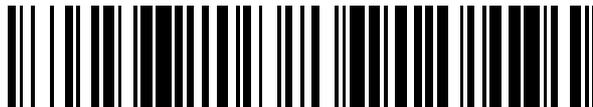


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 721**

51 Int. Cl.:

C07D 233/70 (2006.01)

A61K 31/4174 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2011 E 11785872 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2638017**

54 Título: **Formas cristalinas de un ácido alcoxi-imidazol-1-ilmetil bifenil carboxílico**

30 Prioridad:

10.11.2010 US 412011 P

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

26.04.2016

73 Titular/es:

**THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC
(100.0%)
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**FATHEREE, PAUL R. y
THALLADI, VENKAT R.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 567 721 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

Formas cristalinas de un ácido alcoxi-imidazol-1-ilmetil bifenil carboxílico

5 ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCIONÁMBITO DE LA PRESENTE INVENCION

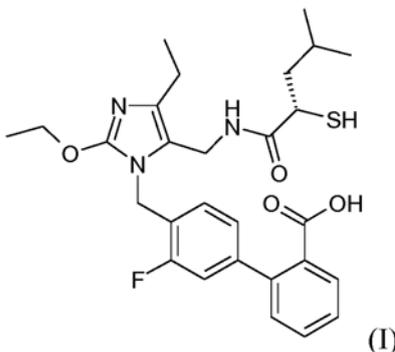
10 La presente invención se refiere a nuevas formas cristalinas de un ácido alcoxi-imidazol-1-ilmetil bifenil carboxílico, que tienen actividad antagonista del receptor de angiotensina II tipo 1 y actividad inhibidora de la neprilisina. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos cristalinos o que están preparadas a partir de ellos, a procesos para preparar los compuestos cristalinos y a compuestos para usar en el tratamiento de enfermedades tales como la hipertensión.

15 ESTADO TÉCNICO ANTERIOR

En las publicaciones de titularidad compartida U.S. nº 2008/0269305 y 2009/0023228, ambos otorgados a Allegretti y otros y registrados el 23 de abril de 2008, se revelan nuevos compuestos que poseen actividad antagonista del receptor AT₁ y actividad inhibidora del enzima neprilisina (NEP).

20 En estas solicitudes de patente se revela específicamente el compuesto ácido 4'-(2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

25 La estructura química del ácido 4'-(2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico está representada por la fórmula I:



30 Para la preparación de compuestos de almacenamiento duradero y la elaboración de composiciones y formulaciones farmacéuticas se desea a menudo disponer de una forma cristalina del agente terapéutico que no sea higroscópica ni deliquescente. También es ventajoso disponer de una forma cristalina que tenga un punto de fusión relativamente elevado (es decir superior a unos 100°C), lo cual permite procesar el material, por ejemplo micronizado, sin que se descomponga de manera significativa.

35 Aunque en la patente U.S. con el nº de publicación 2010/0081697, de Chao y otros, se ha descrito una forma libre cristalina del compuesto de la fórmula I, las formas cristalinas de la presente invención tienen unas propiedades diferentes y especialmente útiles, incluyendo una mejor solubilidad y estabilidad.

40 RESUMEN DE LA PRESENTE INVENCION

Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal de hemiedisilato cristalina del ácido 4'-(2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico designada como forma II y caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de 9,74 ± 0,20, 11,00 ± 0,20, 12,89 ± 0,20, 12,89 ± 0,20, 12,89 ± 0,20, 18,62 ± 0,20 y 23,78 ± 0,20.

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una sal de heminapadisilato cristalina del ácido 4'-(2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de 4,84 ± 0,20, 9,41 ± 0,20, 10,82 ± 0,20, 12,89 ± 0,20, 12,89 ± 0,20 y 24,65 ± 0,20.

50 Otro aspecto de la presente invención se refiere a procesos para preparar formas cristalinas de la misma. Según una forma de ejecución, un proceso para preparar una forma cristalina de la presente invención consiste en a) tratar ácido 4'-(2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico

con ácido 1,2-etano-disulfónico o con ácido naftalen-1,5-disulfónico; b) opcionalmente calentar, agitar o sonicar hasta disolución completa y c) dejar que se formen los sólidos y aislarlos para obtener la forma cristalina.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para purificar el ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. En una forma de ejecución este proceso comprende la formación de una forma cristalina según la presente invención.

Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una forma cristalina de la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a composiciones que contienen una forma cristalina de la presente invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos distintos. Por tanto, en una forma de ejecución, la presente invención se refiere a una composición que contiene (a) un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina del compuesto de la presente invención, y (b) una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente elegido entre diuréticos, bloqueadores del receptor adrenérgico β_1 , bloqueadores del canal de calcio, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina, antagonistas del receptor AT_1 , inhibidores de neprilisina, agentes antiinflamatorios no esteroides, prostaglandinas, agentes anti-lípidos, agentes antidiabéticos, agentes antitrombóticos, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores del enzima convertidor de endotelina, antagonistas de aldosterona, inhibidores de neprilisina/del enzima convertidor de angiotensina, antagonistas del receptor de vasopresina y combinaciones de ellos; de modo que la forma cristalina y el agente se pueden formular juntos o por separado. Si el agente se formula por separado puede incluirse un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere a formas cristalinas para usar en un método de tratamiento de la hipertensión o del fallo cardíaco, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina según la presente invención a un paciente necesitado de tratamiento.

La presente invención también se refiere al uso de una forma cristalina según la presente invención para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de la hipertensión o del fallo cardíaco.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

Varios aspectos de la presente invención se ilustran por referencia a las figuras adjuntas.

FIG. 1: representa un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXR) de la forma cristalina I de la sal de hemiedisilato del compuesto de la fórmula I. La forma cristalina I de la sal de hemiedisilato también se caracteriza por un termograma de calorimetría de barrido diferencial (CBD) en la FIG. 2, por una curva de análisis térmico gravimétrico (ATG) en la FIG. 3 y por un perfil de absorción dinámica de humedad (ADH) en la FIG. 4. La FIG. 5 es una imagen al microscopio de luz polarizada (MLP) de la forma cristalina I de la sal de hemiedisilato. Las figuras 1 a 5 no corresponden a la presente invención, pero están incluidas con fines comparativos.

FIG. 6: muestra un patrón PXR de la forma cristalina II de la sal de hemiedisilato del compuesto de la fórmula I. La forma cristalina II de la sal de hemiedisilato también se caracteriza por un termograma de CBD en la FIG. 7, por una curva de ATG en la FIG. 8 y por un perfil de ADH en la FIG. 9. La FIG. 10 es una imagen al MLP de la forma cristalina II de la sal de hemiedisilato.

FIG. 11: representa un patrón PXR de la sal cristalina de heminapadisilato del compuesto de la fórmula I. La sal cristalina de heminapadisilato también se caracteriza por un termograma de CBD en la FIG. 12, por una curva de ATG en la FIG. 13 y por un perfil de ADH en la FIG. 14. La FIG. 15 es una imagen al MLP de la sal cristalina de heminapadisilato.

FIG. 16: muestra las curvas de solubilidad de la forma cristalina II de la sal de hemiedisilato, de la sal cristalina de heminapadisilato y de la forma básica libre previamente descrita.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA PRESENTE INVENCION

La presente invención proporciona formas salinas cristalinas del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metil-pentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. El agente activo (es decir el compuesto de la fórmula I) contiene un centro quiral que tiene la configuración (S). No obstante los expertos en la materia entenderán que las composiciones de la presente invención pueden llevar pequeñas proporciones del estereoisómero (R), a no ser que se indique lo contrario, siempre que la presencia de tal isómero no elimine la utilidad de la composición en conjunto. Además el compuesto de la fórmula I puede existir como zwitterión, ya que contiene tanto una parte básica (imidazol) como una parte ácida (ácido carboxílico).

El compuesto de la fórmula I tiene actividad antagonista del receptor AT_1 y actividad inhibidora de la (NEP). Es de esperar que las formas cristalinas del compuesto de la fórmula I tengan la misma actividad y por lo tanto la misma utilidad en el tratamiento de enfermedades tales como la hipertensión y el fallo cardíaco. Por consiguiente, entre otros usos, las formas salinas cristalinas de la presente invención sirven para preparar composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de la hipertensión o del fallo cardíaco.

DEFINICIONES

En la descripción de los compuestos, composiciones, métodos y procesos de la presente invención los siguientes términos tienen los significados siguientes, a no ser que se indique lo contrario. Asimismo, tal como se usan aquí, las formas singulares “un”, “una” y “el”, “la” incluyen las correspondientes formas del plural, a no ser que el contexto indique claramente lo contrario. Los términos “comprende”, “incluye” y “posee” tienen intención inclusiva y quieren decir que puede haber otros elementos distintos de los enumerados. Todos los números que indican las cantidades de ingredientes, propiedades tales como el peso molecular, condiciones de reacción, etc. empleadas aquí deben entenderse como modificadas por el término “aproximadamente”, a no ser que se indique lo contrario. Por lo tanto los números indicados aquí son aproximaciones que pueden variar en función de las propiedades que se desean obtener mediante la presente invención. Al menos cada número debería interpretarse atendiendo como mínimo a los dígitos significativos presentados y aplicando técnicas corrientes de redondeo.

Tal como se usa aquí, la frase “que tiene la fórmula” o “que tiene la estructura” no pretende ser limitativa y se usa del mismo modo que habitualmente se emplea el término “comprende”.

Tal como se usa aquí, el término “hemi” quiere decir que la forma cristalina suele contener aproximadamente 1,0 equivalentes molares de la base libre (el compuesto de la fórmula I) por aproximadamente $0,5 \pm 0,15$ equivalentes molares del contraión y en una forma de ejecución aproximadamente 1,0 equivalentes molares de la base libre por aproximadamente $0,5 \pm 0,15$ equivalentes molares del contraión. Por tanto la forma II de hemiedisilato contiene en general aproximadamente 1,0 equivalentes molares de base libre por aproximadamente $0,5 \pm 0,15$ equivalentes molares de ácido 1,2-etanosulfónico, y en una forma de ejecución aproximadamente 1,0 equivalentes molares de base libre por aproximadamente $0,5 \pm 0,15$ equivalentes molares de ácido 1,2-etanosulfónico. De manera análoga, la forma de hemina-padisilato contiene en general aproximadamente 1,0 equivalentes molares de base libre por aproximadamente $0,5 \pm 0,15$ equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico, y en una forma de ejecución aproximadamente 1,0 equivalentes molares de base libre por aproximadamente $0,5 \pm 0,15$ equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico.

El término “hidrato” significa una forma cristalina con moléculas de agua incorporadas en la celda unitaria de la red cristalina. El hidrato puede incluir una o más moléculas de agua, pero el número de moléculas de agua también puede ser una fracción de uno, como por ejemplo un medio o un cuarto. En la presente invención la forma de hemina-padisilato es un hidrato y por lo general contiene aproximadamente 1,0 equivalentes molares de base libre por aproximadamente $0,5 \pm 0,15$ equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico y aproximadamente $0,55 \pm 0,45$ equivalentes molares de agua. En una forma de ejecución la forma de hemina-padisilato contiene aproximadamente 1,0 equivalentes molares de base libre por aproximadamente $0,5 \pm 0,15$ equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico y aproximadamente $0,25 \pm 0,15$ equivalentes molares de agua, y en otra forma de ejecución la forma de hemina-padisilato contiene aproximadamente 1,0 equivalentes molares de base libre por aproximadamente $0,5 \pm 0,15$ equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico y aproximadamente $0,25 \pm 0,15$ equivalentes molares de agua.

Tal como se usa aquí, el término “punto de fusión” o “endotermia de fusión” se refiere a la temperatura a la cual se observa por calorimetría de barrido diferencial el flujo máximo de calor endotérmico correspondiente a la transición térmica del cambio de fase sólida a líquida.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a un material que no sea inaceptable biológicamente, o por otro motivo, para usarlo en la presente invención. Por ejemplo, la expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un material que se puede incorporar a una composición y administrar a un paciente sin causar efectos biológicamente inaceptables o interactuar de manera inaceptable con otros componentes de la composición. Estos materiales farmacéuticamente aceptables cumplen normalmente los niveles exigidos en los ensayos de toxicología y fabricación e incluyen aquellas sustancias que están identificadas por la “Food and Drug Administration” de EE. UU. como ingredientes inactivos adecuados.

La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad suficiente para realizar el tratamiento cuando se administra a un paciente que lo necesita, es decir a la cantidad de fármaco necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar la hipertensión es una cantidad de compuesto que se necesita para, por ejemplo, reducir, suprimir, eliminar o prevenir los síntomas de la hipertensión o para tratar su causa subyacente. En una forma de ejecución, una cantidad terapéuticamente efectiva es la cantidad necesaria para disminuir la presión sanguínea o la cantidad de fármaco necesaria para mantener la presión sanguínea normal. Por otra parte, la expresión “cantidad efectiva” significa una cantidad suficiente para obtener un resultado deseado, que no tiene por qué ser necesariamente un resultado terapéutico. Por ejemplo, al estudiar un sistema que comprende un receptor AT_1 , una “cantidad efectiva” puede ser la cantidad que se necesita para antagonizar el receptor.

Tal como se usa aquí, el término “tratar” o “tratamiento” significa el tratamiento de una enfermedad o estado médico (tal como la hipertensión) de un paciente, como por ejemplo un mamífero (en concreto un humano), que comprende: (a) evitar que ocurra la enfermedad o estado médico, o sea el tratamiento profiláctico del paciente; (b) mejorar la enfermedad o estado médico, por ejemplo eliminándola o provocando su regresión en el paciente; (c) suprimir la

enfermedad o estado médico, por ejemplo frenando o parando su desarrollo en el paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o estado médico en el paciente. Por ejemplo, la frase "tratar la hipertensión" incluiría evitar que ocurra, mejorarla, suprimirla y aliviar sus síntomas (por ejemplo disminuyendo la presión sanguínea). El término "paciente" quiere incluir aquellos mamíferos, como los humanos, que necesitan tratamiento o prevención de la enfermedad o que están siendo tratados para prevenirla o para tratar una enfermedad o estado médico concreto. El término "paciente" también incluye sujetos de experimentación en los que se evalúan los compuestos de la presente invención o sujetos de experimentación utilizados en un ensayo, como por ejemplo un modelo animal.

Todos los demás términos empleados aquí pretenden tener su significado ordinario, tal como es entendido por los expertos en el campo al que pertenecen.

PROCEDIMIENTOS GENERALES DE SÍNTESIS

Los compuestos cristalinos de la presente invención pueden sintetizarse a partir de materiales fácilmente asequibles, como los que se describen a continuación y en los ejemplos. Para producir estos compuestos cristalinos se pueden usar varios métodos. Nótese sin embargo que tanto el contenido cristalino como el hábito de los cristales (forma y tamaño) puede variar, en parte debido al método de preparación y también a la composición del disolvente. Se ha observado que los cristales son de morfología laminar, compacta y acicular.

Debe tenerse en cuenta que, si bien se indican unas condiciones específicas del proceso (es decir temperaturas de cristalización, tiempos, relaciones molares de reactantes, disolventes, presiones, etc.), también se pueden emplear otras condiciones de proceso, a no ser que se afirme lo contrario. En algunos casos las reacciones o cristalizaciones se efectuaron a temperatura ambiente, sin medir las temperaturas reales. Se entiende que temperatura ambiente puede referirse a la que está comprendida en el intervalo comúnmente asociado a la temperatura ambiental en un ámbito de laboratorio y típicamente variará entre unos 15°C y 30°C. En otros casos las reacciones o cristalizaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, midiendo y registrando la temperatura real.

En general las formas cristalinas de la presente invención se preparan tratando primero ácido 4'-(2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (designado aquí como "base libre") con el contraión apropiado, es decir con ácido 1,2-etanodisulfónico o ácido naftalen-1,5-disulfónico.

El ácido 4'-(2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico utilizado en la presente invención se puede preparar fácilmente partiendo de materias primas y reactivos disponibles en el comercio, mediante los procedimientos descritos en los ejemplos o en las publicaciones U.S. de titularidad compartida citadas en la parte de los antecedentes de la presente solicitud.

Para preparar una sal cristalina según la presente invención, el ácido 4'-(2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico se pone normalmente en contacto con unos 0,45 a 1,2 equivalentes molares del contraión apropiado. En una forma de ejecución se usan aproximadamente 1,0 hasta 1,2 equivalentes molares de ácido 1,2-etanodisulfónico, y en una forma de ejecución particular aproximadamente 1,1 equivalentes molares de ácido 1,2-etanodisulfónico. En otra forma de ejecución se usan aproximadamente 1,0 hasta 1,2 equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico, y en una forma de ejecución particular aproximadamente 1,1 equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico. En otra forma de ejecución se usan aproximadamente 0,45 hasta 0,65 equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico, y en una forma de ejecución particular aproximadamente 0,55 equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico. Las relaciones molares descritas en los métodos de la presente invención se pueden determinar fácilmente por varios métodos que están a disposición de los especialistas en la materia. Por ejemplo, estas relaciones molares se pueden determinar fácilmente mediante RMN-H¹. Como alternativa para determinar la relación molar se pueden emplear el análisis elemental y métodos de HPLC.

En general la cristalización se lleva a cabo en un diluyente inerte o sistema disolvente adecuado. Como ejemplos de ello cabe mencionar, sin limitarse a ellos, alcoholes (p.ej. metanol, etanol, isopropanol e isobutanol), acetato de etilo, acetonitrilo, diclorometano, metil *t*-butil éter, tetrahidrofurano y análogos, así como mezclas de ellos, y opcionalmente pueden contener agua.

En una forma de ejecución, la cristalización de la forma cristalina II de la sal de hemiedisilato se puede llevar a cabo empleando un alcohol (p.ej. etanol) y metil *t*-butil éter. En otra forma de ejecución, la cristalización de la forma cristalina II de la sal de hemiedisilato se puede llevar a cabo empleando un alcohol (p.ej. etanol), metil *t*-butil éter, agua y acetato de etilo. En otra forma de ejecución, la cristalización de la forma cristalina II de la sal de hemiedisilato se puede llevar a cabo empleando un alcohol (p.ej. etanol), agua y acetato de etilo.

La cristalización de la sal de heminapadisilato se puede llevar a cabo empleando un alcohol (p.ej. etanol) y acetato de etilo, incluyendo opcionalmente agua.

En general la cristalización se realiza a temperatura ambiente. No obstante puede ser deseable calentar suavemente (por ejemplo a ~30-80°C, usualmente a ~30-60°C), agitar o sonicar la mezcla para ayudar a disolverla. Después se

deja reposar la mezcla para permitir la formación de los sólidos, que luego se aíslan para producir la forma cristalina. En general los sólidos se forman a temperatura ambiente. No obstante en esta etapa se puede enfriar la mezcla, por ejemplo a ~20-30°C.

5 Al cabo de un periodo de tiempo adecuado se observará la formación de cristales. Una vez vistos los cristales se puede reducir el volumen del licor madre y aislar y secar los cristales. Los sólidos pueden separarse de la mezcla reactiva por cualquier método convencional, como precipitación, filtración, concentración, centrifugación, secado al vacío y similares. Los sólidos también se pueden lavar con un diluyente inerte. En una forma de ejecución los sólidos se lavan con etanol, dioxano o acetato de etilo.

10 Los procedimientos de elaboración subsiguientes a la cristalización inicial pueden incluir una siembra de cristales para facilitar la cristalización.

PROPIEDADES CRISTALINAS

15 Entre otras ventajas se ha encontrado que la producción de las formas cristalinas del compuesto de la fórmula I sirve para purificar el propio compuesto. Por ejemplo, las formas cristalinas de la presente invención tienen porcentajes de pureza comprendidos en el intervalo del 98-99%.

20 Como es bien sabido en el campo de la difracción de rayos X de polvo, las alturas relativas de los picos en los patrones de PXRD dependen de varios factores relacionados con la preparación de las muestras y la geometría del aparato, mientras que las posiciones de los picos son relativamente insensibles a los detalles experimentales. Se obtuvieron los patrones de PXRD y los termogramas de calorimetría de barrido diferencial (CBD) y se evaluó el análisis térmico gravimétrico (ATG) y la absorción dinámica de humedad (ADH) (también conocida como perfil de absorción-desorción de humedad), tal como está descrito en el ejemplo 9. Por consiguiente, en una forma de ejecución, los compuestos cristalinos de la presente invención se caracterizan por un patrón de PXRD que tiene picos en ciertas posiciones. En otra forma de ejecución los compuestos cristalinos de la presente invención se caracterizan por un termograma de CBD. En otra forma más de ejecución los compuestos cristalinos de la presente invención se caracterizan por una curva de ATG. En otra forma de ejecución los compuestos cristalinos de la presente invención se caracterizan por una imagen al microscopio de luz polarizada (MLP).

Forma I de la sal de hemiedisilato (no conforme a la presente invención)

35 La forma cristalina I de la sal de hemiedisilato se caracteriza por un patrón de PXRD en el cual las posiciones de los picos se corresponden sustancialmente con las mostradas en la FIG. 1. Estos picos se enumeran a continuación. Solo figuran en la lista los picos que tienen una altura relativa (%H) aproximadamente igual al 15% o superior.

2 θ	d (Å)	Altura ¹	%H ²	*
9,89	8,94	358	22,9	*
11,66	7,59	1013	64,7	*
13,55	6,53	495	31,6	*
18,41	4,82	898	57,3	*
18,89	4,69	302	19,3	
19,91	4,46	512	32,7	
20,42	4,35	1101	70,3	*
20,90	4,25	356	22,8	
21,33	4,16	508	32,4	
22,46	3,96	1566	100	*
24,35	3,65	637	40,7	
25,85	3,44	877	56	
28,73	3,10	372	23,8	
30,92	2,89	321	20,5	

¹ Altura del pico desde la línea base
² Porcentaje de altura del pico en comparación con el pico más alto
* Indica los picos que son importantes para identificar esta forma

40 La forma cristalina I de la sal de hemiedisilato se caracteriza por el termograma de CBD representado en la FIG. 2. El termograma de CBD demuestra que la forma cristalina I de la sal de hemiedisilato tiene una excelente estabilidad térmica, con un punto de fusión aproximado de 158°C y ninguna descomposición térmica notable por debajo de 158°C. La curva térmica no compleja no presenta ningún pico indeseado, endotérmico o exotérmico, antes de la endotermia de fusión a 158°C, lo cual sugiere que este sólido cristalino es con mucha probabilidad una forma cristalina anhidra.

45

La forma cristalina I de la sal de hemiedisilato se caracteriza por la curva de ATG representada en la FIG. 3. La curva de ATG muestra una pequeña pérdida de disolventes y/o de agua (del 1% en peso aproximadamente) a temperaturas inferiores a unos 125°C, lo cual es coherente con la pérdida de humedad o disolvente residual.

5 La forma cristalina I de la sal de hemiedisilato se caracteriza por la curva de ADH representada en la FIG. 4. Esta curva de ADH demuestra que esta forma tiene un perfil reversible de absorción/desorción, con niveles aceptables de higroscopicidad. Esta forma cristalina tiene una pequeña ganancia de peso (del 0,38% aproximadamente) cuando se expone a un intervalo amplio de humedad, desde el 5% de HR hasta el 90% de HR, e inferior a un 0,26% en peso cuando se expone hasta el 70% de HR. Esto indica que la forma cristalina I de la sal de hemiedisilato solo tiene un riesgo mínimo de higroscopicidad en condiciones ambientales.

La forma cristalina I de la sal de hemiedisilato se caracteriza por la imagen de MLP mostrada en la FIG. 5.

Forma II de hemiedisilato

15 La forma cristalina II de la sal de hemiedisilato se caracteriza por un patrón de PXRD en el cual las posiciones de los picos se corresponden sustancialmente con las mostradas en la FIG. 6. Estos picos se enumeran a continuación. Solo figuran en la lista los picos que tienen una altura relativa (%H) aproximadamente igual al 15% o superior.

2θ	d (Å)	Altura¹	%H²	*
9,74	9,07	688	46,3	*
11,00	8,04	519	34,9	*
12,89	6,86	684	46	*
14,27	6,20	289	19,4	*
15,54	5,70	684	46,1	*
17,81	4,98	525	35,3	
18,14	4,89	710	47,8	
18,62	4,76	1276	85,9	*
21,44	4,14	582	39,2	
22,25	3,99	535	36	
23,15	3,84	608	41	
23,78	3,74	1485	100	*
24,80	3,59	400	26,9	
25,28	3,52	374	25,2	
26,03	3,42	413	27,8	
26,58	3,35	535	36	
28,01	3,18	371	25	

¹ Altura del pico desde la línea base
² Porcentaje de altura del pico en comparación con el pico más alto
* Indica los picos que son importantes para identificar esta forma

20 Así, en una forma de ejecución, la forma cristalina II de la sal de hemiedisilato se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) que comprende picos de difracción a valores 2θ de 12,89 ± 0,20, 12,89 ± 0,20, 12,89 ± 0,20, 12,89 ± 0,20, 12,89 ± 0,20 y 23,78 ± 0,20; y en otra forma de ejecución también se caracteriza por tener uno o más picos de difracción adicionales a valores 2θ elegidos entre 12,89 ± 0,20, 12,89 ± 0,20, 12,89 ± 0,20, 22,25 ± 0,20, 23,15 ± 0,20, 24,80 ± 0,20, 25,28 ± 0,20, 26,03 ± 0,20, 26,58 ± 0,20 y 28,01 ± 0,20.

30 En una forma de ejecución la forma cristalina II de la sal de hemiedisilato se caracteriza por el termograma de CBD representado en la FIG. 7. El termograma de CBD demuestra que la forma cristalina II de la sal de hemiedisilato tiene una estabilidad térmica excelente, con un punto de fusión aproximado de 182°C y ninguna descomposición térmica notable por debajo de 182°C. La curva térmica no compleja no presenta ningún pico indeseado, endotérmico o exotérmico, antes de la endotermia de fusión a 182°C, lo cual sugiere que este sólido cristalino es con mucha probabilidad una forma cristalina anhidra.

35 En una forma de ejecución la forma cristalina II de la sal de hemiedisilato se caracteriza por la curva de ATG representada en la FIG. 8. La curva de ATG no muestra pérdida de disolventes y/o de agua a temperaturas menores de 180°C aproximadamente, lo cual es indicativo de la pureza de la fase del material anhidro.

40 En una forma de ejecución la forma cristalina II de la sal de hemiedisilato se caracteriza por la curva de ADH representada en la FIG. 9. Esta curva de ADH demuestra que esta forma tiene un perfil reversible de absorción/desorción, con niveles aceptables de higroscopicidad. Esta forma cristalina tiene una ganancia de peso insignificante (aproximadamente del 0,16%) cuando se expone a un intervalo amplio de humedad, desde el 5% de HR hasta el 90% de HR, e inferior a un 0,10% en peso cuando se expone hasta el 70% de HR. Esto indica que la forma cristalina II de la sal de hemiedisilato solo tiene un riesgo mínimo de higroscopicidad en condiciones ambientales.

En otra forma de ejecución la forma cristalina II de la sal de heminapadisilato se caracteriza por la imagen de MLP mostrada en la FIG. 10.

Sal de heminapadisilato

5 La sal cristalina de heminapadisilato se caracteriza por un patrón de PXRD en el cual las posiciones de los picos se corresponden sustancialmente con las mostradas en la FIG. 11. Estos picos se enumeran a continuación. Solo figuran en la lista los picos que tienen una altura relativa (%H) aproximadamente igual al 15% o superior.

2 θ	d (Å)	Altura ¹	%H ²	*
4,84	18,25	612	18,7	*
9,41	9,39	3273	100	*
10,82	8,17	1919	58,6	*
14,05	6,30	565	17,3	
17,39	5,10	1623	49,6	*
18,65	4,75	986	30,1	
19,55	4,54	1168	35,7	
20,21	4,39	1270	38,8	
21,44	4,14	563	17,2	
23,48	3,79	517	15,8	
24,17	3,68	1581	48,3	*
24,65	3,61	1826	55,8	*
25,69	3,46	908	27,7	
26,65	3,34	564	17,2	
28,79	3,10	1096	33,5	
29,63	3,01	785	24	
30,52	2,93	502	15,3	

¹ Altura del pico desde la línea base
² Porcentaje de altura del pico en comparación con el pico más alto
* Indica los picos que son importantes para identificar esta forma

10 Así, en una forma de ejecución, la sal cristalina de heminapadisilato se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) que comprende picos de difracción a valores 2 θ de 12,89 \pm 0,20, 12,89 \pm 0,20, 12,89 \pm 0,20, 17,39 \pm 0,20, 24,17 \pm 0,20 y 24,65 \pm 0,20; y en otra forma de ejecución también se caracteriza por tener uno o más picos de difracción adicionales a valores 2 θ elegidos entre 12,89 \pm 0,20, 12,89 \pm 0,20 y 24,65 \pm 0,20.

15 En una forma de ejecución la sal cristalina de heminapadisilato se caracteriza por el termograma de CBD mostrado en la FIG. 12. El termograma de CBD demuestra que la forma cristalina de heminapadisilato tiene una estabilidad térmica excelente, con un punto de fusión aproximado de 181°C y ninguna descomposición térmica notable por debajo de 181°C. La curva térmica parece mostrar un pico endotérmico superficial por debajo de 100°C, lo cual puede corresponder a pequeñas cantidades de disolvente que están incluidas en la red cristalina o adsorbidas en la superficie del cristal.

20 En una forma de ejecución la sal cristalina de heminapadisilato se caracteriza por la curva de ATG representada en la FIG. 13. La curva de ATG muestra una pequeña pérdida de disolventes y/o de agua (aproximadamente del 0,5% en peso) a temperaturas por debajo de unos 125°C, lo cual es coherente con la pérdida de humedad o disolvente residual incluido en la red.

25 En una forma de ejecución la sal cristalina de heminapadisilato se caracteriza por la curva de ADH representada en la FIG. 14. Esta curva de ADH demuestra que esta forma tiene un perfil reversible de absorción/desorción, con niveles aceptables de higroscopicidad. Esta forma cristalina tiene una pequeña ganancia de peso (aproximadamente del 0,97%) cuando se expone a un intervalo amplio de humedad, desde el 5% de HR hasta el 90% de HR, e inferior a un 0,68% en peso cuando se expone hasta el 70% de HR. Esto indica que la sal cristalina de heminapadisilato solo tiene un riesgo mínimo de higroscopicidad en condiciones ambientales.

30 La sal cristalina de heminapadisilato también se ha descrito mediante el análisis de la estructura cristalina por difracción de rayos X, obteniéndose los siguientes parámetros de red: la celda unitaria es triclinica y tiene las dimensiones a = 9,199(1) Å, b = 10,556(1) Å, c = 19,348(3) Å; α = 80,754(8)°, β = 79,286(7)°, γ = 66,111(6)°; el grupo espacial es P1(barra); la densidad calculada es 1,337 g/cm³. La estructura cristalina resultante confirma que la composición química del compuesto es la de la fórmula I y que la unidad asimétrica contiene dos moléculas de ácido {2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil-3'-fluorobifenil-2-carboxílico con simetría independiente, un anión naftalendisulfonato y aproximadamente media molécula de agua, lo cual lleva a la conclusión de que este cristal es un hidrato. Los picos de difracción de rayos X de polvo calculados a partir de las posiciones atómicas derivadas concuerdan de manera excelente con los resultados observados.

En otra forma de ejecución la sal cristalina de heminapadisilato se caracteriza por la imagen de MLP mostrada en la FIG. 15.

5 UTILIDAD

El compuesto de la fórmula I tiene actividad antagonista del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT₁) y actividad inhibidora de la neprilisina (NEP), es decir, el compuesto es capaz de inhibir la actividad enzima-substrato. Una medida de la afinidad de un compuesto por el receptor AT₁ es la constante de inhibición (K_i) para la unión con el receptor AT₁. El valor pK_i es el logaritmo negativo en base 10 de la K_i. Una medida de la capacidad de un compuesto para inhibir la NEP es la concentración de inhibición (CI₅₀), la cual es la concentración de compuesto que produce la inhibición semimáxima de la conversión del sustrato por el enzima NEP. El valor pCI₅₀ es el logaritmo negativo en base 10 de la CI₅₀. El compuesto de la fórmula I tiene un pK_i para el receptor AT₁ superior o igual aproximadamente a 7,0 y un pCI₅₀ para la NEP superior o igual aproximadamente a 7,0.

En las publicaciones U.S. nº 2008/0269305 y 2009/0023228, ambas de Allegretti y otros, se describen unos ensayos ejemplificadores para determinar las propiedades del compuesto de la fórmula I y también de las formas cristalinas de la presente invención, como la actividad de unión al receptor AT₁ y/o de inhibición de la NEP, y se incluyen con finalidad ilustrativa, pero no limitadora, unos ensayos que miden la unión a AT₁ y AT₂ y la inhibición de la NEP. Otros ensayos útiles son: un ensayo para medir la inhibición del enzima convertidor de angiotensina (ECA); un ensayo para medir la inhibición de la aminopeptidasa P (APP), y un ensayo farmacodinámico para evaluar *in vivo* el poder inhibidor de ECA, AT₁ y NEP en ratas anestesiadas (Seymour y otros, Hypertension 7 (Suppl I): I-35-I-42, 1985 y Wigle y otros, Can. J. Physiol. Pharmacol. 70:1525-1528, 1992), en el cual la inhibición del AT₁ se mide como el porcentaje de inhibición de la respuesta al presor de la angiotensina II, la inhibición del ECA se mide como el porcentaje de inhibición de la respuesta al presor de la angiotensina I, y la inhibición de la NEP se mide como el aumento de la producción urinaria de guanosín 3', 5'-monofosfato cíclico (GMPc). Los ensayos *in vivo* útiles incluyen el modelo de ratas conscientes espontáneamente hipertensas (RES), un modelo de hipertensión dependiente de renina que sirve para medir el bloqueo del receptor AT₁ (Intengan y otros, (1999) Circulation 100(22):2267-2275 y Badyal y otros (2003) Indian Journal of Pharmacology 35:349-362), y el modelo de ratas conscientes tratadas con acetato de desoxicorticosterona (sal DOCA), un modelo de hipertensión dependiente del volumen que sirve para medir la actividad de la NEP (Trapani y otros (1989) J. Cardiovasc. Pharmacol. 14:419-424, Intengan y otros (1999) Hypertension 34(4):907-913, y Badyal y otros (2003) *supra*). Ambos modelos, el RES y el de sal DOCA, son útiles para evaluar la capacidad de un compuesto de ensayo para rebajar la presión sanguínea. El modelo de sal DOCA también sirve para medir la capacidad de un compuesto de ensayo para evitar o retrasar un aumento de la presión sanguínea. Es de esperar que el compuesto de la fórmula I y las formas cristalinas de la presente invención sean antagonistas del receptor AT₁ e inhiban el enzima NEP en cualquiera de los ensayos arriba citados o en ensayos de naturaleza análoga. Por tanto los ensayos anteriormente mencionados sirven para determinar la utilidad terapéutica de las formas cristalinas de la presente invención, por ejemplo su utilidad como agentes antihipertensivos. Otras propiedades y utilidades de las formas cristalinas se pueden demostrar mediante el empleo de otros ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos de los especialistas en la materia.

Por tanto cabe esperar que las formas cristalinas del compuesto de la fórmula I sean útiles para el tratamiento y/o la prevención de estados médicos receptivos al antagonismo del receptor AT₁ y a la inhibición de la NEP. Por ejemplo, antagonizando el receptor AT₁ y por lo tanto interfiriendo en la acción de la angiotensina II sobre sus receptores, es de esperar que una forma cristalina sea útil para prevenir el aumento de la presión sanguínea producido por la angiotensina II, un potente vasopresor. Asimismo, inhibiendo la NEP, también es de esperar que una forma cristalina potencie los efectos biológicos de los péptidos endógenos que son metabolizados por la NEP, como los péptidos natriuréticos, la bombesina, las bradiquininas, la calcitonina, las endotelinas, las encefalinas, la neurotensina, la sustancia P y el péptido intestinal vasoactivo. Por ejemplo, al potenciar los efectos de los péptidos natriuréticos es de esperar que el compuesto cristalino sea útil para tratar el glaucoma. También cabe esperar que las formas cristalinas de la presente invención tengan otras acciones fisiológicas, por ejemplo sobre los sistemas renal, nervioso central, reproductivo y gastrointestinal.

Es de esperar que las formas cristalinas de la presente invención sirvan para tratar y/o prevenir estados médicos tales como las enfermedades cardiovasculares y renales. Las enfermedades cardiovasculares de especial interés incluyen fallos cardíacos tales como el fallo cardíaco congestivo, el fallo cardíaco agudo, el fallo cardíaco crónico y el fallo cardíaco descompensado agudo y crónico. Las enfermedades renales de especial interés incluyen la nefropatía diabética y la enfermedad renal crónica. Una forma de ejecución de la presente invención se refiere al uso de formas cristalinas en un método de tratamiento de la hipertensión, que consiste en administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de la presente invención. En general la cantidad terapéuticamente efectiva es aquella que resulta suficiente para reducir la presión sanguínea del paciente. En una forma de ejecución la forma cristalina se administra como dosis oral.

Otra forma de ejecución de la presente invención se refiere al uso de formas cristalinas en un método de tratamiento del fallo cardíaco, que consiste en administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de la presente invención. En general la cantidad terapéuticamente efectiva es aquella que resulta suficiente

para disminuir la presión sanguínea y/o mejorar las funciones renales. En una forma de ejecución la forma cristalina se administra como dosis intravenosa. Cuando se emplea para tratar el fallo cardíaco, la forma cristalina se puede administrar combinada con otros agentes terapéuticos, tales como diuréticos, péptidos natriuréticos y antagonistas de los receptores de adenosina.

También se espera que las formas cristalinas de la presente invención sirvan de terapia preventiva, por ejemplo para evitar la progresión de la insuficiencia cardíaca tras el infarto de miocardio, para prevenir la restenosis arterial tras la angioplastia, para evitar el engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos después de las operaciones vasculares, para prevenir la aterosclerosis y la angiopatía diabética.

Asimismo, como inhibidoras de la NEP, es de esperar que las formas cristalinas de la presente invención también inhiban la encefalinas y por lo tanto la degradación de las encefalinas endógenas, por lo cual estos compuestos también pueden ser útiles como analgésicos. Gracias a sus propiedades inhibidoras de la NEP también cabe esperar que las formas cristalinas sean útiles como agentes antitúxicos y antidiarreicos (por ejemplo para tratar la diarrea acuosa), así como en el tratamiento de los trastornos menstruales, del parto prematuro, la pre-eclampsia, la endometriosis, los trastornos reproductivos (por ejemplo la infertilidad masculina y femenina, el síndrome ovárico poliquístico, el fallo de implantación) y la disfunción sexual masculina y femenina, incluyendo la disfunción eréctil y el trastorno de la excitación sexual femenina. Más concretamente cabe esperar que las formas cristalinas sean útiles para tratar la disfunción sexual femenina, que a menudo se define como la dificultad o incapacidad de un paciente femenino para hallar satisfacción en la actividad sexual, lo cual abarca una variedad de diversos trastornos sexuales femeninos, incluyendo de manera ilustrativa y no restrictiva el trastorno del deseo sexual hipoactivo, el trastorno de la excitación sexual, el trastorno orgásmico y el trastorno de dolor sexual. Para tratar dichos trastornos, en especial la disfunción sexual femenina, una forma cristalina se puede combinar con uno o más de los siguientes agentes secundarios: inhibidores de PDE5, agonistas de dopamina, agonistas y/o antagonistas de receptores de estrógenos, andrógenos y estrógenos.

La cantidad de forma cristalina administrada por dosis o la cantidad total administrada por día se puede determinar previamente o se puede basar en un paciente individual teniendo en cuenta numerosos factores como la naturaleza y la gravedad de su estado, la enfermedad que debe tratarse, la edad, el peso y la salud general del paciente, su tolerancia al agente activo, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como la actividad, la eficacia y los perfiles farmacocinéticos y toxicológicos del compuesto y de cualquier agente auxiliar administrado, y similares. El tratamiento de un paciente que sufre una enfermedad o estado médico (tal como la hipertensión) puede empezar con una dosificación predeterminada o bien determinada por el médico de atención y continuar durante un periodo de tiempo necesario para prevenir, mejorar, suprimir o aliviar los síntomas de la enfermedad o del estado médico. Los pacientes sometidos a este tratamiento serán normalmente controlados de forma rutinaria para ver la efectividad de la terapia. Por ejemplo, al tratar la hipertensión se pueden tomar mediciones de la presión sanguínea para comprobar la efectividad del tratamiento. El médico tratante dispone fácilmente de indicadores análogos bien conocidos para otras enfermedades y estados aquí descritos. El control continuo por parte del médico asegura que la cantidad óptima de la forma cristalina sea administrada en cualquier momento dado y facilita la determinación del tiempo de tratamiento. Esto tiene especial valor cuando además se administran agentes secundarios, ya que su selección, dosificación y duración también requieren ajuste. De este modo el régimen de tratamiento y la posología se pueden ajustar durante el curso de la terapia, administrando la cantidad más baja del agente activo que produce el efecto deseado y prolongando luego la administración solo en la medida necesaria para tratar satisfactoriamente la enfermedad o el estado médico.

Como se espera que las formas cristalinas de la presente invención posean actividad antagonista del receptor AT_1 y actividad inhibidora del enzima NEP, también son útiles como herramientas de investigación y estudio de sistemas biológicos o muestras que contengan receptores de AT_1 o un enzima NEP, por ejemplo para estudiar enfermedades en las que juega un papel el receptor AT_1 o el enzima NEP. Cualquier sistema biológico adecuado o muestra que contenga receptores de AT_1 y/o un enzima NEP se puede emplear en tales estudios, realizables *in vitro* o *in vivo*. Como sistemas biológicos representativos o muestras adecuadas para dichos estudios cabe citar, sin limitarse a ellos: células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejidos, órganos aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, humanos, etc.) y similares, siendo los humanos de especial interés. Según una forma de ejecución particular de la presente invención, un receptor AT_1 en un mamífero se antagoniza administrando una cantidad de una forma cristalina que actúe contra AT_1 . En otra forma de ejecución particular de la presente invención la actividad del enzima NEP en un mamífero se inhibe administrando una cantidad de una forma cristalina inhibidora de la NEP. Las formas cristalinas también se pueden emplear como herramientas de investigación, efectuando los ensayos biológicos con dicha forma.

Para usarlos como herramienta de investigación, un sistema biológico o una muestra que contenga un receptor AT_1 y/o un enzima NEP se pone normalmente en contacto con una cantidad de una forma cristalina que antagonice el receptor AT_1 o inhiba el enzima NEP. Después de exponer el sistema biológico o la muestra a la forma cristalina se determinan los efectos de antagonizar el receptor AT_1 y/o inhibir el enzima NEP mediante procedimientos y equipos convencionales tales como la medición de la unión al receptor en un ensayo de fijación o la medición de los cambios mediados por ligandos en un ensayo funcional. La exposición comprende la puesta en contacto de células o tejido con el compuesto, la administración del compuesto a un mamífero, por ejemplo *i.p.*, *i.v.* o *s.c.*, etc. Esta etapa de

determinación puede suponer la medición de una respuesta (un análisis cuantitativo) o una observación (un análisis cualitativo). La medición de una respuesta implica por ejemplo la determinación de los efectos de la forma cristalina en el sistema biológico o en la muestra, empleando métodos y equipos convencionales tales como los ensayos de unión a radioligandos y la medición de los cambios mediados por ligandos en ensayos funcionales. Los resultados de los ensayos se pueden utilizar para determinar el nivel de actividad y la cantidad de compuesto necesaria para obtener el resultado deseado, es decir una cantidad que antagonice el receptor AT₁ y/o inhiba el enzima NEP. La etapa de determinación suele implicar la determinación de los efectos mediados por ligandos en el receptor AT₁ y/o en la inhibición del enzima NEP.

Además las formas cristalinas de la presente invención se pueden usar como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos y por tanto también son útiles en los ensayos de reconocimiento para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos con acción antagonista del receptor AT₁ y/o actividad inhibidora de la NEP. De este modo, una forma cristalina se usa como patrón en un ensayo que permite comparar los resultados obtenidos con un compuesto de ensayo y con la forma cristalina, a fin de identificar aquellos compuestos de ensayo que tienen una actividad aproximadamente igual o superior, si es el caso. Por ejemplo, los datos de la K_i (determinados por ejemplo mediante un ensayo de fijación) para un compuesto o un grupo de compuestos de ensayo se comparan con los datos de K_i para una forma cristalina, a fin de identificar aquellos compuestos que tienen las propiedades deseadas, por ejemplo los compuestos de ensayo que tienen un valor K_i aproximadamente igual o superior al de una forma cristalina de la presente invención, si es el caso. Este aspecto de la presente invención incluye como formas de ejecución separadas tanto la generación de datos comparativos (llevando a cabo los ensayos adecuados) como el análisis de los datos de ensayo, para identificar los compuestos ensayados de interés. Así, un compuesto de ensayo se puede evaluar en un ensayo biológico mediante un método que comprenda las etapas de: (a) realizar un ensayo biológico con un compuesto de ensayo para obtener un primer valor experimental; (b) realizar el ensayo biológico con una forma cristalina de la presente invención para obtener un segundo valor experimental, de manera que la etapa (a) se puede llevar a cabo antes, después o al mismo tiempo que la etapa (b); y (c) comparar el primer valor experimental de la etapa (a) con el segundo valor experimental de la etapa (b). Los ejemplos de ensayos biológicos incluyen un ensayo de unión al receptor AT₁ y un ensayo de inhibición del enzima NEP.

COMPOSICIONES Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Las formas cristalinas de la presente invención se administran normalmente a un paciente en forma de composición o formulación farmacéutica. Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar a un paciente a través de una vía de administración aceptable, incluyendo, sin limitarse a ellas, la vía oral, rectal, vaginal, nasal, inhalatoria, tópica (incluida la transdérmica), ocular y los modos de administración parenteral. Además una forma cristalina se puede administrar, por ejemplo oralmente, en varias dosis diarias (por ejemplo dos, tres o cuatro veces al día), en una sola dosis diaria o semanal. Los especialistas en la materia entenderán que, una vez formulada, la forma cristalina ya no puede existir en dicha forma, es decir, que puede estar disuelta en un vehículo adecuado.

Por tanto, en una forma de ejecución, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica formada por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una forma cristalina según la presente invención. Estas composiciones farmacéuticas también pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación, si se desea. Al describir las composiciones, las "formas cristalinas de la presente invención" también pueden citarse aquí como "sustancia activa" para distinguirlas de los demás componentes de la formulación, como el vehículo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen normalmente una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina. Los especialistas en la materia reconocerán sin embargo que una composición farmacéutica puede contener más de una cantidad terapéuticamente efectiva, como en una composición básica, o menos de una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir dosis individuales diseñadas para administración múltiple con el fin de llegar a una cantidad terapéuticamente efectiva. Normalmente la composición contendrá un 0,01-95% en peso de sustancia activa, incluyendo un 0,01-30% en peso, por ejemplo un 0,01-10% en peso, dependiendo la proporción real de la propia formulación, de la vía de administración, de la frecuencia de la dosificación, etc. Según una forma de ejecución, una composición adecuada para una forma de dosificación oral puede contener por ejemplo 5-70% en peso o 10-60% en peso aproximadamente de sustancia activa.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede emplear cualquier vehículo o excipiente convencional. La elección particular de un vehículo o excipiente o de combinaciones de vehículos o excipientes dependerá del modo de administración utilizado para tratar un paciente concreto o del tipo de enfermedad o estado médico. A este respecto la preparación de una composición adecuada para un modo de administración particular cae dentro del ámbito de los especialistas en la práctica farmacéutica. Además los vehículos o excipientes utilizados en dichas composiciones son comercialmente asequibles. Para mayor ilustración, las técnicas convencionales de formulación están descritas en el manual Remington: The Science and Practice of Pharmacy [*Ciencia y práctica de la farmacia*], 20ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y en H. C. Ansel y otros, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems [*Formas de dosificación farmacéutica y sistemas de liberación de fármacos*], 7ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Los ejemplos representativos de los materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitarse a ellos, los siguientes: azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones como los de maíz y patata; celulosa, como la celulosa microcristalina y sus derivados, la carboximetil celulosa sódica, la etil celulosa y el acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes como la manteca de cacao y las ceras de supositorio; aceites como los de cacahuete, algodón, cártamo, sésamo, oliva, maíz y soja; glicoles como el propilenglicol; polioles como la glicerina, la sorbita, la manita y el polietilenglicol; ésteres como el oleato de etilo y el laurato de etilo; agar; sustancias tampón como el hidróxido magnésico y el hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; suero fisiológico isotónico; solución de Ringer; alcohol etílico, soluciones tampón de fosfato; gases propelentes tales comprimidos como los clorofluorocarbonos y los hidrofluorocarbonos; y otras sustancias atóxicas compatibles empleadas en las composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas suelen prepararse mezclando o combinando a fondo e íntimamente la sustancia activa con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla resultante, uniforme y homogénea, puede luego moldearse o introducirse en tabletas, cápsulas, píldoras, botes, cartuchos, dispensadores y similares, empleando procedimientos y equipos convencionales.

Como las formas cristalinas de la presente invención contienen un grupo tiol, además hay que tener un cuidado especial para minimizar o eliminar la oxidación del tiol a disulfuro. En las formulaciones sólidas esto se puede lograr rebajando el tiempo de secado, reduciendo el contenido de humedad de la formulación e incluyendo antioxidantes tales como ácido ascórbico, ascorbato sódico, sulfito sódico y bisulfito sódico, y materiales tales como una mezcla de lactosa y celulosa microcristalina. En las formulaciones líquidas la estabilidad del tiol se puede mejorar mediante la adición de aminoácidos, de antioxidantes o de una combinación de edetato sódico y ácido ascórbico.

Según una forma de ejecución las composiciones farmacéuticas son apropiadas para la administración oral. Las composiciones adecuadas para la administración oral pueden hallarse en forma de cápsulas, tabletas, píldoras, pastillas oblongas, sellos, grageas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones en un líquido acuoso o no acuoso; emulsiones líquidas aceite-en-agua o agua-en-aceite, elixires o jarabes, y similares, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada de la sustancia activa.

Cuando va destinada a una forma de dosificación sólida para administración oral (cápsulas, tabletas, píldoras y análogas) la composición contendrá normalmente la sustancia activa y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico. Las formas sólidas de dosificación también pueden llevar: rellenos o cargas tales como los almidones, la celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manita y/o ácido silícico; aglutinantes como la carboximetilcelulosa, los alginatos, la gelatina, la poli(vinilpirrolidona), la sacarosa y/o la goma arábiga; hidratantes como la glicerina; agentes disgregantes como el agar-agar, el carbonato cálcico, el almidón de patata o de tapioca, el ácido algínico, ciertos silicatos y/o el carbonato sódico; agentes retardantes de disolución como la parafina; aceleradores de absorción como los compuestos de amonio cuaternario; agentes de humectación como el alcohol cetílico y/o el monestearato de glicerina; absorbentes como el caolín y/o la arcilla bentonita; lubricantes como el talco, el estearato magnésico, los polietilen-glicoles sólidos, el lauril sulfato sódico y/o mezclas de ellos; colorantes y agentes tampón.

Los agentes antiadherentes, humectantes, de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y perfumes, conservantes antioxidantes también pueden estar contenidos en las composiciones farmacéuticas. Los ejemplos de agentes de recubrimiento para tabletas, cápsulas, píldoras y similares incluyen los utilizados para películas entéricas, como el acetato-ftalato de celulosa, el acetato-ftalato de polivinilo, el ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, los copolímeros de ácido metacrílico con ésteres de ácido metacrílico, el acetato-trimelitato de celulosa, la carboximetil etil celulosa, el acetato-succinato de hidroxipropil metilcelulosa y otros análogos. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes hidrosolubles como el ácido ascórbico, el hidrocloreuro de cisteína, el bisulfato sódico, el metabisulfato sódico, el sulfito sódico y afines; antioxidantes liposolubles como el palmitato de ascorbilo, el hidroxianisol butilado, el hidroxitolueno butilado, la lecitina, el galato de propilo, el alfa-tocoferol y similares; y los agentes formadores de quelatos metálicos, como el ácido cítrico, el ácido etilendiaminotetraacético, la sorbita, el ácido tartárico, el ácido fosfórico y otros análogos.

Las composiciones también se pueden formular de manera que liberen la sustancia activa lentamente o de forma controlada, utilizando por ejemplo hidroxipropil metilcelulosa en varias proporciones u otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Además las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener agentes opacificantes y se pueden formular de manera que liberen la sustancia activa solo o preferentemente en una cierta porción del tracto gastrointestinal, y opcionalmente de forma retardada. Los ejemplos de composiciones inclusivas utilizables comprenden sustancias poliméricas y ceras. La sustancia activa también puede estar en forma microencapsulada, opcionalmente con uno o más de los excipientes arriba descritos.

Las formas líquidas de dosificación adecuadas para la administración oral incluyen, a modo ilustrativo, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Las formas líquidas de dosificación suelen contener la sustancia activa y un diluyente inerte tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (por ejemplo de algodón, cacahuete,

maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerina, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de ellos. Las suspensiones pueden contener agentes suspensores como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, polioxietileno-sorbita y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de ellos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención destinadas a la administración oral se pueden envasar en forma de dosis unitarias. El término "dosis unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta, apropiada para dosificar a un paciente, es decir, cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de la sustancia activa, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, bien sola o combinada con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, estas formas de dosificación unitarias pueden ser cápsulas, tabletas, píldoras y similares.

Según otra forma de ejecución, las composiciones de la presente invención son adecuadas para la administración inhalatoria y normalmente estarán en forma de aerosol o polvo. Estas composiciones se administran en general utilizando dispositivos de liberación bien conocidos tales como un nebulizador o un inhalador de polvo seco o de dosis medidas. Los aparatos de nebulización producen una corriente de aire de gran velocidad que pulveriza la composición, formando un vaho que se dirige al tracto respiratorio del paciente. Un ejemplo de formulación para un nebulizador lleva la sustancia activa disuelta en un vehículo para formar una solución, o micronizada y combinada con un vehículo para formar una suspensión de partículas micronizadas de tamaño respirable. Los inhaladores de polvo seco administran la sustancia activa formando un polvo suelto que se dispersa en el flujo de aire del paciente durante la inspiración. Un ejemplo de formulación de polvo seco lleva la sustancia activa mezclada con un excipiente tal como lactosa, almidón, manita, dextrosa, poli(ácido láctico), poli(láctida-co-glicolida) y combinaciones de ellos. Los inhaladores de dosis medidas descargan una cantidad calibrada de sustancia activa mediante un gas propulente comprimido. Un ejemplo de formulación de dosis medidas comprende una solución o suspensión de la sustancia activa en un propulente licuado tal como un clorofluorocarbono o hidrofluoroalcano. Los componentes opcionales de estas formulaciones incluyen co-disolventes tales como etanol o pentano y surfactantes tales como trioleato de sorbitán, ácido oleico, lecitina, glicerina y laurilsulfato sódico. Estas composiciones suelen prepararse añadiendo hidrofluoroalcano enfriado o comprimido a un recipiente adecuado que contiene la sustancia activa, etanol (dado el caso) y el surfactante (dado el caso). Para preparar una suspensión se microniza la sustancia activa y después se combina con el propulente. Alternativamente, una suspensión se puede formular secando por pulverización una película de surfactante sobre partículas micronizadas de la sustancia activa. Luego la formulación se carga en un bote de aerosol que constituye una parte del inhalador.

Las formas cristalinas de la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral (por ejemplo, por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal). Para este tipo de administración la sustancia activa se prepara en solución, suspensión o emulsión estéril. Los ejemplos de disolventes para la preparación de estas formulaciones incluyen agua, suero fisiológico, alcoholes de bajo peso molecular tales como propilenglicol, polietilenglicol, aceites, gelatina, ésteres de ácido graso como el oleato de etilo y similares. Las formulaciones para vía parenteral también pueden contener uno o más antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. Los surfactantes, agentes de estabilización adicional o reguladores del pH (ácidos, bases o tampones) y antioxidantes son particularmente útiles para estabilizar la formulación, por ejemplo para minimizar o evitar la hidrólisis de los enlaces éster y amida o la dimerización del tiol presente en el compuesto. Estas formulaciones se pueden esterilizar utilizando un medio inyectable estéril, un agente de esterilización, por filtración, irradiación o calor. En una forma de ejecución particular la formulación parenteral comprende una solución acuosa de ciclodextrina como vehículo farmacéuticamente aceptable. Las ciclodextrinas adecuadas comprenden moléculas cíclicas que contienen seis o más unidades de D-glucopiranosas ligadas en las posiciones 1,4 mediante enlaces, como en la amilasa, la β -ciclodextrina o la cicloheptaamilosa. Los ejemplos de ciclodextrinas comprenden derivados de ciclodextrina tales como sus éteres de hidroxipropilo y sulfobutilo, por ejemplo hidroxipropil- β -ciclodextrina y sulfobutil- β -ciclodextrina. Los ejemplos de tampones para estas formulaciones incluyen aquellos que están basados en ácidos carboxílicos, como por ejemplo las soluciones tampón de citrato, lactato y maleato.

Las formas cristalinas de la presente invención también se pueden administrar por vía transdérmica, empleando sistemas y excipientes conocidos de liberación transdérmica. Por ejemplo, el compuesto se puede mezclar con potenciadores de permeación, tales como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas y similares, e incorporar a un parche o sistema de liberación análogo. En estas composiciones transdérmicas pueden emplearse excipientes adicionales, incluyendo agentes gelificantes, emulsionantes y tampones.

Si se desea, las formas cristalinas de la presente invención se pueden administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Así, en una forma de ejecución, las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen otros fármacos que se coadministran con una forma cristalina de la presente invención. Por ejemplo, la composición puede incluir además uno o más agentes terapéuticos (también aludidos como "agente(s) secundario(s)") elegidos del grupo formado por diuréticos, bloqueadores del receptor adrenérgico β_1 , bloqueadores del canal de calcio, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina, antagonistas del receptor AT_1 , inhibidores de neprilisina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, prostaglandinas, agentes anti-lípidos, agentes antidiabéticos, agentes antitrombóticos, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores del enzima convertidor de endotelina, antagonistas de aldosterona, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina/de neprilisina y combinaciones de ellos. Estos agentes terapéuticos son bien conocidos en el sector y a continuación se

describen ejemplos. Combinando el compuesto cristalino de la presente invención con un agente secundario se puede lograr una terapia triple, actividad antagonista del receptor AT_1 , actividad inhibidora de la NEP y actividad relacionada con el agente secundario (por ejemplo bloqueo del receptor adrenérgico β_1), empleando solo dos componentes activos. Como las composiciones que contienen dos componentes activos suelen ser más fáciles de formular que las composiciones que contienen tres componentes activos, estas composiciones de dos componentes tienen una ventaja importante sobre las que llevan tres componentes activos. Por consiguiente, en otra forma más de ejecución de la presente invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto cristalino según la presente invención, una segunda sustancia activa y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En la composición también se puede incluir una tercera, cuarta, etc. sustancia activa. En la terapia combinada la cantidad de una forma cristalina administrada, así como la cantidad de agentes secundarios, puede ser inferior a la cantidad normalmente administrada con la monoterapia.

Las formas cristalinas de la presente invención se pueden mezclar físicamente con la segunda sustancia activa para formar una composición que contenga ambos agentes, o bien cada agente puede estar presente en composiciones separadas y distintas que se administran al paciente simultáneamente o en momentos separados. Por ejemplo, una forma cristalina se puede combinar mediante procedimientos y equipos convencionales con una segunda sustancia activa, para formar una combinación de sustancias activas que comprendan un compuesto de la presente invención y una segunda sustancia. Además las sustancias activas se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una combinación farmacéutica que incluya una forma cristalina de la presente invención, una segunda sustancia activa y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta forma de ejecución los componentes se mezclan o combinan normalmente para obtener una mezcla física. Después la mezcla física se administra en cantidad terapéuticamente efectiva utilizando cualquiera de las vías aquí descritas.

Alternativamente las sustancias activas pueden permanecer separadas y diferenciadas antes de la administración al paciente. En esta forma de ejecución los agentes no están mezclados físicamente antes de la administración, pero se administran al mismo tiempo o en momentos separados como composiciones aparte. Dichas composiciones se pueden envasar por separado o juntas en un kit. Si se administran en momentos separados, la segunda sustancia activa se administrará normalmente menos de 24 horas después de la administración del compuesto cristalino, dentro de un intervalo de tiempo comprendido entre la administración simultánea con el compuesto cristalino y unas 24 horas post-dosis, a lo cual se alude también como administración secuencial. Así, una forma cristalina de la presente invención se puede administrar simultánea o secuencialmente por vía oral junto con otra sustancia activa usando dos tabletas, una para cada agente, entendiéndose como secuencial la administración inmediata tras la administración del compuesto cristalino o más tarde a un tiempo prefijado (por ejemplo una o tres horas después). Alternativamente la combinación se puede administrar por distintas vías, es decir, una oral y la otra por inhalación.

En una forma de ejecución de la presente invención un kit comprende una primera forma de dosificación constituida por una forma cristalina de la presente invención y al menos otra forma de dosificación que contiene uno o más de los agentes secundarios aquí expuestos, en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos de la presente invención. La primera forma de dosificación y la segunda (o tercera, etc.) llevan en conjunto una cantidad de agentes terapéuticamente efectivos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o estado médico en un paciente.

Cuando van incluidos, el o los agentes secundarios se hallan en una cantidad terapéuticamente efectiva tal, que al administrarlos junto con una forma cristalina de la presente invención producen un beneficio terapéutico. Las dosis idóneas de estos agentes secundarios administrados en combinación con una forma cristalina están comprendidas en el intervalo aproximado de 0,05 $\mu\text{g}/\text{día}$ hasta 100 $\text{mg}/\text{día}$. El agente secundario puede estar en forma de una sal, solvato, estereoisómero óptico puro, etc., farmacéuticamente aceptable. El agente secundario también puede estar en forma de profármaco, por ejemplo un compuesto que lleve un grupo ácido carboxílico que ha sido esterificado. Se entiende que los agentes secundarios enumerados a continuación incluyen todas estas formas y están disponibles comercialmente o se pueden preparar utilizando procedimientos y reactivos convencionales.

En una forma de ejecución, una forma cristalina de la presente invención se administra en combinación con un diurético. Como diuréticos representativos cabe mencionar, sin limitarse a ellos: inhibidores de carbónico anhidrasa tales como acetazolamida y diclorfenamida; diuréticos de asa, que incluyen derivados de sulfonamida tales como acetazolamida, ambusida, azosemida, bumetanida, butazolamida, cloraminofenamida, clofenamida, clopamida, clorexolona, disulfamida, etoxolamida, furosemida, mefrusida, metazolamida, piretanida, torsemida, tripamida y xipamida, así como diuréticos no sulfonamídicos tales como el ácido etacrínico y otros compuestos de ácido fenoxiacético como el ácido tienílico, la indacrinona y el quincarbato; diuréticos osmóticos como la manita; diuréticos ahorradores de potasio, incluyendo antagonistas de aldosterona tales como la espironolactona e inhibidores del canal de Na^+ tales como amilorida y triamtereno; tiazidas y diuréticos análogos a las tiazidas tales como altiazida, bendroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, benzotiazida, butiazida, clortalidona, clorotiazida, ciclopentiazida, ciclotiazida, epitiazida, etiazida, fenquizona, flumetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, meticrano, metolazona, paraflutizida, polítiazida, quinetazona, teclotiazida y triclorometiazida; y sus combinaciones. En una forma de ejecución particular el diurético se elige entre amilorida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, diclorfenamida, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona, torsemida, triamtereno y sus combinaciones. El diurético se administrará en cantidad

suficiente para aportar aproximadamente 5-50 mg por día, normalmente 6-25 mg por día, siendo las dosis comunes de 6,25 mg, 12,5 mg o 25 mg por día.

5 Las formas cristalinas de la presente invención también se pueden administrar en combinación con un bloqueador del receptor adrenérgico β_1 . Como bloqueadores representativos del receptor adrenérgico β_1 cabe citar, sin limitarse a ellos, acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, bubridina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol (como el succinato de metoprolol y el tartrato de metoprolol), moprolol, nadolol, nadoxolol, 10 nebivalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, perbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sufinalol, talindol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, xibenolol y sus combinaciones. En una forma de ejecución particular el bloqueador del receptor adrenérgico β_1 se elige entre atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, sotalol y sus combinaciones.

15 En una forma de ejecución, una forma cristalina de la presente invención se administra en combinación con un bloqueador del canal de calcio. Como bloqueadores representativos del canal de calcio cabe citar, sin limitarse a ellos, amlodipina, anipamilo, aranipina, barnidipina, benciclano, benidipina, bepridilo, clentiazem, cilnidipina, cinarizina, diltiazem, efonidipina, elgodipina, etafenona, felodipina, fendilina, flunarizina, galopamilo, isradipina, lacidipina, lercanidipina, lidoflazina, lomerizina, manidipina, mibefradilo, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, 20 nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, nivaldipina, perhexilina, prenilamina, riosidina, semotiadilo, terodilina, tiapamilo, verapamilo y sus combinaciones. En una forma de ejecución particular el bloqueador del canal de calcio se elige entre amlodipina, bepridilo, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, riosidina, verapamilo y sus combinaciones.

25 Las formas cristalinas de la presente invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina (ECA). Como inhibidores representativos del ECA cabe citar, sin limitarse a ellos, accupril, alacepril, benazepril, benazeprilato, captopril, ceranapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, fosinoprilato, imidapril, lisinopril, moexipril, monopril, moveltopril, pentopril, perindopril, quinapril, 30 quinaprilato, ramipril, ramiprilato, acetato de saralasin, espirapril, temocapril, trandolapril, zofenopril y sus combinaciones. En una forma de ejecución particular el inhibidor del ECA se elige entre: benazepril, enalapril, lisinopril, ramipril y sus combinaciones.

En una forma de ejecución, una forma cristalina de la presente invención se administra en combinación con un antagonista del receptor AT_1 , también conocidos como bloqueadores del receptor de angiotensina II tipo 1 (BRA). 35 Como BRA representativos cabe mencionar, sin limitarse a ellos, abitesartán, bencilosartán, candesartán, cilexetil, elisartán, embusartán, enoltasartán, eprosartán, fonsartán, forasartán, glicilosartán, irbesartán, isotetolol, losartán, medoximil, milfasartán, olmesartán, opomisartán, pratosartán, ripsisartán, saprisartán, saralasin, sarmesin, tasosartán, telmisartán, valsartán, zolasartán y sus combinaciones. En una forma de ejecución particular el BRA se elige entre candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, saprisartán, tasosartán, telmisartán y sus 40 combinaciones. Como ejemplos de sales cabe mencionar el mesilato de eprosartán, la sal potásica de losartán y el losartán medoximil. El BRA se administrará normalmente en cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 4-600 mg por dosis; los ejemplos de dosificación diaria están comprendidos en el intervalo de 20-320 mg por día.

En otra forma de ejecución, una forma cristalina de la presente invención se administra en combinación con un 45 inhibidor de la neprilisin (NEP). Como inhibidores representativos de la NEP cabe mencionar, sin limitarse a ellos: candoxatril; candoxatrilato; dexecadotril ((+)-N-[2(R)-(acetiltiometil)-3-fenilpropionil]glicina éster bencílico); CGS-24128 (ácido 3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-24592 (ácido (S)-3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-25155 (N-[9(R)-(acetiltiometil)-10-oxo-1-azaciclohexano-2(S)-ilcarbonil]-4(R)-hidroxi-L-prolina éster bencílico); derivados del ácido 3-(1-carbamoilciclohexil)propiónico descritos en la patente WO 2006/027680, de Hepworth y otros (Pfizer Inc.); JMV-390-1 (2(R)-bencil-3-(N-hidroxicarbamoil)- 50 propionil-L-isoleucil-L-leucina); ecadotril; fosforamidón; retrotiorfán; RU-42827 (2-(mercaptometil)-N-(4-piridinil)-bencenopropionamida); RU-44004 (N-(4-morfolinil)-3-fenil-2-(sulfanilmetil)propionamida); SC-32615 ((S)-N-[N-(1-carboxi-2-feniletíl)-L-fenilalanil]- β -alanina) y su profármaco SC-34826 ((S)-N-[N-[1-[[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-metoxi]carbonil]-2-feniletíl]-L-fenilalanil]- β -alanina); sialorfina; SC-42495 (N-[2(S)-(acetilsulfanilmetil)-3-(2-metilfenil)-propionil]-L-metionina éster etílico); espinorfina; SQ-28132 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]leucina); SQ-28603 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]- β -alanina); SQ-29072 (ácido 7-[[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]amino]heptanoico); tiorfán y su profármaco racecadotril; UK-69578 (ácido cis-4-[[[1-[2-carboxi-3-(2-metoxi-etoxi)propil]ciclopentil]carbonil]amino]ciclohexancarboxílico); UK-447,841 (ácido 2-{1-[3-(4-clorofenil)propilcarbamoil]-ciclopentilmetil]-4-metoxibutírico); UK-505,749 (ácido (R)-2-metil-3-{1-[3-(2-metilbenzotiazol-6-il)propilcarbamoil]-ciclopentil}propiónico); ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico y ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico éster etílico (WO 2007/056546); daglutril [ácido (3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxi-carbonil)-4'-fenilbutil]-ciclopentan-1-carbonilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-acético] descrito en la patente WO 2007/106708, de Khder y otros (Novartis AG); y combinaciones de ellos. En una forma de ejecución particular el inhibidor de la NEP se elige entre candoxatril, candoxatrilato, CGS-24128, fosforamidón, SC-32615, SC-34826, SQ-28603, tiorfán y combinaciones de ellos. El inhibidor de la NEP se administrará en cantidad suficiente 65

para proporcionar unos 20-800 mg por día; las dosis típicas están comprendidas en el intervalo de 50-700 mg por día, más comúnmente 100-600 o 100-300 mg por día.

En otra forma más de ejecución, una forma cristalina de la presente invención se administra en combinación con un agente antiinflamatorio no esteroide (AINE). Como AINE representativos cabe mencionar, sin limitarse a ellos: acemetacina, ácido acetil salicílico, alclofenac, alminoprofeno, amfenac, amiprilosa, amoxiciprina, anirolac, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilona, broperamol, ácido buclórico, carprofeno, clidanac, diclofenac, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenac, ácido fenclórico, fenoprofeno, fentiazac, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenac, ibufenac, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepac, isoxicam, ketoprofeno, ketorolaco, lofemizol, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, oxaprozina, oxpinac, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindaco, suprofeno, tenoxicam, tiopinac, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, triflumidato, zidometacina, zomepiraco y combinaciones de ellos. En una forma de ejecución particular el AINE se selecciona entre etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam y sus combinaciones.

En otra forma más de ejecución, una forma cristalina de la presente invención se administra en combinación con un agente antilípido. Como agentes antilípido representativos cabe mencionar, sin limitarse a ellos, estatinas tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina; proteínas de transferencia de ésteres de colesterol (PTEC) y combinaciones de ellas.

En otra forma más de ejecución, una forma cristalina de la presente invención se administra en combinación con un agente antidiabético. Como agentes antidiabéticos representativos cabe mencionar, sin limitarse a ellos: fármacos inyectables como la insulina y derivados de la misma; fármacos efectivos por vía oral, incluyendo biguanidas tales como la metformina, antagonistas de glucagón, inhibidores de la α -glucosidasa tales como la acarbosa y el miglitol, meglitinidas tales como la repaglinida, oxadiazolidindionas, sulfonilureas tales como clorpropamida, glimepirida, glipizida, gliburida y tolazamida, tiazolidindionas tales como la pioglitazona y la rosiglitazona, y combinaciones de los mismos.

En una forma de ejecución, una forma cristalina de la presente invención se administra en combinación con un agente antitrombótico. Como agentes antitrombóticos representativos cabe mencionar, sin limitarse a ellos, aspirina, agentes antiplaquetarios, heparina y combinaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de renina, cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos, aliskiren, enalkiren, remikiren y sus combinaciones. En otra forma de ejecución, un compuesto de la presente invención se administra en combinación con un antagonista del receptor de endotelina, entre cuyos ejemplos representativos cabe mencionar, sin limitarse a ellos, bosentán, darusentán, tezosentán y sus combinaciones. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor del enzima convertidor de endotelina, cuyos ejemplos incluyen, sin limitarse a ellos, fosforamidón, CGS 26303 y combinaciones de los mismos. En otra forma más de ejecución, una forma cristalina de la presente invención se administra en combinación con un antagonista de aldosterona, entre cuyos ejemplos representativos cabe mencionar, sin limitarse a ellos, eplerenona, espironolactona y sus combinaciones.

Los agentes terapéuticos combinados también pueden ser de ayuda en otra terapia de combinación con compuestos de la presente invención. Por ejemplo, una combinación del inhibidor de ECA enalapril (en forma de sal de maleato) y el diurético hidroclorotiazida, comercializada con la marca Vaseretic[®], o una combinación del bloqueador del canal de calcio amlodipina (en forma de sal de besilato) y el BRA olmesartán (en forma del profármaco medoxomil), o una combinación de un bloqueador del canal de calcio y una estatina pueden emplearse todas ellas con las formas cristalinas de la presente invención. Las sustancias de acción dual también pueden ser de ayuda en la terapia de combinación con las formas cristalinas de la presente invención. Por ejemplo, también se pueden incluir inhibidores del enzima convertidor de angiotensina/de la neprilisina (ECA/NEP) tales como: AVE-0848 (ácido (4*S*,7*S*,12*bR*)-7-[3-metil-2(*S*)-sulfanilbutiramido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-*a*][2]benzazepin-4-carboxílico); AVE-7688 (ilepatrilato) y su compuesto original; BMS-182657 (ácido 2-[2-oxo-3 (*S*)-[3-fenil-2(*S*)-sulfanilpropionamido]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-1-il]acético); CGS-26303 (ácido [N-[2-(bifenil-4-il)-1(*S*)-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]amino]metilfosfónico); CGS-35601 (N-[1-[4-metil-2(*S*)-sulfanilpentanamido]ciclopentilcarbonil]-L-triptófano); fasidotrilato; fasidotrilato; enalaprilato; ER-32935 (ácido (3*R*,6*S*,9*aR*)-6-[3(*S*)-metil-2(*S*)-sulfanilpentanamido]-5-oxoperhidrotriazolo[3,2-*a*]azepin-3-carboxílico); gempatrilato; MDL-101264 (ácido (4*S*,7*S*,12*bR*)-7-[2(*S*)-(2-morfolinoacetiltilio)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-*a*][2]benzazepin-4-carboxílico); MDL-101287 (ácido [4*S*-[4 α ,7 α (*R*^{*}),12*b* β]-7-[2-(carboximetil)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-*a*][2]-benzazepin-4-carboxílico); omapatrilato; RB-105 (N-[2(*S*)-(mercaptometil)-3(*R*)-fenilbutil]-L-alanina); sampatrilato; SA-898 ((2*R*,4*R*)-N-[2-(2-hidroxifenil)-3-(3-mercaptopropionil)tiazolidin-4-ilcarbonil]-L-fenilalanina); Sc-50690 (N-[1(*S*)-carboxi-2-[N2-(metanesulfonil)-L-lisilamino]etil]-L-valil-L-tirosina) y sus combinaciones. En una forma de ejecución particular el inhibidor de ECA/NEP se selecciona entre: AVE-7688, enalaprilato, fasidotrilato, fasidotrilato, omapatrilato, sampatrilato y combinaciones de los mismos.

Otros agentes terapéuticos tales como los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 y los antagonistas del receptor de vasopresina también pueden ser de ayuda en la terapia de combinación. Como ejemplos de agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 cabe mencionar la clonidina, la dexmedetomidina y la guanfacina. Los ejemplos de antagonistas del receptor de vasopresina incluyen el tolvaptán.

5 Las siguientes formulaciones revelan composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención.

Ejemplo de cápsulas de gelatina dura para administración oral

10 Se mezcla a fondo una forma cristalina de la presente invención (50 g) con lactosa secada por pulverización (440 g) y estearato magnésico (10 g). La composición resultante se introduce luego en cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula). Como alternativa, la forma cristalina (20 mg) se mezcla a fondo con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato magnésico (2 g). La mezcla se pasa luego a través de un tamiz de malla U.S. n° 45 y se introduce luego en cápsulas de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

15 *Ejemplo de formulación de cápsulas de gelatina para administración oral*

Se mezcla a fondo una forma cristalina de la presente invención (100 g) con mono-oleato de polioxietilen-sorbitán (50 mg) y almidón en polvo (250 mg). La mezcla se introduce luego en una cápsula de gelatina (400 mg de composición por cápsula).

20 Como alternativa, la forma cristalina (40 mg) se mezcla a fondo con celulosa microcristalina (tipo Avicel PH 103; 259,2 mg) y estearato magnésico (0,8 mg). La mezcla se introduce luego en una cápsula de gelatina (tamaño #1, blanca opaca) (300 mg de composición por cápsula).

25 *Ejemplo de formulación de tabletas para administración oral*

Una forma cristalina de la presente invención (10 g) con almidón (45 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) se pasa a través de un tamiz de malla U.S. n° 20 y se mezcla a fondo. Los gránulos resultantes se secan a 50-60°C y se pasan a través de un tamiz de malla U.S. n° 16. Se mezcla una solución de polivinilpirrolidona (4 mg en forma de solución al 10% en agua esterilizada) con carboximetil-almidón sódico (4,5 mg), estearato magnésico (0,5 mg) y talco (1 mg), y esta mezcla se pasa luego a través de un tamiz de malla U.S. n° 16. Después el carboximetil-almidón sódico, el estearato magnésico y el talco se añaden a los gránulos. Una vez homogeneizada, la mezcla se comprime en una máquina tableteadora para obtener una tableta de 100 mg de peso.

35 Como alternativa, la forma cristalina (250 mg) se mezcla a fondo con celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio pirogénico (10 mg) y ácido esteárico (5 mg). Luego la mezcla se comprime para formar tabletas (665 mg de composición por tableta).

40 Como alternativa, la forma cristalina (400 mg) se mezcla a fondo con almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa de sodio (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato magnésico (5 mg). Después la mezcla se comprime para formar una tableta con una sola ranura (600 mg de composición por tableta).

45 Como alternativa, la forma cristalina (100 mg) se mezcla a fondo con almidón de maíz (100 mg) y una solución acuosa de gelatina (20 mg). La mezcla se seca y se muele hasta obtener un polvo fino. A la formulación de gelatina se le agrega celulosa microcristalina (50 mg) y estearato magnésico (5 mg), se granula y la mezcla resultante se comprime para formar tabletas (100 mg de sustancia activa por tableta).

50 *Ejemplo de formulación de una suspensión para administración oral*

Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una suspensión que lleva 100 mg de sustancia activa por 10 ml de suspensión:

Ingredientes	Cantidad
Forma cristalina	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbita (solución al 70%)	12,85 g
Veegum® K (silicato de magnesio y aluminio)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

Ejemplo de formulación líquida para administración oral

5 Como formulación líquida es adecuada una que lleva un tampón basado en ácido carboxílico tal como las soluciones tampón de citrato, lactato y maleato. Por ejemplo, una forma cristalina de la presente invención (que puede estar mezclada previamente con DMSO) se mezcla con un tampón de citrato amónico 100 mM y se ajusta a pH 5, o bien se mezcla con una solución de ácido cítrico 100 mM y se ajusta a pH 2. Estas soluciones también pueden incluir un excipiente solubilizador tal como una ciclodextrina; la solución puede incluir por ejemplo un 10% en peso de hidroxipropil-β-ciclodextrina.

10 Otras formulaciones adecuadas incluyen una solución de NaHCO₃ al 5%, con o sin ciclodextrina.

Ejemplo de formulación inyectable para administración por inyección

15 Una forma cristalina de la presente invención (0,2 g) se mezcla con una solución tampón de acetato sódico 0,4 M (2,0 ml). El pH de la solución resultante se ajusta a 4, empleando la cantidad necesaria de ácido clorhídrico acuoso 0,5 N o hidróxido sódico acuoso 0,5 N, y luego se añade suficiente agua para inyección hasta llegar a un volumen total de 20 ml. Después la mezcla se filtra a través de un filtro estéril (0,22 micras), a fin de obtener una solución estéril adecuada para ser administrada por inyección

Ejemplo de composiciones para administración inhalatoria

25 Una forma cristalina de la presente invención (0,2 g) se microniza y luego se mezcla con lactosa (25 mg). Esta mezcla homogeneizada se introduce luego en un cartucho de inhalación de gelatina. El contenido del cartucho se administra mediante un inhalador de polvo, por ejemplo.

30 Como alternativa, una forma cristalina micronizada (10 g) se dispersa en una disolución de lecitina (0,2 g) en agua desmineralizada (200 ml). La suspensión resultante se seca por pulverización y luego se microniza para obtener una composición micronizada que contiene partículas de diámetro medio inferior a 1,5 μm aproximadamente. Luego la composición micronizada se carga en cartuchos de inhalación de dosis calibradas, que contienen una cantidad de 1,1,1,2-tetrafluoroetano comprimido suficiente para proporcionar aproximadamente 10 μg hasta 500 μg por dosis del compuesto de la presente invención, cuando se administra con el inhalador.

35 Como alternativa, la forma cristalina (25 mg) se disuelve en solución salina isotónica (125 ml) tamponada con citrato (pH 5). La mezcla se agita y se sonica hasta que el compuesto queda disuelto. El pH de la solución se controla y, si es necesario, se ajusta a 5 añadiendo lentamente hidróxido sódico acuoso 1 N. La solución se administra mediante un aparato nebulizador que proporciona aproximadamente 10 μg hasta 500 μg por dosis de la sustancia activa.

EJEMPLOS

40 Los siguientes preparados y ejemplos se proporcionan para ilustrar formas de ejecución específicas de la presente invención. Sin embargo estas formas de ejecución específicas no pretenden limitar de ningún modo el alcance de la presente invención, a no ser que se indique concretamente.

45 Las siguientes abreviaturas tienen los significados siguientes, a no ser que se indique otra cosa, y cualquier otra abreviatura utilizada aquí, sin definir, tiene su significado normal generalmente aceptado:

EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
MeCN	acetonitrilo
50 MeOH	metanol
MTBE	metil <i>t</i> -butil éter
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético

55 Si no se indica lo contrario, todos los materiales, como reactivos, sustancias de partida y disolventes, se adquirieron de proveedores comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haen, Strem Chemicals, Inc. y similares) y se usaron sin purificarlos adicionalmente.

EJEMPLO 1 (no conforme a la presente invención)

60 Preparación de la forma cristalina I de la sal de hemiedisilato del ácido 4'-(2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metil-pentanoílamino]metil)imidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxílico

Preparación por difusión de vapor sin siembra

65

Se disolvió ácido 4'-[2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (840 mg) en EtOH (33,6 ml) y se introdujo un alícuota (0,6 ml) en un vial de 4 ml, al cual se añadió ácido 1,2-etanodisulfónico (63 µl de una solución 0,5 M de ácido 1,2-etanodisulfónico en MeOH; 1,1 eq.). Este vial de 4 ml se colocó en un vial de 20 ml que contenía MTBE. El vial de 20 ml se tapó y se conservó a la temperatura ambiente. Se formaron sólidos, los cuales se filtraron, se lavaron con dioxano y se secaron para obtener un material sólido que se usó en la siguiente etapa sin caracterizarlo.

Se disolvió ácido 4'-[2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (50 mg, 95 µmol, 1,0 eq.) en EtOH caliente (2 ml) en un vial de 20 ml. Se agregó una solución 0,5 M de ácido 1,2-etanodisulfónico en MeOH (210 µl, 1,1 eq.) y se calentó brevemente la mezcla. Este vial de 20 ml se colocó en un vial más grande que contenía MTBE (10 ml). Luego el vial de 20 ml se sembró con el material sólido y después el vial más grande se tapó y se conservó a la temperatura ambiente hasta que se observó la aparición de sólidos. Se eliminó el licor y los sólidos lavaron con dioxano (1 ml), luego se secaron al vacío para dar un material de hemiedisilato sólido (~25 mg).

Preparación de cristales sembrados con hemiedisilato

Se disolvió ácido 4'-[2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (0,2 g, 0,4 mmoles, 1,0 eq.) en EtOH (6,0 ml) calentando. Se secó al vacío durante 30 minutos a 60°C ácido 1,2-etanodisulfónico hidratado para obtener ácido etanodisulfónico sólido. Se agregó el ácido etanodisulfónico sólido (79 mg, 420 µmol, 1,1 eq.) y la mezcla se calentó brevemente para ayudar a la disolución. Se añadió MTBE (45 ml) hasta casi saturación. La mezcla resultante se sembró con el material de hemiedisilato sólido y se agitó lentamente durante la noche. En el fondo del vial apareció un precipitado fino, que se filtró, se lavó con dioxano y se secó para obtener un material blanco de hemiedisilato sólido (70 mg).

Preparación con siembra

Se disolvió ácido 4'-[2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (193 mg, 366 µmoles, 1,0 eq.) en EtOH (2 ml) calentando. Se añadió ácido 1,2-etano-disulfónico hidratado (83,8 mg, 402 µmol, 1,1 eq.) y la mezcla se calentó brevemente para ayudar a disolver. Se agregó MTBE (10 ml) hasta casi saturación. Se filtró la mezcla resultante y el filtrado se sembró con el material blanco de hemiedisilato sólido. En el fondo del vial se formaron sólidos, que se filtraron, se lavaron con dioxano y se secaron al vacío para dar un producto sólido (60 mg). Este producto se analizó por difracción de rayos X de polvo, por calorimetría de barrido diferencial y por análisis térmico gravimétrico, tal como se describe en los ejemplos siguientes, y se designó como forma cristalina I de la sal de hemiedisilato. Los datos están representados en las FIGS. 1-3.

EJEMPLO 2

Preparación de la forma cristalina II de la sal de hemiedisilato del ácido 4'-[2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico

Primera preparación con siembra

Se disolvió ácido 4'-[2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (666 mg, 1,3 mmoles, 1,0 eq.) en EtOH (6,6 ml) calentando suavemente. Se secó al vacío durante 30 minutos a 60°C ácido 1,2-etanodisulfónico hidratado para obtener ácido etanodisulfónico sólido. El ácido etanodisulfónico sólido (260 mg, 1,4 mmoles, 1,1 eq.) se añadió a la mezcla, que había sido calentada brevemente para ayudar a la disolución. Se agregó MTBE (25 ml) hasta casi saturación. Se filtró la mezcla resultante y el filtrado se sembró con la forma I de la sal de hemiedisilato. En el fondo del frasco se formaron los sólidos, que se filtraron, se lavaron con dioxano y se secaron al vacío para dar un producto sólido blanco (530 mg).

Una porción de este sólido blanco (430 mg) se disolvió en EtOH caliente (1,7 ml). Se agregó MTBE (6 ml) gota a gota hasta casi el punto de saturación. La mezcla resultante se filtró y luego se sembró con el sólido blanco y se enfrió a temperatura ambiente. Después se filtró la mezcla y los sólidos se lavaron con dioxano. Luego los sólidos se secaron al vacío durante la noche para obtener un producto sólido blanco (0,4 g). Los cristales del producto sólido blanco resultaron más grandes y estaban mejor formados que los cristales del material de partida con la forma I de la sal de hemiedisilato.

Preparación subsiguiente con siembra

Se mezcló ácido 4'-[2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (13,5 g, 25,6 mmoles, 1,0 eq.) con ácido 1,2-etanodisulfónico (5,4 g, 28 mmoles, 1,1 eq.). Se añadió EtOH 10% acuoso (0,9:0,1, EtOH:H₂O, 130 g, 2500 mmoles) y la mezcla resultante se agitó para ayudar a disolver (~5 minutos). Se filtró la mezcla y se agregó EtOAc (1750 ml) al filtrado en porciones de 250 ml hasta llegar casi a la saturación. La mezcla resultante se sembró con la forma I de la sal de hemiedisilato (10 mg) y se dejó en reposo a la temperatura ambiente (tapada). Se formaron los sólidos, que se filtraron, se lavaron con EtOH y se secaron al vacío

para dar un producto sólido blanco de hemiedisilato (13,9 g; 95% de pureza). Este producto de hemiedisilato se analizó por difracción de rayos X de polvo, por calorimetría de barrido diferencial y por análisis térmico gravimétrico, tal como se describe en los ejemplos siguientes. Se determinó que este producto de hemiedisilato tenía una forma cristalina diferente de la forma cristalina I de la sal de hemiedisilato del material de siembra y se designó como forma cristalina II de la sal de hemiedisilato. Estos datos están representados en las FIGS. 6-8.

EJEMPLO 3

Preparación de la forma cristalina II de la sal de hemiedisilato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (sin siembra)

Se secó al vacío durante 7 días a 65°C ácido 1,2-etanodisulfónico hidratado para obtener ácido etanodisulfónico sólido. El etanodisulfónico sólido (0,4 g, 2,1 mmoles, 1,1 eq.) se combinó con ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (1,0 g, 1,9 mmoles, 1,0 eq.) y se disolvió en EtOH 10% acuoso (0.9:0.1, EtOH:H₂O, 10 g, 200 mmoles). Se agregó EtOAc (150 ml) hasta llegar casi a la saturación. Se filtró la mezcla resultante y los sólidos se dejaron sedimentar a la temperatura ambiente durante unos 3 días, tras lo cual se observó un denso crecimiento cristalino. Los sólidos se filtraron, se lavaron con EtOH y se secaron al vacío para dar 1,0 g de un sólido. Después el producto se analizó por difracción de rayos X de polvo, por calorimetría de barrido diferencial y por análisis térmico gravimétrico. Se determinó que este producto era la forma cristalina II de la sal de hemiedisilato.

EJEMPLO 5

Resuspensión de las formas I y II de la sal de hemiedisilato

La forma II de la sal de hemiedisilato (50 mg, 80 µmol) y la forma I de la sal de hemiedisilato (50 mg, 80 µmol) se combinaron con una solución premezclada de EtOH (420 µl) y MTBE (1,6 ml, 13 mmoles). La mezcla se tapó y se agitó a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con dioxano para obtener un sólido (86 mg), que resultó ser la forma II de la sal de hemiedisilato.

La forma II de la sal de hemiedisilato (50 mg, 80 µmol) y la forma I de la sal de hemiedisilato (50 mg, 80 µmol) se combinaron con una solución premezclada de EtOH (420 µl) y MTBE (1,6 ml, 13 mmoles). Se agregó agua (20 µl) y la mezcla se tapó y se agitó a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con dioxano para obtener un sólido (67 mg), que resultó ser la forma II de la sal de hemiedisilato.

Por lo tanto la forma cristalina II de la sal de hemiedisilato parece ser más estable que la forma cristalina I de la sal de hemiedisilato. Además, los sucesivos intentos de repetir las condiciones descritas en el ejemplo 1 produjeron la forma cristalina II de la sal de hemiedisilato en vez de la forma cristalina I de la sal de hemiedisilato.

EJEMPLO 6

Preparación de la sal cristalina de heminapadisilato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico

Preparación sin siembra

Se mezcló ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (1,0 g, 1,9 mmoles, 1,0 eq.) con napadisilato (0,6 g, 2,1 mmoles, 1,1 eq.). Se agregó EtOH (10 ml) y luego se sonicó para facilitar la disolución, obteniéndose una solución parcialmente turbia. Se añadió agua (20 µl) y a continuación lentamente EtOAc (50 ml) hasta llegar casi a la saturación. La mezcla se filtró al vacío y los sólidos se dejaron sedimentar a temperatura ambiente durante unos 3 días. La mezcla se filtró, se lavó con EtOH y se secó al vacío para dar el heminapadisilato cristalino del epígrafe (1,2 g).

Preparación de cristales sembrados con heminapadisilato

Se disolvió napadisilato (0,17 g, 0,58 mmoles, 1,1 eq.) en EtOH (3 ml). Se añadió ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (280 mg, 530 µmoles, 1,0 eq.) y la mezcla se calentó brevemente para ayudar a disolverla. Se agregó EtOAc (19 ml) hasta llegar casi a la saturación. La mezcla se filtró y se dejó sedimentar a la temperatura ambiente, hasta observar la aparición de una pequeña cantidad de precipitado. La solución se filtró, se sembró con la forma II de la sal de hemiedisilato y se dejó en reposo a la temperatura ambiente. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con dioxano y se secaron al vacío por la noche para obtener un heminapadisilato sólido (250 mg).

Se disolvió napadisilato (960 mg, 3,3 mmoles, 1,1 eq.) en EtOH (20 ml). Se añadió ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (1,6 g, 3 mmoles, 1,0 eq.) con agitación. Se agregó lentamente EtOAc (180 ml), agitando, hasta llegar casi a la saturación. La mezcla se filtró, se

sembró con el heminapadisilato sólido y se dejó sedimentar por la noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y los sólidos se lavaron con dioxano y luego se secaron al vacío durante unos 2 días para obtener la sal cristalina de heminapadisilato del epígrafe (1,4 g).

5 *Preparación subsiguiente con siembra*

Se mezcló ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (13,5 g, 25,6 mmoles, 1,0 eq.) con napadisilato (8,1 g, 28 mmoles, 1,1 eq.; previamente molido en un mortero). Se añadió EtOH (130 ml) con agitación, a lo largo de 20 minutos, para obtener una solución ligeramente velada. Se filtró la solución y se agregó EtOAc (640 ml) hasta llegar casi a la saturación, obteniéndose una solución ligeramente velada. La solución se filtró dos veces para dar lugar a una solución transparente. Luego se sembró la solución con heminapadisilato (~10 mg) y se dejó reposar a temperatura ambiente (tapada). Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con EtOH y se secaron al vacío para obtener un sólido blanco (16,9 g). Una parte de este sólido (510 mg) se mezcló con EtOH (0,5 ml). Se agregó agua (750 µl) en varios alícuotas para ayudar a disolver. Se añadió EtOAc (15 ml) y se dejó reposar la mezcla a la temperatura ambiente hasta que empezaron a formarse sólidos. Se añadió más EtOAc (15 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con EtOH para obtener la sal cristalina de heminapadisilato del epígrafe (0,1 g).

Este producto se analizó por difracción de rayos X de polvo, por calorimetría de barrido diferencial y por análisis térmico gravimétrico, tal como se describe en los ejemplos siguientes, y se designó como sal de heminapadisilato cristalina. Los datos están representados en las FIGS. 11-13.

EJEMPLO 7

25 Preparación de la sal cristalina de heminapadisilato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico

Se mezcló napadisilato (3,7 g, 12,9 mmoles, 0,55 eq.) con EtOH (100 ml) y se sonicó para ayudar a disolver. La solución resultante se filtró y se lavó con EtOH (20 ml). Se añadió ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (12,4 g, 23,5 mmoles, 1,00 eq.) y se agitó la mezcla resultante. Se agregó EtOAc (1450 ml) hasta casi saturación. La mezcla resultante se filtró y después se sembró con heminapadisilato y se dejó en reposo a la temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con EtOH y se secaron al vacío durante la noche para dar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco cristalino (11,8 g).

EJEMPLO 8

Difracción de rayos X de polvo

El análisis de los sólidos por difracción de rayos X de polvo se llevó a cabo con el difractómetro de rayos X Rigaku MiniFlex o con el difractómetro de rayos X Thermo ARL X'Tra. Como fuente de rayos X se empleó radiación Cu-K α ($\lambda = 1,54051 \text{ \AA}$) con un voltaje de salida de 30 kV y una corriente de 15 mA (Rigaku) o un voltaje de salida de 45 kV y una corriente de 40 mA (Thermo ARL). El aparato se usó con la geometría Bragg-Brentano, ajustando las rendijas de incidencia, divergencia y dispersión para maximizar la intensidad en la muestra. Para efectuar la medición se prensó suavemente una pequeña cantidad de polvo (5-25 mg) sobre el soporte de la muestra, a fin de formar una superficie lisa, y se expuso a los rayos X. Las muestras se barrieron en modo 2θ - 2θ , desde 2° hasta 40° , con una resolución de paso de $0,03^\circ$ y una velocidad de barrido de $2,0^\circ$ por minuto. El registro de los datos fue controlado por el programa de medición Standard de Rigaku (versión 1.2.0.0) o por el programa de medición Thermo ARL (versión 1.2.0.0) y se analizó mediante el programa Jade (versión 7.5.1). El aparato se calibró con un patrón de silicio metal (Rigaku) o de cuarzo (Thermo ARL), en $\pm 0,02^\circ$ de ángulo dos-theta.

Debería tenerse en cuenta que la geometría Bragg-Brentano utilizada en la recogida de datos tiende a la orientación preferente. En estas condiciones es posible que las intensidades relativas de los picos de difracción no representen las intensidades relativas verdaderas que se obtendrían de una distribución idealizada de partículas esféricas o de un patrón de difracción simulado a partir de datos monocristalinos. También es posible que en algunos patrones de difracción no se vean ciertos picos, debido a la amplitud de la orientación preferente.

Análisis térmico

Las pruebas de calorimetría de barrido diferencial (CBD) se llevaron a cabo utilizando un módulo TA Instruments Model Q-100 con un controlador Thermal Analyst. Los datos se registraron y se analizaron mediante el programa TA Instruments Universal Analysis. Una muestra de cada forma cristalina se pesó con exactitud en una cápsula de aluminio tapada. Tras un periodo de equilibración isotérmica de 5 minutos a 5°C se calentó la muestra, empleando una rampa lineal de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$, desde 0°C hasta 200°C .

65

El análisis térmico gravimétrico (ATG) se efectuó con un módulo TA Instruments Model Q-50 de gran capacidad de resolución. Los datos se registraron con un controlador TA Instruments Thermal Analyst y se analizaron mediante el programa TA Instruments Universal Analysis. Se colocó una muestra pesada sobre una cápsula de platino y se barrió a una velocidad de calentamiento de 10°C, desde la temperatura ambiente hasta 200°C. Durante el uso, las cámaras de la balanza y del horno se purgaron con corriente de nitrógeno.

Evaluación de la absorción dinámica de humedad

De cada forma cristalina se llevaron a cabo mediciones de absorción dinámica de humedad (ADH) utilizando una microbalanza atmosférica VTI, sistema SGA-100 (VTI Corp., Hialeah, FL 33016). Se empleó una muestra pesada y la humedad se ajustó al valor ambiental del inicio del análisis. El análisis ADH se efectuó a una velocidad de barrido de 5% de HR/paso, en un intervalo total de humedad del 5% de HR hasta el 90% de HR. El ciclo de ADH se realizó isotérmicamente a 25°C.

Estabilidad térmica

Se conservaron durante un mes a 40°C (recipiente abierto) y 75% de humedad relativa unas muestras pesadas de los materiales cristalinos. Después las muestras se analizaron mediante el siguiente método de HPLC:

Columna: Agilent Zorbox SB-C18, 4,6 x 250 mm, 5 µm (pieza nº 880975-902). Fase móvil A: 80% H₂O, 20% MeCN, 0,01% TFA. Fase móvil B: 80% MeCN, 20% H₂O, 0,01% TFA. Caudal: 1 ml/min. Volumen de inyección: 20 µl. Detector: 250 nm.

Las muestras se prepararon en forma de soluciones madre de 0,2-0,5 mg/ml en MeCN 100%, dependiendo de la solubilidad, para inyección en el HPLC.

La pureza de las muestras se determinó por el porcentaje de área de HPLC (% de ABC). Tal como indica en la tabla siguiente, todas las muestras tuvieron una mínima pérdida de pureza, lo cual demuestra que todas las formas tenían una estabilidad térmica excelente. No obstante se vio que la forma II de hemiedisilato y la forma de heminapadisilato eran más estables que la forma de base libre anteriormente conocida.

Muestra	Variación de pureza
forma de base libre*	-2,9%
forma II de hemiedisilato	-0,3%
forma de heminapadisilato	-0,1%
* Preparada del modo descrito en la publicación de patente U.S. nº 2010/0081697, de Chao y otros.	

Solubilidad

Las muestras de los materiales cristalinos se evaluaron durante un periodo de 24 horas a varios intervalos de pH. Se usaron los siguientes sistemas tampón:

- Tampón de HCl a pH 1,15
- Tampón de HCl a pH 1,94
- Tampón de biftalato potásico a pH 2,97
- Tampón de acetato a pH 4,17
- Tampón de acetato a pH 5,16
- Tampón de fosfato a pH 6,04
- Tampón de fosfato a pH 7,0

Las muestras (7-8 mg) de los materiales cristalinos se combinaron con 2 ml de cada uno de los tampones en un vial de vidrio de 5 ml. Después los viales se montaron en un rotor automático y se agitaron a la temperatura ambiente durante 24 horas. Las suspensiones resultantes se filtraron a través de un filtro de 0,45 µm (membrana de PVDF) hacia un vial limpio para el análisis por HPLC.

Se encontró que tanto la forma II de hemiedisilato como la forma de heminapadisilato eran más solubles que la base libre a pH > 3, como se aprecia en detalle en la FIG. 16.

Análisis estructural por rayos X

Un fragmento de heminapadisilato cristalino de 0,45 x 0,40 x 0,15 mm se montó sobre fibra de vidrio. Los datos de la estructura analizada por rayos X se obtuvieron con un difractor Nonius Kappa CCD, usando radiación Mo K α . Los datos se registraron a una temperatura de 120 ± 2°K y se analizaron mediante los programas SHELXS-97 y SHELXL-97. Se obtuvieron los siguientes parámetros de la red: la celda unitaria es triclinica y tiene las dimensiones a = 9,199(1) Å, b = 10,556(1) Å, c = 19,348(3) Å; α = 80,754(8)°, β = 79,286(7)°, γ = 66,111(6)°, el grupo espacial es P1(barra); la densidad calculada es 1,337 g/cm³. Los picos de difracción de rayos X de polvo calculados a partir de

las posiciones atómicas obtenidas concordaron de forma excelente con los resultados observados al usar muestras de polvo a granel.

5 La estructura molecular resultante confirma que la composición química es la del compuesto de la fórmula I y que la unidad asimétrica contiene dos moléculas simétricamente independientes de ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico, un anión naftalendisulfonato y agua, de lo cual se deduce que este cristal es un hidrato. En este ensayo concreto se observó aproximadamente media molécula de agua.

10

REIVINDICACIONES

1. Una sal cristalina de hemiedisilato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de $9,74 \pm 0,20$, $12,89 \pm 0,20$, $18,62 \pm 0,20$ y $23,78 \pm 0,20$.
2. La sal cristalina de hemiedisilato de la reivindicación 1, caracterizada porque tiene uno o más picos de difracción adicionales a valores 2θ seleccionados entre $12,89 \pm 0,20$, $12,89 \pm 0,20$ y $24,65 \pm 0,20$.
3. La sal cristalina de hemiedisilato de la reivindicación 1, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo en el cual las posiciones de los picos corresponden sustancialmente a las posiciones de los picos representados en la FIG. 6.
4. La sal cristalina de hemiedisilato de la reivindicación 1, caracterizada por un termograma de calorimetría de barrido diferencial que tiene un punto de fusión de 182°C .
5. La sal cristalina de hemiedisilato de la reivindicación 1, caracterizada por un termograma de calorimetría de barrido diferencial que corresponde sustancialmente al representado en la FIG. 7.
6. Proceso para preparar la sal cristalina de hemiedisilato de la reivindicación 1, que consiste en:
- tratar ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico con ácido 1,2-etanodisulfónico;
 - opcionalmente calentar, agitar o sonicar hasta disolución completa; y
 - permitir la formación de sólidos y su separación para obtener la sal cristalina de hemiedisilato.
7. Una sal cristalina de heminapadisilato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de $4,84 \pm 0,20$, $9,41 \pm 0,20$, $10,82 \pm 0,20$, $17,39 \pm 0,20$, $24,17 \pm 0,20$ y $24,65 \pm 0,20$.
8. La sal cristalina de heminapadisilato de la reivindicación 7, caracterizada porque tiene uno o más picos de difracción adicionales a valores 2θ seleccionados entre $12,89 \pm 0,20$, $12,89 \pm 0,20$ y $24,65 \pm 0,20$.
9. La sal cristalina de heminapadisilato de la reivindicación 7, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo en el cual las posiciones de los picos corresponden sustancialmente a las posiciones de los picos representados en la FIG. 11.
10. La sal cristalina de hemiedisilato de la reivindicación 7, caracterizada por un termograma de calorimetría de barrido diferencial que tiene un punto de fusión de 181°C .
11. La sal cristalina de heminapadisilato de la reivindicación 7, caracterizada por un termograma de calorimetría de barrido diferencial que corresponde sustancialmente al representado en la FIG. 12.
12. Proceso para preparar la sal cristalina de heminapadisilato de la reivindicación 7, que consiste en:
- tratar ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico con ácido naftalen-1,5-disulfónico;
 - opcionalmente calentar, agitar o sonicar hasta disolución completa; y
 - permitir la formación de sólidos y su separación para obtener la sal cristalina de heminapadisilato.
13. Composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y el compuesto cristalino de la reivindicación 1 o de la reivindicación 7 y opcionalmente un agente terapéutico secundario elegido entre diuréticos, bloqueadores del receptor adrenérgico β_1 , bloqueadores del canal de calcio, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina, antagonistas del receptor AT_1 , inhibidores de neprilisina, agentes antiinflamatorios no esteroides, prostaglandinas, agentes anti-lípidos, agentes antidiabéticos, agentes antitrombóticos, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores del enzima convertidor de endotelina, antagonistas de aldosterona, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina/de neprilisina y combinaciones de ellos.
14. Proceso para purificar el ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico, que consiste en formar el compuesto cristalino de la reivindicación 1 o de la reivindicación 7.

15. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 7 para uso terapéutico.
16. El compuesto utilizable según la reivindicación 15, para tratar la hipertensión o el fallo cardíaco.

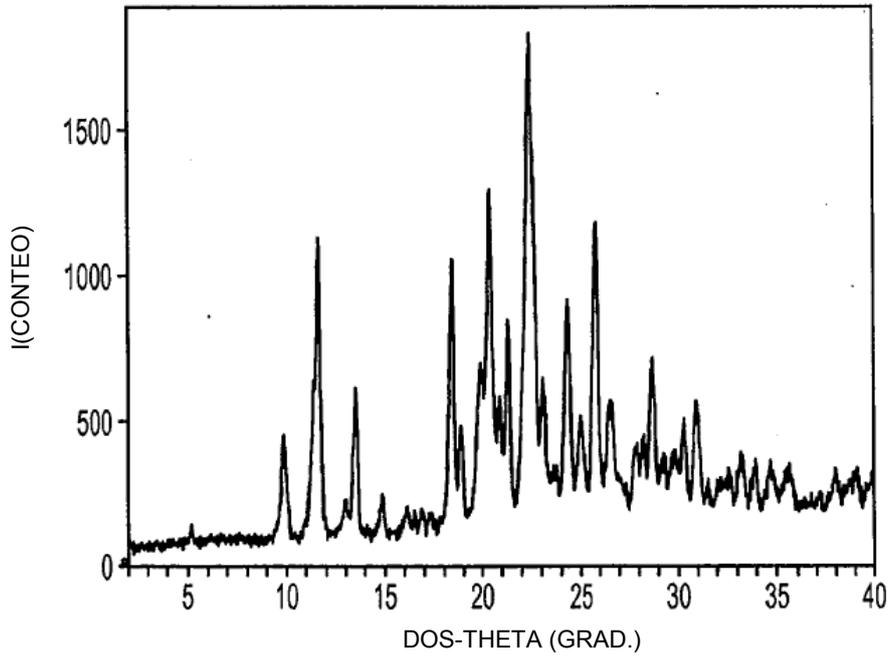


FIG. 1

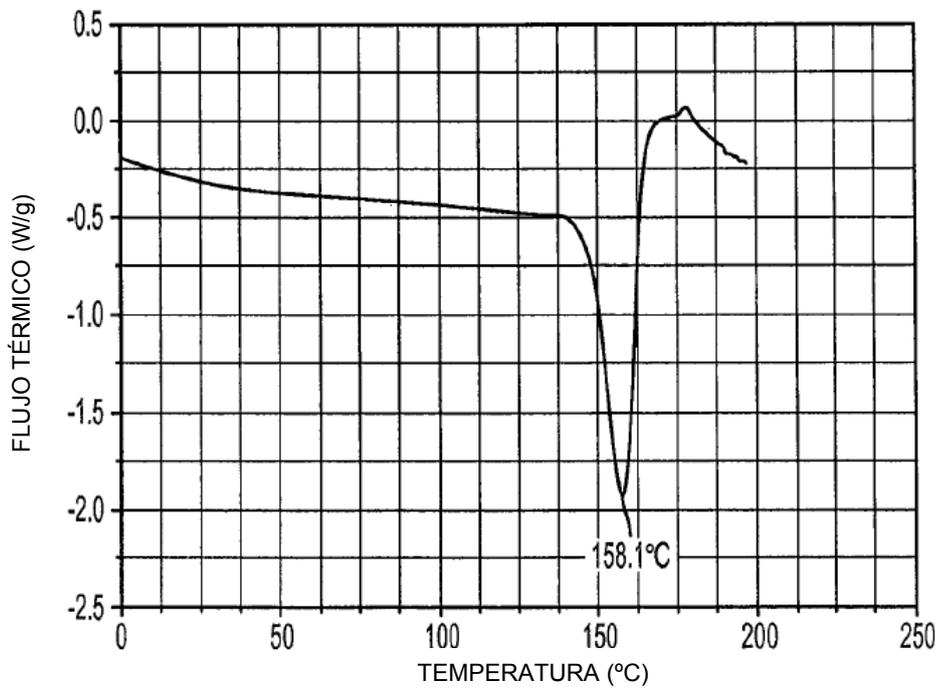


FIG. 2

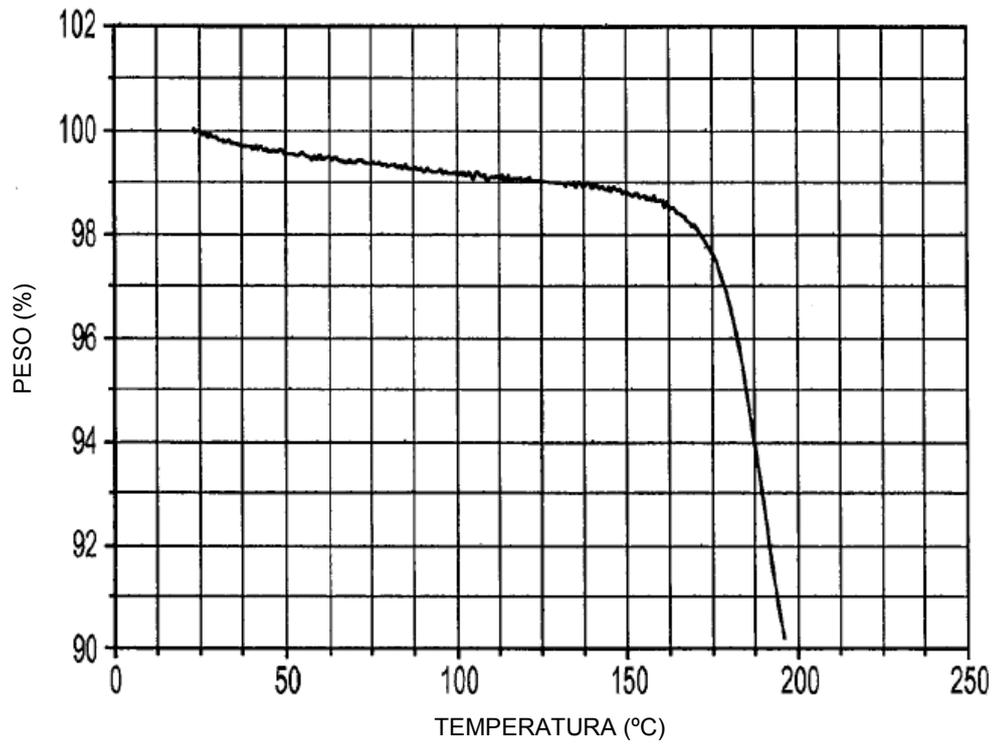


FIG. 3

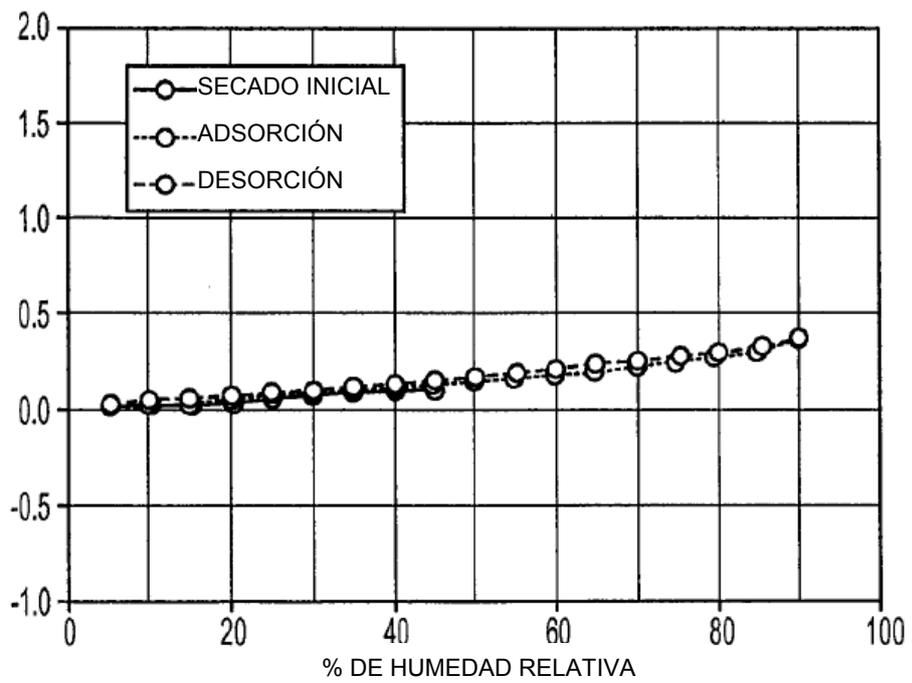


FIG. 4

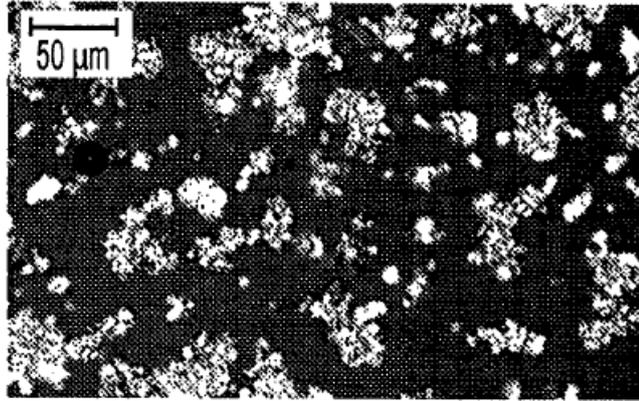


FIG. 5

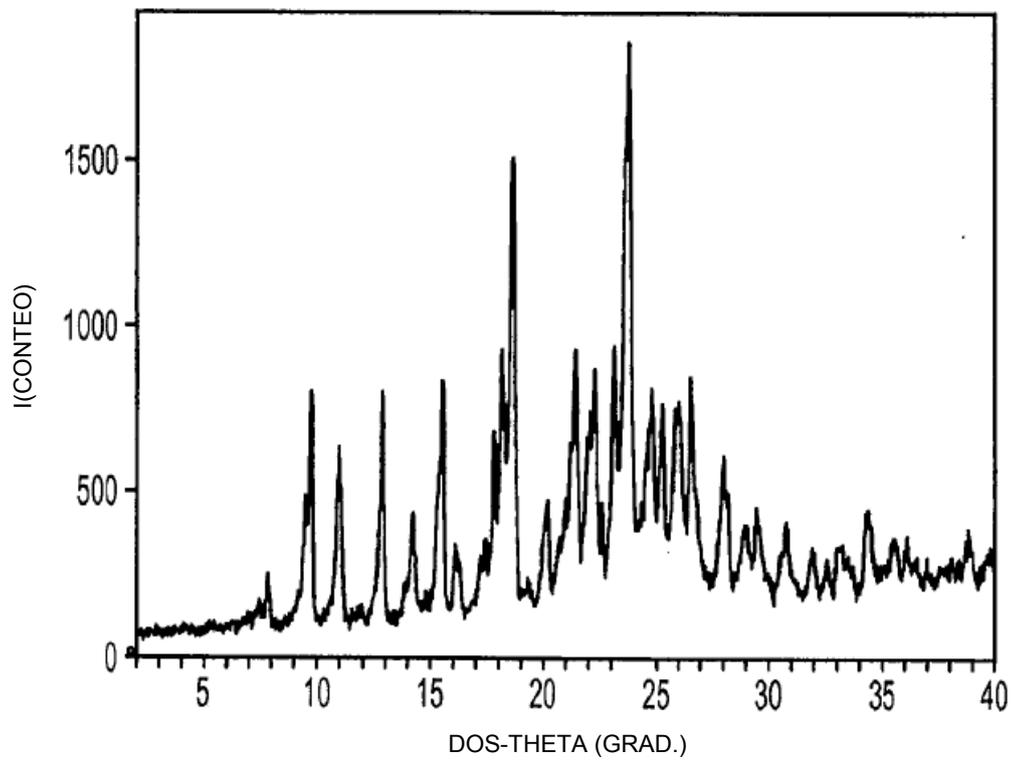


FIG. 6

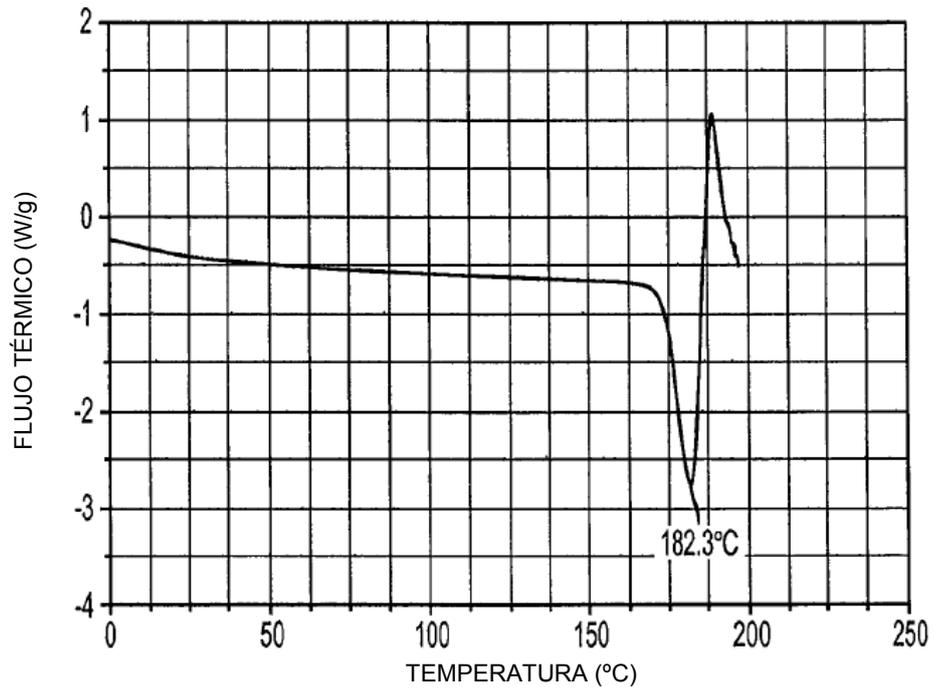


FIG. 7

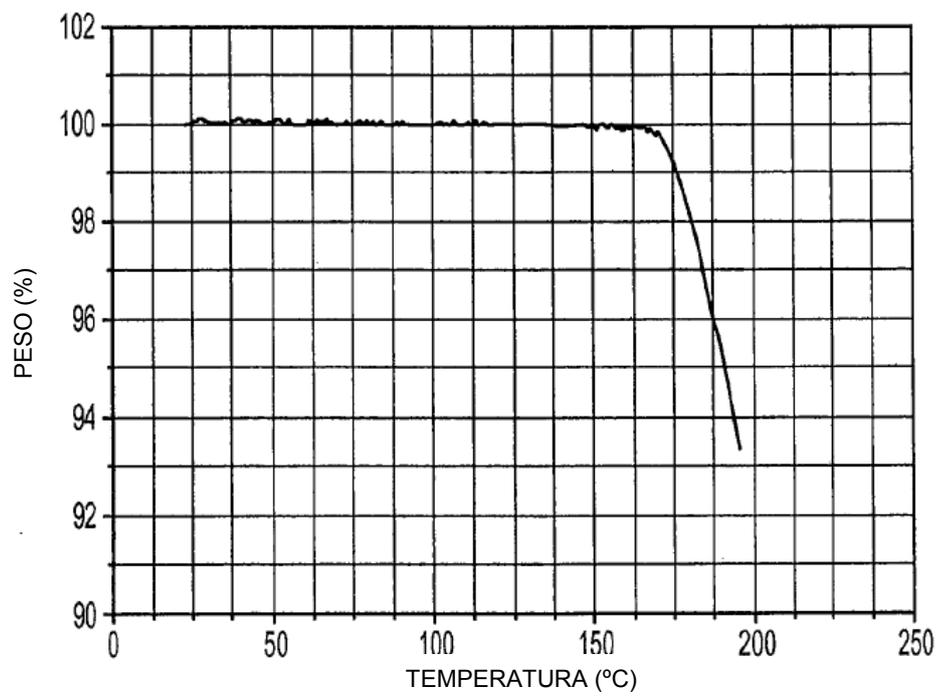


FIG. 8

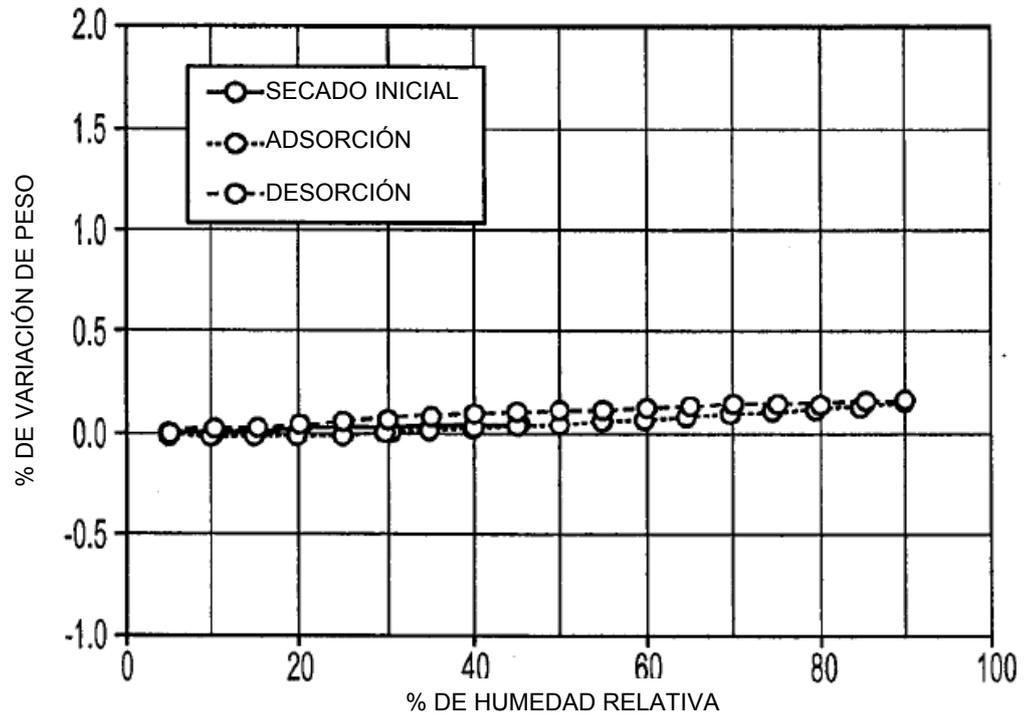


FIG. 9

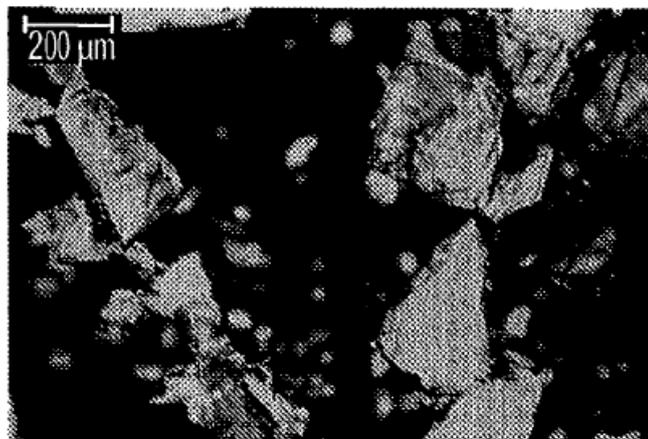


FIG. 10

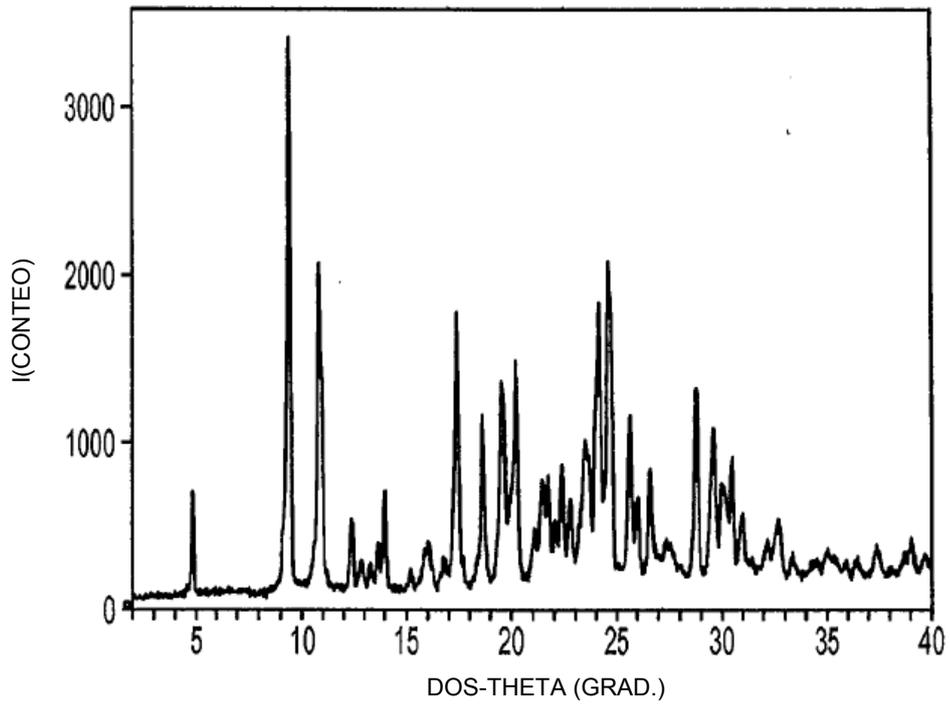


FIG. 11

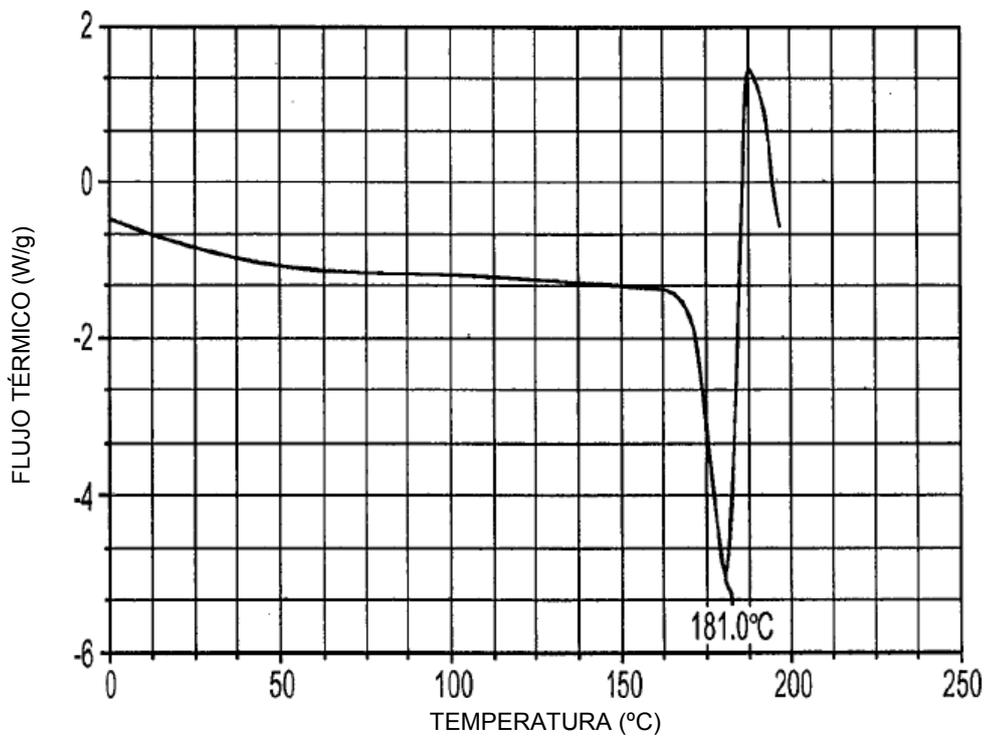


FIG. 12

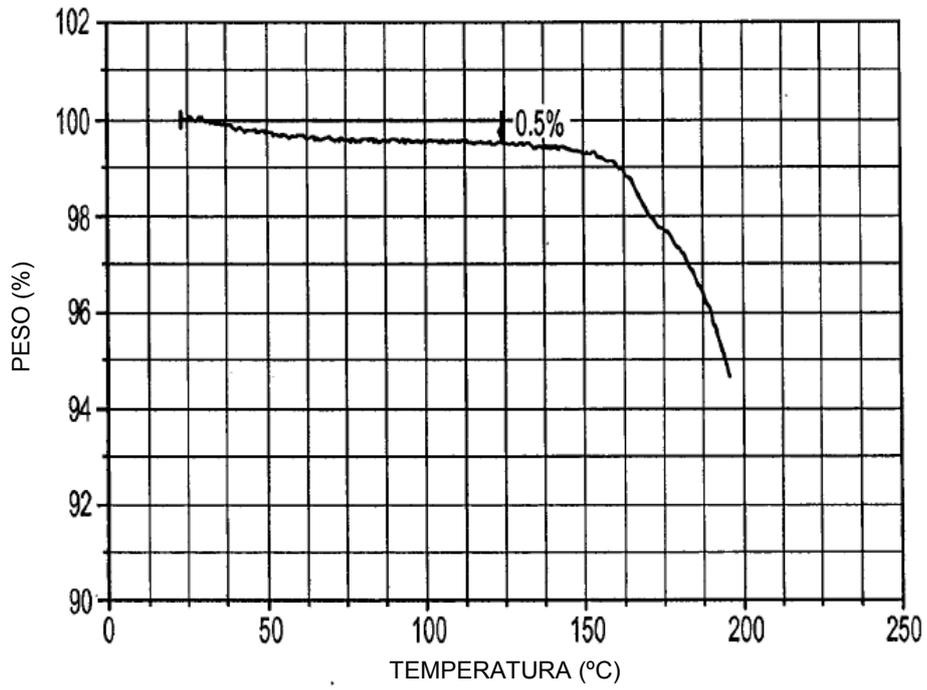


FIG. 13

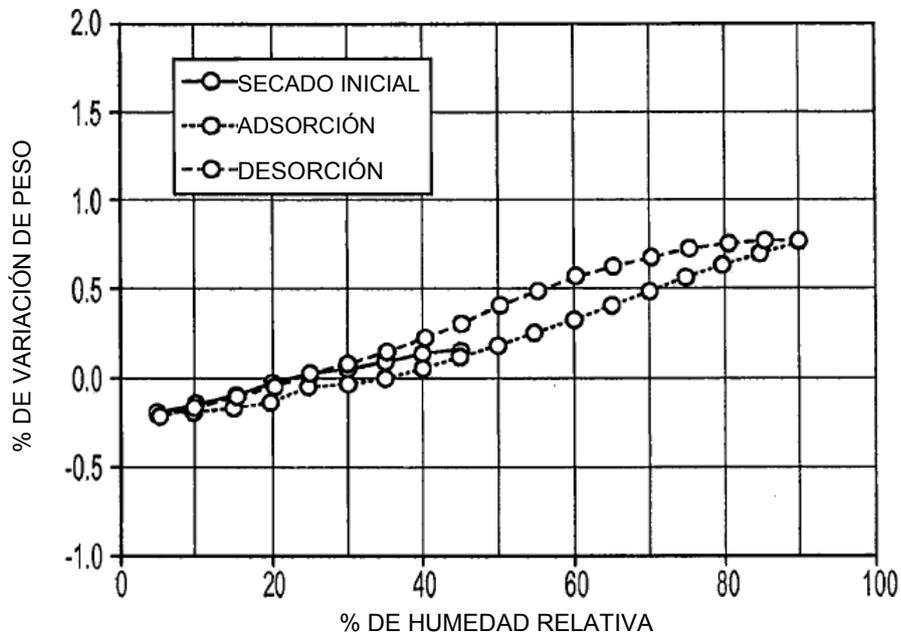


FIG. 14

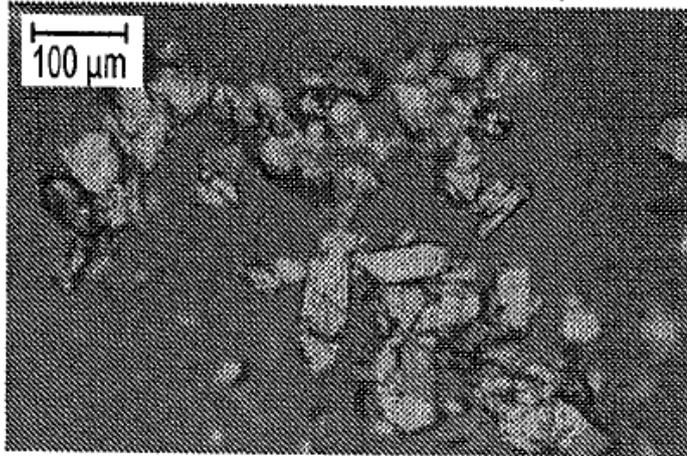


FIG. 15

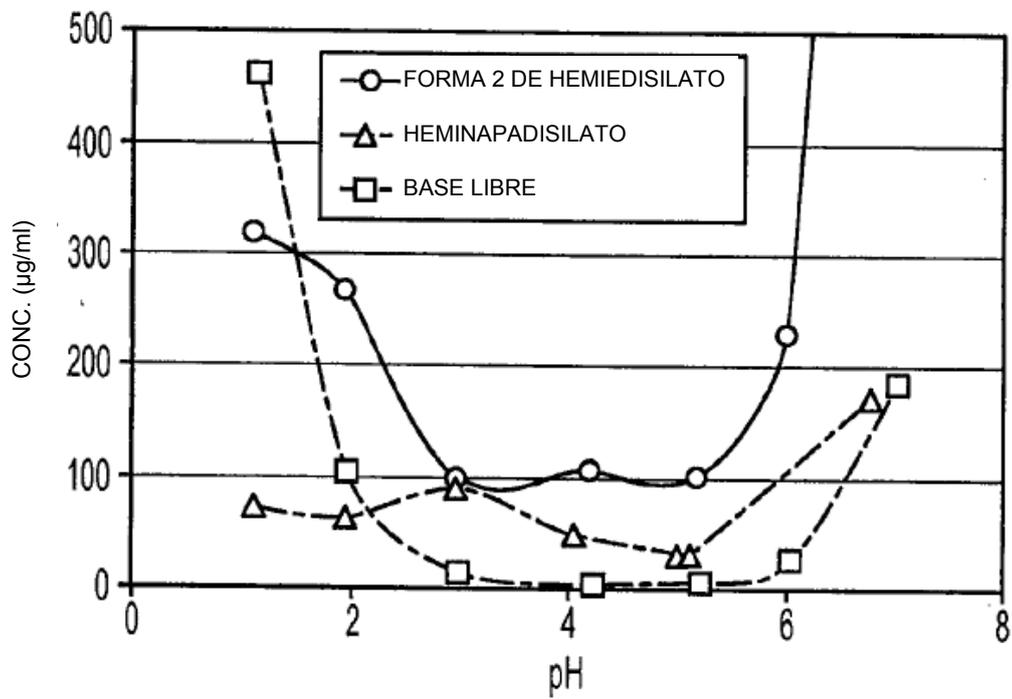


FIG. 16