

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 666**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 31/4196** (2006.01)

**A61P 5/26** (2006.01)

**A61P 15/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.09.2012 PCT/US2012/053844**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.03.2013 WO2013036562**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2012 E 12758965 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2753312**

54 Título: **Uso de un inhibidor de aromatasa para el tratamiento del hipogonadismo y enfermedades relacionadas**

30 Prioridad:

**08.09.2011 US 201161532459 P**  
**26.04.2012 US 201261638588 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.05.2017**

73 Titular/es:

**MEREO BIOPHARMA 2 LIMITED (100.0%)**  
**1 Cavendish Place**  
**London, W1G 0QF, GB**

72 Inventor/es:

**TAYLOR, ANN y**  
**KLICKSTEIN, LLOYD B.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 613 666 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

Uso de un inhibidor de aromatasa para el tratamiento del hipogonadismo y enfermedades relacionadas

**Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere al inhibidor de aromatasa 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]-bisbenzocitrilo para su uso en el tratamiento de hipogonadismo en un régimen de administración específico. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dicho inhibidor de la aromatasa 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]-bisbenzocitrilo, opcionalmente en combinación con otros principios activos. Además, la presente invención se refiere a equipos que comprenden dichas composiciones farmacéuticas junto con las instrucciones de cómo administrarlas.

**10 Antecedentes de la invención**

La enzima aromatasa (CYP 19) se expresa mucho en el tejido adiposo, donde convierte la testosterona en estradiol. En el sobrepeso u obesidad humanos, el exceso de tejido adiposo está relacionado con el exceso de actividad de la aromatasa, que a su vez se traduce en mayores concentraciones de estradiol tanto en hombres como en mujeres. En hombres con sobrepeso y obesidad, el exceso relativo de estradiol puede retroalimentar al eje hipotálamo-hipofisario, suprimiendo la secreción de gonadotropina y por lo tanto suprimiendo la producción de testosterona testicular, así como la espermatogénesis. Por lo tanto, la obesidad severa grave se asocia con la insuficiencia relativa de andrógenos en los hombres. Esta enfermedad puede denominarse OHH o hipogonadismo hipogonadótropo en obesos o hipogonadismo hipogonadótropo en hombres obesos.

15 En el conjunto de datos de la National Health and Nutrition Examination Survey de 1999-2002, el 27,5% de los hombres mayores de 20 años en los Estados Unidos tenían un Índice de Masa Corporal (IMC) superior a 30 kg/m<sup>2</sup>. Cabe esperar que la prevalencia de la obesidad continúe aumentando en los Estados Unidos y tanto en países desarrollados como en países en desarrollo en todo el mundo. En un estudio de 160 hombres mencionado para el tratamiento médico o quirúrgico de la obesidad, el hipogonadismo hipogonadótropo estaba presente en el 36% del total. En este estudio, la prevalencia del hipogonadismo hipogonadótropo aumentó linealmente desde el 7,4% en aquellos con un IMC de 30-35 kg/m<sup>2</sup> al 59,2% en aquellos con un IMC superior a 50 kg/m<sup>2</sup> [Hofstra, *et al.* 2008]. Sobre la base de la prevalencia de la obesidad, se estima que hasta 1,5 millones de hombres en los EE.UU. y 1 millón de hombres en Europa tendrían insuficiencia de andrógenos debido a hipogonadismo hipogonadótropo.

20 Las consecuencias de la insuficiencia de testosterona son muchas, incluidos los síntomas de disminución de la libido, disminución de erecciones espontáneas, disminución de la fecundidad, pérdida de vello corporal y reducción del afeitado, baja densidad mineral ósea, aumento del riesgo de fracturas, disminución de la masa muscular y de la fuerza y la fatiga [Bhasin, *et al.*, 2006]. Además, los estudios más recientes han demostrado que la insuficiencia de testosterona en hombres mayores y en hombres con obesidad también está relacionada con anomalías metabólicas incluidas la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa y anomalías en los lípidos, lo que contribuye a una mayor incidencia del síndrome metabólico, y probablemente mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. En un estudio, hasta el 15% de los hombres diabéticos tenían hipogonadismo claro (testosterona < 300 ng/dl o < 8 nmol/l) y hasta el 50% tenían la testosterona en el intervalo inferior de la normalidad (< 12 nmol/l o < 450 ng/dl) [Kapoor, *et al.* 2006 y 2007]. Una asociación se ha demostrado una relación entre las concentraciones bajas de testosterona y diversos factores de riesgo cardiovascular. Estudios epidemiológicos recientes también han relacionado la insuficiencia de testosterona con la mortalidad cardiovascular [Maggio *et al.* 2009].

30 Varias organizaciones han desarrollado directrices para el tratamiento del hipogonadismo masculino, incluida la Endocrine Society de los Estados Unidos que indica que "Se recomienda el tratamiento con testosterona para hombres con síntomas de insuficiencia de andrógenos, que tienen bajas concentraciones de testosterona, para inducir y mantener características sexuales secundarias y para mejorar su función sexual, la sensación de bienestar, la masa muscular y la fuerza, y la densidad mineral ósea" [Bhasin, *et al.* 2006]. La sustitución de testosterona se recomienda normalmente por cualquiera de las vías intramuscular o transdérmica como norma de tratamiento para hombres con hipogonadismo documentado (testosterona < 300 ng/dl relacionada con los síntomas de la insuficiencia de testosterona) y puede normalizar la libido, la masa muscular y la fuerza [Bhasin, *et al.* 2006]. Además, la sustitución de testosterona mejora la resistencia a la insulina en hombres con hipogonadismo [Naharci, *et al.*, 2007].

35 Junto al sobrepeso y la obesidad y su relacionada actividad de aromatasa en exceso, otras causas de hipogonadismo en los hombres incluyen la insuficiencia testicular primaria, que puede ser debido a defectos endógenos o adquirida debido a un traumatismo, una infección o a quimioterapia o radioterapia, y a insuficiencias secundarias con supresión de gonadotropinas que pueden ser debidas al estrés, enfermedades concomitantes, o trastornos hipotálamo hipofisarios.

40 Los tratamientos actuales para la insuficiencia de testosterona son limitados. La mayoría de los hombres con hipogonadismo son tratados con inyecciones intramusculares de testosterona cada 2 a 4 semanas, necesitando por lo general una visita a un profesional de asistencia sanitaria. Algunos hombres eligen geles o parches de testosterona que se suelen aplicar a diario. Los hombres con OHH que desean ser fértiles pueden ser tratados con inyecciones intramusculares o subcutáneas de HCG o gonadotropinas. Hay varias complicaciones de la

5 sustitución de testosterona que pueden incluir la ginecomastia debido a la excesiva conversión de la testosterona exógena en estradiol, infecundidad debido a la supresión de las gonadotropinas, cambios de humor debido al aumento y disminución de la testosterona después de las inyecciones intramusculares e irritación en el punto de inyección o punto de aplicación . El exceso de testosterona puede llevar a la policitemia (eritrocitosis), agrandamiento de la próstata, apnea del sueño, y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, además de agresividad. La Sociedad de Endocrinología recomienda "en contra de iniciar el tratamiento con testosterona en pacientes con cáncer de mama o de próstata, un ganglio prostático palpable o endurecimiento o antígeno específico de la próstata superior a 3 ng/ml, sin posterior evaluación urológica, eritrocitosis (hematocrito > 50%), hiperviscosidad, apnea obstructiva del sueño sin tratar, síntomas graves del aparato urinario inferior con la Escala Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS) [Barry, *et al.* 1992] superior a 19, o insuficiencia cardíaca de clase III o IV.", y que "debe hacerse un seguimiento de los hombres que recibieron tratamiento de testosterona utilizando una plan normalizado" [Bhasin, *et al.* 2006].

15 Los tratamientos con andrógenos orales están contraindicados generalmente debido a efectos hepáticos de primer paso que suprimen drásticamente la HDL, aumentan los factores trombólgenos, y con frecuencia causan alteraciones de la función hepática. Estos efectos hepáticos de los andrógenos también han limitado hasta ahora la utilidad clínica de los moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM).

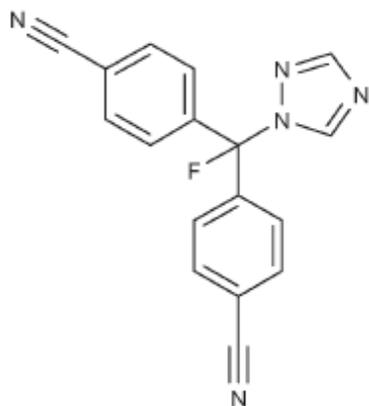
20 También se ha probado la eficacia en hombres con hipogonadismo de algunos inhibidores de la aromatasa disponibles en el mercado en algunas pequeñas pruebas de estudios de concepto. Letrozol, administrado a dosis de 2,5 mg a la semana, aumentó la testosterona total en el intervalo normal, suprimió el estradiol total y aumentó la LH y la FSH en 12 hombres con OHH [de Boer, *et al.* 2005, Loves, *et al.*, 2008]. En este intervalo de dosis fija, la testosterona libre aumentó por encima del intervalo normal en aproximadamente la mitad de los pacientes. Otros investigadores han evaluado los efectos de los inhibidores de la aromatasa (letrozol [de Boer, *et al.* 2005, Lapauw, *et al.*, 2009, Loves, *et al.*, 2008] CGS 20267 [Trunet, *et al.* 1993] y anastrozol [Medras, *et al.*, 2007]) en estudios incontrolados.

25 Un posible inconveniente de todos los estudios clínicos realizados hasta ahora es que los inhibidores de la aromatasa - anastrozol y letrozol - utilizados en estudios se desarrollaron para el tratamiento de cánceres dependientes de hormonas como el cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas y por lo tanto pueden no ser lo más adecuados para tratar el hipogonadismo en pacientes varones, en especial, a la vista de las dosis óptimas y régimen de administración y los posibles efectos secundarios. Las dosis y regímenes de administración evaluados hasta el momento en los ensayos clínicos comprendida la administración semanal de 2,5 mg o 1 mg del respectivo inhibidor de aromatasa para el tratamiento del hipogonadismo - que corresponde a las dosis utilizadas para el tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama precoz positivo al receptor de hormona, pero no un régimen de tratamiento optimizado para el hipogonadismo.

35 De hecho, los estudios PK/PD humanos de los inhibidores de la aromatasa comercializados en hombres con hipogonadismo han demostrado que p. ej. letrozol en una dosis semanal de 2,5 mg dio lugar a concentraciones excesivas de testosterona libre en aproximadamente la mitad de los pacientes [Loves, *et al.*, 2008]. No ha habido estudios hasta ahora para evaluar completamente los efectos de los inhibidores de la aromatasa sobre las concentraciones de testosterona y cómo conseguir realmente la normalización de las concentraciones de testosterona en hombres con hipogonadismo.

40 Por lo tanto, se requieren regímenes de tratamiento optimizados que proporcionan el alivio de los síntomas de hipogonadismo impulsados por la insuficiencia de testosterona con efectos secundarios mínimos. El desarrollo de un inhibidor de la aromatasa especialmente adecuado para pacientes masculinos con una disminución de las concentraciones de testosterona proporcionaría una nueva opción de tratamiento para esta enfermedad insuficientemente focalizada hasta ahora.

45 Además de los inhibidores de aromatasa no esteroideos clínicamente aprobados anastrozol, letrozol y fadrozol, que están aprobados para el tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas mediante la administración diaria de dosis en el intervalo de mg, varios otros inhibidores de la aromatasa se han descrito en la patente y la bibliografía científica. Uno de estos compuestos es el inhibidor de la aromatasa 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen] bisbenzotrilo, conocido también como 4-[ $\alpha$ -4-cianofenil]- $\alpha$ -fluoro-1-(1,2,4-triazolil)metil]-benzotrilo o CGP47645, descrito por primera vez en 1992 [documentos EP 490 816 y US 5.637.605], que tiene la siguiente fórmula estructural



CGP47645 es un fluoro-derivado de letrozol con una duración de acción prolongada. Los experimentos preliminares *in vitro* e *in vivo* con este compuesto en ratas y monos presentaron una potencia similar hasta 10 veces mayor que la potencia de inhibición de la aromatasas como letrozol, y demostraron el potencial de menos del régimen de tratamiento diario. Una administración una vez por semana de 3 mg/kg de CGP47645 se consideraba como una dosis eficaz que consigue la esterilización médica en ratas hembra adultas [Batzl-Hartmann *et al.*, 1994]. Se concluyó que la vida media de CGP47645 es lo suficientemente larga para mantener la eficacia endocrina similar a la de la ovariectomía con una pauta posológica una vez a la semana [Bhatnagar *et al.*, 1996]. Sin embargo, ningún estudio más de este compuesto farmacéutico se ha realizado y su potencial para el tratamiento de los cánceres dependientes de hormonas u otras enfermedades tal como la endometriosis nunca fue investigado.

Actualmente, no hay regímenes de tratamiento farmacológico orales aprobados para tratar el hipogonadismo y/o la insuficiencia de testosterona en pacientes varones obesos en los EE.UU. y la mayoría de los demás países. Como se ha indicado anteriormente, en la actualidad, la testosterona, la HCG o las inyecciones de gonadotropina son hasta ahora la única opción para estos pacientes. Por lo tanto, existe una importante necesidad médica no satisfecha en esta población para el desarrollo de un tratamiento farmacológico que reduzca los trastornos y síntomas relacionados con la insuficiencia de testosterona.

En especial, sería muy deseable un tratamiento oral que normalice la testosterona del organismo, pero no aumente significativamente la exposición hepática local a andrógenos. Además, sería deseable disponer de un régimen de tratamiento que consiga una sustitución de testosterona más fisiológica.

En consideración de todos los problemas e inconvenientes relacionados con las opciones de tratamiento hasta ahora conocidas para el hipogonadismo masculino y la insuficiencia de testosterona, en especial el hipogonadismo hipogonadótropo en hombres obesos o con sobrepeso, sería muy ventajoso proporcionar una nueva opción de tratamiento que supere los inconvenientes antes mencionados y, de hecho proporcionar alivio o al menos mejora para estos pacientes.

### 25 **Compendio de la invención**

En un primer aspecto, la presente invención se refiere al compuesto 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzocitrilo para su empleo en el tratamiento de hipogonadismo en un paciente masculino con concentraciones de testosterona total en el suero inferiores a 400 ng/dl, en donde el compuesto se proporciona en una forma que comprende desde aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,0 mg de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzocitrilo por dosis y en donde el compuesto es para su administración según una pauta posológica que tiene una periodicidad de administración desde una vez al día hasta una vez cada 60 días.

En un segundo aspecto dicho paciente es un paciente masculino con sobrepeso u obeso, preferiblemente un paciente humano masculino.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere al compuesto 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzo-nitrilo para su empleo en el tratamiento del hipogonadismo hipogonadótropo.

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere al compuesto 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzo-nitrilo para su empleo en el tratamiento del hipogonadismo hipogonadótropo, preferiblemente un paciente masculino con sobrepeso u obeso con hipogonadismo o hipogonadismo hipogonadótropo, en donde el paciente masculino tiene una concentración de testosterona total en el suero inferior a 300 ng/dl.

En un quinto aspecto, el compuesto es (i) para la prevención o el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del síndrome metabólico, diabetes tipo II, obesidad o enfermedad cardiovascular, (ii) para la prevención o el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados de la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa y la

- 5 dislipidemia, (iii) para la mejora de la sensibilidad a la insulina y/o del metabolismo de la glucosa y/o del perfil de los lípidos, y/o (iv) para la prevención y/o el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo consistente en disminución de la libido, disminución de erupciones espontáneas, disfunción eréctil, disminución de la fecundidad, pérdida del vello corporal, reducción del afeitado, falta de energía, fatiga, deterioro del conocimiento, depresión, cambios de humor, densidad mineral ósea baja, aumento del riesgo de fracturas, reducción de la masa muscular, reducción de la fuerza muscular, aumento de la masa de grasa abdominal y capacidad limitada de actividad corporal.
- 10 En un sexto aspecto, el compuesto se proporciona en una forma que comprende de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 0,5 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,1 mg o de aproximadamente 0,005 mg a menos de 0,05 mg de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo por dosis.
- En un séptimo aspecto, el compuesto es para administración según una pauta posológica que tiene una periodicidad de administración de aproximadamente una dosis una vez a la semana.
- 15 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral que comprende de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,0 mg de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo por dosis, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de hipogonadismo en un paciente masculino con concentraciones de testosterona total en el suero inferiores a 400 ng/dl, y en donde la composición es para su administración según una pauta posológica que tiene una periodicidad de administración de una dosis una vez al día a una dosis cada 60 días.
- 20 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un equipo de piezas para su uso en el tratamiento de en un paciente masculino con concentraciones de testosterona total inferiores a 400 ng/dl en donde el equipo comprende:
- (i) una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,0 mg de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo; junto con
- 25 (ii) instrucciones sobre cómo administrar dicha composición farmacéutica, en donde las instrucciones indican que la composición debe administrarse según una pauta posológica que tiene una periodicidad de administración que oscila desde una dosis una vez al día hasta una dosis cada 60 días.

#### Abreviaturas

En toda esta memoria descriptiva, se utilizarán las siguientes abreviaturas:

- 30 ABC            área bajo la curva de concentración-tiempo
- AD              a determinar
- ANCOVA       análisis del modelo de covariancia
- BA              biodisponibilidad
- BE              bioequivalencia
- 35 BPC            buena práctica clínica
- CVRS           calidad de vida relacionada con la salud
- DMO            densidad mineral ósea
- EA              episodio adverso
- EAG            episodio adverso grave
- 40 FD             farmacodinámica
- FDE            fin del estudio
- FDA            Food and Drug Administration
- GnRH          hormona liberadora de la hormona gonadótropa
- HOMA-IR      evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina
- 45 IMC            índice de masa corporal

	i.v.	(por vía) intravenosa
	LH	hormona luteinizante
	LIC	límite inferior de cuantificación
	LIN	límite inferior de la Norma
5	LSN	límite superior de la Norma
	ml	mililitro(s)
	mm Hg	milímetros de mercurio
	NCS	no clínicamente significativa
	NEANO	nivel de efectos adversos no observables
10	NENT	nivel de efecto atóxico
	o.d. o q.d.	una vez al día
	p.o.	por vía oral/por vía bucal
	pH	logaritmo negativo de la concentración de hidrogeniones
	PK	farmacocinética
15	PON	procedimiento de operación normal

#### Definiciones

20 En toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, los siguientes términos se definen con los siguientes significados, a menos que se indique expresamente de otra manera.

Como se emplean en la presente memoria, los términos "que comprende" y "incluido" se usan en la presente memoria en sentido amplio, no restrictivo.

Cuando se emplea la forma plural para los compuestos, sales, y similares, se entiende que significa también un compuesto, sal o similar único.

25 Tal como se emplea en la presente memoria, "un", "una", "unos", "unas" "el", "la", "los", "las" "al menos uno" y "uno o más" se usan indistintamente.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "o" se emplea generalmente en el sentido que incluye "y/o" a menos que el contexto del uso indique claramente lo contrario.

30 También en la presente memoria, las lecturas de intervalos numéricos por puntos extremos comprenden todos los números incluidos dentro de ese intervalo (p. ej., de 1 a 5 incluye 1, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,80, 4, 5, etc.).

La expresión "inhibidor de la aromatasas" se define como un compuesto que evita la formación de estrógenos a partir de sus precursores metabólicos por inhibición de la enzima aromatasas.

35 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "compuesto" se refiere a 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metil]bisbenzotriilo, también conocido como 4-[ $\alpha$ -4-cianofenil]- $\alpha$ -fluoro-1-(1,2,4-triazolil)metil]benzotriilo o CGP47645, descrito por primera vez en 1992 en el documento EP 490 816 y la patente de los Estados Unidos. N° 5.637.605.

El compuesto 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metil]bisbenzotriilo es un compuesto cristalino con una endoterma de fusión aguda a 169,5°C. El polvo cristalino no es higroscópico y es poco soluble en agua.

40 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metil]bisbenzotriilo (CGP47645) es un inhibidor de aromatasas muy específico y potente que se demostró en la presente memoria que tiene una vida media más larga en los seres humanos que letrozol (Femara®), un inhibidor de aromatasas comercializado con el que CGP47645 está estructuralmente relacionado. Los experimentos *in vitro* con aromatasas microsómicas de placenta humana demostraron un IC<sub>50</sub> = 6 nM. La administración oral de CGP47645 a ratas demostró una T<sub>1/2</sub> de 75 horas. La exposición expresada como ABC fue proporcional a la dosis administrada. En dos modelos experimentales diferentes dependientes de la

aromatasa, la inhibición de la hipertrofia uterina provocada por androstenediona en ratas y la inhibición de tumores de mama provocados por DMBA en ratas, la ED<sub>50</sub> era 0,003 mg/kg y 0,01 mg/kg, respectivamente. Estos resultados sugirieron que CGP47645 es aproximadamente 10 veces más potente que el letrozol como inhibidor de aromatasa.

5 El término "compuesto" se entenderá en la presente memoria que abarca cualquier y todos los isómeros (p. ej., enantiómeros, estereoisómeros, diastereómeros, rotámeros, tautómeros) o cualquier mezcla de isómeros, profármacos, y cualquiera de las sales de adición farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, a menos que se indique lo contrario.

10 La expresión "concentración de testosterona" en el contexto de la presente invención se refiere a las concentraciones de testosterona total o de testosterona libre medidas en el suero sanguíneo. En una realización, la expresión "concentración de testosterona" se refiere a testosterona total en el suero sanguíneo. "La testosterona total" incluye la testosterona que está unida a la globulina que se une a las hormonas sexuales (SHBG) y por lo tanto no está biodisponible y la testosterona que, o bien está libre o débilmente unida a otras proteínas (SHBG no unida). Las concentraciones de testosterona libre o biodisponible se calcularán a partir de las concentraciones de testosterona total y SHBG. Preferiblemente las concentraciones de testosterona son determinados por la mañana, entre las 6 a.m. y 12 p.m., como "las concentraciones de testosterona por la mañana". Las concentraciones de testosterona y de SHBG pueden determinarse empleando unos sencillos análisis de sangre realizados por un laboratorio.

20 La expresión "un paciente masculino en necesidad de un aumento de las concentraciones de testosterona" se define como un hombre que tiene concentraciones de testosterona total en el suero inferiores a 450 ng/dl o inferiores a 12 nmol/l. En una realización, la expresión "un paciente masculino en necesidad de un aumento de las concentraciones de testosterona" se define como un hombre que tiene concentraciones totales de testosterona en suero inferiores a 400 ng/dl, o inferiores a 350 ng/dl, o inferiores a 10 nmol/l. En una realización, la expresión "un paciente masculino en necesidad de un aumento de las concentraciones de testosterona" se define como un hombre que tiene concentraciones de testosterona total en suero inferiores a 300 ng/dl o inferiores a 8 nmol/l.

25 En otra realización, la expresión "un paciente masculino en necesidad de un aumento de las concentraciones de testosterona" se define como un hombre que tiene - independientemente de las concentraciones de testosterona - de las concentraciones elevadas de estradiol total en el suero (y/o concentraciones elevadas de estrona y/o sulfato de estrona y/o de estriol total en suero). Las concentraciones de estradiol elevadas dentro del contexto de la presente invención se definen como concentraciones de estradiol está por encima del LSN del respectivo ensayo aprobado.

30 La expresión "paciente con sobrepeso" como se define en la presente memoria se refiere a un paciente con un Índice de Masa Corporal (IMC) igual o mayor de 25 kg/m<sup>2</sup> y menor de 30 kg/m<sup>2</sup>, calculado a partir de su peso y altura corporal.

35 La expresión "paciente obeso" como se define en la presente memoria se refiere a un paciente con un Índice de Masa Corporal (IMC) igual o mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>, calculado a partir de su peso y altura corporal.

El índice de masa corporal (IMC), una medida que compara el peso y la altura, define a las personas en sobrepeso (preobesas) cuando su IMC está comprendido entre 25 kg/m<sup>2</sup> y 30 kg/m<sup>2</sup>, y obesos cuando es mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>.

40 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "hipogonadismo" se utiliza para referirse a sujetos que tienen una concentración de testosterona total de menos de 400 ng/dl, en determinadas realizaciones de menos de 350 ng/dl, y en otras realizaciones de menos de 300 ng/dl. Alternativamente, el término "hipogonadismo" se utiliza para referirse a sujetos que tienen una concentración de testosterona total de menos de 12 nmol/l, en determinadas realizaciones de menos de 10 nmol/l, y en otras realizaciones de menos de 8 nmol/l. En una realización, el término "hipogonadismo" se utiliza para referirse a un hombre que tiene concentraciones de testosterona total en suero por la mañana inferiores a 300 ng/dl o inferiores a 8 nmol/l.

45 La expresión "paciente hipogonadótropo" como se define en la presente memoria se refiere a un paciente con gonadotropinas indebidamente bajas. En particular, un paciente con "gonadotropinas indebidamente bajas" se define como un paciente con (i) concentraciones de hormona luteinizante (LH) ≤ LSN del respectivo ensayo aprobado, (ii) concentraciones de hormona estimulante del folículo (FSH) ≤ LSN, y (iii) estradiol dentro o por encima del intervalo normal (definido como ≥ LIN del ensayo aprobado).

50 En otra realización, el "paciente hipogonadótropo" tendrá "gonadotropinas indebidamente bajas" tal como se ha definido anteriormente, y función hipotalámica/hipofisaria normal incluidas (i) concentraciones de prolactina dentro de los límites normales, (ii) concentraciones de hormona estimulante del tiroides (TSH) dentro de los límites normales, y (iii) concentraciones de ferritina dentro de los límites normales.

55 La expresión "hipogonadismo hipogonadótropo" o "un paciente con hipogonadismo hipogonadótropo" tal como se define en la presente memoria se refiere a un hombre que padece hipogonadismo como se define en la presente memoria, y que es hipogonadótropo como se define en la presente memoria.

- La expresión "obeso, hipogonadismo hipogonadótropo" o "un paciente obeso, hombre hipogonadótropo con hipogonadismo" o "hipogonadismo hipogonadótropo en hombres obesos" tal como se define en la presente memoria se refiere a un hombre que es obeso como se define en la presente memoria, que padece de hipogonadismo como se define en la presente memoria, y que es hipogonadótropo como se define en la presente memoria. En una  
5 realización, dicho paciente se define como un sujeto que reúne los siguientes criterios: (a) tiene un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , (b) tiene una concentración total de testosterona en suero por la mañana inferior a 400 ng/dl, preferiblemente inferior a 350 ng/dl, y más preferiblemente inferior a 300 ng/dl, (c) tiene gonadotropinas indebidamente bajas como se definió anteriormente en la presente memoria, y (d) tiene la función hipotalámica/hipofisaria normal, como se definió anteriormente en la presente memoria.
- 10 La expresión "hipogonadismo hipogonadótropo con sobrepeso" o "un paciente con sobrepeso, hombre hipogonadótropo con hipogonadismo" o "hipogonadismo hipogonadótropo en hombres con sobrepeso" como se define en la presente memoria se refiere a un hombre que tiene sobrepeso tal como se define en la presente memoria, que padece de hipogonadismo como se define en la presente memoria, y que es hipogonadótropo como se define en la presente memoria. En una realización, dicho paciente se define como un sujeto que reúne los  
15 siguientes criterios: (a) tiene un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor de  $25 \text{ kg/m}^2$  y menos de  $30 \text{ kg/m}^2$ , (b) tiene una concentración de testosterona total en suero por la mañana inferior a 400 ng/dl, preferiblemente inferior a 350 ng/dl, y más preferiblemente inferior a 300 ng/dl, (c) tiene gonadotropinas indebidamente bajas, como se definió anteriormente en la presente memoria, y (d) tiene la función hipotalámica/hipofisaria normal, como se definió anteriormente en la presente memoria.
- 20 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "normalización de las concentraciones de testosterona" se define como una elevación de las concentraciones de testosterona total en el suero, preferiblemente las concentraciones de testosterona total en el suero por la mañana, a superiores a 300 ng/dl o superiores a 8 nmol/l. En una realización, se define como una elevación de las concentraciones de testosterona total en el suero, preferiblemente las concentraciones de testosterona total en suero por la mañana, a superiores a 350 ng/dl, a  
25 superiores a 400 ng/dl, a superiores a 450 ng/dl o a superiores a 8 nmol/l.
- Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "aumento de las concentraciones de testosterona" se define como el aumento de la concentración de testosterona total en el suero por la mañana después de la administración del compuesto según la invención en al menos el 10% en comparación con la concentración de testosterona antes de la administración del compuesto. En determinadas realizaciones, la expresión "aumento de las  
30 concentraciones de testosterona" se define como el aumento de la concentración de testosterona total en el suero por la mañana después de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto a un paciente masculino según la invención en al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, o incluso más, en comparación con la concentración de testosterona antes de la administración del compuesto.
- 35 La expresión "tratamiento del hipogonadismo" tal como se define en el presente documento se refiere al tratamiento de la enfermedad de hipogonadismo, en donde la enfermedad se define como se establece en la introducción de la presente memoria. En un aspecto, la expresión "tratamiento del hipogonadismo" comprende el tratamiento de pacientes con concentraciones de testosterona en el suero reducidas.
- Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "una pauta posológica que tiene una periodicidad de administración que varía desde aproximadamente una vez al día a una vez cada 60 días" se refiere a una pauta posológica en el que el compuesto activo podría administrarse una vez cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,  
40 14, . . . 21, . . . , 26, 27, 28, 29, 30, . . . , 35, . . . , 42, . . . , 49, . . . , 56, 57, 58, 59, 60 días. Esta expresión comprende, por ejemplo pautas posológicas que tienen (i) una periodicidad de administración que varía desde aproximadamente una vez al día a aproximadamente una vez cada 60 días, (ii) una periodicidad de administración que varía desde aproximadamente una vez cada 2 días a aproximadamente una vez cada 40 días o 6 semanas (iii) una periodicidad de administración que varía desde aproximadamente una vez cada 5 días a aproximadamente una vez al mes o una vez cada 4 semanas o aproximadamente una vez cada 30 días, (iv) una periodicidad de administración que varía desde aproximadamente una vez por semana o una vez cada 7 días a aproximadamente una vez cada 3 semanas o aproximadamente una vez cada 20 días, o (v) una periodicidad de administración que varía desde aproximadamente una vez por semana o una vez cada 7 días a aproximadamente una vez cada dos semanas o una vez cada 10 días.  
50
- En este contexto el término "aproximadamente" tendrá el significado de "más/menos 1 día" para una pauta posológica de una vez cada 3 días a "más/menos 10 días" para una pauta posológica de una vez cada 60 días. Una pauta posológica de "aproximadamente una vez cada 3 días" se refiere a una pauta posológica de una dosis administrada cada 3 días más/menos 1 día; una pauta posológica de "aproximadamente una vez por semana" se refiere a una pauta posológica de una dosis administrada cada 7 días más/menos 2 días; una pauta posológica de "aproximadamente una vez cada dos semanas" se refiere a una pauta posológica de una dosis administrada cada 14 días más/menos 3 días; una pauta posológica de "aproximadamente una vez cada 4 semanas" se refiere a una pauta posológica de una dosis administrada cada 28 días más/menos 4 días; una pauta posológica de "aproximadamente una vez al mes" se refiere a una pauta posológica de una dosis administrada cada 30 días  
55 más/menos 4 días; una pauta posológica de "aproximadamente una vez cada 5 semanas" se refiere a una pauta posológica de una dosis administrada cada 35 días más/menos 5 días; y una pauta posológica de

"aproximadamente una vez cada 6 semanas" se refiere a una pauta posológica de una dosis administrada cada 42 días más/menos 6 días.

5 Como se emplea en la presente memoria el término "aproximadamente" en relación con una dosis farmacéutica determinada tendrá el significado de una dosis farmacéutica en el intervalo de más/menos 10% p/p, preferentemente de más/menos 5% p/p o menos, de la dosis de farmacéutica nominal. A modo de ejemplo, una dosis nominal de aproximadamente 0,01 mg de principio activo puede contener de 0,009 a 0,011 mg, preferiblemente de 0,0095 a 0,0105 de principio activo por dosis, mientras que una dosis nominal de aproximadamente 0,5 mg de principio activo puede contener de 4,5 a 5,5 mg, preferiblemente de 4,75 a 5,25 de principio activo por dosis.

10 Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "vida media de eliminación" de un fármaco se refiere al tiempo requerido para que la concentración del fármaco en el suero o el plasma, disminuya a la mitad, *in vivo*, por ejemplo debido a la degradación y/o eliminación o secuestro por mecanismos naturales. Cuando se determina experimentalmente midiendo la concentración de fármaco en muestras de plasma extraídas en varias y sucesivas veces después de ingerir el fármaco, este parámetro se denomina "vida media de eliminación aparente", designada  $T_{1/2}$ . Los métodos para el análisis farmacocinético y la determinación de vida media del fármaco serán familiares para los expertos en la técnica. Los parámetros farmacocinéticos tales como la "vida media de eliminación aparente"  $T_{1/2}$  y el área bajo la curva (ABC) se pueden determinar a partir de una curva de concentración en el plasma o el suero de fármaco frente al tiempo. En particular, se aplicarán las siguientes definiciones farmacocinéticas:

$ABC_{0-t}$  el ABC desde el tiempo cero hasta el tiempo "t", donde t es el último punto de tiempo de muestreo [masa × tiempo × volumen<sup>-1</sup>].

20  $ABC_{0-\infty}$  el ABC desde el tiempo cero al infinito [masa × tiempo × volumen<sup>-1</sup>].

$C_{m\acute{a}x}$  la concentración máxima (pico) de fármaco observada en el plasma, la sangre, el suero u otro fluido corporal después de la administración de una sola dosis [masa × volumen<sup>-1</sup>].

$C_{ult}$  La última concentración del fármaco medible en el plasma, la sangre, el suero u otro fluido corporal

25 CL de la eliminación total en el cuerpo de fármaco en el plasma [volumen × tiempo<sup>-1</sup>]. Los valores de eliminación otros fluidos corporales pueden destacarse mediante el uso de subíndices adecuados, por ejemplo  $CL_b$  se refiere a la eliminación de la sangre y  $CL_u$  a la eliminación del fármaco no unido en el plasma. Si la eliminación es después de la dosis extravascular y el parámetro de biodisponibilidad no se conoce, entonces, la anotación debe ser CL/F.

t tiempo después de la administración del fármaco [tiempo]

30  $T_{ult}$  tiempo de la última concentración medible (cuando  $C_{ult}$  se produce)

$T_{m\acute{a}x}$  tiempo para alcanzar la concentración máxima (pico) de fármaco en el plasma, la sangre, el suero, u otro fluido corporal después de la administración de una sola dosis [tiempo].

$T_{1/2}$  la vida media de eliminación asociada a la pendiente terminal ( $\lambda_z$ ) de una curva de concentración-tiempo semilogarítmica [tiempo].

35 La concentración de fármaco en el plasma y/o en muestras de suero se puede determinar de numerosas maneras diferentes, p. ej., por análisis HPLC o LC-MS/MS. En una realización, la concentración de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metil]bisbenzoniitrilo en el plasma se analiza utilizando un método LC-MS/MS validado con una límite inferior de cuantificación (LIC) en 0,1 ng/ml o mejor. En otra realización, la concentración de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metil]bisbenzoniitrilo en el plasma humano se analiza utilizando un método LC-MS/MS validado con un límite inferior de cuantificación (LIC) en 0,025 ng/ml.

45 Tal como se usa en la presente memoria el término "aproximadamente" en relación con una determinada vida media de eliminación aparente tendrá el significado de una vida media de eliminación aparente en el intervalo de más/menos 20% p/p, preferentemente de más/menos 15% p/p o menos, en de la vida media de eliminación aparente particularmente mencionada. En una realización, el término "aproximadamente" en relación con una determinada vida media de eliminación aparente tendrá el significado de "más/menos 2 días» para una vida media de eliminación aparente de aproximadamente 14 días a "más/menos 5 días" para una vida media de eliminación aparente de aproximadamente 30 días. Una vida media de eliminación aparente de aproximadamente 20 días se referirá a una vida media de eliminación aparente de 20 días "más/menos 3 días", una vida media de eliminación aparente de aproximadamente 25 días se referirá a una vida media de eliminación aparente de 25 días "más/menos 4 días", y una vida media de eliminación aparente de aproximadamente 30 días se referirá a una vida media de eliminación aparente de 30 días "más/menos 5 días".

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "período de tratamiento" se refiere a la duración del período de tiempo en el que el compuesto se administra a un paciente. La frase "un período de tratamiento de al menos aproximadamente dos meses" tendrá el significado que el compuesto se administrará de forma continua (según la

pauta posológica) durante al menos 2 meses, pero posiblemente también más largo, p. ej. de forma continua durante al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, etc. meses. En general, el tratamiento también podría superar un periodo de tiempo de 12 meses, es decir, el compuesto puede considerarse para el tratamiento continuo a largo plazo. Sin embargo, puede haber circunstancias en las que son aconsejables periodos de tratamiento más cortos o periodos de tratamiento intermitentes.

Tal como se emplea en la presente memoria la expresión "aproximadamente" en relación con una determinada duración de periodo de tratamiento tendrá el significado de "más/menos 5 días" para cada mes del tratamiento, es decir, un periodo de tratamiento de "aproximadamente dos meses" se refiere a un periodo de tratamiento de dos meses más/menos 10 días, un periodo de tratamiento de "aproximadamente tres meses" se refiere a un periodo de tratamiento de tres meses más/menos 15 días, etc.

### Descripción detallada de la invención

El inhibidor de la aromatasas 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metil]bisbenzotriilo se demuestra ahora que tiene potencial para abordar específicamente las necesidades de los pacientes masculinos que están necesitados de mayores concentraciones de testosterona, en especial, los pacientes masculinos con sobrepeso o que son obesos y/o que padecen hipogonadismo, especialmente hipogonadismo hipogonadótropo.

La enzima aromatasas cataliza la conversión de la testosterona endógena en estradiol y está, además, en particular, presente en exceso de tejido adiposo. Concentraciones elevadas de estradiol séricas en el suero pueden inhibir la secreción hipofisaria de LH y por lo tanto reducir la concentración de testosterona en suero. La administración de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metil]bisbenzotriilo, un inhibidor de la aromatasas muy selectivo, presenta reducción dependiente de la dosis de la conversión de testosterona en estrona, sulfato de estrona y estradiol, y por lo tanto un aumento de las concentraciones de testosterona endógena.

Mientras que los tratamientos médicos convencionales para el trabajo del hipogonadismo, complementando la testosterona o la administración de HCG o gonadotropinas, la administración de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metil]bisbenzotriilo inhibe la conversión de testosterona por la aromatasas, sobre todo la conversión de la testosterona local por la aromatasas en el tejido adiposo, especialmente dirigida a los pacientes con sobrepeso u obesos. Dado que la insuficiencia de testosterona en los hombres, especialmente en los hombres con sobrepeso u obesidad se asocia a menudo a anomalías metabólicas incluyendo la resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, y anomalías en los lípidos, contribuyendo a una mayor incidencia del síndrome metabólico, diabetes tipo II y enfermedades cardiovasculares, la administración de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metil]bisbenzotriilo se considera que es especialmente adecuado para esta población de pacientes.

Por consiguiente, la administración de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,0 mg de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metil]bisbenzotriilo administrado según una pauta posológica con una periodicidad de administración que varía desde una dosis una vez al día a una dosis una vez cada 60 días conduce a la mejora de la eficacia del tratamiento en pacientes varones con sobrepeso u obesos con hipogonadismo hipogonadótropo confirmado por inhibición de la testosterona a conversión de estrógenos en todos los sitios, especialmente sin embargo en el tejido adiposo. La administración se considera especialmente útil si los pacientes padecen uno o más trastornos seleccionados de entre resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y dislipidemia. El aumento de las concentraciones de testosterona por administración de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metil]bisbenzotriilo se considera especialmente útil para mejorar la sensibilidad a la insulina, mejorar el metabolismo de la glucosa y/o mejorar el perfil lipídico en esta población de pacientes.

En particular, la administración de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,0 mg de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metil]bisbenzotriilo administrado según una pauta posológica con una periodicidad de administración que varía desde una dosis una vez al día a una dosis una vez cada 60 días se considera para mejorar eficazmente la sensibilidad a la insulina en el paciente masculino con sobrepeso u obeso con hipogonadismo hipogonadótropo mediante la normalización de las concentraciones de testosterona. Además, se cree que el tratamiento según la invención mejora la sensibilidad a la insulina con un mejor control glucémico (medible por menor glucosa posprandial, concentraciones menores de HbA1c), para prevenir la evolución de prediabetes a diabetes, para apoyar la reducción de la masa de grasa corporal y para mejorar la masa magra corporal.

Además, la administración de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,0 mg de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metil]bisbenzotriilo administrado según una pauta posológica con una periodicidad de administración que varía desde una dosis una vez al día a una dosis una vez cada 60 días se considera para prevenir, mejorar o tratar otras enfermedades relacionadas con el hipogonadismo incluidas, pero no limitadas a, disminución de la libido, disminución de erecciones espontáneas, disfunción eréctil, disminución de la fecundidad, pérdida de pelo corporal, reducción del afeitado, falta de energía, fatiga, deterioro del conocimiento, depresión, cambios de humor, baja densidad mineral ósea, aumento del riesgo de fracturas, disminución de la masa muscular, disminución de la fuerza muscular, aumento de la masa de grasa abdominal, capacidad limitada de rendimiento corporal y riesgos cardiovasculares.

La administración de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,0 mg de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo según la invención también se considera útil cuando el paciente masculino está necesitado de un aumento de la masa muscular y la fuerza, cuando el paciente está necesitado de una composición corporal normalizada, cuando el paciente está necesitado de una disminución de la masa de grasa abdominal (evaluado por la circunferencia de la cintura y/o la relación de la circunferencia de cintura/cadera), cuando el paciente está necesitado de una función sexual y deseo mejorados, cuando el paciente está necesitado de aumento de la fecundidad y/o cuando el paciente está necesitado de aumento de la densidad mineral ósea.

4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo es un inhibidor potente y selectivo de la aromatasa. El  $IC_{50}$  y valores de  $K_i$  para la inhibición de aromatasa se determinaron en la fracción microsómica de placenta humana y se demostró que el compuesto es un inhibidor competitivo con un  $IC_{50}$  de aproximadamente 6,2 nM [Batzl-Hartmann *et al.*, 1994].

Los estudios toxicológicos de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo en perros hembra y macho demostraron que no había diferencia consistente en la exposición (ABC y  $C_{m\acute{a}x}$ ) entre perros macho y hembra. Los valores de  $T_{m\acute{a}x}$  variaban de 1 h a 24 h después de la dosis. En general, la variabilidad entre animales en concentraciones  $C_{m\acute{a}x}$  era pequeña. En general, después de la administración oral semanal de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo para 4 o 22 semanas, la exposición plasmática media al compuesto era similar a la observada después de una sola dosis en todas las dosis probadas, lo que indica que no hay acumulación del fármaco. Un aumento en la exposición (ABC y  $C_{m\acute{a}x}$ ) era generalmente proporcional al aumento de la dosis para perros macho y hembra después de dosis únicas y múltiples de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo a todas los niveles de dosis probadas. Por otra parte, la medición de las concentraciones de testosterona en el suero de perros macho después de 1, 4 y 12 semanas de administración mostraron concentraciones de testosterona dramáticamente elevadas en todos los niveles de dosis lo que demuestra el potencial de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo.

En seres humanos, el compuesto se estudió inicialmente en un solo protocolo, de dosis ascendente en voluntarias humanas para evaluar la seguridad y tolerancia (véase el ejemplo 3), así como un estudio ADME de  $^{14}C$ -4,4' [fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo (Ejemplo 4) para determinar la vida media del fármaco en el tejido. El primer estudio demostró que la  $T_{m\acute{a}x}$  media ocurría a 1 hora de la ingestión, y que la vida media era extremadamente larga, aproximadamente 25 días a dosis superiores a 0,01 mg. En el estudio ADME humano en mujeres posmenopáusicas, el compuesto acumulado en el tejido adiposo en una proporción de 1-3 veces en comparación con la exposición como plasma, con el mismo patrón de eliminación. Dado que la actividad de la aromatasa en exceso en hombres hipogonadótropos con sobrepeso u obesos con hipogonadismo se produce principalmente en el tejido adiposo, 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo se considera que tiene el perfil de distribución farmacocinética ideal para la supresión óptima de la actividad de la aromatasa. Supresión de la actividad adiposa de la aromatasa se supone que produce reducción de estradiol en suero, aumento de la LH y FSH, y el aumento de la testosterona en el suero.

El estudio en curso de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo para el tratamiento de pacientes de sexo masculino hipogonadótropos obesos con hipogonadismo muestra la eficacia de este nuevo régimen de tratamiento en la población de pacientes objetivo (Ejemplo 5).

Una cantidad eficaz de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo para el tratamiento de pacientes de sexo masculino con sobrepeso o hipogonadótropos obesos con hipogonadismo se considera que está en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,0 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 0,5 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,1 mg, de aproximadamente 0,005 mg a menos de 0,05 mg de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo por dosis. En una realización, la dosis eficaz se considera que es mayor que 0,001 mg, 0,005 mg o 0,01 mg, pero menor que 1,0 mg, 0,5 mg, 0,1 mg, o 0,05 mg de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo por dosis. En una realización alternativa, la dosis eficaz se considera que está en el intervalo de aproximadamente 0,005 mg a menos de 0,01 mg.

En otra realización se podría considerar iniciar el tratamiento con una dosis de carga definida de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo, y a continuación evaluar el respuesta a la testosterona después de una sola dosis (p. ej., después de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 días o incluso más de 6 días después de una sola dosis), y ajustar la dosis siguiente según el régimen de tratamiento (p. ej., dosis diaria, dosis semanal o dosis mensual) hacia arriba o abajo en base a la respuesta aguda a la testosterona. En una realización de la invención, la dosis de carga de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo es de 0,3 mg seguido de una dosis semanal de 0,1 mg .

La presente invención describe un régimen de tratamiento optimizado proporcionar alivio de los síntomas de hipogonadismo inducidos por la falta de testosterona con efectos del tratamiento beneficiosos adicionales. El desarrollo de un inhibidor de aromatasa especialmente adecuado para los pacientes masculinos con hipogonadismo ofrece una nueva opción de tratamiento para esta enfermedad. La presente invención se dirige especialmente a pacientes masculinos hipogonadótropos con hipogonadismo con sobrepeso u obesos con síntomas y trastornos asociados.

- Por consiguiente, la presente invención se refiere al compuesto 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzocitrilo en el tratamiento de hipogonadismo en un paciente masculino con concentraciones de testosterona inferiores a 400 ng/dl, en donde el compuesto se proporciona en una forma que comprende de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,0 mg por dosis, y en donde el compuesto es para su administración según una pauta posológica con una periodicidad de administración que oscila desde una dosis una vez al día a una dosis una vez cada 60 días. En una realización el tratamiento es para un paciente de sexo masculino obesos o con sobrepeso, preferiblemente un paciente de sexo masculino.
- En una realización la presente invención se refiere al compuesto 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzocitrilo para su utilización en el tratamiento del hipogonadismo en un paciente masculino, preferiblemente de hipogonadismo hipogonadótropo en un paciente masculino, más preferiblemente de hipogonadismo hipogonadótropo en un paciente masculino con sobrepeso u obeso.
- En una realización, el paciente es un paciente humano masculino, preferiblemente un paciente humano masculino con sobrepeso u obeso. El tratamiento de pacientes humanos masculinos con sobrepeso u obesos es el más preferido para el hipogonadismo y las enfermedades relacionadas; sin embargo el tratamiento de otros pacientes masculinos que están necesitados de un aumento de testosterona también puede contemplarse en su caso.
- En una realización, la presente invención se refiere al compuesto para su utilización en la población de pacientes anteriormente mencionada para aumentar, preferiblemente normalizar las concentraciones de testosterona. En particular, se considera aumentar, preferiblemente normalizar las concentraciones de testosterona en un paciente masculino con sobrepeso u obeso con hipogonadismo hipogonadótropo.
- Una concentración baja de testosterona en suero predice o está relacionada con el síndrome metabólico y la diabetes tipo II, en particular en hombres con sobrepeso u obesidad.
- Por consiguiente, en una realización, la presente invención se refiere al compuesto para su utilización en la prevención o el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del síndrome metabólico, diabetes tipo II, la obesidad y la enfermedad cardiovascular en los pacientes mencionados anteriormente, preferiblemente en pacientes que padecen hipogonadismo o hipogonadismo hipogonadótropo, preferiblemente en pacientes con sobrepeso u obesos que padecen hipogonadismo o hipogonadismo hipogonadótropo.
- En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto para su utilización en la prevención o el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y dislipidemia en los pacientes anteriormente mencionados, preferiblemente en pacientes que padecen hipogonadismo o hipogonadismo hipogonadótropo, preferiblemente en pacientes con sobrepeso u obesos que padecen hipogonadismo o hipogonadismo hipogonadótropo.
- En otra realización adicional, la presente invención se refiere al compuesto para su utilización en la mejora de la sensibilidad a la insulina y/o del metabolismo de la glucosa y/o del perfil de los lípidos en los pacientes anteriormente mencionados, preferiblemente en los pacientes que padecen hipogonadismo o hipogonadismo hipogonadótropo, preferiblemente en pacientes con sobrepeso u obesos que padecen hipogonadismo o hipogonadismo hipogonadótropo.
- Además, la presente invención se refiere al compuesto para su utilización en la prevención o el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste en disminución de la libido, disminución de erecciones espontáneas, disfunción eréctil, disminución de la fecundidad, pérdida de pelo corporal, reducción del afeitado, falta de energía, fatiga, deterioro del conocimiento, depresión, cambios de humor, baja densidad mineral ósea, aumento del riesgo de fracturas, disminución de la masa muscular, disminución de la fuerza muscular, aumento de la masa de grasa abdominal y capacidad limitada de actividad corporal, en donde el paciente está necesitado de aumento de las concentraciones de testosterona. En particular, el paciente tiene hipogonadismo o hipogonadismo hipogonadótropo, preferiblemente hipogonadismo hipogonadótropo con sobrepeso u obesidad.
- En una realización adicional, dicho paciente que está necesitado de aumento de concentraciones de testosterona y/o que padece hipogonadismo está necesitado de aumento de masa muscular y fuerza, necesitado de una composición corporal normalizada, necesitado de una disminución de la masa de grasa abdominal, necesitado de una mejora de la función y deseo sexuales, necesitado de aumento de fertilidad o necesitado de aumento de densidad mineral ósea.
- En realizaciones adicionales de la invención que se refieren al compuesto para su utilización, como se define en la presente memoria, se proporciona el compuesto en una forma que comprende de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,0 mg de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzocitrilo por dosis. P. ej., el compuesto se puede proporcionar en una forma que comprende aproximadamente 0,001 mg, aproximadamente 0,005 mg, aproximadamente 0,006 mg, aproximadamente 0,007 mg, aproximadamente 0,008 mg, aproximadamente 0,009 mg, aproximadamente 0,01 mg, aproximadamente 0,015 mg, aproximadamente 0,02 mg, aproximadamente 0,025 mg, aproximadamente 0,03 mg, aproximadamente 0,035 mg, aproximadamente 0,04 mg, aproximadamente 0,45 mg, aproximadamente 0,05 mg, aproximadamente 0,06 mg, aproximadamente 0,07 mg, aproximadamente 0,08 mg, aproximadamente 0,09 mg, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,15 mg, aproximadamente 0,2 mg,

aproximadamente 0,25 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,35 mg, aproximadamente 0,4 mg, aproximadamente 0,45 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,75 mg, o como máximo aproximadamente 1,0 mg de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo por dosis. Por ejemplo, el compuesto se puede proporcionar en una forma que comprende aproximadamente 0,1 mg de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo por dosis. En una realización, el compuesto se proporciona en una forma que comprende aproximadamente 0,01 mg de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo por dosis .

En particular, el compuesto se proporciona en una forma que comprende de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,0 mg de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo por dosis, preferiblemente en una forma que comprende de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 0,5 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,1 mg, o de aproximadamente 0,005 mg a menos de 0,05 mg de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo por dosis.

En una realización, el compuesto es para ser administrado según una pauta posológica que tiene una periodicidad de administración que va desde una dosis administrada una vez al día, preferiblemente una vez por semana o una vez cada dos semanas, a una dosis administrada aproximadamente una vez cada 60 días. En una realización, la presente invención se refiere al uso del compuesto según una pauta posológica con una periodicidad de administración de una dosis administrada aproximadamente una vez al día, aproximadamente una vez cada 2 días, aproximadamente una vez cada 5 días, aproximadamente una vez a la semana, aproximadamente una vez cada dos semanas , aproximadamente una vez cada 3 semanas, aproximadamente una vez cada 4 semanas, aproximadamente una vez al mes y aproximadamente una vez cada 6 semanas, preferiblemente aproximadamente una vez a la semana o una vez cada dos semanas.

En realizaciones adicionales de la invención, el compuesto se proporciona en cualquier forma como se expuso anteriormente que comprende de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,0 mg por dosis, que se administra según una pauta posológica que tiene una periodicidad de administración seleccionado de aproximadamente una vez al día, aproximadamente una vez cada dos días, aproximadamente una vez por semana, aproximadamente una vez cada 10 días, aproximadamente una vez cada dos semanas, aproximadamente una vez cada 4 semanas, aproximadamente una vez al mes y aproximadamente una vez cada 6 semanas. En particular, se proporciona el compuesto en una forma que comprende de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,1 mg de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo por dosis, p. ej., que comprende aproximadamente 0,01 mg, aproximadamente 0,02 mg, aproximadamente 0,03 mg, aproximadamente 0,04 mg, aproximadamente 0,05 mg, aproximadamente 0,06 mg, aproximadamente 0,07 mg, aproximadamente 0,08 mg o aproximadamente 0,09 mg por dosis, preferiblemente 0,1 mg por dosis, que se administra según una pauta posológica que tiene una periodicidad de administración de aproximadamente una vez a la semana o una vez cada dos semanas o aproximadamente cada 4 semanas o aproximadamente una vez al mes.

En algunas realizaciones, el compuesto se ha de administrar de forma intermitente. En estas realizaciones el compuesto, 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo, se administra a un paciente durante al menos un día, opcionalmente seguido de dosis adicionales según una pauta posológica como se describió en la presente memoria anteriormente, por ejemplo en una pauta posológica que tiene una periodicidad de administración que varía de aproximadamente una vez al día a aproximadamente una vez cada 60 días, seguido de un período sin administración durante un período de alrededor de un día a aproximadamente 6 meses o más, por ejemplo durante un periodo de aproximadamente un día, de aproximadamente dos días, de aproximadamente una semana, de aproximadamente 10 días, de aproximadamente dos semanas, de aproximadamente 4 semanas, de aproximadamente un mes, de aproximadamente 6 semanas, de aproximadamente 2 meses, de aproximadamente 3 meses, de aproximadamente 4 meses, de aproximadamente 5 meses o de aproximadamente 6 meses.

En un aspecto de la invención, el compuesto 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo se proporciona para administración oral.

En otro aspecto de la invención, el compuesto 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo cuando se administra al paciente, muestra una vida media de eliminación aparente de al menos aproximadamente 14 días, al menos aproximadamente 20 días, y al menos aproximadamente 25 días. En una realización, el compuesto puede incluso mostrar una vida media de eliminación aparente de al menos aproximadamente 30 días o incluso al menos 35 días. En otra realización, el compuesto puede presentar una vida media de eliminación aparente de aproximadamente 22 a 29 días. En otra realización, el compuesto puede presentar una vida media de eliminación aparente de aproximadamente 23 a 27 días. Esta extraordinaria larga vida media en seres humanos se demostró por medio de los Ejemplos 3 y 4. Los resultados observados fueron completamente inesperados en vista de los experimentos anteriores con ratas que presentan una vida media de alrededor de una semana [Batzl-Hartmann *et al.*, 1994 y Bhatnagar *et al.*, 1996]. Esta sorprendente vida media extremadamente larga del compuesto en seres humanos da lugar a la particular administración programada de la invención.

En una realización de la invención, el compuesto 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo es para ser administrado al paciente como se define en la presente memoria para un periodo de tratamiento de al menos aproximadamente dos meses, preferiblemente al menos aproximadamente tres meses. En otra realización, la

administración del compuesto como se define en la presente memoria se puede extender más incluso y se puede proporcionar como tratamiento continuo.

5 En otra realización, la invención se refiere a la utilización de una sola dosis de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzoniitrilo para el tratamiento de un paciente masculino necesitado de mayores concentraciones de testosterona como se define en la presente memoria que comprende administrar a dicho paciente una dosis única en donde dicha dosis da lugar a un aumento eficaz de la concentración de testosterona en sangre durante un periodo de 3 a 30 días. En particular, la concentración de testosterona en el suero aumenta en al menos 10% de la concentración de testosterona en el suero antes de la administración del compuesto.

10 El compuesto 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzoniitrilo puede suministrarse en varias formulaciones tal como por vía parenteral (p. ej. suspensiones acuosas u oleosas) o por vía oral (p. ej., comprimidos, polvos, cápsulas, gránulos, suspensiones acuosas u oleosas). Preferiblemente, el compuesto se suministra en una formulación disponible por vía oral para ser administrada una posológica descrita. Sin embargo, para administrar el compuesto podrían utilizarse también la formulación de liberación lenta o controlada o formulaciones transdérmicas.

15 Por lo tanto, según otra realización de la invención, se suministra una forma farmacéutica oral que comprende de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,0 mg de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzoniitrilo por dosis, opcionalmente en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para su utilización en el tratamiento de hipogonadismo en un paciente masculino con concentraciones de testosterona total en el suero inferiores a 400 n/dl y en donde la composición es para su administración según una pauta posológica que tiene una periodicidad de administración de una dosis una vez al día a una dosis una vez cada 60 días.

20 En una realización, la composición farmacéutica preferiblemente comprende de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 0,5 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,1 mg, p. ej. aproximadamente 0,02 mg, aproximadamente 0,03 mg, aproximadamente 0,04 mg, aproximadamente 0,05 mg, aproximadamente 0,06 mg, aproximadamente 0,07 mg, aproximadamente 0,08 mg o aproximadamente 0,09 mg, más preferiblemente aproximadamente 0,01 de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzoniitrilo por dosis.

25 Para la preparación de formulaciones farmacéuticas de la invención, pueden añadirse excipientes inertes, farmacéuticamente aceptables a los componentes de la composición que puede ser sólidos o líquidos. Los preparados en forma sólida comprenden polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas y sellos.

30 Un excipiente sólido farmacéuticamente aceptable puede ser una o más sustancias que pueden actuar como vehículos, diluyentes, agentes aromatizantes, disolventes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes y/o agentes de disgregación de comprimidos; también puede ser un material encapsulante.

En los polvos, un excipiente sólido finamente dividido se proporciona en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con un excipiente que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

35 Los excipientes adecuados comprenden carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, lactosa monohidratada, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, almidón de maíz, sílice coloidal anhidra, dióxido de titanio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

40 El término formulación pretende incluir la mezcla del componente o componentes activos con material encapsulante como vehículo que proporciona una cápsula en la que el compuesto activo (con o sin otros vehículos) está rodeado por un vehículo que está por lo tanto en asociación con él. De manera similar, se incluyen sellos. Los comprimidos, polvos, sellos y cápsulas pueden utilizarse como formas farmacéuticas sólidas adecuadas para administración oral.

45 Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. El agua esterilizada o soluciones de agua-propilenglicol de los compuestos activos pueden mencionarse como un ejemplo de preparaciones líquidas adecuadas para administración parenteral. Las composiciones líquidas también pueden formularse en solución acuosa de polietilenglicol. Las soluciones acuosas para administración oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, agentes aromatizantes, estabilizantes, y agentes espesantes según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas naturales sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica.

50 La formulación farmacéutica puede estar en forma farmacéutica unitaria. En dicha forma, la composición se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente o componentes activos. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de los preparados, por ejemplo, comprimidos envasados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. La forma farmacéutica unitaria puede ser también una cápsula, sello, o el propio comprimido, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas envasadas.

En una realización adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica oral como se ha expuesto anteriormente, que muestra, cuando se administra al paciente, una vida media de eliminación aparente de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metil]bisbenzoniitrilo de al menos aproximadamente 14 días, preferiblemente de al menos aproximadamente 20 días, más preferiblemente de al menos aproximadamente 25 días y lo más preferiblemente de al menos aproximadamente 30 días. En una realización, el compuesto puede incluso mostrar una vida media de eliminación aparente de al menos aproximadamente 30 días. En otra realización, el compuesto puede mostrar una vida media de eliminación aparente de aproximadamente 22 a 29 días.

En otra realización, la invención se refiere a un equipo de piezas para su utilización en el tratamiento de hipogonadismo en un paciente masculino con concentraciones de testosterona total en el suero inferiores de 400 ng/dl, en donde el equipo comprende: (i) una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,0 mg de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metil]bisbenzoniitrilo; junto con (ii) instrucciones sobre cómo administrar dicha composición farmacéutica en donde las instrucciones explican que la composición debe administrarse según una pauta posológica que tiene una periodicidad de administración que va desde una dosis una vez al día a una dosis una vez cada 60 días. En una realización adicional, la invención se refiere a un equipo de piezas que comprende: (i) una composición farmacéutica que comprende preferiblemente de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 0,5 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,1 mg, o de aproximadamente 0,005 mg a menos de 0,01 mg de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metil]bisbenzoniitrilo por dosis; junto con (ii) instrucciones de cómo administrar dicha composición farmacéutica. En una realización adicional, los equipos de piezas como se han definido en la presente memoria comprenden instrucciones que explican que la composición farmacéutica es para el tratamiento de un paciente masculino necesitado de aumento de las concentraciones de testosterona, en particular para el tratamiento del hipogonadismo o hipogonadismo hipogonadótropo en un paciente masculino, preferiblemente un paciente masculino con sobrepeso u obeso. En particular, las instrucciones explican que la composición farmacéutica se debe administrar según una pauta posológica que tiene una periodicidad de administración que varía de aproximadamente una vez al día a aproximadamente una vez cada 60 días, seleccionado preferiblemente de una pauta posológica que tiene una periodicidad de administración de una vez cada 2 días, aproximadamente una vez cada 5 días, aproximadamente una vez a la semana, aproximadamente una vez cada dos semanas, aproximadamente una vez cada 3 semanas, aproximadamente una vez cada 4 semanas, aproximadamente una vez al mes y aproximadamente una vez cada 6 semanas, preferiblemente aproximadamente una vez a la semana o una vez cada dos semanas.

En otra realización, las instrucciones de los equipos de piezas se proporcionan, ya sea como un folleto o en forma de material impreso en el envase de la composición farmacéutica.

Esta invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos que no deben considerarse como restrictivos.

### Ejemplos

Ejemplo 1 - Preparación de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metil]bisbenzoniitrilo

El siguiente ejemplo describe un método para la síntesis de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metil]bisbenzoniitrilo (también conocido como 4-[ $\alpha$ -4-cianofenil]- $\alpha$ -fluoro-1-1,2,4-triazolilo)metil]benzoniitrilo o CGP47645) como se describe en Lang *et al.*, Pat. U.S. n° 5.637.605:

Una solución de 0,8 mmol de hexametildisilazano de potasio en 1,6 ml de tolueno se diluye con 5 ml de THF y, después de enfriar a -78°C, se añadió a la misma una solución de 190 mg de 4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)-1-(1,2,4-triazolilo)metil]-benzoniitrilo (véase el documento EP-A-236 940, Ej. 20a) en 3 ml de THF. Después de agitar durante 1 hora a la misma temperatura, se añaden gota a gota a la solución de color rojo oscuro 301 mg de N-fluoro-dimetilsacarinsultam en 3 ml de THF. Después de otra 1,5 hora a -78°C, la mezcla de reacción se calienta a la temperatura ambiente en 1 hora y se vierte en una solución saturada de cloruro de amonio en agua y después se extrae con cloruro de metileno. El secado sobre cloruro de magnesio y la concentración del disolvente por evaporación proporciona el producto en bruto que se purifica por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo 9:1, 4:1 a 1:1). TLC (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/metanol 9:1, R<sub>f</sub> = 0,85); IR (KBr): 2220 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7,46 y 7,76 (8H, m), 8,07 (1H, s), 8,16 (1H, s).

Todo descripción relevante para la preparación de 4-[ $\alpha$ -4-cianofenil]- $\alpha$ -fluoro-1-1,2,4-triazolilo)metil]benzoniitrilo se describe en Lang *et al.*, patente de EE.UU. n° 5.376.669.

El párrafo anterior se refiere al documento EP-A-236 940, Ej. 20a. El equivalente de EE.UU. al documento EP-236 940 es, la patente de EE.UU. n° 4.749.713 de Bowman. El ejemplo 20 (a) del documento EP-A-236 940 (Patente equivalente de EE.UU. n° 4.749.713) expone que 4-[1-(1,2,4-triazolil)metil]benzoniitrilo se hace reaccionar con terc-butóxido potásico y 4-fluorobenzoniitrilo según el procedimiento del Ejemplo 2 de la patente de EE.UU. n° 4.749.713, para dar 4-[ $\alpha$ -(4-cianofenil)-1-(1,2,4-triazolil)metil]benzoniitrilo, p.f. 181°C-183°C.

El procedimiento del Ejemplo 2 de la patente de EE.UU. n° 4.749.713 sostiene que: Una suspensión de terc-butóxido potásico (61,6 g) en dimetilformamida (500 ml) se agita y se enfría a -10°C. (baño de hielo con sal), y una solución de 4-(1-imidazolilmetil)benzoniitrilo (45,6 g) en dimetilformamida (250 ml) se añade de modo que la temperatura de

- reacción permanece por debajo de 0°C. La solución resultante se agita a 0°C durante 0,5 horas y a continuación una solución de 4-fluorobenzonitrilo (38,3 g) en dimetilformamida (100 ml) se añade mientras se mantiene la temperatura de reacción por debajo de 5°C. Después de 0,75 horas, la mezcla de reacción se neutraliza a pH 7 por adición de ácido clorhídrico 3 N suficiente y la mayor parte de los disolventes se eliminan a continuación a presión reducida. El residuo se diluye con agua (500 ml) y el producto en bruto se extrae en acetato de etilo (3 × 200 ml). Los extractos combinados se extraen con ácido clorhídrico 3 N (3 × 150 ml) y, después de lavar estos extractos de ácido con acetato de etilo (100 ml), la solución se hizo básica (pH 8) con hidróxido de amonio 6 N y el producto se extrae de nuevo en acetato de etilo (3 × 150 ml). Los extractos combinados se secan (MgSO<sub>4</sub>), se decoloran por tratamiento con carbón vegetal, y a continuación se evaporan para dar 4-[α-(4-cianofenil)-1-imidazolimetil]benzonitrilo en bruto como un aceite. Este material se disuelve en isopropanol (250 ml) y la solución caliente se agita con ácido succínico (14,4 g). Tras la dilución con éter dietílico (100 ml) y agitación a temperatura ambiente, se separa la sal hemisuccinato. La sal se separa por filtración, se lava con un poco de isopropanol frío y a continuación se secó con aire para dar hemisuccinato de 4-[α-(4-cianofenil)-1-imidazolimetil]-benzonitrilo, p.f. 149°C.-150°C. La sal de hemifumarato tiene un p.f. de 157°C-158°C.
- 15 Todo descripción relevante para la preparación de 4-[α-(4-cianofenil)-1-(1,2,4-triazolilo)metil]benzonitrilo se describe en Bowman, patente de EE.UU. n° 4.749.713.

#### Ejemplo 2: Formulaciones de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzonitrilo (CGP47645)

- 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzonitrilo (CGP47645) se proporciona en forma de cápsulas de gelatina dura que representan una forma farmacéutica de liberación inmediata para administración oral. La forma farmacéutica es una cápsula de gelatina dura que contiene un polvo blanco a amarillento en una cápsula opaca de color rosa, de tamaño 1 o 3. Se proporcionan tres puntos fuertes, que contienen 0,1 mg, 0,5 mg o 1,0 mg de CGP47645 por cápsula de gelatina dura. Los excipientes usados para preparar las cápsulas de gelatina dura son lactosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal. Todos los excipientes cumplen con los requisitos de las monografías de compendio aplicables (Ph. Eur., NF). Las cápsulas de gelatina dura se envasan en frascos de HDPE con sello de inducción de aluminio equipados con cierre con tapón de rosca a prueba de niños.

- CGP47645 que contienen cápsulas de gelatina dura se preparan por el siguiente proceso: Se pesan los excipientes requeridos, en las cantidades respectivas para producir la composición final como se indica en la Tabla 2 a continuación, y la cantidad apropiada de sustancia farmacéutica CGP47645. A continuación, aproximadamente el 50% de almidón de maíz se introduce en un recipiente apropiado, se añade la sustancia farmacéutica, seguido del 50% restante de almidón de maíz para obtener un sándwich de sustancia farmacéutica entre dos capas de almidón de maíz. Mezclando y el tamizando esta mezcla se obtiene la premezcla de la sustancia farmacéutica (SF). Los restantes excipientes (celulosa microcristalina, lactosa secada por pulverización, almidón glicolato sódico y dióxido de silicio coloidal [Aerosil® 200]) se mezclan, se tamizan y se transfieren a un recipiente adecuado. A continuación se añade la premezcla de la SF al recipiente que contiene los excipientes tamizados y la mezcla se combina. Por último, se añade estearato de magnesio pretamizado a la mezcla que contiene la SF y esta mezcla se combina de nuevo para producir la mezcla final. La mezcla final se introduce en cápsulas de gelatina dura.

- La Tabla 2 siguiente indica la composición de la cápsula de gelatina dura CGP47645 de 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg y 10 mg de dosis.

Tabla 2:

Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)				
	0,1 mg <sup>1</sup>	0,1 mg <sup>2</sup>	0,5 mg <sup>1</sup>	1 mg <sup>2</sup>	10 mg <sup>2</sup>
<b>Contenido de la cápsula</b>					
CGP47645	0,1	0,1	0,5	1,0	10,0
Lactosa monohidratada	96,0	192,0	96,0	192,0	175,5
Celulosa microcristalina	30,0	60,0	30,0	60,0	50,0
Almidón de maíz	14,15	28,4	13,75	27,5	40,0
Almidón glicolato sódico (Tipo A)	7,5	15,0	7,5	15,0	15,0
Estearato de magnesio	1,5	3,0	1,5	3,0	3,0
Sílice coloidal anhidra	0,75	1,5	0,75	1,5	1,5
<b>Peso del relleno de cápsula</b>	<b>150,0</b>	<b>300,0</b>	<b>150</b>	<b>300,0</b>	<b>295,0</b>
<b>Cubierta de la cápsula vacía</b>					
Cubierta de la cápsula	48,0	76,0	48,0	76,0	76,0
<b>Peso total de la cápsula</b>	<b>198,0</b>	<b>376,0</b>	<b>198,0</b>	<b>376,0</b>	<b>371,0</b>

<sup>1</sup> Llenado en cápsulas de tamaño 3; <sup>2</sup> Llenado en cápsulas de tamaño 1

Ejemplo 3: Estudio de dosis creciente individual de 4,4' [fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo (CGP47645)

5 Este fue un estudio de dosis única creciente al azar, con doble anonimato, controlado con placebo y con control activo en mujeres pre- y pos-menopáusicas para evaluar la seguridad y tolerancia, efectos PK y PD de dosis únicas de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzotriilo (CGP47645). Había 8 cohortes de 8 hembras posmenopáusicas asignadas al azar 6:2, CGP47645:placebo, que recibieron dosis únicas de CGP47645 comenzando en la dosis de 0,01 mg y llevado a cabo hasta 20 mg, que alcanzó el límite de la cubierta de exposición toxicológica. Los pacientes recibieron 0,1 mg, 1 mg, y 10 mg de sustancia de farmacéutica que contenía cápsulas de gelatina dura o cápsulas de placebo equivalentes apropiadas. Para las dos cohortes de administración más bajas, se utilizaron cápsulas que contenían 0,1 mg de fármaco para la redisolución de las soluciones orales CGP47645 para la administración de las dosis de administración 0,01 y 0,03 (cohorte 1 y 2).

15 No se llegó a una dosis tóxica mínima (DTM). Una sola cohorte de 8 hembras premenopáusicas y sin posibilidades de procrear (Cohorte n° 9) recibió 0,1 mg de CGP47645 o placebo, asignadas al azar 6:2, y una última cohorte recibió letrozol 2,5 mg como cohorte de referencia positiva interna para las mediciones de DP. La Tabla 3 presenta los parámetros PK basados en el análisis preliminar de la curva concentración-tiempo obtenida a partir de este estudio.

Tabla 3: Farmacocinética de CGP47645 en mujeres pos- y pre-menopáusicas

Dosis	Cohorte		C <sub>máx</sub> (ng/ml)		T <sub>máx</sub> (h)	ABC (0-t <sub>úit</sub> ) (ng*h/ml)		T <sub>1/2</sub> (días)	
	(mg)	nº	tamaño	Media	CV (%)	Mediana	Media	CV (%)	Media
0,01	1	(n = 5)	0,2	21,7	1	1,4	53,2	2,3	127,5
0,03	2	(n = 6)	0,4	18,7	0,6	24,1	34,0	16,5	36,0
0,1	3	(n = 6)	1,8	13,4	1	123,1	10,7	18,2	10,9
0,3	4	(n = 6)	5,1	14,1	1	605,1	49,0	23,5	19,9
1	5	(n = 5)	12,8	22,0	1	3.201,9	37,2	22,4	38,5
3	6	(n = 6)	38,4	17,0	1	10.053,0	16,7	25,0	8,4
10	7	(n = 6)	123,8	26,4	2	41.745,5	17,3	27,3	17,6
20	8	(n = 6)	269,8	30,9	2	76.731,6	11,4	26,9	16,5
0,1	9	(n = 6)	1,7	15,1	1	116,2	17,1	23,5	31,0
2,5	Letrozol	(n = 8)	33,5	27,0	1	1.667,7	40,8	2,9	40,7

CGP47645 presentó una farmacocinética proporcional a la dosis y una inhibición de estrona, sulfato de estrona y estradiol dependiente de la dosis. No se observaron diferencias en la farmacocinética de CGP47645 entre mujeres pos- y pre-menopáusicas. CGP47645 se absorbe rápidamente con una T<sub>máx</sub> de 0,5-2 horas; la mediana de T<sub>máx</sub> se produjo a la hora de la ingestión. Tanto C<sub>máx</sub> como ABC aumentaron de manera proporcional a la dosis. CGP47645 presentó una baja variabilidad entre sujetos de 10-30% y larga vida media completamente inesperada en el intervalo de 23 a 27 días.

En mujeres posmenopáusicas el estudio presentó pruebas de eficacia en los parámetros de EP con supresión de estrona al menos igual a letrozol ya a dosis de 0,1 mg y 0,3 mg. En mujeres posmenopáusicas, la dosis única más baja a la que se observó la supresión temporal de estrógenos fue de 0,01 mg; y la dosis única más baja a la que se observó la supresión máxima de estrógenos en mujeres posmenopáusicas, empleando quimioluminiscencia o radioinmunoanálisis, fue de 0,1 mg. No se observó inhibición de otras enzimas implicadas en la síntesis o el metabolismo de hormonas esteroideas; en particular, no hubo cambios en las concentraciones de andrógenos, progesterona, aldosterona, cortisol, ACTH o 17-ceto o 17-OH esteroides en recogidas de orina de 24 horas. Un análisis final de cada lista para la densidad ósea y las puntuaciones T determinadas por DEXA indicó que no habían cambios notables en la densidad ósea a lo largo del tiempo para los sujetos en las cohortes CGP47645 que recibieron una dosis de 3 mg o menos, o en la cohorte con 2,5 mg de letrozol. Para los sujetos en las cohortes con dosis de 10 mg y 20 mg, hubo una pequeña, pero clínicamente significativa, disminución de la densidad ósea en la columna lumbar, pero no en la cadera, a los 6 meses en comparación con los valores de referencia.

Ejemplo 4: Farmacocinética de una dosis oral única de 1 mg de <sup>14</sup>C-4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilén]-bisbenzotrilo en el estudio ADME para mujeres posmenopáusicas sanas

El estudio fue un estudio ADME abierto, de una dosis única, un solo grupo de 8 mujeres posmenopáusicas sanas. Los sujetos que participaron en el estudio recibieron 1 mg de CGP47645 marcado con 10 Ci de <sup>14</sup>C-CGP47645. La dosis de fármaco de 1 mg de CGP47645 se seleccionó como probablemente terapéuticamente relevante sobre la base de la información ADME para animales y la información de posología disponible para otros inhibidores de aromatasa. El diseño del estudio consistió en un periodo de exploración de 28 días, una visita previa (día -1), un período a domicilio que comienza con el ingreso el día -1 finaliza con el alta hospitalaria el día 7, 2 visitas ambulatorias para la recogida de sangre PK en los días 14 (±1) y 21 (±1), 2 visitas para recogida de tejido adiposo específico del sujeto y una visita de seguimiento de seguridad de 6 meses al final de su estudio.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar el reparto de CGP47645 en el tejido adiposo abdominal como una medida de focalización al tejido periférico y para evaluar si puede haber un metabolito mayor de T<sub>1/2</sub>, así como para dilucidar el perfil metabólico, obtener información sobre las rutas de excreción y balance de masa. Se recogieron muestras de tejido adiposo en un protocolo de muestreo disperso, donde cada sujeto fue sometido a dos recogidas de tejido adiposo, en cada sujeto que se ha practicado una biopsia en diferentes momentos.

Se vio que la administración oral única de 1 mg de  $^{14}\text{C}$ -CGP47645 era segura y bien tolerada. Después de la administración oral única de 1 mg de  $^{14}\text{C}$ -CGP47645 a mujeres posmenopáusicas sanas, la farmacocinética de CGP47645 puede caracterizarse por una absorción rápida y casi completa seguida por una rápida disminución de las concentraciones en el plasma que sugieren una extensa distribución en los tejidos. Esto fue seguido de una fase terminal prolongada con bajas pero persistentes concentraciones en el plasma que duran más de 4.000 horas después de la dosis. La vida media de eliminación terminal se estimó en aproximadamente 28 días. Las curvas de tiempo- concentración sugieren rápido equilibrio de CGP47645 entre el tejido y la sangre seguido de eliminación lenta de CGP47645 en la sangre que es la etapa limitante de la velocidad para la eliminación de CGP47645. Esto se refleja por pendientes terminales paralelas en el plasma y el tejido adiposo, es decir, las velocidades de eliminación en el plasma y el tejido son similares.

Aproximadamente el 84% de la radiactividad total excretada después de 6 días fue eliminada por vía renal de la que sólo se recuperó el 16% como fármaco inalterado. No se detectaron metabolitos en el plasma y  $^{14}\text{C}$ -CGP47645 fue el único compuesto radiactivo detectado en todas las muestras de plasma analizadas. Las curvas de concentración-tiempo en el plasma de  $^{14}\text{C}$ -CGP47645 medidas por recuento por centelleo líquido [LSC] y CGP47645 original medido por cromatografía líquida-espectroscopia de masas [LC-MS] fueron casi superponibles además de sugerir la ausencia de metabolito(s) en el plasma. Sin embargo, el mecanismo principal de eliminación de  $^{14}\text{C}$ -CGP47645 parece ser el metabolismo, seguido de excreción renal. Tres principales metabolitos identificados en la orina fueron un derivado de carbinol y dos glucurónidos de CGP47645. Los patrones de metabolitos fueron comparables para las muestras de orina de diferentes puntos de tiempo lo que sugiere que la formación de metabolitos fue el paso limitante de velocidad.

En general, la farmacocinética de  $^{14}\text{C}$ -CGP47645 se puede caracterizar por la absorción rápida seguida de un rápido descenso de las concentraciones en el plasma lo que sugiere una extensa distribución en los tejidos. La vida media de eliminación terminal del fármaco original se estimó en aproximadamente 28 días.

Ejemplo 5: Estudio para analizar si la administración oral de 4,4'-[fluoro(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilén]bisbenzoniitrilo aumenta o normaliza las concentraciones de testosterona en hombres obesos con hipogonadismo hipogonadótropo.

Se trata de un estudio abierto de búsqueda de dosis seguido de un grupo paralelo, estudio doble a ciegas al azar para evaluar la seguridad, tolerancia y farmacodinámica del tratamiento de 12 semanas con 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilén]bisbenzoniitrilo (CGP47645) en hombres obesos con hipogonadismo hipogonadótropo. El estudio se diseña como un estudio de 2 partes, siendo la parte 1 abierta para determinar mejor las concentraciones de dosis adecuadas a usar en la parte 2, que tiene un diseño controlado con placebo, al azar, doble a ciegas. El estudio evalúa la seguridad y tolerancia de CGP47645, y determina si una dosis baja de CGP47645 dada en un intervalo de administración semanal normaliza las concentraciones de testosterona y mejora la sensibilidad a la insulina en hombres obesos, con hipogonadismo hipogonadótropo (OHH) en comparación con el placebo.

Diseño del estudio: Como se ha expuesto anteriormente, se trata de un estudio de dos partes en hombres obesos, con hipogonadismo hipogonadótropo (OHH), en donde la parte 1 es un estudio de un solo grupo, abierto, no aleatorio que establece posología apropiada. Una vez que todos los sujetos han completado satisfactoriamente 4 semanas de tratamiento, continúan hasta un total de 12 semanas de tratamiento. A continuación, la parte 2 sigue como un diseño de grupo paralelo, aleatorio, doble a ciegas, controlado con placebo, durante 12 semanas de tratamiento, con un análisis intermedio después de 4 semanas de tratamiento. Ambas partes del estudio tienen hasta un período de exploración de 28 días, un solo día de punto de partida, un período de tratamiento 12 semanas (11 dosis semanales), seguido de un periodo de seguimiento de 3 meses.

El período de exploración se utiliza para evaluar la elegibilidad y disminuir las medicaciones rechazadas por los pacientes. Los sujetos que cumplan con los criterios de inclusión/exclusión en la selección son admitidos en las evaluaciones de los valores iniciales. Los sujetos son admitidos en el sitio de estudio la noche anterior a las evaluaciones de la prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG) para asegurar que se mantengan las condiciones de ayuno. Lo mismo se aplica domiciliación durante la noche para todos los días de evaluación POTG programados. Después de la primera dosis, se recogen las evaluaciones farmacocinética (PK), farmacodinámica (PD) y de seguridad durante hasta 24 horas. Los sujetos vuelven al sitio 1-2 días antes de cada una de las siguientes 10 visitas de administración para las evaluaciones farmacodinámicas de sangre en la parte 1, y hasta 72 horas antes de cada visita de administración en la parte 2. En la conclusión del período de tratamiento de 12 semanas, se pide a los pacientes que vuelvan al sitio aproximadamente una vez cada 6 semanas durante 3 meses para evaluaciones de seguimiento de seguridad. Las evaluaciones de seguridad incluyen exámenes físicos, electrocardiogramas, signos vitales, evaluaciones normales de laboratorio clínico (hematología, química sanguínea y análisis de orina), seguimiento de episodios adversos y de episodios adversos graves. Se llevan a cabo evaluaciones PK y PD (esteroides sexuales) en múltiples ocasiones a lo largo de la duración del estudio, y se recogen al mismo tiempo, cada vez que ambos están programadas en la misma visita.

La dosis 0,01 mg de CGP47645 administrada una vez a la semana se eligió como dosis de partida sobre la base de la vida media extremadamente larga de CGP47645 de aproximadamente 22 a 29 días en el suero y, posiblemente, incluso más tiempo en el tejido adiposo, su curva PK lineal, mínimo variabilidad entre pacientes. Se utilizó modelado

farmacocinético para definir el impacto de la frecuencia de la dosis y la dosis en la exposición en estado estacionario. Se seleccionó la administración una vez a la semana como el método óptimo para la evaluación inicial. El modelo se utilizó para estimar la dosis de CGP47645 necesaria para normalizar la testosterona en hombres OHH, y el impacto potencial de una dosis de carga. Las predicciones farmacodinámicas también se basan en la dosis mínima (0,01 mg) en mujeres que demuestran tener efectos farmacodinámicos en el estudio de dosis única creciente (Ejemplo 3).

Por lo tanto, para la parte 1 del estudio, se decidió comenzar con 0,01 mg como dosis de carga, evaluar la respuesta de la testosterona a los 5 o 6 días después de una sola dosis, y ajustar la siguiente dosis semanal hacia arriba o abajo basándose en la respuesta aguda de la testosterona. La dosis de mantenimiento semanal no se espera que supere 0,5 mg. Durante al menos las 4 primeras semanas de tratamiento, las concentraciones de esteroides sexuales del sujeto se miden antes de su posterior administración. La dosis posterior es la ajustada en base a la respuesta anterior.

Para la parte 2, el estudio a ciegas, el ajuste de la dosis se basó en discusiones clínicas y/o un algoritmo tanto para CGP47645 como para el placebo (basado en resultados en la parte 1). Una posología fija que consiste en una dosis inicial de 0,3 mg seguido de una administración semanal de 0,1 mg se seleccionó para la parte 2 del estudio.

Para la parte 1, el resultado del intervalo de administración parte de la prueba, si las concentraciones de testosterona están en el intervalo normal, 1/5 de la dosis de carga de CGP47645 (0,002 mg) o placebo se administró en la 2ª semana. Si la testosterona libre es superior a lo normal, la dosis de la 2ª semana será 1/10 (0,001 mg) de la dosis de carga. Si la testosterona libre es inferior a lo normal, la dosis de la 2ª semana será la mitad de la dosis de carga (0,005 mg). Las dosis semanales posteriores se ajustan en orden semilogarítmico para conseguir la normalización de las concentraciones de testosterona libre.

Fármaco del estudio: cápsulas de CGP47645 de 1 mg (tamaño 1) y 0,1 mg (tamaño 3) para ingestión oral como se muestra en el ejemplo 2; dosis más bajas para este estudio se diluyeron en solución.

Población: Se distribuirá al azar un total de aproximadamente 44 sujetos para participar en el estudio. Los sujetos son pacientes varones adultos que cumplen los criterios de obesidad, hipogonadismo, hipogonadótropo (OHH) que han superado las evaluaciones de la selección, cumplen los criterios de inclusión/exclusión y han dado su consentimiento por escrito. Para la parte 1, se requieren aproximadamente 14 pacientes, mientras que la parte 2 se requiere hasta 30 pacientes, elegidos al azar para el tratamiento activo y con placebo en una proporción 1:1.

Los criterios de inclusión comprenden:

1. Varones que cumplan los criterios de obesidad, hipogonadismo hipogonadótropo definidos como:

- a. Pacientes con un Índice de Masa Corporal (IMC)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- b. Pacientes con una concentración de testosterona total en el suero por la mañana  $< 300 \text{ ng/dl}$  en al menos dos ocasiones separadas durante los períodos de exploración y/o de referencia
- c. Pacientes con gonadotropinas indebidamente bajas en la exploración dado la baja concentración de testosterona:
  - i. Hormona luteinizante (LH)  $\leq \text{LSN}$
  - ii. Hormona foliculo estimulante (FSH)  $\leq \text{LSN}$
  - iii. Estradiol dentro o por encima del intervalo normal (definido como  $\geq \text{LIN}$  del ensayo aprobado)
- d. Función hipotalámica/hipofisaria normal, incluidas:
  - i. Prolactina: dentro del intervalo normal
  - ii. Hormona estimulante de la tiroides (TSH): dentro del intervalo normal
  - iii. Ferritina: dentro del intervalo normal

2. Los pacientes están de acuerdo en usar un método anticonceptivo de barrera (p. ej., preservativos), durante el estudio y durante al menos 3 meses después de su visita a la finalización del estudio para evitar la exposición del compuesto a sus parejas.

Los criterios de exclusión comprenden pacientes con hipogonadismo, no relacionados con la obesidad o como resultado de otros problemas subyacentes; y los pacientes con enfermedad de la clase de órganos importantes (p. ej., enfermedad renal o hepática).

El objetivo principal de este estudio es demostrar que la administración semanal de dosis bajas de CGP47645 normalizan las concentraciones de testosterona en hombres obesos, con hipogonadismo hipogonadótropo

(OHH). Por otra parte, ha de demostrarse el efecto farmacodinámico de CGP47645 sobre la sensibilidad a la insulina (basado en el HOMA-IR) en hombres OHH.

5 Los objetivos secundarios de este estudio incluyen la evaluación de la seguridad y tolerancia de CGP47645 en hombres OHH, la evaluación del efecto farmacodinámico de CGP47645 sobre la glucosa, la insulina y el metabolismo de los lípidos y la composición corporal en hombres OHH, y la determinación de la farmacocinética de CGP47645 en hombres OHH.

Evaluaciones y análisis: Durante el estudio se llevarán a cabo las evaluaciones siguientes:

1. Antecedentes, evaluaciones demográficas y administrativas

- 10 • criterios de inclusión/exclusión; antecedentes médicos de interés/condiciones médicas actuales
- demografía
- examen físico, incluido un examen digital de próstata
- 15 • escala Internacional de los Síntomas Prostáticos (IPSS)
- examen de hepatitis, examen de VIH
- 20 • prueba de alcohol, examen de fármacos
- prolactina, ferritina y hormona estimulante de la tiroides (TSH)
- administración del fármaco: cada vez se administra cada el fármaco del estudio
- 25 • información a la terminación del estudio
- comentarios

2. Evaluaciones de seguridad y tolerancia

- 30 • Signos vitales y medidas corporales
  - altura corporal (se calculará el IMC)
  - Peso corporal\*
  - Temperatura corporal
  - La presión arterial, frecuencia del pulso
- 35 • Evaluaciones del ECG
- Hematología; análisis químico de la sangre; análisis de orina
- antígeno específico de próstata (PSA)
- 40 • Episodios adversos: desde el momento de la primera administración del fármaco del estudio hasta el final del estudio. Los episodios adversos que ocurren antes de comenzar el tratamiento del estudio, pero después de firmar el consentimiento informado se registran en el Formulario de Informe de antecedentes médicos /casos de enfermedades médicas actuales.
- Episodios adversos graves: desde el momento del consentimiento hasta 30 días después de la finalización del estudio

- Medicaciones simultáneas/tratamientos no farmacológicos significativos: Consulte los criterios de ingreso y la medicación concomitante para detalles de los requisitos de registro de medicamentos permitidos y restringidos durante el estudio.
- 5 3. Análisis farmacocinéticos (PK) de sangre: Se recogieron muestras PK en múltiples ocasiones durante la fase de tratamiento del estudio. Los análisis PK también se recogerán cada 6 semanas durante el período de seguimiento de seguridad. Se prevé que la extracción PK final tendrá lugar en la semana 24/EOS, con la posibilidad de muestras adicionales que se recogen si todavía hay concentraciones detectables en sangre de CGP47645 clínicamente relevantes después de ese tiempo.
- 10 4. Análisis farmacodinámicos (para ser recogidos a la misma hora del día cada día de recogida)
- Hormonas sexuales:
    - Testosterona (total)
    - Estradiol (total)
    - Globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG)
    - Testosterona biodisponible
  - 15 • Dihidrotestosterona (DHT)
- y Nota: La testosterona libre y el estradiol libre se calcularán a partir de la testosterona total/estradiol las concentraciones de SHBG
- Hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) e inhibinas A y B
  - 20 • Análisis del semen por recuento de espermatozoides y su motilidad, sólo si el estudio está abierto a varones no vasectomizados
  - Composición corporal (por DEXA)
  - Medidas corporales
    - Peso corporal (procedente del IMC)
    - Perímetro de la cintura, perímetro de la cadera (procedente de la relación cintura-cadera)
  - 25 • OGTT: Toma de muestras de sangre a -10 minutos pre-glucosa, 0 (pre-glucosa), 15, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos después de la carga de glucosa.
    - Glucosa
    - Insulina
    - HOMA-IR y QUICKI (procedente de valores de insulina y glucosa en ayunas)
  - 30 • HbA1c (que será parte de la colección del laboratorio de seguridad)
  - Parámetros de lípidos en ayunas (LDL, HDL, triglicéridos)
  - Biomarcadores óseos: telopéptido C-terminal (CTx1), osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea y N-propéptido tipo 1 procolágeno (PINP)
  - Estudio de la función muscular por energía para subir escaleras
  - 35 • Cuestionario de calidad de vida: Escala de los síntomas de envejecimiento en el sexo masculino (AMS)

Métodos analíticos - Análisis de eficacia y farmacodinámicos:

40 La parte 1 está diseñada como una fase abierta de búsqueda de dosis. El punto final principal de eficacia al final de la semana 4 en la parte 1 es la demostración de que la testosterona total y libre y estradiol pueden normalizarse en los sujetos que han recibido una dosis apropiada.

El objetivo principal de la parte 2 del estudio es evaluar el impacto de la normalización de la testosterona con CGP47645 sobre la sensibilidad a la insulina. Los datos de la eficacia primaria/variable farmacodinámica, HOMA-IR,

se transforma en escala logarítmica, tanto para los valores iniciales como los valores en el tratamiento, y se analizan empleando análisis de covariancia en cada punto de tiempo con el tratamiento como una variable de clasificación y los valores iniciales como covariable. Las estimaciones puntuales y los intervalos de confianza del 95% de las diferencias de tratamiento proceden del análisis de la covariancia. El índice de sensibilidad a la insulina relacionado, QUICKI, se analiza de manera similar. Se evalúa la correlación entre los cambios en la concentración de testosterona y los cambios en los valores de HOMA-IR o en los valores de QUICKI.

La eficacia secundaria/variables farmacodinámicas, incluidas las concentraciones de hormonas sexuales, glucosa en ayunas y posprandial (ABC y pico), insulina posprandial, HbA1c, lípidos en ayunas, peso corporal, relación cintura-cadera, la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), inhibina A y B, y evaluación de la función muscular por la energía para subir escaleras, se analiza igualmente. La transformación logarítmica de los datos puede realizarse según el caso. Para distribuciones de datos que requieren un enfoque no paramétrico para el análisis, se utilizó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

Datos sobre biomarcadores óseos - Telopéptido C-terminal (CTx1), osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea y N-propéptido tipo 1 de procolágeno (PINP), así como datos sobre el análisis de semen y cuestionarios de calidad de vida se resumen por estadísticas descriptivas.

Los resultados preliminares del tratamiento inicial de 12 semanas, parte del estudio abierto de búsqueda de dosis: 14, hombres obesos con hipogonadismo recibieron dosis orales semanales de CGP47645 de 0,003 mg a 5 mg. Por ejemplo, los pacientes recibieron dosis orales semanales de 0,1 mg por dosis; de 0,3 mg por dosis; de entre 0,01 mg y 0,03 mg por dosis; de entre 0,003 mg y 0,3 mg por dosis; de entre 0,003 mg y 1 mg por dosis; de entre 0,1 mg y 0,3 mg por dosis; de entre 0,01 mg y 1 mg por dosis; de entre 0,2 mg y 1 mg por dosis; de entre 0,3 mg y 1 mg por dosis; de entre 0,1 mg y 3 mg por dosis; o de entre 1 mg y 5 mg por dosis. Las dosis se ajustaron para normalizar la testosterona, y si las exposiciones acumulativas se acercaban a las exposiciones más altas dosis única probadas (20 mg) en mujeres posmenopáusicas entonces se interrumpía la administración durante las 12 semanas. Todos los sujetos toleraron bien CGP47645 sin EA, sin EAG y sin renuncias frecuentes. El análisis preliminar pone de manifiesto que la testosterona (medida por RIA) aumentó en todos los hombres individualmente en el intervalo normal y en el promedio en el intervalo normal durante el tratamiento. Los resultados preliminares indican que la variación media de testosterona desde el inicio hasta la 12ª semana fue de aproximadamente el doble ( $250 \pm 22,3$  ng/dl a  $550 \pm 191,8$  ng/dl). Sobre la base de estradiol sérico en el análisis preliminar adicional (medido por LC-MS) se redujo aproximadamente el 30-50% (variación media desde el valor inicial hasta la 12ª semana es de  $24 \pm 4,9$  pg/ml a  $18 \pm 9,4$  pg/ml), pero no se suprimió (límite inferior de detección es de 2 pg/ml), evaluado por análisis de LC-MS de alta sensibilidad.

#### Bibliografía citada y además relacionada

- Barry M.J., Fowler F.J., O'leary M.P. *et al.* (1992). The American Urological Association Symptom Index for benign prostatic hyperplasia. *Journal of Urology*, 148:1549-1557
- Bathnagar, *et al.* (1996), Pharmacology of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors, en "Hormone-dependent cancer" por Jorge R. Pasqualini, Benita S. Katzenellenbogen, publicado por *Informa Health Care*, 1996, ISBN 0824796977, págs. 155-168.
- Batzl-Hartmann *et al.* (1994) Pharmacological Profile of CGP47645, a new nonsteroidal aromatase inhibitor with a long duration of action. En: Rao *et al.*, eds. Proceedings of the XVI International Cancer Congress, Bologna: Monduzzi Editore, 1994: 3041-3047.
- Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J., Matsumoto A.M., Snyder P.J., Swerdloff R.S. y Montori V.M. (2006). Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91:1995-2010
- de Boer H., Verschoor L., Ruinemans-Koerts J. y Jansen M. (2005). Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 7:211-215
- EP 490 816 y US 5.637.605
- Hofstra J., Loves S., van Wageningen B, Ruinemans-Koerts J., Janssen H. y de Boer H. (2008). High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. *Netherlands journal of medicine*, 66:103-109
- Kapoor D., Aldred H., Clark S., Channer K.S. y Jones T.H. (2007). Clinical and Biochemical Assessment of Hypogonadism in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 30: 911-917
- Kapoor D., Goodwin E., Channer K.S., Jones T.H. (2006). Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur. J. Endocrinol.* Jun. 2006;154(6):899-906

- Lapauw B., T'Sjoen G., Mahmoud A., Kaufman J.M. y Ruige J.B. (2009). Short-term aromatase inhibition: effects on glucose metabolism and serum leptin levels in young and elderly men. *European Journal of Endocrinology*, 160: 397-402
- 5 • Loves S., Ruinemans-Koerts J. y de Boer H. (2008). Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism. *European Journal of Endocrinology*, 158: 741-747
- Maggio M., Basaria S. (2009). Welcoming low testosterone as a cardiovascular risk factor. *International Journal of Impotence Research* 21: 261-264
- 10 • Medras M., Jozkov Pawel y Slowinska-Lisowska M. (2007). Serum, Seminal Plasma, and Sperm Count Monitoring During Treatment of Idiopathic Gynecomastia With an Aromatase Inhibitor. *The Endocrinologist*, 17:302-305
- Naharci M.I., Pinar M., Bolu E. y Olgun A. (2007). Effect of testosterone on insulin sensitivity in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrine Practice*, 13:629-635
- 15 • Trunet P.F., Mueller P.H., Bhatnagar A.S., Dickes I., Monnet G. y White G. (1993). Open Dose-Finding Study of a New Potent and Selective Nonsteroidal Aromatase Inhibitor, CGS 20 267, in Healthy Male Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 77:319-232

Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar usando nada más que experimentación de rutina, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención descrita en la presente memoria. Dichos equivalentes están destinados a estar comprendidos por las siguientes reivindicaciones.

20

## REIVINDICACIONES

1. El compuesto 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzoniitrilo para su empleo en el tratamiento de hipogonadismo en un paciente masculino con concentraciones de testosterona total en el suero inferiores a 400 ng/dl, en donde el compuesto se proporciona en una forma que comprende desde aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,0 mg de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzoniitrilo por dosis y en donde el compuesto es para su administración según una pauta posológica que tiene una periodicidad de administración desde una vez al día hasta una vez cada 60 días.
2. El compuesto para su empleo según la reivindicación 1, en donde el tratamiento es para un paciente masculino con sobrepeso u obeso, preferiblemente un paciente humano masculino.
3. El compuesto para su empleo según la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es para hipogonadismo hipogonadótropo.
4. El compuesto para su empleo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el paciente masculino tiene una concentración de testosterona total en el suero inferior a 300 ng/dl.
5. El, el compuesto compuesto para su empleo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto es (i) para la prevención o el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del síndrome metabólico, diabetes tipo II, obesidad o enfermedad cardiovascular, (ii) para la prevención o el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados de la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa y la dislipidemia, (iii) para la mejora de la sensibilidad a la insulina y/o del metabolismo de la glucosa y/o del perfil de los lípidos, y/o (iv) para la prevención y/o el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo consistente en disminución de la libido, disminución de erupciones espontáneas, disfunción eréctil, disminución de la fecundidad, pérdida del vello corporal, reducción del afeitado, falta de energía, fatiga, deterioro del conocimiento, depresión, cambios de humor, densidad mineral ósea baja, aumento del riesgo de fracturas, reducción de la masa muscular, reducción de la fuerza muscular, aumento de la masa de grasa abdominal y capacidad limitada de actividad corporal.
6. El compuesto para su empleo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto se proporciona en una forma que comprende de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 0,5 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,1 mg o de aproximadamente 0,005 mg a menos de 0,05 mg de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzoniitrilo por dosis.
7. El compuesto para su empleo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto es para administración según una pauta posológica que tiene una periodicidad de administración de aproximadamente una dosis una vez a la semana.
8. Una composición farmacéutica oral que comprende de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,0 mg de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzoniitrilo por dosis, opcionalmente en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para su empleo en el tratamiento de hipogonadismo en un paciente masculino con concentraciones de testosterona total en el suero inferiores a 400 ng/dl, y en donde la composición es para su administración según una pauta posológica que tiene una periodicidad de administración de una dosis una vez al día a una dosis cada 60 días.
9. Un equipo de piezas para su empleo en el tratamiento de hipogonadismo en un paciente masculino con concentraciones de testosterona total inferiores a 400 ng/dl, en donde el equipo comprende:
- (i) una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,0 mg de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metilen]bisbenzoniitrilo; junto con
- (ii) instrucciones sobre cómo administrar dicha composición farmacéutica, en donde las instrucciones indican que la composición debe administrarse según una pauta posológica que tiene una periodicidad de administración que oscila desde una dosis una vez al día hasta una dosis cada 60 días.