



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

(21) **PI 0713044-9 A2**

(22) Data de Depósito: 28/06/2007
(43) Data da Publicação: 10/04/2012
(RPI 2153)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/496
A61K 31/517
A61P 3/10

(54) **Título:** USO DE INIBIDORES DE PKC EM COMPLICAÇÕES DIABÉTICAS

(30) **Prioridade Unionista:** 30/06/2006 GB 06 13162.7

(73) **Titular(es):** Novartis AG

(72) **Inventor(es):** Jean-Pierre Evenou, Jürgen Wagner

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007005746 de 28/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/000484 de 03/01/2008

(57) **Resumo:** USO DE INIBIDORES DE PKC EM COMPLICAÇÕES DIABÉTICAS. A presente invenção refere-se ao uso de um inibidor de PKC na fabricação de um fármaco no tratamento ou prevenção de complicações diabéticas, onde o inibidor de PKC é um de 3-(1H-indol-3-il)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona, 3-(1H-indol-3-il)-4-[2-(4-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona, 3-[3-(4,7-diaza-spiro[2.5]oct-7-il)-isoquinolin-1-il]-4-(7-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USO DE INIBIDORES DE PKC EM COMPLICAÇÕES DIABÉTICAS"**.

A presente invenção refere-se a um novo uso de um inibidor de PKC no tratamento ou prevenção de distúrbios ou complicações diabéticas como nefropatia e cardiomiopatia.

Complicações cardíacas e renais de diabetes são uma grande causa de mortalidade e morbidade, entretanto, os eventos celulares básicos que promovem sua progressão permanecem elusivos. É provável que a lesão inicial seja induzida por efeitos metabólicos como hiperglicemia levando a mudanças adaptativas na hemodinâmica com produção aprimorada de fatores de crescimento e mediadores pró-inflamatórios, levando a inflamação, hipoxia e deposição em matriz extracelular (ECM) aumentada.

Nefropatia diabética é caracterizada por glomerulosclerose progressiva e fibrose tubulointersticial que são acompanhadas por proteinúria e um decréscimo em GFR, levando por fim a uma falha renal crônica. A cardiomiopatia diabética é caracterizada em suas etapas iniciais por função diastólica anormal, junto com anormalidades súbitas na função sistólica, como demonstrado por função de fibra longitudinal reduzida. Estudos histológicos de corações diabéticos humanos mostram deposição de matriz extracelular aumentada, predominantemente de colágenos fibrilares junto com hipertrofia miocárdica.

Apesar de numerosas opções de tratamento para tratar ou prevenir diabetes e suas complicações, nefropatia e cardiomiopatia continuam a progredir na maioria de pacientes diabéticos e ainda permanece a necessidade para um tratamento eficaz e seguro dessas complicações.

De acordo com a presente invenção, foi descoberto que, surpreendentemente, inibidores de PKC que são descritos aqui abaixo podem ser usados para prevenir ou tratar distúrbios ou complicações diabéticas, em particular distúrbios ou complicações causadas por diabetes mellitus, como nefropatia e cardiomiopatia diabéticas.

A presente invenção fornece o uso de inibidores de PKC na prevenção, tratamento ou adiamento de distúrbios ou complicações diabéticas,

como nefropatia, cardiomiopatia ou neuropatia, onde os inibidores de PKC são selecionados de 3-(1*H*-indol-3-il)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona (referido de aqui em diante como Composto A), 3-(1*H*-indol-3-il)-4-[2-(4-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona (referido de aqui em diante como Composto B), e 3-[3-(4,7-diaza-spiro[2.5]oct-7-il)-isoquinolin-1-il]-4-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (Composto C).

De acordo com a invenção, os Compostos A, B e C estão em forma livre ou em forma de um sal farmaceuticamente aceitável.

O composto mais preferido é o Composto A, ainda mais preferido é o sal de acetato deste.

Os compostos A, B e C são conhecidos e podem ser preparados como descrito na técnica, por exemplo, como descrito em U.S. 6.645.970 ou EP 1490355A1. Os sais do composto A, composto B e composto C podem ser preparados de maneira convencional e exibir a mesma ordem de atividade como os compostos livres.

Em uma série de modalidades adicionalmente específicas ou alternativas, a presente invenção também fornece:

1. Método para tratamento, prevenção ou adiamento de complicações diabéticas como descrito aqui abaixo, tal método incluindo administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de Composto A, Composto B, Composto C ou um sal destes, mais preferivelmente Composto A ou o sal de acetato deste.

"Complicações diabéticas" como definido nesta aplicação inclui, mas não é limitado a, hiperglicemia, hiperinsulinemia, resistência à insulina, metabolismo de glicose prejudicado, condições de tolerância a glicose prejudicada (IGT), condições de glicose de plasma em jejum prejudicada, obesidade, nefropatia diabética, glomerulosclerose, neuropatia diabética, cardiomiopatia diabética e síndrome X, e insuficiência renal crônica.

Preferivelmente, a presente invenção fornece um método para tratamento, prevenção ou adiamento de complicações diabéticas incluindo administração de uma quantidade eficaz de Composto A ou um sal deste, por exemplo, o sal de acetato deste, onde as complicações diabéticas são

como definidas aqui acima.

Por exemplo, é fornecido um método para tratamento, prevenção ou adiamento de nefropatia diabética, cardiomiopatia diabética ou neuropatia diabética, preferivelmente nefropatia diabética, incluindo administração de uma quantidade eficaz de Composto A, Composto B ou um sal destes, por exemplo, o Composto A ou um sal de acetato deste, por exemplo, o sal de acetato do Composto A.

Em outra modalidade da invenção, é fornecido um método para tratamento, prevenção ou adiamento de hiperglicemia, hiperinsulinemia, resistência à insulina, glomerulosclerose, cardiomiopatia diabética e insuficiência renal crônica, incluindo administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de Composto C ou um sal deste, por exemplo, o sal de acetato deste.

Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece:

2. Composto A, Composto B, Composto C ou um sal farmacêuticamente aceitável destes, para uso em um método como definido sobre 1 acima;

3. Composto A, Composto B, Composto C ou um sal farmacêuticamente aceitável destes, para uso na preparação de uma composição farmacêutica para uso em um método como definido sobre 1 acima;

4. Composição farmacêutica para uso em um método como definido sobre 1 acima incluindo Composto A, Composto B, Composto C ou um sal farmacêuticamente aceitável destes, junto com um ou mais diluentes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis para estes.

Em uma modalidade preferida da invenção, é fornecido o uso de Composto A em forma livre ou em uma forma de sal farmacêuticamente aceitável, por exemplo, o sal de acetato deste, no tratamento ou prevenção de uma complicação diabética como definido aqui acima, por exemplo, nefropatia diabética, neuropatia diabética ou cardiomiopatia diabética, preferivelmente nefropatia diabética.

Em outra modalidade preferida da invenção, é fornecido o uso de Composto C em forma livre ou em uma forma de sal farmacêuticamente

aceitável, por exemplo, o sal de acetato deste, para tratamento ou prevenção de cardiomiopatia diabética.

A utilidade dos compostos A, B ou C, no tratamento de complicações diabéticas, como especificado aqui acima, pode ser demonstrado em métodos de teste em animais bem como em clínicas, por exemplo, de acordo com os métodos de aqui em diante descritos.

A. Afinidade de ligação dos Compostos A, B e C a receptores de PKC humanos pode ser determinada no ensaio de Proteína Quinase C. Tal ensaio pode ser feito de acordo com métodos publicados (por exemplo, D. Geiges et al., Biochem. Pharmacol. 1997; 53:865-875), por exemplo, como descrito em EP 1337527A1, o conteúdo com respeito ao ensaio de Proteína Quinase C sendo incorporado aqui por referência.

B. *In vivo*

Ratos Ren-2 (por exemplo, como descrito em D. J. Kelly et al, Kidney Int, Vol 54, 1998, p.343-352). O efeito dos Compostos A, B e C em complicações diabéticas é testado em 27 ratos transgênicos (mRen-2), modelo que desenvolve hipertensão e muitas das características estruturais e funcionais de nefropatia diabética humana quando diabetes é induzida por estreptozotocina, resultando em uma doença progressiva com muitas das características estruturais, funcionais e moleculares de nefropatia diabética humana. A progressão dessa doença é associada com um aumento em fatores de crescimento cardíacos e renais e acumulação em matriz extracelular.

O efeito dos compostos da invenção em nefropatia diabética pode ser estudado com o modelo de ratos Ren-2, como descrito em D. J. Kelly et al, Diabetes, Vol 52, Fev 2003, p.512-518: Diabetes é induzida por injeção de estreptozotocina, 55 mg/kg. Todos os ratos diabéticos recebem 2 unidades/dia de insulina (isofano humano) para promover pesagem corporal e reduzir mortalidade. O período experimental continua por 16 semanas em ratos Ren-2 para estudar doenças cardíacas e renais avançadas. Os ratos são sorteados para os seguintes grupos:

Grupo 1: Ren-2 não diabéticos, sem fármaco

Grupo 2: Ren-2 não diabéticos, Composto C

Grupo 3: Ren-2 não diabéticos, Composto A

Grupo 4: Ren-2 diabéticos

Grupo 5: Ren-2 diabéticos, fármaco Composto C, dose 1

Grupo 6: Ren-2 diabéticos, fármaco Composto A, dose 1

5 Grupo 7: Ren-2 diabéticos, fármaco Composto C, dose 2

Grupo 8: Ren-2 diabéticos, fármaco Composto A, dose 2

N = 20 por grupo (160 ratos)

a) Parâmetros Clínicos

10 Medidas em série da pressão sanguínea (4, 8, 12, 16 semanas), de controle glicêmico (semanalmente), de HbA1c (ponto final) e de parâmetros clínicos são tomadas em intervalos como definido por protocolos-padrão para estudos em animais.

b) Função Renal (Pontos Finais primários)

15 Medidas em série da função renal são feitas pela medição de creatinina e uréia de plasma (auto-analisador), de albuminúria (radioimunoexame) e de GFR (técnica isotópica de injeção única) como definido por protocolos-padrão para estudos em animais.

c) Estrutura Renal (Pontos Finais Secundários)

20 No sacrifício (16 semanas de diabetes), o rim esquerdo é fixado em formalina. As seguintes medidas morfológicas são feitas:

Seções de parafina de três microns manchadas com ácido periódico de Schiff, hematoxilina e eosina e tricromo de Masson são usados para microscopia de Luz (LM) para medir volume glomerular, índices de ferida glomerulosclerótica e tubulointersticial e hipertrofia cardíaca. Imunohistoquímica usando os métodos de avidina-biotina é usada para examinar:

25

1. Colágeno Tipo I, III e IV para examinar a extensão da deposição na matriz,

2. TGF- β e fosfo-Smad 2 para examinar a modulação de fatores de crescimento pró-fibrótico e sua atividade.

30 A distribuição e quantificação espacial da imunohistoquímica por análise de imagens fornecem informações específicas com respeito ao tipo de célula e a localização da progressão da doença. Imunolocalização por

TUNEL (apoptose) e por PCNA (Proliferação) é usada para determinar o estado do ciclo celular.

d) Biologia Molecular

O rim direito é congelado instantaneamente em nitrogênio líquido e usado para experimentos biológicos moleculares. Mudanças específicas na expressão do tecido e das células podem ser quantificadas usando imunohistoquímica com análise de imagens quantitativa e PCR em tempo real (ABI Prism 7700, Perkin Elmer Biosystems, Foster City, CA) com Taq-Man. Tal análise por PCR é uma técnica bem-conhecida por alguém versado na técnica.

Quando administrado i.v. a uma dose de 0,1 a 10 mg/kg, o Composto A, Composto B ou Composto C, tem um efeito benéfico nas complicações de diabetes.

C. Teste Clínico: Estudo clínico "duplo-cego", sorteado, de grupo paralelo em sujeitos com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlado apenas por dieta.

Sujeitos com um diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que não alcançaram quase normoglicemia ($HbA_{1c} < 6,8\%$) apenas com dieta são escolhidos para este teste. Os efeitos em controle glicêmico alcançados com os Compostos A, B e C são determinados neste estudo após 24 semanas com o controle alcançado no placebo, todos os sujeitos continuando com a mesma dieta do período antes do tratamento. Medidas de controle glicêmico são pontos finais substitutos validados para o tratamento de diabetes. HbA_{1c} é a única medida mais confiável para examinar o controle glicêmico (D. Goldstein et al, Tests of Glycemia in Diabetes; Diabetes Care 1995, 18(6), 896-909) e é a variável de resposta primária nesse estudo. Já que a glicosilação da hemoglobina é determinada pela concentração de glicose no tempo em que cada célula vermelha do sangue é produzida, HbA_{1c} fornece uma estimativa de glicose no sangue média pelos três meses anteriores.

Antes de iniciar com o tratamento "duplo-cego" por 24 semanas, aos sujeitos são administrados placebo por 4 semanas antes do café da manhã, do almoço e do jantar (período I).

Os sujeitos são então separados em quatro grupos de tratamento para o estudo "**duplo-cego**" de 24 semanas (período II) como ilustrado na Tabela abaixo:

Placebo**
Placebo*
(1) Composto A 10 mg*
(1) Composto A 10 mg**

* administrado antes do café da manhã, almoço e jantar;

5 ** administrado uma vez diariamente com o café da manhã.

Aproximadamente 100 sujeitos são sorteados por grupo de tratamento. A duração de estudo total incluindo o período de inserção para cada sujeito é de 28 semanas. A análise estatística pode ser realizada por métodos conhecidos na técnica.

10 O sujeito é advertido para não tomar a dose matinal da medicação de estudo ou comer café da manhã no dia de uma visita de estudo programada. A dose matinal é administrada por profissionais no local após a coleta de todas as amostras de laboratório de jejum e que todos os procedimentos do estudo estejam completos. Visitas são programadas para serem realizadas em intervalos de 2 semanas durante o período I, e em intervalos de 4 a 8 semanas durante o período II. Os sujeitos jejuaram por pelo menos 7 horas no tempo de cada visita. Todas as amostras de sangue para avaliações de laboratório são retiradas entre 7:00 AM e 10:00 AM. Todos os testes são conduzidos de acordo com os princípios das Boas Práticas de Laboratório seguindo procedimentos conhecidos na técnica.

20 HbA_{1c} é medido por Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (HPLC) usando o método de troca de íons em um analisador Bio-Rad Diamat. Um método de afinidade de suporte é usado se variantes de hemoglobina ou picos de degradação de hemoglobina forem observados.

25 Parâmetros adicionais a serem determinados são glicose de plasma em jejum (FPG), lipídios em jejum (totais, colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade) e LDL (lipoproteína de baixa densidade), e triglicerídeos) e peso corporal. FPG será medido usando o método da hexoquinase e colesterol LDL será calculado usando a fórmula de Friedewald se os triglice-

rídios forem < 400 mg/dL (4,5 mmol/L).

Vários parâmetros do estudo descritos acima podem ser modificados, por exemplo, a fim de otimizar a dosagem para doenças especiais ou indicações mencionadas aqui, para lidar com problemas de tolerabilidade durante o estudo ou para obter resultados similares ou idênticos com menos esforço. Por exemplo, uma população de sujeitos diferente pode ser envolvida em tal teste clínico, por exemplo, sujeitos com um diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que alcançaram quase normoglicemia ($HbA_{1c} < 6,8\%$) apenas por dieta, sujeitos com doenças diferentes de diabetes melitus; por exemplo, outros distúrbios metabólicos, ou sujeitos selecionados por outros critérios, como idade ou sexo; o número de sujeitos pode ser diminuído, por exemplo, para um número entre 70 e 100 sujeitos por grupo de tratamento; o termo do período de inserção de placebo (período I) pode ser mudado, ou seja, pode ser estendido, reduzido ou deletado; a programação da visita pode ser estendida, por exemplo, a cada 10, 12 ou 14 semanas; as instruções de visita podem ser mudadas, por exemplo, a instrução de que amostras de sangue para avaliações de laboratório devem ser retiradas entre 7:00 AM e 10:00 AM; HbA_{1c} pode ser determinado por outras maneiras; ou um ou mais dos parâmetros a serem determinados durante o estudo mencionado acima, por exemplo, FPG ou lipídios em jejum podem ser deletados ou a determinação de parâmetros adicionais (ver abaixo) pode ser adicionada.

Parâmetros adicionais podem ser determinados no curso do estudo, por exemplo, por testes adicionais. Tais testes adicionais podem incluir a análise de líquidos corporais a fim de determinar quantidades ou números para parâmetros como aqueles listados abaixo e podem servir, por exemplo, para o propósito de determinar a tolerabilidade dos ingredientes ativos administrados: determinação de hematócrito e hemoglobina, contagem de plaquetas, contagem de eritrócitos, contagem de leucócitos total e diferencial (basófilos, eosinófilos, linfócitos, monócitos, neutrófilos segmentados e neutrófilos totais); determinação de albumina, fosfatase alcalina, alanina amino transferase (glutâmico pirúvico transaminase de soro), aspartato amino transferase (glutâmico oxaloacético transaminase de soro), nitrogênio de

uréia de sangue ou uréia, bicarbonato, cálcio, cloreto, creatina fosfoquinase total (CPK), isoenzima creatina fosfoquinase de fração musculocerebral (se CPK for elevado), bilirrubina direta, creatinina, γ -glutamyl transferase, lactato desidrogenase, potássio, sódio, bilirrubina total, proteína total e ácido úrico no sangue; determinação de bilirrubina, glicose, cetonas, pH, proteínas, e densidade relativa na urina dos sujeitos; determinação de peso corporal, pressão sanguínea (sistólica e diastólica, após sentar por 3 minutos) e pulso radial (após sentar por 3 minutos).

Os resultados dos estudos mostram que os Compostos A, B e C podem ser usados para prevenção e preferivelmente para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 e complicações desta.

De acordo com a invenção, os Compostos A, B ou C podem ser administrados por qualquer via convencional, em particular enteralmente, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos ou cápsulas, ou parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções ou suspensões injetáveis, topicamente, por exemplo, na forma de loções ou géis, ou em uma forma nasal ou em uma forma de supositório.

Composições farmacêuticas incluindo o Composto A, B ou C em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável em associação com pelo menos um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável podem ser manufaturadas de maneira convencional por mistura com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável. Formas de dosagem de unidade para administração oral contêm, por exemplo, de cerca de 0,1 mg a cerca de 500 mg de substância ativa.

Dosagens diárias requeridas na prática do método da presente invenção variarão dependendo, por exemplo, do composto usado, do hospedeiro, do modo de administração, e da severidade da condição a ser tratada. Uma dosagem diária indicada para administração oral em um mamífero superior, por exemplo, seres humanos, está na faixa de cerca de 0,5 mg a cerca de 2000 mg de ingrediente ativo, por exemplo, Composto A, B ou C, convenientemente administrado, por exemplo, em doses divididas até quatro vezes ao dia ou em forma retardada.

O Composto A, ou B, preferivelmente o Composto A, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, pode ser administrado como o ingrediente único ou junto com pelo menos um ingrediente ativo selecionado do grupo consistindo em:

- 5 (i) agonista de PPAR;
- (ii) compostos aumentadores de HDL;
- (iii) antidiabéticos como definido aqui abaixo;
- (iv) um agente anti-hipertensivo;
- (v) modulador de absorção de colesterol;
- 10 (vi) análogos e miméticos de apo-A1;
- (vii) inibidores de renina;
- (viii) inibidores de trombina;
- (ix) inibidores de aldosterona;
- (x) agonistas de GLP-1;
- 15 (xi) antagonistas de receptor de glucagon;
- (xii) antagonistas de receptor 1 de canabinóide;
- (xiii) agentes antiobesidade;
- (xiv) inibidores de agregação de plaquetas;
- (xv) inibidores de DPP-IV; e
- 20 (xvi) fatores de crescimento pró-escleróticos.

ou, em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável deste;
e opcionalmente um veículo farmaceuticamente aceitável.

- Em uma modalidade preferida da invenção, o Composto C, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, é administrado junto com pelo
- 25 menos um ingrediente ativo selecionado do grupo consistindo em:

- (i) compostos aumentadores de HDL;
- (ii) um agente anti-hipertensivo;
- (iii) modulador de absorção de colesterol;
- (iv) análogos e miméticos de apo-A1;
- 30 (v) inibidores de renina;
- (vi) inibidores de trombina;
- (vii) inibidores de aldosterona;

- (viii) antagonistas de receptor de glucagon;
- (ix) antagonistas de receptor 1 de canabinóide;
- (x) agentes antiobesidade;
- (xi) inibidores de agregação de plaquetas;
- (xii) inibidores de DPP-IV; e
- (xiii) fatores de crescimento pró-escleróticos.

5

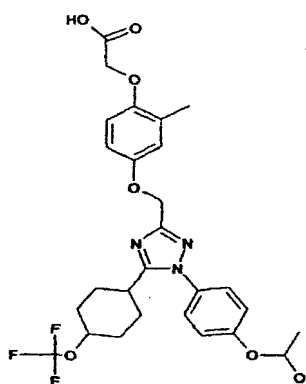
ou, em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável deste;
e opcionalmente um veículo farmaceuticamente aceitável.

Antagonistas de PPAR são intencionados para incluir, mas não
10 limitados a, alfa agonistas de PPAR seletivos, gama agonistas de PPAR se-
letivos ou delta agonistas de PPAR seletivos e agonistas duplos alfa/gama e
agonistas duplos alfa/delta.

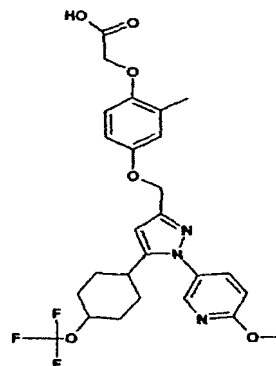
Alfa agonistas de PPAR seletivos incluem aqueles descritos no
pedido de patente internacional US2005/32224 publicado em 16 de março
15 de 2006 com publicação Nº WO 06/029349. Agonistas de ação dupla al-
fa/gama incluem aqueles descritos no pedido de patente internacional
PCT/EP02/13025 publicado em 30 de maio de 2003 com publicação Nº WO
03/043985, particularmente o composto 19 do Exemplo 4, mostrado como
composto 4-19.

20 Antidiabéticos incluem delta compostos de PPAR; aprimorado-
res de sensibilidade de insulina restauram a função de receptor de insulina
prejudicada para reduzir a resistência à insulina e consequentemente apri-
morar a sensibilidade a insulina.

Exemplos de delta compostos de PPAR incluem os compostos
25 de fórmula



e



e

Um aprimorador de sensibilidade de insulina apropriado é, por exemplo, um derivado de tiazolidinadiona hipoglicêmico (glitazona).

- 5 Uma glitazona apropriada é, por exemplo, (S)-((3,4-diidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopirran-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5-((4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil)-metil)-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-[[4-(1-metilciclohexil)metóxi]-fenil]metil)-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona), 5-[[4-(2-(1-indolil)etóxi)fenil]metil]-tiazolidina-2,4-diona (DRF21
- 10 89), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etóxi]]benzil}-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil]fenil}metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietóxi]benzil}-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-benzil]-tiazolidina-2,4-diona (DN-108) 5-[[4-(2-(2,3-di
- 15 hidroindol-1-il)etóxi]fenil]metil)-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-[[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)etóxi)fenil]metil]-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona), 5-[[4-(2-(5-etil-2-piridil)etóxi)fenil]-metil]tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona), 5-((4-((3,4diidro-6-hidroxi-2,5,7,
- 20 8-tetrametil-2H-1-benzopirran-2-il)metóxi)-fenil]-metil)tiazolidina-2,4-diona (troglitazona), 5-[6-(2-flúor-benzilóxi)naftalen-2-ilmetil]tiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-[[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil]tiazolidina-2,4-diona (T-174) e 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metóxi-N-(4-trifluorometilbenzil)benzamida (KRP297). Pioglitazona, rosiglitazona e troglitazona são preferidas.

Antidiabéticos incluem agonistas de PPAR_γ do tipo nãooglitazona, especialmente análogos de N-(2-benzoilfenil)-L-tirosina, por exemplo, GI-262570 e JTT501.

5 Agentes anti-hipertensivos incluem inibidores de enzima conver-
sora de angiotensina (inibidores de ACE); inibidores de renina, bloqueadores
de canal de cálcio, diuréticos, beta-bloqueadores, inibidores de endo-
peptase neutra (inibidores de NEP), inibidores de enzima conversora de en-
dotelina (inibidores de ECE) e antagonistas de receptor de angiotensina II
10 (AT₁), opcionalmente em combinação com um diurético, por exemplo, Co-
Diovan[®]. A interrupção da degradação enzimática de angiotensina I para
angiotensina II com inibidores de ACE é uma variante de sucesso para a
regulação de pressão sanguínea e também, logo, torna disponível um méto-
do terapêutico para o tratamento de falha congestiva de coração.

15 A classe de inibidores de ACE inclui compostos com caracterís-
ticas estruturais diferentes. Por exemplo, menção pode ser feita aos com-
postos que são selecionados do grupo consistindo em alacepril (cf. EP
7477), benazepril (cf. EP 72352), benazeprilat (cf. EP 72352), captopril (cf.
U.S. 4105776), ceronapril (cf. EP 229520), cilazapril (cf. EP 94095), delapril
20 (cf. EP 51391), enalapril (cf. EP 12401), enaprilat (cf. EP 12401), fosinopril
(cf. EP 53902), imidapril (cf. EP 95163), lisinopril (cf. EP 12401), moveltipril
(cf. ZA 82/3779), perindopril (cf. EP 49658), quinapril (cf. EP 49605), ramipril
(cf. EP 79022), spirapril (cf. EP 50800), temocapril (cf. EP 161801), trandola-
pril (cf. EP 551927), e moexipril, ou, em cada caso, um sal farmaceuticamen-
te aceitável deste.

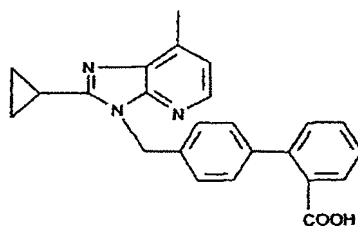
25 Inibidores de ACE preferidos são aqueles agentes que têm sido
comercializados, os mais preferidos são benazepril e enalapril.

30 Incluídos estão, da mesma maneira, os estereoisômeros corres-
pondentes bem como as modificações de cristal correspondentes, por e-
xemplo, solvatos e polimorfos, que são descritos aqui, onde aplicável, todos
os sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

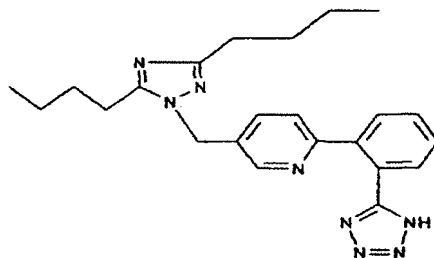
Os compostos a serem combinados podem estar presentes co-
mo sais farmaceuticamente aceitáveis. Se esses compostos tiverem, por

exemplo, pelo menos um centro básico, eles podem formar sais de adição ácidos. Sais de adição ácidos correspondentes podem também ser formados com, se desejado, um centro básico adicionalmente presente. Os compostos com um grupo ácido (por exemplo, COOH) podem também formar sais com bases.

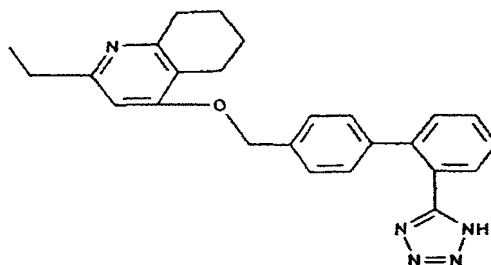
A classe de antagonistas de receptor de AT₁ inclui compostos com características estruturais diferentes, essencialmente preferidos são aqueles que são nãopeptídicos. Por exemplo, menção pode ser feita dos compostos que são selecionados do grupo consistindo em valsartan (cf. EP443983), losartan (cf. EP 253310), candesart (cf. EP 459136), eprosartan (cf. EP 403159), irbesartan (cf. EP 454511), olmesartan (cf. EP 503785), tasosartan (cf. EP 539086), telmisartan (cf. EP 522314), o composto com a designação E-4177 de fórmula



o composto com a designação SC-52458 da seguinte fórmula



e o composto com a designação do composto ZD-8731 da seguinte fórmula



ou, em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Antagonistas de receptor de AT_1 preferidos são aqueles agentes que têm sido comercializados, os mais preferidos são Diovan® e Co-Diovan® ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

5 A classe de CCBs essencialmente inclui diidropiridinas (DHPs) e não-DHPs, como CCBs do tipo diltiazem e do tipo verapamil.

Um CCB útil em tal combinação é preferivelmente um representativo de DHP selecionado do grupo consistindo em amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, 10 nimodipina, nisoldipina, nitrendipina e nivaldipina, e é preferivelmente um representativo de não-DHP selecionado do grupo consistindo em flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, gallopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil e verapamil, e em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável deste. Todos esses CCBs são terapeuticamente usados, por exemplo, como anti-15 hipertensivo, fármacos antiarrítmicos ou anti-angina pectoris.

CCBs preferidos incluem amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina e verapamil, ou, por exemplo, dependente do CCB específico, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes. Especialmente preferido como DHP é amlodipina ou um sal 20 farmaceuticamente aceitável deste, especialmente o besilato deste. Um representativo do não-DHP especialmente preferido é verapamil ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, especialmente o cloridrato deste.

Um diurético é, por exemplo, um derivado de tiazida selecionado do grupo consistindo em clorotiazida, cloridrato de tiazida, metilclotiazida, 25 amilorida, triamtereno e clorotalidon. O mais preferido é cloridrato de tiazida.

Beta-bloqueadores apropriados para uso na presente invenção incluem agentes bloqueadores beta-adrenérgicos (beta-bloqueadores) que competem com epinefrina por receptores beta-adrenérgicos e interferem com a ação da epinefrina. Preferivelmente, os beta-bloqueadores são seletivos para o receptor beta-adrenérgico quando comparado aos receptores 30 alfa-adrenérgicos, e, logo, não têm um efeito alfa-bloqueador significativo. Beta-bloqueadores apropriados incluem compostos selecionados de acebu-

tolol, atenolol, betaxolol, bisopropol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol e timolol. Onde o beta-bloqueador é um ácido ou uma base ou de outra maneira capaz de formar sais ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis, essas formas são consideradas como sendo abrangidas aqui, e é entendido que os compostos podem ser administrados em forma livre ou em forma de um sal ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável, como um éster fisiologicamente hidrolisável e aceitável. Por exemplo, metoprolol é apropriadamente administrado como seu sal de tartarato, propanolol é apropriadamente administrado como o sal de cloridrato, e assim por diante.

Inibidores de NEP dentro do escopo da presente invenção incluem compostos descritos nas patentes U.S. N^{os} 5.223.516 e 4.610.816, incorporadas aqui por referência, incluindo, em particular, N-[N-[1(S)-carboxil-3-fenilpropil]- (S)-fenilalanil]- (S)-isosserina e N-[N-[(1S)-carbóxi-2-fenil)etil]- (S)-fenilalanil]-β-alanina; compostos descritos na patente U.S. N^o 4.929.641, em particular N-[2(S)-mercaptometil-3-(2-metilfenil)propionil]methionina; SQ 28603 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]-β-alanina descrito no Pedido de Patente Sul-Africana 84/0670; UK 69578 ácido (cis-4-[[[1-[2-carbóxi-3-(2-metoxietóxi)propil]-ciclopentil]carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico) e seu(s) enantiômero(s) ativo(s); tiorfan e seus enantiômeros; retrotiorfan; fosforamidon; e SQ 29072 ácido (7-[[[(2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]amino] heptanóico). Também apropriados para uso são quaisquer formas de pró-fármaco dos inibidores de NEP listados acima, por exemplo, compostos em que um ou mais grupos de ácido carboxílico são esterificados.

Inibidores de NEP dentro do escopo da presente invenção também incluem os compostos descritos na patente U.S. N^o 5.217.996, particularmente, etil éster de ácido N-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanóico; os compostos descritos em EP 00342850, particularmente ácido(S)-cis-4-[1-[2-(5-indaniloxicarbonil)-3-(2-metoxietóxi)propil]-1-ciclopentanocarboxamido]-1-ciclohexanocarboxílico; os compostos descritos em GB 02218983, particularmente ácido 3-(1-[6-endo-hidroximetil-

biciclo[2,2,1]heptano-2-exo carbamoil]ciclopentil)-2-(2-metoxietil)propanóico; os compostos descritos em WO 9214706, particularmente metil éster de N-(1-(3-(N-t-butoxicarbonil-(S)-prolilamino)-2(S)-t-butóxi-carbonilpropil)ciclopentanocarbonil)-O-benzil-(S)-serina; os compostos descritos em EP 00343911;

5 os compostos descritos em JP 06234754; os compostos descritos em EP 00361365, particularmente ácido 4-[[2(Mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]amino] benzóico; os compostos descritos em WO 9009374, particularmente ácido 3-[1-(Cis-4-carboxicarbonil-cis-3-butilciclohexil-r-1carboamoil)ciclopentil]-2S-(2-metoxietoximetil) propanóico; os compostos descritos em JP

10 07157459, particularmente N-((2S)-2-(4-bifenilmetil)-4-carbóxi-5-fenoxivale- ril)glicina; os compostos descritos em WO 9415908 particularmente N-(1-(N-hidroxicarbamoilmetil)-1-ciclopentanocarbonil)-L-fenilalanina; os compostos descritos na patente U.S. Nº 5.273.990 particularmente ácido(S)-(2-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etilamino) metilssulfônico; os compostos descritos na

15 patente U.S. Nº 5.294.632 particularmente (S)-5-(N-(2-(fosfonometilamino)-3-(4-bifenil)propionil)-2aminoetil)tetrazol; os compostos descritos na patente U.S. Nº 5.250.522, particularmente β -Alanina, 3-[1,1'-bifenil]-4-il-N-[difenoxi- fosfinil]metil]-L-alanila; os compostos descritos em EP 00636621, particularmente N-(2-carbóxi-4-tienil)-3-mercaptop-2-benzilpropanamida; os compostos

20 descritos em WO 9309101, particularmente ácidos 2-(2mercaptometil-3-fenilpropionamido)tiazol-4-il-carboxílico; os compostos descritos em EP 00590442 particularmente ((L)-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metóxi)car- bonil)-2-feniletil)-L-fenilalanil)- β -alanina, N-[N-[(L)-[1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxo- lan-4-il)metóxi]carbonil]-2-feniletil]-L-fenilalanil]-(R)-alanina, N-[N-[(L)-1-car-

25 bóxi-2-feniletil]-L-fenilalanil]-(R) alanina, etil éster de N-[2-acetiltiometil-3-(2- metil-fenil)propionil]-metionina, N-[2-mercaptometil-3-(2metilfenil)propioil]me- tionina, N-[2(S)-mercaptometil-3-(2-metilfenil)propanoil](S)-isosserina, N-(S)- [3-mercaptop-2-(2-metilfenil)propionil]-(S)-2-metóxi-(R)-alanina, N[1-[[1 (S)- benziloxicarbonil-3-fenilpropil]amino]ciclopentilcarbonil]-(S)-isosserina, N-[1-

30 [[1(S)-carbonil-3-fenilpropil]amino]-ciclopentilcarbonil]-(S)-isosserina, 1,1'-[di- tiobis-[2(S)-(2-metilbenzil)-1-oxo-3,1-propanodiil]]-bis-(S)-isosserina, 1,1'-[di- tiobis-[2(S)-(2-metilbenzil)-1-oxo-3,1-propanodiil]]-bis-(S)-metionina, N-(3-fe-

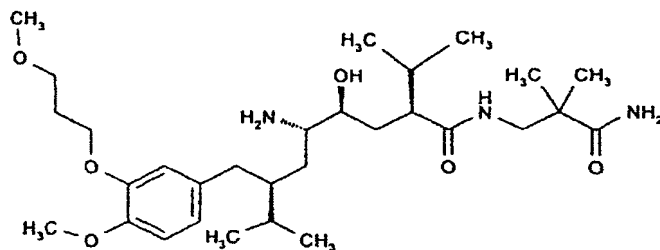
nil-2-(mercaptometil)propionil)-(S)-4-(metilmercapto)metionina, ácido N-[2-acetiltiometil-3-fenil-propionil]-3-aminobenzóico, ácido N-[2-mercaptometil-3-fenil-propionil]-3-aminobenzóico, N-[1-(2-carbóxi-4-fenilbutil)-ciclopentano-carbonil]-(S)-isoserina, etil éster de N-[1(acetiltiometil)ciclopentano-carbonil]-(S)-metionina, 3(S)-[2(acetiltiometil)-3-fenil-propionil]amino-ε-caprolactam; e os compostos descritos em WO 9310773 particularmente etil éster de N-(2-acetiltiometil-3-(2-metilfenil)propionil)-metionina etil éster.

Inibidores de ECE incluem SLV306.

Análogos e miméticos de apo-A1 incluem o peptídeo D4F de 18 aminoácidos como descrito na Sequência ID Nº 5: da patente U.S. Nº 6.664.230 emitida em 16 de dezembro de 2003.

Inibidores de renina incluem, por exemplo, inibidores de renina peptídicos e, preferivelmente, inibidores nãopeptídicos.

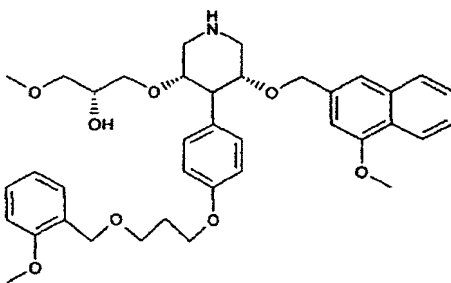
Um inibidor de renina nãopeptídico é, por exemplo, ditekiren, terlakiren, zankiren, SPP-100 ou um composto de fórmula



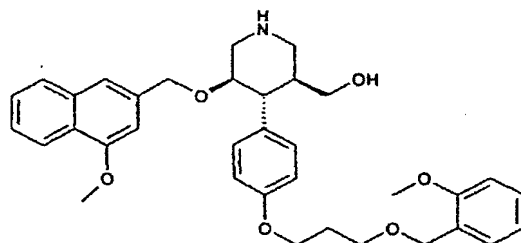
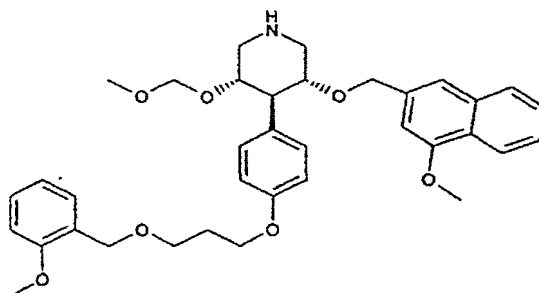
ou, em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável destes.

O inibidor de renina de fórmula (I), 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-hidroxi-5-amino-8-[4-metóxi-3-(3-metóxi-propóxi)fenil]-octanamida, é especialmente descrito em EP 678503 A. Especialmente preferido é o sal de hemi-fumarato deste.

Inibidores de renina nãopeptídicos incluem aqueles que são descritos em WO 97/09311, especialmente inibidores de renina correspondentes como descrito nas reivindicações e exemplos de trabalho, especialmente SPP100 de fórmula



especialmente, RO 66-1132 e RO-66-1168 de fórmula



respectivamente, de WO 04/002957, especialmente aqueles inibidores de renina como descrito nos exemplos de trabalho e reivindicações. O assunto focalizado correspondente de ditos pedidos WO é incorporado aqui por referência na presente invenção.

Moduladores de absorção de colesterol incluem Zetia[®] e KT6-971 (Kotobuki Pharmaceutical Co., Japão).

Inibidores de trombina incluem Ximelagatran (Exanta[®]) de Astra Zeneca descrito em WO 97/23499 publicado em 12 de outubro de 1999.

Inibidores de aldosterona incluem compostos com diferentes características estruturais. Agonistas de GLP-1 incluem análogos de GLP-1, agonistas de receptor de GLP-1 e agonistas de receptor ligados a proteína-G 120 (GPR120). Análogos de GLP-1 por meio de exemplo incluem Exendin-4[®] (exenatida) ou LY315902, Myers SR et al., Annual Meeting and Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 1998, 58^a: Chicago (Abs

0748), e LY307161 Trautman, M., et al., Diabetologia, 2000, 43:Supl1 (A146). Agonistas de GPR120 incluem ácidos graxos livres como estabelecido em Hirasawa, A. et al., Nature Medicine, Vol. 11, Nº 1, janeiro de 2005.

O antagonismo de receptor de glucagon inclui administração de moléculas anti-sentido, por exemplo, RNA e oligonucleotídeos, para a codificação genética do receptor de glucagon e para antagonistas de receptor de glucagon como, por exemplo, antagonistas de moléculas pequenas que se ligam ao receptor de glucagon e previnem ou atrapalham a ligação de ligantes naturais a este. A tecnologia anti-sentido *per se* é conhecida na técnica. A descrição de oligonucleotídeos anti-sentido (ASOs) e métodos usados para identificar ASOs são descritos em Sloop, K., et al., The Journal of Clinical Investigation, Vol. 113, Nº 11, junho de 2004, a descrição dos quais é incorporada aqui por referência em sua totalidade como se estabelecido totalmente aqui.

Antagonistas de receptor de canabinóide (cb1) incluem, mas não são limitados a, compostos descritos no pedido de patente internacional US2005/32224 publicado em 16 de março de 2006 com Nº de publicação WO 06/029349 (compostos de Fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig e Ih).

Compostos antiobesidade, incluindo Xenical®, Meridia® e antagonistas de receptor de canabinóide.

Inibidores de agregação de plaquetas incluem fator de crescimento transformador – beta 1 (TGF beta).

Compostos aumentadores de HDL incluem, mas não são limitados a, inibidores de proteína de transferência de éster de colesterol (inibidor de CETP). Exemplos de inibidores de CETP incluem JTT705 descritos no exemplo 26 da patente U.S. Nº 6.426.365 emitida 30 de julho de 2002 e sais farmacologicamente aceitáveis destes.

O inibidor de DPP-IV pode ser peptídico ou nãopeptídico. Inibidores de DPP-IV são em cada caso genericamente e especificamente descritos em WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241, WO 95/15309, e WO 01/52825 em cada caso em particular nas reivindicações dos compostos e nos produtos finais dos exemplos de trabalho, o assunto focalizado dos

produtos finais, as preparações farmacêuticas e as reivindicações são incorporadas aqui no presente pedido por referência a essas publicações. DPP728 e LAF237 são especificamente descritos no Exemplo 3 de WO 98/19998 e no Exemplo 1 de WO 00/34241, respectivamente. Um inibidor de
5 DPP-IV é especificamente descrito em Diabetes 1998, 47, 1253-1258.

A estrutura dos agentes ativos identificada pelos nomes comerciais ou genéricos pode ser retirada da edição atual do compêndio-padrão "The Merck Index" ou de Physician's Desk Reference ou de bases de dados, por exemplo, Patents International (por exemplo, IMS World Publications) ou
10 de Current Drugs. O conteúdo correspondente destes é incorporado aqui por referência. Qualquer pessoa versada na técnica é totalmente capaz de identificar os ingredientes ativos e, baseado nessas referências, capaz também de fabricar e testar as indicações e propriedades farmacêuticas em modelos de testes-padrão, tanto *in vitro* como *in vivo*.

15 Qualquer pessoa versada na técnica é totalmente capaz de identificar os ingredientes ativos e, baseado nessas referências, capaz também de fabricar e testar as indicações e propriedades farmacêuticas em modelos de testes-padrão, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Onde o composto A, B, C ou um sal destes é administrado em
20 conjunto com outros fármacos, dosagens do composto co-administrado obviamente variarão dependendo do tipo de co-fármaco empregado, do fármaco específico empregado, da condição a ser tratada, e assim por diante. Os termos "co-administração" ou "administração combinada" ou similares como utilizado aqui são intencionados para abranger administração dos agentes
25 terapêuticos selecionados a um único paciente, e são intencionados para incluir regimes de tratamento em que os agentes não são necessariamente administrados pela mesma via de administração ou ao mesmo tempo.

De acordo com o precedente, a presente invenção fornece em um outro aspecto adicional:

30 5.1 Combinação farmacêutica incluindo a) um primeiro agente que é o Composto A, ou o Composto B ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, preferivelmente o Composto A ou um sal de acetato deste, e

b) um co-agente, por exemplo, um segundo agente de fármaco como definido acima, por exemplo, um agente de fármaco selecionado do grupo consistindo em um composto aumentador de HDL, um delta composto de PPAR, um agonista de PPAR_γ do tipo nãooglitazona, um agente anti-hipertensivo, um modulator de absorção de colesterol, um análogo ou mimético de apo-A1, um inibidor de renina, um inibidor de trombina, um inibidor de aldosterona, um agonista de GLP-1, um antagonista de receptor de glucagon, um antagonista de receptor 1 de canabinóide, um agente antiobesidade, um inibidor de agregação de plaquetas, um agonista de PPAR, um fator de crescimento pró-esclerótico, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

5.2 Combinação farmacêutica incluindo a) um primeiro agente que é o Composto C ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, por exemplo, o sal de acetato deste, e b) um co-agente, por exemplo, um segundo agente de fármaco como definido acima, por exemplo, um agente de fármaco selecionado do grupo consistindo em um composto aumentador de HDL, um agente anti-hipertensivo, um modulator de absorção de colesterol, um análogo ou mimético de apo-A1, um inibidor de renina, um inibidor de trombina, um inibidor de aldosterona, um antagonista de receptor de glucagon, um antagonista de receptor 1 de canabinóide, um agente antiobesidade, um inibidor de agregação de plaquetas, um fator de crescimento pró-esclerótico, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

6. Método para tratamento, prevenção ou adiamento de diabetes ou de complicações diabéticas como descrito aqui abaixo, por exemplo, para tratamento, prevenção ou adiamento de nefropatia diabética, cardiomiopatia diabética ou neuropatia diabética, incluindo co-administração, por exemplo, concomitantemente ou em seqüência, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de Composto A, B ou C, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e uma segunda substância de fármaco, por exemplo, como indicado acima.

7.1 Método para tratamento ou prevenção de diabetes ou de complicações diabéticas, como definido aqui acima, ou para adiamento de sua progressão, dito método incluindo administração a um indivíduo afetado

de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação farmacêutica incluindo a) Composto A, B ou C ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, preferivelmente Composto A ou um sal de acetato deste, e b) um co-agente selecionado do grupo consistindo em

- 5 (i) agonista de PPAR;
 - (ii) compostos aumentadores de HDL;
 - (iii) antidiabéticos;
 - (iv) um agente anti-hipertensivo;
 - (v) modulador de absorção de colesterol;
 - 10 (vi) análogos e miméticos de apo-A1;
 - (vii) inibidores de renina;
 - (viii) inibidores de trombina;
 - (ix) inibidores de aldosterona;
 - (x) agonistas de GLP-1;
 - 15 (xi) antagonistas de receptor de glucagon;
 - (xii) antagonistas de receptor 1 de canabinóide;
 - (xiii) agentes antiobesidade;
 - (xiv) inibidores de agregação de plaquetas;
 - (xv) inibidores de DPP-IV; e
 - 20 (xvi) fatores de crescimento pró-escleróticos;
- ou, em cada caso, um sal farmaceuticamente aceitável deste; e
opcionalmente um veículo farmaceuticamente aceitável.

7.2 Método para tratamento ou prevenção de diabetes ou de complicações diabéticas como descrito aqui acima, ou para adiamento de sua progressão, por exemplo, para tratamento, prevenção ou adiamento de nefropatia diabética, cardiomiopatia diabética ou neuropatia diabética, preferivelmente nefropatia diabética, dito método incluindo administração a um indivíduo afetado de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação farmacêutica como definido sob 5.1 ou 5.2.

30 A administração de uma combinação farmacêutica da invenção resulta em um efeito benéfico, especialmente um efeito sinérgico. Por exemplo, o tratamento combinado pode resultar em uma prolongação de efi-

ciência surpreendente, menos efeitos colaterais, doses menores dos fármacos individuais ou qualidade de vida melhorada, quando comparado com a monoterapia. Um benefício adicional é que doses menores dos ingredientes ativos da combinação da invenção podem ser usadas, por exemplo, que as dosagens necessitam não apenas serem menores, mas também aplicadas menos freqüentemente, ou podem ser usadas a fim de diminuir a incidência de efeitos colaterais. Isso está de acordo com os desejos e requerimentos dos pacientes a serem tratados.

Com respeito às combinações de acordo com a presente invenção como descrito aqui antes e de aqui em diante, elas podem ser usadas para uso simultâneo ou uso seqüencial em qualquer ordem, por exemplo, para uso separado ou como uma combinação fixa.

As combinações de acordo com a presente invenção incluem um "kit de partes" no sentido em que ambos os agentes a e b podem ser dosados independentemente ou por uso de diferentes combinações fixas com quantidades distintas dos componentes a diferentes pontos no tempo. As partes do "kit de partes" podem então, por exemplo, serem administradas simultaneamente ou escalonadas cronologicamente, ou seja, em diferentes pontos no tempo e com intervalos de tempo iguais ou diferentes para qualquer parte do "kit de partes". Preferivelmente, os intervalos de tempo são escolhidos tal que o efeito na doença ou condição tratada no uso de partes combinadas seja maior que o efeito que seria obtido por uso de apenas qualquer um dos componentes.

A dosagem eficaz de cada um dos parceiros de combinação empregados na combinação da invenção pode variar dependendo do composto particular ou da composição farmacêutica empregada, do modo de administração, da condição sendo tratada e da severidade da condição sendo tratada. Logo, o regime de dosagem da combinação da invenção é selecionado de acordo com uma variedade de fatores incluindo a via de administração. Um médico, clínico ou veterinário ordinariamente versado pode prontamente determinar e prescrever a quantidade efetiva dos únicos ingredientes ativos requeridos para aliviar, combater ou parar o progresso da condi-

ção. A precisão ótima em alcançar a concentração dos ingredientes ativos dentro da faixa que produza eficiência sem toxicidade requer um regime baseado na cinética de disponibilidade dos ingredientes ativos aos sítios-alvo.

5 Dosagens diárias para o agente a) ou o agente b) irão, obviamente, variar dependendo de uma variedade de fatores, por exemplo, o composto escolhido, a condição particular a ser tratada e o efeito desejado. Em geral, entretanto, resultados satisfatórios são alcançados na administração do agente a) a taxas de dosagem diária da ordem de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg/kg por dia, como dose única ou em doses divididas.

10 No caso do agonista de PPAR, uma dose diária aproximada de cerca de 1 mg a cerca de 360 mg deve ser estimada, preferivelmente uma dose diária de 1 mg a 100 mg, mais preferivelmente uma dose diária de 1 mg a 50 mg, por exemplo, para um paciente de peso aproximado de 75 kg. Em caso de inibidores de ACE, formas de unidade de dosagem preferidas
15 de inibidores de ACE são, por exemplo, comprimidos ou cápsulas incluindo, por exemplo, de cerca de 5 mg a cerca de 20 mg, preferivelmente 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg, de benazepril; de cerca de 6,5 mg a 100 mg, preferivelmente 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg ou 100 mg, de captopril; de cerca de 2,5 mg a cerca de 20 mg, preferivelmente 10 mg ou 20 mg, de
20 fosinopril; de cerca de 2,5 mg a cerca de 4 mg, preferivelmente 2 mg a 4 mg, de perindopril; de cerca de 5 mg a cerca de 20 mg, preferivelmente 5 mg, 10 mg, ou 20 mg, de quinapril; ou de cerca de 1,25 mg a cerca de 5 mg, preferivelmente 1,25 mg, 2,5 mg, ou 5 mg, de ramipril. A administração t.i.d é preferida.

25 Uma combinação preferida é a combinação de Composto A, preferivelmente na forma de sal de acetato, com um inibidor de ACE, por exemplo, como descrito acima.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de 3-(1*H*.indol-3-il)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona, 3-(1*H*.indol-3-il)-4-[2-(4-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona, 3-[3-(4,7-diaza-spiro[2.5]oct-7-il)-isoquinolin-1-il]-4-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos para a preparação de um fármaco para tratamento, prevenção ou adiamento de complicações diabéticas.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que a complicação é nefropatia, neuropatia ou cardiomiopatia.

3. Uso de acordo com as reivindicações 1 ou 2, em que o composto é o sal de acetato de 3-(1*H*.indol-3-il)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona.

4. Método para tratamento ou prevenção de nefropatia, neuropatia ou cardiomiopatia diabéticas, ou para adiamento de sua progressão, incluindo administração de uma quantidade eficaz de 3-(1*H*.indol-3-il)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona, 3-(1*H*.indol-3-il)-4-[2-(4-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos a um sujeito em necessidade de tal tratamento.

5. Método para tratamento ou prevenção de cardiomiopatia diabética, ou para adiamento de sua progressão, incluindo administração de uma quantidade eficaz de 3-[3-(4,7-diaza-spiro[2.5]oct-7-il)-isoquinolin-1-il]-4-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Composição farmacêutica para tratamento ou prevenção de complicações diabéticas incluindo 3-(1*H*.indol-3-il)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona, 3-(1*H*.indol-3-il)-4-[2-(4-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona, 3-[3-(4,7-diaza-spiro[2.5]oct-7-il)-isoquinolin-1-il]-4-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, junto com um ou mais diluentes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis para estes, em que a complicação é nefropatia, neuropatia ou cardiomiopatia.

7. Combinação farmacêutica incluindo a) um primeiro agente

que é selecionado de 3-(1*H*.-indol-3-il)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona, 3-(1*H*.-indol-3-il)-4-[2(piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona e um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, e b) pelo menos um ingrediente ativo selecionado do grupo consistindo em um

5 composto aumentador de HDL, um delta composto de PPAR, um agonista de PPAR_γ do tipo não-glitazona, um agente anti-hipertensivo, um modulador de absorção de colesterol, um análogo ou mimético de apo-A1, um inibidor de renina, um inibidor de trombina, um inibidor de aldosterona, um agonista de GLP-1, um antagonista de receptor de glucagon, um antagonista de re-

10 ceptor 1 de canabinóide, um agente antiobesidade, um inibidor de agregação de plaquetas, um agonista de PPAR, um fator de crescimento pró-esclerótico, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Combinação de acordo com a reivindicação 6, em que o primeiro agente é 3-(1*H*.-indol-3-il)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-

15 pirrol-2,5-diona ou o sal de acetato do mesmo.

9. Combinação farmacêutica incluindo 3-[3-(4,7-diaza-spiro[2.5]oct-7-il)-isoquinolin-1-il]-4-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um ingrediente ativo selecionado do grupo consistindo em um composto aumentador de

20 HDL, um agente anti-hipertensivo, um modulador de absorção de colesterol, um análogo ou mimético de apo-A1, um inibidor de renina, um inibidor de trombina, um inibidor de aldosterona, um antagonista de receptor de glucagon, um antagonista de receptor 1 de canabinóide, um agente antiobesidade, um inibidor de agregação de plaquetas, um fator de crescimento pró-

25 esclerótico, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

10. Método para tratamento ou prevenção de diabetes ou de complicações diabéticas ou para adiamento de sua progressão incluindo co-administração, por exemplo, concomitantemente ou em seqüência, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de 3-(1*H*.-indol-3-il)-4-[2-(4-metil-

30 piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona, 3-(1*H*.-indol-3-il)-4-[2(piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona e um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, e uma segunda substância de fármaco, a um sujeito em ne-

cessidade de tal tratamento, em que a segunda substância de fármaco é selecionada do grupo consistindo em compostos aumentadores de HDL, antidiabéticos, um agente anti-hipertensivo, um modulador de absorção de colesterol, um análogo ou mimético de apo-A1, inibidores de renina, inibidores de trombina, inibidores de aldosterona, agonistas de GLP-1, antagonistas de receptor de glucagon, antagonistas de receptor 1 de canabinóide, agentes antiobesidade; inibidores de agregação de plaquetas, um agonista de PPAR, um inibidor de DPP-IV, um fator de crescimento pró-esclerótico, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

RESUMO

Patente da Invenção: **"USO DE INIBIDORES DE PKC EM COMPLICAÇÕES DIABÉTICAS"**.

A presente invenção refere-se ao uso de um inibidor de PKC na
5 fabricação de um fármaco no tratamento ou prevenção de complicações diabéticas, onde o inibidor de PKC é um de 3-(1*H*.-indol-3-il)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona, 3-(1*H*.-indol-3-il)-4-[2-(4-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona, 3-[3-(4,7-diaza-spiro[2.5]oct-7-il)-isoquinolin-1-il]-4-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.
10