



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

(21) BR 112019017658-6 A2



(22) Data do Depósito: 06/11/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 31/03/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, APROCITENTAN, E, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO

(51) Int. Cl.: A61K 31/41; A61K 31/4422; A61K 31/513; A61K 31/549; A61P 9/12.

(30) Prioridade Unionista: 12/05/2017 EP PCT/EP2017/061487; 27/02/2017 EP PCT/EP2017/054489.

(71) Depositante(es): IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD.

(72) Inventor(es): MARC BELLET; MARTIN BOLLI; MARTINE CLOZEL; MARC IGLARZ; PHILIPP KOHLER; IVAN SCHINDELHOLZ; MARKUS VON RAUMER.

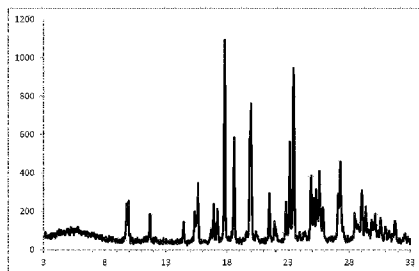
(86) Pedido PCT: PCT EP2017078371 de 06/11/2017

(87) Publicação PCT: WO 2018/153513 de 30/08/2018

(85) Data da Fase Nacional: 23/08/2019

(57) Resumo: A presente invenção refere-se ao composto aprocitentan, {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidina-2-iloxi)-etoxi]-pirimidina-4-il}-sulfamida e seu uso como antagonista do receptor de endotelina, em combinação com outros ingredientes ativos ou agentes terapêuticos, incluindo um bloqueador do receptor de angiotenina, e/ou um bloqueador do canal de cálcio, e preferencialmente um diurético que é um diurético do tipo tiazida, na profilaxia ou no tratamento de certas doenças relacionadas com a endotelina. A invenção refere-se adicionalmente a composições farmacêuticas compreendendo aprocitentan em combinação com os ditos outros ingredientes ativos ou agentes terapêuticos. A invenção refere-se adicionalmente a composições farmacêuticas compreendendo novas formas cristalinas de aprocitentan.

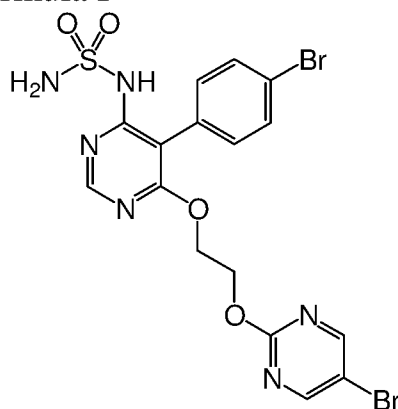
Fig. 1, Forma A



COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, APROCITENTAN, E, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO

[001] A presente invenção refere-se ao composto de aprocitentan e seu uso como antagonista do receptor de endotelina, em combinação com outros ingredientes ativos ou agentes terapêuticos, incluindo um bloqueador do receptor de angiotenina (especialmente valsartana), e/ou um bloqueador do canal de cálcio (especialmente de amlodipina), e preferencialmente um diurético que é um diurético do tipo tiazida (especialmente hidroclorotiazida ou clortalidona), na profilaxia ou no tratamento de certas doenças relacionadas com a endotelina. A invenção refere-se adicionalmente a composições farmacêuticas compreendendo aprocitentan em combinação com os ditos outros ingredientes ativos ou agentes terapêuticos. A invenção refere-se adicionalmente a composições farmacêuticas compreendendo novas formas cristalinas de aprocitentan; composições farmacêuticas preparadas a partir de tais formas cristalinas, e ao uso de tais formas cristalinas em combinação com os ditos outros ingredientes ativos ou agentes terapêuticos na profilaxia ou tratamento das ditas doenças relacionadas com a endotelina.

[002] Aprocitentan, {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidina-2-iloxi)-etoxi]-pirimidina-4-il}-sulfamida (doravante também referida como “COMPOSTO”) tem a fórmula I



I

[003] O composto da fórmula I, também conhecido sob o nome, e referido como ACT-132.577, é um inibidor do receptor de endotelina e útil

como antagonista do receptor de endotelina. O composto de fórmula I é um membro de uma família estrutural que foi anteriormente descrito de forma geral em WO 02/053557. Em particular, o composto de fórmula I, enquanto mostra a atividade do antagonista do receptor de endotelina, exibe in vivo uma meia-vida muito mais longa e uma depuração muito mais curta em comparação com os derivados alquilados correspondentes. Isto torna o composto de fórmula I particularmente adequado para composições farmacêuticas de ação prolongada, como descrito em WO 2009/024906.

[004] Devido à sua capacidade de inibir a ligação da endotelina, o composto da fórmula I pode ser utilizado para o tratamento de doenças relacionadas com a endotelina que estão associadas a um aumento da vasoconstrição, proliferação ou inflamação devido à endotelina. Exemplos de tais doenças são hipertensão, hipertensão pulmonar, doenças coronárias, insuficiência cardíaca, isquemia renal e do miocárdio, insuficiência renal, isquemia cerebral, demência, enxaqueca, hemorragia subaracnoidea, síndrome de Raynaud, úlceras digitais e a hipertensão portal. Eles podem ser utilizados no tratamento ou prevenção de aterosclerose, reestenose após angioplastia com balão ou stent, inflamação, úlcera estomacal e duodenal, câncer, melanoma, câncer de próstata, hipertrofia prostática, disfunção erétil, perda auditiva, amaurose, bronquite crônica, asma, fibrose pulmonar, septicemia gram-negativa, choque, anemia falciforme, glomerulonefrite, cólica renal, glaucoma, doenças do tecido conjuntivo, terapia e profilaxia de complicações diabéticas, complicações de cirurgia vascular ou cardíaca ou após transplante de órgãos, complicações do tratamento com ciclosporina, dor, hiperlipidemia bem como outras doenças, conhecidas atualmente por estarem relacionadas com a endotelina. Exemplos particulares de doenças relacionadas com a endotelina são doenças relacionadas com a hipertensão compreendendo hipertensão, incluindo especialmente hipertensão difícil de tratar/resistente; hipertensão pulmonar; insuficiência cardíaca inclusive especialmente

insuficiência cardíaca crônica; reduzir o risco de desenvolver um evento cardiovascular importante (como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte por causas cardiovasculares) em pacientes que estão em risco cardiovascular (como pacientes com doença arterial coronariana e/ou pacientes que demonstraram sinais de insuficiência cardíaca congestiva); angina pectoris; disfunção diastólica; disfunção erétil; CKD (especialmente CKD de estágios 1 a 4, tal como definido pela Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guidelines (e particularmente CKD de estágio 3) e, e, em particular, a CKD desses estágios causada por/associada à hipertensão essencial, especialmente à hipertensão resistente); e diabetes, e doenças relacionadas com diabetes, tais como arteriopatia diabética, nefropatia diabética, retinopatia diabética, vasculopatia diabética; e reduzir o risco de desenvolver um evento cardiovascular importante (como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte por causas cardiovasculares) em pacientes com diabetes acompanhada por pelo menos outro fator de risco cardiovascular (como hipertensão, especialmente hipertensão resistente).

[005] De acordo com a declaração conjunta de 2014 da American Society of Hypertension and International Society of Hypertension [Weber *et al.*, “Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension.” J Clin Hypertens (2014), 16(1), 14-26], a diretriz conjunta de 2013 da European Society of Hypertension and European Society of Cardiology [Mancia *et al.*, J. Hypertens. (2013), 31, 1281-1357], bem como várias diretrizes nacionais [Denolle *et al.*, J Hum Hypertens. (2016), 30(11), 657-663; McCormack *et al.*, Br J Cardiol (2013), 20 (suppl 1), S1–S16], hipertensão resistente (rHT) (ou hipertensão difícil de tratar) é definida como pressão sanguínea (BP) descontrolada (ou seja, incapacidade de reduzir a BP a um limiar pré-definido) apesar da

administração concomitante de três terapias anti-hipertensivas de diferentes classes farmacológicas em doses ideais ou máximas, incluindo um diurético. Assim, pacientes com hipertensão resistente incluem pacientes cuja pressão sanguínea é controlada com o uso de mais de três medicamentos. Isto é, os pacientes cuja pressão sanguínea é controlada, mas requerem quatro ou mais medicamentos para fazer o mesmo, devem ser considerados resistentes ao tratamento (ver, por exemplo, Mancia *et al.*, J. Hypertens. (2013)).

[006] Estudos clínicos demonstraram que os antagonistas dos receptores de endotelina (ERAs) podem ter um efeito significativo no tratamento em pacientes que sofrem de hipertensão e/ou doença renal. Entretanto, o benefício terapêutico precisa ser ponderado em relação aos efeitos colaterais potenciais, como o risco potencial de atividade teratogênica. Além disso, ambos os antagonistas seletivos de ET_A e os antagonistas duplos de ambos os receptores ET_A e ET_B, podem causar retenção de fluidos, um efeito colateral comum associado a muitos ERAs previamente estudados. Considerando que a relação benefício-risco é, na maioria dos casos, favorável ao tratamento com um ERA para indicações como a hipertensão pulmonar (como refletido no passado por sucessivas aprovações de mercado, por exemplo, para os ERAs os antagonistas duplos bosentana e macitentan, o antagonista seletivo de ET_A ambrisentan), os ERAs não têm nenhum papel no controle da hipertensão primária (Laffin *et al.* Seminars in Nephrology 2015, 35, 168-175), e os efeitos colaterais, como retenção de fluidos, podem continuar a ser um problema quando se considera um possível tratamento de rHT, doença renal crônica ou outras doenças relacionadas à hipertensão com um ERA.

[007] O antagonista do receptor de endotelina seletivo de ET_A darusentan tem sido desenvolvido para o tratamento da rHT (Bakris *et al.*, Hypertension 2010, 56, 824-830, ver também WO2007/098390). Em um ensaio de fase 3 de 14 semanas em pacientes com rHT, demonstrou-se

eficácia na redução da pressão sanguínea ambulatorial, mas não conseguiu mostrar efeito de tratamento significativo na pressão sanguínea sistólica de desfecho primário. Os pacientes eram elegíveis para participar se tivessem hipertensão resistente ao tratamento (pressão sanguínea sistólica maior que 140 mm Hg), apesar do tratamento com três ou mais fármacos anti-hipertensivos de diferentes classes de fármacos, incluindo um diurético, em doses otimizadas. Foi necessária uma dose mínima de 25 mg por dia de hidroclorotiazida (ou o seu equivalente para outros medicamentos diuréticos tiazídicos). Embora durante o estudo a terapia diurética pudesse ser intensificada a critério dos pesquisadores para controlar a retenção de fluidos, o evento adverso mais frequente associado à darusentana foi retenção de fluidos/edema em 28% versus 12% em cada um dos outros grupos. Mais pacientes se retiraram por causa de eventos adversos com a darusentana em comparação com placebo.

[008] WO2016/073846 provê um resumo abrangente de ERAs testados para várias indicações, incluindo CKD e rHT. Similarmente às observações feitas para a darusentana mencionada acima, também o ERA seletivo de ET_A, em um ensaio que investigou o uso de avosentan para reduzir a proteinúria em pacientes com diabetes, mostrou-se efeito de tratamento significativo, associado a uma descontinuação significativamente maior de medicamentos de ensaio devido aos eventos adversos, predominantemente relacionados à sobrecarga hídrica e insuficiência cardíaca congestiva. O estudo foi encerrado prematuramente, e os autores concluíram que “pode ser que, em dosagens de 25 a 50 mg, o avosentan seja menos seletivo para o receptor de ET_A e, portanto, cause retenção de sódio e água e vasodilatação periférica com um potencial deslocamento de fluido do espaço intravascular para o extravascular. A suposição de bloqueio do receptor de ET_B com doses mais altas de avosentan é também apoiada por dados que mostraram um efeito natriurético do bloqueio seletivo do receptor de ET_A em pessoas que foram

tratadas com ACEIs (Mann *et al.*, J Am Soc Nephrol. 2010, 21(3): 527–535.” WO2016/073846 provê outros exemplos em que a retenção de fluidos pode ter levado a efeitos colaterais aumentados para os ETAs bosentana, tezomentana, ambrisentana e atrasentana. WO2016/073846 conclui na proposição de um método de tratamento da CKD com um ERA, especialmente com o ERA seletivo de ET_A atrasentana, usando preditores de retenção de fluidos; o dito método compreendendo a determinação de um risco de retenção de fluido se um ERA fosse administrado ao indivíduo; e administração do ERA ao indivíduo, se o risco for aceitável.

[009] Dados pré-clínicos e clínicos sugerem que os antagonistas seletivos de ET_A sitaxentana e ambrisentana apresentam um risco maior de retenção de fluidos do que os ERAs duplos bosentana e macitentan (Vercauteren *et al.*, JPET 2017, 361, 322-333). Por outro lado, dados pré-clínicos mostraram que o efeito sinérgico na pressão sanguínea de um ERA seletivo de ET_A em combinação com o inibidor de ACE enalapril foi abolido pelo bloqueio simultâneo do receptor de ET_B (Goddard *et al.*, J.Am. Soc.Nephrol. 2004, 15, 2601-2610).

[0010] Foi demonstrado em um ensaio de fase 2 que o aproclitentan, um ERA resultando em bloqueio duplo eficaz dos receptores de endotelina, pode resultar em controle eficaz da pressão sanguínea em indivíduos com hipertensão essencial ou seja, sem histórico de terapia (Actelion Pharmaceuticals Ltd, comunicado de imprensa de 22 de maio de 2017). A frequência global de efeitos adversos foi semelhante à observada no grupo placebo. Assim, diferente dos métodos da WO2016/073846, nenhuma avaliação de risco e/ou redução de dose para mitigar os efeitos colaterais relacionados à retenção de fluidos pode ser necessária para o aproclitentan quando usado no tratamento de doenças relacionadas à hipertensão, especialmente hipertensão resistente.

[0011] Além disso, verificou-se em modelos de ratos com hipertensão

que o aprocitentan pode ter efeito farmacológico sinérgico em combinação com valsartana e efeito farmacológico sinérgico em combinação com amlodipina, em comparação com o efeito dos respectivos ingredientes ativos isolados. Em particular, quando combinado com três terapias anti-hipertensivas de diferentes classes farmacológicas incluindo valsartana, amlodipina e um diurético da classe das tiazidas tal como o Exforge HCT® (isto é, uma combinação de dose fixa de valsartana/amlodipina/hidroclorotiazida) comercialmente disponível, o aprocitentan pode resultar em efeito superior ao da espironolactona, que é um tratamento suplementar padrão disponível. Assim, o aprocitentan pode ter um perfil farmacológico diferente dos antagonistas predominantemente seletivos de ET_A até agora testados em hipertensão resistente e outras doenças relacionadas com a endotelina. Assim, o aprocitentan, um ERA resultando em bloqueio duplo efetivo dos receptores da endotelina, pode ser particularmente adequado para o tratamento da hipertensão resistente quando prescrito em combinação com uma ou mais terapias anti-hipertensivas de diferentes classes farmacológicas, incluindo especialmente um bloqueador do receptor de angiotensina, como especialmente valsartana, um bloqueador dos canais de cálcio, tal como especialmente a amlodipina, e um diurético, especialmente um diurético da classe das tiazidas (um diurético do tipo tiazida), tal como, especialmente clorotiazida, clortalidona, hidroclorotiazida, indapamida ou metolazona. Tal combinação de tratamento pode resultar em maior controle da pressão sanguínea em comparação com o tratamento com tais terapias anti-hipertensivas isoladas, mantendo ao mesmo tempo um perfil de efeitos colaterais benignos mesmo em doses eficazes ideais de aprocitentan, não exigindo, por exemplo, os métodos de avaliação de riscos de WO2016/073846 e/ou reduções de dose para mitigar os efeitos colaterais, por exemplo relacionados à retenção de fluidos.

[0012] Verificou-se adicionalmente que certas formas cristalinas de

aprocitantan que são adequadas para a produção de composições farmacêuticas podem, sob certas condições, ser encontradas. As ditas formas cristalinas do COMPOSTO são novas e podem ter propriedades vantajosas tendo em vista o potencial uso do COMPOSTO como ingrediente farmacêutico ativo. Tais vantagens podem incluir melhores propriedades de fluxo; menos higroscopicidade; melhor reprodutibilidade na fabricação (por exemplo, melhores parâmetros de filtração, melhor reprodutibilidade da formação e/ou melhor sedimentação); e/ou morfologia definida. Tais formas cristalinas do COMPOSTO podem ser particularmente adequadas em um processo de fabricação de certas composições farmacêuticas. Verificou-se também que o COMPOSTO ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é particularmente útil para tratar certos distúrbios, em particular quando utilizado em combinação com outros ingredientes ativos ou agentes terapêuticos.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0013] A Figura 1 mostra o diagrama de difração de raios X de pó do COMPOSTO em uma forma A cristalina, conforme obtido no Exemplo 1. O diagrama de difração de raios X mostra picos tendo uma intensidade relativa, em comparação com o pico mais intenso no diagrama, das seguintes porcentagens (intensidades de pico relativas indicadas entre parêntesis) nos ângulos de refração indicados 2teta (são relatados picos selecionados a partir da faixa 3-33° 2teta com intensidade relativa maior que 10%): 9,8° (18%), 9,9° (18%), 11,7° (14%), 14,5° (10%), 15,4° (14%), 15,6° (29%), 16,9° (19%), 17,2° (16%), 17,8° (100%), 18,6° (50%), 19,9° (54%), 20,0° (67%), 21,5° (24%), 21,9° (10%), 22,8° (18%), 23,2° (49%), 23,5° (83%), 24,9° (32%), 25,1° (20%), 25,3° (24%), 25,6° (33%), 25,9° (16%), 27,1° (23%), 27,3° (39%), 28,5° (13%), 29,0° (23%), 29,4° (15%), 30,1° (12%) e 30,6° (10%).

[0014] A Figura 2 mostra o diagrama de difração de raios X de pó de

um solvato de diclorometano do COMPOSTO em uma forma B cristalina, conforme obtido no Exemplo 2. O diagrama de difração de raios X mostra picos tendo uma intensidade relativa, em comparação com o pico mais intenso no diagrama, das seguintes porcentagens (intensidades de pico relativas indicadas entre parêntesis) nos ângulos de refração indicados 2θ (são relatados picos selecionados a partir da faixa $3-33^\circ 2\theta$ com intensidade relativa maior que 10%): $11,2^\circ$ (16%), $16,2^\circ$ (57%), $18,0^\circ$ (21%), $18,6^\circ$ (71%), $18,8^\circ$ (36%), $19,8^\circ$ (19%), $20,3^\circ$ (100%), $22,4^\circ$ (45%), $22,9^\circ$ (28%), $24,3^\circ$ (44%), $24,8^\circ$ (11%), $25,0^\circ$ (41%), $25,7^\circ$ (22%), $26,1^\circ$ (31%), $27,4^\circ$ (20%), $29,4^\circ$ (16%), $29,8^\circ$ (38%) e $32,4^\circ$ (12%).

[0015] A Figura 3 mostra o diagrama de difração de raios X de pó do COMPOSTO em uma forma C cristalina, conforme obtido no Exemplo 3. O diagrama de difração de raios X mostra picos tendo uma intensidade relativa, em comparação com o pico mais intenso no diagrama, das seguintes porcentagens (intensidades de pico relativas indicadas entre parêntesis) nos ângulos de refração indicados 2θ (são relatados picos selecionados a partir da faixa $3-33^\circ 2\theta$ com intensidade relativa maior que 10%): $7,8^\circ$ (23%), $9,7^\circ$ (42%), $15,7^\circ$ (37%), $17,2^\circ$ (16%), $17,8^\circ$ (15%), $18,8^\circ$ (26%), $19,8^\circ$ (71%), $20,1^\circ$ (51%), $20,6^\circ$ (15%), $21,6^\circ$ (15%), $22,0^\circ$ (100%), $23,4^\circ$ (27%), $23,6^\circ$ (40%), $24,1^\circ$ (23%), $24,5^\circ$ (16%), $25,1^\circ$ (13%), $25,3^\circ$ (39%), $25,7^\circ$ (28%), $26,8^\circ$ (19%), $27,1^\circ$ (16%), $28,5^\circ$ (31%), $30,8^\circ$ (13%) e $30,8^\circ$ (13%).

[0016] A Figura 4 mostra o diagrama de difração de raios X de pó do COMPOSTO em uma forma D cristalina, conforme obtido no Exemplo 4. O diagrama de difração de raios X mostra picos tendo uma intensidade relativa, em comparação com o pico mais intenso no diagrama, das seguintes porcentagens (intensidades de pico relativas indicadas entre parêntesis) nos ângulos de refração indicados 2θ (são relatados picos selecionados a partir da faixa $3-33^\circ 2\theta$ com intensidade relativa maior que 10%): $4,6^\circ$ (27%),

8,4° (15%), 8,6° (11%), 16,4° (17%), 16,8° (26%), 17,2° (10%), 18,6° (11%), 18,9° (18%), 19,3° (40%), 19,6° (45%), 20,1° (100%), 20,6° (55%), 20,8° (26%), 22,0° (10%), 22,7° (14%), 23,0° (24%), 23,5° (32%), 23,8° (12%), 24,2° (17%), 24,7° (20%), 25,1° (55%), 25,4° (22%), 25,6° (14%), 26,2° (16%), 26,8° (17%), 27,2° (28%), 28,1° (21%) e 28,1° (19%).

[0017] A Figura 5 mostra o diagrama de difração de raios X de pó de um solvato de acetonitrila do COMPOSTO em uma forma E cristalina, conforme obtido no Exemplo 5. O diagrama de difração de raios X mostra picos tendo uma intensidade relativa, em comparação com o pico mais intenso no diagrama, das seguintes porcentagens (intensidades de pico relativas indicadas entre parêntesis) nos ângulos de refração indicados 2teta (são relatados picos selecionados a partir da faixa 3-33° 2teta com intensidade relativa maior que 10%): 9,0° (21%), 9,5° (56%), 11,3° (61%), 14,5° (41%), 14,8° (15%), 15,6° (47%), 16,0° (26%), 16,5° (100%), 18,2° (84%), 18,7° (73%), 18,9° (56%), 20,2° (20%), 20,7° (56%), 22,8° (96%), 23,9° (22%), 24,5° (70%), 25,3° (77%), 25,6° (29%), 26,0° (14%), 26,6° (66%), 27,5° (27%), 29,6° (31%), 30,2° (66%) e 33,0° (13%).

[0018] A Figura 6 mostra o diagrama de difração de raios X de pó do COMPOSTO em uma forma J cristalina, conforme obtido no Exemplo 6. O diagrama de difração de raios X mostra picos tendo uma intensidade relativa, em comparação com o pico mais intenso no diagrama, das seguintes porcentagens (intensidades de pico relativas indicadas entre parêntesis) nos ângulos de refração indicados 2teta (são relatados picos selecionados a partir da faixa 3-33° 2teta com intensidade relativa maior que 10%): 4,0° (44%), 4,7° (14%), 6,5° (23%), 9,0° (27%), 16,1° (40%), 17,2° (11%), 18,7° (22%), 19,0° (58%), 19,4° (28%), 19,8° (46%), 20,7° (57%), 21,2° (17%), 21,9° (100%), 22,6° (14%), 23,2° (23%), 24,1° (37%), 24,8° (40%), 25,6° (42%), 27,0° (29%), 28,2° (27%), 29,0° (20%), 30,3° e 30,8° (10%).

[0019] A Figura 7 mostra o diagrama de difração de raios X de pó de

um solvato de dimetilsulfóxido do COMPOSTO em uma forma K cristalina, conforme obtido no Exemplo 7. O diagrama de difração de raios X mostra picos tendo uma intensidade relativa, em comparação com o pico mais intenso no diagrama, das seguintes porcentagens (intensidades de pico relativas indicadas entre parêntesis) nos ângulos de refração indicados 2teta (são relatados picos selecionados a partir da faixa 3-33° 2teta com intensidade relativa maior que 10%): 10,9° (16%), 16,9° (18%), 18,2° (26%), 18,4° (30%), 18,6° (29%), 18,7° (55%), 19,3° (100%), 20,8° (35%), 21,2° (47%), 21,9° (26%), 24,3° (21%), 24,8° (24%), 25,4° (29%), 25,8° (22%), 26,7° (34%), 27,7° (13%), 27,8° (14%), 28,6° (15%), 29,4° (18%), 31,5° (23%) e 31,8° (12%).

[0020] A Figura 8 mostra o diagrama de difração de raios X de pó de um solvato de etanol do COMPOSTO em uma forma L cristalina, conforme obtido no Exemplo 8. O diagrama de difração de raios X mostra picos tendo uma intensidade relativa, em comparação com o pico mais intenso no diagrama, das seguintes porcentagens (intensidades de pico relativas indicadas entre parêntesis) nos ângulos de refração indicados 2teta (são relatados picos selecionados a partir da faixa 3-33° 2teta com intensidade relativa maior que 10%): 9,1° (31%), 9,3° (34%), 11,3° (49%), 12,2° (10%), 14,6° (17%), 14,8° (46%), 15,7° (16%), 16,1° (10%), 16,4° (80%), 17,9° (17%), 18,2° (19%), 18,7° (96%), 20,0° (38%), 20,3° (100%), 22,6° (11%), 22,8° (76%), 23,2° (50%), 24,1° (14%), 24,5° (56%), 24,7° (68%), 25,4° (46%), 25,9° (32%), 26,4° (14%), 26,8° (22%), 27,7° (38%), 28,2° (12%), 29,7° (11%), 29,5° (64%), 29,8° (14%), 30,3° (14%), 30,5° (13%) e 32,4° (16%).

[0021] É entendido que as formas cristalinas aqui descritas compreendem o COMPOSTO em uma forma cristalina da base livre (isto é, não na forma de um sal). Além disso, as ditas formas cristalinas podem compreender solvente não coordenado e/ou coordenado. O solvente

coordenado é aqui utilizado como termo para um solvato cristalino. Do mesmo modo, o solvente não coordenado é aqui utilizado como termo para solvente fisiossorvido ou fisicamente retido (definições de acordo com Polymorphism in the Pharmaceutical Industry (Ed. R. Hilfiker, VCH, 2006), Capítulo 8: U.J. Griesser: The Importance of Solvates). As formas cristalinas A e C são formas anidra ou ansolvato, a forma cristalina B é um solvato de DCM, a forma cristalina E é um solvato MeCN e a forma cristalina K é um solvato de DMSO.

[0022] A Figura 9 mostra os efeitos agudos do ACT-132577 na pressão sanguínea arterial média (“MAP”) em ratos Dahl machos sensíveis ao sal, hipertensos e conscientes.

[0023] A Figura 10 mostra os efeitos agudos do ACT-132577 na MAP em ratos machos com hipertensão induzida por sal/acetato de deoxicorticosterona, conscientes.

[0024] A Figura 11 mostra os efeitos agudos do ACT-132577 na MAP em ratos machos, conscientes e espontaneamente hipertensos.

[0025] A Figura 12 mostra os efeitos agudos do ACT-132577, usado isoladamente ou em combinação com valsartana, na MAP em ratos conscientes, masculinos e espontaneamente hipertensos.

[0026] A Figura 13 mostra os efeitos agudos do ACT-132577, usado isoladamente ou em combinação com valsartana, na MAP em ratos machos com hipertensão induzida por sal/acetato de deoxicorticosterona, conscientes.

[0027] A Figura 14 mostra os efeitos agudos do ACT-132577, usado isoladamente ou em combinação com enalapril, na MAP em ratos machos, conscientes e espontaneamente hipertensos.

[0028] A Figura 15 mostra os efeitos agudos do ACT-132577, usado isoladamente ou em combinação com amlopidina, na MAP em ratos machos com hipertensão induzida por sal/acetato de deoxicorticosterona, conscientes.

[0029] A Figura 16 mostra os efeitos da administração oral crônica de

ACT-132577 na MAP em ratos machos com hipertensão induzida por sal/acetato de deoxicorticosterona hipertensos, conscientes.

[0030] A Figura 17 mostra os efeitos de administração oral crônica do ACT-132577 na resistência vascular renal em ratos machos com hipertensão induzida por sal/acetato de deoxicorticosterona, conscientes.

[0031] A Figura 18 mostra o efeito dose-resposta agudo de aproclitentan 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg) no hematócrito (Hct) 24 horas após uma única administração oral a ratos Wistar.

[0032] A Figura 19 mostra os efeitos agudos do EXFORGE HCT® sozinho e do EXFORGE HCT® em combinação com o ACT-132577, em ratos machos espontaneamente hipertensos.

[0033] A Figura 20 mostra os efeitos agudos do EXFORGE HCT® sozinho e do EXFORGE HCT® em combinação com a espironolactona, em ratos machos espontaneamente hipertensos.

[0034] A Figura 21 mostra os efeitos agudos do EXFORGE HCT® sozinho e do EXFORGE HCT® em combinação com o ACT-132577, em ratos machos com hipertensão induzida por sal/acetato de deoxicorticosterona.

[0035] A Figura 22 mostra os efeitos agudos do EXFORGE HCT® sozinho e do EXFORGE HCT® em combinação com a espironolactona, em ratos machos com hipertensão induzida por sal/acetato de deoxicorticosterona.

Descrição detalhada da invenção

[0036] 1) Uma primeira modalidade refere-se a uma composição farmacêutica contendo, como princípios ativos, aproclitentan, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em combinação com um bloqueador do receptor de angiotenina que é especialmente valsartana, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, bem como pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0037] 2) Um segundo aspecto da presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica contendo, como princípios ativos, aproclitentan, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em combinação com

[0038] um bloqueador do receptor de angiotenina que é especialmente a valsartana, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e/ou

[0039] um bloqueador do canal de cálcio que é especialmente amlodipina, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma;

[0040] bem como pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0041] 3) Um terceiro aspecto da presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica contendo, como princípios ativos, aproclitentan, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em combinação com

[0042] um bloqueador do receptor de angiotenina que é especialmente a valsartana, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

[0043] um bloqueador do canal de cálcio que é especialmente amlodipina, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma; e

[0044] um diurético que é um diurético do tipo tiazida (especialmente a hidroclorotiazida ou clortalidona, em especial a hidroclorotiazida), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

[0045] bem como pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0046] 4) Uma modalidade adicional refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com a modalidade 3), em que o bloqueador do receptor de angiotenina é a valsartana ou sal farmacêuticamente aceitável da mesma; o bloqueador dos canais de cálcio é amlodipina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma; e o diurético é hidroclorotiazida ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, ou clortalidona ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0047] 5) Uma modalidade adicional refere-se a uma composição

farmacêutica de acordo com a modalidade 3), em que a dita composição farmacêutica compreende aprocitentan ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com valsartana ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, e a amlodipina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma; e em combinação com a hidroclorotiazida ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, ou clortalidona ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma; em que

[0048] aprocitentan ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo está compreendido em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 2,5 a 100 mg (em particular, 5 ou 10 a 50 mg, em particular 12,5 mg, 25 mg ou 50 mg, especialmente de 12,5 mg ou 25 mg) por dia de aprocitentan;

[0049] valsartana ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma está compreendida em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 100 a 320 mg (em particular 160 ou 320 mg, particularmente 160 mg) por dia de valsartana;

[0050] amlodipina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma está compreendida em ma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 2 a 100 mg (em particular 5 ou 10 mg, particularmente 5 mg) por dia de amlopidina; e

[0051] hidroclorotiazida ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, se presente, está compreendida em uma forma farmacêutica de dosagem unitária adequada para a administração oral de 5 a 25 mg (em particular 12,5 ou 25 mg) por dia de hidroclorotiazida; e clortalidona ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, se presente, está compreendida em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 10 a 150 mg (em particular, 15 mg ou 30 mg) por dia de clorotalidona.

[0052] 6) Uma modalidade adicional refere-se a uma composição

farmacêutica de acordo com a modalidade 4) em que o diurético é hidroclorotiazida.

[0053] 7) Uma modalidade adicional refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com a modalidade 6) em que

[0054] aprocitentan ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo está compreendido em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 2,5 a 100 mg (em particular, 5 ou 10 a 50 mg, em particular 12,5 mg, 25 mg ou 50 mg, especialmente de 12,5 mg ou 25 mg) por dia de aprocitentan;

[0055] valsartana ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma está compreendida em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 100 a 320 mg (em particular 160 ou 320 mg, particularmente 160 mg) por dia de valsartana;

[0056] amlodipina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma está compreendida em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 2 a 100 mg (em particular 5 ou 10 mg, particularmente 5 mg) por dia de amlodipina; e

[0057] hidroclorotiazida ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma está compreendido em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 5 a 25 mg (em particular 12,5 mg ou 25 mg) por dia de hidroclorotiazida.

[0058] Em uma sub-modalidade, aprocitentan está compreendido em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 12,5 mg ou 25 mg por dia de aprocitentan; valsartana ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma está compreendida em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 160 mg por dia de valsartana; a amlodipina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma está compreendida em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 5 mg ou 10 mg por dia de

amlodipina; e hidroclorotiazida ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma está compreendida em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 12,5 mg ou 25 mg por dia de hidroclorotiazida; em que cada combinação de dosagem, isto é, 12,5 mg / 160 mg / 5 mg / 12,5 mg; 12,5 mg / 160 mg / 10 mg / 12,5 mg; 12,5 mg / 160 mg / 5 mg / 25 mg; 12,5 mg / 160 mg / 10 mg / 25 mg; 25 mg / 160 mg / 5 mg / 12,5 mg; 25 mg / 160 mg / 10 mg / 12,5 mg; 25 mg / 160 mg / 5 mg / 25 mg; e 25 mg / 160 mg / 10 mg / 25 mg é explicitamente descrita.

[0059] “Bloqueador do Receptor da Angiotensina” ou “ARB” significa, em particular, no presente pedido valsartana, losartana, telmisartana, irbesartana, candesartana, olmesartana, azilsartana ou um farmaceuticamente aceitável de um destes. Um ARB preferido é valsartana ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

[0060] “Bloqueador do canal de cálcio” ou “CCB” em particular significa no presente pedido amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, clevidipina, isradipina, efonidipina, felodipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, pranidipina, verapamil ou diltiazem ou um sal farmaceuticamente aceitável de um destes. Um CCB preferido é a amlodipina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

[0061] “Diurético” significa, em particular, no presente pedido, um diurético da classe das tiazidas (um diurético do tipo tiazida) tal como especialmente clortalidona, hidroclorotiazida, clorotiazida, indapamida ou metolazona. Os diuréticos preferidos são clortalidona ou hidroclorotiazida; assim, um aspecto da presente invenção refere-se a combinações de aprocitentan, o ARB valsartana e o CCB amlodipina, com clortalidona; outro aspecto da presente invenção refere-se a combinações de aprocitentan, o ARB valsartana e o CCB amlodipina, com hidroclorotiazida.

[0062] São também descritas, além disso, composições farmacêuticas

contendo, como princípios ativos, aprocitentan, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com um inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina que é especialmente enalapril, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, bem como pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. “Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina” ou “Inibidor da ACE” significa, em particular, no presente pedido captopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, imidapril ou cilazapril, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um destes. Um inibidor de ACE preferido é o enalapril ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0063] 8) Uma modalidade adicional refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das modalidades 1) a 7), a dita composição compreendendo aprocitentan na Forma A cristalina distinguida pela presença de picos no diagrama de difração de raios X de pó nos seguintes ângulos de refração 2θ : $17,8^\circ$, $20,0^\circ$, e $23,5^\circ$; em que o dito diagrama de difração de raios X de pó é obtido pelo uso combinado de radiação de Cu $K\alpha_1$ e $K\alpha_2$, sem remoção de $K\alpha_2$; e a precisão dos valores de 2θ está na faixa de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

[0064] 9) Uma modalidade adicional refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das modalidades 1) a 7), a dita composição compreendendo aprocitentan na Forma A cristalina distinguida pela presença de picos no diagrama de difração de raios X de pó nos seguintes ângulos de refração 2θ : $17,8^\circ$, $18,6^\circ$, $20,0^\circ$, $23,2^\circ$ e $23,5^\circ$; em que o dito diagrama de difração de raios X de pó é obtido pelo uso combinado de radiação de Cu $K\alpha_1$ e $K\alpha_2$, sem remoção de $K\alpha_2$; e a precisão dos valores de 2θ está na faixa de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

[0065] 10) Uma modalidade adicional refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das modalidades 1) a 7), a dita composição compreendendo aprocitentan na Forma A cristalina distinguida pela presença de picos no diagrama de difração de raios X de pó nos seguintes

ângulos de refração 2θ : $9,8^\circ$, $9,9^\circ$, $11,7^\circ$, $17,8^\circ$, $18,6^\circ$, $20,0^\circ$, $21,5^\circ$, $22,8^\circ$, $23,2^\circ$ e $23,5^\circ$; em que o dito diagrama de difração de raios X de pó é obtido pelo uso combinado de radiação de Cu $K\alpha_1$ e $K\alpha_2$, sem remoção de $K\alpha_2$; e a precisão dos valores de 2θ está na faixa de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

[0066] 11) Uma modalidade adicional refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das modalidades 1) a 7), a dita composição compreendendo aprocitentan na Forma A cristalina distinguida pela presença de picos no diagrama de difração de raios X de pó nos seguintes ângulos de refração 2θ : $9,8^\circ$, $9,9^\circ$, $11,7^\circ$, $14,5^\circ$, $15,4^\circ$, $15,6^\circ$, $16,9^\circ$, $17,2^\circ$, $17,8^\circ$, $18,6^\circ$, $19,9^\circ$, $20,0^\circ$, $21,5^\circ$, $21,9^\circ$, $22,8^\circ$, $23,2^\circ$, $23,5^\circ$, $24,9^\circ$, $25,1^\circ$, $25,3^\circ$, $25,6^\circ$, $25,9^\circ$, $27,1^\circ$, $27,3^\circ$, $28,5^\circ$, $29,0^\circ$, $29,4^\circ$, $30,1^\circ$ e $30,6^\circ$; em que o dito diagrama de difração de raios X de pó é obtido pelo uso combinado de radiação de Cu $K\alpha_1$ e $K\alpha_2$, sem remoção de $K\alpha_2$; e a precisão dos valores de 2θ está na faixa de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

[0067] 12) Uma modalidade adicional refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das modalidades 1) a 7), a dita composição compreendendo aprocitentan na Forma A cristalina distinguida pela presença de picos no diagrama de difração de raios X de pó nos seguintes ângulos de refração 2θ : $9,8^\circ$ (18%), $9,9^\circ$ (18%), $11,7^\circ$ (14%), $14,5^\circ$ (10%), $15,4^\circ$ (14%), $15,6^\circ$ (29%), $16,9^\circ$ (19%), $17,2^\circ$ (16%), $17,8^\circ$ (100%), $18,6^\circ$ (50%), $19,9^\circ$ (54%), $20,0^\circ$ (67%), $21,5^\circ$ (24%), $21,9^\circ$ (10%), $22,8^\circ$ (18%), $23,2^\circ$ (49%), $23,5^\circ$ (83%), $24,9^\circ$ (32%), $25,1^\circ$ (20%), $25,3^\circ$ (24%), $25,6^\circ$ (33%), $25,9^\circ$ (16%), $27,1^\circ$ (23%), $27,3^\circ$ (39%), $28,5^\circ$ (13%), $29,0^\circ$ (23%), $29,4^\circ$ (15%), $30,1^\circ$ (12%) e $30,6^\circ$ (10%); em que o dito diagrama de difração de raios X de pó é obtido pelo uso combinado de radiação de Cu $K\alpha_1$ e $K\alpha_2$, sem remoção de $K\alpha_2$; e a precisão dos valores de 2θ está na faixa de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

[0068] Os dados presentes mostram picos tendo uma intensidade relativa, em comparação com o pico mais intenso no diagrama, das seguintes

porcentagens (intensidades de pico relativas indicadas entre parêntesis) nos ângulos de refração indicados 2θ (são relatados picos selecionados a partir da faixa $3-33^\circ 2\theta$ com intensidade relativa maior que 10%).

[0069] 13) Uma modalidade adicional refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das modalidades 1) a 7), a dita composição compreendendo aprocitentan na Forma A cristalina que essencialmente mostra o padrão de difração de raios X de pó como ilustrado na Figura 1, em que o dito diagrama de difração de raios X de pó é obtido pelo uso combinado de radiação de $\text{Cu K}\alpha 1$ e $\text{K}\alpha 2$, sem remoção de $\text{K}\alpha 2$; e a precisão dos valores de 2θ está na faixa de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

[0070] Neste contexto, o termo “essencialmente” significa que, pelo menos, os picos principais do diagrama representados nas ditas figuras, isto é, aqueles que têm uma intensidade relativa de mais de 10%, especialmente mais de 20%, em comparação com o pico mais intenso no diagrama, tem que estar presente. No entanto, o perito na técnica de difração de raios X de pó reconhecerá que as intensidades relativas em diagramas de difração de raios X de pó podem estar sujeitas a fortes variações de intensidade devido aos efeitos de orientação preferidos.

[0071] 14) Uma modalidade adicional refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das modalidades 1) a 7), a dita composição compreendendo aprocitentan na Forma A cristalina que pode ser obtida por cristalização do COMPOSTO em uma solução aquosa a pH 6,2 a 6,8.

[0072] Para evitar qualquer dúvida, sempre que uma das modalidades acima se referir a “picos no diagrama de difração de raios X de pó nos seguintes ângulos de refração 2θ ”, o dito diagrama de difração de raios X de pó é obtido usando radiação combinada de $\text{Cu K}\alpha 1$ e, sem remoção de $\text{K}\alpha 2$; e deve ser entendido que a precisão dos valores de 2θ como aqui providos está na faixa de $\pm 0,1-0,2^\circ$. Especialmente, na especificação de um ângulo de

refração 2θ (2θ) para um pico nas modalidades da invenção e nas reivindicações, o valor de 2θ dado deve ser entendido como um intervalo do dito valor menos $0,2^\circ$ ao dito valor mais $0,2^\circ$ ($2\theta \pm 0,2^\circ$); e, preferencialmente, do dito valor menos $0,1^\circ$ ao dito valor mais $0,1^\circ$ ($2\theta \pm 0,1^\circ$).

[0073] Quando se define a presença de pico em, por exemplo, um diagrama de difração de raios X de pó, uma abordagem comum é fazer isso em termos da razão S/N (S = sinal, N = ruído). De acordo com esta definição, quando indicando que um pico tem de estar presente em um diagrama de difração de raios X de pó, entende-se que o pico no diagrama de difração de raios X de pó é definido por ter uma razão S/R (S = sinal, N = ruído) maior que x (x sendo um valor numérico maior que 1), geralmente maior que 2, especialmente maior que 3.

[0074] A menos que seja usado em relação a temperaturas, o termo “cerca” colocado antes de um valor numérico “X” refere-se no pedido atual a um intervalo que se estende de X menos 10% de X a X mais 10% de X e preferencialmente a um intervalo que se estende de X menos 5% de X a X mais 5% de X. No caso particular de temperaturas, o termo “cerca” colocado antes de uma temperatura “Y” refere-se no pedido atual a um intervalo que se estende da temperatura Y menos 10°C a Y mais 10°C , preferencialmente a um intervalo que se estende de Y menos 5°C a Y mais 5°C , particularmente a um intervalo que se estende de Y menos 3°C a Y mais 3°C . Temperatura ambiente significa uma temperatura de cerca de 25°C . Quando no presente pedido o termo n equivalente(s) é utilizado em que n é um número, entende-se e dentro do âmbito do presente pedido que n se refere à cerca do número n, preferencialmente n se refere ao número exato n.

[0075] Sempre que a palavra “entre” ou “a” for usada para descrever uma faixa numérica, deve ser entendido que os pontos finais da faixa indicada são explicitamente incluídos na faixa. Por exemplo: se uma faixa de

temperatura é descrita como estando entre 40°C e 80°C (ou 40°C a 80°C), isso significa que os pontos finais 40°C e 80°C estão incluídos na faixa; ou se uma variável é definida como sendo um número inteiro entre 1 e 4 (ou 1 a 4), isso significa que a variável é o número inteiro 1, 2, 3 ou 4.

[0076] 15) Uma modalidade adicional refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das modalidades 1) a 7), a dita composição compreendendo aprocitentan na Forma C cristalina distinguida pela presença de picos no diagrama de difração de raios X de pó nos seguintes ângulos de refração 2θ : 9,7°, 15,7°, e 22,0°; em que o dito diagrama de difração de raios X de pó é obtido pelo uso combinado de radiação de Cu $K\alpha_1$ e $K\alpha_2$, sem remoção de $K\alpha_2$; e a precisão dos valores de 2θ está na faixa de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

[0077] 16) Uma modalidade adicional refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das modalidades 1) a 7), a dita composição compreendendo aprocitentan na Forma C cristalina distinguida pela presença de picos no diagrama de difração de raios X de pó nos seguintes ângulos de refração 2θ : 7,8°, 9,7°, 15,7°, 19,8° e 22,0°; em que o dito diagrama de difração de raios X de pó é obtido pelo uso combinado de radiação de Cu $K\alpha_1$ e $K\alpha_2$, sem remoção de $K\alpha_2$; e a precisão dos valores de 2θ está na faixa de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

[0078] 17) Uma modalidade adicional refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das modalidades 1) a 7), a dita composição compreendendo aprocitentan na Forma C cristalina distinguida pela presença de picos no diagrama de difração de raios X de pó nos seguintes ângulos de refração 2θ : 7,8°, 9,7°, 15,7°, 17,2°, 17,8°, 18,8°, 19,8°, 22,0°, 23,6° e 25,3°; em que o dito diagrama de difração de raios X de pó é obtido pelo uso combinado de radiação de Cu $K\alpha_1$ e $K\alpha_2$, sem remoção de $K\alpha_2$; e a precisão dos valores de 2θ está na faixa de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

[0079] 18) Uma modalidade adicional refere-se a uma composição

farmacêutica de acordo com qualquer uma das modalidades 1) a 7), a dita composição compreendendo aprocitentan na Forma C cristalina distinguida pela presença de picos no diagrama de difração de raios X de pó nos seguintes ângulos de refração 2θ : $7,8^\circ$, $9,7^\circ$, $15,7^\circ$, $17,2^\circ$, $17,8^\circ$, $18,8^\circ$, $19,8^\circ$, $20,1^\circ$, $20,6^\circ$, $21,6^\circ$, $22,0^\circ$, $23,4^\circ$, $23,6^\circ$, $24,1^\circ$, $24,5^\circ$, $25,1^\circ$, $25,3^\circ$, $25,7^\circ$, $26,8^\circ$, $27,1^\circ$, $28,5^\circ$, $30,8^\circ$ e $30,8^\circ$; em que o dito diagrama de difração de raios X de pó é obtido pelo uso combinado de radiação de Cu $K\alpha 1$ e $K\alpha 2$, sem remoção de $K\alpha 2$; e a precisão dos valores de 2θ está na faixa de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

[0080] 19) Uma modalidade adicional refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das modalidades 1) a 7), a dita composição compreendendo aprocitentan na Forma C cristalina distinguida pela presença de picos no diagrama de difração de raios X de pó nos seguintes ângulos de refração 2θ : $7,8^\circ$ (23%), $9,7^\circ$ (42%), $15,7^\circ$ (37%), $17,2^\circ$ (16%), $17,8^\circ$ (15%), $18,8^\circ$ (26%), $19,8^\circ$ (71%), $20,1^\circ$ (51%), $20,6^\circ$ (15%), $21,6^\circ$ (15%), $22,0^\circ$ (100%), $23,4^\circ$ (27%), $23,6^\circ$ (40%), $24,1^\circ$ (23%), $24,5^\circ$ (16%), $25,1^\circ$ (13%), $25,3^\circ$ (39%), $25,7^\circ$ (28%), $26,8^\circ$ (19%), $27,1^\circ$ (16%), $28,5^\circ$ (31%), $30,8^\circ$ (13%) e $30,8^\circ$ (13%); em que o dito diagrama de difração de raios X de pó é obtido pelo uso combinado de radiação de Cu $K\alpha 1$ e $K\alpha 2$, sem remoção de $K\alpha 2$; e a precisão dos valores de 2θ está na faixa de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

[0081] Os dados presentes mostram picos tendo uma intensidade relativa, em comparação com o pico mais intenso no diagrama, das seguintes porcentagens (intensidades de pico relativas indicadas entre parêntesis) nos ângulos de refração indicados 2θ (são relatados picos selecionados a partir da faixa $3-33^\circ 2\theta$ com intensidade relativa maior que 10%).

[0082] 20) Uma modalidade adicional refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das modalidades 1) a 7), a dita composição compreendendo aprocitentan na Forma C cristalina que essencialmente mostra o padrão de difração de raios X de pó como ilustrado

na Figura 3, em que o dito diagrama de difração de raios X de pó é obtido pelo uso combinado de radiação de Cu K α 1 e K α 2, sem remoção de K α 2; e a precisão dos valores de 2θ está na faixa de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

[0083] Neste contexto, o termo “essencialmente” significa que, pelo menos, os picos principais do diagrama representados nas ditas figuras, isto é, aqueles que têm uma intensidade relativa de mais de 10%, especialmente mais de 20%, em comparação com o pico mais intenso no diagrama, tem que estar presente. No entanto, o perito na técnica de difração de raios X de pó reconhecerá que as intensidades relativas em diagramas de difração de raios X de pó podem estar sujeitas a fortes variações de intensidade devido aos efeitos de orientação preferidos.

[0084] 21) Uma modalidade adicional refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das modalidades 1) a 7), a dita composição compreendendo aprocitentan na Forma C cristalina que pode ser obtida por cristalização do COMPOSTO a partir de MeOH, EtOH ou propan-2-ol.

[0085] 22) Uma modalidade adicional refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das modalidades 1) a 7), a dita composição compreendendo aprocitentan na forma amorfa. Tal forma amorfa pode ser obtida por moagem da forma A. Por exemplo, a forma amorfa pode ser obtida por moagem em um moinho de esferas (MM200 Retsch Ball Mill, 2 contas de ágata), 30 min a 30 Hz à temperatura ambiente.

[0086] A produção das composições farmacêuticas pode ser efetuada de uma maneira que será familiar a qualquer perito na técnica (ver, por exemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edição (2005), Parte 5, “Pharmaceutical Manufacturing” [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) trazendo as formas cristalinas da presente invenção, opcionalmente em combinação com outras substâncias terapeuticamente valiosas, para uma forma de administração galênica juntamente com materiais

carreadores sólidos ou líquidos farmacêuticamente aceitáveis, não tóxicos, inertes e adequados e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

[0087] 23) Uma modalidade adicional refere-se a uma composição farmacêutica sólida (em particular na forma de um comprimido) de acordo com qualquer uma das modalidades 1) a 22), especialmente de acordo com qualquer uma das modalidades 8) a 14), ou de acordo com qualquer uma das modalidades 15) a 21), compreendendo como excipiente farmacêuticamente aceitável celulose microcristalina inerte, lactose, hidroxipropilcelulose, croscarmellose sódica e estearato de magnésio.

[0088] 24) Especialmente, a composição farmacêutica sólida da modalidade 23) compreenderá aprocitentan em uma quantidade total de 5 a 25% em peso com base no peso total da composição farmacêutica, celulose microcristalina em uma quantidade total de 20 a 30 % em peso com base no peso total da composição farmacêutica, lactose em uma quantidade total de 40 a 65% em peso com base no peso total da composição farmacêutica, hidroxipropilcelulose em uma quantidade total de 1 a 3% em peso com base no peso total da composição farmacêutica, croscarmellose sódica em uma quantidade total de 2 a 8% em peso com base no peso total da composição farmacêutica e estearato de magnésio em uma quantidade total de 0,2 a 2% em peso com base no peso total da composição farmacêutica, em que a porcentagem total em peso da composição farmacêutica sólida será sempre 100; a composição farmacêutica sólida acima mencionada estará particularmente na forma de um comprimido.

[0089] 25) Uma modalidade adicional da invenção refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com as modalidades 23) a 24), em que a dita composição farmacêutica está na forma de um comprimido. Em uma sub-modalidade, os ingredientes farmacêuticamente ativos estão compreendidos em grânulos antes da compressão no dito comprimido.

[0090] Um comprimido de acordo com a modalidade 25) pode

opcionalmente ser revestido com uma película protetora adequada. A dita película protetora prevenirá particularmente o contato direto da composição farmacêutica com a humidade; pode também facilitar impressões que podem ser desejadas para serem usadas a fim de distinguir a composição farmacêutica de outras.

[0091] O material de revestimento para fabricar essa película protetora pode incluir um polímero de baixa permeabilidade ao vapor de água (tal como um álcool polivinílico (por exemplo, PVA branco Aquapolish® do fabricante Biogrand) ou dimetilaminoetil metacrilato (por exemplo, EUDRAGIT® E PO)). O material de revestimento pode incluir adicionalmente um agente plastificante (por exemplo propilenoglicol, triacetina, dibutil ftalato ou dibutil sebacato), um tensoativo (por exemplo, lauril sulfato de sódio ou um polisorbato como Tween®) e/ou um lubrificante/deslizante (por exemplo ácido esteárico, estearato de magnésio ou cálcio ou talco). Além disso, o material de revestimento pode também incluir um pigmento (por exemplo, óxido de ferro (II), óxido de ferro (III) ou óxido de titânio) para dar ao comprimido um aspecto colorido.

[0092] 26) Uma modalidade adicional da invenção refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das modalidades 23) a 24), em que a dita composição farmacêutica está na forma de uma cápsula. Em uma sub-modalidade, os ingredientes farmacêuticamente ativos estão compreendidos em grânulos antes do enchimento nas ditas cápsulas.

[0093] Para evitar qualquer dúvida, a invenção refere-se adicionalmente às formas cristalinas de aprocitentan, especialmente à forma cristalina A, aqui descrita em que tal forma cristalina é adequada/é utilizada como etapa de isolamento final de aprocitentan (por exemplo, a fim de satisfazer os requisitos de pureza de produção farmacêutica), enquanto que a composição farmacêutica final de acordo com as modalidades 1) a 26) pode ou pode não conter a dita forma cristalina (por exemplo, porque a forma

originalmente cristalina do aprocitentan é adicionalmente transformada durante o processo de fabricação e/ou dissolvida no(s) material(is) carreador(es) farmacêuticamente aceitável(is), assim, na composição farmacêutica final, o aprocitentan pode estar presente na forma não cristalina, em outra forma cristalina, ou na forma dissolvida ou semelhante).

[0094] Tais composições farmacêuticas combinadas de acordo com as modalidades 1) a 26) são especialmente úteis para o tratamento de doenças relacionadas com a endotelina incluindo hipertensão, hipertensão pulmonar, doenças coronárias, insuficiência cardíaca, isquemia renal e do miocárdio, insuficiência renal, isquemia cerebral, demência, enxaqueca, hemorragia subaracnoidea, síndrome de Raynaud, úlceras digitais ou hipertensão portal, bem como para o tratamento ou prevenção de aterosclerose, reestenose após angioplastia com balão ou stent, inflamação, úlcera estomacal e duodenal, câncer, melanoma, câncer de próstata, hipertrofia prostática, disfunção erétil, perda auditiva, amaurose, bronquite crônica, asma, fibrose pulmonar, septicemia gram-negativa, choque, anemia falciforme, glomerulonefrite, cólica renal, glaucoma, doenças do tecido conjuntivo, complicações diabéticas, complicações de cirurgia vascular ou cardíaca ou após transplante de órgãos, complicações do tratamento com ciclosporina, dor ou hiperlipidemia.

[0095] As composições farmacêuticas combinadas de acordo com as modalidades 1) a 26) também são úteis para o tratamento da Doença Renal Crônica (CKD), especialmente CKD dos estágios 1 a 4, conforme definido pela Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guidelines (e particularmente CKD de estágio 3) e, em particular, CKD destes estágios causada por hipertensão essencial.

[0096] As composições farmacêuticas combinadas de acordo com as modalidades 1) a 26) são especialmente úteis para o tratamento de doenças relacionadas à hipertensão compreendendo hipertensão, incluindo

especialmente hipertensão difícil de tratar/resistente; hipertensão pulmonar; insuficiência cardíaca inclusive especialmente insuficiência cardíaca crônica; reduzir o risco de desenvolver um evento cardiovascular importante (como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte por causas cardiovasculares) em pacientes que estão em risco cardiovascular (como pacientes com doença arterial coronariana e/ou pacientes que demonstraram sinais de insuficiência cardíaca congestiva); angina pectoris; disfunção diastólica; disfunção erétil; CKD (especialmente CKD de estágios 1 a 4, tal como definido pela Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guidelines (e particularmente CKD de estágio 3) e, em particular, a CKD desses estágios causada por/associado à hipertensão essencial, especialmente à hipertensão resistente); e diabetes, e doenças relacionadas com diabetes, tais como arteriopatia diabética, nefropatia diabética, retinopatia diabética, vasculopatia diabética; e reduzir o risco de desenvolver um evento cardiovascular importante (como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte por causas cardiovasculares) em pacientes com diabetes acompanhada por pelo menos outro fator de risco cardiovascular (como hipertensão, especialmente hipertensão resistente).

[0097] Preferencialmente, as composições farmacêuticas de acordo com as modalidades 1) a 26) são úteis no tratamento de certas doenças relacionadas com a endotelina, que podem ser definidas como uma doença selecionada a partir do grupo consistindo em hipertensão, hipertensão pulmonar, arteriopatia diabética, insuficiência cardíaca, disfunção erétil, angina pectoris e CKD (especialmente CKD de estágios 1 a 4, tal como definido pela Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guidelines (e particularmente CKD de estágio 3) e, em particular, CKD destes estágios causada por hipertensão essencial).

[0098] Além disso, as composições farmacêuticas de acordo com as

modalidades 1) a 19) são úteis no tratamento de uma doença selecionada a partir do grupo que consiste em hipertensão essencial, hipertensão resistente, hipertensão pulmonar e hipertensão arterial pulmonar (e particularmente no tratamento da hipertensão resistente).

[0099] A hipertensão essencial (também chamada de hipertensão primária ou hipertensão idiopática) é a forma de hipertensão que, por definição, não tem causa identificável. Ela representa uma preocupação global significativa em saúde pública, contribuindo para a morbidade vascular e renal e para a mortalidade cardiovascular. O diagnóstico de hipertensão essencial é feito quando a média das múltiplas medições da pressão sanguínea sistólica em 2 ou mais consultas subsequentes é consistentemente igual ou acima de um certo valor limiar T_{SBP} . Indivíduos com pressão sanguínea normal elevada tendem a manter pressões acima da média da população geral e estão em maior risco de desenvolvimento de hipertensão definida e eventos cardiovasculares do que a população geral. O valor limiar T_{SBP} acima do qual o tratamento é recomendado é discutido regularmente entre os médicos (ver, por exemplo, Mancia *et al.*, *J. Hypertens.* (2013), **31**, 1281-1357); consequentemente, dependendo da condição geral e da idade do paciente, o T_{SBP} poderia ser de 140 ou 130 mmHg, ou outro valor adequado.

[00100] O termo “hipertensão resistente” [equivalente ao termo “hipertensão difícil de tratar”] na presente invenção é definido como pressão sanguínea que permanece acima do alvo apesar do uso simultâneo de 3 agentes anti-hipertensivos de diferentes classes. Um dos 3 agentes deve ser um diurético e todos os agentes devem ser prescritos em doses ideais/máximas. Como definido, pacientes com hipertensão resistente incluem pacientes cuja pressão sanguínea é controlada com o uso de mais de três medicamentos. Isto é, os pacientes cuja pressão sanguínea é controlada, mas requerem 4 ou mais medicamentos para fazer o mesmo, devem ser considerados resistentes ao tratamento (ver, por exemplo, Mancia *et al.*, *J.*

Hypertens. (2013), **31**, 1281-1357).

[00101] 27) Um quarto aspecto da invenção refere-se assim ao aprocitentan, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de hipertensão, hipertensão pulmonar, arteriopatia diabética, insuficiência cardíaca, disfunção erétil, angina pectoris e doença renal crônica (particularmente no tratamento da hipertensão resistente), em que o aprocitentan deve ser administrado em combinação com um bloqueador do receptor de angiotenina que é especialmente valsartana ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

[00102] 28) Uma modalidade adicional refere-se ao aprocitentan, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de hipertensão, hipertensão pulmonar, arteriopatia diabética, insuficiência cardíaca, disfunção erétil, angina pectoris e doença renal crônica (particularmente no tratamento da hipertensão resistente), em que o aprocitentan deve ser administrado em combinação com

um bloqueador do receptor de angiotenina que é especialmente a valsartana, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, e

um bloqueador do canal de cálcio que é especialmente amlodipina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

[00103] 29) Uma modalidade adicional refere-se ao aprocitentan, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de hipertensão, hipertensão pulmonar, arteriopatia diabética, insuficiência cardíaca, disfunção erétil, angina pectoris e doença renal crônica (particularmente no tratamento da hipertensão resistente), em que o aprocitentan deve ser administrado em combinação com

um bloqueador do receptor de angiotenina que é especialmente a valsartana ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma,

um bloqueador do canal de cálcio que é especialmente amlodipina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma; e

um diurético que é um diurético do tipo tiazida (especialmente a hidroclorotiazida ou clortalidona, em especial a hidroclorotiazida), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00104] 30) Uma modalidade adicional refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das modalidades 1) a 26) para uso no tratamento de hipertensão, hipertensão pulmonar, arteriopatia diabética, insuficiência cardíaca, disfunção erétil, angina pectoris e doença renal crônica (particularmente no tratamento da hipertensão resistente).

[00105] 31) Uma modalidade adicional refere-se ao aprocitentan, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de hipertensão, incluindo hipertensão resistente; insuficiência cardíaca inclusive insuficiência cardíaca crônica; disfunção diastólica; CKD incluindo CKD de estágio 3 causada por ou associada à hipertensão essencial; ou para a redução do risco de desenvolver um evento cardiovascular importante em pacientes com diabetes acompanhada por, pelo menos, um outro fator de risco cardiovascular, incluindo hipertensão, em que o aprocitentan deve ser administrado em associação com

um bloqueador do receptor de angiotenina que é especialmente a valsartana ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma,

um bloqueador do canal de cálcio que é especialmente amlodipina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma; e

um diurético que é um diurético do tipo tiazida (especialmente a hidroclorotiazida ou clortalidona, em especial a hidroclorotiazida), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00106] 30) Uma modalidade adicional refere-se ao aprocitentan, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso de acordo com qualquer uma das modalidades 1) a 26) em que o bloqueador do receptor de angiotenina é a valsartana ou sal farmaceuticamente aceitável da mesma; o bloqueador dos canais de cálcio é amlodipina ou um sal farmaceuticamente

aceitável da mesma; e o diurético é hidroclorotiazida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou clortalidona ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

[00107] 33) Uma modalidade adicional refere-se ao aprocitentan, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso de acordo com a modalidade 32) em que o diurético é hidroclorotiazida.

[00108] 34) Uma modalidade adicional refere-se ao aprocitentan, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso de acordo com as modalidades 32) ou 33), em que, *mutatis mutandis*, os ingredientes farmaceuticamente ativos são para ser administrados em uma dosagem tal como descrita em modalidades 5) ou 7).

[00109] 35) Outra modalidade refere-se ao aprocitentan ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; a ser administrado em combinação como definido em qualquer uma das modalidades 27) a 29), ou 31) a 34); ou a uma composição farmacêutica compreendendo aprocitentan ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das modalidades 1) a 26); para uso no tratamento de um distúrbio selecionado a partir do grupo que consiste em doença renal crônica (CKD), diabetes, nefropatia diabética, retinopatia diabética, vasculopatia diabética, insuficiência cardíaca crônica e disfunção diastólica.

[00110] 36) Uma sub-modalidade da modalidade 35) refere-se ao aprocitentan ou a um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de CKD, especialmente CKD de estágios 1 a 4, tal como definido pela Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guidelines (e particularmente CKD de estágio 3) e, em particular, CKD destes estágios causada por hipertensão essencial.

[00111] 37) Outra sub-modalidade da modalidade 35) refere-se ao aprocitentan ou a um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de diabetes (isto é, diabetes tipo 1 ou tipo 2).

[00112] 38) Outra sub-modalidade da modalidade 35) refere-se ao aprocitentan ou a um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de nefropatia diabética.

[00113] 39) Outra sub-modalidade da modalidade 35) refere-se ao aprocitentan ou a um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de retinopatia diabética.

[00114] 40) Outra sub-modalidade da modalidade 35) refere-se ao aprocitentan ou a um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de vasculopatia diabética.

[00115] 41) Outra sub-modalidade da modalidade 35) refere-se ao aprocitentan ou a um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de insuficiência cardíaca crônica.

[00116] 42) De acordo com uma variante da sub-modalidade 41), a insuficiência cardíaca crônica da sub-modalidade 47) será insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

[00117] 43) De acordo com outra variante da sub-modalidade 41), a insuficiência cardíaca crônica da sub-modalidade 47) será insuficiência cardíaca diastólica.

[00118] 44) Outra sub-modalidade da modalidade 35) refere-se ao aprocitentan ou a um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de disfunção diastólica.

[00119] Por conseguinte, o aprocitentan ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é para uso em combinação com os ditos outros ingredientes farmaceuticamente ativos. O tratamento combinado correspondente pode ser efetuado simultaneamente, separadamente ou durante um período de tempo (especialmente simultaneamente).

[00120] “Simultaneamente”, quando se refere a um tipo de administração, significa no presente pedido que o tipo de administração em questão consiste na administração de dois ou mais ingredientes ativos e/ou

tratamentos aproximadamente ao mesmo tempo; em que é entendido que uma administração simultânea levará à exposição do indivíduo aos dois ou mais ingredientes ativos e/ou tratamentos ao mesmo tempo. Quando administrados simultaneamente, os ditos dois ou mais ingredientes ativos podem ser administrados em uma combinação de dose fixa, ou em uma combinação de dose não fixa equivalente (por exemplo utilizando duas ou mais composições farmacêuticas diferentes para serem administradas pela mesma via de administração aproximadamente ao mesmo tempo), ou por uma combinação de doses não fixas utilizando duas ou mais vias de administração diferentes; em que a dita administração leva à exposição essencialmente simultânea do indivíduo a dois ou mais ingredientes ativos e/ou tratamentos. Por exemplo, quando usado em combinação com um ARB e/ou um CCB e, se presente, com um diurético, o COMPOSTO seria possivelmente usado “simultaneamente”.

[00121] “Combinação de dose fixa”, quando se refere a um tipo de administração, significa no presente pedido que o tipo de administração em questão consiste na administração de uma única composição farmacêutica compreendendo os dois ou mais ingredientes ativos, tais como especialmente as composições farmacêuticas das modalidades 1) a 26).

[00122] “Separadamente”, quando se refere a um tipo de administração, significa no presente pedido que o tipo de administração em questão consiste na administração de dois ou mais ingredientes ativos e/ou tratamentos em diferentes momentos no tempo; em que é entendido que uma administração separada levará a uma fase de tratamento (por exemplo, pelo menos 1 hora, particularmente pelo menos 6 horas, especialmente pelo menos 12 horas) onde o indivíduo é exposto aos dois ou mais ingredientes ativos e/ou tratamentos ao mesmo tempo; mas uma administração separada pode também levar a uma fase de tratamento em que durante um certo período de tempo (por exemplo, pelo menos 12 horas, especialmente pelo menos um dia)

o indivíduo é exposto a apenas um dos dois ou mais ingredientes ativos e/ou tratamentos. A administração separada refere-se especialmente a situações em que pelo menos um dos ingredientes ativos e/ou tratamentos é dada com uma periodicidade substancialmente diferente da administração diária (tal como uma vez ou duas vezes por dia) (por exemplo, em que um ingrediente ativo e/ou tratamento é dado, por exemplo, uma vez ou duas vezes por dia, e outro é dado, por exemplo, a cada dois dias, ou uma vez por semana ou com intervalos ainda maiores).

[00123] Por administração “ao longo de um período de tempo” significa no presente pedido a administração subsequente de dois ou mais ingredientes ativos e/ou tratamentos em momentos diferentes. O termo em particular refere-se a um método de administração de acordo com o qual toda a administração de um dos ingredientes ativos e/ou tratamentos é completada antes da administração do outro/dos outros começar. Deste modo, é possível administrar um dos ingredientes ativos e/ou tratamentos durante vários meses antes de administrar o(s) outro(s) ingrediente(s) ativo(s) e/ou tratamento(s).

[00124] 45) Uma modalidade adicional refere-se uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das modalidades 1) a 26) para uso no tratamento de hipertensão, incluindo hipertensão resistente; insuficiência cardíaca inclusive insuficiência cardíaca crônica; disfunção diastólica; CKD incluindo CKD de estágio 3 causada por ou associada à hipertensão essencial; ou para a redução do risco de desenvolver um evento cardiovascular importante em pacientes com diabetes acompanhada por, pelo menos, um outro fator de risco cardiovascular, incluindo hipertensão.

[00125] Entende-se que qualquer modalidade relacionada com aprocitentan, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de certas doenças relacionadas com a endotelina, em que aprocitentan deve ser administrado em combinação com outros ingredientes ativos, tais como:

um bloqueador do receptor de angiotenina que é especialmente a valsartana ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma; ou

um bloqueador do canal de cálcio que é especialmente amlodipina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma e um bloqueador do canal de cálcio que é especialmente amlodipina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma; ou

um bloqueador do canal de cálcio que é especialmente valsartana, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma; um bloqueador do canal de cálcio que é especialmente amlodipina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma; e um diurético do tipo tiazida (especialmente a hidroclorotiazida ou clortalidona, em especial a hidroclorotiazida), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

tal modalidade refere-se também a tais outros ingredientes ativos a serem administrados em combinação com aprocitentan, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; com o uso de aprocitentan para a fabricação de uma composição farmacêutica compreendendo aprocitentan e os ditos outros ingredientes ativos; ao uso de uma composição farmacêutica compreendendo aprocitentan e tais outros ingredientes ativos para o tratamento de tais doenças; e a um método de tratamento das ditas doenças, compreendendo a administração a um indivíduo (preferencialmente um humano) em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de aprocitentan para ser administrado em combinação com os ditos ingredientes ativos adicionais, ou compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo aprocitentan e os ditos ingredientes ativos adicionais, como aqui descrito.

[00126] 46) Uma modalidade adicional refere-se a um método para o tratamento de hipertensão, hipertensão pulmonar, arteriopatia diabética, insuficiência cardíaca, disfunção erétil, angina pectoris e doença renal crônica

(particularmente no tratamento da hipertensão resistente);

compreendendo a administração de uma quantidade farmacologicamente eficaz de aproclitentan, ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, a um indivíduo em necessidade do mesmo, em que aproclitentan é administrado em combinação com

uma quantidade farmacologicamente eficaz de um bloqueador do receptor de angiotensina que é especialmente a valsartana ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma,

uma quantidade farmacologicamente eficaz de um bloqueador do canal de cálcio que é especialmente amlodipina, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma; e

uma quantidade farmacologicamente eficaz de um diurético que é um diurético do tipo tiazida (especialmente a hidroclorotiazida ou clortalidona, em especial a hidroclorotiazida), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00127] 47) Uma modalidade adicional refere-se a um método para o tratamento de hipertensão, hipertensão pulmonar, arteriopatia diabética, insuficiência cardíaca, disfunção erétil, angina pectoris e doença renal crônica (particularmente no tratamento da hipertensão resistente); compreendendo a administração de uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das modalidades 1) a 26).

[00128] 48) Uma modalidade adicional refere-se um método para o tratamento de hipertensão, incluindo hipertensão resistente; insuficiência cardíaca inclusive insuficiência cardíaca crônica; disfunção diastólica; CKD incluindo CKD de estágio 3 causada por ou associada à hipertensão essencial; ou para a redução do risco de desenvolver um evento cardiovascular importante em pacientes com diabetes acompanhada por, pelo menos, um outro fator de risco cardiovascular, incluindo hipertensão;

compreendendo a administração de uma quantidade

farmaceuticamente eficaz de aprocitentan, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um indivíduo em necessidade do mesmo, em que aprocitentan é administrado em combinação com

uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um bloqueador do receptor de angiotenina que é especialmente a valsartana ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma,

uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um bloqueador do canal de cálcio que é especialmente amlodipina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma; e

uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um diurético que é um diurético do tipo tiazida (especialmente a hidroclorotiazida ou clortalidona, em especial a hidroclorotiazida), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00129] 49) Uma modalidade adicional refere-se um método para o tratamento de hipertensão, incluindo hipertensão resistente; insuficiência cardíaca inclusive insuficiência cardíaca crônica; disfunção diastólica; CKD incluindo CKD de estágio 3 causada por ou associada à hipertensão essencial; ou para a redução do risco de desenvolver um evento cardiovascular importante em pacientes com diabetes acompanhada por, pelo menos, um outro fator de risco cardiovascular, incluindo hipertensão; compreendendo a administração de uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das modalidades 1) a 26).

[00130] 50) Uma modalidade adicional refere-se a um método de acordo com as modalidades 46) ou 48), em que o bloqueador do receptor de angiotenina é a valsartana ou sal farmaceuticamente aceitável da mesma; o bloqueador dos canais de cálcio é amlodipina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma; e o diurético é hidroclorotiazida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou clortalidona ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00131] 51) Uma modalidade adicional refere-se a um método de acordo com a modalidade 50) em que o diurético é hidroclorotiazida.

[00132] 52) Uma modalidade adicional refere-se a um método de acordo com as modalidades 50) ou 51), em que, *mutatis mutandis*, os ingredientes farmacêuticamente ativos são administrados em uma dosagem tal como descrita em modalidades 5) ou 7).

[00133] As modalidades particulares da invenção são descritas nos Exemplos seguintes, que servem para ilustrar a invenção em maiores detalhes sem limitar de forma alguma o seu escopo.

Procedimentos experimentais

Abreviações:

[00134] As seguintes abreviações são usadas ao longo do relatório descritivo e os exemplos:

Ac	Acetil
AcOH	ácido acético
aq.	aquoso
DCM	diclorometano
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etil
eq.	equivalente(s)
FTIR	Espectro ou espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
iPrOAc	Acetato de isopropil
MeOH	metanol
MIBK	metil isobutil cetona
org.	orgânico
rt	temperatura ambiente
THF	tetra-hidrofurano

vol.	volume(s)
w/w	razão peso por peso
wt.	unidade de peso
XRPD	difração de raios X de pó

EXEMPLOS:

Método para obter padrões de XRPD

[00135] Todos os padrões de XRPD para as formas sólidas aqui descritas foram obtidos como descrito a seguir. Padrões de difração de raios X de pó foram coletados em um difratômetro de raios X Bruker D8 Advance equipado com um detector Lynxeye operado com radiação $\text{CuK}\alpha$ em modo de reflexão (acoplado dois teta/teta). Normalmente, o tubo de raios X foi executado em 40kV/40mA. Foi aplicado um tamanho de passo de $0,02^\circ$ (2θ) e um tempo de amostragem de 76,8 segundos ao longo de uma faixa de varredura de $3 - 50^\circ$ em 2θ . A fenda de divergência foi ajustada para 0,3 fixo. Os pós foram levemente prensados em um suporte de amostra de cristal único de silício com profundidade de 0,5 mm e as amostras foram giradas em seu próprio plano durante a medição. Os dados de difração são relatados usando radiação $\text{Cu K}\alpha 1$ e $\text{K}\alpha 2$ combinada, sem remoção de $\text{K}\alpha 2$. A precisão dos valores 2θ tal como aqui providos está na faixa de $\pm 0,1-0,2^\circ$, como é geralmente o caso para os padrões de difração de raios X de pó convencionalmente registrados.

Exemplo 1: Forma A:

[00136] 1.1 Um reator encamisado duplo foi carregado com 5-(4-bromofenil)-4-(2-((5-bromopirimidina-2-il)oxi)etoxi)-6 fluoropirimidina (100 g, 0,213 mol, 1 eq.), sulfamida (40,9 g, 0,425 mol, 2,0 eq.), K_2CO_3 (147 g, 1,06 mol, 5 eq.) e DMSO (500 mL, 5 vol.) dopado com água (2 mL, 0,111 mol, 0,5 eq.). A mistura heterogênea foi aquecida a 70°C durante cerca de 3 h, após o qual a conversão completa foi observada. Após o resfriamento a 20°C , a maior parte da carga de sal inorgânico foi removida por filtração. A torta de

filtração foi lavada com EtOAc/iPrOAc 1:1 (300 mL, 3 vol). Celite (100 g, 1 peso) coberta com uma camada de carvão (20 g, 0,2 em peso) foi pré-condicionada com EtOAc/iPrOAc 1:1 (500 mL, 5 vol.) (filtrado descartado). A mistura reacional foi filtrada sobre esta torta e enxaguada com EtOAc/iPrOAc 1:1 (300 mL, 3 vol.). Então solução aq. de NaOAc 1M(500 mL, 0,5 mol, 2,3 eq, 5 vol.) foi adicionada, mantendo a temperatura a 25-35°C. A fase aq. fase foi lavada uma segunda vez com EtOAc/iPrOAc 1:1 (500 mL, 5 vol.). Á fase aq., foi adicionado H₂SO₄ 1 M (200 mL, 0,2 mol, 1 eq., 2 vol.) durante 1 h a 25-30°C. A cristalização começou em pH 8,5-8,0. O produto bruto foi removido por filtração como forma de padrão de XRPD K (solvato de DMSO) ou uma mistura de forma A e forma K. Foi lavado duas vezes com água (2 x 1000 mL, 2 x 10 vol.). O sólido foi suspenso em água (1000 mL, 10 vol.) à rt durante 3 h. O sólido foi filtrado e suspenso uma segunda vez em água (1000 mL, 10 vol.) à rt durante 3 h. Após lavagem com água (1000 mL, 10 vol.), o produto puro foi seco em vácuo a 40° C para produzir {5-(4-bromo-fenil)-6[2-(5-bromo-pirimidina-2-)iloxi)-etoxi]-pirimidina-4-il}-sulfamida como um sólido de branco a esbranquiçado (75 g, rendimento de 65%, forma A de padrão XRPD).

[00137] 1.2 Um reator (Hastelloy 200 L) foi carregado com 5-(4-bromofenil)-4-(2-((5-bromopirimidina-2-il)oxi)etoxi)-6 fluoropirimidina (24,2 kg, 51,5 mol), sulfamida (9,7 kg, 100,9 mol, 1,96 eq.), carbonato de potássio (35,5 kg, 256,9 mol, 5,0 eq.), DMSO (133 kg, 5 vol.) e água (490 g, 27,2 mol, 0,53 eq.). O conteúdo do reator foi aquecido a 70-75°C. O monitoramento por HPLC mostrou conversão completa em 4 horas. O conteúdo foi resfriado a 20-25°C e os sólidos foram removidos por centrifugação. Cada carga foi lavada com EtOAc/iPrOAc 1:1 (65 kg, 3 vol.). O filtrado foi recarregado no reator e foi adicionado carvão (2,4 kg, 10% p/p) e Celite® (4,8 kg, 20% p/p). O conteúdo foi agitado durante 1 h a 15-20°C e filtrada através de um filtro de cartucho de volta para o reator. Os filtros

foram enxaguados com EtOAc/iPrOAc 1:1 (43 kg, 2 vol.). NaOAc (8% em água) (124 kg, 5 vol.) foi adicionado ao longo de 2 h, mantendo a temperatura abaixo de 25°C. Após a separação de fases, a camada aq. foi lavada com EtOAc/iPrOAc 1:1 (109 kg, 5 vol.) a 20-25°C. Ácido sulfúrico (5% em água; 64 L, 32,6 mol, 0,63 eq.) foi adicionado à camada aq. a 25-30°C ao longo de 2 horas para atingir pH 6,4. O conteúdo foi em seguida resfriado a 15-20°C durante 1 h. Os sólidos foram removidos por filtração e lavados duas vezes com água (2 x 24 L, 2 x 1 vol.). O sólido foi suspenso duas vezes em água (2 x 242 kg, 2 x 10 vol.) a 15-20°C durante 3 horas cada, filtrado e seco, para se obter 5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidina-2-iloxi)-etoxi]-pirimidina-4-il}-sulfamida como um sólido branco (21,6 g, 77% de rendimento, forma de padrão de XRPD A).

Exemplo 2: Forma B (solvato de DCM do COMPOSTO):

[00138] 5-(4-bromofenil)-4-(2-((5-bromopirimidina-2-il)oxi)etoxi)-6-fluoropirimidina (10,0 g, 21,3 mmol, 1,00 eq.), sulfamida (4,1 g, 42,5 mmol, 2,0 eq.) e K₂CO₃ (14,7 g, 106 mmol, 5,0 eq.) foram suspensos em DMSO (50 mL, 5 vol.) e aquecidos a 70°C durante 5 h. A mistura foi resfriada até a rt e EtOAc (40 mL, 4 vol.) seguido de água (100 mL, 10 vol.) foram adicionados. Após a separação das camadas (fase orgânica descartada), a fase aq. foi extraída com DCM (100 mL, 10 vol.). A camada de DCM foi acidificada de pH 11,5 a pH 7,0 com AcOH conc. (3 mL, 52 mmol, 2,5 eq.), resultando na cristalização do produto. A suspensão foi resfriada a 0°C durante 1 h, depois a -5°C durante 15 min. O sólido foi filtrado, lavado com DCM frio (10 mL, 1 vol.) e seco para produzir um solvato de DCM de {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidina-2-iloxi)-etoxi]-pirimidina-4-il}-sulfamida na Forma B como um sólido branco (9,8 g, 84% de rendimento).

Exemplo 3: Forma C:

[00139] 0,2 mL de uma solução estoque de {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidina-2-iloxi)-etoxi]-pirimidina-4-il}-sulfamida dissolvida em

THF em 50 mg/mL foi dispensado em 3 frascos. O solvente foi evaporado durante 90 min em um dispositivo Combidancer da Hettich AG (Bach, Suíça) operado a 35°C e 200 mbar. Imediatamente a seguir foram adicionados 0,015 mL de MeOH para o primeiro frasco, EtOH para o segundo frasco e iPrOH para o terceiro frasco e os frascos foram deixados em repouso durante 3 dias. O resíduo sólido de {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidina-2-iloxi)-etoxi]-pirimidina-4-il}-sulfamida na Forma C foi obtido para cada um destes solventes.

Exemplo 4: Forma D:

[00140] **4.1.** Um reator foi carregado com sulfamida (2,00 eq.), K₂CO₃ (5,00 eq.), 5-(4-bromofenil)-4-(2-((5-bromopirimidina-2-il)oxi)etoxi)-6-fluoropirimidina (1,00 eq.), DMSO (5,0 vol.) e água (0,02 vol.). A mistura foi aquecida a 75°C durante 2 h. Após resfriamento a 23°C, a suspensão foi filtrada e lavada com EtOAc/iPrOAc 1:1 (5,5 vol.) através do reator. O filtrado foi novamente filtrado através de um filtro em linha e enxaguado com EtOAc/iPrOAc 1:1 (1,5 vol.). Uma solução de NaOAc 1M em água (5,0 vol.) foi adicionada a 27°C e as camadas foram separadas. A fase aq. foi lavada com EtOAc/iPrOAc 1:1 (5,0 vol.). A fase aq. foi acidificada para pH 5,8 utilizando H₂SO₄ 0,5 M em água (2,35 vol.) durante 2,5 h, levando à cristalização. Após 1 h de agitação a 20°C, a suspensão foi filtrada e lavada com água (2 x 10 vol.). O sólido foi suspenso duas vezes em água (2 x 10 vol.) a 20°C durante 3 h cada, filtrado, lavado com água (10 vol.) e seco para dar {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidina-2-iloxi)-etoxi]-pirimidina-4-il}-sulfamida na Forma D.

[00141] **4.2.** 50 mg de {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidina-2-iloxi)-etoxi]-pirimidina-4-il}-sulfamida na Forma A foi dissolvida em 3 mL de metil-etil-cetona em um novo frasco de vidro de 7 mL. Após sonicação em um banho de ultrassom por 1 min, o frasco foi deixado em repouso à rt por 3 dias. O resíduo sólido foi {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidina-2-

iloxi)-etoxi]-pirimidina-4-il}-sulfamida na Forma C.

Exemplo 5: Forma E (solvato de MeCN do COMPOSTO):

[00142] {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidina-2-iloxi)-etoxi]-pirimidina-4-il}-sulfamida na Forma A foi aquecida até refluxo em 10 volumes de MeCN. Após 10 min, ela foi resfriada até 20°C em 1 h (banho de aquecimento removido). Ela foi removida por filtração e seca sob pressão reduzida e 45°C. O resíduo sólido era um solvato de MeCN de {5-(4-bromofenil)-6-[2-(5-bromopirimidina-2-iloxi)-etoxi]-pirimidina-4-il}-sulfamida na Forma E.

Exemplo 6: Forma J:

[00143] O solvato de DCM de {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidina-2-iloxi)-etoxi]-pirimidina-4-il}-sulfamida Forma B (9,4 g, 17,2 mmol, 1,00 eq.) foi dissolvido em DMSO (19 mL, 2 vol.). A solução foi adicionada em H₂O (94 mL, 10 vol.) e agitada à rt durante 5 min. A suspensão resultante foi filtrada, lavada duas vezes com H₂O (2 x 94 mL, 2 x 10 vol.) e seca para prover {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidina-2-iloxi)-etoxi]-pirimidina-4-il}sulfamida Forma J como um sólido branco (6,8 g, rendimento de 72%).

Exemplo 7: Forma K (solvato de DMSO do COMPOSTO):

[00144] **7.1.** {5-(4-Bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidina-2-iloxi)-etoxi]-pirimidina-4-il}-sulfamida Forma A (1,00 g, 1,83 mmol, 1,00 eq.) foi dissolvido em DMSO (2 mL, 2 vol.). A esta solução, 10% de H₂O em DMSO (10 mL, 10 vol.) foi adicionada lentamente, seguido por H₂O pura (2 mL, 2 vol.). A semente com a forma K desencadeou a cristalização do produto. A suspensão foi filtrada, lavada com H₂O (5 x 10 mL, 5 x 10 vol.) e seca para dar um solvato de DMSO {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidina-2-iloxi)-etoxi]-pirimidina-4il}-sulfamida na Forma K como um sólido branco (0,95 g, 95% de rendimento).

[00145] **7.2.** 5-(4-bromofenil)-4-(2-((5-bromopirimidina-2-

il)oxi)etoxi)-6 fluoropirimidina (10,0 g, 21,3 mmol, 1,00 eq.), sulfamida (4,1 g, 42,5 mmol, 2,0 eq.) e K_2CO_3 (14,7 g, 106 mmol, 5,0 eq.) foram suspensos em DMSO (50 mL, 5 vol.) e aquecidos a 50°C durante 20 h. A mistura foi resfriada até a rt e MIBK (100 mL, 10 vol.) seguido de água (100 mL, 10 vol.) foram adicionados. Após a separação das camadas (fase orgânica descartada), a fase aq. foi acidificada de pH 11,5 a pH 6,5 com AcOH conc. (4 mL, 70 mmol, 3,3 eq.), resultando na cristalização do produto. O sólido foi filtrado, lavado com água (4 x 50 mL, 4 x 5 vol.) e seco para produzir um solvato de DMSO de {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidina-2-iloxi)-etoxi]-pirimidina-4-il}-sulfamida na Forma K como um sólido bege (10,4 g, 90% de rendimento).

Exemplo 8: Forma L (solvato de EtOH do COMPOSTO):

[00146] O solvato de DMSO da {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidina-2-iloxi)-etoxi]-pirimidina-4-il}-sulfamida Forma K (100 mg, 0,183 mmol, 1,00 eq.) foi suspenso em EtOH (0,5 mL, 5 vol.) à rt durante 4 h. A suspensão foi filtrada, lavada duas vezes com H_2O (2 x 0,5 mL, 2 x 5 vol.) e seca para produzir um solvato de EtOH {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidina-2-iloxi)-etoxi]-pirimidina-4-il}-sulfamida na Forma L como um sólido branco (40 mg, 40% de rendimento).

Exemplo 9: Comprimidos ACT-132577:

[00147] Comprimidos contendo, cada um, 50 mg de ACT-132577 podem ser preparados utilizando um processo de granulação úmida. A composição do comprimido é a seguinte:

Comprimidos ACT-132577 (250 mg)			
MATERIAL (NOME QUÍMICO)		mg/comprimido	% em peso/comprimido
Intragranular	ACT-132577 (forma amorfa, sólida A ou forma sólida C, conforme aqui descrito)	50,00	20,00
	Celulose microcristalina	61,50	24,60
	Lactose (200M)	122,25	48,90
	Hidroxipropilcelulose	5,50	2,20
	Croscarmelose sódica	4,50	1,80
	Água	qs	qs
	Croscarmelose sódica	5,00	2,00
Extra-granular	Estearato de magnésio	1,25	0,50
Total		250,00	100,00

qs = quantidade suficiente

[00148] Preferencialmente, a Forma A de ACT-132577 (como aqui descrito) será utilizada para fabricar os comprimidos.

Exemplo 10: Comprimidos ACT-132577:

[00149] Os comprimidos do Exemplo 9 podem ser revestidos com uma camada de MS branco Aquapolish® ou PVA branco Aquapolish® (fabricante de revestimento: Biogrand).

Exemplo 11: Comprimidos ACT-132577:

[00150] Comprimidos contendo, cada um, 50 mg de ACT-132577 podem ser preparados utilizando um processo de granulação úmida. A composição do comprimido é a seguinte:

Comprimidos ACT-132577 (250 mg)		
MATERIAL (NOME QUÍMICO)		mg/comprimido
Intragranular	ACT-132577 (forma amorfa, sólida A ou forma sólida C, conforme aqui descrito)	50,00
	Celulose microcristalina	61,25
	Lactose (200M)	122,50
	Hidroxipropilcelulose	5,00
	Croscarmelose sódica	5,00
	Água	qs
Extra-granular	Croscarmelose sódica	5,00
	Estearato de magnésio	1,25
Total		250,00
		100,00

qs = quantidade suficiente

[00151] Preferencialmente, a Forma A de ACT-132577 (como aqui descrito) será utilizada para fabricar os comprimidos.

Exemplo 12

[00152] Os comprimidos do Exemplo 11 podem ser revestidos com uma camada de MS branco Aquapolish® ou PVA branco Aquapolish® (fabricante de revestimento: Biogrand).

Exemplo 13: Comprimidos ACT-132577:

[00153] Comprimidos contendo, cada um, 12,5 mg de ACT-132577 podem ser preparados utilizando um processo de granulação úmida. A composição do comprimido é a seguinte:

Comprimidos ACT-132577 (100 mg)		
Material (Nome químico)		mg/comprimido
		% em peso/comprimido

Intragranular	ACT-132577 (forma amorfa, sólida A ou forma sólida C, conforme aqui descrito)	12,50	12,50
	Celulose microcristalina	27,00	27,00
	Lactose (200M)	54,00	54,00
	Hidroxipropilcelulose	2,00	2,00
	Croscarmelose sódica	2,00	2,00
	Água	qs	qs
Extra-granular	Croscarmelose sódica	2,00	2,00
	Estearato de magnésio	0,50	0,50
Total		100,00	100,00

qs = quantidade suficiente

[00154] Preferencialmente, a Forma A de ACT-132577 (como aqui descrito) será utilizada para fabricar os comprimidos.

Exemplo 14: Comprimidos ACT-132577:

[00155] Os comprimidos do Exemplo 13 podem ser revestidos com uma camada de MS branco Aquapolish® ou PVA branco Aquapolish® (fabricante de revestimento: Biogrand).

Exemplo 15: Comprimidos ACT-132577:

[00156] Comprimidos contendo, cada um, 12,5 mg de ACT-132577 podem ser preparados utilizando um processo de granulação úmida. A composição do comprimido é a seguinte:

Comprimidos ACT-132577 (100 mg)			
Material (Nome químico)		mg/comprimido	% em peso/comprimido
Intragranular	ACT-132577 (forma amorfa, sólida A ou forma sólida C, conforme aqui descrito)	12,50	12,50
	Celulose microcristalina	27,50	27,50
	Lactose (200M)	53,50	53,50
	Hidroxipropilcelulose	2,20	2,20
	Croscarmelose sódica	1,80	1,80
	Água	qs	qs
Extra-granular	Croscarmelose sódica	2,00	2,00
	Estearato de magnésio	0,50	0,50
Total		100,00	100,00

qs = quantidade suficiente

[00157] Preferencialmente, a Forma A de ACT-132577 (como aqui descrito) será utilizada para fabricar os comprimidos.

Exemplo 16: Comprimidos ACT-132577:

[00158] Os comprimidos do Exemplo 15 podem ser revestidos com uma camada de MS branco Aquapolish® ou PVA branco Aquapolish® (fabricante de revestimento: Biogrand).

Propriedades das formas cristalinas

Exemplo 17: Armazenamento à temperatura ambiente

[00159] Uma amostra de cristais de Forma A do COMPOSTO (conforme obtido de acordo com o Exemplo 1 acima) foi armazenada a uma temperatura de 20-25°C a 92% de umidade relativa durante 2 meses. A difração de raios X de pó realizada nessa amostra no final dos 2 meses mostrou que a amostra ainda consistia apenas em cristais da Forma A do COMPOSTO. O mesmo resultado foi obtido após armazenamento por 8 semanas sob as codificações acima. O controle por HPLC da amostra após 8 semanas de armazenamento não revelou qualquer alteração significativa na % da área do pico, isto é, não foi observada degradação significativa em tais condições.

[00160] Uma amostra de cristais da Forma B de um solvato de diclorometano do COMPOSTO (conforme obtido de acordo com o Exemplo 2 acima) foi armazenada em um frasco fechado (20 mg de cristais da Forma B sendo colocados em um frasco fechado de 4 mL) a uma temperatura de 20-25°C durante cerca de 3 semanas. A difração de raios X de pó realizada nessa amostra no final das 3 semanas mostrou que os cristais da Forma B foram transformados em cristais de Forma A do COMPOSTO.

[00161] Uma amostra de cristais da Forma K de um solvato de dimetilsulfóxido do COMPOSTO (conforme obtido de acordo com o Exemplo 7 acima) foi armazenada em um frasco fechado (20 mg de cristais da Forma K sendo colocados em um frasco fechado de 4 mL) a uma temperatura de 20-25°C durante cerca de 3 semanas. A difração de raios X de pó realizada nessa amostra no final das 3 semanas mostrou que os cristais da Forma K foram transformados em cristais de Forma A do COMPOSTO.

Exemplo 18: Higroscopicidade

[00162] A Forma A é considerada ligeiramente higroscópica, conforme determinado por sorção gravimétrica de vapor (GVS). Aumento de massa de

uma amostra como obtida de acordo com o Exemplo 1 no primeiro ciclo de 40% de r.h para 80% de r.h. corresponde a 0,4%. A 95% de r.h. 2,2% de umidade foram absorvidos de forma reversível sem histerese após a secagem.

Exemplos de usos terapêuticos de ACT-132577

EXEMPLO A: efeitos agudos de ACT-132577 em ratos Dahl sensíveis a sais:

[00163] Os efeitos agudos de ACT-132577 na pressão sanguínea, em particular na pressão sanguínea arterial média (doravante “MAP”), e frequência cardíaca (doravante “HR”) foram avaliados por meio de telemetria em ratos Dahl conscientes, hipertensos e sensíveis a sais (doravante “ratos Dahl-S”- veja detalhes sobre este modelo em Rapp, Hypertension (1982), 4, 753-763).

[00164] A pressão sanguínea elevada é induzida em ratos Dahl-S, provendo cloreto de sódio 1% na água de beber. Grupos de 6-7 ratos Dahl-S foram utilizados para o veículo (7,5% de solução aquosa de gelatina) e cada dose de ACT-132577 foi testada (0,3, 1, 3, 10, 30, 100 e 300 mg/kg). Os efeitos do ACT-132577 na HR e MAP foram calculados para animais individuais em relação ao período de 24 h antes da administração. Os resultados obtidos em relação à MAP (queda máxima da MAP observada ao longo de 6 horas consecutivas) estão resumidos na Figura 9 (os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média). Em resumo, uma dose de 10 mg/kg de ACT-132577 diminuiu a MAP em 19 ± 4 mmHg em ratos Dahl-S. Em contraste com a MAP, a HR não foi afetada.

EXEMPLO B: efeitos agudos do ACT-132577 em ratos com hipertensão induzida por sal/acetato de deoxicorticosterona:

[00165] Os efeitos agudos do ACT-132577 na pressão sanguínea, em particular na pressão sanguínea arterial média (doravante “MAP”), e frequência cardíaca (doravante “HR”) foram avaliados por meio de telemetria em ratos machos com hipertensão induzida por sal/acetato de deoxicorticosterona conscientes (doravante “ratos DOCA-sal”- veja detalhes

sobre este modelo em Gavras *et al.*, *Circ. Res.* (1975), **36**, 300-309).

[00166] Nos ratos DOCA-sal, a hipertensão é induzida pela combinação de nefrectomia unilateral, implantação de pellets do análogo mineralocorticoide DOCA e provisão de cloreto de sódio 1% na água de beber. Grupos de 6-11 ratos DOCA-sal foram utilizados para o veículo (7,5% de solução aquosa de gelatina) e cada dose de ACT-132577 foi testada (0,3, 1, 3, 10, 30, 100 e 300 mg/kg). Os efeitos do ACT-132577 na HR e MAP foram calculados para animais individuais em relação ao período de 24 h antes da administração. Os resultados obtidos em relação à MAP (queda máxima da MAP observada ao longo de 6 horas consecutivas) estão resumidos na Figura 10 (os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média). Em resumo, uma dose de 10 mg/kg de ACT-132577 diminuiu a MAP em 29 ± 6 mmHg em ratos DOCA-sal. Em contraste com a MAP, a HR não foi afetada.

EXEMPLO C: efeitos agudos do ACT-132577 em ratos espontaneamente hipertensos:

[00167] Os efeitos agudos do ACT-132577 na pressão sanguínea, em particular na pressão sanguínea arterial média (doravante “MAP”), e frequência cardíaca (doravante “HR”) foram avaliados por meio de telemetria em ratos machos, conscientes e espontaneamente hipertensos (doravante “SHRs”- veja detalhes sobre este modelo em Atanur *et al.*, *Genome Res.* (2010), **20**, 791-803).

[00168] Grupos de 4-6 SHRs foram utilizados para o veículo (7,5% de solução aquosa de gelatina) e cada dose de ACT-132577 foi testada (1, 3, 10, 30, 100 e 300 mg/kg). Os efeitos do ACT-132577 na HR e MAP foram calculados para animais individuais em relação ao período de 24 h antes da administração. Os resultados obtidos em relação à MAP (queda máxima da MAP observada ao longo de 6 horas consecutivas) estão resumidos na Figura 11 (os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média). Em resumo, uma dose de 100 mg/kg de ACT-132577 diminuiu a MAP em 18 ± 4

mmHg em SHRs. Em contraste com a MAP, a HR não foi afetada.

EXEMPLO D: efeitos agudos do ACT-132577, isoladamente ou em combinação com valsartana, em ratos espontaneamente hipertensos:

[00169] Os efeitos agudos do ACT-132577 administrado oralmente em uma dose única de 100 mg/kg na pressão sanguínea, em particular na pressão sanguínea arterial média (doravante “MAP”), e frequência cardíaca (doravante “HR”), com ACT-132577 sendo usado isoladamente ou em combinação com valsartana administrada oralmente em uma dose única de 100 mg/kg, foram avaliados por meio de telemetria em ratos machos, conscientes e espontaneamente hipertensos (doravante “SHRs”- veja detalhes sobre este modelo em Atanur *et al.*, *Genome Res.* (2010), **20**, 791-803).

[00170] 6 SHRs por grupo de tratamento foram utilizados para este teste. Os resultados obtidos em relação à MAP estão resumidos na Figura 12 em que cada ponto de dados é apresentado como uma média de 6 horas (NB: o efeito aditivo esperado da combinação dos dois fármacos, referido como “efeito aditivo previsto”) foi calculado adicionando as diminuições nos valores de pressão sanguínea obtidos após a administração de cada composto separadamente); o tratamento com veículo (solução aquosa de gelatina 7,5%) não teve efeito sobre a MAP ou HR e os resultados obtidos não estão, portanto, representados na figura. Em resumo, a coadministração de ACT-132577 e valsartana reduziu a MAP além dos valores previstos (calculados), demonstrando sinergismo entre as duas moléculas. Em contraste com a MAP, a HR não foi afetada em nenhum dos grupos de tratamento.

EXEMPLO E: efeitos agudos do ACT-132577, isoladamente ou em combinação com valsartana, em ratos com hipertensão induzida por sal/acetato de deoxicorticosterona:

[00171] Os efeitos agudos do ACT-132577 administrado oralmente em uma dose única de 100 mg/kg na pressão sanguínea, em particular na pressão sanguínea arterial média (doravante “MAP”), e frequência cardíaca

(doravante “HR”), com o ACT-132577 sendo usado isoladamente ou em combinação com valsartana administrada oralmente em uma dose única de 100 mg/kg, foram avaliados por meio de telemetria em ratos machos com hipertensão induzida por sal/acetato de deoxicorticosterona conscientes (doravante “ratos DOCA-sal”- veja detalhes sobre este modelo em Gavras *et al.*, *Circ. Res.* (1975), **36**, 300-309).

[00172] Nos ratos DOCA-sal, a hipertensão é induzida pela combinação de nefrectomia unilateral, implantação de pellets do análogo mineralocorticoide DOCA e provisão de cloreto de sódio 1% na água de beber. 7-8 ratos DOCA-sal por grupo de tratamento foram utilizados para este teste. Os resultados obtidos em relação à MAP estão resumidos na Figura 13 em que cada ponto de dados é apresentado como uma média de 6 horas (NB: o efeito aditivo esperado da combinação dos dois fármacos, referido como “efeito aditivo previsto”) foi calculado adicionando as diminuições nos valores de pressão sanguínea obtidos após a administração de cada composto separadamente); o tratamento com veículo (solução aquosa de gelatina 4%) não teve efeito sobre a MAP ou HR e os resultados obtidos não estão, portanto, representados na figura. Em resumo, a coadministração de ACT-132577 e valsartana reduziu a MAP além dos valores previstos (calculados), demonstrando sinergismo entre as duas moléculas. Em contraste com a MAP, a HR não foi afetada em nenhum dos grupos de tratamento.

EXEMPLO F: efeitos agudos do ACT-132577, isoladamente ou em combinação com enalapril, em ratos espontaneamente hipertensos:

[00173] Os efeitos agudos do ACT-132577 administrado oralmente em uma dose única de 100 mg/kg na pressão sanguínea, em particular na pressão sanguínea arterial média (doravante “MAP”), e frequência cardíaca (doravante “HR”), com ACT-132577 sendo usado isoladamente ou em combinação com enalapril administrada oralmente em uma dose única de 3 mg/kg, foram avaliados por meio de telemetria em ratos machos, conscientes

e espontaneamente hipertensos (doravante “SHRs”- veja detalhes sobre este modelo em Atanur *et al.*, *Genome Res.* (2010), **20**, 791-803).

[00174] 7 SHRs por grupo de tratamento foram utilizados para este teste. Os resultados obtidos em relação à MAP estão resumidos na Figura 14 em que cada ponto de dados é apresentado como uma média de 6 horas (NB: o efeito aditivo esperado da combinação dos dois fármacos, referido como “efeito aditivo previsto”) foi calculado adicionando as diminuições nos valores de pressão sanguínea obtidos após a administração de cada composto separadamente); o tratamento com veículo (solução aquosa de gelatina 4%) não teve efeito sobre a MAP ou HR e os resultados obtidos não estão, portanto, representados na figura. Em resumo, a coadministração de ACT-132577 e enalapril reduziu a MAP além dos valores previstos (calculados), demonstrando sinergismo entre as duas moléculas. Em contraste com a MAP, a HR não foi afetada em nenhum dos grupos de tratamento.

EXEMPLO G: efeitos agudos do ACT-132577, isoladamente ou em combinação com amlodipina, em ratos com hipertensão induzida por sal/acetato de deoxicorticosterona:

[00175] Os efeitos agudos do ACT-132577 administrado oralmente em uma dose única de 100 mg/kg na pressão sanguínea, em particular na pressão sanguínea arterial média (doravante “MAP”), e frequência cardíaca (doravante “HR”), com o ACT-132577 sendo usado isoladamente ou em combinação com amlodipina administrada oralmente em uma dose única de 1 mg/kg, foram avaliados por meio de telemetria em ratos machos com hipertensão induzida por sal/acetato de deoxicorticosterona conscientes (doravante “ratos DOCA-sal”- veja detalhes sobre este modelo em Gavras *et al.*, *Circ. Res.* (1975), **36**, 300-309).

[00176] Nos ratos DOCA-sal, a hipertensão é induzida pela combinação de nefrectomia unilateral, implantação de pellets do análogo mineralocorticoide DOCA e provisão de cloreto de sódio 1% na água de

beber. 6-8 ratos DOC-sal por grupo de tratamento foram utilizados para este teste. Os resultados obtidos em relação à MAP estão resumidos na Figura 15 em que cada ponto de dados é apresentado como uma média de 6 horas (NB: o efeito aditivo esperado da combinação dos dois fármacos, referido como “efeito aditivo previsto”) foi calculado adicionando as diminuições nos valores de pressão sanguínea obtidos após a administração de cada composto separadamente); o tratamento com veículo (solução aquosa de gelatina 4%) não teve efeito sobre a MAP ou HR e os resultados obtidos não estão, portanto, representados na figura. Em resumo, a coadministração de ACT-132577 e amlopidina reduziu a MAP além dos valores previstos (calculados), demonstrando sinergismo entre as duas moléculas. Em contraste com a MAP, a HR não foi afetada em nenhum dos grupos de tratamento.

EXEMPLO H: efeitos crônicos do ACT-132577 em ratos com hipertensão induzida por sal/acetato de deoxicorticosterona:

[00177] Os efeitos crônicos de administrações repetidas de doses de 1, 10 e 100 mg/kg/dia de ACT-132577, em particular na pressão sanguínea arterial doravante “MAP”), e frequência cardíaca (doravante “HR”) foram avaliados em ratos machos com hipertensão induzida por sal/acetato de deoxicorticosterona conscientes (doravante “ratos DOCA-sal”- veja detalhes sobre este modelo em Gavras *et al.*, *Circ. Res.* (1975), **36**, 300-309). Nos ratos DOCA-sal, a hipertensão é induzida pela combinação de nefrectomia unilateral, implantação de pellets do análogo mineralocorticoide DOCA e provisão de cloreto de sódio 1% na água de beber. Os resultados dos ratos DOCA-sal tratados com o ACT-132577 foram comparados com os obtidos para ratos Wistar ou para ratos DOCA-sal que receberam apenas o veículo (solução aquosa de gelatina a 4%).

[00178] a) Os resultados obtidos em relação ao MAP estão resumidos na Figura 16, em que cada ponto de dados é apresentado como uma média de 24 horas. Foram utilizados 6 ratos para cada um dos 5 grupos de teste (ratos

de controle Wistar (linha superior na Figura 16), ratos de controle DOCA-sal (linha superior na Figura 16) e ratos DOCA-sal recebendo administrações repetidas de doses de 1, 10 e 100 mg/kg/dia de ACT-132577 (segunda a terceira linha a partir de cima respectivamente, na Figura 16)). Em resumo, a administração oral de ACT-132577 durante 4 semanas atenuou de forma dependente da dose o aumento induzido pelo DOCA-sal na MAP sem alterar a HR.

[00179] b) Os resultados obtidos em relação à resistência vascular renal estão resumidos na Figura 17, em que:

DOCA Ø 2w representa ratos DOCA-sal sacrificados imediatamente antes do início do tratamento com o ACT-132577; e

o símbolo “*” representa um fator de significância estatística $p < 0,05$ quando se utiliza uma ANOVA unidirecional seguida por um teste post-hoc de comparações múltiplas de Newmal-Keuls.

[00180] Em resumo, com base nestes testes, a administração oral crônica de ACT-132577 a ratos DOCA-sal aumentou a forma dependente da dose o fluxo sanguíneo renal e diminuiu a resistência vascular renal. O ACT-132577 também tendeu a diminuir a hipertrofia ventricular esquerda, como sugerido pela diminuição dependente da dose nas concentrações plasmáticas do peptídeo natriurético pró-cerebral N-terminal (NTproBNP).

EXEMPLO I: efeitos do ACT-132577, isoladamente ou em combinação com um inibidor de ACE ou um ARB, em modelos animais de diabetes:

[00181] Os efeitos do ACT-132577 podem ser avaliados em modelos de roedores diabéticos (a este respeito, ver os modelos descritos nas seguintes referências: Sen *et al.*, *Life Sci.* (2012), 91(13-14), 658-668; Janiak *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* (2006), **534**, 271–279; e Iglarz *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2008), **327**(3), 736-745). Em particular, o efeito do ACT-132577, isoladamente ou em combinação, na tolerância à glicose, insulinemia e dano ao órgão terminal pode ser investigado. Os danos nos órgãos terminais

incluem: função vascular, função renal (por exemplo, proteinúria), função cardíaca e remodelação e qualquer outro órgão alvo afetado pela diabetes (por exemplo, o olho).

EXEMPLO J: Avaliação do efeito do ACT-132577 na retenção de fluidos

[00182] Uma diminuição no hematócrito (Hct) ou hemoglobina ocorre de forma secundária a um aumento no volume plasmático e pode ser usada como um marcador de retenção de fluidos. Uma dose oral única de aprocitentan (1-30 mg/kg) ou veículo (gelatina) foi administrada por gavagem a ratos Wistar machos. Vinte e quatro horas após a administração, o sangue sublingual foi amostrado sob anestesia induzida por isoflurano. O hematócrito foi medido utilizando um analisador de hematologia. ACT-132577 não teve impacto no hematócrito (Hct), sugerindo baixa responsabilidade na retenção de fluidos (As Fig 18).

EXEMPLO DE COMPARAÇÃO 1: efeitos agudos da espironolactona usada em combinação com valsartana em ratos espontaneamente hipertensos:

[00183] Os efeitos agudos da espironolactona (300 mg/kg) na pressão sanguínea, em particular na pressão sanguínea arterial média (doravante “MAP”), e frequência cardíaca (doravante “HR”) em combinação com valsartana, cada um administrado oralmente como doses únicas, foram também avaliados por meio de telemetria em ratos machos, conscientes e espontaneamente hipertensos (doravante “SHRs”- veja detalhes sobre este modelo em Atanur *et al.*, *Genome Res.* (2010), 20, 791803) usando um protocolo análogo ao descrito no Exemplo D.

[00184] Diferente do ACT-132577, nenhum efeito sinérgico foi observado na redução de MAP para a combinação de tratamento com espironolactona com tratamento com valsartana.

EXEMPLO DE COMPARAÇÃO 1: efeitos agudos da espironolactona usada em combinação com valsartana em ratos com hipertensão induzida por sal/acetato de deoxicorticosterona:

[00185] Os efeitos agudos da espironolactona (300 mg/kg) na pressão sanguínea, em particular na pressão sanguínea arterial média (doravante “MAP”), e frequência cardíaca (doravante “HR”), em combinação com valsartana, cada um administrado oralmente como doses únicas, foram também avaliados por meio de telemetria em ratos machos com hipertensão induzida por sal/acetato de deoxicorticosterona conscientes (doravante “ratos DOCA-sal”- veja detalhes sobre este modelo em Gavras *et al.*, *Circ. Res.* (1975), **36**, 300-309) usando um protocolo análogo ao descrito no Exemplo E.

[00186] Diferente do ACT-132577, nenhum efeito sinérgico foi observado na redução de MAP para a combinação de tratamento com espironolactona com tratamento com valsartana.

EXEMPLO DE COMPARAÇÃO 3: efeitos agudos da espironolactona usada em combinação com enalapril em ratos espontaneamente hipertensos:

[00187] Os efeitos agudos da espironolactona (300 mg/kg) na pressão sanguínea, em particular na pressão sanguínea arterial média (doravante “MAP”), e frequência cardíaca (doravante “HR”) em combinação com valsartana, cada um administrado oralmente como doses únicas, foram também avaliados por meio de telemetria em ratos machos, conscientes e espontaneamente hipertensos (doravante “SHRs”- veja detalhes sobre este modelo em Atanur *et al.*, *Genome Res.* (2010), **20**, 791-803) usando um protocolo análogo ao descrito no Exemplo F.

[00188] Diferente do ACT-132577, nenhum efeito sinérgico foi observado na redução de MAP para a combinação de tratamento com espironolactona com tratamento com enalapril.

EXEMPLO K: efeitos agudos de EXFORGE HCT® sozinho, e EXFORGE HCT® em combinação com ACT-132577 ou espironolactona, em ratos espontaneamente hipertensos

[00189] Os efeitos agudos de Exforge HCT® (isto é, uma combinação de dose fixa de valsartana / amlodipina / hidroclorotiazida; dosagem adaptada

para 1,6 mg / kg / 0,1 mg / kg / 0,25 mg / kg para valsartan / amlodipina / hidroclorotiazida, respectivamente) na pressão sanguínea, em particular na pressão sanguínea arterial média (doravante “MAP”), e frequência cardíaca (doravante “HR”) em combinação com ACT-132577 ou espironolactona foram também avaliados por meio de telemetria em ratos machos, conscientes e espontaneamente hipertensos (doravante “SHRs”- veja detalhes sobre este modelo em Atanur *et al.*, *Genome Res.* (2010), **20**, 791-803).

[00190] 9 SHRs por grupo de tratamento foram utilizados para este teste. Para corresponder com o efeito máximo sobre a pressão sanguínea de fármaco coadministrados neste modelo, aprocitentan 100 mg / kg foi administrado oralmente no dia 3 após a administração oral de 3 dias de Exforge HCT® mg/kg e espironolactona 300 mg/kg foi coadministrada oralmente com Exforge HCT® no 1º dia seguido de 2 dias de administração de Exforge HCT®. Os resultados obtidos em relação à MAP estão resumidos na Figura 19 e 20, em que cada ponto de dados é apresentado como uma média de 6 horas.

[00191] Quando adicionado junto com Exforge HCT®, o aprocitentan ou a espironolactona reduziram adicionalmente a pressão sanguínea. No entanto, o aprocitentan induziu uma maior redução da pressão sanguínea do que a espironolactona. Em contraste com a MAP, a HR não foi afetada em nenhum dos grupos de tratamento.

EXEMPLO L: efeitos agudos de EXFORGE HCT® sozinho, e EXFORGE HCT® em combinação com ACT-132577 ou espironolactona, em ratos com hipertensão induzida por sal/acetato de deoxicorticosterona

[00192] Os efeitos agudos de Exforge HCT® (dose adaptada para 3,2 mg/kg / 0,2 mg/kg / 0,5 mg/kg para valsartana/amlodipina/hidroclorotiazida, respectivamente) na pressão sanguínea, em particular na pressão sanguínea arterial média (doravante “MAP”), e frequência cardíaca (doravante “HR”) em combinação com ACT-132577 (10 mg/kg) ou espironolactona (300

mg/kg), cada um administrado oralmente como doses únicas, foram também avaliados por meio de telemetria em ratos machos com hipertensão induzida por sal/acetato de deoxicorticosterona conscientes (doravante “ratos DOCA-sal”- veja detalhes sobre este modelo em Gavras *et al.*, *Circ. Res.* (1975), **36**, 300-309).

[00193] Nos ratos DOCA-sal, a hipertensão é induzida pela combinação de nefrectomia unilateral, implantação de pellets do análogo mineralocorticoide DOCA e provisão de cloreto de sódio 1% na água de beber. 7-9 ratos DOCA-sal por grupo de tratamento foram utilizados para este teste. Os resultados obtidos em relação à MAP estão resumidos na Figura 21 e 22, em que cada ponto de dados é apresentado como uma média de 6 horas.

[00194] Quando adicionado junto com Exforge HCT[®], o aprocitentan 10 mg/kg ou a espironolactona 300 mg/kg reduziu adicionalmente a pressão sanguínea. No entanto, o aprocitentan induziu uma maior redução da pressão sanguínea do que a espironolactona. Em contraste com a MAP, a HR não foi afetada em nenhum dos grupos de tratamento.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que contém, como princípios ativos, aprocitentan, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com

- um bloqueador do receptor de angiotenina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;
- um bloqueador do canal de cálcio, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e
- um diurético que é um diurético do tipo tiazida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

bem como pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que contém, como princípios ativos, aprocitentan, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com

- um bloqueador do receptor de angiotenina que é a valsartana, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma;
- um bloqueador do canal de cálcio que é amlodipina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma; e
- um diurético que é um diurético do tipo tiazida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

bem como pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o diurético é hidroclorotiazida ou clortalidona.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que

- aprocitentan está compreendido em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 2,5

a 100 mg por dia de aprocitentan;

- valsartana ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma está compreendida em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 100 a 320 mg por dia de valsartana;
- amlodipina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma está compreendida em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 2 a 10 mg por dia de amlopídina; e
- hidroclorotiazida ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, se presente, está compreendida em uma forma farmacêutica de dosagem unitária adequada para a administração oral de 5 a 25 mg por dia de hidroclorotiazida; e clortalidona ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, se presente, está compreendido em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 10 a 150 mg por dia de clortalidona.

5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o diurético é hidroclorotiazida.

6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5 caracterizada pelo fato de que

- aprocitentan está compreendido em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 2,5 a 100 mg por dia de aprocitentan;
- valsartana ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma está compreendida em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 100 a 320 mg por dia de valsartana;
- amlodipina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma está compreendida em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 2 a 10 mg por dia de amlopídina; e
- hidroclorotiazida ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma está compreendida em uma forma farmacêutica de dosagem

unitária apropriada para a administração oral de 5 a 25 mg por dia de hidroclorotiazida.

7. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, a dita composição caracterizada pelo fato de que compreende aprocitentan na Forma A cristalina distinguida pela presença de picos no diagrama de difração de raios X de pó nos seguintes ângulos de refração 2θ : $17,8^\circ$, $20,0^\circ$, e $23,5^\circ$; em que o dito diagrama de difração de raios X de pó é obtido pelo uso combinado de radiação de Cu $K\alpha 1$ e $K\alpha 2$, sem remoção de $K\alpha 2$; e a precisão dos valores de 2θ está na faixa de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

8. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, a dita composição caracterizada pelo fato de que compreende aprocitentan na Forma A cristalina distinguida pela presença de picos no diagrama de difração de raios X de pó nos seguintes ângulos de refração 2θ : $17,8^\circ$, $18,6^\circ$, $20,0^\circ$, $23,2^\circ$ e $23,5^\circ$; em que o dito diagrama de difração de raios X de pó é obtido pelo uso combinado de radiação de Cu $K\alpha 1$ e $K\alpha 2$, sem remoção de $K\alpha 2$; e a precisão dos valores de 2θ está na faixa de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

9. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, a dita composição caracterizada pelo fato de que compreende aprocitentan na Forma A cristalina que essencialmente mostra o padrão de difração de raios X de pó como ilustrado na Figura 1, em que o dito diagrama de difração de raios X de pó é obtido pelo uso combinado de radiação de Cu $K\alpha 1$ e $K\alpha 2$, sem remoção de $K\alpha 2$; e a precisão dos valores de 2θ está na faixa de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

10. Aprocitentan, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento de hipertensão, incluindo hipertensão resistente; insuficiência cardíaca inclusive insuficiência cardíaca crônica; disfunção diastólica; doença renal crônica (CKD) incluindo CKD de estágio 3 causada por ou associada à hipertensão

essencial; ou para uso na redução do risco de desenvolver um evento cardiovascular importante em pacientes com diabetes acompanhada por, pelo menos, um outro fator de risco cardiovascular, incluindo hipertensão;

em que o aprocitentan deve ser administrado em combinação com

- um bloqueador do receptor de angiotenina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;
- um bloqueador do canal de cálcio, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e
- um diurético que é um diurético do tipo tiazida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

11. Aprocitentan, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o aprocitentan deve ser administrado em combinação com

- um bloqueador do receptor de angiotenina que é a valsartana ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma,
- um bloqueador do canal de cálcio que é amlodipina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma; e
- um diurético que é um diurético do tipo tiazida em que o dito diurético é hidroclorotiazida ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, ou clortalidona ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

12. Aprocitentan, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o dito diurético é hidroclorotiazida ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

13. Método para o tratamento de hipertensão, incluindo hipertensão resistente; insuficiência cardíaca inclusive insuficiência cardíaca crônica; disfunção diastólica; doença renal crônica (CKD) incluindo CKD de estágio 3 causada por ou associada à hipertensão essencial; ou para a redução

do risco de desenvolver um evento cardiovascular importante em pacientes com diabetes acompanhada por, pelo menos, um outro fator de risco cardiovascular, incluindo hipertensão, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade farmacologicamente eficaz de aproclitentan, ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, a um indivíduo em necessidade do mesmo, em que aproclitentan é administrado em combinação com

- uma quantidade farmacologicamente eficaz de um bloqueador do receptor de angiotensina que é a valsartana ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma;
- uma quantidade farmacologicamente eficaz de um bloqueador do canal de cálcio que é amlodipina, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma; e
- uma quantidade farmacologicamente eficaz de um diurético que é um diurético do tipo tiazida em que o dito diurético é hidroclorotiazida ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, ou clortalidona ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

14. Método de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que

- aproclitentan ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo é administrado em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 2,5 a 100 mg por dia de aproclitentan;
- valsartana ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma é administrada em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 100 a 320 mg por dia de valsartana;
- amlodipina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma é administrada em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 2 a 10 mg por dia de amlodipina; e
- hidroclorotiazida ou um sal farmacologicamente aceitável

da mesma, se presente, é administrada em uma forma farmacêutica de dosagem unitária adequada para a administração oral de 5 a 25 mg por dia de hidroclorotiazida; e clortalidona ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, se presente, é administrada em uma forma farmacêutica de dosagem unitária apropriada para a administração oral de 10 a 150 mg por dia de clorotalidona.

15. Método para o tratamento de hipertensão, incluindo hipertensão resistente; insuficiência cardíaca inclusive insuficiência cardíaca crônica; disfunção diastólica; doença renal crônica (CKD) incluindo CKD de estágio 3 causada por ou associada à hipertensão essencial; ou para a redução do risco de desenvolver um evento cardiovascular importante em pacientes com diabetes acompanhada por, pelo menos, um outro fator de risco cardiovascular, incluindo hipertensão, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de aprocitentan, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um indivíduo em necessidade do mesmo, em que uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9 é administrada.

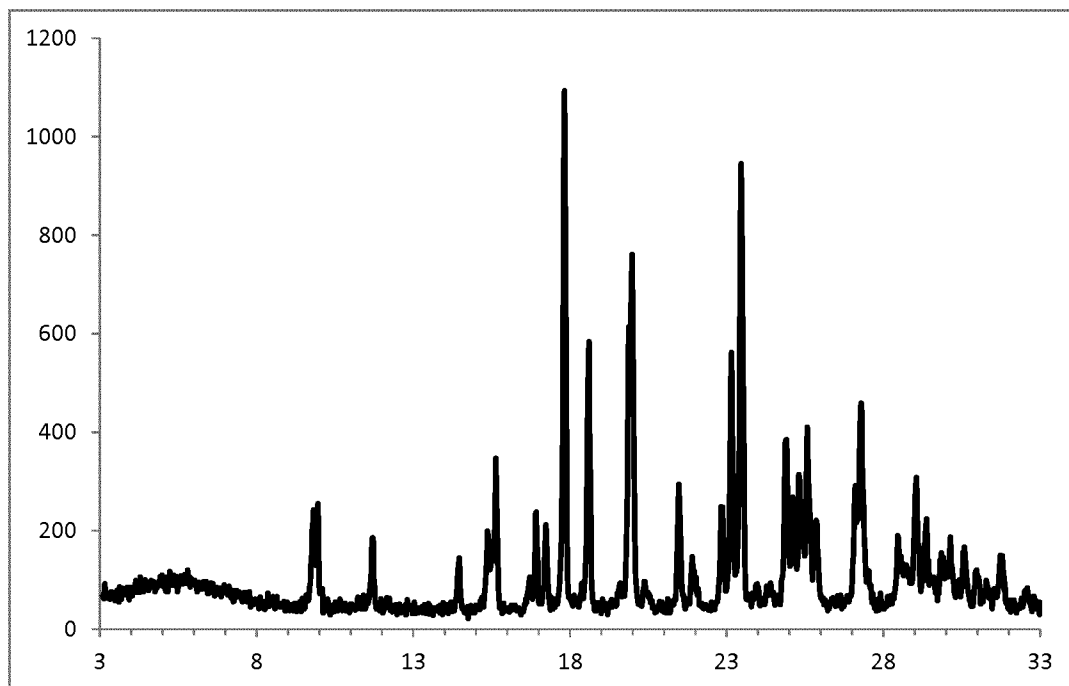
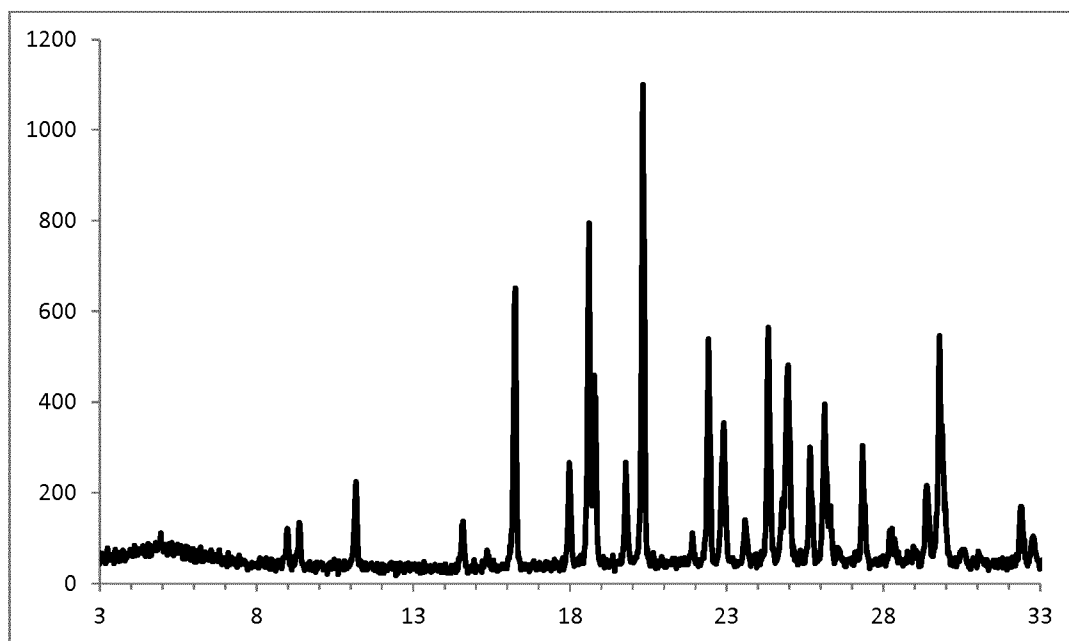
Figuras**Fig. 1,** Forma A**Fig. 2,** Forma B

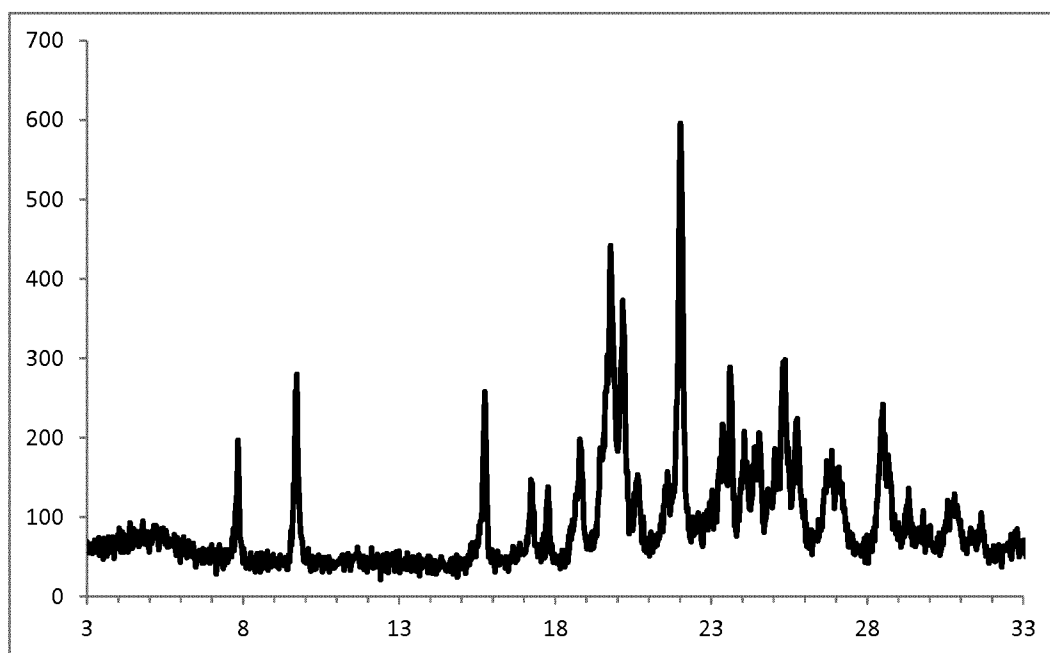
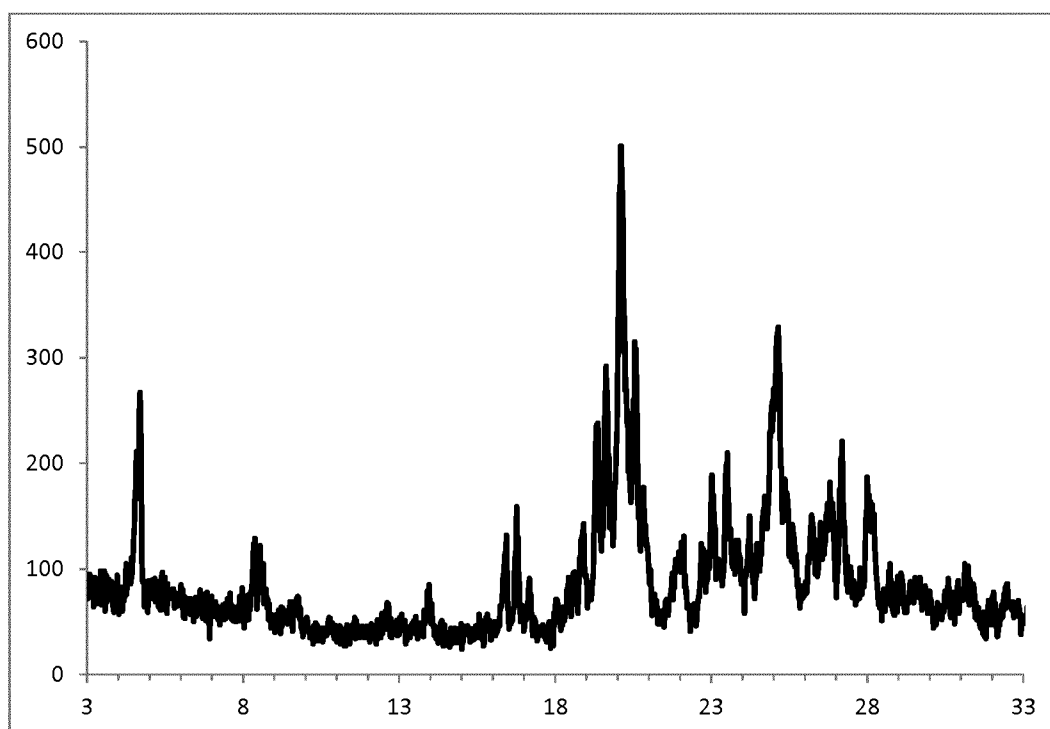
Fig. 3, Forma C**Fig. 4,** Forma D

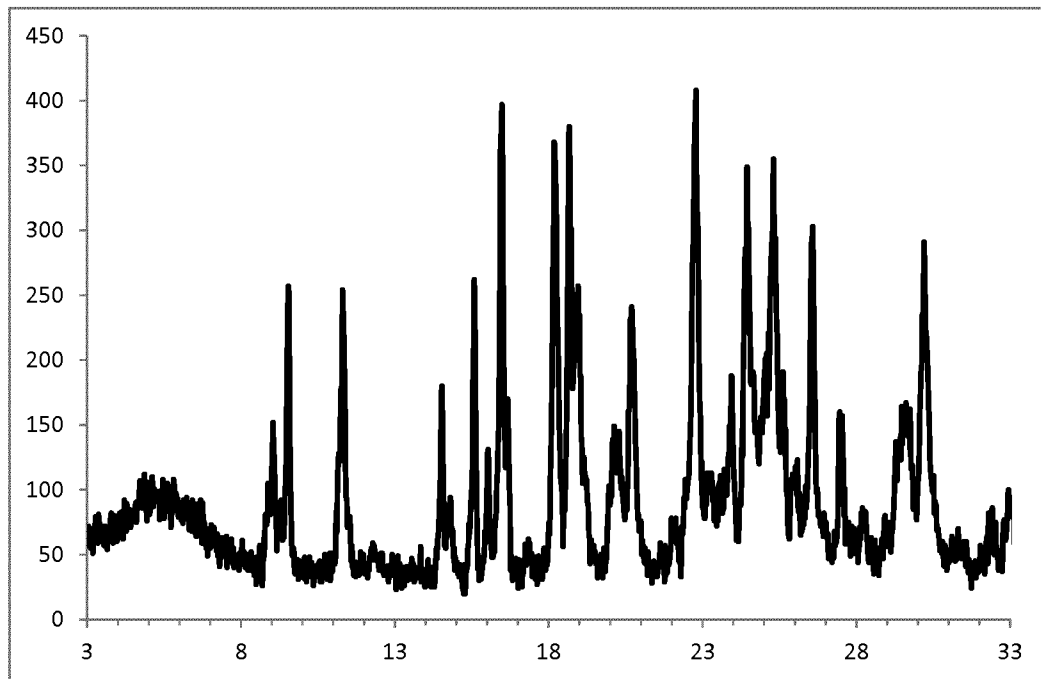
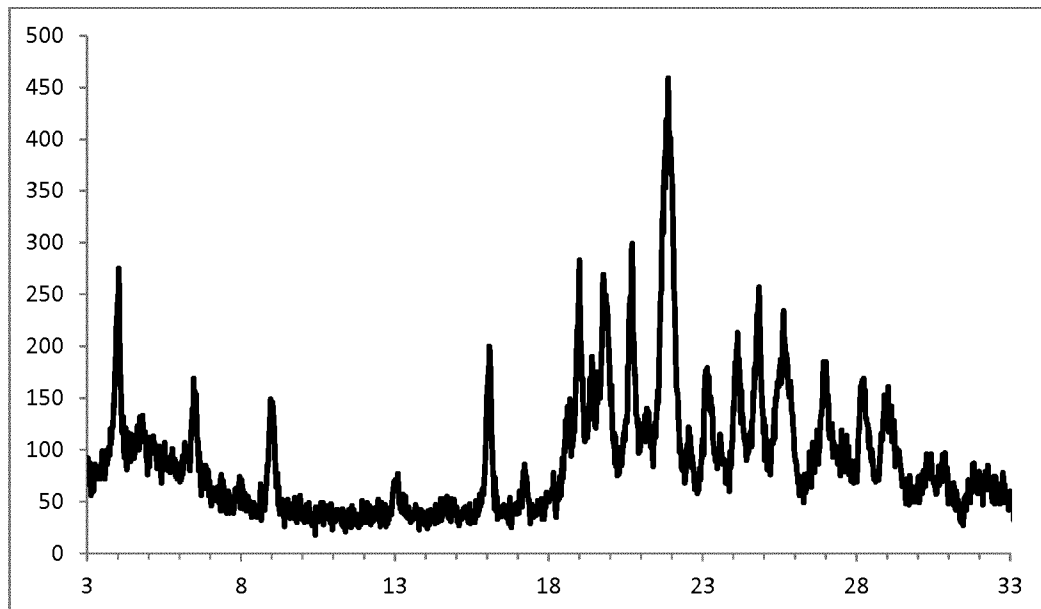
Fig. 5, Forma E**Fig. 6,** Forma J

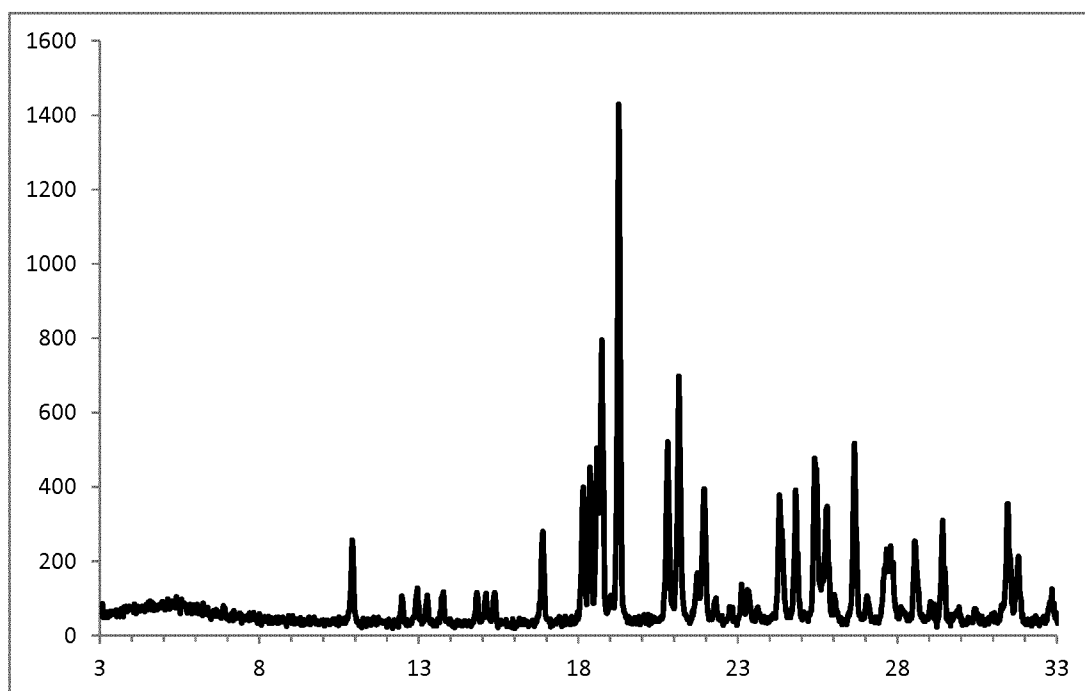
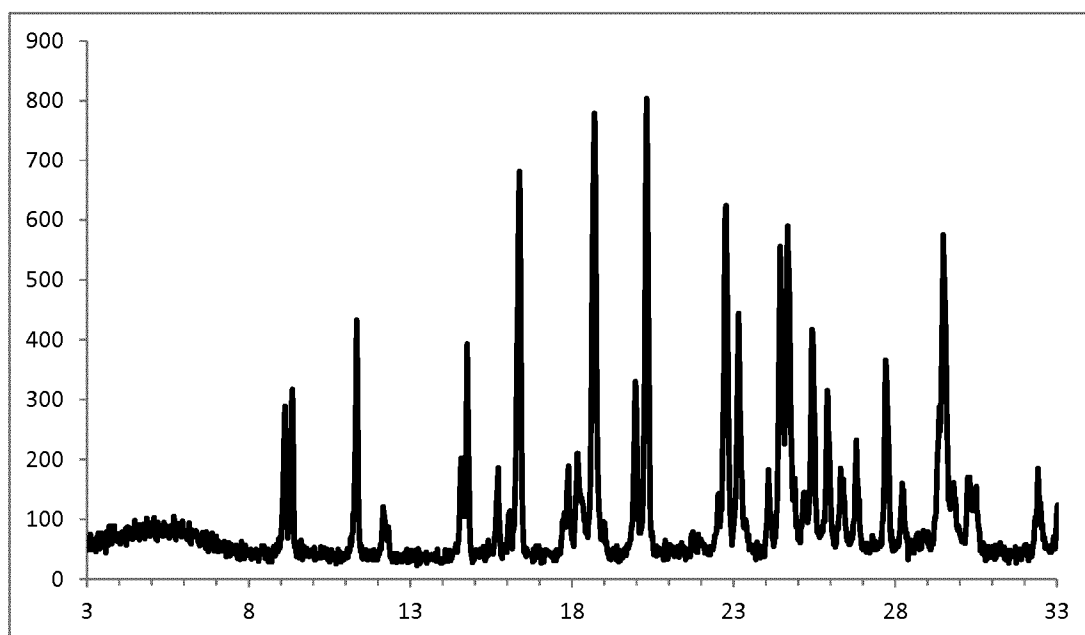
Fig. 7, Forma K**Fig. 8,** Forma L

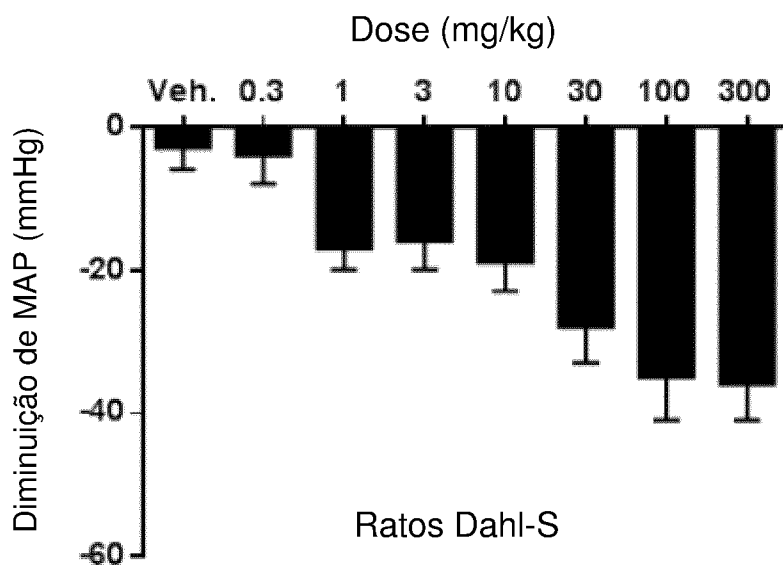
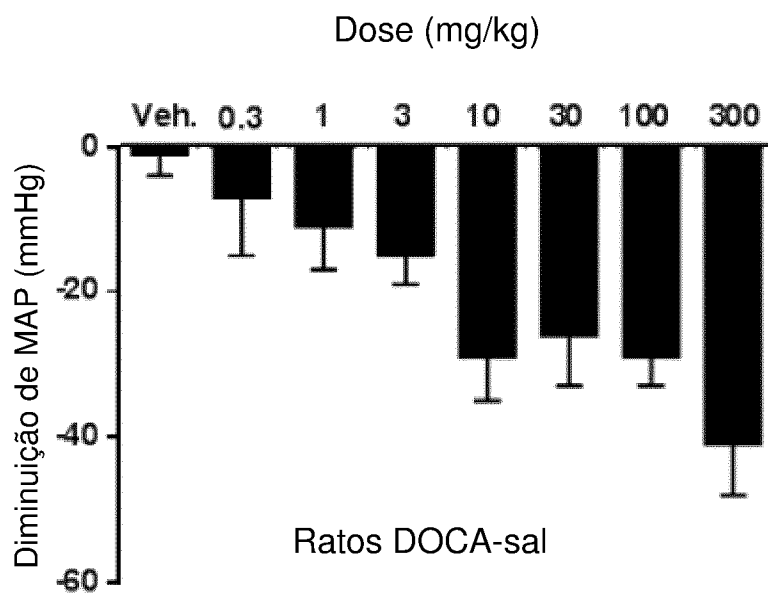
Fig. 9**Fig. 10**

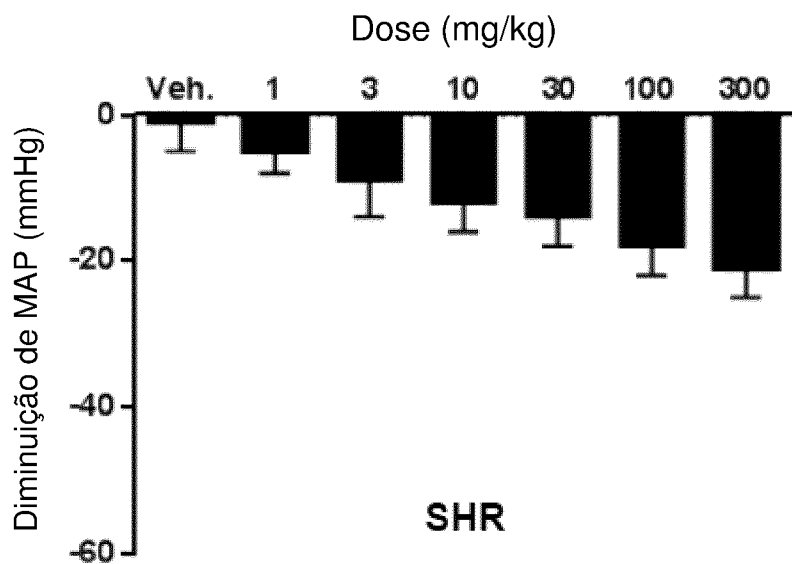
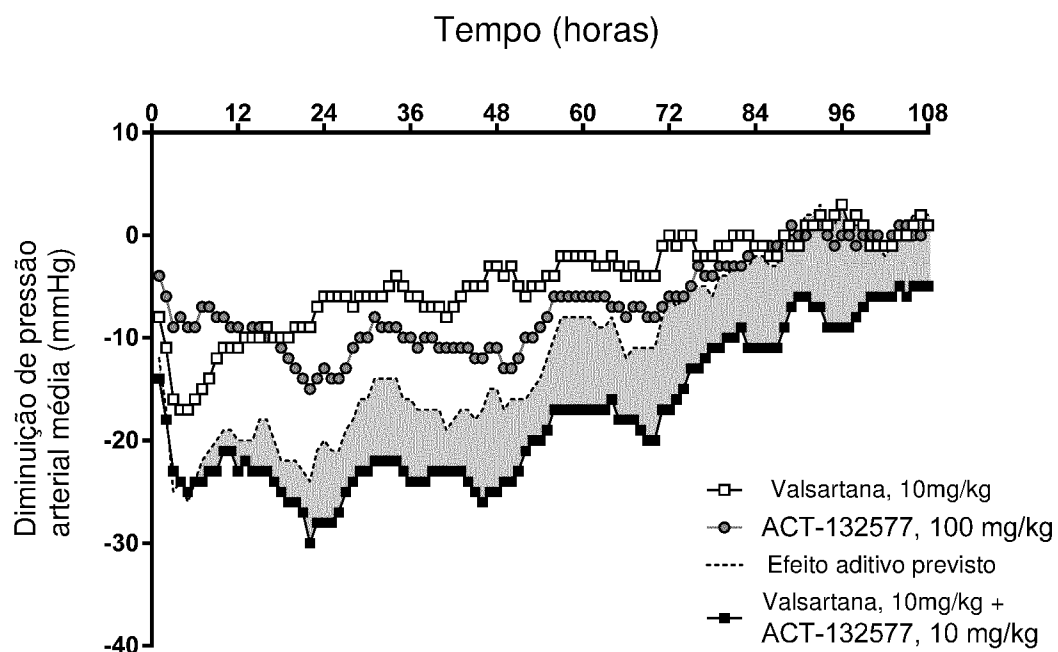
Fig. 11**Fig. 12**

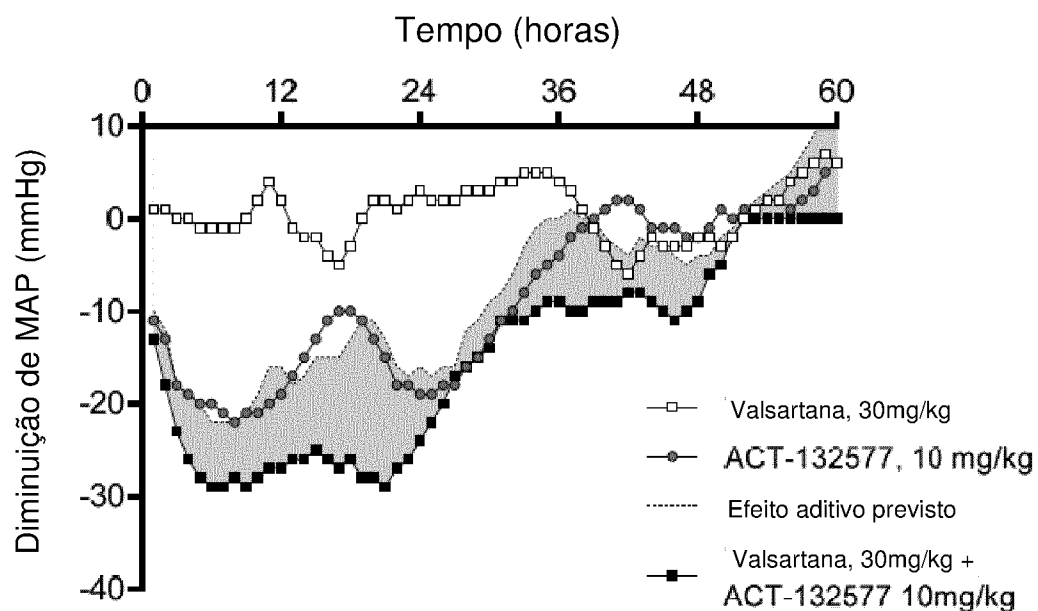
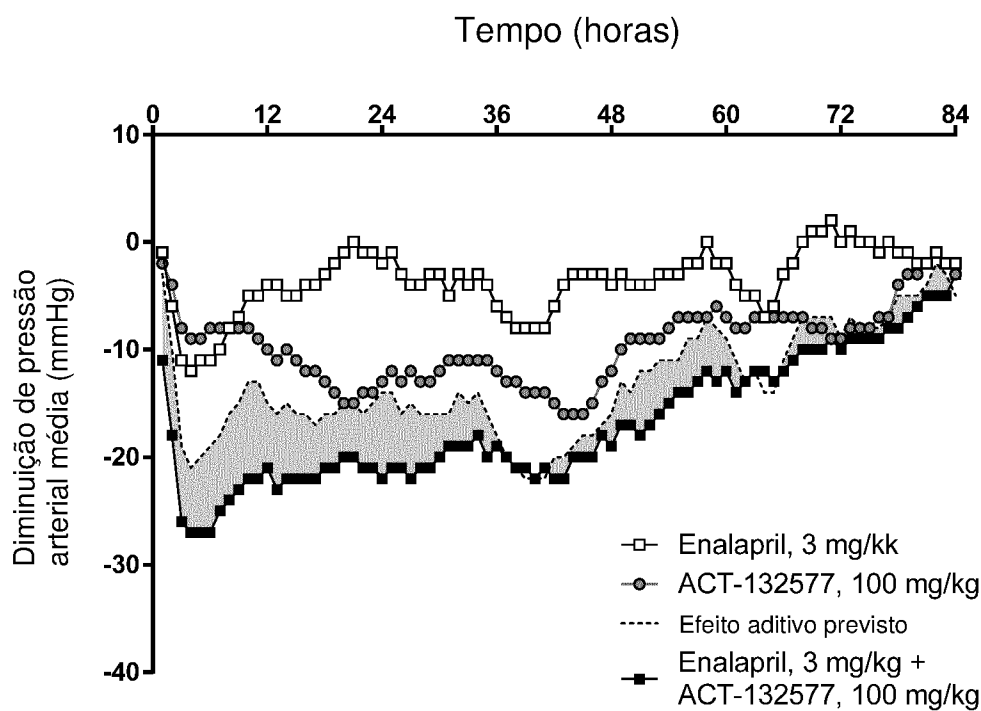
Fig. 13**Fig. 14**

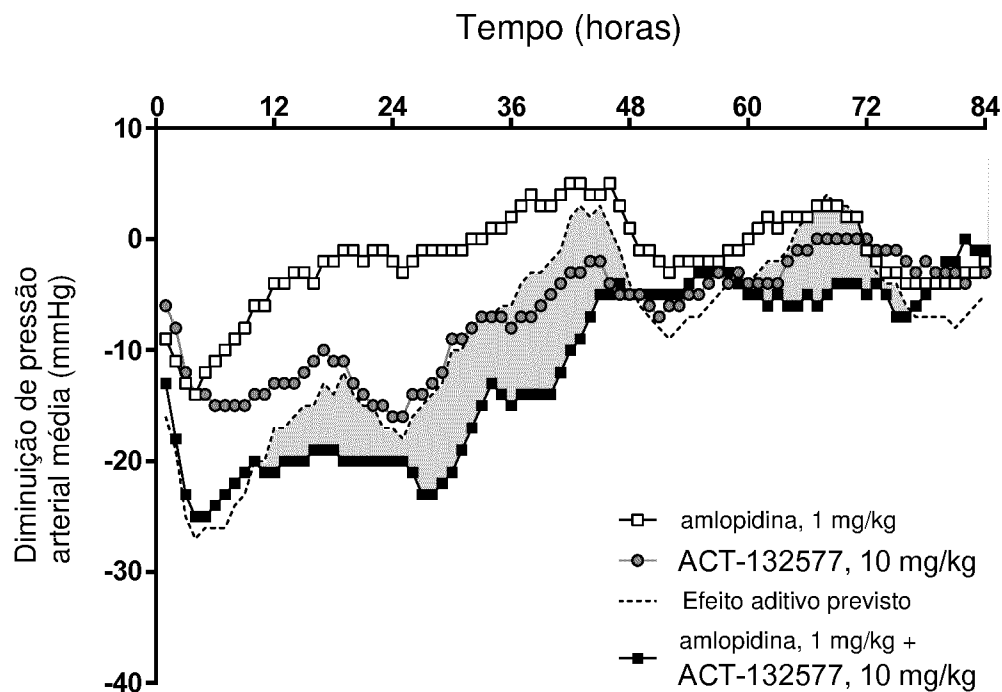
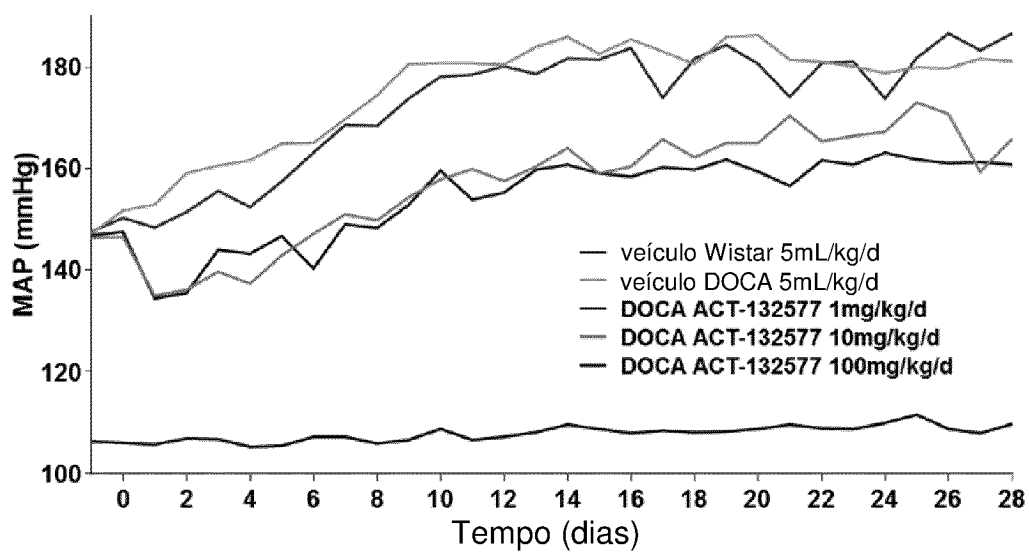
Fig. 15**Fig. 16**

Fig. 17

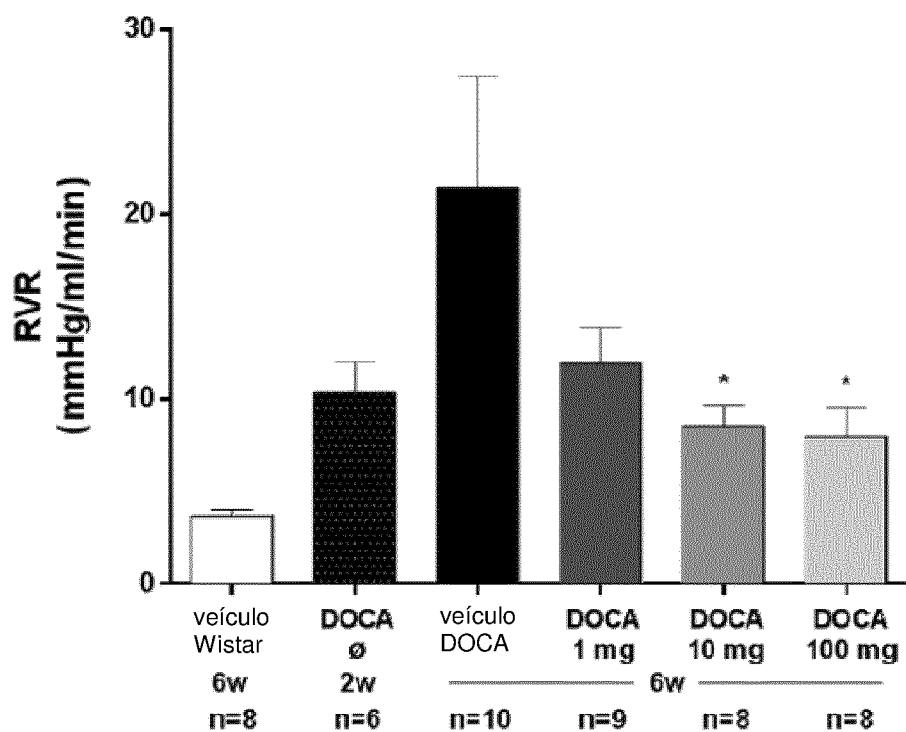


Fig. 18

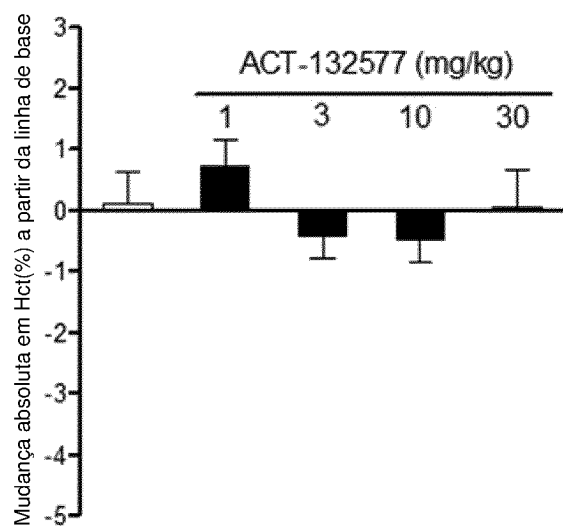


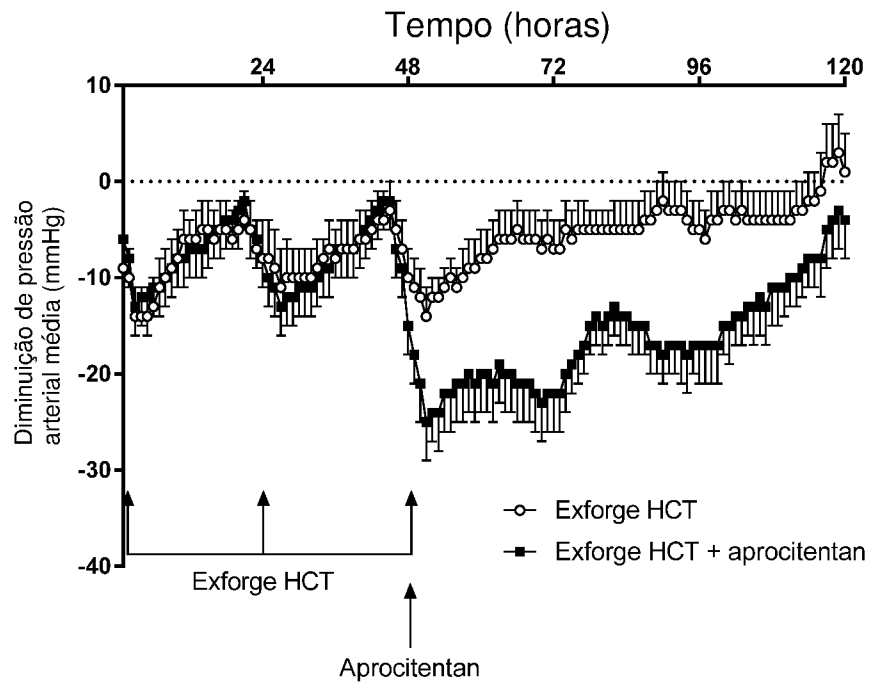
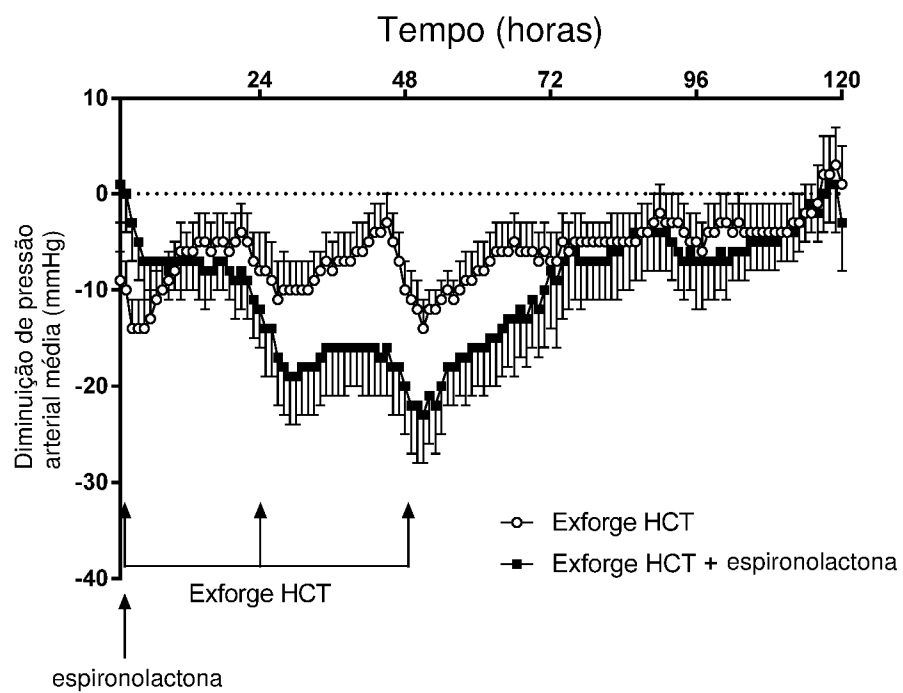
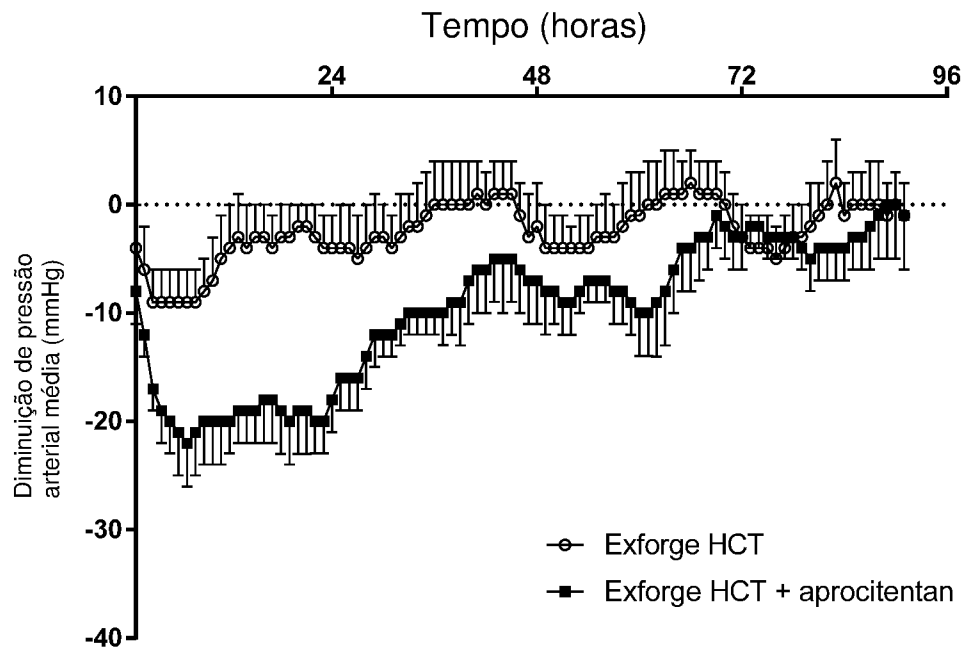
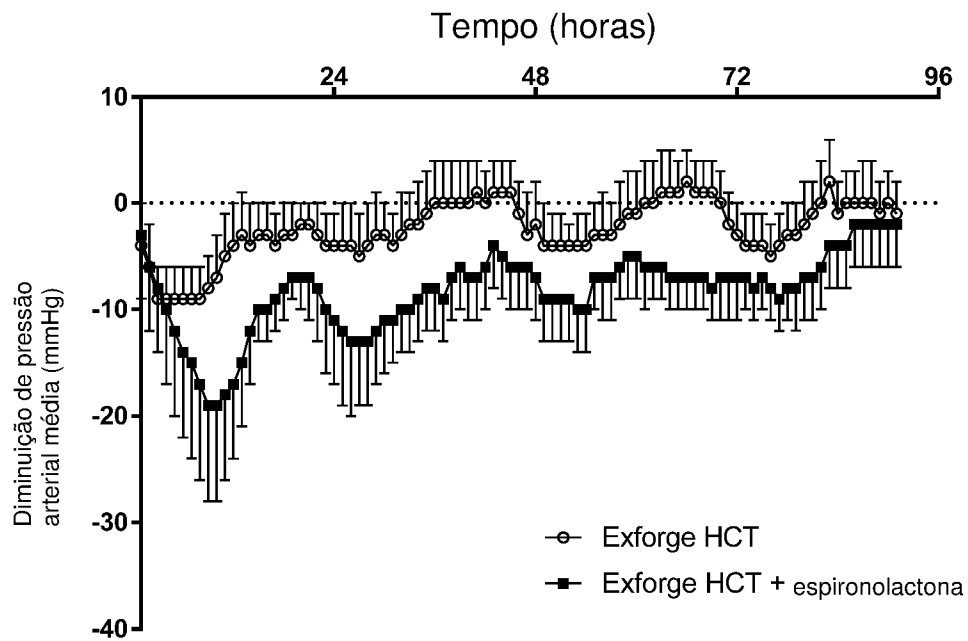
Fig. 19**Fig. 20**

Fig. 21**Fig. 22**

RESUMO**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, APROCITENTAN, E, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO**

A presente invenção refere-se ao composto aprocitentan, {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidina-2-iloxi)-etoxi]-pirimidina-4-il}-sulfamida e seu uso como antagonista do receptor de endotelina, em combinação com outros ingredientes ativos ou agentes terapêuticos, incluindo um bloqueador do receptor de angiotenina, e/ou um bloqueador do canal de cálcio, e preferencialmente um diurético que é um diurético do tipo tiazida, na profilaxia ou no tratamento de certas doenças relacionadas com a endotelina. A invenção refere-se adicionalmente a composições farmacêuticas compreendendo aprocitentan em combinação com os ditos outros ingredientes ativos ou agentes terapêuticos. A invenção refere-se adicionalmente a composições farmacêuticas compreendendo novas formas cristalinas de aprocitentan.