

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0609915-7 A2**

(22) Data de Depósito: 25/04/2006
(43) Data da Publicação: 25/05/2010
(RPI 2055)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/165

A61K 31/41

A61P 9/10

(54) Título: **MÉTODOS PARA TRATAR
ATEROSCLEROSE**

(30) Prioridade Unionista: 27/04/2005 US 60/675,128

(73) Titular(es): NOVARTIS AG

(72) Inventor(es): Randy Lee Webb

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemens, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006015688 de 25/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO WO2006/116435 de
02/11/2006

(57) **Resumo:** MÉTODOS PARA TRATAR ATEROSCLEROSE. A presente invenção refere-se a um método para a prevenção, retardamento do início e tratamento de aterosclerose, método este que compreende administrar a um animal homeotermo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de renina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, isoladamente ou em combinação com pelo menos um agente terapêutico selecionado no grupo que consiste em: (1) um inibidor de ACE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; (2) um bloqueador de receptores de angiotensina II, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; (3) um diurético, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; (4) um bloqueador de canais de cálcio (CCB), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; (5) um beta-bloqueador, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; (6) um inibidor da agregação de plaquetas, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; (7) um modulador da absorção de colesterol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; (8) um inibidor de HMG-Co-A redutase, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e (9) um composto que aumenta lipoproteínas de alta densidade (HDL), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "MÉTODOS PARA TRATAR ATEROSCLEROSE".

A doença cardiovascular é uma causa preponderante de morbi-
dez e mortalidade, particularmente nos Estados Unidos e em países da Eu-
ropa Ocidental. A aterosclerose, a mais prevalente das doenças cardiovas-
culares, é a principal causa de ataque cardíaco, acidente vascular cerebral e
problemas circulatórios vasculares. A aterosclerose é uma doença complexa
que envolve muitos tipos de células, episódios bioquímicos e fatores mole-
culares. Vários fatores causativos estão implicados no desenvolvimento da
doença cardiovascular, incluindo predisposição hereditária à doença, gêne-
ro, fatores do estilo de vida tais como tabagismo e dieta, idade, hipertensão,
e hiperlipidemia, incluindo hipercolesterolemia. Vários desses fatores, parti-
cularmente a hiperlipidemia e hipercolesterolemia (altas concentrações san-
guíneas de colesterol) contribuem para um fator de risco significativo asso-
ciado à aterosclerose.

O colesterol está presente no sangue como colesterol livre e
esterificado dentro de partículas lipoprotéicas, conhecidas comumente como
quilomícrons, lipoproteínas com densidade muito baixa (VLDLs), lipoproteí-
nas de baixa densidade (LDLs), e lipoproteínas de alta densidade (HDLs). A
concentração de colesterol total no sangue é influenciada pela (1) absorção
de colesterol a partir do trato digestivo, (2) síntese de colesterol a partir dos
constituintes dietéticos, tais como carboidratos, proteínas, gorduras e etanol,
e (3) remoção do colesterol a partir do sangue por tecidos, especialmente
pelo fígado, e a subsequente conversão do colesterol em ácidos biliares,
hormônios esteróides, e colesterol biliar.

A manutenção de concentrações sangüíneas de colesterol é
influenciada por fatores genéticos e também ambientais. Os fatores genéti-
cos incluem a concentração de enzimas limitadoras da taxa na biossíntese
do colesterol, concentração de receptores para lipoproteínas de baixa den-
sidade no fígado, concentração de enzimas limitadoras da taxa para conver-
são de colesterol em ácidos biliares, taxas de síntese e secreção de lipo-
proteínas, e sexo da pessoa. Os fatores ambientais que influenciam a he-

mostasia da concentração sangüínea de colesterol em seres humanos incluem composição dietética, incidência de tabagismo, atividade física, e o uso de uma série de agentes farmacêuticos. As variáveis dietéticas incluem quantidade e tipo de gordura (ácidos graxos saturados e poliinsaturados),
5 quantidade de colesterol, quantidade e tipo de fibras, e talvez as quantidades de vitaminas tais como vitaminas C e D, e minerais tais como cálcio.

Estudos clínicos estabeleceram firmemente que as concentrações plasmáticas elevadas de LDL estão associadas à aterogênese acelerada, isto é, formação de lesões ateroscleróticas.

10 Está bem entendido que a hipertensão é uma causa preponderante de doenças cardiovasculares tais como acidente vascular cerebral, ataque cardíaco, insuficiência cardíaca e batimento cardíaco irregular. A hipertensão é uma condição na qual a pressão do sangue dentro dos vasos sangüíneos é mais alta do que o normal à medida que ele circula no corpo
15 inteiro. Quando a pressão sistólica excede 150 mm de Hg ou a pressão diastólica excede 90 mm de Hg por um período de tempo prolongado, um dano provocado ao corpo. Por exemplo, uma pressão sistólica excessiva pode romper os vasos sangüíneos em qualquer lugar, e quando ela ocorre dentro do cérebro, resulta em um acidente vascular cerebral. A hipertensão pode
20 causar também o espessamento e estreitamento dos vasos sangüíneos, o que poderia ulteriormente levar à aterosclerose.

Entretanto, uma redução da pressão sangüínea alta tem um efeito sobre a mortalidade e morbidez coronariana mais baixa do que esperado. Uma das explicações possíveis é a capacidade antiaterogênica diferente
25 de fármacos anti-hipertensivos. A redução da alta pressão sangüínea tem, por si só, um efeito antiaterogênico, mas, para alguns fármacos anti-hipertensivos, há comprovação experimental e clínica de propriedades de propriedades antiaterogênicas além do abaixamento da pressão sangüínea, como por exemplo, dados experimentais sobre antagonistas de cálcio foram
30 publicados, relatando a redução da deposição lipídica aórtica e decréscimo de proliferação arterial.

Os inibidores do sistema renina-angiotensina (RAS) são fárma-

cos bem-conhecidos que baixam a pressão sangüínea e exercem ações benéficas na hipertensão e na insuficiência cardíaca congestiva, como descrito, por exemplo, em *N Eng. J. Med.* 316: 1429-1435 (1987). A enzima natural renina é liberada a partir dos rins e cliva o angiotensinogênio na circulação, para formar o decapeptídeo angiotensina I. Este, por sua vez, é clivado pela enzima conversora de angiotensina (ACE) nos pulmões, rins e outros órgãos, para formar o octapeptídeo angiotensina II. O octapeptídeo aumenta a pressão sangüínea diretamente por vasoconstrição arterial e também indiretamente pela liberação do hormônio retentor de íons sódio a partir das glândulas supra-renais, acompanhada de um aumento no volume do líquido extracelular. Os inibidores da atividade enzimática de renina geram uma redução na formação de angiotensina I. Como resultado, uma quantidade menor de angiotensina II é produzida. A concentração reduzida desse hormônio peptídico ativo é a causa direta do efeito anti-hipertensivo dos inibidores de renina.

Entretanto, o papel do sistema renina-angiotensina na aterosclerose não está claro. Campbell-Boswell & Robertson *Exp. and Mol. Pathol.* 35: 265, 1981 relataram que a angiotensina II estimulou a proliferação de células isoladas do músculo liso vascular humano, enquanto que Geisterfer *et al. Circ. Res.* 62: 749-756, 1988 demonstraram que não houve proliferação de células isoladas do músculo liso vascular do rato. Além disso, Overturf *et al., Atherosclerosis*, 59: 383-399, 1986, descrevem que estudos com inibidores de ACE em coelhos alimentados com colesterol não apresentaram quaisquer efeitos significativos no desenvolvimento da aterosclerose.

Descobriu-se agora surpreendentemente que os inibidores de renina podem ser empregados para a prevenção, retardamento do início e tratamento de aterosclerose, independentemente do efeito anti-hipertensivo dos inibidores de renina.

Além disso, a presente invenção refere-se à terapia combinada administrando um inibidor de renina em combinação com outro agente terapêutico selecionado no grupo que consiste em (1) um inibidor de ACE; (2) um bloqueador de receptores de angiotensina II; (3) um diurético; (4) um

bloqueador de canais de cálcio (CCB); (5) um beta-bloqueador; (6) um inibidor da agregação de plaquetas; (7) um modulador da absorção de colesterol; (8) um inibidor de HMG-Co-A redutase; e (9) um composto que aumenta lipoproteínas de alta densidade (HDL); proporcionando efeitos terapêuticos benéficos ou sinérgicos sobre cada componente de monoterapia isoladamente.

Conseqüentemente, a presente invenção refere-se ainda a um método para a prevenção, retardamento do início e tratamento de aterosclerose, método este que compreende administrar a um animal homeotermo, que dela necessita, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de renina, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, isoladamente ou em combinação com pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em:

(1) um inibidor de ACE, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

(2) um bloqueador de receptores de angiotensina II, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

(3) um diurético, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

(4) um bloqueador de canais de cálcio (CCB), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

(5) um beta-bloqueador, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

(6) um inibidor da agregação de plaquetas, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

(7) um modulador da absorção de colesterol, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

(8) um inibidor de HMG-Co-A redutase, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; e

(9) um composto que aumenta lipoproteínas de alta densidade (HDL), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Outros objetos, características, vantagens e aspectos da presente invenção tornar-se-ão evidentes para os versados nessas técnicas a partir

da descrição que se segue e das reivindicações apensadas. Deve-se entender, entretanto, que a descrição, as reivindicações apensadas, e os exemplos específicos que se seguem embora indicando as modalidades preferidas da invenção, são fornecidos a título meramente ilustrativo. Várias mudanças e modificações dentro do espírito e âmbito da invenção descrita tornar-se-ão facilmente evidentes para os versados nessas técnicas a partir da leitura do texto que se segue. As abreviaturas são aquelas conhecidas genericamente nessas técnicas.

Estão listadas abaixo algumas das definições de vários termos aqui utilizados para descrever certos aspectos da presente invenção. Entretanto, as definições aqui utilizadas são aquelas conhecidas genericamente nessas técnicas e se aplicam aos termos conforme eles são usados neste relatório descritivo inteiro, a menos que elas sejam diferentemente limitadas em casos específicos.

O termo "prevenção" refere-se à administração profilática a pacientes sadios para impedir o desenvolvimento das condições aqui mencionadas. Além disso, o termo "prevenção" significa a administração profilática a pacientes que estão em um pré-estágio das condições a serem tratadas.

O termo "retardamento do início", como aqui utilizado, refere-se à administração a pacientes que estão em um pré-estágio da condição a ser tratada, no qual os pacientes com uma pré-forma da condição correspondente são diagnosticados.

O termo "tratamento" significa controlar e cuidar de um paciente com o propósito de combater a doença, condição ou distúrbio.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade de um fármaco ou agente terapêutico, que provocará a resposta biológica ou médica desejada de um tecido, sistema ou animal (incluindo um ser humano), que está sendo buscada por um pesquisador ou médico.

O termo "sinérgico", como aqui utilizado, significa que o efeito atingido com os métodos, combinações e composições farmacêuticas da presente invenção, é maior do que a soma dos efeitos que resultam de métodos e composições individuais que compreendem os ingredientes ativos

desta invenção, separadamente.

Os termos "animal homeotermo e paciente" são aqui utilizados de forma intercambiável e incluem, porém sem limitações, seres humanos, cães, gatos, cavalos, porcos, gado bovino, macacos, coelhos, camundongos, e cobaias. Os mamíferos preferidos são seres humanos.

O termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a um sal atóxico usado comumente na indústria farmacêutica, que pode ser preparado de acordo com métodos bem conhecidos nessas técnicas.

O termo "combinação" de um inibidor de renina, particularmente alisquireno, e outro(s) agente(s) terapêutico(s) aqui referido acima, ou em cada caso, um seu sal farmaceuticamente aceitável, significa que os componentes podem ser administrados em conjunto como uma composição farmacêutica ou como parte da mesma forma de dosagem unitária. Uma combinação inclui também administrar um inibidor de renina, particularmente alisquireno, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e outro(s) agente(s) terapêutico(s) aqui referido acima, ou em cada caso, um seu sal farmaceuticamente aceitável, cada um separadamente mas como parte do mesmo esquema terapêutico. Os componentes, caso administrados separadamente, não precisam ser necessariamente administrados essencialmente na mesma hora, embora eles possam ser, caso assim desejado. Assim sendo, uma combinação refere-se também, por exemplo, administrar um inibidor de renina, particularmente alisquireno, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e outro(s) agente(s) terapêutico(s), ou em cada caso, um seu sal farmaceuticamente aceitável, como dosagens ou formas de dosagem separadas, mas ao mesmo tempo. Uma combinação inclui também a administração separada em horas diferentes, em qualquer ordem.

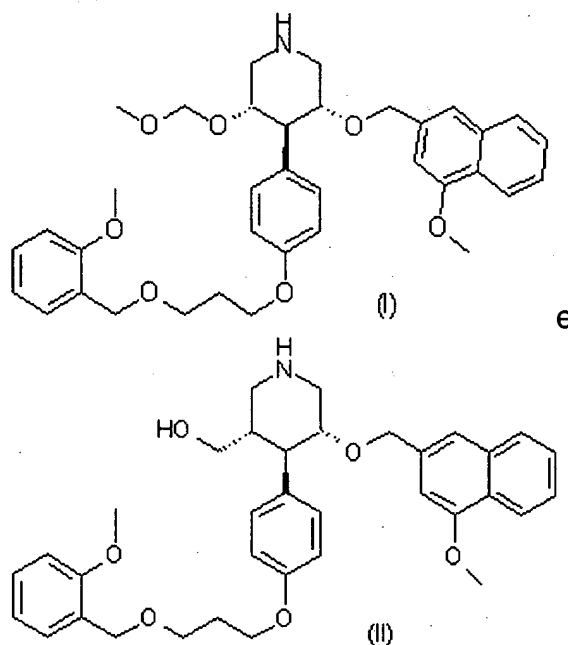
Os inibidores de renina aos quais a presente invenção se aplica são qualquer um daqueles que têm atividade inibitória de renina *in vivo* e, portanto, utilidade farmacêutica, por exemplo, como agentes terapêuticos para a prevenção retardamento do início ou tratamento de aterosclerose.

Particularmente, a presente invenção refere-se aos inibidores de renina descritos nas patentes nºs US. 5.559.111; 6.197.959 e 6.376.672,

cujos teores são aqui incorporados por referência.

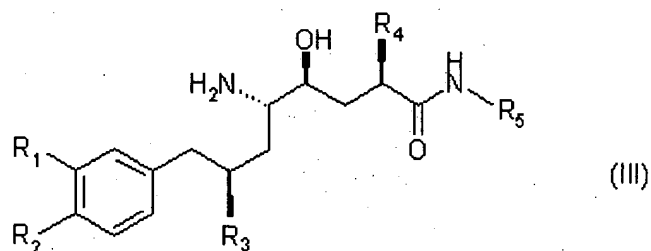
Os inibidores de renina incluem compostos que têm diferentes características estruturais. Por exemplo, deve-se fazer menção aos compostos selecionados no grupo que consiste em ditekiren (nome químico: [1S-
 5 [1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]-1-[(1,1-dimetiletóxi)-carbonil]-L-proli l-L-fenilalanil-N-[2-hidróxi-5-metil-1-(2-metil-propil)-4-[[[2-metil-1-[(2-piridinil-metil)-amino]-carbonil]-butil]-amino]-carbonil]-hexil]-N-alfa-metil-L-histidinamida); terlakiren (nome químico: [R-(R*,S*)]-N-(4-morfolinil-carbonil)-L-fenilalanil-N-[1-(ciclo-hexil-metil)-2-hidróxi-3-(1-metil-etóxi)-3-oxopropil]-S-metil-L-cisteinamida); e
 10 zankiren (nome químico: [1S-[1R*[R*(R*)],2S*,3R*]]-N-[1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-diidróxi-5-m-etil-hexil]-alfa-[[2-[[[4-metil-1-piperazinil)-sulfonil]metil]-1-oxo-3-fenil-propil]-amino]-4-tiazolopropanamida), de preferência, em cada caso, o seu sal cloridrato.

Os inibidores de renina preferidos da presente invenção incluem
 15 RO 66-1132 e RO 66-1168 das fórmulas (I) e (II)



respectivamente, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Particularmente, a presente invenção refere-se a um inibidor de renina que é um derivado de amida do ácido δ -amino- γ -hidróxi- ω -aril-alcanóico da fórmula (III)



onde R_1 é halogênio, C_{1-6} halogenoalquila, C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquilóxi ou C_{1-6} alcóxi - C_{1-6} alquila; R_2 é halogênio, C_{1-4} alquila ou C_{1-4} alcóxi; R_3 e R_4 são independentemente C_{3-6} alquila ramificada; e R_5 é cicloalquila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} alcóxi - C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcanoilóxi - C_{1-6} alquila, C_{1-6} aminoalquila, C_{1-6} alquilamino- C_{1-6} alquila, C_{1-6} dialquilamino- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcanoilamino-

C_{1-6} alquila, $HO(O)C-$ C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquil - $O-(O)C-$ C_{1-6} alquila, $H_2N-C(O)-$ C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquil - $HN-C(O)-$ C_{1-6} alquila ou $(C_{1-6} \text{ alquil})_2N-C(O)-$ C_{1-6} alquila; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Como uma alquila, R_1 pode ser linear ou ramificado e, de preferência, compreende 1 a 6 átomos de C, especialmente 1 ou 4 átomos de C. Os exemplos são metila, etila, n-propila e isopropila, n-, i- e t-butila, pentila e hexila.

Como uma halogenoalquila, R_1 pode ser linear ou ramificado e, de preferência, compreende 1 a 4 átomos de C, especialmente 1 ou 2 átomos de C. Os exemplos são fluormetila, difluormetila, trifluormetila, clorometila, diclorometila, triclorometila, 2-cloroetila e 2,2,2-trifluoetila.

Como alcóxi, R_1 e R_2 podem ser lineares ou ramificados e, de preferência, compreendem 1 a 4 átomos de C. Os exemplos são metóxi, etóxi, n- e i-propilóxi, n-, i- e t-butilóxi, pentilóxi e hexilóxi.

Como uma alcoxialquila, R_1 pode ser linear ou ramificado. O grupo alcóxi compreende, de preferência, 1 a 4 e especialmente 1 ou 2 átomos de C, e o grupo alquila compreende, de preferência, 1 a 4 átomos de C. Os exemplos são metoximetila, 2-metoxietila, 3-metoxipropila, 4-metoxibutila, 5-metoxipentila, 6-metoxihexila, etoximetila, 2-etoxietila, 3-etoxipropila, 4-etoxibutila, 5-etoxipentila, 6-etoxihexila, propiloximetila, butiloximetila, 2-propiloxietila e 2-butilóxi-etila.

Como C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquilóxi de, R_1 pode ser linear ou ramificado. O grupo alcóxi compreende, de preferência, 1 a 4, e especialmente, 1 ou 2 átomos de C, e o grupo alquilóxi compreende, de preferência, 1 a 4 átomos de C. Os exemplos são metoximetilóxi, 2-metoxietilóxi, 3-
 5 metoxipropilóxi, 4-metoxibutilóxi, 5-metoxipentilóxi, 6-metoxihexilóxi, etoxi-
 metilóxi, 2-etoxietilóxi, 3-etoxipropilóxi, 4-etoxibutilóxi, 5-etoxipentilóxi, 6-
 etoxihexilóxi, propiloximetilóxi, butiloximetilóxi, 2-propiloxietilóxi e 2-
 butiloxietilóxi.

Em uma modalidade preferida, R_1 é metóxi- ou etóxi- C_{1-4} alqui-
 10 lóxi, e R_2 é de preferência metóxi ou etóxi. São particularmente preferidos os
 compostos da fórmula (A), onde R_1 é 3-metoxipropilóxi e R_2 é metóxi.

Como uma alquila ramificada, R_3 e R_4 compreendem de prefe-
 rência 3 a 6 átomos de C. Os exemplos são isopropila, isobutila e t-butila, e
 os isômeros ramificados de pentila e hexila. Em uma modalidade preferida,
 15 R_3 e R_4 em compostos da fórmula (A) são, em cada caso, isopropila.

Como uma cicloalquila, R_5 pode compreender de preferência 3 a
 8 átomos de carbono no anel, sendo 3 ou 5 especialmente preferido. Alguns
 exemplos são ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e ciclooctila. A
 cicloalquila pode ser opcionalmente substituída com um ou mais substituin-
 20 tes, tais como alquila, halo, oxo, hidroxila, alcóxi, amino, alquilamino, dialqui-
 lamino, tiol, alquiltio, nitro, ciano, heterociclila, e similares.

Como uma alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado na forma de
 alquila e, de preferência, compreende 1 a 6 átomos de C. Os exemplos de
 alquila foram aqui listados acima. Metila, etila, n-propila e isopropila, n-butila,
 25 isobutila e t-butila são preferidos.

Como uma C_{1-6} hidroxialquila, R_5 pode ser linear ou ramificado e,
 de preferência, compreende 2 a 6 átomos de C. Alguns exemplos são 2-
 hidroxietila, 2-hidroxipropila, 3-hidroxipropila, 2-, 3- ou 4-hidroxibutila, hidro-
 xipentila e hidroxihexila.

30 Como uma C_{1-6} alcóxi - C_{1-6} alquila, R_5 pode ser linear ou ramifi-
 cado. O grupo alcóxi compreende de preferência 1 a 4 átomos de C e o gru-
 po alquila, de preferência, 2 a 4 átomos de C. Alguns exemplos são 2-

metoxietila, 2-metoxipropila, 3-metoxipropila, 2-, 3- or 4-metoxibutila, 2-etoxietila, 2-etoxipropila, 3-etoxipropila, e 2-, 3- ou 4-etoxibutila.

5 Como uma C_{1-6} alcanoilóxi- C_{1-6} alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado. O grupo alcanoilóxi compreende de preferência 1 a 4 átomos de C e o grupo alquila, de preferência, 2 a 4 átomos de C. Alguns exemplos são formiloximetila, formiloxietila, acetiloxietila, propioniloxietila e butiroiloxietila.

10 Como uma C_{1-6} aminoalquila, R_5 pode ser linear ou ramificado e, de preferência, compreende 2 a 4 átomos de C. Alguns exemplos são 2-aminoetila, 2- ou 3-aminopropila e 2-, 3- ou 4-aminobutila.

15 Como uma C_{1-6} alquilamino- C_{1-6} alquila e C_{1-6} aminodialquil- C_{1-6} alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado. O grupo alquilamino compreende, de preferência, grupos C_{1-4} alquila e o grupo alquila tem, de preferência, 2 a 4 átomos de C. Alguns exemplos são 2-metilaminoetila, 2-dimetilaminoetila, 2-etilaminoetila, 2-etilaminoetila, 3-metilaminopropila, 3-dimetilaminopropila, 4-metilaminobutila e 4-dimetilaminobutila.

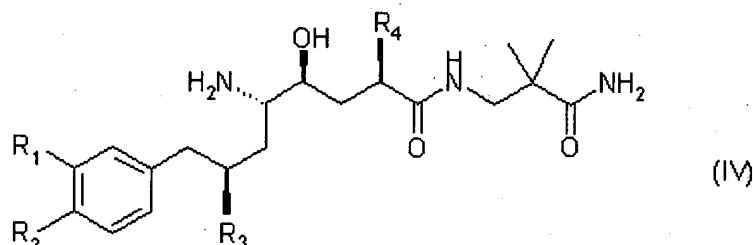
20 Como uma $HO(O)C-$ C_{1-6} alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado, e o grupo alquila compreende, de preferência, 2 a 4 átomos de C. Alguns exemplos são carboximetila, carboxietila, carboxipropila e carboxibutila.

25 Como uma C_{1-6} alquil - $O-(O)C-$ C_{1-6} alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado, e os grupos alquila compreendem, de preferência, um independentemente do outro, 1 a 4 átomos de C. Alguns exemplos são metoxicarbonilmetila, 2-metoxicarboniletila, 3-metoxicarbonilpropila, 4-metoxicarbonilbutila, etoxicarbonilmetila, 2-etoxicarboniletila, 3-etoxicarbonilpropila, e 4-etoxicarbonilbutila.

30 Como uma $H_2N-C(O)-$ C_{1-6} alquila, R_5 pode ser linear ou ramificado, e o grupo alquila compreende, de preferência, 2 a 6 átomos de C. Alguns exemplos são carbamidometila, 2-carbamidoetila, 2-carbamido-2,2-dimetiletela, 2- ou 3-carbamidopropila, 2-, 3- ou 4-carbamidobutila, 3-carbamido-2-metilpropila, 3-carbamido-1,2-dimetilpropila, 3-carbamido-3-etilpropila, 3-carbamido-2,2-dimetilpropila, 2-, 3-, 4- ou 5-carbamidopentila, 4-carbamido-3,3- ou -2,2-dimetil-butila. De preferência, R_5 é 2-carbamido-

2,2-dimetiletila.

Conseqüentemente, são preferidos os derivados de amida dos ácidos δ -amino- γ -hidróxi- ω -aril-alcanóicos da fórmula (III), que têm a fórmula

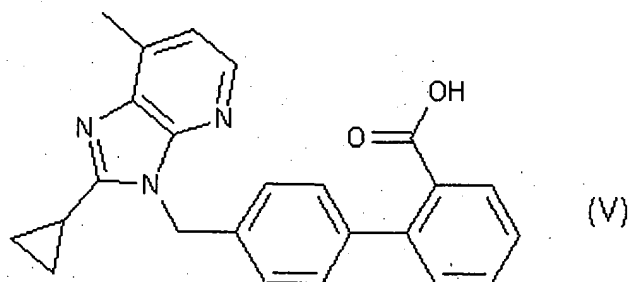


onde R_1 é 3-metoxipropilóxi; R_2 é metóxi; e R_3 e R_4 são isopropila; ou um
 5 seu sal farmacologicamente aceitável; quimicamente definido como
 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-2,7-di(1-metiletil)-4-
 hidróxi-5-amino-8-[4-metóxi-3-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-octanamida, também
 conhecido como alisquireno.

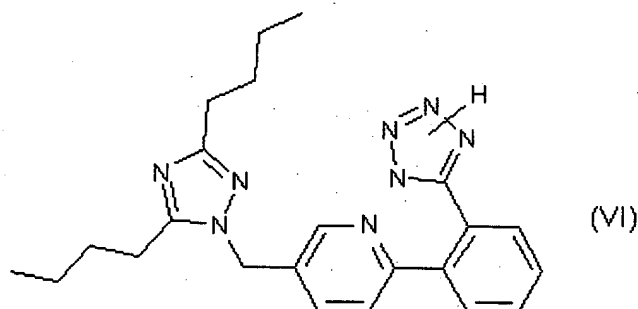
O termo "alisquireno", caso não definido especificamente, deve
 10 ser entendido como a base livre e como um seu sal, especialmente um seu
 sal farmacologicamente aceitável, mais preferivelmente seu hemifumarato.

Os bloqueadores dos receptores de angiotensina II são entendi-
 dos como sendo aqueles que se ligam ao subtipo de receptor AT_1 dos re-
 ceptores de angiotensina II receptor, mas não resultam na ativação do re-
 15 ceptor. Como consequência do bloqueio do receptor AT_1 , esses antagonis-
 tas podem ser empregados, por exemplo, como agentes anti-hipertensivos.

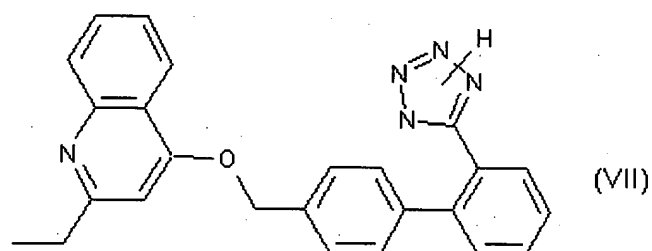
Os bloqueadores de receptores de angiotensina II, adequados
 que podem ser empregados na combinação da presente invenção, incluem
 antagonistas do receptor AT_1 com diferentes características estruturais, e os
 20 preferidos são aqueles com as estruturas não-peptídicas. Por exemplo, de-
 ve-se fazer menção aos compostos selecionados no grupo que consiste em
 valsartano (documento nº EP 443983), losartano (documento nº EP
 253310), candesartano (documento nº EP 459136), eprosartano (documento
 nº EP 403159), irbesartano (documento nº EP 454511), olmesartano (docu-
 25 mento nº EP 503785), tasosartano (documento nº EP 539086), telmisartano
 (documento nº EP 522314), o composto com a designação E-4177 da fór-
 mula



o composto com a designação SC-52458 da seguinte fórmula



e o composto com a designação ZD-8731 da fórmula



ou, em cada caso, um seu sal farmacologicamente aceitável.

Os antagonistas do receptor AT₁, preferidos, são os agentes que foram lançados no mercado, e o mais preferido é valsartano, ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

A interrupção da degradação enzimática de angiotensina I para dar angiotensina II com inibidores de ACE é uma variante exitosa para a regulação da pressão sanguínea, e assim sendo, também disponibiliza um método terapêutico para o tratamento de hipertensão.

Um inibidor de ACE apropriado para ser empregado na combinação da presente invenção é, por exemplo, um composto selecionado no grupo que consiste em alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, mo-

veltopril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril e trandolapril, ou em cada caso, um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Os inibidores de ACE preferidos são os agentes que foram comercializados, e os mais preferidos são benazepril e enalapril.

5 Um diurético é, por exemplo, um derivado de tiazida selecionado do grupo que consiste em clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida, e clorotalidona. O diurético mais preferido é hidroclorotiazida. Um outro diurético é um diurético poupador de potássio, tal como amilorida ou triameterina, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

10 A classe de CCBs compreende essencialmente diidropiridinas (DHPs) e não-DHPs, tais como os CCBs do tipo diltiazem e do tipo verapamil.

Um CCB útil na dita combinação é, de preferência, um DHP representativo selecionado do grupo que consiste em amlodipina, felodipina,
15 riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina e nivaldipina, e é de preferência um não-DHP representativo selecionado do grupo que consiste em flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil e verapamil, e em cada caso, um seu sal farmaceuticamente aceitável. Todos
20 estes CCBs são usados terapeuticamente, por exemplo, como fármacos anti-hipertensivos, antina-angina do peito e ou antiarrítmicos.

Os CCBs preferidos compreendem anlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina e verapamil ou, por exemplo, dependendo do CCB específico, um seu sal
25 farmaceuticamente aceitável. O especialmente preferido como DHP é anlodipina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, especialmente o seu besilato. Um representante especialmente preferido de não-DHPs é verapamil ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, especialmente seu cloridrato.

30 Os beta-bloqueadores apropriados para uso na presente invenção incluem agentes bloqueadores beta-adrenérgicos (beta-bloqueadores) que competem com epinefrina por receptores beta-adrenérgicos e interfe-

rem com a ação de epinefrina. De preferência, os beta-bloqueadores são seletivos para o receptor beta-adrenérgico em comparação com os receptores alfa-adrenérgicos, e assim sendo, não têm um efeito alfa-bloqueador significativo. Os beta-bloqueadores apropriados incluem os compostos selecionados entre acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol e timolol. Quando o beta-bloqueador está em forma de ácido ou base ou qualquer outra capaz de formar sais ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis, estas formas são consideradas como estando englobadas na presente invenção, e entende-se que os compostos podem ser administrados na forma livre ou na forma de um sal ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável, tal como um éster fisiologicamente hidrolisável e aceitável. Por exemplo, o metoprolol é administrado adequadamente como seu sal tartarato, propranolol é administrado adequadamente como seu sal cloridrato, e assim por diante.

Os inibidores da agregação de plaquetas incluem PLAVIX® (bissulfato de clopidogrel), PLETAL® (cilostazol) e aspirina.

Os moduladores da absorção de colesterol incluem ZETIA® (ezetimibe) e KT6-971 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Japan).

Os inibidores de HMG-Co-A redutase (também denominados inibidores ou estatinas de β -hidróxi- β -metilglutaril-co-enzima-A redutase) são entendidos como sendo os agentes ativos que podem ser úteis para baixar os níveis de lipídeos, incluindo colesterol no sangue.

A classe de inibidores de HMG-Co-A redutase compreende os compostos que têm diferentes características estruturais. Por exemplo, pode ser feita menção aos compostos selecionados do grupo que consiste em atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina, ou em cada caso, um seu sal farmacologicamente aceitável.

Os inibidores de HMG-Co-A redutase preferidos são os agentes que foram comercializados, e os mais preferidos são atorvastatina, pitavastatina ou sinvastatina, ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Os compostos que aumentam HDL incluem, porém sem limitações, inibidores da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP). Os exemplos de inibidores de CETP incluem JTT705, descrito no Exemplo 26 da patente nº US 6.426.365, expedida em 30 de julho de 2002, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

De preferência, uma combinação de acordo com a presente invenção compreende um inibidor de renina, por exemplo, alisquireno, especialmente na forma do seu sal hemi-fumarato, e um antagonista de angiotensina II, por exemplo, valsartano, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e opcionalmente, um diurético, como por exemplo, hidroclorotiazida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e/ou um inibidor de HMG-Co-A redutase, como por exemplo, atorvastatina, pitavastatina e sinvastatina, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Prefere-se também uma combinação de acordo com a presente invenção, que compreende um inibidor de renina, por exemplo, alisquireno, especialmente na forma do seu sal hemi-fumarato, e um inibidor de ACE, como por exemplo, benazepril ou enalapril, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Prefere-se também uma combinação de acordo com a presente invenção, que compreende um inibidor de renina, por exemplo, alisquireno, especialmente na forma do seu sal hemi-fumarato, e um diurético, como por exemplo, hidroclorotiazida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Prefere-se também uma combinação de acordo com a presente invenção, que compreende um inibidor de renina, por exemplo, alisquireno, especialmente na forma do seu sal hemi-fumarato, e um CCB, como por exemplo, anlodipina, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Prefere-se também uma combinação de acordo com a presente invenção, que compreende um inibidor de renina, por exemplo, alisquireno, especialmente na forma do seu sal hemi-fumarato, e um beta-bloqueador, como por exemplo, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol e timolol, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Prefere-se também uma combinação de acordo com a presente invenção, que compreende um inibidor de renina, por exemplo, alisquireno, especialmente na forma do seu sal hemi-fumarato, e um inibidor da agregação de plaquetas, como por exemplo, clopidogrel ou aspirina, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Prefere-se também uma combinação de acordo com a presente invenção, que compreende um inibidor de renina, por exemplo, alisquireno, especialmente na forma do seu sal hemi-fumarato, e um inibidor de HMG-Co-A redutase, como por exemplo, atorvastatina, pitavastatina e sinvastatina, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

A estrutura dos agentes ativos identificados por nomes genéricos ou denominações comerciais pode ser obtida na edição atualizada do compêndio padrão "The Merck Index" ou no "Physician's Desk Reference" ou em bases de dados, como por exemplo, "Patents International" (por exemplo, IMS World Publications) ou "Current Drugs". O seu teor correspondente é aqui incorporado como referência. Os versados nessas técnicas estão plenamente capacitados a identificar os agentes ativos, e baseados nessas referências, estão similarmente capacitados a fabricar e testar as indicações farmacêuticas e propriedades em modelos de testes padronizados *in vitro* e *in vivo*.

Como aqui referidos acima, os inibidores de renina da presente invenção, e os seus parceiros da combinação, podem estar presentes como seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Caso esses compostos tenham, por exemplo, pelo menos um centro básico, tal como um grupo amino, eles podem formar seus sais de adição de ácido. Similarmente, os compostos que têm pelo menos um grupo ácido (por exemplo, COOH) podem formar sais com bases. Sais internos correspondentes podem ser adicionalmente formados, caso um composto compreenda, por exemplo, um grupo carboxila e também um grupo amino.

Os ingredientes ativos correspondentes ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser usados também na forma de um solvato, tal como um hidrato, ou incluindo outros solventes usados, por exemplo, na sua

cristalização.

Em outro aspecto, a presente invenção refere-se a composições farmacêuticas que compreendem um inibidor de renina, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, de preferência alisquireno na forma do seu sal hemi-fumarato, e um veículo farmaceuticamente aceitável, para a prevenção, retardamento do início e tratamento de aterosclerose.

Além disso, a presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem um inibidor de renina, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, de preferência alisquireno na forma do seu sal hemi-fumarato, e pelo menos um agente terapêutico selecionado no grupo que consiste em:

- (1) um inibidor de ACE, de preferência benazepril ou enalapril, ou em cada caso, um seu sal farmaceuticamente aceitável;
 - (2) um bloqueador de receptor de angiotensina II, de preferência valsartano ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;
 - (3) um diurético, de preferência hidroclorotiazida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;
 - (4) um bloqueador de canais de cálcio (CCB), de preferência amlodipina, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;
 - (5) um beta-bloqueador, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;
 - (6) um inibidor da agregação de plaquetas, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;
 - (7) um modulador da absorção de colesterol, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;
 - (8) um inibidor de HMG-Co-A redutase, de preferência atorvastatina, pitavastatina ou simvastatina, ou, em cada caso, um seu sal farmaceuticamente aceitável; e
 - (9) um composto que aumenta lipoproteínas de alta densidade (HDL), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;
- e um veículo farmaceuticamente aceitável; para a prevenção, retardamento do início e tratamento de aterosclerose.

Como aqui descrito acima, um inibidor de renina, particularmente alisquireno, de preferência na forma do seu sal hemi-fumarato, isoladamente ou em combinação com (1) um inibidor de ACE, por exemplo, benazepril ou enalapril; (2) um bloqueador de receptores de angiotensina II, por exemplo, valsartano; (3) um diurético, por exemplo hidroclorotiazida; (4) um
5 bloqueador de canais de cálcio (CCB), por exemplo, amlodipina; (5) um beta-bloqueador, por exemplo, metoprolol; (6) um inibidor da agregação de plaquetas; (7) um modulador da absorção de colesterol; (8) um inibidor de HMG-Co-A redutase, por exemplo, atorvastatina, pitavastatina ou sinvastatina; ou (9) um composto que aumenta lipoproteínas de alta densidade (HDL);
10 pode ser co-administrado como uma composição farmacêutica. Os componentes podem ser administrados juntos em qualquer forma de dosagem convencional, usualmente junto também com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

15 Ao conduzir o método da presente invenção, os inibidores de renina da presente invenção, ou os seus parceiros da combinação, podem ser formulados dentro de composições farmacêuticas apropriadas para administração por intermédio de uma série de vias, tais como por administração oral ou retal, transdérmica e parenteral, a mamíferos, incluindo o ser
20 humano. Para administração oral, a administração da composição farmacêutica que compreende um inibidor de renina, particularmente alisquireno, de preferência na forma do seu sal hemi-fumarato, ou um seu parceiro da combinação, pode tomar a forma de soluções, suspensões, comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, microemulsões, embalagens com doses unitárias, e
25 similares. São preferidos os comprimidos e cápsulas de gelatina que compreendem o ingrediente ativo junto com: (a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina; (b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico e seu sal de magnésio ou cálcio e/ou polietilenoglicol; para comprimidos também (c) aglutinantes, por exemplo,
30 silicato de magnésio e alumínio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica e/ou polivinilpirrolidona; caso desejado (d) disintegradores, por exemplo, amidos, ágar, ácido algínico ou seu

sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou (e) absorvedores, colorantes, sabores e edulcorantes. As composições injetáveis são, de preferência, soluções ou suspensões aquosas isotônicas, e supositórios são preparados vantajosamente a partir de emulsões ou suspensões graxas.

- 5 As ditas composições podem ser esterilizadas e/ou podem conter adjuvantes, tais como agentes conservantes, estabilizadores, umectantes ou emulsificantes, promotores de solubilização, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, elas podem conter também outras substâncias terapeuticamente. As ditas composições são preparadas de
10 acordo com métodos convencionais de misturação, granulação ou revestimento, respectivamente, e contêm cerca de 0,1-90%, de preferência cerca de 1-80% do ingrediente ativo.

- A dosagem dos ingredientes ativos pode depender de uma série de fatores, tais como modo de administração, espécie homeotérmica, idade
15 e/ou condição individual.

 As dosagens preferidas para os ingredientes ativos das combinações farmacêuticas de acordo com a presente invenção são dosagens terapeuticamente eficazes, especialmente aquelas que estão disponíveis comercialmente.

- 20 Normalmente, no caso de administração oral, uma dose diária aproximada entre cerca de 1 mg e cerca de 360 mg deve ser estimada, por exemplo, para um paciente com um peso de aproximadamente 75 kg.

- Por exemplo, as doses de alisquireno, a ser administrada a animais homeotermos, incluindo o ser humano, com um peso corporal de aproximadamente 75 kg, especialmente as doses eficazes para a inibição da
25 atividade de renina, por exemplo, para baixar a pressão sanguínea, são entre cerca de 3 mg e cerca de 3 g, de preferência entre cerca de 10 mg e cerca de 1 g, por exemplo, entre 20 e 200 mg/pessoa/dia, dividida de preferência em 1 a 4 doses individuais que podem ser, por exemplo, do mesmo tamanho. Usualmente, as crianças recebem cerca da metade da dose dos
30 adultos. A dose necessária para cada indivíduo pode ser monitorada, por exemplo, medindo a concentração sérica do ingrediente ativo, e ajustada até

um nível ideal. As doses individuais compreendem, por exemplo, 75 mg, 150 mg ou 300 mg por paciente adulto.

No caso de inibidores de ACE, as formas de dosagem unitárias de inibidores de ACE são, por exemplo, comprimidos ou cápsulas que com-
5 preendem, por exemplo, entre cerca de 5 mg e cerca de 20 mg, de preferência 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg, de benazepril; entre cerca de 6,5 mg e 100 mg, de preferência 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg ou 100 mg, de captopril; entre cerca de 2,5 mg e cerca de 20 mg, de preferência 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 20 mg, de enalapril; entre cerca de 10 mg e cerca de 20 mg,
10 de preferência 10 mg ou 20 mg, de fosinopril; entre cerca de 2,5 mg e cerca de 4 mg, de preferência 2 mg ou 4 mg, de perindopril; entre cerca de 5 mg e cerca de 20 mg, de preferência 5 mg, 10 mg ou 20 mg, de quinapril; ou entre cerca de 1,25 mg e cerca de 5 mg, de preferência 1,25 mg, 2,5 mg, ou 5 mg, de ramipril. Prefere-se a administração três vezes ao dia.

15 Os bloqueadores de receptor de angiotensina II, por exemplo, valsartan, são fornecidos na forma de uma forma de dosagem unitária apropriada, por exemplo, uma cápsula ou comprimido, e compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um bloqueador de receptor de angio-
20 tensina II, por exemplo, entre cerca de 20 e cerca de 320 mg de valsartan, que pode ser aplicada aos pacientes. A aplicação do ingrediente ativo pode ocorrer em até três vezes ao dia, partido, por exemplo, de uma dose diária de 20 mg ou 40 mg de um bloqueador de receptor de angiotensina II, por exemplo, valsartan, aumentando até 80 mg diários e ainda até 160 mg diá-
rios, e finalmente até 320 mg diários. De preferência, um bloqueador de re-
25 ceptor de angiotensina II, por exemplo, valsartan, é aplicado uma vez ao dia ou duas vezes ao dia com uma dose de 80 mg ou 160 mg, respectivamente, cada uma.

Doses correspondentes podem ser tomadas, por exemplo, pela manhã, ao meio-dia ou à noite.

30 No caso de diuréticos, as formas de dosagem unitárias preferidas são, por exemplo, comprimidos ou cápsulas que compreendem, por exemplo, entre cerca de 5 mg e cerca de 50 mg, de preferência entre cerca

de 6,25 mg e cerca de 25 mg. Uma dose diária de 6,25 mg, 12,5 mg ou 25 mg de hidroclorotiazida é de preferência administrada uma vez ao dia.

No caso de CCBs, por exemplo, amlodipina, as formas de dosagem unitárias preferidas são, por exemplo, comprimidos ou cápsulas que compreendem, por exemplo, entre cerca de 1 mg e cerca de 40 mg, de preferência 2,5 e 20 mg diariamente quando administrada por via oral.

No caso de inibidores de HMG-Co-A redutase, as formas de dosagem unitária preferidas de inibidores de HMG-Co-A redutase são, por exemplo, comprimidos ou cápsulas que compreendem, por exemplo, entre cerca de 5 mg e cerca de 120 mg, de preferência, quando se usa fluvastatina, por exemplo, 20 mg, 40 mg ou 80 mg (equivalente ao ácido livre) de fluvastatina, por exemplo, administrada um vez ao dia.

As doses acima englobam uma quantidade terapeuticamente eficaz dos ingredientes ativos da presente invenção.

Como a presente invenção refere-se a métodos para a prevenção, retardamento do início e tratamento com uma combinação de compostos UE podem ser administrados separadamente, a invenção refere-se também ao fato de combinar composições farmacêuticas separadas na forma de um *kit*. O *kit* pode compreender, por exemplo, duas composições farmacêuticas separadas: (1) uma composição que compreende um inibidor de renina, particularmente alisquireno, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável; e (2) uma composição que compreende outro agente terapêutico selecionado no grupo que consiste em um inibidor de ACE, um bloqueador de receptor de angiotensina II, um diurético, um bloqueador de canais de cálcio (CCB), um betabloqueador, um inibidor da agregação de plaquetas, um modulador da absorção de colesterol, um inibidor de HMG-Co-A redutase e um composto que aumenta lipoproteínas de alta densidade (HDL), ou em cada caso, um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável. As quantidades de (1) e (2) são tais que, quando coadministradas separadamente, são alcançados efeitos terapêuticos benéficos. O *kit* compreende um recipiente para conter as composições separa-

das, tal como um frasco dividido ou uma embalagem de folha dividida, onde cada compartimento contém uma pluralidade de formas de dosagem (por exemplo, comprimidos) compreendendo, por exemplo, (1) ou (2). Alternativamente, ao invés de separar as formas de dosagem que contêm os ingredientes ativos, o *kit* pode conter compartimentos separados, cada um deles contendo uma dosagem integral que, por sua vez, compreende formas de dosagem separadas. Um exemplo deste tipo de *kit* é uma embalagem de *blister*, onde cada *blister* individual contém dois (ou mais) comprimidos, um (ou mais) comprimido compreendendo uma composição farmacêutica (1), e o segundo (ou mais) comprimido compreendendo uma composição farmacêutica (2). Tipicamente, o *kit* compreende orientações para a administração dos componentes separados. A forma de *kit* é particularmente vantajosa quando os componentes separados são administrados, de preferência, em formas de dosagem diferentes (por exemplo, oral e parenteral), são administrados em intervalos de dosagens diferentes, ou quando a quantificação dos componentes individuais da combinação é desejada pelo médico prescribente. No caso da presente invenção, um *kit* compreende portanto:

(1) uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição que compreende um inibidor de renina, particularmente alisquireno, de preferência na forma do seu sal hemi-fumarato, e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável, em uma primeira forma de dosagem;

(2) uma composição que compreende outro agente terapêutico selecionado no grupo que consiste em um inibidor de ACE, um bloqueador de receptor de angiotensina II, um diurético, um bloqueador de canais de cálcio (CCB), um beta-bloqueador, um inibidor da agregação de plaquetas, um modulador da absorção de colesterol, um inibidor de HMG-Co-A redutase e um composto que aumenta lipoproteínas de alta densidade (HDL), ou em cada caso, um seu sal farmacêuticamente aceitável, em uma quantidade tal que, após a administração, um efeito terapêutico benéfico é alcançado, e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável, em uma segunda forma de dosagem; e

(3) um recipiente para conter a dita primeira e a dita segunda

formas de dosagem.

A ação do inibidor de renina, por exemplo, alisquireno, isoladamente ou em combinação com (1) um inibidor de ACE; (2) um bloqueador de receptor de angiotensina II; (3) um diurético; (4) um bloqueador de canais de cálcio (CCB); (5) um beta-bloqueador; (6) um inibidor da agregação de plaquetas; (7) um modulador da absorção de colesterol; (8) um inibidor de HMG-Co-A redutase; ou (9) um composto que aumenta lipoproteínas de alta densidade (HDL), pode ser demonstrada *inter alia* experimentalmente por meio de testes *in vitro*, por exemplo, sendo a redução da formação de angiotensina I medida em vários sistemas (plasma humano, renina humana purificada junto com substrato de renina sintético ou natural).

Um inibidor de renina, como por exemplo, alisquireno, ou um seu sal farmacêutico, ou os seus parceiros da combinação, pode ser administrado por várias vias de administração. Cada agente pode ser testado abrangendo uma ampla faixa de dosagens para determinar o nível ideal do fármaco para cada agente terapêutico isoladamente, ou na sua combinação específica, para eliciar a resposta máxima. Para esses estudos, prefere-se usar grupos de tratamento que consistem em pelo menos 6 animais por grupo. Cada estudo é mais bem realizado de uma maneira na qual os efeitos sobre o grupo de tratamento são determinados na mesma hora à medida que os componentes individuais são avaliados. Embora os efeitos dos fármacos possam ser administrados com administração aguda, é preferível observar respostas em um esquema crônico. O estudo de longo prazo é de duração suficiente para permitir que ocorra o desenvolvimento completo de respostas compensatórias e, portanto, o efeito observado mais possivelmente representará as respostas reais do sistema do teste que representam efeitos prolongados ou persistentes.

Os estudos representativos podem ser conduzidos, por exemplo, com alisquireno, empregando um modelo de camundongos com *knockout* para apolipoprotein E, que se tornou um dos principais modelos para aterosclerose (*Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 24: 1006-1014 (2004); *Trends Cardiovasc. Med.*, 14: 187-190 (2004)). Os estudos podem ser reali-

zados como descrito por Johnson *et al.* in *Circulation*, 111: 1422-1430 (2005), ou usando modificações neste método.

Os resultados disponíveis indicam que os inibidores de renina podem ser empregados para a prevenção, retardamento do início e tratamento de aterosclerose, independentemente do efeito anti-hipertensivo dos inibidores de renina.

Além disso, descobriu-se que uma combinação de um inibidor de renina, por exemplo, alisquireno, especialmente na forma do seu sal hemi-fumarato, com (1) um inibidor de ACE; (2) um bloqueador de receptor de angiotensina II; (3) um diurético; (4) um bloqueador de canais de cálcio (CCB); (5) um beta-bloqueador; (6) um inibidor da agregação de plaquetas; (7) um modulador da absorção de colesterol; (8) um inibidor de HMG-Co-A redutase; ou (9) um composto que aumenta lipoproteínas de alta densidade (HDL), ou em cada caso, um seu sal farmacologicamente aceitável, atinge efeito terapêutico maior do que a administração de um inibidor de renina isoladamente. A maior eficácia pode ser documentada também como uma duração prolongada da ação. A duração de cada ação pode ser monitorada como o tempo para retornar aos valores basais antes da próxima dose ou como a área sob a curva (AUC).

Outros benefícios são que podem ser usadas doses mais baixas dos fármacos individuais a serem combinados de acordo com a presente invenção, para reduzir a dosagem, por exemplo, que as dosagens não precisam ser apenas freqüentemente menores, mas são também aplicadas menos freqüentemente, ou podem ser usadas para diminuir a incidência de efeitos colaterais. A administração combinada de um inibidor de renina, por exemplo, alisquireno, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, com (1) um inibidor de ACE; (2) um bloqueador de receptor de angiotensina II; (3) um diurético; (4) um bloqueador de canais de cálcio (CCB); (5) um beta-bloqueador; (6) um inibidor da agregação de plaquetas; (7) um modulador da absorção de colesterol; (8) um inibidor de HMG-Co-A redutase; ou (9) um composto que aumenta lipoproteínas de alta densidade (HDL), ou em cada caso, um seu sal farmacologicamente aceitável, resulta em uma resposta

significativa em uma porcentagem maior de pacientes tratados, isto é, resultados com maiores taxas de respondedores.

Pode-se demonstrar que uma terapia combinada com um inibidor de renina, por exemplo, alisquireno, especialmente na forma do seu sal de hemi-fumarato, e (1) um inibidor de ACE; (2) um bloqueador de receptor de angiotensina II; (3) um diurético; (4) um bloqueador de canais de cálcio (CCB); (5) um beta-bloqueador; (6) um inibidor da agregação de plaquetas; (7) um modulador da absorção de colesterol; (8) um inibidor de HMG-Co-A redutase; ou (9) um composto que aumenta lipoproteínas de alta densidade (HDL), ou em cada caso, um seu sal farmaceuticamente aceitável, resulta em uma terapia mais eficaz para a prevenção, retardamento do início ou tratamento de aterosclerose. Particularmente, o mais surpreendente de tudo é a descoberta experimental que uma combinação da presente invenção resulta em um efeito terapêutico benéfico, especialmente um efeito terapêutico sinérgico, mas também benefícios resultantes do tratamento combinado, tal como um prolongamento surpreendente da eficácia.

A invenção refere-se ainda ao uso de um inibidor de renina, por exemplo, alisquireno, isoladamente ou em combinação com (1) um inibidor de ACE; (2) um bloqueador de receptor de angiotensina II; (3) um diurético; (4) um bloqueador de canais de cálcio (CCB); (5) um beta-bloqueador; (6) um inibidor da agregação de plaquetas; (7) um modulador da absorção de colesterol; (8) um inibidor de HMG-Co-A redutase; ou (9) um composto que aumenta lipoproteínas de alta densidade (HDL), ou em cada caso, um seu sal farmaceuticamente aceitável, para a fabricação de um medicamento para a prevenção, retardamento do início ou tratamento de aterosclerose.

Conseqüentemente, outra modalidade da presente invenção refere-se ao uso de um inibidor de renina, por exemplo, alisquireno, isoladamente ou em combinação com (1) um inibidor de ACE, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; (2) um bloqueador de receptor de angiotensina II, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; (3) um diurético, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; (4) um bloqueador de canais de cálcio (CCB), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; (5) um beta-bloqueador,

- ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; (6) um inibidor da agregação de plaquetas, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; (7) um modulador da absorção de colesterol, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; (8) um inibidor de HMG-Co-A redutase, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; ou (9) um composto que aumenta lipoproteínas de alta densidade (HDL), ou em cada caso, um seu sal farmaceuticamente aceitável, para a fabricação de um medicamento para a prevenção, retardamento do início ou tratamento de aterosclerose.

- A descrição acima descreve completamente a invenção, incluindo suas modalidades preferidas. Modificações e aperfeiçoamentos das modalidades aqui descritas especificamente estão dentro do âmbito das reivindicações que se seguem. Sem elaboração adicional, acredita-se que os versados nessas técnicas conseguem, usando a descrição precedente, utilizar a presente invenção até seu grau mais completo. Portanto, os exemplos aqui enunciados devem ser interpretados como meramente ilustrativos de certos aspectos da presente invenção e não de forma alguma como uma limitação do âmbito da presente invenção.

Exemplo 1:

- Composição de comprimidos não-revestidos de 150 mg de alisquireno (base livre) em mg/unidade.

Comprimido Compactado com Rolo		Forma de Dosagem 1	Forma de Dosagem 2	Forma de Dosagem 3
Componente				
Hemi-fumarato de A-lisquireno	165,750	165,750	165,750	165,750
Celulose Microcristalina	220,650	84,750	72,250	107,250
Polivinilpirrolidona K 30	-	-	12,000	12,000
Crospovidona	84,000	45,000	44,000	48,200
Aerosil 200	4,800	1,500	1,500	1,800
Estearato de magnésio	4,800	3,000	4,500	5,000
Peso Total	480,000	300,000	300,000	340,000

Composição de comprimidos com 150 mg de alisquireno (base livre) não-revestidos em % em peso.

Comprimido Compactado com rolo		Forma de Dosagem 1	Forma de Dosagem 2	Forma de Dosagem 3
Componente				
Hemi-fumarato de Alisquireno	34,53	55,25	55,25	48,75
Celulose microcristalina	45,97	28,25	24,08	31,545
Polivinilpirrolidona K 30	-	-	4	3,53
Crospovidona	17,5	15	14,67	14,175
Aerosil 200	1	0,5	0,5	0,53
Estearato de magnésio	1	1	1,5	1,47
Total %	100,00	100,00	100,00	100,00

Composição de comprimidos de 150 mg de alisquireno (base livre) não-revestidos em mg/unidade (dividida em fase interna/externa).

Comprimido Compactado com Rolo			Forma de Dosagem 1	Forma de Dosagem 2	Forma de Dosagem 3
Componente					
Fase Interna	Hemi-fumarato de Alisquireno	165,75	165,75	165,75	165,75
	Celulose microcristalina	220,65	84,75	72,25	90,25
	Polivinilpirrolidona K 30	-	-	12,00	12,00
	Crospovidona	36,00	-	-	14,20
	Aerosil 200	-	-	-	-
	Estearato de magnésio	2,40	-	-	-
Fase Externa	Crospovidona	48,00	45,00	44,00	34,00

Comprimido Compactado com Rolo		Forma de Dosagem 1	Forma de Dosagem 2	Forma de Dosagem 3
Componente				
Celulose microcristalina	-	-	-	17,00
Aerosil 200	4,80	1,50	1,50	1,80
Estearato de magnésio	2,40	3,00	4,50	5,00
Peso Total	480,00	300,00	300,00	340,00

Composição de comprimidos com 150 mg de alisquireno (base livre) não-revestidos em % em peso (divididos em fase interna/externa).

Comprimido Compactado com Rolo			Forma de Dosagem 1	Forma de Dosagem 2	Forma de Dosagem 3
Componente					
Fase Interna	Hemi-fumarato de Alisquireno	34,53	55,25	55,25	48,75
	Celulose microcristalina	45,97	28,25	24,08	26,545
	Polivinilpirrolidona K 30	-	-	4	3,530
	Crospovidona	7,5	-	-	4,175
	Aerosil 200	-	-	-	-
	Estearato de magnésio	0,5	-	-	-
Fase Externa	Crospovidona	10	15	14,67	10
	Celulose microcristalina	-	-	-	5
	Aerosil 200	1	0,5	0,5	0,53
	Estearato de magnésio	0,5	1	1,5	1,47
	Total %	100,00	100,00	100,00	100,00

Exemplo 2:

Composição de comprimidos de alisquireno (forma de dosagem 3) revestidos com película em mg/unidade.

Forma de Dosagem 3/Potência	75 mg (base livre)	150 mg (base livre)	300 mg (base livre)
Componente			
Hemi-fumarato de Alisquireno	82,875	165,750	331,500
Celulose microcristalina	53,625	107,250	214,500
Polivinilpirrolidona K 30	6,000	12,000	24,000
Crospovidona	24,100	48,200	96,400
Aerosil 200	0,900	1,800	3,600
Estearato de magnésio	2,500	5,000	10,000
Peso Total do Comprimido	170,000	340,000	680,000
Pré-mistura de Opadry branco	9,946	16,711	23,9616
Pré-mistura de Opadry vermelho	0,024	0,238	1,8382
Pré-mistura de Opadry preto	0,030	0,051	0,2002
Peso Total do Comprimido Revestido com Película	180,000	357,000	706,000

5 As formas de dosagens 1, 2 e 3 podem ser preparadas, por exemplo, da seguinte maneira:

1) misturar o ingrediente ativo e os aditivos, e granular os ditos componentes com um líquido de granulação;

2) secar um granulado resultante;

3) misturar o granulado seco com excipientes da fase externa;

10 4) prensar uma mistura resultante para formar uma dosagem oral sólida como um comprimido com núcleo; e

5) opcionalmente, revestir o núcleo do comprimido resultante para dar um comprimido revestido com película.

15 O líquido de granulação pode ser etanol, uma mistura de etanol e água, uma mistura de etanol, água e isopropanol, ou uma solução de polivinilpirrolidona (PVP) nas misturas mencionadas anteriormente. Uma mistura preferida de etanol e água contém uma faixa entre cerca de 50/50 e cerca

- de 99/1 (% peso/peso), mais preferivelmente cerca de 94/6 (% peso/peso). Uma mistura preferida de etanol, água e isopropanol contém uma faixa entre cerca de 45/45/5 e cerca de 98/1/1 (% peso/peso), mais preferivelmente entre cerca de 88,5/5,5/6,0 e cerca de 91,5/4,5/4,0 (% peso/peso). Uma concentração preferida de PVP nas misturas mencionadas acima fica na faixa entre cerca de 5 e cerca de 30% em peso, de preferência entre cerca de 15 e cerca de 25%, mais preferivelmente entre cerca de 16 e cerca de 22%.

- Deve-se prestar atenção aos inúmeros métodos conhecidos de granulação, secagem e mistura empregados nessas técnicas, como por exemplo, granulação por *spray* em um leito fluidizado, granulação a úmido em um misturador de alto cisalhamento, fundido, por exemplo, secagem em uma secadora de leito fluidizado, mistura em um misturador de queda livre ou basculante, prensagem para dar comprimidos em uma prensa de comprimidos rotativa ou com punção única.

- A fabricação do granulado pode ser realizada em equipamentos usuais apropriados para processos orgânicos de granulação. A fabricação da mistura final e a prensagem de comprimidos também podem ser realizadas em equipamentos usuais.

- Por exemplo, a etapa (1) pode ser conduzida por um granulador de alto cisalhamento, como por exemplo, um Collette Gral; a etapa (2) pode ser conduzida em uma secadora de leito fluido; a etapa (3) pode ser conduzida em um misturador de queda livre (por exemplo, misturador contentor, misturador basculante); e a etapa (4) pode ser realizada usando um método de prensagem a seco, por exemplo, uma prensa rotativa de comprimidos.

- Exemplo 3** (comprimidos revestidos com película):

Componentes	Composição Por Unidade (mg)	Padrões
Granulação		
Valsartano [= ingrediente ativo]	80,00	
Celulose microcristalina/ Avicel PH 102	54,00	NF, Ph. Eur
Crospovidona	20,00	NF, Ph. Eur

Componentes	Composição Por Unidade (mg)	Padrões
Granulação		
Sílica coloidal anidra/ Dióxido de silício coloidal/Aerosil 200	0,75	Ph. Eur/NF
Estearato de magnésio	2,5	NF, Ph. Eur
Misturação		
Sílica coloidal anidra/ Dióxido de silício coloidal/Aerosil 200	0,75	Ph. Eur/NF
Estearato de magnésio	2,00	NF, Ph. Eur
Revestimento		
Água purificada ^{*)}	-	
Vermelho-pálido DIOLACK 00F34899	7,00	
Massa Total do Comprimido	167,00	

^{*)} Removida durante o processamento.

Os comprimidos revestidos com película podem ser fabricados, por exemplo, da seguinte maneira:

- 5 uma mistura de valsartano, celulose microcristalina, crospovidona, parte da sílica coloidal anidra/dióxido de silício coloidal/Aerosil 200, dióxido de silício e estearato de magnésio são pré-misturados em um misturador difusor e depois peneirados através de um moinho de peneiração. A mistura resultante é pré-misturada novamente em um misturador difusor, compactada em um compactador de rolo e depois peneirada através de um
- 10 moinho de peneiração. O resto da sílica coloidal anidra/dióxido de silício coloidal/Aerosil 200 é adicionado à mistura resultante e a mistura final é preparada em um misturador difusor. A mistura inteira é prensada em uma máquina rotativa de prensagem de comprimidos e os comprimidos são revestidos com uma película, usando vermelho-pálido Diolack em um tacho perfurado.
- 15

Exemplo 4 (comprimidos revestidos com película):

Componentes	Composição Por Unidade (mg)	Padrões
Granulação		
Valsartano [= ingrediente ativo]	160,00	
Celulose microcristalina/ Avicel PH 102	108,00	NF, Ph. Eur
Crospovidona	40,00	NF, Ph. Eur
Sílica coloidal anidra/ Dióxido de silício coloidal/Aerosil 200	1,50	Ph. Eur/NF
Estearato de magnésio	5,00	NF, Ph. Eur
Misturação		
Sílica coloidal anidra/ Dióxido de silício coloidal/Aerosil 200	1,50	Ph. Eur/NF
Estearato de magnésio	4,00	NF, Ph. Eur
Revestimento		
Opadry marron claro 00F33172	10,00	
Massa Total dos Comprimidos	330,00	

Os comprimidos revestidos com película são fabricados, por exemplo, como descrito no Exemplo 3.

Exemplo 5 (comprimidos revestidos com película):

Componentes	Composição Por Unidade (mg)	Padrões
Núcleo: Fase interna		
Valsartano [= ingrediente ativo]	40,00	
Sílica, coloidal anidra (Dióxido de silício coloidal) [= Deslizante]	1,00	Ph. Eur, USP/NF

Componentes	Composição Por Unidade (mg)	Padrões
Núcleo: Fase interna		
Estearato de magnésio [= Lubrificante]	2,00	USP/NF
Crospovidona [Desintegrador]	20,00	Ph. Eur
Celulose microcristalina [= Agente aglutinante]	124,00	USP/NF
Fase Externa		
Sílica, coloidal anidra, (Dióxido de silício coloidal) [= Deslizante]	1,00	Ph. Eur, USP/NF
Estearato de magnésio [Lubrificante]	2,00	USP/NF
Revestimento de Película		
Opadry® marrom OOF 16711 ^{*)}	9,40	
Água purificada ^{**)}	-	
Massa Total dos Comprimidos	199,44	

^{*)} A composição do agente colorante Opadry® marrom OOF16711 está tabuada abaixo.

^{**)} Removida durante o processamento.

Composição de Opadry®:

Ingrediente	Composição Aproximada (%)
Óxido de ferro, preto (C.I. Nº 77499, E 172)	0,50
Óxido de ferro, marrom (C.I. Nº 77499, E 172)	0,50
Óxido de ferro, vermelho (C.I. Nº 77491, E 172)	0,50
Óxido de ferro, amarelo (C.I. Nº 77492, E 172)	0,50
Macrogolum (Farmacopéia Européia)	4,00
Dióxido de titânio (C.I. Nº 77891, E 171)	14,00
Hypromellose (Farmacopéia Européia)	80,00

Os comprimidos revestidos com película são fabricados, por exemplo, como descrito no Exemplo 3.

Exemplo 6 (cápsulas):

Componentes	Composição Por Unidade (mg)
Valsartano [= ingrediente ativo]	80,00
Celulose microcristalina	25,10
Crospovidona	13,00
Povidona	12,50
Estearato de magnésio	1,30
Laurilsulfato de sódio	0,60
Casca	
Óxido de ferro, vermelho (C.I. N° 77491, EC N° E 172)	0,123
Óxido de ferro, amarelo (C.I. N° 77492, EC N° E 172)	0,123
Óxido de ferro, preto (C.I. N° 77499, EC N° E 172)	0,245
Dióxido de titânio	1,540
Gelatina	74,969
Massa Total	209,50

- 5 As cápsulas podem ser fabricadas, por exemplo, da seguinte maneira:

Granulação/Secagem:

- 10 O valsartano e a celulose microcristalina são granulados por atomização em um granulador de leito fluidizado com uma solução de granulação que consiste em povidona e laurilsulfato de sódio dissolvidos em água purificada. O granulado obtido é secado em uma secadora de leito fluidizado.

Moagem/Misturação:

O granulado seco é moído junto com crospovidona e estearato de magnésio. A massa é então misturada em um misturador com rosca cô-

nica por aproximadamente 10 minutos.

Encapsulação:

- 5 As cápsulas de gelatina dura vazias são enchidas com os grânulos misturados a granel sob condições controladas de temperatura e umidade. As cápsulas cheias são desempoeiradas, inspecionadas visualmente, seu peso é verificado e elas são quarentenadas até serem liberadas pelo departamento de garantia de qualidade.

Exemplo 7 (cápsulas):

Componentes	Composição Por Unidade (mg)
Valsartano [= ingrediente ativo]	160,00
Celulose microstalina	50,20
Crospovidona	26,00
Povidona	25,00
Estearato de magnésio	2,60
Laurilsulfato de sódio	1,20
Casca	
Óxido de ferro, vermelho (C.I. Nº 77491, EC Nº E 172)	0,123
Óxido de ferro, amarelo (C.I. Nº 77492, EC Nº E 172)	0,123
Óxido de ferro, preto (C.I. Nº 77499, EC Nº E 172)	0,245
Dióxido de titânio	1,540
Gelatina	74,969
Massa Total	342,00

As cápsulas são fabricadas, por exemplo, como descrito no Exemplo 6.

- 10 Exemplo 8 (cápsulas de gelatina dura):

Componentes	Composição Por Unidade (mg)
Valsartano [= ingrediente ativo]	80,00
Laurilsulfato de sódio	0,60

Componentes	Composição Por Unidade (mg)
Estearato de magnésio	1,30
Povidona	12,50
Crospovidona	13,00
Celulose microcristalina	21,10
Massa Total	130,00

Exemplo 9 (cápsulas de gelatina dura):

Componentes	Composição Por Unidade (mg)
Valsartano [= ingrediente ativo]	80,00
Celulose microcristalina	110,00
Povidona K30	45,20
Laurilsulfato de sólido	1,20
Estearato de magnésio	2,60
Crospovidona	26,00
Massa Total	265,00

- Os componentes (1) e (2) são granulados com uma solução dos componentes (3) e (4) em água. Os componentes (5) e (6) são adicionados ao granulado seco, e a mistura é encapsulada dentro de cápsulas de gelatina dura de tamanho 1.
- 5

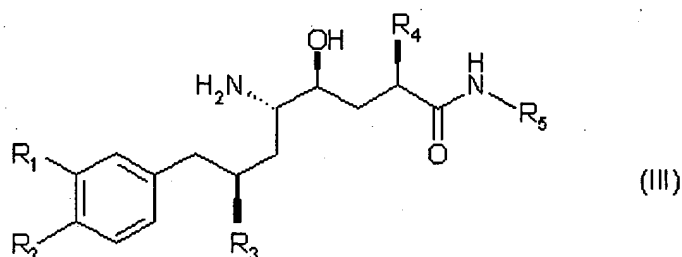
Todas as publicações e patentes aqui mencionadas são incorporadas como referência em sua totalidade como se aqui inteiramente enunciadas.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para a prevenção, retardamento do início ou tratamento de aterosclerose, método este que compreende administrar a um paciente, que dela necessita, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de renina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Método para a prevenção, retardamento do início ou tratamento de aterosclerose, método este que compreende administrar a um paciente, que dela necessita, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente terapêutico que consiste em um inibidor de renina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

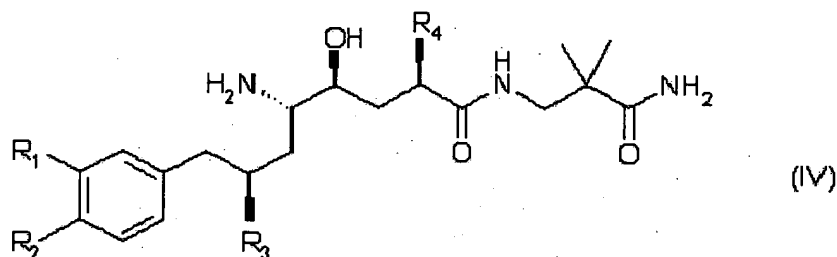
3. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o inibidor de renina é selecionado no grupo que consiste em RO 66-1132, RO 66-1168 e um composto da fórmula (III)



em que R_1 é halogênio, C_{1-6} halogenoalquila, C_{1-6} alcóxi - C_{1-6} alquilóxi ou C_{1-6} alcóxi - C_{1-6} alquila; R_2 é halogênio, C_{1-4} alquila ou C_{1-4} alcóxi; R_3 e R_4 são independentemente C_{3-6} alquila ramificada; e R_5 é cicloalquila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} alcóxi - C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcanoilóxi - C_{1-6} alquila, C_{1-6} aminoalquila, C_{1-6} alquilamino C_{1-6} alquila, C_{1-6} dialquilamino - C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcanoilamino-

C_{1-6} alquila, $HO(O)C-$ C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquil-O-(O)C- C_{1-6} alquila, $H_2N-C(O)-$ C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquil-HN-C(O)- C_{1-6} alquila ou $(C_{1-6}$ alquil) $_2$ N-C(O)- C_{1-6} alquila; ou em cada caso um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

4. Método de acordo com a reivindicação 3, em que o inibidor de renina é um composto da fórmula (III) que tem a fórmula



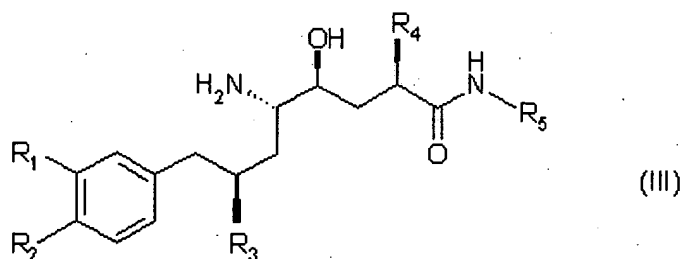
em que R_1 é 3-metoxipropilóxi; R_2 é metóxi; e R_3 e R_4 são isopropila; ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

5. Método, de acordo com a reivindicação 4, em que o composto da fórmula (IV) está na forma do sal de hemi-fumarato do mesmo.

6. Uso de um inibidor de renina para a fabricação de um medicamento para a prevenção, retardamento do início ou tratamento de aterosclerose.

7. Uso de um agente terapêutico que consiste em um inibidor de renina para a fabricação de um medicamento para a prevenção, retardamento do início ou tratamento de aterosclerose.

8. Uso de acordo com a reivindicação 6 ou 7, em que um inibidor de renina é selecionado no grupo que consiste em RO 66-1132, RO 66-1168 e um composto da fórmula

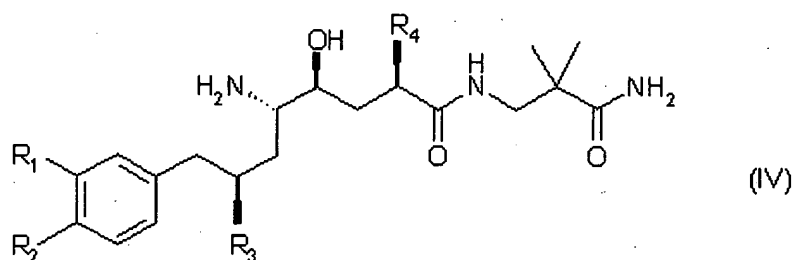


em que R_1 é halogênio, C_{1-6} halogenoalquila, C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquilóxi ou C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquila; R_2 é halogênio, C_{1-6} alquila ou C_{1-4} alcóxi; R_3 e R_4 são independentemente C_{3-6} alquila ramificada; e R_5 é cicloalquila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} alcóxi - C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcanoilóxi - C_{1-6} alquila, C_{1-6} aminoalquila, C_{1-6} alquilamino - C_{1-6} alquila, C_{1-6} dialquilamino - C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcanoilamino-

C_{1-6} alquila, $HO(O)C-$ C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquil-O-(O)C- C_{1-6} alquila, $H_2N-C(O)-$ C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquil-HN-C(O)- C_{1-6} alquila ou C_{1-6} (alquil) $_2N-$

C(O)- C₁₋₆ alquila; ou em cada caso um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

9. Uso de acordo com a reivindicação 8, em que um inibidor de renina é um composto da fórmula (III) que tem a fórmula



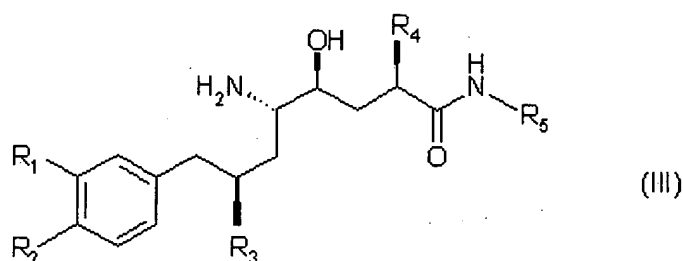
5 em que R₁ é 3-metoxipropilóxi; R₂ é metóxi; e R₃ e R₄ são isopropila; ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

10. Uso de acordo com a reivindicação 9, em que o composto da fórmula (IV) está na forma do sal hemifumarato do mesmo.

11. Uso de um inibidor de renina para a preparação de uma
10 composição farmacêutica para a prevenção, retardamento do início ou tratamento de aterosclerose.

12. Uso de um agente terapêutico que consiste em um inibidor de renina para a preparação de uma composição farmacêutica para a prevenção, retardamento do início ou tratamento de aterosclerose.

15 13. Uso de acordo com a reivindicação 11 ou 12, em que um inibidor de renina é selecionado no grupo que consiste em RO 66-1132, RO 66-1168 e um composto da fórmula

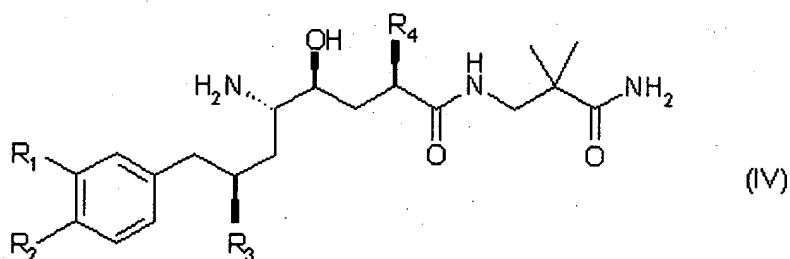


em que R₁ é halogênio, C₁₋₆ halogenoalquila, C₁₋₆ alcóxi - C₁₋₆ alquilóxi ou C₁₋₆ alcóxi - C₁₋₆ alquila; R₂ é halogênio, C₁₋₄ alquila ou C₁₋₄ alcóxi; R₃ e R₄ são
20 independentemente C₃₋₆ alquila ramificada; e R₅ é cicloalquila, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ hidroxialquila, C₁₋₆alcóxi - C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcanoilóxi- C₁₋₆ alquila, C₁₋₆

aminoalquila, C₁₋₆ alquilamino - C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ dialquilamino - alquila C₁₋₆, C₁₋₆ alcanoilamino-

- C₁₋₆ alquila, HO(O)C- C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquil-O-(O)C- C₁₋₆ alquila, H₂N-C(O)- C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquil-HN-C(O)- C₁₋₆ alquila ou de C₁₋₆ (alquil)₂N-C(O)- C₁₋₆ alquila; ou em cada caso um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

14. Uso de acordo com a reivindicação 13, em que um inibidor de renina é um composto da fórmula (III) que tem a fórmula



- em que R₁ é 3-metoxipropilóxi; R₂ é metóxi; e R₃ e R₄ são isopropila; ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

15. Uso de acordo com a reivindicação 14, em que o composto da fórmula (IV) está na forma do sal hemi-fumarato do mesmo.

16. Método para a prevenção, retardamento do início ou tratamento de aterosclerose, método este que compreende administrar a um paciente, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação de um inibidor de renina, ou um sal farmaceuticamente aceitável, do mesmo, com pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em:

- (1) um inibidor de ACE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(2) um bloqueador de receptores de angiotensina II, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(3) um diurético, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

- (4) um bloqueador de canais de cálcio (CCB), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(5) um beta-bloqueador, ou um sal farmaceuticamente aceitável

do mesmo;

(6) um inibidor da agregação de plaquetas, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

(7) um modulador da absorção de colesterol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

(8) um inibidor de HMG-Co-A redutase, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; e

(9) um composto que aumenta lipoproteínas de alta densidade (HDL), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

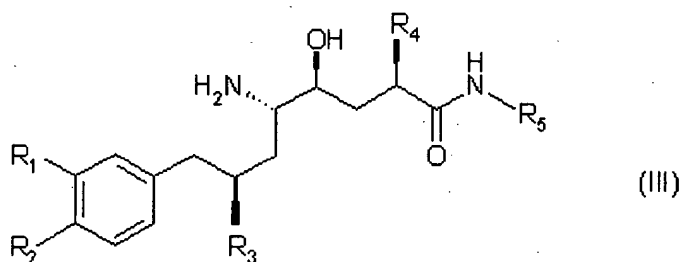
17. Método para a prevenção, retardamento do início ou tratamento de aterosclerose, método este que compreende administrar a um paciente, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação de um inibidor de renina, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, com pelo menos um agente terapêutico selecionado no grupo que consiste em:

(1) um inibidor da agregação de plaquetas, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

(2) um modulador da absorção de colesterol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; e

(3) um composto que aumenta lipoproteínas de alta densidade (HDL), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

18. Método de acordo com a reivindicação 16 ou 17, em que um inibidor de renina é selecionado do grupo que consiste em RO 66-1132, RO 66-1168 e um composto da fórmula

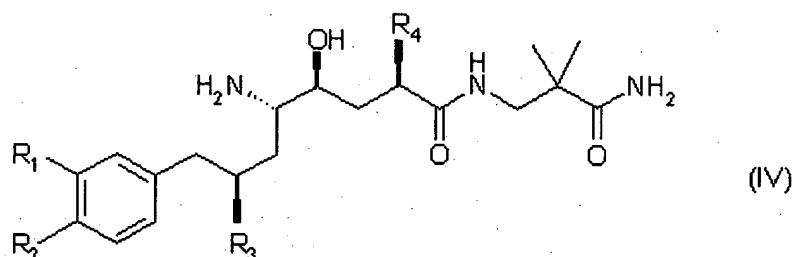


em que R_1 é halogênio, C_{1-6} halogenoalquila, C_{1-6} alcóxi - C_{1-6} alquilóxi ou C_{1-6} alcóxi - C_{1-6} alquila; R_2 é halogênio, C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alcóxi; R_3 e R_4 são independentemente C_{3-6} alquila ramificada; e R_5 é cicloalquila, C_{1-6} alquila,

C₁₋₆ hidroxialquila, C₁₋₆ alcóxi - C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcanoilóxi - C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ aminoalquila, C₁₋₆ alquilamino - C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ dialquilamino - C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcanoilamino-

- 5 C₁₋₆ alquila, HO(O)C- C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquil-O-(O)C- C₁₋₆ alquila, H₂N-C(O)- C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquil-HN-C(O)- C₁₋₆ alquila ou C₁₋₆(alquil)₂N-C(O)- C₁₋₆ alquila; ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, em que um inibidor de renina é um composto da fórmula (III) que tem a fórmula



- em que R₁ é 3-metoxipropilóxi; R₂ é metóxi; e R₃ e R₄ são isopropila; ou um
10 sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

20. Método de acordo com a reivindicação 19, em que o composto da fórmula (IV) está na forma do sal de hemi-fumarato do mesmo.

21. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 e 18 a 20, em que um inibidor de ACE é selecionado do grupo que consiste
15 em benazepril e enalapril, ou em cada caso, um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

22. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 e 18 a 21, em que um antagonista de angiotensina II é valsartano, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

- 20 23. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 e 18 a 22, em que um diurético é hidroclorotiazida, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma.

24. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 e 18 a 23, em que um inibidor de HMG-Co-A redutase é selecionado do
25 grupo que consiste em atorvastatina, pitavastatina e sinvastatina, ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

25. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 16

e 18 a 24, em que um bloqueador de canais de cálcio é amlodipina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

26. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 e 18 a 25, em que um beta-bloqueador é selecionado do grupo que consiste
5 em acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol e timolol, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

27. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 26, em que um inibidor da agregação de plaquetas é selecionado do grupo
10 que consiste em clopidogrel e aspirina, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

28. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 e 18 a 27, em que um inibidor de HMG-Co-A redutase é selecionado do grupo que consiste em atorvastatina, pitavastatina e sinvastatina, ou um sal
15 farmaceuticamente aceitável das mesmas.

29. Composição farmacêutica que compreende um inibidor de renina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em:

(1) um inibidor de ACE, ou um sal farmaceuticamente aceitável
20 do mesmo;

(2) um bloqueador de receptores de angiotensina II, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(3) um diurético, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

25 (4) um bloqueador de canais de cálcio (CCB), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(5) um beta-bloqueador, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

30 (6) um inibidor da agregação de plaquetas, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(7) um modulador da absorção de colesterol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(8) um inibidor de HMG-Co-A redutase, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; e

(9) um composto que aumenta lipoproteínas de alta densidade (HDL), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

5 e um veículo farmacêuticamente aceitável; para a prevenção, retardamento do início ou tratamento de aterosclerose.

30. Composição farmacêutica que compreende um inibidor de renina, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em:

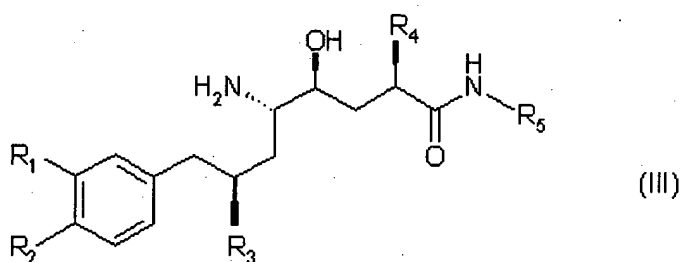
10 (1) um inibidor da agregação de plaquetas, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

(2) um modulador da absorção de colesterol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; e

15 (3) um composto que aumenta lipoproteínas de alta densidade (HDL), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

e um veículo farmacêuticamente aceitável; para a prevenção, retardamento do início ou tratamento de aterosclerose.

31. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 29 ou 30, em que um inibidor de renina é selecionado do grupo que consiste
20 em RO 66-1132, RO 66-1168 e um composto da fórmula

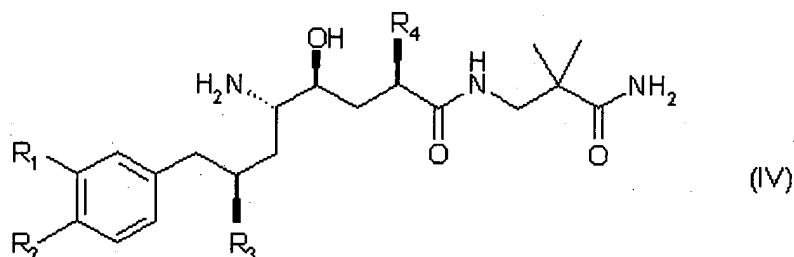


em que R_1 é halogênio, C_{1-6} halogenoalquila, C_{1-6} alcóxi - C_{1-6} alquilóxi ou C_{1-6} alcóxi - C_{1-6} alquila; R_2 é halogênio, C_{1-6} alquila ou C_{1-4} alcóxi; R_3 e R_4 são independentemente C_{3-6} alquila ramificada; e R_5 é cicloalquila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcanoióxi - C_{1-6} alquila, C_{1-6} aminoalquila, C_{1-6} alquilamino - C_{1-6} alquila, C_{1-6} dialquilamino - C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcanoiilamino - C_{1-6}

alquila, $HO(O)C-$ C_{1-6} alquila, de C_{1-6} alquil-O-(O)C- C_{1-6} alquila,

$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ alquila, C_{1-6} alquil- $\text{HN}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ alquila ou $\text{C}_{1-6}(\text{alquil})_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ alquila; ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

32. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 31, em que um inibidor de renina é um composto da fórmula (III) que tem a fórmula



em que R_1 é 3-metoxipropilóxi; R_2 é metóxi; e R_3 e R_4 são isopropila; ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

33. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 32, em que o composto da fórmula (IV) está na forma do seu sal de hemifumato.

34. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 e 31 a 33, em que um inibidor de ACE é selecionado do grupo que consiste em benazepril e enalapril, ou em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

35. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 e 31 a 34, em que um antagonista de angiotensina II é valsartano, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

36. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 e 31 a 35, em que um diurético é hidroclorotiazida, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

37. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 e 31 a 36, em que um inibidor de HMG-Co-A redutase é selecionado do grupo que consiste em atorvastatina, pitavastatina e sinvastatina, ou um sal farmaceuticamente aceitável das mesmas.

38. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 e 31 a 37, em que um bloqueador de canais de cálcio é amlodipina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

39. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 e 31 a 38, em que um beta-bloqueador é selecionado do grupo que consiste em acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol e timolol, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

40. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 39, em que um inibidor da agregação de plaquetas é selecionado do grupo que consiste em clopidogrel e aspirina, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

41. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 e 31 a 40, em que um inibidor de HMG-Co-A redutase é selecionado do grupo que consiste em atorvastatina, pitavastatina e sinvastatina, ou um sal farmaceuticamente aceitável das mesmas.

RESUMO

Patente de Invenção: "**MÉTODOS PARA TRATAR ATEROSCLEROSE**".

5 A presente invenção refere-se a um método para a prevenção, retardamento do início e tratamento de aterosclerose, método este que compreende administrar a um animal homeotermo, que necessita da mesma, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de renina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, isoladamente ou em combinação com pelo menos um agente terapêutico selecionado no grupo que consiste em:

10 (1) um inibidor de ACE, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(2) um bloqueador de receptores de angiotensina II, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

15 (3) um diurético, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(4) um bloqueador de canais de cálcio (CCB), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(5) um beta-bloqueador, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

20 (6) um inibidor da agregação de plaquetas, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(7) um modulador da absorção de colesterol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

25 (8) um inibidor de HMG-Co-A redutase, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e

(9) um composto que aumenta lipoproteínas de alta densidade (HDL), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.