

OlarteRaisbeck



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-081364-00000-0000

Fecha: 2007-08-09 16:39:31

Tr. 11 PATENTE I/II

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION

Eve. 379 FASE NACIONAL II

Folios: 181

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD**PATENTE PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL****P2007/000122****SOLICITUD DE:**

11 sept/2007

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I

ver folio 186



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: NOVARTIS AGDirección: Lichtstrasse 35, CH-456 BaselNacionalidad o Domicilio: SuizaLugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com**IDENTIFICACIÓN**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295**INVENTOR (ES)
(72)**Nombre: RANDY LEE WEBB, GARY MICHAEL KSANDER.Dirección: 17 Honeyman Drive, Flemington, New Jersey 08822, USA y 37
The Flume, Amherst, New Hampshire 03031 USA.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2006/004401Fecha Febrero 9, 2006Publicación Internacional No. WO 2006/086456Fecha Agosto 17, 2006

6

Título (54) COMBINACION DE COMPUESTOS ORGANICOS

(ver folio 184)

Clasificación Internacional (51)A 61K 31/16 || 31/41 || 31/549
A 61P 3/10 A 61P 9/00 A 61P 13/12

SI



NO

**Prioridad**

(33) País de Origen

US

US

US

(32) Fecha

Febrero 11, 2005

Febrero 22, 2005

Abril 11, 2005

(31) Número de Solicitud

60/652.325

60/655.102

60/670.090

9

Comprobante de pago No. 07-63.785Fecha 8 de Agosto de 2007

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06094731.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

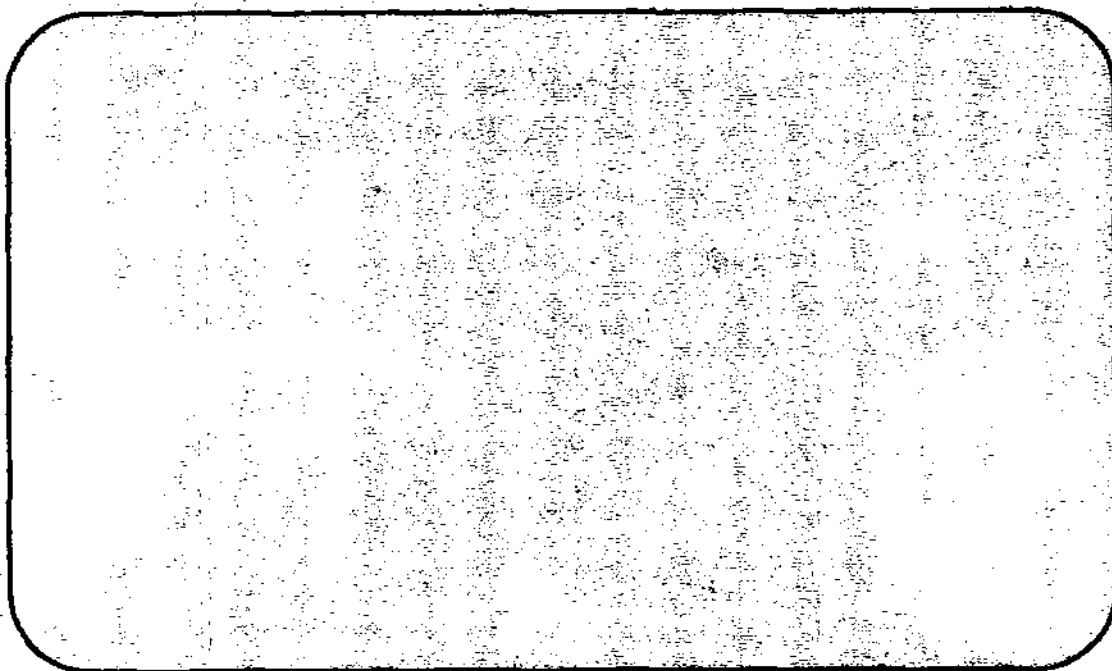
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

23
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-051364-00000-0000

Dep. 2023 INVECCION
Dep. 378 FASE NACIONAL II
Folios 131

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 7 - 63,785
FECHA : AGOSTO 8 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEX	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	68289256	08/08/2007	3,856,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frierl y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en Inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

5
4
4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este Instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

MI licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.


Indecor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Ejecutor 174 1000 00

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Ralsbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chabín
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chabín
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Ralsbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Ralsbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland

Arthur Canonica

Pascal Traub

6
8

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

9
a

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *H. Fischer*

3. in his/her function as *Off. Leg.*

4. and certified by the seal of the *Basel-Stadt*

Certified 30. Aug. 2006

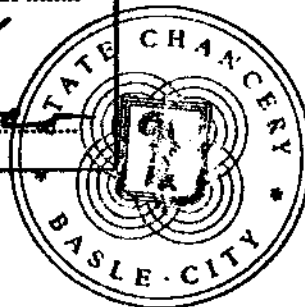
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *1049/18584*

9. Seal / stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



b
18

Apelido
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Linda K. Adams
3. obrando en su condición de: Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de: Linda K. Adams, Notario

Certificado

5. en Trenton, New Jersey
6. el 20 de julio de 2006
7. por: Bradley Abelow, Tesorero de New Jersey
8. No. A297809
9. Sello / Estampilla
[Sellado]
10. Firma:
[Firmado]

Caso 34138

Por el presente certifico que el documento anexo es una copia fiel de la cesión original de los inventores a NOVARTIS AG., de una solicitud de patente titulada "COMBINACION DE COMPUESTOS ORGANICOS", habiéndose suscrito dicha cesión por Randy Lee WEBB el 17 de enero de 2006, y Gary Michael KSANDER el 26 de enero de 2006.

Fecha 3 de julio de 2007

Norma Gallina

Director de asuntos externos

RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey
Condado de Morris

El día de hoy, 3 de Julio de 200, compareció personalmente ante mi Norma Gallina, conocido del suscrito, y conocido del suscrito como la persona descrita en el anterior instrumento y quien lo suscribió, la cual reconoció que suscribió el mismo por su propia voluntad y para los fines expuestos en el mismo.

[Sello]

[Firmado]

Linda K. Adams

Notario Público del Estado de New Jersey

Su comisión vence el 28 de Marzo de 2009.

una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 17 de enero de 2006.
Randy Lee Webb, (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey

11
X

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

1. **Randy Lee Webb** y 2. **Gary Michael Ksander**

Domiciliados respectivamente en

(1) 17 Honeyman Drive, Flemington, New Jersey 08822, USA

(2) 37 The Flume, Amherst, New Hampshire 03031 USA.

por medio del presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la Confederación Suiza, de Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios, y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo, excepto Austria y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria, de Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

COMBINACION DE COMPUESTOS ORGANICOS

y presentada* en la oficina de marcas y patentes de los estados unidos el _____, 20__ y de acuerdo con la solicitud No. _____ y/o presentada en el RO el US el 9 de febrero de 2006 y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional PCT/US2006/004401, (2) dicha solicitud de patente (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patentes presentada en la oficina de patentes de los estados unidos presentada el 11 de febrero de 2005 y de acuerdo con las solicitud número 60/652.325, el 22 de febrero de 2005 y de acuerdo con las solicitud número 60/655.102; y el 11 de abril de 2005 y de acuerdo con las solicitud número 60/670.090 (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

1. **Randy Lee Webb** y 2. **Gary Michael Ksander**

Domiciliados respectivamente en

(1) 17 Honeyman Drive, Flemington, New Jersey 08822, USA

(2) 37 The Flume, Amherst, New Hampshire 03031 USA.

por medio del presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la Confederación Suiza, de Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios, y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo, excepto Austria y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria, de Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

COMBINACION DE COMPUESTOS ORGANICOS

y presentada* en la oficina de marcas y patentes de los estados unidos el _____, 20__ y de acuerdo con la solicitud No. _____ y/o presentada en el RO el US el 9 de febrero de 2006 y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional PCT/US2006/004401, (2) dicha solicitud de patente (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patentes presentada en la oficina de patentes de los estados unidos presentada el 11 de febrero de 2005 y de acuerdo con las solicitud número 60/652.325, el 22 de febrero de 2005 y de acuerdo con las solicitud número 60/655.102; y el 11 de abril de 2005 y de acuerdo con las solicitud número 60/670.090 (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos,

95
X

renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 26 de enero de 2006.
Gary Michael Ksander, (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey

17
17

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
LINDA K ADAMS
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
LINDA K ADAMS, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 20TH DAY OF JULY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A297809
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

(1) Randy Lee WEBB and (2) Gary Michael KSANDER

respectively residing at

(1) 17 Honeyman Drive, Flemington, NJ 08822, USA

(2) 37 The Flume, Amherst, New Hampshire 03031, USA

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to Novartis Pharma GmbH, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "ASSIGNEES") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

COMBINATION OF ORGANIC COMPOUNDS

and filed* in the United States Patent and Trademark Office on , 20 and accorded Application Number and/or filed in the RO/ US on February 9, 2006 and accorded International Patent Application Number PCT/US2006/004401, (2) said patent application(s), (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional patent applications filed in the United States Patent and Trademark Office on February 11, 2005 and accorded Application Number 60/652,325, on February 22, 2005 and accorded Application Number 60/655,102 and on April 11, 2005 and accorded Application Number 60/670,080, and (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of ASSIGNEES, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory), the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEES, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventor(s) to NOVARTIS AG, of a patent application entitled, "COMBINATION OF ORGANIC COMPOUNDS", said Assignment having been executed by Randy Lee WEBB on January 17, 2006 and Gary Michael KSANDER on January 26, 2006.

Date: July 3, 2007

Norma Gallina

Norma Gallina
Foreign Filing Manager

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Morris)

On this 3rd day of July, 2007, personally appeared before me
Norma Gallina to me known, and known by me to be the same person described
in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his
(her) own free will for the purpose set forth.

Julia K. Channer

JULIA K. CHANNER, Notary Public
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 23, 2009



(Joint)

We hereby authorize ASSIGNEES and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEES, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in ASSIGNEES, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEES, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEES, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this 17 day of January, 2006

Randy Lee Webb L.S.

Randy Lee WEBB

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey

) s.e.:

County of Merlin

On this 17 day of January, 2006, personally appeared before me, Randy Lee WEBB, to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Maureen C. McGee
Notary Public



21
21

(Joint)

Executed this _____ day of _____, 20__.

LS.

Gary Michael KSANDER

ACKNOWLEDGEMENT

Commonwealth of Massachusetts

County of _____) s.s.:
)

On this _____ day of _____, 20__, personally appeared before me, Gary Michael KSANDER, to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

(1) Randy Lee WEBB and (2) Gary Michael KSANDER

respectively residing at

(1), 17 Honeyman Drive, Flemington, NJ 08822, USA

(2) 37 The Flume, Amherst, New Hampshire 03031, USA

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to Novartis Pharma GmbH, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 58, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "ASSIGNEES") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

COMBINATION OF ORGANIC COMPOUNDS

and filed* in the United States Patent and Trademark Office on _____, 20__ and accorded Application Number _____ and/or filed in the RO/ US _____ on February 9, 2006 and accorded International Patent Application Number PCT US2006/004401, (2) said patent application(s), (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional patent applications filed in the United States Patent and Trademark Office on February 11, 2005 and accorded Application Number 60/652,325, on February 22, 2005 and accorded Application Number 60/655,102 and on April 11, 2005 and accorded Application Number 60/670,090, and (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of ASSIGNEES, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory), the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEES, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

(Joint)

"We hereby authorize ASSIGNEES and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEES, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in ASSIGNEES, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEES, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEES, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this ____ day of _____, 20__

____ L.S.

Randy Lee WEBB

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey

) s.s.:

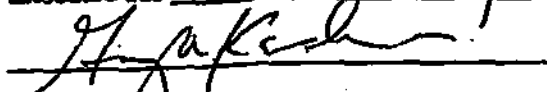
County of _____)

On this ____ day of _____, 2006, personally appeared before me, Randy Lee WEBB, to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

(Joint)

Executed this 26 day of January, 2006
L.S.

Gary Michael KSANDER

ACKNOWLEDGEMENT

Commonwealth of Massachusetts

County of Middlesex ^{S.S.:}

On this 26th day of January, 2006, personally appeared before me, Gary Michael KSANDER, to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)


Notary Public

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 August 2006 (17.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/086456 A2

25
25

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:

PCT/US2006/004401

(22) International Filing Date: 9 February 2006 (09.02.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/652,325	11 February 2005 (11.02.2005)	US
60/655,102	22 February 2005 (22.02.2005)	US
60/670,090	11 April 2005 (11.04.2005)	US

(71) Applicant (for all designated States except US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GmbH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WEBB, Randy Lee [US/US]; 17 Honeymann Drive, Flemington, New Jersey 08822 (US). KSANDER, Gary Michael [US/US]; 37 The Flume, Amherst, New Hampshire 03031 (US).

(74) Agent: FERRARO, Gregory D.; Corporate Intellectual Property, One Health Plaza, Bldg. 104, East Hanover, New Jersey 07936 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GE, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: COMBINATION OF ORGANIC COMPOUNDS

(57) Abstract: Abstract of the Disclosure The present invention relates to a combination comprising: (i) a renin inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (ii) a neutral endopeptidase (NEP) inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of (a) a diuretic, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (b) an angiotensin II receptor blocker (ARB), or a pharmaceutically acceptable salt thereof; for the prevention of, delay the onset of and/or treatment of a disease or a condition mediated by angiotensin II and/or NEP activity, which method comprises administering to a warm-blooded animal, in need thereof, a therapeutically effective amount of a combination of the present invention.

WO 2006/086456 A2

26
26Combination of Organic Compounds

In one aspect, the present invention relates to a combination, such as a pharmaceutical combination, comprising:

- (i) a renin inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 - (ii) a neutral endopeptidase (NEP) inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- and optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of
- (a) a diuretic, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
 - (b) an angiotensin II receptor blocker (ARB), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further aspect, the present invention provides a method for the prevention of, delay the onset of and/or treatment of a disease or a condition mediated by angiotensin II and/or NEP activity, which method comprises administering to a warm-blooded animal, including man, in need thereof, a therapeutically effective amount of a combination comprising:

- (i) a renin inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 - (ii) a neutral endopeptidase (NEP) inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- and optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of
- (a) a diuretic, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
 - (b) an angiotensin II receptor blocker (ARB), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Diseases and conditions mediated by angiotensin II and/or NEP activity include, but are not limited to, hypertension (whether for malignant, essential, reno-vascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type of hypertension), heart failure such as diastolic and congestive heart failure (acute and chronic), left ventricular dysfunction, endothelial dysfunction, diastolic dysfunction, hypertrophic cardiomyopathy, diabetic cardiac myopathy, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation (AF), cardiac fibrosis, atrial flutter, detrimental vascular remodeling, plaque stabilization, myocardial infarction (MI) and its sequelae, atherosclerosis including coronary arterial disease (CAD), angina pectoris (whether unstable or stable), renal insufficiency (diabetic and non-diabetic), renal fibrosis, polycystic kidney disease (PKD), type 2 diabetes, metabolic syndrome, secondary aldosteronism, primary and secondary pulmonary hypertension, renal failure conditions such as nephrotic syndrome, diabetic nephropathy, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, renal vascular hypertension, diabetic retinopathy and end-stage renal disease (ESRD), the management of other vascular disorders such as migraine, peripheral vascular disease (PVD), Raynaud's disease, luminal

receptor activity such antagonists may also be employed, e.g., as antihypertensives or for the treatment of congestive heart failure, among other indications. Angiotensin II blockers are therefore understood to be those active agents which bind to the AT₁-receptor subtype but do not result in activation of the receptor.

Further evaluations have revealed that renin inhibitors and angiotensin II blockers may also be employed for a much broader range of therapeutic indications.

Neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11; enkephalinase; atriopeptidase; NEP; Blochem. J.,

hyperplasia, cognitive dysfunction (such as Alzheimer's), glaucoma and cerebrovascular disease such as embolic or thrombotic stroke.

Prolonged and uncontrolled hypertensive vascular disease ultimately leads to a variety of pathological changes in target organs such as the heart and kidney. Furthermore, sustained hypertension may lead to an increased occurrence of stroke. Therefore, there has been a strong need to evaluate the efficacy of anti-hypertensive therapy by an examination of additional cardiovascular endpoints, beyond those of blood pressure lowering, to get further insight into the benefits of the treatment with anti-hypertensive agents.

The nature of hypertensive vascular diseases is multifactorial, and under certain circumstances, therapeutic agents with different mechanism of action have been combined. However, just considering any combination of drugs having different mode of action does not necessarily lead to drug combinations with advantageous effects. Accordingly, there is an urgent need to identify more efficacious therapies, in particular combination therapies, which have less deleterious side effects for the treatment of, e.g., cardiovascular and renal diseases as described herein above.

The natural enzyme renin released from the kidneys cleaves angiotensinogen in the circulation to form the decapeptide called angiotensin I. This in turn is cleaved by angiotensin converting enzyme (ACE) in the lungs, kidneys and other organs to form the octapeptide called angiotensin II. Through its interaction with specific receptors on the surface of the target cells the octapeptide increases blood pressure both directly by arterial vasoconstriction and indirectly by liberating from the adrenal glands the sodium-ion-retaining hormone aldosterone, accompanied by an increase in extracellular fluid volume. It has been possible to identify receptor subtypes that are termed, e.g., AT₁- and AT₂-receptors.

Inhibitors of the enzymatic activity of renin bring about a reduction in the formation of angiotensin I. As a result a smaller amount of angiotensin II is produced. The reduced concentration of that active peptide hormone is the direct cause of, e.g., the antihypertensive effect of renin inhibitors. Accordingly, renin inhibitors, or salts thereof, may be employed, e.g., as antihypertensives or for treating congestive heart failure.

On the other hand, in recent times great efforts have been made to identify substances that antagonize the AT₁-receptor. Such active ingredients are often called as angiotensin II antagonists or angiotensin II blockers (ARBs). As a result of the inhibition of the AT₁-

OlarteRaisbeck


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-081364-00000-0000

Fecha: 2007-08-09 16:39:31 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eje: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 181

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000122

SOLICITUD DE:

11 sept/2007

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I

ver folio 186



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-456 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: RANDY LEE WEBB, GARY MICHAEL KSANDER.

Dirección: 17 Honeyman Drive, Flemington, New Jersey 08822, USA y 37
The Flume, Amherst, New Hampshire 03031 USA.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/004401

Fecha Febrero 9, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/086456

Fecha Agosto 17, 2006

6

Título (54) COMBINACION DE COMPUESTOS ORGANICOS

(ver folio 184)

Clasificación Internacional (51)

A 61K 31/16 || 31/41 || 31/549
A 61P 3/10 A 61P 9/00 A 61P 13/12

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

US

(32) Fecha

Febrero 11, 2005

Febrero 22, 2005

Abril 11, 2005

(31) Número de Solicitud

60/652.325

60/655.102

60/670.090

9

Comprobante de pago No. 07-63.785

Fecha 8 de Agosto de 2007

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06094731.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

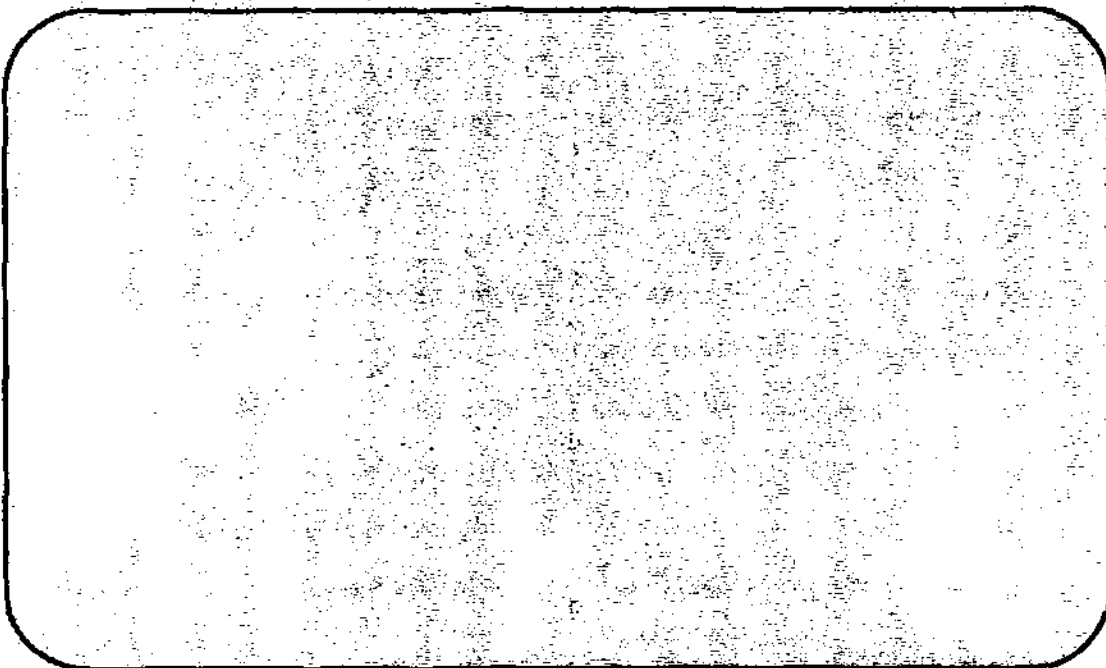
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Per il 2017, l'indice di fiducia
TIC 17 è pari a 100
Art. 41 - PRESENTAZIONE

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 7 - 63,785
FECHA : AGOSTO 8 DE 2007

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISDEX	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	68289256	08/08/2007	3,856,000.00

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Ralsbeck y/o Ana Maria Frierl y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

5
4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.


Traductor Oficial
JORGE L. SIERRA REYES
(Licencia 976)

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

6-12
7
Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other Intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

6
8

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this Instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

9
a

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by H. Fischer

3. in his/her function as Mayor

4. and certified by the seal of the Commune

Certified 30. Aug. 2006

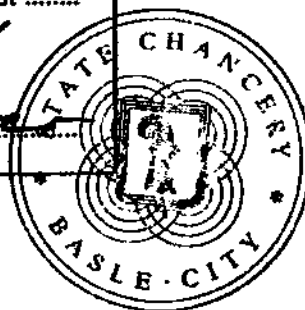
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. 2049/18584

9. Seal / stamp: 10. Signature: Fischer

Heidi Fischer



b
10

Apostille
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Linda K. Adams
3. obrando en su condición de: Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de: Linda K. Adams, Notario

Certificado

5. en Trenton, New Jersey
6. el 20 de julio de 2006
7. por: Bradley Abelow, Tesorero de New Jersey
8. No. A297809
9. Sello / Estampilla
[Sellado]
10. Firma:
[Firmado]

Caso 34138

Por el presente certifico que el documento anexo es una copia fiel de la cesión original de los inventores a NOVARTIS AG., de una solicitud de patente titulada "COMBINACION DE COMPUESTOS ORGANICOS", habiéndose suscrito dicha cesión por Randy Lee WEBB el 17 de enero de 2006, y Gary Michael KSANDER el 26 de enero de 2006.

Fecha 3 de julio de 2007

Norma Gallina

Director de asuntos externos

RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey

Condado de Morris

El día de hoy, 3 de Julio de 200, compareció personalmente ante mi Norma Gallina, conocido del suscrito, y conocido del suscrito como la persona descrita en el anterior instrumento y quien lo suscribió, la cual reconoció que suscribió el mismo por su propia voluntad y para los fines expuestos en el mismo.

[Sello]

[Firmado]

Linda K. Adams

Notario Público del Estado de New Jersey

Su comisión vence el 28 de Marzo de 2009.

12
XZ

una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 17 de enero de 2006.
Randy Lee Webb, (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey

11
X

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

1. **Randy Lee Webb y 2. Gary Michael Ksander**

Domiciliados respectivamente en

(1) 17 Honeyman Drive, Flemington, New Jersey 08822, USA

(2) 37 The Flume, Amherst, New Hampshire 03031 USA.

por medio del presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la Confederación Suiza, de Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios, y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo, excepto Austria y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria, de Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

COMBINACION DE COMPUESTOS ORGANICOS

y presentada* en la oficina de marcas y patentes de los estados unidos el _____, 20__ y de acuerdo con la solicitud No. _____ y/o presentada en el RO el US el 9 de febrero de 2006 y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional PCT/US2006/004401, (2) dicha solicitud de patente (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patentes presentada en la oficina de patentes de los estados unidos presentada el 11 de febrero de 2005 y de acuerdo con las solicitud número 60/652.325, el 22 de febrero de 2005 y de acuerdo con las solicitud número 60/655.102; y el 11 de abril de 2005 y de acuerdo con las solicitud número 60/670.090 (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

1. **Randy Lee Webb** y 2. **Gary Michael Ksander**

Domiciliados respectivamente en

(1) 17 Honeyman Drive, Flemington, New Jersey 08822, USA

(2) 37 The Flume, Amherst, New Hampshire 03031 USA.

por medio del presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la Confederación Suiza, de Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios, y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo, excepto Austria y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria, de Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

COMBINACION DE COMPUESTOS ORGANICOS

y presentada* en la oficina de marcas y patentes de los estados unidos el _____, 20__ y de acuerdo con la solicitud No. _____ y/o presentada en el RO el US el 9 de febrero de 2006 y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional PCT/US2006/004401, (2) dicha solicitud de patente (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patentes presentada en la oficina de patentes de los estados unidos presentada el 11 de febrero de 2005 y de acuerdo con las solicitud número 60/652.325, el 22 de febrero de 2005 y de acuerdo con las solicitud número 60/655.102; y el 11 de abril de 2005 y de acuerdo con las solicitud número 60/670.090 (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos,

15
X5

renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 26 de enero de 2006.

Gary Michael Ksander, (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
LINDA K ADAMS

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
LINDA K ADAMS, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 20TH DAY OF JULY 2007

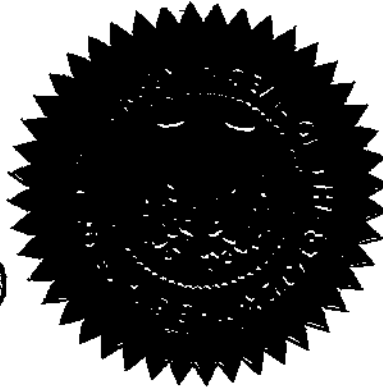
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A297809

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE

Bradley Abelow



ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

(1) Randy Lee WEBB and (2) Gary Michael KSANDER

respectively residing at

(1) 17 Honeyman Drive, Flemington, NJ 08822, USA

(2) 37 The Flume, Amherst, New Hampshire 03031, USA

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to Novartis Pharma GmbH, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "ASSIGNEES") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

COMBINATION OF ORGANIC COMPOUNDS

and filed* in the United States Patent and Trademark Office on _____, 20__ and accorded Application Number _____ and/or filed in the RO/ US on February 9, 2006 and accorded International Patent Application Number PCT/US2006/004401, (2) said patent application(s), (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional patent applications filed in the United States Patent and Trademark Office on February 11, 2005 and accorded Application Number 60/652,325, on February 22, 2005 and accorded Application Number 60/655,102 and on April 11, 2005 and accorded Application Number 60/670,090, and (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of ASSIGNEES, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory), the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEES, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

40 10
18
Case 34138

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventor(s) to NOVARTIS AG, of a patent application entitled, "COMBINATION OF ORGANIC COMPOUNDS", said Assignment having been executed by Randy Lee WEBB on January 17, 2006 and Gary Michael KSANDER on January 26, 2006.

Date: July 3, 2007

Norma Gallina

Norma Gallina
Foreign Filing Manager

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Morris)

On this 3rd day of July, 2007, personally appeared before me
Norma Gallina
to me known, and known by me to be the same person described
in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his
(her) own free will for the purpose set forth.

Julia K. Mann

Julia K. Mann, Notary Public
A Notary Public of the State of New Jersey
My Commission Expires March 28, 2010

(Seal)

(joint)

We hereby authorize ASSIGNEES and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEES, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in ASSIGNEES, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEES, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents, and that we will make all rightful claims and protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful claims and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for adding therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEES, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this 17 day of January, 2006

Randy Lee Webb L.S.

Randy Lee WEBB

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey

) s.s.:

County of Merida

On this 17 day of January, 2006, personally appeared before me, Randy Lee WEBB, to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Charles C. McKeel
Notary Public



(Joint)

Page 3

Patent Case PC/4-34138A/USN

21
K

Executed this _____ day of _____, 20__.

LS.

Gary Michael KSANDER

ACKNOWLEDGEMENT

Commonwealth of Massachusetts

County of _____) s.s.:
_____)

On this _____ day of _____, 20__, personally appeared before me, Gary Michael KSANDER, to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

22
22

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

(1) Randy Lee WEBB and (2) Gary Michael KSANDER

respectively residing at

(1), 17 Honeyman Drive, Flemington, NJ 08822, USA

(2) 37 The Flume, Amherst, New Hampshire 03031, USA

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to Novartis Pharma GmbH, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 68, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "ASSIGNEES") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

COMBINATION OF ORGANIC COMPOUNDS

and filed* in the United States Patent and Trademark Office on _____, 20__ and accorded Application Number _____ and/or filed in the RO/ US _____ on February 9, 2006 and accorded International Patent Application Number PCT US2006/004401, (2) said patent application(s), (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional patent applications filed in the United States Patent and Trademark Office on February 11, 2005 and accorded Application Number 60/652,325, on February 22, 2005 and accorded Application Number 60/655,102 and on April 11, 2005 and accorded Application Number 60/670,090, and (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of ASSIGNEES, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory), the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEES, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

(Joint)

"We hereby authorize ASSIGNEES and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEES, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in ASSIGNEES, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEES, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEES, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this _____ day of _____, 20__.

L.S.

Randy Lee WEBB

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 2008, personally appeared before me, Randy Lee WEBB, to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

(Joint)

Page 3

Patent Case PC/4-34138A/USN

Executed this 26 day of January, 2006

Gary Michael KSANDER LS.

Gary Michael KSANDER

ACKNOWLEDGEMENT

Commonwealth of Massachusetts

County of Middlesex s.s.:

On this 26th day of January, 2006, personally appeared before me, Gary Michael KSANDER, to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Sandra Rubin
Notary Public

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 August 2006 (17.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/086456 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:

PCT/US2006/004401

(22) International Filing Date: 9 February 2006 (09.02.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/652,325	11 February 2005 (11.02.2005)	US
60/655,102	22 February 2005 (22.02.2005)	US
60/670,090	11 April 2005 (11.04.2005)	US

(71) Applicant (for all designated States except US): NOVAR-TIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GmbH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WEBB, Randy Lee [US/US]; 17 Honeyman Drive, Flemington, New Jersey 08822 (US). KSANDER, Gary Michael [US/US]; 37 The Flume, Amherst, New Hampshire 03031 (US).

(74) Agent: FERRARO, Gregory D.; Corporate Intellectual Property, One Health Plaza, Bldg. 104, East Hanover, New Jersey 07936 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GE, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: COMBINATION OF ORGANIC COMPOUNDS

(57) Abstract: Abstract of the Disclosure The present invention relates to a combination comprising: (i) a renin inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (ii) a neutral endopeptidase (NEP) inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of (a) a diuretic, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (b) an angiotensin II receptor blocker (ARB), or a pharmaceutically acceptable salt thereof; for the prevention of, delay the onset of and/or treatment of a disease or a condition mediated by angiotensin II and/or NEP activity, which method comprises administering to a warm-blooded animal, in need thereof, a therapeutically effective amount of a combination of the present invention.

WO 2006/086456 A2

26
26Combination of Organic Compounds

In one aspect, the present invention relates to a combination, such as a pharmaceutical combination, comprising:

- (i) a renin inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 - (ii) a neutral endopeptidase (NEP) inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- and optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of
- (a) a diuretic, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
 - (b) an angiotensin II receptor blocker (ARB), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further aspect, the present invention provides a method for the prevention of, delay the onset of and/or treatment of a disease or a condition mediated by angiotensin II and/or NEP activity, which method comprises administering to a warm-blooded animal, including man, in need thereof, a therapeutically effective amount of a combination comprising:

- (i) a renin inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 - (ii) a neutral endopeptidase (NEP) inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- and optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of
- (a) a diuretic, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
 - (b) an angiotensin II receptor blocker (ARB), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Diseases and conditions mediated by angiotensin II and/or NEP activity include, but are not limited to, hypertension (whether for malignant, essential, reno-vascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type of hypertension), heart failure such as diastolic and congestive heart failure (acute and chronic), left ventricular dysfunction, endothelial dysfunction, diastolic dysfunction, hypertrophic cardiomyopathy, diabetic cardiac myopathy, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation (AF), cardiac fibrosis, atrial flutter, detrimental vascular remodeling, plaque stabilization, myocardial infarction (MI) and its sequelae, atherosclerosis including coronary arterial disease (CAD), angina pectoris (whether unstable or stable), renal insufficiency (diabetic and non-diabetic), renal fibrosis, polycystic kidney disease (PKD), type 2 diabetes, metabolic syndrome, secondary aldosteronism, primary and secondary pulmonary hypertension, renal failure conditions such as nephrotic syndrome, diabetic nephropathy, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, renal vascular hypertension, diabetic retinopathy and end-stage renal disease (ESRD), the management of other vascular disorders such as migraine, peripheral vascular disease (PVD), Raynaud's disease, luminal

28

receptor activity such antagonists may also be employed, e.g., as antihypertensives or for the treatment of congestive heart failure, among other indications. Angiotensin II blockers are therefore understood to be those active agents which bind to the AT₁-receptor subtype but do not result in activation of the receptor.

Further evaluations have revealed that renin inhibitors and angiotensin II blockers may also be employed for a much broader range of therapeutic indications.

Neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11; enkephalinase; atriopeptidase; NEP; Biochem. J., 241, p. 237-247, 1987) is a zinc-containing metalloprotease that cleaves a variety of peptide substrates on the amino terminal side of aromatic amino acids. Substrates for this enzyme include, but are not limited to, atrial natriuretic factors (ANF, also known as ANP), brain natriuretic peptide (BNP), met and leu enkephalin, bradykinin, neurokinin A, and substance P.

ANPs are a family of vasodilator, diuretic and antihypertensive peptides which have been the subject of many recent reports in the literature, e.g., Annu. Rev. Pharm. Tox., 29, 23-54, 1989. One form, ANF 99-126, is a circulating peptide hormone which is released from the heart during conditions of cardiac distension. The function of ANF is to maintain salt and water homeostasis as well as to regulate blood pressure. ANF is rapidly inactivated in the circulation by at least two processes: by a receptor-mediated clearance as reported in Am. J. Physiol., 256, R469-R475, 1989, and by an enzymatic inactivation via NEP as described in Biochem. J., 243, 183-187, 1987. It has been previously demonstrated that inhibitors of NEP potentiate the hypotensive, diuretic, natriuretic and plasma ANF responses to pharmacological injection of ANF in experimental animals. The potentiation of ANF by two specific NEP inhibitors is reported by Sybertz et al. in J. Pharmacol. Exp. Ther. 250, 2, 624-631, 1989, and in Hypertension, 15, 2, 152-161, 1990, while the potentiation of ANF by NEP in general was disclosed in U.S. Patent No. 4,749,688. In U.S. Patent No. 4,740, 499 Olins disclosed the use of thiorphan and kelatorphan to potentiate atrial peptides. Moreover, NEP inhibitors lower blood pressure and exert ANF-like effects such as diuresis and increased cyclic guanosine 3',5'-monophosphate (cGMP) excretion in some forms of experimental hypertension. The antihypertensive action of NEP inhibitors is mediated through ANF because antibodies to ANF will neutralize the reduction in blood pressure.

Listed below are some of the definitions of various additional terms used herein to describe certain aspects of the present invention. However, the definitions used herein are those

29
29

generally known in the art, e.g., hypertension, heart failure and atherosclerosis, and apply to the terms as they are used throughout the specification unless they are otherwise limited in specific instances.

The term "prevention" refers to prophylactic administration to healthy patients to prevent the development of the conditions mentioned herein. Moreover, the term "prevention" means prophylactic administration to patients being in a pre-stage of the conditions to be treated.

The term "delay the onset of", as used herein, refers to administration to patients being in a pre-stage of the condition to be treated in which patients with a pre-form of the corresponding condition is diagnosed.

The term "treatment" is understood the management and care of a patient for the purpose of combating the disease, condition or disorder.

The term "therapeutically effective amount" refers to an amount of a drug or a therapeutic agent that will elicit the desired biological or medical response of a tissue, system or an animal (including man) that is being sought by a researcher or clinician.

The term "synergistic", as used herein, means that the effect achieved with the methods, combinations and pharmaceutical compositions of the present invention is greater than the sum of the effects that result from individual methods and compositions comprising the active ingredients of this invention separately.

The term "warm-blooded animal or patient" are used interchangeably herein and include, but are not limited to, humans, dogs, cats, horses, pigs, cows, monkeys, rabbits, mice and laboratory animals. The preferred mammals are humans.

The term "pharmaceutically acceptable salt" refers to a non-toxic salt commonly used in the pharmaceutical industry which may be prepared according to methods well-known in the art.

The term "type 2 diabetes" including type 2 diabetes associated with hypertension refers to a disease in which the pancreas does not secrete sufficient insulin due to an impairment of pancreatic beta-cell function and/or in which there is to insensitivity to produced insulin (insulin resistance). Typically, the fasting plasma glucose is less than 126 mg/dL, while pre-diabetes is, e.g., a condition which is characterized by one of following conditions: impaired fasting glucose (110-125 mg/dL) and impaired glucose tolerance (fasting glucose levels less

than 126 mg/dL and post-prandial glucose level between 140 mg/dL and 199 mg/dL). Type 2 diabetes mellitus can be associated with or without hypertension. Diabetes mellitus occurs frequently, e.g., in African American, Latino/Hispanic American, Native American, Native American, Asian American and Pacific Islanders. Markers of insulin resistance include HbA1C, HOMA IR, measuring collagen fragments, TGF- β in urine, PAI-1 and prorenin.

The term "hypertension" refers to a condition where the pressure of blood within the blood vessels is higher than normal as it circulates through the body. When the systolic pressure exceeds 150 mmHg or the diastolic pressure exceeds 90 mmHg for a sustained period of time, damage is done to the body. For example, excessive systolic pressure can rupture blood vessels anywhere, and when it occurs within the brain, a stroke results. Hypertension may also cause thickening and narrowing of the blood vessels which ultimately could lead to atherosclerosis.

The term "severe hypertension" refers to hypertension characterized by a systolic blood pressure of ≥ 180 mmHg and a diastolic blood pressure of ≥ 110 mmHg.

The term "pulmonary hypertension" (PH) refers to a blood vessel disorder of the lung in which the pressure in the pulmonary artery rises above normal level of $\leq 25/10$ (especially primary and secondary PH), e.g., because the small vessels that supply blood to the lungs constrict or tighten up. According to the WHO, PH may be divided into five categories: pulmonary arterial hypertension (PAH), a PH occurring in the absence of a known cause is referred to as primary pulmonary hypertension, while secondary PH is caused by a condition selected, e.g., from emphysema; bronchitis; collagen vascular diseases, such as scleroderma, Crest syndrome or systemic lupus erythematosus (SLE); PH associated with disorders of the respiratory system; PH due to chronic thrombotic or embolic disease; PH due to disorders directly affecting the pulmonary blood vessels; and pulmonary venous hypertension (PVH).

The term "malignant hypertension" is usually defined as very high blood pressure with swelling of the optic nerve behind the eye, called papilledema (grade IV Keith-Wagner hypertensive retinopathy). This also includes malignant HTN of childhood.

The term "isolated systolic hypertension" refers to hypertension characterized by a systolic blood pressure of ≥ 140 mmHg and a diastolic blood pressure of < 90 mmHg.

The term "familial dyslipidemic hypertension" is characterized by mixed dyslipidemic disorders. Biomarkers include oxidized LDL, HDL, glutathione and homocysteine LPa.

The term "renovascular hypertension" (renal artery stenosis) refers to a condition where the narrowing of the renal artery is significant which leads to an increase of the blood pressure resulting from signals sent out by the kidneys. Biomarkers include renin, PRA and prorenin.

The term "endothelial dysfunction" with or without hypertension refers to a condition in which normal dilation of blood vessels is impaired due to lack of endothelium-derived vasodilators. Biomarkers include CRP, IL6, ET1, BIG-ET1, VCAM and ICAM. Survival post-MI biomarkers include BNP and procollagen factors.

The term "diastolic dysfunction" refers to abnormal mechanical properties of the heart muscle (myocardium) and includes abnormal left ventricle (LV) diastolic distensibility, impaired filling, and slow or delayed relaxation regardless of whether the ejection fraction is normal or depressed and whether the patient is asymptomatic or symptomatic.

Asymptomatic diastolic dysfunction is used to refer to an asymptomatic patient with a normal ejection fraction and an abnormal echo-Doppler pattern of LV filling which is often seen, for example, in patients with hypertensive heart disease. Thus, an asymptomatic patient with hypertensive left ventricular hypertrophy and an echocardiogram showing a normal ejection fraction and abnormal left ventricular filling can be said to have diastolic dysfunction. If such a patient were to exhibit symptoms of effort intolerance and dyspnea, especially if there were evidence of venous congestion and pulmonary edema, it would be more appropriate to use the term diastolic heart failure. This terminology parallels that used in asymptomatic and symptomatic patients with LV systolic dysfunction, and it facilitates the use of a pathophysiologic, diagnostic, and therapeutic framework that includes all patients with LV dysfunction whether or not they have symptoms (William H. Gaasch and Michael R. Zile, *Annu. Rev. Med.* 55: 373-94, 2004; Gerard P. Aurigemma, William H. Gaasch, *N. Engl. J. Med.* 351:1097-105, 2004).

The term "cardiac fibrosis" is defined as abnormally high accumulation of collagen and other extracellular matrix proteins due to the enhanced production or decreased degradation of these proteins. Biomarkers include BNP, procollagen factors, LVH, AGE RAGE and CAGE.

normally leads to thrombosis causing thrombotic strokes. Biomarkers include PAI 1, TPA and platelet function.

The term "metabolic syndrome" (Syndrome X) refers to an overall condition characterized by three or more of the following criteria:

1. abdominal obesity: waist circumference > 102 cm in men, and > 88 cm in women;
2. hypertriglyceridemia: > 150 mg/dL (1.695 mmol/L);
3. low HDL cholesterol: < 40 mg/dL (1.036 mmol/L) in men, and < 50 mg/dL (1.295 mmol/L) in women;
4. high blood pressure: > 130/85 mmHg; and
5. high-fasting glucose: > 110 mg/dL (> 6.1 mmol/L).

Metabolic syndrome may also be characterized by three or more of the following criteria: triglycerides > 150 mg/dL, systolic blood pressure (BP) $\geq$ 130 mmHg or diastolic BP $\geq$ 85 mmHg, or on anti-hypertensive treatment, high-density lipoprotein cholesterol < 40 mg/dL, fasting blood sugar (FBS) > 110 mg/dL, and a body mass index (BMI) > 28.8 kg/m².

Metabolic syndrome may also be characterized by diabetes, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, or insulin resistance plus two or more of the following abnormalities:

1. high blood pressure: $\geq$ 160/90 mmHg;
2. hyperlipidemia: triglyceride concentration $\geq$ 150 mg/dL (1.695 mmol/L) and/or HDL cholesterol < 35 mg/dL (0.9 mmol/L) in men, and < 39 mg/dL (1.0 mmol/L) in women;
3. central obesity: waist-to-hip ratio of > 0.90 in men, and > 0.85 in women and/or BMI > 30 kg/m²; and
4. microalbuminuria: urinary albumin excretion rate $\geq$ 20 μ g/min or an albumin-to-creatinine ratio $\geq$ 20 mg/g. Biomarkers include proteinuria, TGF- β , TNF- α and adiponectin.

Biomarkers include LDL, HDL and all the endothelial dysfunction markers.

The term "atrial fibrillation" (AF) refers to a type of irregular or racing heartbeat that may cause blood to collect in the heart and potentially form a clot which may travel to the brain and can cause a stroke.

The term "renal failure", e.g., chronic renal failure; is characterized, e.g., by proteinuria and/or slight elevation of plasma creatinine concentration (106-177 mmol/L corresponding to 1.2-2.0 mg/dL).

7A

The term "glomerulonephritis" refers to a condition which may be associated with the nephrotic syndrome, a high blood pressure and a decreased renal function, focal, segmental glomerulonephritis, minimal change nephropathy, Lupus nephritis, post-streptococcal GN and IgA nephropathy.

The term "nephrotic syndrome" refers to a compilation of conditions including massive proteinuria, edema and central nervous system (CNS) irregularities. Biomarkers include urinary protein excretion.

The term "plaque stabilization" means rendering a plaque less dangerous by preventing, fibrous cap thinning/rupture, smooth muscle cell loss and inflammatory cell accumulation.

The term "renal fibrosis" refers to an abnormal accumulation of collagen and other extracellular matrix proteins, leading to loss of renal function. Biomarkers include collagen fragments and TGF- β in urine.

The term "end-stage renal disease" (ESRD) refers to loss of renal function to the extent that dialysis or renal replacement is needed. Biomarkers include glomerular filtration rate and creatinine clearance.

The term "polycystic kidney disease" (PKD) refers to a genetic disorder characterized by the growth of numerous cysts in the kidney. PKD cysts can slowly reduce much of the mass of kidneys reducing kidney function and leading to kidney failure. PKD may be classified as two major inherited forms of PKD which are autosomal dominant PKD and autosomal recessive PKD, while the non-inherited PKD may be called acquired cystic kidney disease. Biomarkers include reduction of renal cysts by non-invasive imaging.

The term "combination" of a renin inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with a NEP inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of a diuretic, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an angiotensin II blocker, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, means that the components can be administered together as a pharmaceutical composition or as part of the same, unitary dosage form. A combination also includes administering a renin inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a NEP inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of a diuretic, or a pharmaceutically



The term "peripheral vascular disease" (PVD) refers to the damage or dysfunction of peripheral blood vessels. There are two types of peripheral vascular diseases: peripheral arterial disease (PAD) which refers to diseased peripheral arteries and peripheral venous disorders, which can be measured by an ankle brachial index. PAD is a condition that progressively hardens and narrows arteries due to a gradual buildup of plaque and refers to conditions that effect the blood vessels, such as arteries, veins and capillaries, of the body outside the heart. This is also known as peripheral venous disorder.

The term "atherosclerosis" comes from the Greek words athero (meaning gruel or paste) and sclerosis (hardness). It's the name of the process in which deposits of fatty substances, cholesterol, cellular waste products, calcium and other substances build up in the inner lining of an artery. This buildup is called plaque. It usually affects large and medium-sized arteries. Some hardening of arteries often occurs when people grow older. Plaques can grow large enough to significantly reduce the blood's flow through an artery. But most of the damage occurs when they become fragile and rupture. Plaques that rupture cause blood clots to form that can block blood flow or break off and travel to another part of the body. If either happens and blocks a blood vessel that feeds the heart, it causes a heart attack. If it blocks a blood vessel that feeds the brain, it causes a stroke. And if blood supply to the arms or legs is reduced, it can cause difficulty walking and eventually gangrene.

The term "coronary arterial disease" (CAD) also refers to a condition that progressively hardens and narrows arteries due to a gradual buildup of plaque and refers to conditions that effect the blood vessels such as arteries within the heart. CAD is peculiar form of atherosclerosis that occurs in the three small arteries supplying the heart muscle with oxygen-rich blood. Biomarkers include CPK and Troponin.

The term "cerebrovascular diseases" comprise stroke conditions, such as embolic and thrombotic stroke; large vessel thrombosis and small vessel disease; and hemorrhagic stroke.

The term "embolic stroke" refers to a condition characterized by the formation of blood clots, e.g., in the heart, when clots travel down through the bloodstream in the brain. This may lead to a blockade of small blood vessels and causing a stroke.

The term "thrombotic stroke" refers to a condition where the blood flow is impaired because of a blockade to one or more of the arteries supplying blood to the brain. This process

37
57

C_{1-6} alkyl, $HO(O)C-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl- $O-(O)C-C_{1-6}$ alkyl, $H_2N-C(O)-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl- $HN-C(O)-C_{1-6}$ alkyl or $(C_{1-6}alkyl)_2N-C(O)-C_{1-6}alkyl$; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

As an alkyl, R_1 may be linear or branched and preferably comprise 1 to 6 C atoms, especially 1 or 4 C atoms. Examples are methyl, ethyl, n- and l-propyl, n-, l- and t-butyl, pentyl and hexyl.

As a halogenalkyl, R_1 may be linear or branched and preferably comprise 1 to 4 C atoms, especially 1 or 2 C atoms. Examples are fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, 2-chloroethyl and 2,2,2-trifluoroethyl.

As an alkoxy, R_1 and R_2 may be linear or branched and preferably comprise 1 to 4 C atoms. Examples are methoxy, ethoxy, n- and l-propyloxy, n-, l- and t-butyloxy, pentyloxy and hexyloxy.

As an alkoxyalkyl, R_1 may be linear or branched. The alkoxy group preferably comprises 1 to 4 and especially 1 or 2 C atoms, and the alkyl group preferably comprises 1 to 4 C atoms. Examples are methoxymethyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 4-methoxybutyl, 5-methoxypentyl, 6-methoxyhexyl, ethoxymethyl, 2-ethoxyethyl, 3-ethoxypropyl, 4-ethoxybutyl, 5-ethoxypentyl, 6-ethoxyhexyl, propyloxymethyl, butyloxymethyl, 2-propyloxyethyl and 2-butyloxyethyl.

As a C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyloxy, R_1 may be linear or branched. The alkoxy group preferably comprises 1 to 4 and especially 1 or 2 C atoms, and the alkyloxy group preferably comprises 1 to 4 C atoms. Examples are methoxymethyloxy, 2-methoxyethyloxy, 3-methoxypropyloxy, 4-methoxybutyloxy, 5-methoxypentyloxy, 6-methoxyhexyloxy, ethoxymethyloxy, 2-ethoxyethyloxy, 3-ethoxypropyloxy, 4-ethoxybutyloxy, 5-ethoxypentyloxy, 6-ethoxyhexyloxy, propyloxymethyloxy, butyloxymethyloxy, 2-propyloxyethyloxy and 2-butyloxyethyloxy.

In a preferred embodiment, R_1 is methoxy- or ethoxy- C_{1-4} alkyloxy, and R_2 is preferably methoxy or ethoxy. Particularly preferred are compounds of formula (III), wherein R_1 is 3-methoxypropyloxy and R_2 is methoxy.

As a branched alkyl, R_3 and R_4 preferably comprise 3 to 6 C atoms. Examples are i-propyl, l- and t-butyl, and branched isomers of pentyl and hexyl. In a preferred embodiment, R_3 and R_4 in compounds of formula (III) are in each case i-propyl.

78

As a cycloalkyl, R_5 may preferably comprise 3 to 8 ring-carbon atoms, 3 or 5 being especially preferred. Some examples are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cyclooctyl. The cycloalkyl may optionally be substituted by one or more substituents, such as alkyl, halo, oxo, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, thiol, alkylthio, nitro, cyano, heterocyclyl and the like.

As an alkyl, R_5 may be linear or branched in the form of alkyl and preferably comprise 1 to 6 C atoms. Examples of alkyl are listed herein above. Methyl, ethyl, n- and i-propyl, n-, i- and t-butyl are preferred.

As a C_{1-6} hydroxyalkyl, R_5 may be linear or branched and preferably comprise 2 to 6 C atoms. Some examples are 2-hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 2-, 3- or 4-hydroxybutyl, hydroxypentyl and hydroxyhexyl.

As a C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyl, R_5 may be linear or branched. The alkoxy group preferably comprises 1 to 4 C atoms and the alkyl group preferably 2 to 4 C atoms. Some examples are 2-methoxyethyl, 2-methoxypropyl, 3-methoxypropyl, 2-, 3- or 4-methoxybutyl, 2-ethoxyethyl, 2-ethoxypropyl, 3-ethoxypropyl, and 2-, 3- or 4-ethoxybutyl.

As a C_{1-6} alkanoyloxy- C_{1-6} alkyl, R_5 may be linear or branched. The alkanoyloxy group preferably comprises 1 to 4 C atoms and the alkyl group preferably 2 to 4 C atoms. Some examples are formyloxymethyl, formyloxyethyl, acetyloxyethyl, propionyloxyethyl and butyroyloxyethyl.

As a C_{1-6} aminoalkyl, R_5 may be linear or branched and preferably comprise 2 to 4 C atoms. Some examples are 2-aminoethyl, 2- or 3-aminopropyl and 2-, 3- or 4-aminobutyl.

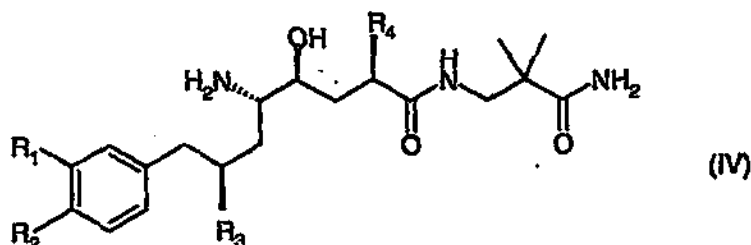
As C_{1-6} alkylamino- C_{1-6} alkyl and C_{1-6} dialkylamino- C_{1-6} alkyl, R_5 may be linear or branched. The alkylamino group preferably comprises C_{1-4} alkyl groups and the alkyl group has preferably 2 to 4 C atoms. Some examples are 2-methylaminoethyl, 2-dimethylaminoethyl, 2-ethylaminoethyl, 2-ethylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 3-dimethylaminopropyl, 4-methylaminobutyl and 4-dimethylaminobutyl.

As a $HO(O)C-C_{1-6}$ alkyl, R_5 may be linear or branched and the alkyl group preferably comprises 2 to 4 C atoms. Some examples are carboxymethyl, carboxyethyl, carboxypropyl and carboxybutyl.

As a C_{1-6} alkyl-O-(O)C- C_{1-6} alkyl, R_5 may be linear or branched, and the alkyl groups preferably comprise independently of one another 1 to 4 C atoms. Some examples are methoxycarbonylmethyl, 2-methoxycarbonylethyl, 3-methoxycarbonylpropyl, 4-methoxycarbonylbutyl, ethoxycarbonylmethyl, 2-ethoxycarbonylethyl, 3-ethoxycarbonylpropyl, and 4-ethoxycarbonylbutyl.

As a $H_2N-C(O)-C_{1-6}$ alkyl, R_5 may be linear or branched, and the alkyl group preferably comprises 2 to 6 C atoms. Some examples are carbamidomethyl, 2-carbamidoethyl, 2-carbamido-2,2-dimethylethyl, 2- or 3-carbamidopropyl, 2-, 3- or 4-carbamidobutyl, 3-carbamido-2-methylpropyl, 3-carbamido-1,2-dimethylpropyl, 3-carbamido-3-ethylpropyl, 3-carbamido-2,2-dimethylpropyl, 2-, 3-, 4- or 5-carbamidopentyl, 4-carbamido-3,3- or -2,2-dimethylbutyl. Preferably, R_5 is 2-carbamido-2,2-dimethylethyl.

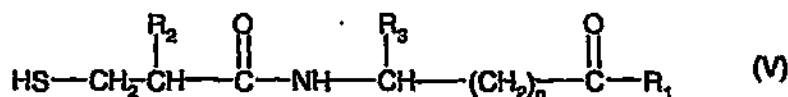
Accordingly, preferred are δ -amino- γ -hydroxy- α -aryl-alkanoic acid amide derivatives of formula (III) having the formula



wherein R_1 is 3-methoxypropyloxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof; chemically defined as 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)-2,7-di(1-methylethyl)-4-hydroxy-5-amino-8-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)phenyl]-octanamide, also known as aliskiren.

The term "aliskiren", if not defined specifically, is to be understood both as the free base and as a salt thereof, especially a pharmaceutically acceptable salt thereof, most preferably a hemi-fumarate salt thereof.

A suitable NEP inhibitor which may be employed in the combination of the present invention is, e.g., a compound of the formula



wherein

R₂ is C₁-C₇ alkyl, trifluoromethyl, optionally substituted phenyl or -(CH₂)₁₋₄-(optionally substituted phenyl);

R₃ is hydrogen, C₁-C₇alkyl, optionally substituted phenyl, -(CH₂)₁₋₄-(optionally substituted phenyl);

R₁ is hydroxy, C₁-C₇alkoxy or NH₂;

n is an integer from 1 to 15;

or pharmaceutically acceptable salt thereof.

The term "optionally substituted phenyl" refers to a phenyl group which may optionally be substituted with a substituent selected from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkylthio, hydroxy, Cl, Br, or F.

Preferred selective NEP inhibitors of formula (V) include compounds wherein:

R₂ is benzyl;

R₃ is hydrogen;

n is an integer from 1 to 9;

R₁ is hydroxy;

or pharmaceutically acceptable salt thereof.

Further preferred is a selective NEP inhibitor of formula (V) which is reported in the literature as SQ 28,603 wherein:

R₂ is benzyl;

R₃ is hydrogen;

n is one; and

R₁ is hydroxy.

The preparation of selective NEP inhibitors of formula (V) wherein **R₂** is other than trifluoromethyl is disclosed by Delaney et al. in U.S. Patent No. 4,722,810. The preparation of selective NEP inhibitors of formula (VI) wherein **R₂** is trifluoromethyl is disclosed by Delaney et al. in U.S. Patent No. 5,223,516.

Further NEP inhibitors within the scope of the present invention include compounds disclosed in U.S. Patent No. 4,610,816, herein incorporated by reference, including in particular N-[N-[1(S)-carboxyl-3-phenylpropyl]-(S)-phenylalanyl]-(S)-isoserine and N-[N-[(1S)-carboxy-2-phenylethyl]-(S)-phenylalanyl]-β-alanine; compounds disclosed in U.S. Patent No. 4,929,641, in particular N-[2(S)-mercaptomethyl-3-(2-methylphenyl)-propionyl]-

41

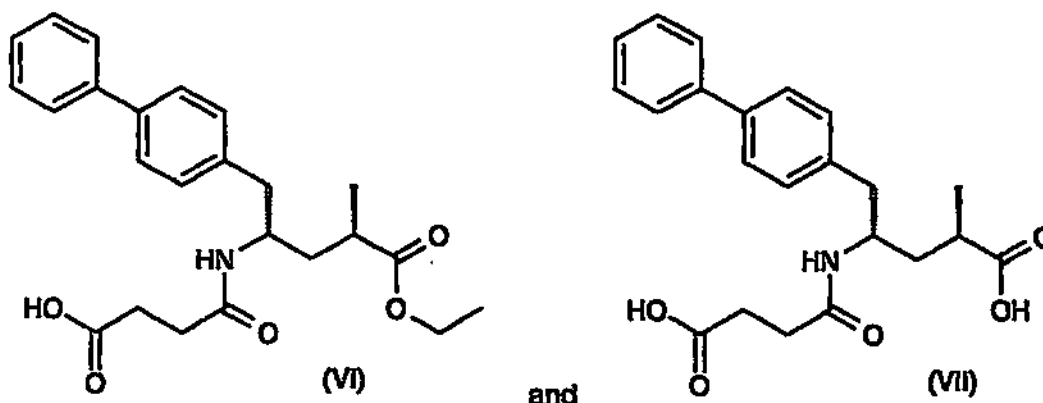
methionine; SQ 28,603 (N-[2-(mercaptomethyl)-1-oxo-3-phenylpropyl]- β -alanine), disclosed in South African Patent Application 84/0670; UK 69578 (cis-4-[[[1-[2-carboxy-3-(2-methoxyethoxy)-propyl]-cyclopentyl]carbonyl]amino]-cyclohexanecarboxylic acid) and its active enantiomer(s); thiorphan and its enantiomers; retro-thiorphan; phosphoramidon; and SQ 29,072 (7-[[2-(mercaptomethyl)-1-oxo-3-phenylpropyl]amino]-heptanoic acid). Also suitable for use are any pro-drug forms of the above-listed NEP inhibitors, e.g., compounds in which one or more carboxylic acid groups are esterified.

NEP inhibitors within the scope of the present invention also include the compounds disclosed in U.S. Patent No. 5,217,996, particularly, N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester and N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid, or in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof; the compounds disclosed in EP 00342850, particularly (S)-cis-4-[1-[2-(5-indanyloxycarbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)propyl]-1-cyclopentanecarboxamido]-1-cyclohexanecarboxylic acid; the compounds disclosed in GB 02218983, particularly 3-(1-[6-endo-hydroxymethylbicyclo[2,2,1]heptane-2-exo-carbamoyl]-cyclopentyl)-2-(2-methoxyethyl)propanoic acid; the compounds disclosed in WO 92/14706, particularly N-(1-(3-(N-t-butoxycarbonyl-(S)-prolylamino)-2-(S)-t-butoxy-carbonylpropyl)-cyclopentanecarbonyl)-O-benzyl-(S)-serine methyl ester; the compounds disclosed in EP 00343911; the compounds disclosed in JP 06234754; the compounds disclosed in EP 00361365, particularly 4-[[2-(mercaptomethyl)-1-oxo-3-phenylpropyl]amino]benzoic acid; the compounds disclosed in WO 90/09374, particularly 3-[1-(cis-4-carboxycarbonyl-cis-3-butylcyclohexyl-r-1-carboamoyl)cyclopentyl]-2S-(2-methoxyethoxymethyl)propanoic acid; the compounds disclosed in JP 07157459, particularly N-((2S)-2-(4-biphenylmethyl)-4-carboxy-5-phenoxyvaleryl)glycine; the compounds disclosed in WO 94/15908 particularly N-(1-(N-hydroxycarbamoylmethyl)-1-cyclopentanecarbonyl)-L-phenylalanine; the compounds disclosed in U.S. Patent No. 5,273,990 particularly (S)-(2-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)ethylamino) methylphosphonic acid; the compounds disclosed in U.S. Patent No. 5,294,632 particularly (S)-5-(N-(2-(phosphonomethylamino)-3-(4-biphenyl)propionyl)-2-aminoethyl)tetrazole; the compounds disclosed in U.S. Patent No. 5,250,522, particularly β -alanine, 3-[1,1'-biphenyl]-4-yl-N-[diphenoxyphosphinyl]methyl]-L-alanyl; the compounds disclosed in EP 00636621, particularly N-(2-carboxy-4-thienyl)-3-mercapto-2-benzylpropanamide; the compounds disclosed in WO 93/09101, particularly 2-(2-mercaptomethyl-3-phenylpropionamido)thiazol-4-ylcarboxylic acid; the compounds disclosed in EP 00590442 particularly ((L)-(1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxy)carbonyl)-2-

42
DR

phenylethyl)-L-phenylalanyl)- β -alanine, N-[N-[(L)-1-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxy]carbonyl]-2-phenylethyl]-L-phenylalanyl)-(R)-alanine, N-[N-[(L)-1-carboxy-2-phenylethyl]-L-phenylalanyl)-(R)-alanine, N-[2-acetylthiomethyl-3-(2-methyl-phenyl)-propionyl]-methionine ethyl ester, N-[2-mercaptomethyl-3-(2-methylphenyl)propionyl]-methionine, N-[2(S)-mercaptomethyl-3-(2-methylphenyl)propanoyl)-(S)-isoserine, N-(S)-[3-mercapto-2-(2-methylphenyl)propionyl)-(S)-2-methoxy-(R)-alanine, N-[1-[[1(S)-benzyloxycarbonyl-3-phenylpropyl]amino]cyclopentylcarbonyl)-(S)-isoserine, N-[1-[[1(S)-carbonyl-3-phenylpropyl]amino]-cyclopentylcarbonyl)-(S)-isoserine, 1,1'-[dithiobis-[2(S)-(2-methylbenzyl)-1-oxo-3,1-propanediyl]]-bis-(S)-isoserine, 1,1'-[dithiobis-[2(S)-(2-methylbenzyl)-1-oxo-3,1-propanediyl]]-bis-(S)-methionine, N-(3-phenyl-2-(mercaptomethyl)-propionyl)-(S)-4-(methylmercapto)methionine, N-[2-acetylthiomethyl-3-phenyl-propionyl]-3-aminobenzoic acid, N-[2-mercaptomethyl-3-phenyl-propionyl]-3-aminobenzoic acid, N-[1-(2-carboxy-4-phenylbutyl)-cyclopentanecarbonyl)-(S)-isoserine, N-[1-(acetylthiomethyl)-cyclopentane-carbonyl)-(S)-methionine ethyl ester, 3(S)-[2-(acetylthiomethyl)-3-phenyl-propionyl]amino- ϵ -caprolactam; and the compounds disclosed in WO 93/10773, particularly, N-(2-acetylthiomethyl-3-(2-methylphenyl)propionyl)-methionine ethyl ester.

Especially suitable NEP inhibitors include N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl)-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester and N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl)-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid of the formulae



respectively, or in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof. Preferred salts of the compound of formula (VI) include, but are not limited to, a sodium salt disclosed in U.S. Patent No. 5,217,996; and a triethanolamine or a tris(hydroxymethyl)aminomethane salt disclosed in WO 03/059345.

The subject matter relating to NEP inhibitors referred herein above, e.g., in U.S. patents and EP, GB, JP or WO patent applications, is herewith incorporated by reference, especially the

26
46

The pharmaceutical compositions according to the invention are those suitable for enteral, such as oral or rectal, transdermal and parenteral administration to mammals, including man. For oral administration the pharmaceutical composition comprising a renin inhibitor, in particular, aliskiren, preferably in the form of the hemi-fumarate salt thereof, and a NEP inhibitor, e.g., N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of a diuretic, e.g., hydrochlorothiazide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an angiotensin II blocker, e.g., valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders, microemulsions, unit dose packets and the like. Preferred are tablets and gelatin capsules comprising the active ingredient together with: a) diluents, e.g., lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine; b) lubricants, e.g., silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol; for tablets also c) binders, e.g., magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and or polyvinylpyrrolidone; if desired d) disintegrants, e.g., starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent mixtures; and/or e) absorbants, colorants, flavors and sweeteners. Injectable compositions are preferably aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories are advantageously prepared from fatty emulsions or suspensions.

Said compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. Said compositions are prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, respectively, and contain about 0.1-90%, preferably about 1-80%, of the active ingredient.

The dosage of the active ingredients can depend on a variety of factors, such as mode of administration, homeothermic species, age and/or individual condition.

Preferred dosages for the active ingredients of the pharmaceutical combinations according to the present invention are therapeutically effective dosages, especially those which are commercially available.

25

acceptable salt thereof, and an angiotensin II blocker, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, each separately but as part of the same therapeutic regimen. The components, if administered separately, need not necessarily be administered at essentially the same time, although they can if so desired. Thus, a combination also refers, for example, administering a renin inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a NEP inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of a diuretic, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and an angiotensin II blocker, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as separate dosages or dosage forms, but at the same time. A combination also includes separate administration at different times and in any order.

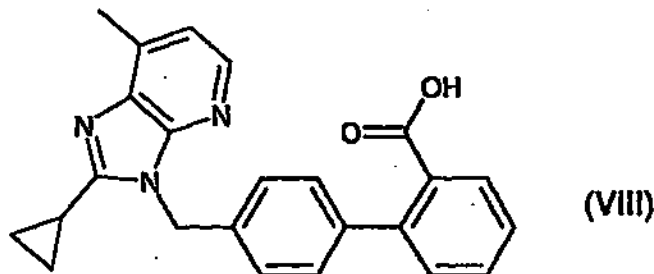
The renin inhibitors to which the present invention applies are any of those having renin inhibitory activity *in vivo* and, therefore, pharmaceutical utility, e.g., as therapeutic agents for the prevention of, delay the onset of and/or treatment of hypertension (whether for malignant, essential, reno-vascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type of hypertension), heart failure such as diastolic and congestive heart failure (acute and chronic), left ventricular dysfunction, endothelial dysfunction, diastolic dysfunction, hypertrophic cardiomyopathy, diabetic cardiac myopathy, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation (AF), cardiac fibrosis, atrial flutter, detrimental vascular remodeling, plaque stabilization, myocardial infarction (MI) and its sequelae, atherosclerosis including coronary arterial disease (CAD), angina pectoris (whether unstable or stable), renal insufficiency (diabetic and non-diabetic), renal fibrosis, polycystic kidney disease (PKD), type 2 diabetes, metabolic syndrome, secondary aldosteronism, primary and secondary pulmonary hypertension, renal failure conditions such as nephrotic syndrome, diabetic nephropathy, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, renal vascular hypertension, diabetic retinopathy and end-stage-renal disease (ESRD), the management of other vascular disorders such as migraine, peripheral vascular disease (PVD), Raynaud's disease, luminal hyperplasia, cognitive dysfunction (such as Alzheimer's), glaucoma and cerebrovascular disease such as embolic or thrombotic stroke.

In particular, the present invention relates to renin inhibitors disclosed in U.S. Patents No. 5,559,111; No. 6,197,959 and No. 6,376,672, the entire contents of which are incorporated herein by reference.

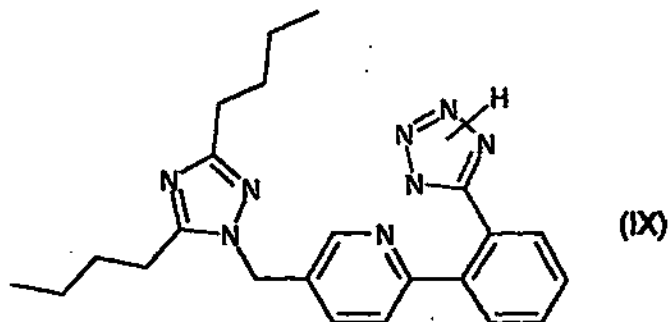
subject matter corresponding to NEP inhibitors, and pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutical compositions thereof, that are disclosed herein.

A diuretic is, for example, a thiazide derivative selected from the group consisting of chlorothiazide, hydrochlorothiazide, methyclothiazide, and chlorothalidon. The most preferred diuretic is hydrochlorothiazide. A diuretic furthermore is a potassium sparing diuretic such as amiloride or triameterine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Suitable angiotensin II receptor blockers which may be employed in the combination of the present invention include AT₁-receptor antagonists having differing structural features, preferred are those with the non-peptidic structures. For example, mention may be made of the compounds that are selected from the group consisting of valsartan (EP 443983), losartan (EP 253310), candesartan (EP 459136), eprosartan (EP 403159), irbesartan (EP 454511), olmesartan (EP 503785), tasosartan (EP 539086), telmisartan (EP 522314), the compound with the designation E-4177 of the formula



the compound with the designation SC-52458 of the following formula



and the compound with the designation the compound ZD-8731 of the formula

27

hyperplasia, cognitive dysfunction (such as Alzheimer's), glaucoma and cerebrovascular disease such as embolic or thrombotic stroke.

Prolonged and uncontrolled hypertensive vascular disease ultimately leads to a variety of pathological changes in target organs such as the heart and kidney. Furthermore, sustained hypertension may lead to an increased occurrence of stroke. Therefore, there has been a strong need to evaluate the efficacy of anti-hypertensive therapy by an examination of additional cardiovascular endpoints, beyond those of blood pressure lowering, to get further insight into the benefits of the treatment with anti-hypertensive agents.

The nature of hypertensive vascular diseases is multifactorial, and under certain circumstances, therapeutic agents with different mechanism of action have been combined. However, just considering any combination of drugs having different mode of action does not necessarily lead to drug combinations with advantageous effects. Accordingly, there is an urgent need to identify more efficacious therapies, in particular combination therapies, which have less deleterious side effects for the treatment of, e.g., cardiovascular and renal diseases as described herein above.

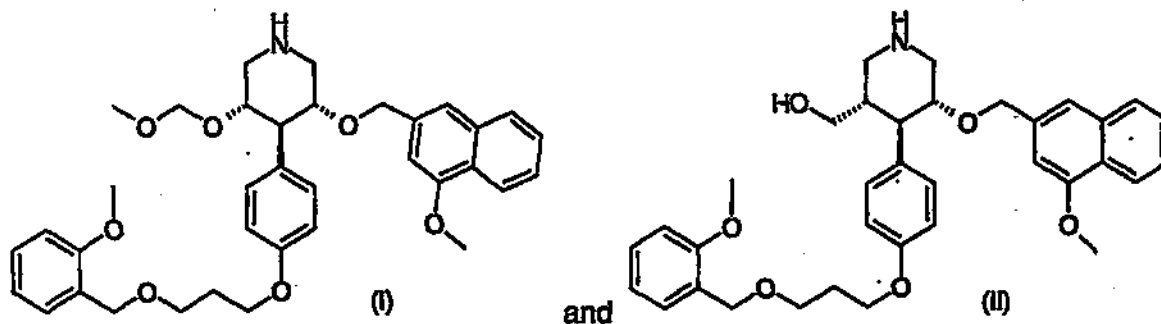
The natural enzyme renin released from the kidneys cleaves angiotensinogen in the circulation to form the decapeptide called angiotensin I. This in turn is cleaved by angiotensin converting enzyme (ACE) in the lungs, kidneys and other organs to form the octapeptide called angiotensin II. Through its interaction with specific receptors on the surface of the target cells the octapeptide increases blood pressure both directly by arterial vasoconstriction and indirectly by liberating from the adrenal glands the sodium-ion-retaining hormone aldosterone, accompanied by an increase in extracellular fluid volume. It has been possible to identify receptor subtypes that are termed, e.g., AT_1 - and AT_2 -receptors.

Inhibitors of the enzymatic activity of renin bring about a reduction in the formation of angiotensin I. As a result a smaller amount of angiotensin II is produced. The reduced concentration of that active peptide hormone is the direct cause of, e.g., the antihypertensive effect of renin inhibitors. Accordingly, renin inhibitors, or salts thereof, may be employed, e.g., as antihypertensives or for treating congestive heart failure.

On the other hand, in recent times great efforts have been made to identify substances that antagonize the AT_1 -receptor. Such active ingredients are often called as angiotensin II antagonists or angiotensin II blockers (ARBs). As a result of the inhibition of the AT_1 -

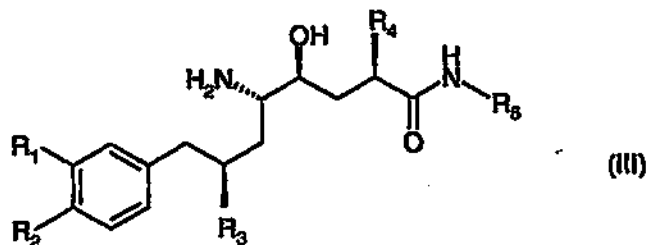
Suitable renin inhibitors include compounds having different structural features. For example, mention may be made of compounds which are selected from the group consisting of ditekiren (chemical name: [1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-L-prolyl-L-phenylalanyl-N-[2-hydroxy-5-methyl-1-(2-methylpropyl)-4-[[[2-methyl-1-[(2-pyridinylmethyl)amino]carbonyl]butyl]amino]carbonyl]hexyl]-N- α -methyl-L-histidinamide); terlakiren (chemical name: [R-(R*,S*)]-N-(4-morpholinylcarbonyl)-L-phenylalanyl-N-[1-(cyclohexylmethyl)-2-hydroxy-3-(1-methylethoxy)-3-oxopropyl]-S-methyl-L-cysteineamide); and zankiren (chemical name: [1S-[1R*(R*),2S*,3R*]]-N-[1-(cyclohexylmethyl)-2,3-dihydroxy-5-methylhexyl]- α -[[2-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]methyl]-1-oxo-3-phenylpropyl]-amino]-4-thiazolepropanamide), preferably, in each case, the hydrochloride salt thereof.

Preferred renin inhibitor of the present invention include RO 66-1132 and RO 66-1168 of formulae (I) and (II)



respectively, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In particular, the present invention relates to a renin inhibitor which is is a δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanoic acid amide derivative of the formula



wherein R₁ is halogen, C₁₋₆halogenalkyl, C₁₋₆alkoxy-C₁₋₆alkyloxy or C₁₋₆alkoxy-C₁₋₆alkyl; R₂ is halogen, C₁₋₄alkyl or C₁₋₄alkoxy; R₃ and R₄ are independently branched C₃₋₆alkyl; and R₅ is cycloalkyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl, C₁₋₆alkoxy-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkanoyloxy-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆aminoalkyl, C₁₋₆alkylamino-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆dialkylamino-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkanoylamino-

27

Normally, in the case of oral administration, an approximate daily dose of from about 1 mg to about 360 mg is to be estimated, e.g., for a patient of approximately 75 kg in weight.

For example, the doses of aliskiren to be administered to warm-blooded animals, including man, of approximately 75 kg body weight, especially the doses effective for the inhibition of renin activity, e.g., in lowering blood pressure, are from about 3 mg to about 3 g, preferably from about 10 mg to about 1 g, e.g., from 20 to 200 mg/person/day, divided preferably into 1 to 4 single doses which may, e.g., be of the same size. Usually, children receive about half of the adult dose. The dose necessary for each individual can be monitored, e.g., by measuring the serum concentration of the active ingredient, and adjusted to an optimum level. Single doses comprise, e.g., 75 mg, 150 mg or 300 mg per adult patient.

In the case of NEP inhibitors, preferred dosage unit forms are, e.g., tablets or capsules comprising, e.g., from about 20 mg to about 800 mg, preferably from about 50 mg to about 700 mg, even more preferably from about 100 mg to about 600 mg, and most preferably from about 100 mg to about 300 mg, administered once a day.

In case of diuretics, preferred dosage unit forms are, e.g., tablets or capsules comprising, e.g., from about 5 mg to about 50 mg, preferably from about 6.25 mg to about 25 mg. A daily dose of 6.25 mg, 12.5 mg or 25 mg of hydrochlorothiazide is preferably administered once a day.

Angiotensin II receptor blockers, e.g., valsartan, are supplied in the form of a suitable dosage unit form, e.g., a capsule or tablet, and comprising a therapeutically effective amount of an angiotensin II receptor blocker, e.g., from about 20 to about 320 mg of valsartan, which may be applied to patients. The application of the active ingredient may occur up to three times a day, starting, e.g., with a daily dose of 20 mg or 40 mg of an angiotensin II receptor blocker, e.g., valsartan, increasing via 80 mg daily and further to 160 mg daily, and finally up to 320 mg daily. Preferably, an angiotensin II receptor blocker, e.g., valsartan is applied once a day or twice a day with a dose of 80 mg or 160 mg, respectively, each.

Corresponding doses may be taken, e.g., in the morning, at mid-day or in the evening.

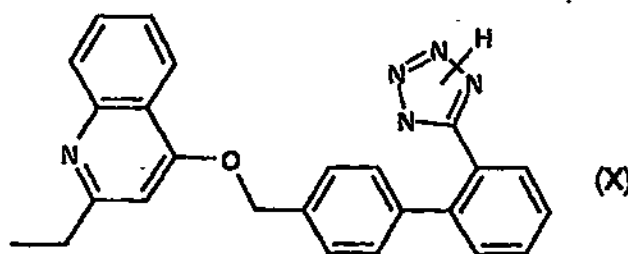
The above doses encompass a therapeutically effective amount of the active ingredients of the present invention.

Since the present invention has an aspect that relates to methods for the prevention of, delay the onset of and/or treatment with a combination of compounds which may be

23

administered separately, the invention also relates to combining separate pharmaceutical compositions in a kit form. The kit may comprise, e.g., two or three separate pharmaceutical compositions: (1) a composition comprising a renin inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent; (2) a composition comprising a NEP inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent; and (3) optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of a diuretic, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and an angiotensin II blocker, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The amounts of (1), (2) and (3) are such that, when co-administered separately a beneficial therapeutic effect(s) is achieved. The kit comprises a container for containing the separate compositions such as a divided bottle or a divided foil packet, wherein each compartment contains a plurality of dosage forms (e.g., tablets) comprising, e.g., (1), (2) or (3). Alternatively, rather than separating the active ingredient-containing dosage forms, the kit may contain separate compartments each of which contains a whole dosage which in turn comprises separate dosage forms. An example of this type of kit is a blister pack wherein each individual blister contains two or three (or more) tablets, one (or more) tablet(s) comprising a pharmaceutical composition (1), and the second (or more) tablet(s) comprising a pharmaceutical composition (2), and optionally the third (or more) tablet(s) comprising a pharmaceutical composition (3). Typically the kit comprises directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly advantageous when the separate components are preferably administered in different dosage forms (e.g., oral and parenteral), are administered at different dosage intervals, or when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician. In the case of the instant invention a kit may, e.g., comprise:

- (1) a therapeutically effective amount of a composition comprising a renin inhibitor, in particular, aliskiren, preferably in the form of the hemi-fumarate salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, in a first dosage form;
- (2) a composition comprising a neutral endopeptidase (NEP) inhibitor, e.g., N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; in an amount such that, following administration, a beneficial therapeutic

2R
X

or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred AT₁-receptor antagonists are those agents that have reach the market, most preferred is valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferably, a combination according to the present invention comprises a renin inhibitor, e.g., aliskiren, especially in the form of the hemi-fumarate salt thereof, and a NEP inhibitor, e.g., N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred is also a combination according to the present invention comprising a renin inhibitor, e.g., aliskiren, especially in the form of the hemi-fumarate salt thereof, a NEP inhibitor, e.g., N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a diuretic, e.g., hydrochlorothiazide.

Preferred is also a combination according to the present invention comprising a renin inhibitor, e.g., aliskiren, especially in the form of the hemi-fumarate salt thereof, a NEP inhibitor, e.g., N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and an angiotensin II blocker, e.g., valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred is also a combination according to the present invention comprising a renin inhibitor, e.g., aliskiren, especially in the form of the hemi-fumarate salt thereof, a NEP inhibitor, e.g., N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or N-(3-

49
29

effect(s) is achieved, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, in a second dosage form; and

- (3) optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of a diuretic, e.g., hydrochlorothiazide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an angiotensin II blocker, e.g., valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, in a third dosage form; and
- (4) a container for containing said first, second and optionally third dosage forms.

The present invention further relates to a method for the prevention of, delay the onset of and/or treatment of a disease or a condition mediated by angiotensin II and/or to NEP activity, which method comprises administering to a warm-blooded animal, including man, in need thereof, a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising:

- (I) a renin inhibitor, e.g., aliskiren, especially in the form of the hemi-fumarate salt thereof;
- (II) a neutral endopeptidase (NEP) inhibitor, e.g., N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of
- (a) a diuretic, e.g., hydrochlorothiazide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
- (b) an angiotensin II receptor blocker (ARB), e.g., valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

It has surprisingly been found that, a combination of a renin inhibitor, e.g., aliskiren, especially in the form of the hemi-fumarate salt thereof, and a NEP inhibitor, e.g., N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of a diuretic, e.g., hydrochlorothiazide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an angiotensin II blocker, e.g., valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, achieves greater therapeutic effect than the administration of a renin inhibitor, a NEP inhibitor, a diuretic or an angiotensin II blocker alone. Greater efficacy can also be documented as a prolonged duration of action. The duration of action can be monitored as either the time to return to baseline prior to the next dose or as the area under the curve

51

disease (PKD) and metabolic syndrome. In addition, combination therapy using a combination of the present invention can improve endothelial dysfunction, thereby providing benefit in diseases in which normal endothelial function is disrupted such as heart failure, angina pectoris and type 2 diabetes. Furthermore, a combination of the present invention may be used for the prevention of, delay the onset of and/or treatment of secondary aldosteronism, primary and secondary pulmonary hypertension, renal failure conditions such as nephrotic syndrome, diabetic nephropathy, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, renal vascular hypertension, diabetic retinopathy and end-stage renal disease (ESRD), the management of other vascular disorders such as migraine, peripheral vascular disease (PVD), Raynaud's disease, luminal hyperplasia, cognitive dysfunction (such as Alzheimer's), glaucoma and cerebrovascular disease such as embolic or thrombotic stroke.

The structure of the active agents identified by generic or tradenames or code numbers may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or from databases, e.g., Life Cycle Patents International (e.g. IMS World Publications). The corresponding content thereof is hereby incorporated by reference. Any person skilled in the art is fully enabled to identify the active agents and, based on these references, likewise enabled to manufacture and test the pharmaceutical indications and properties in standard test models, both *in vitro* and *in vivo*.

The invention furthermore relates to the use of a combination according to the present invention for the manufacture of a medicament for the prevention of, delay the onset of and/or treatment of a disease or a condition mediated by angiotensin II and/or NEP activity.

Accordingly, another embodiment of the present invention relates to the use of a combination according to the invention for the manufacture of a medicament for the prevention of, delay the onset of and/or treatment of a disease or a condition mediated by angiotensin II and/or NEP activity, especially a disease or a condition selected from the group consisting of hypertension (whether for malignant, essential, reno-vascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type of hypertension), heart failure such as diastolic and congestive heart failure (acute and chronic), left ventricular or endothelial dysfunction, hypertrophic cardiomyopathy, diabetic cardiac myopathy, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation (AF), cardiac fibrosis, atrial flutter, detrimental vascular remodeling, plaque stabilization, myocardial infarction (MI) and its sequelae, atherosclerosis

BR

Including coronary arterial disease (CAD), angina pectoris (whether unstable or stable), renal insufficiency (diabetic and non-diabetic), renal fibrosis, polycystic kidney disease (PKD), type 2 diabetes, metabolic syndrome, secondary aldosteronism, primary and secondary pulmonary hypertension, renal failure conditions such as nephrotic syndrome, diabetic nephropathy, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, renal vascular hypertension, diabetic retinopathy and end-stage renal disease (ESRD), the management of other vascular disorders such as migraine, peripheral vascular disease (PVD), Raynaud's disease, luminal hyperplasia, cognitive dysfunction (such as Alzheimer's), glaucoma and cerebrovascular disease such as embolic or thrombotic stroke.

Especially, a combination according to the present invention may be employed, e.g., for the prevention of, delay the onset of and/or treatment of diseases and conditions selected from the group as specified above, and also diseases, illnesses, conditions or symptoms related to, or encountered or associated therewith.

Preferably, a combination according to the present invention may be employed for the treatment of hypertension, congestive heart failure, atherosclerosis, endothelial dysfunction, and renal insufficiency.

In particular, all the more surprising is the experimental finding that a combination of the present invention results in a beneficial, especially a synergistic, therapeutic effect but also in benefits resulting from combined treatment such as a surprising prolongation of efficacy, a broader variety of therapeutic treatment and surprising beneficial effects on diseases and conditions as specified hereinbefore or hereinafter.

The pharmaceutical activities as effected by administration of a renin inhibitor, a NEP inhibitor, a diuretic or an angiotensin II blocker, respectively, or by administration of a combination of therapeutic agents used according to the present invention may be demonstrated, e.g., by using corresponding pharmacological models well-known in the pertinent art. A person skilled in the art is fully enabled to select a relevant test model to prove the hereinbefore and hereinafter indicated therapeutic indications and beneficial effects.

A combination according to the present invention comprising a renin inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be administered by various routes of administration. Each agent can be tested over a wide-range of dosages to determine the

B3

optimal drug level for each therapeutic agent in the specific combination to elicit the maximal response. For these studies, it is preferred to use treatment groups consisting of at least 6 animals per group. Each study is best performed in away wherein the effects of the combination treatment group are determined at the same time as the individual components are evaluated. Although drug effects may be observed with acute administration, it is preferable to observe responses in a chronic setting. The long-term study is of sufficient duration to allow for the full development of compensatory responses to occur and, therefore, the observed effect will most likely depict the actual responses of the test system representing sustained or persistent effects.

Representative studies may be carried out with a combination of aliskiren and a NEP inhibitor, e.g., N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl)-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, and optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of a diuretic, e.g., hydrochlorothiazide, and an angiotensin II blocker, e.g., valsartan, e.g., applying the following methodology:

Drug efficacy is assessed in various animal models including the deoxycorticosterone acetate-salt rat (DOCA-salt), the Dahl salt-sensitive (DS) and salt-resistant (DR) rat, and the spontaneously hypertensive rat (SHR), either maintained on a normal salt diet or with salt loading (4-8% salt in rat chow or 1% NaCl as drinking water).

The DOCA-salt test model utilizes either an acute or chronic study protocol. An acute study procedure involves assessment of the effects of various test substances over a six-hour experimental period using rats with indwelling femoral arterial and venous catheters. The Acute Study Procedure evaluates test substances for their ability to reduce blood pressure during the established phase of DOCA-salt hypertension. In contrast, the Chronic Study Procedure assesses the ability of test substances to prevent or delay the rise in blood pressure during the development phase of DOCA-salt hypertension. Therefore, blood pressure will be monitored in the chronic study procedure by means of a radiotransmitter. The radiotransmitter is surgically implanted into the abdominal aorta of rats, prior to the initiation of DOCA-salt treatment and thus, prior to the induction of hypertension. Blood pressure is chronically monitored for periods of up 6 weeks (approximately one week prior to DOCA-salt administration and for 5 weeks thereafter).

Rats are anesthetized with 2-3% isoflurane in oxygen inhalant followed by Amytal sodium (amobarbital) 100 mg/kg, ip. The level of anesthesia is assessed by a steady rhythmic breathing pattern.

Acute study procedure:

Rats undergo a unilateral nephrectomy at the time of DOCA implantation. Hair is clipped on the left flank and the back of the neck and scrubbed with sterile alcohol swabs and povidone/iodine. During surgery rats are placed on a heating pad to maintain body temperature at 37°C.

A 20 mm incision is made through the skin and underlying muscle to expose the left kidney. The kidney is freed of surrounding tissue, exteriorized and two ligatures (3-0 silk) are tied securely around the renal artery and vein proximal to their juncture with the aorta. The renal artery and vein are then severed and the kidney removed. The muscle and skin wounds are closed with 4-0 silk suture and stainless steel wound clips, respectively. At the same time, a 15 mm incision is made on the back of the neck and a 3-week-release pellet (Innovative Research of America, Sarasota, Florida) containing deoxycorticosterone acetate (100 mg/kg) is implanted subcutaneously. The wound is then closed with stainless-steel clips and both wounds are treated with povidone/iodine; the rats are given a post-surgical intramuscular injection of procaine penicillin G (100,000 U) and buprenorphine (0.05 – 0.1 mg/kg) s.c. The rats are immediately placed on 1% NaCl + 0.2% KCl drinking water; this treatment continues for at least 3 weeks at which time the animals have become hypertensive and available for experimentation.

Forty-eight hours prior to experimentation, animals are anesthetized with isoflurane and catheters are implanted in the femoral artery and vein for measuring arterial pressure, collection of blood, and administration of test compounds. Rats are allowed to recover for 48 hours while tethered in a Plexiglas home cage, which also serves as the experimental chamber.

Chronic study procedure:

This procedure is the same as above except that rats are implanted with a radiotransmitter, 7-10 days prior to the unilateral nephrectomy and initiation of DOCA and salt. In addition, rats do not undergo surgery for placement of femoral arterial and venous catheters.

SS

SS

Radiotransmitters are implanted as described by M.K. Bazil, C. Krulan and R.L. Webb. In J. Cardiovasc. Pharmacol. 22: 897-905, 1993.

Protocols are then set-up on the computer for measurement of blood pressure, heart rate, etc, at predetermined time points. Baseline data is collected at various time points and over various time intervals. For example, baseline or pre-dose values usually consist of data collection and averaging over 3 consecutive, 24-hour time periods prior to drug administration.

Blood pressure, heart rate and activity are determined at various pre-selected time points before, during, and after drug administration. All measurements are performed in unrestrained and undisturbed animals. The maximum study time, determined by battery life, could be as long as nine months. For studies of this duration, rats are dosed orally (1-3 ml/kg vehicle), no more than twice daily or drug is administered via the drinking water or mixed with food. For studies of a shorter duration, that is, up to 8 weeks, drugs are given via subcutaneously implanted osmotic minipumps. Osmotic minipumps are selected based on drug delivery rate and time. Allskren dosages range from 1 to 10 mg/kg/day and N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester range from 10 to 50 mg/kg/day.

The Dahl salt-sensitive (DSS) and salt-resistant (DSR) rat may also be utilized for the study of the combinations according to the present invention. The DSR rat is commonly used as a normotensive control for these studies. For the study of various combinations, a typical protocol is defined as follows:

Dahl salt-sensitive (DSS) rats are 6 weeks of age upon arrival to our animal facilities. Radiotransmitters are implanted into Dahl salt-sensitive rats at 7 weeks of age. All animals are placed on a high salt diet (8%) between 7 and 8 weeks of age. Drug treatment is initiated at 9 weeks of age and is continued for 3 weeks. Drugs are administered once daily by oral gavage but may also be given by other routes (e.g., intra-peritoneal, intra-venous, or subcutaneous). Dahl salt-sensitive rats are randomized to receive one of the various treatments specified above. Drugs are administered by oral gavage, once daily in the morning for 3 weeks. Blood pressure (mean, systolic, and diastolic) and heart rate are continuously monitored, 24 hours per day for the full duration of the study using radiotelemetric procedures. All values depict 24 hour average responses for each animal but data summarization may also be performed using other time intervals, for example,

56

hourly averaging. Body weights are recorded at weekly intervals. Upon completion of the study, all rats are sacrificed and hearts are removed, sectioned and weighed. Cardiac mass is determined as the left ventricular weight to body weight ratio for each animal within a treatment group. Other tissues, including but not restricted to the kidney, may be removed at sacrifice for determination of biochemical markers, to assess the extent of tissue damage (histology, immunohistochemistry, etc), and for gene expression profiling.

Additionally, SHR are utilized to study the effects of aliskiren in combination with N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester. The hypertensive background of the SHR is modified either by chronic salt loading in an effort to suppress the renin angiotensin system (RAS) or chronic salt depletion to activate the RAS in the SHR. These manipulations will be carried out to more extensively evaluate the efficacy of the various test substances. Experiments performed in spontaneously hypertensive rats (SHR) are supplied by Taconic Farms, Germantown, New York (Tac:N(SHR)IBR). A radiotelemetric device (Data Sciences International, Inc., St. Paul, Minnesota) is implanted into the lower abdominal aorta of all test animals between the ages of 14 to 16 weeks of age. All SHR are allowed to recover from the surgical implantation procedure for at least 2 weeks prior to the initiation of the experiments. Cardiovascular parameters are continuously monitored via the radiotransmitter and transmitted to a receiver where the digitized signal is then collected and stored using a computerized data acquisition system. Blood pressure (mean arterial, systolic and diastolic pressure) and heart rate are monitored in conscious, freely moving and undisturbed SHR in their home cages. The arterial blood pressure and heart rate are measured every 10 min for 10 seconds and recorded. Data reported for each rat represent the mean values averaged over a 24 hour period and are made up of the 144-10 min samples collected each day. The baseline values for blood pressure and heart rate consist of the average of three consecutive 24 hour readings taken prior to initiating the drug treatments. All rats are individually housed in a temperature and humidity controlled room and are maintained on a 12 hour light dark cycle.

In addition to the cardiovascular parameters, weekly determinations of body weight also are recorded in all rats. Treatments are administered in the drinking water, via daily oral gavage or in osmotic minipumps as stated above. If given in drinking water, water consumption is measured five times per week. Aliskiren and N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester doses for individual rats are then calculated based on water consumption for each rat, the concentration of drug

substance in the drinking water, and individual body weights. All drug solutions in the drinking water are made up fresh every three to four days. Typical dosages for aliskiren in drinking water range from 3 to 30 mg/kg/day whereas the dosage of N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester is highly dependent upon the therapeutic agent(s) used. In most situations, a daily dose will not exceed 50 mg/kg/day when administered as the monotherapy. In combination, lower dosages of each agent are used and correspondingly, aliskiren is given in the range of 1 to 30 mg/kg/day and N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester in dosages below 50 mg/kg/day. However, in cases wherein the responder rate is increased with combination treatment, the dosages are identical to those used as monotherapy.

When drugs are administered by oral gavage, the dose of aliskiren ranges from 1 to 50 mg/kg/day and N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester does not exceed 100 mg/kg/day.

Upon completion of the chronic studies, SHR or DOCA-salt rats are anesthetized and the heart rapidly removed. After separation and removal of the atrial appendages, left ventricle and left plus right ventricle (total) are weighed and recorded. Left ventricular and total ventricular mass are then normalized to body weight and reported. All values reported for blood pressure and cardiac mass represent the group mean $\pm$ sem.

Vascular function and structure are evaluated after treatment to assess the beneficial effects of the combination. SHR are studied according to the methods described by Intengan HD, Thibault G, Li JS, Schiffrin EL, Circulation 100 (22): 2267-2275, 1999. Similarly, the methodology for assessing vascular function in DOCA-salt rats is described in Intengan HD, Park JB, Schiffrin, EL, Hypertension 34 (4 Part 2): 907-913, 1999.

The above description fully discloses the invention including preferred embodiments thereof. Modifications and improvements of the embodiments specifically disclosed herein are within the scope of the following claims. Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. Therefore, the Examples herein are to be construed as merely illustrative of certain aspects of the present invention and are not a limitation of the scope of the present invention in any way.

(AUC) and is expressed as the product of the change in blood pressure in millimeters of mercury (change in mmHg) and the duration of the effect (min, hours or days).

Further benefits are that lower doses of the individual drugs to be combined according to the present invention can be used to reduce the dosage, e.g., that the dosages need not only often be smaller but are also applied less frequently, or can be used to diminish the incidence of side effects. The combined administration of a renin inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a NEP inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of a diuretic, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an angiotensin II blocker, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, results in a significant response in a greater percentage of treated patients, i.e., a greater responder rate results, regardless of the underlying etiology of the condition. This is in accordance with the desires and requirements of the patients to be treated.

It can be shown that combination therapy with a renin inhibitor, e.g., aliskiren, especially in the form of the hemi-fumarate salt thereof, and a NEP inhibitor, e.g., N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of a diuretic, e.g., hydrochlorothiazide, and an angiotensin II blocker, e.g., valsartan, or in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof, results in a more effective antihypertensive therapy (whether for malignant, essential, reno-vascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type of hypertension) through improved efficacy as well as a greater responder rate. The combination is also useful in the prevention of, delay the onset of and/or treatment of heart failure such as (acute and chronic) congestive heart failure, left ventricular dysfunction, diastolic dysfunction, hypertrophic cardiomyopathy, diabetic cardiac myopathy, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation (AF), atrial flutter, detrimental vascular remodeling or plaque stabilization. It can further be shown that a renin inhibitor and a NEP inhibitor therapy, optionally combined with a diuretic, e.g., hydrochlorothiazide, proves to be beneficial in the treatment and prevention of myocardial infarction and its sequelae. A combination of the present invention is also useful in treating atherosclerosis including coronary arterial disease (CAD), angina pectoris (whether unstable or stable), renal insufficiency (diabetic and non-diabetic), renal fibrosis, polycystic kidney

Example 1:

Composition of aliskiren 150 mg (free base) uncoated tablets in mg/unit.

	Roller compacted tablet	Dosage form 1	Dosage form 2	Dosage form 3
Component				
Aliskiren hemi-fumarate	166.750	166.750	166.750	166.750
Microcrystalline cellulose	220.000	84.750	72.250	107.250
Polyvinylpyrrolidone K 30	-	-	12.000	12.000
Croscopovidone	84.000	45.000	44.000	48.200
Aerocell 200	4.800	1.500	1.500	1.800
Magnesium stearate	4.800	3.000	4.500	5.000
Total weight	480.000	300.000	300.000	340.000

Composition of aliskiren 150 mg (free base) uncoated tablets in % by weight.

	Roller compacted tablet	Dosage form 1	Dosage form 2	Dosage form 3
Component				
Aliskiren hemi-fumarate	34.53	55.25	55.25	48.75
Microcrystalline cellulose	45.97	28.25	24.08	31.545
Polyvinylpyrrolidone K 30	-	-	4	3.53
Croscopovidone	17.5	15	14.67	14.175
Aerocell 200	1	0.5	0.5	0.53
Magnesium stearate	1	1	1.5	1.47
Total %	100.00	100.00	100.00	100.00

59

59

Composition of aliskiren 150 mg (free base) uncoated tablets in mg/unit (divided into inner/outer phase).

		Roller-compacted tablet	Dosage form 1	Dosage form 2	Dosage form 3
Component					
Inner Phase	Aliskiren hemi-fumarate	165.75	165.75	165.75	165.75
	Microcrystalline cellulose	220.65	84.75	72.25	90.25
	Polyvinylpyrrolidone K 30	-	-	12.00	12.00
	Crospovidone	36.00	-	-	14.20
	Aerosil 200	-	-	-	-
	Magnesium stearate	2.40	-	-	-
Outer phase	Crospovidone	48.00	45.00	44.00	34.00
	Microcrystalline cellulose	-	-	-	17.00
	Aerosil 200	4.80	1.50	1.50	1.80
	Magnesium stearate	2.40	3.00	4.50	5.00
	Total weight	480.00	300.00	300.00	340.00

Composition of aliskiren 150 mg (free base) uncoated tablets in % by weight (divided into inner/outer phase).

		Roller-compacted tablet	Dosage form 1	Dosage form 2	Dosage form 3
Component					
Inner Phase	Aliskiren hemi-fumarate	34.53	55.25	55.25	48.75
	Microcrystalline cellulose	45.97	28.25	24.08	26.545
	Polyvinylpyrrolidone K 30	-	-	4	3.530
	Crospovidone	7.5	-	-	4.175
	Aerosil 200	-	-	-	-
	Magnesium stearate	0.5	-	-	-
Outer phase	Crospovidone	10	15	14.67	10
	Microcrystalline cellulose	-	-	-	5
	Aerosil 200	1	0.5	0.5	0.53
	Magnesium stearate	0.5	1	1.5	1.47
Total %		100.00	100.00	100.00	100.00

Example 2:

Composition of aliskiren (dosage form 3) film-coated tablets in mg/unit.

Dosage form 3 / Strength	75 mg (free base)	150 mg (free base)	300 mg (free base)
Component			
Aliskiren hemi-fumarate	82.875	165.750	331.500
Microcrystalline cellulose	53.625	107.250	214.500
Polyvinylpyrrolidone K 30	6.000	12.000	24.000
Croscopvidone	24.100	48.200	96.400
Aerosil 200	0.900	1.800	3.600
Magnesium stearate	2.500	5.000	10.000
Total tablet weight	170.000	340.000	680.000
Opadry premix white	9.946	16.711	23.9616
Opadry premix red	0.024	0.238	1.8382
Opadry premix black	0.030	0.051	0.2002
Total film-coated tablet weight	180.000	357.000	706.000

The dosages forms 1, 2 and 3 may be prepared, e.g., as follows:

- 1) mixing the active ingredient and additives and granulating said components with a granulation liquid;
- 2) drying a resulting granulate;
- 3) mixing the dried granulate with outer phase excipients;
- 4) compressing a resulting mixture to form a solid oral dosage as a core tablet; and
- 5) optionally coating a resulting core tablet to give a film-coated tablet.

The granulation liquid can be ethanol, a mixture of ethanol and water, a mixture of ethanol, water and isopropanol, or a solution of polyvinylpyrrolidones (PVP) in the before mentioned mixtures. A preferred mixture of ethanol and water ranges from about 50/50 to about 99/1 (% w/w), most preferably it is about 94/6 (% w/w). A preferred mixture of ethanol, water and isopropanol ranges from about 45/45/5 to about 98/1/1 (% w/w/w), most preferably from about 88.5/5.5/6.0 to about 91.5/4.5/4.0 (% w/w/w). A preferred concentration of PVP in the

61

above named mixtures ranges from about 5 to about 30% by weight, preferably from about 15 to about 25%, more preferably from about 16 to about 22%.

Attention is drawn to the numerous known methods of granulating, drying and mixing employed in the art, e.g., spray granulation in a fluidized bed, wet granulation in a high-shear mixer, melt granulation, drying in a fluidized-bed dryer, mixing in a free-fall or tumble blender, compressing into tablets on a single-punch or rotary tablet press.

The manufacturing of the granulate can be performed on standard equipment suitable for organic granulation processes. The manufacturing of the final blend and the compression of tablets can also be performed on standard equipment.

For example, step (1) may be carried out by a high-shear granulator, e.g., Collette Gral; step (2) may be conducted in a fluid-bed dryer; step (3) may be carried out by a free-fall mixer (e.g. container blender, tumble blender); and step (4) may be carried out using a dry compression method, e.g., a rotary tablet press.

Example 3 (film-coated tablets):

Components	Composition Per Unit (mg)	Standards
Granulation		
Valsartan [= active ingredient]	80.00	
Microcrystalline cellulose/ Avicel PH 102	54.00	NF, Ph. Eur
Crospovidone	20.00	NF, Ph. Eur
Colloidal anhydrous silica / colloidal silicon dioxide / Aerosil 200	0.75	Ph. Eur/NF
Magnesium stearate	2.5	NF, Ph. Eur
Blending		
Colloidal anhydrous silica / colloidal silicon dioxide / Aerosil 200	0.75	Ph. Eur/NF
Magnesium stearate	2.00	NF, Ph. Eur
Coating		
Purified water ¹⁾	-	
DIOLACK pale red 00F34899	7.00	
Total tablet mass	167.00	

¹⁾ Removed during processing.

62

The film-coated tablets may be manufactured, e.g., as follows:

A mixture of valsartan, microcrystalline cellulose, crospovidone, part of the colloidal anhydrous silica/colloidal silicon dioxide/Aerosile 200, silicon dioxide and magnesium stearate is premixed in a diffusion mixer and then sieve through a screening mill. The resulting mixture is again pre-mixed in a diffusion mixer, compacted in a roller compactor and then sieve through a screening mill. To the resulting mixture, the rest of the colloidal anhydrous silica/colloidal silicon dioxide/Aerosile 200 are added and the final blend is made in a diffusion mixer. The whole mixture is compressed in a rotary tableting machine and the tablets are coated with a film by using Diolack pale red in a perforated pan.

Example 4 (film-coated tablets):

Components	Composition Per Unit (mg)	Standards
Granulation		
Valsartan [= active ingredient]	160.00	
Microcrystalline cellulose/ Avicel PH 102	108.00	NF, Ph. Eur
Crospovidone	40.00	NF, Ph. Eur
Colloidal anhydrous silica / colloidal silicon dioxide / Aerosil 200	1.50	Ph. Eur/NF
Magnesium stearate	5.00	NF, Ph. Eur
Blending		
Colloidal anhydrous silica / colloidal silicon dioxide / Aerosil 200	1.50	Ph. Eur/NF
Magnesium stearate	4.00	NF, Ph. Eur
Coating		
Opadry Light Brown 00F33172	10.00	
Total tablet mass	330.00	

The film-coated tablets are manufactured, e.g., as described in Example 3.

63

Example 5 (film-coated tablets):

Components	Composition Per Unit (mg)	Standards
Core: Internal phase		
Valsartan [= active ingredient]	40.00	
Silica, colloidal anhydrous (Colloidal silicon dioxide) [= Glidant]	1.00	Ph. Eur, USP/NF
Magnesium stearate [= Lubricant]	2.00	USP/NF
Crospovidone [Disintegrant]	20.00	Ph. Eur
Microcrystalline cellulose [= Binding agent]	124.00	USP/NF
External phase		
Silica, colloidal anhydrous, (Colloidal silicon dioxide) [= Glidant]	1.00	Ph. Eur, USP/NF
Magnesium stearate [Lubricant]	2.00	USP/NF
Film coating		
Opadry® brown OOF 16711 ¹⁾	9.40	
Purified Water ²⁾	-	
Total tablet mass	199.44	

¹⁾ The composition of the Opadry® brown OOF16711 coloring agent is tabulated below.

²⁾ Removed during processing.

Opadry® Composition:

Ingredient	Approximate % Composition
Iron oxide, black (C.I. No. 77499, E 172)	0.50
Iron oxide, brown (C.I. No. 77499, E 172)	0.50
Iron oxide, red (C.I. No. 77491, E 172)	0.50
Iron oxide, yellow (C.I. No. 77492, E 172)	0.50
Macrogolum (Ph. Eur)	4.00
Titanium dioxide (C.I. No. 77891, E 171)	14.00
Hypromellose (Ph. Eur)	80.00

The film-coated tablets are manufactured, e.g., as described in Example 3.

Example 6 (capsules):

Components	Composition Per Unit (mg)
Valsartan [= active ingredient]	80.00
Microcrystalline cellulose	25.10
Crospovidone	13.00
Povidone	12.50
Magnesium stearate	1.30
Sodium lauryl sulphate	0.60
Shell	
Iron oxide, red (C.I. No. 77491, EC No. E 172)	0.123
Iron oxide, yellow (C.I. No. 77492, EC No. E 172)	0.123
Iron oxide, black (C.I. No. 77499, EC No. E 172)	0.245
Titanium dioxide	1.540
Gelatin	74.969
Total mass	209.50

The capsules may be manufactured, e.g., as follows:

Granulation/Drying:

Valsartan and microcrystalline cellulose are spray-granulated in a fluidized bed granulator with a granulating solution consisting of povidone and sodium lauryl sulphate dissolved in purified water. The granulate obtained is dried in a fluidized bed dryer.

Milling/Blending:

The dried granulate is milled together with crospovidone and magnesium stearate. The mass is then blended in a conical screw type mixer for approximately 10 minutes.

Encapsulation:

The empty hard gelatin capsules are filled with the blended bulk granules under controlled temperature and humidity conditions. The filled capsules are dedusted, visually inspected, weightchecked and quarantined until by Quality assurance department.

85

Example 7 (capsules):

Components	Composition Per Unit (mg)
Valsartan [= active ingredient]	160.00
Microcrystalline cellulose	50.20
Crospovidone	26.00
Povidone	25.00
Magnesium stearate	2.60
Sodium lauryl sulphate	1.20
Shell	
Iron oxide, red (C.I. No. 77491, EC No. E 172)	0.123
Iron oxide, yellow (C.I. No. 77492, EC No. E 172)	0.123
Iron oxide, black (C.I. No. 77499, EC No. E 172)	0.246
Titanium dioxide	1.540
Gelatin	74.969
Total mass	342.00

The capsules are manufactured, e.g., as described in Example 6.

Example 8 (hard gelatine capsules):

Components	Composition Per Unit (mg)
Valsartan [= active ingredient]	80.00
Sodium laurylsulphate	0.60
Magnesium stearate	1.30
Povidone	12.50
Crospovidone	13.00
Microcrystalline cellulose	21.10
Total mass	130.00

66

Example 9 (hard gelatin capsules):

Components	Composition Per Unit (mg)
Valsartan [= active ingredient]	80.00
Microcrystalline cellulose	110.00
Povidone K30	45.20
Sodium laurylsulphate	1.20
Magnesium stearate	2.60
Crospovidone	26.00
Total mass	265.00

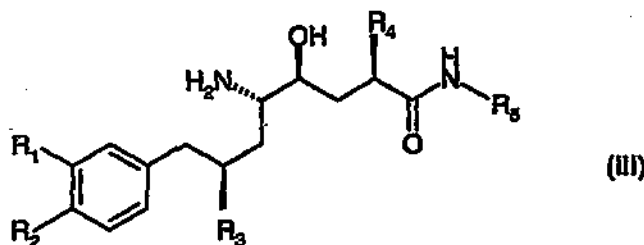
Components (1) and (2) are granulated with a solution of components (3) and (4) in water. The components (5) and (6) are added to the dry granulate and the mixture is filled into size 1 hard gelatin capsules.

All publications and patents mentioned herein are incorporate by reference in their entirety as if set forth in full herein.

67

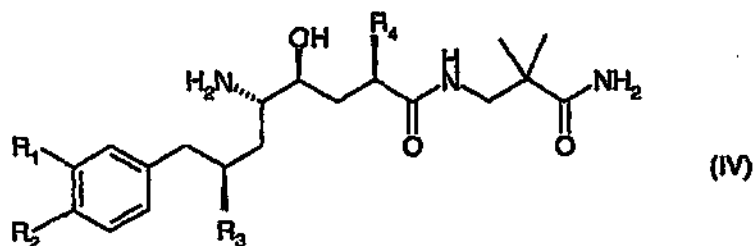
What is claimed is:

1. A combination comprising:
 - (i) a renin inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 - (ii) a neutral endopeptidase (NEP) inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 and optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of
 - (a) a diuretic, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
 - (b) an angiotensin II receptor blocker (ARB), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. A combination according to Claim 1, wherein a renin inhibitor is selected from the group consisting of RO 66-1132, RO 66-1168 and a compound of the formula



wherein R_1 is halogen, C_{1-6} halogenalkyl, C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyloxy or C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyl; R_2 is halogen, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; R_3 and R_4 are independently branched C_{3-6} alkyl; and R_5 is cycloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyloxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} aminoalkyl, C_{1-6} alkylamino- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} dialkylamino- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoylamino- C_{1-6} alkyl, $HO(O)C-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl- $O-(O)C-C_{1-6}$ alkyl, $H_2N-C(O)-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl- $HN-C(O)-C_{1-6}$ alkyl or $(C_{1-6}alkyl)_2N-C(O)-C_{1-6}alkyl$; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A combination according to Claim 2, wherein a renin inhibitor is a compound of formula (III) having the formula



wherein R_1 is 3-methoxypropyloxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A combination according to Claim 3, wherein the compound of formula (IV) is in the form of the hemi-fumarate salt thereof.

5. A combination according to any one of claims 1 to 4, wherein a neutral endopeptidase inhibitor is selected from the group consisting of SQ 28,603, N-[N-[1(S)-carboxyl-3-phenylpropyl]-(S)-phenylalanyl]-(S)-isoserine, N-[N-[[(1S)-carboxy-2-phenylethyl]-(S)-phenylalanyl]-β-alanine, N-[2(S)-mercaptomethyl-3-(2-methylphenyl)-propionyl]methionine, (cis-4-[[(1-[2-carboxy-3-(2-methoxyethoxy)propyl]-cyclopentyl]carbonyl]amino]-cyclohexanecarboxylic acid), thiorphan, retro-thiorphan, phosphoramidon, SQ 29,072, N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenyl-phenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, (S)-cis-4-[1-[2-(5-indanyloxy-carbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)propyl]-1-cyclopentanecarboxamido]-1-cyclohexanecarboxylic acid, 3-(1-[6-endo-hydroxymethylbicyclo[2,2,1]heptane-2-exo-carbamoyl]cyclopentyl)-2-(2-methoxyethyl)propanoic acid, N-(1-(3-(N-t-butoxycarbonyl-(S)-prolylamino)-2(S)-t-butoxy-carbonylpropyl)cyclopentanecarbonyl)-O-benzyl-(S)-serine methyl ester, 4-[[2-(mercapto-methyl)-1-oxo-3-phenylpropyl]amino]benzoic acid, 3-[1-(cis-4-carboxycarbonyl-cis-3-butylcyclohexyl-r-1-carbamoyl)cyclopentyl]-2S-(2-methoxyethoxymethyl)propanoic acid, N-((2S)-2-(4-biphenylmethyl)-4-carboxy-5-phenoxyvaleryl)glycine, N-(1-(N-hydroxycarbamoyl-methyl)-1-cyclopentanecarbonyl)-L-phenylalanine, (S)-(2-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)ethylamino)methylphosphonic acid, (S)-5-(N-(2-(phosphonomethylamino)-3-(4-biphenyl)-proplonyl)-2-aminoethyl)tetrazole, β-Alanine, 3-[1,1'-biphenyl]-4-yl-N-[diphenoxyphosphinyl]-methyl]-L-alanyl, N-(2-carboxy-4-thienyl)-3-mercapto-2-benzylpropanamide, 2-(2-mercapto-methyl-3-phenylproplonamido)thiazol-4-ylcarboxylic acid, (L)-(1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxy)carbonyl)-2-phenylethyl]-L-phenylalanyl]-β-alanine, N-[N-[(L)-[1-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxy]carbonyl]-2-phenylethyl]-L-phenylalanyl]-(R)-alanine, N-[N-[(L)-1-carboxy-2-phenylethyl]-L-phenylalanyl]-(R)-alanine, N-[2-acetylthiomethyl-3-(2-methyl-phenyl)proplonyl]-methionine ethyl ester, N-[2-mercapto-methyl-3-(2-methylphenyl)-propionyl]-methionine, N-[2(S)-mercaptomethyl-3-(2-methylphenyl)propanoyl]-(S)-isoserine, N-(S)-[3-mercapto-2-(2-methylphenyl)proplonyl]-(S)-2-methoxy-(R)-alanine, N-[1-[[1(S)-benzyloxycarbonyl-3-phenylpropyl]amino]-cyclopentylcarbonyl]-(S)-isoserine, N-[1-[[1(S)-carbonyl-3-phenylpropyl]amino]-cyclopentylcarbonyl]-(S)-isoserine, 1,1'-[dithiobis-[2(S)-(2-methylbenzyl)-1-oxo-3,1-propanediyl]]-bis-(S)-isoserine, 1,1'-[dithiobis-[2(S)-(2-methylbenzyl)-1-oxo-3,1-propanediyl]]-bis-(S)-methionine, N-(3-phenyl-2-(mercaptomethyl)-proplonyl)-(S)-4-(methylmercapto)-methionine, N-[2-acetylthiomethyl-3-phenyl-proplonyl]-3-aminobenzoic acid, N-[2-mercapto-methyl-3-phenyl-propionyl]-3-aminobenzoic acid, N-[1-(2-carboxy-4-phenylbutyl)-cyclopentanecarbonyl]-(S)-isoserine, N-[1-(acetylthiomethyl)-cyclopentane-carbonyl]-(S)-methionine ethyl ester, 3(S)-[2-(acetylthiomethyl)-3-phenyl-proplonyl]amino-ε-caprolactam

69

and N-(2-acetylthiomethyl-3-(2-methylphenyl)propionyl)-methionine ethyl ester, or in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. A combination according to any one of claims 1 to 4, wherein a neutral endopeptidase inhibitor is N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

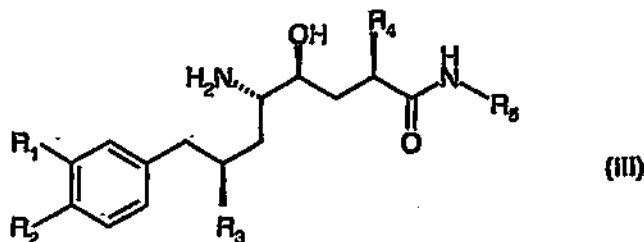
7. A combination according to any one of claims 1 to 6, wherein the diuretic is hydrochlorothiazide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A combination according to any one of claims 1 to 7, wherein the angiotensin II receptor is valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A pharmaceutical composition comprising:

- (i) a renin inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 - (ii) a neutral endopeptidase (NEP) inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- and optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of
- (a) a diuretic, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
 - (b) an angiotensin II receptor blocker (ARB), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- and a pharmaceutically acceptable carrier.

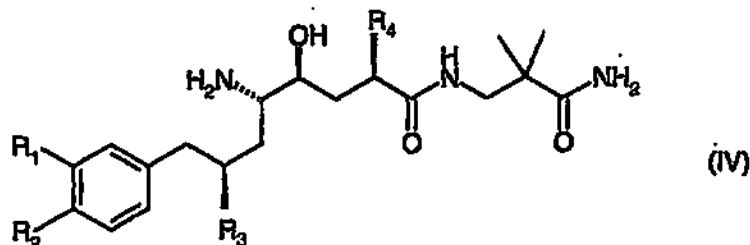
10. A pharmaceutical composition according to Claim 9, wherein a renin inhibitor is selected from the group consisting of RO 66-1132, RO 66-1168 and a compound of the formula



wherein R_1 is halogen, C_{1-6} halogenalkyl, C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyloxy or C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyl; R_2 is halogen, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; R_3 and R_4 are independently branched C_{3-6} alkyl; and R_5 is cycloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyloxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} aminoalkyl, C_{1-6} alkylamino- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} dialkyl/amino- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoylamino-

C₁₋₆alkyl, HO(O)C-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl-O-(O)C-C₁₋₆alkyl, H₂N-C(O)-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl-HN-C(O)-C₁₋₆alkyl or (C₁₋₆alkyl)₂N-C(O)-C₁₋₆alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. A pharmaceutical composition according to Claim 10, wherein a renin inhibitor is a compound of formula (III) having the formula



wherein R₁ is 3-methoxypropyloxy; R₂ is methoxy; and R₃ and R₄ are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. A pharmaceutical composition according to Claim 11, wherein the compound of formula (IV) is in the form of the hemi-fumarate salt thereof.

13. A pharmaceutical composition according any one of claims 9 to 12, wherein a neutral endopeptidase inhibitor is selected from the group consisting of SQ 28,603, N-[N-(1(S)-carboxyl-3-phenylpropyl)-(S)-phenylalanyl-(S)-isoserine, N-[N-(((1S)-carboxy-2-phenyl)ethyl)-(S)-phenylalanyl]-β-alanine, N-[2(S)-mercaptomethyl-3-(2-methylphenyl)-propionyl]methionine, (cis-4-[1-[2-carboxy-3-(2-methoxyethoxy)propyl]-cyclopentyl]-carbonyl]amino]-cyclohexane-carboxylic acid), thiorphan, retro-thiorphan, phosphoramidon, SQ 29,072, N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenyl-phenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, (S)-cis-4-[1-[2-(5-indanyloxy-carbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)-propyl]-1-cyclopentanecarboxamido]-1-cyclohexanecarboxylic acid, 3-(1-[6-endo-hydroxymethylbicyclo[2,2,1]heptane-2-exo-carbamoyl]cyclopentyl)-2-(2-methoxyethyl)-propanoic acid, N-(1-(3-(N-t-butoxycarbonyl-(S)-prolylamino)-2(S)-t-butoxy-carbonylpropyl)-cyclopentanecarbonyl)-O-benzyl-(S)-serine methyl ester, 4-[[2-(mercapto-methyl)-1-oxo-3-phenylpropyl]amino]benzoic acid, 3-[1-(cis-4-carboxycarbonyl-cis-3-butylcyclohexyl-r-1-carboamoyl)cyclopentyl]-2S-(2-methoxyethoxy-methyl)propanoic acid, N-((2S)-2-(4-biphenylmethyl)-4-carboxy-5-phenoxyvaleryl)glycine, N-(1-(N-hydroxycarbamoyl-methyl)-1-cyclopentanecarbonyl)-L-phenylalanine, (S)-(2-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)ethylamino-methylphosphonic acid, (S)-5-(N-(2-(phosphonomethyl-amino)-3-(4-biphenyl)-propionyl)-2-aminoethyl)tetrazole, β-Alanine, 3-[1,1'-biphenyl]-4-yl-N-[diphenoxyphosphinyl]-methyl-L-alanyl, N-(2-carboxy-4-thienyl)-3-mercapto-2-benzylpropanamide, 2-(2-mercapto-methyl-3-

71
71

phenylpropionamido)thiazol-4-yl)carboxylic acid, (L)-(1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxy)carbonyl)-2-phenylethyl)-L-phenylalanyl)- β -alanine, N-[N-[(L)-[1-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxy]carbonyl]-2-phenylethyl]-L-phenylalanyl]-(R)-alanine, N-[N-[(L)-1-carboxy-2-phenylethyl]-L-phenylalanyl]-(R)-alanine, N-[2-acetylthiomethyl-3-(2-methyl-phenyl)propionyl]-methionine ethyl ester, N-[2-mercaptopomethyl-3-(2-methylphenyl)propionyl]-methionine, N-[2(S)-mercaptopomethyl-3-(2-methylphenyl)propanoyl]-(S)-isoserine, N-(S)-[3-mercapto-2-(2-methylphenyl)propionyl]-(S)-2-methoxy-(R)-alanine, N-[1-[[1(S)-benzyloxycarbonyl-3-phenylpropyl]amino]-cyclopentylcarbonyl]-(S)-isoserine, N-[1-[[1(S)-carbonyl-3-phenylpropyl]amino]-cyclopentylcarbonyl]-(S)-isoserine, 1,1'-[dithiobis-[2(S)-(2-methylbenzyl)-1-oxo-3,1-propanediyl]]-bis-(S)-isoserine, 1,1'-[dithiobis-[2(S)-(2-methylbenzyl)-1-oxo-3,1-propanediyl]]-bis-(S)-methionine, N-(3-phenyl-2-(mercaptopomethyl)propionyl]-(S)-4-(methylmercapto)-methionine, N-[2-acetylthiomethyl-3-phenyl-propionyl]-3-aminobenzoic acid, N-[2-mercaptopomethyl-3-phenyl-propionyl]-3-aminobenzoic acid, N-[1-(2-carboxy-4-phenylbutyl)-cyclopentanecarbonyl]-(S)-isoserine, N-[1-(acetylthiomethyl)-cyclopentane-carbonyl]-(S)-methionine ethyl ester, 3(S)-[2-(acetylthiomethyl)-3-phenyl-propionyl]amino- ϵ -caprolactam and N-(2-acetylthiomethyl-3-(2-methylphenyl)propionyl)-methionine ethyl ester, or in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. A pharmaceutical composition according to any one of claims 9 to 12, wherein a neutral endopeptidase inhibitor is N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl)-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl)-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A pharmaceutical composition according to any one of claims 9 to 14, wherein the diuretic is hydrochlorothiazide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. A pharmaceutical composition according to any one of claims 9 to 15, wherein the angiotensin II receptor is valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. A pharmaceutical composition according to any one of claims 9 to 16 for the prevention of, delay the onset of and/or treatment of a disease or a condition mediated by angiotensin II and/or neutral endopeptidase activity.

18. A pharmaceutical composition according to Claim 17, wherein a disease or a condition mediated by angiotensin II and/or neutral endopeptidase activity is selected from the group

JK

consisting of hypertension, heart failure, left ventricular dysfunction, endothelial dysfunction, diastolic dysfunction, hypertrophic cardiomyopathy, diabetic cardiac myopathy, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, cardiac fibrosis, atrial flutter, detrimental vascular remodeling, plaque stabilization, myocardial infarction and its sequelae, atherosclerosis, angina pectoris, renal insufficiency, renal fibrosis, polycystic kidney disease, type 2 diabetes, metabolic syndrome, secondary aldosteronism, primary and secondary pulmonary hypertension, nephrotic syndrome, diabetic nephropathy, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, renal vascular hypertension, diabetic retinopathy, end-stage renal disease, migraine, peripheral vascular disease, Raynaud's disease, luminal hyperplasia, cognitive dysfunction, glaucoma and cerebrovascular disease.

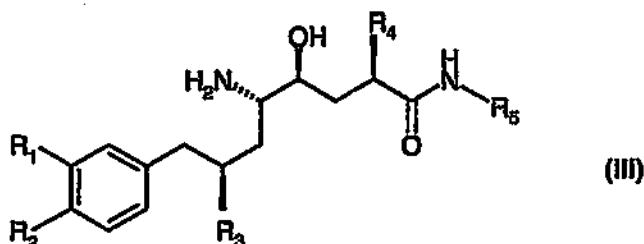
19. A method for the prevention of, delay the onset of and/or treatment of a disease or a condition mediated by angiotensin II and/or neutral endopeptidase activity, which method comprises administering to a patient, in need thereof, a therapeutically effective amount of a combination comprising:

- (i) a renin inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 - (ii) a neutral endopeptidase (NEP) inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- and optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of
- (a) a diuretic, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
 - (b) an angiotensin II receptor blocker (ARB), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- and a pharmaceutically acceptable carrier.

20. A method according to Claim 19, wherein a disease or a condition mediated by angiotensin II and/or neutral endopeptidase activity is selected from the group consisting of hypertension, heart failure, left ventricular dysfunction, endothelial dysfunction, diastolic dysfunction, hypertrophic cardiomyopathy, diabetic cardiac myopathy, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, cardiac fibrosis, atrial flutter, detrimental vascular remodeling, plaque stabilization, myocardial infarction and its sequelae, atherosclerosis, angina pectoris, renal insufficiency, renal fibrosis, polycystic kidney disease, type 2 diabetes, metabolic syndrome, secondary aldosteronism, primary and secondary pulmonary hypertension, nephrotic syndrome, diabetic nephropathy, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, renal vascular hypertension, diabetic retinopathy, end-stage renal disease, migraine, peripheral vascular disease,

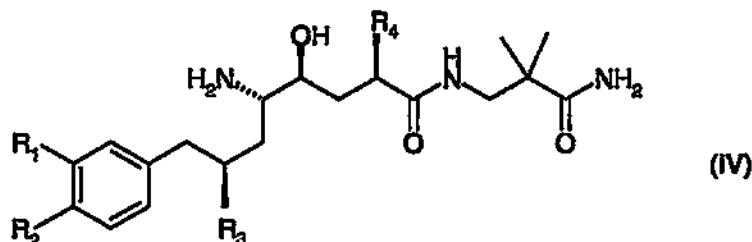
Raynaud's disease, luminal hyperplasia, cognitive dysfunction, glaucoma and cerebrovascular disease.

21. A method according to Claim 20, wherein a renin inhibitor is selected from the group consisting of RO 66-1132, RO 66-1168 and a compound of the formula



wherein R_1 is halogen, C_{1-6} halogenalkyl, C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyloxy or C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyl; R_2 is halogen, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; R_3 and R_4 are independently branched C_{3-6} alkyl; and R_5 is cycloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyloxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} aminoalkyl, C_{1-6} alkylamino- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} dialkylamino- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoylamino- C_{1-6} alkyl, $HO(O)C-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl-O-(O)C- C_{1-6} alkyl, $H_2N-C(O)-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl-HN-C(O)- C_{1-6} alkyl or $(C_{1-6}alkyl)_2N-C(O)-C_{1-6}alkyl$; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. A method according to Claim 21, wherein a renin inhibitor is a compound of formula (III) having the formula



wherein R_1 is 3-methoxypropyloxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. A method according to Claim 22, wherein the compound of formula (IV) is in the form of the hemi-fumarate salt thereof.

24. A method according to any one of claims 19 to 23, wherein a neutral endopeptidase inhibitor is selected from the group consisting of SQ 28,603, N-[N-[1(S)-carboxyl-3-phenylpropyl]-(S)-phenylalanyl]-(S)-isoserine, N-[N-[(1(S)-carboxy-2-phenyl)ethyl]-(S)-phenylalanyl]-β-alanine, N-[2(S)-mercaptomethyl-3-(2-methylphenyl)-proplonyl]methionine, (cis-4-[[[1-[2-carboxy-3-(2-methoxyethoxy)propyl]-cyclopentyl]-carbonyl]amino]-cyclohexane-

74
74

carboxylic acid), thiorphan, retro-thiorphan, phosphoramidon, SQ 29,072, N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenyl-phenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, (S)-cis-4-[1-[2-(5-indanyloxy-carbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)-propyl]-1-cyclopentanecarboxamido]-1-cyclohexanecarboxylic acid, 3-(1-[6-endo-hydroxymethylbicyclo[2,2,1]heptane-2-exo-carbamoyl]cyclopentyl)-2-(2-methoxyethyl)-propanoic acid, N-(1-(3-(N-t-butoxycarbonyl-(S)-prolylamino)-2(S)-t-butoxy-carbonylpropyl)-cyclopentanecarbonyl)-O-benzyl-(S)-serine methyl ester, 4-[[2-(mercapto-methyl)-1-oxo-3-phenylpropyl]amino]benzoic acid, 3-[1-(cis-4-carboxycarbonyl-cis-3-butylcyclohexyl-r-1-carboamoyl)cyclopentyl]-2S-(2-methoxyethoxy-methyl)propanoic acid, N-((2S)-2-(4-biphenylmethyl)-4-carboxy-5-phenoxyvaleryl)glycine, N-(1-(N-hydroxycarbamoyl-methyl)-1-cyclopentanecarbonyl)-L-phenylalanine, (S)-(2-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)ethylamino-methylphosphonic acid, (S)-5-(N-(2-(phosphonomethyl-amino)-3-(4-biphenyl)-propionyl)-2-aminoethyl)tetrazole, β -Alanine, 3-[1,1'-biphenyl]-4-yl-N-[diphenoxyphosphinyl]-methyl-L-alanyl, N-(2-carboxy-4-thienyl)-3-mercapto-2-benzylpropanamide, 2-(2-mercapto-methyl-3-phenylpropionamido)thiazol-4-ylcarboxylic acid, (L)-(1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxy)carbonyl)-2-phenylethyl-L-phenylalanyl- β -alanine, N-[N-[(L)-1-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxy]carbonyl]-2-phenylethyl]-L-phenylalanyl-(R)-alanine, N-[N-[(L)-1-carboxy-2-phenylethyl]-L-phenylalanyl-(R)-alanine, N-[2-acetylthiomethyl-3-(2-methyl-phenyl)propionyl]-methionine ethyl ester, N-[2-mercapto-methyl-3-(2-methylphenyl)propionyl]-methionine, N-[2(S)-mercaptomethyl-3-(2-methylphenyl)propanoyl]-(S)-isoserine, N-(S)-[3-mercapto-2-(2-methylphenyl)propionyl]-(S)-2-methoxy-(R)-alanine, N-[1-[[1(S)-benzyloxycarbonyl-3-phenylpropyl]amino]-cyclopentylcarbonyl]-(S)-isoserine, N-[1-[[1(S)-carbonyl-3-phenylpropyl]amino]-cyclopentylcarbonyl]-(S)-isoserine, 1,1'-[dithiobis-[2(S)-(2-methylbenzyl)-1-oxo-3,1-propanediyl]]-bis-(S)-isoserine, 1,1'-[dithiobis-[2(S)-(2-methylbenzyl)-1-oxo-3,1-propanediyl]]-bis-(S)-methionine, N-(3-phenyl-2-(mercaptomethyl)propionyl)-(S)-4-(methylmercapto)-methionine, N-[2-acetylthiomethyl-3-phenyl-propionyl]-3-aminobenzoic acid, N-[2-mercapto-methyl-3-phenyl-propionyl]-3-aminobenzoic acid, N-[1-(2-carboxy-4-phenylbutyl)-cyclopentanecarbonyl]-(S)-isoserine, N-[1-(acetylthiomethyl)-cyclopentane-carbonyl]-(S)-methionine ethyl ester, 3(S)-[2-(acetylthiomethyl)-3-phenyl-propionyl]amino- ϵ -caprolactam and N-(2-acetylthiomethyl-3-(2-methylphenyl)propionyl)-methionine ethyl ester, or in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25. A method according to any one of claims 19 to 23, wherein a neutral endopeptidase inhibitor is N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or N-(3-

carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl)-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

26. A method according to any one of claims 19 to 25, wherein the diuretic is hydrochlorothiazide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

27. A method according to any one of claims 19 to 26, wherein the angiotensin II receptor is valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

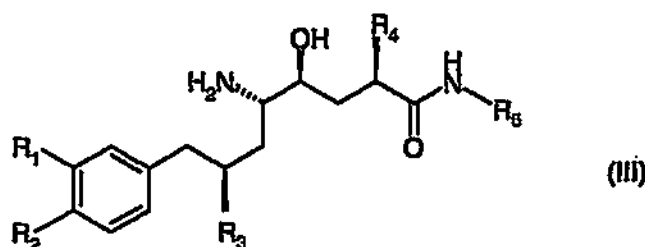
28. Use of a combination comprising:

- (I) a renin inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 - (II) a neutral endopeptidase (NEP) inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- and optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of
- (a) a diuretic, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
 - (b) an angiotensin II receptor blocker (ARB), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

and a pharmaceutically acceptable carrier; for the manufacture of a medicament for the prevention of, delay the onset of and/or treatment of a disease or a condition mediated by angiotensin II and/or neutral endopeptidase activity.

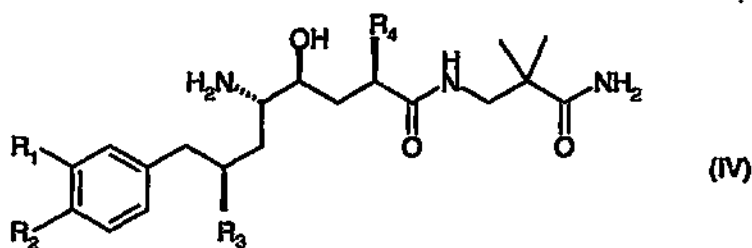
29. Use according to Claim 28, wherein a disease or a condition mediated by angiotensin II and/or neutral endopeptidase activity is selected from the group consisting of hypertension, heart failure, left ventricular dysfunction, endothelial dysfunction, diastolic dysfunction, hypertrophic cardiomyopathy, diabetic cardiac myopathy, supraventricular and ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, cardiac fibrosis, atrial flutter, detrimental vascular remodeling, plaque stabilization, myocardial infarction and its sequelae, atherosclerosis, angina pectoris, renal insufficiency, renal fibrosis, polycystic kidney disease, type 2 diabetes, metabolic syndrome, secondary aldosteronism, primary and secondary pulmonary hypertension, nephrotic syndrome, diabetic nephropathy, glomerulonephritis, scleroderma, glomerular sclerosis, proteinuria of primary renal disease, renal vascular hypertension, diabetic retinopathy, end-stage renal disease, migraine, peripheral vascular disease, Raynaud's disease, luminal hyperplasia, cognitive dysfunction, glaucoma and cerebrovascular disease.

30. Use according to Claim 29, wherein a renin inhibitor is selected from the group consisting of RO 66-1132, RO 66-1168 and a compound of the formula



wherein R_1 is halogen, C_{1-6} halogenalkyl, C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyloxy or C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyl; R_2 is halogen, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; R_3 and R_4 are independently branched C_{3-6} alkyl; and R_5 is cycloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyloxy- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} aminoalkyl, C_{1-6} alkylamino- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} dialkylamino- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoylamino- C_{1-6} alkyl, $HO(O)C-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl- $O-(O)C-C_{1-6}$ alkyl, $H_2N-C(O)-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl- $HN-C(O)-C_{1-6}$ alkyl or $(C_{1-6}alkyl)_2N-C(O)-C_{1-6}alkyl$; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

31. Use according to Claim 30, wherein a renin inhibitor is a compound of formula (III) having the formula



wherein R_1 is 3-methoxypropyloxy; R_2 is methoxy; and R_3 and R_4 are isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

32. Use according to Claim 31, wherein the compound of formula (IV) is in the form of the hemi-fumarate salt thereof.

33. Use according to any one of Claims 28 to 32, wherein a neutral endopeptidase inhibitor is selected from the group consisting of SQ 28,603, N-[N-[1(S)-carboxyl-3-phenylpropyl]-(S)-phenylalanyl]-(S)-isoserine, N-[N-[(1S)-carboxy-2-phenylethyl]-(S)-phenylalanyl]-β-alanine, N-[2(S)-mercaptomethyl-3-(2-methylphenyl)-propionyl]methionine, (cis-4-[1-[2-carboxy-3-(2-methoxyethoxy)propyl]-cyclopentyl]-carbonyl]amino]-cyclohexanecarboxylic acid), thiorphan, retro-thiorphan, phosphoramidon, SQ 29,072, N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenyl-phenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, (S)-cis-4-[1-[2-(5-indanyloxy-carbonyl)-3-(2-methoxyethoxy)-propyl]-1-cyclopentanecarboxamido]-1-cyclohexanecarboxylic acid, 3-(1-[6-endo-hydroxymethyl]bicyclo[2,2,1]heptane-2-exo-carbamoyl]cyclopentyl)-2-(2-methoxyethyl)-

propanoic acid, N-(1-(3-(N-t-butoxycarbonyl-(S)-prolylamino)-2(S)-t-butoxy-carbonylpropyl)-cyclopentanecarbonyl)-O-benzyl-(S)-serine methyl ester, 4-[[2-(mercapto-methyl)-1-oxo-3-phenylpropyl]amino]benzoic acid, 3-[1-(cis-4-carboxycarbonyl-cis-3-butylcyclohexyl-r-1-carboamoyl)cyclopentyl]-2S-(2-methoxyethoxy-methyl)propanoic acid, N-((2S)-2-(4-biphenylmethyl)-4-carboxy-5-phenoxyvaleryl)glycine, N-(1-(N-hydroxycarbamoyl-methyl)-1-cyclopentanecarbonyl)-L-phenylalanine, (S)-(2-biphenyl-4-yl)-1-(1H-tetrazol-5-yl)ethylamino-methylphosphonic acid, (S)-5-(N-(2-(phosphonomethyl-amino)-3-(4-biphenyl)-propionyl)-2-aminoethyl)tetrazole, β -Alanine, 3-[1,1'-biphenyl]-4-yl-N-[diphenoxyphosphinyl]-methyl-L-alanyl, N-(2-carboxy-4-thienyl)-3-mercapto-2-benzylpropanamide, 2-(2-mercapto-methyl-3-phenylpropionamido)thiazol-4-ylcarboxylic acid, (L)-(1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxy)carbonyl)-2-phenylethyl-L-phenylalanyl)- β -alanine, N-[N-[(L)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxy)carbonyl]-2-phenylethyl]-L-phenylalanyl]- (R)-alanine, N-[N-[(L)-1-carboxy-2-phenylethyl]-L-phenylalanyl]- (R)-alanine, N-[2-acetylthiomethyl-3-(2-methyl-phenyl)propionyl]-methionine ethyl ester, N-[2-mercapto-methyl-3-(2-methylphenyl)propionyl]-methionine, N-[2(S)-mercaptomethyl-3-(2-methylphenyl)propanoyl]- (S)-isoserine, N-(S)-[3-mercapto-2-(2-methylphenyl)propionyl]- (S)-2-methoxy-(R)-alanine, N-[1-[[1(S)-benzyloxycarbonyl-3-phenylpropyl]amino]-cyclopentylcarbonyl]- (S)-isoserine, N-[1-[[1(S)-carbonyl-3-phenylpropyl]amino]-cyclopentylcarbonyl]- (S)-isoserine, 1,1'-[dithiobis-[2(S)-(2-methylbenzyl)-1-oxo-3,1-propanediyl]]-bis-(S)-isoserine, 1,1'-[dithiobis-[2(S)-(2-methylbenzyl)-1-oxo-3,1-propanediyl]]-bis-(S)-methionine, N-(3-phenyl-2-(mercaptomethyl)-propionyl)- (S)-4-(methylmercapto)-methionine, N-[2-acetylthiomethyl-3-phenyl-propionyl]-3-aminobenzoic acid, N-[2-mercapto-methyl-3-phenyl-propionyl]-3-aminobenzoic acid, N-[1-(2-carboxy-4-phenylbutyl)-cyclopentanecarbonyl]- (S)-isoserine, N-[1-(acetylthiomethyl)-cyclopentane-carbonyl]- (S)-methionine ethyl ester, 3(S)-[2-(acetylthiomethyl)-3-phenyl-propionyl]amino- ϵ -caprolactam and N-(2-acetylthiomethyl-3-(2-methylphenyl)propionyl)-methionine ethyl ester, or in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof.

34. Use according to any one of Claims 28 to 32, wherein a neutral endopeptidase inhibitor is N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

35. Use according to any one of claims 28 to 34, wherein the diuretic is hydrochlorothiazide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

45

carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl)-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a diuretic, e.g., hydrochlorothiazide, and an angiotensin II blocker, e.g., valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

As indicated herein above, the compounds to be combined may be present as their pharmaceutically acceptable salts. If these compounds have, e.g., at least one basic center such as an amino group, they can form acid addition salts thereof. Similarly, the compounds having at least one acid group (for example COOH) can form salts with bases.

Corresponding internal salts may furthermore be formed, if a compound comprises, e.g., both a carboxy and an amino group.

The corresponding active ingredients or a pharmaceutically acceptable salts may also be used in form of a solvate, such as a hydrate or including other solvents used, e.g., in their crystallization.

Furthermore, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising:

- (i) a renin inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 - (ii) a neutral endopeptidase (NEP) inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- and optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of
- (a) a diuretic, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
 - (b) an angiotensin II receptor blocker (ARB), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- and a pharmaceutically acceptable carrier.

As disclosed herein above, a renin inhibitor, in particular, aliskiren, preferably in the form of the hemi-fumarate salt thereof, and a NEP inhibitor, e.g., N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl)-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl)-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and optionally at least one therapeutic agent selected from the group consisting of a diuretic, e.g., hydrochlorothiazide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an angiotensin II blocker, e.g., valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be co-administered as a pharmaceutical composition. The components may be administered together in any conventional dosage form, usually also together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

COMBINACION DE COMPUESTOS ORGANICOS

Descripción de la Invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a una
5 combinación, tal como una combinación farmacéutica, que
comprende:

(i) un inhibidor de renina, o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo;

(ii) un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP), o una sal
10 farmacéuticamente aceptable del mismo;

y opcionalmente por lo menos un agente terapéutico
seleccionado del grupo que consiste de:

(a) un diurético, o una sal farmacéuticamente aceptable
del mismo; y

15 (b) un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARB), o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona
un método para la prevención, demora de establecimiento y/o
tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la
20 actividad de la angiotensina II y/o de la endopeptidasa neutra,
cuyo método comprende administrar a un animal de sangre
caliente, incluyendo el hombre, que lo necesite, una cantidad
terapéuticamente efectiva de una combinación que comprende:

(i) un inhibidor de renina, o una sal farmacéuticamente
25 aceptable del mismo;

80

(ii) un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y opcionalmente por lo menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de:

5 (a) un diurético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las enfermedades y condiciones mediadas por la actividad
10 de la angiotensina II y/o de la endopeptidasa neutra incluyen, pero no se limitan a, hipertensión (ya sea maligna, esencial, renovascular, diabética, sistólica aislada, u otro tipo de hipertensión secundaria), insuficiencia cardíaca, tal como insuficiencia
cardíaca congestiva y diastólicas (aguda y crónica), disfunción de
15 ventrículo izquierdo, disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, temblor auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de placa, infarto de miocardio (MI) y
20 sus secuelas, aterosclerosis, incluyendo arteriopatía coronaria (CAD), angina de pecho (ya sea inestable o estable), insuficiencia renal (diabética y no diabética), fibrosis renal, enfermedad de riñón poliquístico (PKD), diabetes tipo 2, síndrome metabólico, aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y
25 secundaria, condiciones de insuficiencia renal, tal como síndrome

24
3x

nefrótico, nefropatía diabética, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa final (ESRD), el manejo de otros trastornos vasculares, tal como migraña, vasculopatía periférica (PVD), enfermedad de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunción cognoscitiva (tal como Alzheimer), glaucoma, y enfermedad cerebrovascular, tal como embolia o ataque trombótico.

La vasculopatía hipertensiva prolongada e incontrolada conduce finalmente a una variedad de cambios patológicos en los organismos objetivos, tal como el corazón y el riñón. Además, la hipertensión sostenida puede conducir a una mayor presentación de embolia. Por consiguiente, ha habido una fuerte necesidad de evaluar la eficacia de la terapia anti-hipertensiva mediante un examen de puntos finales cardiovasculares adicionales, más allá de aquéllos de una buena disminución de la presión, para obtener un panorama adicional sobre los beneficios del tratamiento con agentes anti-hipertensivos.

La naturaleza de las vasculopatías hipertensivas es multifactorial, y bajo ciertas circunstancias, se han combinado agentes terapéuticos con diferentes mecanismos de acción. Sin embargo, el solamente considerar cualquier combinación de fármacos que tengan un modo de acción diferente no necesariamente conduce a combinaciones de fármacos con efectos convenientes. De conformidad con lo anterior, existe una

b2
82

urgente necesidad de identificar terapias más eficaces, en particular terapias de combinación, que tengan menos efectos secundarios perjudiciales para el tratamiento, por ejemplo, de enfermedades cardiovasculares y renales, como se describen
5 anteriormente en la presente.

La enzima natural renina, liberada desde los riñones, disocia el angiotensinógeno de la circulación para formar el decapeptido denominado como angiotensina I. A su vez, ésta es disociada por la enzima convertidora de angiotensina (ACE) en
10 los pulmones, los riñones, y otros órganos, para formar el octapéptido denominado como angiotensina II. A través de su interacción con receptores específicos sobre la superficie de las células objetivas, el octapéptido aumenta la presión sanguínea tanto directamente mediante vasoconstricción arterial, como
15 indirectamente mediante la liberación desde las glándulas adrenales de la hormona de retención de ion de sodio aldosterona, junto con un aumento en el volumen del fluido extracelular. Ha sido posible identificar subtipos del receptor que se denominan, por ejemplo, como receptores AT_1 y AT_2 .

20 Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina provocan una reducción en la formación de la angiotensina I. Como un resultado, se produce una cantidad más pequeña de angiotensina II. La concentración reducida de esta hormona peptídica activa es la causa directa, por ejemplo del efecto anti-
25 hipertensivo de los inhibidores de renina. De acuerdo con lo

anterior, se pueden emplear inhibidores de renina, o sales de los mismos, por ejemplo, como anti-hipertensivos, o para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.

Por otra parte, en los tiempos recientes, se han hecho
5 grandes esfuerzos por identificar sustancias que antagonicen al receptor AT_1 . Estos ingredientes activos con frecuencia son denominados como antagonistas de angiotensina II o bloqueadores de angiotensina II (ARBs). Como un resultado de la inhibición de la actividad del receptor AT_1 , también se pueden
10 emplear estos antagonistas, por ejemplo, como anti-hipertensivos, o para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva, entre otras indicaciones. Por consiguiente, se entiende que los bloqueadores de angiotensina II son los agentes activos que se enlazan con el subtipo del receptor AT_1 , pero no dan como
15 resultado la activación del receptor.

Otras evaluaciones han revelado que los inhibidores de renina y los bloqueadores de angiotensina II también se pueden emplear para un rango mucho más amplio de indicaciones terapéuticas.

20 La endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11; encefalinasa; auriculopeptidasa; NEP; Biochem. J., 241, páginas 237-247, 1987) es una metaloproteasa que contiene zinc, que disocia una variedad de sustratos peptídicos sobre el lado amino-terminal de los aminoácidos aromáticos. Los sustratos para esta enzima
25 incluyen, pero no se limitan a, factores natriuréticos auriculares

(ANF, también conocidos como ANP), péptido natriurético cerebral (BNP), encefalina met y leu, bradiquinina, neuroquinina A, y sustancia P.

Los factores natriuréticos auriculares son una familia de
5 péptidos vasodilatadores, diuréticos, y anti-hipertensivos, que
han sido el objeto de muchos reportes recientes en la literatura,
por ejemplo, *Annu. Rev. Pharm. Tox.* 29, 23-54, 1989. Una forma,
ANF 99-126, es una hormona peptídica circulante que se libera
desde el corazón durante las condiciones de distensión cardíaca.
10 La función del factor natriurético auricular es mantener la
homeostasis de sal y agua, así como regular la presión
sanguínea. El factor natriurético auricular se inactiva rápidamente
en la circulación mediante cuando menos dos procesos: mediante
una liberación mediada por el receptor, como se reporta en *Am. J.*
15 *Physiol.* 256, R469-R475, 1989, y mediante una inactivación
enzimática por medio de NEP, como se describe en *Biochem. J.*,
243, 183-187, 1987. Previamente se ha demostrado que los
inhibidores de NEP potencian las respuestas del factor
natriurético auricular hipotensivas, diuréticas, natriuréticas, y de
20 plasma, a la inyección farmacológica del factor natriurético
auricular en animales experimentales. La potenciación del factor
natriurético auricular mediante dos inhibidores de NEP
específicos, es reportada por Sybertz y colaboradores, en *J.*
Pharmacol. Exp. Ther. 250, 2, 624-631, 1989, y en *Hypertension*,
25 15, 2, 152-161, 1990, mientras que la potenciación del factor

natriurético auricular mediante NEP en general, se dio a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,749,688. En la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,740,499, Olins dio a conocer el uso de tiorfano y
5 quelatorfano para potenciar los péptidos auriculares. Más aún, los inhibidores de NEP reducen la presión sanguínea y ejercen efectos tipo factor natriurético auricular, tal como diuresis y una mayor excreción de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) en algunas formas de hipertensión experimental. La
10 acción anti-hipertensiva de los inhibidores de NEP es mediada a través del factor natriurético auricular, debido a que los anticuerpos para el factor natriurético auricular neutralizarán la reducción en la presión sanguínea.

Más adelante se enlistan algunas de las definiciones de
15 diferentes términos adicionales utilizados en la presente para describir ciertos aspectos de la presente invención. Sin embargo, las definiciones utilizadas en la presente son las que se conocen en general en la materia, por ejemplo, hipertensión, insuficiencia cardíaca, y aterosclerosis, y se aplican a los términos como se
20 utilizan a través de toda la memoria descriptiva, a menos que sean limitados de otra manera en casos específicos.

El término "prevención" se refiere a la administración profiláctica a pacientes sanos, para prevenir el desarrollo de las condiciones mencionadas en la presente. Más aún, el término
25 "prevención" significa la administración profiláctica a los

pacientes que estén en una etapa previa a las condiciones que se vayan a tratar.

El término "demora de establecimiento de", como se utiliza en la presente, se refiere a la administración a los pacientes que
5 estén en una etapa previa de la condición que se vaya a tratar, en donde se diagnostique a los pacientes con una pre-forma de la condición correspondiente.

Se entiende que el término "tratamiento" es el manejo y cuidado de un paciente para el propósito de combatir la
10 enfermedad, condición, o trastorno.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un fármaco o de un agente terapéutico que provocará la respuesta biológica o médica deseada de un tejido, sistema, o un animal (incluyendo el hombre), que esté siendo
15 buscada por un investigador o clínico.

El término "sinérgico", como se utiliza en la presente, significa que el efecto logrado con los métodos, combinaciones, y composiciones farmacéuticas de la presente invención, es mayor que la suma de los efectos que resultan de los métodos y
20 composiciones individuales que comprendan a los ingredientes activos de esta invención por separado.

Los términos "animal de sangre caliente" o "paciente" se utilizan de una manera intercambiable en la presente, e incluyen, pero no se limitan a, seres humanos, perros, gatos, caballos,
25 cerdos, vacas, monos, conejos, ratones, y animales de

laboratorio. Los mamíferos preferidos son los seres humanos.

EL término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal no tóxica comúnmente utilizada en la industria farmacéutica, la cual se puede preparar de acuerdo con los métodos bien conocidos en este campo.

El término "diabetes tipo 2", incluyendo la diabetes tipo 2 asociada con hipertensión, se refiere a una enfermedad en la que el páncreas no secreta suficiente insulina debido a un deterioro de la función de las células-beta pancreáticas, y/o en donde hay insensibilidad a la insulina producida (resistencia a la insulina). Típicamente, la glucosa en plasma en ayunas es menor a 126 miligramos/decilitro, mientras que la pre-diabetes es, por ejemplo, una condición que se caracteriza por una de las siguientes condiciones: glucosa en ayunas deteriorada (110 a 125 miligramos/decilitro) y tolerancia a la glucosa deteriorada (niveles de glucosa en ayunas menores a 126 miligramos/decilitro, y nivel de glucosa post-prandial de entre 140 miligramos/decilitro y 149 miligramos/decilitro). La diabetes mellitus tipo 2 puede estar asociada con y sin hipertensión. La diabetes mellitus se presenta con frecuencia, por ejemplo, en los afro-americanos, latino-hispano-americanos, americanos nativos, asiático-americano, e isleños del Pacífico. Los marcadores de la resistencia a la insulina incluyen HbA1C, HOMA IR, fragmentos de colágeno de medición, TGF- β en orina, PAI-1, y pro-renina.

El término "hipertensión" se refiere a una condición en

donde la presión de la sangre adentro de los vasos sanguíneos es más alta que lo normal a medida que circula a través del cuerpo. Cuando la presión sistólica excede de 150 mmHg, o la presión diastólica excede de 90 mmHg durante un periodo de tiempo prolongado, se hace daño al cuerpo. Por ejemplo, una presión sistólica excesiva puede romper los vasos sanguíneos en cualquier parte, y cuando se presenta adentro del cerebro, resulta una embolia. La hipertensión también puede causar un engrosamiento y estrechamiento de los vasos sanguíneos, lo cual finalmente podría conducir a la aterosclerosis.

El término "hipertensión severa" se refiere a la hipertensión caracterizada por una presión sanguínea sistólica de ≥ 180 mmHg, y una presión sanguínea diastólica de ≥ 110 mmHg.

El término "hipertensión pulmonar" (PH) se refiere a un trastorno de vasos sanguíneos del pulmón, en donde la presión en la arteria pulmonar se eleva arriba del nivel normal de $\leq 25/10$ (en especial hipertensión pulmonar primaria y secundaria), por ejemplo, debido a que los vasos pequeños que suministran sangre a los pulmones se constriñen o se aprietan. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la hipertensión pulmonar se puede dividir en cinco categorías: hipertensión arterial pulmonar (PAH), una hipertensión pulmonar que se presenta en ausencia de una causa conocida y que es referida como hipertensión pulmonar primaria, mientras que la hipertensión pulmonar secundaria es causada por una condición seleccionada, por ejemplo, a partir de

enfisema; bronquitis; enfermedades vasculares de colágeno, tal como escleroderma, síndrome de Crest o lupus eritematoso sistémico (SLE); hipertensión pulmonar asociada con trastornos del sistema respiratorio; hipertensión pulmonar debida a enfermedad trombótica o embólica crónica; hipertensión pulmonar debida a trastornos que afecten directamente a los vasos sanguíneos pulmonares; e hipertensión venosa pulmonar (PVH).

El término "hipertensión maligna" normalmente se define como una presión sanguínea muy alta con hinchamiento del nervio óptico detrás del ojo, denominado papiledema (retinopatía hipertensiva de Keith-Wagner IV). Esto también incluye a la HTN maligna de la niñez.

El término "hipertensión sistólica aislada" se refiere a la hipertensión caracterizada por una presión sanguínea de ≥ 140 mmHg, y una presión sanguínea diastólica de < 90 mmHg.

El término "hipertensión dislipidémica familiar" se caracteriza por trastornos dislipidémicos mixtos. Los biomarcadores incluyen LDL, HDL, glutatona y homocisteína LPa.

El término "hipertensión renovascular" (estenosis arterial renal) se refiere a una condición en donde el estrechamiento de la arteria renal es significativo, lo cual conduce a un aumento de la presión sanguínea, resultante de las señales enviadas por los riñones. Los biomarcadores incluyen renina, PRA, y pro-renina.

El término "disfunción endotelial" con o sin hipertensión, se refiere a una condición en donde está deteriorada la dilatación

90
90

normal de los vasos sanguíneos debido a una falta de vasodilatadores derivados del endotelio. Los biomarcadores incluyen CRP, IL6, ET1, BIG-ET1, VCAM, e ICAM. La sobrevivencia de los biomarcadores después de infarto de miocardio incluyen BNP y los factores pro-colágeno.

El término "disfunción diastólica" se refiere a las propiedades mecánicas anormales del músculo cardíaco (miocardio), e incluye una distensibilidad diastólica anormal del ventrículo izquierdo (LV), un llenado deteriorado, y una relajación lenta o demorada, independientemente de si la fracción de expulsión es normal o está deprimida, y de si el paciente es asintomático o sintomático. La disfunción diastólica asintomática se utiliza para referirse a un paciente asintomático con una fracción de expulsión normal y un patrón de eco-Doppler anormal del llenado del ventrículo izquierdo, que se ve con frecuencia, por ejemplo, en los pacientes con cardiopatía hipertensiva. Por consiguiente, un paciente asintomático con hipertrofia hipertensiva del ventrículo izquierdo y un ecocardiograma que muestra una fracción de expulsión normal y un llenado anormal del ventrículo izquierdo, se puede decir que tiene disfunción diastólica. Si este paciente exhibiera síntomas de intolerancia al esfuerzo y disnea, en especial si hubiera evidencia de congestión venosa y edema pulmonar, sería más apropiado utilizar el término "insuficiencia cardíaca diastólica". Esta terminología es paralela a la utilizada en los pacientes

9/91

asintomáticos y sintomáticos son disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, y facilita el uso de una estructura patofisiológica, de diagnóstico, y terapéutica que incluya a todos los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, ya sea que
5 tengan síntomas o no (William H. Gaasch y Michael R. Zile, *Annu. Rev. Med.* 55:373-94, 2004; Gerard P. Aurigemma, William H. Gaasch, *N. Engl. J. Med.* 351:1097-105, 2004).

El término "fibrosis cardíaca" se define como la acumulación anormalmente alta de colágeno y otras proteínas de matriz
10 extracelular, debido a la mayor producción o a la degradación reducida de estas proteínas. Los biomarcadores incluyen BNP, factores pro-colágeno, LVH, AVE AGE, y CAGE.

El término "vasculopatía periférica" (PVD) se refiere al daño o a la disfunción de los vasos sanguíneos periféricos. Existen dos
15 tipos de vasculopatías periféricas: arteriopatía periférica (PAD), que se refiere a las arterias periféricas enfermas y a los trastornos de venas periféricas, que se pueden medir mediante un índice braquial del tobillo. La arteriopatía periférica es una condición que endurece y estrecha progresivamente las arterias
20 debido a una acumulación gradual de placa, y se refiere a las condiciones que afectan a los vasos sanguíneos, tal como las arterias, venas, y capilares, del cuerpo afuera del corazón. Esto también es conocido como trastorno venoso periférico.

El término "ateroesclerosis" viene de las palabras griegas
25 atero (que significa pasta) y esclerosis (dureza). Es el nombre del

92
CR

proceso en donde se acumulan depósitos de sustancias grasas, colesterol, productos de desecho celular, calcio y otras sustancias, en el revestimiento interno de una arteria. Esta acumulación se llama placa. Normalmente afecta a las arterias de tamaño grande y mediano. Con frecuencia se presenta algún endurecimiento de las arterias cuando las personas envejecen. Las placas pueden crecer hasta hacerse suficientemente grandes para reducir de una manera significativa el flujo sanguíneo a través de una arteria. Pero la mayor parte del daño se presenta cuando llegan a ser frágiles y se rompen. Las placas que se rompen hacen que se formen coágulos de sangre, que pueden bloquear el flujo sanguíneo o romperse y viajar hasta otra parte del cuerpo. Si esto sucede y bloquea un vaso sanguíneo que alimente al corazón, provoca un ataque cardíaco. Si bloquea un vaso sanguíneo que alimente al cerebro, provoca una embolia. Y si se reduce el suministro de sangre hacia los brazos o piernas, puede provocar dificultad para caminar, y eventualmente gangrena.

El término "arteriopatía coronaria" (CAD) también se refiere a una condición que endurece y estrecha progresivamente las arterias debido a una acumulación gradual de placa, y se refiere a las condiciones que afectan a los vasos sanguíneos tal como las arterias adentro del corazón. La arteriopatía coronaria es una forma peculiar de aterosclerosis que se presenta en las tres arterias pequeñas que suministran al músculo cardíaco con

073

sangre rica en oxígeno. Los biomarcadores incluyen CPK y Troponina.

El término "enfermedades cerebrovasculares" comprende las condiciones de embolia, tal como ataque embólico y trombótico; 5 trombosis de vasos grandes y enfermedad de vasos pequeños; y embolia hemorrágica.

El término "ataque embólico" se refiere a una condición caracterizada por la formación de coágulos de sangre, por ejemplo en el corazón, cuando los coágulos viajan a través de 10 toda la corriente sanguínea y hacia el cerebro. Esto puede conducir a un bloqueo de los pequeños vasos sanguíneos y provocar una embolia.

El término "ataque trombótico" se refiere a una condición en donde está deteriorado el flujo de sangre debido a un bloqueo de 15 una o más de las arterias que suministran sangre al cerebro. Este proceso normalmente conduce a trombosis, causando embolias trombóticas. Los biomarcadores incluyen PAI 1, TPA, y la función de las plaquetas.

El término "síndrome metabólico" (Síndrome X) se refiere a 20 una condición global caracterizada por tres o más de los siguientes criterios:

1. Obesidad abdominal: circunferencia de la cintura >102 centímetros en los hombres, y >88 centímetros en las mujeres;
2. Hipertrigliceridemia: >150 miligramos/decilitro (1.695 25 milimoles/litro);

924⁹⁴

3. Colesterol HDL bajo: <40 miligramos/decilitro (1.036 milimoles/litro) en los hombres, y <50 miligramos/decilitro (1.295 milimoles/litro) en las mujeres;

4. Presión sanguínea alta: 130/85 mmHg; y

5. Alta glucosa en ayunas 110 miligramos/-decilitro (>6.1 milimoles/litro).

El síndrome metabólico también se puede caracterizar por tres o más de los siguientes criterios: triglicéridos >150 miligramos/decilitro, presión sanguínea sistólica (BP) ≥ 130 mmHg, o presión sanguínea diastólica ≥ 85 mmHg, o un tratamiento anti-hipertensivo, colesterol de lipoproteína de alta densidad <40 miligramos/decilitro, azúcar en sangre en ayunas (FBS) >110 miligramos/decilitro, y un índice de masa corporal (BMI) >28.8 kilogramos/m².

El síndrome metabólico también se puede caracterizar por diabetes, tolerancia deteriorada a la glucosa, glucosa en ayunas deteriorada, o resistencia a la insulina más dos o más de las siguientes anomalías:

1. Presión sanguínea alta: 160/90 mmHg;

2. Hiperlipidemia: concentración de triglicéridos ≥ 150 mililitros/decilitro (1.695 milimoles/litro), y/o colesterol HDL <35 miligramos/decilitro (0.9 milimoles/litro) en los hombres, y <39 miligramos/decilitro (1.0 milimoles/litro) en las mujeres;

3. Obesidad central: proporción de la cintura a la cadera de 0.90 en los hombres y 0.85 en las mujeres, y/o índice de masa

95

corporal >30 kilogramos/m²; y

4. Microalbuminuria: Índice de excreción de albúmina urinaria ≥ 20 microgramos/minuto, o una proporción de la albúmina a la creatinina ≥ 20 miligramos/gramo. Los biomarcadores incluyen
5 proteinuria, TGF- β , TNF- α , y adiponectina.

Los biomarcadores incluyen LDL, HDL, y todos los marcadores de disfunción endotelial.

El término "fibrilación auricular" (AF) se refiere a un tipo de latido cardíaco irregular o encarrerado, que puede hacer que se recolecte la sangre en el corazón y forme potencialmente un
10 coágulo, que puede recorrer hasta el cerebro y puede causar una embolia.

El término "insuficiencia renal", por ejemplo, insuficiencia renal crónica, se caracteriza, por ejemplo, por proteinuria y/o
15 ligera elevación de la concentración de creatinina en plasma (106-177 millimoles/litro, correspondientes a 1.2-2.0 miligramos/decilitro).

El término "glomerulonefritis" se refiere a una condición que puede estar asociada con el síndrome nefrótico, una presión sanguínea alta, y una función renal reducida, glomerulonefritis
20 focal, segmental, nefropatía de cambio mínimo, lupus nefritis, GN post-estreptococal, y nefropatía de IgA.

El término "síndrome nefrótico" se refiere a una compilación de condiciones que incluyen proteinuria masiva, edema, e
25 irregularidades del sistema nervioso central (CNS). Los

48

biomarcadores incluyen excreción de proteína urinaria.

El término "estabilización de placa" significa que se hace que una placa sea menos peligrosa mediante la prevención de, el adelgazamiento/la ruptura de la tapa fibrosa, la pérdida de
5 células de músculo liso, y la acumulación de células inflamatorias.

El término "fibrosis renal" se refiere a una acumulación anormal de colágeno y otras proteínas de matriz extracelular, que conduce a la pérdida de la función renal. Los biomarcadores
10 incluyen fragmentos de colágeno y TGF- β en orina.

El término "enfermedad renal en etapa final" (ESRD) se refiere a la pérdida de la función renal hasta el grado en que se necesita diálisis o reemplazo renal. Los biomarcadores incluyen el índice de filtración glomerular y la eliminación de creatinina.

15 El término "enfermedad de riñón poliquístico" (PKD) se refiere a un trastorno genético caracterizado por el crecimiento de numerosos quistes en el riñón. Los quistes de la enfermedad de riñón poliquístico pueden reducir lentamente mucha de la masa de los riñones, reduciendo la función de los riñones, y conduciendo a
20 insuficiencia renal. La enfermedad de riñón poliquístico se puede clasificar como dos formas heredadas principales de enfermedad de riñón poliquístico que son PKD dominante autosomal y PKD recesivo autosomal, mientras que la enfermedad de riñón poliquístico no heredada se puede denominar como enfermedad
25 de riñón quístico adquirida. Los biomarcadores incluyen reducción

97
97

de los quistes renales mediante toma de imágenes no invasiva.

El término "combinación" de un inhibidor de renina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un inhibidor de endopeptidasa neutra, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente cunado menos un agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en un diurético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un bloqueador de angiotensina II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, significa que los componentes se pueden administrar juntos como una composición farmacéutica o como parte de la misma forma de dosificación unitaria. Una combinación también incluye la administración de un inhibidor de renina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de endopeptidasa neutra, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente por lo menos un agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en un diurético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un bloqueador de angiotensina II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno por separado pero como parte del mismo régimen terapéutico. Los componentes, si se administran por separado, no necesariamente se tienen que administrar esencialmente al mismo tiempo, aunque puede hacerse así si se desea. Por lo tanto, una combinación también se refiere, por ejemplo, a la administración de un inhibidor de renina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de

48

endopeptidasa neutra, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente por lo menos un agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en un diurético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un bloqueador de angiotensina II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como dosificaciones o formas de dosificación separadas, pero al mismo tiempo. Una combinación también incluye la administración separada en diferentes tiempos y en cualquier orden.

Los inhibidores de renina a los que se aplica la presente invención, son cualquiera de aquéllos que tengan una actividad inhibidora de renina *in vivo*, y por consiguiente, que tengan utilidad farmacéutica, por ejemplo, como agentes terapéuticos para la prevención, demora de establecimiento, y/o tratamiento de hipertensión (ya sea maligna, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica aislada, u otro tipo de hipertensión secundaria), insuficiencia cardíaca, tal como insuficiencia cardíaca congestiva y diastólicas (aguda y crónica), disfunción de ventrículo izquierdo, disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, temblor auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de placa, infarto de miocardio (MI) y sus secuelas, aterosclerosis, incluyendo arteriopatía coronaria (CAD), angina de pecho (ya sea inestable o estable), insuficiencia

99⁴⁹

renal (diabética y no diabética), fibrosis renal, enfermedad de
 riñón poliquístico (PKD), diabetes tipo 2, síndrome metabólico,
 aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y
 secundaria, condiciones de insuficiencia renal, tal como síndrome
 5 nefrótico, nefropatía diabética, glomerulonefritis, escleroderma,
 esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria,
 hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad
 renal en etapa final (ESRD), el manejo de otros trastornos
 vasculares, tal como migraña, vasculopatía periférica (PVD),
 10 enfermedad de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunción
 cognoscitiva (tal como Alzheimer), glaucoma, y enfermedad
 cerebrovascular, tal como embolia o ataque trombótico.

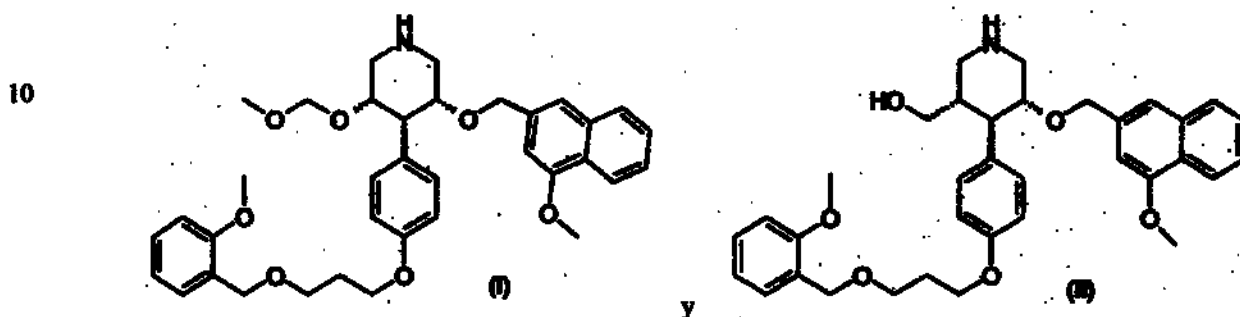
En particular, la presente invención se refiere a los
 inhibidores de renina dados a conocer en las Patentes
 15 Norteamericanas Nos. 5,559,111; 6,197,959, y 6,376,672, cuyo
 contenido total se incorpora a la presente como referencia.

Los inhibidores de renina adecuados incluyen compuestos
 que tengan diferentes características estructurales. Por ejemplo,
 se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan a
 20 partir del grupo que consiste en ditequireno (nombre químico:
 [1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-dimetil-etoxi)-carbonil]-L-
 proil-L-fenil-alanil-N-[2-hidroxi-5-metil-1-(2-metil-propil)-4-[[[2-
 metil-1-[[[2-piridinil-metil)-amino]-carbonil]-butil)-amino]-carbonil]-
 hexil]-N-alfa-metil-L-histidin-amida); terlaquireno (nombre
 25 químico: [R-(R*,S*)]-N-(4-morfolinil-carbonil)-L-fenil-alanil-N-[1-

100
~~100~~

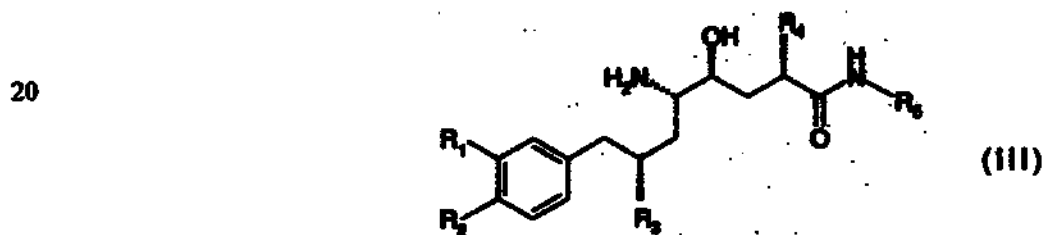
(ciclohexil-metil)-2-hidroxi-3-(1-metil-etoxi)-3-oxopropil]-S-metil-L-cisteinamida); y zanquireno (nombre químico: [1S-[1R*(R*)]-2S*,3R*])N-[1-(ciclohexil-metil)-2,3-dihidroxi-5-metil-hexil]-alfa-
 5 [[2-[[[(4-metil-1-piperazinil)-sulfonil]-metil]-1-oxo-3-fenil-propil]-amino]-4-tiazol-propanamida), de preferencia, en cada caso, su sal de clorhidrato.

El inhibidor de renina preferido de la presente invención incluye RO 66-1132 y RO 66-1168 de las Fórmulas (I) y (II):



15 respectivamente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En particular, la presente invención se refiere a un inhibidor de renina que es un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico de la Fórmula:



25 en donde R_1 es halógeno, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo

101
101

de 1 a 6 átomos de carbono; R_2 es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; R_3 y R_4 son independientemente alquilo de 3 a 6 átomos de carbono ramificado; y R_5 es cicloalquilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $HO(O)C$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono- $O-(O)C$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $H_2N-C(O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono- $HN-C(O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) $_2-N-C(O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como un alquilo, R_1 puede ser lineal o ramificado, y de preferencia comprende 1 a 6 átomos de carbono, en especial 1 ó 4 átomos de carbono. Los ejemplos son metilo, etilo, propilo normal e isopropilo, butilo normal, isobutilo y butilo terciario, pentilo, y hexilo.

Como un haloalquilo, R_1 puede ser lineal o ramificado, y de preferencia comprende de 1 a 4 átomos de carbono, en especial 1

162
102

ó 2 átomos de carbono. Los ejemplos son fluoro-metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, cloro-metilo, dicloro-metilo, tricloro-metilo, 2-cloro-etilo, y 2,2,2-trifluoro-etilo.

5 Como un alcoxi, R_1 y R_2 pueden ser lineales o ramificados, y de preferencia comprenden de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos son metoxi, etoxi, propiloxi normal e isopropiloxi, butiloxi normal, isobutiloxi y butiloxi terciario, pentiloxi, y hexiloxi.

10 Como un alcoxi-alquilo, R_1 puede ser lineal o ramificado. El grupo alcoxi de preferencia comprende de 1 a 4, y en especial 1 ó 2 átomos de carbono, y el grupo alquilo de preferencia comprende de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos son metoxi-metilo, 2-metoxi-etilo, 3-metoxi-propilo, 4-metoxi-butilo, 5-metoxi-pentilo, 6-metoxi-hexilo, etoxi-metilo, 2-etoxi-etilo, 3-etoxi-propilo, 4-
15 etoxi-butilo, 5-etoxi-pentilo, 6-etoxi-hexilo, propiloxi-metilo, butiloxi-metilo, 2-propiloxi-etilo, y 2-butiloxi-etilo.

20 Como un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, R_1 puede ser lineal o ramificado. El grupo alcoxi de preferencia comprende de 1 a 4, y en especial 1 ó 2 átomos de carbono, y el grupo alquiloxi de preferencia comprende de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos son metoxi-metiloxi, 2-metoxi-etiloxi, 3-metoxi-propiloxi, 4-metoxi-butiloxi, 5-metoxi-pentiloxi, 6-metoxi-hexiloxi, etoxi-metiloxi, 2-etoxi-etiloxi, 3-propiloxi, 4-etoxi-butiloxi, 5-etoxi-pentiloxi, 6-etoxi-hexiloxi,
25 propiloxi-metiloxi, butiloxi-metiloxi, 2-propiloxi-etiloxi, y 2-

103

butiloxi-etiloxilo.

En una modalidad preferida, R_1 es metoxi- ó etoxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y R_2 es de preferencia metoxi ó etoxilo. Se prefieren en particular los compuestos de la Fórmula (III), en donde R_1 es 3-metoxi-propiloxi, y R_2 es metoxi.

Como un alquilo ramificado, R_3 y R_4 de preferencia comprenden de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos son isopropilo, isobutilo y butilo terciario, y los isómeros ramificados de pentilo y hexilo. En una modalidad preferida, R_3 y R_4 en los compuestos de la Fórmula (III), son en cada caso isopropilo.

Como un cicloalquilo, R_5 puede comprender de preferencia de 3 a 8 átomos de carbono del anillo, prefiriéndose en especial 3 ó 5. Algunos ejemplos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y ciclo-octilo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, tal como alquilo, halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquil-amino, dialquil-amino, tiol, tioalquilo, nitro, ciano, heterociclilo, y similares.

Como un alquilo, R_6 puede ser lineal o ramificado en la forma de alquilo, y de preferencia comprende de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo se enlistan anteriormente en la presente. Se prefieren metilo, etilo, propilo normal e isopropilo, butilo normal, isobutilo y butilo terciario.

Como un hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R_6 puede ser lineal o ramificado, y de preferencia comprende de 2 a

104
109

6 átomos de carbono. Algunos ejemplos son 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 3-hidroxi-propilo, 2-, 3-, ó 4-hidroxi-butilo, hidroxi-pentilo, e hidroxi-hexilo.

5 Como un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R_5 puede ser lineal o ramificado. El grupo alcoxi de preferencia comprende de 1 a 4 átomos de carbono, y el grupo alquilo de preferencia comprende de 2 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son 2-metoxi-etilo, 2-metoxi-propilo, 3-metoxi-propilo, 2-, 3-, ó 4-metoxi-butilo, 2-etoxi-etilo, 2-etoxi-
10 propilo, 3-etoxi-propilo, y 2-, 3-, ó 4-etoxi-butilo.

Como un alcanoloxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R_5 puede ser lineal o ramificado. El grupo alcanoloxi de preferencia comprende de 1 a 4 átomos de carbono, y el grupo alquilo de preferencia de 2 a 4 átomos de
15 carbono. Algunos ejemplos son formiloximetilo, formiloxietilo, acetiloxietilo, propioniloxietilo, y butiroliloxietilo.

Como un aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R_5 puede ser lineal o ramificado, y de preferencia comprende de 2 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son 2-amino-etilo, 2- ó 3-amino-propilo, y 2-, 3-, ó 4-amino-butilo.
20

Como alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y dialquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R_5 puede ser lineal o ramificado. El grupo alquil-amino de preferencia comprende
25 grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y el grupo alquilo de

~~105~~

preferencia tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son 2-metil-amino-etilo, 2-dimetil-amino-etilo, 2-etil-amino-etilo, 2-etil-amino-etilo, 3-metil-amino-propilo, 3-dimetil-amino-propilo, 4-metil-amino-butilo, y 4-dimetil-amino-butilo.

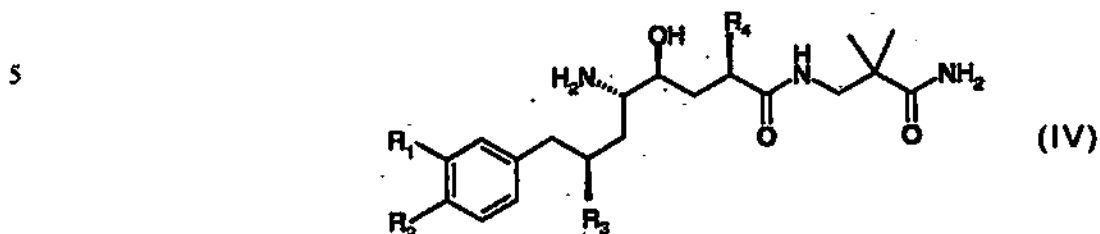
5 Como un HO(O)C-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R_5 puede ser lineal o ramificado, y el grupo alquilo de preferencia comprende de 2 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son carboxi-metilo, carboxi-etilo, carboxi-propilo, y carboxi-butilo.

10 Como un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-O-(O)C-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R_5 puede ser lineal o ramificado, y los grupos alquilo de preferencia comprenden, independientemente unos de otros, de 1 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son metoxi-carbonil-metilo, 2-metoxi-carbonil-etilo, 3-metoxi-carbonil-propilo, 4-metoxi-carbonil-butilo, etoxi-
15 carbonil-metilo, 2-etoxi-carbonil-etilo, 3-etoxi-carbonil-propilo, y 4-etoxi-carbonil-butilo.

20 Como un $H_2N-C(O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R_5 puede ser lineal o ramificado, y el grupo alquilo de preferencia comprende de 2 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos son carbamido-metilo, 2-carbamido-etilo, 2-carbamido-2,2-dimetil-etilo, 2- ó 3-carbamido-propilo, 2-, 3-, ó 4-carbamido-butilo, 3-carbamido-2-metil-propilo, 3-carbamido-1,2-dimetil-propilo, 3-carbamido-3-etil-propilo, 3-carbamido-2,2-dimetil-propilo, 2-, 3-, 4-, ó 5-carbamido-pentilo, 4-carbamido-3,3- ó -2,2-dimetil-butilo.
25 De preferencia, R_5 es 2-carbamido-2,2-dimetil-etilo.

106
~~106~~

De conformidad con lo anterior, se prefieren los derivados de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico de la Fórmula (III), que tienen la fórmula:



en donde R_1 es 3-metoxi-propiloxi; R_2 es metoxi; y R_3 y R_4 son isopropilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; química definidos como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-2,2-di(1-metil-etil)-4-hidroxi-5-amino-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-octanamida, también conocida como alisquireno.

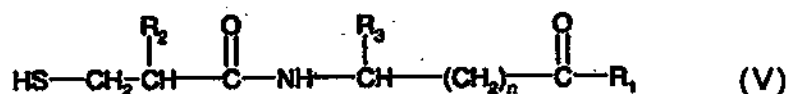
10

El término "alisquireno", si no se define de una manera específica, se debe entender tanto como la base libre como una sal de la misma, en especial una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, más preferiblemente una sal de hemi-fumarato de la misma.

15

Un inhibidor de endopeptidasa neutra adecuado que se puede emplear en la combinación de la presente invención es, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula:

20



en donde:

25 R_2 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, trifluoro-metilo,

107
~~107~~

fenilo opcionalmente sustituido, ó $-(CH_2)_{1-4}$ -(fenilo opcionalmente sustituido);

R_3 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_{1-4}$ (fenilo opcionalmente sustituido);

R_1 es hidroxí, alcoxí de 1 a 7 átomos de carbono, ó NH_2 ;

n es un entero de 1 a 15;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "fenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxí de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxí, Cl, Br, ó F.

Los inhibidores de endopeptidasa neutra selectivos preferidos de la Fórmula (V) incluyen a los compuestos en donde:

R_2 es fenilo;

R_3 es hidrógeno;

n es un entero de 1 a 9;

R_1 es hidroxí;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Además se prefiere un inhibidor de endopeptidasa neutra selectivo de la Fórmula (V), que se reporta en la literatura como SQ 28,603, en donde:

R_2 es bencilo;

R_3 es hidrógeno;

108
~~108~~

n es 1; y

R₁ es hidroxilo.

La preparación de los inhibidores de endopeptidasa neutra selectivos de la Fórmula (V), en donde R₂ es diferente de trifluoro-metilo, es dada a conocer por Delaney y colaboradores, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,722,810. La preparación de los inhibidores de endopeptidasa neutra selectivos de la Fórmula (VI), en donde R₂ es trifluoro-metilo, es dada a conocer por Delaney y colaboradores en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,223,516.

Los inhibidores de endopeptidasa neutra adicionales dentro del alcance de la presente invención incluyen a los compuestos dados a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,610,816, incorporada a la presente como referencia, incluyendo en particular N-[N-[1(S)-carboxi-3-fenil-propil]-(S)-fenil-alanil]-(S)-isoserina y N-[N-[(1S)-carboxi-2-fenil-etil]-(S)-fenil-alanil]-β-alanina; los compuestos dados a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,929,641, en particular N-[2(S)-mercapto-metil-3-(2-metil-fenil)-propionil]-metionina; SQ 28,603 N-[2-(mercapto-metil)-1-oxo-3-fenil-propil]-β-alanina), dada a conocer en la Solicitud de Patente Sudafricana 84/0670; Patente del Reino Unido No. UK 69578 (ácido cis-4-[[[1-[2-carboxi-3-(2-metoxi-etoxi)-propil]-ciclopentil]-carbonil]-amino]-ciclohexan-carboxílico) y sus enantiómeros

109
109

activos; tiorfano y sus enantiómeros; retro-tiorfano; fosforamidona; y SQ 29.072 (7-[[2-(mercapto-metil)-1-oxo-3-fenil-propil]-amino]-heptanoico). También son adecuadas para utilizarse cualesquiera formas de profármacos de los inhibidores de endopeptidasa neutra anteriormente enlistados, por ejemplo los compuestos en donde uno o más grupos de ácido carboxílico se esterifican.

Los inhibidores de endopeptidasa neutra dentro del alcance de la presente invención también incluye a los compuestos dados a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,217,996, en particular el etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metilo)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, y ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; los compuestos dados a conocer en la Patente Europea Número EP 00342850, en particular el ácido (S)-cis-4-[1-[2-(5-indaniloxy-carbonil)-3-(2-metoxi-etoxi)-propil]-1-ciclopentan-carboxamido]-1-ciclohexan-carboxílico; los compuestos dados a conocer en la Patente Británica Número GB 02218983, en particular el ácido 3-(1-[6-endo-hidroxi-metil-biciclo[2,2,1]-heptan-2-exo-carbamoyl]-ciclopentil)-2-(2-metoxi-etil)-propanoico; los compuestos dados a conocer en la Publicación Internacional Número WO 92/14706, en particular el metil-éster de N-(1-(3-(N-terbutoxi-carbonil-(S)-propil-amino)-2(S)-terbutoxi-carbonil-propil)-ciclopentan-carbonil)-

110
HO

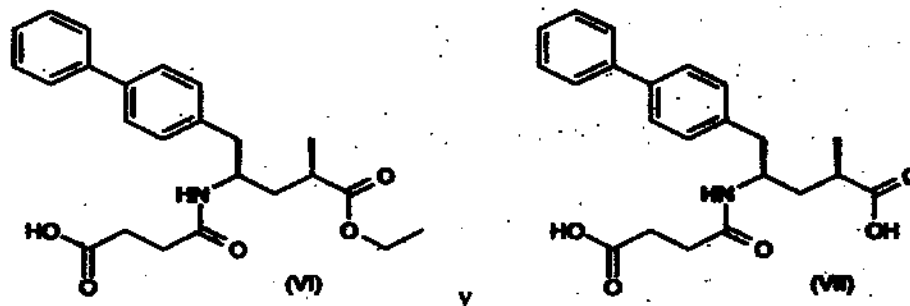
O-bencil-(S)-serina; los compuestos dados a conocer en la Patente Europea Número EP 00343911; los compuestos dados a conocer en la Patente Japonesa Número JP 06234754; los compuestos dados a conocer en la Patente Europea Número EP 5 00361365, en particular el ácido 4-[[2-(mercapto-metil)-1-oxo-3-fenil-propil]-amino]-benzoico; los compuestos dados a conocer en la Publicación Internacional Número WO 90/09374, en particular el ácido 3-[1-(cis-4-carboxi-carbonil-cis-3-butil-ciclohexil-r-1-carbamoil)-ciclopentil]-2S-(2-metoxi-etoxi-metil)-propanoico; los 10 compuestos dados a conocer en la Patente Japonesa Número JP 07157459, en particular N-((2S)-2-(4-bifenil-metil)-4-carboxi-5-fenoxi-valeril)-glicina; los compuestos dados a conocer en la Publicación Internacional Número WO 94/15908, en particular la N-(1-(N-hidroxi-carbamoil-metil)-1-ciclopentan-carbonil)-L-fenil-15 alanina; los compuestos dados a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,273,990, en particular el ácido (S)-(2-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)-etil-amino)-metil-fosfónico; los compuestos dados a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,294,632, en particular 20 el (S)-5-(N-(2-(fosfono-metil-amino)-3-(4-bifenil)-propionil)-2-amino-etil)-tetrazol; los compuestos dados a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,250,522, en particular β -alanina, 3-[1,1'-bifenil]-4-il-N-(difenoxi-fosfinil)-metil]-L-alanilo; los compuestos dados a conocer en la 25 Patente Europea Número EP 00636621, en particular N-(2-

carboxi-4-fenil)-3-mercapto-2-bencil-propanamida; los
 compuestos dados a conocer en la Publicación Internacional
 Número WO 93/09101, en particular el ácido 2-(2-mercapto-metil-
 3-fenil-propionamido)-tiazol-4-ilcarboxílico; los compuestos dados
 5 a conocer en la Patente Europea Número EP 00590442, en
 particular ((L)-((1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi)-carbonil)-
 2-fenil-etil)-L-fenil-alanil)-β-alanina, N-[N-((L)-[1-((2,2-dimetil-1,3-
 dioxolan-4-il)-metoxi]-carbonil)-2-fenil-etil]-L-fenil-alanil)-(R)-
 alanina, N-[N-((L)-1-carboxi-2-fenil-etil)-L-fenil-alanil)-(R)-alanina,
 10 etil-éster de N-[2-acetil-tiometil-3-(2-metil-fenil)-propionil]-
 metionina, N-[2-mercapto-metil-3-(2-metil-fenil)-propionil]-
 metionina, N-[2(S)-mercapto-metil-3-(2-metil-fenil)-propanoil]-(S)-
 isoserina, N-(S)-[3-mercapto-2-(2-metil-fenil)-propionil]-(S)-2-
 metoxi-(R)-alanina, N-[1-[[1(S)-bencilloxi-carbonil-3-fenil-propil]-
 15 amino]-ciclopentil-carbonil]-(S)-isoserina, N-[1-[[1(S)-carbonil-3-
 fenil-propil]-amino]-ciclopentil-carbonil]-(S)-isoserina, 1,1'-
 [ditiobis-[2(S)-(2-metil-bencil)-1-oxo-3,1-propandil]]-bis-(S)-
 isoserina, 1,1'-[ditiobis-[2(S)-(2-metil-bencil)-1-oxo-3,1-
 propandil]]-bis-(S)-metionina, N-(3-fenil-2-(mercapto-metil)-
 20 propionil)-(S)-4-(metil-mercapto)-metionina, ácido N-[2-acetil-
 tiometil-3-fenil-propionil]-3-amino-benzoico, ácido N-[2-mercapto-
 metil-3-fenil-propionil]-3-amino-benzoico, N-[1-(2-carboxi-4-fenil-
 butil)-ciclopentan-carbonil]-(S)-isoserina, etil-éster de N-[1-
 (acetil-tiometil)-ciclopentan-carbonil]-(S)-metionina, 3(S)-[2-
 25 (acetil-tiometil)-3-fenil-propionil]-amino-ε-caprolactama; y los

compuestos dados a conocer en la Publicación Internacional
Número WO 93/10773, en particular el etil-éster de N-(2-acetil-
tiometil-3-(2-metil-fenil)-propionil)-metionina.

Los inhibidores de endopeptidasa neutra especialmente
5 adecuados incluyen al etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-
oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, y
el ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-
amino-(2R)-metil-butanoico de las Fórmulas:

10



15 respectivamente, o en cada caso, una sal farmacéuticamente
aceptable de los mismos. Las sales preferidas del compuesto de
la Fórmula (VI) incluyen, pero no se limitan a, una sal sódica
dada a conocer en la Patente de los Estados Unidos de
Norteamérica Número 5,217,996; y la trietanolamina o una sal de
20 tris-(hidroxi-metil)-amino-metano, dada a conocer en la
Publicación Internacional Número WO 03/059345.

El asunto objeto relacionado con los inhibidores de
endopeptidasa neutra referidos anteriormente en la presente, por
ejemplo en las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica y
25 en las solicitudes de patente de EP, GB, JP, 6 WO, se incorpora a

113
113

la presente como referencia, en especial el asunto objeto correspondiente a los inhibidores de endopeptidasa neutra, y las sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas de los mismos, que se dan a conocer en la
5 presente.

Un diurético es, por ejemplo, un derivado de tiazida seleccionado a partir del grupo que consiste en clorotiazida, hidrociorotiazida, metil-clorotiazida, y clorotalidona. El diurético más preferido es hidrociorotiazida. Un diurético adicional es un
10 diurético de dispersión de potasio, tal como amilorida o triameterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Los bloqueadores del receptor de angiotensina II adecuados que se pueden emplear en la combinación de la presente
15 invención incluyen a los antagonistas del receptor AT1 que tienen diferentes características estructurales, y se prefieren aquéllos con las estructuras no peptídicas. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan a partir del grupo que consiste en valsartan (Patente Europea Número EP 443983);
20 losartan (Patente Europea Número EP 253310), candesartan (Patente Europea Número EP 459136), eprosartan (Patente Europea Número EP 403159), irbesartan (Patente Europea Número EP 454511), olmesartan (Patente Europea Número EP 503785), tasosartan (Patente Europea Número EP 539086),
25 telmisartan (Patente Europea Número EP 522314), el compuesto

115
H5

invención comprende un inhibidor de renina, por ejemplo alisquireno, en especial en la forma de la sal de hemi-fumarato del mismo, y un inhibidor de endopeptidasa neutra, por ejemplo etil-éster el ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-
5 metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; ó el ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se prefiere una combinación de acuerdo con la
10 presente invención, la cual comprende un inhibidor de renina, por ejemplo alisquireno, en especial en la forma de la sal de hemi-fumarato del mismo, un inhibidor de endopeptidasa neutra, por ejemplo el etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, ó una sal
15 farmacéuticamente aceptable del mismo; ó el ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un diurético, por ejemplo hidroclorotiazida.

También se prefiere una combinación de acuerdo con la
20 presente invención, la cual comprende un inhibidor de renina, por ejemplo alisquireno, en especial en la forma de la sal de hemi-fumarato del mismo, un inhibidor de endopeptidasa neutra, por ejemplo, el etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo; o el ácido N-(3-carboxi-

17b

1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un bloqueador de angiotensina II, por ejemplo valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 También se prefiere una combinación de acuerdo con la presente invención, la cual comprende un inhibidor de renina, por ejemplo alisquireno, en especial en la forma de la sal de hemi-fumarato del mismo, un inhibidor de endopeptidasa neutra, por ejemplo el etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-
10 fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; ó el ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéutica-mente aceptable del mismo; un diurético, por ejemplo hidroclorotiazida, y un bloqueador de
15 angiotensina II, por ejemplo valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se indica anteriormente en la presente, los compuestos que se vayan a combinar pueden estar presentes como sus sales farmacéuticamente aceptables. Si estos
20 compuestos tienen, por ejemplo, cuando menos un centro básico, tal como un grupo amino, pueden formar sales de adición de ácido del mismo. De una manera similar, los compuestos que tengan cuando menos un grupo ácido (por ejemplo, COOH), pueden formar sales con bases. Adicionalmente, se pueden
25 formar las sales internas correspondientes, si un compuesto

117
X7

comprende, por ejemplo, tanto un grupo carboxi como un grupo amino.

Los ingredientes activos correspondientes o las sales farmacéuticamente aceptables, también se pueden utilizar en la forma de un solvato, tal como un hidrato, o incluyendo a otros solventes utilizados, por ejemplo, en su cristalización.

Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden:

(i) un inhibidor de renina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(ii) un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y opcionalmente por lo menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de:

(a) un diurético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Como se da a conocer anteriormente en la presente, un inhibidor de renina, en particular alisquiréno, de preferencia en la forma de la sal de hemi-fumarato del mismo, y un inhibidor de endopeptidasa neutra, por ejemplo el etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o el

119
H2

ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y opcionalmente por lo menos un agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en un diurético, por ejemplo hidroclorotiazida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un bloqueador de angiotensina II, por ejemplo valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden co-administrar como una composición farmacéutica. Los componentes se pueden administrar juntos en cualquier forma de dosificación convencional, usualmente también junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquellas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, transdérmica, y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre. Para la administración oral, la composición farmacéutica que comprende un inhibidor de renina, en particular alisquirreno, de preferencia en la forma de la sal de hemi-fumarato del mismo, y un inhibidor de endopeptidasa neutra, por ejemplo el etil-éster del ácido N-(3-carboxi-2-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o el ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y opcionalmente por lo menos un agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en un diurético, por ejemplo hidroclorotiazida, o una sal

119
H/C

farmacéuticamente aceptable del mismo, y un bloqueador de angiotensina II, por ejemplo valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, microemulsiones, paquetes de dosis unitaria, y similares. Se prefieren las tabletas y las cápsulas de gelatina que comprendan al ingrediente activo junto con: a) diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, y/o polietilenglicol; para tabletas también c) aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio, y/o polivinil-pirrolidona; si se desea d) desintegrantes, por ejemplo almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, saborizantes, y edulcorantes. Las composiciones inyectables son de preferencia soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas.

Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tal como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de

X20
170

acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 90 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 1 al 80 por ciento del ingrediente activo.

5 La dosificación de los ingredientes activos puede depender de una variedad de factores, tal como el modo de administración, la especie homeotérmica, la edad, y/o la condición individual.

10 Las dosificaciones preferidas de los ingredientes activos de las combinaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, son las dosificaciones terapéuticamente efectivas, en especial aquéllas que están comercialmente disponibles.

15 Normalmente, en el caso de la administración oral, se debe estimar una dosis diaria aproximada de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 360 miligramos, por ejemplo, para un paciente de un peso de aproximadamente 75 kilogramos.

20 Por ejemplo, las dosis de alisquireno que se vayan a administrar a animales de sangre caliente, incluyendo el hombre, de un peso corporal de aproximadamente 75 kilogramos, en especial las dosis efectivas para la inhibición de la actividad de la renina, por ejemplo para reducir la presión sanguínea, son de aproximadamente 3 miligramos a aproximadamente 3 gramos, de preferencia de aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 1 gramo, por ejemplo de 20 a 200 miligramos/persona/día, divididos de preferencia en 1 a 4 dosis
25 individuales, las cuales, por ejemplo, pueden ser del mismo

124
121

tamaño. Usualmente, los niños reciben aproximadamente la mitad de la dosis para adultos. La dosis necesaria para cada individuo se puede monitorear, por ejemplo, midiendo la concentración en suero del ingrediente activo, y ajustando hasta un nivel óptimo.

5 Las dosis individuales comprenden, por ejemplo, 75 miligramos, 150 miligramos, ó 300 miligramos por paciente adulto.

En el caso de los inhibidores de la endopeptidasa neutra, las formas unitarias de dosificación preferidas son, por ejemplo, tabletas o cápsulas que comprendan, por ejemplo, de

10 aproximadamente 20 miligramos a aproximadamente 800 miligramos, de preferencia de aproximadamente 50 miligramos a aproximadamente 700 miligramos, todavía más preferiblemente de aproximadamente 100 miligramos a aproximadamente 600 miligramos, y de una manera muy preferible de aproximadamente

15 100 miligramos a aproximadamente 300 miligramos, administrados una vez al día.

En el caso de los diuréticos, las formas unitarias de dosificación preferidas son, por ejemplo, tabletas o cápsulas que comprendan, por ejemplo, de aproximadamente 5 miligramos a

20 aproximadamente 50 miligramos, de preferencia de aproximadamente 6.25 miligramos a aproximadamente 25 miligramos. De preferencia se administra una dosis diaria de 6.25 miligramos, 12.5 miligramos, ó 25 miligramos de hidroclorotiazida una vez al día.

25 Los bloqueadores del receptor de angiotensina II, por

122
722

ejemplo valsartan, se suministran en una forma unitaria de dosificación adecuada, por ejemplo una cápsula o tableta, y comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva de un bloqueador del receptor de angiotensina II, por ejemplo de
5 aproximadamente 20 a aproximadamente 320 miligramos de valsartan, que se pueden aplicar a los pacientes. La aplicación del ingrediente activo puede hacerse hasta tres veces al día, empezando, por ejemplo, con una dosis diaria de 20 miligramos ó de 40 miligramos de un bloqueador del receptor de angiotensina
10 II, por ejemplo valsartan, aumentando por 80 miligramos diariamente, y además hasta 160 miligramos diariamente, y finalmente hasta 320 miligramos diariamente. De preferencia, un bloqueador del receptor de angiotensina, II, por ejemplo valsartan, se aplica una vez al día o dos veces al día, con una
15 dosis de 80 miligramos ó de 160 miligramos, respectivamente, cada una. Se pueden tomar las dosis correspondientes, por ejemplo, en la mañana, al medio día, o en la tarde.

Las dosis anteriores abarcan una cantidad terapéuticamente efectiva de los ingredientes activos de la presente invención.

20 Debido a que la presente invención tiene un aspecto que se refiere a métodos para la prevención, demora de establecimiento, y/o tratamiento, con una combinación de los compuestos que se pueden administrar por separado, la invención también se refiere a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en
25 una forma de estuche terapéutico. El estuche terapéutico puede

123

comprender, por ejemplo, dos ó tres composiciones farmacéuticas separadas: (1) una composición que comprenda un inhibidor de renina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; (2) una

5 composición que comprenda un inhibidor de endopeptidasa neutra, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y (3) opcionalmente por lo menos un agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en un diurético, o una sal

10 farmacéuticamente aceptable del mismo, y un bloqueador de angiotensina II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las cantidades de (1), (2), y (3) son tales que, cuando se co-administran por separado, se alcanza un efecto terapéutico

15 benéfico. El estuche terapéutico comprende un recipiente para contener a las composiciones separadas, tal como una botella dividida o un paquete de lámina dividido, en donde cada compartimiento contenga una pluralidad de formas de dosificación (por ejemplo, tabletas) comprendiendo, por ejemplo, (1), (2), ó

20 (3). De una manera alternativa, en lugar de separar las formas de dosificación que contengan al ingrediente activo, el estuche terapéutico puede contener compartimientos separados, cada uno de los cuales contenga una dosificación entera, la cual a su vez comprenda formas de dosificación separadas. Un ejemplo de este

25 tipo de estuche terapéutico es un paquete de ampolla, en donde

124
7A

cada ampolla individual contiene dos ó tres (o más) tabletas, comprendiendo una (o más) tableta(s) una composición farmacéutica (1), y comprendiendo la segunda (o más) tableta(s), una composición farmacéutica (2), y opcionalmente
5 comprendiendo la tercera (o más) tableta(s), una composición farmacéutica (3). Típicamente, el estuche terapéutico comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma de estuche terapéutico es particularmente conveniente cuando los componentes separados se administran
10 de preferencia en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación, o cuando se desea la titulación de los componentes individuales de la combinación por parte del médico que prescriba. En el caso de la presente invención, un estuche
15 terapéutico puede comprender, por ejemplo:

(1) una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un inhibidor de renina, en particular alisquireno, de preferencia en la forma de la sal de hemi-fumarato del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente
20 aceptable, en una primera forma de dosificación;

(2) una composición que comprende un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP), por ejemplo etil-éster del ácido N-(3-carboxi--1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del
25 mismo; o el ácido N-(carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-

125
175

4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en una cantidad tal que, en seguida de la administración, se logra un efecto terapéutico benéfico, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una
5 segunda forma de dosificación; y

(3) opcionalmente por lo menos un agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en un diurético, por ejemplo hidroclorotiazida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un bloqueador de angiotensina II, por ejemplo
10 valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una tercera forma de dosificación; y

(4) un recipiente para contener a las primera, segunda, y opcionalmente tercera formas de dosificación.

15 La presente invención se refiere además a un método para la prevención, demora de establecimiento, y/o tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de la angiotensina II y/o la endopeptidasa neutra, cuyo método comprende administrar a un animal de sangre caliente, incluyendo
20 el hombre, que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica, la cual comprende:

(i) un inhibidor de renina, por ejemplo alisquirreno, en especial en la forma de la sal de hemi-fumarato del mismo;

(ii) un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP), por
25 ejemplo etil-éster del ácido N-(3-carboxi--1-oxopropil)-(4S)-p-

126
726

fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o el ácido N-(3-carboxi--1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
5 opcionalmente por lo menos un agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en:

(a) un diurético, por ejemplo hidroclorotiazida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARB),
10 por ejemplo valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De una manera sorprendente, se ha descubierto que, una combinación de un inhibidor de renina, por ejemplo alisquireno, en especial en la forma de la sal de hemi-fumarato del mismo, y
15 un inhibidor de endopeptidasa neutra, por ejemplo etil-éster del ácido N-(3-carboxi--1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o ácido N-(3-carboxi--1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente
20 aceptable del mismo; y opcionalmente por lo menos un agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en un diurético, por ejemplo hidroclorotiazida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un bloqueador de angiotensina II, por ejemplo valsartan, o una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo, logra un mayor efecto

127
127

terapéutico que la administración de un inhibidor de renina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un diurético, y un bloqueador de angiotensina II solos. También se puede documentar una mayor eficacia como una duración de acción prolongada. La
5 duración de acción se puede monitorear ya sea como el tiempo para regresar hasta la línea base antes de la siguiente dosis, o como el área debajo de la curva (AUC), y se expresa como el producto del cambio en la presión sanguínea en milímetros de mercurio (cambio en mmHg), y la duración del efecto (minutos,
10 horas, ó días).

Otros beneficios son que se pueden utilizar dosis más bajas de los fármacos individuales que se vayan a combinar de acuerdo con la presente invención, para reducir la dosificación, por ejemplo, que las dosificaciones no necesitan ser solamente con
15 frecuencia más pequeñas, sino que también se aplican con menos frecuencia, o se pueden utilizar para disminuir la incidencia de los efectos secundarios. La administración combinada de un inhibidor de renina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de endopeptidasa neutra, o una sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente por lo menos un agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en un diurético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un bloqueador de angiotensina II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, da como resultado una
25 respuesta significativa en un mayor porcentaje de pacientes

tratados, es decir, resulta un mayor índice de respondentes, independientemente de la etiología subyacente de la condición. Esto está de acuerdo con los deseos y los requerimientos de los pacientes que se van a tratar.

5 Se puede demostrar que la terapia de combinación con un inhibidor de renina, por ejemplo alisquireno, en especial en la forma de la sal de hemi-fumarato del mismo, y un inhibidor de endopeptidasa neutra, por ejemplo etil-éster del ácido N-(3-carboxi--1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-

10 butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o ácido N-(3-carboxi--1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y opcionalmente por lo menos un agente terapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en un diurético, por

15 ejemplo hidroclorotiazida, y un bloqueador de angiotensina II, por ejemplo valsartan, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, da como resultado una terapia anti-hipertensiva más efectiva (ya sea para hipertensión maligna, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica aislada, u otro tipo de

20 hipertensión secundaria), a través de una mejor eficacia, así como un mayor índice de respuesta. La combinación también es útil en la prevención, demora de establecimiento, y/o tratamiento de insuficiencia cardíaca, tal como insuficiencia cardíaca congestiva (aguda y crónica), disfunción del ventrículo izquierdo,

25 disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía

129
f281

cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular (AF), temblor auricular, remodelación vascular perjudicial, o estabilización de placa. Además, se puede demostrar que una terapia con un inhibidor de renina y un

5 inhibidor de endopeptidasa neutra, opcionalmente combinados con un diurético, por ejemplo hidroclorotiazida, es benéfica en el tratamiento y en la prevención de infarto de miocardio y sus secuelas. Una combinación de la presente invención también es útil en el tratamiento de aterosclerosis, incluyendo arteriopatía

10 coronaria (CAD), angina de pecho (ya sea estable o inestable), insuficiencia renal (diabética y no diabética), fibrosis renal, enfermedad de riñón poliquístico (PKD), y síndrome metabólico. En adición, la terapia de combinación utilizando una combinación de la presente invención puede mejorar la disfunción endotelial,

15 proporcionando de esta manera un beneficio en las enfermedades en las que se altere la función endotelial normal, tal como insuficiencia cardíaca, angina de pecho, y diabetes tipo 2. Adicionalmente, una combinación de la presente invención se puede utilizar para la prevención, demora de establecimiento, y/o

20 tratamiento de aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, condiciones de insuficiencia renal, tal como síndrome nefrótico, nefropatía diabética, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y

25 enfermedad renal en etapa final (ESRD), el manejo de otros

trastornos vasculares, tal como migraña, vasculopatía periférica (PVD), enfermedad de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunción cognoscitiva (tal como Alzheimer), glaucoma, y enfermedad cerebrovascular, tal como ataque embólico o trombótico.

5 La estructura de los agentes activos identificados por nombres genéricos o nombres comerciales o números de código, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index", o de las bases de datos, por ejemplo Life Cycle Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). El
10 contenido correspondiente de los mismos se incorpora a la presente como referencia. Cualquier persona experta en la materia está absolutamente capacitada para identificar los agentes activos, y, basándose en estas referencias, de la misma manera está capacitada para fabricar y probar las indicaciones
15 farmacéuticas y las propiedades en modelos de prueba estándar, tanto *in vitro* como *in vivo*.

La invención se refiere además al uso de una combinación de acuerdo con la presente invención, para la fabricación de un medicamento para la prevención, demora de establecimiento, y/o
20 tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de la angiotensina II y/o de la endopeptidasa neutra.

De conformidad con lo anterior, otra modalidad de la presente invención se refiere al uso de una combinación de acuerdo con la invención, para la fabricación de un medicamento
25 para la prevención, demora de establecimiento, y/o tratamiento de

una enfermedad o condición mediada por la actividad de la angiotensina II y/o de la endopeptidasa neutra, en especial una enfermedad o condición seleccionada a partir del grupo que consiste en hipertensión (ya sea maligna, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica aislada, u otro tipo de hipertensión

5 secundaria), insuficiencia cardíaca, tal como insuficiencia cardíaca congestiva y diastólicas (aguda y crónica), disfunción del ventrículo izquierdo o endotelial, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y

10 ventriculares, fibrilación auricular (AF), fibrosis cardíaca, temblor auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de placa, infarto de miocardio (MI) y sus secuelas, aterosclerosis, incluyendo arteriopatía coronaria (CAD), angina de pecho (ya sea inestable o estable), insuficiencia renal (diabética y no diabética),

15 fibrosis renal, enfermedad de riñón poliquístico (PKD), diabetes tipo 2, síndrome metabólico, aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, condiciones de insuficiencia renal, tal como síndrome nefrótico, nefropatía diabética, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular,

20 proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa final (ESRD), el manejo de otros trastornos vasculares, tal como migraña, vasculopatía periférica (PVD), enfermedad de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunción cognoscitiva (tal como Alzheimer),

25 glaucoma, y enfermedad cerebrovascular, tal como embolia o

132
131

ataque trombótico.

En especial, una combinación de acuerdo con la presente invención, se puede emplear, por ejemplo, para la prevención, demora de establecimiento, y/o tratamiento de enfermedades y
5 condiciones seleccionadas a partir del grupo especificado anteriormente, y también de enfermedades, malestares, condiciones, o síntomas relacionados con, o encontrados o asociados con las mismas.

De preferencia, una combinación de acuerdo con la presente
10 invención se puede emplear para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, disfunción endotelial, e insuficiencia renal.

En particular, lo más sorprendente es el descubrimiento experimental de que una combinación de la presente invención da
15 como resultado un efecto terapéutico benéfico, en especial sinérgico, pero también da beneficios resultantes del tratamiento combinado, tal como una sorprendente prolongación de eficacia, una variedad más amplia de tratamiento terapéuticos, y efectos benéficos sorprendentes sobre las enfermedades y condiciones
20 especificadas anteriormente en la presente o más adelante en la presente.

Las actividades farmacéuticas efectuadas por la administración de un inhibidor de renina, un inhibidor de endopeptidasa neutra, un diurético, o un bloqueador de
25 angiotensina II, respectivamente, o por la administración de una

133
132

combinación de agentes terapéuticos utilizados de acuerdo con la presente invención, se pueden demostrar, por ejemplo, mediante el empleo de modelos farmacológicos correspondientes bien conocidos en la técnica pertinente. Una persona experta en este campo está absolutamente capacitada para seleccionar un modelo de prueba relevante para probar las indicaciones terapéuticas y efectos benéficos indicados anteriormente en la presente y más adelante en la presente.

Una combinación de acuerdo con la presente invención, que comprende un inhibidor de renina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar por diferentes vías de administración. Cada agente se puede probar sobre un amplio intervalo de dosificaciones, para determinar el nivel óptimo del fármaco para cada agente terapéutico en la combinación específica, con el fin de provocar la máxima respuesta. Para estos estudios, se prefiere utilizar grupos de tratamiento consistentes en cuando menos seis animales por grupo. Cada estudio se lleva a cabo mejor de una manera en que los efectos del grupo de tratamiento de combinación se determinen al mismo tiempo en que se evalúen los componentes individuales. Aunque se pueden observar los efectos del fármaco con una administración aguda, es posible observar las respuestas en un establecimiento crónico. El estudio a largo plazo es de una duración suficiente para permitir el desarrollo completo de respuestas de compensación, y por lo tanto, el efecto observado

tendrá más probabilidades de ilustrar las respuestas reales del sistema de prueba que represente los efectos sostenidos o persistentes.

Se pueden llevar a cabo estudios representativos con una
5 combinación de alisquireno y un inhibidor de endopeptidasa
neutra, por ejemplo etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-
(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, y
opcionalmente por lo menos un agente terapéutico seleccionado a
partir del grupo que consiste en un diurético, por ejemplo
10 hidroclorotiazida, y un bloqueador de angiotensina II, por ejemplo
valsartan, por ejemplo aplicando la siguiente metodología:

Se evalúa la eficacia del fármaco en diferentes modelos
animales, incluyendo la rata de sal de acetato de
desoxicorticosterona (sal-DOCA), la rata sensible a sal Dahl (DS),
15 y resistente a la sal (DR), y la rata espontáneamente hipertensa
(SHR), ya sea mantenidas con una dieta de sal normal, o con
carga de sal (sal del 4 al 8 por ciento en alimento para ratas, o
NaCl al 1 por ciento como el agua para beber).

El modelo de prueba de sal-DOCA utiliza un protocolo de
20 estudio ya sea agudo o bien crónico. Un procedimiento de estudio
agudo involucra la evaluación de los efectos de diferentes
sustancias de prueba durante un período experimental de 6 horas,
utilizando ratas con catéteres arteriales femorales y venosos
alojados internamente. El Procedimiento de Estudio Agudo evalúa
25 las sustancias de prueba para determinar su capacidad para

~~12/1~~

reducir la presión sanguínea durante la fase establecida de hipertensión con sal-DOCA. En contraste, el Procedimiento de Estudio Crónico evalúa la capacidad de las sustancias de prueba para prevenir o demorar la elevación en la presión sanguínea durante la fase de desarrollo de la hipertensión con sal-DOCA. Por consiguiente, se monitoreará la presión sanguínea en el procedimiento de estudio crónico por medio de un radiotransmisor. El radiotransmisor se implanta quirúrgicamente en la aorta abdominal de las ratas, antes de iniciar el tratamiento con sal-DOCA, y por lo tanto, antes de la inducción de hipertensión. La presión sanguínea se monitorea crónicamente durante periodos de hasta 6 semanas (aproximadamente 1 semana antes de la administración de sal DOCA, y durante 5 semanas después).

Las ratas se anestesian con un inhalante de isofluorano al 2-3 por ciento en oxígeno, seguido por Amytal-sodio (amobarbital) en 100 miligramos/kilogramo, intraperitonealmente. El nivel de anestesia se evalúa por un patrón de respiración rítmica continua.

Procedimiento de Estudio Agudo:

Las ratas se someten a una nefrectomía unilateral en el momento de la implantación de DOCA. Se sujeta el pelo sobre el flanco izquierdo y la parte posterior del cuello, y se frota con cotonetes con alcohol estéril y povidona-yodo. Durante la cirugía, las ratas se colocan sobre un cojín de calentamiento para mantener la temperatura del cuerpo a 37°C.

136 16
135

Se hace una incisión de 20 milímetros a través de la piel y del músculo subyacente para exponer el riñón izquierdo. El riñón se libera del tejido circundante, se exterioriza, y se amarran dos ligaduras (seda 3-0) seguramente alrededor de la arteria renal y de la vena proximal a su unión con la aorta. Entonces se cortan la
5 arteria renal y la vena, y se elimina el riñón. Las heridas de músculo y piel se cierran con sutura de seda 4-0 y sujetadores de heridas de acero inoxidable, respectivamente. Al mismo tiempo, se hace una incisión de 15 milímetros sobre la parte posterior el
10 cuello, y se implanta subcutáneamente un gránulo de liberación de 3 semanas (Innovative Research of America, Sarasota, Florida), conteniendo acetato de desoxicorticosterona (100 miligramos/kilogramo). Luego se cierra la herida con sujetadores de acero inoxidable, y ambas heridas se tratan con povidona-
15 yodo; a las ratas se les da una inyección intramuscular postquirúrgica de procaína-penicilina G (100,000 Unidades) y buprenorfina (de 0.05 a 0.1 miligramos/kilogramo) subcutáneamente. Las ratas se colocan inmediatamente con agua para beber con NaCl al 1 por ciento + KCl al 0.2 por ciento; este
20 tratamiento continúa durante cuando menos 3 semanas, en cuyo tiempo, los animales han llegado a ser hipertensos, y están disponibles para la experimentación.

Cuarenta y ocho horas antes de la experimentación, los animales se anestesian con isofluorano, y se implantan catéteres
25 en la arteria y vena femorales para medir la presión arterial, la

131
136

recolección de sangre, y la administración de los compuestos de prueba. Se permite a las ratas recuperarse durante 48 horas mientras se colocan en una jaula-hogar de Plexiglas, la cual también sirve como la cámara experimental.

5 **Procedimiento de Estudio Crónico:**

Este procedimiento es el mismo que el anterior, excepto que las ratas se implantan con un radiotransmisor, de 7 a 10 días antes de la nefrectomía unilateral y del inicio de DOCA y sal. En adición, las ratas no se someten a cirugía para la colocación de los catéteres arterial y venoso femorales.

Los radiotransmisores se implantan como es descrito por M. K. Bazil, C. Krulan y R. L. Webb, en *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 22:897-905, 1993.

Entonces se establecen los protocolos en la computadora para la medición de la presión sanguínea, el ritmo cardíaco, etcétera, en puntos del tiempo previamente determinados. Los datos de la línea base se recopilan en diferentes puntos del tiempo y sobre varios intervalos de tiempo. Por ejemplo, los valores de la línea base o antes de la dosis normalmente consisten en la recopilación de datos y el promedio sobre tres periodos de tiempo consecutivos de 24 horas antes de la administración del fármaco.

La presión sanguínea, el ritmo cardíaco, y la actividad se determinan en diferentes puntos del tiempo previamente seleccionados, antes, durante, y después de la administración del

138
137

fármaco. Todas las mediciones se llevan a cabo en animales no restringidos y no alterados. El máximo tiempo de estudio, determinado por la vida en batería, podría ser tan largo como de 9 meses. Para los estudios de esta duración, las ratas se dosifican oralmente (de 1 a 3 mililitros/kilogramo de vehículo), no más de dos veces al día, o se administra el fármaco en el agua para beber o mezclado con el alimento. Para los estudios de una duración más corta, es decir, hasta 8 semanas, los fármacos se dan por medio de minibombas osmóticas subcutáneamente implantadas. Las minibombas osmóticas se seleccionan basándose en la velocidad de suministro de fármaco y en el tiempo. Las dosificaciones de alisquireno están en el intervalo de 1 a 10 miligramos/kilogramo/día, y el etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil-4-amino-(2R)-metil-butanoico está en el intervalo de 10 a 50 miligramos/kilogramo/día.

También se puede utilizar la rata sensible a sal Dahl (DSS) y resistente a la sal (DSR) para el estudio de las combinaciones de acuerdo con la presente invención. La rata DSR se utiliza comúnmente como un control normotenso para estos estudios. Para el estudio de diferentes combinaciones, un protocolo típico se define como sigue:

Las ratas sensibles a sal Dahl (DSS) son de 6 semanas de edad al llegar a nuestras instalaciones de animales. Se implantan radiotransmisores en las ratas sensibles a sal Dahl a las 7

semanas de edad. Todos los animales se ponen a dieta alta en sal (8 por ciento) cuando tienen entre 7 y 8 semanas de edad. El tratamiento con fármaco se inicia a las 9 semanas de edad, y se continúa durante 3 semanas. Los fármacos se administran una vez al día mediante intubación oral, pero también se pueden dar por otras vías (por ejemplo, intraperitoneal, intravenosa, o subcutánea). Las ratas sensibles a sal Dahl se seleccionan aleatoriamente para recibir uno de los diferentes tratamientos especificados anteriormente. Los fármacos se administran mediante intubación oral, una vez al día en la mañana durante 3 semanas. La presión sanguínea (media, sistólica, y diastólica) y el ritmo cardíaco se monitorean continuamente, 24 horas al día por toda la duración del estudio, empleando procedimientos radiotelemétricos. Todos los valores ilustran respuestas promedio de 24 horas para cada animal, pero también se puede llevar a cabo un resumen de datos utilizando otros intervalos de tiempo, por ejemplo, un promedio por horas. Los pesos corporales se registran a intervalos semanales. Al terminar el estudio, todas las ratas se sacrifican, y los corazones se eliminan, se seccionan, y se pesan. La masa cardíaca se determina como la proporción del peso del ventrículo izquierdo al peso corporal para cada animal dentro de un grupo de tratamiento. Se pueden remover otros tejidos, incluyendo, pero no restringiéndose a, el riñón, en el sacrificio, para la determinación de los marcadores bioquímicos, con el fin de evaluar la extensión de daño del tejido (histología,

140
139

inmunohistoquímica, etcétera), y para la perfilación de la expresión genética.

Adicionalmente, se utilizan SHR para estudiar los efectos del alisquireno en combinación con el etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil-4-amino-(2R)-metil-butanoico. El fondo hipertensivo de las SHR se modifica ya sea mediante carga de sal crónica en un esfuerzo por suprimir el sistema de renina-angiotensina (RAS), o bien un agotamiento de sal crónico para activar el sistema de renina-angiotensina en las SHR. Estas manipulaciones se llevarán a cabo para evaluar más extensamente la eficacia de las diferentes sustancias de prueba. Los experimentos llevados a cabo en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) son suministrados por Taconic Farms, Germantown, Nueva York (Tac:N(SHR)fBR). Se implanta un dispositivo radiotelemétrico (Data Science International Inc., St. Paul, Minnesota) en la aorta abdominal inferior de todos los animales de prueba, entre las edades de 14 y 16 semanas. Todas las SHR se dejan recuperarse del procedimiento quirúrgico de implantación durante cuando menos dos semanas antes de iniciarse los experimentos. Los parámetros cardiovasculares se monitorean continuamente por medio del radiotransmisor, y se transmiten a un receptor, en donde entonces se recolecta la señal digitalizada y se almacena utilizando un sistema de adquisición de datos computarizado. Se monitorean la presión sanguínea (presión arterial media, sistólica y diastólica) y el ritmo cardíaco

141
140

en las SHR conscientes, con movimiento libre, y sin alterarse, en sus jaulas-hogar. La presión sanguínea arterial y el ritmo cardíaco se miden cada 10 minutos durante 10 segundos, y se registran. Los datos reportados para cada rata representan los valores medios promediados durante un período de 24 horas, y se forman de las 144 muestras de 10 minutos recolectadas cada día. Los valores de la línea base para la presión sanguínea y el ritmo cardíaco consisten en el promedio de tres lecturas consecutivas de 24 horas tomadas antes de iniciarse los tratamientos con fármaco. Todas las ratas se alojan individualmente en una habitación con temperatura y humedad controladas, y se mantienen con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas.

En adición a los parámetros cardiovasculares, también se registran determinaciones semanales del peso corporal en todas las ratas. Los tratamientos se administran en el agua para beber, por medio de intubación oral diaria, o en minibombas osmóticas como se mencionó anteriormente. Si se dan en el agua para beber, se mide el consumo de agua cinco veces por semana. Entonces se calculan las dosis de alisquireno y el etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico para las ratas individuales, basándose en el consumo de agua para cada rata, la concentración de sustancia de fármaco en el agua para beber, y los pesos corporales individuales. Todas las soluciones de fármaco en el agua para beber se rellenan cada 3 a 4 días. Las dosificaciones típicas para

201

el alisquireno en el agua para beber están en el intervalo de 3 a 30 miligramos/kilogramo/día, mientras que la dosificación del etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico depende mucho de los agentes terapéuticos utilizados. En la mayoría de las situaciones, una dosis diaria no excederá de 50 miligramos/kilogramo/día cuando se administre como la monoterapia. En combinación, se utilizan dosificaciones de cada agente, y de una manera correspondiente, el alisquireno se da en el intervalo de 1 a 30 miligramos/kilogramo/día, y el etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico en dosificaciones debajo de 50 miligramos/kilogramo/día. Sin embargo, en los casos en donde se aumente el índice de respuesta con el tratamiento de combinación, las dosificaciones son idénticas a las utilizadas como monoterapia.

Cuando los fármacos se administran mediante intubación oral, la dosis de alisquireno está en el intervalo de 1 a 50 miligramos/kilogramo/día, y el etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico no excede de 100 miligramos/kilogramo/-día.

A la terminación de los estudios crónicos, las ratas espontáneamente hipertensas o las ratas de sal DOCA se anestesian, y se les elimina rápidamente el corazón. Después de la separación y remoción de los apéndices auriculares, se pesan y se registran el ventrículo izquierdo y el ventrículo izquierdo más

143
142

el derecho (total). Entonces se normaliza la masa ventricular izquierda y ventricular total al peso corporal, y se reporta. Todos los valores reportados para la presión sanguínea y la masa cardíaca representan el promedio del grupo $\pm$ error estándar del promedio.

Se evalúa la función y estructura vascular después del tratamiento, con el fin de evaluar los efectos benéficos de la combinación. Las ratas espontáneamente hipertensas se estudian de acuerdo con los métodos descritos por Intengan HD, Thibault G. Li JS, Schiffrin EL, Circulation 100 (22):2267-2275, 1999. De una manera similar, la metodología para evaluar la función vascular en ratas de sal DOCA se describe en Intengan HD, Park, JB, Schiffrin, EL, Hypertension 34 (4 Part 2):907-913, 1999.

La descripción anterior da a conocer completamente la invención, incluyendo sus modalidades preferidas. Las modificaciones y mejoras de las modalidades específicamente dadas a conocer en la presente están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin mayor elaboración, se cree que un experto en la materia, utilizando la descripción anterior, puede utilizar la presente invención hasta su grado más completo. Por consiguiente, los ejemplos de la presente deben interpretarse como meramente ilustrativos de ciertos aspectos de la presente invención, y no como una limitación del alcance de la presente invención de ninguna manera.

144
2A3**Ejemplo 1:**

Composición de tabletas no recubiertas de 150 miligramos de alisquireno (base libre) en miligramos/unidad.

	Tableta compactada con rodillo	Forma de dosificación 1	Forma de dosificación 2	Forma de dosificación 3
5	Componente			
	Hemi-fumarato de alisquireno	165.750	165.750	165.750
10	Celulosa microcristalina	84.750	72.250	107.250
	Povidona K30	-	12.000	12.000
	Croscopolona	84.00	44.000	48.200
	Aerosil 200	4.800	1.500	1.800
15	Estearato de magnesio	4.800	4.500	5.000
	Peso total	480.000	300.000	340.000

Composición de tabletas no recubiertas de 150 miligramos de alisquireno (base libre), en porcentaje en peso.

	Tableta compactada con rodillo	Forma de dosificación 1	Forma de dosificación 2	Forma de dosificación 3
25	Componente			
	Hemi-fumarato de alisquireno	34.53	55.25	48.75

145
144

	Tableta compactada con rodillo	Forma de dosificación 1	Forma de dosificación 2	Forma de dosificación 3
Componente				
Celulosa microcristalina	45.97	28.25	24.08	31.545
Povidona K30	-	-	4	3.53
Croscopolona	17.5	15	14.67	14.175
Aerosil 200	1	0.5	0.5	0.53
Estearato de magnesio	1	1	1.5	1.47
Porcentaje total	100.00	100.00	100.00	100.00

Composición de tabletas no recubiertas de 150 miligramos de alisquireno (base libre), en miligramos/unidad (divididos en la fase interna/externa).

		Tableta compactada con rodillo	Forma de dosificación 1	Forma de dosificación 2	Forma de dosificación 3
Fase Interna	Componente				
	Hemi-fumarato de alisquireno	165.75	165.75	165.75	165.75
	Celulosa microcristalina	220.65	84.75	72.25	90.25

146
145

		Tableta compactada con rodillo	Forma de dosificación 1	Forma de dosificación 2	Forma de dosificación 3
	Componente				
5	Potivinil- pirrolidona K30	-	-	12.00	12.00
	Crospovidona	36.00	-	-	14.20
	Aerosil 200	-	-	-	-
10	Estearato de magnesio	2.40	-	-	-
	Fase Externa				
15	Crospovidona	48.00	45.00	44.00	34.00
	Celulosa microcristalina	-	-	-	17.00
	Aerosil 200	4.80	1.50	1.50	1.80
	Estearato de magnesio	2.40	3.00	4.50	5.00
20	Peso total	480.00	300.00	300.00	340.00

Composición de tabletas no recubiertas de 150 miligramos de alisquireno (base libre), en porcentaje en peso (dividido en la fase interna/externa).

147
146

		Tableta compactada con rodillo	Forma de dosificación 1	Forma de dosificación n 2	Forma de dosificación 3
	Componente				
5	Fase Interna				
	Hemi-fumarato de alisquireno	34.53	55.25	55.25	48.75
	Celulosa microcristalina	45.97	28.25	24.08	26.546
10	Polivinilpirrolidona K30	-	-	4	3.530
	Crospovidona	7.5	-	-	4.175
	Aerosil 200	-	-	-	-
15	Estearato de magnesio	0.5	-	-	-
	Fase Externa				
	Crospovidona	10	15	14.67	10
	Celulosa microcristalina	-	-	-	5
20	Aerosil 200	1	0.5	0.5	0.53
	Estearato de magnesio	0.5	1	1.5	1.47
25	Porcentaje total	100.00	100.00	100.00	100.00

148
147**Ejemplo 2:**

Composición de tabletas recubiertas de alisquireno (forma de dosificación 3) en miligramos/unidad.

5	Forma de dosificación 3/Concentración	75 mg (base libre)	150 mg (base libre)	300 mg (base libre)
	Componente			
10	Hemi-fumarato de alisquireno	82.875	165.750	331.500
	Celulosa microcristalina	53.625	107.250	214.500
	Polivinilpirrolidona K30	6.000	12.000	24.000
	Crospovidona	24.100	48.200	96.400
	Aerosil 200	0.900	1.800	3.600
15	Estearato de magnesio	2.500	5.000	10.000
	Peso total de la tableta	170.000	340.000	680.000
	Premezcla Opadry blanca	9.946	16.711	23.9616
	Premezcla Opadry roja	0.024	0.238	1.8382
	Premezcla Opadry negra	0.030	0.051	0.2002
20	Peso total de tableta recubierta de película	180.000	357.000	706.000

Las formas de dosificación 1, 2, y 3, se pueden preparar, por ejemplo, como sigue:

- 25 1) mezclar el ingrediente activo y los aditivos, y granular

estos componentes con un líquido de granulación;

2) secar un granulado resultante;

3) mezclar el granulado secado con los excipientes de la fase externa;

5 4) comprimir una mezcla resultante para formar una dosificación oral sólida como una tableta de núcleo; y

5) opcionalmente recubrir una tableta de núcleo resultante para dar una tableta recubierta de película.

10 El líquido de granulación puede ser etanol, una mezcla de etanol y agua, una mezcla de etano, agua e isopropanol, o una solución de polivinil-pirrolidonas (PVP) en las mezclas anteriormente mencionadas. Una mezcla preferida de etanol y agua está en el intervalo de aproximadamente 50/50 a

15 aproximadamente 99/1 (por ciento en peso/peso), más preferiblemente es de aproximadamente 94/6 (por ciento en peso/peso). Una mezcla preferida de etanol, agua, e isopropanol, está en el intervalo de aproximadamente 45/45/5 a

20 aproximadamente 98/1/1 (por ciento en peso/peso/peso), de una manera muy preferible de aproximadamente 88.5/5.5/6.0 a aproximadamente 91.5/4.5/4.0 (por ciento en peso/peso/peso). Una concentración preferida de polivinil-pirrolidona en las mezclas anteriormente mencionadas, está en el intervalo de

25 peso, de preferencia de aproximadamente el 15 a

150
149

aproximadamente el 25 por ciento, y muy preferiblemente de aproximadamente el 16 a aproximadamente el 22 por ciento.

Se dirige la atención a los numerosos métodos conocidos para granular, secar, y mezclar empleados en la materia, por ejemplo granulación por pulverización en un lecho fluidizado, granulación húmeda en una mezcladora de alto esfuerzo cortante, granulación de fusión, secado en una secadora de lecho fluidizado, mezcla en una mezcladora de caída libre o de volteo, compresión en tabletas en una sola perforadora o en una prensa giratoria de tabletas.

La fabricación del granulado se puede llevar a cabo en equipo convencional adecuado para los procesos de granulación orgánicos. La fabricación de la mezcla final y la compresión de las tabletas también se pueden llevar a cabo en equipo convencional.

Por ejemplo, el paso (1) se puede llevar a cabo mediante un granulador de alto esfuerzo cortante, por ejemplo Collette Gra; el paso (2) se puede conducir en una secadora de lecho fluido; el paso (3) se puede llevar a cabo mediante una mezcladora de caída libre (por ejemplo, mezcladora de recipiente, mezcladora de volteo); y el paso (4) se puede llevar a cabo utilizando un método de compresión seca, por ejemplo una prensa giratoria de tabletas.

151
150**Ejemplo 3** (Tabletas recubiertas de película):

5

10

15

20

Componentes	Composición por unidad (mg)	Estándares
Granulación		
Valsartan [=ingrediente activo]	80.00	
Celulosa microcristalina/-Avicel PH 102	54.00	NF, Ph, Eur
Crospovidona	20.00	NF, Ph, Eur
Sílice anhidra coloidal/-dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200	0.75	Ph. Eur/NF
Estearato de magnesio	2.5	NF, Ph. Eur
Mezcla		
Sílice anhidra coloidal/-dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200	0.75	Ph. Eur/NF
Estearato de magnesio	2.00	NF, Ph. Eur
Recubrimiento		
Agua purificada ^{*)}	-	
Rojo pálido DIOLACK 00F34899	7.00	
Masa de tableta total	167.00	

^{*)} Se elimina durante el procesamiento.

Las tabletas recubiertas con película se pueden fabricar, por ejemplo, como sigue:

25

Una mezcla de valsartan, celulosa microcristalina,

crospovidona, parte de la sílice anhidra coloidal/dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200, el dióxido de silicio y el estearato de magnesio, se mezclan previamente en una mezcladora de difusión, y después se tamizan a través de un molino de cernido.

- 5 La mezcla resultante se pre-mezcla nuevamente en una mezcladora de difusión, se compacta en un compactador de rodillo, y luego se tamiza a través de un molino de cernido. A la mezcla resultante, se le agrega el resto de la sílice anhidra coloidal/dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200, y se hace la
- 10 mezcla final en una mezcladora de difusión. Toda la mezcla se comprime en una máquina formadora de tabletas giratoria, y las tabletas se recubren con una película mediante la utilización de rojo pálido Diolack en una bandeja perforada.

15 **Ejemplo 4** (Tabletas recubiertas de película):

Componentes	Composición por unidad (mg)	Estándares
Granulación		
20 Valsartan [=ingrediente activo]	160.00	
Celulosa microcristalina/- Avicel PH 102	108.00	NF, Ph, Eur
25 Crospovidona	40.00	NF, Ph, Eur

83
152

Componentes	Composición por unidad (mg)	Estándares
Granulación		
5 Sílice anhidra coloidal/- dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200	1.50	Ph. Eur/NF
Estearato de magnesio	5.00	NF, Ph. Eur
Mezcla		
10 Sílice anhidra coloidal/- dióxido de silicio coloidal/Aerosil 200	1.50	Ph. Eur/NF
Estearato de magnesio	4.00	NF, Ph. Eur
Recubrimiento		
15 Café claro Opadry 00F33172	10.00	
Masa de tableta total	330.00	

Las tabletas recubiertas con película se fabrican, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 3.

20 **Ejemplo 5** (Tabletas recubiertas de película):

Componentes	Composición por unidad (mg)	Estándares
Núcleo: Fase interna		
25 Valsartan [=ingrediente activo]	40.00	

154
153

Componentes	Composición por unidad (mg)	Estándares
Núcleo: Fase Interna		
5 Silíce anhidra coloidal (dióxido de silicio coloidal) [=derrapante]	1.00	Ph, Eur, USP/NF
Estearato de magnesio [=lubricante]	2.00	USP/NF
Crospovidona [desintegrante]	20.00	Ph, Eur
10 Celulosa microcristalina [=agente aglutinante]	124.00	USP/NF
Fase Externa		
Silíce anhidra coloidal (dióxido de silicio coloidal) [=derrapante]	1.00	Ph. Eur, USP/NF
15 Estearato de magnesio [lubricante]	2.00	USP/NF
Recubrimiento de Película		
Café Opadry OOF 16711 ^{*)}	9.40	
Agua purificada ^{**}	-	
20 Masa de tableta total	199.44	

^{*)}La composición del agente colorante café Opadry® OOF16711 se tabula en seguida.

^{**)}Se elimina durante el procesamiento.

155

Composición Opadry®:

Ingrediente	Composición Aproximada, %
Óxido de hierro, negro (C.I. No. 77499, E 172)	0.50
Óxido de hierro, café (C.I. No. 77499, E 172)	0.50
Óxido de hierro, rojo (C.I. No. 77491, E 172)	0.50
Óxido de hierro, amarillo (C.I. No. 77492, E 172)	0.50
Macrogolum (Ph, Eur)	4.00
Dióxido de titanio (C.I. No. 77891, E 171)	14.00
Hidromelosa (Ph, Eur)	80.00

Las tabletas recubiertas con película se fabrican, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 3.

Ejemplo 6 (Cápsulas):

Componentes	Composición por Unidad (mg)
Valsartan [=ingrediente activo]	80.00
Celulosa microcristalina	25.10
Crospovidona	13.00
Povidona	12.50

156

Componentes	Composición por Unidad (mg)
Estearato de magnesio	1.30
Lauril-sulfato de sodio	0.60
Cubierta	
Óxido de hierro, rojo (C.O. No. 77491, EC No. E 172)	0.123
Óxido de hierro, amarillo (C.O. No. 77492, EC No. E 172)	0.123
Óxido de hierro, negro (C.O. No. 77499, EC No. E 172)	0.245
Dióxido de titanio	1.540
Gelatina	74.969
Masa total	209.50

Las cápsulas se pueden fabricar, por ejemplo, como sigue:

Granulación/Secado:

El valsartan y la celulosa microcristalina se granulan por pulverización en un granulador de lecho fluidizado con una solución de granulación consistente en povidona y lauril-sulfato de sodio disueltos en agua purificada. El granulado obtenido se seca en una secadora de lecho fluidizado.

Molienda/Mezcla:

El gránulo seco se muele junto con la crospovidona y el estearato de magnesio. Luego la masa se mezcla en una

mezcladora de tipo tornillo cónica durante aproximadamente 10 minutos.

Encapsulación:

Las cápsulas de gelatina dura vacías se rellenan con los gránulos a granel mezclados bajo condiciones controladas de temperatura y humedad. Las cápsulas llenadas se desempolvan, se inspeccionan visualmente, se les verifica el peso, y se ponen en cuarentena hasta ser verificadas por el departamento de garantía de calidad.

10 Ejemplo 7 (Cápsulas):

Componentes	Composición por Unidad (mg)
Valsartan [≅ingrediente activo]	160.00
Celulosa microcristalina	80.20
15 Crospovidona	26.00
Povidona	25.00
Estearato de magnesio	2.60
Lauril-sulfato de sodio	1.20
Cubierta	
20 Óxido de hierro, rojo (C.I. No. 77491, EC No. E 172)	0.123
Óxido de hierro, amarillo (C.I. No. 77492, EC No. E 172)	0.123
Óxido de hierro, negro (C.I. No. 77499, EC No. E 172)	0.245

157

Componentes	Composición por Unidad (mg)
Dióxido de titanio	1.540
Gelatina	74.969
Masa total	342.00

Las cápsulas se fabrican, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 6.

Ejemplo 8 (Cápsulas de gelatina dura):

Componentes	Composición por Unidad (mg)
Valsartan [=ingrediente activo]	80.00
Lauril-sulfato de sodio	0.60
Estearato de magnesio	1.30
Povidona	12.50
Crospovidona	13.00
Celulosa microcristalina	21.10
Masa total	130.00

Ejemplo 9 (Cápsulas de gelatina dura):

Componentes	Composición por Unidad (mg)
Valsartan [=ingrediente activo]	80.00
Celulosa microcristalina	110.00
Povidona K30	45.20

Componentes	Composición por Unidad (mg)
Lauril-sulfato de sodio	1.20
Estearato de magnesio	2.60
Crospovidona	26.00
Masa total	266.00

Los componentes (1) y (2) se granulan con una solución de los componentes (3) y (4) en agua. Los componentes (5) y (6) se agregan al granulado seco, y la mezcla se rellena en cápsulas de gelatina dura tamaño 1.

Todas las publicaciones y patentes mencionadas en la presente se incorporan como referencia en su totalidad, como si se estipularan absolutamente en la presente.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende:

(i) un inhibidor de renina, o una sal farmacéuticamente
5 aceptable del mismo;

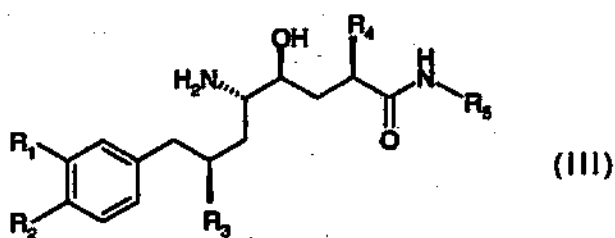
(ii) un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP), o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo;

y opcionalmente por lo menos un agente terapéutico
seleccionado del grupo que consiste de:

10 (a) un diurético, o una sal farmacéuticamente aceptable
del mismo; y

(b) un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARB), o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una combinación de conformidad con la reivindicación
15 1, en donde se selecciona un inhibidor de renina a partir del
grupo que consiste en RO 66-1132, RO 66-1168, y un compuesto
de la Fórmula:

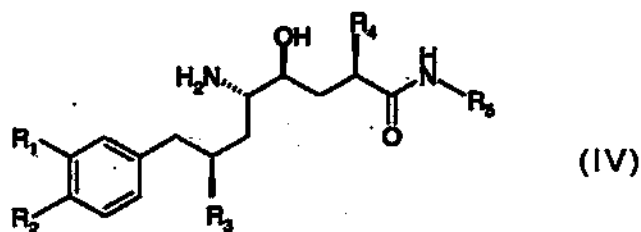


20 en donde R₁ es halógeno, haloalquilo de 1 a 6 átomos de
carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6
átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo
25 de 1 a 6 átomos de carbono; R₂ es halógeno, alquilo de 1 a 4

161
760

átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; R_3 y R_4 son independientemente alquilo de 3 a 6 átomos de carbono ramificado; y R_5 es cicloalquilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $HO(O)C$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono- $O-(O)C$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $H_2N-C(O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono- $HN-C(O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) $_2$ - $N-C(O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Una combinación de conformidad con la reivindicación 2, en donde un inhibidor de renina es un compuesto de la Fórmula (III) que tiene la Fórmula:



en donde R_1 es 3-metoxi-propiloxi, R_2 es metoxi; y R_3 y R_4

162
281

son isopropilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Una combinación de conformidad con la reivindicación 3, en donde el compuesto de la Fórmula (IV) está en la forma de la sal de hemi-fumarato del mismo.

5. Una combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde un inhibidor de endopeptidasa neutra se seleccionado del grupo que consiste de SQ 28,603, N-[N-[1(S)-carboxil-3-fenil-propil]-(S)-fenil-alanil]-(S)-isoserina, N-[N-[[(1S)-carboxi-2-fenil)-etil]-(S)-fenil-alanil]-β-alanina, N-[2(S)-mercapto-metil-3-(2-metil-fenil)-propionil]-metionina, (ácido cis-4-[[[1-[2-carboxi-3-(2-metoxi-etoxi)-propil]-ciclopentil]-carbonil]-amino]-ciclohexan-carboxílico), tiorfano, retro-tiorfano, fosforamidona, SQ 29,072, etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, ácido (S)-cis-4-[1-[2-(5-Indaniloxi-carbonil)-3-(2-metoxi-etoxi)-propil]-1-ciclopentan-carboxamido]-1-ciclohexan-carboxílico, ácido 3-(1-[6-endo-hidroxi-metil-biciclo[2,2,1]-heptan-2-exo-carbamoil]-ciclopentil)-2-(2-metoxi-etil)-propanoico, metil-éster de N-(1-(3-(N-terbutoxi-carbonil-(S)-propil-amino)-2(S)-terbutoxi-carbonil-propil)-ciclopentan-carbonil)-O-bencil-(S)-serina, ácido 4-[[2-(mercapto-metil)-1-oxo-3-fenil-propil]-amino]-benzoico, ácido 3-[1-(cis-4-carboxi-carbonil-cis-3-butil-ciclohexil-1-carbamoil)-ciclopentil]-2S-(2-metoxi-etoxi-metil)-propanoico, N-((2S)-2-(4-bifenil-metil)-4-carboxi-5-fenoxi-valeril)-glicina, N-(1-N-hidroxi-carbamoil-metil)-1-ciclopentan-carbonil)-L-fenil-alanina, ácido (S)-

103
162

(2-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)-etil-amino)-metil-fosfónico, (S)-
 5-(N-(2-(fosfono-metil-amino)-3-(4-bifenil)-propionil)-2-amino-
 etil)-tetrazol, β -alanina, 3-[1,1'-bifenil]-4-il-N-[difenoxi-fosfinil]-
 metil]-L-alanilo, N-(2-carboxi-4-tienil)-3-mercapto-2-bencil-
 5 propanamida, ácido 2-(2-mercapto-metil-3-fenil-propionamido)-
 tiazol-4-ilcarboxílico, (L)-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-
 metoxi)-carbonil)-2-fenil-etil)-L-fenil-alanil)- β -alanina, N-[N-[(L)-
 [1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi)-carbonil]-2-fenil-etil]-L-
 fenil-alanil)-(R)-alanina, N-[N-[(L)-1-carboxi-2-fenil-etil]-L-fenil-
 10 alanil)-(R)-alanina, etil-éster de N-[2-acetil-tiometil-3-(2-metil-
 fenil)-propionil]-metionina, N-[2-mercapto-metil-3-(2-metil-fenil)-
 propionil]-metionina, N-[2(S)-mercapto-metil-3-(2-metil-fenil)-
 propanoil]-(S)-isoserina, N-(S)-[3-mercapto-2-(2-metil-fenil)-
 propionil]-(S)-2-metoxi-(R)-alanina, N-[1-[[1(S)-benciloxi-carbonil-
 15 3-fenil-propil]-amino]-ciclopentil-carbonil]-(S)-isoserina, N-[1-
 [[1(S)-carbonil-3-fenil-propil]-amino]-ciclopentil-carbonil]-(S)-
 isoserina, 1,1'-[ditiobis-[2(S)-(2-metil-bencil)-1-oxo-3,1-
 propandiil]-bis-(S)-isoserina, 1,1'-[ditiobis-[2(S)-(2-metil-bencil)-
 1-oxo-3,1-propandiil]-bis-(S)-metionina, N-(3-fenil-2-(mercapto-
 20 metil)-propionil)-(S)-4-(metil-mercapto)-metionina, ácido N-[2-
 acetil-tiometil-3-fenil-propionil]-3-amino-benzoico, ácido N-[2-
 mercapto-metil-3-fenil-propionil]-3-amino-benzoico, N-[1-(2-
 carboxi-4-fenil-butil)-ciclopentan-carbonil]-(S)-isoserina, etil-éster
 de N-[1-(acetil-tiometil)-ciclopenten-carbonil]-(S)-metionina, 3(S)-
 25 [2-(acetil-tiometil)-3-fenil-propionil]-amino- ϵ -caprolactama, y etil-

164
163

éster de N-(2-acetil-tiometil-3-(2-metil-fenil)-propionil)-metionina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 6. Una combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde un inhibidor de endopeptidasa neutro es el etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o el ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-
10 butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el diurético es hidroclorotiazida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

8. Una combinación de conformidad con cualquiera de las
15 reivindicaciones 1 a 7, en donde el receptor de angiotensina II es valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Una composición farmacéutica, la cual comprende:

(i) un inhibidor de renina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20 (ii) un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

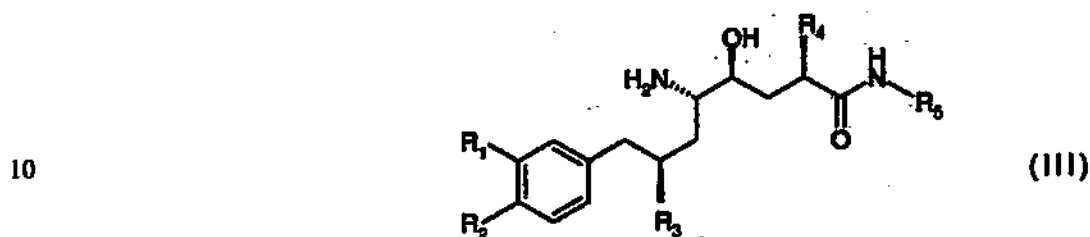
y opcionalmente por lo menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de:

(a) un diurético, o una sal farmacéuticamente aceptable
25 del mismo; y

165
~~164~~

(b) un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, en donde un inhibidor de renina se seleccionado del grupo que consiste de RO 66-1132, RO 66-1168, y un compuesto de la Fórmula:



en donde R₁ es halógeno, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R₂ es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; R₃ y R₄ son independientemente alquilo de 3 a 6 átomos de carbono ramificado; y R₅ es cicloalquilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoilo de 1 a 6 átomos de carbono-

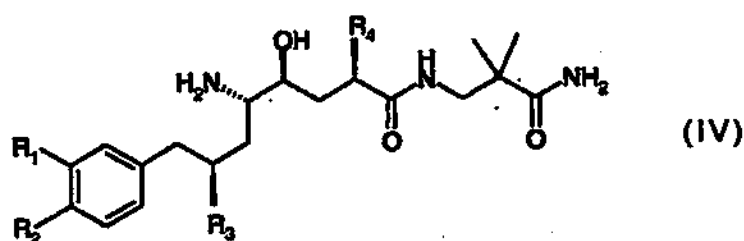
15

20

25

amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, HO(O)C-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-O-(O)C-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, H₂N-C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-HN-C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂-N-C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, en donde un inhibidor de renina es un compuesto de la Fórmula (III) que tiene la Fórmula:



en donde R₁ es 3-metoxi-propiloxi, R₂ es metoxi; y R₃ y R₄ son isopropilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, en donde el compuesto de la Fórmula (IV) está en la forma de su sal de hemi-fumarato.

13. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en donde un inhibidor de endopeptidasa neutra se seleccionado del grupo que consiste de SQ 28,603, N-[N-[1(S)-carboxil-3-fenil-propil]-(S)-fenil-alanil]-(S)-isoserina, N-[N-[(1S)-carboxi-2-fenil]-etil]-(S)-fenil-alanil]-β-

alanina, N-[2(S)-mercapto-metil-3-(2-metil-fenil)-propionil]-
metionina, (ácido cis-4-[[[1-[2-carboxi-3-(2-metoxi-etoxi)-propil]-
ciclopentil]-carbonil]-amino]-ciclohexan-carboxílico), tiorfano,
retro-tiorfano, fosforamidona, SQ 29,072, etil-éster del ácido N-
5 (3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-
metil-butanoico, ácido (S)-cis-4-[1-[2-(5-indaniloxi-carbonil)-3-(2-
metoxi-etoxi)-propil]-1-ciclopentan-carboxamido]-1-ciclohexan-
carboxílico, ácido 3-(1-[6-endo-hidroxi-metil-biciclo[2,2,1]-heptan-
2-exo-carbamoil]-ciclopentil)-2-(2-metoxi-etil)-propanoico, metil-
10 éster de N-(1-(3-(N-terbutoxi-carbonil-(S)-propil-amino)-2(S)-
terbutoxi-carbonil-propil)-ciclopentan-carbonil)-O-bencil-(S)-
serina, ácido 4-[[2-(mercapto-metil)-1-oxo-3-fenil-propil]-amino]-
benzoico, ácido 3-[1-(cis-4-carboxi-carbonil-cis-3-butil-ciclohexil-
1-carbamoil)-ciclopentil]-2S-(2-metoxi-etoxi-metil)-propanoico, N-
15 ((2S)-2-(4-bifenil-metil)-4-carboxi-5-fenoxi-valeril)-glicina, N-(1-N-
hidroxi-carbamoil-metil)-1-ciclopentan-carbonil)-L-fenil-alanina,
ácido (S)-(2-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)-etil-amino)-metil-
fosfónico, (S)-5-(N-(2-(fosfono-metil-amino)-3-(4-bifenil)-
propionil)-2-amino-etil)-tetrazol, β-alanina, 3-[1,1'-bifenil]-4-il-N-
20 [difenoxi-fosfinil)-metil]-L-alanilo, N-(2-carboxi-4-tienil)-3-
mercapto-2-bencil-propanamida, ácido 2-(2-mercapto-metil-3-
fenil-propionamido)-tiazol-4-ilcarboxílico, (L)-(1-((2,2-dimetil-1,3-
dioxolan-4-il)-metoxi)-carbonil)-2-fenil-etil)-L-fenil-alanil)-β-
alanina, N-[N-[(L)-[1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi]-
25 carbonil]-2-fenil-etil]-L-fenil-alanil)-(R)-alanina, N-[N-[(L)-1-

160
267

carboxi-2-fenil-etil]-L-fenil-alanil]-(R)-alanina, etil-éster de N-[2-acetil-tiometil-3-(2-metil-fenil)-propionil]-metionina, N-[2-mercapto-metil-3-(2-metil-fenil)-propionil]-metionina, N-[2(S)-mercapto-metil-3-(2-metil-fenil)-propanoil]-(S)-isoserina, N-(S)-[3-mercapto-2-(2-metil-fenil)-propionil]-(S)-2-metoxi-(R)-alanina, N-[1-[[1(S)-benciloxi-carbonil-3-fenil-propil]-amino]-ciclopentil-carbonil]-(S)-isoserina, N-[1-[[1(S)-carbonil-3-fenil-propil]-amino]-ciclopentil-carbonil]-(S)-isoserina, 1,1'-[ditiobis-[2(S)-(2-metil-bencil)-1-oxo-3,1-propandiil]-bis-(S)-isoserina, 1,1'-[ditiobis-[2(S)-(2-metil-bencil)-1-oxo-3,1-propandiil]-bis-(S)-metionina, N-(3-fenil-2-(mercapto-metil)-propionil)-(S)-4-(metil-mercapto)-metionina, ácido N-[2-acetil-tiometil-3-fenil-propionil]-3-amino-benzoico, ácido N-[2-mercapto-metil-3-fenil-propionil]-3-amino-benzoico, N-[1-(2-carboxi-4-fenil-butil)-ciclopentan-carbonil]-(S)-isoserina, etil-éster de N-[1-(acetil-tiometil)-ciclopenten-carbonil]-(S)-metionina, 3(S)-[2-(acetil-tiometil)-3-fenil-propionil]-amino-ε-caprolactama, y etil-éster de N-(2-acetil-tiometil-3-(2-metil-fenil)-propionil)-metionina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en donde un inhibidor de endopeptidasa neutro es el etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o el ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-

169
168

butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en donde el diurético es hidroclorotiazida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

16. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en donde el receptor de angiotensina II es valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16, para la prevención, demora de establecimiento, y/o tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de la angiotensina II y/o de la endopeptidasa neutra.

18. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 17, en donde una enfermedad o una condición mediada por la actividad de la angiotensina II y/o de la endopeptidasa neutra, se seleccionado del grupo que consiste de hipertensión, insuficiencia cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo, disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular, fibrosis cardíaca, temblor auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de placa, infarto de miocardio y sus secuelas, aterosclerosis, angina de pecho, insuficiencia renal, fibrosis

170
169

renal, enfermedad de riñón poliquístico, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, síndrome nefrótico, nefropatía diabética, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, 5 proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética, enfermedad renal en etapa final, migraña, vasculopatía periférica, enfermedad de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunción, glaucoma, y enfermedad cerebrovascular.

10 19. Un método para la prevención, demora de establecimiento, y/o tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de la angiotensina II y/o de la endopeptidasa neutra, cuyo método comprende administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva 15 de una combinación que comprende:

(i) un inhibidor de renina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(ii) un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20 y opcionalmente por lo menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de:

(a) un diurético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARB), o 25 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

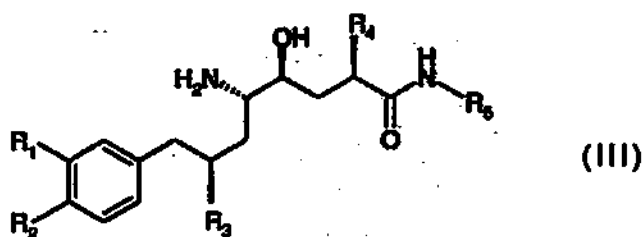
171
170

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20. Un método de conformidad con la reivindicación 19, en donde una enfermedad o una condición mediada por la actividad de la angiotensina II y/o de la endopeptidasa neutra, se
5 seleccionado del grupo que consiste de hipertensión, insuficiencia cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo, disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular, fibrosis cardíaca, temblor
10 auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de placa, infarto de miocardio y sus secuelas, aterosclerosis, angina de pecho, insuficiencia renal, fibrosis renal, enfermedad de riñón poliquístico, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y
15 secundaria, síndrome nefrótico, nefropatía diabética, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética, enfermedad renal en etapa final, migraña, vasculopatía periférica, enfermedad de Raynaud,
20 hiperplasia luminal, disfunción, glaucoma, y enfermedad cerebrovascular.

21. Un método de conformidad con la reivindicación 20, en donde un inhibidor de renina se seleccionado del grupo que
consiste de RO 66-1132, RO 66-1168, y un compuesto de la
25 Fórmula:

172
~~171~~
~~171~~

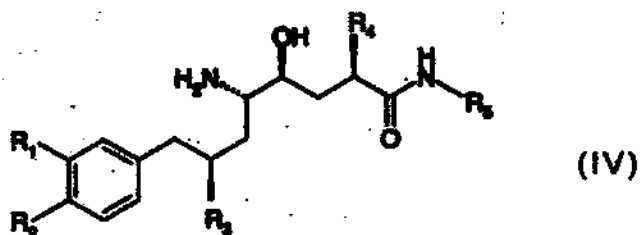


5

en donde R_1 es halógeno, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R_2 es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; R_3 y R_4 son independientemente alquilo de 3 a 6 átomos de carbono ramificado; y R_5 es cicloalquilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoloxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $HO(O)C$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono- $O-(O)C$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $H_2N-C(O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono- $HN-C(O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) $_2-N-C(O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Un método de conformidad con la reivindicación 21, en donde un inhibidor de renina es un compuesto de la Fórmula (III) que tiene la Fórmula:



10 en donde R₁ es 3-metoxi-propiloxi, R₂ es metoxi; y R₃ y R₄ son isopropilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Un método de conformidad con la reivindicación 22, en donde el compuesto de la Fórmula (IV) está en la forma de su sal de hemi-fumarato.

24. Un método de conformidad con cualquiera de las
15 reivindicaciones 19 a 23, en donde un inhibidor de endopeptidasa neutra se seleccionado del grupo que consiste de SQ 28,603, N-[N-[1(S)-carboxil-3-fenil-propil]-(S)-fenil-alanil]-(S)-isoserina, N-[N-[[(1S)-carboxi-2-fenil)-etil]-(S)-fenil-alanil]-β-alanina, N-[2(S)-mercapto-metil-3-(2-metil-fenil)-propionil]-metionina, (ácido cis-4-
20 [[[1-[2-carboxi-3-(2-metoxi-etoxi)-propil]-ciclopentil]-carbonil]-amino]-ciclohexan-carboxílico), tiorfano, retro-tiorfano, fosforamidona, SQ 29,072, etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, ácido (S)-cis-4-[1-[2-(5-indaniloxi-carbonil)-3-(2-metoxi-etoxi)-
25 propil]-1-ciclopentan-carboxamido]-1-ciclohexan-carboxílico,

174
173

ácido 3-(1-[6-endo-hidroxi-metil-biciclo[2,2,1]-heptan-2-exo-carbamoil]-ciclopentil)-2-(2-metoxi-etil)-propanoico, metil-éster de
 N-(1-(3-(N-terbutoxi-carbonil-(S)-propil-amino)-2(S)-terbutoxi-carbonil-propil)-ciclopentan-carbonil)-O-bencil-(S)-serina, ácido 4-
 5 [[2-(mercapto-metil)-1-oxo-3-fenil-propil]-amino]-benzoico, ácido 3-[1-(cis-4-carboxi-carbonil-cis-3-butil-ciclohexil-1-carbamoil)-ciclopentil]-2S-(2-metoxi-etoxi-metil)-propanoico, N-((2S)-2-(4-bifenil-metil)-4-carboxi-5-fenoxi-valeril)-glicina, N-(1-N-hidroxi-carbamoil-metil)-1-ciclopentan-carbonil)-L-fenil-alanina, ácido (S)-
 10 (2-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)-etil-amino)-metil-fosfónico, (S)-5-(N-(2-(fosfono-metil-amino)-3-(4-bifenil)-propionil)-2-amino-etil)-tetrazol, β-alanina, 3-[1,1'-bifenil]-4-il-N-[difenoxi-fosfinil)-metil]-L-alanilo, N-(2-carboxi-4-tienil)-3-mercapto-2-bencil-propanamida, ácido 2-(2-mercapto-metil-3-fenil-propionamido)-
 15 tiazol-4-ilcarboxílico, (L)-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi)-carbonil)-2-fenil-etil)-L-fenil-alanil)-β-alanina, N-[N-[(L)-[1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi]-carbonil]-2-fenil-etil]-L-fenil-alanil)-(R)-alanina, N-[N-[(L)-1-carboxi-2-fenil-etil]-L-fenil-alanil)-(R)-alanina, etil-éster de N-[2-acetil-tiometil-3-(2-metil-fenil)-propionil]-metionina, N-[2-mercapto-metil-3-(2-metil-fenil)-propionil]-metionina, N-[2(S)-mercapto-metil-3-(2-metil-fenil)-propanoil)-(S)-isoserina, N-(S)-[3-mercapto-2-(2-metil-fenil)-propionil)-(S)-2-metoxi-(R)-alanina, N-[1-[1(S)-benciloxi-carbonil-3-fenil-propil]-amino]-ciclopentil-carbonil)-(S)-isoserina, N-[1-
 25 [[1(S)-carbonil-3-fenil-propil]-amino]-ciclopentil-carbonil)-(S)-

175
174

isoserina, 1,1'-[ditiobis-[2(S)-(2-metil-bencil)-1-oxo-3,1-propandiil]-bis-(S)-isoserina, 1,1'-[ditiobis-[2(S)-(2-metil-bencil)-1-oxo-3,1-propandiil]-bis-(S)-metionina, N-(3-fenil-2-(mercapto-metil)-propionil)-(S)-4-(metil-mercapto)-metionina, ácido N-[2-
5 acetil-tiometil-3-fenil-propionil]-3-amino-benzoico, ácido N-[2-mercapto-metil-3-fenil-propionil]-3-amino-benzoico, N-[1-(2-carboxi-4-fenil-butil)-ciclopentan-carbonil]-(S)-isoserina, etil-éster de N-[1-(acetil-tiometil)-ciclopenten-carbonil]-(S)-metionina, 3(S)-[2-(acetil-tiometil)-3-fenil-propionil]-amino-ε-caprolactama, y etil-
10 éster de N-(2-acetil-tiometil-3-(2-metil-fenil)-propionil)-metionina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25. Un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, en donde un inhibidor de endopeptidasa
15 neutro es el etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o el ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 26. Un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 25, en donde el diurético es hidroclorotiazida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 27. Un método de acuerdo con cualquier de las reivindicaciones 19 a 26, en donde el receptor de angiotensina II

176
175

es valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. El uso de una combinación que comprende:

(i) un inhibidor de renina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 (ii) un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y opcionalmente por lo menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de:

(a) un diurético, o una sal farmacéuticamente aceptable
10 del mismo; y

(b) un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

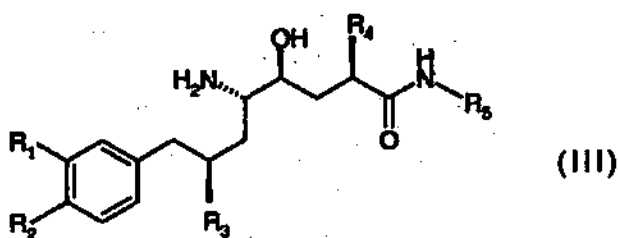
y un vehículo farmacéuticamente aceptable; para la fabricación de un medicamento para la prevención, demora de
15 establecimiento, y/o tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de la angiotensina II y/o de la endopeptidasa neutra.

29. El uso de conformidad con la reivindicación 28, en donde una enfermedad o una condición mediada por la actividad
20 de la angiotensina II y/o de la endopeptidasa neutra, se seleccionado del grupo que consiste de hipertensión, insuficiencia cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo, disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y
25 ventriculares, fibrilación auricular, fibrosis cardíaca, temblor

177
276

auricular, remodelación vascular perjudicial, estabilización de
placa, infarto de miocardio y sus secuelas, ateroesclerosis,
angina de pecho, insuficiencia renal, fibrosis renal, enfermedad
de riñón poliquístico, diabetes tipo 2, síndrome metabólico,
5 aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y
secundaria, síndrome nefrótico, nefropatía diabética,
glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular,
proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular
renal, retinopatía diabética, enfermedad renal en etapa final,
10 migraña, vasculopatía periférica, enfermedad de Raynaud,
hiperplasia luminal, disfunción, glaucoma, y enfermedad
cerebrovascular.

30. El uso de conformidad con la reivindicación 29, en
donde un inhibidor de renina se seleccionado del grupo que
15 consiste de RO 66-1132, RO 66-1166, y un compuesto de la
Fórmula:

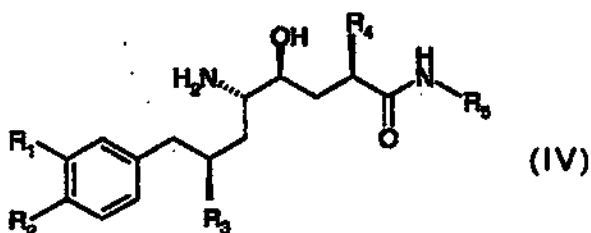


20

en donde R_1 es halógeno, haloalquilo de 1 a 6 átomos de
carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6
átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo
de 1 a 6 átomos de carbono; R_2 es halógeno, alquilo de 1 a 4
25 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; R_3 y R_4

son independientemente alquilo de 3 a 6 átomos de carbono ramificado; y R_8 es cicloalquilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoiilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoiilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $HO(O)C$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono- $O-(O)C$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $H_2N-C(O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono- $HN-C(O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) $_2-N-C(O)$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. El uso de conformidad con la reivindicación 30, en donde un inhibidor de renina es un compuesto de la Fórmula (III) que tiene la Fórmula:



en donde R_1 es 3-metoxi-propilo, R_2 es metoxi; y R_3 y R_4 son isopropilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

179
~~178~~

32. El uso de conformidad con la reivindicación 31, en donde el compuesto de la Fórmula (IV) está en la forma de su sal de hemi-fumarato.

33. El uso de conformidad con cualquiera de las
5 reivindicaciones 28 a 32, en donde un inhibidor de endopeptidasa neutra se seleccionado del grupo que consiste de SQ 28,603, N-[N-[1(S)-carboxil-3-fenil-propil]-(S)-fenil-alanil]-(S)-isoserina, N-[N-[[(1S)-carboxi-2-fenil)-etil]-(S)-fenil-alanil]- β -alanina, N-[2(S)-mercapto-metil-3-(2-metil-fenil)-propionil]-metionina, (ácido cis-4-
10 [[1-[2-carboxi-3-(2-metoxi-etoxi)-propil]-ciclopentil]-carbonil]-amino]-ciclohexan-carboxílico), tiorfano, retro-tiorfano, fosforamidona, SQ 29,072, etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, ácido (S)-cis-4-[1-[2-(5-indaniloxy-carbonil)-3-(2-metoxi-etoxi)-
15 propil]-1-ciclopentan-carboxamido]-1-ciclohexan-carboxílico, ácido 3-(1-[6-endo-hidroxi-metil-biciclo[2,2,1]-heptan-2-exo-carbamoil]-ciclopentil)-2-(2-metoxi-etil)-propanoico, metil-éster de N-(1-(3-(N-terbutoxi-carbonil-(S)-propil-amino)-2(S)-terbutoxi-carbonil-propil)-ciclopentan-carbonil)-O-bencil-(S)-serina, ácido 4-
20 [[2-(mercapto-metil)-1-oxo-3-fenil-propil]-amino]-benzoico, ácido 3-[1-(cis-4-carboxi-carbonil-cis-3-butil-ciclohexil-1-carbamoil)-ciclopentil]-2S-(2-metoxi-etoxi-metil)-propanoico, N-((2S)-2-(4-bifenil-metil)-4-carboxi-5-fenoxi-valeril)-glicina, N-(1-N-hidroxi-carbamoil-metil)-1-ciclopentan-carbonil)-L-fenil-alanina, ácido (S)-
25 (2-bifenil-4-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)-etil-amino)-metil-fosfónico, (S)-

174

5-(N-(2-(fosfono-metil-amino)-3-(4-bifenil)-propionil)-2-amino-
 etil)-tetrazol, β -alanina, 3-[1,1'-bifenil]-4-il-N-[difenoxy-fosfinil)-
 metil]-L-alanilo, N-(2-carboxi-4-tienil)-3-mercapto-2-bencil-
 propanamida, ácido 2-(2-mercapto-metil-3-fenil-propionamido)-
 5 tiazol-4-ilcarboxílico, (L)-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-
 metoxi)-carbonil)-2-fenil-etil)-L-fenil-alanil)- β -alanina, N-[N-[(L)-
 [1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi]-carbonil]-2-fenil-etil]-L-
 fenil-alanil)-(R)-alanina, N-[N-[(L)-1-carboxi-2-fenil-etil]-L-fenil-
 alanil)-(R)-alanina, etil-éster de N-[2-acetil-tiometil-3-(2-metil-
 10 fenil)-propionil]-metionina, N-[2-mercapto-metil-3-(2-metil-fenil)-
 propionil]-metionina, N-[2(S)-mercapto-metil-3-(2-metil-fenil)-
 propanoil]-(S)-isoserina, N-(S)-[3-mercapto-2-(2-metil-fenil)-
 propionil]-(S)-2-metoxi-(R)-alanina, N-[1-[[1(S)-benciloxi-carbonil-
 3-fenil-propil]-amino]-ciclopentil-carbonil]-(S)-isoserina, N-[1-
 15 [[1(S)-carbonil-3-fenil-propil]-amino]-ciclopentil-carbonil]-(S)-
 isoserina, 1,1'-[ditiobis-[2(S)-(2-metil-bencil)-1-oxo-3,1-
 propandil]-bis-(S)-isoserina, 1,1'-[ditiobis-[2(S)-(2-metil-bencil)-
 1-oxo-3,1-propandil]-bis-(S)-metionina, N-(3-fenil-2-(mercapto-
 metil)-propionil)-(S)-4-(metil-mercapto)-metionina, ácido N-[2-
 20 acetil-tiometil-3-fenil-propionil]-3-amino-benzoico, ácido N-[2-
 mercapto-metil-3-fenil-propionil]-3-amino-benzoico, N-[1-(2-
 carboxi-4-fenil-butil)-ciclopentan-carbonil]-(S)-isoserina, etil-éster
 de N-[1-(acetil-tiometil)-ciclopenten-carbonil]-(S)-metionina, 3(S)-
 [2-(acetil-tiometil)-3-fenil-propionil]-amino- ϵ -caprolactama, y etil-
 25 éster de N-(2-acetil-tiometil-3-(2-metil-fenil)-propionil)-metionina,

o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

34. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, y en donde un inhibidor de endopeptidasa neutro es el etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o el ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 34, en donde el diurético es hidroclorotiazida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

36. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 35, en donde el receptor de angiotensina II es valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

182
181**RESUMEN**

La presente invención se refiere a una combinación que comprende:

5 (i) un inhibidor de renina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(ii) un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y opcionalmente por lo menos un agente terapéutico
10 seleccionado del grupo que consiste de:

(a) un diurético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

15 para la prevención, demora de establecimiento, y/o tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de la angiotensina II y/o de la endopeptidasa neutra, cuyo método comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva
20 de una combinación de la presente invención.