



INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1487424 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/00** (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/41** (2006.01)

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

(22) Data de pedido: <b>2003.03.14</b>	(73) Titular(es): <b>NOVARTIS AG</b> <b>LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL</b> <b>THE UNIVERSITY OF MELBOURNE</b>	<b>CH</b> <b>AU</b>
(30) Prioridade(s): <b>2002.03.15 GB 0206216</b> <b>2002.03.15 GB 0206217</b> <b>2002.07.29 GB 0217505</b>	(72) Inventor(es): <b>RICHARD ERNEST GILBERT</b> <b>DARREN JAMES KELLY</b> <b>DAVID LOUIS FELDMAN</b>	<b>AU</b> <b>AU</b> <b>US</b>
(43) Data de publicação do pedido: <b>2004.12.22</b>	(74) Mandatário: <b>ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS</b> <b>RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA</b>	<b>PT</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2006.09.25</b> <b>001/2007</b>		

(54) Epígrafe: **4-(4-METILPIPERAZIN-1-ILMETIL)-N-[4-METIL-3-(4-PIRIDIN-3-IL)PIRIMIDIN-2-IL-AMINO]FENIL]-BENZAMIDA PARA O TRATAMENTO DOENÇAS MEDIADAS POR ANG II**

(57) Resumo:

**RESUMO****"4-(4-METILPIPERAZIN-1-ILMETIL)-N-[4-METIL-3-(4-PIRIDIN-3-il)PIRIMIDIN-2-IL-AMINO)FENIL]-BENZAMIDA PARA O TRATAMENTO DOENÇAS MEDIADAS POR ANG II"**

Um receptor PDGF inibidor de tirosina quinase, em especial uma 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil]-benzamida de fórmula I (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável pode ser utilizado no tratamento de doenças induzidas por angiotensina II e uma combinação que compreende (a) um receptor PDGF inibidor de tirosina quinase preferencialmente N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidino-amina e (b) pelo menos um composto seleccionado de um anti-hipertensivo, um antagonista de aldosterona, um inibidor de aldosterona sintetase e/ou um agente bloqueador de receptor de angiotensina e opcionalmente pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável para utilização simultânea, separada ou sequencial, em particular para o tratamento de hipertensão e doenças induzidas por hipertensão.

**DESCRIÇÃO****"4-(4-METILPIPERAZIN-1-ILMETIL)-N-[4-METIL-3-(4-PIRIDIN-3-il)PIRIMIDIN-2-IL-AMINO)FENIL]-BENZAMIDA PARA O TRATAMENTO DOENÇAS MEDIADAS POR ANG II"**

A presente invenção relaciona-se com uma nova utilização de receptores PDGF inibidores de tirosina quinase, especialmente derivados de N-fenil-2-pirimidino-amina de fórmula I (a partir daqui: COMPOSTOS I) em que os símbolos e substituintes têm os significados como é dado a partir daqui na forma livre ou na forma de sais farmacêuticamente aceitável, os referidos grupos de compostos sendo referidos a partir daqui colectivamente como COMPOSTOS DA INVENÇÃO, com o fabrico das composições farmacêuticas para o tratamento específico de doenças mediadas por Ang II, com um método de tratamento de animais de sangue quente incluindo seres humanos sofrendo de doenças mediadas por Ang II por administração a um animal que necessita deste tratamento de uma dose eficaz de pelo menos um COMPOSTO DA INVENÇÃO ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e com uma combinação que compreende (a) um receptor PDGF inibidor de tirosina quinase preferencialmente N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piperidil)-2-pirimidino-amina (designado a partir daqui como COMPOSTO I) e (b) pelo menos um composto seleccionado de um anti-hipertensivo, um agonista de aldosterona, um inibidor de aldosterona sintetase e/ou um agente bloqueador

de receptor de angiotensina e opcionalmente pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável para utilização simultânea, separada ou sequencial, em particular para o tratamento de hipertensão e doenças induzidas por hipertensão.

A expressão aumentada do sistema renina-angiotensina (RAS) é um contribuidor bem reconhecido para a patogénese de doenças cardiovasculares e é um dos mecanismos hormonais envolvido na regulação da homeostase pressão/volume e na expressão da hipertensão. O sistema renina-angiotensina desempenha também um papel no desenvolvimento de lesões renais. Foi demonstrado que a inibição do sistema renina-angiotensina produz um efeito benéfico no rim. Para além dos efeitos hemodinâmicos, é sabido que a Ang II produz efeitos directos, tal como acções de estimulação do crescimento de células mesangiais e da produção de matriz extra-celular. Em conjunto com a presença de um sistema renina-angiotensina local no glomérulo renal, a Ang II pode modular directamente a estrutura renal, a qual pode conduzir a lesões e doenças renais (*i.e.* Hiperfiltração renal tal como após a ablação do portal renal, proteinúria na doença renal crónica, arteriopatia renal como consequência da hipertensão, Nefrosclerose ou nefrosclerose hipertensiva) (Keiko Matsumoto *et al.* Hypertension. 1999; 34:279-284). Embora inicialmente tenha sido vista como uma hormona puramente vaso-activadora, evidências acumuladas ao longo de mais de uma década sugerem que a angiotensina II, o efector molecular dominante do sistema renina-angiotensina

(RAS), pode também agir como um factor de crescimento em tecidos que não respondem, tal como os do sistema cardiovascular. Estes factores semelhantes ao factor de crescimento incluem hipertrofia do músculo liso (Geisterfer AA, Peach MJ, Owens GK: Anogiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res* 62:749-756, 1988) e a síntese de matriz extra-celular, contribuem em conjunto para a remodelação da hipertrofia vascular. O mesmo é verdade para a indução pela angiotensina II da remodelação cardíaca. Os mecanismos pelos quais estes factores semelhantes ao factor de crescimento são mediados pela angiotensina II e a sua separação de alterações hemodinâmicas secundárias não são completamente compreendidas mas podem envolver mecanismos múltiplos. Por exemplo, estudos experimentais indicam que a angiotensina II estimula a expressão da transformação do factor de crescimento- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), um potente indutor tanto da síntese da matriz como da hipertrofia celular. A hipertensão afecta a vascularização de todos os principais sistemas de órgãos (e.g., coração, cérebro, rins), e o enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva (CHF) são responsáveis pela maioria das mortes devidas à hipertensão (i.e., hipertensão é um factor etiológico principal no desenvolvimento da CHF). Parece que a hipertensão está associada com hipertrofia celular do músculo liso vascular e com acumulação da matriz extracelular (remodelação dos vasos sanguíneos). Esta adaptação celular hipertrófica, não hiperplásica, do músculo liso é encontrada em muitos modelos de hipertensão. Finalmente,

Parker SB (Hypertension 1998 Sep; 32(3):452-8) mostrou que (1) a hipertrofia arterial por infusão de Ang II ocorre como resposta a pressão arterial elevada, (2) a hipertrofia não foi associada com hiperplasia ou poliploidia das células do músculo liso vascular, e (3) a expressão de PDGF-A correlaciona-se com pressão elevada e hipertrofia da parede arterial.

A lesão vascular relaciona-se com insuficiência cardíaca e enfarte do miocárdio correlacionada com a activação do sistema renina-angiotensina.

Observações recentes apontam para uma expressão aumentada do sistema renina-angiotensina (RAS) local e a síntese e angiotensina II (Ang II) como factores críticos na activação da apoptose do miócito e na hipertrofia reactiva num modelo de diabetes insulino-dependente (Anodrea Frustaci *et al.*; Circulation Research (2000); 87:1123-1132).

A localização da Ang II aumenta nos miócitos e células endoteliais capilares do coração de diabéticos e diabéticos hipertensos. Resultados clínicos e experimentais indicam que a diabetes é caracterizada pela expressão aumentada do RAS sistémico e local, e intervenções que atenuam os efeitos da Ang II interferem positivamente com complicações cardiovasculares tal como aqui descrito (doenças envolvendo hipertrofia induzida por angiotensina II ou hipertrofia induzida por angiotensina II remodelação

no sistema cardiovascular) e mais especificamente insuficiência cardíaca congestiva diabética, miopatia, cardiomiopatia ou hipertrofia do miocárdio. Para além disso, hipertensão grave envolve a estimulação do RAS sistémico e local, perda de miócito, e hipertrofia celular, sugerindo que a diabetes e a hipertrofia em conjunto podem lesionar de modo sinérgico a estrutura e a função do coração humano sobrecarregado (hipertensão pode aumentar a formação de Ang II, potenciando as lesões cardíacas). Expressão aumentada das moléculas de adesão Intercelular-1 (ICAM-1) pela Ang II está envolvida no aumento da recuperação dos leucócitos, seguida pela adesão e transmigração, resultando em mais lesões nas células endoteliais e disfunção microvascular. Portanto, o aumento precoce da expressão de ICAM-1 causada pela Ang II pode ser um processo inicial importante em órgãos alvo lesados em doenças caracterizadas pela activação do sistema renina-angiotensina. Para além disso, foi sugerido que um aumento da Ang II independente da elevação na pressão arterial pode iniciar lesões. Portanto, lesões crónicas no endotélio podem levar à diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico e, portanto, aumentar a resistência vascular periférica, a hipertensão, e hipertrofia esquerda ou direita. Quando a Ang II em circulação é aumentada nestas doenças, lesões vasculares podem surgir devido à expressão aumentada de ICAM-1 induzida por Ang II como resultado do aumento da ligação de leucócitos. Este aumento nas ligações pode alterar a função vascular e induzir lesões cardíacas quer de modo directo quer de modo indirecto. Lesões cardíacas

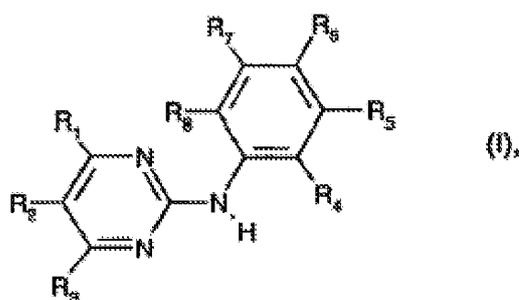
directas podem ocorrer através da infiltração de monócitos no músculo cardíaco. Na verdade, um estudo recente mostrou que a ligação de monócitos ao ICAM-1 conduz à redução de contratilidade dos monócitos cardíacos e sugeriu que esta lesão é mediada por espécies de oxigénio reactivo. Lesões indirectas podem estar relacionadas com disfunção endotelial vascular, que de acordo com o descrito ocorrem da ligação dos monócitos ao endotélio associada com um aumento no anião superóxido. Portanto, lesões crónicas no endotélio podem levar a diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico e, portanto, aumento da resistência vascular periférica, hipertensão, e hipertrofia esquerda ou direita. Hipertrofia miocárdial ventricular direita ocorre também durante a hipertensão pulmonar hipóxica que está associada com a activação do sistema renina-angiotensina local. Alternativamente, a disfunção endotelial pode conduzir a perfusão reduzida do músculo cardíaco, que por sua vez causa enfarte do miocárdio. A angiotensina II é um potente mediador do stress oxidativo e estimula a libertação de citocinas e a expressão da adesão molecular de leucócitos que medeia a inflamação das paredes dos vasos. Portanto, a Ang II está profundamente envolvida na disfunção endotelial com estados pró-inflamatórios e pró-oxidantes.

Prosseguindo a pesquisa neste campo, os requerentes descobriram surpreendentemente que os receptores PDGF inibidores de tirosina quinase especialmente os COMPOSTOS I atenuam os lesões mediados pela Ang II. Os COMPOSTOS DA INVENÇÃO reduzem em particular os depósitos na

matriz hipertrofia vascular e a remodelação hipertrófica em animais. Em segundo lugar, a melhoria destes efeitos tróficos foi independente de mudanças na pressão sanguínea sistémica. A vantagem de um efeito independente da pressão sanguínea é que na prática clínica é difícil atingir os objectivos recomendados. Habitualmente requer 2-3 fármacos. Para além disso, não há limiar para a pressão sanguínea ou lesões induzidos pela Ang II incluindo insuficiência cardíaca, portanto uma protecção da pressão sanguínea independente seria altamente vantajosa.

A presente invenção está, portanto, relacionada com a utilização de um receptor PDGF inibidor de tirosina quinase em especial derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina de fórmula I ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento específico de doenças mediadas por Ang II.

Em particular, a presente invenção relaciona-se com uma nova utilização de derivados de N-fenil-2-pirimidino-amina de fórmula I,



em que

R<sub>1</sub> é 4-pirazinilo; 1-metil-1H-pirrolilo; amino- ou amino-alquilo inferior substituído com fenilo. Em que o grupo alquilo em cada caso está livre, alquilado ou acetilado; 1H-indolilo ou 1H-imidazolilo ligado a um anel de cinco-membros de átomos de carbono; ou piridilo não substituído ou substituído com alquilo inferior ligado a um átomo de carbono do anel não substituído ou substituído no átomo de azoto por oxigénio;

R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> são cada um independentemente um do outro hidrogénio ou alquilo inferior;

um ou dois dos radicais R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub> são cada um nitro, alcoxi inferior substituído com fluoro ou um radical de fórmula II



em que

R<sub>9</sub> é hidrogénio ou alquilo inferior,

X é oxo, tio, imino, N-alquil inferior-imino, hidroximino ou O-alquil inferior-hidroximino,

Y é oxigénio ou o grupo NH,

N é 0 ou 1 e

R<sub>10</sub> é um radical alifático tendo pelo menos 5 átomos de carbono, ou um radical aromático, aromático-alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, heterociclo ou heterociclo-alifático,

e os restantes radicais R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub> são cada um independentemente uns dos outros hidrogénio, alquilo inferior que é não substituído ou substituído com amino livre ou alquilado, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo ou morfolinilo, ou alcanoílo inferior, trifluorometilo, hidroxilo livre, eterificado ou esterificado, amino livre, alquilado ou acilado ou carboxilo livre ou esterificado,

ou de um sal destes compostos tendo pelo menos um grupo formador de sal,

para o fabrico de um medicamento para o tratamento de doenças mediadas por Ang II.

1-Metil-1H-pirrolilo é preferencialmente 1-metil-1H-pirrol-2-ilo ou 1-metil-1H-pirrol-3-ilo.

Amino- ou alquil-amino inferior substituído com fenilo R<sub>1</sub> em que o grupo amino em cada caso é fenilo livre, alquilado ou acetilado substituído em qualquer posição desejada (orto, meta ou para) em que um grupo amino alquilado é preferencialmente mono- ou di-alquilamino inferior,

por exemplo dimetilamino, e a fracção alquilo inferior do amino-alquilo inferior é preferencialmente C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo linear, tal como especialmente metilo ou etilo.

1H-Indolilo ligado a um átomo de carbono do anel de cinco membros é 1H-indol-2-ilo ou 1H-indol-3-ilo.

Piridilo não substituído ou substituído com alquilo inferior ligado num átomo de carbono do anel é 2-, 4- ou preferencialmente 3-piridilo substituído com alquilo inferior ou não substituído, por exemplo 3-piridilo, 2-metil-3-piridilo ou 4-metil-3-piridilo. Piridilo substituído no átomo de azoto por oxigénio é um radical derivado de piridino N-oxidado, *i.e.* N-óxido-piridilo.

Alcoxi inferior substituído com fluoro é alcoxi inferior tendo pelo menos um, mas preferencialmente vários, substituintes fluoro, especialmente trifluorometoxi ou 1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi.

Quando X é oxo, tio, imino, alquil inferior-imino, hidroximino ou O-alquil inferior-hidroximino, o grupo C=X é, na ordem que se segue, um radical C=O, C=S, C=N-H, C=N-alquilo inferior, C=N-OH ou C=N-O-alquilo inferior, respectivamente. X é preferencialmente oxo.

n é preferencialmente 0, *i.e.* o grupo Y não está presente.

Y, quando presente, é preferencialmente NH.

O termo "inferior" dentro dos objectivos deste texto refere-se a radicais tendo até e não incluindo 7, preferencialmente até e não incluindo 4 átomos de carbono.

Alquilo inferior  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_9$  é preferencialmente metilo ou etilo.

Um radical alifático  $R_{10}$  tendo pelo menos 5 átomos de carbono preferencialmente não tem mais de 22 átomos de carbono, geralmente não mais de 10 átomos de carbono, e este é um radical hidrocarboneto alifático substituído ou preferencialmente não substituído, ou seja este é um alcinilo ou alcenilo substituído ou preferencialmente não substituído, ou preferencialmente um radical alquilo, tal como  $C_5$ - $C_7$  alquilo, por exemplo n-pentilo. Um radical aromático  $R_{10}$  tem até 20 átomos de carbono e é não substituído ou substituído, por exemplo em cada caso naftilo não substituído ou substituído, tal como especialmente 2-naftilo, ou preferencialmente fenilo, sendo os substituintes preferencialmente seleccionados de ciano, hidroxil-, amino- ou 4-metil-piperazinilo não substituído ou substituído com alquilo inferior, tal como especificamente metilo, trifluorometilo, Hidroxil livre, eterificado ou esterificado, amino livre alquilado ou acilado e carboxil livre ou esterificado. Num radical alifático aromático  $R_{10}$  a fracção aromática é como definido acima e a fracção alifática é preferencialmente alquilo inferior, tal como

especialmente  $C_1-C_2$  alquilo, que é substituído ou preferencialmente não substituído, por exemplo benzilo. Um radical cicloalifático  $R_{10}$  tem especificamente até 30, mais especificamente até 20, e mais especificamente até 10 átomos de carbono, é mono- ou poli-ciclo e é substituído ou preferencialmente não substituído, por exemplo tal como um radical cicloalquilo, especialmente tal como um radical cicloalquilo de 5- ou 6-membros, tal como preferencialmente ciclohexilo. Num radical cicloalifático-alifático  $R_{10}$  a fracção cicloalifática é como definido acima e a fracção alifática é preferencialmente alquilo inferior, tal como em especial  $C_1-C_2$  alquilo que é substituído ou preferencialmente não substituído. Um radical heterociclo  $R_{10}$  contém em especial até 20 átomos de carbono e é preferencialmente um radical monociclo saturado ou não saturado tendo anéis de 5 ou 6 membros e 1-3 heteroátomos que são preferencialmente seleccionados de azoto, oxigénio e enxofre, especialmente, por exemplo, tienilo ou 2-, 3- ou 4-piridilo, ou radical bi- ou tri-ciclo em que, por exemplo, um ou dois radicais benzenos são ligados pelo anel(fundidos) ao radical monociclo mencionado. Num radical heterociclo-alifático  $R_{10}$  o fracção heterociclo é como definido acima e a fracção alifática é preferencialmente alquilo inferior, tal como especialmente  $C_1-C_2$  alquilo, que é substituído ou preferencialmente não substituído.

Hidroxi eterificado é preferencialmente alcoxi inferior. Hidroxi esterificado é preferencialmente Hidroxi esterificado por um ácido carboxílico orgânico, tal como

ácido alcanóico inferior, ou um ácido mineral, tal como um hidrácido, por exemplo alcanóiloxi inferior ou especialmente halogéneo, tal como iodo, bromo ou especialmente flúor ou cloro.

Amino alquilado é, por exemplo, alquilamino inferior, tal como metilamino, ou di-alquilamino inferior, tal como dimetilamino. Amino acetilado é, por exemplo, alcanoilamino inferior ou benzoilamino.

Carboxi esterificado é, por exemplo, alcoxicarbonilo, tal como metoxicarbonilo.

Um radical fenilo substituído pode ter até 5 substituintes, tal como flúor, mas especialmente no caso de substituintes especialmente grandes é substituído só por desde 1 até 3 substituintes. Exemplos de fenilo substituídos a que se pode fazer menção especial são 4-clorofenilo, pentafluoro-fenilo, 2-carboxi-fenilo, 2-metoxifenilo, 4-ciano-fenilo e 4-metil-fenilo.

Grupos que podem formar sais num composto de fórmula I são grupos ou radicais tendo propriedades básicas ou ácidas. Compostos tendo pelo menos um grupo básico ou pelo menos um radical básico, por exemplo um grupo amino livre, um radical pirazinilo ou um radical piridilo, pode formar sais de adição ácida, por exemplo com ácidos inorgânicos, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou um ácido fosfórico, ou com ácidos orgânicos carboxílicos ou

sulfônicos, por exemplo ácidos alifáticos mono- ou dicarboxílicos, tal como ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico ou oxálico, ou aminoácidos tal como arginina ou lisina, ácidos carboxílicos aromáticos, tal como ácido benzóico, ácido 2-fenoxibenzóico, ácido 2-acetoxibenzóico, ácido salicílico, ácido 4-aminossalicílico, ácidos aromático-alifáticos, tal como ácido mandélico ou ácido cinâmico, ácidos carboxílicos heteroaromáticos, tal como ácido nicotínico ou ácido isonicotínico, ácidos sulfônicos alifáticos, tal como ácido metano-, etano- ou 2-hidroxietano-sulfônico, ou ácidos sulfônicos alifáticos, por exemplo ácido benzeno-, p-tolueno- ou naftaleno-2-sulfônico. Quando estão presentes vários grupos básicos podem formar-se sais mono- ou poliácidos.

Compostos de fórmula I tendo grupos ácidos, por exemplo um grupo carboxi no radical  $R_{10}$ , pode formar sais metálicos ou de amônio, tal como sais de metais alcalinos ou alcalino-terrosos, por exemplo sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio, ou sais de amônio com amônia ou amins orgânicas adequadas, tal como monoaminas terciárias, por exemplo trietilamina ou tri-(2-hidroxietil)-amina, ou heterociclos básicos, por exemplo N-etilo-piperidina ou N,N'-dimetil-piperazina.

Compostos de fórmula I tendo ambos os grupos ácidos e básicos podem formar sais internos.

É dada preferência aos COMPOSTOS DA INVENÇÃO de fórmula I em que um ou dois dos radicais  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  e  $R_8$  são cada um nitro ou um radical de fórmula II em que

$R_9$  é hidrogénio ou alquilo inferior,

X é oxo, tio, imino, N-alquil inferior-imino, hidroximino ou O-alquil inferior-hidroximino,

Y é oxigénio ou o grupo NH,

n é 0 ou 1 e

$R_{10}$  é um radical alifático tendo pelo menos 5 átomos de carbono ou um radical aromático, aromático-alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, heterociclo ou heterociclo-alifático,

E os restantes radicais  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  e  $R_8$  são cada um independentemente um dos outros hidrogénio, alquilo inferior que é não substituído ou substituído por amino livre ou alquilado, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo ou por morfolinilo, ou alcanoílo, trifluorometilo, hidroxilivre, eterificado ou esterificado, amino livre, alquilado ou acetilado ou carboxilivre ou esterificado,

e os restantes substituintes são como definido acima.

É dada preferência especial aos COMPOSTOS DA INVENÇÃO de fórmula I em que

R<sub>1</sub> é piridilo ou N-óxido-piridilo cada um dos quais está ligado a um átomo de carbono,

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> e R<sub>8</sub> são cada um hidrogénio,

R<sub>4</sub> é alquilo inferior,

R<sub>7</sub> um radical de fórmula II em que

R<sub>9</sub> é hidrogénio,

X é oxo

N é 0 e

R<sub>10</sub> é 4-metil-piperazinil-metilo.

É dada preferência sobre todas as espécies ao COMPOSTO I que é CGP 57148B {N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridinil)-2-pirimidino-amina}. GP 57148B (a partir daqui: "Imatinib" [Denominação Comum Internacional]) e a sua utilização, especialmente como agente anti-tumoral, são descritas no Exemplo 21 do pedido de publicação de patente Europeia EP-A-0 564 409, que foi publicado em 6 de Outubro de 1993, e

nos pedidos de publicações e patentes equivalentes em numerosos outros países, e.g. na patente US 5.521.184 e na patente Japonesa 2706682. Outra preferência é dada à forma  $\beta$  dos cristais de metanossulfonato de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil]-benzamida como descrito no pedido de publicação de patente Europeia No. 998 473 publicado em 10 de Maio de 2000.

A expressão "4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil]-benzamida" inclui a forma  $\beta$  dos cristais como descrito no pedido de publicação de patente Europeia No. 998 473.

Muito preferencialmente um derivado de N-fenil-2-pirimidino-amina de fórmula I é utilizado na forma do sal monomesilato.

Os COMPOSTOS DA INVENÇÃO de fórmula I são revelados de modo geral e específico nos pedidos de publicação das patentes EP 0 564 409 A1 e WO 99/03854, em particular nos compostos reivindicados e nos produtos finais dos exemplos de trabalho, o objecto dos produtos finais, as preparações farmacêuticas e as reivindicações são assim incorporadas na presente aplicação por referência a estas publicações. Compreendidos são do mesmo modo os estereoisómeros correspondentes assim como os correspondentes polimorfos, e.g. modificações cristalográficas, que são aqui reveladas.

Na EP 0 564 409 A1 os COMPOSTOS I são descritos para serem utilizados para a terapia de cancro, trombose, psoríase, fibrose, dermatoesclerose e Aterosclerose. No entanto, estes nunca foram descritos como úteis para o tratamento de doenças mediadas pela Ang II tal como hipertrofia cardiovascular ou remodelação da hipertrofia cardiovascular ou hipertensão induzida por doenças cardiovasculares. Aterosclerose, fibrose ou restenose e doenças mediadas por Ang II tal como hipertrofia cardiovascular ou remodelação da hipertrofia cardiovascular ou hipertensão induzida por doenças cardiovasculares, ou disfunção endotelial mediada por Ang II com estados pró-inflamatórios e pró-oxidantes são entidades de doença distintas.

Com o objectivo de isolar ou purificar, assim como no caso de compostos que são utilizados também como intermediários, é também possível utilizar sais farmacologicamente não aceitáveis. Só sais farmacologicamente aceitáveis, não tóxicos são utilizados com fins terapêuticos, no entanto, e estes sais são portanto os preferidos.

Outros receptores PDGF inibidores de tirosina quinase são revelados em WO 98/35958, em especial o composto do Exemplo 62, e US 5.093.330 em cada caso em particular nos compostos das reivindicações e nos produtos finais dos exemplos de trabalho, os objectos dos quais são aqui incorporados no presente pedido de publicação por referência a estas publicações, e.g. CGP57148B, CT52923 (4-

(6,7-dimetoxi-4-quinazolinil)-N-(3,4-metilenodioxi-benzil)-1-piperazinotiocarboxamida), RP-1776, GFB-111, pirrolo[3,4-c]-beta-carbolinodionas, SU 102 (desenvolvido por SUGEN), AG 1296 (Número CAS 146535-11-7), AG 1296 (Número CAS 71897-07-9), RPR101511A, etc.

CT52923 foi descrito por Matsuno K, *et al.* (1998) Synthesis and structure activity relationships of PDGF receptor phosphorylation inhibitor-1. *in* 18<sup>o</sup> Symposium on Medicinal Chemistry; 1998 Nov. 25-27; Quioto, Japão. The Pharmaceutical Society of Japan, Division of Medicinal Chemistry, Tóquio, Japão. Resumo 2-P-o5.

RP-1776, um novo peptídeo cíclico, foi isolado do meio de cultura de *Streptomyces sp.*, KY11784. Foi descrito por Toky S, Agatsuma T, *et al.*, J Anotibiot (Tóquio) 2001 Maio; 54(5):405-14.

GFB-11 descrito por Blaskovich MA, *et al.* (Nat Biotechnol 2000 Out;18(10):1065-70).

Pirrolo[3,4-c]-beta-carbolino-dionas são descritas por Teller S, (Eur J Med Chem 2000 Abr;35(4):413-27).

A estrutura dos agentes activos identificados por nomes de código, nomes genéricos ou registados podem ser retiradas da edição actual do compêndio geral "The Merck Index" ou de bases de dados, e.g. Patentes Internacionais

(e.g. IMS World Publications). O conteúdo que lhe corresponde é aqui incorporado por referência.

Preferencialmente, a presente invenção diz respeito à utilização de receptores PDGF inibidores de tirosina quinase especialmente os derivados de N-fenil-2-pirimidino-amina de fórmula I ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis para o fabrico de um medicamento para tratar lesões induzidos por hipertensão e mediados por Ang II, doenças envolvendo hipertrofia induzida por angiotensina II remodelação hipertrófica induzida por angiotensina II no sistema cardiovascular e ou no rim, lesões e doenças renais induzidas por angiotensina II, disfunção endotelial com estados pró-inflamatórios e pró-oxidantes.

Mais preferencialmente, a presente invenção diz respeito à utilização de receptores PDGF inibidores de tirosina quinase especialmente os derivados de N-fenil-2-pirimidino-amina de fórmula I ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis para o fabrico de um medicamento para tratar doenças envolvendo hipertrofia induzida por angiotensina II remodelação hipertrófica induzida por angiotensina II no sistema cardiovascular.

A presente invenção, portanto, diz respeito à utilização de receptores PDGF inibidores de tirosina quinase especialmente os derivados de N-fenil-2-pirimidino-amina de fórmula I ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis para o fabrico de um medicamento para tratar insu-

ficiência cardíaca congestiva, insuficiência cardíaca, hipertrofia cardíaca, remodelação cardíaca após enfarte do miocárdio, congestão pulmonar, fibrose cardíaca em cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica, cardiomiopatia hipertrófica, hipertrofia ventricular direita ou esquerda, miopatia diabética, prevenção de trombose na insuficiência cardíaca congestiva, espessamento hipertrófico da média em artérias e/ou em grandes vasos, lesões vasculares induzidos por hipertensão, hipertrofia vascular mesentérica.

Mais preferencialmente, a presente invenção diz respeito à utilização de receptores PDGF inibidores de tirosina quinase especialmente os derivados de N-fenil-2-pirimidino-amina de fórmula I ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis para o fabrico de um medicamento para tratar hiperfiltração renal tal como após ablação do portal renal, proteinúria na doença renal crónica, arteriopatia renal como consequência da hipertensão, Nefrosclerose ou nefrosclerose hipertensiva, hipertrofia mesangial.

Numa outra forma de realização, a presente invenção diz respeito a um método de tratar um animal de sangue quente, especialmente um ser humano, tendo ou podendo contrair uma doença específica mediada por Ang II compreendendo a administração ao animal de uma quantidade útil de COMPOSTOS DA INVENÇÃO.

Preferencialmente o COMPOSTO DA INVENÇÃO é Imatinib; (4-(4-metilopiperazin-1-ilmetil)-N-[(4-metil-3-

(4-piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil]-benzamida) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável em especial na forma do seu sal monomesilato.

A expressão "doenças mediadas por Ang II) como é aqui utilizada significa mas não está restrita a hipertensão induzida e lesões mediados por Ang II, doenças envolvendo hipertrofia induzida por Ang II ou remodelação hipertrófica induzida por Ang II no sistema cardiovascular e ou no rim, lesões renais e doenças induzidos por angiotensina II, disfunção endotelial com estados pró-inflamatórios e pró-oxidantes.

A expressão "lesões renais e doenças induzidos por angiotensina II" como é aqui utilizada significa mas não está restrita a hiperfiltração renal tal como após ablação do portal renal, proteinúria na doença renal crónica, arteriopatia renal como consequência da hipertensão, Nefrosclerose ou nefrosclerose hipertensiva, hipertrofia mesangial.

A expressão "disfunção endotelial com estados pró-inflamatórios e pró-oxidantes" como é aqui utilizada significa mas não está restrita a lesões crónicas do endotélio em que Ang II está profundamente envolvida.

A expressão "hipertensão induzida e lesões mediadas por Ang II" como é aqui utilizada significa doenças mediadas por Ang II em animais ou seres humanos

sofrendo de hipertensão tal como doenças cardiovasculares induzidas por hipertensão, em especial lesões vasculares induzidos por hipertensão.

A expressão "doenças envolvendo hipertrofia induzida por angiotensina II ou remodelação hipertrófica induzida por angiotensina II no sistema cardiovascular ou no rim" como é aqui utilizada significa mas não está restrita a lesões hipertróficas em especial insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cardíaca, hipertrofia cardíaca, remodelação cardíaca após enfarte do miocárdio, congestão pulmonar e fibrose cardíaca em cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica, cardiomiopatia hipertrófica, miopatia diabética, prevenção de enfarte na insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular direita ou esquerda, espessamento hipertrófico em artérias e/ou grandes vasos, hipertrofia vascular mesentérica.

Hipertrofia ou remodelação hipertrófica cardíaca, vascular ou do rim é caracterizada por um aumento da massa do coração, artérias, grandes vasos ou rim.

Lesões relacionadas com a hipertensão causada por angiotensina II.

Hipertensão, uma situação de elevada pressão sanguínea, afecta um número substancial da população de seres humanos. Consequências da hipertensão persistente incluem lesões vasculares nos sistemas ocular, renal,

cardíaco e cerebral. Factores básicos que controlam a pressão cardíaca são débito cardíaco e resistência vascular periférica, sendo este último o mecanismo comum predominante que é controlado por várias influências. Lesões relacionadas com hipertensão causada por angiotensina II, de acordo com a invenção são preferencialmente mas não limitados a insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca, hipertrofia cardíaca tal como hipertrofia ventricular direita ou esquerda (LVH) em doentes hipertensos, arteriopatia renal, e doenças vasculares.

Insuficiência cardíaca: O sistema renina-angiotensina (RAS) desempenha um papel essencial na regulação da pressão sanguínea e na manutenção de fluidos e no balanço electrolítico. Os seus componentes individuais foram definidos, e os receptores estimulados pela angiotensina II (Ang II) e as suas respostas celulares foram caracterizadas. O RAS está intimamente envolvido na patogénese e progressão do HF. Os efeitos mais adversos da Ang II no HF são mediados através do receptor tipo 1 da Ang II (AT<sub>1</sub>R), um receptor acoplado à proteína-G contendo 7 regiões transmembranares. Hipertrofia ventricular esquerda (LVH) é uma consequência quase invariável da insuficiência cardíaca relacionada com hipertensão.

Insuficiência cardíaca congestiva (CHF; insuficiência cardíaca) é uma situação em que um enfraquecimento da função cardíaca existe em conjunto com um aumento do fluído corporal. A insuficiência cardíaca ocorre muitas

vezes quando o débito cardíaco é insuficiente para atingir as necessidades metabólicas do corpo, ou quando o coração não consegue atingir as condições para funcionar a níveis crescentes da pressão enchimento/diastólica. A insuficiência cardíaca congestiva pode ser causada por muitas formas de doença cardíaca tal como estreitamento das artérias que fornecem sangue ao músculo cardíaco (doença cardíaca coronária); pressão sanguínea elevada; doença primária do próprio músculo cardíaco (cardiomiopatia); e infecção das válvulas cardíacas e/ou do próprio músculo cardíaco (endocardite e/ou miocardite). Cada um destes processos de doença pode conduzir a insuficiência cardíaca congestiva por redução da força da contração do músculo cardíaco, por limitação da capacidade de bombear das câmaras cardíacas para se encherem com sangue devido a problemas mecânicos ou relaxação diastólica enfraquecida, ou enchendo as cavidades cardíacas com demasiado sangue. São conhecidos na arte numerosos compostos que são úteis na prevenção e tratamento de insuficiência cardíaca congestiva, incluindo antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, antagonistas de angiotensina II, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ACE), antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos, anti-hipertensivos, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos, vasodilatadores que abrem os canais de potássio, inibidores de renina, e antagonistas de serotonina.

A insuficiência congestiva pode estar associada com diabetes.

Hipertrofia cardíaca ou hipertrofia miocítica cardíaca é um processo adaptativo do coração para reduzir o stress da parede quando um aumento de pressão é imposto ao miocárdio. Foi postulado que a activação do sistema renina-angiotensina desempenha um papel importante na fisiologia da hipertrofia e insuficiência cardíaca. Estudos *in vivo* demonstraram que a angiotensina II aumenta a massa ventricular esquerda e contribui para a modulação do fenótipo cardíaco independentemente do seu efeito na pressão arterial. Por estudos *in vitro*, verificou-se que a angiotensina II causa hipertrofia miocítica cardíaca e modula a fibrose intersticial. Uma vez que em alguns modelos animais de insuficiência cardíaca só foi observada uma activação do tecido do sistema renina-angiotensina, enquanto a circulação do sistema renina-angiotensina se manteve inalterada, foi sugerido um papel especial para o tecido do sistema renina-angiotensina.

Remodelação cardíaca desfavorável após enfarte do miocárdio: A perda de tecido contráctil por enfarte do miocárdio (EF) é em parte compensada pela hipertrofia do miocárdio que resta. Enfartes transmuralis grandes tendem a expandir-se e o ventrículo completo reage dilatando. A adaptação para aumentar a carga do miocárdio residual inclui reforço do miocárdio por aumento da deposição de colagénio. O processo total é designado por remodelação do coração (remodelação cardíaca) e surge como sendo controlado por factores mecânicos e humorais (níveis de angiotensina II). Mais importante, remodelação inclui a

morfologia global, alterações histológicas, celulares, e moleculares do enfarte e da cicatriz assim como do miocárdio residual. A dilatação progressiva é acompanhada por uma disfunção ventricular esquerda (LV) e instabilidade eléctrica do coração. Após EM agudo os doentes estão em risco de isquémia recorrente, arritmias, e remodelação mesmo se são assintomáticos. Na avaliação de doentes pós-EM, é importante identificar o doente em risco de remodelação e aplicar terapia preventiva secundária que inclui interrupção ou atraso no processo de remodelação.

Congestão pulmonar e fibrose cardíaca em cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica.

A cardiomiopatia hipertrófica (HCM), a causa mais comum de morte cardíaca súbita na juventude, é caracterizada por hipertrofia cardíaca, alterações miocíticas, e fibrose intersticial.

Prevenção de trombose na falha cardíaca congestiva. A patogénese da hipertrofia ventricular esquerda hipertensa (LVH) envolve factores mecânicos, hormonais e neurais. Vários relatórios anteriores demonstraram que alguns agentes anti-depressivos, embora com potência igual para baixar a pressão arterial em animais hipertensos, podem ser mais eficazes na redução da massa ventricular esquerda (LV) do que outros e que o sistema renina-angiotensina pode estar envolvido de modo independente do seu efeito de aumentar a pressão sanguínea.

Esta ideia é ainda suportada pelos resultados dos estudos *in vivo* e *in vitro* que mostram que a angiotensina II (Ang II) aumenta a síntese de proteínas e da massa do miocárdio e que este efeito de estimulação de Ang II no crescimento do miocárdio pode ser bloqueado por antagonistas específicos de receptores de Ang II. Para além destas alterações quantitativas, a LVH também envolve a expressão dos genes cardíacos e das suas proteínas respectivas desde o padrão do adulto até ao do feto. Estão envolvidas várias proteínas e os seus mRNA, incluindo proteínas contrácteis, creatina quinase, e peptídeo natriurético atrial.

Nefrosclerose ou nefrosclerose hipertensiva é caracterizada por acumulação intersticial dos componentes da matriz extracelular colagenosa de tipo I, III, IV, V e VI e fibronectina (remodelação). Estas alterações na matriz foram acompanhadas por uma infiltração progressiva de células mononucleares no interstício cortical, sugerindo que os macrófagos e os linfócitos T contribuem para o desenvolvimento da fibrogénese. A inibição da via da angiotensina II é conhecida como prevenindo a Nefrosclerose.

A arteriopatia renal como consequência da hipertensão. Esta doença leva a um espessamento da parede arterial caracterizado por desorganização elástica, hipertrofia das células do músculo liso e feixes de colagénio.

A proteinúria na doença renal crónica (inde-

pendente da diabetes). A hipertensão intraglomerular estimula a proteinúria, que também activa o sistema renina-angiotensina (RAS). A angiotensina II, para além dos seus efeitos vasoconstrictores, induz a sinalização pró-inflamatória e pró-fibrótica das moléculas resultando em cicatrização renal.

Hiperfiltração renal tal como após a ablação do portal renal. A ablação de massa renal inicia um ciclo de lesões glomerulares progressivas no restante. Este processo é associado com hipertrofia glomerular, hiperfiltração e hipertensão sistémica.

Na presente descrição, o termo "tratamento" inclui tanto o tratamento profilático como preventivo assim como tratamento curativo ou supressor de doença, incluindo tratamento de doentes em risco de contrair a doença ou com suspeita de terem contraído a doença assim com pacientes doentes. Este termo também inclui o tratamento para o atraso da progressão da doença.

O termo "curativo" como é aqui utilizado significa eficácia no tratamento das doenças em progressão envolvendo lesões induzidas por angiotensina II.

O termo "profilaxia" Significa a prevenção das doenças que se iniciam ou recorrentes envolvendo lesões induzidas por angiotensina II.

A expressão "atraso da progressão" como é aqui utilizada significa a administração do composto activo aos doentes que estão no pré-estado ou numa fase inicial da doença a ser tratada, doentes em que por exemplo uma pré-forma da doença correspondente é diagnosticada ou doentes que estão numa situação, e.g. durante um tratamento médico ou numa situação resultante de um acidente, situação em que é provável que uma doença correspondente se desenvolva.

Preparações farmacêuticas possíveis, contendo uma quantidade eficaz de um COMPOSTO I são descritas no pedido de publicação PCT W099/03854 publicado em 28 de Janeiro de 1999. Dependendo das espécies, idade, condições individuais, modo de administração, e a imagem clínica em questão, doses eficazes, por exemplo doses diárias de cerca de 100-1000 mg, preferencialmente 200-600 mg, especialmente 400 mg, são administradas a animais de sangue quente de cerca de 70 kg de massa corporal. Para doentes adultos uma dose inicial de 400 mg por dia pode ser recomendada. Para doentes com uma resposta inadequada após uma avaliação da resposta à terapia com 400 mg por dia, o aumento da dose pode ser considerada com segurança e os doentes podem ser tratados durante o tempo em que beneficiem do tratamento e na ausência de toxicidade limitativa. Duas composições farmacêuticas são descritas nos exemplos 2 e 3.

A invenção relaciona-se também com um método para administrar a um ser humano, sujeito a uma doença mediada por angiotensina II, Imatinib ou um seu sal farmaceu-

ticamente aceitável, que compreende a administração de uma quantidade farmacologicamente eficaz de Imatinib ou um seu sal farmacologicamente eficaz ao ser humano sujeito à doença uma vez diariamente durante um período específico. A invenção relaciona-se especificamente com estes métodos em que uma dose diária de 200 a 600 mg, especialmente 400-600 mg, preferencialmente 400 mg, de mesilato de Imatinib é administrada.

Surpreendentemente, verificou-se que o atraso na progressão ou o tratamento das doenças induzidas pela hipertensão, em particular o tratamento das lesões cardiovasculares (*i.e.* hipertensão induzida por hipertrofia cardiovascular ou remodelação hipertrófica cardiovascular), por uma combinação como definido aqui é superior do que os efeitos que podem ser conseguidos com qualquer um dos elementos da combinação isolado, *i.e.* superior aos efeitos de uma monoterapia utilizando unicamente um dos elementos (a) e (b) da combinação como definido aqui.

Portanto esta invenção diz respeito a uma combinação, tal com uma preparação combinada ou uma composição farmacêutica, que compreende (a) pelo menos um COMPOSTO DA INVENÇÃO preferencialmente  $N\{5-[4-(4\text{-metil-piperazino-metil})\text{-benzoilamido}]\text{-2-metilfenil}\}\text{-piridil}\text{-2-pirimidino-amina}$ , e pelo menos um composto seleccionado de (b) um anti-hipertensivo, tal como um antagonista de aldosterona, um inibidor de aldosterona sintetase e/ou um agente bloqueador de receptor de angiotensina em que os ingre-

dientes activos estão presentes independentemente uns dos outros na forma livre ou na forma de um sal farmacêuticamente aceitável e opcionalmente pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável; para utilização simultânea, separada ou sequencial. Tal combinação será referida a partir de aqui como COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO.

Assim numa outra forma de realização, a presente invenção fornece um método para tratar um animal de sangue quente, em especial um ser humano, tendo ou podendo contrair uma doença mediada por hipertensão em particular o tratamento de lesões cardiovasculares (*i.e.* hipertrofia cardiovascular ou remodelação hipertrófica cardiovascular induzida por hipertensão), compreendendo a administração ao animal de uma combinação, tal como uma preparação combinada ou uma composição farmacêutica, que compreende (a) pelo menos um COMPOSTO DA INVENÇÃO N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-piridil)-2-pirimidino-amina, e pelo menos um composto seleccionado de (b) um anti-hipertensivo, um antagonista de aldosterona, um inibidor de aldosterona sintetase e/ou um agente bloqueador do receptor de angiotensina em que os ingredientes activos estão presentes independentemente uns dos outros na forma livre ou na forma de um sal farmacêuticamente aceitável e opcionalmente pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.

Preferencialmente os ingredientes activos estão presentes numa quantidade, que é no conjunto terapêuti-

camente eficaz contra doenças mediadas por hipertensão em particular para o tratamento de lesões cardiovasculares.

Num outro aspecto preferido, esta invenção diz respeito a uma combinação, utilização ou método como descrito abaixo, em que (a) é pelo menos um COMPOSTO DA INVENÇÃO e (b) é Valsartan e opcionalmente Cloridrato de tiazida. Surpreendentemente, Valsartan como elemento da combinação (b) apresenta um efeito benéfico e não esperado, *e.g.*, um aumento mútuo do efeito dos elementos (a) e (b) da combinação, em particular um sinergismo, *e.g.* mais do que um efeito aditivo, efeitos vantajosos adicionais, menos efeitos colaterais, um efeito terapêutico combinado numa dosagem não-eficaz de um ou de ambos os elementos (a) e (b), e muito preferencialmente um forte sinergismo dos elementos (a) e (b).

A expressão "uma preparação combinada", como é aqui utilizada define em especial "um kit em partes" no sentido de que os elementos (a) e (b) da combinação como definido acima podem ser doseados independentemente ou pela utilização de combinações fixas diferentes com quantidades distintas dos elementos (a) e (b) da combinação, *i.e.*, simultaneamente ou em alturas diferentes. As partes do kit em partes podem portanto, *e.g.*, ser administradas simultaneamente ou escalonadas cronologicamente, ou seja em instantes de tempo diferentes e com intervalos de tempo iguais ou diferentes para qualquer uma das partes do kit em partes. Muito preferencialmente, os intervalos de tempo são

escolhidos de tal modo que o efeito na doença em tratamento durante a utilização das partes combinadas é maior do que o efeito que seria obtido pela utilização de qualquer um dos elementos (a) e (b) da combinação isolado. A razão das quantidades totais a serem administradas do elemento (a) da combinação em relação ao elemento (b) da combinação podem variar, *e.g.* de modo a lidar com as necessidades da sub-população de doentes a serem tratados ou com as necessidades de um único doente cujas necessidades diferentes podem ser devidas a uma doença em particular, idade, sexo, massa corporal, etc., do doente. Preferencialmente, há pelo menos um efeito benéfico, *e.g.* realçando mutuamente o efeito da combinação dos elementos (a) e (b), em particular um sinergismo, *e.g.* mais do que um efeito aditivo, efeitos vantajosos adicionais, menos efeitos colaterais, um efeito terapêutico combinado numa dosagem não-eficaz de um ou de ambos os elementos (a) e (b) da combinação, e muito preferencialmente um forte sinergismo dos elementos (a) e (b) da combinação.

As combinações da presente invenção inibem as doenças mediadas pela hipertensão em particular o tratamento de lesões cardiovasculares (*i.e.* hipertrofia cardiovascular ou remodelação hipertrófica cardiovascular induzida por hipertensão). Para além disso, dependendo da combinação particular utilizada podem ser obtidas diminuições na hipertrofia cardiovascular ou na remodelação hipertrófica cardiovascular induzida por hipertensão. As combinações aqui reveladas são também adequadas para

prevenir disfunção endotelial com estados pró-inflamatórios e pró-oxidantes e lesões vasculares induzidas por hipertensão.

A expressão "doenças mediadas pela hipertensão" como é aqui utilizada significa mas não está limitada a doenças envolvendo hipertrofia mediada por angiotensina II ou remodelação hipertrófica mediada por angiotensina II no sistema cardiovascular e ou no rim, lesões e doenças renais induzidas por angiotensina II, disfunção endotelial com estados pró-inflamatórios e pró-oxidantes, lesões vasculares induzidas por hipertensão, lesões cardiovasculares induzidas por hipertensão.

A expressão "hipertrofia cardiovascular ou remodelação hipertrófica cardiovascular induzida por hipertensão" como é aqui utilizada significa mas não está limitada a lesões hipertróficas especialmente falha cardíaca congênita, falha cardíaca, hipertrofia cardíaca, remodelação cardíaca após enfarte do miocárdio, congestão pulmonar e fibrose cardíaca na cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica, prevenção da trombose na falha cardíaca congestiva, espessamento hipertrófico da média em artérias e grandes vasos, hipertrofia da vascularização mesentérica.

Será entendido que referências aos elementos (a) e (b) da combinação significam também os sais farmacologicamente aceitáveis. Se estes elementos (a) e (b) da combinação têm, por exemplo, pelo menos um centro básico,

podem formar sais de adição básica. Sais de adição ácida correspondentes podem também ser formados tendo, se desejado, um centro básico adicional. Os elementos (a) e (b) da combinação tendo um grupo ácido (por exemplo COOH) podem também formar sais com bases. Os elementos (a) e (b) da combinação ou um seu sal farmacologicamente aceitável podem também ser utilizados na forma de um hidrato ou incluir outros solventes utilizados para cristalização. N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidino-amina, *i.e.* elemento (A9 da combinação, é preferencialmente utilizado na presente invenção na forma do seu sal monomesilato (STI571).

O elemento (a) da composição ou COMPOSTO I pode ser preparado e administrado como descrito em WO 99/03854, em especial o sal monomesilato de N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidino-amina pode ser formulado como descrito nos Exemplos 4 e 6 de WO 99/03854.

O termo "COMPOSTO I" inclui todos os seus sais farmacologicamente aceitáveis e pode também ser utilizado na forma de um hidrato ou inclui formas cristalinas como descrito no pedido de publicação de Patente Europeia No. 998 473 publicado em 10 de Maio de 2000.

As estruturas dos agentes activos identificados por nos. de código, nomes genéricos ou registados podem ser retiradas da edição actual do compêndio geral "The Merck

Index" ou de bases de dados, e.g. Patentes Internacionais (e.g. IMS World Publications).

A combinação que compreende (a) pelo menos um COMPOSTO DA INVENÇÃO preferencialmente N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidino-amina e pelo menos um composto seleccionado de (b) um anti-hipertensivo, um antagonista de aldosterona, um inibidor de aldosterona sintetase e/ou um agente bloqueador de receptor de angiotensina, em que os ingredientes activos estão presentes em cada caso na forma livre ou na forma de um sal farmacologicamente aceitável e pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável, serão referidos a partir daqui como COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO.

Mais surpreendente é a descoberta experimental de que a administração *in vivo* de uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO, em especial compreendendo um bloqueador de angiotensina como elemento (b) da combinação, resulta não só num efeito benéfico, especialmente um efeito terapêutico sinérgico, e.g. no que diz respeito a diminuir lentamente, suspendendo ou revertendo a doença mediada por hipertensão em especial hipertrofia e lesões vasculares, mas também noutros efeitos benéficos surpreendentes, e.g. menos efeitos colaterais, uma qualidade de vida melhorada e uma diminuição da mortalidade e da morbilidade, em comparação com a monoterapia aplicando só um dos ingredientes farmacologicamente activos utilizados na COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO, em particular no tratamento de doenças mediadas por hipertensão mais

particularmente o tratamento de lesões cardiovasculares (*i.e.* hipertrofia cardiovascular ou remodelação hipertrófica cardiovascular induzida por hipertensão). Em particular, é observada uma absorção aumentada do elemento (b) da combinação em células, quando aplicado em combinação com o elemento (a) da combinação.

Um outro benefício é a hipótese de utilização de doses mais pequenas dos ingredientes activos da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO, por exemplo, que as dosagens necessárias não só são muitas vezes mais pequenas como também são aplicadas com uma frequência menor, ou podem ser utilizados de modo a diminuir a incidência de efeitos colaterais. Isto está de acordo com os desejos e as necessidades dos doentes a ser tratados.

Pode ser demonstrado por testes modelo estabelecidos e em particular os testes aqui descritos que uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO resulta num retardamento mais eficaz da progressão ou do tratamento de lesões cardiovasculares (*i.e.* hipertrofia cardiovascular ou remodelação hipertrófica cardiovascular induzida por hipertensão), em comparação com os efeitos observados com os elementos da combinação isolados. O perito na arte apropriada é completamente capaz de seleccionar um teste modelo relevante para provar as indicações terapêuticas e efeitos benéficos mencionados anteriormente e a seguir. A actividade farmacológica da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO pode, por exemplo, ser demonstrada num estudo clínico ou num

procedimento teste como será essencialmente descrito a seguir.

Estudos clínicos adequados são, por exemplo, estudos controlados não-randomizado, estudos com doses progressivas em doentes com hipertensão avançada. Estes estudos provam em particular o sinergismo dos ingredientes activos da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO. Os efeitos benéficos nas doenças mediadas pela hipertensão podem ser determinadas directamente através dos resultados destes estudos ou por alterações nos esquemas dos estudos que são conhecidos como tal por um perito na arte. Estes estudos são, em particular, adequados para comparar os efeitos de uma monoterapia utilizando os ingredientes activos e uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO. Preferencialmente, o elemento (a) da combinação é administrado com uma dose fixa e a dose do elemento (b) da combinação é escalonada até se atingir a Dosagem Máxima Tolerada. Numa forma de realização preferida do estudo, cada doente recebe doses diárias do elemento (a) da combinação. A eficácia do tratamento pode ser determinada nestes estudos, e.g., após 18 ou 24 semanas por avaliação do sistema cardiovascular cada 6 semanas.

Alternativamente, um placebo de controlo, estudo duplamente cego pode ser utilizado de modo a provar os benefícios da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO aqui mencionados.

O agente anti-hipertensivo é seleccionado de mas não é limitado a um diurético, um inibidor de enzima

conversora de angiotensina, um fármaco bloqueador do canal de cálcio, um inibidor de HMG-Co-A reductase, um inibidor dual de enzima conversora de angiotensina/endopeptidase neutra (ACE/NEP), antagonista endotelial, vasodilatadores e fármacos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos.

Um diurético é, por exemplo, um derivado de tiazida seleccionado do grupo constituído por clorotiazida, cloridrato de tiazida, furosemida, diurilo, amilorida, hidrodiorilo, metilclorotiazida, e clorotalidona. O mais preferido é cloridrato de tiazida.

A interrupção da degradação enzimática da angiotensina I em angiotensina II com os designados inibidores ACE (também designados inibidores da enzima conversora de angiotensina) é uma variante bem sucedida para a regulação da pressão sanguínea e portanto também torna disponível um método terapêutico para o tratamento da falha cardíaca congestiva. A classe de inibidores ACE compreende compostos tendo diferentes características estruturais. Por exemplo, pode ser feita menção aos compostos que são seleccionados do grupo constituído por alacepril, benazepril, benazeprilato, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, e transdolapril, ou, em cada caso, um seu sal farmacologicamente aceitável. Inibidores ACE preferidos são os agentes que foram comercializados, mais preferidos são benazepril e enalapril.

A classe de CCBs (bloqueadores do canal de cálcio) compreende essencialmente di-hidropiridinas (DHPs) e não-DHPs tal como CCBs do tipo diltiazem e do tipo verapamil. Um CCB útil na referida combinação é preferencialmente um DHP representativo seleccionado do grupo constituído por amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, e nivaldipina, e é preferencialmente um não-DHP representativo seleccionado do grupo constituído por flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil e verapamil, e em cada caso, um seu sal farmacologicamente aceitável. Todos estes CCBs são utilizados terapêuticamente, e.g. como fármacos anti-hipertensivos, anti-angina de peito ou anti-arritmia. CCBs preferidos compreendem amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, e verapamil, ou, e.g. dependendo do CCB específico, um seu sal farmacologicamente aceitável. Especialmente preferido como DHP é amlodipina ou um seu sal farmacologicamente aceitável, especialmente o seu besilato. Um não-DHP representativo especialmente preferido é verapamil ou um sal farmacologicamente aceitável, especialmente o seu cloridrato.

Inibidores de HMG-Co-A reductase (também designados inibidores de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilglutarilo-coenzima-A reductase) são conhecidos como sendo os agentes

activos que podem ser utilizados para baixar o nível de lípidos incluindo colesterol no sangue. A classe de inibidores HMG-Co-A reductase compreende compostos tendo diferentes características estruturais. Por exemplo, podem ser mencionados os compostos que são seleccionados do grupo constituído por atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, di-hidrocompactina, fluindostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, e velostatina, ou, em cada caso, um seu sal farmacologicamente aceitável. Inibidores HMG-Co-A reductase preferidos são os agentes que estão comercializados, mais preferidos são fluvastatina e pitavastatina e também atorvastatina ou, em cada caso, um seu sal farmacologicamente aceitável.

Compostos tendo um efeito inibidor tanto na enzima conversora de angiotensina como na endopeptidase neutral, os designados inibidores ACE/NEP duais, podem ser utilizados para o tratamento de patologias cardiovasculares. Um inibidor dual de enzima conversora de angiotensina/endopeptidase neutral (ACE/NEP) é, por exemplo, omapatrilato (cf. EP 629627), fasidotril ou fasidotrilato, ou Z 13752A (cf. WO 97/24342) ou, se apropriado, um seu sal farmacologicamente aceitável.

Endotelin (ET) é um potente peptídeo vasoconstritor sintetizado e libertado pelo endotélio vascular. O endotelin existe em três isomorfos (ET-1, ET-2 e ET-3). (ET deve significar qualquer uma ou todos os outros isomorfos

de ET). Níveis elevados de ET forma relatados no plasma de doentes com e.g. hipertensão essencial. Pode ser utilizado antagonista de receptor de endotelin para inibir os efeitos vasoconstrictores induzidos por ET. Um antagonista de endotelin preferido é, por exemplo, bosentan (cf. EP 526708 A), enrasentan (cf. WO 94/25013), atrasentan (cf. WO 96/06095), especialmente cloridrato de atrasentan, darusentan (cf. EP 785926 A), BMS 193884 (cf. EP 702012 A), sitaxsentan (cf. US 5594021), especialmente sitaxsentan de sódio, YM 598 (cf. EP 882719 A), S 0139 (cf. WO 97/27314), J 104132 (cf. EP 714897 A ou WO 97/37665), ainda, tezosentan (cf. WO 96/19459), ou em cada caso, um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Exemplos de antagonistas de receptores  $\beta$ -adrenérgicos conhecidos incluem atenolol, propranolol, timolol, e metoprolol.

Antagonistas de receptores de AT<sub>1</sub> (também designados por receptores de angiotensina II) são conhecidos como sendo os ingredientes activos que se ligam ao sub-tipo de receptor de angiotensina II receptor de AT<sub>1</sub> mas que não resulta na activação do receptor. Como consequência da inibição do receptor de AT<sub>1</sub> estes antagonistas podem, por exemplo, ser utilizados como anti-hipertensivos ou para o tratamento da falha cardíaca congestiva.

A classe de antagonistas de receptores de AT<sub>1</sub> compreende compostos tendo diferentes características

estruturais, essencialmente preferidos são os não-peptídicos. Por exemplo, pode ser feita menção aos compostos que são seleccionados do grupo constituído por Valsartan (como descrito no pedido de publicação de patente Europeia No. 0 443 983 ou na patente US No. 5.399.578-CAS:137862-53-4, nome comercial: Diovano), losartan (descrito no pedido de publicação de patente Europeia No. 459136), candesartan (descrito no pedido de publicação de patente Europeia No. 459136), eprosartan (descrito no pedido de publicação de patente Europeia No. 403159), irbesartan (descrito no pedido de publicação de patente Europeia No. 454511), olmesartan (descrito no pedido de publicação de patente Europeia No. 503785), tasesartano (descrito no pedido de publicação de patente Europeia No. 539086), telmisartan (descrito no pedido de publicação de patente Europeia No. 522314), cilexetil, o composto com a designação E-1477, SC-52458, ZD-8731 ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Numa forma de realização preferida da invenção o antagonista de Aldosterona é seleccionado de mas não é limitado a espirolactonas e um grupo de diuréticos que não consomem potássio que actuam por inibição da aldosterona.

Inibidor de aldosterona sintetase é uma enzima que converte corticosterona a aldosterona por hidroxilação da corticosterona para formar 18-OH-corticosterona e 18-OH-corticosterona a aldosterona. É sabido que a classe de inibidor de aldosterona sintetase se aplica ao tratamento

de hipertensão e aldosteronismo primário compreendendo tanto inibidores de aldosterona sintetase esteroidais como não-esteroidais, sendo este último o mais preferido.

É dada preferência a inibidores de aldosterona sintetase disponíveis comercialmente ou os inibidores de aldosterona sintetase que foram aprovados pelas autoridades de saúde.

A classe de inibidores de aldosterona sintetase compreende compostos tendo diferentes características estruturais. Por exemplo, pode ser feita menção aos compostos que são seleccionados dos grupos constituídos por inibidores de aromatase de anastrozol não-esteroidais, fadrozole (incluindo o seu enantiómero-(+)) assim como o inibidor esteroidal de aromatase de anastrozol exemestano, ou, em cada caso quando aplicável, um seu sal farmacêuticamente aplicável.

O inibidor não-steroidal de aromatase de anastrozol mais preferido é o enantiómero-(+) do cloridrato de fadrozol (patentes US No. 4617307ne 4889861). Um antagonista esteroidal de aldosterona preferido é eplerenona (cf. EP 122232 A).

Preferencialmente, a COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO compreende como elemento (b) da combinação pelo menos um composto seleccionado do grupo constituído por Valsartan, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, benzepril,

enalapril, amlodipina, especialmente o seu besilato, o enantiómero-(+) de fadrozol, eplerenona, omapatrilato, Z 13752A, sitaxsentan, especialmente sitaxsentan de sódio, darusentano e cloridrato de tiazida.

Numa melhor forma de realização, o bloqueador do receptor de angiotensina é Valsartan. Valsartan é um potente antagonista de receptor de angiotensina II activo oralmente e que para doses de 80 a 160 mg por dia mostrou ser mais eficaz e melhor tolerado do que os inibidores ACE usualmente utilizados, para o tratamento de hipertensão essencialmente a moderada. A dose diária preferida de acordo com a COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO é entre 40 a 180 mg, preferencialmente 80 a 160 mg.

Numa forma de realização preferida, o número de elementos (b) da combinação é entre 1 e 3, mais preferencialmente a COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO compreende um ou dois elementos (b) da combinação.

Para além disso, a presente invenção relaciona-se com a utilização de uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO para a prevenção, o atraso da progressão ou tratamento de doenças induzidas por hipertensão, em particular o tratamento de lesões cardiovasculares (*i.e.* hipertrofia cardiovascular ou remodelação hipertrófica cardiovascular induzida por hipertensão) e para a preparação de um medicamento para o atraso da progressão ou tratamento de doenças induzidas por hipertensão, em particular o tratamento de lesões cardio-

vasculares (*i.e.* hipertrofia cardiovascular ou remodelação hipertrófica cardiovascular induzida por hipertensão).

Mais preferencialmente, nesta forma de realização a COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO compreende um bloqueador de receptor de angiotensina, especialmente Valsartan (CAS: 137862-53-4).

Outra forma de realização da invenção relaciona-se com a utilização de uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO para a preparação de um medicamento para a prevenção, atraso da progressão ou tratamento de ou para a preparação de um medicamento para a prevenção, atraso da progressão ou tratamento de disfunção endotelial com estados pró-inflamatórios e pró-oxidantes.

A COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO pode ser uma combinação preparada ou uma composição farmacêutica.

É um dos objectivos desta invenção fornecer uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade, que é terapeuticamente eficaz em conjunto contra doenças induzidas por hipertensão, em particular o tratamento de lesões cardiovasculares (*i.e.* hipertrofia cardiovascular ou remodelação cardiovascular hipertrófica induzida por hipertensão) compreendendo a COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO. Nesta composição, os elementos (a) e (b) da combinação podem ser administrados em conjunto, um após o outro ou separadamente numa forma de dosagem unitária combinada ou em duas formas

de dosagens unitárias separadas. A forma de dosagem unitária pode também ser uma combinação fixa.

As composições farmacêuticas para administração separada dos elementos (a) e (b) da combinação e para administração numa combinação fixa, *i.e.* uma composição galénica única compreendendo pelo menos dois elementos (a) e (b) da composição, de acordo com a invenção pode ser preparada de um modo conhecido *per se* e são as adequadas para administração entérica, tal como oral ou rectal, e parentérica a mamíferos (animais de sangue quente), incluindo o homem, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um elemento da combinação farmacologicamente activo isolado ou em combinação com um ou mais veículos farmacêuticamente eficazes, especialmente adequados para aplicação entérica ou parentérica.

Uma nova composição farmacêutica contem, por exemplo, desde cerca de 10% até cerca de 100%, preferencialmente desde cerca de 20% até cerca de 60%, dos ingredientes activos. Preparações farmacêuticas para a terapia combinada para administração entérica ou parentérica são, por exemplo, as em formas de dosagens unitárias, tal como comprimidos cobertos de açúcar, comprimidos, cápsulas ou supositórios, e ainda ampolas. Se não for indicado de outro modo, estas são preparadas num modo conhecido *per se*, por exemplo por meio de processos de mistura, granulação, cobertura com açúcar, dissolução ou liofilização convencionais. Será verificado que o conteúdo unitário de um

elemento da combinação contido numa dose individual de cada forma de dosagem não necessita de constituir em si própria uma quantidade eficaz uma vez que a quantidade eficaz necessária pode ser atingida por administração de várias dosagens unitárias.

Em particular, uma quantidade terapeuticamente eficaz de cada um dos elementos da combinação da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO pode ser administrada simultaneamente ou sequencialmente e em qualquer ordem, e os componentes podem ser administrados separadamente ou como uma combinação fixa. Por exemplo, o método de atraso da progressão ou tratamento de doenças induzidas por hipertensão, em particular lesões cardiovasculares (*i.e.* hipertrofia cardiovascular ou remodelação hipertrófica cardiovascular induzida por hipertensão) de acordo com a invenção pode compreender (i) a administração do elemento (a) da combinação na forma livre ou de um sal farmacologicamente aceitável e (ii) a administração do elemento (b) da combinação na forma livre ou de um sal farmacologicamente aceitável, simultaneamente ou sequencialmente em qualquer ordem, numa quantidade terapeuticamente eficaz em conjunto, preferencialmente numa quantidade sinergeticamente eficaz, *e.g.* em dosagens diárias correspondentes às quantidades aqui descritas. Individualmente os elementos da combinação da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO podem ser administrados separadamente em alturas diferentes durante o decurso da terapia ou concorrentemente em formas de dosagens divididas ou individuais. Para além disso, o termo

administrado também inclui a utilização de um pró-fármaco de um elemento da combinação que se converte *in vivo* no próprio elemento da combinação. A presente invenção é portanto para ser entendida como incluindo todos os regimes de tratamento em simultâneo ou alternando e o termo "administração" é para ser interpretado conformemente.

A dosagem eficaz de cada um dos elementos da combinação utilizada na COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO pode variar dependendo do composto particular ou da composição farmacêutica utilizada, do modo de administração, da condição a ser tratada, da gravidade da condição a ser tratada. Portanto, o regime de dosagem da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO é seleccionado de acordo com uma variedade de factores incluindo a via de administração e função renal e hepática do doente. Um médico assistente, clínico geral ou veterinário perito pode facilmente determinar e prescrever a quantidade eficaz dos ingredientes activos isolados necessária para prevenir, opor-se ou parar o progresso da condição. A precisão óptima para atingir a concentração dos ingredientes activos dentro do intervalo que origina eficácia sem toxicidade requer um regime baseado na cinética dos ingredientes activos em relação à disponibilidade nos sítios alvos.

Monomesilato de N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidino-amina, é preferencialmente administrado a um ser humano numa dosagem no intervalo entre cerca de 2,5 a 850

mg/dia, mais preferencialmente 5 a 600 mg/dia e ainda mais preferencialmente 20 a 300 mg/dia. A não ser que aqui seja indicado de outro modo, o composto é preferencialmente administrado de uma a quatro vezes por dia.

Valsartan pode ser administrado oralmente a um ser humano num intervalo dosagem variando desde cerca de 40 até cerca de 160 mg/dia, preferencialmente desde cerca de 60 a cerca de 160 mg/dia.

Cloridrato de tiazida pode ser administrado oralmente a um ser humano num intervalo dosagem variando desde cerca de 4 até cerca de 40 mg/dia, preferencialmente desde cerca de 8 a cerca de 20 mg/dia.

Além disso, a presente invenção fornece uma embalagem comercial compreendendo como ingredientes activos da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO, em conjunto com instruções para a sua utilização em simultâneo, separada ou sequencia no atraso da progressão ou tratamento de doenças induzidas por hipertensão, em particular no tratamento de lesões cardiovasculares (*i.e.* hipertrofia cardiovascular ou remodelação hipertrófica cardiovascular induzida por hipertensão).

A expressão "uma embalagem comercial", como é aqui utilizada define especialmente um "kit em partes" no sentido em que os componentes (a) e (b) como definido acima podem ser doseados independentemente ou por utilização de diferentes combinações fixas com quantidades distintas dos

componentes (a) e (b), *i.e.*, simultaneamente ou em instantes de tempo diferentes. Para além disso, estas expressões compreendem uma embalagem comercial compreendendo (combinando em especial) como ingredientes activos os componentes (a) e (b), em conjunto com instruções para a sua utilização simultânea, sequencial (cronologicamente escalonado, numa sequencia temporal específica, preferencialmente) ou (menos preferido) separada para a sua utilização no atraso da progressão ou tratamento de doenças mediadas por hipertensão. As partes do kit de partes podem portanto, *e.g.*, ser administradas simultaneamente ou cronologicamente escalonadas, ou seja em instantes temporais diferentes e com intervalos de tempo iguais ou diferentes para qualquer parte do kit de partes. Muito preferencialmente, os intervalos de tempo são escolhidos de tal modo que o efeito na doença tratada na utilização da combinação das partes é maior do que o efeito que seria obtido pela utilização unicamente de uma dos elementos (a) e (b) da combinação (como pode ser determinado de acordo com métodos padrão, *e.g.* a determinação do Índice da Combinação ou a utilização de isobogramas). A razão das quantidades totais do elemento (a) da combinação em relação ao elemento (b) da combinação a ser administrado na preparação combinada pode variar, *e.g.* de modo a lidar com as necessidades de uma sub-população de doentes a ser tratados ou a necessidade do doente individual com necessidades diferentes devido à doença particular, idade, sexo, massa corporal, etc. dos doentes. Preferencialmente, existe pelo menos um efeito benéfico, *e.g.*, um aumento mútuo do efeito da combinação

dos elementos (a) e (b), em particular um efeito mais do que aditivo, que portanto pode ser conseguido com doses mais baixas de cada um dos fármacos combinados, respectivamente, do que a tolerada no caso de tratamento unicamente com os fármacos individuais sem combinação produzindo efeitos vantajosos adicionais, e.g. menos efeitos colaterais ou um efeito terapêutico combinado numa dosagem não eficaz de um ou de ambos os elementos (a) e (b) da combinação (componentes), e muito preferencialmente um forte sinergismo (Índice da Combinação acima de 4) dos elementos (a) e (b) da combinação.

Os Exemplos que se seguem ilustram a invenção descrita acima, mas não se pretende, no entanto, que limitem os objectivos da invenção de qualquer modo. Os efeitos benéficos da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO podem também ser determinados por outros testes modelo conhecidos como tal de um perito na pertinente arte ou por testes clínicos.

O perito na pertinente arte é completamente capaz de seleccionar um teste modelo relevante para provar as indicações terapêuticas aqui indicadas e os efeitos benéficos (i.e. boa margem terapêutica, nenhuma acção na hipertensão, e outras vantagens). A actividade farmacológica pode, por exemplo, ser demonstrada num estudo clínico ou num teste procedendo essencialmente como aqui descrito de seguida num modo conhecido do perito.

## PARTE EXPERIMENTAL

Exemplo 1:

Animais: Quarenta e oito, ratos machos Sprague Dawley, com 8 semanas de idade, foram anestesiados com enflurano (Abbott Australasia, Kumal, NSW, Austrália) e uma mini-bomba osmótica (Alzet Model 2002, Alzet Corporation, Palo Alto) foi inserida na região interescapular. Os ratos foram escolhidos aleatoriamente para receberem mini-bombas cheias com veículo (NaCl 0,15 M, ácido acético 1 mmole/L) tanto com como sem angiotensina II (58 ng/min), como descrito anteriormente (Cao Z *et col. Kidney Int* 58:2437-2451, 2000). Os animais foram mais uma vez escolhidos aleatoriamente quer para não receber tratamento quer para receber o COMPOSTO I numa dose de 60 mg/kg por sonda esofágica diário e foram sacrificados 12 dias mais tarde. Os ratos tiveram acesso não restrito a água e a comida de rato habitual. A pressão sanguínea sistólica (PSS) foi medida por pletismografia caudal indirecta em animais não anestesiados pré-aquecidos como previamente descrito (Bunag RD; *Journal of Applied Physiology* 34:279-282, 1973). Em cada grupo de 16 animais, 8 foram utilizados para estudos histológicos e oito foram utilizados para análise da expressão dos genes. No último grupo, os animais foram sacrificados por decapitação após o que os vasos mesentéricos foram removidos e libertados da gordura envolvente, do tecido conjuntivo e veias para se obter a árvore arterial mesentérica superior como descrito previamente

(Rumble J *et al.*; *J. Hypertension* 14:601-607, 1996). Os vasos foram pesados, e imediatamente congelados em azoto líquido e subsequentemente armazenados a -80°C.

Histoquímica e imuno-histoquímica: Estudos histológicos da arquitectura vascular foram levados a cabo num sub-conjunto de animais (n=8/grupo). Os animais neste subgrupo foram anestesiados com pentobarbital de sódio (Nembutal, Bomac Laboratories, Asquith, Austrália) e os vasos foram perfundidos à pressão arterial com tampão neutro de formalina a 10% através de uma cânula intra-aórtica. Os tecidos foram então preparados como previamente descrito (Cooper ME *et col.*; *Diabetes* 43:1221-1228, 1994). Resumindo, os vasos mesentéricos foram colocados em tampão fosfato gelado onde a gordura, o tecido conjuntivo e as veias foram removidos por dissecação roma. A preparação de vasos resultante foi então embebida em parafina. As secções foram então coradas quer histoquimicamente quer imunocimicamente. A coloração histoquímica compreende a utilização quer de hematoxilina e eosina quer tricromo de Masson (Masson P; *J Tech Methods* 2:75-90, 1929) para examinar a matriz extracelular. O músculo liso foi imunocorado utilizando um anticorpo policlonal de actina- $\alpha$  de músculo liso (Biogenes, San Ramon, CA) e foi levada a cabo a imuno-histoquímica utilizando o método do complexo avidina-biotina como previamente descrito (Rumble JR *et cal.*; *J. Clin Invest* 99:1016-1027, 1997).

Quantificação da histopatologia: A proporção da

parede do vaso ocupada pela média foi identificada por imuno-marcação com actina- $\alpha$  do músculo liso quantificando a razão parede:lúmen utilizando um sistema de imagem de vídeo (Video Pro 32, Leading Edge, Bedford Park, Austrália do Sul, Austrália), ligado a um microscópio de luz (Zeiss, Oberkochen, Alemanha) com uma ligação a máquina fotográfica (Axiophot, Zeiss, Oberkochen, Alemanha). Utilizando este aparelho a média (áreas coradas com o anticorpo anti-actina) e áreas de lúmen correspondentes foram determinadas numa média de 20 (variando entre 10-35) vasos por animal e foram expressas como razão parede:lúmen, como previamente descrito noutros modelos de hipertrofia vascular (Kakinuma *Y et col.*; *Kidney Int* 42:46-55, 1992).

A quantificação da MEC foi levada a cabo em secções coradas com tricromo calculando a proporção de área ocupada por MEC utilizando análise de imagem assistida por computador como previamente descrito (Lehr HA, *et col.*, *J Histochem Cytochem* 45:1559-1565, 1997). Resumindo, as variações de cor da matriz (azul nas secções coradas com tricromo), média do músculo liso (vermelho nas secções coradas com tricromo) foram seleccionadas e a análise das imagens foi levada a cabo utilizando uma técnica de separação com cromogénio (Lehr HA, *et col.*). A secção foi toda examinada por microscopia de luz (Olympus BX-50, Olympus Optical, Tóquio, Japão) e foi digitalizada utilizando uma câmara de alta resolução (Fujix HC-2000, Fujifilm, Tóquio, Japão). Todas as imagens foram então gravadas num computador Power Macintosh G3 (Apple Computer

Inc., Cupertino, CA) equipado com uma placa gráfica integrada e foram avaliadas utilizando programas analíticos (Analytical Imaging Software, Ontário).

Extracção de RNA e Síntese de cDNA: Tecido vascular mesentérico congelado, armazenado a  $-80^{\circ}\text{C}$  foi homogeneizado (Ultra-Turrax, Jankel, Staufen, Alemanha) e o RNA total foi isolado pelo método de extracção tiocianato de guanidina-fenol-clorofórmio (Chomczynski P, Sacchi N; *Annal Biochem* 162:156-159, 1987). O RNA purificado foi dissolvido em água esterilizada, foi quantificado espectrometricamente e a sua concentração foi ajustada a  $1\ \mu\text{g}/\mu\text{L}$ . Dez microgramas do RNA total em  $10\ \mu\text{L}$  de água foram misturados com  $1\ \mu\text{L}$  ( $0,05\ \mu\text{g}$ ) de hexámeros aleatórios (Life Technologies, Rockville, MD) e foram incubados durante 10 mins a  $70^{\circ}\text{C}$ . Após arrefecer em gelo durante 2 minutos, são adicionados  $2\ \mu\text{L}$  de 10 X tampão PCR,  $2\ \mu\text{L}$  de  $\text{MgCl}_2$  25 mM,  $1\ \mu\text{L}$  de mistura de dNTP 10 mM e  $2\ \mu\text{L}$  de DTT 0,1M por esta ordem. Os tubos foram incubados a  $25^{\circ}\text{C}$  durante 5 min após o que se adiciona  $1\ \mu\text{L}$  de transcriptase reversa SuperScript II (200U; Life Technologies, Rockville, MD) e foram incubados a  $25^{\circ}\text{C}$  durante 10 min e a  $42^{\circ}\text{C}$  durante 50 min. As reacções foram terminadas a  $70^{\circ}\text{C}$  durante 15 min antes de serem arrefecidas em gelo. Um microlitrilo de RNase H foi adicionado a cada amostra e incubado a  $37^{\circ}\text{C}$  após o que cada amostra foi armazenada a  $-40^{\circ}\text{C}$  para futura utilização. Reacções paralelas para cada amostra de RNA decorreram na ausência de SuperScript II (controlo genómico) para avaliar o grau de qualquer contaminação genómica por DNA.

RT-PCR em tempo real quantitativo: A expressão dos genes do factor de transformação de crescimento  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) e factor de crescimento derivados de plaquetas (PDGF) foi quantificado utilizando RT-PCR em tempo real utilizando *primers* de sequências específicas como descrito anteriormente pelo nosso grupo (Ahola H, *et col.*; *American Journal of Pathology* 155:907-913, 1999). Um kit de controlo comercial 18S, pré-desenvolvido, marcado com o corante fluorescente relatado [VIC] na terminação 5' e o ligante [TAMRA] na terminação 3' (PE Biosystems, Foster City, CA) foi utilizado como o gene de controlo para controlar as desigualdades de carregamento. *Primers* e sondas para genes alvos foram adquiridas a PE Biosystems (Foster City, CA). Ambas as sondas incluem um composto fluorescente descrito (6-carboxifluoresceína [FAM]) na terminação 5' e um ligante fluorescente (6-carboxitetrametilrodamina [TAMRA]) na terminação 3'. Para a quantificação relativa do gene alvo e da referência endógena RNA ribossomal 18S (18 S), RT-PCR quantitativo em tempo real foi levado a cabo utilizando um GeneAmp 5700 Sequence Detector (PE Biosystems, Foster City, CA) de acordo com as instruções do fabricante. Os valores normalizados derivados são as médias de 4 corridas.

Estatística: Todos os dados são apresentados como média<sub>+SE</sub> a não ser no caso de especificação em contrário. Os dados foram analisados por análise de variância (ANOVA) utilizando o programa StatView IV (Brainpower, Calabasas, CA) num Macintosh G3. Comparações entre as médias dos

grupos foram levadas a cabo pelo método *least significant difference* de Fisher. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

### **Resultados:**

Dados animais: A infusão de angiotensina II foi associada com o aumento da pressão sistólica (SBP) em comparação com os animais tratados com veículo ( $141 \pm 2$  mm Hg *versus*  $202 \pm 7$  mm Hg, veículo *versus* angiotensina II,  $p < 0,001$ ). O peso dos vasos mesentéricos também aumentou no ratos com infusão de angiotensina II (52 mg,  $p < 0,001$ ). Em comparação com os animais de controlo que receberam veículo (32 mg,  $p < 0,001$ ). O Imatinib não teve efeito na pressão sistólica ( $205 \pm 10$  mm Hg) mas reduziu significativamente o peso mesentérico em animais que receberam angiotensina II (42 mg,  $p < 0,001$ ).

Histologia e imunohistoquímica: A análise histomorfométrica revelou um aumento significativo na média da razão parede:lumén em ratos com infusão de angiotensina II (Veículo  $\rightarrow$  0,39; ratos com infusão de angiotensina II  $\rightarrow$  0,52,  $p < 0,001$ ). Secções coradas com tricromo apresentaram tanto hipertrofia como expansão da MEC colagenosa nos vasos mesentéricos dos animais que receberam infusão de angiotensina II. O tratamento com Imatinib reduziu significativamente tanto a hipertrofia da média como a extensão da expansão da MEC com infusão de angiotensina II.

Expressão dos Genes: mRNA do TGF- $\beta$ 1 dos vasos mesentéricos foi aumentado duas vezes em animais que receberam infusões de angiotensina II em comparação com os animais que receberam veículo. Nos animais que receberam tratamento com Imatinib, foi notado um outro aumento na expressão de TGF- $\beta$ 1 quando comparado com os outros elementos não tratados também sujeitos a infusão com angiotensina II. Pelo contrário, a expressão dos genes PDGF não foi aumentada em animais com infusão de angiotensina II e não foi afectada pelo tratamento com Imatinib.

Exemplo 2: Cápsulas com Imatinib metanossulfonato de (4-[(4-metil-1-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]benzamida), forma  $\beta$ -cristalina

Cápsulas contendo 119,5 mg do composto em epígrafe (= SAL I) correspondendo a 100 g de Imatinib (base livre) como substância activa são preparadas na composição que se segue:

Composição

SAL I	119,5 mg
Celulose MK GR	92 mg
Crospovidona	15 mg
Aerosil 200	2 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg
	<hr/>
	230 mg

As cápsulas são preparadas misturando os componentes e a mistura é introduzida em cápsulas de gelatina dura, tamanho 1.

Exemplo 3: Cápsulas com metanossulfonato de (4-[(4-metil-1-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]benzamida), forma  $\beta$ -cristalina

Cápsulas contendo 119,5 mg do = SAL I correspondendo a 100 g de COMPOSTO I (base livre) como substância activa são preparadas na composição que se segue:

Composição

Substância activa	119,5 mg
Avicel	200 mg
PVPPXL	15 mg
Aerosil	2 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg
	<hr/>
	338,0 mg

As cápsulas são preparadas misturando os componentes e a mistura é introduzida em cápsulas de gelatina dura, tamanho 1.

Esta gama imprevista de propriedades significa que a utilização dos COMPOSTOS DA INVENÇÃO é de particular interesse para o fabrico de um medicamento para o

tratamento de doenças mediadas por Ang II em especial hipertrofia induzida por angiotensina II ou remodelação hipertrófica induzida por angiotensina II no sistema cardiovascular e ou no rim.

Este efeito pode ser em especial clinicamente relevante para doentes com lesões relacionadas com a hipertensão como aqui descrito.

Exemplo 2: Cápsulas com metanossulfonato de 4-[(4-metil-1-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]benzamida, forma  $\beta$ -cristalina e valsatran

Cápsulas contendo 100 mg de Imatinib e 80 mg de Valsartan como substâncias activas são preparadas na composição que se segue:

<u>Composição</u>	
Imatinib	100 mg
Valsatran	80 mg
Avicel	200 mg
PVPPXL	15 mg
Aerosil	2 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg
	<hr/>
	398,5 mg

As cápsulas são preparadas misturando os componentes e a mistura é introduzida em cápsulas de gelatina dura, tamanho 1.

Exemplo 3: Cápsulas com metanossulfonato de 4-[(4-metil-1-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]benzamida, forma  $\beta$ -cristalina e valsatran e cloridrato de tiazida

Cápsulas contendo 100 mg de Imatinib, 80 mg de Valsartan e 12,5 mg de cloridrato de tiazida como substâncias activas são preparadas na composição que se segue:

<u>Composição</u>	
Imatinib	100 mg
Valsatran	80 mg
Cloridrato de tiazida	12,5 mg
Avicel	189 mg
PVPPXL	15 mg
Aerosil	2 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg
	<hr/>
	398,5 mg

As cápsulas são preparadas misturando os componentes e a mistura é introduzida em cápsulas de gelatina dura, tamanho 1.

Exemplo 4: Cápsulas com metanossulfonato de 4-[(4-metil-1-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]benzamida, forma  $\beta$ -cristalina e valsatran

Componentes	Composição por Unidade (mg)
Valsartan (=ingrediente activo)	160,00
Imatinib (=ingrediente activo)	80,00
Celulose microcristalina	25,10
Crospovidona	13,00
Povidona	12,50
Estearato de magnésio	1,30
Laurilo sulfato de sódio	0,60
Invólucro	
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 do comprimido	389,50

O comprimido é fabricado e.g. como se segue:

Granulação/Secagem: Valsartan e celulose microcristalina são granulados por vaporização num granulador de leite fluidizado com uma solução de granulação constituída

por povidona e laurilo sulfato de sódio dissolvidos em água purificada. O granulado obtido é seco num secador de leito fluidizado.

Moagem/Mistura: O granulado seco é moído em conjunto com croovidona e estearato de magnésio. A massa é então misturada num misturador do tipo parafuso cónico durante aproximadamente 10 minutos.

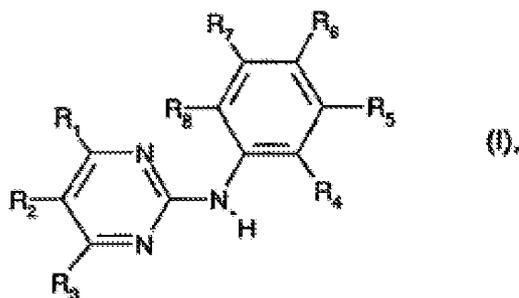
Encapsulação: As cápsulas de gelatina dura vazias são cheias com a massa de mistura granulada sob condições controladas de temperatura e humidade. As cápsulas cheias são limpas do pó, são inspeccionadas visualmente, o peso é controlado e são mantidas assim até à utilização pelo Departamento de segurança.

Lisboa, 21 de Novembro de 2006

## REIVINDICAÇÕES

1. A utilização de um receptor PDGF inibidor de tirosina quinase ou um seu sal farmacologicamente aceitável para o fabrico de um medicamento para o tratamento de doenças mediadas por angiotensina-II é seleccionada de insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cardíaca, hipertrofia cardíaca, remodelação cardíaca após enfarte do miocárdio, congestão pulmonar e fibrose cardíaca na cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica, cardiomiopatia hipertrófica, miopatia diabética, prevenção de trombose na insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular esquerda ou direita, espessamento hipertrófico da média em artérias ou grandes vasos, hipertrofia da vascularização mesentérica, hiperfiltração renal tal como após a ablação do portal renal, proteinúria na doença renal crónica, arteriopatia renal como consequência da hipertensão, Nefrosclerose ou nefrosclerose hipertensiva, hipertrofia mesangial, disfunção endotelial com estados pró-inflamatórios e pró-oxidantes.

2. Utilização de derivados N-fenil-2-pirimidino-amina de fórmula I,



em que

R<sub>1</sub> é 4-pirazinilo; 1-metil-1H-pirrolilo; amino- ou amino-alquilo inferior substituído com fenilo, em que o grupo alquilo em cada caso está livre, alquilado ou acetilado; 1H-indolilo ou 1H-imidazolilo ligado a um anel de cinco-membros de átomos de carbono; ou piridilo não substituído ou substituído com alquilo inferior ligado a um átomo de carbono do anel não substituído ou substituído no átomo de azoto por oxigénio;

R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> são cada um independentemente um do outro hidrogénio ou alquilo inferior;

um ou dois dos radicais R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub> são cada um nitro, alcoxi inferior substituído com fluoro ou um radical de fórmula II



em que

R<sub>9</sub> é hidrogénio ou alquilo (até mas não incluindo C<sub>7</sub>),

X é oxo, tio, imino, N-alquil inferior-imino, hidroximino ou O-alquil inferior-hidroximino,

Y é oxigénio ou o grupo NH,

N é 0 ou 1 e

R<sub>10</sub> é um radical alifático tendo pelo menos 5 átomos de carbono, ou um radical aromático, aromático-alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, heterociclo ou heterociclo-alifático,

e os restantes radicais R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub> são cada um independentemente uns dos outros hidrogénio, alquilo inferior que é não substituído ou substituído com amino livre ou alquilado, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo ou morfolinilo, ou alcanoílo inferior, trifluorometilo, hidroxilo livre, eterificado ou esterificado, amino livre, alquilado ou acilado ou carboxilo livre ou esterificado,

ou de um sal destes compostos tendo pelo menos grupo formador de sal,

para o fabrico de um medicamento para o tratamento de doenças mediadas por Ang II.

3. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, em que a doença mediada por angiotensina II é seleccionada de disfunção endotelial com estados pró-inflamatórios e pró-oxidantes.

4. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, em que a doença mediada por angiotensina II é seleccionada de insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cardíaca, hipertrofia cardíaca, remodelação cardíaca após enfarte do miocárdio, congestão pulmonar e fibrose cardíaca na cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica, cardiomiopatia hipertrófica, miopatia diabética, prevenção de trombose na insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular esquerda ou direita, espessamento hipertrófico da média em artérias ou grandes vasos, hipertrofia da vascularização mesentérica.

5. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, em que a doença mediada por angiotensina II é seleccionada de hiperfiltração renal tal como após a ablação do portal renal, proteinúria na doença renal crónica, arteriopatia renal como consequência da hipertensão, Nefrosclerose ou nefrosclerose hipertensiva, hipertrofia mesangial.

6. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, em que um sal de adição ácida farmacologicamente aceitável de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il)pirimidin-2-il-amino)fenil]-benzamida da fórmula I é administrado.

7. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, em que um sal metanossulfonato de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-

il)pirimidin-2-il-amino)fenil]-benzamida da fórmula I é administrado.

8. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, em que uma dose diária de 200 a 600 mg de um sal metanossulfonato de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il)pirimidin-2-il-amino)fenil]-benzamida da fórmula I é administrado a um ser humano adulto.

9. Combinação, que compreende (a) N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidino-amina, e pelo menos um composto selecionado de (b) um anti-hipertensivo, um antagonista de aldosterona, um inibidor de aldosterona sintetase e/ou um agente bloqueador de receptor de angiotensina em que os ingredientes activos estão activos independentemente uns dos outros na forma livre ou na forma de um sal farmacologicamente aceitável e opcionalmente pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável; para utilização simultânea, separada ou sequencial.

10. Combinação de acordo com a reivindicação 9, em que o composto (a) é utilizado na forma do seu sal monometanossulfonato.

11. Combinação de acordo com as reivindicações 9 ou 10, que é uma combinação, preparação ou composição farmacêutica.

12. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade que em conjunto com uma combinação de acordo com a reivindicação 10 ou 11 e pelo menos um veículo farmacêuticamente eficaz é terapeuticamente eficaz contra doenças mediadas por hipertensão.

13. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11 para o atraso da progressão ou para o tratamento de uma doença mediada pela hipertensão.

14. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11 para a preparação de um medicamento para o atraso da progressão ou para o tratamento de hipertrofia cardiovascular induzida por hipertensão ou remodelação hipertrófica cardiovascular.

15. Utilização de uma combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11 em que há pelo menos um dos elementos da combinação (b) seleccionado do grupo constituído por Valsartan, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, benzepril, enalapril, amlodipina, especialmente o seu besilato, o enantiómero-(+) de fadrozol, eplerenona, omapatrilato, Z 13752A, sitaxsentan, especialmente sitaxsentan de sódio, darusentano e cloridrato de tiazida.

16. Utilização ou combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 14 em que o elemento (b) da combinação é Valsartan e/ou cloridrato de tiazida.

17. Uma embalagem comercial compreendendo (a) N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidino-amina e pelo menos um composto seleccionado de (b) um anti-hipertensivo, um antagonista de aldosterona, um inibidor de aldosterona sintetase e/ou um agente bloqueador de receptor de angiotensina, em conjunto com instruções para a sua utilização simultânea, separada ou sequencial para o atraso da progressão o tratamento de doenças mediadas por hipertensão.

18. Uma combinação, que compreende (a) um receptor PDGF inibidor de tirosina quinase, e (b) Valsartan e opcionalmente cloridrato de tiazida, em que os ingredientes activos estão presentes independentemente uns dos outros na forma livre ou na forma de um sal farmacologicamente aceitável e opcionalmente pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável; para uma utilização simultânea, em separado ou sequencial.

Lisboa, 21 de Novembro de 2006