



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

(21) **PI0617621-6 A2**

(22) Data de Depósito: 20/10/2006  
(43) Data da Publicação: 02/08/2011  
(RPI 2117)



**(51) Int.Cl.:**

A61K 31/137 2006.01  
A61K 31/165 2006.01  
A61K 31/167 2006.01  
A61K 31/365 2006.01  
A61K 31/397 2006.01  
A61K 31/445 2006.01  
A61K 31/455 2006.01  
A61K 31/4706 2006.01  
A61K 31/785 2006.01  
A61K 45/06 2006.01  
A61P 3/04 2006.01  
A61P 3/06 2006.01  
A61P 3/10 2006.01  
A61P 9/00 2006.01  
A61P 9/10 2006.01

(54) Título: **COMBINAÇÃO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS**

(30) Prioridade Unionista: 21/10/2005 US 60/728,834

(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Randy Lee Webb

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006041222 de 20/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/048027 de 26/04/2007

(57) Resumo: COMBINAÇÃO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS. A presente invenção refere-se a uma combinação, tal como uma preparação combinada ou uma composição farmacêutica, respectivamente compreendendo um inibidor de renina, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em (a) um agente antilipídêmico específico e (b) um agente antiobesidade específico ou, em cada caso, um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.



PI0617621-6

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMBINAÇÃO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS**".

Antecedentes e Técnica Anterior Correlata

Distúrbios do metabolismo lipídico, ou dislipidemias, incluem várias condições caracterizadas por concentrações anormais de um ou mais lipídios (isto é, colesterol e triglicerídeos), e/ou apolipoproteínas (isto é, apolipoproteínas A, B, C e E), e/ou lipoproteínas (isto é, os complexos macromoleculares formados pelo lipídio e pela apolipoproteína que permitem que os lipídios circulem no sangue, tais como LDL, VLDL e IDL).

10 A hiperlipidemia é associada a níveis anormalmente altos de lipídios, colesterol LDL e VLDL, e/ou triglicerídeos. O colesterol é principalmente transportado em lipoproteínas de baixa densidade (LDL), e este componente é comumente conhecido como o "mau" colesterol porque foi mostrado que elevações no colesterol LDL estão estreitamente correlacionadas

15 com o risco de doença cardíaca coronariana. Um componente secundário do colesterol é transportado nas lipoproteínas de alta densidade e é comumente conhecido como o "bom" colesterol. De fato, é conhecido que a principal função do HDL é aceitar o colesterol depositado na parede arterial e transportá-lo de volta ao fígado para ser descartado através do intestino. Embora

20 seja desejável diminuir os níveis elevados do colesterol LDL, também é desejável aumentar os níveis do colesterol HDL. De um modo geral, foi verificado que níveis aumentados de HDL estão associados a um menor risco de doença cardíaca coronariana (CW)). Vide, por exemplo, Gordon, et al., Am. J. Med., 62, 707-714 (1977); Stampfer, et al., N. England J. Med., 325, 373

25 381 (1991); e Kannel, et al., Ann. Internal Med., 90, 85-91 (1979). Um exemplo de um agente aumentador de HDL é o ácido nicotínico, um fármaco com utilidade limite porque as doses que conseguem aumentar o HDL são associadas a efeitos indesejáveis, tais como rubor.

30 As dislipidemias foram originalmente classificadas por Fredrickson segundo a combinação de alterações mencionadas acima. A classificação de Fredrickson inclui 6 fenótipos (isto é, I, IIa, IIb, III, IV e V) com o mais comum sendo a hipercolesterolemia isolada (ou tipo IIa) que normalmente é

acompanhada de concentrações elevadas de colesterol total e de colesterol LDL. O tratamento inicial para hipercolesterolemia normalmente procura evitar fatores de risco tais como obesidade, e modificar a dieta para uma dieta com baixo teor de gorduras e colesterol, associada a exercícios físicos apropriados, seguida de terapia medicamentosa quando o objetivo de reduzir o LDL não é atingido apenas por dieta e exercícios.

Uma segunda forma comum de dislipidemia é a hiperlipidemia mista ou combinada ou tipo IIb e III da classificação de Fredrickson. Esta dislipidemia geralmente é predominante em pacientes com diabetes tipo 2, obesidade e síndrome metabólica. Nesta dislipidemia ocorrem modestas elevações do colesterol LDL, acompanhadas de elevações mais pronunciadas de partículas pequenas e densas do colesterol LDL, de VLDL e/ou de IDL (isto é, lipoproteínas ricas em triglicerídeos), e de triglicerídeos totais. Além disso, as concentrações de HDL geralmente são baixas.

O risco de aterosclerose e de doença da artéria coronária ou da artéria carótida, e portanto o risco de ter um ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral, aumenta à medida em que o nível de colesterol total aumenta. Aterosclerose refere-se a uma doença na qual a parede de uma artéria fica mais grossa e menos elástica. Na aterosclerose, matéria gordurosa se acumula sob o revestimento interno da parede arterial. A aterosclerose pode afetar as artérias do cérebro, coração, rins, de outros órgãos vitais, e dos braços e pernas. Quando a aterosclerose se desenvolve nas artérias que suprem o cérebro (artérias carótidas), pode ocorrer um acidente vascular cerebral; quando ele se desenvolve nas artérias que suprem o coração (artérias coronárias), pode ocorrer um ataque cardíaco. As artérias afetadas com aterosclerose perdem sua elasticidade, e à medida em que os ateromas (espessamento desigual no revestimento interno da artéria) crescem, as artérias estreitam. Com o tempo, os ateromas juntam depósitos de cálcio, podem ficar frágeis, e podem romper. O sangue pode então penetrar em um ateroma rompido, dilatando o mesmo, de modo que ela estreita a artéria ainda mais. Um ateroma rompido também pode transbordar seu conteúdo gorduroso e desencadear a formação de um coágulo sangüíneo (trombo). O

coágulo pode ainda estreitar ou até mesmo obstruir a artéria, ou pode se soltar e flutuar para baixo onde irá causar uma obstrução (embolia).

As causas de níveis alto de colesterol incluem uma dieta alta em gorduras saturadas e colesterol; cirrose, diabetes mal controlada, glândula tireóide subativa, glândula pituitária hiperativa, insuficiência renal, porfíria, e hereditariedade. As causas de níveis alto de triglicerídeos incluem excesso de calorias na dieta, diabetes descontrolado severo, insuficiência renal, abuso agudo de álcool, certos fármacos, e hereditariedade.

Obesidade é um dos fatores que contribuem para níveis altos de certos lipídios, tais como VLDL e LDL, e como consequência, o tratamento inicial para pacientes com excesso de peso com níveis altos de colesterol ou triglicerídeos é perder peso. Os níveis de matéria gordurosa tal como colesterol e triglicerídeos também podem ser controlados com uma variedade de fármacos. Inibidores de hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase bloqueiam a síntese do colesterol e melhoram a remoção de lipoproteínas de baixa densidade da corrente sanguínea.

Obesidade é uma condição comum e crônica cujo predomínio vem aumentando constantemente nos países desenvolvidos. Embora as vias moleculares que regulam o equilíbrio energético estejam começando a ser esclarecidas, as causas da obesidade ainda continuam sem definição. Em parte, isto reflete o fato de que a obesidade constitui um grupo heterogêneo de distúrbios. Em um nível, a patofisiologia da obesidade parece simples: um excesso crônico de ingestão de nutrientes em relação ao nível de gasto de energia. No entanto, devido à complexidade dos sistemas neuroendócrino e metabólico que regulam a ingestão, o armazenamento, e o gasto de energia, tem sido difícil quantificar todos os parâmetros relevantes (por exemplo, ingestão de alimentos e gasto de energia) ao longo do tempo em seres humanos. A obesidade contribui para um grande número de problemas de saúde, que incluem diabetes melito tipo 2, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios lipídicos, artrite, e alguns cânceres. A obesidade e condições associadas contribuem para quase 300.000 mortes por ano nos Estados Unidos. Infelizmente, a obesidade ainda não está eluci-

dada.

A obesidade é importante como um fator de risco da manifestação de doenças representadas por doenças geriátricas do ponto de vista higiênico e cosmético. As influências nocivas da obesidade foram reconhecidas há muito tempo nos países desenvolvidos. Os agentes para prevenir e/ou tratar obesidade que foram desenvolvidos até hoje apresentam efeitos colaterais ou produzem efeitos insatisfatórios. Apesar dos benefícios a curto prazo, a perda de peso induzida por medicamento geralmente é associada ao efeito ricochete de ganho de peso depois de interrompido o uso do fármaco, aos efeitos colaterais dos medicamentos, e ao potencial para abuso de fármacos. Dada a necessidade de terapias eficazes, foram avaliados muitos compostos e combinações possíveis. Por exemplo quando fenfluramina foi administrada junto com fentermina, como "fen-phen", a combinação foi amplamente usada com base em experiências controladas que demonstraram uma eficácia modesta porém nítida. No entanto, o risco de hipertensão pulmonar primária aumentou até 20 vezes em associação com este tratamento. O FDA suspendeu a aprovação da combinação fen-phen em 1997 quando relatórios sugeriram uma relação com doença cardíaca valvular direita e esquerda.

Ainda há necessidade de combinações antidislipidêmicas e anti-obesidade mais eficazes com menos efeitos colaterais ou com nenhum efeito colateral tais como os aqui descrito e toxicidade mais baixa.

Além da predisposição genética, obesidade e dislipidemia são os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de distúrbios cardiovasculares. Uma redução de peso mesmo modesta pode melhorar por exemplo o controle da pressão sanguínea em pessoas com excesso de peso. Portanto, há ainda a necessidade de uma combinação que também seja eficaz para tratar ou prevenir certos distúrbios cardiovasculares com menos efeitos colaterais ou com nenhum efeito colateral tais como os aqui descritos por exemplo ganho de peso e toxicidade mais baixa.

Particularmente, são necessárias novas combinações para o tratamento e/ou a prevenção de distúrbios cardiovasculares, dislipidemia ou

obesidade e que apresentem ainda efeitos benéficos sobre doenças e condições associadas a distúrbios cardiovasculares, dislipidemia ou obesidade.

A pressão sangüínea alta fica mais difícil de tratar quando os pacientes apresentam co-morbidades adicionais tais como diabetes, obesidade, dislipidemia ou alterações metabólicas. Para atingir o objetivo de pressão sangüínea normal em pacientes com fatores ou condições de risco coexistentes, geralmente é requerida uma terapia multimedicamentosa. Se a pressão sangüínea ou outras co-morbidades forem modificadas de forma inadequada, o paciente corre maior risco de eventos adversos sérios tais como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e dano progressivo de órgãos.

Além disso, embora o bloqueio do sistema renina angiotensina (RAS), seja com o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ACEi) seja com bloqueadores de receptores de angiotensina (ARBs) tenha se mostrado um meio muito eficaz de baixar a pressão sangüínea elevada, muitos pacientes, por exemplo, indivíduos obesos ou com excesso de peso ou pacientes dislipidêmicos, podem requerer intervenções terapêuticas adicionais para atingir as metas de pressão sangüínea alvo. Além disso, pacientes obesos ou com excesso de peso ou pacientes dislipidêmicos podem precisar de tratamento com fármacos criados especificamente para interromper as vias essenciais que contribuem para fenótipo metabólico.

Há um acúmulo de evidências que de indivíduos obesos correm um risco aumentado de doenças cardiovasculares e metabólicas (Montani JP, Antic V, Yang Z. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Internat J Obesity* 26 (Suppl 2):S28-S38, 2002). Também, foi demonstrada uma forte correlação entre o peso corporal e a pressão sangüínea em humanos (Jones DW, Kim JS, Andrew ME, Kim SJ, Hong YP. Body mass index and blood pressure in Korean men and women: the Korean National Blood Pressure Survey. *J Hypertens* 12:1433-1437, 1994). Em estudos de curto prazo, foi mostrado que a perda de peso em indivíduos humanos com excesso de peso ou obesos leva a uma redução na pressão sangüínea sistólica e diastólica (Aucott L, Poobalan A, Smith WCS,

Avenell A, Jung R, Broom J. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes. *Hypertension* 45:1035-1041, 2005). Os mecanismos exatos que fundamentam esta relação não são conhecidos, no entanto, foi mostrada uma nítida associação entre o ganho de peso e a ativação do sistema nervoso simpático (Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight gain-induced blood pressure elevation. *Hypertension* 35:1135-1140, 2000). A atividade simpática aumentada resulta em vasoconstricção e retenção de sódio, dois fatores que contribuem diretamente para um aumento na pressão sanguínea sistêmica. Em um modelo animal de obesidade induzida por dieta no cachorro, o ganho de peso resulta em um aumento na pressão sanguínea, na frequência cardíaca, e na insulina plasmática (Hall JE, Brands MW, Dixon WN, Smith MJ Jr. Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* 22:292-299, 1993). Estes resultados sugerem que pode existir uma relação similar de causa e efeito nos animais e nos humanos e por conseguinte possibilitam o estudo deste conjunto de condições em espécies animais apropriadas. Diversos fatores adicionais também podem contribuir para a ligação observada entre o ganho de peso e a pressão sanguínea nos animais e no homem que incluem leptina, ácidos graxos livres, e insulina. A leptina e os ácidos graxos livres aumentam progressivamente com a adiposidade crescente e são liberados por adipócitos viscerais. Estes mediadores podem agir isolados ou em conjunto para aumentar o tônus simpático e a vasoconstricção, dessa assim a um aumento na pressão sanguínea (Montani et al., 2002). O tecido adiposo pode ser considerado um órgão endócrino, com o que a liberação de leptina pode ter efeitos profundos no sistema nervoso central para induzir a saciedade e ativar o sistema nervoso simpático (Pantani P., Garrapa G.G.M., Mantero F., Boscaro M., Faloi E., Venarucci D. Adipose tissue as an endocrine organ? A review of recent data related to cardiovascular complications of endocrine dysfunctions. *Clin Exper Hypertens* 26(4):387-398, 2004). Nos seres humanos obesos, a leptina é elevada no plasma e ainda esses indivíduos não parecem ter uma resposta normal de saciedade para este hormônio. O conceito de resistência seletiva à lepti-

na foi introduzido para explicar o fenômeno por meio do qual o hipotálamo fica insensível aos efeitos de saciedade da leptina, mas o sistema nervoso central retém a toda a reatividade para a estimulação do sistema nervoso simpático (SNS). Conseqüentemente, o fenótipo obeso ou com excesso de peso permanece devido à incapacidade da leptina de criar uma resposta de saciedade. Adicionalmente, a hiperatividade crônica do SNS persiste e leva a um aumento na pressão sangüínea sistêmica (Mark AL, Correia MLG, Rahmouni K, Haynes WG. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hypertens* 20:1245-1250, 2002). Portanto, a obesidade humana é considerada por alguns como sendo um estado resistente à leptina. O modelo do camundongo Agouti amarelo obeso pode imitar este fenótipo (Correia MLG, Haynes WG, Rahmouni K, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL. The concept of selective leptin resistance. *Diabetes* 51:439-442, 2002).

Recentemente, foi demonstrado que o tecido adiposo contém todos os componentes do RAS (Goossens GH, Blaak EE, van Baak MA. Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders. *Obesity Reviews* 4:43-55, 2003). Por conseguinte, o RAS contido em sua totalidade no adipócito pode constituir um elo importante entre um sistema de controle cardiovascular de interesse e a obesidade e doenças associadas à obesidade. Uma dieta rica em gorduras em roedores leva a uma geração aumentada de angiotensinogênio e angiotensina II nos adipócitos. A angiotensina II promove o crescimento de adipócitos. A angiotensina II, seja derivada de adipócitos ou formada no plasma pode ter efeitos intensos sobre as células adiposas diretamente ou em tipos de células distais acessíveis a partir da circulação. Nitidamente, a angiotensina II pode resultar em um efeito vasconstritor potente e na retenção de sódio para aumentar a pressão sangüínea arterial. As descobertas referentes aos componentes do RAS nos adipócitos e/ou liberados dos mesmos foram ambíguas nos modelos animais e nos humanos (Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, Teboul M, Massiera F, Sharma AM. The adipose-tissue renin-angiotensin-

aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Internat J Biochem Cell Biol* 35:807-825, 2003).

Embora a associação entre o peso corporal, a dislipidemia e a pressão sangüínea seja bastante forte, a atribuição de mecanismos específicos fundamentais para esta relação tem sido mais difícil de ser comprovada desde que as investigações passaram a utilizar diversas espécies, inclusive o homem e o uso de vários modelos animais, sistemas celulares e condições de ensaio.

Portanto, constitui um objetivo da presente invenção fornecer composições antidislipidêmicas, antiobesidade mais eficazes e/ou tratar distúrbios cardiovasculares e novos métodos terapêuticos com menos ou nenhum efeito colateral e toxicidade mais baixa para tratar ou prevenir distúrbios cardiovasculares, dislipidemia ou obesidade, e condições associadas aos mesmos.

#### 15 Sumário da Presente Invenção

Neste pedido, foram surpreendentemente descobertos os seguintes efeitos:

- Uma potencialização do abaixamento da pressão sangüínea e da perda de peso com o uso de um inibidor de renina quando dado em combinação com um fármaco usado para perda de peso (também conhecido como agente antiobesidade).

- Uma potencialização do abaixamento da pressão sangüínea e do abaixamento dos níveis lipídicos com o uso de um inibidor de renina quando dado em combinação com um fármaco usado para abaixar os níveis lipídicos (também conhecido como agente antidislipidêmico)

É uma descoberta inesperada o fato de que os componentes da combinação interagem de maneira complementar para produzir efeitos que não são obtidos por nenhum agente único quando administrado isolado.

A presente invenção refere-se a uma combinação, tal como uma preparação combinada ou uma composição farmacêutica, respectivamente, compreendendo um inibidor de renina, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo

que consiste em

(a) um agente antidislipidêmico selecionado do grupo que consiste em um seqüestrante de ácido biliar, um inibidor da absorção de colesterol, um inibidor da acila coenzima A-colesterol acil transferase (ACAT), um inibidor da esqualeno sintetase, um antioxidante, um modulador de receptores de FXR, um agonista de receptores de LXR, um inibidor da síntese de lipoproteínas, um inibidor do transporte de triglicédeos microssômicos, um inibidor da reabsorção de ácido biliar, um inibidor da síntese de triglicédeos, um modulador de transcrição, um inibidor da esqualeno epoxidase, um indutor de receptores de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), um inibidor de 5-LO ou FLAP, e niacina ou um agonista de receptores de niacina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e

(b) um agente antiobesidade selecionado do grupo que consiste em um inibidor do transportador de 5HT (serotonina), um inibidor do transportador de NE (norepinefrina), um anticorpo para grelina, um antagonista de grelina, um antagonista/agonista inverso de H3 (histamina H3), um antagonista de MCH1R (hormônio concentrador de melanina 1R), um agonista/antagonista de MCH2R (hormônio concentrador de melanina 2R), um antagonista de NPY1 (neuropeptídeo Y Y1), um agonista de NPY2 (neuropeptídeo Y Y2), um antagonista de NPY5 (neuropeptídeo Y Y5), leptina, um derivado de leptina, um antagonista de opióides, um antagonista de orexina, um agonista de BRS3 (receptores de bombesina subtipo 3), um agonista de CCK-A (colecistocinina-A), um CNTF (fator neurotrófico ciliar), um derivado de CNTF, um agonista de GHS (receptor de secretagogos do hormônio do crescimento), um agonista de 5HT2c (receptor de serotonina 2c), um agonista de Mc3r (receptor de melanocortina 3), um agonista de Mc4r (receptor de melanocortina 4), um inibidor da reabsorção de monoamina, um inibidor da reabsorção de serotonina, topiramato, composto 57 da Phytopharm, um inibidor de ACC2 (acetil-CoA carboxilase-2), um agonista de  $\beta$ 3 (receptor beta-adrenérgico 3), um inibidor de FAS (ácido graxo sintase), um inibidor de PDE (fosfodiesterase), um hormônio da tireóide, agonista B, um ativador de UCP-1 (proteína desacopladora 1), 2 ou 3, um acil-estrogênio, um antagonista de

glicocorticóide, um inibidor de 11 $\beta$ -HSD-1 (11-beta hidróxido esteróide desidrogenase tipo 1), um inibidor de lipase, um inibidor do transportador de ácidos graxos, um inibidor do transportador de dicarboxilato, um inibidor do transportador de glicose, e um inibidor do transportador de fosfato,

5 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Um outro exemplo de um agente antilipídêmico mencionado acima no item (a) é um inibidor da proteína de transferência de éster de colesterol. Conseqüentemente, a presente invenção também refere-se a uma combinação de pelo menos dois componentes selecionados do grupo que

10 consiste em:

(i) um inibidor de renina ou um inibidor de renina combinado com um diurético um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e

(ii) um inibidor da proteína de transferência de éster de colesterol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

15 Além disso, a presente invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo um inibidor de renina, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em

(a) um agente antilipídêmico selecionado do grupo que consiste em um sequestrante de ácido biliar, um inibidor da absorção de colesterol, um inibidor da acil coenzima A-colesterol acil transferase (ACAT), um inibidor da esqualeno sintetase, um antioxidante, um modulador de receptores de FXR, um agonista de receptores de LXR, um inibidor da síntese de lipoproteínas, um inibidor do transporte de triglicédeos microssômicos, um

20 inibidor da reabsorção de ácido biliar, um inibidor da síntese de triglicédeos, um modulador de transcrição, um inibidor da esqualeno epoxidase, um indutor de receptores de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), um inibidor de 5-LO ou FLAP, e niacina ou um agonista de receptores de niacina, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e

30 (b) um agente antiobesidade selecionado do grupo que consiste em um inibidor do transportador de 5HT (serotonina), um inibidor do transportador de NE (norepinefrina), um anticorpo para grelina, um antagonista de

grelina, um antagonista/agonista inverso de H3 (histamina H3), um antagonista de MCH1R (hormônio concentrador de melanina 1R), um agonista/antagonista de MCH2R (hormônio concentrador de melanina 2R), um antagonista de NPY1 (neuropeptídeo Y Y1), um agonista de NPY2 (neuropeptídeo Y Y2), um antagonista de NPY5 (neuropeptídeo Y Y5), leptina, um derivado de leptina, um antagonista de opióides, um antagonista de orexina, um agonista de BRS3 (receptores de bombesina subtipo 3), um agonista de CCK-A (colecistocinina-A), um CNTF (fator neurotrófico ciliar), um derivado de CNTF, um agonista de GHS (receptor de secretagogos do hormônio do crescimento), agonista de 5HT2c (receptor de serotonina 2c), um agonista de Mc3r (receptor de melanocortina 3), um agonista de Mc4r (receptor de melanocortina 4), um inibidor da reabsorção de monoamina, um inibidor da reabsorção de serotonina, topiramato, composto 57 da Phytopharm, um inibidor de ACC2 (acetil-CoA carboxilase-2), um agonista de  $\beta$ 3 (receptor beta-adrenérgico 3), um inibidor de FAS (ácido graxo sintase), um inibidor de PDE (fosfodiesterase), um hormônio da tireóide, agonista B, um ativador de UCP-1 (proteína desacopladora 1), 2 ou 3, um acil-estrogênio, um antagonista de glicocorticóide, um inibidor de 11 $\beta$ -HSD-1 (11-beta hidróxido esteróide desidrogenase tipo 1), um inibidor de lipase, um inibidor do transportador de ácidos graxos, um inibidor do transportador de dicarboxilato, um inibidor do transportador de glicose, e um inibidor do transportador de fosfato, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e um veículo farmacologicamente aceitável.

Além disso, a presente invenção também fornece composições farmacêuticas compreendendo um inibidor de renina, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e um inibidor da proteína de transferência de éster de colestera ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Além disso, a presente invenção fornece um método para a prevenção, retardamento do início ou tratamento de dislipidemia, dislipidemia associada à obesidade, distúrbios associados à dislipidemia, obesidade, distúrbios associados à obesidade e/ou uma doença ou uma condição modulada pela inibição da atividade de renina, método este que compreende admi-

nistrar a um animal de sangue quente, inclusive o homem, com necessidade do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo um inibidor de renina, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo

5 que consiste em

(a) um agente antilipidêmico selecionado do grupo que consiste em um sequestrante de ácido biliar, um inibidor da absorção de colesterol, um inibidor da acila coenzima A-colesterol acil transferase (ACAT), um inibidor da esqualeno sintetase, um antioxidante, um modulador de receptores de FXR, um agonista de receptores de LXR, um inibidor da síntese de lipoproteínas, um inibidor do transporte de triglicérides microssômicos, um inibidor da reabsorção de ácido biliar, um inibidor da síntese de triglicérides, um modulador de transcrição, um inibidor da esqualeno epoxidase, um indutor de receptores de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), um inibidor

10 de 5-LO ou FLAP, e niacina ou um agonista de receptores de niacina, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e

15

(b) um agente antiobesidade selecionado do grupo que consiste em um inibidor do transportador de 5HT (serotonina), um inibidor do transportador de NE (norepinefrina), um anticorpo para grelina, um antagonista de grelina, um antagonista/agonista inverso de H3 (histamina H3), um antagonista de MCH1R (hormônio concentrador de melanina 1R), um agonista/antagonista de MCH2R (hormônio concentrador de melanina 2R), um antagonista de NPY1 (neuropeptídeo Y Y1), um agonista de NPY2 (neuropeptídeo Y Y2), um antagonista de NPY5 (neuropeptídeo Y Y5), leptina, um derivado de leptina, um antagonista de opióides, um antagonista de orexina, um agonista de BRS3 (receptores de bombesina subtipo 3), um agonista de CCK-A (colecistocinina-A), um CNTF (fator neurotrófico ciliar), um derivado de CNTF, um agonista de GHS (receptor de secretagogos do hormônio do crescimento), agonista de 5HT2c (receptor de serotonina 2c), um agonista

20 de Mc3r (receptor de melanocortina 3), um agonista de Mc4r (receptor de melanocortina 4), um inibidor da reabsorção de monoamina, um inibidor da reabsorção de serotonina, topiramato, composto 57 da Phytopharm, um ini-

25

30

bidor de ACC2 (acetil-CoA carboxilase-2), um agonista de  $\beta$ 3 (receptor beta-adrenérgico 3), um inibidor de FAS (ácido graxo sintase), um inibidor de PDE (fosfodiesterase), um hormônio da tireóide, agonista B, um ativador de UCP-1 (proteína desacopladora 1), 2 ou 3, um acil-estrogênio, um antagonista de glicocorticóide, um inibidor de 11 $\beta$ -HSD-1 (11-beta hidróxido esteróide dehidrogenase tipo 1), um inibidor de lipase, um inibidor do transportador de ácidos graxos, um inibidor do transportador de dicarboxilato, um inibidor do transportador de glicose, e um inibidor do transportador de fosfato, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

10 Além disso, a presente invenção fornece um método para a prevenção, retardamento do início ou tratamento de dislipidemia, dislipidemia associada à obesidade, distúrbios associados à dislipidemia, obesidade, distúrbios associados à obesidade e/ou uma doença ou uma condição modulada pela inibição da atividade de renina, método este que compreende administrar a um animal de sangue quente, inclusive o homem, com necessidade do mesmo, uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma combinação compreendendo um inibidor de renina, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e um inibidor da proteína de transferência de éster de colesterol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

## 20 Definições

O termo "pelo menos um agente terapêutico" significa que além de um inibidor de renina podem ser combinados um ou mais, por exemplo, dois, além disso três, ingredientes ativos conforme especificados de acordo com a presente invenção. Isto significa em particular que além do inibidor de renina podem estar presentes um ou mais, por exemplo dois ou três, agentes antiobesidade. Igualmente, isto significa em particular que além do inibidor de renina podem estar presentes um ou mais, por exemplo dois ou três, agentes antidislipidêmicos. Além disso, podem estar presentes um ou mais dos agentes antidislipidêmicos e antiobesidade.

30 O termo "combinação" de um inibidor de renina, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em (a) e (b) como definido acima, signifi-

ca que os componentes podem ser administrados juntos como uma composição farmacêutica ou como parte da mesma forma de dosagem unitária. Uma combinação também inclui administrar um inibidor de renina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em (a) e (b) como definido acima, cada um separadamente porém como parte do mesmo regime terapêutico. Os componentes, se administrados separadamente, não precisam ser necessariamente administrados essencialmente ao mesmo tempo, embora isto seja possível se desejado. Portanto, uma combinação também refere-se, por exemplo, a administração de um inibidor de renina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em (a) e (b) como definido acima, como dosagens ou formas de dosagem separadas, porém ao mesmo tempo. Uma combinação também inclui a administração separada em tempos diferentes em qualquer ordem.

O termo "prevenção" refere-se à administração profilática a pacientes saudáveis para prevenir o desenvolvimento das condições mencionadas neste relatório. Além disso, o termo "prevenção" significa a administração profilática a pacientes que se encontram em um pré-estágio das condições a serem tratadas.

O termo "retardamento do início de", conforme usado neste relatório, refere-se à administração a pacientes que se encontram em um pré-estágio da condição a ser tratada em que os pacientes são diagnosticados com uma pré-forma da condição correspondente.

Entende-se pelo termo "tratamento" o controle e o cuidado de um paciente com a finalidade de combater a doença, condição ou distúrbio.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade de um fármaco ou de um agente terapêutico que irá produzir a resposta biológica ou médica desejada de um tecido, sistema ou animal (inclusive o homem) que está buscada pelo cientista ou clínico.

O termo "animal de sangue quente ou paciente" são usados alternadamente neste relatório e incluem, porém sem limitação, homens, cães,

gatos, cavalos, porcos, cabras, macacos, coelhos, camundongos e animais de laboratório. Os mamíferos preferidos são os seres humanos.

O termo "sal farmacologicamente aceitável" refere-se a um sal atóxico comumente usado na indústria farmacêutica que pode ser preparado de acordo com métodos bastante conhecidos na técnica.

Doenças ou condições moduladas pela inibição da atividade de renina como definido na presente invenção incluem, porém sem limitação, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes, especialmente diabetes melito tipo 2, diabetes de início na maturidade do jovem (MODY), retinopatia diabética, degeneração macular, nefropatia diabética, nefropatia hipertensiva ou não-hipertensiva, nefropatia IgA, glomerulosclerose, insuficiência renal crônica, neuropatia diabética, síndrome metabólica, síndrome cardíaca X, aterosclerose, doença cardíaca coronariana, angina do peito, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, restenose coronariana e vascular, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistência à insulina, metabolismo prejudicado da glicose (IGM), condições de tolerância prejudicada à glicose (IGT), IGM e/ou IGT ou inflamação aumentada em mulheres com síndrome do ovário policístico ou mulheres com diabetes gestacional anterior, condições de glicose plasmática de jejum prejudicada, obesidade, retinopatia diabética, degeneração macular, catarata, úlcera do pé, disfunção endotelial, complacência vascular enfraquecida e apnéia do sono obstrutiva. De preferência, a referida combinação pode ser usada para o tratamento de hipertensão, inclusive ISH, assim como de insuficiência cardíaca congestiva, síndrome metabólica, disfunção endotelial, complacência vascular enfraquecida, IGT, diabetes especialmente diabetes melito tipo II, nefropatia hipertensiva ou não-hipertensiva, nefropatia IgA, assim como para o retardamento ou adiamento da progressão do prediabetes para diabetes. Mais preferivelmente, de preferência, a referida combinação pode ser usado para o tratamento de hipertensão, inclusive ISH, assim como de insuficiência cardíaca congestiva, síndrome metabólica, diabetes especialmente diabetes melito tipo II, e nefropatia hipertensiva ou não-hipertensiva.

O termo "dislipidemia" inclui várias doenças do metabolismo lipí-

dico, tais como condições caracterizadas por concentrações anormais de um ou mais lipídios (isto é, colesterol e triglicerídeos), e/ou apolipoproteínas (isto é, apolipoproteínas A, B, C e E), e/ou lipoproteínas (isto é, os complexos macromoleculares formados pelo lipídio e pela apolipoproteína que permitem que os lipídios circulem no sangue, tais como LDL, VLDL e IDL). O termo "dislipidemia" inclui hiperlipidemia, que é associada a níveis anormalmente altos de lipídios, colesterol LDL e VLDL, e/ou triglicerídeos.

Dislipidemia e distúrbios associados à dislipidemia como definidos na presente invenção podem ser devidos a qualquer causa, seja genética ou ambiental. As composições da presente invenção são úteis para o tratamento, o controle ou a prevenção de dislipidemia associada à obesidade. O termo "dislipidemia associada à obesidade" refere-se à dislipidemia causada por obesidade ou resultante de obesidade. Tratamento de dislipidemia, ou de um distúrbio associado à dislipidemia, refere-se à administração das combinações da presente invenção a um indivíduo com dislipidemia. Prevenção de dislipidemia, ou de um distúrbio associado à dislipidemia, refere-se à administração das combinações da presente invenção a um indivíduo predislipidêmico. Um indivíduo predislipidêmico é um indivíduo com níveis de lipídios mais altos que o normal, mas que ainda não é dislipidêmico. Portanto, prevenção de dislipidemia refere-se à administração de um composto ou uma combinação da presente invenção para prevenir o início da dislipidemia em um indivíduo com necessidade do mesmo.

As composições da presente invenção também são úteis para o tratamento, o controle, ou a prevenção de; distúrbios associados à dislipidemia. Os distúrbios associados à dislipidemia nesta invenção são associados à, causados por, ou resultantes de dislipidemia. Exemplos de distúrbios associados à dislipidemia incluem distúrbios lipídicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, níveis baixos de lipoproteína de alta densidade (HDL), níveis plasmáticos altos de lipoproteína de baixa densidade (LDL), aterosclerose e suas seqüelas, doença da artéria coronária ou da artéria carótida, ataque cardíaco, e acidente vascular cerebral. Em particular, distúrbios associados à dislipidemia incluem hiperlipidemia, hipertrigliceride-

mia, hipercolesterolemia, níveis baixos de lipoproteína de alta densidade (HDL), níveis plasmáticos altos de lipoproteína de baixa densidade (LDL), e aterosclerose. Distúrbios associados à dislipidemia incluem ainda síndrome metabólica.

5                   Espera-se que as composições da presente invenção sejam eficazes no tratamento de distúrbios lipídicos, tais como dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, e níveis baixos de lipoproteínas de alta densidade; para baixar as lipoproteínas de baixa densidade e/ou colesterol total plasmáticos, para baixar os triglicerídeos plasmáticos, para  
10                   prevenir ou reduzir o risco de desenvolver aterosclerose, assim para interromper ou reduzir a progressão de doença aterosclerótica depois de ela ter se tornado clinicamente evidente. As composições da presente invenção também são úteis no tratamento, no controle e/ou na prevenção de doença da artéria coronária ou da artéria carótida, ataque cardíaco, e acidente vascular cerebral. O termo dislipidemia e distúrbio associado à dislipidemia inclui portanto hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, níveis baixos de colesterol de lipoproteínas de alta densidade, níveis altos de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade, aterosclerose, doença da artéria coronária, ataque cardíaco, e acidente vascular cerebral.

20                   As composições da presente invenção são úteis para o tratamento, o controle, ou a prevenção de hipertrofia cardíaca e/ou hipertrofia do ventrículo esquerdo.

                    As composições da presente invenção também são úteis para o tratamento, o controle, ou a prevenção de síndrome metabólica. As composições da presente invenção são úteis para o tratamento, o controle, ou a  
25                   prevenção de obesidade e distúrbios associados à obesidade. A obesidade nesta invenção pode ser devido à qualquer causa, seja genética ou ambiental.

                    O termo "obesidade" conforme usado neste relatório é uma condição na qual ocorre um excesso de gordura no corpo. A definição operacional de obesidade baseia-se no Índice de Massa Corporal (BMI), que é calculado como o peso por altura em metros quadrados ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). "Obesidade" re-

30

fere-se a uma condição na qual um indivíduo embora saudável apresenta um Índice de Massa Corporal (BMI) maior ou igual a  $30 \text{ kg/m}^2$ , ou uma condição na qual um indivíduo com pelo menos uma co-morbidade apresenta um BMI maior ou igual a  $27 \text{ kg/m}^2$ . Um "indivíduo obeso" é um indivíduo saudável porém com um Índice de Massa Corporal (BMI) maior ou igual a  $30 \text{ kg/m}^2$  ou um indivíduo com pelo menos uma co-morbidade com um BMI maior ou igual a  $27 \text{ kg/m}^2$ . Um "indivíduo com risco de obesidade" é um indivíduo saudável porém com um BMI de  $25 \text{ kg/m}^2$  a menos de  $30 \text{ kg/m}^2$  ou um indivíduo com pelo menos uma co-morbidade com um BMI de  $25 \text{ kg/m}^2$  a menos de  $27 \text{ kg/m}^2$ . Os riscos aumentados associados à obesidade ocorrem a um Índice de Massa Corporal (BMI) mais baixos nos asiáticos. Nos países asiáticos, inclusive o Japão, "obesidade" refere-se a uma condição na qual um indivíduo com pelo menos uma co-morbidade induzida por obesidade ou associada à obesidade, que exige uma redução de peso ou que seria melhorada pela redução de peso, apresenta um BMI maior ou igual a  $25 \text{ kg/m}^2$ . Nos países asiáticos, inclusive o Japão, um "indivíduo obeso" refere-se a um indivíduo com pelo menos uma co-morbidade induzida por obesidade ou associada à obesidade que exige uma redução de peso ou que seria melhorada pela redução de peso, com um BMI maior ou igual a  $25 \text{ kg/m}^2$ . No Pacífico Asiático, um "indivíduo com risco de obesidade" é um indivíduo com um BMI maior que  $23 \text{ kg/m}^2$  porém menor que  $25 \text{ kg/m}^2$ .

Conforme usado neste relatório, o termo "obesidade" abrange todas as definições de obesidade acima.

Co-morbidades induzidas por obesidade ou associadas à obesidade incluem, porém sem limitação, diabetes, diabetes melito não dependente de insulina - tipo 2, diabetes associada à obesidade, tolerância à glicose prejudicada, glicose de jejum prejudicada, síndrome da resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão, hipertensão associada à obesidade, hiperuricemia, gota, doença da artéria coronária, infarto do miocárdio, angina do peito, síndrome da apnéia do sono, síndrome de Pickwick, fígado gorduroso; infarto cerebral, trombose cerebral, ataque isquêmico transitório, distúrbios ortopédicos, artrite deformante, lombodinia, e infertilidade. Em particular, co-

morbidades incluem: hipertensão, hiperlipidemia, dislipidemia, intolerância à glicose, doenças cardiovasculares, apnéia do sono, diabetes melito, e outras condições associadas à obesidade.

Tratamento da obesidade e de distúrbios associados à obesidade refere-se à administração dos compostos ou combinações da presente invenção para reduzir ou manter o peso corporal de um indivíduo obeso. Um resultado do tratamento pode ser a redução do peso corporal de um indivíduo obeso em relação ao corpo daquele indivíduo; o peso imediatamente antes da administração dos compostos ou combinações da presente invenção. Um outro resultado do tratamento pode ser a prevenção do ganho de peso do peso corporal já perdido como resultado de dieta, exercícios, ou farmacoterapia. Um outro resultado do tratamento pode ser reduzir a ocorrência e/ou a severidade de doenças associadas à obesidade. O tratamento pode adequadamente resultar em uma redução na ingestão de alimentos ou calorias pelo indivíduo, inclusive uma redução na ingestão de alimentos totais, ou uma redução na ingestão de componentes específicos da dieta tais como carboidratos ou gorduras; e/ou na inibição da absorção de nutrientes; e/ou na inibição da redução da taxa metabólica; e na redução de peso em pacientes com necessidade do mesmo. O tratamento também pode resultar em uma alteração da taxa metabólica, tal como um aumento na taxa metabólica, no lugar ou além de uma inibição da redução da taxa metabólica; e/ou na minimização da resistência metabólica que normalmente decorre da perda de peso.

Prevenção da obesidade e de distúrbios associados à obesidade refere-se à administração dos compostos ou combinações da presente invenção para reduzir ou manter o peso corporal de um indivíduo com risco de obesidade. Um resultado da prevenção pode ser a redução do peso corporal de um indivíduo com risco de obesidade em relação ao peso daquele indivíduo imediatamente antes da administração dos compostos ou combinações da presente invenção. Um outro resultado da prevenção pode ser a prevenção do ganho de peso do peso corporal já perdido como resultado de dieta, exercícios, ou farmacoterapia. Um outro resultado da prevenção pode ser

prevenir que a obesidade ocorra se o tratamento for administrado antes do início da obesidade em um indivíduo com risco de obesidade. Um outro resultado da prevenção pode ser reduzir a ocorrência e/ou a severidade de distúrbios associados à obesidade se o tratamento for administrado antes do

5 início da obesidade em um indivíduo com risco de obesidade. Além disso, se o tratamento for iniciado em indivíduos já obesos, tal tratamento pode prevenir a ocorrência, a progressão ou a severidade de distúrbios associados à obesidade, tais como, porém sem limitação, arteriosclerose, diabetes tipo 2, doença do ovário policístico, doenças cardiovasculares, osteoartrite, distúrbios dermatológicos, hipertensão, resistência à insulina, hipercolesterolemia,

10 hipertrigliceridemia, e colelitíase.

Os distúrbios associados à obesidade nesta invenção são associados com, causados por, ou resultantes de obesidade. Exemplos de distúrbios associados à obesidade incluem diabetes, empanturramento, ingestão rápida descontrolada de grande quantidade de alimento, e bulimia, hipertensão, concentrações elevadas de insulina plasmática e resistência à insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, câncer endometrial, câncer de mama, de próstata, de rim e de cólon, osteoartrite, apnéia do sono obstrutiva, cálculo biliar, doenças cardíacas, ritmos cardíacos anormais e arritmias, infarto do

15 miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca coronariana, morte súbita, acidente vascular cerebral, doença do ovário policístico, craniofaringioma, a síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, indivíduos deficientes em GH, baixa estatura como variante normal, síndrome de Turner, e outras condições patológicas mostrando atividade metabólica reduzida ou

20 uma diminuição no gasto de energia em repouso como uma percentagem da massa livre de gorduras totais, por exemplo crianças com leucemia linfoblástica aguda. Outros exemplos de distúrbios associados à obesidade são síndrome metabólica, também conhecida como síndrome X, síndrome da resistência à insulina, anormalidades do hormônio reprodutor, disfunção sexual e

25 reprodutora, tal como fertilidade enfraquecida, infertilidade, hipogonadismo nos homens e hirsutismo nas mulheres, defeitos fetais associados com obesidade materna, distúrbios de motilidade gastrointestinal, tais como reflexo

30

gastroesofágico associado à obesidade, distúrbios respiratórios, tais como síndrome de hipoventilação associada à obesidade (síndrome de Pickwick), falta de ar, distúrbios cardiovasculares, inflamação, tais como inflamação sistêmica da vasculatura, arteriosclerose, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dor lombar, doença da vesícula, hiperuricemia, gota, e câncer renal, e risco anestésico aumentado. As composições da presente invenção também são úteis para tratar o mal de Alzheimer.

O termo "aterosclerose" conforme usado neste relatório abrange doenças e condições vasculares que são reconhecidas e entendidas pelos médicos que atuam nos campos pertinentes da medicina. Doenças cardiovasculares ateroscleróticas, doença cardíaca coronariana (também conhecida como doença da artéria coronária ou doenças cardíacas isquêmicas), doenças cerebrovasculares e doenças dos vasos periféricos são todas manifestações clínicas de aterosclerose e estão portanto abrangidas pelos termos "aterosclerose" e "doença aterosclerótica". A combinação compreendida de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente antiobesidade em combinação com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente antilipídêmico pode ser administrada para prevenir ou reduzir o risco de ocorrência, ou a recorrência onde existe o potencial, de um evento de doença cardíaca coronariana, um evento cerebrovascular, ou claudicação intermitente. Eventos de doença cardíaca coronariana incluem morte por CHD, infarto do miocárdio (isto é, a ataque cardíaco), e procedimentos de revascularização coronariana. Eventos cerebrovasculares incluem acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico (também conhecidos como acidentes cerebrovasculares) e ataques isquêmicos transitórios. Claudicação intermitente é uma manifestação clínica da doença dos vasos periféricos. O termo "evento de doença aterosclerótica" conforme usado neste relatório abrange eventos da doença cardíaca coronariana, eventos cerebrovasculares, claudicação intermitente. Considera-se que pessoas que já tenham tido um ou mais eventos de doença aterosclerótica não fatais são aquelas para as quais existe um potencial para recorrência de tal evento.

O termo "síndrome metabólica", também conhecida como sín-

drome X, está definido no Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP-III). E.S. Ford et al., JAMA, vol. 287 (3), Jan. 16, 2002, págs. 356 359. Em resumo, define-se uma pessoa com síndrome metabólica se a pessoa tiver três ou mais dos seguintes distúrbios: obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, colesterol HDL baixo, pressão sangüínea alta, glicose plasmática de jejum alta. Os critérios para estes distúrbios estão definidos no ATP-III. Tratamento de síndrome metabólica refere-se à administração das combinações da presente invenção a um indivíduo com síndrome metabólica. Prevenção da síndrome metabólica refere-se à administração das combinações da presente invenção a um indivíduo com dois dos distúrbios que definem síndrome metabólica. Um indivíduo com dois dos distúrbios que definem síndrome metabólica é um indivíduo que já desenvolveu dois dos distúrbios que definem síndrome metabólica, mas que ainda não desenvolveu três ou mais dos distúrbios que definem síndrome metabólica.

Hipertrofia ventricular esquerda (LVH) é definida com base no índice de massa ventricular esquerda (LVMI) e espessura relativa da parede (RWT). O índice de massa ventricular esquerda é definido como a massa ventricular esquerda em  $g$  dividida pela área superficial do corpo em metros. Espessura relativa da parede é definida como  $2 \times$  a espessura  $l$  da parede posterior/diâmetro diastólico da extremidade do ventrículo esquerdo. Valores normais para LVMI são tipicamente iguais a  $85$  e valores normais para RWT são de aproximadamente  $0,36$ . Um indivíduo do sexo masculino com LVH apresenta um LVMI maior que  $131 \text{ g/m}^2$ ; um indivíduo do sexo feminino com LVH apresenta um LVMI maior que  $100 \text{ g/m}^2$ . Um indivíduo com um LVMI elevado é um indivíduo do sexo masculino com um LVMI entre  $85 \text{ g/m}^2$  e  $131 \text{ g/m}^2$ , ou indivíduo do sexo feminino com um LVMI entre  $85 \text{ g/m}^2$  e  $100 \text{ g/m}^2$ . Tratamento de hipertrofia cardíaca, ou hipertrofia do ventrículo esquerdo, refere-se à administração das combinações da presente invenção a um indivíduo com hipertrofia cardíaca ou hipertrofia do ventrículo esquerdo. Prevenção de hipertrofia cardíaca, ou hipertrofia do ventrículo esquerdo, refere-se à administração das combinações da presente invenção para dimi-

nuir ou manter o LVMI em um indivíduo com um valor elevado de LVMI ou para prevenir o aumento de LVMI em um indivíduo com um valor normal de LVMI. Um resultado do tratamento de hipertrofia cardíaca ou hipertrofia do ventrículo esquerdo pode ser uma redução na massa ventricular. Um outro  
5 resultado do tratamento de hipertrofia cardíaca ou hipertrofia do ventrículo esquerdo pode ser uma redução na taxa de aumento da massa ventricular. Um outro resultado do tratamento de hipertrofia cardíaca ou hipertrofia do ventrículo esquerdo pode ser uma redução na espessura da parede ventricular.

10 Um outro resultado do tratamento de hipertrofia cardíaca de hipertrofia do ventrículo esquerdo pode ser a redução na taxa de aumento da parede ventricular.

#### Inibidores de renina

A enzima natural renina liberada dos rins cliva o angiotensinogênio na circulação para formar o decapeptídeo chamado angiotensina I. Este  
15 por sua vez é clivado pela enzima conversora de angiotensina (ACE) nos pulmões, nos rins e em outros órgãos para formar o octapeptídeo chamado angiotensina II. Apesar de sua interação com receptores específicos na superfície das células alvo o octapeptídeo aumenta a pressão sangüínea diretamente pela vasoconstrição arterial e indiretamente pela liberação a partir  
20 das glândulas adrenais do hormônio de retenção de íons de sódio aldosterona, acompanhada de um aumento no volume de líquido extracelular. Já foi possível identificar subtipos do receptor que são denominados, por exemplo, receptores AT<sub>1</sub> e AT<sub>2</sub>. Inibidores da atividade enzimática da renina provocam  
25 uma redução na formação de angiotensina I. Como consequência, é produzida uma quantidade menor de angiotensina II. A concentração reduzida desse hormônio peptídico ativo é a causa direta, por exemplo, do efeito anti-hipertensivo dos inibidores de renina. Por conseguinte, inibidores de renina, ou sais dos mesmos, podem ser empregados, por exemplo, como anti-  
30 hipertensivos ou para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva.

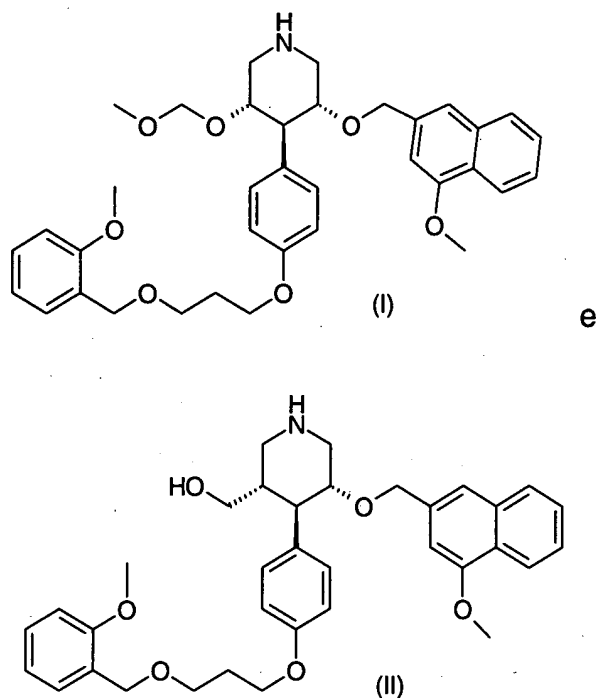
Os inibidores de renina aos quais a presente invenção se aplica são quaisquer daqueles que possuem atividade inibitória de renina *in vivo* e,

por conseguinte, utilidade farmacêutica, por exemplo, como agentes terapêuticos para a prevenção, o retardamento do início ou o tratamento de hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes, especialmente diabetes melito tipo 2, retinopatia diabética, degeneração macular, nefropatia diabética, nefropatia hipertensiva ou não-hipertensiva e nefropatia IgA, glomerulosclerose, insuficiência renal, especialmente insuficiência renal crônica, neuropatia diabética, síndrome metabólica, síndrome cardíaca X, aterosclerose, doença cardíaca coronariana, angina do peito, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, restenose coronariana e vascular, disfunção endotelial, rigidez arterial, e outras.

Em particular, a presente invenção refere-se a inibidores de renina descritos nas Patentes US N<sup>o</sup>s 5.559.111 e EP 678503 A; N<sup>o</sup> 6.197.959 e N<sup>o</sup> 6.376.672, cujos conteúdos estão aqui incorporados a título de referência.

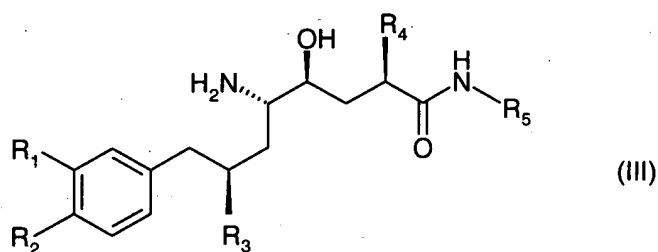
Inibidores de renina adequados incluem compostos tendo aspectos estruturais diferentes. Por exemplo, pode-se mencionar os compostos que são selecionados do grupo que consiste em ditekiren (nome químico: [1S-[1R\*,2R\*,4R\*(1R\*,2R\*)]]-1-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-L-prolil-L-fenilalanil-N-[2-hidróxi-5-metil-1-(2-metilpropil)-4-[[[2-metil-1-[[2-piridinilmetil]amino]carbonil]butil]amino]carbonil]hexil]-N-alfa-metil-L-histidinamida); terlakiren (nome químico: [R-(R\*,S\*)]-N-(4-morfolinilcarbonil)-L-fenilalanil-N-[1-(ciclohexilmetil)-2-hidróxi-3-(1-metiletóxi)-3-oxopropil]-S-metil-L-cisteinamida); e zankiren (nome químico: [1S-[1R\*[R\*(R\*)],2S\*,3R\*]]-N-[1-(ciclohexilmetil)-2,3-dihidróxi-5-metilhexil]-alfa-[[2-[[4-metil-1-piperazinil]sulfonil]metil]-1-oxo-3-fenilpropil]-amino]-4-thiazolepropanamida), de preferência, em cada caso, o sal de cloridrato do mesmo.

Inibidores de renina preferidos da presente invenção incluem RO 66-1132 e RO 66-1168 de fórmulas (I) e (II)



respectivamente, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em particular, a presente invenção refere-se a um inibidor de renina que é um derivado de amida do ácido  $\delta$ -amino- $\gamma$ -hidróxi- $\omega$ -aril-alcanóico da fórmula



- 5 onde  $R_1$  é halogênio,  $C_{1-6}$ halogenoalquila,  $C_{1-6}$ alcóxi- $C_{1-6}$ alquilóxi ou  $C_{1-6}$  alcóxi- $C_{1-6}$ alquila;  $R_2$  é halogênio,  $C_{1-4}$ alquila ou  $C_{1-4}$ alcóxi;  $R_3$  e  $R_4$  são independentemente  $C_{3-6}$ alquila ramificada; e  $R_5$  é cicloalquila,  $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$  hidroxialquila,  $C_{1-6}$ alcóxi- $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alcanoilóxi- $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ aminoalquila,  $C_{1-6}$ alquilamino- $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ dialquilamino-  
 10  $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alcanoilamino- $C_{1-6}$ alquila,  $HO(O)C-C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alquil-O-(O) $C-C_{1-6}$ alquila,  $H_2N-C(O)-C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alquil-HN-C(O)- $C_{1-6}$ alquila ou  $(C_{1-6}$ alquil) $_2N-C(O)-C_{1-6}$ alquila; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Como uma alquila,  $R_1$  pode ser linear ou ramificado e de prefe-

rência compreende 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 ou 4 átomos de carbono. Exemplos são metila, etila, n- e i-propila, n-, i- e t-butila, pentila e hexila.

5 Como uma halogenoalquila,  $R_1$  pode ser linear ou ramificado e de preferência compreende 1 to 4 átomos de carbono, especialmente 1 ou 2 átomos de carbono. Exemplos são fluormetila, difluormetila, trifluormetila, clorometila, diclorometila, triclorometila, 2-cloroetila e 2,2,2-trifluoretila.

10 Como um alcóxi,  $R_1$  e  $R_2$  pode ser linear ou ramificado e de preferência compreende 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos são metóxi, etóxi, n- e i-propilóxi, n-, i- e t-butilóxi, pentilóxi e hexilóxi.

15 Como uma alcoxialquila,  $R_1$  pode ser linear ou ramificado. O grupo alcóxi de preferência compreende 1 a 4 e especialmente 1 ou 2 átomos de carbono, e o grupo alquila de preferência compreende 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos são metoximetila, 2-metoxietila, 3-metoxipropila, 4-metoxibutila, 5-metoxipentila, 6-metoxihexila, etoximetila, 2etoxietila, 3-etoxi-  
propila, 4-etoxibutila, 5-etoxipentila, 6-etoxihexila, propiloximetila, butiloxime-  
tila, 2-propiloxietila e 2-butiloxietila.

20 Como um  $C_{1-6}$ alcóxi- $C_{1-6}$ alquilóxi,  $R_1$  pode ser linear ou ramificado. O grupo alcóxi de preferência compreende 1 a 4 e especialmente 1 ou 2 átomos de carbono, e o grupo alquilóxi de preferência compreende 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos são metoximetilóxi, 2-metoxietilóxi, 3-metoxi-  
propilóxi, 4-metoxibutilóxi, 5-metoxipentilóxi, 6-metoxihexilóxi, etoximetilóxi, 2-etoxietilóxi, 3-etoxipropilóxi, 4-etoxibutilóxi, 5-etoxipentilóxi, 6-etoxihexilóxi, propiloximetilóxi, butiloximetilóxi, 2-propiloxietilóxi e 2-butiloxietilóxi.

25 Em uma modalidade preferida,  $R_1$  é metóxi- ou etóxi- $C_{1-4}$  alquilóxi, e  $R_2$  é de preferência metóxi ou etóxi. Particularmente preferidos são compostos de fórmula (III), onde  $R_1$  é 3-metoxipropilóxi e  $R_2$  é metóxi.

30 Como uma alquila ramificada,  $R_3$  e  $R_4$  de preferência compreendem 3 a 6 átomos de carbono. Exemplos são i-propila, i- e t-butila, e isômeros ramificados de pentila e hexila. Em uma modalidade preferida,  $R_3$  e  $R_4$  nos compostos de fórmula (III) são em cada caso i-propila.

Como uma cicloalquila,  $R_5$  podem de preferência compreender 3

a 8 átomos de carbono no anel, 3 ou 5 sendo especialmente preferido. Alguns exemplos são ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e ciclooctila. A cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, tais como alquila, halo, oxo, hidróxi, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, nitro, ciano, heterociclila e similares.

Como uma alquila,  $R_5$  pode ser linear ou ramificado na forma de alquila e de preferência compreende 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de alquila estão listados acima. Metila, etila, n- e i-propila, n-, i- e t-butila são preferidos.

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

15 Como uma  $C_{1-6}$ alcóxi- $C_{1-6}$ alquila,  $R_5$  pode ser linear ou ramificado. O grupo alcóxi de preferência compreende 1 a 4 átomos de carbono e o grupo alquila de preferência 2 a 4 átomos de carbono. Alguns exemplos são 2-metoxietila, 2-metoxipropila, 3-metoxipropila, 2-, 3- ou 4-metoxibutila, 2-etoxietila, 2-etoxipropila, 3-etoxipropila, e 2-, 3- ou 4-etoxibutila.

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

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

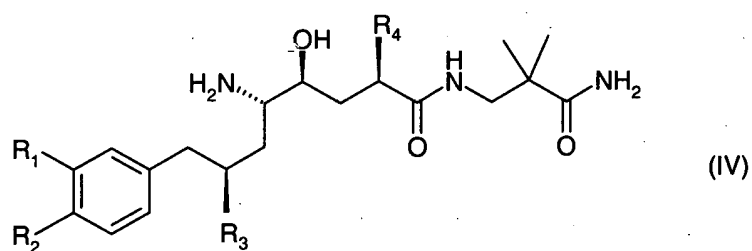
30 Como  $C_{1-6}$ alquilamino- $C_{1-6}$ alquila e  $C_{1-6}$ dialquilamino- $C_{1-6}$ alquila,  $R_5$  pode ser linear ou ramificado. O grupo alquilamino de preferência compreende grupos  $C_{1-4}$ alquila e o grupo alquila tem de preferência 2 a 4 átomos de carbono. Alguns exemplos são 2-metilaminoetila,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

Como uma HO(O)C-C<sub>1-6</sub>alquila, R<sub>5</sub> pode ser linear ou ramificado e o grupo alquila de preferência compreende 2 a 4 átomos de carbono. Alguns exemplos são carboximetila, carboxietila, carboxipropila e carboxibutila.

5 Como uma C<sub>1-6</sub>alquil-O-(O)C-C<sub>1-6</sub>alquila, R<sub>5</sub> pode ser linear ou ramificado, e os grupos alquila de preferência compreendem independentemente um do outro 1 a 4 átomos de carbono. Alguns exemplos são metoxicarbonilmetila, 2-metoxicarboniletila, 3-metoxicarbonilpropila, 4-metóxi-carbonilbutila, etoxicarbonilmetila, 2-etoxicarboniletila, 3-etoxicarbonilpropila, e 4-etoxicarbonilbutila.

10 Como uma H<sub>2</sub>N-C(O)-C<sub>1-6</sub>alquila, R<sub>5</sub> pode ser linear ou ramificado, e o grupo alquila de preferência compreende 2 a 6 átomos de carbono. Alguns exemplos são carbamidometila, 2-carbamidoetila, 2-carbamido-2,2-dimetiletila, 2- ou 3-carbamidopropila, 2-, 3- ou 4-carbamidobutila, 3-carbamido-2-metilpropila, 3-carbamido-1,2-dimetilpropila, 3-carbamido-3-etilpropila, 3-carbamido-2,2-dimetilpropila, 2-, 3-, 4- ou 5-carbamidopentila, 4-carbamido-3,3- ou -2,2-dimetilbutila. De preferência, R<sub>5</sub> é 2-carbamido-2,2-dimetiletila.

Por conseguinte, são preferidos derivados de amido do ácido δ-amino-γ-hidróxi-ω-aril-alcanóico de fórmula (III) tendo a fórmula



20 onde R<sub>1</sub> é 3-metoxipropilóxi; R<sub>2</sub> é metóxi; e R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> são isopropila; ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; quimicamente definido como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-2,7-di(1-metiletil)-4-hidróxi-5-amino-8-[4-metóxi-3-(3-metóxi-propóxi)fenil]-octanamida, também conhecido como aliskiren.

25 O termo "aliskiren", se não definido de forma específica, deve ser entendido tanto como a base livre quanto como um sal da mesma, especialmente um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, mais preferivelmen-

te um sal de hemi-fumarato do mesmo.

#### Agentes antidislipidêmicos

Os agentes antidislipidêmicos aos quais a presente invenção se aplica podem ser facilmente identificados pelo versado na técnica ou estão identificados no Physician's Desk reference, Edition 56 (2002). Os agentes antidislipidêmicos podem ser avaliados em um modelo de porquinho-da-índia de acordo com os procedimentos descritos em: Sullivan, M. et al., Lab. Anim. Sci. 43:575 778 (1993); Aoki, T., et al., Arzneimittelforschung 51:197-203, (2001). O termo agente antidislipidêmico também inclui em seu significado os compostos que se encontram nas classes terapêuticas a seguir, ou uma combinação de quaisquer destes compostos:

Seqüestrantes de ácido biliares na presente invenção incluem, porém sem limitação, colestiramina, colesevelem, colestipol (Colestid), derivados dialquilaminoalquílicos de uma dextrana reticulada; LoCholest; e Questran. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um seqüestrante de ácidos biliares. Em uma subclasse desta classe, o inibidor da absorção de colesterol I é colestiramina; e sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis da mesma.

Inibidores da absorção de colesterol úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, ésteres de estanol, beta-sitosterol; esterol glicosídeos tais como tiquesida; e azetidionas tais como ezetimiba; e aqueles descritos nos documentos US 5.846.966, US 5.631.365, US 5.767.115, US 6.133.001, US 5.886.171, US 5.856.473, US 5.756.470, US 5.739.321, US 5.919.672, WO 00/63703, WO /0060107, WO 00/38725, WO 00/34240, WO 00/20623, WO 97/45406, WO 97/16424, WO 97/16455, e WO 95/08532, cujos conteúdos estão aqui incorporados em sua integridade a título de referência. Um inibidor da absorção de colesterol exemplificativo é ezetimiba, que é 1-(4-fluorfenil)-3 (R)-[3(S)- hidróxi-3-(4-fluorfenil)propil]-4(S) (4-hidroxifenil)-2-azetidiona. Inibidores da absorção de colesterol exemplificativos adicionais do tipo azetidiona hidróxi-substituída estão descritos especificamente na Patente US 5.767.115, coluna 39, linhas 54-61 e coluna 40, linhas 1-51 (aqui incorporada a título de referência), representados pela fór-

mula definida na coluna 2, linhas 20-63 (aqui incorporada a título de referência). Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um inibidor da absorção de colesterol, e sais ou ésteres farmacologicamente aceitáveis do mesmo. Em uma classe desta modalidade, o inibidor da absorção de colesterol é selecionado do grupo que consiste em beta-sitosterol, ezetimiba, e tiquesida; e sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Em uma subclasse desta classe, o inibidor da absorção de colesterol I é ezetimiba; e sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Em uma outra modalidade, o agente antidislipidêmico é uma composição compreendendo um inibidor da absorção de colesterol, e sais ou ésteres farmacologicamente aceitáveis do mesmo; e um inibidor da HMG-CoA redutase I, e sais ou ésteres farmacologicamente aceitáveis do mesmo. Em uma classe desta modalidade, a composição compreende ezetimiba, e sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis da mesma; e simvastatina, e sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis da mesma. Em uma outra classe desta modalidade, o agente antidislipidêmico é vytorin.

Inibidores de acila coenzima A -colesterol acil transferase (ACAT) úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, avasimiba, eflucimiba, KY505, SMP 797, e similares; e aqueles descritos na Patente US N° 5.510.379, e nos Pedidos de Patente Internacional N°s WO 96/26948 e WO 96/10559. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um inibidor de acila coenzima A - colesterol acil transferase (ACAT), e sais ou ésteres farmacologicamente aceitáveis do mesmo. Em uma classe desta modalidade, o inibidor de acila coenzima A -colesterol acil transferase (ACAT) é selecionado do grupo que consiste em avasimiba, eflucimiba, KY505 e SMP 797; e sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um inibidor da acila coenzima A-colesterol acil transferase (ACAT).

Inibidores de esqualeno sintetase úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, aqueles descritos em Curr. Op. Ther. Patents, 861-4, (1993); Pedidos de Patente EP N°s 0 567 026 A1; 0 645 378 A1; 0 645 377 A1; 0 611 749 A1; 0 705 607 A2; 0 701 725 A1; e publicação PCT

WO 96/09827. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um inibidor da esqualeno sintetase.

Antioxidantes úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, probucol; e sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis do mesmo. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um antioxidante, e sais ou ésteres farmacologicamente aceitáveis do mesmo. Em uma classe desta modalidade, o antioxidante é selecionado do grupo que consiste em probucol; e sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

Antagonistas de receptores de FXR úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, GW 4064, SR 103912, e similares. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um antagonista de receptores de FXR.

Agonistas de receptores de LXR úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação GW 3965, T9013137, e similares. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um agonista de receptores de LXR.

Inibidores da síntese de lipoproteínas úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, niacina ou ácido nicotínico. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um inibidor da síntese de lipoproteínas, e sais ou ésteres farmacologicamente aceitáveis do mesmo. Em uma classe desta modalidade, o inibidor da síntese de lipoproteínas é selecionado do grupo que consiste em niacina ou ácido nicotínico; e sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Inibidores da reabsorção de ácidos biliares úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, BARI 1453, SC435, PHA384640, S8921, AZD7706, e similares. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um inibidor da reabsorção de ácidos biliares.

Inibidores do transporte de triglicerídeos microssômicos úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, implitapida, LAB687, e CP346086, e similares. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um inibidor do transporte de triglicerídeos microssômicos.

O termo inibidor de CETP refere-se a compostos que inibem o

transporte mediado por proteínas de transferência de colesterol éster (CETP) de vários colesterol ésteres e triglicerídeos do HDL para o LDL e VLDL. Tal atividade de inibição de CETP é facilmente determinada pelos versados na técnica de acordo com ensaios tradicionais (por exemplo, Patente US N° 6.140.343). Vários inibidores de CETP são conhecidos pelos versados na técnica, por exemplo, aqueles descritos na Patente US N° 6.140.343 concedida ao mesmo cessionário e o Pedido US Série N° 09/391.152 aprovado e concedido ao mesmo cessionário. A Patente US N° 5.512.548 descreve certos derivados polipeptídicos tendo atividade como inibidores de CETP, ao passo que certos derivados de rosenonolactona inibitórios de CETP e análogos contendo fosfato de colesterol éster estão descritos em *J. Antibiot.*, 49(8): 815-816 (1996), e *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 6:1951-1954 (1996), respectivamente.

O outro agente lipídico ou agente modulador de lipídios pode ser um inibidor da proteína de transferência de colesterol tal como CP-529.414 da Pfizer assim como aqueles descritos no documento WO/0038722 e nos documentos EP 818448 (Bayer) e EP 992496, e SC-744 e SC-795 da Pharmacia assim como CETi-1 e JTT-705. Também estão incluídos os compostos descritos nos documentos WO2005/095409 e WO2005/095395, especialmente nos Exemplos.

Foi mostrado que a inibição da proteína de transferência de colesterol éster modifica de maneira eficaz as proporções plasmáticas de HDL/LDL, e espera-se deter o progresso e/ou a formação de certas doenças cardiovasculares. CETP é uma proteína plasmática que facilita o movimento de colesterol ésteres e triglicerídeos entre as várias lipoproteínas no sangue (Tall, *J. Lipid Res.*, 34, 1255-74 (1993)). O movimento de colesterol éster de HDL para LDL pela CETP tem o efeito de baixar o colesterol HDL. Segue-se portanto que a inibição de CETP deve levar a uma elevação do colesterol HDL plasmático e a uma diminuição do colesterol LDL, proporcionando assim um perfil de lipídios plasmáticos terapeuticamente benéfico. Evidências deste efeito estão descritas em McCarthy, *Medicinal Res. Revs.*, 13, 139-59 (1993). Outras evidências deste efeito estão descritas em Sitori, *Pharmac.*

- Ther.*, 67, 443-47 (1995)). Este fenômeno foi demonstrado pela primeira vez por Swenson et al., (*J. Biol. Chem.*, 264, 14318 (1989)) com o uso de um anticorpo monoclonal que inibe especificamente a CETP. Em coelhos, o anticorpo causou uma elevação do colesterol HDL plasmática e uma diminuição do colesterol LDL. Son et al. (*Biochim. Biophys. Acta*, 795, 743-480 (1984)) descrevem proteínas do plasma humano que inibem a CETP. A Patente US N° 5.519.001, aqui incorporada a título de referência, concedida a Kushwaha et al., descreve um peptídeo de 36 aminoácidos derivado de apo C-1 de babuíno que inibe a atividade de CETP. Cho et al. (*Biochim. Biophys. Acta* 1391, 133-144 (1998)) descrevem um peptídeo do plasma de porco que inibe a CETP humana. Bonin et al. (*J. Peptide Res.*, 51, 216-225 (1998)) descrevem um inibidor decapeptídico de CETP. Um metabólito fúngico despspeptídico foi descrito como um inibidor de CETP por Hedge et al. in *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 1277-80 (1998).
- Existem diversos relatos de compostos não peptídicos que agem como inibidores de CETP. Barrett et al. (*J. Am. Chem. Soc.*, 118, 7863-63 (1996)) descrevem inibidores de CETP contendo ciclopropano. Outros inibidores de CETP contendo ciclopropano estão descritos por Kuo et al. (*J. Am. Chem. Soc.*, 117, 10629-34 (1995)). Pietzonka et al. (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6, 1951-54 (1996)) descrevem análogos contendo fosfonato de colesteril éster como inibidores de CETP. Coval et al. (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 5, 605-610 (1995)) descrevem Wiedendiol- A e -B, e compostos de sesquiterpeno afins como inibidores de CETP. Lee et al. (*J. Antibiotics*, 49, 693-96 (1996)) descrevem inibidores de CETP derivados de um inseto. Busch et al. (*Lipids*, 25, 216-220, (1990)) descrevem colesteril acetil brometo como um inibidor de CETP. Morton & Zilversmit (*J. Lipid Res.*, 35, 836-47 (1982)) descrevem que sulfonato de p-cloromercurifenila, p-hidroximercuribenzoato e mercuritiosalicilato de etila inibem a CETP. Connolly et al. (*Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 223, 42-47 (1996)) descrevem outros reagentes de modificação da cisteína como inibidores de CETP. Xia et al. descrevem 1,3,5-triazinas como inibidores de CETP (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6, 919-22 (1996)). Bisgaier et al. (*Lipids*, 29, 811-8 (1994)) descrevem 4-

fenil-5-tridecil-4H-1,2,4-triazol-tiol como um inibidor de CETP. Inibidores de CETP à base de triazol adicionais estão descritos no pedido de patente US Série N° 09/153.360, aqui incorporado a título de referência. Sikorski et al. descreveram outros novos inibidores de CETP no Pedido de Patente PCT N°  
5 WO 9914204.

Compostos de amida de 2-mercaptoanilina substituída podem ser usados como inibidores de CETP e tais compostos terapêuticos foram descritos por H. Shinkai et al. no Pedido de Patente PCT N° WO 98/35937.

Alguns compostos de heteroalquilamina substituída são conhecidos como inibidores de CETP. No Pedido de Patente Européia N° 796846,  
10 Schmidt et al. descrevem piridinas 2-aril-substituídas como inibidores da proteína de transferência de colesterol éster úteis como agentes cardiovasculares. Um substituinte em C 3 do anel piridina pode ser um grupo hidroxialquila. No Pedido de Patente Européia N° 801060, Dow e Wright descrevem derivados heterocíclicos substituídos com um produto de adição de aldeído de  
15 uma alquilamina para dar 1-hidróxi-1-aminas. Estes derivados foram reportados como sendo agonistas de receptores  $\beta$ 3-adrenérgicos úteis para tratar diabetes e similares distúrbios. No Pedido de Patente da Grã-Bretanha N° 2305665, Fisher et al. descrevem derivados de piridina substituída com amino álcool secundário 3-agonistas úteis para tratar diversos distúrbios que  
20 incluem níveis de colesterol e doenças ateroscleróticas. No Pedido de Patente Européia N° 818448 (aqui incorporada a título de referência), Schmidt et al. descrevem derivados de tetrahydroquinolina como inibidores da proteína de transferência de colesterol éster. No Pedido de Patente Européia N°  
25 818197, Schmek et al. descrevem piridinas com heterociclos fundidos como inibidores da proteína de transferência de colesterol éster. Brandes et al. no Pedido de Patente Alemã N° 19627430 descrevem derivados de piridina condensada bicíclica como inibidores da proteína de transferência de colesterol éster. No Pedido de Patente PCT N° WO 9839299, Muller-Gliemann et al. descrevem derivados de quinolina como inibidores da proteína de transferência de colesterol éster.  
30

Compostos policíclicos que são úteis como inibidores de CETP

também foram descritos por A. Oomura et al. na Patente Japonesa N° 10287662. Por exemplo, compostos terapêuticos tendo as estruturas C-1 e C-8 foram preparados por cultura de *Penicillium* spp.

5           Cicloalquilpuridinas úteis como inibidores de CETP foram apresentados por Schmidt et al. na Patente Européia N° EP 818448. Por exemplo, o composto terapêutico tendo a estrutura C-9 foi descrito como sendo particularmente eficaz como um inibidor de CETP.

10           Compostos de tetrahidronaftaleno substituído úteis como inibidores de CETP estão descritos no Pedido de Patente PCT N° WO 9914174. Especificamente descrito naquele relatório como um inibidor de CETP útil está o (8S)-3- ciclopentil-1-(4-fluorfenil)-2-[(S)-flúor(4-trifluormetilfenil) metil]-8-hidróxi-6-spiroclobutil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno.

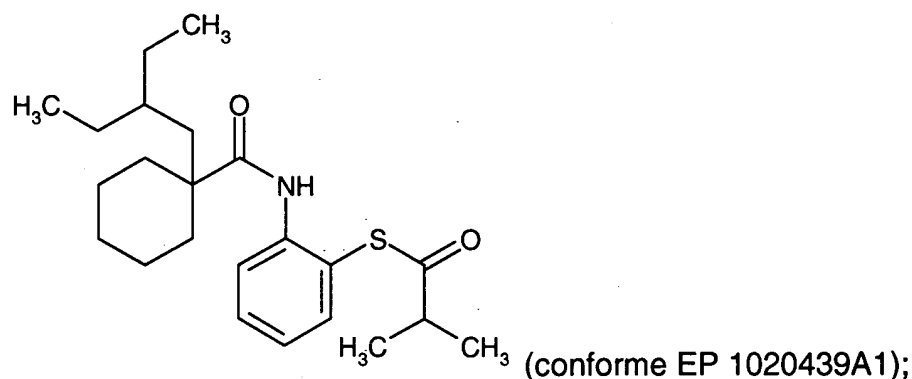
15           Algumas 4-heteroaril-tetrahydroquinolinas úteis como inibidores de CETP estão descritas no Pedido de Patente PCT N° WO 9914215. Por exemplo, esse relatório descreve a 3-(4-trifluormetilbenzoil)-5,6,7,8- tetrahydroquinolin-5-ona como um inibidor de CETP útil.

20           Compostos úteis na presente invenção abrangem uma ampla gama de compostos terapêuticos. Alguns compostos inibidores de CETP individuais úteis na presente invenção estão separadamente descritos nos seguintes pedidos de patente distintos, todos aqui aqui incorporados a título de referência.

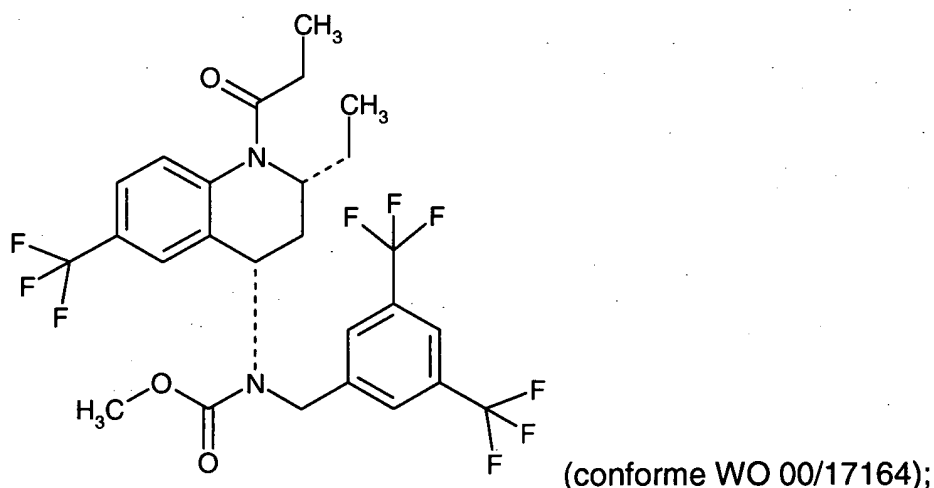
Patente US N° 5.932.587 e Patente US N° 5.925.645.

25           Sabe-se que inibidores da proteína de transferência de colesterol éster (CETP) participam no metabolismo de todas as lipoproteínas *in vivo* e desempenham um papel importante na inversão do sistema de transferência de colesterol. Este sistema previne o acúmulo de colesterol nas células periféricas e funciona como um mecanismo protetor contra aterosclerose.

30           Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um inibidor de CETP. Inibidores de CETP preferidos compreendem o composto com o código JTT 705 de fórmula



torcetrapib de fórmula



CP 532623 e os compostos descritos nos documentos WO2005/095409 e WO2005/095395, especialmente nos Exemplos.

#### Agentes antiobesidade

- 5 Os agentes antiobesidade aos quais o presente pedido se aplica podem ser facilmente identificados pelos versados na técnica. Agentes antiobesidade que são supressores do apetite podem ser avaliados em roedores de acordo com os procedimentos descritos em: Daniels, A.J. et al., Regulatory Peptides, 106:47-54 - 32 (2002); Halaas, J.L. et al., Science, 269: 543-10 546 (1995); e Strack, A.M., Obesity Research, 10:173-81 (2002). Agentes antiobesidade que são aumentadores da taxa metabólica são avaliados como de rotina em roedores (Atgie, C., Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol. 119:629-36 (1998); Himms-Hagan, J., American J. Physiology, 266:R1371-82 (1994)), e, mesmo quando inativos em roedores, são testados em espécies adicionais tais como cachorro e macaco antes de ser finalmente testado no homem (Connacher, A.A. et. al., Int'l J. Obesity, 16: 685-694
- 15

(1992); Connacher, A.A. et. al., Am. J. Clin. Nutr., 55: 258S- 261S (1992); Connacher, A.A. et. al., Brit. Med. J., 296: 1217-1220 (1998)). A utilidade dos aumentadores da taxa metabólica é sustentada por experiências com camundongos, nas quais o gene RII-beta foi deletado, que mostraram ser resistentes à obesidade induzida por dieta (D. E. Cummings et al. Nature 382: 622-626 (1996)). Agentes antiobesidade que são inibidores da absorção de nutrientes podem ser avaliados em: Badr M.Z. and Chen, T.S., Toxicology, 34:333-40 (1985); Sorribas, V., J. Pharm. Pharmacol., 44:1030-2 (1992).

Conforme usado neste relatório, o termo "supressor do apetite" inclui compostos que reduzem a ingestão total de alimentos em mais de 5%, ou que reduzem a ingestão calórica ou reduzem seletivamente a ingestão de componentes específicos da dieta tais como carboidratos ou gorduras em mais de 5%. Conforme usado neste relatório, o termo "aumentador da taxa metabólica" inclui compostos que, quando administrados a um indivíduo, agem para aumentar a taxa metabólica do indivíduo, particularmente os agentes que aumentam a taxa metabólica em pelo menos 5%, de preferência 10%, mais preferivelmente 20% em um gasto de energia de 24 horas, e/ou aumentam a oxidação de ácidos graxos em relação aos carboidratos quando administrados ao indivíduo. Conforme usado neste relatório, o termo "inibidor da absorção de nutrientes" inclui compostos que inibem a absorção de mais de 10% dos nutrientes. Entre os agentes antiobesidade úteis nas composições desta invenção encontram-se aqueles apresentados, com informações sobre dosagens, no Physician's Desk reference, Edition 56 (2002). O termo agente antiobesidade também inclui em seu significado os compostos nas classes terapêuticas a seguir, ou uma combinação de quaisquer desses compostos:

Inibidores do transporte de serotonina (SHT) úteis nesta invenção incluem, porém sem limitação, paroxetina, fluoxetina, fenfluramina, fluvoxamina, sertralina, e imipramina. Portanto, em uma modalidade, o agente antilipídêmico é um inibidor do transporte de serotonina (SHT).

Inibidores do transporte de norepinefrina (NE) úteis nesta invenção incluem, porém sem limitação, GW 320659, despiramina, talsupram, e

nomifensina. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um inibidor do transporte de norepinefrina (NE).

Antagonistas de grelina úteis na presente invenção incluem aqueles descritos nos documentos US2003087821 e NZ 504256. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um antagonista de grelina.

Antagonistas/agonistas inversos de histamina 3 (H3) úteis na presente invenção incluem: Pedido PCT N° WO 02/15905; e 0-[3-(IH-imidazol-4-il)propanol]carbamatos (Kiec-Kononowicz, K. et al., Pharmazie, 55:349-55 (2000)), antagonistas de receptores de histamina H3 contendo piperidina (Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32 (2001), derivados de benzofenona e compostos afins (Sasse, A. et al., Arch. Pharm. (Weinheim) 334:45-52 (2001)), N-fenilcarbamatos substituídos (Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6 (2000)), e derivados de proxifan (Sasse, A. et al., J. Med. Chem.. 43:3335-43 (2000)). Antagonistas/agonistas inversos específicos de H3 úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, tiope-ramida, N-(4-pentenil)carbamato de 3-(IH-imidazol4-il)propila, clobenpropit, iodofenpropit, imoproxifan, GT2394 (Gliatech), e A331440. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um antagonista/agonista inverso de histamina 3 (H3).

Antagonistas dos receptores do hormônio concentrador de melanina 1 (MCH1R) e agonistas/antagonistas dos receptores do hormônio concentrador de melanina 2 (MCH2R) úteis na presente invenção incluem os Pedidos de Patente PCT N°s WO 01/82925, WO 01/87834, WO 02/06245, WO 02/04433, e WO 02/51809; e o Pedido de Patente Japonesa N° JP 13226269. Antagonistas específicos de MCH1R úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, T-226296 (Takeda), SB 568849, e SNAP 7941. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um antagonista dos receptores do hormônio concentrador de melanina 1 (MCH1R) ou um agonista/antagonista dos receptores do hormônio concentrador de melanina 2 (MCH2R).

Antagonistas do neuropeptídeo Y1 (NPY1) úteis na presente invenção incluem: Patente US N° 6.001.836; e Pedidos PCT N°s WO

96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173, e WO 01/89528. Exemplos específicos de antagonistas de NPY1 úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP 671906, e GI-264879A. Portanto, em  
5 uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um antagonista do neuropeptídeo Y1 (NPY1).

Agonistas do neuropeptídeo Y2 (NPY2) úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, peptídeo YY (PYY), e PYY3 36, análogos do peptídeo YY, agonistas de PYY, e os compostos apresentados nos documen-  
10 tos | WO 03/026591, WO 03/057235, e WO 03/027637. Portanto, em uma modalidade, o agente antiobesidade é um agonista de NPY2, e sais ou ésteres farmacologicamente aceitáveis do mesmo. Em uma subclasse desta classe, o agonista de NPY2 é selecionado do grupo que consiste em peptídeo YY (PYY), e PYY3 36, e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo. Em uma  
15 outra subclasse desta classe, o agonista de NPY2 é PYY3 36, e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo. Agonista do neuropeptídeo Y2 (NPY2).

Antagonistas do neuropeptídeo Y5 (NPY5) úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, os compostos descritos em: Patentes US N<sup>os</sup> 6.140.354, 6.191.160, 6.258.837, 6.313.298, 6.337.332, 6.329.395, e  
20 6.340.683, Patentes US N<sup>os</sup> 6.326.375, 6.329.395, 6.337.332, 6.335.345, Patentes Europeias N<sup>os</sup> EP-01010691, e EP-01044970; e Publicação de Patente Internacional PCT N<sup>os</sup> WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 98/27063, WO 00/107409, WO 00/185714, WO 00/185730, WO 00/64880, WO 00/68197, WO 00/69849,  
25 WO 01/09120, WO 01/85714, WO 01/85730, WO 01/07409, WO 01/02379, WO 01/02379, WO 01/23388, WO 01/23389, WO 01/44201, WO 01/62737, WO 01/62738, WO 01/09120, WO 02/20488, WO 02/22592, WO 02/48152, WO 02/49648, e WO 01/14376. Antagonistas específicos de NPY 5 úteis nas combinações da presente invenção incluem, porém sem limitação GW-  
30 569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X; FR 235,208; FR226928, FR 240662, FR252384; 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, LY366377, PD-160170, SR- 120562A, SR-120819A, JCF-104, e

H409/22. Antagonistas específicos de NPY 5 adicionais úteis nas combinações da presente invenção incluem, porém sem limitação, os compostos descritos em Norman et al., J. Med. Chem. 43:42884312 (2000). Portanto, em uma modalidade, o agente antiobesidade é um antagonista de NPY5, e sais ou ésteres farmacologicamente aceitáveis do mesmo. Em uma subclasse desta classe, os antagonistas de NPY5 úteis na presente invenção são representados pelos compostos de fórmula estrutural I mostrados no documento WO2005/000217.

Leptina inclui, porém sem limitação, leptina humana recombinante (PEG-OB, Hoffman La Roche) e metionil leptina humana recombinante (Amgen). Derivados de leptina (por exemplo, formas truncadas de leptina); úteis na presente invenção incluem: Patente N° 5.552.524, 5.552.523, 5.552.522, 5.521.283; e Publicação Internacional PCT N°s WO 96/23513; WO 96/23514; WO 96/23515; WO 96/23516; WO 96/23517; WO 96/23518; WO 96/23519; e WO 96/23520. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é uma leptina.

Antagonistas de opióides úteis na presente invenção incluem: Pedido PCT N° WO 00/21509. Antagonistas específicos de opióides úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, nalmefeno (Revex), 3-metoxinaltrexona, naloxona, e naltrexona. Em uma outra classe desta modalidade, o agente antiobesidade é um antagonista de opióides, e sais ou ésteres farmacologicamente aceitáveis do mesmo. Portanto, em uma modalidade, o antagonista de opióides é selecionado de nalmefeno, e sais ou ésteres farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

Antagonistas de orexina úteis na presente invenção incluem: Publicação Internacional PCT N°s PCT WO 01/96302, WO 01/68609, WO 02/51232, WO 02/51838, e WO 03/023561. Antagonistas específicos de orexina úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, SB-334867-A. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um antagonista de orexina.

Acil-estrogênios úteis na presente invenção incluem oleoil-estrone (del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001)). Portan-

to, em uma modalidade, o agente antiobesidade é um acil-estrogênio, e sais ou ésteres farmacologicamente aceitáveis do mesmo. Em uma subclasse desta classe, o acil-estrogênio é selecionado de oleoil-estrona, e sais ou ésteres farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

5                    Agonistas de colecistocinina-A (CCK-A) úteis na presente invenção incluem Patente US Nº 5.739.106. Agonistas específicos de CCK-A incluem, porém sem limitação, AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 e SR146131. Agonistas de CCK-A úteis na presente invenção incluem GI 181771, e SR 146,131. Portanto, em uma modalidade, o agente anti-  
10                    dislipidêmico é um agonista de colecistocinina-A (CCK-A).

                    Fatores neurotróficos ciliares específicos (CNTF) úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, GI-181771 (Glaxo-SrnithKline); SR146131 (Sanofi Synthelabo); butabindida; PD170,292, PD 149164 (Pfizer). Derivados de CNTF úteis na presente invenção incluem,  
15                    porém sem limitação, axoquina (Regeneron); e Pedido PCT Nºs WO 94/09134, WO 98/22128, e WO 99/43813. Portanto, em uma modalidade, o agente antiobesidade é um derivado de CNTF, e sais ou ésteres farmacologicamente aceitáveis do mesmo. Em uma subclasse desta classe, o derivado de CNTF é selecionado de axoquina, e sais ou ésteres farmacologicamente  
20                    aceitáveis do mesmo.

                    Agonistas de secretagogos do hormônio do crescimento (OHS) úteis na presente invenção incluem: Patente US Nº 6358951, e Pedido de Patente US Nº 2002/049196 e 2002/022637; e Pedido PCT Nº WO 01/56592, e WO 02/32888. Agonistas específicos de GHS incluem, porém  
25                    sem limitação, NN703, hexarelina, MK-0677, SM-130686, CP- 424,391, L-692,429 e L-163,255. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um agonista de OHS.

                    Agonistas de 5HT2c úteis na presente invenção incluem: Patente US Nº 3, 914,250; e Pedido PCT Nº WO 02/36596, WO 02/48124, WO  
30                    02/10169, WO 01/66548, WO 02/44152; WO 02/51844, WO 02/40456, e WO 02/40457. Agonistas específicos de SHT2c úteis nesta invenção incluem, porém sem limitação, BVT933, DPCA37215, IK264; PNU 22394;

WAY161503, R-1065, e YM 348. Portanto, em uma modalidade, o agente antilipídêmico é um agonista de 5HT<sub>2c</sub>.

Agonistas de Mc4r úteis na presente invenção incluem: Pedido PCT N<sup>os</sup> WO 99/64002, WO 00/74679, WO 01/991752, WO 01/74844, WO 5 01/70708, WO 01/70337, WO 01/91752, WO 02/059095, WO 02/059 107, WO 02/059 108, WO 02/0591 17, WO 02/12166, WO 02/1 1715, WO 02/12178, WO 02/15909, WO 02/068387, WO 02/068388, WO 02/067869, WO 03/007949, e WO 03/009847. Agonistas específicos de Mc4r úteis na presente invenção incluem CHIR86036 (Chiron); ME-10142, e ME-10145 10 (Melacure). Portanto, em uma modalidade, o agente antilipídêmico é um agonista de Mc4r.

Inibidores da reabsorção de monoamina úteis na presente invenção incluem: Pedido PCT N<sup>o</sup> WO 01/27068, e WO 01/62341. Inibidores específicos da reabsorção de monoamina úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, sibutramina (Meridia ())/Reductil) descrita na Patente US N<sup>os</sup> 4.746.680, 4.806.570, e 5.436.272, e Publicação de Patente US N<sup>o</sup> 2002/0006964. A presente invenção abrange sibutramina como uma mistura racêmica, como isômeros opticamente puros (+) e (-), ou como um sal, solvente, hidrato, clatrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável da 15 mesma; particularmente cloridrato de sibutramina monohidratada. Portanto, em uma modalidade, o agente antiobesidade é um inibidor da reabsorção de monoamina, e sais ou ésteres farmacologicamente aceitáveis do mesmo. Em uma subclasse desta classe, o inibidor da reabsorção de monoamina é selecionado de sibutramina, e sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis dos 20 mesmos.

O composto 57 da Phytopharm também é conhecido como CP 644,673. Portanto, em uma modalidade, o agente antilipídêmico é o composto 57 da Phytopharm.

Inibidores, e liberadores, da reabsorção de serotonina úteis na presente invenção incluem: dexfenfluramina, fluoxetina, e similares inibidores da reabsorção de serotonina, incluindo, porém sem limitação, aqueles descritos na Patente US N<sup>o</sup> 6.365.633; e no Pedido de Patente PCT N<sup>os</sup> WO 30

01/27060, e WO 01/162341. Portanto, em uma modalidade, o agente anti-dislipidêmico é um inibidor ou um liberador da reabsorção de serotonina.

Inibidores de  $11\beta$  HSD-1 úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, BVT 3498, BVT 2733, e os compostos descritos nos documentos WO 01/90091, WO 01/90090, WO 01/90092, que estão aqui incorporados em sua integridade a título de referência. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um inibidor de  $11\beta$  HSD-1.

Ativadores da proteína desacopladora (UCP-1, UCP-2, e UCP-3) úteis na presente invenção incluem: Pedido de Patente PCT N° WO 99/00123. Ativadores específicos da proteína desacopladora (UCP-1, UCP-2, e UCP-3) úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, ácido fitânico, ácido 4-[(E)-2 (5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil]benzóico (TTNPB), e ácido retinóico. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um ativador de UCP-1, UCP-2, ou UCP-3.

Agonistas de receptores  $\beta_3$  adrenérgicos ( $\beta_3$ ) úteis na presente invenção incluem: Pedido de Patente US N° 5.705.515, e US 5.451.677; e Pedido de Patente PCT N° WO 01/74782, e WO 02/32897. Agonistas específicos de  $\beta_3$  úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, AD9677/TAK677 (Dainippon/ Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L- 796568, BMS-196085, BRL-35 135A, CGP12177A, BTA-243, GW 427353, Trecadrina, Zeneca D7114, e SR 591 I9A. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um agonista de receptores  $\beta_3$  adrenérgicos ( $\beta_3$ ).

Agonistas do hormônio tireoidiano  $\beta$  úteis na presente invenção incluem: Pedido PCT N° WO 02/15845; e Pedido de Patente Japonesa N° JP 2000256190. Agonistas específicos do hormônio tireoidiano  $\beta$  úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, KB-2611 (KaroBioBMS). Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um agonista do hormônio tireoidiano  $\beta$ .

Inibidores específicos de ácido graxo sintase (FAS) úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, Cerulenin e C75. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um inibidor de FAS.

Inibidores específicos de fosfodiesterase (PDE) úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafil, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram, e cilomilast. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é um

5 Inibidores de lipase úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, aqueles descritos no Pedido PCT N° WO 01/77094, e Patente US N°s 4.598.089, 4.452.813, 5.512.565, 5.391.571, 5.602.151, 4.405, 644, 4.189.438, e 4.242.453. Inibidores específicos de lipase úteis na presente invenção incluem, porém sem limitação, tetrahidrolipstatina (orlistat/Xenical),  
10 Triton WR1339, RHC80267, lipstatina, teasaponina, e fosfato de dietilumbeliferila, FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilactona, esteracina, ebelactona A, ebelactona B. RHC 80267, estereoisômeros das mesmas, e sais farmacologicamente aceitáveis dos referidos compostos e estereoisômeros. Portanto, em uma modalidade, o agente antiobesidade é um inibidor de lipase, e  
15 sais ou ésteres farmacologicamente aceitáveis do mesmo. Em uma subclasse desta modalidade, o inibidor de lipase é orlistat, e os sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

Topiramato (Topimax), indicado como um anticonvulsivante e um anticonvulsivante mostrou aumentar a perda de peso. Portanto, em uma  
20 modalidade, o agente antidislipidêmico é Topiramato (Topimax).

Zonisamida (Zonegran), indicada como um antiepiléptico, mostrou levar à perda de peso. Portanto, em uma modalidade, o agente antidislipidêmico é Zonisamida (Zonegran).

Os compostos acima são apenas ilustrativos dos agentes antiobesidade e antidislipidêmicos que podem ser usados nas composições da  
25 presente invenção. Como esta relação de compostos não pretende ser limitativa, os métodos da presente invenção podem empregar qualquer agente antiobesidade e qualquer agente antidislipidêmico, e estão limitados a qualquer classe estrutural particular de compostos.

30 Como indicado acima, os compostos a serem combinados podem estar presentes como seus sais farmacologicamente aceitáveis. Se estes compostos tiverem, por exemplo, pelo menos um centro básico tal como um

grupo amino, eles poderão formar sais de adição de ácidos dos mesmos. Igualmente, os compostos com pelo menos um grupo ácido (por exemplo COOH) podem formar sais com bases. Sais internos correspondentes podem ainda ser formados se um composto compreender, por exemplo, um grupo carbóxi e um grupo amino.

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

#### 10. Composições farmacêuticas

Além disso, a presente invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo um inibidor de renina, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em (a) e (b) como definido acima e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser empregada para o tratamento, o retardamento do início ou o tratamento de dislipidemia, dislipidemia associada à obesidade, distúrbios associados à dislipidemia, obesidade, distúrbios associados à obesidade e/ou uma doença ou uma condição modulada pela inibição da atividade de renina.

Como descrito acima, um inibidor de renina, em particular, aliskiren, de preferência na forma do sal de hemi-fumarato do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em (a) e (b) como definido acima, pode ser co-administrado como uma composição farmacêutica. Os componentes podem ser administrados juntos em qualquer forma de dosagem convencional, geralmente junto também com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são aquelas adequadas para administração entérica, tal como oral ou retal, transdérmica e parenteral a mamíferos, inclusive o homem. Para administração oral a composição farmacêutica compreendendo um inibidor de renina,

em particular, aliskiren, de preferência na forma do sal de hemi-fumarato do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em (a) e (b) como definido acima, pode estar na forma de soluções, suspensões, comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, microemulsões, pacotes de dose unitária e similares. São preferidos comprimidos e cápsulas de gelatina compreendendo o componente ativo junto com: a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina; b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de magnésio ou de cálcio e/ou polietilenoglicol; para comprimidos também c) aglutinantes, por exemplo, silicato de magnésio e alumínio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica e/ou polivinilpirrolidona; se desejado d) desintegrantes, por exemplo, amidos, ágar, ácido algínico ou seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou e) absorventes, corantes, flavorizantes e adoçantes. Composições injetáveis são de preferência soluções ou suspensões isotônicas aquosas, e supositórios são vantajosamente preparados a partir de emulsões ou suspensões gordurosas.

As referidas composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tais como agentes conservantes, estabilizantes, umectantes ou emulsificantes, promotores de solução, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, elas também podem conter outras substâncias terapêuticamente valiosas. As referidas composições são preparadas de acordo com métodos convencionais de mistura, granulação ou revestimento, respectivamente, e contém cerca de 0,1-90%, de preferência cerca de 1-80%, do ingrediente ativo.

A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção da maneira descrita acima e abaixo pode ser usada para uso simultâneo ou uso seqüencial em qualquer ordem, para uso separado ou como uma combinação fixa.

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

Normalmente, no caso de administração oral, estima-se uma do-

se diária aproximada de cerca de 1 mg a cerca de 360 mg para um paciente pesando aproximadamente 75 kg.

Por exemplo, as doses de aliskiren a serem administradas a animais de sangue quente, inclusive o homem, pesando aproximadamente 75 kg, especialmente as doses eficazes para a inibição da atividade de renina, por exemplo, para abaixar a pressão sangüínea, variam de cerca de 3 mg a cerca de 3 g, de preferência de cerca de 10 mg a cerca de 1 g, por exemplo, de 20 a 200 mg/pessoa/dia, fracionada de preferência em 1 a 4 doses individuais que podem, por exemplo, ser do mesmo tamanho. Geralmente, crianças recebem cerca de metade da dose do adulto. A dose necessária para cada indivíduo pode ser monitorada, por exemplo, medindo-se a concentração sérica do ingrediente ativo, e ajustada em um nível ótimo. As doses individuais compreendem, por exemplo, 75 mg, 150 mg ou 300 mg por paciente adulto.

Em geral, para tratar, controlar e/ou prevenir dislipidemia, dislipidemia associada à obesidade, um distúrbio associado à dislipidemia, obesidade e um distúrbio associado à obesidade, o agente antiobesidade na combinação é administrado a uma dosagem diária de cerca de 0,0001 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal, de preferência de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 50 mg/kg, dados em uma única dose ou em doses fracionadas duas a seis vezes ao dia, ou em forma de liberação sistemática; e o agente antidislipidêmico na combinação é administrado a uma dosagem diária de cerca de 0,0001 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal, de preferência de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 50 mg/kg, dados em uma única dose ou em doses fracionadas duas a seis vezes ao dia, ou em forma de liberação sistemática. O regime de dosagem pode ser ajustado para proporcionar a resposta terapêutica ótima.

Em geral, para tratar, controlar, e/ou prevenir hipertrofia cardíaca, inclusive hipertrofia do ventrículo esquerdo, o agente antiobesidade na combinação é administrado a uma dosagem diária de cerca de 0,0001 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal, de preferência de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 50 mg/kg, dados em uma única dose ou em doses fracio-

nadas duas a seis vezes ao dia, ou em forma de liberação sistemática; e o agente antidislipidêmico na combinação é administrado a uma dosagem diária de cerca de 0,0001 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal, de preferência de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 50 mg/kg, dados em uma  
5 única dose ou em doses fracionadas duas a seis vezes ao dia, ou em forma de liberação sistemática. O regime de dosagem pode ser ajustado para proporcionar a resposta terapêutica ótima.

Em geral, para tratar, controlar, e/ou prevenir síndrome metabólica, o agente antiobesidade, o agente antidislipidêmico, o agente anti-  
10 hipertensivo, e o agente antidiabético na combinação dada são administrados a uma dosagem diária de cerca de 0,0001 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal, de preferência de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 50 mg/kg, dados em uma única dose ou em doses fracionadas duas a seis vezes ao dia, ou em forma de liberação sistemática. O regime de dosagem po-  
15 de ser ajustado para proporcionar a resposta terapêutica ótima.

Os compostos desta invenção podem ser administrados a seres humanos nas faixas de dosagem específicas para cada composto.

Leptina pode ser administrada a uma dosagem diária de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 20 mg/kg, de preferência, de cerca de 0,01 mg/kg  
20 a cerca de 0,3 mg/kg, de preferência injetada em uma única dose ou em doses fracionadas.

Nalmefeno pode ser administrado a uma dosagem diária de cerca de 0,0001 mg/kg a cerca de 1 mg/kg, de preferência de cerca de 0,001 a  
cerca de 0,05 mg/kg.

Orlistat pode ser administrado a uma dosagem diária de cerca de 20 mg a cerca de 1200 mg, de preferência de cerca de 120 mg a 400 mg  
25 em uma única dose ou em doses fracionadas 2 a 3 vezes ao dia ou em forma de liberação sistemática; mais preferivelmente uma única dose de 120 mg em 3 vezes ao dia, ou em forma de liberação sistemática.

Sibutramina pode ser administrada a uma dosagem diária de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 10 mg/kg, de preferência de cerca de 0,01  
30 mg/kg a cerca de 1 mg/kg em uma única dose ou em doses fracionadas 2 a

3 vezes ao dia, ou em forma de liberação sistemática; mais preferivelmente a única dose diária de sibutramina é de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ou 30 mg por via oral.

5 Topiramato (Topamax) pode ser administrado a uma dosagem diária de cerca de 10 mg a cerca de 1,600 mg ao dia, de preferência de cerca de 50 mg a cerca de 400 mg ao dia em uma única dose ou em doses fracionadas, ou em forma de liberação sistemática.

10 As dosagens específicas para agentes antiobesidade e antidislipidêmicos comercialmente disponíveis que são úteis na presente invenção podem ser encontradas em Physician's Desk Reference, Edition 56 (2002).

15 A dosagem eficaz de cada um dos ingredientes ativos empregados na composição pode variar dependendo do composto particular empregado, do modo de administração, da condição sendo tratada e da severidade da condição sendo tratada. Portanto, o regime de dosagem utilizando as  
15 composições da presente invenção é selecionado de acordo com uma variedade de fatores que incluem o tipo, a espécie, o estado geral de saúde, o peso corporal, a dieta, o sexo e a condição médica do indivíduo; a severidade da condição a ser tratada; a função renal e hepática do paciente; a combinação medicamentosa; e os compostos particulares empregados e suas  
20 vias de administração. Um médico, clínico ou veterinário ordinariamente versado na técnica pode facilmente determinar e prescrever a quantidade eficaz do fármaco necessário para prevenir, neutralizar ou interromper o progresso da condição.

25 As composições dos agentes nas combinações da presente invenção (por exemplo o agente antiobesidade; o agente antidislipidêmico) geralmente também vão estar dentro da faixa acima mencionada, mas em cada caso, deve ser usada uma dose eficaz de cada ingrediente ativo.

### Métodos e usos

30 Um outro aspecto da presente invenção refere-se a um método para a prevenção, o retardamento do início ou o tratamento de dislipidemia, dislipidemia associada à obesidade, distúrbios associados à dislipidemia, obesidade, distúrbios associados à obesidade e/ou uma doença ou uma

condição modulados pela inibição da atividade de renina compreendendo administrar a um animal de sangue quente, inclusive o homem, com necessidade do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação compreendendo um inibidor de renina, em particular, aliskiren, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em (a) e (b) como descrito acima.

Por conseguinte, a combinação de acordo com a presente invenção pode ser usada, por exemplo, para a prevenção, o retardamento do início ou o tratamento de dislipidemia, dislipidemia associada à obesidade, distúrbios associados à dislipidemia, obesidade, distúrbios associados à obesidade e/ou uma doença ou uma condição modulada pela inibição da atividade de renina. Especialmente, a combinação de acordo com a presente invenção pode ser usada, por exemplo, para a prevenção, o retardamento do início ou o tratamento de doenças e condições selecionadas do grupo que consiste em

(a) hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, especialmente insuficiência renal crônica, restenose coronariana e vascular, por exemplo restenose após angioplastia percutânea transluminal, e restenose após cirurgia de desvio da artéria coronária;

(b) aterosclerose, por exemplo, devido a uma redução na tensão oxidante, um efeito direto sobre os lipídios ou a um efeito antiinflamatório de um ou de todos os componentes da combinação,

(c) resistência à insulina e síndrome X/síndrome metabólica, diabetes melito tipo 2, obesidade, nefropatia, por exemplo nefropatia diabética, insuficiência renal, por exemplo insuficiência renal crônica, hipotireoidismo, sobrevivência após infarto do miocárdio (MI), doenças cardíacas coronarianas, hipertensão nos idosos, hipertensão dislipidêmica familiar, aumento na formação de colágeno, fibrose, por exemplo, remodelagem (vascular) cardíaca, renal ou hepática subsequente à hipertensão e/ou hiperlipidemia (efeito antiproliferativo da combinação que pode ser dependente ou independente de uma ação sobre os lipídios), e remodelagem vascular que pode, em parte, ser devida a um efeito antiinflamatório e todas estas doenças ou condi-

ções associadas ou não à hipertensão;

(d) disfunção endotelial com ou sem hipertensão,

(e) hiperlipidemia incluindo hiperlipidemia tipo III de Fredrickson, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, níveis baixos de colesterol de lipoproteínas de alta densidade, alto colesterol de lipoproteínas de baixa densidade, aterosclerose e hipercolesterolemia, ataque cardíaco, acidente vascular cerebral, obesidade, e hipertrofia do ventrículo esquerdo

(f) glaucoma

(g) hipertensão sistólica isolada (ISH),

(h) retinopatia diabética

(i) doença vascular periférica.

De preferência, a referida combinação pode ser usada para o tratamento de hipertensão, inclusive ISH, assim como insuficiência cardíaca congestiva, síndrome metabólica, disfunção endotelial, complacência vascular enfraquecida, diabetes especialmente diabetes melito tipo 2, nefropatia hipertensiva ou não-hipertensiva, nefropatia IgA, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, níveis baixos de colesterol de lipoproteínas de alta densidade, níveis altos de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade, aterosclerose, doença da artéria coronária, ataque cardíaco, e acidente vascular cerebral, obesidade, e hipertrofia do ventrículo esquerdo. Mais preferivelmente a referida combinação pode ser usada para o tratamento de hipertensão, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, níveis baixos de colesterol de lipoproteínas de alta densidade, níveis altos de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade, aterosclerose, obesidade, e hipertrofia do ventrículo esquerdo.

De preferência, as quantidades terapeuticamente eficazes combinadas dos agentes ativos de acordo com a combinação da presente invenção podem ser administradas simultaneamente ou seqüencialmente em qualquer ordem, por exemplo, separadamente ou em uma combinação fixa.

Adicionalmente, a presente invenção refere-se ao uso de uma combinação compreendendo um inibidor de renina, em particular, aliskiren,

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em (a) e (b) como descrito acima e um veículo farmacêuticamente aceitável; para a produção de um medicamento para a prevenção, o retardamento do início ou o tratamento de

5 dislipidemia, dislipidemia associada à obesidade, distúrbios associados à dislipidemia, obesidade, distúrbios associados à obesidade e/ou uma doença ou uma condição modulada pela inibição da atividade de renina.

Preferidas são combinações, tais como preparações combinadas ou composições farmacêuticas, respectivamente, compreendendo aliskiren,

10 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em (a) o agente antidislipidêmico acima mencionado e (b) o agente antiobesidade acima mencionado. Os exemplos, inclusive as modalidades mais preferidas, do agente antidislipidêmico acima mencionado e do agente antiobesidade acima mencionado

15 são os descritos acima.

Agentes antidislipidêmicos particularmente preferidos para serem combinados com o inibidor de renina, em particular, aliskiren, são selecionados do grupo que consiste em colestiramina, colesevelem, colestipol (Colestid), LoCholest; Questran, beta-sitosterol, ezetimiba, tiquesida, avasimiba, eflucimiba, KY505 SMP 797, probucol, GW 4064, SR 103912, GW

20 3965, T9013137, XTCO179628, niacina, ácido nicotínico, BARI 1453, SC435, PHA384640, S8921, AZD7706, inplitapida, LAB687, e CP346086, mais preferivelmente colestiramida, -sitosterol, ezetimiba, tiquesida, avasimiba, eflucimiba, KY505 SMP 797, probucol, niacina e ácido nicotínico, mais

25 preferivelmente ezetimiba, colestiramida e niacina.

Agentes antiobesidade particularmente preferidos para serem combinados com o inibidor de renina, em particular, aliskiren são selecionados do grupo que consiste em paroxetina, fluoxetina, fenfluramina, fluvoxamina, sertralina, imipramina, GW 320659, despiramina, talsupram, nomifensina, tioperamida, clobenpropit, iodophenpropit, imoproxifan, GT2394 (Gliatech), leptina, nalmefeno (Revex), 3-metoxinaltrexono, naloxono, naltrexono, axoquina (Regeneron), butabindida, sibutramina, dexfenfluramina, fluoxetina,

30

teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafil, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram, cilomilast, tetrahidrolipstatina (orlistat/Xenical), Triton WR1339, RHC80267, lipstatina, teasaponina, fosfato de dietilumbeliferila, FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilactona, esteracina, ebelactona A, ebelactona B, RHC 80267, topiramato, e zonisamida, mais preferivelmente sibutramina e orlistat.

Como a presente invenção tem um aspecto que refere-se a métodos para a prevenção, o retardamento do início ou o tratamento com uma combinação de compostos que podem ser administrados separadamente, a invenção também refere-se a combinar composições farmacêuticas separadas na forma de um kit. Por conseguinte, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode compreender um "kit de partes" no sentido de que os componentes podem ser administrados em doses independentes ou pelo uso de combinações fixas diferentes com quantidades distintas dos componentes em momentos diferentes. As partes do "kit de partes" podem então, por exemplo, ser administradas simultânea e/ou cronologicamente, isto é, em tempos diferentes e com intervalos de tempo iguais ou diferentes para cada parte do "kit de partes". De preferência, os intervalos de tempo são escolhidos para que o efeito sobre a doença ou a condição tratada no uso combinado das partes seja maior que o efeito que seria obtido pelo uso de somente qualquer um dos componentes. De preferência, há pelo menos um efeito benéfico, por exemplo, um aumento mútuo da eficácia de um inibidor de renina, por exemplo, aliskiren, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em (a) e (b) como definido acima; em particular, uma potencialização ou um sinergismo, por exemplo, um efeito mais que aditivo, efeitos vantajosos adicionais, menos efeitos colaterais, um efeito terapêutico combinado em uma dosagem não eficaz de um ou de cada um dos componentes, especialmente, uma potencialização ou um forte sinergismo.

O termo "potencialização" significa um aumento de uma atividade farmacológica ou efeito terapêutico correspondente, respectivamente. A potencialização de um componente da combinação de acordo com a presen-

te invenção por co-administração de um outro componente de acordo com a presente invenção significa que está sendo obtido um efeito que é maior que aquele obtido com um componente isolado.

5 O termo "sinérgico" significa que os fármacos, quando tomados juntos, produzem um efeito conjunto total que é maior que a soma dos efeitos de cada fármaco tomado isolado.

A invenção refere-se ainda a uma embalagem comercial compreendendo a combinação de acordo com a presente invenção junto com instruções para uso simultâneo, separado ou seqüencial.

10 As atividades farmacêuticas efetuadas por administração de um inibidor de renina, em particular, aliskiren, ou uma combinação dos agentes ativos usados de acordo com a presente invenção podem ser demonstradas, por exemplo, usando-se modelos farmacológicos correspondentes conhecidos na literatura pertinente. O versado na técnica pertinente é absolutamente capaz de selecionar um modelo de teste animal relevante para provar as  
15 indicações terapêuticas e os efeitos benéficos indicados acima e abaixo.

Para avaliar a atividade anti-hipertensiva da combinação de acordo com a invenção, por exemplo, pode-se aplicar a metodologia descrita por Lovenberg W: Animal models for hypertension research. Prog. Clin. Biol.  
20 Res. 1987, 229, 225-240. Para avaliar se a combinação de acordo com a presente invenção pode ser usada para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva, por exemplo, pode-se aplicar os métodos apresentados por Smith HJ, Nuttall A: Experimental models of heart failure. Cardiovasc Res 1985, 19, 181-186. Abordagens moleculares tais como métodos transgênicos também estão descritos, por exemplo, por Luft et al.: Hypertension-induced end-organ damage, "A new transgenic approach for an old problem", Hypertension 1999, 33, 212-218.

Encontram-se disponíveis pelo menos três modelos animais para estudar os efeitos anti-hipertensivos e antidislipidêmicos desta combinação.

30 Eles incluem:

- Ratos hiperlipidêmicos com hipertensão espontânea (SHHR)  
- *Clin Exp Pharmacol Physio* 2003 Aug 30 (8): 537-44

- Ratos Wistar recém-desmamados (modelos hipertensos e hipertrigliceridêmicos) - *Clin Exp Hypertens* Jan. 2005; 27 (1): 45-47

- Modelo de rato hiperlipidêmicos transgênicos com hipertensão genética - *Mol Med* Maio-Agosto 2003 9 (5-8): 135-42.

5 Em particular pode-se empregar o seguinte modelo:

A atividade abaixadora de colesterol é determinada no rato da seguinte maneira:

Ratos machos Sprague-Dawley (230-250 g) (Taconic Farms) são mantidos com água ad libitum e uma dieta rica em colesterol (1,5% de colesterol e 0,5% de ácido cólico) por duas semanas antes e durante o período de tratamento de 7 dias. Os grupos de animais são tratados por via oral por gavagem com o veículo apenas ou com composto de teste por 7 dias consecutivos. Depois da última dose, os animais são mantidos em jejum por 18 horas e sangue é coletado. As amostras de sangue são centrifugadas a 2500 rpm por 10 minutos para preparar o plasma para determinação do colesterol total assim como das concentrações do colesterol LDL e HDL. Os valores de HDL são determinados depois da precipitação de LDL/VLDL (Warnick & Albers, 1978). Todas as amostras são analisadas enzimaticamente quanto ao nível de colesterol com um kit de reagentes para diagnóstico (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO). A análise é realizada em um computador automático Bio-Mek. As frações LDL/VLDL são precipitadas da seguinte maneira: 0,35 ml de plasma é distribuído em alíquotas em tubos Eppendorf aos quais foram adicionados 12 ml de cloreto de manganês a 2 M, 11,2 ml de heparina sódica (intestino de porco, 5000 unidades/ml), e 8,3 ml de solução salina normal. As amostras são turbilhonadas e são colocadas em gelo por 15 minutos, e em seguida centrifugadas a 4°C por 10 minutos a 1300 rpm e o sobrenadante é enzimaticamente analisado quanto ao nível de colesterol. A concentração de colesterol HDL é ajustada para diluição multiplicando-se o valor do colesterol do sobrenadante por 1,09. Os valores do colesterol LDL/VLDL são obtidos subtraindo-se o colesterol HDL do colesterol total.

O versado na técnica pertinente é absolutamente capaz de selecionar o modelo de teste relevante para prover a eficácia de uma combina-

ção da presente invenção nas indicações terapêuticas indicadas acima e abaixo. Inibidores de renina humana, por exemplo aliskiren, tipicamente possuem uma alta especificidade para espécie, mais notavelmente para renina humana. Inesperadamente, o aliskiren retém uma potência razoável contra renina canina e murina, mas é 1-2 ordens de grandeza mais fraco como inibidor de renina de rato. Conseqüentemente, modelos de rato não são espécies preferidas, mas podem ser usados se forem usadas doses mais altas de aliskiren (ou um outro inibidor de renina) ou se for usada uma espécie animal na qual a RAS é particularmente ativada ou artificialmente 'hiperativada'. Um modelo relevante e útil para avaliar os efeitos de uma combinação de um inibidor de renina com um fármaco para tratar obesidade é o cachorro alimentado com uma dieta de alto teor de gorduras para induzir obesidade. Estes animais são hipertensos e estão com excesso de peso e apresentam uma alteração generalizada dos parâmetros metabólicos (Hall JE, Brands MW, Dixon WN, Smith MJ Jr. Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* 22:292-299, 1993). Alguns modelos murinos tais como o camundongo Agotai amarelo obeso (Correia MLG, Haynes WG, Rahmouni K, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL. The concept of selective leptin resistance. *Diabetes* 51:439-442, 2002.) ou o camundongo transgênico com gordura castanha reduzida (Cittadini A, Mantzoros CS, Hampton TG, Travers KE, Katz SE, Morgan JP, Flier JS, Douglas PS. Cardiovascular abnormalities in transgenic mice with reduced brown fat. *Circulation* 100:2177-2183, 1999) podem servir de modelos úteis de obesidade humana com hipertensão sobreposta. Um modelo animal menos preferido, porém útil, é o rato espontaneamente hipertensivos com tendência a acidente vascular cerebral (Izumo strain) cruzado com ratos obesos Zucker (ZF)(fa/fa) para produzir o rato obeso SHRSP (fa/fa) (Hiraoka-Yamamoto et al., 2004). Adicionalmente, ratos Zucker (OZR ou fa/fa) ou seu correspondente diabético, o rato obeso diabético Zucker (ZDF) também podem ser utilizados. Estes modelos animais caracterizam-se por hipertensão, obesidade, resistência à insulina/intolerância à glicose (OZR) ou diabetes (ZDF) e hiperlipidemia (Toblli JE, DeRosa G, Rivas C, Cao G, Piorno P, Pagano P,

Forcada P. Cardiovascular protective role of a low-dose antihypertensive combination in obese Zucker rats. *J Hypertens* 21:611-620, 2003; van Zwieten PA. Diabetes and hypertension: experimental models for pharmacological studies. *Clin Exp Hypertens* 21:1-6, 1999, Mizuno M, Sada T, Kato M, Koike H. Renoprotective effects of blockade of angiotensin II AT1 receptors in an animal model of diabetes type 2. *Hypertens Res* 25(2):271-278, 2002). Embora os efeitos da combinação possam ser avaliados em OZR em qualquer idade, os parâmetros metabólicos vão variar de acordo com a idade do animal. Animais mais velhos podem apresentar mudanças estruturais e funcionais mais substanciais que ratos jovens devido à alteração metabólica duradoura e ao impacto destas mudanças em todo o processo da doença. Por conseguinte, os resultados de laboratório para laboratório podem variar devido à idade com que os animais são usados para o estudo. Os animais têm tipicamente 10 - 20 semanas de idade quando as experiências são iniciadas. Tipicamente, são efetuadas medidas de uma ampla variedade de parâmetros metabólicos e funcionais, que incluem lipídios plasmáticos, glicose plasmática, tolerância à glicose, insulina plasmática, peso corporal, e pressão sangüínea. Também são realizadas outras medidas mais específicas para avaliar a função endotelial, a tensão oxidante, determinações do peso de órgãos, avaliação da massa cardíaca, e análises da função cardíaca e renal e análises morfométricas. Consultar Zhou MS, Jaimes EA, Raj L. Atorvastatin prevents end-organ injury in salt-sensitive hypertension. *Hypertens* 44:186-190, 2004 para descrição de algumas destas medidas. A pressão sangüínea também é monitorada cronicamente e com maior consistência usando radiotelemetria da maneira descrita abaixo.

Radiotransmissores são implantados em ratos de pelo menos 7 semanas de idade ou pesando mais de 200 gramas. Em camundongos, o peso deve ser superior a 20 gramas no momento da implantação da telemetria. O tratamento medicamentoso pode ser iniciado em qualquer época depois de um período de recuperação de duas semanas da cirurgia. Os fármacos são administrados uma vez ao dia por gavagem oral, mas podem ser dados por outras vias (por exemplo, intraperitoneal, intravenosa, ou subcu-

tânea). Os ratos ou camundongos são randomizados para receber um dos vários tratamentos, inclusive um veículo de controle. Os fármacos são administrados por gavagem oral, uma vez pela manhã durante várias semanas a 2 ou 3 meses. Em casos especiais, os fármacos podem ser administrados à

5 noite ou várias vezes ao dia. Também, para alguns estudos nos quais serão observados os efeitos da alimentação ou comportamento, os ratos ou camundongos podem ser colocados em um programa invertido de iluminação para induzir um turno diurno nos padrões de comer e beber. A pressão sanguínea (média, sistólica, e diastólica) e a frequência cardíaca são monitoradas continuamente, 24 horas por dia durante todo o período do estudo usando procedimentos radiotelemétricos. Todos os valores representam as respostas médias em 24 horas para cada animal, mas o resumo dos dados também pode ser feito usando outros intervalos de tempo, por exemplo, a média em intervalos de uma hora. Os pesos corporais são anotados em intervalos semanais ou em alguns estudos podem ser monitorados diariamente. No fim do estudo, todos os ratos ou camundongos são sacrificados e os corações são retirados, seccionados e pesados. A massa cardíaca foi determinada como a proporção do peso ventricular esquerdo para o peso corporal para cada animal em um grupo de tratamento. Outros tecidos, incluindo porém sem limitação o rim, podem ser retirados depois do sacrifício para determinação de marcadores bioquímicos, para avaliar a extensão do dano ao tecido (histologia, imunistoquímica etc.), e para traçar o perfil da expressão gênica. A coleta de amostras de sangue para medir a glicose, insulina, lipídios ou outros marcadores bioquímicos de função metabólica pode ser

15 efetuada em vários tempos, mas é especificamente limitada (volume de sangue e frequência) dependendo da espécie. Portanto, em um modelo canino, são possíveis coletas de sangue mais frequentes e em volumes maiores e por conseguinte, é possível realizar uma análise mais extensa de marcadores bioquímicos.

30 Exemplo de teste 1: efeito inibitório da atividade de CETP *in vitro* em plasma total

Plasma contendo [<sup>3</sup>H] CE-HDL<sub>3</sub> (600.000 dpm/ml) foi preparado

por adição de lipoproteína doadora obtida no item (1) acima ao plasma de indivíduos saudáveis. Uma solução de amostra foi preparada usando uma solução 1:1 de N-metilpirrolidona e polietilenoglicol 400 como solvente. A solução de amostra ou o solvente isolado (2 µl) e o plasma contendo [<sup>3</sup>H] CE-HDL<sub>3</sub> (100 µl) foram adicionados a microtubos e incubados por 4 horas a 3°C ou 4°C. Depois de liofilização, uma solução de TBS (20 mM de Tris/0,15 M de NaCl (pH 7,4)] contendo 0,15 M de cloreto de magnésio e 0,3% de sulfato de dextrano (100 µl) foi adicionada a cada microtubo e bem-misturada. Depois de deixar os microtubos repousarem a 4°C por 30 minutos, centrifugação (8.000 rpm, 4°C, 10 minutos) foi conduzida e a radioatividade do sobrenadante resultante (fração HDL) foi determinada com um contador de cintilação. A diferença entre os valores obtidos depois de incubação a 4°C e a 37°C com o solvente isolado foi considerada como atividade de CETP e uma redução (%) dos valores medidos produzidos pelas amostras foi considerada como a taxa de inibição (%) da atividade de CETP. Com base na taxa de inibição (%) da atividade de CETP, foi calculado o valor de IC<sub>50</sub> de cada amostra.

Exemplo de teste 2: efeito inibitório da atividade de CETP ex vivo de plasma de camundongos transgênicos

As amostras foram suspendidas em uma solução de metilcelulose a 0,5% e administradas por via oral usando uma sonda plástica a camundongos transgênicos com um gene de CETP humano introduzido (doravante denominados camundongos, preparados usando o método descrito no Pedido de Patente Japonesa N° Hei 8-130660), que foram deixados em jejum por uma noite. Sangue foi coletado antes da administração, e 6 horas depois da administração a atividade de CETP no plasma foi determinada usando o seguinte método.

Lipoproteína doadora ([<sup>3</sup>H]CE-HDL<sub>3</sub>, contendo 0,21 µg de colesterol) obtida no item (1) acima, lipoproteína aceptora obtida no item (2) acima (contendo 21 µg de colesterol), e 0,9 µg de plasma murino foram adicionados a microtubos. O volume total foi ajustado em 600 µl/tubo com uma solução de TBS [10 mM de Tris/0,15 M de NaCl (pH 7.4)]. Os microtubos

foram incubados por 15 horas a 37°C ou 4°C. Em seguida, uma solução de TBS gelada (400 µl/tubo) e uma solução de sulfato de dextrano a 0,3% (100 µl/tubo) contendo 0,15 M de cloreto de magnésio foram adicionadas aos microtubos e bem-misturadas. Depois de deixar os microtubos repousarem por 30 minutos a 4°C, centrifugação (8.000 rpm, 4°C, 10 minutos) foi realizada e a radioatividade do sobrenadante resultante (fração HDL) foi determinada com um contador de cintilação. A diferença entre os valores medidos obtidos por incubação do plasma de camundongos individuais a 4°C e a 37°C antes da administração das amostras foi considerada como atividade de CETP e uma redução (%) dos valores medidos depois da administração das amostras foi considerada como a taxa de inibição (%) da atividade de CETP.

Em certas circunstâncias, fármacos com diferentes mecanismos de ação podem ser combinados. No entanto, só considerar qualquer combinação de fármacos com modos de ação diferentes, porém agindo em campo semelhante não leva necessariamente a combinações com efeitos vantajosos.

Quando se emprega a combinação de acordo com a presente invenção, são observados em particular os seguintes aperfeiçoamentos:

- Hipertensão essencial pôde ser tratada de maneira mais eficaz;
- Redução do C total, LDL-C, Apo B, e TG elevados, um aumento do HDL-C em pacientes com hipercolesterolemia primária (heterozigota familiar e não-familiar) e dislipidemia mista (Fredrickson tipos IIa e IIb);
- pacientes com hipertrigliceridemia (hiperlipidemia de Fredrickson tipo IV) puderam ser tratados de maneira mais eficaz;
- pacientes com disbetalipoproteinemia primária (hiperlipidemia de Fredrickson tipo III) puderam ser tratados de maneira mais eficaz.
- Redução de C total e LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigota como adjunto de outros tratamentos abaixadores de lipídios (por exemplo, aférese de LDL) ou se tais tratamentos não estiverem disponíveis.

O mais surpreendente de tudo é a descoberta experimental de que a administração combinada de um inibidor de renina, em particular, aliskiren, e pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em (a) e (b) como definido acima, ou, em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, resulta não apenas em um efeito terapêutico benéfico, especialmente um efeito terapêutico potencializador ou sinérgico, mas independente disso, podem ser obtidos benefícios adicionais resultantes do tratamento combinado, tais como um surpreendente prolongamento da eficácia, tempo necessário reduzido para obter eficácia, uma variedade mais ampla de tratamento terapêutico e efeitos benéficos surpreendentes sobre doenças e condições associadas à inibição de renina. Um aspecto adicional e preferido da presente invenção é a prevenção, o retardamento do início e/ou o tratamento da condição de hipertensão sistólica isolada e complacência vascular enfraquecida que significa elasticidade vascular ou complacência arterial reduzida.

Orientações emitidas em conjunto com a European Society of Hypertension e a European Society of Cardiology assim como o sétimo relatório da Joint National Committee (JNC-7) sobre prevenção, detecção, avaliação e tratamento da pressão sanguínea alta enfatizam a necessidade de atingir metas de pressão sanguínea alvo de < 140/90 mm Hg na população em geral e até mesmo níveis mais baixos de pressão sanguínea para pacientes com diabetes e doença renal. Os dados do National Health and Nutrition Examination Survey indicam que somente 55 por cento dos pacientes hipertensos nos Estados Unidos recebem tratamento, e somente 29 por cento são controlados com uma pressão sanguínea abaixo de 140/90 mm Hg. Existem muitos motivos para o controle inadequado da pressão sanguínea que incluem complacência do paciente, relutância dos médicos em determinar os níveis apropriados dos medicamentos, preocupações com efeitos adversos, e custos do tratamento. Novas opções de tratamento para médicos e pacientes podem ajudar a superar alguns desses problemas.

Hipertensão sistólica isolada (ISH) é a forma mais comum de hipertensão nos idosos. Ela é definida como pressão sanguínea sistólica ele-

vada (acima de 140 mm Hg) junto com pressão sangüínea diastólica normal (abaixo de 90 mm Hg). A pressão sangüínea sistólica elevada é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares e pode levar por exemplo à hipertrofia do miocárdio e insuficiência cardíaca. A ISH caracteriza-se ainda por uma pressão de pulso aumentada, definida como a diferença entre a pressão sangüínea sistólica e a pressão sangüínea diastólica. A pressão de pulso elevada está sendo reconhecida como o tipo de hipertensão mais difícil de ser bem-controlado. Uma redução da pressão sangüínea sistólica elevada e correspondentemente da pressão de pulso é associada a uma significativa redução de risco em morte cardiovascular. Foi surpreendentemente descoberto que a combinação de um inibidor de renina, em particular, aliskiren, e pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em (a) e (b) como definido acima, resulta em maior redução da pressão sangüínea sistólica e/ou diastólica elevada em pacientes com diferentes formas de hipertensão inclusive ISH. Também foi descoberto que esta combinação reduz a pressão de pulso tanto em pacientes hipertensos quanto em pacientes com diabetes melito tipo 2 e em pacientes hipertensos que não têm diabetes melito tipo 2.

Além disso, foi descoberto que a co-administração crônica de um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em (a) ou (b) como definido acima, com um inibidor de renina, em particular, aliskiren, confere o efeito benéfico na morfologia e no funcionamento dos vasos sanguíneos e resulta em uma diminuição da rigidez vascular e correspondentemente na manutenção e na melhora da complacência vascular, principalmente complacência arterial.

Por conseguinte, foi descoberto que a adição de pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em (a) e (b) como definido acima a um inibidor de renina, em particular, aliskiren, potencializaria o efeito na pressão sangüínea sistólica e ainda melhoraria a rigidez/complacência vascular. Ao contrário, os efeitos anti-hipertensivos comprovados de um inibidor de renina, em particular, aliskiren, na pressão sangüínea sistólica e diastólica podem ser potencializados pela adição de um

sensibilizador de insulina e/ou de um aumentador da secreção de insulina. O benefício destas combinações também se estende a um efeito adicional ou potencializado na função endotelial, e melhora da função e estrutura vasculares em vários órgãos/tecidos que incluem os rins, o coração, os olhos e o cérebro. Através da redução nos níveis de glicose, também é possível demonstrar um efeito antitrombótico e antiaterosclerótico. A redução da glicose previne ou minimiza a glicosilação de qualquer proteína estrutural ou funcional no sistema cardio-renal. Este efeito se mostra altamente benéfico produzindo um efeito aditivo ou sinérgico na função/estrutura vascular quando administrado com um inibidor de renina, em particular, aliskiren, que isolado melhora a função e a estrutura cardiovasculares através de um mecanismo distinto.

Adicionalmente, dislipidemia e/ou obesidade podem contribuir, em parte, para o desenvolvimento de diabetes, hipertensão e aterosclerose e outras doenças associadas à dislipidemia e à obesidade. A administração combinada de um inibidor de renina com um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em (a) ou (b) como definido acima vai produzir outros efeitos anti-hipertensivos, melhorar a dinâmica vascular em pacientes hipertensos em um grau maior que depois da administração do agente administrado isolado. Conseqüentemente, a administração combinada vai melhorar simultaneamente as anormalidades metabólicas e cardiovasculares, duas condições que geralmente coexistem nos pacientes.

Outros benefícios incluem o uso de doses mais baixas dos fármacos individuais a serem combinados de acordo com a presente invenção, quando comparadas com as doses usadas quando administradas isoladas, por exemplo, que as dosagens geralmente poderiam não apenas ser mais baixas, mas também dadas com menos frequência, dessa forma reduzindo a incidência de efeitos colaterais. Isto é, consistente com os desejos e as exigências dos pacientes a serem tratados.

Por exemplo, foi observado que a combinação de acordo com a presente invenção oferece benefícios especialmente no tratamento de hipertensão branda a moderada ou de hipertensão sistólica isolada em pacientes

com dislipidemia ou obesidade, independente de estado hipertenso dos mesmos, por exemplo, reduzindo o risco de eventos cardiovasculares negativos por dois modos de ação diferentes.

5 Por exemplo, o inibidor de renina aliskiren na combinação mos-  
 10 trou-se útil no tratamento de dislipidemia e/ou obesidade além da redução de  
 sangue. Em doses subterapêuticas, em relação ao tratamento de hiperten-  
 são, a combinação de acordo com a invenção pode ser simplesmente usada  
 para o tratamento de dislipidemia e/ou obesidade, especialmente hiperlipi-  
 demia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, níveis baixos de colesterol  
 10 de lipoproteínas de alta densidade, níveis altos de colesterol de lipoproteínas  
 de baixa densidade, aterosclerose, doença da artéria coronária, ataque car-  
 díaco, acidente vascular cerebral e obesidade. Tendo em vista a dose redu-  
 zida de aliskiren, há um perfil de segurança considerável da combinação que  
 a torna adequada para uma terapia de primeira linha.

15 Exemplo 1:

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

	Comprimi- do prensa- do em rolo	Forma de dosagem 1	Forma de dosagem 2	Forma de dosagem 3
Componente				
Hemi-fumarato de aliskiren	165,750	165,750	165,750	165,750
Celulose microcristalina	220,650	84,750	72,250	107,250
Polivinilpirrolidona K 30	-	-	12,000	12,000
Crospovidona	84,000	45,000	44,000	48,200
Aerosil 200	4,800	1,500	1,500	1,800
Estearato de magnésio	4,800	3,000	4,500	5,000
Peso total	480,000	300,000	300,000	340,000

Composição de aliskiren 150 mg (base livre) comprimidos não revestidos em % em peso.

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

Composição de aliskiren 150 mg (base livre) comprimidos não revestidos em mg/unidade (divididos em fase interna/externa).

		Comprimido prensado em rolo	Forma de dosagem 1	Forma de dosagem 2	Forma de dosagem 3
<b>Componente</b>					
Fase interna	Hemi-fumarato de aliskiren	165,75	165,75	165,75	165,75
	Celulose microcristalina	220,65	84,75	72,25	90,25
	Polivinilpirrolidona K 30	-	-	12,00	12,00
	Crospovidona	36,00	-	-	14,20
	Aerosil 200	-	-	-	-
	Estearato de magnésio	2,40	-	-	-
Fase externa	Crospovidona	48,00	45,00	44,00	34,00
	Celulose microcristalina	-	-	-	17,00
	Aerosil 200	4,80	1,50	1,50	1,80
	Estearato de magnésio	2,40	3,00	4,50	5,00
	Peso total	480,00	300,00	300,00	340,00

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

		Comprimido prensado em rolo	Forma de dosagem 1	Forma de dosagem 2	Forma de dosagem 3
Componente					
Fase interna	Hemi-fumarato de aliskiren	34,53	55,25	55,25	48,75
	Celulose microcristalina	45,97	28,25	24,08	26,545
	Polivinilpirrolidona K 30	-	-	4	3,530
	Crospovidona	7,5	-	-	4,175
	Aerosil 200	-	-	-	-
	Estearato de magnésio	0,5	-	-	-
Fase externa	Crospovidona	10	15	14,67	10
	Celulose microcristalina	-	-	-	5
	Aerosil 200	1	0,5	0,5	0,53
	Estearato de magnésio	0,5	1	1,5	1,47
	Total %	100,00	100,00	100,00	100,00

**Exemplo 2:**

5 Composição de aliskiren (forma de dosagem 3) comprimidos revestidos com filme em mg/unidade.

Forma de dosagem 3/potência	75 mg (base livre)	150 mg (base livre)	300 mg (base livre)
<b>Componente</b>			
Hemi-fumarato de aliskiren	82,875	165,750	331,500
Celulose microcristalina	53,625	107,250	214,500
Polivinilpirrolidona K 30	6,000	12,000	24,000
Crospovidona	24,100	48,200	96,400
Aerosil 200	0,900	1,800	3,600
Estearato de magnésio	2,500	5,000	10,000

Forma de dosagem 3/potência	75 mg (base livre)	150 mg (base livre)	300 mg (base livre)
<b>Peso total do comprimido</b>	170,000	340,000	680,000
premix Opadry branco	9,946	16,711	23,9616
premix Opadry vermelho	0,024	0,238	1,8382
premix Opadry preto	0,030	0,051	0,2002
<b>Peso total do comprimido revestido com filme</b>	180,000	357,000	706,000

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

1) misturar o componente ativo e os aditivos e granular os referidos componentes com um líquido de granulação;

5 2) secar o granulado resultante;

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

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

10 5) opcionalmente revestir o comprimento de núcleo resultante para dar um comprimido revestido com filme.

O líquido de granulação pode ser etanol, uma mistura de etanol e água, uma mistura de etanol, água e isopropanol, ou uma solução de polivinilpirrolidonas (PVP) nas misturas acima mencionadas. Uma mistura preferida de etanol e água varia de cerca de 50/50 a cerca de 99/1 (% p/p), mais preferivelmente ela é cerca de 94/6 (% p/p). Uma mistura preferida de etanol, água e isopropanol varia de cerca de 45/45/5 a cerca de 98/1/1 (% p/p/p), mais preferivelmente de cerca de 88,5/5,5/6,0 a cerca de 91,5/4,5/4,0 (% p/p/p). Uma concentração preferida de PVP nas misturas acima varia de cerca de 5 a cerca de 30% em peso, de preferência de cerca de 15 a cerca de 25%, mais preferivelmente de cerca de 16 a cerca de 22%.

Chamamos atenção para os numerosos métodos conhecidos de granulação, secagem e mistura empregados na técnica, por exemplo, granulação por pulverização em um leito fluidificado, granulação por via úmida em um misturador de alto cisalhamento, granulação por fusão, secagem em

uma secadora de leite fluidificado, mistura em um misturador de queda livre ou misturador de tamboreamento, prensagem em comprimidos em uma prensa de comprimidos de uma cunha ou uma prensa de comprimidos giratória.

- 5                   A produção do granulado pode ser efetuada em equipamento tradicional adequado para processos de granulação orgânica. A produção da mistura final e a prensagem dos comprimidos também pode ser realizada em equipamento padrão.

- 10                   Por exemplo, a etapa (1) pode ser realizada em um granulador de alto cisalhamento, por exemplo, Collette Gral; a etapa (2) pode ser conduzida em uma secadora de leite fluido; a etapa (3) pode ser realizada em um misturador de queda livre (por exemplo misturador de recipiente, misturador de tamboreamento); e a etapa (4) pode ser realizada usando um método de prensagem a seco, por exemplo, uma prensa de comprimidos giratória.
- 15

## REIVINDICAÇÕES

1. Combinação compreendendo um inibidor de renina, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em

5 (a) um agente antilipídêmico selecionado do grupo que consiste em um sequestrante de ácido biliar, um inibidor da absorção de colesterol, um inibidor da acila coenzima A-colesterol acil transferase (ACAT), um inibidor da esqualeno sintetase, um antioxidante, um modulador de receptores de FXR, um agonista de receptores de LXR, um inibidor da síntese de lipoproteínas, um inibidor do transporte de triglicerídeos microssômicos, um inibidor da reabsorção de ácido biliar, um inibidor da síntese de triglicerídeos, um modulador de transcrição, um inibidor da esqualeno epoxidase, um indutor de receptores de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), um inibidor de 5-LO ou FLAP, e niacina ou um agonista de receptores de niacina, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e

10

15

(b) um agente antiobesidade selecionado do grupo que consiste em um inibidor do transportador de 5HT (serotonina), um inibidor do transportador de NE (norepinefrina), um anticorpo para grelina, um antagonista de grelina, um antagonista/agonista inverso de H3 (histamina H3), um antagonista de MCH1R (hormônio concentrador de melanina 1R), um agonista/antagonista de MCH2R (hormônio concentrador de melanina 2R), um antagonista de NPY1 (neuropeptídeo Y Y1), um agonista de NPY2 (neuropeptídeo Y Y2), um antagonista de NPY5 (neuropeptídeo Y Y5), leptina, um derivado de leptina, um antagonista de opióides, um antagonista de orexina, um agonista de BRS3 (receptores de bombesina subtipo 3), um agonista de CCK-A (colecistocinina-A), um CNTF (fator neurotrófico ciliar), um derivado de CNTF, um agonista de GHS (receptor de secretagogos do hormônio do crescimento), agonista de 5HT2c (receptor de serotonina 2c), um agonista de Mc3r (receptor de melanocortina 3), um agonista de Mc4r (receptor de melanocortina 4), um inibidor da reabsorção de monoamina, um inibidor da reabsorção de serotonina, topiramato, composto 57 da Phytopharm, um inibidor de ACC2 (acetil-CoA carboxilase-2), um agonista de  $\beta$ 3 (receptor beta-

20

25

30

adrenérgico 3), um inibidor de FAS (ácido graxo sintase), um inibidor de PDE (fosfodiesterase), um hormônio da tireóide, agonista B, um ativador de UCP-1 (proteína desacopladora 1), 2 ou 3, um acil-estrogênio, um antagonista de glicocorticóide, um inibidor de 11 $\beta$ -HSD-1 (11-beta hidróxido esteróide desidrogenase tipo 1), um inibidor de lipase, um inibidor do transportador de ácidos graxos, um inibidor do transportador de dicarboxilato, um inibidor do transportador de glicose, e um inibidor do transportador de fosfato, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

2. Combinação de acordo com a reivindicação 1, em que o agente antilipídêmico é selecionado do grupo que consiste em ezetimiba, colestiamida e niacina.

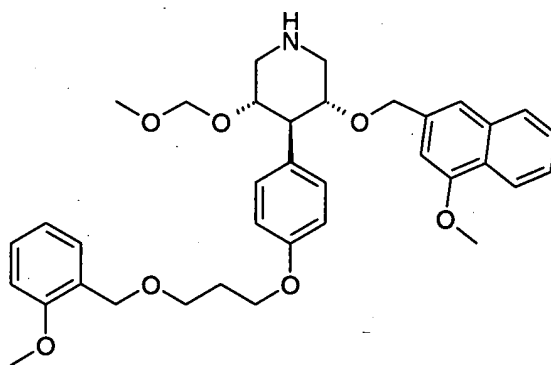
3. Combinação de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o agente antiobesidade é selecionado do grupo que consiste em sibutramina e orlistat.

4. Combinação de pelo menos dois componentes selecionados do grupo que consiste em:

(i) um inibidor de renina ou um inibidor de renina combinado com um diurético ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e

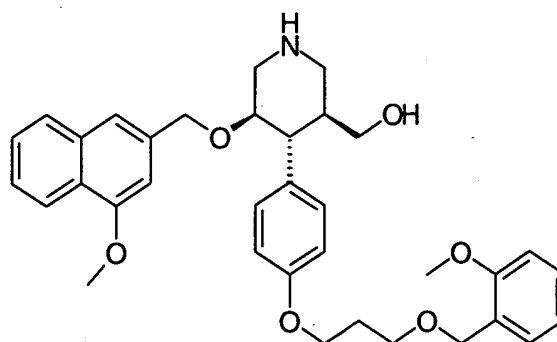
(ii) um inibidor da proteína de transferência de éster de colestirila ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

5. Combinação de acordo com a reivindicação 1, em que o inibidor de renina é RO 66-1132 ou RO-66-1168 de fórmulas

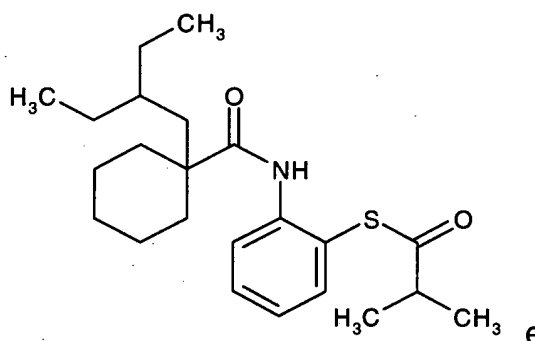


ou

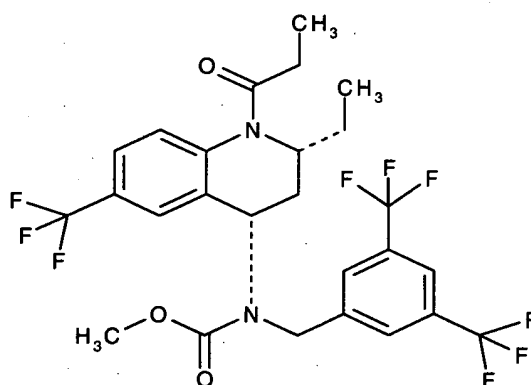
3



respectivamente, ou é aliskiren ou, em cada caso, um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o diurético é hidroclorotiazida e em que o inibidor de CETP é selecionado do grupo que consiste em JTT 705 de fórmula

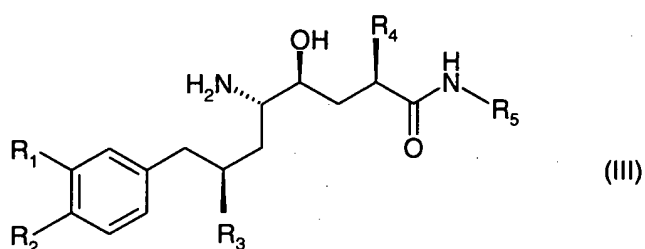


torcetrapib de fórmula



5

6. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que um inibidor de renina é selecionado do grupo que consiste em RO 66-1132, RO 66-1168 e um composto de fórmula

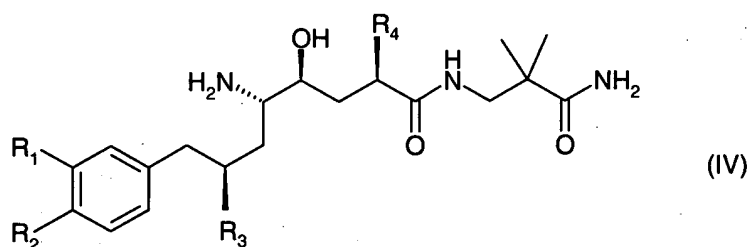


em que  $R_1$  é halogênio,  $C_{1-6}$ halogenoalquila,  $C_{1-6}$ alcóxi- $C_{1-6}$ alquilóxi ou  $C_{1-6}$ alcóxi- $C_{1-6}$ alquila;  $R_2$  é halogênio,  $C_{1-4}$ alquila ou  $C_{1-4}$ alcóxi;  $R_3$  e  $R_4$  são independentemente  $C_{3-6}$ alquila ramificada; e  $R_5$  é cicloalquila,  $C_{1-6}$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

5  $C_{1-6}$ aminoalquila,  $C_{1-6}$ alquilamino- $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ dialquilamino- $C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alcanoilamino-

$C_{1-6}$ alquila,  $HO(O)C-C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alquil-O-(O) $C_{1-6}$ alquila,  $H_2N-C(O)-C_{1-6}$ alquila,  $C_{1-6}$ alquil-HN-C(O)- $C_{1-6}$ alquila ou  $(C_{1-6}$ alquil) $_2$ N-C(O)- $C_{1-6}$ alquila; ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

10 7. Combinação de acordo com a reivindicação 6, em que um inibidor de renina é um composto de fórmula (III) tendo a fórmula



em que  $R_1$  é 3-metoxipropilóxi;  $R_2$  é metóxi; e  $R_3$  e  $R_4$  são isopropila; ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

15 8. Combinação de acordo com a reivindicação 7, em que o composto de fórmula (IV) está na forma do sal de hemi-fumarato da mesmo.

9. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o inibidor de renina é aliskiren e o agente antilipídico é enzetimiba.

20 10. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o inibidor de renina é aliskiren e o agente antilipídico é colestiramina.

11. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o inibidor de renina é aliskiren e o agente antilipídico é niacina.

25 12. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que (i) o inibidor de renina é aliskiren e o agente antiobesidade é sibutramina.

13. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que (i) o inibidor de renina é aliskiren e o agente anti-obesidade é orlistat.

5 14. Composição farmacêutica compreendendo a combinação como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

15 15. Kit de partes compreendendo a combinação como definida em qualquer uma das reivindicações precedentes, na forma de duas ou três unidades distantes dos componentes.

10 16. Método de tratamento e/ou prevenção de distúrbios cardiovasculares modulados pela inibição da atividade de renina compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz da combinação como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, a um mamífero com necessidade de tal tratamento.

15 17. Método de tratamento e/ou prevenção de dislipidemia, dislipidemia associada à obesidade, distúrbios associados à dislipidemia, obesidade, distúrbios associados à obesidade compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz da combinação como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, a um mamífero com necessidade de tal  
20 tratamento.

18. Método de acordo com a reivindicação 16 ou 17, em que as doenças e condições são selecionadas do grupo que consiste em

25 (a) hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, especialmente insuficiência renal crônica, restenose coronariana e vascular, por exemplo restenose após angioplastia percutânea transluminal, e restenose após cirurgia de desvio da artéria coronária;

(b) aterosclerose, por exemplo, devido a uma redução na tensão oxidante, um efeito direto sobre os lipídios ou a um efeito antiinflamatório de um ou de todos os componentes da combinação,

30 (c) resistência à insulina e síndrome X/síndrome metabólica, diabetes melito tipo 2, obesidade, nefropatia, por exemplo nefropatia diabética, insuficiência renal, por exemplo insuficiência renal crônica, hipotireoidismo,

- sobrevivência após infarto do miocárdio (MI), doenças cardíacas coronarianas, hipertensão nos idosos, hipertensão dislipidêmica familiar, aumento na formação de colágeno, fibrose, por exemplo, remodelagem (vascular) cardíaca, renal ou hepática subsequente à hipertensão e/ou hiperlipidemia (efeito antiproliferativo da combinação que pode ser dependente ou independente de uma ação nos lipídios), e remodelagem vascular que pode, em parte, ser devida a um efeito antiinflamatório e todas estas doenças ou condições associadas ou não à hipertensão;
- 5
- (d) disfunção endotelial com ou sem hipertensão,
- 10
- (e) hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, níveis baixos de colesterol de lipoproteínas de alta densidade, níveis altos de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade, aterosclerose e hipercolesterolemia, ataque cardíaco, acidente vascular cerebral, obesidade, e hipertrofia do ventrículo esquerdo
- 15
- (f) glaucoma
  - (g) hipertensão sistólica isolada (ISH),
  - (h) retinopatia diabética
  - (i) doença vascular periférica.
19. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 15
- 20 a 18, em que as doenças e condições são selecionadas do grupo que consiste em hipertensão, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, níveis baixos de colesterol de lipoproteínas de alta densidade, níveis altos de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade, aterosclerose, obesidade, e hipertrofia do ventrículo esquerdo.

**RESUMO**

Patente de Invenção: "**COMBINAÇÃO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS**".

A presente invenção refere-se a uma combinação, tal como uma preparação combinada ou uma composição farmacêutica, respectivamente  
5 compreendendo um inibidor de renina, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em

(a) um agente antilipídêmico específico e

(b) um agente antiobesidade específico

10 ou, em cada caso, um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.