

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 765**

51 Int. Cl.:

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2006 E 06827689 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2014 EP 1948158**

54 Título: **Combinaciones farmacéuticas de un antagonista del receptor de angiotensina y un inhibidor de la NEP**

30 Prioridad:

09.11.2005 US 735093 P

10.11.2005 US 735541 P

04.04.2006 US 789332 P

11.08.2006 US 822086 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.03.2014

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

FENG, LILI;

GODTFREDSSEN, SVEN ERIK;

KARPINSKI, PIOTR;

SUTTON, PAUL ALLEN;

PRASHAD, MAHAVIR;

GIRGIS, MICHAEL J.;

HU, BIN;

LIU, YUGANG y

BLACKLOCK, THOMAS J.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 449 765 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinaciones farmacéuticas de un antagonista del receptor de angiotensina y un inhibidor de la NEP

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

5 La presente invención está dirigida a compuestos de doble acción y combinaciones de los bloqueadores de los receptores de angiotensina e inhibidores de la endopeptidasa neutra, en particular, una molécula de doble acción en donde el bloqueador del receptor de angiotensina y el inhibidor de endopeptidasa neutra están vinculados a través de enlace no covalente, o complejos supramoleculares de bloqueadores del receptor de la angiotensina e inhibidores de la endopeptidasa neutra, también descritos como profármacos vinculados, tales como sales mezcladas o cocristales, así como a combinaciones farmacéuticas que contienen un compuesto o combinación de doble acción, los métodos de preparación de tales compuestos de doble acción y métodos de tratamiento a un sujeto con tal compuesto de doble acción o combinación. Específicamente, la invención está dirigida a un compuesto de doble acción o complejo supramolecular de dos agentes activos que tienen la misma o diferentes modos de acción en una molécula.

15 Antecedentes relacionados con la Técnica

La angiotensina II es una hormona que hace que los vasos sanguíneos se contraigan. Esto, a su vez, puede resultar en presión sanguínea alta y la tensión en el corazón. Se sabe que la angiotensina II interactúa con receptores específicos en la superficie de las células objetivo. Dos subtipos de receptores para la angiotensina II, es decir, AT1 y AT2, han sido identificados hasta el momento. En los últimos tiempos, se han hecho grandes esfuerzos para identificar sustancias que se enlazan al receptor AT1. Bloqueadores de los receptores de la angiotensina (ARBs, antagonistas de la angiotensina II) son ahora conocidos para prevenir la angiotensina II a partir del enlazamiento a sus receptores en las paredes de los vasos sanguíneos, lo que resulta en la presión arterial baja. Debido a la inhibición del receptor AT1, estos antagonistas pueden utilizarse, por lo tanto, como antihipertensivos o para el tratamiento de falla cardíaca congestiva, entre otras indicaciones.

25 La endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11; encefalinasa; atriopeptidasa; NEP) es una metaloproteasa que contiene zinc que escinde una variedad de sustratos peptídicos en el lado amino de los residuos hidrófobos [véase *Pharmacol Rev*, Vol. 45, p. 87 (1993)]. Los sustratos para esta enzima incluyen, pero no se limitan a, péptido natriurético atrial (ANP, también conocido como ANF), péptido natriurético cerebral (BNP), met- y leu-encefalina, bradiquinina, neuroquinina A, endotelin-1 y la sustancia P. El ANP es un potente agente vasorrelajante y natriurético [véase *J Hypertens*, Vol. 19, p. 1923 (2001)]. La infusión de ANP en sujetos normales dio como resultado un reproducible, aumento marcado de la natriuresis y la diuresis, que incluye el incremento en la excreción fraccional de sodio, la tasa de flujo urinario y la tasa de filtración glomerular [véase *J Clin Pharmacol*, Vol. 27, p. 927 (1987)]. Sin embargo, el ANP tiene una vida media corta en la circulación, y la NEP en membranas de la corteza de riñón ha demostrado ser la principal enzima responsable de la degradación de este péptido [véase *Peptides*, Vol. 9, p. 173 (1988)]. Por lo tanto, los inhibidores de la NEP (inhibidores de la endopeptidasa neutra, NEPi) deben incrementar los niveles de plasma del ANP y, por lo tanto, se espera que inducen efectos natriuréticos y diuréticos.

Mientras sustancias, tales como bloqueadores de los receptores de angiotensina e inhibidores de la endopeptidasa neutra pueden ser útiles en el control de la hipertensión, la hipertensión esencial es una enfermedad poligénica y no siempre se controla adecuadamente por la monoterapia. En el año 2000, aproximadamente 333 millones de adultos en los países económicamente desarrollados y alrededor de 65 millones de Estadounidenses (1 de cada 3 adultos) tenían la presión arterial alta [véase *Lancet*, Vol. 365, p. 217 (2005); and *Hypertension*, Vol. 44, p. 398 (2004)]. La enfermedad vascular hipertensiva prolongada y descontrolada conduce por último a una variedad de cambios patológicos en los órganos objetivos, tales como el corazón y el riñón. La hipertensión sostenida puede conducir también a una ocurrencia incrementada de apoplejía. Por lo tanto, existe una fuerte necesidad de evaluar la eficacia de la terapia antihipertensiva, un examen de puntos finales cardiovasculares adicionales, más allá de los de disminuir la presión arterial, para obtener una mayor visión de los beneficios del tratamiento combinado.

La naturaleza de las enfermedades vasculares hipertensivas es multifactorial. Bajo ciertas circunstancias, se han combinado los fármacos con diferentes mecanismos de acción. Sin embargo, sólo teniendo en cuenta una combinación de fármacos que tienen diferentes modos de acción no conduce necesariamente a combinaciones con efectos ventajosos. En consecuencia, hay una necesidad de terapia de combinación eficaz el cual no tiene efectos secundarios deletéreos.

La WO03/059345 divulga combinaciones farmacéuticas que comprenden valsartan o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP) o sales farmacéuticamente efectivas de los mismos, opcionalmente en la presencia de un vehículo farmacéuticamente aceptable y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

Resumen de la invención

La presente invención se relaciona a un compuesto de doble acción, tal como un complejo supramolecular, que comprende:

- (a) un antagonista del receptor de angiotensina;
- 5 (b) un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEPi); y
- (c) un catión farmacéuticamente aceptable,

En un primer aspecto de la invención, el compuesto de doble acción es hemipentahidrato [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de sodio en la forma cristalina.

10 La presente invención también está dirigida a un método para preparar el compuesto de doble acción según el primer aspecto de la invención, dicho método comprende las etapas de:

(i) disolviendo etil éster del ácido (S)-N-valeril-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-valina y (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico en un solvente adecuado;

(ii) disolviendo un compuesto básico de Na en un solvente adecuado;

15 (iii) combinando las soluciones obtenidas en las etapas (i) y (ii);

(iv) precipitación del sólido, y secado del mismo para obtener el compuesto de doble acción, o alternativamente la obtención del compuesto de doble acción mediante el intercambio de solventes empleados en las etapas (i) y (ii) por

(iva) evaporando la solución resultante hasta sequedad;

(va) redisolviendo el sólido en un solvente adecuado;

20 (via) precipitación del sólido y secado del mismo para obtener el compuesto de doble acción.

El antagonista del receptor de la angiotensina y el NEPi tienen grupos ácidos los cuales facilitan la formación del compuesto de doble acción, tales como el complejo supramolecular de la presente invención. En la invención, el antagonista del receptor de angiotensina es valsartan y el NEPi es etil éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico (también conocido como etil éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico). Preferiblemente, el compuesto de doble acción, en particular el complejo supramolecular, es una sal mixta o un co-cristal.

25

En un segundo aspecto, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende

(a) el compuesto de doble acción mencionado anteriormente y

(b) al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable.

30 En un tercer aspecto, esta invención está dirigida al compuesto de doble acción de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o condición, tales como hipertensión, fallo cardíaco (aguda y crónica), fallo cardíaco congestivo, disfunción ventricular izquierda y cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación atrial, aleteo atrial, remodelación vascular perjudicial, infarto de miocardio y sus secuelas, aterosclerosis, angina (estable o inestable), insuficiencia renal (diabética y no diabética), fallo cardíaco, angina de pecho, diabetes, aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, condiciones de insuficiencia renal, tal como nefropatía diabética, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria y también hipertensión vascular renal, retinopatía diabética, otros trastornos vasculares, tales como migraña, enfermedad vascular periférica, enfermedad de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunción cognitiva (tal como Alzheimer), glaucoma y apoplejía.

35

40 La figura 1 muestra una representación pictórica de la célula unitaria del complejo supramolecular de hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio que comprende dos unidades asimétricas. Se utiliza el siguiente código de color: gris = átomo de carbono; azul = átomo de nitrógeno; rojo = átomo de oxígeno; violeta = átomo de sodio

45

Descripción detallada

La presente invención se relaciona con un compuesto de doble acción, en particular un complejo supramolecular, en particular un complejo supramolecular de dos agentes activos con mecanismos diferentes de acción, a saber, un antagonista del receptor de angiotensina y un inhibidor de endopeptidasa neutra, los cuales pueden formar una entidad molecular única para el tratamiento de pacientes con diversas enfermedades cardiovasculares y/o renales.

- 5 Los dos agentes activos se combinan entre sí para formar un compuesto sencillo de doble acción, en particular un complejo supramolecular. Al hacer esto, una nueva entidad molecular o supramolecular se forma con distintas propiedades diferentes a la combinación física anterior.

10 Por lo tanto, la presente invención está dirigida al hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio en la forma cristalina.

La presente invención también está dirigida a un método para preparar el compuesto de doble acción de acuerdo con la invención, comprendiendo dicho método las etapas de:

- (i) disolviendo (S)-N-valerilo-N-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-valina y etil éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico en un solvente adecuado;
- 15 (ii) disolviendo un compuesto básico de Na en un solvente adecuado;
- (iii) combinando las soluciones obtenidas en las etapas (i) y (ii);
- (iv) precipitación del sólido, y secado del mismo para obtener el compuesto de doble acción, o alternativamente la obtención del compuesto de doble acción mediante el intercambio de solventes empleados en las etapas (i) y (ii) por
- (iva) evaporando la solución resultante hasta sequedad;
- 20 (va) redisolviendo el sólido en un solvente adecuado;
- (via) precipitación del sólido y secado del mismo para obtener el compuesto de doble acción.

25 Para el propósito de la presente invención, el término "compuesto de doble acción" pretende describir que estos compuestos tienen dos modos diferentes de acción en un compuesto, uno es el bloqueo de los receptores de la angiotensina resultante de la unidad estructural molecular ARB del compuesto y el otro es la inhibición de la endopeptidasa neutra resultante de la unidad estructural molecular NEPi del compuesto.

30 Para el propósito de la presente invención, el término "compuesto" pretende describir una sustancia química que comprende enlaces covalentes dentro de los dos agentes farmacéuticamente activos, el ARB y las unidades estructurales moleculares NEPi, y las interacciones no covalentes entre estos dos agentes farmacéuticamente activos, el ARB y las unidades estructurales moleculares NEPi. Típicamente, el enlace de hidrógeno se puede observar entre los dos agentes farmacéuticamente activos, el ARB y las unidades estructurales moleculares NEPi. Los enlaces iónicos pueden estar presentes entre el catión y uno o ambos de los dos agentes farmacéuticamente activos, el ARB y las unidades estructurales moleculares NEPi. Otros tipos de enlaces también pueden estar presentes dentro del compuesto tales como las fuerzas de Van der Waals. Para fines ilustrativos, el compuesto de doble acción de la presente invención puede ser representada como sigue:

35 (ARB)-(L)_m-(NEPi)

en donde L es una unidad estructural de enlazamiento, tal como un catión o es un enlace no covalente y m es un entero de 1 o más. En otras palabras el ARB y la unidad estructural NEPi se pueden conectar a través de enlaces no covalentes, tales como enlaces de hidrógeno. Alternativamente o adicionalmente pueden estar conectados a través de una unidad estructural de enlazamiento tal como un catión.

40 En una realización, el compuesto de doble acción puede ser considerado como un pro-fármaco enlazado, con lo cual la unidad estructural de enlazamiento, tal como el catión, enlazando los dos agentes farmacéuticamente activos, el ARB y el NEPi, forman el profármaco de estos agentes los cuales son liberados una vez que el pro-fármaco enlazado es ingerido y absorbido.

45 En una realización preferida, el compuesto de doble acción es un complejo, en particular un complejo supramolecular.

Para el propósito de la presente invención, el término "complejo supramolecular" pretende describir una interacción entre los dos agentes farmacéuticamente activos, los cationes y cualquier otra entidad presente tal como un solvente, en particular agua, por medio de no covalente, enlace intermolecular entre ellos. Esta interacción conduce

a una asociación de las especies presentes en el complejo supramolecular distinguiendo este complejo sobre una mezcla física de las especies.

5 El enlace intermolecular no covalente puede ser cualquiera de las interacciones conocidas en la técnica para formar tales complejos supramoleculares, tales como enlaces de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals y apilamiento π - π . Los enlaces iónicos también pueden estar presentes. Preferiblemente, existe un enlace iónico y adicionalmente, el enlace de hidrógeno para formar una red de interacciones dentro del complejo. El complejo supramolecular es cristalino y preferentemente, un cristal mezclado o co-cristal.

Típicamente, el compuesto de doble acción, en particular el complejo supramolecular muestra propiedades tales como punto de fusión, espectro de IR, que son diferentes de una mezcla física de las especies.

10 Preferiblemente, el compuesto de doble acción, en particular el complejo supramolecular, tiene una red de enlaces no covalentes, en particular enlaces de hidrógeno, entre los dos agentes farmacéuticamente activos y cualquier solvente, si están presentes, preferiblemente agua. Por otra parte, se prefiere que el compuesto de doble acción, en particular el complejo supramolecular, tiene una red de enlaces no covalentes, en particular, los enlaces iónicos y de hidrógeno, entre los dos agentes farmacéuticamente activos, el catión y cualquier solvente, si está presente,
15 preferiblemente agua. El catión está coordinado preferiblemente con varios ligandos de oxígeno, por lo tanto, proporcionando un vínculo entre estos ligandos de oxígeno. Los ligandos de oxígeno proceden de los grupos carbonilo y carboxilato presentes en los dos agentes farmacéuticamente activos y preferiblemente también de agua.

20 El compuesto de doble acción comprende una unidad estructural molecular de un antagonista del receptor de la angiotensina. Esto significa que una unidad estructural molecular derivada de un antagonista del receptor de angiotensina participa en la acumulación del compuesto de doble acción. El antagonista del receptor de angiotensina es parte del compuesto y conectado al inhibidor de la EPN directa o indirectamente a través de enlaces no covalentes. Por razones de conveniencia, en toda la aplicación, el término "antagonista de los receptores de la angiotensina" se utilizará al describir esta parte del compuesto. El antagonista del receptor de angiotensina (ARB) que se utiliza en la presente invención es valsartan.

25 El ARB que se va a utilizar para la preparación del complejo de acuerdo con la presente invención se puede adquirir de fuentes comerciales o se puede preparar de acuerdo con métodos conocidos. El ARB puede ser usado para los propósitos de esta invención en su forma libre, así como en cualquier forma de sal o éster adecuado.

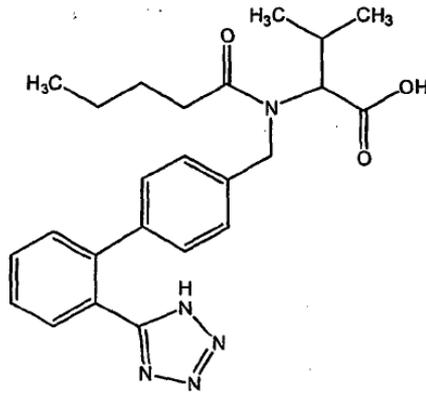
30 Formas de sales preferidas incluyen sales de adición ácida. El compuesto que tiene al menos un grupo ácido (por ejemplo, COOH o 5-tetrazóilo) también puede formar sales con bases. Sales adecuadas con bases son, por ejemplo, sales de metales, tales como sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo, de sodio, potasio, calcio o sales de magnesio, o sales con amoniaco o una amina orgánica, tal como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, un mono-, di- o tri- alquilamina inferior, por ejemplo, etil-, tertbutil-, dietil-, disopropil-, trietil-, tributil- o dimetilpropilamina, o un mono-, di- o trihidroxi alquilamina inferior, por ejemplo, mono-, di- o tri- etanolamina. Además pueden formarse sales internas correspondientes. También se incluyen sales que no
35 son adecuadas para usos farmacéuticos pero que se pueden emplear, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de compuestos libres o sus sales farmacéuticamente aceptables. Particularmente se prefieren sales, por ejemplo, seleccionadas de la sal de mono-sodio en forma amorfa; sal de di-sodio de valsartan en forma amorfa o cristalina, especialmente en forma de hidrato, de los mismos.

40 Sal de mono-potasio de valsartan en forma amorfa; sal de di-potasio de valsartan en forma amorfa o cristalina, especialmente en forma de hidrato, de los mismos.

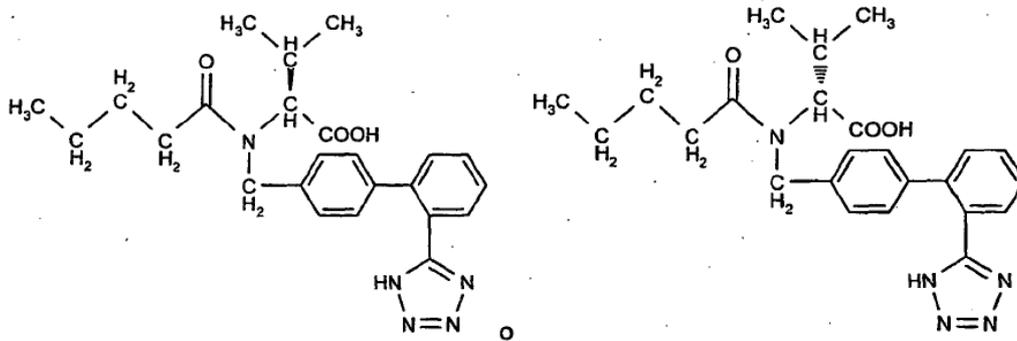
45 Sal de calcio de valsartan en forma cristalina, especialmente en forma de hidrato, principalmente el tetrahidrato de los mismos; sal de magnesio de valsartan en forma cristalina, especialmente en forma de hidrato, principalmente el hexahidrato de los mismos; sal mixta de calcio/magnesio de valsartan en forma cristalina, especialmente en forma de hidrato; sal de bis-dietilamonio de valsartan en forma cristalina, especialmente en forma de hidrato; sal de bis-dipropilamonio de valsartan en forma cristalina, especialmente en forma de hidrato; sal de bis-dibutilamonio de valsartan en forma cristalina, especialmente en forma de hidrato, principalmente los hemihidratos de los mismos; sal de mono-L-arginina de valsartan en forma amorfa; sal de bis-L-arginina de valsartan en forma amorfa; sal de mono-L-lisina sal de valsartan en forma amorfa; sal de bis-L-lisina de valsartan en forma amorfa.

50 Preferiblemente, cuando la preparación del compuesto de doble acción, en particular el complejo de acuerdo con la presente invención, se utiliza la forma libre del ARB.

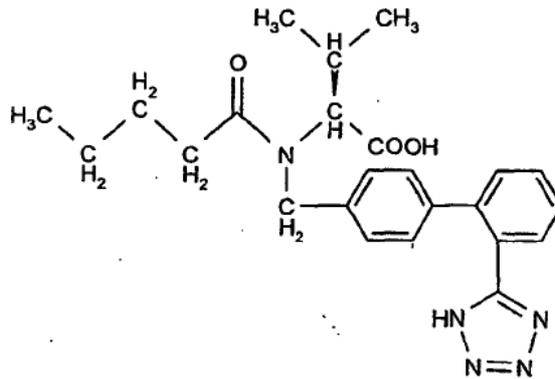
El bloqueador del receptor de angiotensina usado en la combinación o complejo de la presente invención es Valsartan cuya estructura molecular se muestra a continuación



El Valsartan puede estar en la forma racémica o preferiblemente como uno de los dos isómeros mostrados a continuación



5 preferiblemente

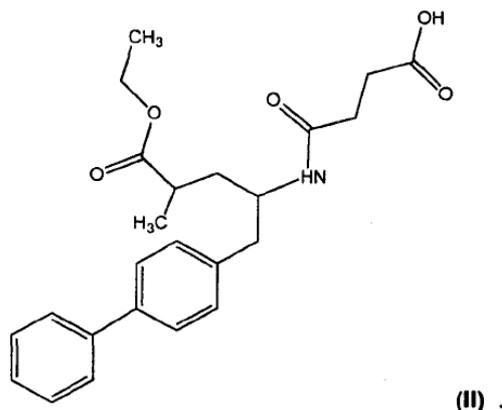


10 Valsartan ((S)-N-valeril-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-valina) utilizado de acuerdo con la presente invención se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, la preparación del valsartan se describe en la patente de los Estados Unidos No. 5.399.578 y la EP 0 443 983. El valsartan se puede utilizar para los propósitos de esta invención en su forma de ácido libre, así como en cualquier forma de sal adecuada. Además, ésteres u otros derivados de la agrupación carboxílica se pueden aplicar para la síntesis de profármacos enlazados, así como sales y derivados de la agrupación tetrazol. La referencia a los ARB incluye la referencia a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

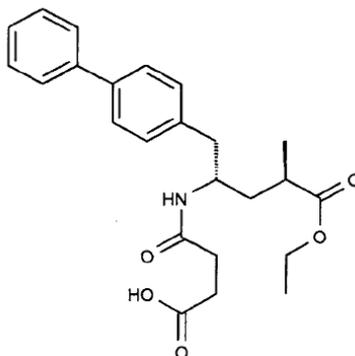
15 El Valsartan es un ácido diprótico. Por lo tanto, el bloqueador del receptor de angiotensina tiene una carga de 0, 1 o 2 dependiendo del pH de la solución.

En el compuesto de doble acción, en particular el complejo supramolecular de la presente invención, típicamente es empleado en la preparación la forma libre del ARB y la especie catiónica presente en el complejo es introducida mediante el uso de una base, por ejemplo (Cat)OH.

- 5 El compuesto de doble acción comprende una unidad estructural molecular de un inhibidor de endopeptidasa neutra. Esto significa que la unidad estructural molecular derivada de un inhibidor de endopeptidasa neutra está participando en la acumulación del compuesto de doble acción. El inhibidor de endopeptidasa neutra es parte del compuesto y conectado al ARB directa o indirectamente a través de enlaces no covalentes. Por razones de conveniencia, en toda la solicitud, el término "inhibidor de endopeptidasa neutra" se utilizará para describir esta parte del compuesto. El inhibidor de endopeptidasa neutra utilizada en la presente invención es etil éster del ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico de fórmula (II)
- 10



como el isómero (2*R*,4*S*), es decir, etil éster del ácido (2*R*,4*S*)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico como se muestra a continuación:



- 15 El compuesto de fórmula (II) es un inhibidor específico de la NEP y se describe en la patente de los Estados Unidos No. 5,217,996. Se puede obtener de fuentes comerciales o se puede preparar de acuerdo con métodos conocidos. El compuesto de fórmula (II) puede ser usado para los propósitos de esta invención en su forma libre, así como en cualquier forma de sal o éster adecuado.

- 20 El compuesto de fórmula (II) es un ácido monoprótico. Por lo tanto, el NEPi tiene una carga de 0 o 1 dependiendo del pH de la solución.

En el compuesto de doble acción, en particular el complejo supramolecular de la presente invención, típicamente es empleado en la preparación la forma libre del NEPi y la especie catiónica presente en el complejo es introducida mediante el uso de una base, (Cat)OH.

- 25 El compuesto de doble acción comprende enlaces no covalentes entre el ARB y el la NEPi. Comprende una unidad estructural de enlazamiento que es un catión farmacéuticamente aceptable.

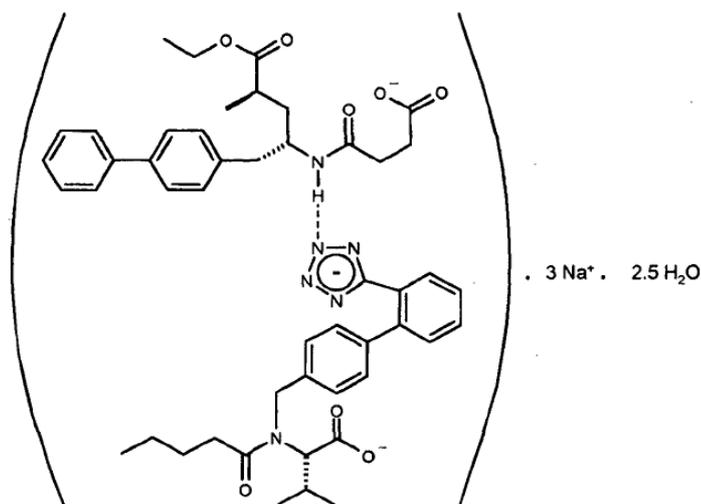
En la invención, la unidad estructural de enlazamiento es un catión de Na. Sin estar limitados por cualquier teoría en particular, la porción ácido del ARB y NEPi donan un protón a la unidad estructural enlazante básica de tal manera que todos los tres componentes se vuelven unidos para formar una molécula. Cuando el profármaco enlazante es ingerido por el sujeto que vaya a tratarse, la naturaleza más ácida del medio ambiente de ingestión hace que el pro-

fármaco enlazado se separe en componentes individuales concomitantes con la ingestión y la absorción y por lo tanto puede convertirse en agentes activos para proveer su acción biológica beneficiosa para tratar las enfermedades previstas.

5 El compuesto de doble acción, en particular, el complejo de la presente invención contiene un solvente. El solvente puede contribuir a la estructura intermolecular, por ejemplo, las interacciones supramoleculares. En la invención, el solvente es agua. El agua está presente en una cantidad no estequiométrica de 2.5 moléculas de agua por molécula de agente activo. El compuesto de efecto doble está en la forma cristalina y el solvente puede ser parte del empaquetamiento molecular y estar atrapado en el enrejado de cristal.

10 Así, en la presente invención el compuesto de doble acción, en particular el complejo supramolecular está descrito por hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio.

Se muestra a continuación una estructura simplificada de hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio utilizada para calcular formalmente la masa molecular relativa,



15 El Valsartan comprende dos grupos ácidos: el ácido carboxílico y el tetrazol. En una forma de realización de este aspecto de la presente invención, la estructura molecular del compuesto de doble acción, en particular, el complejo, de valsartan y un NEPi comprende una interacción entre el ácido carboxílico y el catión, tal como Na, o el solvente, tal como agua, o un enlace entre el agrupamiento tetrazol y el catión, tal como Na, o el solvente, tal como agua. En
 20 aún otra realización, el compuesto de doble acción, en particular, el complejo, comprende una interacción entre el agrupamiento ácido carboxílico valsartan, el agrupamiento tetrazol o el agrupamiento NEPi y el catión, tal como Na, o el solvente, tal como agua.

25 El compuesto de doble acción, en particular, el complejo, de la presente invención es distinto de una combinación de un ARB y un NEPi obtenido simplemente mezclando físicamente los dos agentes activos. Por lo tanto, puede tener diferentes propiedades que la hacen particularmente útil para la manufactura y aplicaciones terapéuticas. La diferencia del compuesto de doble acción, en particular, el complejo, y la combinación puede ser ejemplificada por el compuesto de doble acción hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio el cual es caracterizado por picos espectrales muy distintos y los cambios que no son observados en la mezcla física.

30 Específicamente, tal compuesto de doble acción se caracteriza preferiblemente por un patrón de difracción de polvo de rayos X tomados con un difractómetro de polvo Scintag XDS2000 usando radiación Cu-Ka ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$) con un detector Peltier-cooled Silicon a temperatura ambiente (25 grados C). Rango de barrido era de 1.5 grados a 40 grados en 2 theta con una rata de barrido de 3 grados/minuto. Las reflexiones más importantes en el diagrama de difracción de rayos X comprenden los siguientes intervalos del plano entre red:

35 La caracterización preferida de hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio se obtiene a partir de los intervalos de plano entre red d de los diagramas de difracción de rayos X establecidos, según el cual, en lo que sigue, se indican los valores promedio 2θ en $^\circ$ (límite de error de ± 0.2)

4.5, 5.5, 5.6, 9.9, 12.8, 15.7, 17.0, 17.1, 17.2, 18.3, 18.5, 19.8, 21.5, 21.7, 23.2, 23.3, 24.9, 25.3, 27.4, 27.9, 28.0, 30.2.

o con un límite de error de ± 0.1 :

5 4.45, 5.52, 5.57, 9.94, 12.82, 15.66, 17.01, 17.12, 17.2, 18.32, 18.46, 19.76, 21.53, 21.72, 23.17, 23.27, 24.88, 25.3, 27.4, 21.88, 28.04, 30.2.

Las reflexiones más intensas en el patrón de difracción de rayos X muestran los siguientes intervalos del plano entre red:

2θ en $[\circ]$: 4.5, 5.6, 12.8, 17.0, 17.2, 19.8, 21.5, 27.4, in particular 4.45, 5.57, 17.01, 17.2, 19.76, 21, 27.4.

10 Un método preferido de comprobación de los valores promedio indicados más arriba de los intervalos de plano entre red y las intensidades medidas por la experimentación de difracción de rayos X, para una sustancia dada, consiste en el cálculo de estos intervalos y sus intensidades a partir de la extensa determinación de la estructura de cristal sencillo. Esta determinación de la estructura produce constantes de células y posiciones de átomos, que permiten el diagrama de difracción de rayos X correspondiente al sólido para ser calculado por medio de métodos de cálculo asistidos por ordenador. El programa utilizado es Powder Pattern dentro del software de aplicación Materials Studio (Accelrys). Se ilustra en la tabla de abajo una comparación de estos datos, a saber, los intervalos e intensidades del plano entre red de las líneas más importantes de hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio, obtenidos a partir de mediciones y de cálculo de los datos del cristal sencillo.

15

Tabla

Medido		calculado		Medido		calculado	
2θ en $[\circ]$	Intensidad						
4.45	muy fuerte	4.15	muy fuerte	19.76	fuerte	19.6	muy débil
5.52	Fuerte	5	fuerte	21.53	débil	19.8	muy débil
5.57	fuerte	6.5	fuerte	21.72	muy débil	21.4	muy débil
9.94	muy débil	9.75	débil	23.17	débil	23.1	muy débil
12.82	muy fuerte	12.6	débil	23.27	débil	23.15	muy débil
15.66	muy débil	15.05	fuerte	24.88	muy débil		muy débil
17.01	débil	16.9	muy fuerte	25.3	débil	25.3	muy débil
17.12	fuerte	17.1	fuerte	27.4	débil	27.3	muy débil
17.2	débil	17.15	débil	27.88	muy débil	27.9	muy débil
18.32	débil	18.25	muy débil	28.04	débil		
18.46	débil	18.3	débil	30.2	débil		

Intensidad relativa entre 100% a 50% se refiere como muy fuerte, 50% a 10% como fuerte, 10% a 5% como débil, y por debajo de 5% como muy débil.

20

La invención se relaciona con hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio, un sólido cristalino el cual se caracteriza por los datos y parámetros obtenidos a partir de análisis de rayos X de cristal sencillo y los patrones en polvo de rayos X. Una discusión a fondo de la teoría de los métodos de difracción de rayos

X de cristal sencillo y la definición de los datos de cristal evaluados y los parámetros se puede encontrar en Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination; A Practical Guide, Mac Millian Co., New York, N.Y. (1968) capítulo 3.

Datos del cristal

fórmula de la suma	$C_{48}H_{55}N_6O_8Na_3 \cdot 2.5H_2O$
masa molecular	957.99
color del cristal	Incoloro
Forma del cristal	tabular: hexagonal
sistema del cristal	Monoclínica
grupo espacial	$P2_1$
Parámetros de la célula	$a=20.344 \text{ \AA}$
	$b=42.018 \text{ \AA}$
	$c=20.374 \text{ \AA}$
	$\alpha = 90^\circ$

Datos del cristal

	$\beta=119.29^\circ$
	$\gamma = 90^\circ$
volumen de la célula unitaria	15190.03 \AA^3
Z (el número de unidades asimétricas en la célula unitaria)	2
densidad calculada	1.26845 g/cm^3

Datos de medición de rayos X de cristal sencillo

Difractómetro	Nonius KappaCCD
Generador de rayos X	Generador de rayos X Nonius FR571 con un ánodo giratorio de cobre
temperatura	270 K y 150 K

Notas:

Dos conjuntos de datos sobre dos cristales sencillo adecuados fueron recogidos a dos temperaturas diferentes para asegurar el no cambio de fase durante el enfriamiento.

Ninguno de los átomos de hidrógeno en el agua o átomos de nitrógeno de amina fueron observados en los mapas de Fourier de modo que no fueron incluidos en el refinamiento.

Programa de ordenador utilizado para resolver la estructura

5 SHELXD (Sheldrick, Göttingen)

En tres dimensiones, la célula unitaria se define por tres borde longitudes a, b, y c, y tres ángulos interaxiales α , β , y γ . De esta manera, se determina el volumen de la célula unitaria V_c . Una descripción diferenciada de estos parámetros de cristal se ilustra en el capítulo 3 de Stout & Jensen (véase más arriba). Los detalles para el hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''}-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil)amino]butirato] de trisodio a partir de las mediciones de cristal sencillo,

10

especialmente las coordenadas del átomo, los parámetros térmicos isotrópicos, las coordenadas de los átomos de hidrógeno, así como los parámetros térmicos isotrópicos correspondientes, muestran que existe una célula unitaria monoclinica, su contenido celular de doce unidades de fórmula de $C_{48}H_{55}N_6O_8Na_3 \cdot 2,5 H_2O$ que ocurre como resultado de dos unidades asimétricas en posiciones duplicadas.

- 5 El grupo de espacio acéntrico $P2_1$ determinado a partir de la estructura de rayos X de cristal sencillo es un grupo de espacio común para moléculas enantiomórficamente puras. En este grupo de espacio hay dos posiciones generales lo cual significa que para doce unidades de fórmula en la célula unitaria debe haber 18 iones de sodio y 15 de agua en la unidad asimétrica.

10 En la Figura 1 se muestra una representación gráfica de la célula unitaria del complejo supramolecular de hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio que comprende dos unidades asimétricas.

15 Con base en la solución de la estructura de cristal sencillo, la unidad asimétrica de la supramolécula de hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio comprende seis unidades estructurales de cada una de ARB y NEPi, 18 átomos de sodio, y 15 moléculas de agua. El hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio puede ser considerado un complejo supramolecular de sodio, coordinado por ligandos oxígeno. Estos átomos de oxígeno proceden de doce grupos carboxilato y dieciocho grupos carbonilo de las unidades estructurales anteriores, y de 13 de las 15 moléculas de agua. El cristal es una red tridimensional infinita de estos complejos de sodio.

20 Tal compuesto también puede ser caracterizado por un espectro de absorción de infrarrojo obtenido usando el espectrómetro de Infrarrojo con transformadas de Fourier con Reflexión Total Atenuada (ATR-FTIR) (Nicolet Magna-IR 560) que muestra las siguientes bandas significativas, expresadas en números de onda recíprocos (cm^{-1}):

25 2956 (w), 1711 (st), 1637 (st), 1597 (st), 1488 (w), 1459 (m), 1401 (st), 1357 (w), 1295 (m), 1266 (m), 1176 (w), 1085 (m), 1010 (w), 1942(w), 907 (w), 862 (w), 763 (st), 742 (m), 698 (m), 533 (st). Característica del complejo son en particular los siguientes picos 1711 (st), 1637(st), 1597(st) y 1401(st). El margen de error para todas las bandas de absorción de ATR-IR es $\pm 2 cm^{-1}$. Las intensidades de las bandas de absorción se indican como sigue: (w) = débil; (m) = medio, y (st) = intensidad fuerte

30 Tal compuesto también puede ser caracterizado por un espectro Raman medido por dispersión del espectrómetro de Raman con fuente de excitación láser de 785 nm (Kaiser Optical Systems, Inc.) que muestra las siguientes bandas significativas expresadas en números de onda recíprocos (cm^{-1}):

3061 (m), 2930 (m, ancho), 1612 (st), 1523 (m), 1461 (w), 1427 (w), 1287 (st), 1195 (w), 1108 (w), 11053 (w), 1041 (w), 1011 (w), 997 (m), 866(w), 850 (w), 822 (w), 808 (w), 735 (w), 715 (w), 669 (w), 643 (w), 631 (w), 618 (w), 602 (w), 557 (w), 522 (w), 453 (w), 410 (w), 328 (w).

35 El margen de error para todas las bandas de Raman es $\pm 2 cm^{-1}$. Las intensidades de las bandas de absorción se indican como sigue: (w) = débil; (m) = medio, y (st) = intensidad fuerte.

40 Tal compuesto también puede ser caracterizado por propiedades de fusión distintas medidas por calorimetría diferencial de barrido (DSC). Utilizando el instrumento Q1000 (TA Instruments), la temperatura de aparición de la fusión y la temperatura máxima del pico para tal complejo son observados a 139°C y 145°C, respectivamente. La rata de calentamiento es 10 K/min.

La segunda realización de la presente invención es dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de doble acción, en particular el complejo, como se describe aquí y al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable. Los detalles en con respecto al complejo, incluyendo el ARB y el NEPi, son como se describió anteriormente.

45 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser preparadas de una manera conocida per se y son aquellas adecuadas para administración enteral, tales como administración oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la combinación o compuesto de doble acción, en particular el complejo, solo o en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, especialmente adecuados para aplicación enteral o parenteral.

50 Las formulaciones orales típicas incluyen tabletas, cápsulas, jarabes, elixires y suspensiones. Las formulaciones inyectables típicas incluyen soluciones y suspensiones.

Aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para uso en la presente invención incluyen, sin limitación y siempre que sean químicamente inertes para que no afecten adversamente a la combinación o el compuesto de doble acción, en particular, el complejo de la presente invención, diluyentes o agentes de relleno, desintegrantes,

deslizantes, lubricantes, aglutinantes, colorantes y combinaciones de los mismos. La cantidad de cada aditivo en una formulación de dosificación sólida puede variar dentro de rangos convencionales en la técnica. Vehículos farmacéuticamente aceptables típicos para uso en las formulaciones descritas más arriba son ejemplificadas por:

5 azúcares, tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de tapioca y almidón de patata; celulosa y derivados, tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y metil celulosa; fosfatos de calcio, tales como fosfato dicálcico y fosfato tricálcico; sulfato de sodio; sulfato de calcio; polivinilpirrolidona, alcohol de polivinilo, ácido esteárico; estearatos de metales alcalinotérreos, tales como estearato de magnesio y estearato de calcio; ácido esteárico; aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de maíz; no iónicos, catiónicos y surfactantes aniónicos; polímeros de etilén glicol; β -ciclodextrina; alcoholes grasos; y sólidos de cereales hidrolizados, así como

10 otros agentes de relleno no tóxicos compatibles, aglutinantes, desintegrantes, reguladores, conservantes, antioxidantes, lubricantes, agentes saborizantes y similares comúnmente utilizados en formulaciones farmacéuticas.

Las preparaciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, en formas de dosis unitarias, tales como tabletas recubiertas, tabletas, cápsulas o supositorios y también ampollitas. Estos son

15 preparados de una manera la cual es conocida per se, por ejemplo, utilizando procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento, solubilización o liofilización. Así, las composiciones farmacéuticas para uso oral pueden ser obtenidas combinando el profármaco vinculado, o combinación del compuesto de doble acción, en particular el complejo con excipientes sólidos, si se desea, granulando una mezcla que se ha obtenido, y, si se requiere o es necesario, procesando la mezcla o granulado en tabletas o núcleos de tabletas recubiertas después de agregar

20 sustancias auxiliares adecuadas.

La dosificación de los compuestos activos en la combinación o el compuesto de doble acción, en particular, el complejo puede depender de una variedad de factores, tales como el modo de administración, especies homeotérmicas, edad y/o condición individual. La eficacia proyectada en modelos de enfermedades de animales está en el rango desde aproximadamente 0.1 mg/kg/día hasta aproximadamente 1000 mg/kg/día dado oralmente, y la dosis proyectado para el tratamiento humano está en el rango desde aproximadamente 0.1 mg/día hasta

25 aproximadamente 2000 mg/día. Los rangos preferidos son desde aproximadamente 40 mg/día hasta aproximadamente 960 mg/día del profármaco vinculado, preferiblemente desde aproximadamente 80 mg/día hasta aproximadamente 640 mg/día. El componente del ARB es administrado en una dosificación desde aproximadamente 40 mg/día hasta aproximadamente 320 mg/día y el componente del NEPi es administrado en una

30 dosificación desde aproximadamente 40 mg/día hasta aproximadamente 320 mg/día. Más específicamente, las dosificaciones de ARB/NEPi, respectivamente, incluyen 40 mg/40 mg, 80 mg/80 mg, 160 mg/160 mg, 320 mg/320 mg, 40 mg/80 mg, 80 mg/160 mg, 160 mg/320 mg, 320 mg/640 mg, 80 mg/40 mg, 160 mg/80 mg y 320 mg/160 mg, respectivamente. Estas dosificaciones son "cantidades terapéuticamente efectivas". Las dosificaciones preferidas para el compuesto de doble acción, en particular, el complejo de la composición farmacéutica de acuerdo con la

35 presente invención son dosificaciones terapéuticamente efectivas.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener además otro agente terapéutico, por ejemplo, cada uno a una dosis terapéutica efectiva como se informa en la técnica. Tales agentes terapéuticos incluyen:

a) agentes antidiabéticos tales como insulina, derivados de insulina y miméticos; secretagogos de insulina tales como las sulfonilureas, por ejemplo, Glipizida, gliburida y Amaryl; ligandos del receptor de sulfonilurea insulínico tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; ligandos del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR); inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa -1B (PTP-1 B) tales como PTP-112; inhibidores de GSK3 (glicógeno sintasa quinasa-3), tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos de RXR tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores de sodio-dependientes del cotransportador de glucosa, tales como T-1095, inhibidores de la glucógeno fosforilasa A tales como BAY R3401;

40 biguanidas tales como metformina, inhibidores de alfa-glucosidasa tales como acarbosa; GLP-1 (péptido similar al glucagón-1), análogos GLP-1 tales como Exendina-4 y GLP-1 miméticos; e inhibidores de DPPiV (dipeptidil peptidasa IV) tales como LAF237;

b) agentes hipolipidémicos, tales como inhibidores de 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, por ejemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; inhibidores de la sintasa escualeno; FXR (receptor X farnesoide) y ligandos LXR (receptor X del hígado); colestiramina, fibratos, ácido nicotínico y aspirina;

50

c) agentes antiobesidad tales como orlistat; y

d) agentes antihipertensivos, por ejemplo, diuréticos de ciclo tales como el ácido etacrínico, furosemida y torsemida; inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba de membrana Na-K-ATPasa, tales como digoxina, inhibidores de ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril, bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores de los

55

canales de calcio tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamil; antagonistas de los receptores de aldosterona, y los inhibidores de la sintasa de la aldosterona. Asociados de combinación más preferidos son los diuréticos, tales como hidroclorotiazida, y/o bloqueadores de los canales de calcio, tales como amlodipina o una sal del mismo.

- 5 Otros compuestos antidiabéticos específicos son descritos por Patel Mona en Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12 (4), 623-633, en las figuras 1 a 7, las cuales se incorporan aquí como referencia. Un compuesto de la presente invención puede ser administrada bien sea simultáneamente, antes o después del otro ingrediente activo, bien sea separadamente por la misma o diferente ruta de administración o juntos en la misma formulación farmacéutica.

- 10 La estructura de los agentes terapéuticos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o a partir de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora aquí como referencia.

- 15 Por consiguiente, la presente invención provee composiciones farmacéuticas además una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente terapéutico, preferiblemente seleccionado de agentes antidiabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes antiobesidad o agentes antihipertensivos, más preferiblemente de agentes antidiabéticos, agentes antihipertensivos o agentes hipolipidémicos como se describe anteriormente.

La persona experta en la técnica pertinente está totalmente capacitado para seleccionar un modelo de prueba relevante para probar la eficacia de una combinación de la presente invención en las anteriormente y de aquí en adelante indicaciones terapéuticas indicadas.

- 20 Estudios representativos son llevados a cabo con hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio, por ejemplo aplicando la siguiente metodología:

- 25 Las actividades inhibitoras de la (NEP) endopeptidasa neutra y antihipertensiva 24.11 de hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio es valorada en ratas conscientes. El efecto reductor de la presión sanguínea es establecida en ratas de doble transgenicidad (dTGRs) que sobreexpresan tanto la renina humana y su sustrato, el angiotensinógeno humano (Bohlender, et al, High human renin hypertension in transgenic rats. Hypertension; 29(1 Pt 2):428-34, 1997). En consecuencia, estos animales muestran una hipertensión dependiente de la angiotensina II. El efecto inhibitorio de NEP del hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio es determinado en ratas conscientes Sprague-Dawley infundidas con el péptido natriurético auricular (ANP) exógeno. La potenciación de los niveles de ANP de plasma es utilizado como un índice de la inhibición de la NEP in vivo. En ambos modelos, el hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio es administrado por vía oral como un polvo en mini cápsulas de gelatina. Los resultados se resumen a continuación.

- El Hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio exhibe un efecto antihipertensivo y de larga duración dependiente de la dosis después de la administración oral en dTGRs conscientes, un modelo de rata de la hipertensión fulminante.
- La administración oral del hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio rápidamente y de manera dependiente de la dosis inhibe la NEP con una larga duración de la acción, tal como es reflejado por su potenciación de inmunoreactividad de ANP (ANPir) de plasma en ratas conscientes Sprague-Dawley infundidas con ANP exógeno.

- 45 Efecto antihipertensivo in vivo

- 50 Las dTGR están equipadas con transmisores de radiotelemedría para la medición continua de la presión de la sangre y el ritmo cardíaco. Los animales son asignados aleatoriamente a los grupos del vehículo (cápsula vacía) o el tratamiento (a los 2, 6, 20 o 60 mg/kg, p.o.). La presión arterial media (MAP) de línea base de 24 horas es aproximadamente 170-180 mmHg en todos los grupos. El hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio de manera dependiente de la dosis reduce la MAP. Los valores obtenidos de los grupos de tratamiento son dependientes de la dosis, y los resultados de las tres dosis más altas son significativamente diferentes de los controles del vehículo

Inhibición de la NEP in vivo

El alcance y la duración del hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio para la inhibición de la NEP in vivo es establecida con metodologías como las descritas previamente (Trapani, et al, CGS 35601 y su profármaco activo por vía oral CGS 37808 como inhibidores triples de la enzima 1 convertidora de endotelina, la endopeptidasa neutra 24.11, y la enzima convertidora de angiotensina. J Cardiovasc Pharmacol; 44 (Suppl 1):S211-5, 2004). El ANP de rata (1-28) es infundida por vía intravenosa a una rata de 450 ng/kg/min en ratas macho Sprague-Dawley conscientes, agregados por cánula crónicamente. Después de una hora de infusión, las ratas son asignadas aleatoriamente a uno de seis grupos: control no tratado, control del vehículo (cápsula vacía), o una de cuatro dosis del fármaco (2, 6, 20, o 60 mg/kg, p.o.). La infusión del ANP es continuada durante ocho horas adicionales. Las muestras de sangre son recogidas para la medición de ANPir de plasma mediante un kit de inmunoensayo enzimático comercial a -60 min (es decir, antes de iniciar la infusión de ANP), -30 min (después de 30 min de infusión de ANP), 0 min ("línea de base"; después de 60 min de infusión de ANP, pero antes de la dosificación con el fármaco o su vehículo), y a las 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, y 8 horas después de la dosificación.

Antes de la infusión de ANP, la ANPir es baja (0.9-1.4 ng/ml) y similar en todos los seis grupos. La infusión de ANP rápidamente (por 30 minutos) eleva la ANPir a ~ 10 ng/ml. Este nivel de la ANPir es mantenido durante la duración del experimento en los grupos no tratados y de control del vehículo. En contraste, rápidamente el hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio (dentro de 15 minutos) y de manera dependiente de la dosis aumenta la ANPir. En resumen, el LCZ696 administrado por vía oral rápidamente y de manera dependiente de la dosis inhibe la NEP con una acción de larga duración tal como se refleja por la potenciación de ANPir de plasma.

Los resultados disponibles indican un efecto terapéutico inesperado de un compuesto de acuerdo con la invención.

Un aspecto de la presente invención está dirigida a un método para preparar el compuesto de doble acción de acuerdo con el primer aspecto de la invención, dicho método comprende las etapas de:

(i) disolviendo (S)-N-valeril-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-valina y etil éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico en un solvente adecuado;

(ii) disolviendo un compuesto básico de Na en un solvente adecuado;

(iii) combinando las soluciones obtenidas en las etapas (i) y (ii);

(iv) la precipitación del sólido, y secado del mismo para obtener el compuesto de doble acción, o alternativamente la obtención del compuesto de doble acción mediante el intercambio de solventes empleados en las etapas (i) y (ii) por

(iva) evaporando la solución resultante hasta sequedad;

(va) redisolviendo el sólido en un solvente adecuado;

(via) precipitación del sólido y secado del mismo para obtener el compuesto de doble acción.

Preferiblemente, en la etapa (i) el ARB y el NEPi son agregados en una cantidad molar equivalente. Tanto el ARB y el NEPi son utilizados preferiblemente en la forma libre. El solvente utilizado en la etapa (i) puede ser cualquier solvente que permita la disolución de tanto del ARB y el NEPi.

Los solventes preferidos incluyen agua, metanol, etanol, 2-propanol, acetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metil-t-butil éter, acetonitrilo, tolueno, DMF, NMF y cloruro de metileno y mezclas de tales disolventes, tales como etanol-agua, metanol-agua, 2-propanol-agua, acetonitrilo-agua, acetona-agua, 2-propanol-tolueno, acetato de etilo-heptano, acetato de isopropilo-acetona, metil-t-butil éter-heptano, metil-t-butil éter-etanol, etanol-heptano, acetona-acetato de etilo, acetona-ciclohexano, tolueno-heptano, más preferiblemente acetona.

Preferiblemente, en la etapa (ii) el compuesto básico de Na es un compuesto capaz de formar una sal con las funcionalidades ácidas del ARB y el NEPi, tales como NaOH. El compuesto básico es empleado en una cantidad de al menos 3 equivalentes con relación a bien sea el ARB o el NEPi, preferiblemente es empleado en cantidad estequiométrica para obtener el compuesto de doble acción, en particular el complejo con tres cationes. El solvente utilizado en la etapa (ii) puede ser cualquier solvente o mezclas de solventes que permiten la disolución del compuesto básico de Na. Los solventes preferidos incluyen agua, metanol, etanol, 2-propanol, acetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metil-t-butil éter, acetonitrilo, tolueno, y cloruro de metileno y mezclas de tales solventes, más preferiblemente agua.

En la etapa (iii) son combinadas las soluciones obtenidas en las etapas (i) y (ii). Esto puede tener lugar mediante la adición de la solución obtenida en la etapa (i) con la solución obtenida en la etapa (ii) o viceversa, preferiblemente, la solución obtenida en la etapa (ii) con solución obtenida en la etapa (i).

5 De acuerdo con la primera alternativa, una vez combinada y preferiblemente mezclada, el compuesto de doble acción, en particular el complejo precipitado en la etapa (iv). Esta mezcla y la precipitación es efectuada típicamente agitando las soluciones durante una cantidad apropiada de tiempo tal como 20 minutos a 6 horas, preferiblemente 30 minutos a 3 horas, más preferiblemente 2 horas, a temperatura ambiente. Es ventajoso agregar semillas del compuesto de doble acción. Este método facilita la precipitación.

10 En la etapa (iv) de acuerdo con esta primera alternativa, es agregado típicamente un cosolvente. El cosolvente empleado es un solvente en el cual el ARB y el NEPi en la forma complejada exhiben una solubilidad inferior que permite que el compuesto precipite. La destilación, bien sea continua o por etapas, con sustitución por este cosolvente da como resultado una mezcla predominantemente del cosolvente. Los solventes preferidos incluyen etanol, 2-propanol, acetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metil-t-butil éter, acetonitrilo, tolueno, y cloruro de metileno y mezclas de tales solventes, más preferiblemente acetato de isopropilo. Preferiblemente, es empleada una cantidad mínima de solvente para facilitar la precipitación. El sólido es recogido, por ejemplo, por filtración, y es secado para obtener el compuesto de doble acción, en particular, el complejo de acuerdo con la presente invención. La etapa de secado puede ser realizada a temperatura ambiente o temperatura elevada tal como de 30 a 60°C, preferiblemente de 30 a 40°C. LA presión reducida puede ser empleada para facilitar la retirada del solvente, preferiblemente, el secado es efectuado a presión ambiente o presión reducida de por ejemplo 10 a 30 bar, tal como de 20 bar.

20 De acuerdo con una segunda alternativa, una vez combinada y mezclada preferiblemente, el compuesto de doble acción, en particular el complejo, la mezcla forma preferiblemente una solución clara. Esta mezcla es efectuada típicamente agitando las soluciones durante una cantidad apropiada de tiempo tal como de 20 minutos a 6 horas, preferiblemente de 30 minutos a 3 horas, más preferiblemente de 1 hora, a temperatura ambiente. Si es necesario, la temperatura puede ser elevada a fin de garantizar una solución clara.

La mezcla obtenida es entonces tratada adicionalmente por intercambio del solvente para obtener el compuesto de doble acción, en particular el complejo.

25 En la etapa (iva) de acuerdo con esta segunda alternativa, la solución es preferiblemente evaporada hasta sequedad a temperaturas elevadas, tales como > temperatura ambiente a 50°C, más preferiblemente de 30 a 40°C.

30 Preferiblemente, en la etapa (va) el solvente o mezcla de solvente empleado es un solvente en el cual el ARB y el NEPi en la forma complejada exhiben una solubilidad inferior que permite que el compuesto de doble acción, en particular el complejo, precipite. Los solventes preferidos incluyen los mencionados anteriormente para la etapa (i), tales como agua, etanol, 2-propanol, etilacetato de acetona, acetato de isopropilo, metil-t-butil éter, acetonitrilo, tolueno, y cloruro de metileno y mezclas de tales solventes, más preferiblemente acetato de isopropilo. Preferiblemente, se emplea una cantidad mínima del solvente o mezcla del solvente para facilitar la precipitación.

35 En la etapa (via) la precipitación puede tener lugar a temperatura ambiente. Se puede llevar a cabo dejando la mezcla en reposo o agitando la mezcla, preferiblemente agitándola. Esto se efectúa preferiblemente por agitación y/o sonicación. Después de la precipitación, el sólido es recogido, por ejemplo, por filtración, y es secado para obtener el compuesto de acuerdo con la presente invención. La etapa de secado puede ser realizada a temperatura ambiente o temperatura elevada tal como de 30 a 60°C, preferiblemente a temperatura ambiente. La presión reducida puede ser empleada para facilitar la eliminación del solvente, preferiblemente, el secado se efectúa a presión ambiente.

40 En un tercer aspecto, esta invención es dirigida al compuesto de doble acción de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o condición, tales como hipertensión, fallo cardíaco (agudo y crónico), fallo cardíaco congestivo, disfunción ventricular izquierda y cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación auricular, aleteo atrial, remodelación vascular nociva, infarto de miocardio y sus secuelas, aterosclerosis, angina (inestable o estable),
45 insuficiencia renal, insuficiencia (diabética y no diabética) fallo cardíaco, angina de pecho, diabetes, aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, las condiciones de insuficiencia renal, tales como nefropatía diabética, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, y también hipertensión vascular renal, retinopatía diabética, otros trastornos vasculares, tales como migraña, enfermedad vascular periférica, enfermedad de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunción cognitiva (tal
50 como Alzheimer), glaucoma y apoplejía.

El compuesto de doble acción, en particular, el complejo de la primera realización puede ser administrado solo o en la forma de una composición farmacéutica de acuerdo con la segunda realización. La información sobre la dosificación, es decir, la cantidad terapéuticamente efectiva, etc., es la misma independientemente de cómo el compuesto de doble acción, en particular el complejo es administrado.

El compuesto de doble acción, en particular el complejo es beneficioso sobre una combinación de los ARB o inhibidores de la endopeptidasa neutra solos u otras combinaciones de ARB/NEPi con respecto a la utilización como terapia de primera línea, la facilidad de formulación y facilidad de manufactura.

- 5 Las realizaciones específicas de la invención se demostrarán ahora por referencia con los siguientes ejemplos. Se debe entender que estos ejemplos son divulgados solamente a manera de ilustrar la invención y no deben tomarse en modo alguno a limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

Preparación de hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butylcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio

- 10 El compuesto de doble acción de valsartan y etil éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metilpentanoico se prepara disolviendo 0.42 g del ácido libre de etil éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico (pureza de ~95%) y 0.41 g de ácido libre de valsartan en acetona 40 ml. Separadamente, se disuelven 0.111 g de NaOH en H₂O 7ml. Las dos soluciones se combinan y se agitan a temperatura ambiente durante 1 hora y se obtuvo una solución clara. La solución se evapora a 35°C para producir un sólido vítreo. El residuo sólido vítreo se carga luego con acetona 40 ml y la mezcla resultante se agita y se somete a sonicación hasta que la precipitación ocurre (- 5 minutos). El precipitado se filtró y el sólido se secó a temperatura ambiente al aire libre durante 2 días hasta que se obtiene una masa constante del sólido cristalino.

- 20 La caracterización por diversos métodos pudo confirmar la presencia tanto de valsartan y etil éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico y la formación de complejos en contraste con una mezcla física simple. Se observan picos espectrales significativos para el complejo, por ejemplo, en el XRPD, IR y la espectroscopia Raman los cuales no están presentes en la mezcla física. Véase más abajo para más detalles sobre la caracterización.

Ejemplo 2

- 25 Preparación alternativa de hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butylcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio

- 30 El compuesto de doble acción de valsartan y etil éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metilpentanoico se prepara disolviendo 22.96 mmol de ácido libre de etil éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico (pureza de ~95%) y valsartan (10.00 g; 22.96 mmol) en acetona (300 mL). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos para obtener una solución clara. Una solución de NaOH (2.76 g; 68.90 mmol) en agua (8 mL) se agrega luego agua a esta solución durante un período de 10 minutos. Los sólidos se comienzan a precipitar en 10 minutos. Alternativamente, la precipitación puede ser inducida por siembra. La suspensión se agita a 20-25°C durante 2 horas. Esta suspensión se concentra 15-30°C bajo presión reducida (180-250 mbar) a un volumen de lote de -150 mL. Se agrega entonces acetato de isopropilo al lote (150 mL) y la suspensión se concentra de nuevo a 15-30°C bajo presión reducida (180-250 mbar) a un volumen de lote de -150 mL. Esta operación (adición de 150 mL de acetato de isopropilo al lote y concentración) se repite una vez más. La suspensión se agita a 20-25°C durante 1 hora. Los sólidos se recogen por filtración bajo nitrógeno en un embudo Büchner, se lavaron con acetato de isopropilo (20 mL), y se secaron a 35°C bajo presión reducida (20 mbar) para proporcionar el compuesto.

La caracterización reveló el mismo producto como en el Ejemplo 1.

40 Ejemplo 3

Preparación alternativa de hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butylcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio usando siembra

- 45 Un reactor se carga con 2.00 kg (2.323 mmol) de sal de calcio AHU377 y 20 L de acetato de isopropilo. La suspensión se agita a 23 ± 3°C, y se agregó 4.56 L de HCl 2 N. La mezcla se agita a 23 ± 3°C durante 15 minutos para obtener una solución de dos fases clara. La capa orgánica se separa y se lava con 3 x 4.00 L de agua. La capa orgánica se concentra a 30-100 mbar y 22 ± 5°C a ~3.5 L (3.47 kg) solución de acetato de isopropilo ácido libre de AHU377 como una solución incolora.

- 50 Al reactor anterior que contiene ~3.5 L (3.47 kg) de solución de acetato de isopropilo ácido libre de AHU377 se agrega 1.984 kg (4,556 mmol) de Valsartan y 40 L de acetona. La mezcla de reacción se agita a 23 ± 3°C para obtener una solución clara que se filtra en un reactor. A la mezcla de reacción se agrega una solución de 547.6 g (13.690 mmol) de NaOH en 1.0 L de agua a 23 ± 3°C (el cual fue pre-enfriado a 20 ± 5°C y se filtró en línea) durante un período de 15-30 minutos mientras se mantenía la temperatura interna a 20-28°C (ligeramente exotérmica). El

matraz se enjuaga con 190 mL de agua y se agrega a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a $23 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 15 minutos y se agrega una suspensión de 4.0 g de [etil éster del ácido valsartan ((2*R*,4*S*)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico)]Na₃•2.5 H₂O se siembran en 50 mL de acetato de isopropilo. La mezcla se agita a $23 \pm 3^\circ\text{C}$ durante 2 horas para obtener una suspensión. La suspensión se calienta a una temperatura interna de $40 \pm 3^\circ\text{C}$ durante un período de 20 minutos y se agregan 20 L de acetato de isopropilo durante un período de 20 minutos mientras se mantiene la temperatura interna a $40 \pm 3^\circ\text{C}$. La suspensión se agita a esta temperatura durante 30 minutos adicionales. La mezcla se concentra a una temperatura interna de $35 \pm 5^\circ\text{C}$ (T_j $45 \pm 5^\circ\text{C}$) bajo presión reducida (200-350 mbar) a ~35 L de una suspensión blanca (solvente recogido: -25 L). Luego se agregan 30 L de acetato de isopropilo y la mezcla se concentra a una temperatura interna de $35 \pm 5^\circ\text{C}$ (T_j $45 \pm 5^\circ\text{C}$) bajo presión reducida (100-250 mbar) para ~30 L de una suspensión blanca (solvente recogido: -40 L). De nuevo se agregan 40 L de acetato de isopropilo y la mezcla se concentra a una temperatura interna de $35 \pm 5^\circ\text{C}$ (T_j $45 \pm 5^\circ\text{C}$) bajo presión reducida (100-200 mbar) para ~30 L de una suspensión blanca (solvente recogidos: -30 L). La mezcla de reacción se enfría a $23 \pm 3^\circ\text{C}$ durante ~20 minutos y se agita a esta temperatura durante 3 horas adicionales. El sólido se recoge por filtración bajo nitrógeno a través de un paño de polipropileno en embudo Büchner. El sólido se lava con 2 x 5 L de acetato de isopropilo y se seca a 35°C bajo presión reducida (20 mbar) hasta que el contenido de acetato de isopropilo $< 0.5\%$ para dar el producto anterior como un sólido blanco.

La caracterización reveló el mismo producto como en el Ejemplo 1.

Difracción de rayos X de polvo

El cálculo de los intervalos del plano entre red del patrón de rayos X de polvo tomados con un difractómetro de polvo Scintag XDS2000 para las líneas más importantes de la muestra dan los siguientes resultados:

d in [Å] : 21.2(s), 17.0(w), 7.1(s), 5.2(w), 4.7(w), 4.6(w), 4.2(w), 3.5(w), 3.3(w)

El margen de error para todos los intervalos del plano entre red es ± 0.1 Å. Las intensidades de los picos se indican como sigue: (w) = débil; (m) = medio, y (st) = fuerte.

Se indican los valores promedio 2θ en [°] (límite de error de ± 0.2)

4.5, 5.5, 5.6, 9.9, 12.8, 15.7, 17.0, 17.1, 17.2, 18.3, 18.5, 19.8, 21.5, 21.7, 23.2, 23.3, 24.9, 25.3, 27.4, 27.9, 28.0, 30.2.

Análisis elemental

El análisis elemental da los siguientes valores medidos de los elementos presentes en la muestra. Los hallazgos del análisis elemental, dentro de los límites de error, corresponden a la fórmula general de (C₄₈H₅₅N₆O₈Na₃)•2.5H₂O

Encontrado C: 60.05% H: 6.24% N: 8.80%

Calculado* C: 60.18% H: 6.31% N: 8.77%

30 Espectroscopia infrarroja

El espectro de absorción de infrarrojos para la muestra obtenida utilizando el espectrómetro de Infrarrojo con Transformadas de Fourier con Reflexión Total Atenuada (ATR-FTIR) (Nicolet Magna-IR 560) (ATR-FTIR) (Nicolet Magna-IR 560) muestra las siguientes bandas significativas, expresadas en números de onda recíprocos (cm⁻¹)

35 2956 (w), 1711 (st), 1637 (st), 1597 (st), 1488 (w), 1459 (m), 1401 (st), 1357 (w), 1295 (m), 1266 (m), 1176 (w), 1085 (m), 1010 (w), 1942(w), 907 (w), 862 (w), 763 (st), 742 (m), 698 (m), 533 (st).

El margen de error para todas las bandas de absorción de ATR-IR es ± 2 cm⁻¹.

Las intensidades de las bandas de absorción se indican como sigue: (w) = débil; (m) = medio, y (st) = intensidad fuerte.

Espectroscopia Raman

40 El espectro Raman de la muestra medida por el espectrómetro Raman dispersivo con 785 nm de fuente de excitación láser (Kaiser Optical Systems, Inc.) muestra las siguientes bandas significativas expresadas en números de onda recíprocos (cm⁻¹):

45 3061 (m), 2930 (m, ancho), 1612 (st), 1523 (m), 1461 (w), 1427 (w), 1287 (st), 1195 (w), 1108 (w), 11053 (w), 1041 (w), 1011 (w), 997 (m), 866(w), 850 (w), 822 (w), 808 (w), 735 (w), 715 (w), 669 (w), 643 (w), 631 (w), 618 (w), 602 (w), 557 (w), 522 (w), 453 (w), 410 (w), 328 (w).

El margen de error para todas las bandas Raman es $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

Las intensidades de las bandas de absorción se indican como sigue: (w) = débil; (m) = medio, y (st) = intensidad fuerte.

Espectroscopia de ^{13}C RMN CP-MAS de Alta Resolución

- 5 Las muestras son investigadas mediante espectroscopia de ^{13}C RMN CP-MAS (Rotación de Ángulo Mágico de Polarización Cruzada) de alta resolución utilizando un espectrómetro de RMN Bruker-BioSpin AVANCE 500 equipado con 1H de alto poder de 300 Vatios, dos amplificadores de X de alto poder de 500 Vatios, pre-amplificadores necesarios de alta potencia, un controlador "MAS" y una sonda Bruker de alta resolución BioSolids de 4 mm.
- 10 Cada muestra se empaca en un rotor ZrO_2 4mm. Los parámetros experimentales críticos son tiempos de contacto de ^{13}C 3 msec, velocidad de giro de 12 KHz en el ángulo mágico, un tiempo de contacto "en rampa", usando un esquema de desacoplamiento 1H "SPINAL64", un retraso de reciclado de 10 segundos y 1.024 barridos a 293°K. Los desplazamientos químicos están referenciados con respecto a un carbonilo de Glicina externo en 176.04 ppm.

La alta resolución de CP-MAS ^{13}C RMN muestra los siguientes picos significativos (ppm):

- 15 179.0, 177.9 177.0, 176.7, 162.0, 141.0, 137.2, 129.6, 129.1, 126.7, 125.3, 64.0, 61.5, 60.4, 50.2, 46.4, 40.6, 38.6, 33.5, 32.4, 29.8, 28.7, 22.3, 20.2, 19.1, 17.8, 16.8, 13.1, 12.1, 11.1.

- [0113] Una mezcla física de sales de Na individuales de valsartan y etil éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico reveló una mezcla inerte simple de las dos sales. Sin embargo, la muestra del complejo preparado en el Ejemplo 1 exhibió claramente diferentes características espectrales en comparación con una mezcla 1:1 de las sales de sodio.
- 20

DSC y TGA

Como medida por calorimetría diferencial de barrido (DSC) utilizando el instrumento Q1000 (TA Instruments), la temperatura de aparición de la fusión y la temperatura máxima de pico de la muestra se observa a 139°C y 145°C, respectivamente.

- 25 Como se muestra por DSC y análisis termogravimétrico (TGA), tras el calentamiento, el agua de hidratación se libera en dos etapas: la primera etapa ocurre por debajo de 100°C y la segunda etapa por encima de 120°C.

Ambos instrumentos DSC y TGA son operados a una rata de calentamiento de 10 K/min.

REIVINDICACIONES

1. Hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio en la forma cristalina.
- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una unidad asimétrica que comprende seis unidades de fórmula $C_{48}H_{55}N_6O_8Na_3 \cdot 2.5 H_2O$.
3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2 caracterizado por un espectro de Infrarrojo con Transformadas de Fourier con Reflexión Total Atenuada (ATR-FTIR) que tiene las siguientes bandas de absorción expresadas en números de onda recíprocos (cm^{-1}) ($\pm 2 cm^{-1}$): 1711 (st), 1637 (st), 1597 (st), 1401 (st).
- 10 4. El compuesto de la reivindicación 3 caracterizado por un espectro de Infrarrojo con Transformadas de Fourier con Reflexión Total Atenuada (ATR-FTIR) que tiene las siguientes bandas de absorción expresadas en números de onda recíprocos (cm^{-1}) ($\pm 2 cm^{-1}$): 2956 (w), 1711 (st), 1637 (st), 1597 (st), 1488 (w), 1459 (m), 1401 (st), 1357 (w), 1295 (m), 1266 (m), 1176 (w), 1085 (m), 1010 (w), 1942(w), 907 (w), 862 (w), 763 (st), 742 (m), 698 (m), 533 (st).
- 15 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X tomados con un difractorómetro de polvo Scintag XDS2000 que comprende los siguientes intervalos del plano entre red:
d en [Å] ($\pm 0.1 \text{ \AA}$): 21.2(s), 17.0(w), 7.1(s), 5.2(w), 4.7(w), 4.6(w), 4.2(w), 3.5(w), 3.3(w).
6. Una composición farmacéutica que comprende
- 20 (a) el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; y
(b) al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde el aditivo farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de diluyentes o agentes de relleno, desintegrantes, deslizantes, lubricantes, aglutinantes, colorantes y combinaciones de los mismos.
- 25 8. Un método para preparar el compuesto de doble acción de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, dicho método que comprende las etapas de:
(i) disolviendo (S)-*N*-valeril-*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil}-valina y etil éster del ácido (2*R*,4*S*)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico en un solvente adecuado;
(ii) disolviendo un compuesto básico de Na en un solvente adecuado;
- 30 (iii) combinando las soluciones obtenidas en las etapas (i) y (ii);
(iv) precipitación del sólido, y secado del mismo para obtener el compuesto de doble acción, o alternativamente la obtención del compuesto de doble acción mediante el intercambio de solventes empleado en las etapas (i) y (ii) por
(iva) evaporando la solución resultante hasta sequedad;
(va) redisolviendo el sólido en un solvente adecuado;
- 35 (via) precipitación del sólido y secado del mismo para obtener el compuesto de doble acción.
9. El método de la reivindicación 8 en donde el solvente adecuado en las etapas (i) y/o (va) es acetona.
10. El método de la reivindicación 8 o 9, en donde el compuesto básico de Na es NaOH, Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, NaOMe, NaOAc o NaOCHO.
- 40 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en un método de tratamiento o prevención de una condición o enfermedad seleccionada del grupo que consiste de hipertensión, falla cardíaca (aguda y crónica), falla cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación atrial, aleteo atrial, remodelación vascular

- perjudicial, infarto de miocardio y sus secuelas, aterosclerosis, angina (estable o inestable), insuficiencia renal (diabética y no diabética), falla cardíaca, angina de pecho, diabetes, aldosteronismo secundario, hipertensión pulmonar primaria y secundaria, nefropatía diabética, glomerulonefritis, escleroderma, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética, migraña, enfermedad vascular periférica, enfermedad de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunción cognitiva, glaucoma y apoplejía.
- 5 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 para uso en un método de tratamiento de la hipertensión.
13. Una composición farmacéutica que comprende
- (a) el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5;
- 10 (b) un agente terapéutico seleccionado de un antidiabético, un agente hipolipidémico, un agente anti-obesidad y un agente antihipertensivo; y
- (c) al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable.
14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 en donde el agente terapéutico es besilato de amlodipina.
- 15 15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en don el agente terapéutico es hidroclorotiazida.
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 para uso en un método de tratamiento de fallo cardíaco (agudo y crónico).

Figura 1: célula unitaria del complejo supramolecular de hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butylcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio que comprende dos unidades asimétricas

5 Gris = átomo de carbono; azul = átomo de nitrógeno; rojo = átomo de oxígeno; violeta = átomo de sodio

