



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1534265 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/35 (2006.01) **A61K 45/00** (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2003.07.29	(73) Titular(es): NOVARTIS AG LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL NOVARTIS PHARMA GMBH	CH AT
(30) Prioridade(s): 2002.07.30 GB 0217636 2002.11.12 US 425482		
(43) Data de publicação do pedido: 2005.06.01	(72) Inventor(es): JONATHAN GREEN AJAY S. BHATNAGAR DEAN BRENT EVANS JÜRIG ANDREAS GASSER	CH CH CH CH
(45) Data e BPI da concessão: 2006.11.22 002/2007	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **COMBINAÇÃO DE UM INIBIDOR DA AROMATASE COM UM BISFOSFONATO**

(57) Resumo:

RESUMO**"COMBINAÇÃO DE UM INIBIDOR DA AROMATASE
COM UM BISFOSFONATO"**

A presente invenção providencia uma combinação para o tratamento de uma doença ou condição a qual responde a inibição da aromatase, em particular uma doença proliferativa, especialmente uma doença maligna como seja cancro da mama ou cancro endócrino semelhante sensível do tecido mole, o mais preferível cancro da mama, incluindo um inibidor da aromatase e um bisfosfonato para utilização simultânea, concorrente, separada ou sequencial, na prevenção da perda óssea a qual é causada pelo tratamento com um inibidor da aromatase. Está também providenciado um método de tratamento de um doente sofrendo de uma doença ou condição que responde a inibição da aromatase incluindo administrar ao doente uma quantidade eficaz de um bisfosfonato e uma quantidade efectiva de um inibidor da aromatase.

DESCRIÇÃO**"COMBINAÇÃO DE UM INIBIDOR DA AROMATASE
COM UM BISFOSFONATO"**

A presente invenção providencia uma combinação para o tratamento de uma doença ou condição a qual responde a inibição da aromatase, em particular uma doença proliferativa, especialmente uma doença maligna como seja cancro da mama ou semelhante cancro sensível ao endócrino tecido mole, o mais preferível cancro da mama, incluindo um inibidor da aromatase e um N-bisfosfonato para utilização simultânea, concorrente, separada ou sequencial, na prevenção da perda óssea a qual é causada pelo tratamento com um inibidor da aromatase. Está também providenciado um método de tratamento de um doente sofrendo de uma doença ou condição que responde a inibição da aromatase incluindo administrar ao doente uma quantidade eficaz de um bisfosfonato e uma quantidade efectiva de um inibidor da aromatase.

Os bisfosfonatos são amplamente utilizados para inibir a actividade osteoclástica em variadas doenças tanto benignas como malignas, as quais envolvem ressorção óssea excessiva ou desapropriada. Estes análogos do pirofosfato não só reduzem a ocorrência de eventos relacionados com o esqueleto, mas providenciam também os doentes com benefícios clínicos e melhoram a sobrevivência. Os

bisfosfonatos são capazes de evitar a ressorção óssea *in vivo*; a eficácia terapêutica dos bisfosfonatos tem sido demonstrada no tratamento da osteoporose, osteopénia, doença de Paget do osso, hipercalcemia induzida por tumor (TIH) e, mais recentemente, metástases ósseas (BM) e mieloma múltiplo (para revisão ver Fleisch H 1997 Bisphosphonates clinical. In Biophosphonates in Bone Disease, From the Laboratory to the Patient. Eds: The Parthenon Publishing Group, New York/London pp 68-163). Os mecanismos pelos quais os bisfosfonatos inibem a ressorção óssea não são ainda completamente entendidos e parece variarem de acordo com os bisfosfonatos estudados. Verificou-se que os bisfosfonatos se ligam fortemente aos cristais de hidroxiapatite do osso, para reduzir a recuperação óssea e ressorção, para diminuir os níveis de hidroxiprolina ou fosfatase alcalina no sangue e adicionalmente inibir a formação, recrutamento, activação e a actividade dos osteoclastos.

Os inibidores da aromatase têm propriedades farmacológicas valiosas bem conhecidas. Eles são úteis para a inibição da biossíntese de estrogénios em mamíferos e o tratamento ou prevenção de doenças dependentes de estrogénios que a eles reagem, como sejam tumores mamários (carcinoma da mama), endometriose, trabalho de parto prematuro e tumores endométricos em fêmeas, bem como ginecomastia em machos.

Surpreendentemente verificou-se agora que a

administração de um bisfosfonato, ácido zoledrónico, a ratos tratados com um inibidor da aromatase, letrozole, oferece protecção a longo prazo contra a perda de osso em ratos.

Em conformidade, a presente invenção providencia uma combinação, como seja uma preparação combinada ou uma composição farmacológica, a qual inclui (a) um inibidor da aromatase e (b) um N-bisfosfonato no qual as substâncias activas (a) e (b) estão presentes em cada caso na forma livre ou na forma de um sal farmacologicamente aceitável, para utilização simultânea, concorrente, separada ou sequencial, na prevenção da perda óssea a qual é causada pelo tratamento com um inibidor da aromatase de uma doença ou condição a qual responde a inibição da aromatase, em particular uma doença proliferativa, especialmente uma doença maligna.

O termo "uma preparação combinada" define especialmente um "conjunto de partes" no sentido em que os parceiros da combinação (a) e (b) como definidos anteriormente podem ser doseados independentemente ou pela utilização de diferentes combinações fixas com quantidades distintas dos parceiros da combinação (a) e (b), i.e., de forma simultânea, concorrente, separada ou sequencial. As partes dos conjuntos das partes podem em seguida, e.g., ser administrados de forma simultânea ou com marcação cronológica, ou seja em diferentes pontos no tempo e com intervalos de tempo iguais ou diferentes para qualquer

parte dos conjuntos das partes. A razão das quantidades totais do parceiro de combinação (a) para o parceiro de combinação (b) a ser administrada na preparação combinada pode ser variada, e.g., de forma a ir ao encontro das necessidades de uma sub-população doente a ser tratada ou às necessidades de um único doente ao qual diferentes necessidades são devidas à doença em particular, gravidade da doença, idade, sexo, peso corporal, etc dos doentes.

Além disso, a presente invenção providencia a utilização de um inibidor da aromatase para a preparação de um medicamento, para utilização em combinação com um bisfosfonato para tratamento de uma doença ou condição a qual responda a inibição da aromatase, em particular uma doença proliferativa, especialmente uma doença maligna, especialmente com a ressalva de que a doença ou condição não seja adicionalmente tratada com um agente quimioterapêutico.

No contexto da presente aplicação o termo "agente quimioterapêutico" refere-se a agentes anti-proliferativos, como sejam fármacos citotóxicos, mas não envolve fármacos de terapia hormonal, como sejam inibidores da aromatase, tamoxifeno ou agonistas da hormona de libertação da hormona luteinizante (LH-RH).

Em alternativa, a invenção providencia a utilização de um N-bisfosfonato para a preparação de um medicamento, para utilização em combinação com um inibidor

da aromatase para tratamento de uma doença ou condição a qual responda a inibição da aromatase, em particular uma doença proliferativa, especialmente uma doença maligna, especialmente com a ressalva de que a doença ou condição não seja adicionalmente tratada com um agente quimioterapêutico.

A invenção providencia também a utilização de um N-bisfosfonato para a preparação de um medicamento, para utilização em combinação com um inibidor da aromatase para a prevenção de perda de osso a qual é causada pelo tratamento com um inibidor da aromatase de uma doença ou condição que responda a inibição da aromatase, em particular uma doença proliferativa, especialmente uma doença maligna.

Em ainda outros aspectos a invenção providencia:

(i) Uma embalagem incluindo um N-bisfosfonato juntamente com instruções para utilização com um inibidor de aromatase para tratamento de uma doença ou condição que responda a inibição da aromatase, em particular uma doença proliferativa, especialmente uma doença maligna, especialmente com a ressalva de que a doença ou condição não seja adicionalmente tratada com um agente quimioterapêutico, ou

(ii) Uma embalagem incluindo um inibidor de aromatase juntamente com instruções para utilização com um bisfosfonato para tratamento de uma doença ou condição que

responda a inibição da aromatase, em particular uma doença proliferativa, especialmente uma doença maligna, especialmente com a ressalva de que a doença ou condição não seja adicionalmente tratada com um agente quimioterapêutico.

Em ainda outro aspecto a invenção providencia:

(i) Uma embalagem incluindo um N-bisfosfonato juntamente com instruções para utilização com um inibidor de aromatase para prevenção de perda óssea a qual é causada pelo tratamento com um inibidor de aromatase de uma doença ou condição que responda a inibição da aromatase, em particular uma doença proliferativa, especialmente uma doença maligna, ou

(ii) Uma embalagem incluindo um inibidor de aromatase juntamente com instruções para utilização com um bisfosfonato para prevenção de perda óssea a qual é causada pelo tratamento com um inibidor de aromatase de uma doença ou condição que responda a inibição da aromatase, em particular uma doença proliferativa, especialmente uma doença maligna.

Doenças e condições que podem ser tratadas de acordo com a presente invenção incluem qualquer daquelas doenças/condições as quais podem ser tratadas utilizando inibidores de aromatase, *i.e.*, "uma doença ou condição que responda a inibição da aromatase", especialmente aquelas mencionadas aqui neste documento anteriormente e daqui em

diante, incluindo doenças malignas como sejam em particular o cancro da mama endócrino dependente, como por exemplo o cancro da mama positivo para o receptor hormonal ou desconhecido para o receptor hormonal (avançado ou metástico), e.g., em mulheres pré- ou pós-menopausicas, em que é dado um agonista LH-RH no cancro da mama pré-menopausico como seja goserelina adicionalmente ao inibidor de aromatase.

Em particular a presente invenção pode ser utilizada no tratamento de doenças e condições nas quais o tratamento com um inibidor de aromatase pode induzir a privação de estrogénio, conduzindo a recuperação óssea ou perda óssea anormalmente aumentados. Numa forma de realização muito preferida da presente invenção é utilizada uma combinação de um inibidor de aromatase com um bisfosfonato numa terapia adjuvante do cancro da mama, especialmente em mulheres pós-menopáusicas; por exemplo, no tratamento do cancro da mama receptor de estrogénio positivo (ER+) e/ou receptor de progesterona positivo (PR+) em mulheres pós-menopausicas. A utilização de um bisfosfonato com um inibidor de aromatase exerce de forma vantajosa um efeito ósseo protector e pode permitir de forma vantajosa o tratamento com doses mais elevadas de inibidor de aromatase ou tratamento mais prolongado com um inibidor de aromatase do que seria possível na ausência de bisfosfonato.

Assim, em outras formas de realização a invenção inclui:

- utilização de um N-bisfosfonato para inibir a perda óssea durante o tratamento com um inibidor de aromatase;

- utilização de um N-bisfosfonato na preparação de um medicamento para inibição de perda óssea durante o tratamento com um inibidor de aromatase;

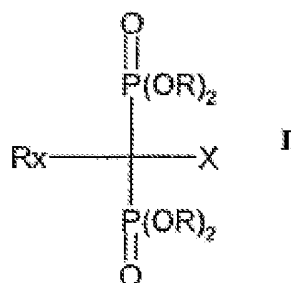
- um método de prevenção de perda óssea num doente sofrendo de um distúrbio dependente de estrogénio e recebendo um inibidor de aromatase, incluindo administrar ao dito doente uma quantidade efectiva de um biofosfanato;

- um método de tratamento de uma doença ou condição que responde a inibição pela aromatase, em particular uma doença proliferativa, especialmente uma doença maligna, incluindo administrar uma quantidade efectiva de um inibidor de aromatase juntamente com uma quantidade efectiva de biofosfanato para inibir a perda óssea devido a tratamento com um inibidor de aromatase.

Em particular uma forma de realização preferida da invenção providencia um método de prevenção de perda óssea relacionada com tratamento de cancro em mulheres pós-menopausicas com cancro da mama ER+ e/ou PR+ recebendo um inibidor de aromatase como terapia adjuvante, incluindo administrar à dita mulher pós-menopausica uma quantidade efectiva de um biofosfanato.

Assim, na presente descrição os termos "tratamento" ou "tratar" referem-se tanto a tratamento profilático ou preventivo, como tratamento curativo ou modificador da doença, incluindo tratamento de doentes em risco de contrair a doença ou suspeitos de terem contraído a doença bem como em doentes que estão doentes ou foi-lhes diagnosticado sofrerem de uma doença ou condição médica.

Para os propósitos da presente descrição um N-biofosfanato é um composto o qual adicionalmente ao grupo característico biofosfanato geminal (P-C-P) inclui um azoto contendo cadeia lateral, e.g., um composto de fórmula I



em que

X é hidrogénio, hidroxilo, amino, alcanoílo ou um grupo amino substituído por alquilo (C₁-C₄) ou alcanoílo;

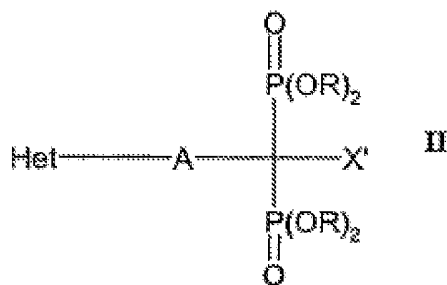
R é hidrogénio ou alquilo (C₁-C₄) e

Rx é uma cadeia lateral a qual contém um grupo amino opcionalmente substituído, ou um heterociclo contendo azoto (incluindo heterociclos aromáticos contendo azoto)

e seus sais farmacologicamente aceitáveis ou qualquer seu hidrato.

Assim, por exemplo, N-fosfonatos adequados para utilização na invenção podem incluir os seguintes compostos ou seus sais farmacologicamente aceitáveis ou qualquer seu hidrato: ácido 3-amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico (ácido pamidrónico), e.g., pamidronato (APD); ácido 3-(N,N-dimetilamino)-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico, e.g. Dimetil-APD; ácido 4-amino-1-hidroxiбутано-1,1-difosfónico (ácido alendrónico), e.g., alendronato; ácido 1-hidroxi-3-(metilpentilamino)-propilideno-bisfosfónico (ácido ibandrónico), e.g., ibandronato; ácido 6-amino-1-hidroxi-hexano-1,1-difosfónico; ácido 3-(N-metil-N-n-pentilamino)-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico, e.g., metil-pentil-APD (= BM 21,0955); ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico, e.g., ácido zoledrónico; ácido 1-hidroxi-2-(3-piridil)etano-1,1-difosfónico (ácido risedrónico), e.g., risedronato; incluindo seus sais piridínio, por exemplo iodetos de N-metil piridínio, como sejam NE-10244 ou NE-10446; ácido 3-[N-(2-feniltioetil)-N-metilamino]-1-hidroxi-propano-1,1-difosfónico; ácido 1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propano-1,1-difosfónico, e.g., EB 1053 (Leo); ácido 1-(N-fenilaminotiocarbonil)metano-1,1-difosfónico e.g., FR 78844 (Fujisawa); éster tetraetílico do ácido 5-benzoil-3,4-di-hidro-2H-pirazole-3,3-difosfónico, e.g., U-81581 (Upjohn) e ácido 1-hidroxi-2-(imidazol[1,2-a]piridin-3-il)etano-1,1-difosfónico, e.g., YM 529.

Numa forma de realização um N-bisfosfonato preferido para utilização na invenção inclui um composto de Fórmula II



em que

Het é um radical imidazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, tiazole, tiadiazole, piridina, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole ou benzimidazole, o qual está opcionalmente substituído por alquilo, alcoxi, halogénio, hidroxilo, carboxilo, um grupo amino opcionalmente substituído por radicais alquilo ou alcanoílo ou um radical benzilo opcionalmente substituído por alquilo, nitro, amino ou amino-alquilo;

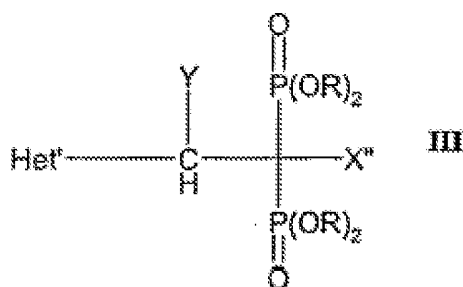
A é um grupo hidrocarboneto saturado ou insaturado de cadeia linear ou ramificada contendo desde 1 até 8 átomos de carbono;

X' é um átomo de hidrogénio, opcionalmente substituído por alcanoílo, ou um grupo amino opcionalmente substituído por radicais alquilo ou alcanoílo e

R é um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo

e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Noutra forma de realização um bisfosfonato particularmente preferido para utilização na invenção inclui um composto de Fórmula III



em que

Het' é um anel heteroaromático de cinco membros substituído ou não substituído, seleccionado a partir de um grupo consistindo em imidazolilo, imidazolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxazolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, triazolilo, oxadiazolilo e tiadiazolilo em que o dito anel pode ser parcialmente hidrogenado e em que os ditos substituintes são seleccionados a partir de pelo menos um do grupo consistindo em alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, fenilo, ciclo-hexilo, ciclo-hexilmetilo, halogénio e amino e em que dois substituintes alquilo adjacentes de Het podem juntamente formar um segundo anel;

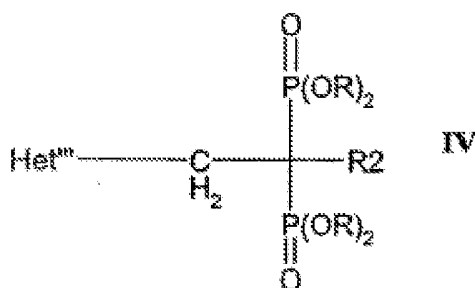
Y é hidrogénio ou alquilo C₁-C₄;

X'' é hidrogénio, hidroxilo, amino ou um grupo amino substituído por alquilo C₁-C₄ e

R é hidrogénio ou alquilo C₁-C₄;

bem como os seus sais farmacologicamente aceitáveis e isómeros.

Ainda noutra forma de realização um bisfosfonato particularmente preferido para utilização na invenção inclui um composto de Fórmula IV



em que

Het'' é um radical imidazolilo, 2H-1,2,3-, 1H-1,2,4- ou 4H-1,2,4-triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo ou tiadiazolilo que é insubstituído ou C-mono ou di-substituído por alquilo inferior, por alcoxi inferior, por fenilo o qual pode por sua vez estar mono- ou di-substituído por alquilo inferior, alcoxi inferior e/ou halogénio, por hidroxilo, por di-alquil inferior-amino, por alquil inferior-tio e/ou por halogénio e está N-substituído num átomo de N substituível por

alquilo inferior ou por fenil-alquilo inferior, o qual pode por sua vez ser mono- ou di-substituído no grupo fenilo por alquilo inferior, alcoxi inferior e/ou halogénio e R₂ é hidrogénio, hidroxilo, amino, alquil inferior-tio ou halogénio,

radicais inferior tendo até e incluindo 7 átomos de C,

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Exemplos de N-bisfosfonatos particularmente preferidos para utilização na invenção são:

Ácido 2-(1-metilimidazol-2-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico

Ácido 2-(1-benzilimidazol-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-benzilimidazol-4-il)etano-1,1-difosfónico;

Ácido 2-(1-metilimidazol-2-il)etano-1,1-difosfónico;

Ácido 2-(1-benzilimidazol-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-(metilimidazol-4(5)-il)etano-1,1-difosfónico;

Ácido 2-(fenilimidazol-4(5)-il)etano-1,1-difosfónico;

Ácido 2-(4,5-dimetilimidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico; e

Ácido 2-(metilimidazol-4(5)-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico;

e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

O mais preferido N-bisfosfonato para utilização na invenção é o ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico (ácido zoledrónico) ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Todos os derivados do ácido N-bisfosfónico mencionados anteriormente são bem conhecidos da literatura. Isto inclui a sua preparação (ver *e.g.*, EP-A-513760, pp. 13-48). Por exemplo, o ácido 3-amino-1-hidroxipropano-1,1-difosfónico é preparado como descrito *e.g.*, em patente U.S. 3.962.432 assim como o sal dissódico nas patentes US 4.639.338 e 4.711.880 e o ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico é preparado como descrito *e.g.*, na patente US 4.939.130. Ver também patentes US 4.777.163 e 4.687.767.

Os N-bisfosfonatos podem ser utilizados na forma de um isómero ou de uma mistura de isómeros quando apropriado, tipicamente como isómeros ópticos como sejam enantiómeros ou diasterioisómeros ou isómeros geométricos, tipicamente isómeros cis-trans. Os isómeros ópticos são obtidos na forma de antípodas puros e/ou racematos.

Os N-bisfosfonatos podem ser também utilizados na forma dos seus hidratos ou incluir outros solventes utilizados para a sua cristalização.

Inibidores da aromatase adequados para utilização na invenção podem incluir os seguintes compostos ou seus derivados ou seus sais farmacologicamente aceitáveis ou

qualquer seus hidrato ou solvato: esteróides, especialmente exemestano e formestano e, em particular, não esteróides, especialmente aminoglutatimida, vorozole, fadrozole, anastrozole e, muito especialmente, letrozole. Outros inibidores da aromatase adequados para utilização na invenção são rogletimida, piridoglutatimida, trilostano, atamestano, 1-metil-1,4-androstadieno-3,17-diona, cetoconazole (ver também Cancer-Treat-Res.: 94.231-254, 1998 e WO 99/30708) e YM511 (K.M. Susaki et al., J. Steroid. Biochem. Molec. Biol. 58, 189-194, 1996) ou seus derivados ou seus sais farmacologicamente aceitáveis ou qualquer seus hidrato ou solvato. Preferivelmente um inibidor da aromatase é seleccionado entre exemestano, formestano, aminoglutetimida, fadrozole, anastrozole e letrozole. Exemestano pode ser administrado, e.g., na forma como está comercializado, e.g., sob a marca registada AROMASINTM. Formestano pode ser administrado, e.g., na forma como está comercializado, e.g., sob a marca registada LENTARONTM. Fadrozole pode ser administrado, e.g., na forma como está comercializado, e.g., sob a marca registada AFEMATM. Anastrozole pode ser administrado, e.g., na forma como está comercializado, e.g., sob a marca registada ARIMIDEXTM. Letrozole pode ser administrado, e.g., na forma como está comercializado, e.g., sob a marca registada FEMARATM ou FEMARTM. Aminoglutetimida pode ser administrada, e.g., na forma como está comercializada, e.g., sob a marca registada ORIMETENTM.

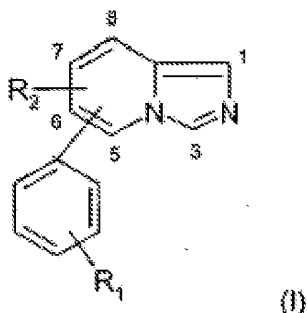
Além disso, a estrutura dos agentes activos aqui neste documento mencionados pelo nome, pode ser obtida da actual edição do compendio normalizado "The Merck Index" ou

de bases de dados, *i.e.*, Patentes Internacionais (*e.g.*, IMS World Publications). O seu correspondente conteúdo está aqui neste documento incorporado por referência. Qualquer pessoa especialista na técnica está totalmente capacitada, baseada nestas referências, para preparar e testar as indicações farmacológicas e propriedades em modelos de testes/métodos normalizados, tanto *in vivo* como *in vitro*.

Os modelos de teste padrão para medir a actividade inibidora de um composto para a aromatase tanto *in vivo* como *in vitro* são bem conhecidos na técnica [ver *e.g.*, J. Biol. Chem. 249, 5364 (1974); J. Enzyme Inhib. 4, 169 (1990) e J. Enzyme Inhib. 4, 179 (1990)].

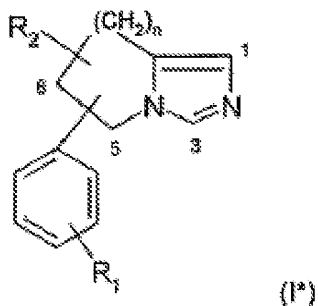
Os seguintes compostos e grupos de compostos listados em seguida desde (a) até (z) e (aa) até (ae) representam outros inibidores da aromatase. Cada grupo individual forma um grupo de inibidores da aromatase que podem ser utilizados de acordo com a presente invenção.

(a) Os compostos de fórmulas I e I* como definidos em EP-A-165 904. Estes são especialmente os compostos de fórmula I



em que R_1 é hidrogénio, alquilo inferior; alquilo inferior substituído por hidroxilo, alcoxilo inferior, alcanoil inferior-oxi, alcanóilo inferior, amino, alquil inferior-amino, di-alquil inferior-amino, halogénio, sulfo, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoílo ou por ciano, nitro, halogénio, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcanoil inferior-oxi, fenilsulfoniloxi, alquil inferior-sulfoniloxi, mercapto, alquil inferior-tio, alquil inferior-sulfinilo, alquil inferior-sulfonilo, alquil inferior-tio, amino, alquil inferior-amino, di-alquil inferior-amino, alquilenio inferior-amino, N-morfolino, N-tiomorfolino, N-piperazino que é insubstituído ou está substituído por alquilo inferior posição 4, tri-alquil inferior-amónio, sulfo, alcoxi inferior-sulfonilo, sulfamoílo, alquil inferior-sulfamoílo, di-alquil inferior-sulfamoílo, formilo; iminometilo que é insubstituído ou está substituído no átomo de azoto por hidroxilo, alcoxilo inferior, alcanoil inferior-oxi, alquilo inferior, fenilo ou por amino; alcanóilo C_2-C_7 , benzoílo, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoílo, alquil inferior-carbamoílo, di-alquil inferior-carbamoílo, ciano, 5-tetrazolilo, 4,5-di-hidro-2-oxazolilo insubstituído ou substituído por alquilo inferior ou hidroxicarbamoílo; e R_2 é hidrogénio, alquilo inferior, fenilalquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcoxi inferior-carbonil-alquilo inferior, halogénio, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcanoil inferior-oxi, mercapto, alquil inferior-tio, fenil-alquil inferior-tio, feniltio, alcanoil inferior-tio, carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo ou

alcanoílo inferior; os seus derivados 7,8-di-hidro e os compostos de fórmula I*



em que n é 0, 1, 2, 3 ou 4 e R_1 e R_2 são como definidos anteriormente na fórmula I; sendo possível para o anel fenilo nos radicais fenilsulfonilo, feniliminometilo, benzoílo, fenilo-alquilo inferior, fenil-alquil inferior-tio e feniltio ser insubstituído ou estar substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior ou halogénio; sendo possível num composto de fórmula I que os dois substituintes $C_6H_4-R_1$ e R_2 estejam ligados a cada um dos átomos de carbono do anel saturado quer ao mesmo átomo de carbono quer a diferentes átomos de carbono e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Compostos preferidos deste grupo são:

- (1) 5-(*p*-cianofenil)imidazo[1,5-*a*]piridina
- (2) 5-(*p*-etoxicarbonilfenil)imidazo[1,5-*a*]piridina
- (3) 5-(*p*-carboxifenilo)imidazo[1,5-*a*]piridina

(4) 5-(*p-terc*-butilaminocarbonilfenil)imidazo[1,5-a]piridina

(5) 5-(*p*-etoxicarbonilfenil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,5-a]piridina

(6) 5-(*p*-carboxifenil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,5-a]piridina

(7) 5-(*p*-carbamoilfenil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,5-a]piridina

(8) 5-(*p*-tolil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,5-a]piridina

(9) 5-(*p*-hidroximetilfenil)imidazo[1,5-a]piridina

(10) 5-(*p*-cianofenil)-7,8-di-hidroimidazo[1,5-a]piridina

(11) 5-(*p*-bromofenil)-5,6,7,8-tetra-hidro imidazo[1,5-a]piridina

(12) 5-(*p*-hidroximetilfenilo)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,5-a]piridina

(13) 5-(*p*-formilfenilo)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,5-a]piridina

(14) 5-(*p*-cianofenil)-5-metiltio-5,6,7,8-tetra-
hidroimidazo[1,5-*a*]piridina

(15) 5-(*p*-cianofenil)-5-etoxicarbonilo-5,6,7,8-tetra-
hidro imidazo[1,5-*a*]piridina

(16) 5-(*p*-aminofenilo)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,5-
a]piridina

(17) 5-(*p*-formilfenilo)imidazo[1,5-*a*]piridina

(18) 5-(*p*-carbamoilfenil)imidazo[1,5-*a*]piridina

(19) 5H-5-(4-*terc*-butilaminocarbonilfenil)-6,7-di-
hidropirrolo[1,2-*c*]imidazole,

(20) 5H-5-(4-cianofenil)-6,7-di-hidropirrolo[1,2-
c]imidazole

(21) 5H-5-(4-cianofenil)-6,7,8,9-tetra-
hidroimidazole[1,5-*a*]azepina

(22) 5-(4-cianofenil)-6-etoxicarbonilmetilo-5,6,7,8-
tetra-hidro imidazo[1,5-*a*]piridina

(23) 5-(4-cianofenil)-6-carboximetilo-5,6,7,8-tetra-
hidro imidazo[1,5-*a*]piridina

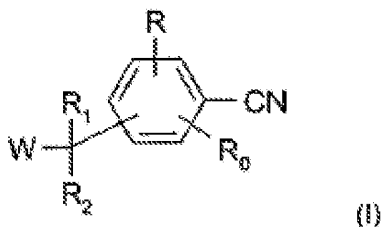
(24) 5-benzil-5-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,5-a]piridina

(25) 7-(*p*-cianofenil)-5,6,7,8-tetra-hidro imidazo[1,5-a]piridina

(26) 7-(*p*-carbamoilfenil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,5-a]piridina

(27) 5-(*p*-cianofenil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,5-a]piridina (= fadrozole)

(b) Os compostos de fórmulas I como definidos em EP-A-236 940. Estes são especialmente os compostos de fórmula I



em que R e R₀ independentemente um do outro são cada um hidrogénio ou alquilo inferior ou R e R₀ nos átomos de carbono adjacente, juntamente com o anel benzeno ao qual eles estão ligados formam um anel naftaleno ou tetra-hidronaftaleno; em que R₁ é hidrogénio, alquilo inferior, aril-alquilo inferior ou alquenilo inferior; R₂ é hidrogénio, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, (alquil inferior, aril ou aril-alquil inferior)-tio ou alquenilo inferior ou em que R₁ e R₂ juntos são alquilideno

inferior ou alquilenos C_4-C_6 ; em que W é 1-imidazolilo, 1-(1,2,4 ou 1,3,4)-triazolilo, 3-piridilo ou um dos mencionados radicais heterocíclicos substituídos por alquilo inferior e arilo dentro do contexto das definições anteriores tem os seguintes significados: fenilo que é está substituído ou está substituído por um ou dois substituintes entre o grupo alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, alcanoil inferior-oxi, nitro, amino, halogénio, trifluorometilo, ciano, carboxi, alcoxil inferior-carbonilo, carbamoílo, N-alquil inferior-carbamoílo, N,N-dialquil inferior-carbamoílo, alcanoílo inferior, benzoílo, alquil inferior-sulfonilo, sulfamoílo, N-alquil inferior-sulfamoílo e N,N-dialquil inferior-sulfamoílo; também tienilo, indolilo, piridilo, furanilo ou um dos últimos quatro radicais heterocíclicos mencionados mono-substituídos por alquilo inferior, alcoxilo inferior, ciano ou por halogénio e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

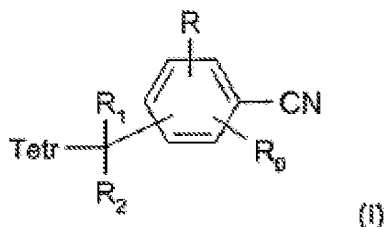
Compostos preferidos deste grupo são:

- (1) 4-[α -(4-cianofenil)-1-imidazolilmetil]-benzonitrilo,
- (2) 4-[α -(3-piridil)-1-imidazolilmetil]-benzonitrilo
- (3) 4-[α -(4-cianobenzil)-1-imidazolilmetil]-benzonitrilo,
- (4) 1-(4-cianofenil)-1-imidazolilmetil]-etileno,

(5) 4-[α -(4-cianofenil)-1-(1,2,4-triazolil)metil]-benzonitrilo(=letrozole),

(6) 4-[α -(4-cianofenil)-3-piridilmetil]-benzonitrilo

(c) Os compostos de fórmulas I como definidos em EP-A-408 509. Estes são especialmente os compostos de fórmula I



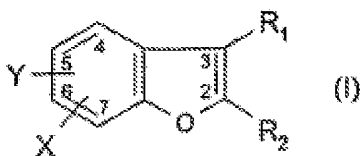
em que Tetr é 1- ou 2-tetrazolilo que é insubstituído ou está substituído na posição 5 por alquilo inferior, fenil-alquilo inferior ou alcanóilo inferior; R_1 e R_2 , independentemente um do outro são cada um hidrogénio ou alquilo inferior que é insubstituído ou está substituído por hidroxil, alcóxido inferior, halogénio, carboxil, alcóxido inferior-carbonil, (amino, alquil inferior-amino ou dialquil inferior-amino)-carbonil ou por ciano; alquênio inferior, arilo, heteroarilo, aril-alquilo inferior, C_3 - C_6 -cicloalquilo, C_3 - C_6 -cicloalquilo-alquilo inferior, alquil inferior-tio, ariltio ou aril-alquil inferior-tio; ou R_1 e R_2 juntos são cadeias lineares C_4 - C_6 alquilenos que é insubstituído ou está substituído por alquilo inferior, ou são um grupo $-(CH_2)_m$ -1,2-fenileno- $(CH_2)_n$ em que m e n, independentemente um do outro são cada um 1 ou 2 e 1,2-

fenileno é insubstituído ou está substituído da mesma maneira como fenilo na definição de arilo anteriormente ou são alquilideno inferior que é insubstituído ou está mono ou di-substituído por arilo; e R e R₀ independentemente um do outro são cada um hidrogénio ou alquilo inferior ou R e R₀ juntos, localizados em átomos de carbono adjacentes ao anel benzeno, são um grupo benzo que é insubstituído ou está substituído da mesma maneira que o fenilo na definição de arilo anteriormente; sendo arilo nas definições anteriores fenilo que é insubstituído ou está substituído por um ou mais substituintes dentro do grupo consistindo em alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, alcanoil inferior-oxilo, nitro, amino, halogénio, trifluorometilo, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, (amino, alquil inferior-amino ou di-alquil inferior-amino)-carbonilo, ciano, alcanóilo inferior, benzoílo, alquil inferior-sulfonilo e (amino, alquil inferior-amino ou di-alquil inferior-amino)-sulfonilo; heteroarilo nas definições anteriores sendo um radical heterocíclico aromático dentro do grupo consistindo em pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tianilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolilo e isoquinolilo que é insubstituído ou está substituído da mesma maneira como o fenilo na definição anterior de arilo; e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Compostos preferidos deste grupo são:

- (1) 4-(2-tetrazolil)metil-benzonitrilo
- (2) 4-[α -(4-cianofenil)-(2-tetrazolil)metil]-benzonitrilo
- (3) 1-ciano-4-(1-tetrazolil)metil-naftaleno
- (4) 4-[α -(4-cianofenil)-(1-tetrazolil)metil]-benzonitrilo

(d) Os compostos de fórmulas I como definidos em Pedido de Patente Europeia N° 91810110,6. Estes são especialmente os compostos de fórmula I



em que X é halogénio, ciano, carbamoílo, N-alquil inferior-carbamoílo, N-cicloalquil-alquil inferior-carbamoílo, N,N-di-alquil inferior-carbamoílo, N-arilcarbamoílo, hidroxilo, alcóxilo inferior, aril-alcóxilo inferior ou ariloxi, em que arilo é fenilo ou naftilo, cada um dos quais é insubstituído ou está substituído por alquilo inferior, hidroxilo, alcóxilo inferior, halogénio e/ou por trifluorometilo; Y é um grupo $-\text{CH}_2\text{-A}$ em que A é 1-imidazolilo, 1-

(1,2,4-triazolilo), 1-(1,3,4-triazolilo), 1-(1,2,3-triazolilo), 1-(1,2,5-triazolilo), 1-tetrazolilo ou 2-tetrazolilo ou Y é hidrogénio, R_1 e R_2 independentemente um do outro são cada um hidrogénio, alquilo inferior ou um grupo $-\text{CH}_2\text{-A}$ como definido para Y, ou R_1 e R_2 juntos são $-(\text{CH}_2)_n-$ em que n é 3, 4 ou 5, com a ressalva de que um dos radicais Y, R_1 e R_2 é um grupo $-\text{CH}_2\text{-A}$, com a outra ressalva de que num grupo $-\text{CH}_2\text{-A}$ com o significado de R_1 e R_2 A é diferente de 1-imidazolilo quando X é bromo, ciano ou carbamoilo e com a ressalva de que num grupo $-\text{CH}_2\text{-A}$ com o significado de Y, A é diferente de 1-imidazolilo quando X é halogénio ou alcoxilo inferior, R_1 é hidrogénio e R_2 é hidrogénio ou alquilo inferior e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Compostos preferidos deste grupo são:

(1) 7-ciano-4[1-(1,2,4-triazolil)metil]-2,3-dimetil-benzofurano

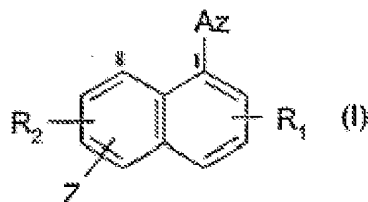
(2) 7-ciano-4-(1-imidazolilmetil)-2,3-dimetil-benzofurano

(3) 7-carbamoil-4-(1-imidazolilmetil)-2,3-dimetil-benzofurano

(4) 7-N-(ciclo-hexilmetil)carbamoil-4-(1-imidazolilmetil)-2,3-dimetil-benzofurano

(e) Os compostos de fórmula I como definidos na

Pedido de Patente Suíça N° 1339/90-7. Estes são especialmente os compostos de fórmula I



em que a linha tracejada se refere a uma ligação adicional ou nenhuma ligação adicional, Az é imidazolilo, triazolilo ou tetrazolilo ligados por um átomo de azoto, estando cada um daqueles radicais não substituído ou substituído nos átomos de carbono por alquilo inferior ou por arilo-alquilo inferior, Z é carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoílo, N-alquil inferior-carbamoílo, N,N-dialquil inferior-carbamoílo, N-arilcarbamoílo, ciano, halogénio, hidroxilo, alcoxilo inferior, aril-alcoxilo inferior, ariloxi, alquilo inferior, trifluorometilo ou aril-alquilo inferior e R₁ e R₂ são independentemente um do outro, cada um hidrogénio, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halogénio ou trifluorometilo; sendo arilo fenilo ou naftilo cada um dos quais é insubstituído ou está substituído por um ou dois substituintes dentro de um grupo constituído de alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halogénio e trifluorometilo; com a ressalva de que nem Z nem R₂ é hidroxilo na 8ª posição e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Compostos preferidos deste grupo são:

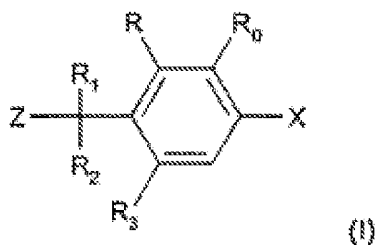
(1) 6-ciano-1-(1-imidazolil)-3,4-di-hidronaftaleno

(2) 6-ciano-1-[1-(1,2,4-triazolil)]-3,4-di-hidronaftaleno

(3) 6-cloro-1-(1-imidazolil)-3,4-di-hidronaftaleno

(4) 6-bromo-1-(1-imidazolil)-3,4-di-hidronaftaleno

(f) Os compostos de fórmula I como definidos na Pedido de Patente Suíça N° 3014/90-0. Estes são especialmente os compostos de fórmula I



em que Z é um anel heteroaromático de cinco membros contendo azoto seleccionado dentro de um 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) e 5-(1,2,4-oxadiazolilo); R e R₀ são hidrogénio ou R e R₀ juntos são um grupo benzo que é insubstituído ou está

substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halogénio ou por trifluorometilo; R_1 é hidrogénio, hidroxilo, cloro ou flúor; R_3 é hidrogénio; R_2 é hidrogénio, alquilo inferior ou fenilo que é insubstituído ou está substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halogénio, trifluorometilo ou por ciano; ou R_1 e R_2 juntos são metilideno ou R_2 e R_3 juntos são $-(CH_2)_3-$ ou R_1 e R_2 e R_3 juntos são um grupo $=CH-(CH_2)_2-$ em que a ligação simples está ligada ao anel benzeno; X é ciano e X pode ser também halogénio quando R_2 e R_3 juntos são $-(CH_2)_3-$ ou R_1 e R_2 e R_3 juntos são um grupo $=CH-(CH_2)_2-$ e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Compostos preferidos deste grupo são:

(1) 4-[α -(4-cianofenil)- α -hidroxi-5-isotiazolilmetil]-benzonitrilo,

(2) 4-[α -(4-cianofenil)-5-isotiazolilmetil]-benzonitrilo,

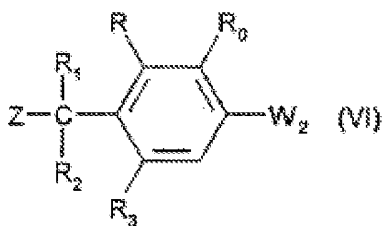
(3) 4-[α -(4-cianofenil)-5-tiazolilmetil]-benzonitrilo,

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

(5) 6-ciano-1-(5-isotiazolil)-3,4-di-hidronaftaleno,

(6) 6-ciano-1-(5-tiazolil)-3,4-di-hidronaftaleno.

(g) Os compostos de fórmula VI como definidos na Pedido de Patente Suíça N° 3014/90-0. Estes são especialmente os compostos de fórmula VI



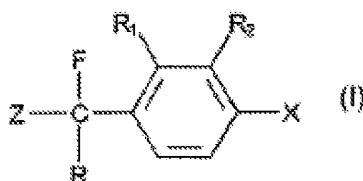
em que Z é um anel heteroaromático de cinco membros contendo azoto seleccionado dentro do grupo 5-isotiazolilo, 5-tiazolilo, 5-isoxazolilo, 5-oxazolilo, 5-(1,2,3-tiadiazolilo), 5-(1,2,3-oxadiazolilo), 3-(1,2,5-tiadiazolilo), 3-(1,2,5-oxadiazolilo), 4-isotiazolilo, 4-isoxazolilo, 4-(1,2,3-tiadiazolilo), 4-(1,2,3-oxadiazolilo), 2-(1,3,4-tiadiazolilo), 2-(1,3,4-oxadiazolilo), 5-(1,2,4-tiadiazolilo) e 5-(1,2,4-oxadiazolilo); R e R₀ são hidrogénio ou R e R₀ juntos são um grupo benzo que é insubstituído ou está substituído por alquilo inferior, alcóxilo inferior, hidróxilo, halogénio ou por trifluorometilo; R₁ é hidrogénio, hidróxilo, cloro ou flúor; R₃ é hidrogénio; R₂ é hidrogénio, alquilo inferior ou fenilo que é insubstituído ou está substituído por alquilo inferior, alcóxilo inferior, hidróxilo, halogénio, trifluorometilo, aril-alcóxilo inferior ou por arilóxilo; ou R₁ ou R₂ juntos são metilideno e W₂ é halogénio, hidróxilo, alcóxilo inferior, aril-alcóxilo inferior ou arilóxilo; sendo arilo

em cada caso fenilo que é insubstituído ou está substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halogénio ou por trifluorometilo; e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Compostos preferidos deste grupo são:

- (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) Os compostos de fórmula I como definidos na Pedido de Patente Suíça N° 3923/90-4. Estes são especialmente os compostos de fórmula I



em que Z é imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, quinolinilo ou isoquinolino, estando cada um ligado pelos seus anéis hetero-

aromáticos e estando todos aqueles radicais não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogénio ou por trifluorometilo; R_1 e R_2 são independentemente um do outro, cada um hidrogénio ou alquilo inferior ou R_1 e R_2 juntos são alquilenos C_3-C_4 ou um grupo benzo que é insubstituído ou está substituído como indicado anteriormente para arilo; R é hidrogénio, alquilo inferior, arilo ou heteroarilo e X é ciano, carbamoílo, N-alquil inferior-carbamoílo, N,N-di-alquil inferior-carbamoílo, N,N-alquilenos inferior-carbamoílo; N,N-alquilenos inferior-carbamoílo interrompido por $-O-$, $-S-$ ou $-NR''-$, em que R'' é hidrogénio, alquilo inferior ou alcanóilo inferior; N-cicloalquil inferior-carbamoílo, N-(cicloalquil substituído por alquilo inferior)-carbamoílo, N-cicloalquil-alquil inferior-carbamoílo, N-(cicloalquil substituído por alquilo inferior)-alquil inferior-carbamoílo, N-aril-alquil inferior-carbamoílo, N-arilcarbamoílo, N-hidroxycarbamoílo, hidroxilo inferior, aril-alcoxilo inferior ou ariloxi; e em que X é também halogénio quando Z é imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, benzo-pirazolilo ou benzotriazolilo;

em que arilo é fenilo ou naftilo, não estando estes radicais substituídos ou substituídos por desde 1 até 4 substituintes dentro do grupo consistindo em alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alquilenos inferior (ligado a dois átomos de carbono adjacentes), cicloalquilo C_3-C_8 , fenil-alquilo inferior, fenilo, alquilo

inferior que por sua vez está substituído por hidroxilo, alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior, alcanoil inferior-oxi, halogénio, amino, alquil inferior-amino, dialquil inferior-amino, mercapto, alquil inferior-tio, alquil inferior-sulfinilo, alquil inferior-sulfonilo, carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoílo, N-alquil inferior-carbamoílo, N,N-dialquil inferior-carbamoílo e/ou por ciano; hidroxilo; alcoxilo inferior, halo-alcoxilo inferior, fenilo-alcoxilo inferior, fenoxilo, alquenil inferior-oxi, alquinil inferior-oxi, alquilenos inferior-dioxi (ligado a dois átomos de carbonos adjacentes), alcanoil inferior-oxi, fenil-alcanoil inferior-oxi, fenil-carboniloxi, mercapto, alquil inferior-tio, fenil-alquil inferior-tio, feniltio, alquil inferior-sulfinilo, fenil-alquil inferior-sulfinilo, fenilsulfinilo, alquil inferior-sulfonilo, fenil-alquil-sulfonilo inferior, fenilsulfonilo, halogénio, nitro, amino, alquil inferior-amino, cicloalquilamino C₃-C₈, fenil-alquil inferior-amino, fenilamino, di-alquil inferior-amino, N-alquil inferior-amino-N-fenil-amino, N-alquil inferior-N-fenil-alquil inferior-amino; alquilenos inferior-amino ou alquilenos inferior-amino interrompido por -O-, -S- ou -NR"- (em que R" é hidrogénio, alquilo inferior ou alcanóilo inferior); alcanoil inferior-amino, fenil-alcanoil inferior-amino, fenilcarbonilamino, alcanóilo inferior, fenil-alcanóilo inferior, fenilcarbonilo, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoílo, N-alquil inferior-carbamoílo, N,N-dialquil inferior-carbamoílo, N,N-dialquilenos inferior-carbamoílo, N, N-alquilenos inferior-carbamoílo interrompido por -O-, -S- ou -NR"-, em

que R" é hidrogénio, alquilo inferior ou alcanóilo inferior; N-cicloalquilcarbamoílo, N-(cicloalquil substituído por alquilo inferior)-carbamoílo, N-(cicloalquil substituído por alquilo inferior)-alquil inferior-carbamoílo, N-hidroxicarbamoílo, N-fenil-alquilo inferior carbamoílo, N-fenilcarbamoílo, ciano, sulfa, alcoxi-sulfonilo inferior, sulfamoílo, N-alquil inferior-sulfamoílo, N,N-dialquil inferior-sulfamoílo e N-fenilsulfamoílo; sendo por sua vez os grupos fenilo que ocorrem nos substituintes do fenilo e naftilo insubstituídos ou substituídos por alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halogénio e/ou por trifluorometilo;

em que heteroarilo é indolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tienilo, benzoxazolilo ou benzotiazolilo, não estando aqueles radicais substituídos ou substituídos por desde 1 até 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados dentro de alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, halogénio, ciano e trifluorometilo e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Tais compostos são especialmente os compostos de fórmula I em que Z é 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, 5-pirimidinilo ou 2-pirazinilo; R₁ e R₂ são independentemente um do outro, cada um hidrogénio ou alquilo inferior; ou R₁ e R₂ juntos são 1,4-butileno ou um grupo benzo; R é alquilo inferior;

fenilo que é insubstituído ou está substituído por ciano, carbamoílo, halogénio, alquilo inferior, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo inferior ou por benzotriazolilo ou por benzo[b]-furanilo, não estando os dois últimos radicais substituídos ou substituídos por desde 1 até 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados dentro de alquilo inferior, halogénio e ciano e X é ciano ou carbamoílo e em que X é também halogénio quando Z é 1-imidazolilo, 1-(1,2,4-triazolilo), 1-(1,3,4-triazolilo), 1-(1,2,3-triazolilo), 1-tetrazolilo ou 2-tetrazolilo; e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Compostos preferidos deste grupo são:

(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]-benzonitrilo,

(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-triazolilo)metil]-2,3-dimetilbenzo[b]furano,

(8) 4-[α -(4-bromofenil)- α -fluoro-1-(1,2,4-triazolilo)metil]-benzonitrilo,

(9) 4-[α -(4-cianofenil)- α -fluoro-(5-pirimidil)metil]benzonitrilo,

(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-imidazolilo)metil]-2,3-dimetilbenzo[b]furano,

(13) 7-bromo-4-[α -(4-cianofenil)- α -fluoro-1-(1,2,4-triazolilo)metil]-2,3-dimetilbenzo[b]furano,

(14) 4-[α -(4-cianofenil)- α -fluoro-(5-pirimidil)metil]benzonitrilo,

(15) 4-[α -(4-bromofenil)- α -fluoro-(5-pirimidil)metil]benzonitrilo,

(16) 4-[α -(4-cianofenil)-1-(1,2,3-triazolilo)metil-benzonitrilo,

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

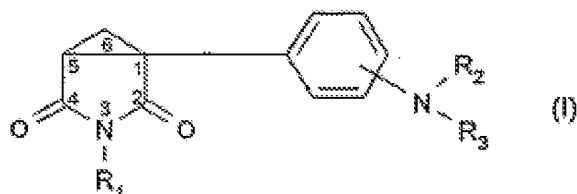
(18) 4-[α -(4-cianofenil)-(5-pirimidil)metil]benzonitrilo,

(19) 4-[α -(4-bromofenil)-(5-pirimidil)metil]benzonitrilo,

(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,

(h) Os compostos de fórmula I como definidos no EP-A-114 033. Estes são especialmente os compostos de fórmula I



em que R_1 é hidrogénio, R_2 é hidrogénio, sulfa, alcanoílo C_1-C_7 ou alcano C_1-C_7 -sulfonilo e R_3 é hidrogénio ou em que

R₁ é alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₇, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₃-C₁₀, cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-alquenilo C₂-C₄ ou cicloalquenil C₃-C₆-alquilo C₁-C₄, R₂ é hidrogénio, alquilo C₁-C₇, sulfa, alcanoílo C₁-C₇ ou alquil C₁-C₇-sulfonilo e R₃ é hidrogénio ou alquilo C₁-C₇ e sais farmacologicamente aceitáveis daqueles compostos.

Compostos preferidos deste grupo são:

(1) 1-(4-aminofenil)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona,

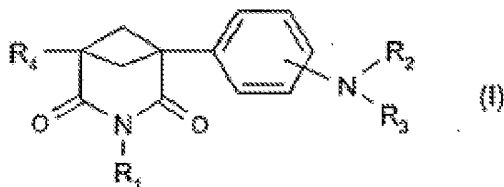
(2) 1-(4-aminofenil)-3-n-propil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona,

(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,

(5) 1-(4-aminofenil)-3-ciclo-hexilmetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona,

(i) Os compostos de fórmula I como definidos no EP-A-166 692. Estes são especialmente os compostos de fórmula I



em que R_1 é hidrogénio, alquilo tendo desde 1 até 12 átomos de carbono, alquenilo tendo desde 2 até 12 átomos de carbono, alquinilo inferior, cicloalquilo ou cicloalquenilo tendo cada um desde 3 até 10 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo inferior tendo desde 4 até 10 átomos de carbono ou arilo tendo desde 6 até 12 átomos de carbono ou aril-alquilo inferior tendo desde 7 até 15 átomos de carbono, cada um dos quais é insubstituído ou está substituído por alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, aciloxi, amino, alquil inferior-amino, di-alquil inferior-amino, acilamino ou por halogénio, R_2 é hidrogénio, alquilo inferior, sulfa, alcanoílo inferior ou alcano inferior-sulfonilo, R_3 é hidrogénio ou alquilo inferior e R_4 é hidrogénio, alquilo inferior, fenilo ou fenilo substituído por $-N(R_2)(R_3)$ e seus sais farmacologicamente aceitáveis, radicais descritos como "inferior" contendo até e incluindo 7 átomos de carbono.

Compostos preferidos deste grupo são:

(1) 1-(4-aminofenil)-3-n-propil-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,4-diona,

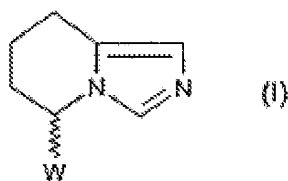
(2) 1-(4-aminofenil)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,4-diona,

(3) 1-(4-aminofenil)-3-n-decil-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,4-diona,

(4) 1-(4-aminofenil)-3-ciclo-hexil-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,4-diona,

(5) 1-(4-aminofenil)-3-ciclo-hexilmetil-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-2,4-diona,

(k) Os compostos de fórmula I como definidos no EP-A-356 673. Estes são especialmente os compostos de fórmula I



em que W

(α) é um radical 2-naftilo ou 1-antrilo, em que cada anel benzeno é insubstituído ou está substituído por um substituinte seleccionado entre halogénio, hidroxilo, carboxilo, ciano e nitro; ou

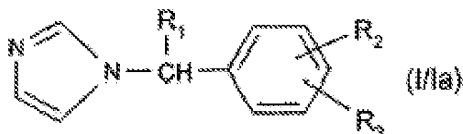
(β) é piridilo, 2-pirimidilo ou 2-pirazinilo, não estando cada um desses radicais substituído ou estando substituído por um substituinte seleccionado a partir de halogénio, ciano, nitro, alcoxilo C_1-C_4 e alcoxycarbonilo C_2-C_5 ; e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Compostos preferidos deste grupo são:

(1) 5-(2'-naftilo)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,5-a]piridina

(2) 5-(4'-piridil)-5,6,7,8-tetra-hidroimidazol[1,5-a]piridina.

(I) Os compostos de fórmula I ou Ia como definidos no EP-A-337 929. Estes são especialmente os compostos de fórmula I/Ia



em que R₁ é hidrogénio, metilo, etilo, propilo, propenilo, isopropilo, butilo, hexilo, octilo, decilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclopentilmetilo, ciclo-hexilmetilo ou ben-zilo, R₂ é benziloxi, 3-bromo-, 4-cloro-, 2,3-, 2,4-, 4,5- ou 4,6-dicloro-benziloxi e R₃ é ciano; alcanoólo C₂-C₁₀, que é insubstituído ou está mono- ou poli-substituído por halogénio, metoxi, amino, hidroxí e/ou por ciano; benzoílo que é insubstituído ou está substituído por um ou mais substituintes dentro do grupo halogénio, alquilo C₁-C₄, metoxi, amino, hidroxilo e ciano; carboxi, (metoxi, etoxi ou butoxi)-carbonilo, carbamoílo, N-isopropilcarbamoílo, N-fenilcarbamoílo, N-pirrolidilcarbonilo, nitro ou amino; e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Compostos preferidos deste grupo são:

(1) 4-(2,4-diclorobenziloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitrilo,

(2) 4-(4-bromobenziloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-pentil-cetona,

(3) 4-(4-bromobenziloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzanilida,

(4) ácido 4-(4-bromobenziloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]benzóico,

(5) 3-(2,4-diclorobenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitrilo,

(6) éster metílico do ácido 3-(2,4-diclorobenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzóico,

(7) ácido 3-(2,4-diclorobenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzóico,

(8) 3-(3-bromobenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitrilo,

(9) 4-(3-bromobenziloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitrilo,

(10) ácido 3-(4-bromobenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzóico,

(11) 3-(4-bromobenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzanilida,

(12) 3-(4-bromobenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil pentil cetona,

(13) 4-(4-bromobenziloxi)-3-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitrilo,

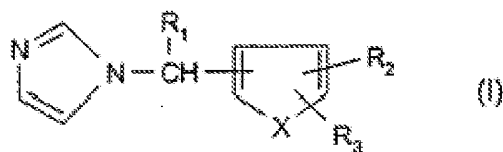
(14) 3,4-(4-bromobenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-butil]-benzonitrilo,

(15) 4-nitro-2-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-(2,4-diclorobenzil) éter,

(16) 4-amino-2-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-(2,4-diclorobenzil) éter,

(17) (2,4-diclorobenzil)-2-[1-(1-imidazolil-metil)-4-nitrofenil éter,

(m) Os compostos de fórmula I como definidos no EP-A-337 928. Estes são especialmente os compostos de fórmula I



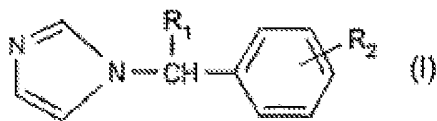
em que R_1 é hidrogénio, metilo, etilo, propilo, propenilo, isopropilo, butilo, hexilo, octilo, decilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclopentilmetilo, ciclo-hexilmetilo ou benzilo, R_2 é hidrogénio, halogénio, ciano, metilo, hidroximetilo, cianometilo, metoximetilo, pirrolidinilmetilo, carboxi, (metoxi, etoxi ou butoxi)-carbonilo, carbamoílo, N-isopropilcarbamoílo, N-fenilcarbamoílo, N-pirrolidilcarbonilo; alcanoílo C_2-C_{10} que é insubstituído ou está substituído por um ou mais substituintes dentro do grupo halogénio, alquilo C_1-C_4 , metoxi, amino, hidroxilo e/ou ciano ou benzoílo que é insubstituído ou está substituído por um ou mais substituintes dentro do grupo halogénio, alquilo C_1-C_4 , metoxi, amino, hidroxilo e ciano; R_3 é hidrogénio, benziloxi, 3-bromo, 4-bromo, 4-cloro, 2,3-, 2,4-, 4,5- ou 4,6-dicloro-benziloxi e X é $-CH=N-$; $-CH=N(-O)-$ ou $-S-$ e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Compostos preferidos deste grupo são:

(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,
- (4) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-5-bromo-tiofeno,
- (5) 5-[1-(1-imidazolil)-butil]-2-tienil-pentil-cetona,
- (6) 5-[1-(1-imidazolil)-butil]-tienil-etil-cetona,
- (7) 5-(4-clorobenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-pentil]-piridina-2-carbonitrilo,
- (8) 3-(4-clorobenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-pentil]-piridina-2-carbonitrilo,
- (9) 3-(4-clorobenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-pentil]-piridina-N-óxido,
- (10) 3-(4-clorobenziloxi)-4-[1-(1-imidazolil)-pentil]-piridina.
- (n) Os compostos de fórmula I como definidos no EP-A-340 153. Estes são especialmente os compostos de fórmula I



em que R_1 é hidrogénio, metilo, etilo, propilo, propenilo,

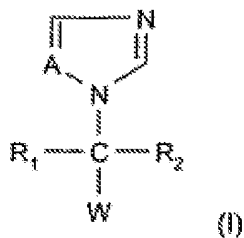
isopropilo, butilo, hexilo, octilo, decilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclopentilmetilo, ciclo-hexilmetilo ou benzilo e R_2 é um radical dentro do grupo metilo, etilo, propilo, benzilo, fenilo e etenilo que está substituído por hidroxilo, ciano, metoxi, butoxi, fenoxi, amino, pirrolidinilo, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo ou por carbamoilo ou R_2 é formilo ou formilo derivatizado que pode ser obtido por reacção do grupo formilo com uma amino ou derivado de amino a partir do grupo hidroxilamino, O-metil-hidroxilamino, O-etil-hidroxilamino, O-allil-hidroxilamino, O-benzil-hidroxilamino, O-4-nitro-benziloxi-hidroxilamino, O-2,3,4,5,6-pentafluorobenziloxi-hidroxilamino, semicarbazida, tio-semicarbazida, etilamino e anilina; acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproilo; benzoílo que é insubstituído ou está substituído por um ou mais substituintes dentro do grupo halogénio, alquilo C_1-C_4 , metoxi, hidroxilo, amino e ciano; carboxi, (metoxi, etoxi ou butoxi)-carbonilo, carbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-fenilcarbamoilo ou N-pirrolidilcarbonilo e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Compostos preferidos deste grupo são:

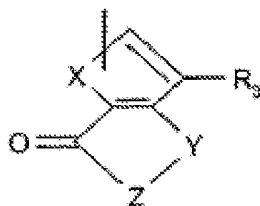
(1) éster metílico do ácido 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-benzóico,

(2) éster butílico do ácido 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-benzóico,

- (3) 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-fenil-acetonitrilo,
- (4) 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-benzaldeído,
- (5) álcool 4-(1-(1-imidazolil)-butil)-benzílico,
- (6) {4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil}-2-propil-cetona,
- (7) 4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-propil-cetona,
- (8) 4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-butil-cetona,
- (9) 4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-pentil-cetona,
- (10) 4-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-hexil-cetona,
- (o) Os compostos de fórmula I como definidos na DE-A-014 006. Estes são especialmente os compostos de fórmula I



em que A é um átomo de N ou um radical CH e W é um radical de fórmula



em que X é um oxigénio ou um átomo de enxofre ou um grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ e Y é um grupo metileno, um oxigénio ou um átomo de enxofre e Z é um grupo $-(\text{CH}_2)_n-$ em que $n = 1, 2$ ou 3 e ou

a) R_3 em W é um átomo de hidrogénio e R_1 e R_2 , independentemente um do outro, são cada um um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo C_1- até C_{10} ou um grupo cicloalquilo C_3- até C_7 , ou

b) R_2 é como definido sob a) e R_1 juntos com R_3 formam um grupo $-(\text{CH}_2)_m$ em que $m = 2, 3$ ou 4 ,

e seus sais com ácidos farmacologicamente aceitáveis.

Compostos preferidos deste grupo são:

- (1) 5-[1-(1-imidazolil)-butil]-1-indanona,
- (2) 7-[1-(1-imidazolil)-butil]-1-indanona,
- (3) 6-[1-(1-imidazolil)-butil]-1-indanona,
- (4) 6-(1-imidazolil)-6,7,8,9-tetra-hidro-1H-benz[e]inden-3(2H)-ona,

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

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

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

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

(9) 5-[ciclo-hexil-(1-imidazolil)-metil]-1-indanona,

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

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

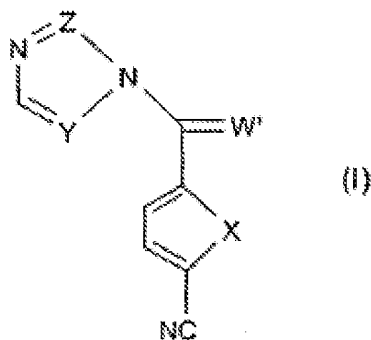
(12) 2-[1-(1-imidazolil)-butil]-4,5-di-hidro-6H-benzo[b]tiofen-7-ona,

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

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

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

(p) Os compostos de fórmula I como definidos na DE-A- 3 926 365. Estes são especialmente os compostos de fórmula I



em que W' é um radical ciclopentilideno, ciclo-hexilideno, ciclo-heptilideno ou 2-adamantilideno, X é o agrupamento -CH=CH-, um átomo de oxigénio ou de enxofre e Y e Z, independentemente um do outro, são cada um um grupo metileno (CH) ou um átomo de azoto e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Compostos preferidos deste grupo são:

(1) 4-[1-ciclo-hexilideno-1-(imidazolil)-metil]-benzonitrilo,

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

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

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

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

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

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

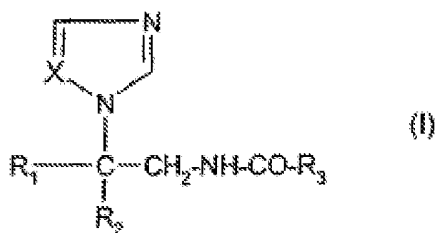
(8) 4-[2-adamantilideno-1-(1,2,4-triazolil)-metil]-benzonitrilo,

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

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

(11) 5-[ciclo-hexilideno-1-imidazolilmetil]-tiofeno-2-carbonitrilo,

(q) Os compostos de fórmula I como definidos na DE-A- 3 740 125. Estes são especialmente os compostos de fórmula I

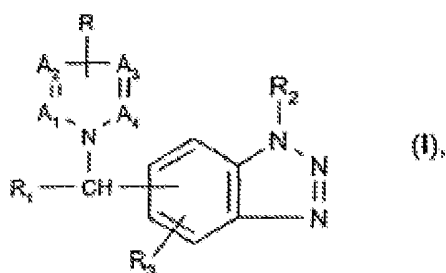


em que X é CH ou N, R₁ e R₂ são idênticos ou diferentes e são cada um fenilo ou halofenilo e R₃ é alquilo C₁-C₄; alquilo C₁-C₄ substituído por CN, alcoxi C₁-C₄, benziloxi ou por alcoxi C₁-C₄-(mono-, di- ou tri-)etilenooxi; alcóxilo C₁-C₄, fenilo; fenilo que está substituído por halogénio ou por ciano; um grupo cicloalquilo C₅-C₇ que está opcionalmente condensado por benzeno, ou é tienilo, piridilo ou 2- ou 3-indolilo; e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Um composto preferido deste grupo é:

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

(r) Os compostos de fórmula I como definidos no EP-A-293 978. Estes são especialmente os compostos de fórmula I



sais farmacologicamente aceitáveis e suas formas estereoisoméricas, em que $-A_1=A_2-A_3-$ é um radical divalente seleccionado dentro de $-CH=N-CH=CH-$, $-CH=N-CH=N-$ e $-CH=N-N=CH-$, R é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ; R_1 é hidrogénio, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_7 , Ar_1 , Ar_2 -alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 ; R_2 é hidrogénio; alquilo C_1-C_{10} que é insubstituído ou está substituído por Ar_1 ; cicloalquilo C_3-C_7 , hidroxilo, alcoxilo C_1-C_6 , Ar_1 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo, 2,3-di-hidro-1H-indenilo, 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo, hidroxilo; alquenil C_2-C_6 -oxi que é insubstituído ou está substituído por Ar_2 ; alquinil C_2-C_6 -oxi; pirimidiloxi; di(Ar_2)metoxi, (1-alquil C_1-C_4 -4-piperidinil)oxi, alcoxilo C_1-C_{10} ; ou alcoxilo C_1-C_{10} que está substituído por halogénio, hidroxilo, alquil C_1-C_6 -oxi, amino, mono- ou di-(alquil C_1-C_6)amino, trifluorometilo, carboxi, alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, Ar_1 , Ar_2-O- , Ar_2-S- , cicloalquilo C_3-C_7 , 2,3-di-hidro-1,4-benzodioxinilo, 1H-benzimidazolilo, 1H-benzimidazolilo substituído com alquilo C_1-C_6 , (1,1'-bifenil)-4-ilo ou por 2,3-di-hidro-2-oxo-1H-benzimidazolilo e R_3 é hidrogénio, nitro, amino, mono- ou di-(alquil C_1-C_6)amino, halogénio, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo ou alcoxilo C_1-C_6 ; em que Ar_1 é fenilo, fenilo substituído, naftilo, piridilo, aminopiridilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo, halotienilo, halotienilo, furanilo, alquil C_1-C_6 -furanilo, halofuranilo ou tiazolilo; em que Ar_2 é fenilo, fenilo substituído ou piridilo e em que "fenilo substituído" é fenilo que está substituído até 3 substituintes

seleccionados em cada caso cada um independentemente um do outro dentro do grupo consistindo em halogénio, hidroxilo, hidroximetilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alcoxil C₁-C₆-carbonilo, carboxi, formilo, hidroximinometilo, ciano, amino, mono- e di-(alquil C₁-C₆)amino e nitro.

Compostos preferidos deste grupo são:

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

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

(s) Os compostos de fórmula II como definido no EP-A-250 198, 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-trifluorometilfenilfenil)-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) Os compostos de fórmula I como definidos no EP-A-281 283, especialmente

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

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

(3) (1R*,2R*)- e (1R*,2S*)-2-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-naftaleno-6-carbonitrilo,

(4) (1R*,2R*)- e (1R*,2S*)-2-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-(1H-imidazolilmetil)-naftaleno-6-carbonitrilo,

(5) (1R*,2R*)- e (1R*,2S*)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-naftaleno-2,6-dicarbonitrilo,

(6) (1R*,2R*)- e (1R*,2S*)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-(1H-imidazol-1-ilmetil)-naftaleno-2,6-dicarbonitrilo,

(7) (1R*,2S*)-2-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-(5-metil-1H-imidazolilmetil)-naftaleno-6-carbonitrilo,

(u) Os compostos de fórmula I como definidos no EP-A-296 749, especialmente

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

(2) 2,2'-[5-(imidazol-1-ilmetil)-1,3-fenileno]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-dideutério(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil-1,3-fenileno]di(2-trideutériometil-3,3,3-trideutério-propiononitrilo),

(5) 2,2'-[5-dideutério(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil-1,3-fenileno]di(2-metilpropiononitrilo).

(v) Os compostos de fórmula I como definidos no EP-A-299 683, especialmente

(1) (Z)- α -(1,2,4-triazo)-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-metil-imidazol-1-ilmetil)estilbeno-4,4'-dicarbonitrilo,

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

(w) Os compostos de fórmula I como definidos no EP-A-299 684, especialmente

- (1) 2-(4-clorobenzil)-2-fluoro-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propano,
- (2) 2-fluoro-2-(2-fluoro-4-clorobenzil)-2-fluoro-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propano,
- (3) 2-fluoro-2-(2-fluoro-4-trifluorometilbenzil)-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 -fluorobenzil)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol,
- (6) 2-(4-clorobenzil)-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-fluorobenzil)-2-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1,3-di(1,2,4-triazo)-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-cianobenzil)-2-(2,4-difluorofenilo)-1,3-di(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol,

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

(x) Os compostos como definidos no EP-A-316 097, especialmente

(1) 1,1-dimetil-8-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2(1H)-nafto[2,1-b]furanona,

(2) 1,2-di-hidro-1,1-dimetil-2-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol -1-ilmetil)-nafto[2,1-b]furan-7-carbonitrilo,

(3) 1,2-di-hidro-1,1-dimetil-2-oxo-8-(1H-1,2,4-triazol -1-ilmetil)-nafto[2,1-b]furan-7-carboxamida,

(4) 1,2-di-hidro-1,1-dimetil-2-oxo-8-[(1H-1,2,4-triazol -1-il)metil]nafto[2,1-b]furan-7-carbonitrilo,

(y) Os compostos de fórmula I como definidos no EP-A-354 689, especialmente

(1) 4-[2-(4-cianofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)propil]benzonitrilo,

(2) 4-[1-(4-clorobenzil)-2-(1,2,4-triazol-1-il)etil]benzonitrilo,

(3) 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-1-(4-[trifluorometil]benzil)etil]benzonitrilo,

(4) 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-1-(4-[trifluorometoxi]benzil)etil]benzonitrilo,

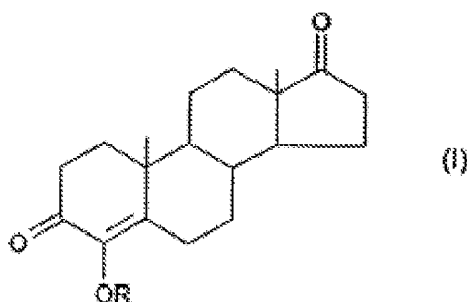
(z) Os compostos de fórmula I como definidos no EP-A-354 683, especialmente

(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

Exemplos de inibidores de aromatase que podem ser mencionados são:

(aa) Os compostos de fórmula I como definidos no EP-A-181 287. Estes são especialmente os compostos de fórmula I



em que R é hidrogénio, acetilo, heptanoílo ou benzoílo.

Um composto preferido deste grupo é:

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

(ab) Os compostos como definidos nas reivindicações da Patente US 4322416, especialmente 10-(2-propinil)-estr-4-eno-3,17-diona.

(ac) Os compostos como definidos nas reivindicações de DE-A-3622841, especialmente 6-metileno-androsta-1,4-dieno-3,17-diona.

(ad) Os compostos como definidos nas reivindicações de GB-A-2171100, especialmente 4-amino-androsta-1,4,6-trieno-3,17-diona.

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

Os termos gerais utilizados para definir os inibidores de aromatase mencionados anteriormente sob (a) até (R) têm os seguintes significados:

Radicais orgânicos designados pelo termo "inferior" contêm até e incluindo 7, preferivelmente até e incluindo 4 átomos de carbono.

Acilo é especialmente alcanóilo inferior.

Arilo é, por exemplo, fenilo ou 1- ou 2-naftilo, cada um dos quais não está ou está substituído por alquilo

inferior, hidroxilo, alcóxilo inferior, alcanoil inferior-oxi, amino, alquil inferior-amino, di-alquil inferior-amino, alcanoilamino inferior ou por halogénio.

Qualquer referência daqui em diante neste documento e até aqui neste documento a um bisfosfonato livre ou a um inibidor da aromatase livre deve ser entendida como se referindo também aos seus sais farmacologicamente aceitáveis, como apropriado e expediente.

Os inibidores da aromatase podem ser também utilizados na forma dos seus hidratos ou incluir outros solventes utilizados para a sua cristalização

O inibidor da aromatase mais preferido para utilização na invenção é 4-[α -(cianofenil)-1-(1,2,4-triazolil)metil]-benzonitrilo (letrozole) ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Letrozole pode ser preparado como descrito em US 5.473.078. Pode ser administrado, *e.g.*, como se descreve em US 4.978.672 ou US 5.473.078 ou na forma como é comercializado, *e.g.*, sob a marca registada FEMARATM ou FEMARTM.

Sais farmacologicamente aceitáveis de bisfosfonatos e inibidores de aromatases são preferivelmente sais com bases, de forma conveniente sais de metais derivados dos grupos Ia, Ib e IIb da Tabela Periódica dos Elementos,

incluindo sais de metais alcalinos, e.g., sais de potássio e especialmente sódio ou sais de metais alcalino-terrosos, preferivelmente sais de cálcio ou magnésio e também sais com amoníaco ou aminas orgânicas.

Sais farmacologicamente aceitáveis de N-bisfosfonatos especialmente preferidos são aqueles em que um, dois, três ou quatro, em particular um ou dois dos hidrogénios acídicos do ácido bisfosfónico são substituídos por um catião farmacologicamente aceitável, em particular sódio, potássio ou amónio, em primeiro lugar sódio.

Um grupo muito preferido de sais farmacologicamente aceitáveis dos N-bisfosfonatos é caracterizado por ter um hidrogénio acídico e um catião farmacologicamente aceitável, especialmente sódio, em cada um dos grupos ácido fosfónico.

Os Agentes da Invenção, i.e., o inibidor da aromatase e o bisfosfonato, são preferivelmente utilizados na forma de preparações farmacológicas que contêm a quantidade efectiva terapeuticamente relevante de cada ingrediente activo (tanto separados como em combinação) opcionalmente juntos com ou numa mistura com excipientes inorgânicos, orgânicos, sólidos ou líquidos farmacologicamente aceitáveis, os quais são adequados para administração. Os Agentes da Invenção podem estar presentes nas mesmas composições farmacológicas, apesar de preferivelmente estarem em composições farmacológicas

separadas. Assim, as substâncias activas podem ser administradas ao mesmo tempo (e.g., em simultâneo) ou em tempos diferentes (e.g., de forma sequencial) e ao longo de diferentes períodos de tempo, os quais podem ser separados um do outro ou sobrepostos.

As composições farmacológicas podem ser, por exemplo, composições para administração entérica, como sejam oral, rectal por inalação de aerossol ou nasal, composições para administração parentérica, como sejam intravenosa ou subcutânea ou composições para administração transdérmica (e.g., passiva ou iontoférica).

O modo particular de administração e os doseamentos podem ser seleccionados pelo médico assistente como apropriado, tendo em conta as particularidades do doente, especialmente idade, peso, estilo de vida, nível de actividade e estado da doença, bem como o inibidor de aromatase e bisfosfonato particulares escolhidos.

As composições farmacológicas de bisfosfonato podem ser adaptadas para administração oral ou parentérica (especialmente intravenosa, intra-arterial ou transdérmica). As administrações intravenosa e oral, primeiro e de preferência a intravenosa são consideradas terem particular importância. Preferivelmente, o ingrediente activo bisfosfonato está numa forma parentérica, mais preferivelmente numa forma intravenosa.

O doseamento de bisfosfonato para utilização na invenção pode depender de variados factores, como sejam a eficácia e duração da acção do ingrediente activo, modo de administração, sexo, idade, peso e condição individual do doente.

Normalmente o doseamento é tal que é administrada uma dose única do ingrediente activo bisfosfonato entre 0,002-20,0 mg/kg, especialmente 0,01-10,0 mg/kg a um animal de sangue quente pesando aproximadamente 75 kg. Se desejado, esta dose pode também ser tomada em várias doses parciais, opcionalmente iguais.

"mg/kg" significa mg de fármaco por kg de peso de corpo do mamífero - incluindo o homem - a ser tratado.

A dose mencionada anteriormente - tanto administrada como uma dose única (a qual é preferida) ou em várias doses parciais - pode ser repetida, por exemplo, uma vez ao dia, uma vez por semana, uma vez cada mês, ou com menor frequência, e.g., uma vez cada três meses, uma vez cada semestre, uma vez cada ano ou mais ou em qualquer intervalo entre os mencionados. A frequência de doseamento para o bisfosfonato não necessita de ser num intervalo exacto de, e.g., 1 mês, 3 meses, 6 meses ou 1 ano, mas pode-se aproximar deste intervalo; por exemplo, para permitir agendamento das consultas médicas, e.g., por até +/- 14 dias.

Quando o bisfosfonato é o ácido zoledrónico, o doseamento preferido é 4 ou 5 mg uma vez de três (3) em três - seis (6) em seis meses, preferivelmente de seis (6) em seis meses, iniciando por exemplo na data da primeira administração do inibidor da aromatase. No entanto, o bisfosfonato pode ser também administrado antes de ou depois da administração do inibidor da aromatase. O ácido zoledrónico é geralmente administrado de forma intravenosa ao longo de um período de 15 minutos.

Preferivelmente, os bisfosfonatos são administrados em doses que são da mesma ordem de grandeza daqueles utilizados no tratamento de doenças tratadas de forma clássica com derivados do ácido bisfosfónico, como seja a doença de Paget, hipercaleia induzida por tumor ou osteoporose. Por outras palavras, preferivelmente os derivados do ácido bisfosforónico são administrados em doses que seriam igualmente efectivas de forma terapêutica no tratamento da doença de Paget, hipercaleia induzida por tumor ou osteoporose, *i.e.*, são administradas preferivelmente em doses que inibem efectivamente a resorção óssea. Por exemplo, para os bisfosfonatos preferidos contendo azoto, *e.g.*, ácido zoledrónico e seus sais, podem ser utilizadas doses de bisfosfonato para tratamento de doentes humanos na gama desde cerca de 0,5 até cerca de 20 mg, preferivelmente desde cerca de 1 até cerca de 10 mg.

As formulações de bisfosfonatos numa forma unitária de dose única contêm preferivelmente desde cerca

de 1 % até cerca de 90 % e formulações sem serem numa forma unitária de dose única contêm preferivelmente desde cerca de 0,1 % até cerca de 20 %, do ingrediente activo. Formas unitárias de dose única tais como cápsulas, comprimidos ou drageias contêm e.g., desde cerca 1 mg até cerca de 500 mg do ingrediente activo.

Preferivelmente as composições farmacológicas de aromatase são adaptadas para administração oral ou parentérica (especialmente oral). As administrações intravenosa e oral, em primeiro e preferida a oral, são consideradas serem de particular importância.

Preferivelmente o ingrediente activo do inibidor da aromatase está na forma oral.

De forma semelhante, o doseamento do inibidor da aromatase administrado é dependente, nas espécies de animais de sangue quente (mamífero), do peso corporal, idade e condição individual e na forma de administração. O doseamento aplicado do inibidor da aromatase pode variar entre cerca de 0,001 e 30,0 mg/kg, preferivelmente entre cerca de 0,001 ate 5 mg/kg.

As formulações em forma unitária de dose única contêm preferivelmente desde cerca de 1 % até cerca de 90 % e formulações sem serem numa forma unitária de dose única contêm preferivelmente desde cerca de 0,1 % até cerca de 20 %, do ingrediente activo.

Formas unitárias de dose única tais como cápsulas, comprimidos ou drageias contêm *e.g.*, desde cerca 1 mg até cerca de 100 mg do inibidor da aromatase.

Letrozole é administrado preferivelmente diariamente, de acordo com o folheto da embalagem, numa dose de 2,5 mg.

Preparações farmacológicas incluindo Agentes da Invenção para administração entérica e parentérica são, por exemplo, aqueles em formas de unidade de doseamento, como sejam drageias, comprimidos ou cápsulas e também ampolas. Elas são preparadas numa maneira conhecida *per se*, por exemplo por meio de processos convencionais de mistura, granulação, confecção, dissolução ou liofilização. Por exemplo, preparações farmacológicas para administração oral podem ser obtidas por combinação do ingrediente activo com excipientes sólidos, quando apropriado granulação da mistura resultante e processamento da mistura ou granulado, se desejado ou necessário depois da adição de adjuvantes adequados, em comprimidos ou núcleos de drageias.

Outras preparações farmacológicas para administração oral são cápsulas de enchimento seco de gelatina e também cápsulas moles seladas preparadas de gelatina e um plastificante, como seja o glicerol ou sorbitol. As cápsulas de enchimento seco podem conter o ingrediente activo na forma de um granulado, por exemplo numa mistura

com excipientes, como sejam a lactose, aglutinantes como sejam amidos e/ou lubrificantes como sejam o talco ou estereato de magnésio e quando apropriado, estabilizadores. Em cápsulas moles o ingrediente activo é preferivelmente dissolvido ou suspenso em líquidos adequados, como sejam óleos gordos, parafina oleosa ou polietilenoglicóis líquidos, sendo também possível serem adicionados estabilizadores.

Formulações parentéricas são especialmente fluidos injectáveis e são eficazes de várias maneiras, como sejam de forma intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intradérmica ou subcutânea. Tais fluidos são preferivelmente soluções ou suspensões aquosas que podem ser preparadas antes da utilização, por exemplo a partir de preparações liofilizadas que contêm o ingrediente activo sozinho ou juntamente com um excipiente farmacologicamente aceitável. As preparações farmacológicas podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, por exemplo, conservantes, estabilizadores, agentes humidificantes e/ou emulsionantes, solubilizadores, sais para regulação da pressão osmótica e/ou tampões.

Formulações adequadas para aplicação transdérmica incluem uma quantidade efectiva de ingrediente activo com excipiente. Excipientes vantajosos incluem solventes farmacologicamente aceitáveis absorvíveis para assistir à passagem através da pele do hospedeiro. De forma característica equipamentos transdérmicos são na forma de uma

ligadura incluindo um membro de apoio, um reservatório contendo o composto opcionalmente com excipientes, opcionalmente uma barreira de controlo de velocidade para administração do ingrediente activo da pele do hospedeiro numa velocidade controlada e pré-determinada ao longo de um período de tempo prolongado e um meio de segurar o equipamento à pele.

Quando os parceiros da combinação da presente invenção são aplicados na forma como são comercializados como fármacos únicos, o seu doseamento e modo de administração pode ser realizado de acordo com a informação fornecida no folheto da embalagem do respectivo fármaco comercializado de modo a resultar no efeito benéfico aqui neste documento descrito, se não for aqui neste documento mencionado de outro modo.

Os seguintes exemplos têm a intenção de ilustrar a invenção e não devem ser tomados como sua limitação.

EXEMPLOS

A. Exemplos de Formulação

Exemplo 1:

Cápsulas contendo peletes revestidos de ingrediente activo, por exemplo, penta-hidrato de pamidronato dissódico, como ingrediente activo:

Núcleo do pelete

ingrediente activo (moído)	197,3 mg
Celulose microcristalina (Avicel® PH 105)	<u>52,7 mg</u>
	250,0 mg

+ revestimento interior:

Celulose HP-M 603	10,0 mg
Polietilenoglicol	2,0 mg
Talco	<u>8,0 mg</u>
	270,0 mg

+ revestimento exterior resistente a suco gástrico

Eudragit® L 30 D (sólido)	90,0 mg
Citrato de trietilo	21,0 mg
Antifoam® AF	2,0 mg
Água	
Talco	<u>7,0 mg</u>
	390,0 mg

Homogeneizou-se com água uma mistura de palmidronato dissódico com Avicel® PH 105 e amassou-se, extrudiu-se e formou-se em esferas. Em seguida revestiram-se os peletes secos sucessivamente na cama fluida com um revestimento interior, consistindo em celulose HP-M 603, polietilenoglicol (PEG) 8000 e talco e o revestimento exterior resistente a suco gástrico, consistindo em Eudragit® L 30 D, citrato de trietilo e Antifoam® AF. Polvilharam-se os peletes revestidos com talco e encheram-se em cápsulas

(tamanho de cápsula 0) por meio de uma máquina de enchimento de cápsulas comercial, por exemplo Höfliger e Karg.

Exemplo 2:

Sistema monólito de adesivos transdérmicos, contendo como ingrediente activo, por exemplo, ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)-etano-1,1-difosfónico:

Composição:

Poliisobutileno (PIB) 300 (Oppanol B1, BASF)	5,0 mg
PIB 35000 (Oppanol B10, BASF)	3,0 mg
PIB 1200000 (Oppanol B100, BASF)	9,0 mg
Resina hidrocarboneto hidrogenada (Escorez 5320, Exxon)	43,0 mg
1-dodecilazaciclo-heptan-2-ona (Azone, Nelson Res., Irvine/CA)	20,0 mg
ingrediente activo	<u>20,0 mg</u>
Total	100,0 mg

Preparação:

Dissolveram-se juntos os componentes anteriores em 150 g de éter de petróleo de ponto de ebulição especial fracção 100-125 por rolamento num leito com trem de rolos. Aplicou-se a solução num filme de poliéster (Hostaphan, Kalle), por meio de um aparelho pulverizador utilizando uma lâmina de raspadeira, obtendo-se um revestimento de cerca

de 75 g/m². depois de secar (15 minutos à temperatura de 60°C) aplicou-se um filme de poliéster tratado com silicone (espessura 75 mm, Laufenberg) como o filme descartável. Perfuram-se para fora os sistemas acabados em tamanhos na forma desejada de desde 5 até 30 cm² utilizando uma ferramenta de perfuração. Selaram-se individualmente os sistemas completos em saquetas de papel de alumínio.

Exemplo 3:

Frasquinho contendo 1,0 mg de ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)-etano-1,1-difosfónico (mistura dos seus sais sódicos) liofilizado. Depois de diluição com 1 mL de água, obteve-se uma solução (concentração 1 mg/mL) para i.v.

Composição:

ingrediente activo (ácido difosfónico livre)	1,0 mg
Manitol	46,0 mg
Citrato trissódico x 2H ₂ O	ca. 3,0 mg
Água	1 ml
Água para injeção	1 ml.

Em 1 mL de água, titulou-se o ingrediente activo com citrato trissódico x 2H₂O para pH 6,0. Em seguida adicionou-se o manitol e liofilizou-se a solução e encheu-se o liofilizado para os frasquinhos.

Exemplo 4:

Ampolas contendo ingrediente activo, por exemplo penta-hidrato de pamidronato dissódico dissolvido em água. A solução (concentração 3 mg/mL) é para infusão i.v. depois de diluição.

Composição:

ingrediente activo	19,73 mg
(<u>Δ</u> 5,0 mg de ingrediente activo anidro)	
Manitol	250 mg
Água para injeção	5 ml.

Exemplo 5:

Comprimidos revestidos com filme contendo 2,5 mg de por exemplo letrozole como ingrediente activo:

Componente	Função	Quantidade/ Comprimido (mg)
Núcleo		
Letrozole	ingrediente activo	2,50
Sílica coloidal anidra	deslizante	0,5
Celulose microcristalina	Aglutinante (seco)	20,0
Lactose mono-hidratada, crist.	Diluyente	61,50
Estereato de magnésio	Lubrificante	1,00
Amido de milho	Diluyente, desintegrante	9,50
Glicolato de amido de sódio (carboximetil amido de sódio)	Desintegrante	5,00

Revestimento-filme		
Metil-hidroxi-propilcelulose	Agente de formação do filme	1,838
Óxido de ferro, amarelo	Pigmento de cor	0,249
Polietilenoglicol 8000	Plastificante	0,333
Talco, PH	Anti-adesivo e opacificante	1,331
Dióxido de titânio, PH	Pigmento e opacificante	0,249
Água purificada*	Solvente de revestimento	qb
Etanol com 5 % isopropanol*	Solvente de revestimento	qb

*removeu-se durante o processo

Preparação:

1. Misturou-se letrozole com amido de milho num tambor rotativo, peneirou-se, misturou-se e peneirou-se novamente.

2. Combinou-se a pré-mistura num tambor rotativo com sílica coloidal anidra peneirada, celulose microcristalina, lactose mono-hidratada e glicolato de amido de sódio, peneirou-se e combinou-se novamente.

3. Depois de misturar o estereato de magnésio comprimiu-se a massa homogénea dos comprimidos para comprimidos contendo a quantidade desejada de ingrediente activo.

4. Revestiram-se os comprimidos com uma laca composta pelos excipientes designados na anterior formulação,

dissolveram-se e suspenderam-se em água purificada e pequenas quantidades de etanol com 5 % de álcool isopropílico.

Exemplo 6: Administração intravenosa de ácido zoledrónico evita a perda óssea e redução das propriedades mecânicas induzidas pela inibição da aromatase ou ovariectomia cirúrgica em ratos.

Investigou-se se se podia prevenir a perda óssea induzida em ratos, tanto por ovariectomia (OVX) como pelo inibidor da aromatase letrozole (Let), pelo bisfosfonato ácido zoledrónico (Zol).

Materiais e Métodos:

Escolheram-se ratos Wistar, adultos fêmeas com idade de 8 meses, com esqueleto acabado para os seguintes grupos de tratamento (n=10): sham (veículo), OVX, Let-tratado, OVX + Zol e Let + Zol. Injectou-se Zol na veia da cauda numa dose única de 0,8, 4 ou 20 µg/kg 3 dias antes de OVX ou antes do início do doseamento oral diário de Let (1 mg/kg) durante 24 semanas. Monitorizaram-se as alterações na densidade mineral óssea (BMD) total e cancellosa e espessura cortical no metafísio da tíbia proximal, de forma não invasiva por tomografia computadorizada quantitativa periférica (pQCT) nas 0, 2, 4, 8, 12, 16, 20 e 24 semanas. Colheram-se ambas as tíbias, as vértebras femural e lombar L1-L6 na necrópsia de forma a realizar os testes biomecânicos.

Resultados:

A **BMD Total** diminuiu rapidamente depois de OVX e alcançou uma plataforma por volta das 20 semanas (-16%) ($P < 0,01$ em todos os pontos de tempo vs sham). Uma única injeção iv de 0,8, 4 ou 20 $\mu\text{g/kg}$ de ácido zoledrónico retardou a perda óssea de forma significativa durante as 8, 20 e 24 semanas, respectivamente, com a dose mais elevada a ser totalmente protectora ao longo da duração completa das 24 semanas do estudo (NS vs sham).

A **Espessura Cortical Média** diminuiu rapidamente nos ratos OVX ($P < 0,01$ em todos os pontos de tempo vs sham, - 25% nas 24 semanas). Observou-se um efeito protector marginal de uma dose única iv de 0,8 $\mu\text{g/kg}$ de ácido zoledrónico nas 2 semanas ($P < 0,05$ vs OVX). Com 4 e 20 $\mu\text{g/kg}$, a espessura cortical era significativamente melhor do que os controlos OVX para as 12 e 24 semanas, respectivamente. A dose mais elevada foi totalmente protectora para a duração completa do estudo (NS vs sham em todos os pontos de tempo). A perda de osso esponjoso em ratos OVX progrediu rapidamente, alcançando uma plataforma nas 24 semanas ($P < 0,01$ em todos os pontos de tempo vs sham, - 46% nas 24 semanas). Uma única injeção iv de 0,8 $\mu\text{g/kg}$ de ácido zoledrónico retardou a perda de osso esponjoso de forma marginal mas significativa durante 12 semanas. Em doses de 4 e 20 $\mu\text{g/kg}$ a densidade mineral de osso esponjoso era significativamente melhor do que em controlos OVX para

24 semanas. Sendo a dose mais elevada totalmente protectora ao longo da duração completa das 24 semanas do estudo (NS vs sham).

A **BMD** decresceu lentamente depois da administração de letrozole até à 4ª semana e mais rapidamente daí em diante para em seguida abrandar novamente na 12ª semana (- 13% nas 24 semanas) ($P < 0,01$ em todos os pontos de tempo vs sham). Uma única injeção iv de 0,8 µg/kg de ácido zoledrónico retardou a perda de osso de forma marginal mas significativa durante 4 semanas. Em doses de 4 e 20 µg/kg o ácido zoledrónico retardou a perda de osso de forma significativa durante 24 semanas ($P < 0,01$ vs letrozole para ambas as doses) sendo a dose mais elevada totalmente protectora para a duração completa do estudo (NS vs sham em todos os pontos de tempo).

A **Espessura Cortical Média** diminuiu rapidamente nos ratos tratados com letrozole ($P < 0,01$ em todos os pontos de tempo vs sham, - 21% nas 24 semanas). Observou-se um efeito protector marginal mas significativo de uma dose única iv de 0,8 µg/kg de ácido zoledrónico nas 2 semanas ($P < 0,05$ vs letrozole). Em doses de 4 µg/kg o ácido zoledrónico preveniu totalmente o adelgaçamento cortical durante 4 semanas, mas a perda óssea iniciou a partir daí, com valores mantendo-se significativamente acima do controlo letrozole até à semana 20 ($P < 0,01$ vs letrozole em todos os pontos de tempo). A dose mais elevada de ácido zoledrónico a ser totalmente protectora contra o adelgaçamento cortical

durante 24 semanas ($P < 0,01$ vs letrozole e NS vs sham em todos os pontos de tempo).

A perda de osso esponjoso em ratos tratados com letrozole progrediu rapidamente, alcançando uma plataforma nas 24 semanas ($P < 0,01$ em todos os pontos de tempo vs sham, - 26% nas 24 semanas). Uma única injeção iv de 0,8 µg/kg de ácido zoledrónico retardou a perda de osso esponjoso de forma marginal mas significativa durante 8 semanas ($P < 0,05$ vs letrozole). Em doses de 4 µg/kg o ácido zoledrónico preveniu totalmente a perda de osso durante 8 semanas, mas a perda óssea iniciou a partir daí ($P < 0,01$ vs sham desde as 16 até às 24 semanas). No entanto, a densidade mineral de osso esponjoso permaneceu significativamente superior do que nos ratos tratados com letrozole durante 24 semanas. A dose mais elevada (20 µg/kg) a ser totalmente protectora durante 24 semanas ($P < 0,01$ vs letrozole e NS vs sham em todos os pontos de tempo).

Avaliaram-se as **Propriedades Mecânicas** do 5º corpo vertebral lombar em compressão depois da remoção das extremidades epifisais, arco pedículo posterior e apófises espinhosas num segmento de 4 mm com extremidades plano-paralelas. A força óssea final estava significativamente reduzida depois de OVX ($P < 0,05$) e decresceu depois da administração de letrozole (NS). O ácido zoledrónico melhorou de forma dependente do doseamento a força óssea final em ambas as situações.

Discussão:

Os nossos dados indicam pela primeira vez que em ratos, Zol protege de forma dependente do doseamento contra a perda de osso esponjoso, adelgaçamento cortical e redução de força óssea induzidos por Let oral diário em doses de 20 µg/kg, protege totalmente contra perda óssea induzida por Let durante pelo menos 24 semanas. Estes dados suportam a utilização de bisfosfonatos em geral e Zol em particular na prevenção ou redução da perda óssea em doentes em utilização de tratamentos com inibidores de aromatase em geral e Let em particular.

Lisboa, 25 de Janeiro de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de (a) um inibidor da aromatase para a preparação de um medicamento para utilização com um (b) N-bisfosfonato para o tratamento de uma doença ou condição que responda a inibição da aromatase, com a ressalva de que a doença ou condição não seja adicionalmente tratada com um agente quimioterapêutico.

2. A utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a doença é uma doença proliferativa.

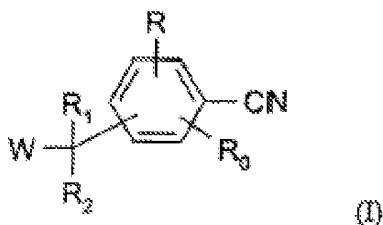
3. A utilização de acordo com as reivindicações 1 ou 2, em que o N-bisfosfonato é administrado de seis em seis meses.

4. Uma combinação que inclui (a) um inibidor da aromatase e (b) um N-bisfosfonato na qual as substâncias activas (a) e (b) estão presentes em cada caso na forma livre ou na forma de um sal farmacologicamente aceitável, para utilização simultânea, concorrente, separada ou sequencial, na prevenção da perda óssea a qual é causada pelo tratamento com um inibidor da aromatase de uma doença ou condição que responde a inibição da aromatase

5. Utilização de (a) um inibidor da aromatase para a preparação de um medicamento para utilização em

combinação com (b) um N-bisfosfonato para a prevenção de perda óssea a qual é causada pelo tratamento com um inibidor da aromatase de uma doença ou condição que responde a inibição da aromatase

6. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 3 ou 5 ou a combinação de acordo com a reivindicação 4 em que (a) o inibidor da aromatase é seleccionado entre exemestano, formestano, amino-glutetimida, vorozole, fadrozole, anastrozole, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, atamestano, 1-metil-1,4-androstadieno-3,17-diona, cetoconazole e um composto de fórmula I

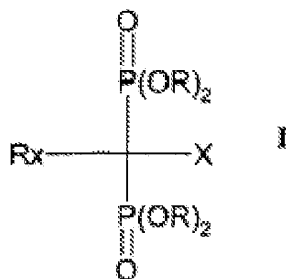


em que R e R₀ independentemente um do outro são cada um hidrogénio ou alquilo inferior ou R e R₀ nos átomos de carbono adjacente, juntamente com o anel benzeno ao qual eles estão ligados formam um anel naftaleno ou tetrahidronaftaleno; em que R₁ é hidrogénio, alquilo inferior, aril-alquilo inferior ou alquenilo inferior; R₂ é hidrogénio, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, (alquil inferior, aril ou aril-alquil inferior)-tio ou alquenilo inferior ou em que R₁ e R₂ juntos são alquilideno

inferior ou alquilenos C_4-C_6 ; em que W é 1-imidazolilo, 1-(1,2,4 ou 1,3,4)-triazolilo, 3-piridilo ou um dos mencionados radicais heterocíclicos substituídos por alquilo inferior e arilo dentro do contexto das definições anteriores tem os seguintes significados: fenilo que é insubstituído ou substituído por um ou dois substituintes entre o grupo de alquilo inferior, alcóxilo inferior, hidróxilo, alcanoil inferior-oxi, nitro, amino, halogénio, trifluorometilo, ciano, carboxi, alcóxi inferior-carbonilo, carbamoilo, N-alquil inferior-carbamoilo, N,N-dialquil inferior-carbamoilo, alcanoilo inferior, benzoilo, alquil inferior-sulfonilo, sulfamoilo, N-alquil inferior-sulfamoilo e N,N-dialquil inferior-sulfamoilo; também tienilo, indolilo, piridilo, furanilo ou um dos últimos quatro radicais heterocíclicos mencionados monosubstituídos por alquilo inferior, alcóxilo inferior, ciano ou por halogénio ou um seu sal farmacologicamente aceitável e em que "inferior" significa até 7 átomos de carbono.

7. A utilização de acordo com a reivindicação 6 na qual (a) o inibidor da aromatase é 4-[α -(4-cianofenil)-1-(1,2,4-triazolil)metil]-benzonitrilo (letrozole) ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

8. A utilização de acordo com a reivindicação 7 na qual (b) o N-bisfosfonato é um composto de fórmula I



em que

X é hidrogénio, hidroxilo, amino, alcanoílo ou um grupo amino substituído por alquilo (C₁-C₄) ou alcanoílo;

R é hidrogénio ou alquilo (C₁-C₄) e

Rx é uma cadeia lateral a qual contém um grupo amino opcionalmente substituído, ou um heterociclo contendo azoto (incluindo heterociclos aromáticos contendo azoto)

ou um seus sal farmacologicamente aceitável ou qualquer seu hidrato.

9. A utilização de acordo com a reivindicação 8 na qual (b) o N-bisfosfonato é ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico (ácido zoledrónico) ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

10. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 3 ou 5 até 9 ou a combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 até 9 em que (a) o inibidor da aromatase é administrado antes do N-bisfosfonato.

11. A utilização de acordo com a reivindicação 5 num doente sofrendo de uma doença dependente de estrogénio.

12. A utilização de acordo com a reivindicação 5 numa mulher pós-menopausa com cancro da mama ER+ e/ou PR+.

Lisboa, 25 de Janeiro de 2007