



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0605921-0 B1**



**(22) Data do Depósito: 08/11/2006**

**(45) Data de Concessão: 18/08/2020**

---

**(54) Título:** COMPOSTOS ORGÂNICOS, SEUS MÉTODOS DE PREPARO E USO, BEM COMO COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/216; A61K 31/41; A61P 3/10; A61P 9/00; A61P 9/10.

**(30) Prioridade Unionista:** 04/04/2006 US 60/789,332; 09/11/2005 US 60/735,093; 10/11/2005 US 60/735,541; 11/08/2006 US 60/822,086.

**(73) Titular(es):** NOVARTIS AG.

**(72) Inventor(es):** SVEN ERIK GODTFREDSSEN; PAUL ALLEN SUTTON; MAHAVIR PRASHAD; MICHAEL JOHN GIRGIS; BIN HU; YUGANG LIU; LILI FENG; PIOTR KARPINSKI; THOMAS J. BLACKLOCK.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2006043710 de 08/11/2006

**(87) Publicação PCT:** WO 2007/056546 de 18/05/2007

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 02/07/2007

**(57) Resumo:** COMPOSTOS ORGÂNICOS. Uma combinação específica, pró-fármaco ligado ou um composto de um antagonista de receptor de angiotensina e um NEPI são empregados no tratamento de hipertensão.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS ORGÂNICOS, SEUS MÉTODOS DE PREPARO E USO, BEM COMO COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS**".

Antecedentes da Invenção

5 Campo da Invenção

A presente invenção direciona-se a compostos de ação dupla e combinações de bloqueadores de receptor de angiotensina e inibidores de endopeptidase neutra, em particular uma molécula de ação dupla onde o bloqueador de receptor de angiotensina e o inibidor de endopeptidase neutra são ligados por meio de uma ligação não covalente, ou complexos supramoleculares de bloqueadores de receptor de angiotensina e inibidores de endopeptidase neutra, também descritos como pró-fármacos ligados, tais como sais misturados ou co-cristais, bem como às combinações farmacêuticas contendo uma tal combinação ou composto de ação dupla, métodos de preparar tais compostos de ação dupla e métodos de tratar um indivíduo com uma tal combinação ou composto de ação dupla. Especificamente, a invenção direciona-se a um composto de ação dupla ou complexo supramolecular de dois agentes ativos tendo os mesmos ou diferentes métodos de ação em uma molécula.

Técnica Antecedente relacionada

20 A angiotensina II é um hormônio que provoca a contração dos vasos sanguíneos. Isto, sucessivamente, pode resultar em tensão e pressão sanguínea elevada sobre o coração. É conhecido que a angiotensina II interage com receptores específicos sobre a superfície de células alvo. Dois subtipos de receptor para angiotensina II, isto é AT1 e AT2, foram identificados até aqui. Em tempos recentes, grandes esforços foram feitos para identificar substâncias que ligam-se ao receptor AT1. Os bloqueadores de receptor de angiotensina (ARBs, antagonistas de angiotensina II) são então conhecidos prevenir a angiotensina II de ligar-se a seus receptores nas paredes dos vasos sanguíneos, desse modo resultando na pressão sanguínea menor. Por causa da inibição do receptor AT1, tais antagonistas podem ser empregados, portanto, como anti-hipertensivos ou para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva, entre outras indicações.

Endopeptidase neutra (EC 3.4.24.11; encefalinase; atriopetidase; NEP) é uma metaloprotease contendo zinco que cliva uma variedade de substratos de peptídeo no lado de amino de resíduos hidrofóbicos [ver *Pharmacol Rev*, Vol. 45, p. 87 (1993)]. Os substratos para esta enzima incluem, porém não são limitados a, peptídeo natriurético atrial (ANP, também conhecido como ANF), peptídeo natriurético cerebral (BNP), met- e leu-encefalina, bradicinina, neurocinina A, endotelina-1 e substrato P. ANP é um potente vasorelaxante e agente natriurético [ver *J Hypertens*, Vol. 19, p. 1923 (2001)]. A infusão de ANP em indivíduos normais resultou em um realce marcado reproduzível de natriurese e diurese, incluindo aumento na excreção fracional de sódio, taxa de fluxo urinário e taxa de filtração glomerular [ver *J Clin Pharmacol*, Vol. 27, p. 927 (1987)]. Entretanto, ANP possui uma meia vida curta na circulação, e NEP em membranas do córtex do rim mostrou ser a enzima principal responsável pela degradação deste peptídeo [ver *Peptides*, Vol. 9, p. 173 (1988)]. Desse modo, os inibidores de NEP (inibidores de endopeptidase neutra, NEPi) devem aumentar os níveis de plasma de ANP e, portanto, são esperados induzir os efeitos natriuréticos e diuréticos.

Ao mesmo tempo que as substâncias, tais como os bloqueadores de receptor de angiotensina e os inibidores de endopeptidase neutra podem ser úteis no controle de hipertensão, hipertensão essencial é uma doença poligênica e não é sempre controlada adequadamente por monoterapia. Aproximadamente 333 milhões de adultos em países economicamente desenvolvidos e cerca de 65 milhões de Americanos (1 em 3 adultos) possuíam pressão sangüínea elevada em 2000 [ver *Lancet*, Vol. 365, p. 217 (2005); e *Hipertensão*, Vol. 44, p. 398 (2004)]. A doença vascular hipertensiva não controlada e prolongada ultimamente induz a uma variedade de alterações patológicas em órgãos alvo, tais como o rim e coração. A hipertensão sustentada pode induzir também a uma ocorrência elevada de acidente vascular cerebral. Portanto, existe uma forte necessidade de avaliar a eficácia da terapia anti-hipertensiva, um exame de finalidade cardiovasculares adicionais, além daqueles de diminuição de pressão sangüínea, para obter

também discernimentos dos benefícios do tratamento combinado.

A natureza das doenças vasculares hipertensivas é multifatorial. Sob certas circunstâncias, os fármacos com diferentes mecanismos de ação foram combinadas. Entretanto, apenas considerar qualquer combinação de fármacos tendo diferentes métodos de ação não necessariamente induz combinações com efeitos vantajosos. Conseqüentemente, existe uma necessidade para terapia de combinação eficaz que não possui efeitos colaterais deletérios.

#### Sumário da Invenção

10 Em um primeiro aspecto, a presente invenção direciona-se a um composto de ação dupla, tal como um complexo supramolecular, compreendendo:

- (a) um antagonista de receptor de angiotensina;
- (b) um inibidor de endopeptidase neutra (NEPI); e opcionalmente
- 15 (c) um cátion farmacologicamente aceitável.

A presente invenção também direciona-se a um composto de ação dupla, tal como um complexo supramolecular, obtível:

(i) dissolvendo-se um antagonista de receptor de angiotensina e um inibidor de endopeptidase neutra (NEPI) em um solvente adequado;

20 (ii) dissolvendo-se um composto básico de Cat em um solvente adequado, em que Cat é um cátion;

(iii) combinando-se as soluções obtíveis nas etapas (i) e (ii);

(iv) precipitação do sólido, e secando-se o mesmo para obter o composto de ação dupla; ou alternativamente

25 obtendo-se o composto de ação dupla alterando-se os solventes empregados nas etapas (i) e (ii)

(iva) evaporando-se a solução resultante à secura;

(va) re-dissolvendo-se o sólido em um solvente adequado;

(via) precipitação do sólido e secando-se o mesmo para obter o

30 composto de ação dupla.

A presente invenção também direciona-se o pró-fármacos ligados compreendendo:

(a) um antagonista de receptor de angiotensina ou um sal farmacologicamente aceitável deste; e

(b) um NEPi ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que o antagonista de receptor de angiotensina ou um sal farmacologicamente aceitável deste e o NEPi ou um sal farmacologicamente aceitável deste são ligados por uma porção de ligação.

A presente invenção é também direcionada a uma combinação compreendendo:

(a) um sal farmacologicamente aceitável de um antagonista de receptor de angiotensina; e

(b) um sal farmacologicamente aceitável de um inibidor de endopeptidase neutra (NEPi);

em que o sal farmacologicamente aceitável do antagonista de receptor de angiotensina e o NEPi é o mesmo e é selecionado de um sal de Na, K ou NH<sub>4</sub>.

Em modalidades preferidas, o antagonista de receptor de angiotensina e o NEPi possui grupos ácidos que facilitam a formação do composto de ação dupla, tal como o complexo supramolecular da presente invenção.

Preferivelmente, o antagonista de receptor de angiotensina é selecionado do grupo consistindo em valsartan, losartan, irbesartan, telmisartan, eprosartan, candesartan, olmesartan, saprisartan, tasosartan, elisartan e combinações destes.

Em modalidades preferidas, o NEPi é selecionado do grupo consistindo em: SQ 28,603; *N*-[*N*-[1(*S*)-carboxil-3-fenilpropil]-(*S*)-fenilalanil]-(*S*)-isoserina; *N*-[*N*-[[(1*S*)-carbóxi-2-fenil)etil]-(*S*)-fenilalanil]-β-alanina; *N*-[2(*S*)-mercaptometil-3-(2-metilfenil)-propionil]metionina; (ácido *cis*-4-[[[1-[2-carbóxi-3-(2-metoxietóxi)propil]-ciclopentil]carbonil]amino]-cicloexanocarboxílico); tiorfan; retro-tiorfan; fosforamidon; SQ 29072; éster de etila de ácido *N*-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4*S*)-*p*-fenilfenilmetil)-4-amino-2*R*-metilbutanóico; ácido (*S*)-*cis*-4-[1-[2-(5-indaniloxicarbonil)-3-(2-metoxietóxi)propil]-1-ciclopentanocarboxamido]-1-cicloexanocarboxílico; ácido 3-(1-[6-endo-

hidroximetilbiciclo[2,2,1]heptano-2-exo-carbamoil]ciclopentil)-2-(2-metoxie-  
 til)propanóico; éster de metila de *N*-(1-(3-(*N*-*t*-butoxicarbonil-(*S*)-prolilamino)-  
 2(*S*)-*t*-butoxi-carbonilpropil)ciclopentanocarbonil)-*O*-benzil-(*S*)-serina; ácido  
 4-[[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]amino]benzóico; ácido 3-[1-(*cis*-4-  
 5 carboxicarbonil-*cis*-3-butilcicloexil-*r*-1-carbamoil)ciclopentil]-2*S*-(2-metoxieto-  
 ximetil)propanóico; *N*-((2*S*)-2-(4-bifenilmetil)-4-carbóxi-5-fenoxivaleril)glicina;  
 ácido *N*-(1-(*N*-hidroxicarbamoilmetil)-1-ciclopentanocarbonil)-*L*-fenilalanina;  
 (*S*)-(2-bifenil-4-il)-1-(1*H*-tetrazol-5-il)etilamino) metilfosfônico; (*S*)-5-(*N*-(2-  
 (fosfonometilamino)-3-(4-bifenil)propionil)-2-aminoetil)tetrazol; β-alanina; 3-  
 10 [1,1'-bifenil]-4-il-*N*-[difenoxifosfinil]metil]-*L*-alanila; *N*-(2-carbóxi-4-tienil)-3-  
 mercapto-2-benzilpropanamida; ácido 2-(2-mercaptometil-3-fenilpropio-  
 namido)tiazol-4-ilcarboxílico; (*L*)-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi)car-  
 bonil)-2-feniletal)-*L*-fenilalanil)-β-alanina; *N*-[*N*-[(*L*)-[1-((2,2-dimetil-1,3-dioxo-  
 lan-4-il)-metoxi]carbonil)-2-feniletal]-*L*-fenilalanil]-(*R*)-alanina; *N*-[*N*-[(*L*)-1-car-  
 15 bóxi-2-feniletal]-*L*-fenilalanil]-(*R*)-alanina; éster de etila de *N*-[2-acetiltiometil-  
 3-(2-metil-fenil)propionil]-metionina; *N*-[2-mercaptometil-3-(2-metilfenil)pro-  
 pionil]-metionina; *N*-[2(*S*)-mercaptometil-3-(2-metilfenil)propanoil]-(*S*)-isose-  
 rina; *N*-(*S*)-[3-mercapto-2-(2-metilfenil)propionil]-(*S*)-2-metoxi-(*R*)-alanina;  
*N*-[1-[[1(*S*)-benziloxicarbonil-3-fenilpropil]amino]ciclopentilcarbonil]-(*S*)-  
 20 isoserina; *N*-[1-[[1(*S*)-carbonil-3-fenilpropil]amino]-ciclopentilcarbonil]-(*S*)-iso-  
 serina; 1,1'-[ditiobis-[2(*S*)-(2-metilbenzil)-1-oxo-3,1-propanodiil]]-*bis*-(*S*)-iso-  
 serina; 1,1'-[ditiobis-[2(*S*)-(2-metilbenzil)-1-oxo-3,1-propanodiil]]-*bis*-(*S*)-meti-  
 onina; *N*-(3-fenil-2-(mercaptometil)-propionil)-(*S*)-4-(metilmercapto)metionina;  
 ácido *N*-[2-acetiltiometil-3-fenil-propionil]-3-aminobenzóico; ácido *N*-[2-  
 25 mercaptometil-3-fenil-propionil]-3-aminobenzóico; *N*-[1-(2-carbóxi-4-fenilbu-  
 til)-ciclopentano-carbonil]-(*S*)-isoserina; éster de etila de *N*-[1-(acetiltio-  
 metil)ciclopentano-carbonil]-(*S*)-metionina; 3(*S*)-[2-(acetiltiometil)-3-fenil-pro-  
 pionil]amino-ε-caprolactam; éster de etila de *N*-(2-acetiltiometil-3-(2-metilfe-  
 nil)propionil)-metionina; e combinações destes. Preferivelmente, o composto  
 30 de ação dupla ou combinação, em particular o complexo supramolecular, é  
 um sal misturado ou um co-cristal. É também preferido que o pró-fármaco  
 ligado seja um sal misturado ou um co-cristal.

Em um segundo aspecto, a presente invenção é direcionada à composição farmacêutica compreendendo

(a) o composto de ação dupla ou combinação anteriormente mencionado, tal como o complexo anteriormente mencionado; e

5 (b) pelo menos um aditivo farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção também direciona-se às composições farmacêuticas compreendendo um pró-fármaco ligado compreendendo:

(a) um antagonista de receptor de angiotensina ou um sal farmacêuticamente aceitável deste;

10 (b) um NEPi ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, em que o antagonista de receptor de angiotensina ou um sal farmacêuticamente aceitável deste e o NEPi ou um sal farmacêuticamente aceitável deste são ligados por uma porção de ligação; e

(c) pelo menos um aditivo farmacêuticamente aceitável.

15 Em um terceiro aspecto, a presente invenção direciona-se a um método de preparar um composto de ação dupla, em particular um complexo supramolecular, compreendendo

(a) um antagonista de receptor de angiotensina;

(b) um inibidor de endopeptidase neutra (NEPi); e opcionalmente

20 (c) um cátion farmacêuticamente aceitável selecionado do grupo consistindo em Na, K e  $\text{NH}_4$ ;

o referido método compreendendo as etapas de:

(i) dissolver um antagonista de receptor de angiotensina e um inibidor de endopeptidase neutra (NEPi) em um solvente adequado;

25 (ii) dissolver um composto básico de Cat em um solvente adequado, em que Cat é um cátion;

(iii) combinar as soluções obtidas nas etapas (i) e (ii);

(iv) precipitação do sólido, e secagem do mesmo para obter o composto de ação dupla; ou alternativamente

30 obter o composto de ação dupla alterando-se os solventes empregados nas etapas (i) e (ii)

(iva) evaporando-se a solução resultante à secura;

(va) redissolvendo-se o sólido em um solvente adequado;

(via) precipitação do sólido e secagem do mesmo para obter o composto de ação dupla.

A presente invenção é também direcionada a um método de preparar um pró-fármaco ligado compreendendo:

(a) um antagonista de receptor de angiotensina ou um sal farmacologicamente aceitável deste;

(b) um NEPi ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que o antagonista de receptor de angiotensina ou um sal farmacologicamente aceitável deste e o NEPi ou um sal farmacologicamente aceitável deste são ligados por uma porção de ligação; e

compreendendo adicionar uma porção de ligação e um solvente a uma mistura de um antagonista de receptor de angiotensina e um NEPi; e

(d) isolar o pró-fármaco ligado.

Em um quarto aspecto, esta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir uma doença ou condição, tais como hipertensão, insuficiência cardíaca (aguda e crônica), insuficiência cardíaca congestiva, disfunção ventricular esquerda e cardiomiopatia hipertrófica, miopatia cardíaca diabética, arritmias supraventricular e ventricular, fibrilação atrial, flutter atrial, remodelagem vascular prejudicial, infarto do miocárdio e suas sequelas, aterosclerose, angina (instável ou estável), insuficiência renal (diabética e não diabética), insuficiência cardíaca, angina pectoris, diabetes, aldosteronismo secundário, hipertensão pulmonar primária e secundária, condições de insuficiência renal, tais como nefropatia diabética, glomerulonefrite, escleroderma, esclerose glomerular, proteinúria de doença renal primária, e também hipertensão vascular renal, retinopatia diabética, outros distúrbios vasculares, tais como hemicrânia, doença vascular periférica, doença de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunção cognitiva (tal como Alzheimer), glaucoma e acidente vascular cerebral compreendendo administrar o composto de ação dupla ou combinação anteriormente mencionado, em particular o complexo supramolecular, ou o pró-fármaco ligado anteriormente mencionado, preferivelmente, o complexo, a um indivíduo em necessidade de tal trata-

mento.

A Figura 1 mostra uma representação pictorial da célula unitária do complexo supramolecular de hemipentaidrato de [3-((1*S*,3*R*)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(*S*)-3'-metil-2'-

5 (pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trissódio compreendendo duas unidades assimétricas. O seguinte código de cor é empregado: cinza = átomo de carbono; azul = átomo de nitrogênio; vermelho = átomo de oxigênio; violeta = átomo de sódio

#### Descrição Detalhada

10 A presente invenção refere-se a um composto de ação dupla ou combinação, em particular um complexo supramolecular, ou pró-fármaco ligado ou em particular um complexo supramolecular de dois agentes ativos com diferentes mecanismos de ação, isto é, um antagonista de receptor de angiotensina e um inibidor de endopeptidase neutra, que podem formar uma  
15 entidade molecular única para o tratamento de pacientes com várias doenças cardiovasculares e/ou renais.

Uma modalidade da invenção é direcionada a uma combinação física compreendendo:

(a) um sal farmacologicamente aceitável de um antagonista de  
20 receptor de angiotensina; e

(b) um sal farmacologicamente aceitável de um inibidor de endopeptidase neutra (NEPi);

em que o sal farmacologicamente aceitável do antagonista de receptor de angiotensina e do NEPi é o mesmo e é selecionado de um sal de Na, K ou  
25 NH<sub>4</sub>.

Especificamente, é preferido que os dois agentes ativos sejam combinados um ao outro a fim de formar um único composto de ação dupla, em particular um complexo supramolecular. Fazendo-se assim, uma nova entidade molecular ou supramolecular ser formada tendo propriedades dis-  
30 tintas diferente da combinação física acima.

Desse modo, a presente invenção é direcionada a um composto de ação dupla, em particular um complexo supramolecular, compreendendo:

(a) um antagonista de receptor de angiotensina;  
(b) um inibidor de endopeptidase neutra (NEPi); e  
(c) um cátion farmacologicamente aceitável preferivelmente selecionado do grupo consistindo em Na, K e NH<sub>4</sub>.

5 A presente invenção é também direcionada a um composto de ação dupla, em particular um complexo supramolecular, obtível:

(i) dissolvendo-se um antagonista de receptor de angiotensina e um inibidor de endopeptidase neutra (NEPi) em um solvente adequado;  
(ii) dissolvendo-se um composto básico de Cat tal como  
10 (Cat)OH, (Cat)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (Cat)HCO<sub>3</sub> em um solvente adequado, em que o Cat é um cátion preferivelmente selecionado do grupo consistindo em Na, K e NH<sub>4</sub>;

(iii) combinando-se as soluções obtíveis nas etapas (i) e (ii);  
(iv) precipitação do sólido, e secagem do mesmo para obter o  
15 composto de ação dupla; ou alternativamente obter o composto de ação dupla alterando-se os solventes empregados nas etapas (i) e (ii)

(iva) evaporando-se a solução resultante à secura;  
(va) redissolvendo-se o sólido em um solvente adequado;  
20 (via) precipitação do sólido e secagem do mesmo para obter o composto de ação dupla.

A presente invenção também direciona-se o pró-fármacos ligadas compreendendo:

(a) um antagonista de receptor de angiotensina ou um sal farmacologicamente aceitável deste; e  
25

(b) um NEPi ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que o antagonista de receptor de angiotensina ou um sal farmacologicamente aceitável deste e o NEPi ou um sal farmacologicamente aceitável deste sejam ligados por uma porção de ligação.

30 Os dois componentes são cada um ligados a uma porção de ligação, desse modo, criando-se um pró-fármaco ligado. Preferivelmente, o pró-fármaco ligado é substancialmente puro; como empregada aqui, "subs-

tancialmente pura" refere-se a pelo menos 90%, mais preferivelmente pelo menos 95% e mais preferivelmente pelo menos 98% de pureza.

5 Como uma modalidade preferida da presente invenção, o pró-fármaco ligado possui uma estrutura tal que ligando-se os dois componentes com a porção de ligação, um complexo supramolecular é formado.

10 Para o propósito da presente invenção, o termo "composto de ação dupla" é destinado descrever que estes compostos possuem dois métodos diferentes de ação em um composto, um é o bloqueio de receptor de angiotensina resultante da porção molecular de ARB do composto e o outro é a inibição de endopeptidase neutra resultante da porção molecular de NE-Pi do composto.

15 Para o propósito da presente invenção, o termo "composto" é destinado descrever uma substância química compreendendo ligações covalentes dentro de dois agentes farmacologicamente ativos, as porções moleculares de NEPi e ARB, e as interações não covalentes entre estes dois agentes farmacologicamente ativos, as porções moleculares de NEPi e ARB. Tipicamente, a ligação de hidrogênio pode ser observada entre os dois agentes farmacologicamente ativos, as porções moleculares de NEPi e ARB. As ligações iônicas podem estar presentes entre o cátion e um ou ambos dos dois  
20 agentes farmacologicamente ativos, as porções moleculares de NEPi e ARB. Outros tipos de ligações podem também estar presentes dentro do composto tais como as forças de van der Waals. Para os propósitos ilustrativos, o composto de ação dupla da presente invenção pode ser representado como segue:

25 
$$(ARB)-(L)_m-(NEPi)$$

em que L é uma porção de ligação, tal como um cátion ou é uma ligação não covalente e m é um número inteiro de 1 ou mais. Em outras palavras, a porção de ARB e NEPi pode ser conectada por meio de ligações não covalentes tal como ligação de hidrogênio. Alternativamente ou adicionalmente elas  
30 podem ser conectadas por meio de uma porção de ligação tal como um cátion.

Em uma modalidade, o composto de ação dupla pode ser consi-

derado ser um pró-fármaco ligado, pelo qual, a porção de ligação tal como o cátion, liga-se aos dois agentes farmacologicamente ativos, ARB e NEPi, formam o pró-fármaco destes agentes que são liberados uma vez que o pró-fármaco ligado é ingerido e absorvido.

5 Em uma modalidade preferida, o composto de ação dupla é um complexo, em particular um complexo supramolecular.

Para o propósito da presente invenção, o termo "complexo supramolecular" é destinado descrever uma interação entre os dois agentes farmacologicamente ativos, os cátions e qualquer outra entidade presente tal como um solvente, em particular água, por meio de ligação intermolecular não covalente entre eles. Esta interação induz a uma associação da espécie presente no complexo supramolecular distinguindo-se este complexo sobre uma mistura física da espécie.

A ligação intermolecular não covalente pode ser quaisquer interações conhecidas na técnica para formar tais complexos supramoleculares, tal como ligação de hidrogênio, forças van der Waals e empilhamento  $\pi$ - $\pi$ . As ligações iônicas podem também estar presentes. Preferivelmente, aí existe ligação iônica e adicionalmente ligação de hidrogênio para formar uma rede de interações dentro do complexo. O complexo supramolecular existe preferivelmente no estado sólido, porém, pode também estar presente em meio líquido. Como uma modalidade preferida da invenção, o complexo é cristalino e neste caso é preferivelmente um cristal misturado ou co-cristal.

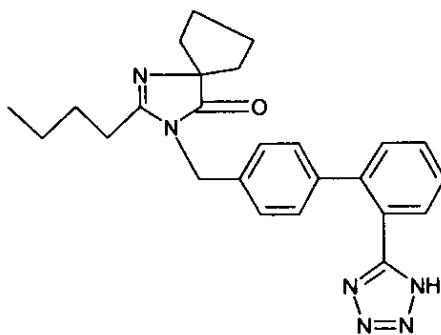
Tipicamente, o composto de ação dupla, em particular o complexo supramolecular exibe propriedades tal como ponto de fusão, espectro de IR etc. que são diferentes de uma mistura física da espécie.

Preferivelmente, o composto de ação dupla, em particular o complexo supramolecular, possui uma rede de ligações não covalentes, em particular ligações de hidrogênio, entre os dois agentes farmacologicamente ativos e qualquer solvente, se presente, preferivelmente água. Além disso, é preferido que o composto de ação dupla, em particular o complexo supramolecular, possua uma rede de ligações não covalentes, em particular ligações de hidrogênio e iônicas, entre os dois agentes farmacologicamente ativos, o

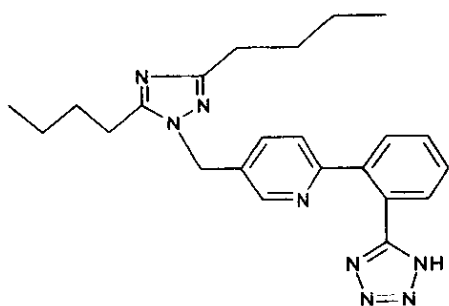
cátion e qualquer solvente, se presente, preferivelmente água. O cátion é preferivelmente coordenado a vários ligandos de oxigênio, desse modo, fornecendo uma ligação entre estes ligandos de oxigênio. Os ligandos de oxigênio descendem dos grupos de carboxilato e carbonila presentes nos dois agentes farmacologicamente ativos e preferivelmente também de qualquer solvente, se presente, preferivelmente água.

O composto de ação dupla compreende uma porção molecular de um antagonista de receptor de angiotensina. Isto significa que uma porção molecular derivada de um antagonista de receptor de angiotensina está participando na construção do composto de ação dupla. O antagonista de receptor de angiotensina é parte do composto e conectado ao inibidor de NEP diretamente ou indiretamente por meio de ligações não covalentes. Devido a conveniência, em todo o pedido, o termo "antagonista de receptor de angiotensina" será empregado quando descrevendo esta parte do composto.

Os antagonistas de receptor de angiotensina (ARBs) adequados para o emprego na presente invenção incluem, sem limitação, valsartan, losartan, irbesartan, telmisartan, eprosartan, candesartan, olmesartan, sapisartan, tasosartan, elisartan, o composto com a designação E-1477 da seguinte fórmula

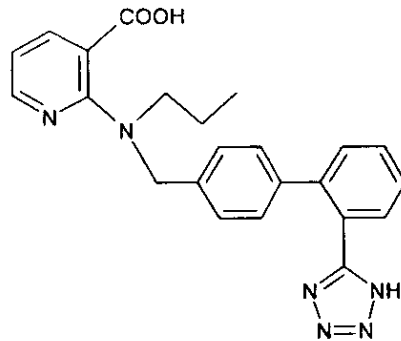


o composto com a designação SC-52458 da seguinte fórmula



e

o composto com a designação ZD-8731 da seguinte fórmula



O antagonista de receptor de angiotensina II adequado também inclui, porém não é limitado a, acetato de saralasin, cilexetila de candesartan, CGP-63170, EMD-66397, KT3-671, LR-B/081, valsartan, A-81282, BI-5  
BR-363, BIBS-222, BMS-184698, candesartan, CV-11194, EXP-3174, KW-3433, L-161177, L-162154, LR-B/057, LY-235656, PD-150304, U-96849, U-97018, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, YM-31472, potássio de losartan, E-4177, EMD-73495, eprosartan, HN-65021, irbesartan, L-159282, ME-3221, SL-91.0102, Tasosartan, Telmisartan, UP-269-6, YM-358, CGP-10  
49870, GA-0056, L-159689, L-162234, L-162441, L-163007, PD-123177, A-81988, BMS-180560, CGP-38560A, CGP-48369, DA-2079, DE-3489, DuP-167, EXP-063, EXP-6155, EXP-6803, EXP-7711, EXP-9270, FK-739, HR-720, ICI-D6888, ICI-D7155, ICI-D8731, isoteolina, KRI-1177, L-158809, L-158978, L-159874, LR B087, LY-285434, LY-302289, LY-315995, RG-15  
13647, RWJ-38970, RWJ-46458, S-8307, S-8308, saprisartan, saralasin, Sarmesin, WK-1360, X-6803, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731, BIBS39, CI-996, DMP-811, DuP-532, EXP-929, L-163017, LY-301875, XH-148, XR-510, zolasartan e PD-123319.

Também incluído dentro do escopo deste aspecto da invenção  
20 estão combinações dos ARBs identificados acima.

Os ARBs a serem empregados para preparar a combinação ou complexo de acordo com a presente invenção podem ser adquiridos de fontes comerciais ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos. Os ARBs podem ser empregados para os propósitos desta invenção  
25 em sua forma livre, bem como em qualquer forma de éster ou sal adequada.

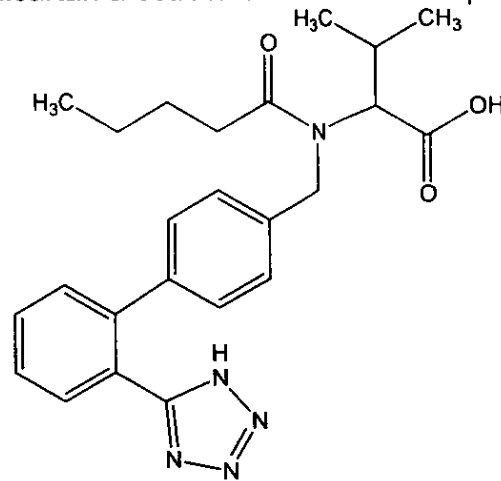
As formas de sais preferidas incluem sais de adição de ácido. Os compostos tendo pelo menos um grupo de ácido (por exemplo, COOH ou 5-tetrazolil) podem também formar sais com bases. Os sais adequados com bases são, por exemplo, sais de metal, tais como sais de metal alcalino terroso ou de metal de álcali, por exemplo, sais de sódio, potássio, cálcio ou magnésio, ou sais com amônia ou uma amina orgânica, tal como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, uma alquilamina mono-, di- ou tri-inferior, por exemplo, etil-, terc-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- ou dimetilpropilamina, ou uma alquilamina mono-, di- ou trihidróxi inferior, por exemplo, mono-, di- ou tri-etanolamina. Os sais internos correspondentes podem além disso ser formados. Os sais que são inadequados para os empregos farmacêuticos, porém que podem ser empregados, por exemplo, para o isolamento ou purificação de compostos livres I ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, estão também incluídos. Os sais ainda mais preferidos são, por exemplo, selecionados do sal de monossódio na forma amorfa; sal de dissódio de valsartan na forma cristalina ou amorfa, especialmente na forma de hidrato, deste. Sal de monopotássio de valsartan na forma amorfa; sal de dipotássio de valsartan na forma amorfa ou cristalina, especialmente na forma de hidrato do mesmo.

O sal de cálcio de valsartan na forma cristalina, especialmente na forma de hidrato, primariamente o tetraidrato do mesmo; sal de magnésio de valsartan na forma cristalina, especialmente na forma de hidrato, primariamente o hexaidrato do mesmo; o sal de cálcio/magnésio misturado de valsartan na forma cristalina, especialmente na forma de hidrato; sal de *bis*-dietilamônio de valsartan na forma cristalina, especialmente na forma de hidrato; sal de *bis*-dipropilamônio de valsartan na forma cristalina, especialmente na forma de hidrato; sal de *bis*-dibutilamônio de valsartan na forma cristalina, especialmente na forma de hidrato, primariamente o hemiidrato deste; sal de mono-*L*-arginina de valsartan na forma amorfa; sal de *bis-L*-arginina de valsartan na forma amorfa; sal de mono-*L*-lisina de valsartan na forma amorfa; sal de *bis-L*-lisina de valsartan na forma amorfa.

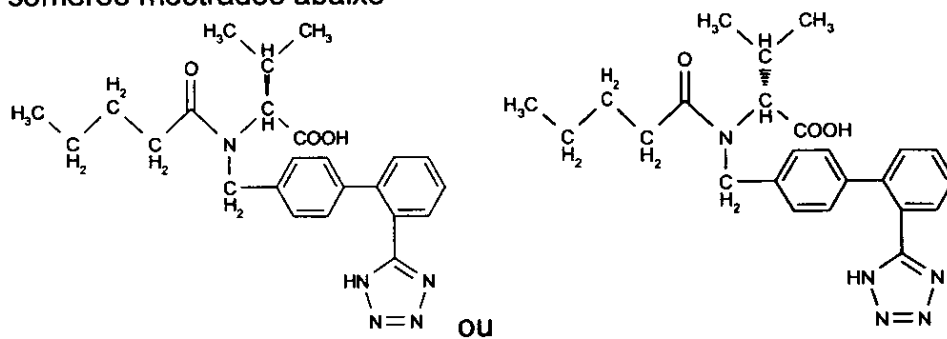
Preferivelmente quando preparando os compostos de ação du-

pla, em particular o complexo de acordo com a presente invenção, a forma livre do ARB é empregada.

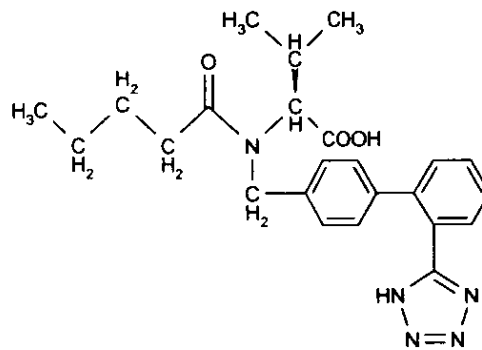
Em uma modalidade preferida desta invenção, o bloqueador de receptor de angiotensina empregado na combinação ou complexo da presente invenção é Valsartan a estrutura molecular do qual é mostrada abaixo



Valsartan pode ser na forma racêmica ou como um dos dois isômeros mostrados abaixo



preferivelmente



10 ((S)-N-valeril-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-valina) de Valsartan empregado de acordo com a presente invenção pode ser adquirido de fontes comerciais ou pode ser preparado de acordo com métodos conhecidos. Por

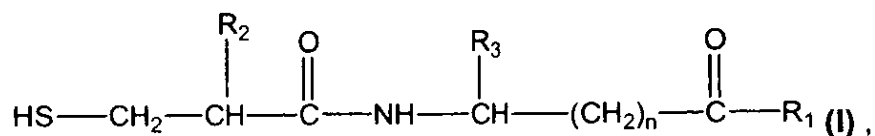
exemplo, a preparação de valsartan é descrita na Patente dos Estados Unidos nº 5.399.578 e EP 0 443 983, a descrição completa de cada um dos quais é incorporada aqui por referência. Valsartan pode ser empregado para os propósitos desta invenção em sua forma de ácido livre, bem como em  
5 qualquer forma de sal adequada. Adicionalmente, os ésteres ou outros derivados do grupo carboxílico podem ser aplicados para a síntese de pró-fármacos ligados, bem como sais e derivados do grupo de tetrazol. Com referência a ARBs inclui a referência aos sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

10 Preferivelmente, o ARB é um ácido diprótico. Desse modo, o bloqueador de receptor de angiotensina possui uma carga de 0, 1 ou 2 dependendo do pH da solução.

Na combinação da presente invenção, o ARB está na forma de um sal farmacologicamente aceitável selecionado de Na, K ou NH<sub>4</sub>, preferi-  
15 velmente Na. Isto inclui igualmente os mono- e dissal destes cátions, preferi-velmente o dissal. Em particular no caso de valsartan isto significa que igualmente a porção de ácido carboxílico e a porção de tetrazol formam o sal.

No composto de ação dupla, em particular o complexo supramole-  
20 cular da presente invenção, tipicamente a forma livre do ARB é empregada na preparação e a espécie catiônica presente no complexo é introduzida empregando-se uma base, por exemplo (Cat)OH.

O composto de ação dupla compreende uma porção molecular de um inibidor de endopeptidase neutra. Isto significa que uma porção mole-  
25 cular derivada de um inibidor de endopeptidase neutra está participando na preparação do composto de ação dupla. O inibidor de endopeptidase neutra é parte do composto e conectado ao ARB diretamente ou indiretamente por meio de ligações não covalentes. Por causa da conveniência, em todo o pedido, o termo "inibidor de endopeptidase neutra" será empregado quando descrevendo esta parte do composto. Os Inibidores de endopeptidase neutra  
30 adequados para o emprego na presente invenção incluem aqueles da fórmula (I)



em que

$\text{R}_2$  é alquila de 1-7 carbonos, trifluorometila, fenila, fenila substituída,  $-(\text{CH}_2)_1$  a 4-fenila, ou  $-(\text{CH}_2)_1$  a 4 fenila substituída;

$\text{R}_3$  é hidrogênio, alquila de 1-7 carbonos, fenila, fenila substituída,  $-(\text{CH}_2)_1$  a 4-fenila ou  $-(\text{CH}_2)_1$  a 4 fenila substituída;

$\text{R}_1$  é hidróxi, alcóxi de 1-7 carbonos ou  $\text{NH}_2$ ;

$n$  é um número inteiro de 1-15;

e o termo fenila substituída refere-se a um substituinte selecionado de alquila inferior de 1-4 carbonos, alcóxi inferior de 1-4 carbonos, alquiltio inferior de 1-4 carbonos, hidróxi, Cl, Br ou F.

Os inibidores de endopeptidase neutra preferidos da fórmula (I) incluem os compostos,

em que

$\text{R}_2$  é benzila;

$\text{R}_3$  é hidrogênio;

$n$  é um número inteiro de 1-9; e

$\text{R}_1$  é hidróxi.

Outro inibidor de endopeptidase neutra preferido é o ácido (3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxicarbonil)-4'-fenil-butil]-ciclopentan-1-carbonilamino}-2,3,4,5-tetraidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Os inibidores de endopeptidase neutra preferidos adequados para o emprego na presente invenção incluem, sem limitação, SQ 28,603; *N*-[*N*-[1(S)-carboxil-3-fenilpropil]-(S)-fenilalanil]-(S)-isoserina; *N*-[*N*-[(1S)-carbóxi-2-fenil)etil]-(S)-fenilalanil]-β-alanina; *N*-[2(S)-mercaptopetil-3-(2-metilfenil)-propionil]metionina; (ácido *cis*-4-[[[1-[2-carbóxi-3-(2-metoxietóxi)propil]-ciclopentil]carbonil]amino]-ciclohexanocarboxílico); tiorfan; retro-tiorfan; fosforamidon; SQ 29072; éster de etila de ácido (2R,4S)-5-bifenil4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metil-pentanóico; ácido *N*-(3-carbóxi-1-oxopropil)-(4S)-*p*-fenilfenilmetil-4-amino-2R-metilbutanóico; ácido (S)-*cis*-4-[1-[2-(5-indani-

loxicarbonil)-3-(2-metoxietóxi)propil]-1-ciclopentanocarboxamido]-1-cicloexanocarboxílico; ácido 3-(1-[6-endo-hidroxi metilbicyclo[2,2,1]heptano-2-exocarboxamido]ciclopentil)-2-(2-metoxietil)propanóico; éster de metila de *N*-(1-(3-(*N*-*t*-butoxicarbonil-(*S*)-prolilamino)-2(*S*)-*t*-butoxi-carbonilpropil)ciclopentano-

5 carbonil)-*O*-benzil-(*S*)-serina; ácido 4-[[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]amino]benzóico; ácido 3-[1-(*cis*-4-carboxicarbonil-*cis*-3-butilcicloexil-*r*-1-carboxamido]ciclopentil)-2(*S*)-(2-metoxietoximetil)propanóico; *N*-((2*S*)-2-(4-bifenilmetil)-4-carbóxi-5-fenoxivaleril)glicina; *N*-(1-(*N*-hidroxicarbamoilmetil)-1-ciclopentanocarbonil)-*L*-fenilalanina; ácido (*S*)-(2-bifenil-4-il)-1-(1*H*-tetrazol-5-

10 il)etilamino)metilfosfônico; (*S*)-5-(*N*-(2-(fosfonometilamino)-3-(4-bifenil)propionil)-2-aminoetil)tetrazol;  $\beta$ -alanina; 3-[1,1'-bifenil]-4-il-*N*-[difenoxyfosfinil]metil]-*L*-alanil; *N*-(2-carbóxi-4-tienil)-3-mercapto-2-benzilpropanamida; ácido 2-(2-mercaptometil-3-fenilpropionamido)tiazol-4-ilcarboxílico; (*L*)-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi)carbonil)-2-feniletil)-*L*-fenilalanil)- $\beta$ -alanina;

15 *N*-[*N*-[(*L*)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi)carbonil]-2-feniletil]-*L*-fenilalanil)-(*R*)-alanina; *N*-[*N*-[(*L*)-1-carbóxi-2-feniletil]-*L*-fenilalanil)-(*R*)-alanina; éster de etila de *N*-[2-acetilmetil-3-(2-metil-fenil)propionil]-metionina; *N*-[2-mercaptometil-3-(2-metilfenil)propionil]-metionina; *N*-[2(*S*)-mercaptometil-3-(2-metilfenil)propanoíl]-(*S*)-isoserina; *N*-(*S*)-[3-mercapto-2-(2-metilfenil)propionil]-(*S*)-2-metoxi-(*R*)-alanina; *N*-[1-[[1(*S*)-benziloxicarbonil-3-fenilpropil]-

20 amino]ciclopentilcarbonil]-(*S*)-isoserina; *N*-[1-[[1(*S*)-carbonil-3-fenilpropil]-amino]-ciclopentilcarbonil]-(*S*)-isoserina; 1,1'-[ditiobis-[2(*S*)-(2-metilbenzil)-1-oxo-3,1-propanodil]]-*bis*-(*S*)-isoserina; 1,1'-[ditiobis-[2(*S*)-(2-metilbenzil)-1-oxo-3,1-propanodil]]-*bis*-(*S*)-metionina; *N*-(3-fenil-2-(mercaptometil)-propionil)-(*S*)-4-(metilmercapto)metionina; ácido *N*-[2-acetilmetil-3-fenil-propionil]-3-aminobenzóico; ácido *N*-[2-mercaptometil-3-fenil-propionil]-3-aminobenzóico; *N*-[1-(2-carbóxi-4-fenilbutil)-ciclopentano-carbonil]-(*S*)-isoserina; éster de etila de *N*-[1-(acetilmetil)ciclopentano-carbonil]-(*S*)-metionina; 3-

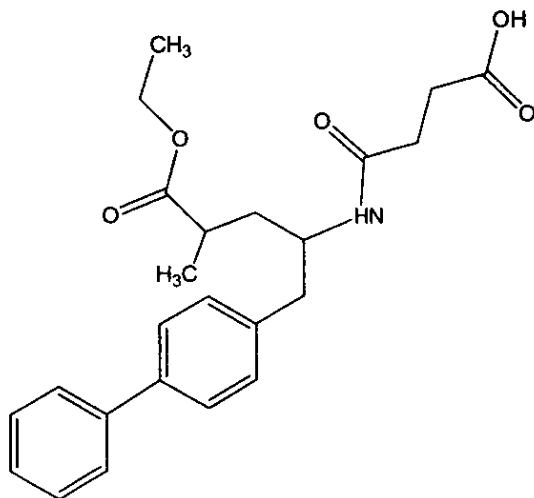
25 (*S*)-[2-(acetilmetil)-3-fenil-propionil]amino- $\epsilon$ -caprolactam; éster de etila de

30 *N*-(2-acetilmetil-3-(2-metilfenil)propionil)-metionina; e combinações dos mesmos.

Os inibidores de endopeptidase neutra podem ser adquiridos de

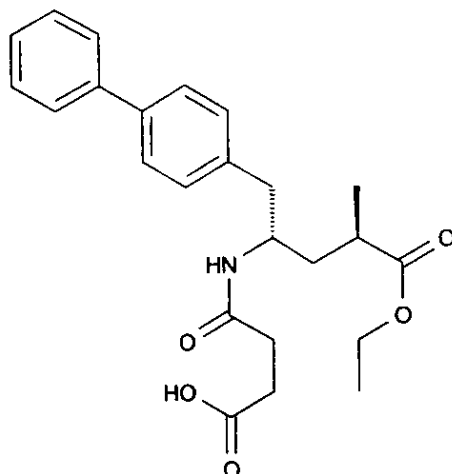
fontes comerciais ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos, tais como aqueles apresentados em qualquer uma Patente dos Estados Unidos nº 4.722.810, Patente dos Estados Unidos nº 5.223.516, Patente dos Estados Unidos nº 4.610.816, Patente dos Estados Unidos nº 4.929.641, 5 Pedido de Patente da África do Sul 84/0670, UK 69578, Patente dos Estados Unidos nº 5.217.996, EP 00342850, GB 02218983, WO 92/14706, EP 00343911, JP 06234754, EP 00361365, WO 90/09374, JP 07157459, WO 94/15908, Patente dos Estados Unidos nº 5.273.990, Patente dos Estados Unidos nº 5.294.632, Patente dos Estados Unidos nº 5.250.522, EP 10 00636621, WO 93/09101, EP 00590442, WO 93/10773, Patente dos Estados Unidos nº 5.217.996, a descrição de cada um dos quais é incorporada por referência. Os Inibidores de endopeptidase neutra podem ser empregados para os propósitos desta invenção em sua forma livre, bem como em qualquer forma de sal adequada. A referência dos inibidores de endopeptidase neutra inclui a referência aos sais farmacologicamente aceitáveis dos 15 mesmos.

Adicionalmente os ésteres ou outros derivados de qualquer grupo carboxílico podem ser aplicados para a síntese de pró-fármacos ligados, bem como sais e derivados de qualquer outro grupo ácido. Em uma modalidade preferida desta invenção, o NEPi é éster de etila de ácido 5-bifenil4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metil-pentanóico da fórmula (II) ou a respectiva forma hidrolisada de ácido 5-bifenil4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metil-pentanóico. 20



(II).

O composto da fórmula (II) pode existir como o isômero (2*R*,4*S*), (2*R*,4*S*), (2*R*,4*S*) ou (2*R*,4*S*). Preferido é o éster de etila de ácido (2*R*,4*S*)-5-bifenil4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metil-pentanóico como mostrado abaixo:



5 O composto da fórmula (II) é um inibidor específico de NEP e é descrito na Patente dos Estados Unidos nº 5.217.996. Ele pode ser adquirido de fontes comerciais ou pode ser preparado de acordo com métodos conhecidos. O composto da fórmula (II) pode ser empregado para os propósitos desta invenção em sua forma livre, bem como em qualquer forma de éster ou sal adequado.

10 Preferivelmente o NEPi é um ácido monoprótico. Desse modo, o NEPi possui uma carga de 0 ou 1 dependendo do pH da solução.

15 Na combinação da presente invenção, o NEPi está na forma de um sal farmacologicamente aceitável selecionado de Na, K ou NH<sub>4</sub>, preferivelmente Na.

No composto de ação dupla, em particular o complexo supramolecular da presente invenção, tipicamente a forma livre do NEPi é empregada na preparação e a espécie catiônica presente no complexo é introduzida empregando-se uma base, (Cat)OH.

20 O composto de ação dupla preferivelmente compreende ligações não covalentes entre o ARB e o NEPi. Alternativamente ou além disso, ele opcionalmente compreende uma porção de ligação tal como um cátion farmacologicamente aceitável.

A porção de ligação inclui, porém não é limitada a, compostos geralmente considerados como seguros (GRAS) ou outros compostos farmacologicamente aceitáveis. A porção de ligação pode ser uma molécula neutra ou íon. No caso em que a porção de ligação é um íon, o pró-fármaco ligado é um sal e quando a porção de ligação é uma molécula neutra o pró-fármaco ligado é um co-cristal. Sem ser limitada por qualquer teoria particular, a porção acídica do ARB e NEPI doa um próton à porção de ligação básica tal que todos os três componentes em seguida tornem-se unidos para formarem uma molécula. Quando o pró-fármaco ligado é ingerido pelo indivíduo destinado ser tratado a natureza mais acídica do meio de ingestão motiva o pró-fármaco ligado a separar-se em componentes individuais concomitantes com a ingestão e absorção e portanto ser convertido em agentes ativos para fornecer sua ação biológica benéfica para tratar as doenças pretendidas.

No caso de um sal de pró-fármaco ligado ou do composto de ação dupla, a porção de ligação ou o cátion, respectivamente, é preferivelmente um cátion mono-, di- ou trivalente positivamente carregado, uma base orgânica ou um aminoácido. Os cátions preferidos (Cat) igualmente para o pró-fármaco ligado em geral e o composto de ação dupla, em particular o complexo são os cátions básicos, ainda mais preferivelmente os cátions metálicos. Os cátions metálicos preferidos incluem, porém não são limitados a, Na, K, Ca, Mg, Zn, Fe ou  $\text{NH}_4$ . As bases de amina e os agentes de formação de sal podem também ser empregados, tais como benzetina, hidrabamina, etilenodiamina, n-n-dibenzil-etilenodiamina, L-arginina, hidróxido de colina, N-metil-glucamina, (Meglumina), L-Lisina, dimetilaminoetanol (Deanol), t-butilamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, Trometanina (TRIS), 4-acetamidofenol, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol, 2-amino-2-metil-propanol, benzilamina, cicloexilamina, dietanolamina, etanolamina, imidazol, piperazina e trietanolamina.

Mais preferivelmente, o cátion é Na, K ou  $\text{NH}_4$ , tal como Na. Em uma modalidade o Ca é preferido.

No caso de um co-cristal de pró-fármaco ligado, a porção de li-

gação também pode ser uma molécula neutra que fornece funcionalidade de ligação de hidrogênio.

Em uma modalidade, os pró-fármacos ligados desta invenção são representadas como apresentado abaixo, em que os esquemas (1) e (2) representam um sal e o esquema (3) representa um co-cristal:

NEPi • X<sub>a</sub> • ARB                      esquema (1)

NEPi • X<sub>a</sub>Y<sub>b</sub> • ARB                      esquema (2)

NEPi • Z<sub>c</sub> • ARB                      esquema (3),

em que

10                      X é Ca, Mg, Zn ou Fe;

Y é Na, K ou NH<sub>4</sub>;

Z é uma molécula neutra; e

a, b e c refletem a estequiometria do pró-fármaco ligado, preferivelmente, a, b e c são uma valência de 1<sup>+</sup>, 2<sup>+</sup> ou 3<sup>+</sup>.

15                      Para os pró-fármacos ligados dos esquemas (1) e (2), acima, preferivelmente o NEPi é um ácido monoprótico e o ARB é um ácido diprótico. O bloqueador de receptor de angiotensina possui uma carga de 0, 1 ou 2 e o NEPi possui uma carga de 0 ou 1 dependendo do pH da solução, ao mesmo tempo que a molécula total será neutra. As relações de ARB para  
20 NEPi serão 1:1, 1:2, 1:3, 3:1, 2:1, 1:1, preferivelmente 1:1, 1:2 ou 1:3, mais preferivelmente 1:1.

Os sais multicomponentes, particularmente com zinco e cálcio foram reportados na literatura, por exemplo, *Chem Pharm Bull*, Vol. 53, p. 654 (2005). Estes íons requerem uma geometria de coordenação que facilite  
25 a cristalização dos sistemas multicomponentes. Os íons de metal possuem geometrias de coordenação reguladas pelas órbitas atômicas para cada espécie.

Valsartan compreende dois grupos ácidos: o ácido carboxílico e o tetrazol. Em uma modalidade deste aspecto da presente invenção, a estrutura molecular dos pró-fármacos ligados de valsartan e um NEPi compreendem uma ligação entre o ácido carboxílico e a porção de ligação ou uma  
30 ligação entre o grupo de tetrazol e a porção de ligação. Em ainda outra mo-

dalidade, o pró-fármaco ligado compreende uma porção de ligação trivalente ligada ao grupo de ácido carboxílico de valsartan, o grupo de tetrazol e o grupo de NEPi.

Em uma modalidade deste aspecto da invenção, o valsartan é  
5 ligado ao éster de etila de ácido (2R,4S)-5-bifenil4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metil-pentanóico por um ion de sal de cálcio.

Em uma modalidade preferida do presente pedido, o antagonista de receptor de angiotensina e o inibidor de endopeptidase neutra estão presentes em uma relação molar de 1:1, 1:2, 1:3, 3:1, 2:1, mais preferivelmente  
10 de 1:1 na combinação bem como no complexo supramolecular. Isto é também verdadeiro para o pró-fármaco ligado. Além disso, no complexo, o antagonista de receptor de angiotensina, o inibidor de endopeptidase neutra e o cátion estão presentes em uma relação molar de 1:1:1, 1:1:2, 1:1:3, mais preferivelmente de 1:1:3. Isto aplica-se igualmente ao pró-fármaco ligado.

15 A combinação ou o composto de ação dupla, em particular o complexo da presente invenção pode conter um solvente. Isto é particularmente preferido no caso do composto de ação dupla, em particular o complexo, onde o solvente pode contribuir com a estrutura intermolecular, por exemplo, as interações supramoleculares. Os solventes preferidos incluem  
20 água, metanol, etanol, 2-propanol, acetona, acetato de etila, metil-*t*-butiléter, acetonitrilo, tolueno, e cloreto de metileno, preferivelmente água. Se um solvente está presente, uma ou mais moléculas por molécula do agente ativo podem estar presentes. Neste caso, isto é se uma quantidade estequiométrica do solvente está presente, preferivelmente 1, 2, 3, 4 ou 5, mais preferi-  
25 velmente 3, moléculas de solvente, tal como água, pode estar presente por molécula de agente ativo. Alternativamente, o solvente pode estar presente em quantidades não estequiométricas. Isto significa preferivelmente qualquer fração estequiométrica do solvente, tal como 0,25, 0,5, 0,75, 1,25, 1,5, 1,75, 2,25, 2,5, 2,75, 3,25, 3,5, 3,75, 4,25, 4,5 e 4,75, preferivelmente 2,5,  
30 moléculas de solvente, tal como água, podem estar presentes por molécula de agente ativo. Se o composto de ação dupla, em particular o complexo está na forma cristalina, o solvente pode ser parte da embalagem molecular

e ser aprisionado na treliça de cristal.

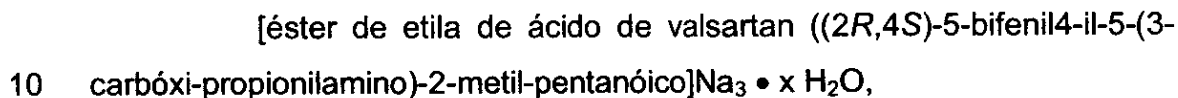
Desse modo, em uma modalidade preferida da presente invenção, o composto de ação dupla, em particular o complexo supramolecular é descrito pela fórmula de soma:



em que X é 0, 1, 2 ou 3, tal como 3, preferivelmente



em que X é 0, 1, 2 ou 3, tal como 3, mais preferivelmente



em que X é 0, 1, 2 ou 3, tal como 3.

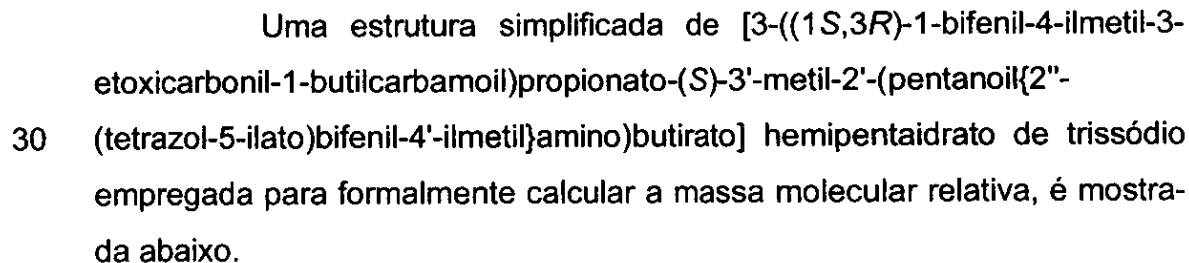
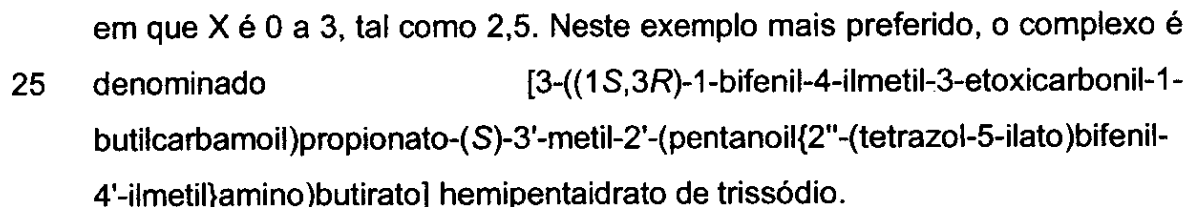
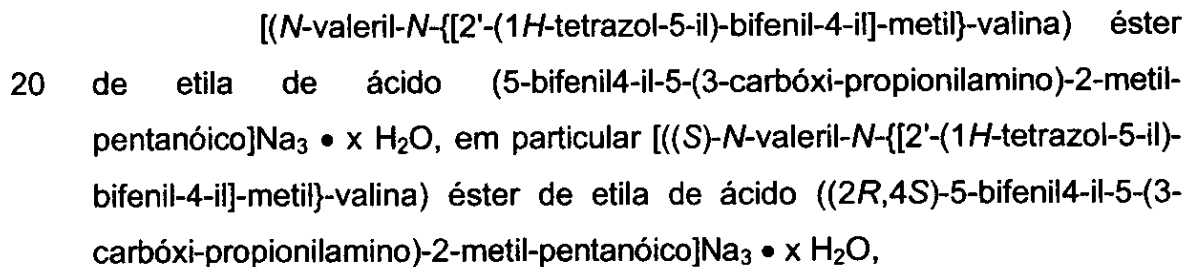
Desse modo, em uma modalidade preferida da presente invenção, o composto de ação dupla, em particular o complexo supramolecular é descrito pela fórmula de soma:

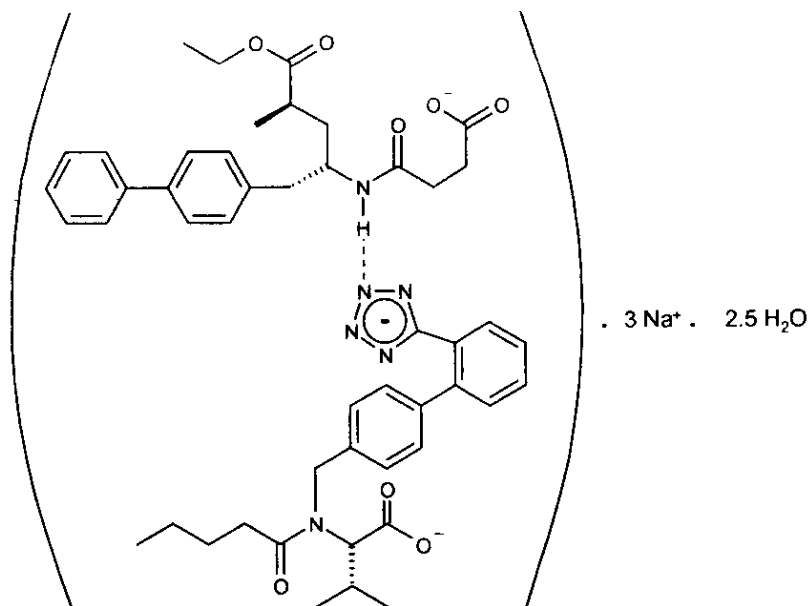


em que X é 0 a 3, tal como 2,5, preferivelmente



em que X é 0 a 3, tal como 2,5, mais preferivelmente





Valsartan compreende dois grupos ácidos: o ácido carboxílico e o tetrazol. Em uma modalidade deste aspecto da presente invenção, a estrutura molecular do composto de ação dupla, em particular, o complexo, de valsartan e um NEPi compreendem uma interação entre o ácido carboxílico e o cátion, tal como Na, ou o solvente, tal como água, ou uma ligação entre o grupo de tetrazol e o cátion, tal como Na, ou o solvente, tal como água. Em ainda outra modalidade, o composto de ação dupla, em particular, o complexo, compreende uma interação entre o grupo de ácido carboxílico de valsartan, o grupo de tetrazol ou o grupo de NEPi e o cátion, tal como Na, ou o solvente, tal como água.

A combinação ou o composto de ação dupla, em particular, o complexo, da presente invenção está preferivelmente na forma sólida. No estado sólido ele pode ser na forma cristalina, parcialmente cristalina, amorfa, ou polimorfa, preferivelmente na forma cristalina.

O composto de ação dupla, em particular, o complexo, da presente invenção é distinto de uma combinação de um ARB e um NEPi obtido por mistura simplesmente física dos dois agentes ativos. Desse modo, ele pode possuir diferentes propriedades que tornam ele particularmente útil para fabricação e aplicações terapêuticas. A diferença do composto de ação dupla, em particular, o complexo, e a combinação pode ser exemplificada

pelo composto de ação dupla de (S)-N-valeril-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-valina e éster de etila de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metil-pentanóico o qual é caracterizado por picos espectrais muitos distintos e alterações que não são observadas na mistura física.

5                   Especificamente, um tal composto de ação dupla é preferivelmente caracterizado por um padrão de difração de pó de raio X tomado com um difractômetro de pó Scintag XDS2000 empregando-se radiação de Cu-K $\alpha$  ( $\lambda=1,54056 \text{ \AA}$ ) com um detector de silício resfriado por Peltier em temperatura ambiente (25 °C). A faixa de varredura foi de 1,5 °C a 40 °C em  
10 2 teta com uma taxa de varredura de 3 graus/minuto. As reflexões mais importantes no diagrama de difração de raio X compreende os seguintes intervalos de plano de intertreliza:

A caracterização preferida de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-  
15 etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2"-  
(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil]amino)butirato] hemipentaidrato de trissódio é obtida dos intervalos de plano de intertreliza d dos diagramas de difração de raio X verificados, pelos quais, no seguinte, os valores médios  $2\theta$  em [°] são indicados (limite de erro de  $\pm 0,2$ ) 4,5, 5,5, 5,6, 9,9, 12,8, 15,7, 17,0, 17,1,  
17,2, 18,3, 18,5, 19,8, 21,5, 21,7, 23,2, 23,3, 24,9, 25,3, 27,4, 27,9, 28,0,  
20 30,2.

Ou com limite de erro de  $\pm 0,1$ : 4,45, 5,52, 5,57, 9,94, 12,82, 15,66, 17,01, 17,12, 17,2, 18,32, 18,46, 19,76, 21,53, 21,72, 23,17, 23,27, 24,88, 25,3, 27,4, 27,88, 28,04, 30,2.

As reflexões mais intensivas no padrão de difração de raio X  
25 mostram os seguintes intervalos de plano de intertreliza:  $2\theta$  em [°] : 4,5, 5,6, 12,8, 17,0, 17,2, 19,8, 21,5, 27,4, em particular 4,45, 5,57, 17,01, 17,2, 19,76, 21, 27,4.

Um método preferido de verificar os valores médios acima indicados dos intervalos de plano de intertreliza e as intensidades avaliados por  
30 experimentação de difração de raio X, para uma substância fornecida, consiste em calcular estes intervalos e suas intensidades a partir da determinação da estrutura de cristal única compreensiva. Esta determinação de estru-

tura produz constantes celulares e posições de átomo, que permitem o diagrama de difração de raio X correspondente ao sólido ser calculado por meio de métodos de cálculo auxiliados por computador. O programa empregado é Powder Pattern dentro do software de aplicação Materials Studio (Accelrys).

- 5 Uma comparação destes dados, isto é as intensidades e os intervalos de plano de intertreliza das linhas mais importantes de [3-((1*S*,3*R*)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(*S*)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hemipentaidrato de trissódio, obtidos de medidas e de cálculo dos dados de cristal único, é
- 10 ilustrada na tabela abaixo.

Tabela

medido		calculado		medido		calculado	
2θ em [°]	Intensidade	2θ em [°]	Intensidade	2θ em [°]	Intensidade	2θ em [°]	Intensidade
4,45	muito forte	4,15	muito forte	19,76	forte	19,6	muito fraca
5,52	Forte	5	forte	21,53	fraca	19,8	muito fraca
5,57	forte	6,5	forte	21,72	muito fraca	21,4	muito fraca
9,94	muito fraca	9,75	fraca	23,17	fraca	23,1	muito fraca
12,82	muito forte	12,6	fraca	23,27	fraca	23,15	muito fraca
15,66	muito fraca	15,05	forte	24,88	muito fraca		muito fraca
17,01	fraca	16,9	muito forte	25,3	fraca	25,3	muito fraca
17,12	forte	17,1	forte	27,4	fraca	27,3	muito fraca
17,2	fraca	17,15	fraca	27,88	muito fraca	27,9	muito fraca
18,32	fraca	18,25	muito fraca	28,04	fraca		
18,46	fraca	18,3	fraca	30,2	fraca		

medido		calculado		medido		calculado	
2θ em [°]	Intensi- dade	2θ em [°]	Intensi- dade	2θ em [°]	Intensi- dade	2θ em [°]	Intensi- dade
A intensidade relativa entre 100% a 50% é referida como muito forte, 50% a 10% como forte, 10% a 5% como fraca, e abaixo de 5% como muito fraca.							

A invenção refere-se a [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hemipentaidrato de trissódio, um sólido cristalino que é cristalizado pelos dados e parâmetros obtidos da análise de raio X de cristal único e padrões de pó de raio X. Uma discussão a fundo da teoria e métodos de difração de raio X de cristal único e a definição dos dados de cristal avaliados e dos parâmetros podem ser encontrados em Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination; A Practical Guide, Mac Millian Co., Nova York, N.Y. (1968) capítulo 3.

#### 10 Dados de Cristal

fórmula de soma	$C_{48}H_{55}N_6O_8Na_3 \cdot 2.5H_2O$
massa molecular	957,99
cor do cristal	incolor
forma do cristal	tabular: hexagonal
sistema de cristal	monoclínico
grupo de espaço	$P2_1$
parâmetros celulares	$a=20,344 \text{ \AA}$ $b=42,018 \text{ \AA}$ $c=20,374 \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 119,29^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
volume de célula unitária	$15190,03 \text{ \AA}^3$
Z (o número de unidades assimétricas na célula unitária)	2
densidade calculada	1,26845 g/cm <sup>3</sup>

Dados de medida de raio X de cristal único

difractômetro	Nonius KappaCCD
Gerador de raio X	Gerador de raio X Nonius FR571 com um ânodo giratório de cobre
Temperatura	270 K e 150 K

Notas:

Dois dados avaliados sobre os dois cristais únicos adequados foram coletados em duas diferentes temperaturas para assegurar que nenhuma mudança de fase ocorra durante o resfriamento.

Nenhum dos átomos de hidrogênio na água ou os átomos de nitrogênio de amina foram observados nos mapas Fourier, assim eles não foram incluídos no refinamento.

Programa de computador empregado para esclarecer a estruturaSHELXD ( Sheldrick, Göttingen)

Em três dimensões, a célula unitária é definida por três comprimentos de arestas  $a$ ,  $b$ , e  $c$ , e três ângulos interaxiais  $\alpha$ ,  $\beta$ , e  $\gamma$ . Desta forma, o volume da célula unitária  $V_c$  é determinado. Uma descrição diferenciada destes parâmetros de cristal é ilustrada no capítulo de Stout & Jensen (ver acima). Os detalhes para [3-((1*S*,3*R*)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(*S*)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hemipentaidrato de trissódio a partir das medidas de cristal único, especialmente as coordenadas de átomo, os parâmetros térmicos isotrópicos, as coordenadas dos átomos de hidrogênio bem como os parâmetros térmicos isotrópicos correspondentes, mostraram que uma célula unitária monoclinica existe, seu conteúdo celular de doze unidades de fórmula de  $C_{48}H_{55}N_6O_8Na_3 \cdot 2,5 H_2O$  ocorre como um resultado de duas unidades assimétricas sobre posições duplicadas.

O grupo de espaço acêntrico  $P2_1$ , determinado da estrutura de raio X de cristal único é um grupo de espaço comum para as moléculas enantiomorficamente puras. Neste grupo de espaço existem duas posições gerais que significa que para doze unidades de fórmula na célula unitária deve ter 18 íons de sódio e 15 de água na unidade assimétrica.

Uma representação ilustrada da célula unitária do complexo su-

pramolecular de [3-((1*S*,3*R*)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(*S*)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hemipentaidrato de trissódio compreendendo duas unidades assimétricas é mostrada na Figura 1.

5 Com base na solução de estrutura de cristal único, a unidade assimétrica da supramolécula de [3-((1*S*,3*R*)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(*S*)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hemipentaidrato de trissódio compreende seis de cada uma das porções de ARB e NEPi, 18 átomos de

10 sódio, e 15 moléculas de água. O [3-((1*S*,3*R*)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(*S*)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hemipentaidrato de trissódio pode ser considerado um complexo supramolecular de sódio, coordenado

15 por ligandos de oxigênio. Estes oxigênios descendem de doze grupos de carboxilato e dezoito grupos de carbonila das porções acima, e de 13 das 15 moléculas de água. O cristal é uma rede 3-dimensional infinita destes complexos de sódio.

Um tal composto pode também ser caracterizado por um espectro de absorção infravermelho obtido empregando-se espectrômetro infravermelho de transformação Fourier de reflexão total atenuada (ATR-FTIR) (Nicolet Magna-IR 560) exibindo as seguintes faixas significantes, expressas em números de onda recíproca ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2956 (w), 1711 (st), 1637 (st), 1597 (st), 1488 (w), 1459 (m), 1401 (st), 1357 (w), 1295 (m), 1266 (m), 1176 (w), 1085 (m), 1010 (w), 1942(w), 907 (w), 862 (w), 763 (st), 742 (m), 698 (m),

25 533 (st). Característico ao complexo são em particular os seguintes picos 1711(st), 1637(st), 1597(st) e 1401(st).

A margem de erro para todas as faixas de absorção de ATR-IR é  $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ . As intensidades das faixas de absorção são indicadas como segue: (w) = fraca; (m) = média; e (st) = Intensidade forte.

30 Um tal composto pode também ser caracterizado por um espectro Raman avaliado pelo espectrômetro Raman dispersivo com 785 nm de fonte de excitação de laser (Kaiser Optical Systems, Inc.) exibindo as se-

guintes faixas significantes expressas em números de onda recíproca ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
3061 (m), 2930 (m, extenso), 1612 (st), 1523 (m), 1461 (w), 1427 (w), 1287  
(st), 1195 (w), 1108 (w), 11053 (w), 1041 (w), 1011 (w), 997 (m), 866(w), 850  
(w), 822 (w), 808 (w), 735 (w), 715 (w), 669 (w), 643 (w), 631 (w), 618 (w),  
5 602 (w), 557 (w), 522 (w), 453 (w), 410 (w), 328 (w).

A margem de erro para todas as faixas Raman é de  $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ . As intensidades das faixas de absorção são indicadas como segue: (w) = fraca; (m) = média; e (st) = Intensidade forte.

Um tal composto pode também ser caracterizado por propriedades de fusão distintas avaliadas por calorimetria de varredura diferencial (DSC). Empregando-se o instrumento Q1000 (TA Instruments), a temperatura de início de fusão e a temperatura máxima de pico para um tal complexo são observadas a  $139 \text{ }^\circ\text{C}$  e  $145 \text{ }^\circ\text{C}$ , respectivamente. A razão de aquecimento é de  $10 \text{ K/minuto}$ .

15 A segunda modalidade da presente invenção é direcionada às composições farmacêuticas compreendendo uma combinação, um pró-fármaco ligado ou um composto de ação dupla, em particular o complexo como descrito aqui e pelo menos um aditivo farmacêuticamente aceitável. Os detalhes com respeito a combinação e ao complexo, incluindo o ARB e o  
20 NEPi, são como descritos acima com referência a primeira modalidade da invenção.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser preparadas de uma maneira conhecida de *per se* e são aquelas adequadas para administração enteral, tal como oral ou retal, e parenteral aos  
25 mamíferos (animais de sangue quente), incluindo o homem, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz da combinação ou composto de ação dupla, em particular o complexo, sozinho ou em combinação com pelo menos um portador farmacêuticamente aceitável, especialmente adequado para aplicação enteral ou parenteral. As formulações orais típicas incluem  
30 comprimidos, cápsulas, xaropes, elixires e suspensões. As formulações injetáveis típicas incluem as soluções e suspensões.

Os aditivos farmacêuticamente aceitáveis adequados para o

emprego na presente invenção incluem, sem limitação e contanto que eles sejam quimicamente inertes a fim de que eles não adversamente afetem a combinação ou o composto de ação dupla, em particular o complexo da presente invenção, diluentes ou cargas, desintegrantes, deslizantes, lubrificantes, aglutinantes, colorantes e combinações dos mesmos. A quantidade de cada aditivo em uma formulação de dosagem sólida pode variar dentro de limites convencionais na técnica. Os portadores farmacologicamente aceitáveis típicos para o emprego nas formulações descritas acima são exemplificados por: açúcares, tais como lactose, sacarose, manitol e sorbitol; amidos, tais como amido de milho, amido de tapioca e amido de batata; celulose e derivados, tais como carboximetil celulose de sódio, etil celulose e metil celulose; fosfatos de cálcio, tais como fosfato de dicálcio e fosfato de tricálcio; sulfato de sódio; sulfato de cálcio; polivinilpirrolidona; álcool de polivinila; ácido esteárico; estearatos de metal alcalino terroso, tal como estearato de magnésio e estearato de cálcio; ácido esteárico; óleos vegetais, tais como óleo de amendoim, óleo de caroço de algodão, óleo de sésamo, azeite e óleo de milho; tensoativos não iônicos, catiônicos e aniônicos; polímeros de etileno glicol;  $\beta$ -ciclodextrina; álcoois graxos; e sólidos de cereal hidrolizado, bem como outras cargas compatíveis não tóxicas, aglutinantes, desintegrantes, tampões, preservativos, antioxidantes, lubrificantes, agentes aromatizantes e similares comumente empregados em formulações farmacêuticas.

As preparações farmacêuticas para administração enteral ou parenteral são, por exemplo, em formas de dose unitária, tais como comprimidos revestidos, comprimidos, cápsulas ou supositórios e também ampolas. Estas são preparadas de uma maneira que é conhecida de *per se*, por exemplo, empregando-se processos de mistura convencional, de granulação, de revestimento, solubilizantes ou liofilização. Desse modo, as composições farmacêuticas para o emprego oral podem ser obtidas combinando-se o pró-fármaco ligado, combinação ou o composto de ação dupla, em particular o complexo com excipientes sólidos, se desejado, granulando-se uma mistura que foi obtida, e, se requerido ou necessário, processando-se a mistura ou granulado em comprimidos ou núcleos de comprimidos revestidos

após ter adicionado as substâncias auxiliares adequadas.

A dosagem dos compostos ativos na combinação ou composto de ação dupla, em particular o complexo pode depender de uma variedade de fatores, tal como o método de administração, espécie homeotérmica, idade e/ou a condição individual. A eficácia ressaltada em modelos de doença animal varia de cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 1000 mg/kg/dia fornecido oralmente, e a dose projetada para tratamento humano varia de cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 2000 mg/dia. As variações preferidas são de cerca de 40 mg/dia a cerca de 960 mg/dia do pró-fármaco ligado, preferivelmente de cerca de 80 mg/dia a cerca de 640 mg/dia. O componente ARB é administrado em uma dosagem de cerca de 40 mg/dia a cerca de 320 mg/dia e o componente NEPi é administrado em uma dosagem de cerca de 40 mg/dia a cerca de 320 mg/dia. Mais especificamente, as dosagens de ARB/NEPi, respectivamente, incluem 40 mg/40 mg, 80 mg/80 mg, 160 mg/160 mg, 320 mg/320 mg, 40 mg/80 mg, 80 mg/160 mg, 160 mg/320 mg, 320 mg/640 mg, 80 mg/40 mg, 160 mg/80 mg e 320 mg/160 mg, respectivamente. Estas dosagens são "quantidades terapeuticamente eficazes". As dosagens preferidas para o pró-fármaco ligado, combinação ou composto de ação dupla, em particular o complexo da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção são dosagens terapeuticamente eficazes.

As composições farmacêuticas podem conter além disso outro agente terapêutico, por exemplo, em cada uma dose terapêutica efetiva como reportado na técnica. Tais agentes terapêuticos incluem:

a) agentes antidiabéticos tais como insulina, derivados de insulina e miméticos; secretagogos de insulina tais como as sulfoniluréias, por exemplo, Glipizida, gliburida e Amarila; ligandos de receptor de sulfoniluréia insulínica tais como meglitinidas, por exemplo, nateglinida e repaglinida; ligandos de receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR); inibidores de proteína tirosina fosfatase-1B (PTP-1B) tal como PTP-112; inibidores de GSK3 (glicogênio sintase cinase-3) tais como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 e NN-57-05445; ligandos de RXR tais como GW-0791 e AGN-194204; inibidores de cotransportador de glicose

dependente de sódio tal como T-1095; inibidores de glicogênio fosforilase A tal como BAY R3401; biguanidas tal como metformina; inibidores de alfa-glucosidase tal como acarbose; GLP-1 (peptídeo-1 tipo glucagon), análogos de GLP-1 tais como miméticos de Exendin-4 e GLP-1; e inibidores de DPPIV  
5 (dipeptidil peptidase IV) tal como LAF237;

b) agentes hipolipidêmicos tais como inibidores de 3-hidróxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductase, por exemplo, lovastatina, pitavastatina, sinvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e rivastatina; ini-  
10 bidores de sintase de esqualeno; FXR (receptor de farnesoid X) e ligandos de LXR (receptor de fígado X); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico e aspirina;

c) agentes anti-obesidade tal como orlistat; e

d) agentes anti-hipertensivo, por exemplo, diuréticos de alça tais  
15 como ácido etacrínico, furosemida e torsemida; inibidores de enzima de conversão de angiotensina (ACE) tais como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril etrandolapril; inibidores da bomba de membrana Na-K-ATPase tal como digoxina; inibidores de ACE/NEP tais como omapatrilat, sampatrilat e fasidotril; bloqueadores de  
20 receptor de  $\beta$ -adrenérgico tal como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol e timolol; agentes inotrópicos tais como digoxina, dobutamina e milrinona; bloqueadores do canal de cálcio tais como anlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina e verapamil; antagonistas de receptor de aldosterona; e  
25 inibidores de sintase de aldosterona. Os parceiros de combinação mais preferidos são os diuréticos, tais como hidroclorotiazida, e/ou os bloqueadores de canal de cálcio, tal como amlodipina ou um sal do mesmo.

Outros compostos anti-diabéticos específicos são descritos por Patel Mona em *Expert Opin Investig Drugs*, 2003, 12(4), 623-633, nas figuras de 1 a 7, os quais são incorporados aqui por referência. Um composto da  
30 presente invenção pode ser administrado simultaneamente, antes ou após o outro ingrediente ativo, separadamente pela mesma ou diferente rotina de

administração ou junto na mesma formulação farmacêutica.

A estrutura dos agentes terapêuticos identificados pelos números códigos, nomes comerciais ou genéricos pode ser tirada da edição atual do resumo padrão "The Merck Index" ou da base de dados, Patents International (por exemplo, IMS World Publications). O conteúdo correspondente deste é incorporado aqui por referência.

Conseqüentemente, a presente invenção fornece composições farmacêuticas além de uma quantidade terapêuticamente eficaz de outro agente terapêutico, preferivelmente selecionado de antidiabéticos, agentes hipolipidêmicos, agentes antiobesidade ou agentes anti-hipertensivos, mais preferivelmente de agentes antidiabéticos, anti-hipertensivos ou agentes hipolipidêmicos como descrito acima.

A pessoa versada na técnica pertinente é completamente capaz de selecionar um modelo de teste relevante para provar a eficácia de uma combinação da presente invenção nas indicações terapêuticas anteriormente e posteriormente indicadas.

Estudos representativos são realizados com [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hemipentaidrato de trissódio, por exemplo, aplicando-se a seguinte metodologia:

As atividades inibitórias anti-hipertensivas e de endopeptidase neutra 24.11 (NEP) de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hemipentaidrato de trissódio são avaliadas em ratos conscientes. O efeito de redução da pressão sangüínea é avaliado em ratos duplamente transgênicos (dTGRs) que superexpressam igualmente a renina humana e seu substrato, angiotensinogênio humano (Bohlender, e outros, High human renin hypertension in transgenic rats. Hypertension; 29(1 Pt 2):428-34, 1997). Conseqüentemente, estes animais exibem uma hipertensão dependente de angiotensina II. O efeito inibitório de NEP de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hemipentaidrato

de trissódio é determinado em ratos Sprague-Dawley conscientes infundidos com peptídeo natriurético atrial exógeno (ANP). A potenciação de níveis de ANP de plasma é empregada como um índice de inibição de NEP *in vivo*. Em ambos os modelos, o [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hemipentaidrato de trissódio é administrado oralmente como um pó em mini cápsulas de gelatina. Os resultados são sumari-

zados abaixo.

- [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hemipentaidrato de trissódio exibe um efeito anti-hipertensivo duradouro e dependente da dose após a administração oral em dTGRs conscientes, um modelo de rato de hipertensão fulminante.

- A administração oral de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hemipentaidrato de trissódio rapidamente e dependentemente de dose inibe NEP com uma longa duração de ação, como refletido por sua potenciação de imunoreatividade de ANP de plasma (ANPir) em ratos Sprague-Dawley conscientes infundidos com ANP exógeno.

#### Efeito anti-hipertensivo *in vivo*

Os dTGRs são instrumentados com transmissores de radiotelemetria para avaliação contínua da pressão sangüínea arterial e freqüência do coração. Os animais são aleatoriamente designados ao veículo (cápsula vazia) ou grupos de tratamento (em 2, 6, 20 ou 60 mg/kg, p.o.). O valor de referência 24 horas de pressão arterial moderada (MAP) é de aproximadamente 170-180 mmHg em todos os grupos. O [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hemipentaidrato de trissódio dependentemente de dose reduz o MAP. Os valores obtidos dos grupos de tratamento são dependentes de dose, e os resultados das três maiores doses são significativamente diferentes dos controles de veículo.

### Inibição de NEP *in vivo*

A extensão e a duração de [3-((1*S*,3*R*)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(*S*)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hemipentaidrato de trissódio para inibição de NEP *in vivo* são avaliadas com metodologias como previamente descrito (Trapani, e outros, CGS 35601 e seu pró-fármaco oralmente ativo CGS 37808 como inibidores triplos da enzima-1 de conversão de endotelina, endopeptidase neutra 24.11, e enzima de conversão de angiotensina. *J Cardiovasc Pharmacol*; 44(Suppl 1):S211-5, 2004). O rato ANP(1-28) é infundido intravenosamente em uma razão de 450 ng/kg/minuto em ratos Sprague-Dawley machos, cronicamente canulados, conscientes. Após uma hora de infusão, os ratos são aleatoriamente designados a um dos seis grupos: controle não tratado, controle de veículo (cápsula vazia), ou uma das quatro doses de fármaco (2, 6, 20, ou 60 mg/kg, p.o.). A infusão de ANP é continuada durante um adicional de oito horas. As amostras de sangue são coletadas para medir o ANPir de plasma por um *kit* de imunoenensaio de enzima comercial em -60 minutos (isto é, antes de iniciar a infusão de ANP), -30 minutos (após 30 minutos de infusão de ANP), 0 minuto ("valor de referência"; após 60 minutos de infusão de ANP, porém antes da dosagem com o fármaco ou seu veículo), e em 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, e 8 horas após a dosagem.

Antes da infusão de ANP, ANPir é baixo (0,9-1,4 ng/ml) e similar em todos os seis grupos. A infusão de ANP rapidamente (por 30 minutos) eleva o ANPir a ~10 ng/ml. Este nível de ANPir é sustentado durante a duração do experimento nos grupos de controle de veículo e não tratado. Em contraste, o [3-((1*S*,3*R*)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(*S*)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] hemipentaidrato de trissódio rapidamente (dentro de 15 minutos) e dependentemente de dose eleva o ANPir. Em resumo, o LCZ696 oralmente administrado rapidamente e dependentemente de dose inibiu o NEP com uma longa duração de ação como refletido pela potenciação de ANPir de plasma.

Os resultados disponíveis indicam um efeito terapêutico inesperado de um composto de acordo com a invenção.

Em um terceiro aspecto, a presente invenção direciona-se a um método de preparar um pró-fármaco ligado de um ARB ou um sal farmacologicamente aceitável deste e um NEPi ou um sal farmacologicamente aceitável deste compreendendo as etapas de:

(a) adicionar um agente de formação de sal inorgânico a um solvente para formar uma solução de formação de sal de pró-fármaco ligado;

(b) adicionar a solução de formação de sal a uma mistura de um ARB e um NEPi tal que o ARB e NEPi forme um pró-fármaco ligado; e

(c) isolar o pró-fármaco ligado.

Preferivelmente, os componentes são adicionados em uma quantidade equivalente.

O agente de formação de sal inorgânico inclui, porém não é limitado a, hidróxido de cálcio, hidróxido de zinco, metóxido de cálcio, acetato de cálcio, carbonato de hidrogênio de cálcio, formiato de cálcio, hidróxido de magnésio, acetato de magnésio, formiato de magnésio e carbonato de hidrogênio de magnésio, hidróxido de sódio, metóxido de sódio, acetato de sódio, formiato de sódio. O agente de formação de sal inorgânico libera a porção de ligação no solvente tal que, quando um ARB e um NEPi estão presentes, um pró-fármaco ligado é formado.

Os solventes no escopo da presente invenção incluem, porém não são limitados a, solventes em que o ARB, NEPi e o agente de formação de sal inorgânico preferivelmente exibem uma solubilidade menor do que permite o pró-fármaco ligado cristalizar. Tais solventes podem compreender, porém não são limitados a, água, metanol, etanol, 2-propanol, etilacetato, metil-*t*-butiléter, acetonitrila, tolueno, e cloreto de metileno e misturas de tais solventes.

O agente de formação de sal inorgânico e o solvente quando combinados devem possuir um pH que promova a formação do pró-fármaco ligado. O pH pode ser entre cerca de 2 e cerca de 6, preferivelmente entre cerca de 3 e cerca de 5, mais preferivelmente entre 3,9 e 4,7.

O pró-fármaco ligado é isolado por cristalização e cromatografia. Tipos específicos de cromatografia incluem, por exemplo, cromatografia de resina específica de ligando, cromatografia de resina de fase reversa e cromatografia de resina de troca de íon.

5 Um exemplo específico compreende contatar um sal divalente de um componente com um sal monovalente do outro componente do pró-fármaco ligado. Especificamente o sal misturado de valsartan e um NEPI monobásico são sintetizados contatando-se o sal de cálcio de valsartan com o sal de sódio do componente NEPI. O isolamento do sal misturado desejava-

10 do é realizado por cristalização seletiva ou cromatografia empregando-se resinas específicas de ligando, resinas de fase reversa ou resinas de troca de íon. Similarmente, este processo pode ser conduzido com um sal monovalente de ambos os componentes, tal como o sal de sódio de ambos os componentes.

15 Em outra modalidade deste aspecto da invenção, um co-cristal do pró-fármaco ligado é obtido. Em um método de preparar um co-cristal de pró-fármaco ligado o agente de formação de sal inorgânico é substituído com uma molécula neutra que fornece propriedades de ligação de hidrogênio. O solvente pode ser parte da embalagem molecular e ser aprisionado na

20 treliça de cristal.

Em uma modalidade preferida do terceiro aspecto, a presente invenção é direcionada a um método de preparar um composto de ação dupla compreendendo

- 25 (a) um antagonista de receptor de angiotensina;
- (b) um inibidor de endopeptidase neutra (NEPI); e opcionalmente
- (c) um cátion farmacologicamente aceitável;

o referido método compreendendo as etapas de:

- (i) dissolver um antagonista de receptor de angiotensina e um inibidor de endopeptidase neutra (NEPI) em um solvente adequado;
- 30 (ii) dissolver um composto básico de Cat em um solvente adequado, onde o Cat é um cátion;
- (iii) combinar as soluções obtidas nas etapas (i) e (ii);

(iv) precipitação do sólido, e secagem do mesmo para obter o composto de ação dupla; ou alternativamente obter o composto de ação dupla alterando-se os solventes empregados nas etapas (i) e (ii)

- 5 (iva) evaporando-se uma solução resultante à secura;  
(va) redissolvendo-se o sólido em um solvente adequado;  
(via) precipitação do sólido e secagem do mesmo para obter o composto de ação dupla.

10 Os detalhes quanto ao complexo, incluindo o ARB, o NEPi e o cátion, são como descritos acima com relação à primeira modalidade da invenção.

15 Preferivelmente, na etapa (i) o ARB e o NEPi são adicionados em uma quantidade molar equivalente. Ambos os ARB e o NEPi são preferivelmente empregados na forma livre. O solvente empregado na etapa (i) pode ser qualquer solvente que permita a dissolução de ambos ARB e o NEPi. Os solventes preferidos incluem aqueles mencionados acima, isto é

20 água, metanol, etanol, 2-propanol, acetona, acetato de etila, acetato de isopropila, metil-*t*-butiléter, acetonitrilo, tolueno, DMF, NMF e cloreto de metileno e misturas de tais solventes, tal como etanol-água, metanol-água, 2-propanol-água, acetonitrilo-água, acetona-água, 2-propanol-tolueno, acetato de etila-heptano, acetato de isopropila-acetona, metil-*t*-butiléter-heptano, metil-*t*-butiléter-etanol, etanol-heptano, acetona-acetato de etila, acetona-cicloexano, tolueno-heptano, mais preferivelmente acetona.

25 Preferivelmente, na etapa (ii) o composto básico de Cat é um composto capaz de formar um sal com as funcionalidades acídicas do ARB e NEPi. Os exemplos incluem aqueles acima mencionados, tais como hidróxido de cálcio, hidróxido de zinco, metóxido de cálcio, etóxido de cálcio, acetato de cálcio, carbonato de hidrogênio de cálcio, formiato de cálcio, hidróxido de magnésio, acetato de magnésio, formiato de magnésio, carbonato de hidrogênio de magnésio, hidróxido de sódio, carbonato de sódio, carbonato de hidrogênio de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, acetato de sódio, formiato de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, carbo-

30

nato de hidrogênio de potássio, metóxido de potássio, etóxido de potássio, acetato de potássio, formiato de potássio, hidróxido de amônio, metóxido de amônio, etóxido de amônio, e carbonato de amônio. Percloratos podem também ser empregados. As bases de amina ou os agentes de formação de sal  
5 tais como aqueles mencionados acima podem também ser incluídos, em particular benzatina, L-arginina, colina, diamina de etileno, L-lisina ou piperazina. Tipicamente uma base inorgânica é empregada com Cat como especificado aqui. Mais preferivelmente, o composto básico é (Cat)OH, (Cat)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (Cat)HCO<sub>3</sub>, ainda mais preferivelmente Cat(OH), tal como NaOH. O compos-  
10 to básico é empregado em uma quantidade de pelo menos 3 equivalentes referente a ARB ou a NEPi, preferivelmente ele é empregado em quantidade estequiométrica para obter o composto de ação dupla, em particular o complexo com três cátions. O solvente empregado na etapa (ii) pode ser qual-  
15 quer solvente ou misturas de solventes que permitem a dissolução de Cat(OH). Os solventes preferidos incluem água, metanol, etanol, 2-propanol, acetona, etilacetato, acetato de isopropila, metil-*t*-butiléter, acetonitrila, tolueno, e cloreto de metileno e misturas de tais solventes, mais preferivelmente água.

Na etapa (iii) as soluções obtidas nas etapas (i) e (ii) são combi-  
20 nadas. Isto pode ocorrer adicionando-se a solução obtida na etapa (i) à solução obtida na etapa (ii) ou vice versa, preferivelmente, a solução obtida na etapa (ii) à solução obtida na etapa (i).

De acordo com a primeira alternativa, uma vez combinado e preferivelmente misturado, o composto de ação dupla, em particular o complexo  
25 precipita na etapa (iv). Esta mistura e precipitação é tipicamente efetuada agitando-se as soluções durante uma quantidade apropriada de tempo tal como 20 minutos a 6 horas, preferivelmente de 30 minutos a 3 horas, mais preferivelmente 2 horas, em temperatura ambiente. É vantajoso adicionar sementes do composto de ação dupla. Este método facilita a precipitação.

30 Na etapa (iv) de acordo com a primeira alternativa, um co-solvente é tipicamente adicionado. O co-solvente empregado é um solvente no qual o ARB e o NEPi na forma complexada exibe uma solubilidade menor

do que permite o composto precipitar. A destilação, contínua ou em etapas, com a substituição por este co-solvente resulta em uma mistura predominantemente do co-solvente. Os solventes preferidos incluem etanol, 2-propanol, acetona, etilacetato, acetato de isopropila, metil-*t*-butiléter, acetonitrilo, tolueno, e cloreto de metileno e misturas de tais solventes, mais preferivelmente acetato de isopropila. Preferivelmente, uma quantidade mínima de solvente é empregada para facilitar a precipitação. O sólido é coletado, por exemplo, por filtração, e é secado para obter o composto de ação dupla, em particular o complexo de acordo com a presente invenção. A etapa de secagem pode ser realizada em temperatura ambiente ou temperatura elevada tal como de 30 a 60 °C, preferivelmente de 30 a 40 °C. A pressão reduzida pode ser empregada para facilitar a remoção do solvente, preferivelmente, a secagem é efetuada em pressão ambiente ou pressão reduzida de por exemplo, 1 a 3 mPa (10 a 30 bar), tal como 2 mPa (20 bar).

De acordo com uma segunda alternativa, uma vez combinado e preferivelmente misturado, o composto de ação dupla, em particular o complexo, a mistura preferivelmente forma uma solução clara. Esta mistura é tipicamente efetuada agitando-se as soluções durante uma quantidade apropriada de tempo tal como de 20 minutos a 6 horas, preferivelmente de 30 minutos a 3 horas, mais preferivelmente 1 hora, em temperatura ambiente. Se necessário, a temperatura pode ser elevada a fim de assegurar uma solução clara.

A mistura obtida é em seguida também tratada por permuta de solvente para obter o composto de ação dupla, em particular o complexo.

Na etapa (iva) de acordo com esta segunda alternativa, a solução é preferivelmente evaporada à secura em temperaturas elevadas tal como > temperatura ambiente a 50 °C, mais preferivelmente de 30 a 40 °C.

Preferivelmente, na etapa (va) o solvente ou mistura de solvente empregado é um solvente no qual o ARB e o NEPi na forma complexada exibe uma solubilidade menor que permite o composto de ação dupla, em particular o complexo precipitar. Os solventes preferidos incluem aqueles mencionados acima para a etapa (i), tal como água, etanol, 2-propanol, etil-

lacetato de acetona, acetato de isopropila, metil-*t*-butiléter, acetonitrilo, tolueno, e cloreto de metileno e misturas de tais solventes, mais preferivelmente acetato de isopropila. Preferivelmente, uma quantidade mínima de solvente ou mistura de solvente é empregada para facilitar a precipitação.

5 Na etapa (via) a precipitação pode ocorrer em temperatura ambiente. Ela pode ser efetuada deixando-se a mistura repousar ou agitando-se a mistura, preferivelmente agitando-a. Isto é preferivelmente efetuado por agitação e/ou sonicação. Após a precipitação, o sólido é coletado, por exemplo, por filtração, e é secado para obter o composto de acordo com a  
10 presente invenção. A etapa de secagem pode ser realizada em temperatura ambiente ou temperatura elevada tal como de 30 a 60 °C, preferivelmente em temperatura ambiente. A pressão reduzida pode ser empregada para facilitar a remoção do solvente, preferivelmente, a secagem é efetuada em pressão ambiente.

15 Em um quarto aspecto, esta invenção é direcionada a um método de tratar ou prevenir uma doença ou condição, tal como hipertensão, insuficiência cardíaca (aguda ou crônica), insuficiência cardíaca congestiva, disfunção ventricular esquerda e cardiomiopatia hipertrófica, miopatia cardíaca diabética, arritmia supraventricular e ventricular, fibrilação atrial, *flutter*  
20 atrial, remodelagem vascular prejudicial, infarto do miocárdio e suas seqüelas, aterosclerose, angina (instável ou estável), insuficiência renal (diabética e não diabética), insuficiência cardíaca, angina pectoris, diabetes, aldosteronismo secundário, hipertensão pulmonar primária e secundária, condições de insuficiência renal, tais como nefropatia diabética, glomerulonefrite, escleroderma, esclerose glomerular, proteinúria de doença renal primária, e tam-  
25 bém hipertensão vascular renal, retinopatia diabética, outros distúrbios vasculares, tal como hemicrânia, doença vascular periférica, doença de Raynaud, hiperplasia luminal, disfunção cognitiva (tal como Alzheimer), glaucoma e acidente vascular cerebral compreendendo administrar a combinação  
30 anteriormente mencionada, pró-fármaco ligado ou o composto de ação dupla, em particular o complexo a um indivíduo em necessidade de tal tratamento.

A combinação, pró-fármaco ligado ou o composto de ação dupla, em particular o complexo da primeira modalidade pode ser administrado sozinho ou na forma de uma composição farmacêutica de acordo com a segunda modalidade. A informação com respeito a dosagem, isto é, a quantidade terapêuticamente eficaz, etc., é a mesma independente de como a combinação, pró-fármaco ligado ou o composto de ação dupla, em particular o complexo é administrado.

A combinação, o pró-fármaco ligado ou o composto de ação dupla, em particular o complexo é benéfico sobre uma combinação de ARBs ou inibidores de endopeptidase neutra sozinha ou outras combinações de ARB/NEPi com relação ao emprego como a primeira terapia de linha, facilidade de formulação e facilidade de fabricação.

As modalidades específicas da invenção serão agora demonstradas por referência aos seguintes exemplos. Deve ser entendido que estes exemplos são descritos somente como forma de ilustrar a invenção e não devem ser entendidos de forma alguma como limitantes do escopo da presente invenção.

#### Exemplo 1

Preparação de [éster de etila de ácido ((2R,4S)-5-bifenil-4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metil-pentanóico de valsartan] $\text{Na}_3 \cdot 2,5 \text{H}_2\text{O}$

O composto de ação dupla de valsartan e o éster de etila de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metil-pentanóico é preparado dissolvendo-se 0,42 g de ácido livre de éster de etila de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metil-pentanóico (~95% de pureza) e 0,41 g de ácido livre de valsartan em 40 ml de acetona. Separadamente, 0,111 g de NaOH são dissolvidos em 7 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . As duas soluções são combinadas e agitadas em temperatura ambiente durante 1 hora e uma solução clara foi obtida. A solução é evaporada a 35 °C para produzir um sólido transparente. O resíduo sólido transparente é em seguida carregado com 40 ml de acetona e a mistura resultante é agitada e sonicada até a precipitação ocorrer (~ 5 minutos). O precipitado foi filtrado e o sólido é secado em temperatura ambiente em ar aberto durante 2 dias até uma massa

constante do sólido cristalino ser obtido.

A caracterização por vários métodos pode confirmar a presença de ambos valsartan e éster de etila de ácido (2*R*,4*S*)-5-bifenil4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metil-pentanóico e a formação de complexo em contraste como uma mistura física simples. Picos espectrais significantes para o complexo são observados, por exemplo, na espectroscopia Raman, XRPD e IR, que não estão presentes para a mistura física. Ver abaixo para detalhes sobre a caracterização.

#### Exemplo 2

#### 10 Preparação alternativa de [éster de etila de ácido ((2*R*,4*S*)-5-bifenil4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metil-pentanóico de valsartan]<sub>3</sub> • 2,5 H<sub>2</sub>O

O composto de ação dupla de valsartan e éster de etila de ácido (2*R*,4*S*)-5-bifenil4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metil-pentanóico é preparado dissolvendo-se 22,96 mmoles de ácido livre de éster de etila de ácido (2*R*,4*S*)-5-bifenil4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metil-pentanóico (~95% de pureza) e valsartan (10,00 g; 22,96 mmoles) em acetona (300 mL). A suspensão é agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos para obter uma solução clara. Uma solução de NaOH (2,76 g; 68,90 mmoles) em água (8 mL) a água é em seguida adicionada a esta solução durante um período de 10 minutos. Os sólidos começam a precipitar em 10 minutos. Alternativamente, a precipitação pode ser induzida por sementeira. A suspensão é agitada a 20 - 25 °C durante 2 horas. Esta suspensão é concentrada a 15 - 30 °C sob pressão reduzida (180 - 250 mbar) a um volume de batelada de ~150 mL. Acetato de isopropila (150 mL) é em seguida adicionado à batelada e a suspensão é concentrada novamente a 15-30 °C sob pressão reduzida (180-250 mbar) para um volume de batelada de ~150 mL. Esta operação (além de 150 mL de acetato de isopropila para a batelada e concentração) é repetida mais uma vez. A suspensão é agitada a 20-25 °C durante 1 hora. Os sólidos são coletados por filtragem sob nitrogênio por um funil de Büchner, lavados com acetato de isopropila (20 mL), e secados a 35°C sob pressão reduzida (20 mbar) para fornecer o composto.

A caracterização revelou o mesmo produto como no Exemplo 1.

### Exemplo 3

Preparação alternativa de [éster de etila de ácido ((2R,4S)-5-bifenil4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metil-pentanóico de valsartan] $\text{Na}_3 \cdot 2,5 \text{H}_2\text{O}$  empregando-se sementeadura

5 Um reator é carregado com 2,00 kg (2,323 mmoles) de sal de cálcio AHU377 e 20 L de acetato de isopropila. A suspensão é agitada a  $23 \pm 3^\circ\text{C}$ , e 4,56 L de 2 N de HCl foi adicionado. A mistura é agitada a  $23 \pm 3^\circ\text{C}$  durante 15 minutos para obter uma solução de duas fases claras. A camada orgânica é separada e lavada com 3 x 4,00 L de água. A camada orgânica é concentrada a 30-100 mbar e  $22 \pm 5^\circ\text{C}$  a ~3,5 L (3,47 kg) de solução de acetato de isopropila de ácido livre AHU377 como uma solução incolor.

Ao reator acima contendo ~3,5 L (3,47 kg) de solução de acetato de isopropila de ácido livre AHU377 é adicionado 1,984 kg (4,556 mmoles) de Valsartan e 40 L de acetona. A mistura de reação é agitada a  $23 \pm 3^\circ\text{C}$  para obter uma solução clara que é filtrada em um reator. À mistura de reação é adicionado uma solução de 547,6 g (13,690 mmoles) de NaOH em 1,0 L de água a  $23 \pm 3^\circ\text{C}$  (que foi pré-resfriada a  $20 \pm 5^\circ\text{C}$  e filtrada em linha) durante um período de 15-30 minutos ao mesmo tempo que mantendo a temperatura interna em  $20-28^\circ\text{C}$  (levemente exotérmica). O frasco é enxaguado com 190 mL de água e adicionado na mistura de reação. A mistura de reação é agitada a  $23 \pm 3^\circ\text{C}$  durante 15 minutos e uma suspensão de 4,0 g de [éster de etila de ácido ((2R,4S)-5-bifenil4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metil-pentanóico de valsartan] $\text{Na}_3 \cdot 2,5 \text{H}_2\text{O}$  de sementes em 50 mL de acetato de isopropila é adicionada. A mistura é agitada a  $23 \pm 3^\circ\text{C}$  durante 2 horas para obter uma suspensão. A suspensão é aquecida a uma temperatura interna de  $40 \pm 3^\circ\text{C}$  durante um período de 20 minutos e 20 L de acetato de isopropila é adicionado durante um período de 20 minutos ao mesmo tempo que mantendo a temperatura interna em  $40 \pm 3^\circ\text{C}$ . A suspensão é agitada nesta temperatura durante um adicional de 30 minutos. A mistura é concentrada em uma temperatura interna de  $35 \pm 5^\circ\text{C}$  ( $T_j$   $45 \pm 5^\circ\text{C}$ ) sob pressão reduzida (200-350 mbar) para ~35 L de uma suspensão branca (solvente coletado: ~25 L). Em seguida, 30 L de acetato de isopropila é adi-

cionado a mistura é concentrada em uma temperatura interna de  $35 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$  ( $T_j 45 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) sob pressão reduzida (100-250 mbar) para ~30 L de uma suspensão branca (solvente coletado: ~40 L). Novamente 40 L de acetato de isopropila é adicionado e a mistura é concentrada em uma temperatura interna de  $35 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$  ( $T_j 45 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) sob pressão reduzida (100-200 mbar) para ~30 L de uma suspensão branca (solvente coletado: ~30 L). A mistura de reação é resfriada a  $23 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$  durante ~20 minutos e agitada nesta temperatura durante um adicional de 3 horas. O sólido é coletado por filtragem sob nitrogênio sobre uma almofada de polipropileno em funil de Büchner. O sólido é lavado com 2 X 5 L de acetato de isopropila e secado a  $35 \text{ }^\circ\text{C}$  sob pressão reduzida (20 mbar) até o conteúdo de acetato de isopropila <0,5% fornecer o produto acima como um sólido branco.

A caracterização revelou o mesmo produto como no Exemplo 1.

#### Difração de pó de raio X

O cálculo dos intervalos de plano de intertrelança de padrão de pó de raio X tomado com um difractômetro de pó Scintag XDS2000 para as linhas mais importantes para a amostra fornece os seguintes resultados: d em [Å]: 21,2(s), 17,0(w), 7,1(s), 5,2(w), 4,7(w), 4,6(w), 4,2(w), 3,5(w), 3,3(w)

A margem de erro para todos os intervalos de plano de intertrelança é de  $\pm 0,1 \text{ Å}$ . As intensidades dos picos são indicados como segue: (w) = fraca; (m) = média; e (st) = forte.

Os valores médios  $2\theta$  em [°] são indicados (limite de erro de  $\pm 0,2$ ) 4,5, 5,5, 5,6, 9,9, 12,8, 15,7, 17,0, 17,1, 17,2, 18,3, 18,5, 19,8, 21,5, 21,7, 23,2, 23,3, 24,9, 25,3, 27,4, 27,9, 28,0, 30,2.

#### Análise elementar

A análise elementar fornece os seguintes valores avaliados dos elementos presentes na amostra. As descobertas da análise elementar, dentro dos limites de erro, correspondem à fórmula geral de  $(\text{C}_{48}\text{H}_{55}\text{N}_6\text{O}_8\text{Na}_3) \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$

30	Encontrado	C: 60,05%	H: 6,24%	N: 8,80%
	Calculado*	C: 60,18%	H: 6,31%	N: 8,77%

### Espectroscopia de infravermelho

O espectro de absorção infravermelho para a amostra obtida empregando-se espectrômetro de infravermelho de transformação Fourier de reflexão total atenuada (ATR-FTIR) (Nicolet Magna-IR 560) exibe as seguintes faixas significantes, expressas em números de onda recíproca (cm<sup>-1</sup>): 2956 (w), 1711 (st), 1637 (st), 1597 (st), 1488 (w), 1459 (m), 1401 (st), 1357 (w), 1295 (m), 1266 (m), 1176 (w), 1085 (m), 1010 (w), 1942(w), 907 (w), 862 (w), 763 (st), 742 (m), 698 (m), 533 (st).

A margem de erro para todas as faixas de absorção de ATR-IR é de  $\pm 2$  cm<sup>-1</sup>.

As intensidades das faixas de absorção são indicadas como segue: (w) = fraca; (m) = média; e (st) = Intensidade forte.

### Espectroscopia Raman

O espectro Raman da amostra avaliada por espectrômetro Raman dispersivo com 785 nm de fonte de excitação a laser (Kaiser Optical Systems, Inc.) exibe as seguintes faixas significantes expressas em números de onda recíproca (cm<sup>-1</sup>): 3061 (m), 2930 (m, amplo), 1612 (st), 1523 (m), 1461 (w), 1427 (w), 1287 (st), 1195 (w), 1108 (w), 11053 (w), 1041 (w), 1011 (w), 997 (m), 866(w), 850 (w), 822 (w), 808 (w), 735 (w), 715 (w), 669 (w), 643 (w), 631 (w), 618 (w), 602 (w), 557 (w), 522 (w), 453 (w), 410 (w), 328 (w).

A margem de erro para todas as faixas Raman é de  $\pm 2$  cm<sup>-1</sup>.

As intensidades das faixas de absorção são indicadas como segue: (w) = fraca; (m) = média; e (st) = Intensidade forte.

### 25 Espectroscopia de <sup>13</sup>C RMN de alta resolução CP-MAS

As amostras são investigadas por espectroscopia de <sup>13</sup>C RMN de alta resolução CP-MAS (Cross Polarization Magic Angle Spinning) empregando-se um espectrômetro de RMN Bruker-BioSpin AVANCE 500 equipado com um <sup>1</sup>H de alta potência de 300 Watt, dois amplificadores X de alta potência de 500 Watt, pré-amplificadores de alta potência necessários, um controlador "MAS" e uma sonda Bruker de alta resolução de 4 mm BioSolids.

Cada amostra é acondicionada em um rotor de 4 mm ZrO<sub>2</sub>. Os

parâmetros experimentais críticos são 3 msec de tempo de contato  $^{13}\text{C}$ , velocidade giratória 12 KHz no ângulo mágico, um tempo de contato "de rampa", empregando-se um esquema de desacoplagem  $^1\text{H}$  "SPINAL64", um retardo de reciclo de 10 segundos e 1024 varreduras em 293 graus K. As alterações químicas são referenciadas com respeito a uma Glicina carbonil externa a 176,04 ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN de alta resolução CP-MAS exhibe os seguintes picos significantes (ppm): 179,0, 177,9 177,0, 176,7, 162,0, 141,0, 137,2, 129,6, 129,1, 126,7, 125,3, 64,0, 61,5, 60,4, 50,2, 46,4, 40,6, 38,6, 33,5, 32,4, 29,8, 28,7, 22,3, 20,2, 19,1, 17,8, 16,8, 13,1, 12,1, 11,1.

Uma mistura física de sais de Na individuais de Valsartan e éster de etila de ácido (2*R*,4*S*)-5-bifenil4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metilpentanóico revelou uma mistura inerte simples dos dois sais. Entretanto, a amostra do complexo preparada no Exemplo 1 exibiu características espectrais nitidamente diferentes em comparação com uma mistura 1:1 do sais de sódio.

#### DSC e TGA

Como avaliado por calorimetria de varredura diferencial (DSC) empregando-se o instrumento Q1000 (TA Instruments), a temperatura de início de fusão e a temperatura máxima de pico para a amostra é observada a 139°C e 145°C, respectivamente.

Como mostrado por DSC e análise termogravimétrica (TGA), em aquecimento, a água de hidratação é liberada em duas etapas: a primeira etapa ocorre abaixo de 100 °C e a segunda etapa acima de 120 °C.

Ambos os instrumentos DSC e TGA são operados em uma taxa de aquecimento de 10 K/minuto.

#### Exemplo 4

##### Preparação de Pró-fármaco ligado do Esquema (1)

O pró-fármaco ligado do sal de cálcio de valsartan e o éster de etila de ácido (2*R*,4*S*)-5-bifenil4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metilpentanóico é preparada em temperatura ambiente dissolvendo-se 114 mg do sal de cálcio de valsartan e 86 mg de ácido livre de éster de etila de ácido

(2R,4S)-5-bifenil-4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metil-pentanóico em 2 mL de metanol, seguido por evaporação de metanol. O resíduo de sólido transparente é em seguida carregado com 3 mL de acetonitrilo e equilibrado por 10 minutos. Sonicação, seguida por 20 horas de agitação magnética.

- 5 Aproximadamente 120 mg de sólidos brancos são coletados por filtragem. A cromatografia líquida (LC) e a análise elementar indicam relação de 1:1 entre éster de etila de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metil-pentanóico e valsartan. A amostra é amorfa por difração de pó de raio X.

10 Preparação de Pró-fármaco ligado do Esquema (2)

- O pró-fármaco ligado de sal de cálcio de valsartan e éster de etila de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metil-pentanóico e Tris é preparado em temperatura ambiente dissolvendo-se 57 mg do sal de cálcio de valsartan, 43 mg de ácido livre de éster de etila de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metil-pentanóico, e 12,6 mg de *tris*(hidroximetil)aminometano (Tris) em 2 mL de metanol, seguido por evaporação de metanol. O resíduo sólido transparente é em seguida carregado com 3 mL de acetonitrila e equilibrado por 10 minutos de sonicação, seguido por 20 horas de agitação magnética. Aproximadamente 83 mg dos sólidos brancos são coletados por filtragem. LC e análise elementar indicam relação de 1:1 entre éster de etila de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-5-(3-carbóxi-propionilamino)-2-metil-pentanóico e valsartan. A amostra é amorfa por difração de pó de raio X.

- Enquanto a invenção foi descrita acima com referência às modalidades específicas desta, é evidente que muitas mudanças, modificações e variações podem ser feitas sem divergir do conceito inventivo descrito aqui. Conseqüentemente, é pretendido abranger todas tais alterações, modificações e variações que incluem-se no espírito e amplo escopo das reivindicações anexas. Todos os pedidos de patente, patentes, e outras publicações citadas aqui são incorporadas por referência em sua totalidade.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser hemipentaidrato de  
[3-((1*S*,3*R*)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(*S*)-  
3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de  
5 trissódio.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado  
pelo fato de que está na forma cristalina.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2,  
caracterizado pelo fato de que apresenta uma unidade assimétrica  
10 compreendendo seis unidades de fórmula de  $C_{48}H_{55}N_6O_8Na_3 \cdot 2,5 H_2O$ .

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1  
a 3, caracterizado por um espectro Infravermelho de Transformada de  
Fourier de Reflexão Total Atenuada (ATR-FTIR) apresentando as seguintes  
faixas de absorção expressas em números de onda recíproca ( $cm^{-1}$ )(  $\pm 2 cm^{-1}$ )  
15  $^1$ ): 1711 (st), 1637 (st), 1597 (st), 1401 (st).

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por  
um espectro Infravermelho de Transformada de Fourier de Reflexão Total  
Atenuada (ATR-FTIR) apresentando as seguintes faixas de absorção  
expressas em números de onda recíproca ( $cm^{-1}$ )(  $\pm 2 cm^{-1}$ ): 2956 (w), 1711  
20 (st), 1637 (st), 1597 (st), 1488 (w), 1459 (m), 1401 (st), 1357 (w), 1295 (m),  
1266 (m), 1176 (w), 1085 (m), 1010 (w), 942(w), 907 (w), 862 (w), 763 (st),  
742 (m), 698 (m), 533 (st).

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1  
a 5, caracterizado por um padrão de difração de pó de raio X tomado com  
25 um difractômetro de pó Scintag XDS2000 compreendendo os seguintes  
intervalos de plano intertreliça:  $d$  em [ Å ] ( $\pm 0,1$  Å): 21,2(s), 17,0(w), 7,1(s),  
5,2(w), 4,7(w), 4,6(w), 4,2(w), 3,5(w), 3,3(w).

7. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que  
compreende:

30 (a) o composto, como definido em qualquer uma das  
reivindicações 1 a 6; e

(b) um aditivo farmacêuticamente aceitável.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o aditivo farmacêuticamente aceitável é selecionado do grupo consistindo em diluentes ou cargas, desintegrantes, deslizantes, lubrificantes, aglutinantes, colorantes, e combinações destes.

5 9. Método para preparar o composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

(i) dissolver a (S)-N-valeril-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-valina, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, e o éster etílico do ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanóico, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em um solvente adequado;

(ii) dissolver um composto básico de Na em um solvente adequado;

15 (iii) combinar as soluções obtidas nas etapas (i) e (ii);

(iv) precipitar o sólido, e secar o mesmo para obter o composto; ou, alternativamente,

obter o composto alterando-se os solventes empregados nas etapas (i) e (ii) por

20 (iva) evaporar a solução resultante à secura;

(va) redissolver o sólido em um solvente adequado;

(via) precipitar o sólido e secar o mesmo para obter o composto.

10. Método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o solvente adequado nas etapas (i) e/ou (iva) é acetona.

25 11. Método, de acordo com a reivindicação 9 ou 10, caracterizado pelo fato de que o composto básico de Na é NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, NaOMe, NaOAc ou NaOCHO.

30 12. Uso do composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de ser no preparo de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma condição ou doença selecionada do grupo consistindo em hipertensão, insuficiência cardíaca (aguda e crônica), insuficiência cardíaca congestiva, disfunção ventricular

esquerda, cardiomiopatia hipertrófica, fibrilação atrial, flutter atrial, remodelagem vascular prejudicial, infarto do miocárdio e suas sequelas, e hipertensão pulmonar primária e secundária.

5 13. Uso, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que é no tratamento de hipertensão.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que é para o tratamento de insuficiência cardíaca (aguda e crônica).

15. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende

10 (a) o composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6;

(b) amlodipina ou seu sal; e

(c) um aditivo farmacêuticamente aceitável.

15 16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que o sal de amlodipina é besilato de amlodipina.

17. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende

20 (a) o composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6;

(b) hidroclorotiazida; e

(c) um aditivo farmacêuticamente aceitável.

25 18. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 17, caracterizada pelo fato de que o aditivo farmacêuticamente aceitável é selecionado do grupo consistindo em diluentes ou cargas, desintegrantes, deslizantes, lubrificantes, aglutinantes, colorantes, e combinações destes.

**Fig.1:** Célula unitária do complexo supramolecular de hemipentaidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trissódio compreendendo duas unidades assimétricas.

cinza = átomos de carbono; azul = átomo de nitrogênio; vermelho = átomo de oxigênio; violeta = átomo de sódio

