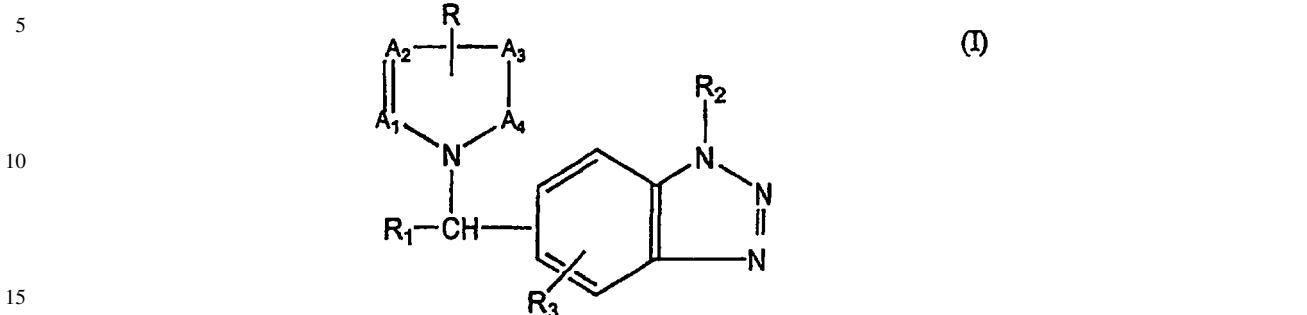
(q) Los compuestos de fórmula I como se definen en el Documento DE-A-3740125. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I



60 en que X es CH o N, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son idénticos o diferentes y cada uno es fenilo o halofenilo, y R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con CN, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, benciloxilo o con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-(mono-, di- o tri-)etilenoxi; alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo; fenilo que está sustituido con halógeno o con ciano; un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> que está opcionalmente condensado con benceno, o es tienilo, piridilo o 2- o 3-indolilo; y sales de los mismos por adición de ácido.

65 Un compuesto individual de este grupo que puede recibir una mención especial es: (1) 2,2-bis(4-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-1-(4-clorobenzoil-amino)etano.

(r) Los compuestos de fórmula I como se definen en el Documento EP-A-293978. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I



formas estereoquímicas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en que  $-A_1=A_2=A_3=A_4-$  es un radical divalente seleccionado entre  $-CH=N-CH=CH-$ ,  $-CH=N-CH=N-$  y  $-CH=N-N=CH-$ ; R es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>2</sub> es hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> que no está sustituido o está sustituido con Ar<sub>1</sub>; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Ar<sub>1</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, bicielo[2.2.1]heptan-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, hidroxilo, alqueniloxilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido o está sustituido con Ar<sub>2</sub>; alquiniloxilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, pirimidiloxilo; di(Ar<sub>2</sub>)metoxilo, (1-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-4-piperidinil)oxilo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; o alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> que está sustituido con halógeno, hidroxilo, alqueniloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, mono- o di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, trifluorometilo, carboxilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>-O-, Ar<sub>2</sub>-S-, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1H-benzoimidazolilo, 1H-benzoimidazolilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (1,1'-bifenil)-4-ilo o con 2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzoimidazolilo; y R<sub>3</sub> es hidrógeno, nitró, amino, mono- o di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo o alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; en que Ar<sub>1</sub> es fenilo, fenilo sustituido, naftilo, piridilo, aminopiridilo, imidazolilo, triazolilo, tienvilo, halotienilo, furanilo, alquilfurano C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halofuranilo o tiazolilo; en que Ar<sub>2</sub> es fenilo, fenilo sustituido o piridilo; y en que "fenilo sustituido" es fenilo que está sustituido con hasta 3 sustituyentes, en cada caso independientemente seleccionados entre sí del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, hidroximetilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxilo, formilo, hidroxiiminometilo, ciano, amino, mono- y di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino y nitró.

35 Son compuestos individuales de este grupo que pueden recibir una mención especial:

- (1) 6-[(1H-imidazol-1-il)-fenilmetil]-1-metil-1H-benzotriazol, y  
 40 (2) 6-[(4-clorofenil)(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-1-metil-1H-benzotriazol.

(s) Los compuestos de fórmula II como se definen en el Documento EP-A-250198, especialmente

- 45 (1) 2-(4-clorofenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)etanol,  
 (2) 2-(4-fluorofenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)etanol,  
 (3) 2-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)etanol,  
 50 (4) 2-(2,4-diclorofenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)etanol,  
 (5) 2-(4-clorofenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-etanol,  
 55 (6) 2-(4-fluorofenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-il-metil)etanol.

(t) Los compuestos de fórmula I como se definen en el Documento EP-A-281283, especialmente

- 60 (1) (1R\*,2R\*)-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-naftaleno,  
 (2) (1R\*,2R\*)-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-imidazolilmetil)naftaleno,  
 (3) (1R\*,2R\*)- y (1R\*,2S\*)-2-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)naftaleno-6-carboni-  
 65 trilo,  
 (4) (1R\*,2R\*)- y (1R\*,2S\*)-2-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-imidazolilmetil)naftaleno-6-carbonitrilo,

# ES 2 283 541 T3

(5) (1R\*,2R\*)- y (1R\*,2S\*)-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)naftaleno-2,6-dicarbonitrilo,

(6) (1R\*,2R\*)- y (1R\*,2S\*)-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-imidazol-1-ilmetil)naftaleno-2,6-dicarbonitrilo, y

5 (7) (1R\*,2S\*)-2-(4-fluorofeni1)-1,2,3,4-tetrahidro-1-(5-metil-1H-imidazolil-metil)naftaleno-6-carbonitrilo.

(u) Los compuestos de fórmula I como se definen en el Documento EP-A-296749, especialmente

10 (1) 2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenilén]di(2-metilpropiononitrilo),

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

15 (3) 2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-(5H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]-2-metilpropiononitrilo,

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

20 (5) 2,2'-[5-dideuterio(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil-3-fenilén]di(2-metilpropiononitrilo).

(v) Los compuestos de fórmula I como se definen en el Documento EP-A-299683, especialmente

25 (1) (Z)- $\alpha$ -(1,2,4-triazol-1-ilmetil)estilbeno-4,4'-dicarbonitrilo,

(2) (Z)-4'-cloro- $\alpha$ -(1,2,4-triazol-1-ilmetil)estilbeno-4-carbonitrilo,

(3) (Z)- $\alpha$ -(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-4'-(trifluorometil)estilbeno-4-carbonitrilo,

30 (4) (E)- $\beta$ -fluoro- $\alpha$ -(1,2,4-triazol-1-ilmetil)estilbeno-4,4'-dicarbonitrilo,

(5) (Z)-4'-fluoro- $\alpha$ -(imidazol-1-ilmetil)estilbeno-4-carbonitrilo,

35 (6) (Z)-2',4'-dcloro- $\alpha$ -(imidazol-1-ilmetil)estilbeno-4-carbonitrilo,

(7) (Z)-4'-cloro- $\alpha$ -(imidazol-1-ilmetil)estilbeno-4-carbonitrilo,

(8) (Z)- $\alpha$ -(imidazol-1-ilmetil)estilbeno-4,4'-dicarbonitrilo,

40 (9) (Z)- $\alpha$ -(5-metilimidazol-1-ilmetil)estilbeno-4,4'-dicarbonitrilo, y

(10) (Z)-2-[2-(4-cianofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)propenil]piridina-5-carbonitrilo.

45 (w) Los compuestos de fórmula I como se definen en el Documento EP-A-299684, especialmente

(1) 2-(4-clorobencil)-2-fluoro-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propano,

50 (2) 2-fluoro-2-(2-fluoro-4-clorobencil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propano,

(3) 2-fluoro-2-(2-fluoro-4-trifluorometilbencil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propano,

(4) 3-(4-clorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-2-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)butan-2-ol,

55 (5) 2-(4-cloro- $\alpha$ -fluorobencil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol,

(6) 2-(4-clorobencil)-1,3-bis(1,2,4-triazol-1-il)propano,

(7) 4-[2-(4-clorofenil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)etoximetil]-benzonitrilo,

60 (8) 1-(4-fluorobencil)-2-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol,

(9) 2-(4-clorofenil)-1-(4-fluorofenoxy)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol,

65 (10) 1-(4-cianobencil)-2-(2,4-difluorofenil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol, y

(11) 2-(4-clorofenil)-1-fenil-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol.

ES 2 283 541 T3

(x) Los compuestos como se definen en la Reivindicación 1 del Documento EP-A-316097, especialmente

- (1) 1,1-dimetil-8-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2(1H)-nafto[2,1-b]furanona,  
(2) 1,2-dihidro-1,1-dimetil-2-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)nafto[2,1-b]-furan-7-carbonitrilo,  
(3) 1,2-dihidro-1,1-dimetil-2-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)nafto[2,1-b]-furan-7-carboxamida, y  
(4) 1,2-dihidro-1,1-dimetil-2-oxo-8-[di(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]nafto[2,1-b]-furan-7-carbonitrilo.

(v) Los compuestos de fórmula I como se definen en el Documento EP-A-354689, especialmente

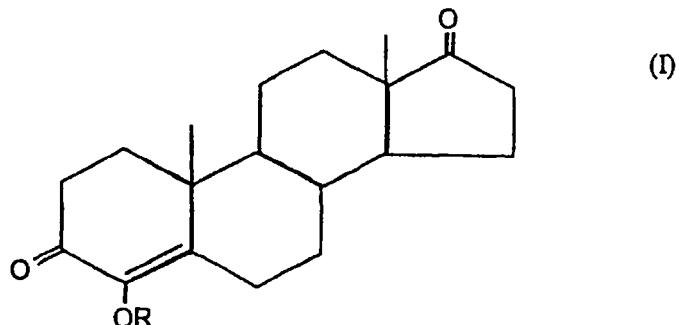
- (1) 4-[2-(4-cianofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)propil]benzonitrilo,  
(2) 4-[1-(4-clorobencil)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etil]benzonitrilo,  
(3) 4-{2-(1,2,4-triazol-1-il)-1-[4-(trifluorometil)bencil]etil}benzonitrilo, y  
(4) 4-{2-(1,2,4-triazol-1-il)-1-[4-(trifluorometoxi)bencil]etil}benzonitrilo .

(z) Los compuestos de fórmula (1) como se definen en el Documento EP-A-354683, especialmente

- (1) 6-[2-(4-cianofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil]nicotinonitrilo, y  
(2) 4-{1-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-2-[5-(trifluorometil)pirid-2-il]letil}benzonitrilo.

Son ejemplos de inhibidores esteroides de aromatasa que pueden mencionarse:

(aa) Los compuestos de fórmula I como se definen en el Documento EP-A-181287. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I



en que R es hidrógeno, acetilo, heptanoilo o benzoilo. Un compuesto individual de este grupo que puede recibir una mención especial es:

- (1) 4-hidroxi-4-androstén-3,17-diona.

(ab) Los compuestos como se definen en las reivindicaciones de la Patente de EE.UU. nº 4.322.416, especialmente 10-(2-propinil)-estr-4-en-3,17-diona.

(ac) Los compuestos como se definen en las reivindicaciones del Documento DE-A-3622841, especialmente 6-metilenandrosta-1,4-dién-3,17-diona.

60 (ad) Los compuestos como se definen en las reivindicaciones del Documento GB-A-2171100, especialmente 4-amino-androsta-1,4,6-trién-3,17-diona.

Además: (ae) androsta-1,4,6-trién-3,17-diona

65 Los contenidos de las solicitudes de patente mencionadas bajo (a) a (z) y (aa) a (ad), especialmente los subgrupos de compuestos ahí descritos y los compuestos individuales ahí descritos como ejemplos, han sido incorporados por referencia a la descripción de la presente solicitud.

Los términos generales usados anteriormente y en adelante para definir los compuestos tienen los siguientes significados:

Los radicales orgánicos designados mediante el término “inferior” contienen hasta 7 incluido, preferiblemente hasta 4 incluido, átomos de carbono.

“Acilo” es especialmente alcanoilo inferior.

“Arilo” es, por ejemplo, fenilo o 1- o 2-naftilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcanoiloxilo inferior, amino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, alcanoilamino inferior o con halógeno.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriormente mencionados son, por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables por adición de ácido o sales metálicas o amónicas farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables por adición de ácido son especialmente aquéllas con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados, tales como, por ejemplo, ácidos minerales fuertes, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, o ácidos orgánicos, especialmente ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, tales como, por ejemplo, los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, hidroxisuccínico, tartárico, cítrico, maleico, fumárico, hidroximaleico, pirúvico, fenilacético, benzoico, 4-aminobenzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, 4-aminosalicílico, pamoico, glucónico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, halobencenosulfónico, p-toluenosulfónico, naftalenosulfónico, sulfanílico y ciclohexilsulfámico; o con otras sustancias orgánicas ácidas, tal como, por ejemplo, el ácido ascórbico. También se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con, por ejemplo, aminoácidos, tales como arginina y lisina.

Los compuestos que contienen grupos ácidos, por ejemplo, un grupo carboxilo o sulfo libre, también pueden formar sales metálicas o amónicas farmacéuticamente aceptables, tales como sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, y también sales amónicas derivadas de amoniaco o aminas orgánicas adecuadas. Hay que tomar especialmente en consideración las mono-, di- o poli-aminas primarias, secundarias o terciarias, alifáticas, cicloalifáticas, cicloalifáticas-alifáticas o aralifáticas, tales como alquilaminas inferiores, por ejemplo, di- y tri-etilamina, hidroxi-alquilaminas inferiores, por ejemplo, 2-hidroxietilamina, bis(2-hidroxietil)amina y tris(2-hidroxietil)-amina, ácidos carboxílicos o ésteres alifáticos básicos, por ejemplo, el éster 2-dietilaminoetílico del ácido 4-aminobenzoico, alquilenaminas inferiores, por ejemplo, 1-etilpiperidina, cicloalquilaminas, por ejemplo, diciclohexilamina, bencilaminas, por ejemplo, N,N'-dibenciletilendiamina; y también bases heterocíclicas, por ejemplo, del tipo piridina, tales como, por ejemplo, piridina, colidina y quinoleína. Si están presentes varios grupos ácidos o básicos, pueden formarse mono- o poli-sales. Los compuestos de acuerdo con el invento que tienen un grupo ácido y un grupo básico pueden también estar en forma de sales internas, es decir, en forma de iones dipolares y otra parte de la molécula en forma de una sal normal.

En el caso de los compuestos individuales anteriormente mencionados, se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables en cada caso en la medida en que el compuesto individual sea capaz de formar sales.

Los compuestos enumerados, incluyendo los compuestos individuales mencionados, tanto en forma libre como en forma de sal, pueden estar también en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente utilizado para la cristalización. El presente invento también se refiere a todas estas formas.

Muchos de los compuestos anteriormente mencionados, incluyendo los compuestos individuales mencionados, contienen al menos un átomo de carbono asimétrico. Por lo tanto, pueden presentarse en forma de enantiómeros R o S y como mezclas enantioméricas de los mismos, tal como, por ejemplo, en forma de un racemato. El presente invento se refiere al uso de todas estas formas y al uso de todos los demás isómeros, y de mezclas de al menos 2 isómeros, por ejemplo, las mezclas de diastereoisómeros o enantiómeros que se pueden encontrar cuando hay uno o más centros asimétricos adicionales en la molécula. También se incluyen, por ejemplo, todos los isómeros geométricos, por ejemplo, los isómeros cis y trans, que se pueden encontrar cuando los compuestos contienen uno o más dobles enlaces.

## 55 Formulaciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas que pueden ser preparadas de acuerdo con el invento son composiciones para administración entérica, tal como la administración oral o rectal, y también para administración transdérmica o sublingual y para administración parenteral, tal como, por ejemplo, intravenosa, subcutánea e intramuscular. Las formas de dosis unitaria adecuadas, especialmente para la administración oral y/o sublingual, tales como, por ejemplo, grageas, tabletas o cápsulas, comprenden preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 20 mg, especialmente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, de uno de los compuestos anteriormente mencionados o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con vehículos farmacéuticamente aceptables. La forma de administración preferida es la oral. La proporción de ingrediente activo en dichas composiciones farmacéuticas es generalmente de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 60%, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%.

Los excipientes adecuados para las composiciones farmacéuticas para administración oral son especialmente carbohidratos, tales como azúcares, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa, y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrogenofosfato cálcico, y agentes aglutinantes, tales como almidones, por ejemplo, almidón de maíz, trigo, arroz o patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa, agentes disgregantes, tales como los almidones anteriormente mencionados, y también carboximetil-almidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, y/o celulosa, por ejemplo, en forma de cristales, especialmente en forma de microcristales, y/o agentes reguladores de la fluencia y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tal como estearato magnésico o cálcico, celulosa y/o polietilenglicol.

Los núcleos de las grageas pueden ser dispuestos con revestimientos adecuados, opcionalmente entéricos, utilizándose, inter alia, disoluciones concentradas de azúcar que pueden comprender goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o disoluciones de revestimiento en adecuados disolventes o mezclas de disolventes, o, para la preparación de revestimientos entéricos, disoluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmelcelulosa.

Otras composiciones farmacéuticas para administración oral son cápsulas cargadas en seco que consisten en gelatina, y también cápsulas selladas blandas que consisten en gelatina y un agente plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas cargadas en seco pueden contener el ingrediente activo en forma de gránulos, por ejemplo, en mezcla con cargas, tal como lactosa, agentes aglutinantes, tales como almidones, y/o agentes mejoradores de la fluencia, tal como talco o estearato magnésico, y, si se desea, estabilizadores. En las cápsulas blandas, el ingrediente activo es preferiblemente disuelto o suspendido en excipientes oleosos adecuados, tales como ácidos grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos, a los que también pueden añadirse estabilizadores y/o agentes antibacterianos. También se pueden utilizar cápsulas que sean fácilmente rotas por mordimiento con objeto de lograr, por medio de la ingestión sublingual del ingrediente activo, que tenga lugar una acción lo más rápida posible.

Son composiciones farmacéuticas para administración rectal o trasvaginal adecuadas, por ejemplo, supositorios que consisten en una combinación del ingrediente activo con una base para supositorios. Son bases para supositorios adecuadas, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos parafínicos, polietilenglicoles y alcanoles superiores. También se pueden utilizar cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación del ingrediente activo con un material básico. Son materiales básicos adecuados, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles e hidrocarburos parafínicos.

Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica comprenden el ingrediente activo junto con un vehículo. Los vehículos ventajosos incluyen disolventes absorbibles y farmacológicamente aceptables que sirven para facilitar el paso a través de la piel del huésped. Los sistemas transdérmicos están normalmente en forma de una venda que comprende un soporte, un depósito de suministro que contiene el ingrediente activo, junto con vehículos si es necesario, opcionalmente un dispositivo separador que libera el ingrediente activo sobre la piel del huésped a un ritmo controlado y establecido durante un periodo de tiempo relativamente prolongado, y medios para fijar el sistema a la piel.

Son especialmente adecuadas para administración parenteral las disoluciones acuosas de un ingrediente activo en una forma soluble en agua, por ejemplo, en forma de una sal soluble en agua, y también las suspensiones del ingrediente activo, tales como las correspondientes suspensiones oleosas para inyección, utilizándose adecuados vehículos o disolventes lipófilos, tales como ácidos grasos, por ejemplo, aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, oleato de etilo, o triglicéridos, y las suspensiones acuosas para inyección que comprenden sustancias que aumentan la viscosidad, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano, y, opcionalmente, estabilizadores.

Pueden añadirse colorantes o pigmentos a las composiciones farmacéuticas, especialmente a los revestimientos de tabletas o grageas, por ejemplo, con fines de identificación o para indicar dosis diferentes de ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas del presente invento pueden ser preparadas de una manera per se conocida, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezclamiento, granulación, confección, disolución y liofilización. Por ejemplo, se pueden obtener composiciones farmacéuticas para administración oral al combinar el ingrediente activo con vehículos sólidos, granular opcionalmente la mezcla resultante, y procesar la mezcla o los gránulos, después de la adición de excipientes adecuados si se desea o es necesario, para formar tabletas o núcleos de grageas.

El término "mejorar", como se utiliza aquí en relación con un efecto sobre la implantación, incluye cualquier mejora o aumento mensurable de la frecuencia de casos de implantación en un individuo, por ejemplo, cuando se compara con el nivel o la frecuencia de casos de implantación en uno o más pacientes no tratados o cuando se compara con el nivel o la frecuencia de casos de implantación en el mismo paciente observados tiempo atrás (por ejemplo, la comparación con un nivel de "línea de base"). Preferiblemente, la mejora o el aumento será uno estadísticamente significativo, preferiblemente con un valor de probabilidad de  $< 0.05$ . Los métodos para determinar la significación estadística de los resultados son bien conocidos y documentados en la técnica, y puede utilizarse cualquier método apropiado.

**Ejemplos**

El invento que se reivindica es descrito con detalle en los ejemplos siguientes, los cuales están meramente destinados a ilustrar el invento y no representan en modo alguno una limitación del mismo.

5

**Ejemplo 1**

Éste fue un estudio prospectivo controlado que incluía un grupo de estudio cuyas pacientes recibían letrozol (2,5 mg/día, del día 3 al 7 del ciclo menstrual) además de FSH, y un grupo testigo que sólo recibía FSH. El grupo de estudio incluía 12 pacientes con infertilidad inexplicada. El grupo testigo consistía en 55 pacientes con infertilidad inexplicada. Todas las pacientes recibieron FSH recombinante o muy purificada [50-150 UI/día comenzando el día 3 a 7 hasta el día de la hCG (10.000 UI), que fue administrada cuando 2 primeros folículos tuvieron un tamaño > 2 cm]. El régimen de FSH se basó en el perfil clínico de la paciente. Las pacientes no fueron distribuidas aleatoriamente. Todas las pacientes habían sido sometidas a inseminación intrauterina (IUI; del inglés, *intra-uterine insemination*). No hubo diferencia estadísticamente significativa alguna entre los grupos de estudio y testigo en cuanto a edad, peso, duración de la infertilidad, número de ciclos de inseminación previos, parámetros del semen y tipo de FSH.

Desde un punto de vista estadístico, la FSH necesaria fue significativamente menor cuando se usó letrozol en el grupo de estudio en comparación con el grupo testigo. Sin embargo, no hubo diferencia significativa alguna en el número de folículos > 1,8 cm, el grosor endometrial, ni el nivel de LH el día de administración de hCG. El nivel de estradiol en los ciclos de letrozol/FSH estuvo en el intervalo fisiológico normal, lo que resultó inesperado ya que unos niveles mayores se asocian normalmente con una producción aumentada de folículos. El índice de embarazo en el grupo de estudio fue 25% frente al 18% en el grupo testigo. Esto es indicativo de una tendencia positiva en este índice. El estudio contenía demasiado pocos pacientes y ciclos para que los resultados fueran considerados estadísticamente significativos.

30

<b>Tabla 1</b>				
	<b>Tratamiento</b>	<b>Letrozol + FSH</b>	<b>FSH sola</b>	<b>Valor P</b>
	Índice de embarazo	25 %	18 %	NS
35	Dosis total de FSH/ciclo (UI)	585	1.320	< 0,05
	Día de la administración de hCG	12	12	NS
40	Grosor endometrial (el día de la hCG)	11,5	12,1	NS
	Folículos (> 1,8 cm) el día de la hCG	3,4	3,2	NS
45	Estradiol el día de la hCG (picomoles/l)	2.130	3.140	< 0,05
	Estradiol/folículo maduro (picomoles/l)	626	969	< 0,05
	LH el día de la hCG (UI/l)	16,3	18,3	NS

NS = no significativo

50

**Ejemplo 2**

A quince pacientes que fallaban a la hora de ovular (6 ciclos) o que ovulaban con un grosor endometrial < 5 mm (24 ciclos) en respuesta a citrato de clomifeno (CC) y que no concebían, se les administró oralmente letrozol al menos dos meses después del último ciclo de CC, en una dosis de 2,5 a 5 mg/día, del día 3 al 7 ó 5 al 9 del ciclo menstrual. Se administraron 10.000 UI de hCG para desencadenar la ovulación. Se administró CC en una dosis de 50-100 mg los días 3-7 ó 5-9.

Quince pacientes completaron 17 ciclos de letrozol. Se produjo ovulación en 13 ciclos (77%) y embarazo en 5 de 15 pacientes (33%). En la tabla siguiente se muestra un resumen de los ciclos de CC y letrozol.

65

Tabla 2							
	Media			Intervalo		Mediana	
Tratamiento	Letrozol	CC	P	Letrozol	CC	Letrozol	CC
Día de la administración de hCG	14,5	12,6	S	11-18	11-16	15	12
Número de días desde la última tableta de letrozol hasta el día de hCG	6,7	4,4	S	2-9	2-7	7	4
Grosor endometrial (cm)	0,8	0,5	S	0,6-1,1	0,4-0,8	0,8	0,4
Folículos > 1,5 cm el día de la administración de hCG	2,4	1,9	NS	1-3	1-5	2	2
Estradiol (picomoles/l) el día de la administración de hCG	1.016	2.145	S	107-2.347	362-5.210	901	1.668
Estradiol por folículo maduro (picomoles/l)	392	1.278	S	107-837	177-2.404	289	1.486
LH el día de la administración de hCG (UI/l)	16	16	NS	3,1-66	3-66	8,2	8

Valor P (< 0,005 = significativo): S = significativo, NS = no significativo

Estos resultados ilustran la mejora que representa el letrozol con respecto al CC en relación con el grosor endometrial y unos niveles de estradiol reducidos. Los resultados sugieren unos niveles de embarazo mejorados.

### Ejemplo 3

Este ejemplo demuestra el efecto del letrozol solo en una forma de administración de dosis única. Los niveles de estradiol en 9 ciclos de tratamiento en 7 pacientes infecundas (3 con PCOS y 4 con infertilidad inexplicada) que son sometidas a estimulación ovárica y control de ciclos para IUI, quienes recibieron una sola dosis de 20 mg de letrozol el día 3 del ciclo. El desarrollo folicular fue controlado mediante ultrasonido transvaginal y mediante los niveles séricos de estradiol y LH. Se alcanzó el embarazo en una paciente. El nivel medio de estradiol el día de la hCG fue 831 picomoles/l, y el nivel medio de estradiol por folículo maduro fue 390 picomoles/l, casi exactamente el mismo que el visto con una dosis diaria de letrozol durante 5 días, ilustrado en el ejemplo previo.

<b>Tabla 3</b>	
	<b>Ciclos de dosis única de letrozol</b>
<b>Día de la administración de hCG</b>	<b>12,9 (2,9)</b>
<b>Grosor endometrial el día de la hCG (cm)</b>	<b>0,9 (0,11)</b>
<b>Folículos &gt; 1,5 cm</b>	<b>2,29 (1,3)</b>
<b>Estradiol el día de la hCG (picomoles/l)</b>	<b>831 (359)</b>
<b>Estradiol/folículo maduro (picomoles/l)</b>	<b>390 (74)</b>
<b>LH (UI/l)</b>	<b>19,1 (12,7)</b>

## Ejemplo 4

*Superovulación para IUI con letrozol y FSH*

*Grupo de pacientes:* 19 mujeres con infertilidad inexplicada, 6 con PCOS, 2 con endometriosis y una con factor masculino.

*Protocolo:* el grupo de estudio recibió letrozol (de 2,5 a 5 mg/día, días 3 a 7) y FSH (dosis ajustada a la necesidad, comenzando el día 3, 5 ó 7); hCG (bolo de 10.000 UI). El grupo testigo recibió FSH sola.

*Método de fecundación: IUI*

*Puntos finales:* índice de embarazo, grosor endometrial, folículos > 1,5 cm el día de la hCG, nivel de estradiol el día de la hCG, dosis total de FSH.

*Resultados:* El índice de embarazo con letrozol y FSH fue 38% (no presentado para FSH sola), el grosor endometrial fue el mismo en ambos grupos, el número de folículos > 1,5 cm fue el mismo, el nivel de estradiol fue un 45% menor en el grupo del letrozol, y la dosis total de FSH resultó disminuida un 77% en el grupo del letrozol.

## Ejemplo 5

*Letrozol para provocación de la ovulación: resumen*

*Grupo de pacientes:* pacientes con PCOS e infertilidad inexplicada que son sometidas a IUI.

*Protocolo:* Grupo de estudio 1: las pacientes con PCOS recibieron letrozol (de 2,5 a 5 mg/día, días 3 a 7); bolo de hCG de 10.000 UI. Grupo testigo 1: las pacientes con PCOS recibieron CC (50-100 mg/día, días 3 a 7 o días 5 a 9); bolo de hCG de 10.000 UI. Grupo de estudio 2: las pacientes con infertilidad inexplicada recibieron letrozol (2,5 mg/día, días 3 a 7) más FSH (50-150 UI, comenzando los días 3 a 7 hasta la hCG); bolo de hCG de 10.000 UI. Grupo testigo 2: las pacientes con infertilidad inexplicada recibieron CC (50-100 mg/día, días 3 a 7) más FSH (50-150 UI, comenzando los días 3 a 7 hasta la hCG); bolo de hCG de 10.000 UI.

*Método de fecundación: Relaciones sexuales periódicas o IUI*

*Puntos finales:* índice de embarazo, índice de ovulación, grosor endometrial, folículos > 1,5 cm el día de la hCG, nivel de estradiol el día de la hCG.

*Resultados:* el índice de embarazo fue mayor con letrozol frente a CC en ambas clases de régimen, el índice de ovulación fue mayor con letrozol frente a CC en las pacientes con PCOS (no presentado para la infertilidad inexplicada), y el grosor endometrial fue mejor con letrozol.

Aunque el invento ha sido descrito con particular referencia a ciertas realizaciones del mismo, se entenderá que quienes tienen una experiencia normal en la técnica pueden hacer cambios y modificaciones dentro del alcance y el espíritu de las reivindicaciones adjuntas.

En las reivindicaciones, la expresión “que comprende” significa “que incluye los elementos siguientes (en el organismo), pero que no excluye otros”; la frase “que consiste en” significa “que excluye más que cantidades mínimas de ingredientes distintos de los citados”; y la frase “que consiste esencialmente en” significa “que excluye ingredientes no especificados que afectan materialmente a las características básicas de la composición”.

## Referencias

- <sup>1</sup> F. H. Hadi, E. Chantler, E. Anderson *et al.* (1.994), *Ovulation induction and endometrial steroid receptors*, *Hum. Reprod.* 9, 2.405-2.410.
- <sup>5</sup> <sup>2</sup> R. J. Paulson, M. V. Sauer y R. A. Lobo (1.990), *Factors affecting embryo implantation after human in vitro fertilization: a hypothesis*, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 163, 2.020-2.023; C. Simón, F. Cano, D. Valbuena *et al.* (1.995), *Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high serum oestradiol concentrations in high and normal responder patients*, *Hum. Reprod.* 10, 2.432-2.437; E. H. Y. Ng, W. S. B. Yeung, E. Y. Lau y P. C. Ho (2.000), <sup>10</sup> *High serum oestradiol concentration in fresh IVF cycles do not impair implantation and pregnancy rates in subsequent frozen-thawed embryo transfer cycles*. *Hum. Reprod.* 15, 250-255.
- <sup>3</sup> Ng, Yeung, Lau y Ho, *High serum oestradiol concentration in fresh IVF cycles do not impair implantation and pregnancy rates in subsequent frozen-thawed embryo transfer cycles*, p. 15, 250-255.
- <sup>15</sup> <sup>4</sup> G. S. Ghazala Sikandar Basir, O. Wai-sum, E. H. Ng y P. C. Ho, *Morphometric analysis of peri-implantation endometrium in patients having excessively high oestradiol concentrations after ovarian stimulation*, *Hum Reprod.*, 2.001, 16(3): 435-40; R. Forman, N. Fries, J. Testart *et al.* (1.988), *Evidence for an adverse effect of elevated serum estradiol concentration on embryo implantation*. *Fertil. Steril.* 49, 118-112.
- <sup>20</sup> <sup>5</sup> J. E. García, A. A. Acosta, J. G. Hsiu y H. W. J. Jones (1.984), *Advanced endometrial maturation after ovulation induction with human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin for in vitro fertilization*, *Fertil. Steril.* 41, 31-35; M. J. Graf, J. V. Reyniak, M. P. Battle y N. Laufer (1.988), *Histologic evaluation of the luteal phase in women following follicle aspiration for oocyte retrieval*, *Fertil. Steril.* 49, 616-619.
- <sup>25</sup> <sup>6</sup> K. Sterzik, C. Dallenbach, V. Schneider *et al.* (1.988), *In vitro fertilization: the degree of endometrial insufficiency varies with the type of ovarian stimulation*, *Fertil. Steril.* 50, 457-462; M. W. Seif, J. M. Pearson, Z. H. Ibrahim *et al.* (1.992), *Endometrium in in-vitro fertilization cycles: morphological and functional differentiation in the implantation phase*, *Hum. Reprod.* 7, 6-11.
- <sup>30</sup> <sup>7</sup> B. A. Kolb, S. Najmabadi y R. J. Paulson (1.997), *Ultrastructural characteristics of the luteal phase endometrium in patients undergoing controlled ovarian stimulation*, *Fertil. Steril.* 67, 625-630.
- <sup>35</sup> <sup>8</sup> P. J. Macrow, T. C. Li, M. W. Seif *et al.* (1.994), *Endometrial structure after superovulation: a prospective controlled study*. *Fertil. Steril.* 61, 696-699.
- <sup>9</sup> I. Noci, P. Borri, M. E. Coccia *et al.* (1.997), *Hormonal patterns, steroid receptors and morphological pictures of endometrium in hyperstimulated IVF cycles*, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Biol.* 75, 215-220.
- <sup>40</sup> <sup>10</sup> Forman, Fries y Testart, *Evidence for an adverse effect of elevated serum estradiol concentration on embryo implantation*, p. 49, 118-112.
- <sup>45</sup> <sup>11</sup> Geeta Nargund, John Waterstone, J. Martin Bland, Zoe Philips, John Parsons y Stuart Campbell, *Cumulative conception and live birth rates in natural (unstimulated) IVF cycles*, *Hum. Reprod.* 2.001, 16: 259-262.
- <sup>12</sup> D. Valbuena, J. Martin, J. L de Pablo, J. Remohí, A. Pellicer y C. Simón, *Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo*, *Fertil. Steril.* 2.001, 76: 962-8.
- <sup>50</sup> <sup>13</sup> C. Simón, V. J. García, D. Valbuena *et al.* (1.998), *Increasing uterine receptivity by decreasing estradiol levels during the preimplantation period in high responders with the use of a follicle-stimulating hormone step-down regimen*, *Fertil. Steril.* 70, 234-239.
- <sup>55</sup> <sup>14</sup> D. V. Tortoriello, P. G. McGovern, J. M. Colon, J. H. Skurnick, K. Lipetz y N. Santoro, *“Coasting” does not adversely affect cycle outcome in a subset of highly responsive in vitro fertilization patients*, *Fertil. Steril.*, Marzo de 1.998 69(3): 454-60.

**REIVINDICACIONES**

- 5        1. Uso de un inhibidor de aromatasa para la preparación de un medicamento para mejorar el índice de implantación en una paciente infecunda que es sometida a una fecundación *in vitro* (IVF), un procedimiento de transferencia intratubárica de gametos (GIFT), un procedimiento de transferencia intratubárica de cigotos (ZIFT), una inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) o una inseminación terapéutica por donante (TDI), en el que el medicamento es para administración en forma de una o más dosis diarias de un inhibidor de aromatasa (AI) durante un ciclo de reproducción asistida, y en el que las dosis de AI son seleccionadas entre cantidades eficaces para reducir los niveles séricos de estradiol.
- 10        2. Un uso de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que el inhibidor de aromatasa es para administración en un régimen en que se usa FSH o una mezcla de FSH y LH.
- 15        3. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el inhibidor de aromatasa es para administración con una pluralidad de dosis diarias de FSH o de una mezcla de FSH y LH.
- 20        4. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el inhibidor de aromatasa es para una administración que comienza cualquiera de los días 1 a 5 del ciclo menstrual.
- 25        5. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el inhibidor de aromatasa es para administración cualquiera de los días 1 a 5, cada uno de los días 3 a 7, o cada uno de los días 5 a 9, del ciclo menstrual.
- 30        6. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el inhibidor de aromatasa es para administración en de 1 a 10 dosis diarias, preferiblemente en 5 dosis diarias.
- 35        7. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el inhibidor de aromatasa es seleccionado entre inhibidores de aromatasa que tienen una semivida de 8 o aproximadamente 8 horas a 4 o aproximadamente 4 días, preferiblemente que tienen una semivida de 2 o aproximadamente 2 días.
- 40        8. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el inhibidor de aromatasa es un inhibidor no esteroide de aromatasa, un inhibidor reversible de aromatasa o un inhibidor triazólico de aromatasa, preferiblemente seleccionado del grupo de anastrozol, letrozol y vorozol.
- 45        9. Un uso de acuerdo con la Reivindicación 8, en el que el inhibidor de aromatasa es seleccionado del grupo de anastrozol, letrozol y vorozol y es para administración en una dosis diaria de 1 o aproximadamente 1 mg a 10 o aproximadamente 10 mg.
- 50        10. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el inhibidor de aromatasa es letrozol y es para administración en una dosis diaria de 2,5 o aproximadamente 2,5 mg a 10 o aproximadamente 10 mg,
- 55        anastrozol y es para administración en una dosis diaria de 1 o aproximadamente 1 mg a 4 o aproximadamente 4 mg, o vorozol y es para administración en una dosis diaria de 2 o aproximadamente 2 mg a 8 o aproximadamente 8 mg.
- 60        11. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el inhibidor de aromatasa es exemestano.
- 65        12. Un uso de acuerdo con la Reivindicación 11, en el que el inhibidor de aromatasa es exemestano y es para administración en una dosis diaria de 10 o aproximadamente 10 mg a 200 o aproximadamente 200 mg, preferiblemente en una dosis diaria de 25 o aproximadamente 25 mg a 50 o aproximadamente 50 mg.
- 70        13. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 7, 8 y 11, en el que el inhibidor de aromatasa es para administración en forma de una sola dosis seleccionada entre cantidades en el intervalo de 5 o aproximadamente 5 mg a 500 o aproximadamente 500 mg, preferiblemente entre cantidades de 10 o aproximadamente 10 mg, 20 o aproximadamente 20 mg, 25 o aproximadamente 25 mg o 30 o aproximadamente 30 mg a 500 o aproximadamente 500 mg.
- 75        14. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el inhibidor de aromatasa es para administración en una cantidad que reduzca los niveles de estradiol hasta niveles posmenopáusicos en una hembra, preferiblemente hasta aproximadamente 100 picomoles/l o menos, según se miden mediante técnicas de inmunoensayo estándares, o

## ES 2 283 541 T3

hasta los niveles de preimplantación fisiológicos normales o aproximadamente normales en una hembra, preferiblemente en una cantidad que reduzca los niveles de estradiol hasta menos de 10.000 o aproximadamente 10.000 picomoles/l, o preferiblemente hasta dentro del intervalo de 300 o aproximadamente 300 a 5.000 o aproximadamente 5.000 picomoles/l.

- 5        15. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el inhibidor de aromatasa es para administración oral.
- 10      16. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 y 6-15, en el que FSH o una mezcla de FSH y LH es para administración en una dosis diaria que varía de 25 o aproximadamente 25 a 600 o aproximadamente 600 UI de FSH, que varía preferiblemente de 50 o aproximadamente 50 a 225 o aproximadamente 225 UI de FSH, o que varía preferiblemente de 50 o aproximadamente 50 a 150 o aproximadamente 150 UI de FSH.
- 15      17. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 y 6-16, en el que el inhibidor de aromatasa y la FSH o una mezcla de FSH y LH son para administración simultánea, separada o secuencial.
- 20      18. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la paciente está en edad reproductora.
- 25      19. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la paciente es una mala respondedora a FSH.
- 30      20. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la paciente no ovula con citrato de clomifeno.
- 35      21. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la paciente muestra un grosor endometrial inferior a 5 mm después de un ciclo de citrato de clomifeno.
- 40      22. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la paciente padece infertilidad inexplicada, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), endometriosis, anormalidades del moco cervical, concentración aumentada de la FSH de línea de base, o concentración elevada de FSH.
- 45      23. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la paciente es una paciente mayor que tiene más de 35 o aproximadamente 35 años y menos de 50 o aproximadamente 50 años.
- 50      24. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que está presente al menos un inhibidor de aromatasa.

40

45

50

55

60

65