



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

(21) **PI0621420-7 A2**

(22) Data de Depósito: 18/12/2006
(43) Data da Publicação: 06/12/2011
(RPI 2135)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/22
A61K 31/351
A61K 31/40
A61K 31/405
A61K 31/505
A61K 31/47

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA
COMPREENDENDO DERIVADOS DE TRIAZINA E
INIBIDORES DE HMG-COA-REDUCTASE, USO DE UM
INIBIDOR DE HMG-COA REDUCTASE, E KIT

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA
COMPREENDENDO DERIVADOS DE TRIAZINA E INIBIDORES DE
HMG-COA-REDUCTASE, USO DE UM INIBIDOR DE HMG-COA
REDUCTASE, E KIT. A presente invenção refere-se a combinações de
um derivado de triazina com um inibidor de HMG-CoA reductase.

(30) **Prioridade Unionista:** 13/01/2006 FR 06 00343

(73) **Titular(es):** Merck Patent Gesellschaft MIT Beschänkter
Haftung

(72) **Inventor(es):** Daniel Cravo, Didier Mesangeau, Gérard
Moinet

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006012184 de
18/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/079916de
19/07/2007

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO DERIVADOS DE TRIAZINA E INIBIDORES DE HMG-COA-REDUCTASE, USO DE UM INIBIDOR DE HMG-COA REDUCTASE, E KIT**".

5 Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica de derivados de triazina, ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes descritos com um inibidor de HMG-CoA reductase, para a produção de um medicamento que pode ser usado no tratamento de diabetes não-dependente de insulina, e patologias associadas com a síndrome de resistência à insulina.

10 Antecedentes da Técnica

"*Diabetes mellitus*" (ou diabetes) é uma das doenças mais prevalente no mundo hoje. Os indivíduos que sofrem de diabetes têm sido divididos em duas classes, a saber, *diabetes mellitus* dependente de insulina, ou tipo I, e *diabetes mellitus* não-dependente de insulina, ou tipo II (NIDDM). A *diabetes mellitus* não-dependente de insulina (NIDDM) perfaz aproximadamente 90% de todos os diabéticos, e é estimada afetar 12 a 14 milhões de adultos nos Estados Unidos sozinha (6,6% da população). NIDDM é caracterizada ambas por hiperglicemia de jejum e aumento pós-prandial exagerado em níveis plasmáticos de glicose. NIDDM é associada com uma variedade de complicações de longo prazo, incluindo doenças microvasculares, tais como retinopatia, nefropatia e neuropatia, e doenças macrovasculares, tais como doença coronária do coração. Numerosos estudos em modelos de animal mostram um relacionamento causal entre complicações de longo prazo e hiperglicemia. Os resultados recentes obtidos pelo Ensaio de Controle e Complicações de Diabetes (DCCT), e o Estudo Prospectivo de Estocolmo, demonstrou primeiro este relacionamento em homens mostrando que diabéticos dependentes de insulina têm um risco substancialmente inferior de desenvolvimento e progressão destas complicações se eles são submetidos a controle glicêmico mais severo. O controle mais severo é também esperado beneficiar pacientes com NIDDM.

A hiperglicemia no caso de NIDDM está associada com duas

anomalias bioquímicas, a saber, resistência à insulina e insuficiência de secreção de insulina.

O tratamento inicial de NIDDM é baseado em uma dieta controlada e exercício físico controlado, visto que um número considerável de diabéticos estão acima do peso ou obesos (~67%), e visto que a perda de peso pode aperfeiçoar a secreção de insulina e sensibilidade à insulina, e conduz a glicemia normal.

Os pacientes que sofrem de uma hiperglicemia que não pode ser controlada somente por dieta e/ou exercício físico são então tratados com antidiabéticos orais.

Um número de categorias de antidiabéticos orais são atualmente usados na monoterapia para o tratamento de NIDDM:

- Estimuladores de secreção de insulina. Eles são representados, primeiramente, por sulfoniluréias (SU) e por "glinidas". Com relação a SUs, menção será feita, em particular, de carbutamida (Glucidoral®), glibenclamida/gliburida (Daonil®, Euglucan®), glibomurida (Glutril®), gliclazida (Diamicron®), glimepirida (Amarel®) e glipizida (Glibenese®). Com relação a "glinidas", menção será feita, em particular, de repaglinida (NovoNorm®);

- agentes que reduzem a glucogênese, representados pelas biguanidas. Menção será feita, em particular, da metformina (Glucophage®, Stagid®);

- sensibilizadores de insulina, representados principalmente por tiazolidinedionas (TZD). Menção será feita, em particular, de pioglitazona (Actos®) e rosiglitazona (Avandia®);

- inibidores de alfa-glucosidase. Menção será feita, em particular, de acarbose (Glucor®) e miglitol (Diastabol®).

Derivados de triazina com um efeito antidiabético comparável àquele de metformina foi descrito em WO 01/55122.

Os pacientes diabéticos são, além disso, conhecidos como sendo uma população em risco com relação ao desenvolvimento de patologias cardiovasculares, em particular, arteriosclerose e aterosclerose. Isto é parcialmente devido a maior susceptibilidade a fatores, tais como hiperlipidemia

ou hipercolesterolemia. Conseqüentemente, é recomendado manter um baixo nível de lipoproteína de baixa densidade (colesterol LDL) no soro de diabéticos. Em particular, será pretendido alcançar este objetivo por meio de uma dieta adequada, e por tratamentos usando-se agentes terapêuticos.

5 Uma classe particular de compostos que são ativos como agentes para reduzir o nível de colesterol LDL no soro é aquela de inibidores de 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductase. Os inibidores de HMG-CoA reductase agem, em geral, em uma etapa de limitação na redução de biossíntese de colesterol, e, como um resultado, reduzem a quantidade total de colesterol produzido pelo corpo. Os compostos mais comu-

10 mente usados na classe de inibidores de HMG-CoA reductase são estatinas.

 O uso de estatinas para o tratamento de diabéticos tem sido estudado. Por exemplo, US 5 130 333 refere-se a um método para redução do risco de diabetes tipo II (NIDDM), via administração a um paciente de um

15 hipocolesterol, tal como mevastatina, lovastatina ou velostatina.

 Várias combinações de compostos ou vários métodos de tratamento usando-se combinações de compostos têm sido desenvolvidos. Por exemplo, US 5 798 375 e US 6 159 997 referem-se a métodos para a prevenção de ou tratamento de arteriosclerose ou xantoma, via administração a

20 um paciente de uma combinação de inibidores de HMG-CoA reductase e de sensibilizadores de insulina, tais como tiazolidenodionas. Os inibidores de inibidores de HMG-CoA reductase preferidos são, em particular, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, rivastatina e atorvastatina.

 Um tratamento combinando uma redução de glicemia em paralelo com uma redução de fatores de lipídeo e, em particular, colesterol LDL, é, desse modo, desejável para conduzir o melhor controle dos fatores de risco de pacientes que sofrem de diabetes não-dependente de insulina e patologias relacionadas, tais como complicações macrovasculares e microvasculares, obesidade, e resistência à insulina.

25

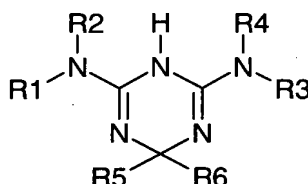
30 Inesperadamente, as combinações de acordo com a invenção reduzem significativamente os efeitos colaterais.

 A requerente desenvolveu uma nova composição farmacêutica

para reduzir sinergisticamente os parâmetros de glicemia e lipídicos de pacientes que sofrem de diabetes não-dependente de insulina, compreendendo a combinação de um agente antidiabético de tipo triazina, tal como aquele descrito em WO 01/55122, e um inibidor de HMG-CoA reductase. Tal composição farmacêutica não foi descrita até aqui.

Descrição da Invenção

A presente invenção refere-se a uma nova composição farmacêutica compreendendo um inibidor de HMG-CoA reductase e um composto da fórmula geral (I):



em que:

R1, R2, R3 e R4 são independentemente escolhidos a partir dos seguintes grupos:

-H,

-(C1-C20)alquila opcionalmente substituída por halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi ou (C3-C8)cicloalquila,

-(C2-C20)alquenila opcionalmente substituída por halogênio, (C1-C5)alquila ou (C1-C5)alcóxi,

-(C2-C20)alquinila opcionalmente substituída por halogênio, (C1-C5)alquila ou (C1-C5)alcóxi,

-(C3-C8)cicloalquila opcionalmente substituída por (C1-C5) alquila ou (C1-C5)alcóxi,

-hetero(C3-C8)cicloalquila suportando um ou mais heteroátomos escolhidos a partir de N, O e S, e opcionalmente substituída por (C1-C5) alquila ou (C1-C5)alcóxi,

-(C6-C14)aril(C1-C20)alquila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5) alquil-tio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

- (C6-C14)arila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

5 -(C1-C13)heteroarila suportando um ou mais heteroátomos escolhidos a partir de N, O e S, e opcionalmente substituídos por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

10 R1 e R2, por um lado, e R3 e R4, por outro lado, possivelmente formando com o átomo de nitrogênio um anel n-membrado (n entre 3 e 8) opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos escolhidos a partir de N, O e S, e possivelmente sendo substituído por um ou mais dos seguintes grupos: amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

R5 e R6 são independentemente escolhidos a partir dos seguintes grupos:

-H,

20 -(C1-C20)alquila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

25 -(C2-C20)alquenila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

30 -(C2-C20)alquinila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

-(C3-C8)cicloalquila opcionalmente substituída por amino, hidro-

xila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

- 5 -hetero(C3-C8)cicloalquila suportando um ou mais heteroátomos escolhidos a partir de N, O e S, e opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

- 10 -(C6-C14)arila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

- 15 -(C1-C13)heteroarila suportando um ou mais heteroátomos escolhidos a partir de N, O e S, e opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

- 20 -(C6-C14)aril(C1-C5)alquila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

- 25 - R5 e R6 possivelmente formando com o átomo de carbono ao qual ele são fixados um anel m-membrado (m entre 3 e 8) opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos escolhidos a partir de N, O e S, e possivelmente sendo substituído por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

- 30 ou possivelmente formando com o átomo de carbono um resíduo policíclico C10-C30 opcionalmente substituído por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, car-

boxila, carboximetila ou carboxietila,

R5 e R6 juntos também possivelmente representando o grupo =O ou =S, o átomo de nitrogênio de um grupo heterocicloalquila ou heteroarila possivelmente sendo substituído por um grupo (C1-C5)alquila, (C3-C8)cicloalquila, (C6-C14)arila, (C6-C14)aril(C1-C5)alquila ou (C1-C6)acila,

e também as formas racêmicas, tautômeros, enantiômeras, diastereoisômeras e epímeras, ou misturas destas, e os sais farmaceuticamente aceitáveis, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

O termo "anel m-membrado formado por R5 e R6" em particular significa um anel saturado, tal como um grupo ciclohexila, piperidila ou tetrahidropiranila.

O termo "grupo policíclico formado por R5 e R6" significa um grupo policíclico baseado em carbono opcionalmente substituído e, em particular, um resíduo esteróide.

Um grupo particular da invenção refere-se a composições farmacêuticas de acordo com a invenção em que os derivados de triazina são compostos da fórmula (I) em que R5 é hidrogênio.

Outro grupo particular da invenção refere-se a composições farmacêuticas de acordo com a invenção em que os derivados de triazina são compostos da fórmula (I) em que R5 e R6 formam com o átomo de carbono ao qual eles são fixados um anel m-membrado (m entre 3 e 8) opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos escolhidos a partir de N, O e S, e possivelmente sendo substituído por um ou mais dos seguintes grupos: (C1-C5)alquila, amino, hidroxila, (C1-C5)alquilamino, alcóxi(C1-C5), (C1-C5)alquiltio, (C6-C14)arila, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi,

ou formam com o átomo de carbono um resíduo policíclico C10-C30 opcionalmente substituído por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila.

Outro grupo particular da invenção refere-se a composições farmacêuticas de acordo com a invenção em que os derivados de triazina

são compostos da fórmula (I) em que R5 e R6 são independentemente escolhidos a partir dos seguintes grupos:

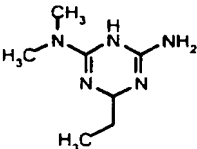
- grupos (C1-C20)alquila opcionalmente substituídos por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila.

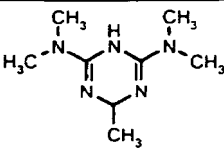
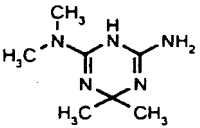
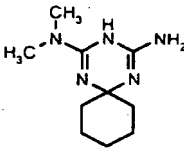
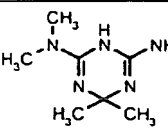
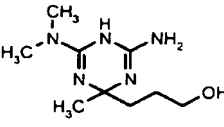
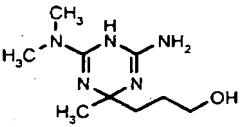
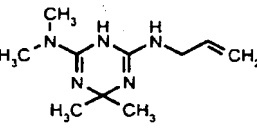
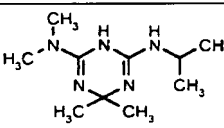
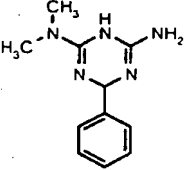
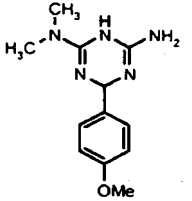
Preferivelmente, R1, R2, R3 e R4 são independentemente escolhidos de H e grupos (C1-C20)alquila, opcionalmente substituídos por halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi ou (C3-C8)cicloalquila; mais preferivelmente, R1=R2=H e R3=R4=(C1-C20)alquila, opcionalmente substituído por halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C3-C8)cicloalquila, ou vice-versa.

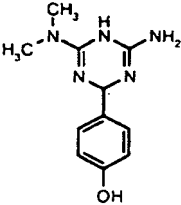
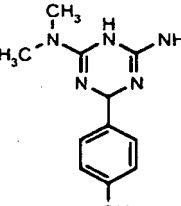
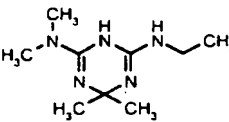
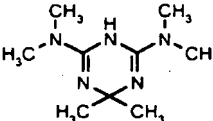
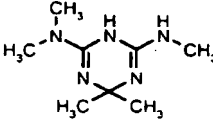
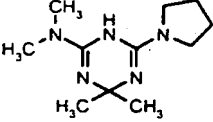
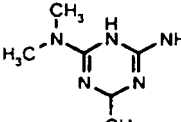
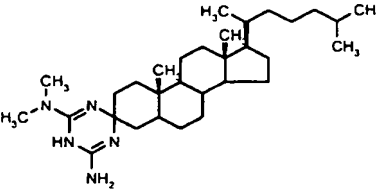
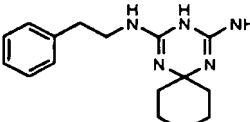
Preferivelmente, R5 e R6 são independentemente escolhidos de H e grupos (C1-C20)alquila, opcionalmente substituídos por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluormetila, carboxila, carboximetila ou carboxietila; mais preferivelmente, R5=H e R6=(C1-C20)alquila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluormetila, carboxila, carboximetila ou carboxietila, ou vice-versa.

Um grupo mais particular da invenção refere-se a composições farmacêuticas de acordo com a invenção em que os derivados de triazinas são compostos da fórmula (I) em que R1 e R2 são um grupo metila e R3 e R4 representam um hidrogênio.

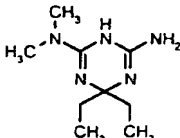
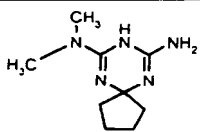
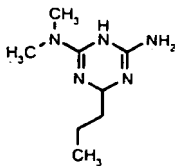
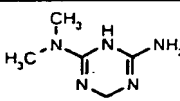
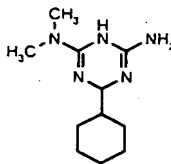
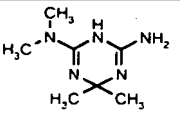
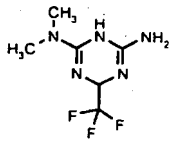
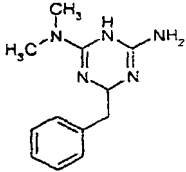
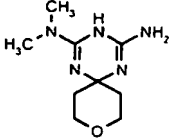
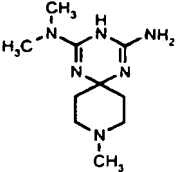
Os compostos da fórmula (I) que podem especialmente ser mencionados incluem:

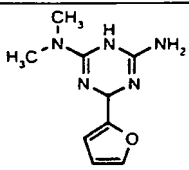
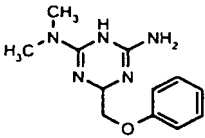
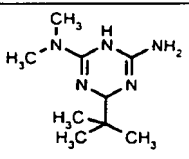
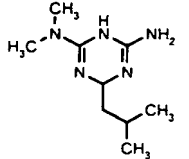
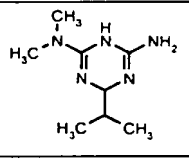
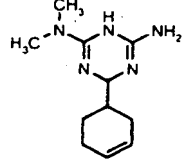
	Fórmula	Sal
1		HCl

	Fórmula	Sal
2		HCl
3		
4		HCl
5		Metanossulfonato
6		
7		HCl
8		HCl
9		HCl
10		HCl
11		HCl

	Fórmula	Sal
12		HCl
13		
14		Fumarato
15		HCl
16		HCl
17		HCl
18		HCl
19		HCl
20		Carbonato

	Fórmula	Sal
21		Carbonato
22		HCl
23		HCl
24		HCl
25		HCl
26		HCl
27		HCl
28		HCl
29		Carbonato

	Fórmula	Sal
30		Carbonato
31		HCl
32		Carbonato
33		HCl
34		para-Toluenossulfonato
35		HCl
36		para-Toluenossulfonato
37		para-Toluenossulfonato
38		HCl
39		HCl

	Fórmula	Sal
40		HCl
41		para-Toluenossulfonato
42		HCl
43		HCl
44		HCl
45		para-Toluenossulfonato

e, mais preferivelmente, o composto do Exemplo 18.

O termo "inibidor de HMG-CoA reductase" significa qualquer inibidor de HMG-CoA reductase usualmente usado em terapia humana ou veterinária.

- 5 Preferivelmente, o inibidor de HMG-CoA reductase é uma estatina; mais preferivelmente, ele é escolhido, em uma maneira não-limitativa, de simvastatina (Zocor®), atorvastatina (Liptor®), fluvastatina (Lescor®), lovastatina (Mevacor®), pravastatina (Pravachol®), rosuvastatina (Crestor®), velostatina, itavastina, sinvinolina e pitivastatina. As estatinas podem também estar na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis, em uma maneira
- 10 não-limitativa, o cloridrato, bromidrato, iodidrato, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanossulfonato, trifluoracetato ou acetato, o íon de sódio, o íon de

potássio, o íon de cálcio, ou o íon de magnésio.

De acordo com ainda outra concretização preferida, a invenção mais particularmente refere-se a composições farmacêuticas escolhidas de:

- cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-
5 1,3,5-triazina e simvastatina;
- cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-
1,3,5-triazina e atorvastatina;
- cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-
1,3,5-triazina e fluvastatina;
- 10 • cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-
1,3,5-triazina e lovastatina;
- cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-
1,3,5-triazina e pravastatina;
- cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-
15 1,3,5-triazina e rosuvastatina.

A invenção também refere-se às formas racêmicas, tautômeras, enantiômeras, diastereoisômeras e epímeras, e misturas destas, dos compostos da fórmula geral (I).

Os compostos da invenção da fórmula (I), conforme definido acima, contendo uma função suficientemente básica, ou ambas, podem incluir os sais farmaceuticamente aceitáveis correspondentes de ácidos orgânicos ou minerais.

Para a proposta da presente invenção, o termo "sais farmaceuticamente aceitáveis correspondentes de ácidos orgânicos ou minerais" significa qualquer sal preparado a partir de ácido orgânico ou inorgânico não-tóxico farmaceuticamente aceitável. Tais ácidos incluem ácido acético, ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido cítrico, ácido carbônico, ácido etanossulfônico, ácido fumárico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido málico, ácido maléico, ácido metanossulfônico, ácido mícico, ácido nítrico, ácido pamóico, 30 ácido pantotênico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido tartárico e ácido para-toluenossulfônico. Ácido clorídrico é vantajosamente usado.

A invenção também refere-se a sais quirais dos compostos da fórmula (I) usados para a separação dos racematos dos compostos da fórmula (I).

Por meio de exemplo, os seguintes ácidos quirais são usados:

- 5 ácido (+)-D-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (+)-D-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (*R*)-(+)-málico, ácido (*S*)-(-)-málico, ácido (+)-canfânico, ácido (-)-canfânico, ácido *R*-(-)-1,1'-binaftalen-2,2'-diilhidrogenofosfônico, ácido (+)-canfórico, ácido (-)-canfórico, ácido (*S*)-(+)-2-fenilpropionico, ácido (*R*)-(+)-2-fenilpropionico,
10 ácido D-(-)-mandélico, ácido L-(+)-mandélico, ácido D-tartárico, ácido L-tartárico, ou uma mistura de dois ou mais destes.

Os compostos da fórmula (I) acima também incluem os pró-farmacos destes compostos.

- O termo "pró-farmacos" significa compostos que, quando administrados ao paciente, são quimicamente e/ou biologicamente convertidos no corpo vivo em compostos da fórmula (I).
- 15

- Será apreciado que os compostos que são úteis de acordo com a presente invenção podem conter centros assimétricos. Estes centros assimétricos podem ser, independentemente, em uma configuração *R* ou *S*.
- 20
- Será claro a um versado na técnica que certos compostos que são úteis de acordo com a invenção podem também exibir isomerismo geométrico. Deve ser compreendido que a presente invenção inclui isômeros geométricos individuais e estereoisômeros e misturas destes, incluindo misturas racêmicas de compostos da fórmula (I) acima. Isômeros deste tipo podem ser separados de misturas destes por aplicação ou adaptação de processos conhecidos, por exemplo, técnicas de cromatografia ou recristalização, ou eles são preparados separadamente de isômeros adequados de seus intermediários.
- 25

- Os enantiômeros dos compostos de acordo com a invenção e o processo para a preparação dos mesmos são especialmente descritos no pedido de patente WO 2004/089917, o conteúdo do qual sendo aqui incorporado por referência.
- 30

O presente pedido de patente também refere-se a formas poli-

mórficas dos compostos, conforme obtidas de acordo com o pedido de patente WO 2004/089917, por exemplo, a forma polimérica A1 do sal de cloridrato (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina.

5 A presente invenção também refere-se a outras formas polimórficas dos compostos, tal como a forma H1 polimórfica do sal de cloridrato (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina, que pode ser preparada conforme segue:

Aproximadamente 3 g da forma A1 do Exemplo 18 são dissolvidos em 50 ml de 1 mol/l HCl à temperatura ambiente. A solução clara obtida
10 é deixada evaporar a temperatura ambiente, em um béquer aberto, até que um resíduo sólido se cristalice.

A caracterização é realizada por:

▪ Espectroscopia FT-IR:

- Vetor Brüker 22
- 15 - 2 cm⁻¹ de resolução espectral
- 32 varreduras
- discos KBR (análogo ao método A AA21505)
- Para avaliar a intensidade das faixas de IV, os espectros de IF foram normalizados por vetorização na faixa espectral 4000-400 cm⁻¹ como
20 um espectro de absorção.

Pré-ajuste foi realizado:

- s: A > 0,05
- m: 0,01 < A < 0,05
- w: A < 0,01.

25 ▪ Espectroscopia FT-Raman:

- Brüker RFS-100
- excitação: 1064 nm
- resolução espectral: 1 cm⁻¹
- 1000 mW
- 30 - 1000 varreduras
- focalizado
- cadinho de alumínio (análogo ao método RA AA21505)

- Para avaliar a intensidade das faixas Raman, os espectros de Raman foram normalizados por vetorização na faixa espectral 3600-200 cm^{-1} . Pré-ajuste foi realizado:

- s: $A > 0,05$
- m: $0,01 < A < 0,05$
- w: $A < 0,01$
- Difração de raio X de pó (XRD)
- difractômetro D5000 (Brüker AXS)
- radiação $\text{CuK}\alpha 1$ a 1,5406 Å (U=30 kV, A=40 mA)
- Modo de transmissão
- Detector na posição sensítiva
- Monocromatador primário
- Faixa de ângulo: $3-65^\circ 2\theta$
- Largura de estágio: $0,05^\circ 2\theta$
- Tempo de medição/estágio: 1,4 s
- A máquina XRD é ajustada em $2\theta \pm 0,1^\circ$.

Resultados

Forma A1:

XRD:

Nº	d[Å]	2θ	I/I ₀
1	5,98	14,8	85
2	5,26	16,8	83
3	4,35	20,4	30
4	3,57	24,9	100
5	3,50	25,4	53
6	3,36	26,5	96
7	3,31	26,9	52
8	3,04	29,3	57
9	2,90	30,8	30
10	2,74	32,7	35

Faixas FT-IR (em cm^{-1}):

3384 +/- 1,5 (m), 3199 +/- 1,5 (m), 3163 +/- 1,5 (m), 3107 +/- 1,5

(m), 2993 $\pm$ 1,5 (m), 2983 $\pm$ 1,5 (m), 1652 $\pm$ 1,5 (s), 1606 $\pm$ 1,5 (s), 1576 $\pm$ 1,5 (s), 1557 $\pm$ 1,5 (s), 1505 $\pm$ 1,5 (s), 1449 $\pm$ 1,5 (m), 1427 $\pm$ 1,5 (m), 1405 $\pm$ 1,5 (m), 1383 $\pm$ 1,5 (m), 1348 $\pm$ 1,5 (m), 1306 $\pm$ 1,5 (m), 1263 $\pm$ 1,5 (w), 1235 $\pm$ 1,5 (w), 1185 $\pm$ 1,5 (w), 1096 $\pm$ 1,5 (w), 1068 $\pm$ 1,5 (w), 980 $\pm$ 1,5 (w), 946 $\pm$ 1,5 (w), 868 $\pm$ 1,5 (w), 761 $\pm$ 1,5 (w), 687 $\pm$ 1,5 (m), 655 $\pm$ 1,5 (m), 558 $\pm$ 1,5 (w), 521 $\pm$ 1,5 (w), 478 $\pm$ 1,5 (w)

Faixas FT-Raman (em cm^{-1}):

3217 $\pm$ 1,5 (w), 2994 $\pm$ 1,5 (m), 2983 $\pm$ 1,5 (m), 2936 $\pm$ 1,5 (s), 2883 $\pm$ 1,5 (m), 1645 $\pm$ 1,5 (w), 1602 $\pm$ 1,5 (m), 1554 $\pm$ 1,5 (m), 1453 $\pm$ 1,5 (m), 1428 $\pm$ 1,5 (m), 1349 $\pm$ 1,5 (w), 1308 $\pm$ 1,5 (w), 979 $\pm$ 1,5 (m), 866 $\pm$ 1,5 (w), 761 $\pm$ 1,5 (w), 686 $\pm$ 1,5 (s), 583 $\pm$ 1,5 (m), 555 $\pm$ 1,5 (s), 525 $\pm$ 1,5 (m), 479 $\pm$ 1,5 (m), 410 $\pm$ 1,5 (m), 401 $\pm$ 1,5 (m), 307 $\pm$ 1,5 (m)

Forma H1

15 XRD:

Nº	d[Å]	2 θ	I/I ₀
1	8,03	11,0	69
2	7,27	12,2	25
3	6,11	14,5	24
4	4,01	22,1	86
5	3,64	24,5	100
6	3,26	27,3	51
7	3,08	29,0	29
8	3,04	29,4	34
9	2,82	31,7	61
10	2,66	33,6	26

Faixas FT-IR (em cm^{-1}):

3386 $\pm$ 1,5 (m), 3080 $\pm$ 3 (m), 1706 $\pm$ 1,5 (s), 1691 $\pm$ 1,5 (s), 1634 $\pm$ 1,5 (m), 1513 $\pm$ 1,5 (m), 1445 $\pm$ 1,5 (w), 1241 $\pm$ 1,5 (w), 1079 $\pm$ 1,5 (w), 989 $\pm$ 1,5 (w), 940 $\pm$ 1,5 (w), 861 $\pm$ 1,5 (w), 823 $\pm$ 1,5 (w), 675 $\pm$ 1,5 (w), 603 $\pm$ 1,5 (w), 573 $\pm$ 1,5 (w), 549 $\pm$ 1,5 (w), 527 $\pm$ 1,5 (w)

Para a proposta deste texto, é compreendido que as formas tautoméricas são incluídas na menção de um dado grupo, por exemplo, tiol/mercapto ou oxo/hidróxi.

Na presente descrição, os termos usados têm, a menos que de outro modo indicado, os seguintes significados:

- o termo "(C1-C20)alquila" denota um radical alquila linear ou ramificado contendo de 1 a 20 átomos de carbono. Entre os radicais alquila C1-C20 que podem ser especialmente mencionados, em uma maneira não-limitativa, estão, radicais metila, etila, propila, isopropila, butila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, octila, decila, dodecila, hexadecila e octadecila;

- o termo "(C1-C20)alquenila" denota um radical baseado em hidrocarboneto linear ou ramificado contendo uma ou mais insaturações na forma de dupla ligação. Como radicais alquilenos contendo de 1 a 20 átomos de carbono, menção pode ser feita, em uma maneira não-limitativa, a radicais etenila, prop-2-enila, but-2-enila, but-3-enila, pent-2-enila, pent-3-enila e pent-4-enila;

- o termo "(C1-C20)alquinila" denota um radical baseado em hidrocarboneto linear ou ramificado contendo uma ou mais insaturações na forma de tripla ligação. Como radicais alquilenos contendo de 1 a 20 átomos de carbono, menção pode ser feita, em uma maneira não-limitativa, a radicais etinila, prop-2-inila, but-2-inila, but-3-inila, pent-2-inila, pent-3-inila e pent-4-inila;

- o termo "alcóxi" refere-se ao termo "alquil-óxi";

- o termo "halogênio" refere-se, em uma maneira não-limitativa, a flúor, cloro ou bromo;

- o termo "(C6-C14)arila" refere-se a um grupo aromático contendo de 6 a 14 átomos de carbono com pelo menos um dos anéis tendo um sistema de pi elétrons conjugados, e incluindo biarilas, que podem ser opcionalmente substituídas. Menção será feita, em particular, a radicais bifenila, fenila, naftila, antrila e fenatril;

- o termo "(C6-C14)aril(C1-C20)alquila" refere-se aos grupos – alquilarila correspondentes. Menção será feita, em particular, de grupos ben-

zila e fenetila;

- o termo "hetero(C6-C14)arila" refere-se a um heterociclo aromático 6-14-membrado contendo 1-4 heteroátomos, os outros átomos sendo átomos de carbono. Entre os heteroátomos, menção será feita, em particular, a oxigênio, enxofre e nitrogênio. Entre os radicais heteroarila, menção será feita mais particularmente a radicais furila, tienila, piridila, pirrolila, pirimidila, pirazinila, oxazolila, oxadiazolila, isoxazolila, quinolila e tiazolila;

- o termo "(C3-C8)cicloalquila" refere-se a um anel baseado em hidrocarboneto saturado, e contém radicais monocíclicos, bicíclicos e policíclicos contendo de 3 a 8 átomos de carbono. Menção será feita, em uma maneira não-limitativa, a radicais ciclopropila e ciclobutila.

As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção são úteis no tratamento de patologias associadas com síndrome de resistência às diabetes (síndrome X).

A resistência à insulina é caracterizada por uma redução na ação de insulina (cf. *Presse Médicale*, 1997, 26 (Nº 14), 671-677), e é envolvida em um grande número de condições patológicas, tais como diabetes e, mais particularmente, diabetes não-dependente de insulina (diabetes tipo II ou NIDDM), dislipidemia, obesidade e hipertensão arterial, e também certas complicações microvasculares e macrovasculares, por exemplo, aterosclerose, retinopatia e neuropatia.

Neste particular, referência será feita, por exemplo, a *Diabetes*, vol. 37, 1988, 1595-1607; *Journal of Diabetes and its Complications*, 1998, 12, 110-119 ou *Horm. Res.*, 1992, 38, 28-32.

O objetivo da presente invenção é propor uma composição farmacêutica para aperfeiçoar significativamente a condição de diabéticos.

As composições farmacêuticas da invenção especialmente têm atividade hipoglicemiante.

Os compostos da fórmula (I) são, portanto, úteis no tratamento de patologias associadas com hiperglicemia.

A composição farmacêutica compreendendo o composto de triazina da fórmula (I), em combinação com estatina, pode ser preparada pela

mistura junta dos vários princípios ativos, ou todos juntos ou independentemente, com um suporte fisiologicamente aceitável, um excipiente, um ligante, um diluente, etc. Ela é, então, administrada oralmente ou não-oralmente, por exemplo, via a rota parenteral, intravenosa, cutânea, nasal ou retal. Se os princípios ativos são formulados independentemente, as formulações correspondentes podem ser misturadas juntas extemporaneamente usando-se um diluente e são, em seguida, administradas, ou podem ser administradas independentemente uma da outra, ou sucessivamente ou seqüencialmente.

As composições farmacêuticas da invenção incluem formulações, tais como grânulos, pós, comprimidos, cápsula de géis, xaropes, emulsões e suspensões, e também formas usadas para administração não-oral, por exemplo, injeções, pulverizações ou supositórios.

As formas farmacêuticas podem ser preparadas via técnicas convencionais conhecidas.

A preparação de uma forma farmacêutica sólida oralmente administrada será realizada pelo seguinte processo: um excipiente (por exemplo, lactose, sacarose, amido, manitol, etc.), um disintegrante (por exemplo, carbonato de cálcio, cálcio carboximetilcelulose, ácido algínico, carboximetilcelulose de sódio, dióxido de silicone coloidal, croscarmellose de sódio, Crospovidona, goma guar, silicato de magnésio e alumínio, celulose microcristalina, pó de celulose, amido pré-gelatinizado, alginato de sódio, amido glicolato, etc.), um ligante (por exemplo, alfa-amido, goma arábica, carboximetilcelulose, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulose, ácido algínico, carbômero, dextrina, etilcelulose, alginato de sódio, maltodextrina, glicose líquida, silicato de magnésio e alumínio, hidroxietilcelulose, metilcelulose, goma guar, etc.), e um lubrificante (por exemplo, talco, estearato de magnésio, polietileno 6000, etc.) são, por exemplo, adicionados ao(s) princípio(s) ativo(s), e a mistura obtida é, em seguida, transformada em comprimidos. Se necessário, o comprimido pode ser revestido, via as técnicas conhecidas, de modo a mascarar o sabor (por exemplo, com pó de cacau, hortelã, borneol, pó de cinnamon, etc.), ou para permitir dissolução entérica ou liberação sustentada dos princípios ativos. Os produtos de revestimento que podem ser usados

são, por exemplo, etilcelulose, hidroximetilcelulose, polioxietileno glicol, acetato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e Eudragit® (copolímero de ácido metacrílico-ácido acrílico), Opadry® (hidroxipropilmetilcelulose + macrogol + óxido de titânio + lactose monohidrato). Corantes farmacologicamente aceitáveis podem ser adicionados (por exemplo, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, lago de quinolina amarela, etc.). Formas farmacêuticas, tais como comprimidos, pós, sachês e cápsulas de géis podem ser usadas para uma administração oral.

As formas farmacêuticas líquidas para administração oral incluem soluções, suspensões e emulsões. As soluções aquosas podem ser obtidas dissolvendo-se os princípios ativos em água, seguido pela adição de aromatizantes, corantes, estabilizadores e espessante, se necessário. De modo a aperfeiçoar a solubilidade, é possível adicionar etanol, propileno glicol, ou outros solventes não-aquosos farmacologicamente aceitáveis. As suspensões aquosas para uso oral podem ser obtidas pela dispersão dos princípios ativos finamente divididos em água com um produto viscoso, tais como gomas natural ou sintética, resinas, metilcelulose ou carboximetilcelulose de sódio.

As formas farmacêuticas para injeção podem ser obtidas, por exemplo, pelo seguinte processo. O(s) princípio(s) ativo(s) é (são) dissolvido(s), suspenso(s) ou emulsificado(s), ou em um meio aquoso (por exemplo, água destilada, solução salina fisiológica, solução de Ringer, etc.), ou em um meio oleoso (por exemplo, um óleo de planta, tal como óleo de oliva, óleo de semente de gergelim, óleo de semente de algodão, óleo de milho, etc., ou propileno glicol), com um dispersante (por exemplo, Tween 80, HCO 60 (Nikko Chemicals), polietileno glicol, carboximetilcelulose, alginato de sódio, etc.), um agente de preservação (por exemplo, p-hidroxibenzoato de metila, p-hidroxibenzoato de propila, álcool benzílico, clorobutanol, fenol, etc.), um agente de isotonicidade (por exemplo, cloreto de sódio, glicerol, sorbitol, glicose, etc.); e também outros aditivos, tais como, se desejado, um agente de solubilização (por exemplo, salicilato de sódio, acetato de sódio, etc.), ou um estabilizador (por exemplo, albumina de soro humano).

Uma forma farmacêutica para uso externo pode ser obtida de uma composição sólida, semi-sólida ou líquida, contendo o(s) princípio(s) ativo(s). Por exemplo, para obter-se uma forma sólida, o(s) princípio(s) ativo(s) é (são) tratado(s) sozinho(s) ou como misturas, com excipientes (por exemplo, lactose, manitol, amido, celulose microcristalina, sacarose, etc.) e um espessante (por exemplo, gomas naturais, derivados de celulose, polímeros acrílicos, etc.), de modo a convertê-los em pó. As composições farmacêuticas líquidas são preparadas substancialmente do mesmo modo como as formas para injeção, conforme indicado anteriormente. As formas farmacêuticas semi-sólidas estão preferivelmente na forma de géis aquosos ou oleosos, ou na forma de uma pomada. Estas composições podem opcionalmente conter um regulador de pH (por exemplo, ácido carbônico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, etc.), e um agente de preservação (por exemplo, ésteres de ácido p-hidroxibenzóico, clorobutanol, cloreto de benzalcônio, etc.), e também outros aditivos.

Se, no presente pedido de patente, lovastatina é usada, a dose diária é entre 10 mg e 40 mg, mais preferivelmente 20 mg. Se fluvastatina é usada, a dose diária é entre 20 mg e 40 mg. Se atorvastatina é usada, a dose diária é entre 10 mg e 80 mg, e, preferivelmente, entre 10 mg e 40 mg. Se simvastatina é usada, a dose diária é entre 5 mg e 50 mg, e, preferivelmente, entre 5 mg e 20 mg. Se cerivastatina é usada, a dose diária é entre 0,1 mg e 0,8 mg, e, preferivelmente, entre 0,1 mg e 0,3 mg. Se pravastatina é usada, a dose diária é entre 10 mg e 40 mg, preferivelmente 20 mg. Se atorvastatina é usada, a dose diária é entre 1 mg e 20 mg, e, preferivelmente, entre 2 mg e 20 mg. Se rosuvastatina é usada, a dose diária é entre 4 mg e 80 mg, e, preferivelmente, entre 10 mg e 20 mg.

As doses diárias dos compostos da fórmula (I) são entre 200 mg e 2000 mg.

A proporção relativa dos constituintes das composições farmacêuticas da presente invenção leva em consideração as dosagens recomendadas dos respectivos princípios ativos. Estas proporções relativas de inibidores de HMG-CoA reductase, ou de sais farmaceuticamente aceitáveis

destes, e dos compostos da fórmula (I), ou de sais farmaceuticamente aceitáveis destes, variam, desse modo, em consequência. Por exemplo, a razão de inibidor de HMG-CoA reductase para o composto da fórmula (I) varia entre 1/2 e 1/20.000, mais particularmente de 1/4 a 1/2000, e, especialmente, de 1/5 a 1/2000. A frequência de administração dos compostos da invenção é entre 1 e 2 administrações por dia. No caso onde as doses de compostos da fórmula (I) necessitam de mais do que uma administração diária, as quantidades de inibidores de HMG-CoA reductase e as razões inibidor de HMG-CoA reductase/composto da fórmula (I) serão ajustadas em consequência.

O objetivo da presente invenção é também propor um método de tratamento via co-administração de doses efetivas de um composto da fórmula (I) e de um inibidor de HMG-CoA reductase, e também kits para permitir esta co-administração.

A presente invenção também refere-se a kits que são adequados para o tratamento pelos métodos descritos acima. Estes kits compreendem uma composição contendo o composto da fórmula (I) nas dosagens indicadas acima, e uma segunda composição contendo os inibidores de HMG-CoA reductase nas dosagens indicadas acima, para uma administração simultânea, separada ou seqüencial, em quantidades efetivas de acordo com a invenção.

O termo "co-administração" significa a administração simultânea, separada ou seqüencial de um ou mais compostos ao mesmo paciente, sobre um período que pode ser até 2 horas, ou ainda até 12 horas. Por exemplo, o termo co-administração inclui:

- (1) uma administração simultânea dos dois compostos,
- (2) uma administração do primeiro, seguida 2 horas mais tarde pela administração do segundo composto,
- (3) uma administração do primeiro, seguida 12 horas mais tarde pela administração do segundo composto.

Os exemplos abaixo de composições de acordo com a invenção são dados como ilustrações não-limitativas.

EXEMPLOS

As quantidades são expressas em uma base de peso.

Exemplo de formulação 1:

5	Cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina:	1000 mg
	atorvastatina:	10 mg
	celulose microcristalina:	110 mg
	croscarmellose:	28 mg
	polivinilpirrolidona:	40 mg
10	estearato de magnésio:	14 mg
	Opadry:	24 mg

Exemplo de formulação 2:

15	Cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina:	1000 mg
	fluvastatina:	20 mg
	celulose microcristalina:	115,5 mg
	croscarmellose:	28 mg
	polivinilpirrolidona:	40 mg
20	estearato de magnésio:	9 mg
	Opadry®:	24 mg

Exemplo de formulação 3:

25	Cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina:	750 mg
	pravastatina:	10 mg
	celulose microcristalina:	89 mg
	croscarmellose:	21 mg
	polivinilpirrolidona:	30 mg
30	estearato de magnésio:	10,5 mg
	Opadry®:	18 mg

Exemplo de formulação 4:

30	Cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina:	1000 mg

	atorvastatina:	30 mg
	celulose microcristalina:	150 mg
	croscarmellose:	24 mg
	polivinilpirrolidona:	44 mg
5	estearato de magnésio:	8 mg
	Opadry®:	24 mg

Exemplo de formulação 5:

	Cloridrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-	
	6-metil-1,3,5-triazina:	1000 mg
10	lovastatina:	20 mg
	Dióxido de silício:	4 mg
	croscarmellose:	25 mg
	polivinilpirrolidona:	40 mg
	estearato de magnésio:	8 mg
15	Opadry®:	10 mg

Resultados biológicos para as combinações de acordo com a invenção

A ação sinérgica das combinações de acordo com a invenção é demonstrada usando-se um modelo de animal. Ratos obesos (obese Zucker (fa/fa)) são usados para simular diabetes não-dependentes de insulina (NIDDM).

A ação de lovastatina sozinha do composto (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3-triazina, sal de cloridrato, sozinhos e a combinação destes dois agentes, é avaliada em termos de triglicerídeos, colesterol total, lipoproteína de alta densidade C (HDL C), glicose e insulina. Os ratos receberam o tratamento por 5 dias consecutivos. As amostras de sangue são coletadas 3 dias antes e 5 dias após o início dos tratamentos de modo a medir os níveis de triglicerídeo, colesterol total, HDL C, glicose e insulina.

O seguinte procedimento é adotado.

Quatro grupos de oito ratos são formados:

- um grupo de "veículo";
- um grupo que recebe uma dose de 1 mg/kg/dia de lovastatina oralmente;

- um grupo que recebe uma dose de 50 mg/kg ou 100 mg/kg duas vezes ao dia (bid) de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina, sal de cloridrato, oralmente;

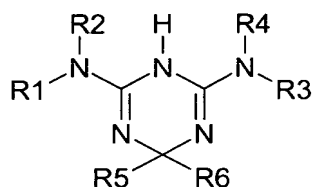
5 - um grupo que recebe uma dose de 1 mg/kg de lovastatina + 50 mg/kg ou 100 mg/kg duas vezes ao dia (bid) de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina, sal de cloridrato, oralmente.

10 As análises estatísticas consistem em uma análise de variação para um critério de avaliação, seguido por comparações múltiplas, versus o grupo de veículo (teste de Dunnett). Para avaliar o significado dos resultados obtidos, os valores são expressos como uma média $\pm$ SEM. Uma diferença é considerada para $p < 0,05$. Os resultados são expressos como milimol por litro (mM), ou nanomol por litro (nM).

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende, como princípio ativo:

- 5 i) um inibidor de HMG-CoA reductase,
 ii) um derivado de triazina da fórmula (I)



(I)

em que:

R1, R2, R3 e R4 são independentemente escolhidos a partir dos seguintes grupos:

- H,
- 10 - (C1-C20)alquila opcionalmente substituída por halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi ou (C3-C8)cicloalquila,
- (C2-C20)alquenila opcionalmente substituída por halogênio, (C1-C5)alquila ou (C1-C5)alcoxi
- (C2-C20)alquinila opcionalmente substituída por halogênio,
- 15 (C1-C5)alquila ou (C1-C5)alcóxi
- (C3-C8)cicloalquila opcionalmente substituída por (C1-C5) alquila ou (C1-C5)alcóxi
- hetero(C3-C8)cicloalquila suportando um ou mais heteroátomos escolhidos a partir de N, O e S, e opcionalmente substituída por (C1-
- 20 C5)alquila ou (C1-C5)alcóxi
- (C6-C14)aril(C1-C20)alquila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5) alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,
- 25 - (C6-C14)arila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, car-

boxila, carboximetila ou carboxietila,

- (C1-C13)heteroarila suportando um ou mais heteroátomos escolhidos a partir de N, O e S, e opcionalmente substituídos por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

R1 e R2, por um lado, e R3 e R4, por outro lado, possivelmente formando com o átomo de nitrogênio um anel n-membrado (n entre 3 e 8) opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos escolhidos a partir de N, O e S, e possivelmente sendo substituído por um ou mais dos seguintes grupos: amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

R5 e R6 são independentemente escolhidos a partir dos seguintes grupos:

- H,
- (C1-C20)alquila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

- (C2-C20)alquenila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

- (C2-C20)alquinila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

- (C3-C8)cicloalquila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

- hetero(C3-C8)cicloalquila suportando um ou mais heteroátomos escolhidos a partir de N, O e S, e opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

- (C6-C14)arila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

- (C1-C13)heteroarila suportando um ou mais heteroátomos escolhidos a partir de N, O e S, e opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

- (C6-C14)aril(C1-C5)alquila opcionalmente substituída por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

- R5 e R6 possivelmente formando com o átomo de carbono ao qual eles estão fixados um anel m-membrado (m entre 3 e 8) opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos escolhidos a partir de N, O e S, e possivelmente sendo substituídos por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

ou possivelmente formando com o átomo de carbono um resíduo policíclico C10-C30 opcionalmente substituído por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

R5 e R6 juntos também possivelmente representam o grupo =O ou =S, o átomo de nitrogênio de um grupo heterocicloalquila ou heteroarila

possivelmente sendo substituídas por um grupo (C1-C5)alquila, (C3-C8) cicloalquila, (C6-C14)arila, (C6-C14)aril(C1-C5)alquila ou (C1-C6)acila,

e também as formas racêmicas, tautômeras, enantiômeras, diastereoisômeras, epímeras e polimorfas, e misturas destas, e os sais farmacologicamente aceitáveis,

e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende um composto da fórmula (I) em que R5 e R6 são independentemente escolhidos de H e grupos (C1-C20) alquila opcionalmente substituídos por amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5) alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que compreende um composto da fórmula (I) em que R1, R2, R3 e R4 são independentemente escolhidos de H e grupos (C1-C20)alquila opcionalmente substituídos por halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi ou (C3-C8)cicloalquila e/ou R1 e R2, por um lado, e R3 e R4, por outro lado, formando com o átomo de nitrogênio um anel n-membrado (n entre 3 e 8) opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos escolhidos a partir de N, O e S, e possivelmente sendo substituído por um ou mais dos seguintes grupos: amino, hidroxila, tio, halogênio, (C1-C5)alquila, (C1-C5)alcóxi, (C1-C5)alquiltio, (C1-C5)alquilamino, (C6-C14)arilóxi, (C6-C14)aril(C1-C5)alcóxi, ciano, trifluorometila, carboxila, carboximetila ou carboxietila,

4. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que compreende um composto da fórmula (I) em que R1 e R2 são um grupo metila, e R3 e R4 representam um hidrogênio.

5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o composto da fórmula (I) é 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina ou uma das

formas racêmicas, tautômeros, enantiômeros, diastereoisômeros, epímeros e polimorfos, e misturas dos mesmos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

5 6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o composto da fórmula (I) é (-)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

10 7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o composto da fórmula (I) é (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

8. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que o composto da fórmula (I) é na forma de um cloridrato.

15 9. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que o inibidor de HMG-CoA reductase é uma estatina.

20 10. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que contêm entre 0,1 mg e 80 mg de inibidor de HMG-CoA reductase.

11. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que contêm entre 200 mg e 2000 mg de um composto da fórmula (I).

25 12. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que a estatina é simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina ou rosuvastatina e o composto da fórmula (I) é (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina, opcionalmente na forma de um cloridrato.

30 13. Uso de um inibidor de HMG-CoA reductase em combinação com um composto da fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma combinação medicinal para o tratamento de e/ou prevenção de diabe-

tes.

14. Uso de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma combinação medicinal para o tratamento de e/ou prevenção de diabetes não-dependente de insulina.

5 15. Uso de um inibidor de HMG-CoA reductase em combinação com um composto da fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma combinação medicinal para o tratamento de pelo menos uma das patologias associadas com síndrome de resistência à insulina, escolhida de dislipidemia, obesidade, hipertensão arterial, e complicações microvasculares e macrovasculares, por exemplo, aterosclerose, retinopatia, nefropatia e neuropatia.

10 16. Uso de acordo com a reivindicação 13, 14 ou 15, caracterizado pelo fato de que o inibidor HMG-CoA reductase é uma estatina ou uma
15 combinação como definida na reivindicação 12.

17. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 16, caracterizado pelo fato de que a administração do composto (I) e aquele do inibidor de HMG-CoA reductase são simultâneas, separadas ou seqüenciais.

20 18. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende um composto da fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, e um inibidor de HMG-CoA reductase, como definido na reivindicação 12, para administração simultânea, separada ou seqüencial.

P. 021420-7

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREEN-
DENDO DERIVADOS DE TRIAZINA E INIBIDORES DE HMG-COA-
REDUCTASE, USO DE UM INIBIDOR DE HMG-COA REDUCTASE, E
5 KIT".

A presente invenção refere-se a combinações de um derivado
de triazina com um inibidor de HMG-CoA reductase.