



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 276 119**

51 Int. Cl.:
A61K 31/35 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03766348 .1**
86 Fecha de presentación : **29.07.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1534265**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2005**

54 Título: **Combinación de un inhibidor de aromataasa con un bisfosfonato.**

30 Prioridad: **30.07.2002 GB 0217636**
12.11.2002 US 425482 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

73 Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Bhatnagar, Ajay, S.;**
Evans, Dean, Brent;
Gasser, Jürg, Andreas y
Green, Jonathan

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 276 119 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

Combinación de un inhibidor de aromatasa con un bisfosfonato.

5 La presente invención proporciona una combinación para el tratamiento de una enfermedad o un estado que responde a la inhibición de aromatasas, en particular una enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad maligna tal como cáncer de mama o cáncer endocrinosensible de tejidos blandos similar, lo más preferiblemente cáncer de mama, que comprende un inhibidor de aromatasa y un N-bisfosfonato para el uso simultáneo, conjunto, separado o secuencial en la prevención de la pérdida de hueso que está provocada por el tratamiento con un inhibidor de aromatasa. También se proporciona un método para tratar a un paciente que sufre una enfermedad o un estado que responde a inhibición de aromatasas, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un bisfosfonato y una cantidad eficaz de un inhibidor de aromatasa.

15 Los bisfosfonatos se usan ampliamente para inhibir la actividad de osteoclastos en una variedad de enfermedades tanto benignas como malignas, que implican una resorción ósea excesiva o inapropiada. Estos análogos de pirofosfato no solo reducen la presencia de episodios relacionados con el esqueleto sino que también proporcionan a los pacientes un beneficio clínico y mejoran la supervivencia. Los bisfosfonatos son capaces de prevenir la resorción ósea *in vivo*; la eficacia terapéutica de los bisfosfonatos se ha demostrado en el tratamiento de la osteoporosis, la osteopenia, la enfermedad de Paget del hueso, la hipercalcemia inducida por tumor (TIH) y, más recientemente, metástasis óseas (BM) y mieloma múltiple (MM) (para una revisión, véase Fleisch H 1997 Bisphosphonates clinical. *En Bisphosphonates in Bone Disease, From the Laboratory to the Patient*. Eds: The Parthenon Publishing Group, Nueva York/Londres pp 68-163). Los mecanismos por los que los bisfosfonatos inhiben la resorción ósea todavía no se entienden completamente y parecen variar de acuerdo con los bisfosfonatos estudiados. Se ha observado que los bisfosfonatos se unen fuertemente a los cristales de hidroxiapatito del hueso, para reducir la renovación y la reabsorción óseas, para disminuir los niveles de hidroxiprolina o fosfatasa alcalina en la sangre y además para inhibir la formación, el reclutamiento, la activación y la actividad de los osteoclastos.

20 Los inhibidores de aromatasa tienen propiedades farmacológicas valiosas bien conocidas. Son útiles para la inhibición de la biosíntesis de estrógenos en animales y el tratamiento o la prevención de trastornos dependientes de estrógenos sensibles a la misma, tales como tumores mamarios (carcinoma de mama), endometriosis, parto prematuro y tumores endometriales en mujeres, así como ginecomastia en varones.

25 Se ha encontrado ahora que, sorprendentemente, la administración de un bisfosfonato, el ácido zoledrónico, a ratas tratadas con un inhibidor de aromatasa, letrozol, ofrece una protección a largo plazo contra la pérdida de hueso en las ratas.

30 De acuerdo con esto, la presente invención proporciona una combinación, tal como una preparación combinada o una composición farmacéutica, que comprende (a) un inhibidor de aromatasa y (b) un N-bisfosfonato, en la que los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para el uso simultáneo, conjunto, separado o secuencial en la prevención de la pérdida de hueso que está provocada por el tratamiento con un inhibidor de aromatasa de una enfermedad o un estado que responde a inhibición de aromatasas, en particular una enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad maligna.

35 El término “una preparación combinada” define especialmente un “estuche de partes” en el sentido de que las unidades de combinación (a) y (b) que se definen anteriormente pueden dosificarse independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades diferenciadas de las unidades de combinación (a) y (b), es decir, simultáneamente, conjuntamente, separadamente o secuencialmente. Las partes del estuche de partes pueden, por ejemplo, administrarse a continuación simultáneamente o de forma cronológicamente escalonada, esto es, en diferentes puntos temporales o con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del estuche de partes. La relación de las cantidades totales de la unidad de combinación (a) a la unidad de combinación (b) que han de administrarse en la preparación combinada puede variarse, por ejemplo, para hacer frente a las necesidades de una subpoblación de pacientes que ha de tratarse o la as necesidades de un solo paciente cuyas diferentes necesidades pueden deberse a la enfermedad particular, a la gravedad de la enfermedad, la edad, el sexo, el peso corporal, etc. de los pacientes.

40 Además, la invención proporciona el uso de un inhibidor de aromatasa para la preparación de un medicamento, para el uso en combinación con un bisfosfonato para el tratamiento de una enfermedad o estado que responde a la inhibición de aromatasas, en particular una enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad maligna, especialmente con la condición de que la enfermedad o el estado no se trate adicionalmente con un agente quimioterapéutico.

45 En el contexto de la presente solicitud, el término “agente quimioterapéutico” se refiere a agentes antiproliferativos, tales como fármacos citotóxicos, pero no abarca fármacos de terapia hormonal tales como inhibidores de aromatasa, tamoxifeno o agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH).

50 La invención también proporciona el uso de un inhibidor de aromatasa para la preparación de un medicamento, para el uso en combinación con un N-bisfosfonato para la prevención de la pérdida de hueso que está provocada por el tratamiento con un inhibidor de aromatasa de una enfermedad o un estado que responde a inhibición de aromatasas, en particular una enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad maligna.

ES 2 276 119 T3

Alternativamente, la invención proporciona el uso de un N-bisfosfonato para la preparación de un medicamento, para el uso en combinación con un inhibidor de aromatasas para el tratamiento de una enfermedad o estado que responde a la inhibición de aromatasas, en particular una enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad maligna, especialmente con la condición de que la enfermedad o el estado no se trate adicionalmente con un agente quimioterapéutico.

La invención también proporciona el uso de un N-bisfosfonato para la preparación de un medicamento, para el uso en combinación con un inhibidor de aromatasas para la prevención de la pérdida de hueso que está provocada por el tratamiento con un inhibidor de aromatasas de una enfermedad o estado que responde a inhibición de aromatasas, en particular una enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad maligna.

En un aspecto adicional más, la invención proporciona:

- (i) Un envase que comprende un N-bisfosfonato junto con instrucciones para el uso en combinación con un inhibidor de aromatasas para el tratamiento de una enfermedad o un estado que responde a inhibición de aromatasas, en particular una enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad maligna, especialmente con la condición de que la enfermedad o el estado no se trate adicionalmente con un agente quimioterapéutico, o
- (ii) un envase que comprende un inhibidor de aromatasas junto con instrucciones para el uso en combinación con un bisfosfonato para el tratamiento de una enfermedad o un estado que responde a inhibición de aromatasas, en particular una enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad maligna, especialmente con la condición de que la enfermedad o el estado no se trate adicionalmente con un agente quimioterapéutico.

En otro aspecto más, la invención proporciona:

- (i) Un envase que comprende un N-bisfosfonato junto con instrucciones para el uso en combinación con un inhibidor de aromatasas para la prevención de la pérdida de hueso que está provocada por el tratamiento con un inhibidor de aromatasas de una enfermedad o un estado que responde a inhibición de aromatasas, en particular una enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad maligna, o
- (ii) un envase que comprende un inhibidor de aromatasas junto con instrucciones para el uso en combinación con un N-bisfosfonato para la prevención de la pérdida de hueso que está provocada por el tratamiento con un inhibidor de aromatasas de una enfermedad o un estado que responde a inhibición de aromatasas, en particular una enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad maligna.

Enfermedades y estados que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen cualesquiera de esas enfermedades/estados que pueden tratarse usando inhibidores de aromatasas, es decir “una enfermedad o un estado que responde a inhibición de aromatasas”, especialmente los mencionados anteriormente y posteriormente aquí, incluyendo enfermedades malignas tales como, en particular, cáncer de mama endocrinodependiente, como, por ejemplo, cáncer de mama (avanzado o metastático) positivo a receptores de hormonas o desconocido frente a receptores de hormonas, por ejemplo en mujeres pre- o pos-menopáusicas, en donde en el cáncer de mama premenopáusico se administra normalmente un agonista de LH-RH, tal como goserelina, además del inhibidor de aromatasas.

En particular, la presente invención puede usarse en el tratamiento de enfermedades y estados en los que el tratamiento con un inhibidor de aromatasas puede inducir agotamiento de estrógenos, conduciendo a una renovación de hueso o pérdida de hueso anormalmente incrementadas. En una realización muy preferida de la presente invención, se usa una combinación de un inhibidor de aromatasas con un bisfosfonato en la terapia adyuvante del cáncer de mama, especialmente en mujeres posmenopáusicas; por ejemplo, en el tratamiento de cáncer de mama positivo a receptores de estrógenos (ER+) y/o positivo a receptores de progesteronas (PR+) en mujeres posmenopáusicas. El uso de bisfosfonato en combinación con un inhibidor de aromatasas ejerce ventajosamente un efecto protector del hueso y convenientemente puede permitir el tratamiento con dosis superiores de inhibidor de aromatasas, o el tratamiento más prolongado con un inhibidor de aromatasas de lo que sería posible en ausencia de bisfosfonato.

Así, en realizaciones adicionales, la invención incluye:

- el uso de un N-bisfosfonato para inhibir la pérdida de hueso durante el tratamiento con un inhibidor de aromatasas;
- el uso de un N-bisfosfonato en la fabricación de un medicamento para inhibir la pérdida de hueso durante el tratamiento con un inhibidor de aromatasas;
- un método para prevenir la pérdida de hueso en un paciente que sufre un trastorno dependiente de estrógenos y que recibe un inhibidor de aromatasas, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un bisfosfonato;
- un método para el tratamiento de una enfermedad o un estado que responde a inhibición de aromatasas, en particular una enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad maligna, que comprende adminis-

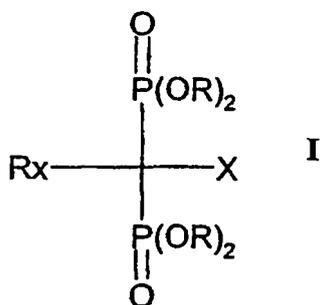
ES 2 276 119 T3

trar una cantidad eficaz de un inhibidor de aromatasas junto con una cantidad de un bisfosfonato eficaz para inhibir la pérdida de hueso durante el tratamiento con un inhibidor de aromatasas.

5 En una realización particularmente preferida, la invención proporciona un método para prevenir la pérdida de hueso relacionada con el tratamiento del cáncer en una mujer posmenopáusica con cáncer de mama ER+ y/o PR+ que recibe un inhibidor de aromatasas como terapia adyuvante, que comprende administrar a dicha mujer posmenopáusica una cantidad eficaz de un bisfosfonato.

10 Así, en la presente descripción, los términos “tratamiento” o “tratar” se refieren al tratamiento tanto profiláctico como preventivo así como al tratamiento curativo o modificador de la enfermedad, incluyendo el tratamiento de pacientes con riesgo de contraer la enfermedad o que se sospecha que han contraído la enfermedad así como pacientes que están enfermos o de los que se ha diagnosticado que sufren una enfermedad o un estado médico.

15 Para los propósitos de la presente descripción, un N-bisfosfonato es un compuesto que, además del resto bisfosfonato geminal característico (P-C-P), comprende una cadena lateral que contiene nitrógeno, por ejemplo, un compuesto de fórmula I



30 en la que

X es hidrógeno, hidroxilo, amino, alcanoilo o un grupo amino sustituido por alquilo C₁-C₄ o alcanoilo;

35 R es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y

Rx es una cadena lateral que contiene un grupo amino opcionalmente sustituido, o un heterociclo que contiene nitrógeno (incluyendo heterociclos que contienen nitrógeno aromáticos),

40 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo o cualquier hidrato del mismo.

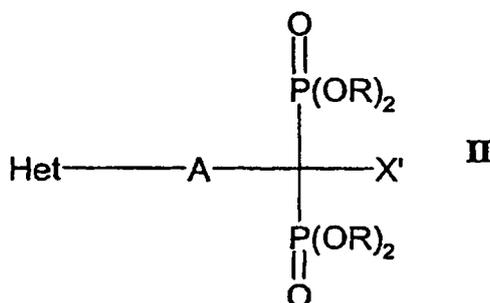
45 Así, por ejemplo, N-bisfosfonatos adecuados para el uso en la invención pueden incluir los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier hidrato de los mismos: ácido 3-amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico (ácido pamidrónico), por ejemplo, pamidronato (APD); ácido 3-(N,N-dimetilamino)-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico, por ejemplo, dimetil-APD; ácido 4-amino-1-hidroxiбутано-1,1-difosfónico (ácido alendrónico), por ejemplo, alendronato; ácido 1-hidroxi-3-(metilpentilamino)-propilidenobisfosfónico, ácido ibandronico, por ejemplo, ibandronato; ácido 6-amino-1-hidroxihexano-1,1-difosfónico; ácido 3-(N-metil-N-pentilamino)-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico, por ejemplo, metil-pentil-APD (= BM 21.0955); ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico, por ejemplo ácido zoledrónico; ácido 1-hidroxi-2-(3-piridil)etano-1,1-difosfónico (ácido risedrónico), por ejemplo, risedronato, incluyendo sales de N-metilpiridinio del mismo, por ejemplo yoduros de N-metilpiridinio tales como NE-10244 o NE-10446; ácido 3-[N-(2-feniltioetil)-N-metilamino]-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico; ácido 1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propano-1,1-difosfónico, por ejemplo, EB 1053 (Leo); ácido 1-(N-fenilaminotiocarbonil)metano-1,1-difosfónico, por ejemplo, FR 78844 (Fujisawa); éster tetraetilico de ácido 5-benzoil-3,4-dihidro-2H-pirazol-3,3-difosfónico, por ejemplo, U-81581 (Upjohn) y ácido 1-hidroxi-2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)etano-1,1-difosfónico, por ejemplo, YM 529.

60

65

ES 2 276 119 T3

En una realización, un N-bisfosfonato particularmente preferido para el uso en la invención comprende un compuesto de Fórmula II



en la que

20 Het es un radical imidazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, tiadiazol, piridina, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol o bencimidazol, que esta opcionalmente substituido por alquilo, alcoxi, halógeno, hidroxilo, carboxilo, un grupo amino opcionalmente substituido por radicales alquilo o alcanofilo o un radical bencilo opcionalmente substituido por alquilo, nitro, amino o aminoalquilo;

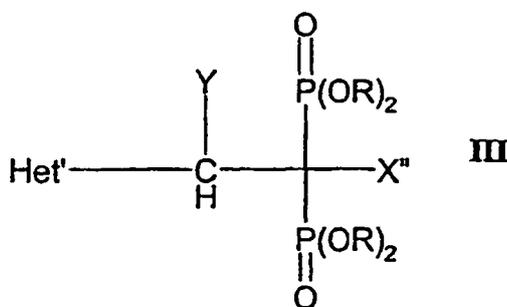
25 A es un resto hidrocarbonado saturado o insaturado de cadena lineal o ramificado que contiene de 1 a 8 átomos de carbono;

X' es un átomo de hidrógeno, opcionalmente substituido por alcanofilo, o un grupo amino opcionalmente substituido por radicales alquilo o alcanofilo y

30 R es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

35 En una realización adicional, un bisfosfonato particularmente preferido para el uso en la invención comprende un compuesto de Fórmula III



en la que

55 Het' es un anillo de cinco miembros heteroaromático substituido o no substituido seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo, imidazolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxazolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo, en donde dicho anillo puede estar parcialmente hidrogenado y en donde dichos substituyentes se seleccionan de al menos uno del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, fenilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, halógeno y amino y en donde dos substituyentes alquilo adyacentes de Het pueden formar conjuntamente un segundo anillo;

60 Y es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

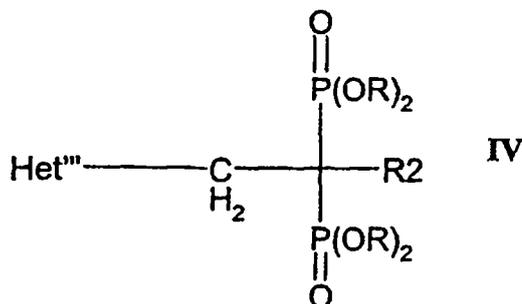
X'' es hidrogeno, hidroxilo, amino o un grupo amino substituido por alquilo C₁-C₄, y

R es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

65 así como las sales farmacéuticamente aceptables e isómeros del mismo.

ES 2 276 119 T3

En una realización adicional más, un bisfosfonato particularmente preferido para el uso en la invención comprende un compuesto de Fórmula IV



en la que Het''' es un radical imidazolilo, 2H-1,2,3-, 1H-1,2,4- o 4H-1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo o tiadiazolilo que no está sustituido o está mono- o di-sustituido en C por alquilo inferior, por alcoxi inferior, por fenilo que puede a su vez estar mono- o di-sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior y/o halógeno, por hidroxilo, por di-alquil(inferior)-amino, por alquil(inferior)-tio y/o por halógeno y está sustituido en N en un átomo de N sustituible por alquilo inferior o por fenil-alquilo(inferior) que puede a su vez estar mono- o di-sustituido en el resto fenílico por alquilo inferior, alcoxi inferior y/o halógeno, y

R2 es hidrógeno, hidroxilo, amino, alquil(inferior)-tio o halógeno,
 radicales inferiores que tienen hasta e incluyendo 7 átomos de C,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplos de N-bisfosfonatos particularmente preferidos para el uso en la invención son:

- ácido 2-(1-metilimidazol-2-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico;
- ácido 2-(1-bencilimidazol-2-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico;
- ácido 2-(1-metilimidazol-4-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico;
- ácido 1-amino-2-(1-metilimidazol-4-il)etano-1,1-difosfónico;
- ácido 1-amino-2-(1-bencilimidazol-4-il)etano-1,1-difosfónico;
- ácido 2-(1-metilimidazol-2-il)etano-1,1-difosfónico;
- ácido 2-(1-bencilimidazol-2-il)etano-1,1-difosfónico;
- ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico;
- ácido 2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico;
- ácido 2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico;
- ácido 2-(tiazol-2-il)etano-1,1-difosfónico;
- ácido 2-(imidazol-2-il)etano-1,1-difosfónico;
- ácido 2-(2-metilimidazol-4(5)-il)etano-1,1-difosfónico;
- ácido 2-(2-fenilimidazol-4(5)-il)etano-1,1-difosfónico;
- ácido 2-(4,5-dimetilimidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico; y
- ácido 2-(2-metilimidazol-4(5)-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El N-bisfosfonato más preferido para el uso en la invención es el ácido 2-(imidazolil-1-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico (ácido zoledrónico) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 276 119 T3

Todos los derivados de ácido N-bisfosfónico mencionados anteriormente son bien conocidos en la bibliografía. Esto incluye su fabricación (véase, por ejemplo, EP-A-513760, pp. 13-48). Por ejemplo, el ácido 3-amino-1-hidroxi-propano-1,1-difosfónico se prepara como se describe, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. 3.962.432, así como la sal disódica, como en las Patentes de EE.UU. 4.639.338 y 4.711.880, y el ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico se prepara como se describe, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. 4.939.130. Véanse además las Patentes de EE.UU. 4.777.163 y 4.687.767.

Los bisfosfonatos pueden usarse en la forma de un isómero o de una mezcla de isómeros cuando es apropiado, típicamente como isómeros ópticos tales como enantiómeros o diastereoisómeros o isómeros geométricos, típicamente isómeros cis-trans. Los isómeros ópticos se obtienen en la forma de los antípodas puros y/o como racematos.

Los N-bisfosfonatos también pueden usarse en la forma de sus hidratos o incluyen otros disolventes usados para su cristalización.

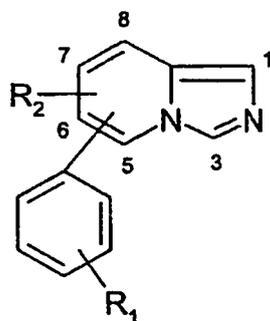
Inhibidores de aromatasa adecuados para el uso en la invención pueden incluir los siguientes compuestos o derivados de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o cualquier hidrato o solvato de los mismos: esteroides, especialmente exemestano y formestano, y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, vorozol, fadrozol, anastrozol y, muy especialmente, letrozol. Inhibidores de aromatasa adecuados adicionales para el uso en la presente invención son rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, atamestano, 1-metil-1,4-androstadieno-3,17-diona, ketoconazol (véase también Cancer-Treat-Res.: 94, 231-254, 1998 y WO 99/30708) e YM511 (K.M. Susaki y otros, J. Steroid. Biochem. Molec. Biol. 58, 189-194, 1996) o derivados de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o cualquier hidrato o solvato de los mismos. Preferiblemente, un inhibidor de aromatasa se selecciona de exemestano, formestano, aminoglutetimida, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial AROMASIN™. El formestano puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial LENTARON™. El fadrozol puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial AFEMA™. El anastrozol puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ARIMIDEX™. El letrozol puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial FEMARA™ o FEMAR™. La aminoglutetimida puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ORIMETEN™.

Por otra parte, la estructura de los agentes activos mencionados aquí por el nombre puede tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora aquí mediante referencia. Cualquier experto en la técnica es totalmente capaz, basándose en estas referencias, de fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos/métodos de prueba estándar, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Métodos de prueba estándar para medir la actividad inhibidora de aromatasa de un compuesto *in vitro* e *in vivo* son bien conocidos en la técnica [véanse, por ejemplo: J. Biol. Chem. 249, 5364 (1974); J. Enzyme Inhib. 4, 169 (1990) y J. Enzyme Inhib. 4, 179 (1990)].

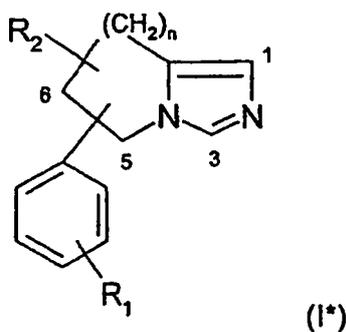
Los siguientes compuestos y grupos de compuestos listados posteriormente bajo (a) a (z) y (aa) a (ae) representan inhibidores de aromatasa adicionales. Cada grupo individual forma un grupo de inhibidores de aromatasa que puede usarse de acuerdo con la presente invención.

(a) Los compuestos de fórmulas I y I* que se definen en EP-A-165 904. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I



en la que R₁ es hidrógeno, alquilo inferior; alquilo inferior sustituido por hidroxilo, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, alcanofilo inferior, amino, alquil(inferior)-amino, di-alquil(inferior)-amino, halógeno, sulfo, carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo, carbamofilo o por ciano; nitro, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, fenilsulfoniloxi, alquil(inferior)-sulfoniloxi, mercapto, alquil(inferior)-tio, alquil(inferior)-sulfinilo, alquil(inferior)-sulfonilo, alcanoil(inferior)-tio, amino, alquil(inferior)-amino, di-alquil(inferior)-amino, alquilen(inferior)-amino, N-morfolino, N-tiomorfo-

lino, N-piperazino que no está sustituido o está sustituido con alquilo inferior en la posición 4, tri-alquil(inferior)-amonio, sulfo, alcoxi(inferior)-sulfonilo, sulfamoilo, alquil(inferior)-sulfamoilo, di-alquil(inferior)-sulfamoilo, formilo; iminometilo que no está sustituido o está sustituido en el átomo de nitrógeno por hidroxilo, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, alquilo inferior, fenilo o por amino; alcanoil C₂-C₇, benzoilo, carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo, carbamoilo, alquil(inferior)-carbamoilo, di-alquil(inferior)-carbamoilo, ciano, 5-tetrazolilo, 4,5-dihidro-2-oxazolilo no sustituido o sustituido por alquilo inferior, o hidroxycarbamoilo; y R₂ es hidrógeno, alquilo inferior, fenil-alquilo (inferior), carboxi-alquilo(inferior), alcoxi(inferior)-carbonil-alquilo(inferior), halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, mercapto, alquil(inferior)-tio, fenil-alquil(inferior)-tio, feniltio, alcanoil(inferior)-tio, carboxi, alcoxi (inferior)-carbonilo o alcanoil inferior; los 7,8-dihidroderivados de los mismos; y los compuestos de fórmula I*



en la que n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R₁ y R₂ son como se definen anteriormente para la fórmula I; siendo posible que el anillo fenílico en los radicales fenilsulfoniloxi, feniliminometilo, benzoilo, fenil-alquilo(inferior), fenil-alquil(inferior)-tio y feniltio pueda no estar sustituido o estar sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior o por halógeno; siendo posible en un compuesto de fórmula I* que los dos sustituyentes C₆H₄-R₁ y R₂ estén conectados a cada uno de los átomos de carbono saturados del anillo saturado, bien ambos al mismo átomo de carbono o bien cada uno a diferentes átomos de carbono, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

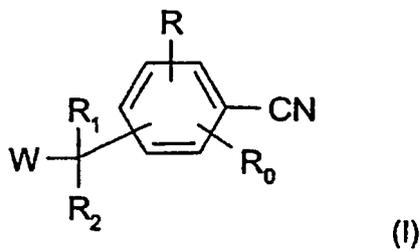
Compuestos preferidos de este grupo son:

- (1) 5-(p-cianofenil)imidazo[1,5-a]piridina,
- (2) 5-(p-etoxicarbonilfenil)imidazo[1,5-a]piridina,
- (3) 5-(p-carboxifenil)imidazo[1,5-a]piridina,
- (4) 5-(p-terc-butilaminocarbonilfenil)imidazo[1,5-a]piridina,
- (5) 5-(p-etoxicarbonilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (6) 5-(p-carboxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (7) 5-(p-carbamoilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (8) 5-(p-tolil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (9) 5-(p-hidroximetilfenil)imidazo[1,5-a]piridina,
- (10) 5-(p-cianofenil)-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (11) 5-(p-bromofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (12) 5-(p-hidroximetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (13) 5-(p-formilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (14) 5-(p-cianofenil)-5-metiltio-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (15) 5-(p-cianofenil)-5-etoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (16) 5-(p-aminofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
- (17) 5-(p-formilfenil)imidazo[1,5-a]piridina,

ES 2 276 119 T3

- (18) 5-(p-carbamoilfenil)imidazo[1,5-a]piridina,
 (19) 5H-5-(4-terc-butilaminocarbonilfenil)-6,7-dihidropirrolo[1,2-c]imidazol,
 5 (20) 5H-5-(4-cianofenil)-6,7-dihidropirrolo[1,2-c]imidazol,
 (21) 5H-5-(4-cianofenil)-6,7,8,9-tetrahidroimidazo[1,5-a]azepina,
 (22) 5-(4-cianofenil)-6-etoxicarbonilmetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
 10 (23) 5-(4-cianofenil)-6-carboximetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
 (24) 5-bencil-5-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
 15 (25) 7-(p-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
 (26) 7-(p-carbamoilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
 20 (27) 5-(p-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina (=fadrozol).

(b) Los compuestos de fórmula I que se definen en EP-A 236 940. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I



30

35 en la que R y R₀, independientemente uno de otro, son cada uno hidrógeno o alquilo inferior, o R y R₀ en átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo bencénico al que están unidos, forman un anillo de naftaleno o tetrahidronaftaleno;

40 en la que R₁ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo(inferior) o alquenilo inferior; R₂ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo(inferior), (alquil(inferior), aril o aril-alquil(inferior))-tio o alquenilo inferior, o en la que R₁ y R₂ juntos son alquilideno inferior o alquileno C₄-C₆; en la que W es 1-imidazolilo, 1-(1,2,4 ó 1,3,4)-triazolilo, 3-piridilo o uno de los radicales heterocíclicos mencionados substituido por alquilo inferior; y arilo dentro del contexto de las definiciones anteriores tiene los siguientes significados: fenilo que no está substituido o está substituido por

45 uno o dos substituyentes del grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxil, alcanoiloxi inferior, nitro, amino, halógeno, trifluorometilo, ciano, carboxil, alcoxi(inferior)-carbonil, carbamoilo, N-alquil(inferior)-carbamoilo, N,N-di-alquil(inferior)-carbamoilo, alcanoil inferior, benzoilo, alquil(inferior)-sulfonilo, sulfamoilo, N-alquil(inferior)-sulfamoilo y N,N-di-alquil(inferior)-sulfamoilo; también tienilo, indolilo, piridilo o furilo, o uno de los cuatro radicales heterocíclicos que se acaban de mencionar monosubstituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano o por halógeno;

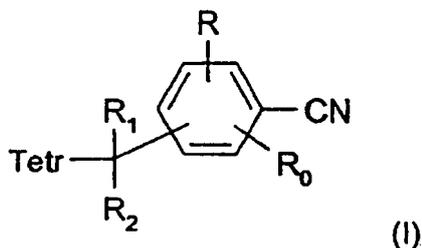
50 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos preferidos de este grupo son:

- (1) 4-[α -(4-cianofenil)-1-imidazolilmetil]-benzonitrilo,
 55 (2) 4-[α -(3-piridil)-1-imidazolilmetil]-benzonitrilo,
 (3) 4-[α -(4-cianobencil)-1-imidazolilmetil]-benzonitrilo,
 (4) 1-(4-cianofenil)-1-(1-imidazolil)-etileno,
 60 (5) 4-[α -(4-cianofenil)-1-(1,2,4-triazolil)metil]-benzonitrilo (=letrozol),
 (6) 4-[α -(4-cianofenil)-3-piridilmetil]-benzonitrilo.

65

(c) Los compuestos de fórmula I que se definen en EP-A-408 509. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I

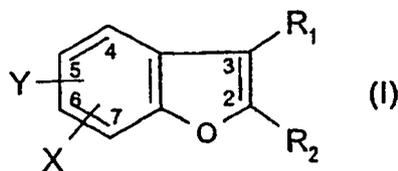


15 en la que Tetr es 1- ó 2-tetrazolilo que no está sustituido o está sustituido en la posición 5 por alquilo inferior, fenil-
alquilo(inferior) o por alcanofilo inferior; R_1 y R_2 , independientemente uno de otro, son cada uno hidrógeno; alqui-
lo inferior que no está sustituido o está sustituido por hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, carboxi, alcoxi(inferior)-
carbonilo, (amino, alquil(inferior)-amino o di-alquil(inferior)-amino)-carbonilo o por ciano; alqueno inferior, arilo,
heteroarilo, aril-alquilo(inferior), cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquil(C_3-C_6)-alquilo(inferior), alquil(inferior)-tio, ariltio o
20 aril-alquil(inferior)-tio; o R_1 y R_2 juntos son alquileo C_4-C_6 de cadena lineal que no está sustituido o está susti-
tuido por alquilo inferior, o son un grupo $-(CH_2)_m-1,2$ -fenileno- $(CH_2)_n$ en el que m y n, independientemente uno de
otro, son cada uno 1 ó 2 y el 1,2-fenileno no está sustituido o está sustituido del mismo modo que el fenilo en la
definición de arilo posterior, o son alquilideno inferior que no está sustituido o está mono- o di-sustituido por arilo;
25 y R y R_0 , independientemente uno de otro, son cada uno hidrógeno o alquilo inferior; o R y R_0 juntos, situados en
átomos de carbono adyacentes del anillo bencénico, son un grupo benzo que no está sustituido o está sustituido del
mismo modo que el fenilo en la definición de arilo posterior; siendo el arilo en las definiciones anteriores fenilo que
no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi
inferior, hidroxilo, alcanoiloxi inferior, nitro, amino, halógeno, trifluorometilo, carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo, (ami-
30 no, alquil(inferior)-amino o di-alquil(inferior)-amino)-carbonilo, ciano, alcanofilo inferior, benzoilo, alquil(inferior)-
sulfonilo y (amino, alquil(inferior)-amino o di-alquil(inferior)-amino)-sulfonilo; siendo el heteroarilo en las definicio-
nes anteriores un radical heterocíclico aromático del grupo que consiste en pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo,
tetrazolilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridacini-
lo, pirimidilo, piraciniilo, triaciniilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzofuranilo, benzotienilo,
35 benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolilo e isoquinolilo que no está sustituido o
está sustituido del mismo modo que el fenilo en la definición de arilo anterior; y sales farmacéuticamente aceptables
de los mismos.

Compuestos preferidos de este grupo son:

- 40 (1) 4-(2-tetrazolil)metil-benzonitrilo,
(2) 4- $[\alpha$ -(4-cianofenil)-(2-tetrazolil)metil]-benzonitrilo,
(3) 1-ciano-4-(1-tetrazolil)metil-naftaleno,
45 (4) 4- $[\alpha$ -(4-cianofenil)-(1-tetrazolil)metil]-benzonitrilo.

(d) Los compuestos de fórmula I que se definen en la Solicitud de Patente Europea N° 91810110.6. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I



60 en la que X es halógeno, ciano, carbamoilo, N-alquil(inferior)-carbamoilo, N-cicloalquil-alquil(inferior)-carbamoilo,
N,N-di-alquil(inferior)-carbamoilo, N-arilcarbamoilo, hidroxilo, alcoxi inferior, aril-alcoxi(inferior) o ariloxi, en donde
el arilo es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por alquilo inferior, hidroxilo,
alcoxi inferior, halógeno y/o por trifluorometilo; Y es un grupo $-CH_2-A$ en el que A es 1-imidazolilo, 1-(1,2,4-tria-
zolilo), 1-(1,3,4-triazolilo), 1-(1,2,3-triazolilo), 1-(1,2,5-triazolilo), 1-tetrazolilo o 2-tetrazolilo, o Y es hidrógeno, R_1
65 y R_2 , independientemente uno de otro, son cada uno hidrógeno, alquilo inferior o un grupo $-CH_2-A$ según se define
para Y, o R_1 y R_2 juntos son $-(CH_2)_n-$, en donde n es 3, 4 ó 5, con la condición de que uno de los radicales Y, R_1 y
 R_2 sea un grupo $-CH_2-A$, con la condición adicional de que en un grupo $-CH_2-A$ como un significado de R_1 o R_2 , A
sea distinto de 1-imidazolilo cuando X sea bromo, ciano o carbamoilo, y con la condición de que en un grupo $-CH_2-$

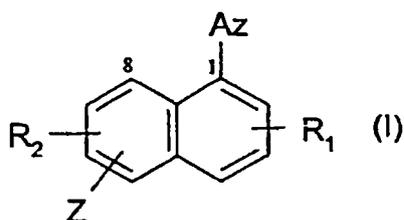
ES 2 276 119 T3

A como un significado de Y, A sea distinto de 1-imidazolilo cuando X sea halógeno o alcoxi inferior, R₁ es hidrógeno y R₂ es hidrógeno o alquilo inferior; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos preferidos de este grupo son:

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

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

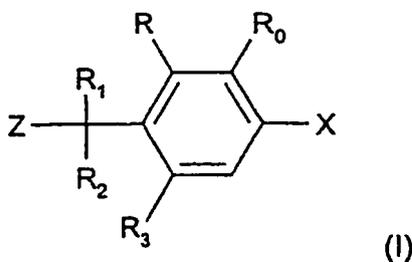


en la que la línea discontinua indica un enlace adicional o ausencia de enlace adicional, Az es imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo unido a través de un átomo de nitrógeno de anillo, no estando substituidos cada uno de esos radicales o estando substituidos en átomos de carbono por alquilo inferior o por aril-alquilo(inferior), Z es carboxi, alcoxi (inferior)-carbonilo, carbamoilo, N-alquil(inferior)-carbamoilo, N,N-di-alquil(inferior)-carbamoilo, N-arilcarbamoilo, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, aril-alcoxi(inferior), ariloxi, alquilo inferior, trifluorometilo o aril-alquilo (inferior), y R₁ y R₂, independientemente uno de otro, son cada uno hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo; siendo el arilo fenilo o naftilo, cada uno de los cuales no está substituido o está substituido por uno o dos substituyentes del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo; con la condición de que ni Z ni R₂ sea hidroxilo en la posición 8, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos preferidos de este grupo son:

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

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



en la que Z es un anillo heteroaromático que contiene nitrógeno de cinco miembros seleccionado del grupo 5-isotiazolilo, 5-tiazolilo, 5-isoxazolilo, 5-oxazolilo, 5-(1,2,3-tiadiazolilo), 5-(1,2,3-oxadiazolilo), 3-(1,2,5-tiadiazolilo), 3-(1,2,5-oxadiazolilo), 4-isotiazolilo, 4-isoxazolilo, 4-(1,2,3-tiadiazolilo), 4-(1,2,3-oxadiazolilo), 2-(1,3,4-tiadiazolilo), 2-(1,3,4-oxadiazolilo), 5-(1,2,4-tiadiazolilo) y 5-(1,2,4-oxadiazolilo); R y R₀ son hidrógeno; o R y R₀ juntos son un grupo benzo que no está substituido o está substituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, halógeno o por trifluorometilo; R₁ es hidrógeno, hidroxilo, cloro o flúor; R₃ es hidrógeno; R₂ es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo que

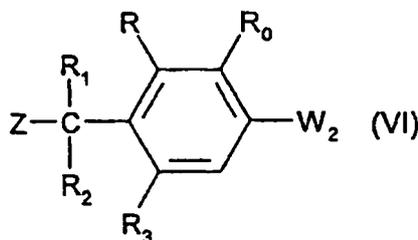
ES 2 276 119 T3

no está sustituido o está sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo o por ciano; y R_1 y R_2 juntos son metilideno; o R_2 y R_3 juntos son $-(CH_2)_3-$; o R_1 y R_2 y R_3 juntos son un grupo $=CH(CH_2)_2-$ en el que el enlace sencillo está conectado al anillo bencénico; X es ciano; y X también puede ser halógeno cuando R_2 y R_3 juntos son $-(CH_2)_3-$; o R_1 y R_2 y R_3 juntos son un grupo $=CH-(CH_2)_2-$; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos preferidos de este grupo son:

- (1) 4-[α -(4-cianofenil)- α -hidroxi-5-isotiazolilmetil]-benzonitrilo,
- (2) 4-[α -(4-cianofenil)-5-isotiazolilmetil]-benzonitrilo,
- (3) 4-[α -(4-cianofenil)-5-tiazolilmetil]-benzonitrilo,
- (4) 1-(4-cianofenil)-1-(5-tiazolil)-etileno,
- (5) 6-ciano-1-(5-isotiazolil)-3,4-dihidronaftaleno,
- (6) 6-ciano-1-(5-tiazolil)-3,4-dihidronaftaleno.

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

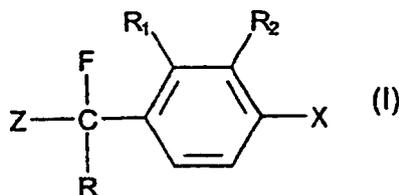


en la que Z es un anillo heteroaromático que contiene nitrógeno de cinco miembros seleccionado del grupo 5-isotiazolilo, 5-tiazolilo, 5-isoxazolilo, 5-oxazolilo, 5-(1,2,3-tiadiazolilo), 5-(1,2,3-oxadiazolilo), 3-(1,2,5-tiadiazolilo), 3-(1,2,5-oxadiazolilo), 4-isotiazolilo, 4-isoxazolilo, 4-(1,2,3-tiadiazolilo), 4-(1,2,3-oxadiazolilo), 2-(1,3,4-tiadiazolilo), 2-(1,3,4-oxadiazolilo), 5-(1,2,4-tiadiazolilo) y 5-(1,2,4-oxadiazolilo); R y R_0 son cada uno hidrógeno; o R y R_0 juntos son un grupo benzo que no está sustituido o está sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, halógeno o por trifluorometilo; R_1 es hidrógeno, hidroxilo, cloro o flúor; R_3 es hidrógeno; R_2 es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo que no está sustituido o está sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, aril-alcoxi(inferior) o por ariloxi; o R_1 y R_2 juntos son metilideno, y W_2 es halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, aril-alcoxi(inferior) o ariloxi; siendo el arilo en cada caso fenilo que no está sustituido o está sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, halógeno o por trifluorometilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos preferidos de este grupo son:

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

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



ES 2 276 119 T3

en la que Z es imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, piridilo, pirimidilo, piracínilo, piridacínilo, triacínilo, quinolinilo o isoquinolinilo, estando todos esos radicales unidos a través de sus anillos heterocíclicos y no estando todos esos radicales substituidos o estando substituidos por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno o por trifluorometilo; R₁ y R₂, independientemente uno de otro, son cada uno hidrógeno o alquilo inferior; o R₁ y R₂ juntos son alquilenos C₃-C₄, o un grupo benzo que no está substituido o está substituido según se indica posteriormente para arilo; R es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o heteroarilo, y X es ciano, carbamoilo, N-alquil(inferior)-carbamoilo, N,N-di-alquil(inferior)-carbamoilo, N,N-alquilen(inferior)-carbamoilo; N,N-alquilen(inferior)-carbamoilo interrumpido por -O-, -S- o -NR''-, en donde R'' es hidrógeno, alquilo inferior o alcanoil inferior; N-cicloalquilcarbamoilo, N-(cicloalquil substituido por alquilo inferior)-carbamoilo, N-cicloalquil-alquil(inferior)-carbamoilo, N-(cicloalquil substituido por alquilo inferior)-alquil(inferior)-carbamoilo, N-aril-alquil(inferior)-carbamoilo, N-arilcarbamoilo, N-hidroxicarbamoilo, hidroxilo, alcoxi inferior, aril-alcoxi(inferior) o ariloxi; y en la que X es también halógeno cuando Z es imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo o benzotriazolilo;

en la que el arilo es fenilo o naftilo, no estando estos radicales substituidos o estando substituidos por de 1 a 4 substituyentes del grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alquilenos inferior (conectado a dos átomos de carbono adyacentes), cicloalquilo C₃-C₈, fenil-alquilo(inferior), fenilo; alquilo inferior que está substituido a su vez por hidroxilo, alcoxi inferior, fenil-alcoxi(inferior), alcanoil inferior, halógeno, amino, alquil(inferior)-amino, di-alquil(inferior)-amino, mercapto, alquil(inferior)-tio, alquil(inferior)-sulfínilo, alquil(inferior)-sulfonilo, carboxilo, alcoxi(inferior)-carbonilo, carbamoilo, N-alquil(inferior)-carbamoilo, N,N-di-alquil(inferior)-carbamoilo y/o por ciano; hidroxilo; alcoxi inferior, halo-alcoxi(inferior), fenil-alcoxi(inferior), fenoxi, alqueno inferior, halo-alqueno inferior, alquino inferior, alquilen(inferior)-dioxo (conectado a dos átomos de carbono adyacentes), alcanoil inferior, fenil-alcanoil inferior, fenilcarbonilo, mercapto, alquil(inferior)-tio, fenil-alquil(inferior)-tio, feniltio, alquil(inferior)-sulfínilo, fenil-alquil(inferior)-sulfínilo, fenilsulfínilo, alquil(inferior)-sulfonilo, fenil-alquil(inferior)-sulfonilo, fenilsulfonilo, halógeno, nitro, amino, alquil(inferior)-amino, cicloalquil(C₃-C₈)-amino, fenil-alquil(inferior)-amino, fenilamino, di-alquil(inferior)-amino, N-alquil(inferior)-N-fenilamino, N-alquil(inferior)-N-fenil-alquil(inferior)-amino; alquilen(inferior)-amino o alquilen(inferior)-amino interrumpido por -O-, -S- o -NR''- (en donde R'' es hidrógeno, alquilo inferior o alcanoil inferior); alcanoil(inferior)-amino, fenil-alcanoil(inferior)-amino, fenilcarbonilamino, alcanoil inferior, fenil-alcanoil(inferior), fenilcarbonilo, carboxilo, alcoxi(inferior)-carbonilo, carbamoilo, N-alquil(inferior)-carbamoilo, N,N-di-alquil(inferior)-carbamoilo, N,N-alquilen(inferior)-carbamoilo; N,N-alquilen(inferior)-carbamoilo interrumpido por -O-, -S- o -NR''-, en donde R'' es hidrógeno, alquilo inferior o alcanoil inferior; N-cicloalquilcarbamoilo, N-(cicloalquil substituido por alquilo inferior)-carbamoilo, N-cicloalquil-alquil(inferior)-carbamoilo, N-(cicloalquil substituido por alquilo inferior)-alquil(inferior)-carbamoilo, N-hidroxicarbamoilo, N-fenil-alquil(inferior)-carbamoilo, N-fenilcarbamoilo, ciano, sulfilo, alcoxi(inferior)-sulfonilo, sulfamoilo, N-alquil(inferior)-sulfamoilo, N,N-di-alquil(inferior)-sulfamoilo y N-fenilsulfamoilo; no estando a su vez substituidos los grupos fenilo que se presentan en los substituyentes de fenilo y naftilo o estando a su vez substituidos por alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, halógeno y/o por trifluorometilo;

en la que el heteroarilo es indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tienilo, benzoxazolilo o benzotiazolilo, no estando esos radicales substituidos o estando substituidos por de 1 a 3 substituyentes idénticos o diferentes seleccionados de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno, ciano y trifluorometilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Estos compuestos son especialmente los compuestos de fórmula I en la que Z es 1-imidazolilo, 1-(1,2,4-triazolilo), 1-(1,3,4-triazolilo), 1-(1,2,3-triazolilo), 1-tetrazolilo, 2-tetrazolilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidinilo o 2-piracínilo; R₁ y R₂, independientemente uno de otro, son cada uno hidrógeno o alquilo inferior; y R₁ y R₂ juntos son 1,4-butileno o un grupo benzo; R es alquilo inferior; fenilo que no está substituido o está substituido por ciano, carbamoilo, halógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi inferior o por fenoxi; o benzotriazolilo o benzo[b]furanilo, no estando los dos últimos radicales substituidos o estando substituidos por de 1 a 3 substituyentes idénticos o diferentes seleccionados de alquilo inferior, halógeno y ciano; y X es ciano o carbamoilo; y en la que X también es halógeno cuando Z es 1-imidazolilo, 1-(1,2,4-triazolilo), 1-(1,3,4-triazolilo), 1-(1,2,3-triazolilo), 1-tetrazolilo o 2-tetrazolilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

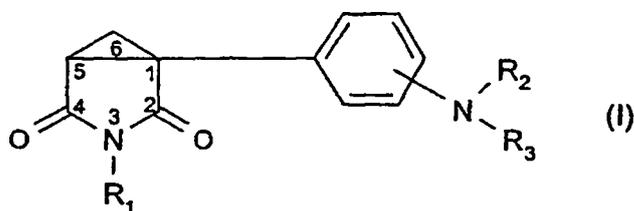
Compuestos preferidos de este grupo son:

- (1) 4-[α -(4-cianofenil)- α -fluoro-1-(1,2,4-triazolil)metil]-benzonitrilo,
- (2) 4-[α -(4-cianofenil)- α -fluoro-(2-tetrazolil)metil]-benzonitrilo,
- (3) 4-[α -(4-cianofenil)- α -fluoro-(1-tetrazolil)metil]-benzonitrilo,
- (4) 4-[α -(4-cianofenil)- α -fluoro-(1-imidazolil)metil]-benzonitrilo,
- (5) 1-metil-6-[α -(4-clorofenil)- α -fluoro-1-(1,2,4-triazolil)metil]-benzotriazol,
- (6) 4-[α -(4-cianofenil)- α -fluoro-1-(1,2,3-triazolil)metil]-benzonitrilo,
- (7) 7-ciano-4-[α -(4-cianofenil)- α -fluoro-1-(1,2,4-triazolil)metil]-2,3-dimetilbenzo[b]-furano,

ES 2 276 119 T3

- (8) 4-[α -(4-bromofenil)- α -fluoro-1-(1,2,4-triazolil)metil]-benzonitrilo,
 (9) 4-[α -(4-cianofenil)- α -fluoro-(5-pirimidil)metil]-benzonitrilo,
 5 (10) 4-[α -(4-bromofenil)- α -fluoro-(5-pirimidil)metil]-benzonitrilo,
 (11) 4-[α -(4-cianofenil)- α -fluoro-(3-piridil)metil]-benzonitrilo,
 (12) 7-bromo-4-[α -(4-cianofenil)- α -fluoro-(1-imidazolil)metil]-2,3-dimetilbenzo[b]furano,
 10 (13) 7-bromo-4-[α -(4-cianofenil)- α -fluoro-1-(1,2,4-triazolil)metil]-2,3-dimetilbenzo-[b]furano,
 (14) 4-[α -(4-cianofenil)- α -fluoro-(5-pirimidil)metil]-benzonitrilo,
 15 (15) 4-[α -(4-bromofenil)- α -fluoro-(5-pirimidil)metil]-benzonitrilo,
 (16) 4-[α -(4-cianofenil)-1-(1,2,3-triazolil)metil]-benzonitrilo,
 (17) 2,3-dimetil-4-[α -(4-cianofenil)-1-(1,2,4-triazolil)metil]-7-ciano-benzo[b]furano,
 20 (18) 4-[α -(4-cianofenil)-(5-pirimidil)metil]-benzonitrilo,
 (19) 4-[α -(4-bromofenil)-(5-pirimidil)metil]-benzonitrilo,
 25 (20) 2,3-dimetil-4-[α -(4-cianofenil)-(1-imidazolil)metil]-7-bromo-benzo[b]furano,
 (21) 2,3-dimetil-4-[α -(4-cianofenil)-1-(1,2,4-triazolil)metil]-7-bromo-benzo[b]furano.

(i) Los compuestos de fórmula I que se definen en EP-A-114 033. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I



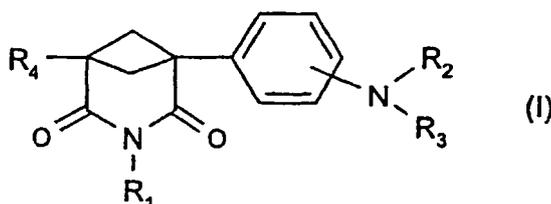
45 en la que R_1 es hidrógeno, R_2 es hidrógeno, sulfo, alcanofilo C_1-C_7 o alcano(C_1-C_7)-sulfonilo y R_3 es hidrógeno, o en la que R_1 es alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_7 , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalqueno C_3-C_{10} , cicloalquil (C_3-C_6)-alquilo(C_1-C_4), cicloalquil(C_3-C_6)-alqueno(C_2-C_4) o cicloalqueno(C_3-C_6)-alquilo(C_1-C_4), R_2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , sulfo, alcanofilo C_1-C_7 o alcano(C_1-C_7)-sulfonilo y R_3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_7 , y sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos.

Compuestos preferidos de este grupo son:

- 50 (1) 1-(4-aminofenil)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona,
 (2) 1-(4-aminofenil)-3-n-propil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona,
 55 (3) 1-(4-aminofenil)-3-isobutil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona,
 (4) 1-(4-aminofenil)-3-n-heptil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona,
 60 (5) 1-(4-aminofenil)-3-ciclohexilmetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona.
- 65

ES 2 276 119 T3

(j) Los compuestos de fórmula I que se definen en EP-A-166 692. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I

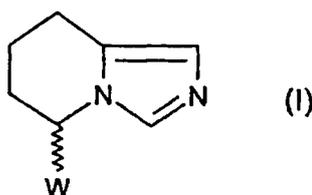


15 en la que R₁ es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, alquenilo que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, alquinilo inferior, cicloalquilo o cicloalquenilo que tienen cada uno de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquil-
alquilo(inferior) que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, cicloalquil-alquenilo(inferior) que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, cicloalquenil-alquilo(inferior) que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, o arilo que tiene de 6 a 12 átomos de
20 carbono o aril-alquilo(inferior) que tiene de 7 a 15 átomos de carbono, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, aciloxi, amino, alquil(inferior)-amino, di-alquil(inferior)-
amino, acilamino o por halógeno, R₂ es halógeno, alquilo inferior, sulfo, alcanóilo inferior o alcano(inferior)-sulfonilo, R₃ es hidrógeno o alquilo inferior y R₄ es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o fenilo sustituido por -N(R₂)(R₃), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, conteniendo los radicales descritos como "inferiores" hasta e incluyendo
7 átomos de carbono.

25 Compuestos preferidos de este grupo son:

- 30
- (1) 1-(4-aminofenil)-3-n-propil-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,4-diona,
 - (2) 1-(4-aminofenil)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,4-diona,
 - (3) 1-(4-aminofenil)-3-n-decil-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,4-diona,
 - (4) 1-(4-aminofenil)-3-ciclohexil-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,4-diona,
 - (5) 1-(4-aminofenil)-3-ciclohexilmetil-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,4-diona.
- 35

(k) Los compuestos de fórmula I que se definen en EP-A-356 673. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I



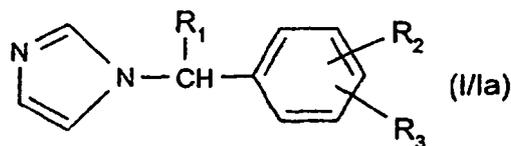
en la que W

- 50
- (α) es un radical 2-naftilo o 1-antrilo, en el que cada anillo bencénico no está sustituido o está sustituido por un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano y nitro; o
 - (β) es 4-piridilo, 2-pirimidilo o 2-piracínilo, no estando cada uno de estos radicales sustituido o estando sustituido por un sustituyente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alcoxi C₁-C₄ y alcoxi(C₂-C₃)-
55 carbonilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos preferidos de este grupo son:

- 60
- (1) 5-(2'-naftil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina,
 - (2) 5-(4'-piridil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridina.
- 65

(l) Los compuestos de fórmula I o Ia que se definen en EP-A-337 929. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I/Ia

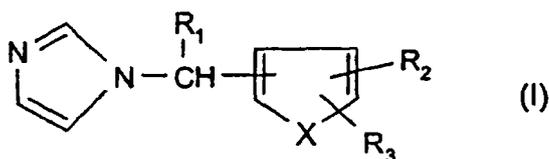


en la que R₁ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, propenilo, isopropilo, butilo, hexilo, octilo, decilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo o bencilo, R₂ es benciloxi, 3-bromo-, 4-bromo-, 4-cloro-, 2,3-, 2,4-, 4,5- ó 4,6-dicloro-benciloxi, y R₃ es ciano; alcanilo C₂-C₁₀ que no está sustituido o está mono- o poli-sustituido por halógeno, metoxi, amino, hidroxilo y/o por ciano; bencilo que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes del grupo halógeno, alquilo C₁-C₄, metoxi, amino, hidroxilo y ciano; carboxi, (metoxi, etoxi o butoxi)-carbonilo, carbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-fenilcarbamoilo, N-pirrolidilcarbonilo, nitro o amino; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos preferidos de este grupo son:

- (1) 4-(2,4-diclorobenciloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitrilo,
- (2) 4-(4-bromobenciloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-pentil-cetona,
- (3) 4-(4-bromobenciloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzanilida,
- (4) ácido 4-(4-bromobenciloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzoico,
- (5) 3-(2,4-diclorobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitrilo,
- (6) éster metílico de ácido 3-(2,4-diclorobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzoico,
- (7) ácido 3-(2,4-diclorobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzoico,
- (8) 3-(3-bromobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitrilo,
- (9) 4-(3-bromobenciloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitrilo,
- (10) ácido 3-(4-bromobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzoico,
- (11) 3-(4-bromobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzanilida,
- (12) 3-(4-bromobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-pentil-cetona,
- (13) 4-(4-bromobenciloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitrilo,
- (14) 3-(4-bromobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitrilo,
- (15) 4-nitro-2-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-(2,4-diclorobencil)-éter,
- (16) 4-amino-2-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-(2,4-diclorobencil)-éter,
- (17) (2,4-diclorobencil)-[2-(1-imidazolil-metil)-4-nitrofenil]-éter.

(m) Los compuestos de fórmula I que se definen en EP-A-337 928. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I



en la que R₁ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, propenilo, isopropilo, butilo, hexilo, octilo, decilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo o bencilo, R₂ es hidrógeno, halógeno, ciano, metilo, hidroximetilo,

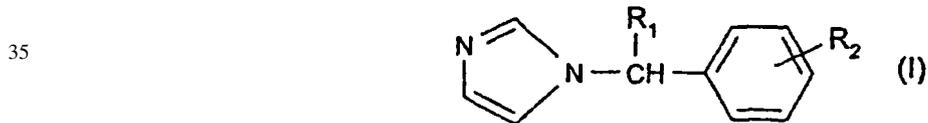
ES 2 276 119 T3

cianometilo, metoximetilo, pirrolidinilmetilo, carboxi, (metoxi, etoxi o butoxi)-carbonilo, carbamoilo, N-isopropil-carbamoilo, N-fenilcarbamoilo, N-pirrolidilcarbonilo; alcanóilo C₂-C₁₀ que no está sustituido o está mono- o poli-sustituido por halógeno, metoxi, etoxi, amino, hidroxilo y/o por ciano; o benzoilo que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes del grupo halógeno, alquilo C₁-C₄, metoxi, etoxi, amino, hidroxilo y ciano, R₃ es hidrógeno, benciloxi, 3-bromo-, 4-bromo-, 4-cloro-, 2,3-, 2,4-, 4,5- ó 4,6-dicloro-benciloxi, y X es -CH=N-; -CH=N(O)- o -S-; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos preferidos de este grupo son:

- 10 (1) 5-[1-(1-imidazolil)-butil]-tiofeno-2-carbonitrilo,
- (2) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-tiofeno-4-carbonitrilo,
- (3) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-4-bromo-tiofeno,
- 15 (4) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-5-bromo-tiofeno,
- (5) 5-[1-(1-imidazolil)-butil]-2-tienilpentil-cetona,
- 20 (6) 5-[1-(1-imidazolil)-butil]-2-tienil-etil-cetona,
- (7) 5-(4-clorobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-pentil]-piridin-2-carbonitrilo,
- (8) 3-(4-clorobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-pentil]-piridin-2-carbonitrilo,
- 25 (9) 3-(4-clorobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-pentil]-piridin-N-óxido,
- (10) 3-(4-clorobenciloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-pentil]-piridina.

30 (n) Los compuestos de fórmula I que se definen en EP-A-340 153. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I



40 en la que R₁ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, propenilo, isopropilo, butilo, hexilo, octilo, decilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo o bencilo, y R₂ es un radical del grupo metilo, etilo, propilo, bencilo, fenilo y etenilo que está sustituido por hidroxilo, ciano, metoxi, butoxi, fenoxi, amino, pirrolidinilo, carboxi, alcoxi(inferior)-carbonilo o por carbamoilo; o R₂ es formilo o formilo derivado que puede obtenerse mediante la reacción del grupo formilo con una amina o un derivado de amina del grupo hidroxilamina, O-metilhidroxilamina, O-etilhidroxilamina, O-alilhidroxilamina, O-bencilhidroxilamina, O-4-nitrobenciloxihidroxilamina, O-2,3,4,5,6-pentafluorobenciloxihidroxilamina, semicarbácida, tiosemicarbácida, etilamina y anilina; acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproilo; benzoilo que no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes del grupo halógeno, alquilo C₁-C₄, metoxi, amino, hidroxilo y ciano; carboxi, (metoxi, etoxi o butoxi)-carbonilo, carbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-fenilcarbamoilo o N-pirrolidilcarbonilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50 Compuestos preferidos de este grupo son:

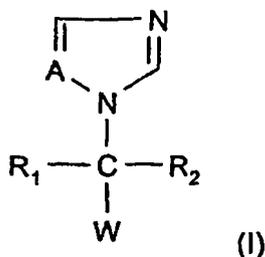
- (1) éster metílico de ácido 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-benzoico;
- 55 (2) éster butílico de ácido 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-benzoico;
- (3) 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-fenil-acetonitrilo,
- (4) 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-benzaldehído,
- 60 (5) alcohol 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-bencílico,
- (6) {4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil}-2-propil-cetona,
- 65 (7) 4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-propil-cetona,
- (8) 4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-butil-cetona,

ES 2 276 119 T3

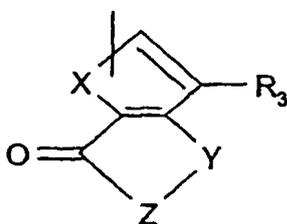
(9) 4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-pentil-cetona,

(10) 4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-hexil-cetona.

5 (o) Los compuestos de fórmula I que se definen en DE-A-4 014 006. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I



20 en la que A es un átomo de N o un radical CH y W es un radical de la fórmula



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

35 a) R_3 en W es un átomo de hidrógeno y R_1 y R_2 , independientemente uno de otro, son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_{10} o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , o bien

b) R_2 es como se define bajo a) y R_1 junto con R_3 , forma un grupo $-(\text{CH}_2)_m$ en el que $m = 2, 3$ ó 4 ,

40 y sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Compuestos preferidos de este grupo son:

45 (1) 5-[1-(1-imidazolil)-butil]-1-indanona,

(2) 7-[1-(1-imidazolil)-butil]-1-indanona,

(3) 6-[1-(1-imidazolil)-butil]-1-indanona,

50 (4) 6-(1-imidazolil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-benz[e]inden-3(2H)-ona,

(5) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-4,5-dihidro-6-oxo-ciclopenta[b]-tiofeno,

55 (6) 6-[1-(1-imidazolil)-butil]-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona,

(7) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-6,7-dihidro-5H-benzo[b]tiofen-4-ona,

(8) 6-[1-(1-imidazolil)-butil]-2H-benzo[b]furan-3-ona,

60 (9) 5-[ciclohexil-(1-imidazolil)-metil]-1-indanona,

(10) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-4,5-dihidro-6H-benzo[b]tiofen-7-ona,

65 (11) 5-[1-(1-imidazolil)-1-propil-butil]-1-indanona,

(12) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-4,5-dihidro-6H-benzo[b]tiofen-7-ona,

ES 2 276 119 T3

(13) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-4,5-dihidro-6-oxo-ciclopenta[b]-tiofeno,

(14) 5-(1-imidazolilmetil)-1-indanona,

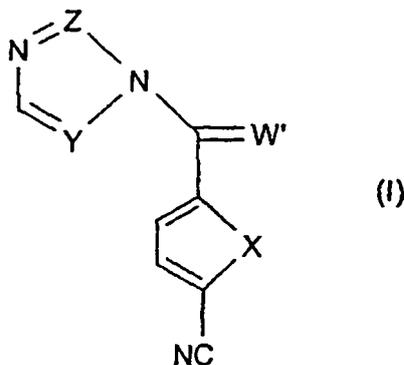
5 (15) 5-[1-(1,2,4-triazolil)-metil]-1-indanona.

(p) Los compuestos de fórmula I que se describen en DE-A-3 926 365. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I

10

15

20



25

en la que W' es un radical ciclopentilideno, ciclohexilideno, cicloheptilideno o 2-adamantilideno, X es el agrupamiento -CH=CH-, un átomo de oxígeno o azufre, e Y y Z, independientemente uno de otro, son cada uno un grupo metino (CH) o un átomo de nitrógeno, y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con ácidos.

30

Compuestos preferidos de este grupo son:

(1) 4-[1-ciclohexilideno-1-(imidazolil)-metil]-benzonitrilo,

(2) 4-[1-ciclopentilideno-1-(imidazolil)-metil]-benzonitrilo,

35

(3) 4-[1-cicloheptilideno-1-(imidazolil)-metil]-benzonitrilo,

(4) 4-[2-adamantilideno-1-(imidazolil)-metil]-benzonitrilo,

40

(5) 4-[1-ciclohexilideno-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-benzonitrilo,

(6) 4-[1-ciclopentilideno-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-benzonitrilo,

(7) 4-[1-cicloheptilideno-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-benzonitrilo,

45

(8) 4-[2-adamantilideno-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-benzonitrilo,

(9) 4-[1-ciclohexilideno-1-(1,2,3-triazolil)-metil]-benzonitrilo,

50

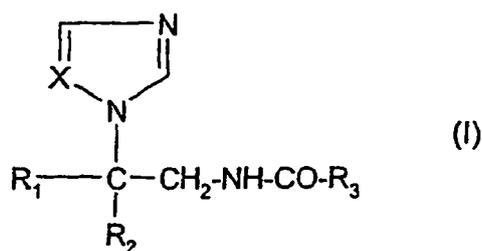
(10) 4-[1-ciclopentilideno-1-(1,2,3-triazolil)-metil]-benzonitrilo,

(11) 5-[ciclohexilideno-1-imidazolilmetil]-tiofeno-2-carbonitrilo.

55

(q) Los compuestos de fórmula I que se define en DE-A-3 740 125. Estos son especialmente los compuestos de fórmula I

60



65

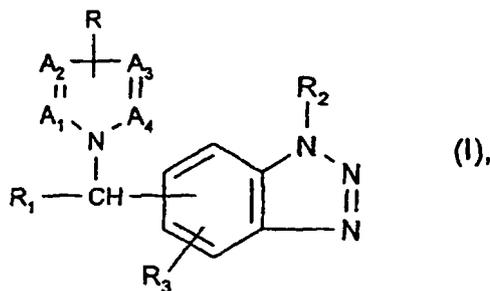
ES 2 276 119 T3

5 en la que X es CH o N, R₁ y R₂ son idénticos o diferentes y cada uno son fenilo o halofenilo, y R₃ es alquilo C₁-C₄; alquilo C₁-C₄ sustituido por CN, alcoxi C₁-C₄, benciloxi o por alcoxi(C₁-C₄)-(mono-, di- o tri-)etilenoxi; alcoxi C₁-C₄, fenilo; fenilo que está sustituido por halógeno o por ciano; un grupo cicloalquilo C₅-C₇ que está opcionalmente condensado por benceno, o es tienilo, piridilo o 2- ó 3-indolilo; y sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un compuesto preferido de este grupo es:

(1) 2,2-bis(4-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-1-(4-clorobenzoil-amino)etano.

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



sales farmacéuticamente aceptables y formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde -A₁=A₂-A₃=A₄- es un radical divalente seleccionado de -CH=N-CH=CH-, -CH=N-CH=N- y -CH=N-N=CH-, R es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, Ar₁, Ar₂-alquilo(C₁-C₆), alqueno C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆; R₂ es hidrógeno; alquilo C₁-C₁₀ que no está sustituido o está sustituido por Ar₁; cicloalquilo C₃-C₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, Ar₁, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, hidroxilo; alqueno C₂-C₆ que no está sustituido o está sustituido por Ar₂; alquinoxilo C₂-C₆; pirimidiloxi; di(Ar₂)metoxi, (1-alquil(C₁-C₄)-4-piperidinil)oxi, alcoxi C₁-C₁₀; o alcoxi C₁-C₁₀ que está sustituido por halógeno, hidroxilo, alquinoxilo C₁-C₆, amino, mono- o di-(alquil C₁-C₆)-amino, trifluorometilo, carboxi, alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, Ar₁, Ar₂-O-, Ar₂-S-, cicloalquilo C₃-C₇, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1H-bencimidazolilo, 1H-bencimidazolilo sustituido por alquilo C₁-C₄, (1,1'-bifenil)-4-ilo o por 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazolilo; y R₃ es hidrógeno, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁-C₆)-amino, halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆; en donde Ar₁ es fenilo, fenilo sustituido, naftilo, piridilo, aminopiridilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo, halotienilo, furanilo, alquil(C₁-C₆)-furanilo, halofuranilo o tiazolilo; en donde Ar₂ es fenilo, fenilo sustituido o piridilo; y en donde "fenilo sustituido" es fenilo que está sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados en cada caso independientemente entre sí del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, hidroximetilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, carboxi, formilo, hidroximinometilo, ciano, amino, mono- y di-(alquil C₁-C₆)amino y nitro.

Compuestos preferidos de este grupo son:

(1) 6-[(1H-imidazol-1-il)-fenilmetil]-1-metil-1H-benzotriazol,

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

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

(1) 2-(4-clorofenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)etanol,

(2) 2-(4-fluorofenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)etanol,

(3) 2-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)etanol,

(4) 2-(2,4-diclorofenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)etanol,

(5) 2-(4-clorofenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-etanol,

(6) 2-(4-fluorofenil)-1,1-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)etanol.

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

(1) (1R*,2R*)-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-naftaleno,

(2) (1R*,2R*)-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-imidazolilmetil)naftaleno,

ES 2 276 119 T3

- (3) (1R*,2R*)- y (1R*,2S*)-2-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)naftaleno-6-carbonitrilo,
- (4) (1R*,2R*) y (1R*,2S*)-2-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-imidazolilmetil)naftaleno-6-carbonitrilo,
- (5) (1R*,2R*)- y (1R*,2S*)-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)naftaleno-2,6-dicarbonitrilo,
- (6) (1R*,2R*)- y (1R*,2S*)-1,2,3,4-tetrahidro-1-(1H-imidazol-1-ilmetil)naftaleno-2,6-dicarbonitrilo,
- (7) (1R*,2S*)-2-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-(5-metil-1H-imidazolilmetil)-naftaleno-6-carbonitrilo.

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

- (1) 2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenilen]di(2-metilpropiononitrilo),
- (2) 2,2'-[5-(imidazol-1-ilmetil)-1,3-fenilen]di(2-metilpropiononitrilo),
- (3) 2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-(5H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]-2-metilpropiononitrilo,
- (4) 2,2'-[5-dideuterio(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil-1,3-fenilen]di(2-trideuteriometil-3,3,3-trideuteriopropiononitrilo),
- (5) 2,2'-[5-dideuterio(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil-1,3-fenilen]di(2-metilpropiononitrilo).

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

- (1) (Z)- α -(1,2,4-triazol-1-ilmetil)estilbeno-4,4'-dicarbonitrilo,
- (2) (Z)-4'-cloro- α -(1,2,4-triazol-1-ilmetil)estilbeno-4-carbonitrilo,
- (3) (Z)- α -(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-4'-(trifluorometil)estilbeno-4-carbonitrilo,
- (4) (E)- β -fluoro- α -(1,2,4-triazol-1-ilmetil)estilbeno-4,4'-dicarbonitrilo,
- (5) (Z)-4'-fluoro- α -(imidazol-1-ilmetil)estilbeno-4-carbonitrilo,
- (6) (Z)-2',4'-dicloro- α -(imidazol-1-ilmetil)estilbeno-4-carbonitrilo,
- (7) (Z)-4'-cloro- α -(imidazol-1-ilmetil)estilbeno-4-carbonitrilo,
- (8) (Z)- α -(imidazol-1-ilmetil)estilbeno-4,4'-dicarbonitrilo,
- (9) (Z)- α -(5-metilimidazol-1-ilmetil)estilbeno-4,4'-dicarbonitrilo,
- (10) (Z)-2-[2-(4-cianofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)propenil]piridin-5-carbonitrilo.

(w) Los compuestos de fórmula I que se definen en EP-A-299684, especialmente

- (1) 2-(4-clorobencil)-2-fluoro-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propano,
- (2) 2-fluoro-2-(2-fluoro-4-clorobencil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propano,
- (3) 2-fluoro-2-(2-fluoro-4-trifluorometilbencil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propano,
- (4) 3-(4-clorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-2-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)butan-2-ol,
- (5) 2-(4-cloro- α -fluorobencil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol,
- (6) 2-(4-clorobencil)-1,3-bis(1,2,4-triazol-1-il)propano,
- (7) 4-[2-(4-clorofenil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-ilmetil)etoximetil]-benzonitrilo,
- (8) 1-(4-fluorobencil)-2-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol,
- (9) 2-(4-clorofenil)-1-(4-fluorofenoxi)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol,
- (10) 1-(4-cianobencil)-2-(2,4-difluorofenil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol,

ES 2 276 119 T3

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

(x) Los compuestos definidos en la reivindicación 1 de EP-A-316097, especialmente

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

(y) Los compuestos de fórmula I que se definen en EP-A-354689, especialmente

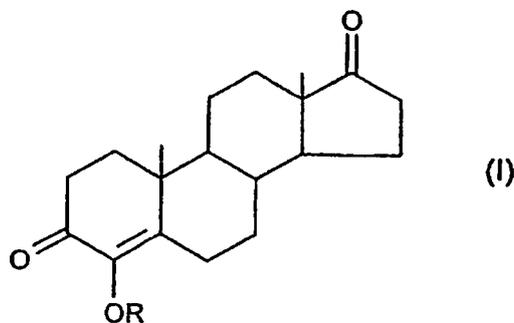
- (1) 4-[2-(4-cianofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)propil]benzonitrilo,
- (2) 4-[1-(4-clorobencil)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etil]benzonitrilo,
- (3) 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-1-(4-[trifluorometil]bencil)etil]benzonitrilo,
- (4) 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-1-(4-[trifluorometoxi]bencil)etil]benzonitrilo.

(z) Lo compuestos de fórmula I que se definen en EP-A-354683, especialmente

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

Ejemplos de inhibidores de aromatasas esteroideas que pueden mencionarse son:

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



en la que R es hidrógeno, acetilo, heptanoílo o benzoílo.

Un compuesto preferido de este grupo es:

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

(ab) Los compuestos que se definen en las reivindicaciones de la Patente de EE.UU. 4322416, especialmente 10-(2-propinil)-estr-4-eno-3,17-diona.

(ac) Los compuestos que se definen en las reivindicaciones de DE-A-3622841, especialmente 6-metilenadrosta-1,4-dieno-3,17-diona.

(ad) Los compuestos que se definen en las reivindicaciones de GB-A-2171100, especialmente 4-aminoandrosta-1,4,6-trieno-3,17-diona.

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

Los términos generales usados para definir los inhibidores de aromatasas mencionados bajo (a) a (r) tienen los siguientes significados:

ES 2 276 119 T3

Los radicales orgánicos indicados por el término “inferior” contienen hasta e incluyendo 7, preferiblemente hasta e incluyendo 4, átomos de carbono.

5 Acilo es especialmente alcanofilo inferior.

Arilo es, por ejemplo, fenilo o 1- ó 2-naftilo, cada uno de los cuales no está substituido o está substituido por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, amino, alquil(inferior)-amino, di-alquil(inferior)-amino, alcanoil(inferior)-amino o por halógeno.

10 Ha de entenderse que cualquier referencia anteriormente y posteriormente aquí a un bisfosfonato libre o a un inhibidor de aromataza libre se refiere también a las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables del mismo, según sea apropiado y conveniente.

15 Los inhibidores de aromataza también pueden usarse en la forma de sus hidratos o incluir otros disolventes usados para su cristalización.

El inhibidor de aromataza más preferido para el uso en la invención es el 4-[α -(4-cianofenil)-1-(1,2,4-triazolil)metil]benzonitrilo (letrozol) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 El letrozol puede prepararse como se describe en US 5.473.078. Puede administrarse, por ejemplo, como se describe en US 4.978.672 o US 5.473.078, o en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial FEMARA™ o FEMAR™.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de bisfosfonatos e inhibidores de aromataza son preferiblemente sales con bases, convenientemente sales metálicas derivadas de los grupos Ia, Ib, IIa y IIb de la Tabla Periódica de los Elementos, incluyendo sales de metales alcalinos, por ejemplo sales potásicas y especialmente sódicas, o sales de metales alcalinotérreos, preferiblemente sales cálcicas o magnésicas, y también sales amónicas con amoníaco o aminas orgánicas.

30 Sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los N-bisfosfonatos son aquellas en las que uno, dos, tres o cuatro, en particular uno o dos, de los hidrógenos ácidos del ácido bisfosfónico se reemplazan por un catión farmacéuticamente aceptable, en particular sodio, potasio o amonio, en primer lugar sodio.

35 Un grupo muy preferido de sales farmacéuticamente aceptables de los N-bisfosfonatos se caracteriza por tener un hidrógeno ácido y un catión farmacéuticamente aceptable, especialmente sodio, en cada uno de los grupos ácido fosfónico.

40 Los Agentes de la Invención, es decir, el inhibidor de aromataza y el bisfosfonato, se usan preferiblemente en la forma de preparaciones farmacéuticas que contienen la cantidad terapéuticamente eficaz pertinente de cada ingrediente activo (bien separadamente o bien en combinación) opcionalmente junto con o mezclada con portadores farmacéuticamente aceptables inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, que son adecuados para la administración. Los Agentes de la Invención pueden estar presentes en las mismas composiciones farmacéuticas, aunque están preferiblemente en composiciones farmacéuticas separadas. Así, los ingredientes activos pueden administrarse en el mismo momento (por ejemplo, simultáneamente) o en diferentes momentos (por ejemplo, secuencialmente) y durante diferentes períodos de tiempo, que pueden estar separados entre sí o superpuestos.

45 Las composiciones farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, composiciones para administración enteral, tal como oral, rectal, inhalación por aerosol o nasal, composiciones para administración parenteral, tal como intravenosa o subcutánea, o composiciones para administración transdérmica (por ejemplo, pasiva o iontoforética).

50 El modo particular de administración y la dosificación pueden ser seleccionadas por el médico asistente teniendo en cuenta las particularidades del paciente, especialmente la edad, el peso, el estilo de vida, el nivel de actividad y el estado de enfermedad, según sea apropiado, así como el inhibidor de aromataza y el bisfosfonato particulares elegidos.

55 Las composiciones farmacéuticas de bisfosfonato pueden adaptarse a la administración oral o parenteral (especialmente intravenosa, intraarterial o transdérmica). Se considera que la administración intravenosa y oral, fundamentalmente intravenosa, es de particular importancia. Preferiblemente, el ingrediente activo de bisfosfonato está en una forma parenteral, lo más preferiblemente una forma intravenosa.

60 La dosificación del bisfosfonato para el uso en la invención puede depender de diversos factores, tales como la eficacia y la duración de acción del ingrediente activo, el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado individual del paciente.

65 Normalmente, la dosificación es tal que se administra una dosis simple del ingrediente activo de bisfosfonato de 0,002-20,0 mg/kg, especialmente 0,1-10,0 mg/kg, a un animal de sangre caliente que pesa aproximadamente 75 kg. Si se desea, esta dosis también puede probarse en varias dosis parciales, opcionalmente iguales.

“mg/kg” significa mg de fármaco por kg de peso corporal del mamífero - incluyendo el hombre - que ha de tratarse.

ES 2 276 119 T3

La dosis mencionada anteriormente - bien administrada como una sola dosis (lo que se prefiere) o bien en varias dosis parciales - puede repetirse, por ejemplo, una vez al día, una vez a la semana, una vez al mes o menos frecuentemente, por ejemplo una vez cada tres meses, una vez cada medio año, una vez al año o más o en cualquier intervalo entre ellos. La frecuencia de dosificación para el bisfosfonato no necesita ser un intervalo exacto de, por ejemplo, un mes, tres meses, seis meses o un año, sino que puede aproximarse este intervalo. Por ejemplo, para permitir la planificación de las citas con el médico, por ejemplo en +/- hasta 14 días.

Cuando el bisfosfonato es ácido zoledrónico, la dosificación preferida es 4 ó 5 mg una vez aproximadamente cada tres (3)-seis (6) meses, preferiblemente cada seis (6) meses, empezando por ejemplo el día de la primera administración de inhibidor de aromatasas. Sin embargo, el bisfosfonato también puede administrarse antes o después de la administración del inhibidor de aromatasas. El ácido zoledrónico se administra generalmente de forma intravenosa durante un período de 15 minutos.

Preferiblemente, los bisfosfonatos se administran en dosis que están en el mismo orden de magnitud que las usadas en el tratamiento de las enfermedades tratadas clásicamente con derivados de ácido bisfosfónico, tales como la enfermedad de Paget, hipercalcemia inducida por tumor u osteoporosis. En otras palabras, preferiblemente, los derivados de ácido bisfosfónico se administran en dosis que asimismo serían terapéuticamente eficaces en el tratamiento de la enfermedad de Paget, la hipercalcemia inducida por tumor o la osteoporosis, es decir, preferiblemente se administran en dosis que inhiben eficazmente la resorción ósea. Por ejemplo, para los bisfosfonatos que contienen nitrógeno preferidos, por ejemplo ácido zoledrónico y las sales del mismo, pueden usarse dosis de bisfosfonato en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg, para el tratamiento de pacientes humanos.

Las formulaciones de bisfosfonato en forma unitaria de dosis simple contienen preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 90% y las formulaciones que no están en forma unitaria de dosis simple contienen preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% del ingrediente activo. Las formas unitarias de dosis simple, tales como cápsulas, tabletas o grageas, contienen, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas inhibitoras de aromatasas están adaptadas para la administración oral o parenteral (especialmente oral). La administración intravenosa y oral, fundamentalmente oral, se considera que es de particular importancia. Preferiblemente, el ingrediente activo inhibidor de aromatasas está en forma oral.

De forma similar, la dosificación de inhibidor de aromatasas administrado depende de la especie de animal de sangre caliente (mamífero), el peso corporal, la edad y el estado individual, y de la forma de administración. La dosificación aplicada del inhibidor de aromatasas puede variar entre aproximadamente 0,001 y 30,0 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 0,001 y 5 mg/kg.

Las formulaciones de inhibidor de aromatasas en forma unitaria de dosis simple contienen preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 90% y las formulaciones que no están en forma unitaria de dosis simple contienen preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% del ingrediente activo. Formas unitarias de dosis simple, tales como cápsulas, tabletas o grageas, contienen, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg del inhibidor de aromatasas.

El letrozol se administra preferiblemente diariamente de acuerdo con el prospecto en una dosis de 2,5 mg.

Las preparaciones farmacéuticas que comprenden Agentes de la Invención para administración enteral y parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas unitarias de dosificación, tales como grageas, tabletas o cápsulas y también ampollas. Se preparan de una manera conocida de por sí, por ejemplo, por medio de procedimientos de mezcla, granulación, combinación, disolución o liofilización convencionales. Por ejemplo, las preparaciones farmacéuticas para administración oral pueden obtenerse combinando el ingrediente activo con portadores sólidos, cuando es apropiado granulando una mezcla resultante y procesando la mezcla o el granulado, si se desea o es necesario después de la adición de adyuvantes adecuados, como tabletas o núcleos de gragea.

Otras preparaciones farmacéuticas administrables oralmente son cápsulas rellenas en seco hechas de gelatina, y también cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas rellenas en seco pueden contener el ingrediente activo en la forma de un granulado, por ejemplo mezclado con cargas, tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y/o deslizantes, tales como talco o estearato magnésico, y, cuando es apropiado, estabilizantes. En las cápsulas blandas el ingrediente activo preferiblemente se disuelve o suspende en líquidos adecuados tales como ácidos grasos, aceite parafínico o polietilenglicoles líquidos, siendo posible que también se añadan estabilizantes.

Las formulaciones parenterales son especialmente fluidos inyectables que son eficaces de diversas maneras, tales como intravenosamente, intramuscularmente, intraperitonealmente, intranasalmente, intradérmicamente o subcutáneamente. Tales fluidos son preferiblemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas que pueden prepararse antes del uso, por ejemplo a partir de preparaciones liofilizadas que contienen el ingrediente activo solo o junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Las preparaciones farmacéuticas pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes,

ES 2 276 119 T3

por ejemplo conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o tampones.

5 Formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz del ingrediente activo con portador. Portadores ventajosos incluyen disolventes farmacéuticamente absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del paciente. Característicamente, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para aportar el ingrediente activo a la piel del paciente a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

15 Cuando las unidades de combinación de la presente invención se aplican en la forma que se comercializa como fármacos simples, su dosificación y modo de administración puede tener lugar de acuerdo con la información proporcionada en el prospecto del fármaco comercializado respectivo para dar como resultado el efecto beneficioso descrito aquí, si no se menciona aquí otra cosa.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no deben considerarse limitaciones de la misma.

Ejemplos

A. Ejemplos de Formulación

Ejemplo 1

25 Cápsulas que contienen nódulos de ingrediente activo revestidos, por ejemplo pentahidrato de pamidronato disódico, como ingrediente activo:

Nódulo del núcleo:	
30 Ingrediente activo (triturado)	197,3 mg
Celulosa microcristalina	52,7 mg
(Avicel® PH 105)	<u>250,0 mg</u>
+ Revestimiento interno:	
35 Celulosa HP-M 603	10,0 mg
Polietilenglicol	2,0 mg
Talco	8,0 mg
40	<u>270,0 mg</u>
+ Revestimiento externo resistente a jugos gástricos:	
45 Eudragit® L 30 D (sólido)	90,0 mg
Citrato de trietilo	21,0 mg
Antifoam® AF	2,0 mg
Agua	7,0 mg
50 Talco	<u>390,0 mg</u>

Una mezcla de pamidronato disódico con Avicel® PH 105 se humedece con agua y se amasa, se extruye y se forma como esferas. Los nódulos secados se revisten a continuación sucesivamente en el lecho fluidizado con un revestimiento interno, que consiste en celulosa HP-M 603, polietilenglicol (PEG) 8000 y talco, y el revestimiento acuoso resistente a jugos gástricos, que consiste en Eudragit® L 30 D, citrato de trietilo y Antifoam® AF. Los nódulos revestidos se pulverizan con talco y se rellenan en cápsulas (tamaño de la cápsula 0) por medio de una máquina de llenado de cápsulas comercial, por ejemplo Höfliger and Karg.

60

65

ES 2 276 119 T3

Ejemplo 2

Sistema transdérmico adhesivo monolítico, que contiene como ingrediente activo, por ejemplo, ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)-etano-1,1-difosfónico:

5

Composición

	poliisobutileno (PIB) 300 (Oppanol B1, BASF)	5,0 g
10	PIB 35000 (Oppanol B10, BASF)	3,0 g
	PIB 1200000 (Oppanol B100, BASF)	9,0 g
15	resina hidrocarbonada hidrogenada (Escorez 5320, Exxon)	43,0 g
	1-dodecilazacicloheptan-2-ona (Azone, Nelson Res., Irvine/CA)	20,0 g
20	ingrediente activo	<u>20,0 g</u>
	Total	100,0 g

Preparación

25

Los componentes anteriores se disuelven conjuntamente en 150 g de fracción de petróleo de punto de ebullición especial 100-125 girando en un lecho de ruedas dentadas giratorias. La solución se aplica a una película de poliéster (Hostaphan, Kalle) por medio de un dispositivo de extensión usando una cuchilla rascadora de 300 mm, dando un revestimiento de aproximadamente 75 g/m². Después de secar (15 minutos a 60°C), una película de poliéster tratada con silicona (grosor 75 mm, Laufenberg) se aplica como la película de despegue. Los sistemas acabados se troquelan en tamaños en la forma deseada de 5 a 30 cm² usando una herramienta troqueladora. Los sistemas completos se sellan individualmente en saquitos de papel aluminizado.

30

Ejemplo 3

35

Vial que contienen 1,0 mg de ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico (sales sódicas mixtas del mismo) liofilizado. Después de la dilución con 1 ml de agua, se obtiene una solución (concentración 1 mg/ml) para infusión i.v.

40

Composición

	ingrediente activo (ácido difosfónico libre)	1,0 mg
	manitol	46,0 mg
	citrate trisódico x 2 H ₂ O	alrededor de 3,0 mg
45	agua	1 ml
	agua para inyección	1 ml

50

En 1 ml de agua, el ingrediente activo se valora con citrate trisódico x 2 H₂O hasta pH 6,0. A continuación, se añade el manitol y la solución se liofiliza y el liofilizado se carga en un vial.

Ejemplo 4

55

Ampolla que contiene ingrediente activo, por ejemplo pentahidrato de pamidronato disódico disuelto en agua. La solución (concentración 3 mg/ml) es para infusión i.v. después de la dilución.

Composición

	ingrediente activo (± 5,0 mg de ingrediente activo anhidro)	19,73 mg
60	manitol	250 mg
	agua para inyección	5 ml

65

ES 2 276 119 T3

Ejemplo 5

Tabletas revestidas con película que contienen 2,5 mg de, por ejemplo, letrozol como ingrediente activo:

Componente	Función	Cantidad/ Tableta (mg)
Núcleo		
Letrozol	Ingrediente activo	2,50
Sílice Anhidra Coloidal	Deslizante	0,5
Celulosa Microcristalina	Aglutinante (seco)	20,00
Monohidrato de lactosa, cristalino	Diluyente	61,50
Estearato magnésico	Lubricante	1,00
Almidón de Maíz	Diluyente, desintegrante	9,50
Almidón Glicolato Sódico (Carboximetilalmidón Sódico)	Desintegrante	5,00
Revestimiento de Película		
Metilhidroxipropilcelulosa	Agente peliculígeno	1,838
Óxido de hierro, amarillo	Pigmento de color	0,249
Polietilenglicol 8000	Plastificante	0,333
Talco, pH	Antiadhesivo y opacificante	1,331
Dióxido de Titanio, pH	Pigmento y opacificante	0,249
Agua Purificada*	Disolvente de revestimiento	cs
Etanol con Isopropanol al 5%*	Disolvente de revestimiento	cs
* Retirados durante el procesamiento		

Preparación

1. El letrozol se mezcla con el almidón de maíz en un mezclador de tambor, se tamiza, se mezcla y se tamiza de nuevo.
2. La premezcla se combina en un mezclador de tambor con sílice anhidra coloidal tamizada, celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa y almidón glicolato sódico, se tamiza y se combina de nuevo.
3. Después de la mezcladura del estearato magnésico, la masa para tabletas homogénea se comprime como tabletas que contienen la cantidad indicada de sustancia activa.
4. Las tabletas se revisten con una laca compuesta por los excipientes indicados en la fórmula anterior, se disuelve o se suspende en agua purificada y pequeñas cantidades de etanol con alcohol isopropílico al 5%.

Ejemplo 6

La administración intravenosa de ácido zoledrónico evita la pérdida y la reducción de propiedades mecánicas del hueso inducidas por inhibición de aromatasa u ovariectomía quirúrgica en ratas

Se investigó si la pérdida de hueso inducida en ratas bien por ovariectomía (OVX) o bien por el inhibidor de aromatasa letrozol (Let) podía prevenirse mediante el bisfosfonato ácido zoledrónico (Zol).

Materiales y Métodos

Ratas Wistar hembra de 8 meses de edad, esqueléticamente maduras, adultas, se asignaron a los siguientes grupos de tratamiento (n = 10): Simulado (vehículo), OVX, tratado con Let, OVX + Zol y Let + Zol. El Zol se inyectó en la vena de la cola como una sola dosis de 0,8, 4 ó 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 3 días antes de la OVX o antes de iniciar la dosificación oral diaria de Let (1 mg/kg) durante 24 semanas. Los cambios en la densidad mineral de hueso (BMD) total y canceloso y el grosor cortical en la metafisis tibial proximal se verificaron no invasivamente mediante tomografía computarizada cuantitativa periférica (pQCT) a las 0, 2, 4, 8, 12, 16, 20 y 24 semanas. Tanto la tibia como los fémures como las vértebras lumbares L1-L6 se recogieron en la necropsia para llevar a cabo una prueba biomecánica.

Resultados

La BMD Total disminuía rápidamente durante la OVX y alcanzaba una meseta en alrededor de 20 semanas (-16%) ($P < 0,01$ en todos los puntos temporales frente a la simulación). Una sola inyección iv de 0,8, 4 ó 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido zoledrónico retrasaba la pérdida de hueso significativamente durante 8, 20 y 24 semanas, respectivamente, siendo la dosis más alta totalmente protectora a lo largo de toda la duración de 24 semanas del estudio (NS frente a la simulación).

El grosor cortical medio disminuía rápidamente en ratas sometidas a OVX ($P < 0,01$ en todos los puntos temporales frente a la simulación, -25% a las 24 semanas). Un efecto protector marginal de una sola dosis iv 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido zoledrónico se observaba a las 2 semanas ($P < 0,05$ frente a OVX). Con 4 y 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, el grosor cortical era significativamente mejor que en controles de OVX durante 12 y 24 semanas, respectivamente. La dosis más alta era totalmente protectora a lo largo de toda la duración del estudio (NS frente a simulación en todos los puntos temporales). La pérdida de hueso canceloso en ratas sometidas a OVX avanzaba rápidamente, alcanzando una meseta a las 24 semanas ($P < 0,01$ en todos los puntos temporales frente a la simulación, -46% a las 24 semanas). Una sola inyección iv de 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido zoledrónico retrasaba la pérdida de hueso canceloso marginalmente pero significativamente durante 12 semanas. A las dosis de 4 y 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, la densidad mineral del hueso canceloso era significativamente mejor que en controles de OVX durante 24 semanas. La dosis más alta era totalmente protectora durante 20 semanas, pero era sensible una pérdida de hueso canceloso leve a las 24 semanas (NS frente a simulación).

La BMD total disminuía lentamente después de la administración de letrozol hasta la semana 4 y más rápidamente posteriormente para a continuación frenar de nuevo a las 12 semanas (-13% en 24 semanas) ($P < 0,01$ en todos los puntos temporales frente a la simulación). Una sola inyección iv de 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido zoledrónico retrasaba la pérdida de hueso marginalmente pero significativamente durante 4 semanas. Con 4 y 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, el ácido zoledrónico retrasaba la pérdida de hueso significativamente durante 24 semanas ($P < 0,01$ frente al letrozol para ambas dosis) siendo la dosis más alta totalmente protectora a lo largo de toda la duración del estudio de 24 semanas (NS frente a la simulación).

El grosor cortical medio disminuía rápidamente en ratas tratadas con letrozol ($P < 0,01$ en todos los puntos temporales frente a la simulación, -21% a las 24 semanas). Un efecto protector marginal pero significativo de una sola dosis iv 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido zoledrónico se observaba a las 2 semanas ($P < 0,05$ frente al letrozol). Con 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, el ácido zoledrónico prevenía totalmente el adelgazamiento cortical durante 4 semanas, pero se establecía pérdida de hueso posteriormente, con valores que estaban significativamente por encima del control de letrozol hasta la semana 20 ($P < 0,01$ frente al letrozol en todos los puntos temporales). La dosis más alta de ácido zoledrónico protegía totalmente contra el adelgazamiento cortical durante 24 semanas ($P < 0,01$ frente al letrozol y NS frente a la simulación en todos los puntos temporales).

La pérdida de hueso canceloso en ratas tratadas con letrozol avanzaba rápidamente, alcanzando una meseta a las 24 semanas ($P < 0,01$ en todos los puntos temporales frente a la simulación, -26% a las 24 semanas). Una sola inyección iv de 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de ácido zoledrónico retrasaba la pérdida de hueso canceloso marginalmente pero significativamente durante 8 semanas ($P < 0,05$ frente al letrozol). Con 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, el ácido zoledrónico prevenía totalmente la pérdida de hueso durante 8 semanas, pero la pérdida de hueso se establecía posteriormente ($P < 0,01$ frente a la simulación en de 16 a 24 semanas). Sin embargo, la densidad mineral del hueso canceloso permanecía significativamente superior que en ratas tratadas con letrozol durante 24 semanas. La dosis más alta (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) era totalmente protectora durante 24 semanas ($P < 0,01$ frente al letrozol y NS frente a la simulación en todos los puntos temporales).

Las propiedades mecánicas del 5° cuerpo vertebral lumbar se evaluaron en compresión después de la retirada de los extremos epifisiales, el arco pedicular posterior y la proyección espinal sobre un segmento de 4 mm con extremos planoparalelos. La resistencia del hueso definitiva se reducía significativamente después de la OVX ($P < 0,05$) y disminuía después de la administración de letrozol (NS). El ácido zoledrónico mejoraba de una forma dependiente de la dosis la resistencia ósea definitiva en ambas situaciones.

ES 2 276 119 T3

Análisis

Los presentes datos indican por primera vez que, en ratas, el Zol protege de una forma dependiente de la dosis frente a pérdida de hueso canceloso, adelgazamiento cortical y reducción de resistencia del hueso inducida por Let oral diaria. Zol, en una dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, protege totalmente contra la pérdida de hueso inducida por Let durante al menos 24 semanas. Estos datos apoyan el uso de bisfosfonatos en general y Zol en particular para prevenir o reducir la pérdida de hueso en pacientes que están sometidos a tratamiento con inhibidores de aromatasa en general y Let en particular.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de (a) un inhibidor de aromatasa para la preparación de un medicamento, para el uso en combinación con (b) un N-bisfosfonato para el tratamiento de una enfermedad o un estado que responde a inhibición de aromatasas, con la condición de que la enfermedad o el estado no se trate adicionalmente con un agente quimioterapéutico.

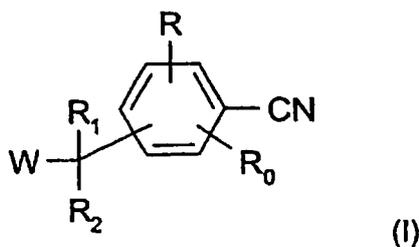
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la enfermedad es una enfermedad proliferativa.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el N-bisfosfonato se administra una vez cada seis meses.

4. Una combinación que comprende (a) un inhibidor de aromatasa y (b) un N-bisfosfonato, en la que los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para uso simultáneo, conjunto, separado o secuencial en la prevención de pérdida de hueso que está provocada por el tratamiento con un inhibidor de aromatasa de una enfermedad o un estado que responde a inhibición de aromatasas.

5. Uso de (a) un inhibidor de aromatasa para la preparación de un medicamento, para el uso en combinación con (b) un N-bisfosfonato para la prevención de pérdida de hueso que está provocada por el tratamiento con un inhibidor de aromatasa de una enfermedad o un estado que responde a inhibición de aromatasas.

6. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 5 o la combinación de acuerdo con la reivindicación 4, en el que (a) el inhibidor de aromatasa se selecciona de exemestano, formestano, aminoglutetimida, vorozol, fadrozol, anastrozol, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, atamestano, 1-metil-1,4-androstadieno-3,17-diona, ketoconazol y un compuesto de fórmula I

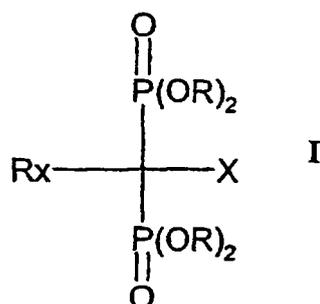


en la que R y R₀, independientemente uno de otro, son cada uno hidrógeno o alquilo inferior, o R y R₀ en átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo bencénico al que están unidos, forman un anillo de naftaleno o tetrahidronaftaleno;

en la que R₁ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo(inferior) o alqueno inferior; R₂ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo(inferior), (alquil(inferior), aril o aril-alquil(inferior))-tio o alqueno inferior, o en la que R₁ y R₂ juntos son alquilideno inferior o alqueno C₄-C₆; en la que W es 1-imidazolilo, 1-(1,2,4 ó 1,3,4)-triazolilo, 3-piridilo o uno de los radicales heterocíclicos mencionados substituido por alquilo inferior; y arilo dentro del contexto de las definiciones anteriores tiene los siguientes significados: fenilo que no está substituido o está substituido por uno o dos substituyentes del grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, alcanoiloxi inferior, nitro, amino, halógeno, trifluorometilo, ciano, carboxi, alcoxi (inferior)-carbonilo, carbamoilo, N-alquil(inferior)-carbamoilo, N,N-di-alquil(inferior)-carbamoilo, alcanoil inferior, benzoilo, alquil(inferior)-sulfonilo, sulfamoilo, N-alquil(inferior)-sulfamoilo y N,N-di-alquil (inferior)-sulfamoilo; también tienilo, indolilo, piridilo o furilo, o uno de los cuatro radicales heterocíclicos que se acaban de mencionar monosubstituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano o por halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en donde "inferior" significa hasta 7 átomos de carbono.

7. El uso o la combinación de acuerdo con la reivindicación 6, en los que (a) el inhibidor de aromatasa es 4-[α-(4-cianofenil)-1-(1,2,4-triazolil)metil]benzonitrilo (letrozol) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El uso o la combinación de acuerdo con la reivindicación 7, en los que (b) el N-bisfosfonato es un compuesto de fórmula I



en la que

15 X es hidrogeno, hidroxilo, amino, alcanoflo o un grupo amino substituido por alquilo C₁-C₄ o alcanoflo;

R es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y

20 Rx es una cadena lateral que contiene un grupo amino opcionalmente substituido, o un heterociclo que contiene nitrógeno (incluyendo heterociclos que contienen nitrógeno aromáticos),

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo o cualquier hidrato del mismo.

25 9. El uso o la combinación de acuerdo con la reivindicación 8, en los que (b) el N-bisfosfonato es ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico (ácido zoledrónico) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 10. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 5 a 9 o la combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en los que (a) el inhibidor de aromatasa se administra antes que el N-bisfosfonato.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en un paciente que sufre un trastorno dependiente de estrógenos.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en una mujer posmenopáusica con cáncer de mama ER+ y/o PR+.