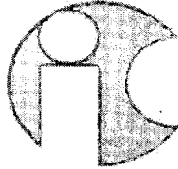




No. 13-111802- -00000-0000

Fecha: 2013-05-03 16:15:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

**54. TITULO: FORMAS CRISTALINAS DE UN ÁCIDO
ALCOXIIMIDAZOL-1-ILMETIL BIFENIL CARBOXÍLICO**

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL C07D 233/70

71. SOLICITANTE: THERAVANCE, INC.

DOMICILIO: California, Estados Unidos de América

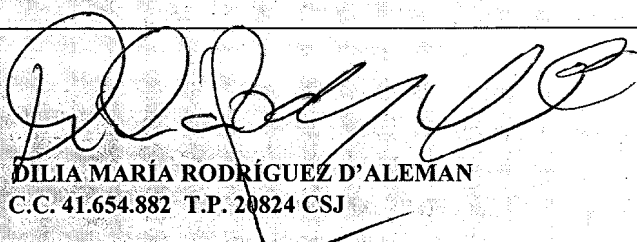
74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.,

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
		
	No. 13-111802- -00000-0000 Fecha: 2013-05-03 16:15:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 85	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/ US2011/059895	Fecha 09 de Noviembre de 2011
Publicación Internacional No.		WO 2012/064807 A1	Fecha 18 de Mayo de 2012
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
FORMAS CRISTALINAS DE UN ÁCIDO ALCOXIMIDAZOL-1-ILMETIL BIFENIL CARBOXÍLICO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07D 233/70		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
THERAVANCE, INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 901 Gateway Boulevard South San Francisco, CORREO ELECTRONICO:			
CIUDAD: California 94080, LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de			
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América América			
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.FATHEREE,		Paul R.	Estadounidense
2.THALLADI,		Venkat R.	Hindú
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	ESTADO
1. 921 Minnesota Street,		San Francisco,	California 94107,
2. 888 Foster City Boulevard, Apt. E3,		Foster City,	California 94404,
PAÍS RESIDENCIA		Estados Unidos de América	
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RODRIGUEZ D'ALEMAN		DILIA MARIA	C.C.41.654.882 T.P.20824 CSJ
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6		No. TELÉFONO	6181088
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO	notificaciones@clarkemodet.com.co.
PAÍS Colombia			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
Estados Unidos de América		US	61/412.011
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2010/11/10

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-040838 13-041539	Fecha 30/04/2013 03/05/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 59		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 29		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 11		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

FORMAS CRISTALINAS DE UN ÁCIDO ALCOXIIMIDAZOL-1-ILMETIL BIFENIL CARBOXÍLICO

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

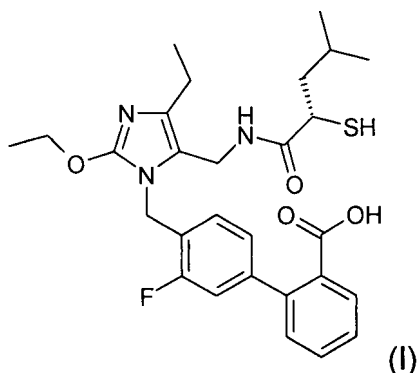
Campo de la invención

La presente invención se refiere a formas cristalinas novedosas de un ácido alcoxiimidazol-1-ilmetil bifenil carboxílico, que tiene actividad antagonista de los receptores de angiotensina II de tipo 1 e inhibición de la actividad de la neprilisina. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos cristalinos o un compuesto preparado a partir de dichos compuestos, procesos e intermediarios para preparar los compuestos cristalinos, y métodos para usar dichos compuestos para tratar enfermedades tales como la hipertensión.

Estado de la técnica

Las Publicaciones de EE.UU. Nos. 2008/0269305 y 2009/0023228 asignadas en común, ambas a Allegretti et al. Presentadas el 23 de abril de 2008, revelan compuestos novedoso que poseen actividad antagonista del receptor AT₁ y actividad como inhibidor de la enzima neprilisina (NEP), cuyas divulgaciones se incorporan aquí como referencia. En particular, en dichas solicitudes se divulga específicamente el compuesto, ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metil pentanoílamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

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



Cuando se preparan compuestos para el almacenamiento a largo plazo y cuando se preparan composiciones y formulaciones farmacéuticas, frecuentemente es deseable tener una forma cristalina del agente terapéutico que

no es higroscópico ni delicuescente. También es ventajoso tener una forma cristalina con un punto de fusión relativamente alto (es decir mayor de aproximadamente 100°C), que permite procesar el material, por ejemplo, micronizado, sin significativa descomposición.

Aunque en la Publicación de Patente de los EE.UU. N° 2010/0081697 de Chao et al. se ha informado una forma de base libre cristalina del compuesto con la fórmula I, las formas cristalinas de la presente invención tienen propiedades diferentes y particularmente útiles, que incluyen una mejor solubilidad y estabilidad mejorada.

RESUMEN DE LA INVENCION

Un aspecto de la invención se refiere a una sal hemiedisilato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-(((S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico en forma cristalina, designada como la forma I, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción en valores 2θ de $9,89 \pm 0,20$, $11,66 \pm 0,20$, $13,55 \pm 0,20$, $18,41 \pm 0,20$, $20,42 \pm 0,20$, y $22,46 \pm 0,20$.

Otro aspecto de la invención se refiere a una sal hemiedisilato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-(((S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico en forma cristalina, designada como la forma II, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción en valores 2θ de $9,74 \pm 0,20$, $11,00 \pm 0,20$, $12,89 \pm 0,20$, $14,27 \pm 0,20$, $15,54 \pm 0,20$, $18,62 \pm 0,20$, y $23,78 \pm 0,20$.

Aún otro aspecto de la invención se refiere a una sal heminapadisilato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-(((S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico en forma cristalina, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción en valores 2θ de $4,84 \pm 0,20$, $9,41 \pm 0,20$, $10,82 \pm 0,20$, $17,39 \pm 0,20$, $24,17 \pm 0,20$, y $24,65 \pm 0,20$.

Aún otro aspecto de la invención se refiere a una sal mono-oxalato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-(((S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico en forma cristalina, que se caracteriza por un

000003

patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción en valores 2θ de $6,1 \pm 0,20$, $11,0 \pm 0,20$, $13,0 \pm 0,20$, $14,4 \pm 0,20$, $15,2 \pm 0,20$, $16,5 \pm 0,20$, $17,3 \pm 0,20$, $18,4 \pm 0,20$, $21,9 \pm 0,20$, $23,9 \pm 0,20$, $24,3 \pm 0,20$, $24,5 \pm 0,20$, y $26,1 \pm 0,20$.

Otro aspecto de la invención se refiere a procesos para preparar formas cristalinas del compuesto con la fórmula I. En una forma de realización, un proceso para preparar una forma cristalina del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico comprende a) tratar al ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico con un contraíón apropiado; b) opcionalmente calentar, agitar o sonicar hasta su completa disolución; y c) dejar que se formen los sólidos y aislar los sólidos para obtener la forma cristalina.

Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso para purificar ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. En una forma de realización, este proceso comprende formar una forma cristalina de ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. Esta invención también se relaciona con productos preparados con los procesos descritos en la presente documentación. En algunas formas de realización específicas, la forma cristalina es una sal hemiedisilato de la forma I, una sal hemiedisilato de la forma II, una sal heminapadisilato, o una sal mono-oxalato.

Un aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una forma cristalina de ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. En algunas formas de realización específicas, la forma cristalina es una sal hemiedisilato de la forma I, una sal hemiedisilato de la forma II, una sal heminapadisilato, o una sal mono-oxalato.

Otro aspecto de la invención se relaciona con composiciones que comprenden una forma cristalina del compuesto de fórmula I, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por lo tanto, en una forma de

realización, la invención se refiere a una composición que comprende (a) un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina del compuesto de fórmula I; y (b) una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente que se selecciona entre diuréticos, bloqueadores del receptor β_1 adrenérgico, bloqueadores del canal de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor AT_1 , inhibidores de neprilisina, agentes antiinflamatorios no esteroides, prostaglandinas, agentes antilípidos, agentes antidiabéticos, agentes antitrombóticos, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas de aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/neprilisina, antagonistas del receptor de vasopresina, y combinaciones de los mismos; donde la forma cristalina y el agente se formulan juntos o por separado. Cuando se formula el agente por separado, puede incluirse un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización específicas, la forma cristalina es una sal hemiedisilato de la forma I, una sal hemiedisilato de la forma II, una sal heminapadisilato, o una sal mono-oxalato.

Aún otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar la hipertensión o falla cardíaca, que comprende administrar a un paciente que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. En algunas formas de realización específicas, la forma cristalina es una sal hemiedisilato de la forma I, una sal hemiedisilato de la forma II, una sal heminapadisilato, o una sal mono-oxalato.

La invención también se refiere al uso de una forma cristalina de ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico para la fabricación de un medicamento. Además, la invención se refiere al uso de una forma cristalina de ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico para la fabricación de un medicamento; especialmente para la

000005

fabricación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión o falla cardíaca. En algunas formas de realización específicas, la forma cristalina es una sal hemiedisilato de la forma I, una sal hemiedisilato de la forma II, una sal heminapadisilato, o una sal mono-oxalato.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

Diversos aspectos de la presente invención se ilustran con referencia a los dibujos adjuntos.

En la Figura 1 se muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de la forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma I del compuesto con la fórmula I. La forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma I se caracteriza también por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) como el de la Figura 2, un gráfico de un análisis termogravimétrico (TGA) como el de la Figura 3, y un perfil de sorción dinámica de humedad (DMS) como el de la Figura 4. La Figura 5 es una imagen de microscopía óptica con luz polarizada (PLM) de la forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma I.

En la Figura 6 se muestra un patrón de PXRD de la forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma II del compuesto con la fórmula I. La forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma II se caracteriza también por un termograma de DSC como el de la Figura 7, una gráfica de TGA como la de la Figura 8, y un perfil de DMS como el de la Figura 9. La Figura 10 es una imagen de PLM de la forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma II.

En la Figura 11 se muestra un patrón de PXRD de la forma cristalina de la sal heminapadisilato del compuesto con la fórmula I. La forma cristalina de la sal heminapadisilato se caracteriza también por un termograma de DSC como el de la Figura 12, una gráfica de TGA como la de la Figura 13, y un perfil de DMS como el de la Figura 14. La Figura 15 es una imagen de PLM de la forma cristalina de la sal heminapadisilato.

En la Figura 16 se muestra el perfil de solubilidad de la forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma II, la forma cristalina de la sal heminapadisilato, y la forma cristalina de la base libre descrita anteriormente.

En la Figura 17 se muestra un patrón de PXRD de la forma cristalina de la

000006

sal mono-oxalato del compuesto con la fórmula I. La forma cristalina de la sal mono-oxalato se caracteriza también por un termograma de DSC como el de la Figura 18, una gráfica de TGA como la de la Figura 19, y un perfil de DMS como el de la Figura 20. La Figura 21 es una imagen de PLM de la forma cristalina de la sal mono-oxalato.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona formas cristalinas de ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluoro bifenil-2-carboxílico. El agente activo (es decir, el compuesto de fórmula I) contiene un centro quiral con configuración (S). Sin embargo, los especialistas en la materia comprenderán que pueden encontrarse presentes cantidades menores del estereoisómero (R) en las composiciones de la invención salvo que se indique lo contrario, con la condición de que la utilidad de la composición total no se elimine por la presencia de dicho isómero. Además, como el compuesto de fórmula I contiene tanto una unidad básica (imidazol), como una unidad ácida (ácido carboxílico), este puede existir como un dipolo.

El compuesto de fórmula I tiene actividad antagonista del receptor AT₁ y actividad como inhibidor de la NEP. Se espera que las formas cristalinas del compuesto con la fórmula I tengan la misma actividad, y por lo tanto la misma utilidad para tratar enfermedades tales como la hipertensión y la insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, entre otros usos, las formas cristalinas de la invención son útiles para preparar composiciones farmacéuticas para tratar la hipertensión o la insuficiencia cardíaca.

Definiciones

Cuando se describen los compuestos, las composiciones, los métodos y los procesos de la presente invención, los siguientes términos tienen los significados que se indican a continuación, a menos que se indique lo contrario. Además, tal como se las emplea en la presente, las formas en singulares "un", "una", "la" y "el" abarcan las formas plurales correspondientes, a menos que del contexto surja claramente lo contrario. Los términos "que comprende/n", "que incluye/n" y "que tiene/n" han de interpretarse de manera inclusiva, y denotan que puede haber

elementos adicionales, diferentes de los elementos enumerados. Todos los valores que reflejan las cantidades de los ingredientes, sus propiedades, tales como su peso molecular, las condiciones de reacción y otros elementos que se proveen en la presente han de interpretarse como valores aproximados, a menos que se indique lo contrario. Por lo tanto, los valores que se proveen en la presente son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se desea obtener a través de la presente invención. Por lo menos, y sin el objeto de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada valor ha de considerarse sobre la base de los dígitos significativos informados, de acuerdo con técnicas de redondeo convencionales.

Tal como se la emplea en la presente, la expresión "que tiene la fórmula" o "que tiene la estructura" no se usa en sentido limitativo, y su significado es equivalente al del término "que comprende".

El término "hemi", según se usa aquí, se utiliza para expresar que la forma cristalina típicamente contiene aproximadamente 1,0 equivalente molar de base libre (el compuesto con la fórmula I) por cada aproximadamente $0,5 \pm 0,15$ equivalente molar de contraión; y en una forma de realización, aproximadamente 1,0 equivalente molar de base libre por cada aproximadamente 0,5 equivalente molar de contraión. Por lo tanto, las formas hemiedisilato (forma I y forma II) generalmente contienen aproximadamente 1,0 equivalente molar de base libre por cada aproximadamente $0,5 \pm 0,15$ equivalente molar de ácido 1,2-etanodisulfónico; y en una forma de realización, aproximadamente 1,0 equivalente molar de base libre por cada aproximadamente 0,5 equivalente molar de ácido 1,2-etanodisulfónico. De manera similar, la forma heminapadisilato generalmente contiene aproximadamente 1,0 equivalente molar de base libre por cada aproximadamente $0,5 \pm 0,15$ equivalente molar de ácido naftaleno-1,5-disulfónico; y en una forma de realización, aproximadamente 1,0 equivalente molar de base libre por cada aproximadamente 0,5 equivalente molar de ácido naftaleno-1,5-disulfónico.

El término "hidrato" significa una forma cristalina, donde las moléculas de agua están incorporadas a la celda unidad de la estructura cristalina. El hidrato

000008

puede incluir una o más moléculas de agua, pero el número de moléculas de agua también puede ser una fracción de la unidad, como por ejemplo un medio o un cuarto. En la presente invención, la forma heminapadisilato es un hidrato y generalmente contiene aproximadamente 1,0 equivalente molar de base libre por cada aproximadamente $0,5 \pm 0,15$ equivalente molar de ácido naftaleno-1,5-disulfónico y aproximadamente $0,55 \pm 0,45$ equivalente molar de agua. En una forma de realización, la forma heminapadisilato contiene aproximadamente 1,0 equivalente molar de base libre por cada aproximadamente $0,5 \pm 0,15$ equivalente molar de ácido naftaleno-1,5-disulfónico y aproximadamente $0,25 \pm 0,15$ equivalente molar de agua; y en otra forma de realización, la forma heminapadisilato contiene aproximadamente 1,0 equivalente molar de base libre por cada aproximadamente 0,5 equivalente molar de ácido naftaleno-1,5-disulfónico y aproximadamente $0,25 \pm 0,15$ equivalente molar de agua.

El término "mono", según se usa aquí, se utiliza para expresar que la forma cristalina típicamente contiene aproximadamente 1,0 equivalente molar de base libre (el compuesto con la fórmula I) por cada aproximadamente $1,0 \pm 0,15$ equivalente molar de contraión; y en una forma de realización, aproximadamente 1,0 equivalente molar de base libre por cada aproximadamente 1,0 equivalente molar de contraión. De esa manera, la forma cristalina de la sal mono-oxalato generalmente contiene aproximadamente 1,0 equivalente molar de base libre por cada aproximadamente $1,0 \pm 0,15$ equivalente molar de ácido oxálico; y en una forma de realización, aproximadamente 1,0 equivalente molar de base libre por cada aproximadamente 1,0 equivalente molar de ácido oxálico.

El término "punto de fusión" o "evento endotérmico de fusión", según se usa aquí, se refiere a la temperatura a cual se observa el máximo flujo de calor endotérmico por calorimetría diferencial de barrido, para la transición térmica que corresponde al cambio de fases de sólido a líquido.

El término "farmacéuticamente aceptable" hace referencia a un material que no es inaceptable desde el punto de vista biológico ni de otra manera cuando se lo utiliza en la invención. Por ejemplo, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que se puede incorporar a una composición y

administrar a un paciente sin causar efectos biológicos inaceptables ni interacciones inaceptables con los otros componentes de la composición. Estos materiales farmacéuticamente aceptables típicamente satisfacen los requerimientos convencionales de las evaluaciones toxicológicas y de fabricación, e incluyen aquellos materiales que son identificados como ingredientes inactivos apropiados por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU.

El término "cantidad eficaz para el uso terapéutico" hace referencia a una cantidad que es suficiente para efectuar un tratamiento cuando se la administra a un paciente que lo necesita. Es decir, se trata de una cantidad de una droga que es apropiada para obtener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar la hipertensión es una cantidad de compuesto necesaria, por ejemplo, para reducir, suprimir, eliminar o impedir los síntomas de la hipertensión, o para tratar la causa subyacente de la hipertensión. En una forma de realización, una cantidad terapéuticamente efectiva es aquella cantidad necesaria para reducir la presión sanguínea o la cantidad de droga necesaria para mantener una presión sanguínea normal. Por otro lado, el término "cantidad eficaz" hace referencia a una cantidad que es suficiente para obtener un resultado deseado, que no necesariamente es un resultado terapéutico. Por ejemplo, al estudiar un sistema que comprende un receptor AT_1 , una "cantidad efectiva" puede ser la cantidad necesaria para antagonizar al receptor.

El término "tratar" o "tratamiento", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a tratar o al tratamiento de una enfermedad o una condición médica (tal como la hipertensión) en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un humano), que incluye: (a) prevenir que ocurra la enfermedad o condición médica, es decir, el tratamiento profiláctico de un paciente; (b) mejorar la enfermedad o condición médica por ejemplo eliminando o causando la regresión de la enfermedad o condición médica en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o condición médica por ejemplo haciendo más lento o causando el arresto del desarrollo de la enfermedad o condición médica en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica en un paciente. Por ejemplo, el término "tratar la hipertensión" puede incluir prevenir que ocurra la hipertensión,

000010

mejorar la hipertensión, suprimir hipertensión, y aliviar los síntomas de la hipertensión (por ejemplo, bajar la presión sanguínea). El término "paciente" se usa con la intención de incluir a aquellos mamíferos, como por ejemplo los humanos, que necesitan tratamiento o prevención para una enfermedad o condición médica específica o que actualmente estén siendo tratados para prevenir o tratar dicha enfermedad. El término "paciente" también abarca los sujetos de prueba en los que se evalúan los compuestos de la invención o los sujetos de prueba que están siendo evaluados en un ensayo, por ejemplo, los animales modelo.

Todos los otros términos que se usan en la presente documentación han de tener el significado que comúnmente le dan aquellos con experiencia en la técnica a los que les concierne.

PROCEDIMIENTOS GENERALES DE SÍNTESIS

Los compuestos cristalinos de la invención pueden sintetizarse a partir de materiales iniciales disponibles comercialmente, como se describirá más adelante y en los Ejemplos. Existen diversos métodos que se pueden utilizar para producir estos compuestos cristalinos. Se hace notar, sin embargo, que el contenido cristalino así como el hábito de los cristales (tamaño y forma) puede variar, en base parcialmente en el método de preparación, así como en la composición del solvente. Se ha observado que los cristales tienen una morfología de placas, bloques, y agujas.

Se apreciará que, si bien se proporcionan condiciones de procesamiento específicas (es decir, temperaturas de cristalización, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etcétera), también pueden usarse otras condiciones de procesamiento, a menos que se indique lo contrario. En algunas instancias, las reacciones o las cristalizaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, y de hecho no se realizó una medición de la temperatura. Se entiende que se puede interpretar que la temperatura ambiente puede referirse a una temperatura dentro del rango que se asocia comúnmente con la temperatura ambiente en un ambiente de laboratorio, y típicamente se encontrará dentro del rango de entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 30°C. En otras

instancias, las reacciones o cristalizaciones se realizaron a la temperatura ambiente y se midió y registró la temperatura real.

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

El ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-(((S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico que se emplea en la invención se puede preparar fácilmente a partir de materias primas que se pueden obtener comercialmente y reactivos usando los procedimientos descritos en los Ejemplos, o usando los procedimientos descritos en las solicitudes de los EE.UU. asignadas en común descritas en la sección de Antecedentes de la presente solicitud.

Para preparar la sal cristalina de la presente invención, el ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-(((S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico típicamente se pone en contacto con entre aproximadamente 0,45 y aproximadamente 1,2 equivalentes molares del contraión apropiado. En una forma de realización, se utilizan entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,2 equivalentes molares de ácido 1,2-etanodisulfónico; y en una forma de realización en particular, se utilizan aproximadamente 1,1 equivalentes molares de ácido 1,2-etanodisulfónico. En otra forma de realización, se utilizan entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,2 equivalentes molares de ácido naftaleno-1,5-disulfónico; y en una forma de realización en particular, se utilizan entre aproximadamente 1,1 equivalentes molares de ácido naftaleno-1,5-disulfónico. En otra forma de realización, se utilizan entre aproximadamente 0,45 y aproximadamente 0,65 equivalentes molares de ácido naftaleno-1,5-disulfónico; y en una forma de realización en particular, se utilizan aproximadamente 0,55 equivalentes molares de ácido naftaleno-1,5-disulfónico. En aún otra forma de realización, se utilizan entre aproximadamente 0,9 y aproximadamente 1,1 equivalentes molares de ácido oxálico; y en una forma de realización en particular, se utilizan aproximadamente 1,0 equivalente molar de

ácido oxálico. Las proporciones molares que se describen en los métodos de la invención pueden determinarse fácilmente con diversos métodos disponibles para aquellos versados en la técnica. Por ejemplo, estas proporciones molares pueden determinarse fácilmente por medio de una ^1H RMN. Como alternativa, para determinar las proporciones molares pueden emplearse métodos de análisis elemental y de HPLC.

Generalmente, la cristalización se lleva a cabo en un diluyente inerte o sistema de solventes apropiados, algunos de cuyos ejemplos incluyen, pero de manera no taxativa, a: alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, e isobutanol), acetato de etilo, acetonitrilo, diclorometano, metil *t*-butil éter, tetrahidrofurano, y otros similares, y mezclas de los mismos, y opcionalmente pueden contener agua. La cristalización de la sal hemiedisilato de la forma I se puede llevar a cabo usando un alcohol (por ejemplo, metanol o etanol) y metil *t*-butil éter.

En una forma de realización, la cristalización de la sal hemiedisilato de la forma II se puede llevar a cabo usando un alcohol (por ejemplo, etanol) y metil *t*-butil éter. En otra forma de realización, la cristalización de la sal hemiedisilato de la forma II se puede llevar a cabo usando un alcohol (por ejemplo, etanol), metil *t*-butil éter, agua y acetato de etilo. En aún otra forma de realización, la cristalización de la sal hemiedisilato de la forma II se puede llevar a cabo usando un alcohol (por ejemplo, etanol), agua y acetato de etilo.

La cristalización de la sal heminapadisilato se puede llevar a cabo usando un alcohol (por ejemplo, etanol) y acetato de etilo, que opcionalmente incluye agua.

La cristalización de la sal mono-oxalato se puede llevar a cabo usando acetonitrilo, tetrahidrofurano y acetato de etilo.

Generalmente, la cristalización se lleva a cabo a la temperatura ambiente. Sin embargo, puede ser deseable calentar suavemente (por ejemplo, a ~ 30 - 80°C , más típicamente ~ 30 - 60°C), agitar, o sonicar la mezcla para contribuir a la disolución. Luego, la mezcla se deja en reposo para permitir que se formen los sólidos, que luego se aíslan para obtener la forma cristalina. Generalmente, los

sólidos se formarán a la temperatura ambiente. Sin embargo, la mezcla se puede enfriar durante este paso, por ejemplo se puede enfriar a ~20-30°C.

Luego de un lapso de tiempo apropiado, se observarán los cristales. Una vez que se observan los cristales, se puede reducir el volumen de las aguas madres y aislar y secar los cristales. El aislamiento de los sólidos de la mezcla de reacción se puede realizar por cualquier medio convencional por ejemplo por precipitación, filtración, concentración, centrifugación, secado al vacío, y otros similares. Los sólidos también se pueden lavar con un diluyente inerte. En una forma de realización, los sólidos se lavan con etanol, dioxano, o acetato de etilo.

Luego de la cristalización inicial, los subsiguientes procedimientos de elaboración habitual pueden incluir una siembra con cristales para facilitar la cristalización.

PROPIEDADES CRISTALINAS

Entre otras ventajas, se ha descubierto que es útil hacer formas cristalinas del compuesto de fórmula I, para purificar el compuesto en sí mismo. Por ejemplo, las formas cristalinas de la invención tienen purezas dentro del rango entre 98-99%

Como es bien conocido en el campo de la difracción de rayos X sobre polvo (PXRD), las alturas relativas de los picos en la PXRD dependen de una cantidad de factores relacionados con la preparación de la muestra y la geometría del instrumento, si bien las posiciones de los picos son mayormente insensibles a los detalles experimentales. Se obtuvieron los patrones de PXRD y los termogramas de calorimetría diferencial de barrido (DSC), y se llevaron a cabo análisis termogravimétricos (TGA) y evaluaciones por sorción dinámica de humedad (DMS) (también conocido como un perfil de sorción-desorción de humedad) según se describe en el Ejemplo 9. Por lo tanto, en una forma de realización, los compuestos cristalinos de la invención se caracterizan por un patrón de PXRD con picos en ciertas posiciones. En otra forma de realización, los compuestos cristalinos de la invención se caracterizan por un termograma de DSC. En aún otra forma de realización, los compuestos cristalinos de la invención se caracterizan por una gráfica de TGA. En otra forma de realización, los compuestos cristalinos

de la invención se caracterizan por una imagen de microscopía óptica con luz polarizada (PLM).

Sal hemiedisilato, Forma I

La forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma I se caracteriza por un patrón de PXRD en el cual las posiciones de los picos están sustancialmente de acuerdo con las que se muestran en la Figura 1. A continuación, se dan dichos picos. Solo se dan los picos con una altura del pico relativa (H%) de aproximadamente 15% o mayor.

2θ	d (Å)	Altura¹	H%²	*
9,89	8,94	358	22,9	*
11,66	7,59	1013	64,7	*
13,55	6,53	495	31,6	*
18,41	4,82	898	57,3	*
18,89	4,69	302	19,3	
19,91	4,46	512	32,7	
20,42	4,35	1101	70,3	*
20,90	4,25	356	22,8	
21,33	4,16	508	32,4	
22,46	3,96	1566	100	*
24,35	3,65	637	40,7	
25,85	3,44	877	56	
28,73	3,10	372	23,8	
30,92	2,89	321	20,5	

- ¹ Altura del pico desde la línea de base
- ² Altura del pico como porcentaje en comparación con el pico más alto
- * Indica a los picos que son importante para identificar esta forma

Por lo tanto, en una forma de realización, la forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) que comprende picos de difracción en valores 2θ de 9,89 ± 0,20, 11,66 ± 0,20, 13,55 ± 0,20, 18,41 ± 0,20, 20,42 ± 0,20, y 22,46 ± 0,20; y en otra forma de realización, se caracteriza adicionalmente por tener uno o más picos de

difracción adicionales en valores 2θ que se seleccionan entre $18,89 \pm 0,20$, $19,91 \pm 0,20$, $20,90 \pm 0,20$, $21,33 \pm 0,20$, $24,35 \pm 0,20$, $25,85 \pm 0,20$, $28,73 \pm 0,20$, y $30,92 \pm 0,20$.

En una forma de realización, la forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma I se caracteriza por tener un termograma de DSC como el de la Figura 2. El termograma de DSC demuestra que la forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma I tiene una excelente estabilidad térmica con un punto de fusión de aproximadamente 158°C y sin significativa descomposición térmica por debajo de los 158°C . El perfil térmico sin complejidad no muestra ningún pico endotérmico ni exotérmico no deseado antes del evento endotérmico de fusión a 158°C , lo que sugiere que este sólido cristalino es más probablemente una forma cristalina anhidra.

En una forma de realización, la forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma I se caracteriza por tener un perfil de TGA como el de la Figura 3. La gráfica de TGA se muestra a pequeña pérdida de solventes y/o agua (aproximadamente 1 % en peso) a temperaturas menores de aproximadamente 125°C , que es consistente con la pérdida de residual humedad o solvente.

En una forma de realización, la forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma I se caracteriza por tener un perfil de DMS como el de la Figura 4. Este perfil de DMS demuestra que esta forma tiene un perfil de sorción/desorción reversible con niveles aceptables de higroscopicidad. Esta forma cristalina tiene a pequeña ganancia de peso (aproximadamente 0,38%) cuando se la expone a un amplio rango de humedades de entre 5% de RH y 90% de RH, y menor de aproximadamente 0,26% ganancia de peso cuando se la expone a una humedad de hasta 70% de RH. Esto sugiere que el hemiedisilato cristalino de la forma I presenta solo un mínimo riesgo de mostrar higroscopicidad en condiciones ambientes.

En otra forma de realización, la forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma I se caracteriza por la imagen de PLM de la Figura 5.

Hemiedisilato de la Forma II

La forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma II se caracteriza por

000016

un patrón de PXRD en el cual las posiciones de los picos están sustancialmente de acuerdo con las que se muestran en la Figura 6. A continuación, se dan dichos picos. Solo se dan los picos con una altura del pico relativa (H%) de aproximadamente 15% o mayor.

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

- ¹ Altura del pico desde la línea de base
- ² Altura del pico como porcentaje en comparación con el pico más alto
- * Indica a los picos que son importante para identificar esta forma

Por lo tanto, en una forma de realización, la forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma II se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) que comprende picos de difracción en valores 2θ de 9,74 ± 0,20, 11,00 ± 0,20, 12,89 ± 0,20, 14,27 ± 0,20, 15,54 ± 0,20, 18,62 ± 0,20, y 23,78 ± 0,20; y en otra forma de realización, se caracteriza adicionalmente por tener uno o más picos de difracción adicionales en valores 2θ que se seleccionan entre 17,81

$\pm 0,20$, $18,14 \pm 0,20$, $21,44 \pm 0,20$, $22,25 \pm 0,20$, $23,15 \pm 0,20$, $24,80 \pm 0,20$, $25,28 \pm 0,20$, $26,03 \pm 0,20$, $26,58 \pm 0,20$, y $28,01 \pm 0,20$.

En una forma de realización, la forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma II se caracteriza por tener un termograma de DSC como el de la Figura 7. El termograma de DSC demuestra que la forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma II tiene una excelente estabilidad térmica con un punto de fusión de aproximadamente 182°C y sin significativa descomposición térmica por debajo de los 182°C . El perfil térmico no es complejo y no muestra ningún pico endotérmico o exotérmico no deseado antes del evento endotérmico de fusión a 182°C , lo que sugiere que este sólido cristalino es más probablemente una forma cristalina anhidra.

En una forma de realización, la forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma II se caracteriza por tener un perfil de TGA como el de la Figura 8. La gráfica de TGA no muestra pérdida de solventes ni/o agua a temperaturas menores de aproximadamente 180°C , lo que indica la pureza de la fase del material anhidro.

En una forma de realización, la forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma II se caracteriza por tener un perfil de DMS como el de la Figura 9. Este perfil de DMS demuestra que esta forma tiene un perfil de sorción/desorción reversible con niveles aceptables de higroscopicidad. Esta forma cristalina tiene una ganancia de peso insignificante (aproximadamente 0,16%) cuando se la expone a un amplio rango de humedades de entre 5% de RH y 90% de RH, y una ganancia de peso menor de aproximadamente 0,10% cuando se la expone a una humedad de hasta 70% de RH. Esto sugiere que la forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma II presenta solo un mínimo riesgo de mostrar higroscopicidad en condiciones ambientales.

En otra forma de realización, la forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma II se caracteriza por la imagen de PLM de la Figura 10.

Sal heminapadisilato

La forma cristalina de la sal heminapadisilato se caracteriza por un patrón de PXRD en el cual las posiciones de los picos están sustancialmente de acuerdo

con las que se muestran en la Figura 11. A continuación, se dan dichos picos. Solo se dan los picos con una altura del pico relativa (H%) de aproximadamente 15 % o mayor.

2θ	d (Å)	Altura¹	H%²	*
4,84	18,25	612	18,7	*
9,41	9,39	3273	100	*
10,82	8,17	1919	58,6	*
14,05	6,30	565	17,3	
17,39	5,10	1623	49,6	*
18,65	4,75	986	30,1	
19,55	4,54	1168	35,7	
20,21	4,39	1270	38,8	
21,44	4,14	563	17,2	
23,48	3,79	517	15,8	
24,17	3,68	1581	48,3	*
24,65	3,61	1826	55,8	*
25,69	3,46	908	27,7	
26,65	3,34	564	17,2	
28,79	3,10	1096	33,5	
29,63	3,01	785	24	
30,52	2,93	502	15,3	

- ¹ Altura del pico desde la línea de base
- ² Altura del pico como porcentaje en comparación con el pico más alto
- *
- Indica a los picos que son importante para identificar esta forma

Por lo tanto, en una forma de realización, la forma cristalina de la sal heminapadisilato se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) que comprende picos de difracción en valores 2θ de 4,84 ± 0,20, 9,41 ± 0,20, 10,82 ± 0,20, 17,39 ± 0,20, 24,17 ± 0,20, y 24,65 ± 0,20; y en otra forma de realización, se caracteriza adicionalmente por tener uno o más picos de difracción adicionales en valores 2θ que se seleccionan entre 14,05 ± 0,20, 18,65 ± 0,20, 19,55 ± 0,20, 20,21 ± 0,20, 21,44 ± 0,20, 23,48 ± 0,20, 25,69 ± 0,20, 26,65 ± 0,20,

28,79 $\pm$ 0,20, 29,63 $\pm$ 0,20, y 30,52 $\pm$ 0,20.

En una forma de realización, la forma cristalina de la sal heminapadisilato se caracteriza por tener un termograma de DSC como el de la Figura 12. El termograma de DSC demuestra que la forma cristalina del heminapadisilato tiene una excelente estabilidad térmica con un punto de fusión de aproximadamente 181°C y sin significativa descomposición térmica por debajo de los 181°C. El perfil térmico parece mostrar un pico endotérmico superficial por debajo de los 100°C, que puede corresponder a pequeñas cantidades de solvente contenidas dentro de la estructura cristalina o adsorbida sobre la superficie cristalina.

En una forma de realización, la forma cristalina de la sal heminapadisilato se caracteriza por tener un perfil de TGA como el de la Figura 13. La gráfica de TGA muestra una pequeña pérdida de solventes y/o agua (aproximadamente 0,5 % en peso) a temperaturas menores de aproximadamente 125°C, que es consistente con la pérdida de humedad o solvente residual o incluidos en la estructura cristalina.

En una forma de realización, la forma cristalina de la sal heminapadisilato se caracteriza por tener un perfil de DMS como el de la Figura 14. Este perfil de DMS demuestra que esta forma tiene un perfil de sorción/desorción reversible con niveles aceptables de higroscopicidad. Esta forma cristalina tiene una pequeña ganancia de peso (aproximadamente 0,97%) cuando se la expone a un amplio rango de humedades de entre 5% de RH y 90% de RH, y una ganancia de peso menor de aproximadamente 0,68% cuando se la expone a una humedad de hasta 70% de RH. Esto sugiere que la forma cristalina de la sal heminapadisilato presenta solo un mínimo riesgo de mostrar higroscopicidad en condiciones ambientales.

La forma cristalina de la sal heminapadisilato se caracteriza además por un análisis de la estructura cristalina por difracción de rayos X, que da los siguientes parámetros de la estructura cristalina: la celda unidad es triclinica con dimensiones $a = 9,199(1) \text{ \AA}$, $b = 10,556(1) \text{ \AA}$, $c = 19,348(3) \text{ \AA}$; $\alpha = 80,754(8)^\circ$, $\beta = 79,286(7)^\circ$, $\gamma = 66,111(6)^\circ$, el grupo espacial es $P1bar$; la densidad calculada es de 1,337 g/cm³. La estructura cristalina que se obtiene como resultado confirma que la

000020

composición química del compuesto es la de la fórmula I y que la unidad asimétrica contiene dos moléculas de ácido {2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico de simetría independiente, un anión naftalenodisulfato, y aproximadamente la mitad de las moléculas de agua, lo que permite determinar que este cristal es un hidrato. Los picos de difracción de rayos X en polvo calculados a partir de las posiciones atómicas derivadas concuerdan de manera excelente con los resultados observados.

En otra forma de realización, la forma cristalina de la sal heminapadisilato se caracteriza por la imagen de PLM de la Figura 15.

Sal mono-oxalato

La forma cristalina de la sal mono-oxalato se caracteriza por un patrón de PXRD en el cual las posiciones de los picos están sustancialmente de acuerdo con las que se muestran en la Figura 17. A continuación, se dan dichos picos. Solo se dan los picos con una altura del pico relativa (H%) de aproximadamente 10 % o mayor. Los picos de difracción agudos en la región 5-40° en 2θ indican la presencia de material cristalino. El halo amplio en la región 15-30° en 2θ corresponde a parte del contenido amorfo no cristalizado que hay en el material.

2θ	d (Å)	Altura ¹	H% ²	*
6,1	14,4	484	27,9	*
11,0	8,1	662	38,2	*
13,0	6,8	999	57,6	*
14,4	6,1	429	24,7	*
15,2	5,8	405	23,4	*
15,8	5,6	213	12,3	
16,5	5,4	1690	97,4	*
17,3	5,1	856	49,4	*
18,1	4,9	466	26,9	
18,4	4,8	1107	63,9	*
19,1	4,6	230	13,2	
20,3	4,4	318	18,4	

2θ	d (Å)	Altura¹	H%²	*
20,5	4,3	396	22,9	
21,9	4,1	669	38,6	*
22,3	4,0	355	20,5	
22,8	3,9	488	28,1	
23,9	3,7	1734	100,0	*
24,3	3,7	705	40,7	*
24,5	3,6	712	41,0	*
24,9	3,6	372	21,4	
26,1	3,4	656	37,8	*
27,4	3,3	227	13,1	
27,8	3,2	218	12,5	
30,6	2,9	228	13,1	
31,4	2,8	211	12,2	
36,9	2,4	219	12,6	

¹ Altura del pico desde la línea de base

² Altura del pico como porcentaje en comparación con el pico más alto

*

Indica a los picos que son importante para identificar esta forma

Por lo tanto, en una forma de realización, la forma cristalina de la sal mono-oxalato se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) que comprende picos de difracción en valores 2θ de $6,1 \pm 0,20$, $11,0 \pm 0,20$, $13,0 \pm 0,20$, $14,4 \pm 0,20$, $15,2 \pm 0,20$, $16,5 \pm 0,20$, $17,3 \pm 0,20$, $18,4 \pm 0,20$, $21,9 \pm 0,20$, $23,9 \pm 0,20$, $24,3 \pm 0,20$, $24,5 \pm 0,20$, y $26,1 \pm 0,20$; y en otra forma de realización, se caracteriza adicionalmente por tener uno o más picos de difracción adicionales en valores 2θ que se seleccionan entre $15,8 \pm 0,20$, $18,1 \pm 0,20$, $19,1 \pm 0,20$, $20,3 \pm 0,20$, $20,5 \pm 0,20$, $22,3 \pm 0,20$, $22,8 \pm 0,20$, $24,9 \pm 0,20$, $27,4 \pm 0,20$, $27,8 \pm 0,20$, $30,6 \pm 0,20$, $31,4 \pm 0,20$, y $36,9 \pm 0,20$.

En una forma de realización, la forma cristalina de la sal mono-oxalato se caracteriza por tener un termograma de DSC como el de la Figura 18. El termograma de DSC demuestra que la forma cristalina de la sal mono-oxalato tiene una excelente estabilidad térmica con un punto de fusión de

000022

aproximadamente 115°C. No se observaron otros eventos térmicos antes de la transición de fusión y no se observó una descomposición térmica significativa por debajo de los 140°C.

En una forma de realización, la forma cristalina de la sal mono-oxalato se caracteriza por tener un perfil de TGA como el de la Figura 19. La gráfica de TGA no muestra pérdida de masa antes de la fusión ni durante la misma. El material se descompone luego de los 140°C, como lo evidencia la significativa pérdida de peso en la gráfica de TGA.

En una forma de realización, la forma cristalina de la sal mono-oxalato se caracteriza por tener un perfil de DMS como el de la Figura 20. Este perfil de DMS demuestra que durante el segmento de adsorción, el material recoge humedad gradualmente desde un 5% de RH hasta un 90% de RH, y pierde la humedad durante el segmento de secado. La humedad más probablemente es absorbida por el contenido amorfo dentro del material. Luego de someter al sólido a los segmentos de sorción y desorción de humedad, el sólido permaneció como la forma anhidra conocida, según se confirmó mediante un análisis de difracción de rayos X en polvo y calorimetría diferencial de barrido.

En otra forma de realización, la forma cristalina de la sal mono-oxalato se caracteriza por la imagen de PLM de la Figura 21, donde se muestra que el material es birrefringente.

UTILIDAD

El compuesto de fórmula I posee actividad antagonista del receptor angiotensina II de tipo 1 (AT_1) y actividad como inhibidor de la neprilisina (NEP), es decir, el compuesto es capaz de inhibir la actividad enzima-sustrato. Una medida de la afinidad de un compuesto por el receptor AT_1 es la constante de inhibición (K_i) para la unión al receptor AT_1 . El valor de pK_i es el logaritmo negativo en base 10 de Una medida de la capacidad de un compuesto para inhibir la actividad NEP es la concentración inhibidora (IC_{50}), que es la concentración del compuesto que da como resultado la inhibición medio máxima de conversión de sustrato por la enzima NEP. El valor pIC_{50} es el logaritmo negativo en base 10 de la IC_{50} . El compuesto de fórmula I tiene una pK_i en el receptor AT_1 mayor o igual

de aproximadamente 7,0, y tiene un pIC_{50} para la NEP, que es mayor o igual de aproximadamente 7,0.

Algunos ensayos indicativos para determinar las propiedades del compuesto con la fórmula I así como de las formas cristalinas de la invención, como por ejemplo la actividad de unión al receptor AT_1 y/o inhibidora de NEP, se describen en las Publicaciones U.S. Nos 2008/0269305 y 2009/0023228, ambas de Allegretti et al., e incluyen como ilustración y no como limitación, a los ensayos que miden unión a AT_1 y AT_2 y de inhibición de NEP. Otros ensayos secundarios útiles incluyen: un ensayo para medir la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ACE); un ensayo para medir la inhibición de la aminopeptidasa P (APP); y un ensayo farmacodinámico para evaluar las potencias inhibidoras *in vivo* para ACE, AT_1 , y NEP en ratas anestesiadas (Seymour et al. *Hypertension* 7 (Supl I): I-35-I-42, 1985 y Wigle et al. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 70:1525-1528, 1992), donde la inhibición de AT_1 se mide como la inhibición porcentual de la respuesta presora de la angiotensina II, la inhibición de ACE se mide como la inhibición porcentual de la respuesta presora de la angiotensina I, y la inhibición de la NEP se mide como aumento de la guanosina 3', 5'-monofosfato cíclico (cGMP) urinaria. Otros ensayos *in vivo* útiles incluyen el modelo de rata conciente espontáneamente hipertensa (SHR), un modelo de hipertensión dependiente de renina que es útil para medir el bloqueo de receptores AT_1 (Intengan et al (1999) *Circulation* 100(22):2267-2275 y Badyal et al (2003) *Indian Journal of Pharmacology* 35:349-362), y el modelo de ratas concientes con acetato de desoxicorticosterona-sal (DOCA-sal), un modelo de hipertensión dependiente del volumen que es útil para medir la actividad de la NEP (Trapani et al. (1989) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 14:419-424, Intengan et al. (1999) *Hypertension* 34(4):907-913, y Badyal et al. (2003) *ver anterior*). Ambos modelos SHR y DOCA-sal son útiles para evaluar la capacidad de un compuesto de prueba de reducir la presión sanguínea. El modelo de DOCA-sal también es útil para medir la capacidad de un compuesto de prueba de prevenir o retrasar el aumento de la presión sanguínea. Se espera que tanto el compuesto de fórmula I como de la forma cristalina de la invención antagonicen el receptor AT_1 e inhiban la enzima NEP en cualquiera de

los ensayos de la lista anterior, o en ensayos de naturaleza similar. Por lo tanto, los ensayos mencionados anteriormente son útiles para determinar la utilidad terapéutica de las formas cristalinas de la invención, por ejemplo, su utilidad como agentes antihipertensivos. Otras propiedades y utilidades de las formas cristalinas se pueden demostrar usando otros ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos por aquellos versados en la técnica.

Por lo tanto, se espera que la forma cristalina del compuesto de fórmula I sea útil para el tratamiento y/o prevención de condiciones médicas que responden a antagonismo al receptor AT_1 y la inhibición de la NEP. Por ejemplo, al antagonizar al receptor AT_1 y por lo tanto al interferir con la acción de la angiotensina II sobre sus receptores, se espera que una forma cristalina sea útil para prevenir el incremento de la presión sanguínea producido por la angiotensina II, un potente vasopresor. Además, al inhibir a la NEP, también se espera que la forma cristalina potencie los efectos biológicos de los péptidos endógenos que son metabolizados por la NEP, como por ejemplo los péptidos natriuréticos, la bombesina, las bradiquininas, la calcitonina, las endotelinas, las encefalinas, la neurotensina, la sustancia P y el péptido intestinal vasoactivo. Por ejemplo, al potenciar los efectos de los péptidos natriuréticos, se espera que el compuesto cristalino sea útil para tratar glaucoma. También se espera que las formas cristalinas de la invención tengan otras acciones fisiológicas, por ejemplo, sobre los sistemas renal, nervioso central, reproductor y gastrointestinal.

Se espera que las formas cristalinas de la invención sean útiles para tratar y/o prevenir condiciones médicas tales como enfermedades cardiovasculares y renales. Las enfermedades cardiovasculares de interés particular incluyen falla cardíaca tal como falla cardíaca congestiva, falla cardíaca aguda, falla cardíaca crónica, y falla cardíaca descompensada aguda y crónica. Las enfermedades renales de interés particular incluyen nefropatía diabética y enfermedad renal crónica. Una forma de realización de la invención se refiere a un método para tratar la hipertensión, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de la invención. Típicamente, la cantidad terapéuticamente efectiva es la cantidad que es suficiente como para

reducir la presión sanguínea del paciente. En una forma de realización, la forma cristalina se administra como una forma de dosificación oral.

Otra forma de realización de la invención se refiere a un método para tratar la falla cardíaca, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto cristalino de la invención. Típicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad que es suficiente como para reducir la presión sanguínea y/o mejorar la función renal. En una forma de realización, el compuesto cristalino se administra como una forma de dosificación intravenosa. Cuando se utiliza para tratar la falla cardíaca, la forma cristalina se puede administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como diuréticos, péptidos natriuréticos, y antagonistas del receptor de adenosina.

También se espera que las formas cristalinos de la invención sean útiles para terapia preventiva, por ejemplo para prevenir el progreso de la insuficiencia cardíaca luego de infarto de miocardio, prevenir la restenosis arterial luego de una angioplastia, prevenir el engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos luego de operaciones vasculares, prevenir la aterosclerosis, y prevenir la angiopatía diabética.

Además, como inhibidor de la NEP, se espera que las formas cristalinas de la invención inhiban la encefalinasa, lo que inhibirá la degradación de las encefalinas endógenas y por lo tanto dicho compuestos también pueden ser útiles como analgésicos. Debido a sus propiedades de inhibición de la NEP, también se espera que las formas cristalinas sean útiles como agente antitusivo y agente antidiarreico (por ejemplo, para el tratamiento de la diarrea acuosa), y que también sea útil para el tratamiento de trastornos menstruales, labor pretérmino, pre-eclampsia, endometriosis, trastornos de la reproducción (por ejemplo, infertilidad masculina y femenina, síndrome de ovario poliquístico, falla de implantación), y disfunción sexual masculina y femenina, que incluye disfunción eréctil masculina y trastorno de excitación sexual femenina (FSAD). Más específicamente, se espera que las formas cristalinas sean útiles para tratar la disfunción sexual femenina, que frecuentemente se define como la dificultad o incapacidad del paciente femenino de encontrar satisfacción en su expresión sexual. Esto cubre una

variedad de diversos trastornos sexuales femeninos que incluyen, como ilustración y no como limitación, trastorno de deseo sexual hipoactivo, trastorno de excitación sexual, trastorno orgásmico y trastorno sexual por dolor. Cuando se utiliza para tratar dichos trastornos, especialmente la disfunción sexual femenina, la forma cristalina se puede combinar con uno o más de los siguientes agentes secundarios: inhibidores de PDE5, agonistas de dopamina, agonistas y/o antagonistas del receptor de estrógeno, andrógenos, y estrógenos.

La cantidad de la forma cristalina que se administra por dosis o la cantidad total que se administra por día puede estar predeterminada o se puede determinar en base a un paciente individual tomando en consideración numerosos factores, que incluyen la naturaleza y gravedad de la condición del paciente, la condición que esté siendo tratada, la edad, peso, y salud general del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, la ruta de administración, consideraciones farmacológicas tales como la actividad, eficacia, los perfiles farmacocinético y toxicológico del compuesto y todos los agentes secundarios que estén siendo administrados, etcétera. El tratamiento de un paciente que padece una enfermedad o condición médica (tal como hipertensión) puede comenzar con una dosificación predeterminada o una dosificación determinada por el médico que lo atiende, y continuará durante un período de tiempo necesario para prevenir, mejorar, suprimir, o aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica. Los pacientes sometidos a dicho tratamiento típicamente serán controlados sobre una base rutinaria para determinar la efectividad de la terapia. Por ejemplo, para tratar la hipertensión, se pueden realizar mediciones de presión sanguínea para determinar la efectividad del tratamiento. Hay indicadores similares para otras enfermedades y condiciones descritas aquí, que son bien conocidos y que son fácilmente accesibles para el médico que atiende al paciente. Un monitoreo continuo realizado por el médico asegurará que se administre en cada momento la cantidad óptima de la forma cristalina, y también facilitará la determinación de la duración del tratamiento. Esto es particularmente valioso cuando también estén siendo administrados agentes secundarios, ya que su selección, dosificación, y la duración de la terapia también puede requerir ajustes. De esta manera, se pueden

ajustar el régimen de tratamiento y el calendario de dosificación durante el transcurso de la terapia de tal manera que se administre la menor cantidad de agente activo que posea la efectividad deseada y, también, que dicha administración se continúe solo mientras sea necesaria para tratar con éxito la enfermedad o condición médica.

Como se espera que las formas cristalinas de la invención posean actividad antagonista del receptor AT_1 y actividad inhibidora de la enzima NEP, las mismas también son útiles como herramientas de investigación para investigar o estudiar sistemas biológicos o muestras con receptores AT_1 o una enzima NEP, por ejemplo para estudiar enfermedades donde el receptor AT_1 o la enzima NEP desempeñan un papel. Se puede emplear cualquier sistema o muestra biológica adecuada que posea receptores AT_1 y/o una enzima NEP en dichos estudios, los cuales podrán realizarse *in vitro* o *in vivo*. Los sistemas o muestras biológicos apropiados para dichos estudios que son representativos incluyen a, pero en un sentido no limitativo, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejidos, órganos aislados, mamíferos (como por ejemplo ratones, ratas, cobayos, conejos, perros, cerdos, humanos, etc.) y semejantes, siendo los mamíferos de particular interés. En una forma de realización en particular de la invención, se antagoniza un receptor AT_1 en un mamífero administrando una cantidad antagonizante de AT_1 de una forma cristalina. En otra forma de realización en particular, se inhibe la actividad de la enzima NEP en un mamífero administrando a cantidad de una forma cristalina que inhibe la NEP.

Las formas cristalinas también se pueden utilizar como herramientas de investigación realizando ensayos biológicos usando dicha forma.

Cuando se utiliza como herramienta de investigación, un sistema biológico o muestra que comprende un receptor AT_1 y/o una enzima NEP típicamente se pone en contacto con una cantidad antagonizante del receptor AT_1 o inhibidora de la enzima NEP de una forma cristalina. Luego exponer el sistema biológico o la muestra a la forma cristalina, se determinan los efectos de antagonizar el receptor AT_1 y/o inhibir la enzima NEP usando procedimientos y equipos convencionales, como por ejemplo midiendo la unión al receptor en un ensayo de unión o midiendo

000028

los cambios mediados por ligando en un ensayo funcional. La exposición abarca poner en contacto células o tejidos con el compuesto, administrar el compuesto a un mamífero, por ejemplo por administración *i.p.*, *i.v.* o *s.c.*, etcétera. Este paso de determinación puede incluir la medición de una respuesta (un análisis cuantitativo) o puede incluir hacer una observación (un análisis cualitativo). La medición de una respuesta se relaciona por ejemplo, con la determinación de los efectos de la forma cristalina sobre el sistema biológico o la muestra usando procedimientos y equipos convencionales, como por ejemplo ensayos de unión a radioligandos y midiendo cambios mediados por ligandos en ensayos funcionales. Los resultados del ensayo se pueden utilizar para determinar el nivel de actividad así como la cantidad de compuesto necesario para conseguir el resultado deseado, es decir, una cantidad antagonizante del receptor AT_1 y/o una cantidad inhibidora de la enzima NEP. Típicamente, el paso de determinación incluirá determinar los efectos sobre el receptor AT_1 mediados por ligando y/o determinar los efectos de inhibición de la enzima NEP.

Adicionalmente, las formas cristalinas de la invención se pueden utilizar como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos, y por lo tanto también son útiles en pruebas de cribado para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos con actividad antagonista del receptor AT_1 y/o actividad inhibidora de la NEP. De esta manera, se utiliza una forma cristalina como estándar en un ensayo para permitir la comparación de los resultados que se obtienen con un compuesto de prueba y con la forma cristalina para identificar a aquellos compuestos de prueba que tengan una actividad aproximadamente igual o superior, si es que tienen alguna. Por ejemplo, los datos de K_i (según se puede determinar, por ejemplo, mediante un ensayo de unión) para un compuesto de prueba o un grupo de compuestos de prueba se comparan con los datos de K_i para la forma cristalina para identificar aquellos compuestos de prueba que tienen las propiedades deseadas, por ejemplo, compuestos de prueba con un valor de K_i aproximadamente igual o superior a una forma cristalina de la invención, si es que lo tiene. Este aspecto de la invención incluye, como formas de realización separadas, tanto la generación de datos de comparación (usando los ensayos

apropiados) así como también el análisis de los datos de la prueba para identificar los compuestos de prueba que son de interés. Por lo tanto, se puede evaluar un compuesto de prueba en un ensayo biológico, por un método que comprende los pasos de: (a) realizar un ensayo biológico con un compuesto de prueba para proveer un primer valor del ensayo; (b) realizar el ensayo biológico con una forma cristalina de la invención para proveer un segundo valor del ensayo; donde el paso (a) se lleva a cabo ya sea antes del paso (b), luego del mismo, o de manera con intensidad de la corriente; y (c) comparar el primer valor del ensayo del paso (a) con el segundo valor del ensayo del paso (b). Algunos ensayos biológicos indicativos incluyen un ensayo de unión a un receptor AT_1 y un ensayo de inhibición de la enzima NEP.

Composiciones y formulaciones farmacéuticas

Las formas cristalinas de la invención típicamente se le administran a un paciente en forma de una composición o una formulación farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrársele al paciente a través de cualquier ruta de administración aceptable, incluyendo, sin limitaciones, rutas de administración oral, rectal, vaginal, nasal, por inhalación, tópica (incluyendo transdérmica), ocular y parenteral. Además, una forma cristalina se puede administrar, por ejemplo en forma oral, en múltiples dosis por día (por ejemplo, dos, tres, o cuatro veces diarias), en una única dosis diaria o una única dosis semanal. Aquellos versados en la técnica comprenderán que, una vez formulado la forma cristalina, este puede ya no estar en forma cristalina, es decir, la forma cristalina se puede disolver en un vehículo apropiado.

Por lo tanto, en una forma de realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una forma cristalina de ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. Dichas composiciones farmacéuticas pueden también contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación, si se lo desea. Al hablar sobre las composiciones, a las "formas cristalinas de la invención" aquí también se las puede denominar "agente activo" para distinguirlo de otros componentes de la formulación, como por

ejemplo el vehículo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen una cantidad eficaz para uso terapéutico de una forma cristalina. Aquellos con experiencia en la técnica reconocerán, sin embargo, que una composición farmacéutica puede contener más de una cantidad terapéuticamente eficaz, como por ejemplo en composiciones volumétricas, o menos de una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, dosis unitarias individuales diseñadas para una administración múltiple para conseguir una cantidad terapéuticamente eficaz. Típicamente, la composición contendrá entre aproximadamente 0,01 y 95 % en peso de agente activo, que incluye, entre aproximadamente 0,01 y 30 % en peso, como por ejemplo entre aproximadamente 0,01 y 10 % en peso, donde la cantidad real depende de la formulación en sí misma, de la ruta de administración, de la frecuencia de la dosificación, etcétera. En una forma de realización, una composición apropiada para una forma de dosificación oral, por ejemplo, puede contener aproximadamente entre 5 y 70 % en peso, o entre aproximadamente 10 y 60 % en peso de agente activo.

En las composiciones farmacéuticas de la invención puede usarse cualquier vehículo o excipiente convencional. La selección de un vehículo o excipiente particular, o de combinaciones de vehículos o de excipientes, dependerá del modo de administración que se usa para tratar a un paciente, o del tipo de afección médica o estado de enfermedad particular. Respecto de esto, la preparación de una composición apropiada para un modo de administración particular ha de estar dentro del alcance de aquellos con experiencia en la técnica farmacéutica. Además, los vehículos o excipientes que se utilizan en dichas composiciones se pueden obtener comercialmente. A modo de ilustración adicional, se describen técnicas de formulación convencionales en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H. C. Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7ª edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Los ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen a, sin limitaciones, los

000031

siguientes: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidonas, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa, como por ejemplo celulosa microcristalina, y sus derivados, tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; ágar; agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio y hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones amortiguadoras con fosfato; gases propelentes comprimidos, como por ejemplo clorofluorocarburos e hidrofluorocarburos; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas típicamente se preparan mezclando o combinando exhaustiva e íntimamente el agente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con uno o más ingredientes opcionales. Luego, a la mezcla mezclada uniformemente que se obtiene como resultado se le puede dar forma tabletas, cápsulas, píldoras, latas, cartuchos, dispensadores etcétera o se puede cargar dentro de los mismos, usando procedimientos y equipos convencionales.

Como las formas cristalinas de la invención contienen un grupo tiol, se pueden tomar medidas adicionales para minimizar o eliminar la oxidación del tiol para formar un disulfuro. En formulaciones sólidas, esto se puede conseguir acortando el tiempo de secado, disminuyendo el contenido de humedad de la formulación, e incluyendo antioxidantes tales como ácido ascórbico, ascorbato de sodio, sulfito de sodio y bisulfito de sodio, así como materiales tales como una mezcla de lactosa y celulosa microcristalina. En formulaciones líquidas, la estabilidad del tiol se puede mejorar agregando aminoácidos, antioxidantes, o una combinación de edetato disódico y ácido ascórbico.

En una realización, las composiciones farmacéuticas son apropiadas para

la administración oral. Las composiciones apropiadas para administración oral pueden estar en la forma de cápsulas, tabletas, píldoras, pastillas, sellos, grajeas, polvos, gránulos; soluciones o suspensiones en un líquido acuoso o no acuoso; emulsiones líquidas aceite en agua o agua en aceite; elixires o jarabes; etcétera; cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del agente activo.

Cuando es para administración oral en una forma de dosificación sólida (cápsulas, tabletas, píldoras etcétera), la composición típicamente comprenderá el agente activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo citrato de sodio o fosfato dicálcico. Las formas de dosificación sólidas también pueden comprender: cargas o extendedores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, y/o carbonato de sodio; agentes que demoran la solubilización, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y/o arcilla bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y/o mezclas de éstos; agentes colorantes; y agentes amortiguadores.

También puede haber agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes saborizantes y aromatizantes, conservantes y antioxidantes presentes en las composiciones farmacéuticas. Los agentes ejemplificativos de recubrimiento para las tabletas, para las cápsulas, para las píldoras y semejantes incluyen a aquellos usados para recubrimientos entéricos, tales como ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de éster de ácido metacrílico, trimetilato de acetato de celulosa, carboximetiletilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropil metil celulosa, y semejantes. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen a: antioxidantes solubles en agua, tales

como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, sulfito de sodio y semejantes; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y semejantes; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y semejantes.

Las composiciones también pueden formularse para obtener la liberación lenta o controlada del agente activo usando, a modo de ejemplo, hidroxipropil metil celulosa en proporciones variables; u otras matrices de polímeros, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener agentes opacantes, y pueden ser formuladas de manera que liberen el agente activo solamente o con preferencia en una determinada porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente de una manera demorada. Los ejemplos de composiciones de embebido que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El agente activo también puede estar en una forma microencapsulada, opcionalmente con uno o más de los excipientes descriptos previamente.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen, a modo de ilustración, las emulsiones, las microemulsiones, las soluciones, las suspensiones, los jarabes y los elíxires farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación líquidas típicamente comprenden el agente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (por ejemplo, aceite de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, castor y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de éstos. Las suspensiones pueden contener agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Cuando se desea una administración oral, las composiciones farmacéuticas

de la invención se pueden envasar en una forma de dosificación unitaria. El término "forma de dosificación individual" hace referencia a una unidad físicamente discreta, apropiada para administrarle una dosis a un paciente, es decir, una unidad que contiene una cantidad predeterminada del agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, ya sea solo o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, estas formas de dosificación individuales pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras o semejantes.

En otra forma de realización, las composiciones de la invención son apropiadas para administrar por inhalación, y típicamente estarán en la forma de un aerosol o un polvo. Dichas composiciones generalmente se administran usando dispositivos de administración bien conocidos, como por ejemplo un nebulizador, un inhalador de polvo seco, o de dosis medida. Los dispositivos nebulizadores producen una corriente de aire de alta velocidad que hace que la composición sea nebulizada como una niebla que es llevada dentro del tracto respiratorio del paciente. Una formulación para nebulizar indicativa comprende el agente activo disuelto en un vehículo para formar una solución, o micronizado y combinado con un vehículo para formar una suspensión de partículas micronizadas de tamaño respirable. Con los inhaladores de polvos secos puede administrarse el agente activo como un polvo de flujo libre que se dispersa en el aire que ingresa en el paciente durante la inspiración. Una formulación de polvo seco indicativa comprende el agente activo mezclado en seco con un excipiente tal como lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico, polilactida-co-glicólido, y combinaciones de los mismos. Los inhaladores de dosis medida descargan una cantidad medida del agente activo usando gas propelente comprimido. Una formulación de dosis medida indicativa comprende una solución o suspensión del agente activo en un propelente licuado, como por ejemplo un clorofluorocarburo o hidrofluoroalcano. Los componentes opcionales de dichas formulaciones incluyen a co-solventes, como por ejemplo etanol o pentano, y tensioactivos, como por ejemplo trioleato de sorbitan, ácido oleico, lecitina, glicerina, y lauril sulfato de sodio. Dichas composiciones típicamente se preparan agregando un fluorohidroalcano enfriado o presurizado a un recipiente apropiado que contiene

sal, etanol (si está presente) y agente tensioactivo (si está presente). Para preparar una suspensión, la sal se microniza y luego se combina con el propelente. Como alternativa, puede prepararse una formulación en suspensión secando a chorro un recubrimiento de un agente tensioactivo sobre partículas micronizadas del agente activo. Luego se carga la formulación en un recipiente metálico de aerosol, que forma una porción del inhalador.

Las formas cristalinas de la invención también se pueden administrar por vía parenteral (por ejemplo, por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraperitoneal). Para dicha administración, el agente activo se provee en una solución, suspensión, o emulsión estéril. Los solventes indicativos que sirven para preparar dichas formulaciones incluyen agua, solución salina, alcoholes de bajo peso molecular tales como propilenglicol, polietilenglicol, aceites, gelatina, ésteres de ácido graso tales como oleato de etilo, etcétera. Las formulaciones parenterales también pueden contener uno o más agentes antioxidantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, y dispersantes. Los tensioactivos, agentes estabilizantes adicionales o agentes para ajustar el pH (ácidos, bases o amortiguadores de pH) y antioxidantes son particularmente útiles para proveer estabilidad a la formulación, por ejemplo, para minimizar o evitar la hidrólisis de las uniones éster y amida, o la dimerización del tiol que está presente en el compuesto. Estas formulaciones pueden esterilizarse usando un medio inyectable estéril, un agente esterilizante, filtración, irradiación o calor. En una forma de realización en particular, la formulación parenteral comprende una solución acuosa de ciclodextrina como vehículo farmacéuticamente aceptable. Las ciclodextrinas apropiadas incluyen moléculas cíclicas que contienen seis o más unidades α -D-glucopiranosas unidas en las posiciones 1,4 por uniones α como en la amilasa, α -ciclodextrina o cicloheptaamilosa. Las ciclodextrinas indicativas incluyen derivados de ciclodextrina tales como hidroxipropil y sulfobutil éter ciclodextrinas tales como hidroxipropil- α -ciclodextrina y sulfobutil éter α -ciclodextrina. Los amortiguadores de pH indicativos para dichas formulaciones incluyen amortiguadores de pH a base de ácido carboxílico tales como soluciones amortiguadoras de pH al citrato, lactato y

maleato.

Las formas cristalinas de la invención también pueden administrarse por vía transdérmica, usando sistemas de administración transdérmica y excipientes conocidos. Por ejemplo, el compuesto puede mezclarse con potenciadores de la permeabilidad, tales como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas y semejantes, y puede incorporarse en un parche o en un sistema de administración similar. En dichas composiciones transdérmicas, pueden usarse excipientes adicionales, lo que abarca los agentes gelatinizantes, emulsionantes y amortiguadores, si se lo desea.

Si se lo desea, las formas cristalinas de la invención pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por lo tanto, en una forma de realización, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen otras drogas que se co-administran con una forma cristalina de la invención. Por ejemplo, la composición también puede comprender uno o más agentes terapéuticos (que también se denominan "agente(s) secundario(s)") que se seleccionan entre el grupo de diuréticos, bloqueadores del receptor β_1 adrenérgico, bloqueadores del canal de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor AT_1 , inhibidores de neprilisina, agentes antiinflamatorios no esteroides, prostaglandinas, agentes antilípidos, agentes antidiabéticos, agentes antitrombóticos, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas de aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/neprilisina, y combinaciones de los mismos. Dichos agentes terapéuticos son bien conocidos en el arte, y sus ejemplos se describen más adelante. Al combinar el compuesto cristalino de la invención con un agente secundario, se puede conseguir una terapia triple; actividad antagonista del receptor AT_1 , actividad como inhibidor de la NEP, y actividad asociada con el agente secundario (por ejemplo, bloqueador del receptor β_1 adrenérgico) que se pueden conseguir usando solo dos componentes activos. Como las composiciones que contienen dos componentes activos típicamente son más fáciles de formular que las composiciones que contienen tres componentes

activos, dichas composiciones de dos componentes proveen una ventaja significativa respecto de las composiciones que contienen tres componentes activos. Por lo tanto, en aún otra forma de realización de la invención, una composición farmacéutica comprende un compuesto cristalino de la invención, un segundo agente activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En la composición también se pueden incluir un tercero, cuarto etc. agentes activos. En la terapia de combinación, la cantidad de una forma cristalina que se administra, así como la cantidad de agentes secundarios, puede ser menor que la cantidad que se administra típicamente en una monoterapia.

Las formas cristalinas de la invención se pueden mezclar físicamente con el segundo agente activo para formar una composición que contiene ambos agentes, o cada agente puede estar presente en composiciones separadas y distintas que se administran al paciente simultáneamente o en momentos separados. Por ejemplo, una forma cristalina se puede combinar con un segundo agente activo usando procedimientos y equipos convencionales para formar una combinación de agentes activos que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente activo. Adicionalmente, los agentes activos pueden combinarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de la invención, un segundo agente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta realización, los componentes de la composición típicamente se mezclan o se combinan para crear una mezcla física. La mezcla física se administra posteriormente en una cantidad terapéuticamente eficaz, usando cualquiera de las rutas que se describen en la presente documentación.

Como alternativa, los agentes activos pueden permanecer separados y distinguibles antes de la administración al paciente. En esta realización, los agentes no se mezclan físicamente unos con otros antes de la administración, sino que se administran simultáneamente o en ocasiones diferentes como composiciones separadas. Dichas composiciones se pueden envasar por separado o se pueden envasar juntas en un conjunto de elementos. Cuando se lo administra en momentos separados, el agente secundario típicamente se

administrará menos de 24 horas después de la administración del compuesto cristalino, en cualquier momento dentro del rango entre una forma concurrente con la administración del compuesto cristalino y aproximadamente 24 horas después de la dosis. Esto también se denomina administración en secuencia. Por lo tanto, una forma cristalina de la invención se puede administrar en forma oral simultáneamente o en forma consecutiva con otro agente activo usando dos tabletas, con una tableta para cada agente activo, donde *en secuencia* puede significar que se estén administrando inmediatamente después de la administración del compuesto cristalino o en algún momento predeterminado más tarde (por ejemplo, un hora más tarde o tres horas más tarde). Como alternativa, la combinación se puede administrar por diferentes rutas de administración, es decir, una en forma oral y la otra por inhalación.

En una forma de realización de la invención, el conjunto de elementos comprende una primera forma de dosificación que comprende una forma cristalina de la invención y por lo menos una forma de dosificación adicional que comprende uno o más de los agentes secundarios que se establecen aquí, en cantidades suficiente como para llevar a cabo los métodos de la invención. La primera forma de dosificación y la segunda (o tercera, etc.,) forma de dosificación comprenden combinadas una cantidad terapéuticamente efectiva de agentes activos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición médica en un paciente.

Los agente(s) secundario(s), cuando se incluyen, están presentes en una cantidad terapéuticamente efectiva de tal manera que los mismos típicamente se administran en una cantidad que produzca un efecto terapéuticamente benéfico cuando se los co-administra con la forma cristalina de la invención. Las dosis apropiadas para dichos agentes secundarios administrados en combinación con una forma cristalina se encuentran dentro del rango de entre aproximadamente 0,05 µg/día y aproximadamente 100 mg/día. El agente secundario puede estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero ópticamente puro, etcétera. El agente secundario también puede estar en la forma de una prodroga, por ejemplo, un compuesto con un grupo ácido carboxílico que

se ha esterificado. Por lo tanto, los agentes secundarios de la lista que se da más adelante incluyen a todas dichas formas, y se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar usando procedimientos y reactivos convencionales.

En una forma de realización, una forma cristalina de la invención se administra en combinación con un diurético. Los diuréticos representativos incluyen a, pero en un sentido no limitativo: inhibidores de anhidrasa carbónica tales como acetazolamida y diclorfenamida; diuréticos de asa, que incluyen a derivados de sulfonamida tales como acetazolamida, ambusida, azosemida, bumetanida, butazolamida, cloraminofenamida, clofenamida, clopamida, clorexolona, disulfamida, etoxolamida, furosemida, mefrusida, metazolamida, piretanida, torsemida, tripamida, y xipamida, así como también a diuréticos no sulfonamida tales como ácido etacrínico y otros compuestos de ácido fenoxiacético tales como ácido tienílico, indacrinona y quincarbato; diuréticos osmóticos tales como manitol; diuréticos ahorradores de potasio, que incluyen a los antagonistas de aldosterona tales como espironolactona, e inhibidores del canal de Na^+ tales como amiloride y triamtereno; tiazida y diuréticos similares a la tiazida tales como altiazida, bendroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, benzotiazida, butiazida, clortalidona, clorotiazida, ciclopentiazida, ciclotiazida, epitiazida, etiazida, fenquizona, flumetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, meticrane, metolazona, paraflutizida, politiazida, quinetazona, teclotiazida, y triclormetiazida; y combinaciones de los mismos. En una forma de realización en particular, el diurético se selecciona de amilorida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, diclorfenamida, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona, torsemida, triamtereno, y combinaciones de los mismos. El diurético se administrará en una cantidad suficiente para proveer entre aproximadamente 5 y 50 mg por día, más típicamente entre 6 y 25 mg por día, en donde las dosificaciones comunes son de 6,25 mg, 12,5 mg o 25 mg por día.

Las formas cristalinas de la invención también se pueden administrar en combinación con un bloqueador del receptor β_1 adrenérgico. Los bloqueadores del receptor β_1 adrenérgico representativos incluyen, pero de manera no taxativa,

000040

acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, bubridina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol tal como metoprolol succinato y tartrato de metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, perbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sufinalol, talindol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, xibenolol, y combinaciones de los mismos. En una forma de realización en particular, el bloqueador del receptor β_1 adrenérgico se selecciona entre atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol, sotalol, y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización, una forma cristalina de la invención se administra en combinación con un bloqueador del canal de calcio. Los bloqueadores del canal de calcio representativos incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, amlodipina, anipamilo, aranipina, barnidipina, benciclano, benidipina, bepridilo, clentiazem, cilnidipina, cinarizina, diltiazem, efonidipina, elgodipina, etafenona, felodipina, fendilina, flunarizina, galopamilo, isradipina, lacidipina, lercanidipina, lidoflazina, lomerizina, manidipina, mibefradilo, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, nivaldipina, perhexilina, prenilamina, riosidin, semotiadil, terodilina, tiapamilo, verapamilo, y combinaciones de los mismos. En una forma de realización en particular, el bloqueador del canal de calcio se selecciona de amlodipina, bepridilo, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, riosidin, verapamilo, y combinaciones de los mismos.

Las formas cristalinas de la invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Los inhibidores de la ACE representativos incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, accupril, alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceranapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, fosinoprilato, imidapril, lisinopril, moexipril, monopril, moveltopril, pentopril, perindopril, quinapril, quinaprilato, ramipril,

ramiprilato, saralasina acetato, espirapril, temocapril, trandolapril, zofenopril, y combinaciones de los mismos. En una forma de realización en particular, el inhibidor de ACE se selecciona entre: benazepril, enalapril, lisinopril, ramipril, y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización, una forma cristalina de la invención se administra en combinación con un antagonista del receptor AT₁, también conocidos como bloqueadores del receptor de angiotensina II de tipo 1 (ARBs). Los ARBs representativos incluyen, pero de manera no taxativa, abitesartan, bencillosartan, candesartan, candesartan cilexetilo, elisartan, embusartan, enoltasosartan, eprosartan, fonsartan, forasartan, glicillosartan, irbesartan, isoteolina, losartan, medoximilo, milfasartan, olmesartan, opomisartan, pratosartan, ripisartan, saprisartan, saralasina, sarmesina, tasosartan, telmisartan, valsartan, zolasartan, y combinaciones de los mismos. En una forma de realización en particular, el ARB se selecciona entre candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, y combinaciones de los mismos. Las sales indicativas incluyen mesilato de eprosartan, sal potásica de losartan, y olmesartan medoxomilo. Típicamente, el ARB se administrará en una cantidad suficiente para proveer entre aproximadamente 4 y 600 mg por dosis, con dosificaciones diarias indicativas dentro del rango entre 20 y 320 mg por día.

En otra forma de realización, una forma cristalina de la invención se administra en combinación con un inhibidor de neprilisina (NEP). Los inhibidores de la NEP representativos incluyen, pero de manera no taxativa: candoxatril; candoxatrilat; dexecadotril (éster bencílico de (+)-N-[2(R)-(acetiltiometil)-3-fenilpropionil]glicina); CGS-24128 (ácido 3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-24592 (ácido (S)-3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino)propionamido]propiónico); CGS-25155 (éster bencílico de N-[9(R)-(acetiltiometil)-10-oxo-1-azaciclododecan-2(S)-ilcarbonil]-4(R)-hidroxi-L-prolina); derivados de ácido 3-(1-carbamoilciclohexil)propiónico descritos en WO 2006/027680 a Hepworth et al. (Pfizer Inc.); JMV-390-1 (2(R)-bencil-3-(N-hidroxicarbamoil)propionil-L-isoleucil-L-leucina); ecadotril; fosforamidón;

retrotiorfano; RU-42827 (2-(mercaptometil)-N-(4-piridinil)bencenopropionamida); RU-44004 (N-(4-morfolinil)-3-fenil-2-(sulfanilmetil)propionamida); SCH-32615 ((S)-N-[N-(1-carboxi-2-feniletil)-L-fenilalanil]-β-alanina) y su prodroga SCH-34826 ((S)-N-[N-[1-[[[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]carbonil]-2-feniletil]-L-fenilalanil]-β-alanina); sialorfina; SCH-42495 (éster etílico de N-[2(S)-(acetilsulfanilmetil)-3-(2-metilfenil)propionil]-L-metionina); espinorfina; SQ-28132 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]leucina); SQ-28603 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]-β-alanina); SQ-29072 (ácido 7-[[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]amino]heptanoico); tiorfan y su prodroga racecadotril; UK-69578 (ácido cis-4-[[[1-[2-carboxi-3-(2-metoxietoxi)propil]ciclopentil]carbonil]amino]ciclohexano carboxílico); UK-447.841 (ácido 2-{1-[3-(4-clorofenil)propilcarbamoil]ciclopentilmetil}-4-metoxibutírico); UK-505.749 (ácido (R)-2-metil-3-{1-[3-(2-metilbenzotiazol-6-il)propilcarbamoil]ciclopentil}propiónico); ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico y éster etílico del ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanoico (WO 2007/056546); daglutril [ácido (3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxicarbonil)-4'-fenilbutil]ciclopentan-1-carbonilamino}-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético] descrito en WO 2007/106708 de Khder et al. (Novartis AG); y combinaciones de los mismos. En una forma de realización en particular, el inhibidor de la NEP se selecciona entre candoxatrilo, candoxatrilat, CGS-24128, fosforamidona, SCH-32615, SCH-34826, SQ-28603, tiorfan, y combinaciones de los mismos. El inhibidor de la NEP se administrará en una cantidad suficiente para proveer entre aproximadamente 20 y 800 mg por día, con dosificaciones diarias típicas dentro del rango entre 50 y 700 mg por día, más comúnmente entre 100 y 600 o entre 100 y 300 mg por día.

En aún otra forma de realización, una forma cristalina de la invención se administra en combinación con un agente antiinflamatorio no esteroide (NSAID). Los NSAIDs representativo incluyen, pero de manera no taxativa: acemetacina, ácido acetil salicílico, alclofenac, alminoprofeno, amfenac, amiprilosa, amoxiprina, anirolac, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilon, broperamol, ácido buclórico, carprofeno, clidanac, diclofenac, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufen, fenclofenac, ácido fenclozico,

fenoprofeno, fentiazac, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenac, ibufenac, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepac, isoxicam, ketoprofeno, ketorolac, lofemizol, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, mioprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflumico, oxaprozina, oxpinac, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindac, suprofeno, tenoxicam, tiopinac, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, triflumidato, zidometacina, zomepirac, y combinaciones de los mismos. En una forma de realización en particular, el NSAID se selecciona de etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolac, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, y combinaciones de los mismos.

En aún otra forma de realización, una forma cristalina de la invención se administra en combinación con un agente antilípido. Los agentes antilípidos representativos incluyen, pero de manera no taxativa, estatinas tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina; proteínas de transferencia de ésteres de colesterol (CETPs); y combinaciones de los mismos.

En aún otra forma de realización, el compuesto cristalino de la invención se administra en combinación con un agente antidiabético. Los agentes antidiabéticos representativos incluyen, pero de manera no taxativa: drogas inyectables tales como insulina y derivados de insulina; drogas efectivas por vía oral que incluyen biguanidas tales como metformina, antagonistas del glucagon, inhibidores de α -glucosidasa tales como acarbosa y miglitol, meglitinidas tales como repaglinida, oxadiazolidinadionas, sulfonilureas tales como clorpropamida, glimepirida, glipizida, gliburida, y tolazamida, tiazolidinadionas tales como pioglitazona y rosiglitazona; y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización, una forma cristalina de la invención se administra en combinación con un agente antitrombótico. Los agentes antitrombóticos representativos incluyen, pero de manera no taxativa, aspirina, agentes anti-plaquetas, heparina, y combinaciones de los mismos. Los

compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de renina, cuyos ejemplos incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, aliskiren, enalkiren, remikiren, y combinaciones de los mismos. En otra forma de realización, un compuesto de la invención se administra en combinación con un antagonista del receptor de endotelina, cuyos ejemplos representativos incluyen, pero de manera no taxativa, bosentan, darusentan, tezosentan, y combinaciones de los mismos. Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, cuyos ejemplos incluyen, pero de manera no taxativa, fosforamidón, CGS 26303, y combinaciones de los mismos. En aún otra forma de realización, una forma cristalina de la invención se administra en combinación con un antagonista de aldosterona, cuyos ejemplos representativos incluyen, pero de manera no taxativa, eplerenona, espironolactona, y combinaciones de los mismos.

Los agentes terapéuticos combinados también pueden ser útiles en terapias de combinación adicionales con los compuestos de la invención. Por ejemplo, una combinación del inhibidor de ACE enalapril (en la forma de sal maleato) y el diurético hidroclorotiazida, que se comercializa con la marca Vaseretic®, o una combinación del bloqueador del canal de calcio amlodipina (en la forma de sal besilato) y el ARB olmesartan (en forma de la prodroga medoxomil), o una combinación de un bloqueador del canal de calcio y una estatina, se pueden utilizar también todos ellos con las formas cristalinas de la invención. Los agentes de doble acción también pueden ser útiles en las terapias de combinación con las formas cristalinas de la invención. Por ejemplo, también se pueden incluir inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/neprilisina (ACE/NEP) tales como: AVE-0848 (ácido (4*S*,7*S*,12*bR*)-7-[3-metil-2(*S*)-sulfanilbutiramido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12*b*-octahidropirido[2,1-*a*][2]benzazepina-4- carboxílico); AVE-7688 (ilepatril) y su compuesto de origen; BMS-182657 (ácido 2-[2-oxo-3(*S*)-[3-fenil-2(*S*)-sulfanilpropionamido]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzazepin-1-il]acético); CGS-26303 (ácido [N-[2-(bifenil-4-il)-1(*S*)-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]amino]metil fosfónico); CGS-35601 (N-[1-[4-metil-2(*S*)-sulfanilpentanamido] ciclopentilcarbonil]-L-triptofano); fasidotril; fasidotrilato; enalaprilat; ER-32935 (ácido (3*R*,6*S*,9*aR*)-6-

[3(S)metil-2(S)-sulfanilpentanamido]-5-oxoperhidro tiazolo[3,2-a]-azepina-3-carboxílico); gempatrilat; MDL-101264 (ácido (4S,7S,12bR)-7-[2(S)-(2-morfolino acetiltio)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro pirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico); MDL-101287 (ácido [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[2-(carboximetil)-3-fenilpropionamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico); omapatrilat; RB-105 (N-[2(S)-(mercaptometil)-3(R)-fenilbutil]-L-alanina); sampatrilat; SA-898 ((2R,4R)-N-[2-(2-hidroxifenil)-3-(3-mercaptopropionil) tiazolidin-4-ilcarbonil]-L-fenilalanina); Sch-50690 (N-[1(S)-carboxi-2-[N2-(metano sulfonil)-L-lisilamino]etil]-L-valil-L-tirosina); y combinaciones de los mismos. En una forma de realización en particular, el inhibidor de ACE/NEP se selecciona entre: AVE-7688, enalaprilat, fasidotril, fasidotrilato, omapatrilat, sampatrilat, y combinaciones de los mismos.

Otros agentes terapéuticos tales como agonistas del receptor α_2 -adrenérgico y antagonistas del receptor de vasopresina también pueden ser útiles en la terapia de combinación. Los agonistas del receptor α_2 -adrenérgico Indicativos incluyen clonidina, dexmedetomidina, y guanfacina. Los antagonistas del receptor de vasopresina Indicativos incluyen al tolvaptan.

Las siguientes formulaciones ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la invención.

Cápsulas de gelatina dura indicativas para administración oral

Se mezcla exhaustivamente una forma cristalina de la invención (50 g), lactosa secada a chorro (440 g) y estearato de magnesio (10 g). La composición que se obtiene como resultado se carga luego dentro de cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula). Como alternativa, la forma cristalina (20 mg) se mezcla íntimamente con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg). Luego, se hace pasar la mezcla a través de un tamiz No. 45 *mesh U.S.* y se usa para llenar cápsulas de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

Formulación indicativa para cápsulas de gelatina para administración oral

Una forma cristalina de la invención (100 mg) se mezcla íntimamente con monooleato de polioxietilen sorbitan (50 mg) y almidón en polvo (250 mg). La

mezcla se carga luego dentro de una cápsula de gelatina (400 mg de composición por cápsula).

Como alternativa, la forma cristalina (40 mg) se mezcla íntimamente con celulosa microcristalina (Avicel PH 103; 259,2 mg) y estearato de magnesio (0,8 mg). La mezcla se carga luego dentro de una cápsula de gelatina (Tamaño #1, Blanca, Opaca) (300 mg de composición por cápsula).

Formulación indicativa de tableta para administración oral

Una forma cristalina de la invención (10 mg), almidón (45 mg) y celulosa microcristalina (35 mg) se hacen pasar a través de un tamiz No. 20 mesh U.S. y se mezclan íntimamente. Los gránulos que se producen de esa manera se secan a 50-60°C y se hacen pasar a través de un tamiz No.16 mesh U.S. Se mezcla una solución de polivinilpirrolidona (4 mg como una solución al 10 % en agua estéril) con carboximetil almidón sódico (4,5 mg), estearato de magnesio (0,5 mg), y talco (1 mg), y luego esta mezcla se hace pasar a través de un tamiz No.16 mesh U.S. El carboximetil almidón sódico, estearato de magnesio y talco se agregan luego a los gránulos. Después de mezclar, se comprime la mezcla en una máquina formadora de tabletas para obtener una tableta con un peso de 100 mg.

Como alternativa, una forma cristalina (250 mg) se mezcla íntimamente con celulosa microcristalina (400 mg), sílice ahumada (10 mg), y ácido esteárico (5 mg). La mezcla se comprime luego para formar tabletas (665 mg de composición por tableta).

Como alternativa, una forma cristalina (400 mg) se mezcla íntimamente con almidón de maíz (50 mg), croscarmellosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg), y estearato de magnesio (5 mg). La mezcla se comprime luego para formar una tableta con una única ranura (600 mg de composición por tableta).

Como alternativa, una forma cristalina (100 mg) se mezcla íntimamente con almidón de maíz (100 mg) con una solución acuosa de gelatina (20 mg). La mezcla se seca y muele para obtener un polvo fino. Luego se mezclan celulosa microcristalina (50 mg) y estearato de magnesio (5 mg) con la formulación de gelatina, se granulan y la mezcla resultante se comprime para formar comprimidos (100 mg de principio activo por comprimido).

006047

Ejemplo de una formulación en suspensión que puede administrarse por vía oral

Los ingredientes se mezclaron para formar una suspensión que contenía 100 mg de agente activo por cada 10 ml de suspensión.

Ingredientes	Cantidad
Forma cristalina	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metilparabeno	0,15 g
Propilparabeno	0,05 g
Azúcar granulada	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
VEEGUM® K (silicato de magnesio y aluminio)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s.p. 100 ml

Formulación líquida indicativa para administración oral

Una formulación líquida apropiada tiene una solución amortiguadora de pH a base de ácido carboxílico tal como las soluciones amortiguadoras de pH de citrato, lactato y maleato. Por ejemplo, una forma cristalina de la invención (que se puede premezclar con DMSO) se mezcla con una solución amortiguadora de pH de citrato de amonio 100 mM y el pH se ajusta a pH 5, o que se mezcla con una solución 100 mM de ácido cítrico y el pH se ajusta a pH 2. Dichas soluciones también pueden incluir un excipiente solubilizante tal como una ciclodextrina, por ejemplo la solución puede incluir 10 % en peso hidroxipropil-β-ciclodextrina.

Otras formulaciones apropiadas incluyen a una solución de NaHCO₃ al 5%, con ciclodextrina o sin ella.

Formulación inyectable indicativa para administrar por inyección

Se mezcla una forma cristalina de la invención (0,2 g) con solución amortiguadora de acetato de sodio 0,4 M (2,0 ml). El pH de la solución que se

obtiene como resultado se ajusta a pH 4 usando ácido clorhídrico acuoso 0,5 N o hidróxido de sodio acuoso 0,5 N, según sea necesario, y luego se agrega suficiente agua para inyección como para dar un volumen total de 20 ml. Luego se filtra la mezcla a través de un filtro estéril (0,22 micrones) para dar una solución estéril apropiada para administrar por inyección.

Composiciones indicativas para administrar por inhalación

Una forma cristalina de la invención (0,2 mg) se microniza y luego se mezcla con lactosa (25 mg). Esta mezcla combinada se carga luego en un cartucho de inhalación de gelatina. Los contenidos del cartucho se administran usando un inhalador de polvo seco, por ejemplo.

Como alternativa, una forma cristalina micronizada (10 g) se dispersa en una solución preparada disolviendo lecitina (0,2 g) en agua desmineralizada (200 ml). La suspensión que se obtiene como resultado se seca por aspersión y luego se microniza para formar una composición micronizada que comprende partículas con una medios del diámetro menor de aproximadamente 1,5 μ m. Luego se carga la composición micronizada dentro de cartuchos para inhalador de dosis medida que contienen 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado en una cantidad suficiente como para proveer entre aproximadamente 10 μ g y aproximadamente 500 μ g del compuesto de la invención por dosis cuando se administra mediante el inhalador.

Como alternativa, la forma cristalina (25 mg) se disuelve en solución salina isotónica (125 ml) con el pH amortiguado al citrato (pH 5). La mezcla se agita y se sonica hasta que se disuelve el compuesto. El pH de la solución se controla y ajusta, de ser necesario, a pH 5 agregando lentamente hidróxido de sodio acuoso 1N. La solución se administra usando un dispositivo nebulizador que suministra entre aproximadamente 10 μ g y aproximadamente 500 μ g del ingrediente activo de la invención por dosis.

EJEMPLOS

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos se proveen para ilustrar realizaciones específicas de esta invención. Estas realizaciones específicas, sin embargo, no constituyen una limitación del alcance de esta invención de manera alguna salvo que se indique lo contrario.

000040

Las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados, salvo que se indique lo contrario, y cualquier otra abreviatura utilizada en la presente documentación y no definida tiene su significado convencional generalmente aceptado:

EtOAc acetato de etilo

EtOH etanol

MeCN acetonitrilo

MeOH metanol

MTBE metil *t*-butil éter

THF tetrahidrofurano

TFA ácido trifluoroacético

Salvo que se especifique lo contrario, todos los materiales, como por ejemplo reactivos, materiales de partida y solventes, se adquirieron de proveedores comerciales (como por ejemplo Sigma-Aldrich, Fluka, Riedel-de Haën, Strem Chemicals, Inc., y similares) y se utilizaron sin purificación adicional.

Ejemplo 1.

Preparación de Sal Hemiedisilato Cristalino Forma I de ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico

Preparación por Difusión de Vapor Sin Sembrado

Se disolvió ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (840 mg) en EtOH (33,6 mL) y se colocó una alícuota (0,6 mL, 1,0 eq.) en un vial de 4 mL. A esto se agregó ácido 1,2-etandisulfónico (63 µL de una solución 0,5M de ácido 1,2-etandisulfónico en MeOH; 1,1. eq.). Este vial de 4 mL se colocó en un vial de 20 mL que contenía MTBE. El vial de 20 mL se tapó y se almacenó a temperatura ambiente. Apareció un sólido, que se filtró, se lavó con dioxano, y se secó para dar un material sólido, que se usó en el siguiente paso sin caracterización adicional.

Se disolvió ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (50 mg, 95 µmol, 1,0 eq.) en EtOH caliente (2 mL) en un vial de 20 mL. Una solución 0,5M

001050

de ácido 1,2-etandisulfónico en MeOH (210 μ L, 1,1 eq.) se agregó y la mezcla se calentó brevemente. Este vial de 20 mL se colocó en un vial más grande que contenía MTBE (10 mL). EL vial de 20 mL luego se sembró con el material sólido y el vial mayor luego se tapó y se almacenó a temperatura ambiente hasta aparecer un sólido. Se retiraron las aguas madre y el sólido se lavó con dioxano (1 mL), luego se secó bajo vacío para dar un material sólido hemiedisilato (~25 mg).

Preparación de Cristal de Siembra Hemiedisilato

Se disolvió ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (0,2 g, 0,4 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (6,0 mL) con calentamiento. Se secó ácido 1,2-etandisulfónico hidrato a 60°C bajo vacío durante 30 minutos para dar ácido etandisulfónico sólido. Se agregó ácido etandisulfónico sólido (79 mg, 420 μ mol, 1,1. eq.) se agregó y la mezcla se calentó brevemente para facilitar la disolución. Se agregó MTBE (45 mL) prácticamente hasta la saturación. La mezcla resultante se sembró con el material sólido hemiedisilato, y se agitó lentamente durante la noche. Apareció un precipitado fino en el fondo del vial, que se filtró, se lavó con dioxano, y se secó para dar un material sólido hemiedisilato blanco (70 mg)

Preparación Con Sembrado

Se disolvió ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (193 mg, 366 μ mol, 1,0 eq.) en EtOH (2 mL) con calentamiento. Se agregó ácido 1,2-etandisulfónico hidrato (83,8 mg, 402 μ mol, 1,1. eq.) y la mezcla se calentó brevemente para facilitar la disolución. Se agregó MTBE (10 mL) prácticamente hasta la saturación. La mezcla resultante se filtró y el material filtrado se sembró con el material sólido hemiedisilato blanco. Apareció un sólido en el fondo del vial, que se filtró, se lavó con dioxano, y se secó bajo vacío para dar un producto sólido (60 mg). Este producto se analizó por difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido, y análisis termogravimétrico, como se describe en los siguientes ejemplos, y se designó como Sal Hemiedisilato Cristalino forma I. Esta información se presenta en las FIGS. 1-3.

Ejemplo 2.Preparación de Sal Hemiedisilato Cristalino Forma II de ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-
[[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-
carboxílico*Primera Preparación Con Sembrado*

Se disolvió ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (666 mg, 1,3 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (6,6 mL) con calentamiento suave. Se secó ácido 1,2-etandisulfónico hidrato a 60°C bajo vacío durante 30 minutos para dar ácido etandisulfónico sólido. Se agregó ácido etandisulfónico sólido (260 mg, 1,4 mmol, 1,1 eq.) se agregó a la mezcla, que se calentó brevemente para facilitar la disolución. Se agregó MTBE (25 mL) prácticamente hasta la saturación. La mezcla resultante se filtró y el material filtrado se sembró con sal hemiedisilato forma I. Apareció un sólido en el fondo del recipiente, que se filtró, se lavó con dioxano, y se secó bajo vacío para dar un sólido blanco (530 mg).

Una porción de este sólido blanco (430 mg) se disolvió en EtOH caliente (1,7 mL). Se agregó MTBE (6 mL) por goteo prácticamente hasta el punto de saturación. La mezcla resultante se filtró y luego se sembró con el sólido blanco, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla luego se filtró y el sólido se lavó con dioxano. El sólido luego se secó durante la noche bajo vacío para dar un producto sólido blanco (0,4 g). Los cristales de producto sólido blanco resultaron mayores y mejor formados que los cristales del material de partida sal hemiedisilato forma I.

Preparación Subsiguiente Con Sembrado

Se mezcló ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (13,5 g, 25,6 mmol, 1,0 eq.) con ácido 1,2-etandisulfónico (5,4 g, 28 mmol, 1,1. eq.). Se agregó EtOH acuoso 10% (0,9:0,1, EtOH:H₂O, 130 g, 2500 mmol) y la mezcla resultante se agitó para facilitar la disolución (~5 minutos). La mezcla se filtró, y se agregó EtOAc (1750 mL) al material filtrado en porciones de 250 mL prácticamente hasta la saturación. La mezcla resultante se sembró con sal hemiedisilato forma I (10 mg), y se dejó en reposo a temperatura ambiente

000052

(cubierto). Apareció un sólido, que se filtró, se lavó con EtOH, y se secó bajo vacío para dar un producto sólido blanco hemiedisilato (13,9 g; pureza 95%). Este producto hemiedisilato se analizó por difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido, y análisis termogravimétrico, como se describe en los siguientes ejemplos. Se determinó que este producto hemiedisilato constituía una forma cristalina de hemiedisilato diferente al material de sembrado sal hemiedisilato Cristalino forma I, y se designó como Sal Hemiedisilato Cristalino forma II. Esta información se presenta en las FIGS. 6-8.

Ejemplo 3.

Preparación de Sal Hemiedisilato Cristalino Forma II de ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (Sin Sembrado)

Se secó ácido 1,2-etandisulfónico hidrato a 65°C durante 7 días bajo vacío para dar ácido etandisulfónico sólido. Se combinó ácido etandisulfónico sólido (0,4 g, 2,1 mmol, 1,1 eq.) con ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)-metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (1,0 g, 1,9 mmol, 1,0 eq.) y se disolvió en EtOH acuoso 10% (0,9:0,1, EtOH:H₂O, 10 g, 200 mmol). Se agregó EtOAc (150 mL) prácticamente hasta la saturación. La mezcla resultante se filtró y el sólido se dejó en reposo a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 días, después de lo cual se observó el crecimiento de cristales densos. El sólido se filtró, se lavó con EtOH y se secó bajo vacío para dar 1,0 g de un sólido. El producto luego se analizó por difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido, y análisis termogravimétrico. Se determinó que este producto era Sal Hemiedisilato Cristalino forma II.

Ejemplo 5.

Resuspensión de Sal hemiedisilato Forma I y Sal hemiedisilato Forma II

Se combinó sal hemiedisilato forma II (50 mg, 80 µmol) y sal hemiedisilato forma I (50 mg, 80 µmol) con una solución premezclada de EtOH (420 µL) y MTBE (1,6 mL, 13 mmol). La mezcla se tapó y se agitó a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró y se lavó con dioxano para dar un sólido (86 mg), que se determinó como sal hemiedisilato forma II.

Se combinó sal hemiedisilato forma II (50 mg, 80 μ mol) y sal hemiedisilato forma I (50 mg, 80 μ mol) con una solución premezclada de EtOH (420 μ L) y MTBE (1,6 mL, 13 mmol). Se agregó agua (20 μ L) y la mezcla se tapó y se agitó a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró y se lavó con dioxano para dar un sólido (67 mg), que se determinó como sal hemiedisilato forma II.

Por lo tanto, la Sal Hemiedisilato Cristalino forma II aparenta ser más estable que la Sal Hemiedisilato Cristalino forma I. Además, la repetición de las condiciones descritas en el Ejemplo 1 produjo Sal Hemiedisilato Cristalino forma II en lugar de sal hemiedisilato Cristalino forma I.

Ejemplo 6.

Preparación de Sal Heminapadisilato Cristalino de ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico

Preparación Sin Sembrado

Se mezcló ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (1,0 g, 1,9 mmol, 1,0 eq.) con napadisilato (0,6 g, 2,1 mmol, 1,1 eq.). Se agregó EtOH (10 mL), y luego se sonicó para facilitar la disolución, para dar una solución parcialmente turbia. Se agregó agua (20 μ L), y luego se agregó lentamente EtOAc (50 mL) prácticamente hasta la saturación. La mezcla se filtró bajo vacío, y el sólido se dejó en reposo a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 días. La mezcla se filtró, se lavó con EtOH y se secó bajo vacío para dar el heminapadisilato cristalino del título (1,2 g).

Preparación de Cristal de Siembra Heminapadisilato

Se disolvió napadisilato (0,17 g, 0,58 mmol, 1,1. eq.) en EtOH (3 mL). Se agregó ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (280 mg, 530 μ mol, 1,0 eq.) y la mezcla se calentó brevemente para facilitar la disolución. Se agregó EtOAc (19 mL) prácticamente hasta la saturación. La mezcla se filtró y se dejó en reposo a temperatura ambiente, hasta observarse una pequeña cantidad de precipitado. La solución se filtró, se sembró con sal hemiedisilato forma II, y se dejó en reposo a

temperatura ambiente. Los cristales resultantes se filtraron, se lavó con dioxano, y se secó durante la noche bajo vacío para dar un heminapadisilato sólido (250 mg).

Se disolvió napadisilato (960 mg, 3,3 mmol, 1,1 eq.) en EtOH (20 mL). Se agregó ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (1,6 g, 3,0 mmol, 1,0 eq.) con agitación. Se agregó EtOAc (180 mL) lentamente, con agitación, prácticamente hasta la saturación. La mezcla se filtró, se sembró con el heminapadisilato sólido, y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con dioxano luego se secó durante aproximadamente 2 días bajo vacío para dar la sal heminapadisilato cristalino del título (1,4 g).

Preparación Subsiguiente Con Sembrado

Se mezcló ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]-imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (13,5 g, 25,6 mmol, 1,0 eq.) con napadisilato (8,1 g, 28 mmol, 1,1 eq.; previamente molido en un mortero). Se agregó EtOH (130 mL) con agitación, a lo largo de 20 minutos, para dar una solución levemente turbia. La solución se filtró y se agregó EtOAc (640 mL) prácticamente hasta la saturación, dando una solución levemente turbia. La solución se filtró dos veces para dar una solución transparente. La solución luego se sembró con heminapadisilato (~10 mg), y se dejó en reposo a temperatura ambiente (cubierto). El sólido resultante se filtró, se lavó con EtOH, y se secó bajo vacío para dar un sólido blanco (16,9 g). Una porción de este sólido (510 mg) se mezcló con EtOH (0,5 mL). Se agregó agua (750 µL) en varias porciones para facilitar la disolución. Se agregó EtOAc (15 mL) y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente hasta comenzar a formarse un sólido. Se agregó más EtOAc (15 mL), se dejó en reposo a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró y se lavó con EtOH para dar la sal heminapadisilato cristalino del título (0,1 g).

Este producto luego se analizó por difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido, y análisis termogravimétrico, como se describe en los siguientes ejemplos, y se designó como una sal heminapadisilato cristalino. Esta información se presenta en las FIGS. 11-13.

000055

Ejemplo 7.**Preparación de Sal Heminapadisilato Cristalino de ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico**

Se mezcló napadisilato (3,7 g, 12,9 mmol, 0,55 eq.) con EtOH (100 mL) y se sonicó para facilitar la disolución. La solución resultante se filtró y se enjuagó con EtOH (20 mL). Se agregó ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (12,4 g, 23,5 mmol, 1,00 eq.) y la mezcla resultante se agitó. Se agregó EtOAc (1450 mL) prácticamente hasta la saturación. La mezcla resultante se filtró y luego se sembró con heminapadisilato, y se dejó en reposo a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró, se lavó con EtOH, y se secó durante la noche bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (11,8 g).

Ejemplo 8.**Preparación de Salt Mono-oxalato Cristalina de ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico**

Se mezclaron cantidades equimolares de ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (2 g) y ácido oxálico dihidrato (478 mg) y se disolvió en una solución de MeCN (2 mL) y THF (2,5 mL) con agitación y sonicación para dar una solución transparente. Se agregó EtOAc (40 mL), la solución resultante se mezcló cuidadosamente y se dejó evaporar bajo una corriente suave de nitrógeno. Se formó un sólido blanco después de varias horas de evaporación de solvente, que se recogió, se filtró, y se lavó con un exceso de EtOAc.

Este producto luego se analizó por difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido, y análisis termogravimétrico, como se describe en los siguientes ejemplos, y se designó como sal mono-oxalato cristalina (pureza >98%). Esta información se presenta en las FIGS. 17-19.

Ejemplo 9.

Difracción de rayos X en polvo

El análisis por difracción de rayos X en polvo de los sólidos se llevó a cabo usando el difractómetro de rayos X Rigaku MiniFlex o el difractómetro de rayos X Thermo ARL X'Tra. La fuente de rayos X fue la radiación de Cu-K α ($\lambda = 1,54051$ Å) con una tensión de salida de 30 kV y una intensidad de la corriente de 15 mA (Rigaku) o con una tensión de salida de 45 kV y una intensidad de la corriente de 40 mA (Thermo ARL). El instrumento se operó en una geometría de Bragg-Brentano con las ranuras de incidencia, divergencia, y dispersión reguladas de manera de maximizar la intensidad en la muestra. Para la medición, se prensó suavemente una pequeña cantidad de polvo (5-25 mg) sobre el soporte de muestra para formar a superficie lisa y se expuso a los rayos X. Las muestras se exploraron en la modalidad 2θ - 2θ entre 2° y 40° en 2θ con un tamaño de paso de $0,03^\circ$ y una velocidad de barrido de $2,0^\circ$ por minuto. La adquisición de datos fue controlada por el software de medición Rigaku Standard (Versión 1.2.0.0) o el software de medición Thermo ARL (Versión 1.2.0.0) y se analizó con el software Jade (Versión 7.5.1). El instrumento se calibró con un estándar de silicio metálico (Rigaku) o un estándar de cuarzo (Thermo ARL), dentro de un ángulo de $\pm 0,02^\circ$ dos-theta.

Se debería tener en cuenta que la geometría de Bragg-Brentano que se utiliza en la recolección de datos es propensa a mostrar una orientación preferida. En dichas condiciones es posible que las intensidades relativas de los picos de difracción puedan no representar las intensidades relativas verdaderas que se obtendrían de una distribución idealizada de partículas esféricas o de un patrón de difracción simulado a partir de datos de un único cristal. También es posible que en algunos patrones de difracción no se vean algunos picos debido a la vasta orientación preferida.

Análisis térmico

Se efectuaron experimentos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) usando un módulo de instrumentación TA modelo Q-100 con un controlador

000057

Thermal Analyst. Los datos se recolectaron y analizaron usando el programa informático TA Instruments Universal Analysis. Se pesó exactamente una muestra de cada forma cristalina en una bandeja de aluminio tapada. Luego de un período de equilibración isotérmico a 5°C de 5 minutos, la muestra se calentó usando una rampa de calentamiento lineal de 10°C/min desde 0°C hasta 200°C.

Se efectuó el análisis termogravimétrico (TGA) usando un módulo de instrumentación TA Modelo Q-50 equipado con capacidad de alta resolución. Los datos se recolectaron usando un controlador Thermal Analyst de TA Instruments y se analizaron usando el software Universal Analysis de TA Instruments. Se dispuso una muestra pesada sobre una bandeja de platino y se estudió con una velocidad de calentamiento de 10°C desde la temperatura ambiente hasta 200°C. Las cámaras de la balanza y la estufa se purgaron con un flujo de nitrógeno durante el uso.

Evaluación de la absorción dinámica de humedad

Se llevaron a cabo mediciones de sorción dinámica de humedad (DMS) para cada forma cristalina usando una microbalanza atmosférica VTI, sistema SGA-100 (VTI Corp., Hialeah, FL 33016). Se utilizó una muestra pesada y la humedad se estableció en el valor ambiente al inicio del análisis. El análisis de DMS consistió en una velocidad de barrido de 5 % de RH/paso sobre el rango completo de humedades entre 5% de RH y 90% de RH. La corrida de DMS se llevó a cabo en forma isotérmica a 25°C.

Estabilidad térmica

Se almacenaron muestras pesadas del material cristalino a 40°C (recipiente abierto) y 75% de humedad relativa, durante un mes. Luego, las muestras se analizaron por el siguiente método de HPLC :

Columna: Agilent Zorbox SB-C18, 4,6 x 250 mm, 5 µm (Parte No. 880975-902). Fase móvil A: 80% de H₂O, 20% de MeCN, 0,01% de TFA. Fase móvil B: 80% de MeCN, 20% de H₂O, 0,01% de TFA. Velocidad de flujo: 1 ml/min. Volumen de inyección: 20 µL. Detector: 50 nm.

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

000058

La pureza de las muestras se determinó por porcentaje del área de HPLC (% AUC). Como se muestra en la siguiente tabla, todas las muestras mostraron una mínima pérdida de pureza, mostrando así que todas las formas tenían una excelente estabilidad térmica. Sin embargo, se vio que la forma II del hemiedisilato y la forma de heminapadisilato eran más estables que la forma de base libre previamente conocida.

Muestra	Cambio de Pureza
Forma de base libre *	-2,9%
Forma II de hemiedisilato	-0,3%
Forma de heminapadisilato	-0,1%

* Preparado según se describe en la Publicación de Patente de los EE.UU.

No. 2010/0081697 de Chao et al.

Solubilidad

Se evaluaron muestras del material cristalinos durante un período de 24 horas en varios rangos de pH. Se utilizaron los siguientes sistemas amortiguadores de pH:

Solución amortiguadora de pH de HCl pH a 1,15

Solución amortiguadora de pH de HCl pH a 1,94

Solución amortiguadora de pH de Biftalato de potasio pH a 2,97

Solución amortiguadora de pH de acetato pH a 4,17

Solución amortiguadora de pH de acetato pH a 5,16

Solución amortiguadora de pH de fosfato pH a 6,04

Solución amortiguadora de pH de fosfato pH a 7,0

Se combinaron muestras (7-8 mg) de los materiales cristalinos con 2 ml de cada una de las soluciones amortiguadoras de pH en una ampollita de vidrio de 5 ml. Luego, las ampollitas se montaron sobre un rotador automático y se hacen girar durante 24 horas a la temperatura ambiente. Las suspensiones que se obtienen como resultado se filtraron usando un filtro de 0,45µm (membrana de PVDF) en una ampollita limpia para el análisis por HPLC.

Se vio que tanto la forma II del hemiedisilato como la forma de heminapadisilato eran más solubles que la base libre a pH> 3, según se detalla en

la Figura 16.

Análisis de estructura con Rayos X

Se montó un trozo de cristal de heminapadisilato cristalino con dimensiones de 0,45 x 0,40 x 0,15 mm sobre una fibra de vidrio. Los datos sobre la estructura se obtuvieron con los rayos X usando un difractómetro Nonius Kappa CCD usando radiación Mo K α . Los datos se recolectaron a una temperatura de $120 \pm 2^\circ\text{K}$ y se analizaron usando el software SHELXS-97 y SHELXL-97. Se obtuvieron los siguientes parámetros de la estructura cristalina: la celda unidad es triclinica con dimensiones $a = 9,199(1) \text{ \AA}$, $b = 10,556(1) \text{ \AA}$, $c = 19,348(3) \text{ \AA}$; $\alpha = 80,754(8)^\circ$, $\beta = 79,286(7)^\circ$, $\gamma = 66,111(6)^\circ$, el grupo espacial es $P1bar$; la densidad calculada es de $1,337 \text{ g/cm}^3$. La correspondencia entre los picos de difracción de rayos X en polvo calculados a partir de las posiciones atómicas derivadas con los resultados observados que se obtuvieron usando una muestra de polvo a granel fue excelente.

La estructura molecular que se obtiene como resultado confirma que la composición química es la del compuesto con la fórmula I y que la unidad asimétrica contiene dos moléculas de ácido {2-etoxi-4-etil-5-[[[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico de simetría independiente, un anión naftalenodisulfato, y agua, lo que permite determinar que este cristal es un hidrato. En este experimento en particular, se observó aproximadamente la mitad de las moléculas de agua.

Aunque la presente invención ha sido descripta con referencia a formas de realización o aspectos específicos, aquellos versados en la técnica han de comprender que es posible efectuar diversos cambios o sustituciones equivalentes sin apartarse del espíritu y el alcance verdaderos de la invención. Además, hasta el grado permitido por las leyes y las normas aplicables a patentes, todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente que se citan en la presente documentación se incorporan por completo a modo de referencia en la misma extensión que si cada documento se hubiera incorporado individualmente a modo de referencia en la presente documentación.

000000

REIVINDICACIONES

1. Una sal hemiedisilato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico en forma cristalina; CARACTERIZADA PORQUE la forma cristalina de la sal hemiedisilato se selecciona entre: (a) forma II, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción en valores 2θ de $9,74 \pm 0,20$, $11,00 \pm 0,20$, $12,89 \pm 0,20$, $14,27 \pm 0,20$, $15,54 \pm 0,20$, $18,62 \pm 0,20$, y $23,78 \pm 0,20$; y forma I, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción en valores 2θ de $9,89 \pm 0,20$, $11,66 \pm 0,20$, $13,55 \pm 0,20$, $18,41 \pm 0,20$, $20,42 \pm 0,20$, y $22,46 \pm 0,20$.
2. La forma cristalina de la sal hemiedisilato de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la forma II tiene uno o más picos de difracción adicionales en valores 2θ que se seleccionan entre $17,81 \pm 0,20$, $18,14 \pm 0,20$, $21,44 \pm 0,20$, $22,25 \pm 0,20$, $23,15 \pm 0,20$, $24,80 \pm 0,20$, $25,28 \pm 0,20$, $26,03 \pm 0,20$, $26,58 \pm 0,20$, y $28,01 \pm 0,20$.
3. La forma cristalina de la sal hemiedisilato de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la forma II tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo en el cual las posiciones de los picos están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de los picos del patrón que se muestra en la Figura 6.
4. La forma cristalina de la sal hemiedisilato de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la forma II tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tiene un punto de fusión de aproximadamente 182°C .
5. La forma cristalina de la sal hemiedisilato de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la forma II tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que está sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la Figura 7.
6. Un proceso para preparar la forma cristalina de la sal hemiedisilato de forma II de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE comprende:
 - a) tratar al ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico con ácido 1,2-etanodisulfónico;

006381

b) opcionalmente calentar, agitar o sonicar hasta su completa disolución; y

c) dejar que se formen los sólidos y aislar los sólidos para obtener la forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma II.

7. La forma cristalina de la sal hemiedisilato de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la forma II tiene adicionalmente uno o más picos de difracción adicionales en valores 2θ que se seleccionan entre $18,89 \pm 0,20$, $19,91 \pm 0,20$, $20,90 \pm 0,20$, $21,33 \pm 0,20$, $24,35 \pm 0,20$, $25,85 \pm 0,20$, $28,73 \pm 0,20$, y $30,92 \pm 0,20$.

8. La forma cristalina de la sal hemiedisilato de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la forma I tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo en el cual las posiciones de los picos están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de los picos del patrón que se muestra en la Figura 1.

9. La forma cristalina de la sal hemiedisilato de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la forma I tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tiene un punto de fusión de aproximadamente 158°C .

10. La forma cristalina de la sal hemiedisilato de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la forma I tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que está sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la Figura 2.

11. Una sal heminapadisilato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico en forma cristalina, CARACTERIZADA PORQUE tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción en valores 2θ de $4,84 \pm 0,20$, $9,41 \pm 0,20$, $10,82 \pm 0,20$, $17,39 \pm 0,20$, $24,17 \pm 0,20$, y $24,65 \pm 0,20$.

12. La forma cristalina de la sal heminapadisilato de la reivindicación 11, CARACTERIZADA PORQUE tiene uno o más picos de difracción adicionales en valores 2θ que se seleccionan entre $14,05 \pm 0,20$, $18,65 \pm 0,20$, $19,55 \pm 0,20$, $20,21 \pm 0,20$, $21,44 \pm 0,20$, $23,48 \pm 0,20$, $25,69 \pm 0,20$, $26,65 \pm 0,20$, $28,79 \pm 0,20$, $29,63 \pm 0,20$, y $30,52 \pm 0,20$.

13. La forma cristalina de la sal heminapadisilato de la reivindicación 11, CARACTERIZADA PORQUE tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo en el cual las posiciones de los picos están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de los picos del patrón que se muestra en la Figura 11.

14. La forma cristalina de la sal heminapadisilato de la reivindicación 11, CARACTERIZADA PORQUE tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tiene un punto de fusión de aproximadamente 181°C.

15. La forma cristalina de la sal heminapadisilato de la reivindicación 11, CARACTERIZADA PORQUE tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que está sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la Figura 12.

16. Un proceso para preparar la forma cristalina de la sal heminapadisilato de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE comprende:

a) tratar al ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico con ácido naftaleno-1,5-disulfónico;

b) opcionalmente calentar, agitar o sonicar hasta su completa disolución; y

c) dejar que se formen los sólidos y aislar los sólidos para obtener la sal heminapadisilato.

17. Una sal mono-oxalato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico en forma cristalina, CARACTERIZADA PORQUE tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción en valores 2θ de $6,1 \pm 0,20$, $11,0 \pm 0,20$, $13,0 \pm 0,20$, $14,4 \pm 0,20$, $15,2 \pm 0,20$, $16,5 \pm 0,20$, $17,3 \pm 0,20$, $18,4 \pm 0,20$, $21,9 \pm 0,20$, $23,9 \pm 0,20$, $24,3 \pm 0,20$, $24,5 \pm 0,20$, y $26,1 \pm 0,20$.

18. La forma cristalina de la sal mono-oxalato de la reivindicación 17, CARACTERIZADA PORQUE tiene uno o más picos de difracción adicionales en valores 2θ que se seleccionan entre $15,8 \pm 0,20$, $18,1 \pm 0,20$, $19,1 \pm 0,20$, $20,3 \pm 0,20$, $20,5 \pm 0,20$, $22,3 \pm 0,20$, $22,8 \pm 0,20$, $24,9 \pm 0,20$, $27,4 \pm 0,20$, $27,8 \pm 0,20$,

30,6 ± 0,20, 31,4 ± 0,20, y 36,9 ± 0,20.

19. La forma cristalina de la sal mono-oxalato de la reivindicación 17, CARACTERIZADA PORQUE tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo en el cual las posiciones de los picos están sustancialmente de acuerdo con las posiciones de los picos del patrón que se muestra en la Figura 17.

20. La forma cristalina de la sal mono-oxalato de la reivindicación 17, CARACTERIZADA PORQUE tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tiene un punto de fusión de aproximadamente 115°C.

21. La forma cristalina de la sal mono-oxalato de la reivindicación 17, CARACTERIZADA PORQUE tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que está sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la Figura 18.

22. Un proceso para preparar la forma cristalina de la sal mono-oxalato de la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE comprende:

a) tratar al ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico con ácido oxálico;

b) opcionalmente calentar, agitar o sonicar hasta su completa disolución; y

c) dejar que se formen los sólidos y aislar los sólidos para obtener la forma cristalina de la sal mono-oxalato.

23. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el compuesto cristalino de la reivindicación 1, 11, o 17.

24. La composición farmacéutica de la Reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE además comprende un agente secundario terapéutico que se selecciona entre diuréticos, bloqueadores del receptor α_1 adrenérgico, bloqueadores del canal de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor AT₁, inhibidores de neprilisina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, prostaglandinas, agentes antilípidos, agentes antidiabéticos, agentes antitrombóticos, inhibidores de renina,

000004

antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas de aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/neprilisina, y combinaciones de los mismos.

25. Un proceso para purificar ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico; CARACTERIZADO PORQUE comprende formar el compuesto cristalino de la reivindicación 1, 11 ó 17.

26. Un compuesto como el que se reivindica en la reivindicación 1, 11, o 17, CARACTERIZADO PORQUE es para utilizar en terapia.

27. El compuesto de la reivindicación 26, CARACTERIZADO PORQUE es para tratar la hipertensión o la insuficiencia cardíaca.

28. El uso de un compuesto como el que se reivindica en la reivindicación 1, 11, o 17 CARACTERIZADO PORQUE es para la fabricación de un medicamento.

29. El uso de la reivindicación 28, CARACTERIZADO PORQUE el medicamento es para tratar la hipertensión o la insuficiencia cardíaca.

FORMAS CRISTALINAS DE UN ÁCIDO ALCOXIIMIDAZOL-1-ILMETIL BIFENIL CARBOXÍLICO

Resumen

Formas de sal cristalina de ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluoro bifeníl-2-carboxílico. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos cristalinos, procesos e intermediarios para preparar los compuestos cristalinos, y métodos para usar los compuestos cristalinos para tratar enfermedades tales como la hipertensión.

000066

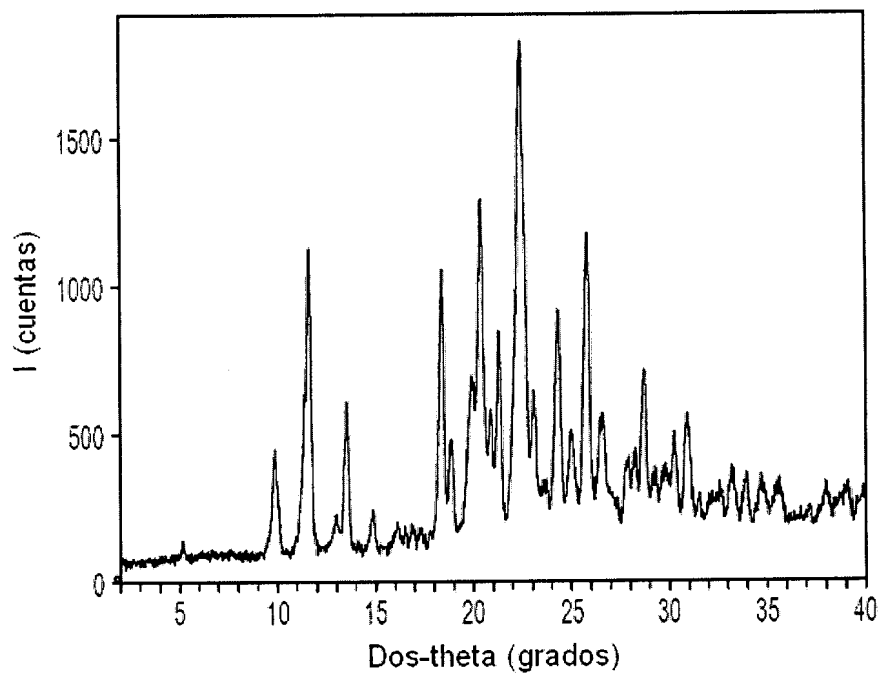


FIG. 1

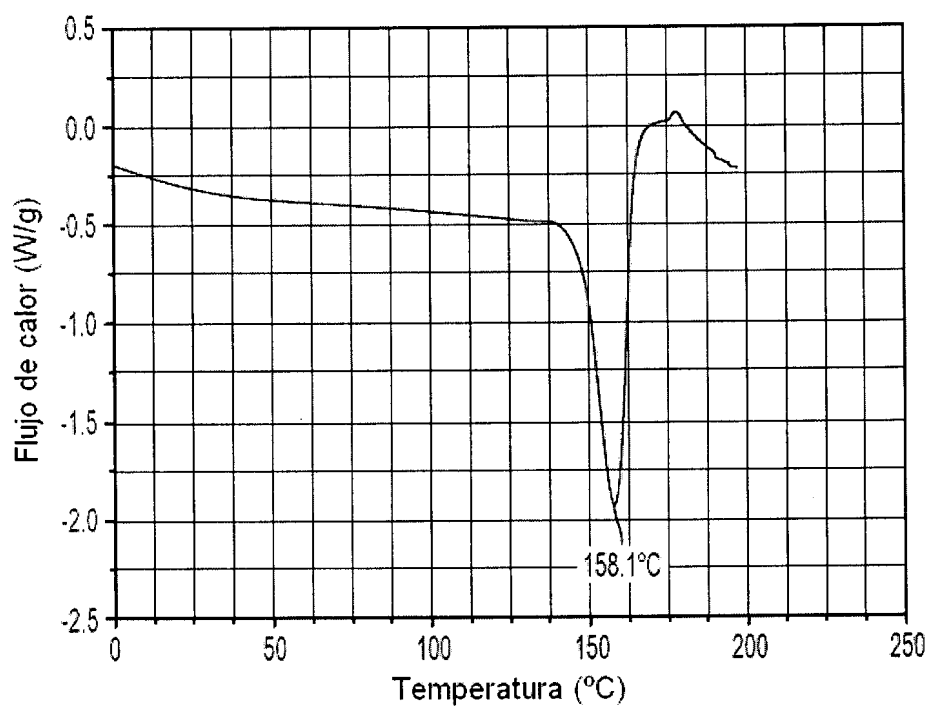


FIG. 2

000067

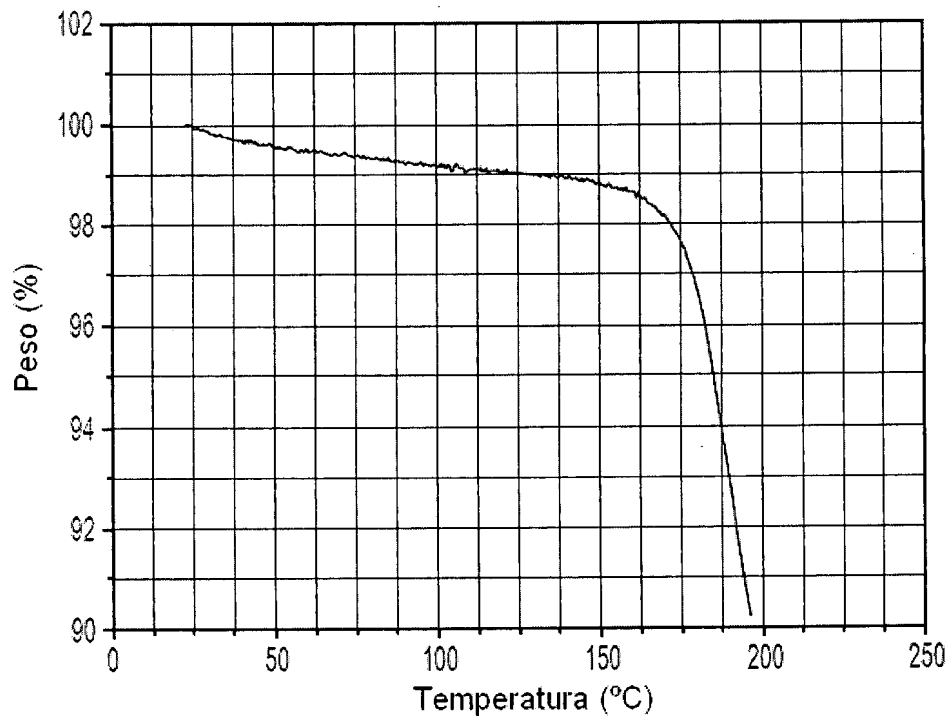


FIG. 3

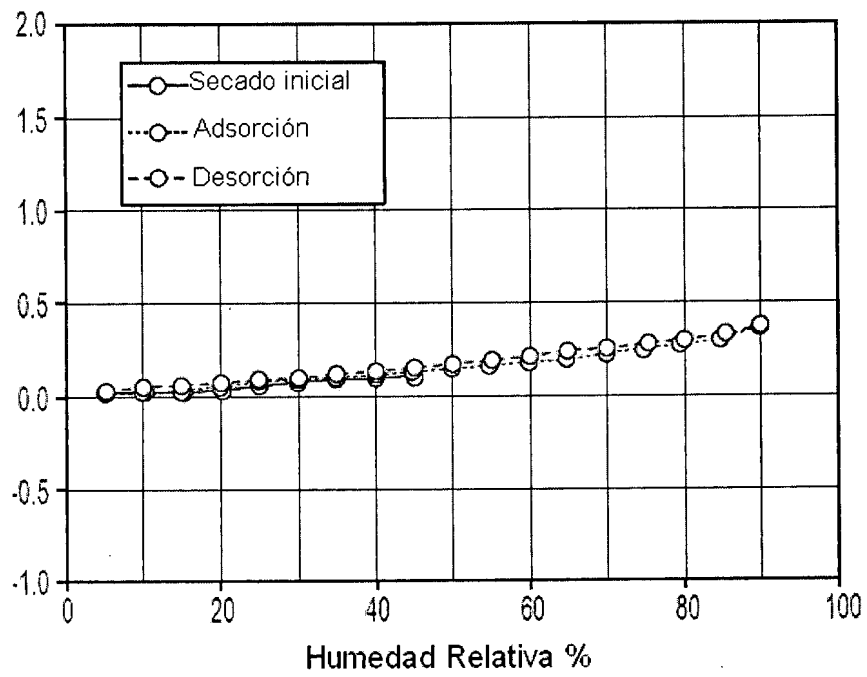


FIG. 4

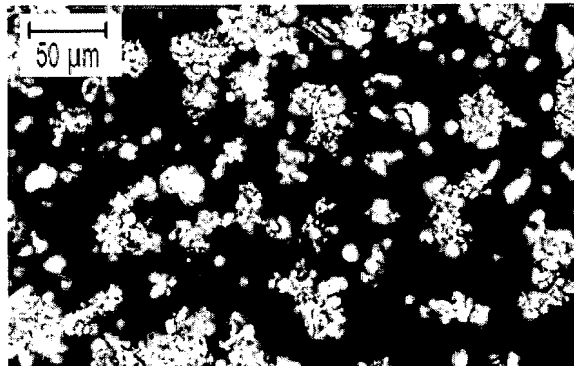


FIG. 5

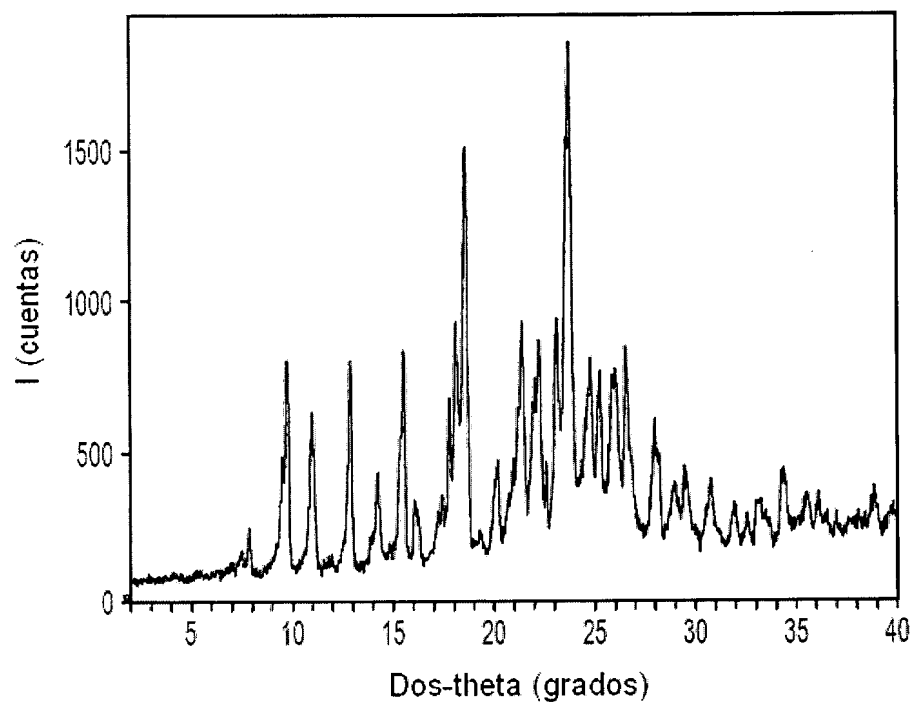


FIG. 6

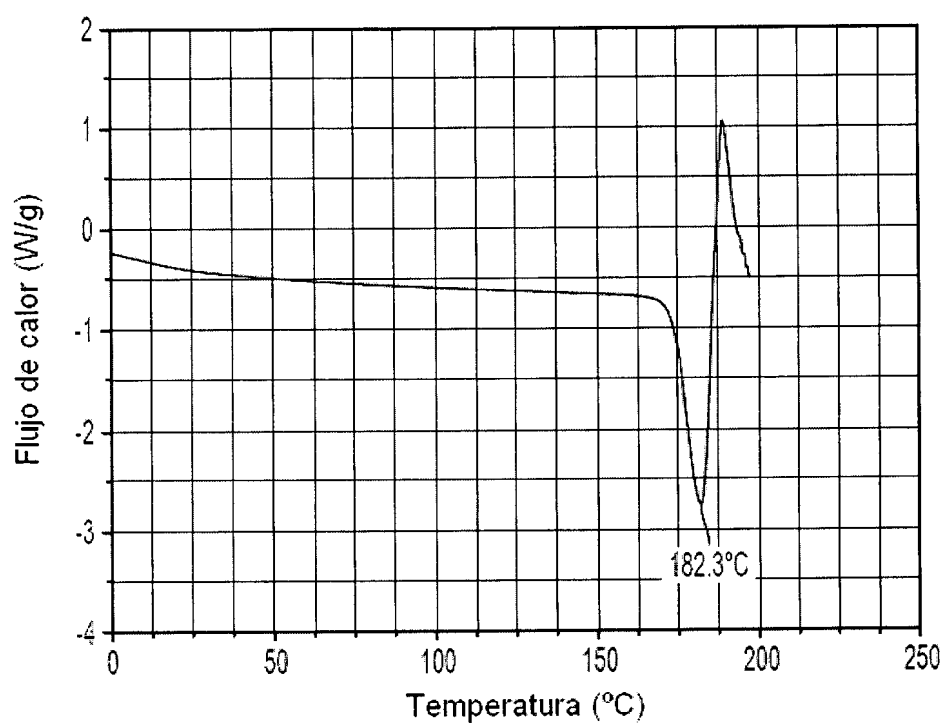


FIG. 7

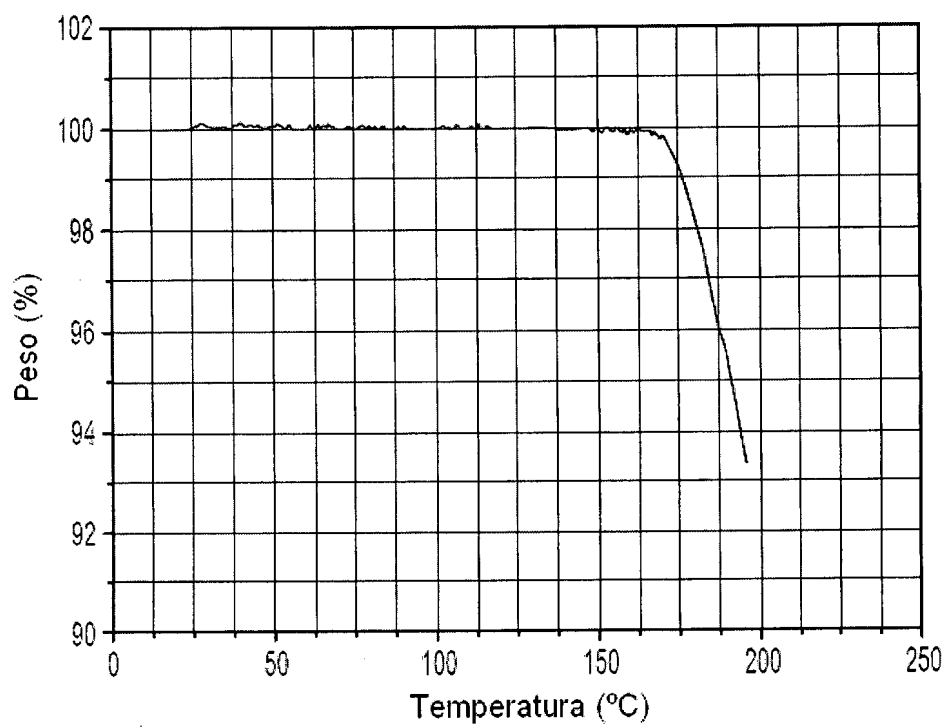


FIG. 8

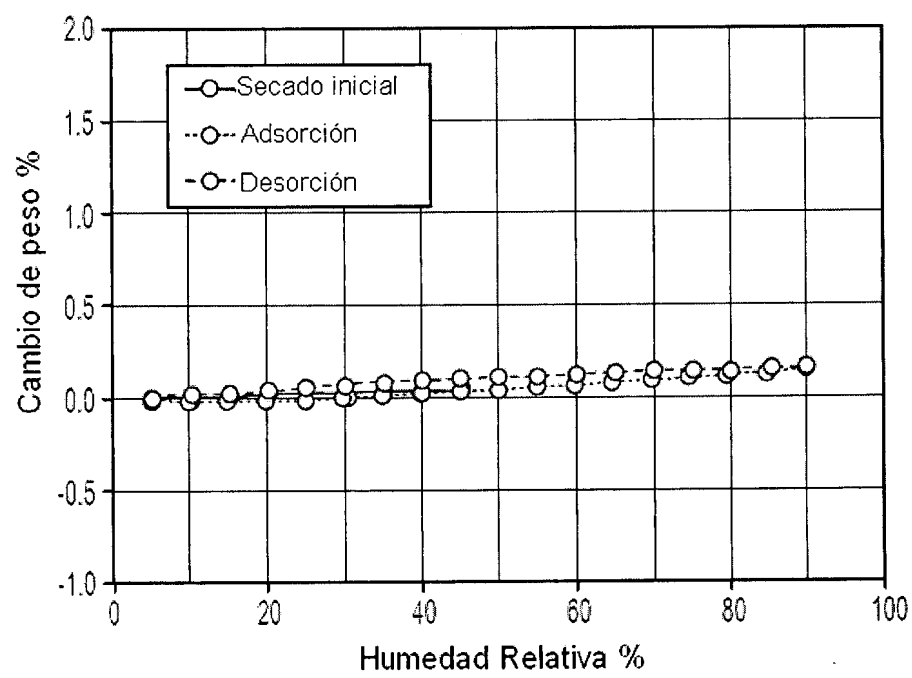


FIG. 9



FIG. 10

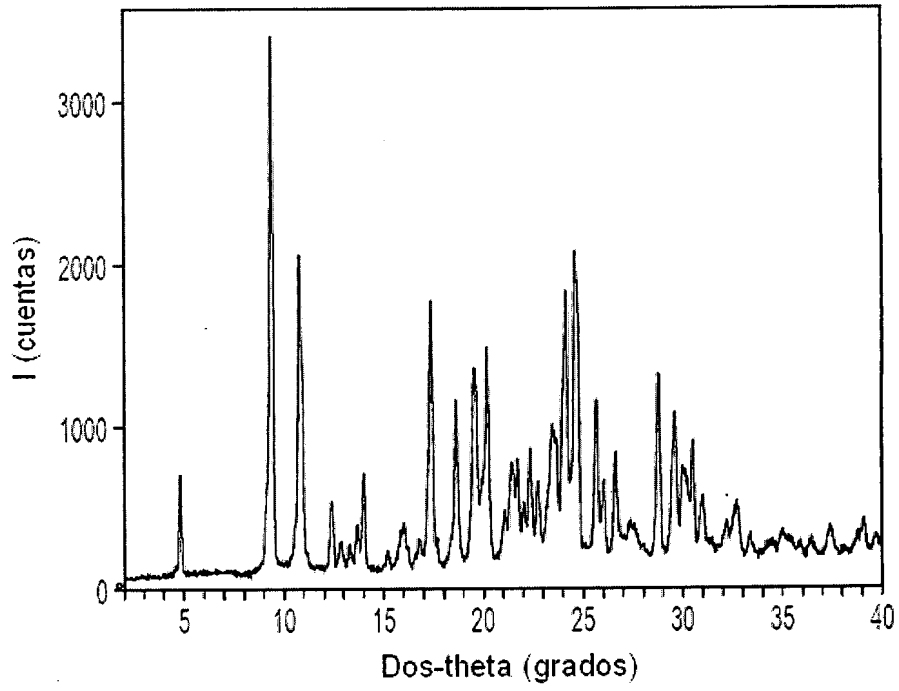


FIG. 11

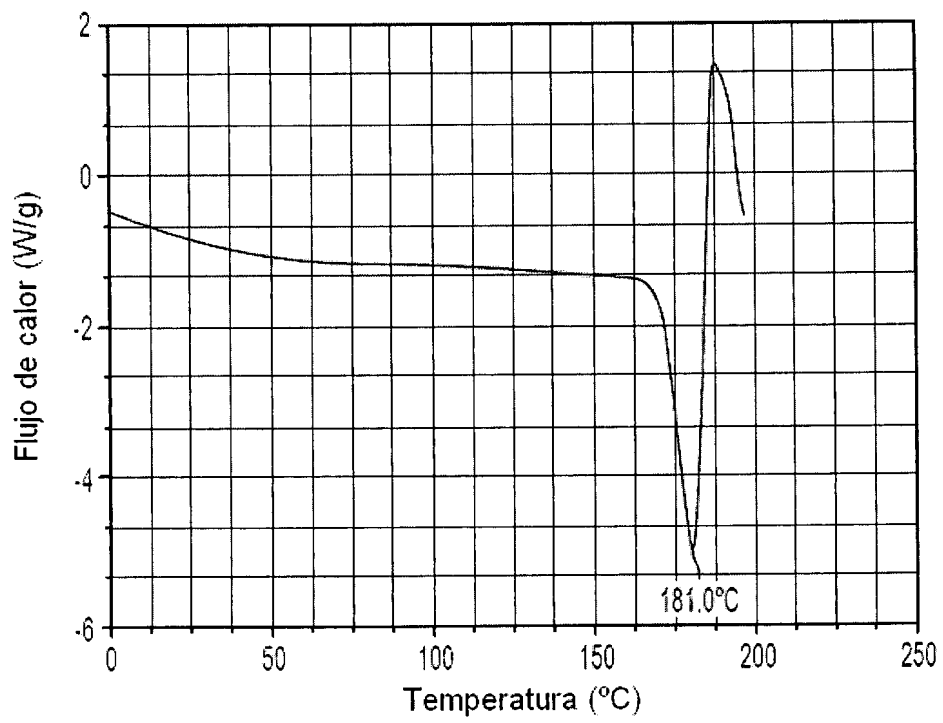


FIG. 12

000072

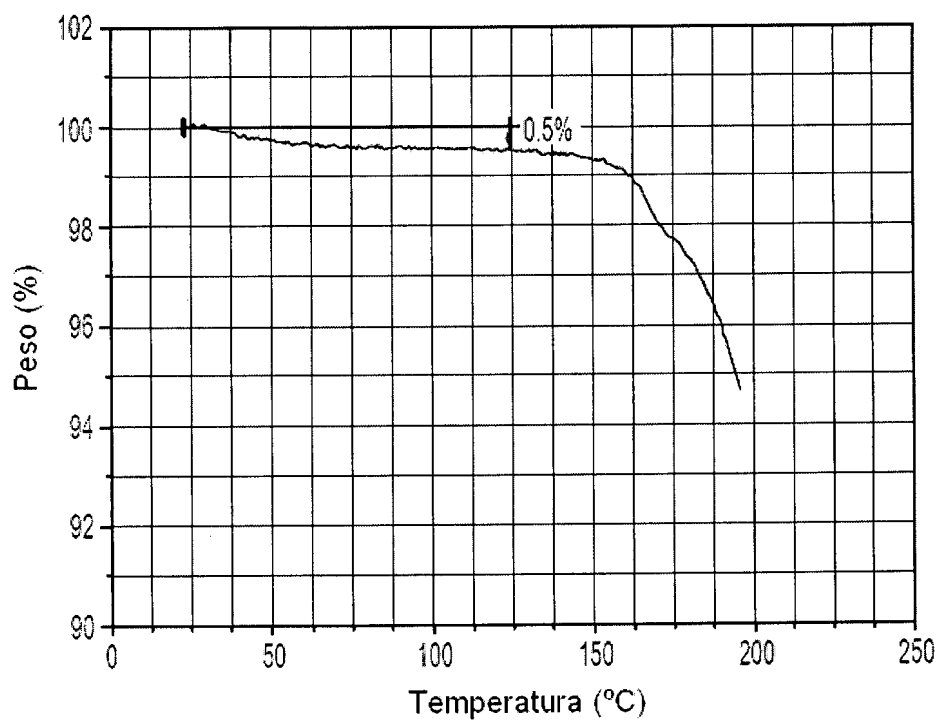


FIG. 13

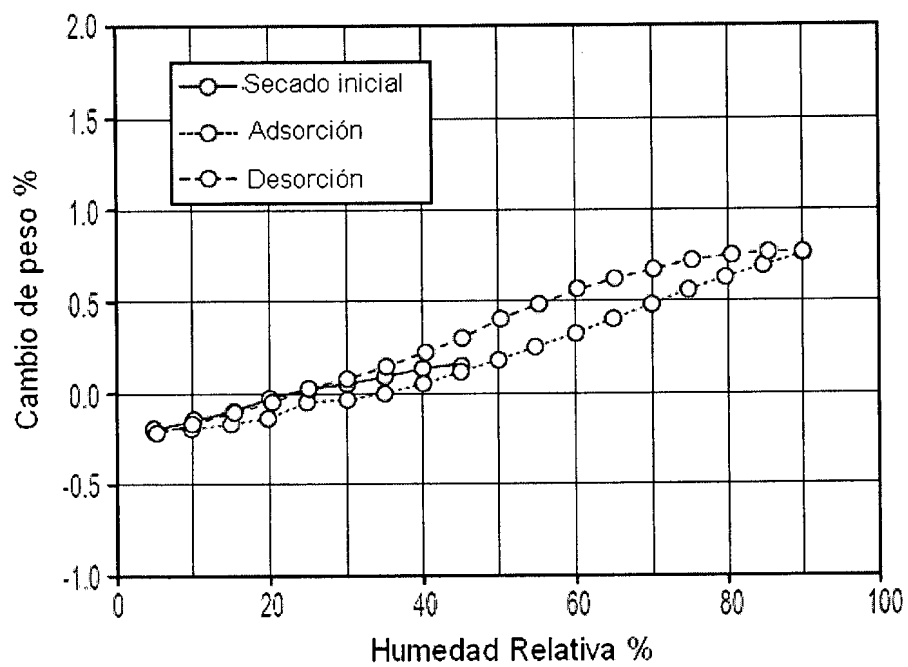


FIG. 14

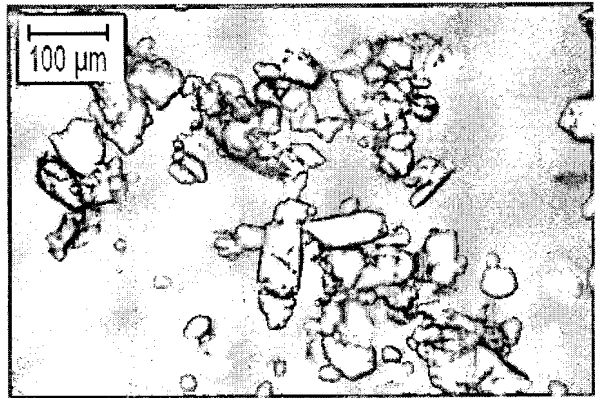


FIG. 15

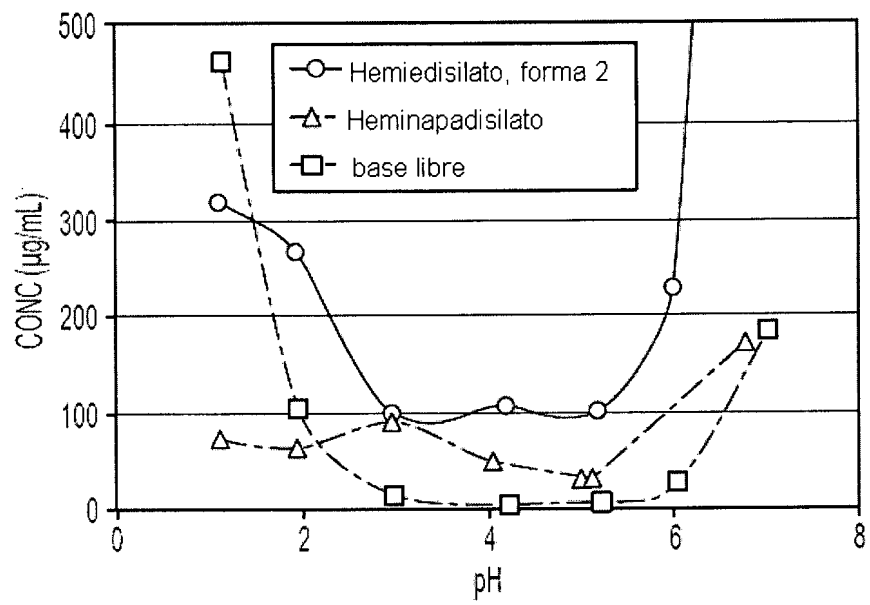


FIG. 16

000074

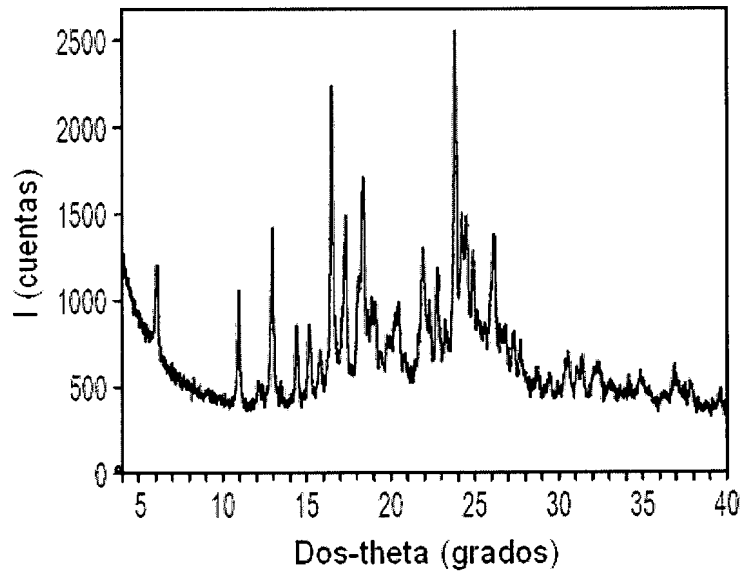


FIG. 17

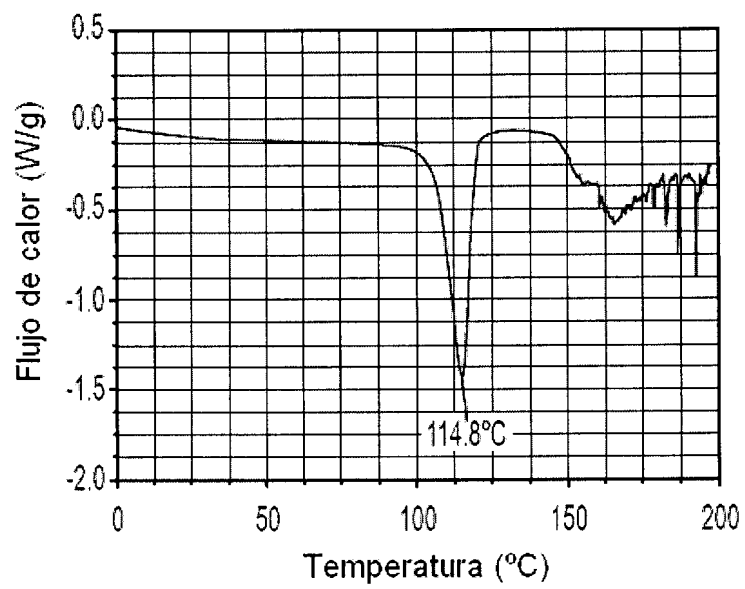


FIG. 18

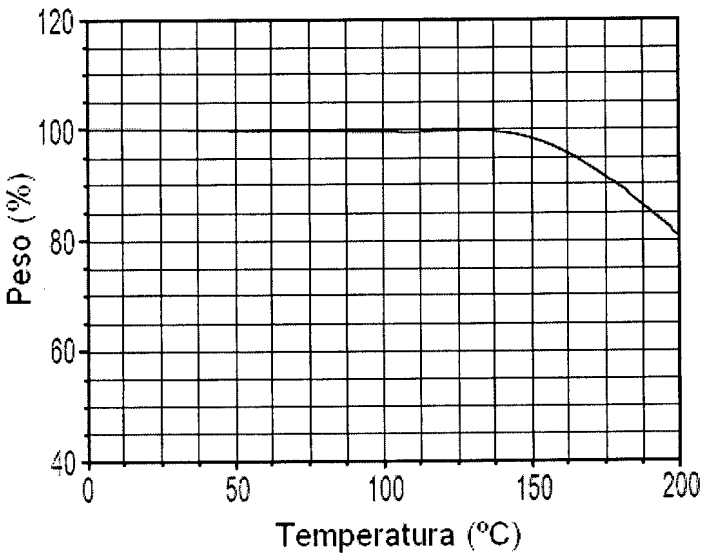


FIG. 19

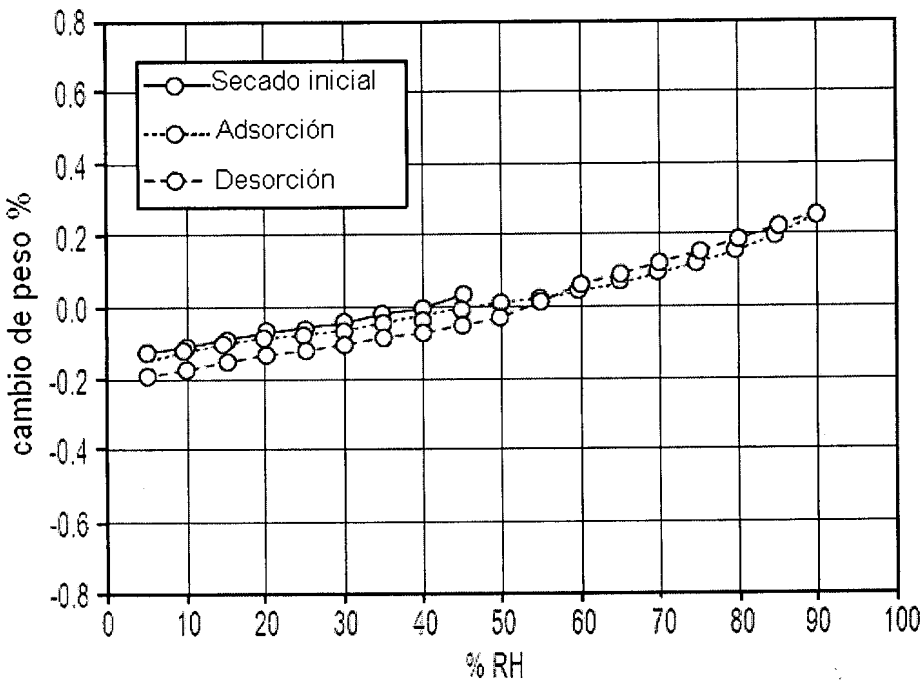


FIG. 20

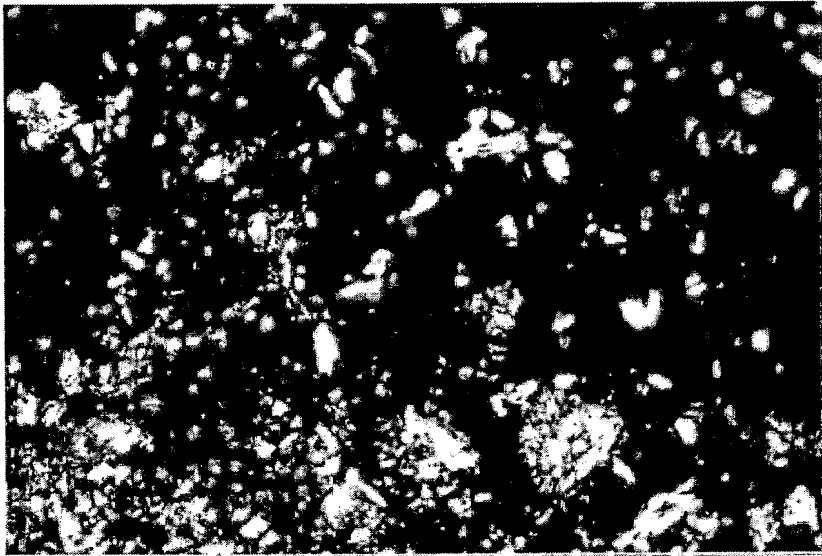


FIG. 21

000077

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 May 2012 (18.05.2012)

(10) International Publication Number
WO 2012/064807 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 233/70 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2011/059895

(22) International Filing Date:
9 November 2011 (09.11.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/412,011 10 November 2010 (10.11.2010) US

(71) Applicant (for all designated States except US): THER-
AVANCE, INC. [US/US]; 901 Gateway Boulevard,
South San Francisco, California 94080 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FATHEREE, Paul
R. [US/US]; 921 Minnesota Street, San Francisco, Cali-
fornia 94107 (US). THALLADI, Venkat R. [IN/US];
888 Foster City Boulevard, Apt. E3, Foster City, Califor-
nia 94404 (US).

(74) Agents: HAGENAH, Jeffrey A. et al.; Theravance, Inc.,
901 Gateway Boulevard, South San Francisco, California
94080 (US).

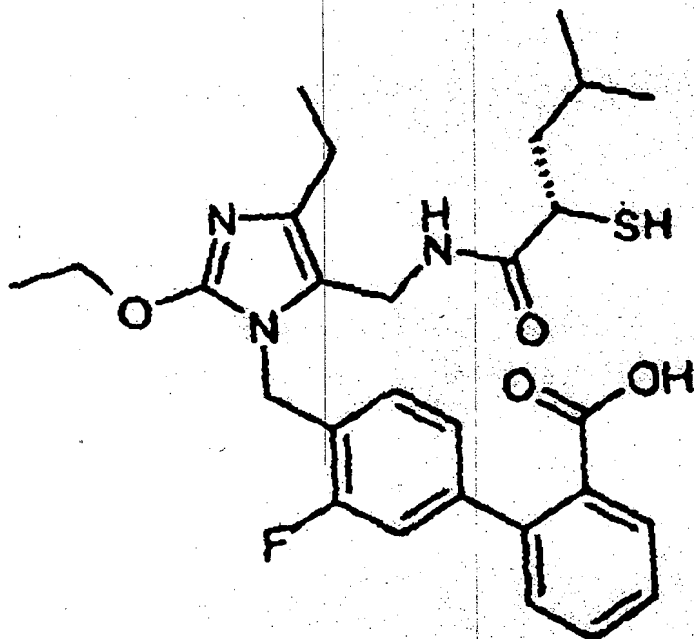
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: CRYSTALLINE FORMS OF AN ALKOXYIMIDAZOL-1-YLMETHYL BIPHENYL CARBOXYLIC ACID



(57) Abstract: The invention provides crys-
talline salt forms of 4'-{2-ethoxy-4-ethyl-5-
[[(S)-2-mercapto-4-
methylpentanoylamino)methyl]-imidazol-1-
ylmethyl}-3'-fluorobiphenyl-2-carboxylic
acid. This invention also provides pharmaceu-
tical compositions comprising the crystalline
compounds, processes and intermediates for
preparing the crystalline compounds, and
methods of using the crystalline compounds
to treat diseases such as hypertension.

WO 2012/064807 A1

000070

P-1465

P-220-00

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

Jeffrey A. Hagenah

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de
THERAVANCE, INC.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

901 Gateway Blvd, South San Francisco, CA 94080, Estados Unidos

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias; cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los

días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Jeffrey A. Hagenah

legal representative(s) of
THERAVANCE, INC.

an organization existing under the laws of
State of Delaware, U.S.A.

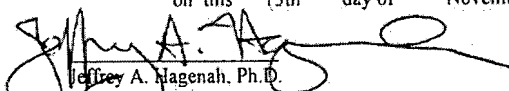
and in present execution of its business activity, domiciled at
901 Gateway Blvd, South San Francisco, CA 94080, U.S.A.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

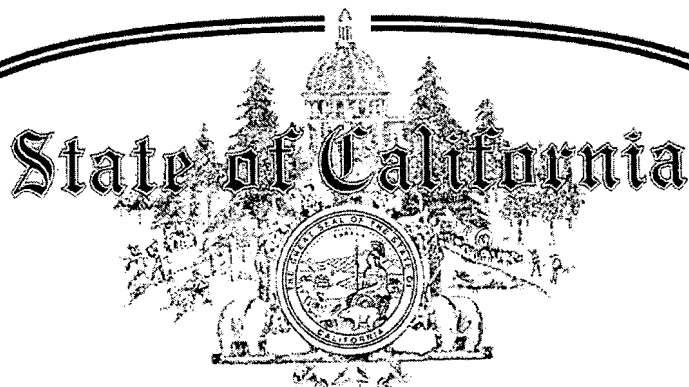
Granted and signed at South San Francisco, California, U.S.A.

on this 13th day of November of 2008


Jeffrey A. Hagenah, Ph.D.
Vice President & Chief Patent Counsel
Firma / signature

(See attached Acknowledgment.)

000079



SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America
This public document*
2. *has been signed by Maria Chuakay*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Maria Chuakay, Notary Public,
State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 20th day of November 2008*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 612157*
9. *Seal/Stamp:*



10. *Signature*

Jana Bowen
Secretary of State

BY *[Signature]*



P-230-CO Power of Attorney

ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of San Mateo

On 13 November 2008 before me, Maria Chuakay Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Jeffrey Hagenah
who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) ~~is/are~~
subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~he/she/they~~ executed the same in
~~his/her/their~~ authorized capacity(ies), and that by ~~his/her/their~~ signature(s) on the instrument the
person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing
paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature Maria Chuakay (Seal)



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. 612157 de 20 DE NOVIEMBRE DE 2008 expedida en Estados Unidos de América correspondiente a un documento de poder en inglés y español (razón por la cual no se hace traducción adicional), otorgado por la sociedad THERAVANCE, INC, domiciliada en San Francisco, California, Estados Unidos de América, el 13 de noviembre de 2008, firmado por Jeffrey A. Hagenah, Ph.D., Vicepresidente & Consejero Principal de Patentes.

RECONOCIMIENTO

Estado De California
Condado de San Mateo

El 13 de noviembre de 2008 ante mí, MARIA CHUAKAY, Notario Público,

Nombre y Título del Oficial

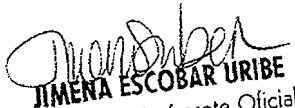
personalmente compareció Jeffrey A. Hagenah

Quien probó ante mí con base en evidencia satisfactoria ser la persona(s) cuyo(s) nombre(s) está(n) inscritos en el instrumento anexo y me reconoció que él/ella/ellos ejecutaron el mismo en su capacidad autorizada y que por su(s) firma(s) en el instrumento la(s) persona(s) o la entidad a nombre de la cual dicha(s) persona(s) actuó(arón), ejecutó el instrumento.

Certifico bajo LA PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es verdadero y correcto.

EN TESTIMONIO, pongo mi firma y sello oficial,

Firma y sello: Sello: María Chuakay
Comisión # 1632136
Notario Público-California
Condado de San Mateo
Mi comisión termina el 20 de diciembre de 2009


JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

Estado de California
Secretario de Estado

Requerido para uso en Colombia.

No para uso en los Estados Unidos de América.

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del oficial que firma el documento, la capacidad en la cual el oficial que firma el documento ha actuado y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. Ha sido firmado por Maria Chuakay

3. Actuando en su calidad de Notario Público, Estado de California

4. Lleva el sello/estampilla de Maria Chuakay, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. En Sacramento, California

6. El día 20 de noviembre de 2007

7. Por Secretario de Estado Diputado, Estado de California

8. NO. 612157

9. Sello/Estampilla

10. Firma

(fdo) firma ilegible
Secretario de Estado

Por (firma ilegible)

Sello: Gran Sello del Estado de California y Sello de la Oficina del Secretario de Estado

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

000083

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0040838

Bogotá D.C., Abril 30 de 2013 - 15:12:00

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	155835514	30/04/2013	49.905.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-111802- -00000-0000

Fecha: 2013-05-03 16:15:37
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 85

000084

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 30 de 2013 - 15:12:08

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0041539
		Bogotá D.C., Mayo 03 de 2013 - 09:37:12

RECIBIDO DE : CLARKE MODET					NI 83.008.643
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	26742	25/03/2011		728.000.00
RECIBO DE CA	999999999	40866	30/04/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	40938	30/04/2013		125.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
19 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	570.000.00
			\$570.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-111802- -00000-0000

Fecha: 2013-05-03 16:15:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

000085



No. 13-111802- -00000-0000

Fecha: 2013-05-03 16:15:37

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 85

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐