

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 006 308**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2018** **E 21202979 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2024** **EP 4014976**

54 Título: **Aprocidentán para uso en el tratamiento de la hipertensión y enfermedades relacionadas en combinación con valsartán**

30 Prioridad:

27.02.2017 WO PCT/EP2017/054489
12.05.2017 WO PCT/EP2017/061487

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.03.2025

73 Titular/es:

IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.00%)
Hegenheimermattweg 91
4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es:

BOLLI, MARTIN;
BELLET, MARC;
CLOZEL, MARTINE y
IGLARZ, MARC

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

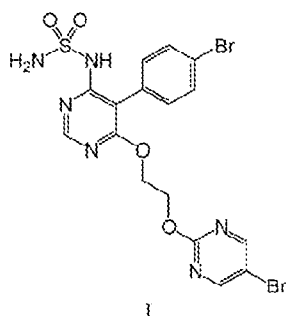
ES 3 006 308 T3

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

DESCRIPCIÓN

Aprocidentán para uso en el tratamiento de la hipertensión y enfermedades relacionadas en combinación con valsartán

- 5 La presente invención se refiere a {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida (en adelante también referida como el "COMPUESTO"), para su uso en el tratamiento de la enfermedad renal crónica (CKD) de las etapas 1 a 4 según lo definido por las Directrices de la Kidney Disease Improving Global Outcomes Renal (KDIGO), donde dicha CKD es causada por hipertensión esencial, donde dicho compuesto se debe administrar en combinación con un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB) que es valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 El aprocitentán, {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida tiene la fórmula I:



- El aprocitentán, conocido también con el nombre ACT-132577, es un inhibidor del receptor de endotelina y es útil como antagonistas del receptor de endotelina. El compuesto de fórmula I es un miembro de una familia estructural que anteriormente fue divulgada genéricamente en WO 02/053557. En particular, el compuesto de fórmula I, aunque muestra actividad antagonista del receptor de endotelina, exhibe *in vivo* una vida media mucho más prolongada y una eliminación mucho más corta en comparación con los derivados alquilados correspondientes. Esto hace al compuesto de fórmula I particularmente adecuado para composiciones farmacéuticas de acción prolongada, como se divulga en WO 2009/024906. Ciertos procesos de fabricación que se refieren al aprocitentán se divulgan en WO2015/121397.
- 15 Debido a su capacidad para inhibir la unión de la endotelina, el COMPUESTO se puede usar para el tratamiento de enfermedades relacionadas con endotelina que están asociadas con un aumento en la vasoconstricción, proliferación o inflamación debida a la endotelina. Ejemplos de tales enfermedades relacionadas con endotelina son la hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, isquemia renal y miocárdica, insuficiencia renal, isquemia cerebral, demencia, migraña, hemorragia subaracnoidea, síndrome de Raynaud, úlceras digitales e hipertensión portal. También se pueden usar en el tratamiento o prevención de la enfermedad renal crónica (CKD), diabetes, nefropatía diabética, retinopatía diabética, vasculopatía diabética, insuficiencia cardíaca crónica y disfunción diastólica. También se puede usar en el tratamiento o prevención de la aterosclerosis, restenosis después de angioplastia de balón o stent, inflamación, úlcera estomacal y duodenal, cáncer, melanoma, cáncer de próstata, hipertrofia prostática, disfunción eréctil, pérdida de audición, amaurosis, bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, septicemia gram negativa, estado de choque, anemia de células falciformes, glomerulonefritis, cólico renal, glaucoma, enfermedades del tejido conectivo, terapia y profilaxis de las complicaciones diabéticas, complicaciones de cirugía vascular o cardíaca o después de trasplante de órgano, complicaciones del tratamiento con ciclosporina, dolor, hiperlipidemia y también otras enfermedades que actualmente se sabe que están relacionadas con la endotelina.
- 20 De acuerdo con la declaración conjunta de 2014 de la American Society of Hypertension y la International Society of Hypertension [Weber et al., "Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension", *J Clin Hypertens* (2014), 16 (1), 14-26], la guía conjunta de 2013 de la European Society of Hypertension y la European Society of Cardiology [Mancia et al., *J. Hypertens.* (2013), 31, 1281-1357], así como también varias guías nacionales [Denolle et al., *J Hum Hypertens.* (2016), 30 (11), 657-663; McCormack et al., *Br J Cardiol* (2013), 20 (supl. 1), S1-S16], la hipertensión resistente (rHT) (o hipertensión difícil de tratar) se define como presión sanguínea (BP) no controlada (es decir, fracaso para reducir la BP a un umbral predefinido), a pesar de la administración concurrente de tres terapias antihipertensivas de diferentes clases farmacológicas a dosis máximas u óptimas, inclusive un
- 35
- 40

diurético. De esta manera, los pacientes de hipertensión resistente incluyen pacientes cuya presión sanguínea está controlada con el uso de más de tres medicamentos. Esto es, los pacientes cuya presión sanguínea está controlada pero que requieren cuatro o más medicamentos para controlarla, deben considerarse resistentes al tratamiento (véase, por ejemplo, Mancia et al, *J. Hypertens.* (2013)).

Los estudios clínicos han mostrado que los antagonistas del receptor de endotelina (ERA) pueden tener un efecto de tratamiento significativo en los pacientes que padecen hipertensión o enfermedad renal. Sin embargo, el beneficio terapéutico requiere ser ponderado contra los efectos secundarios potenciales, tales como el riesgo potencial de actividad teratogénica. Además, tanto los antagonistas selectivos de ET_A como los antagonistas dobles del receptor ET_A y ET_B, pueden causar retención de fluido, un efecto secundario común asociado con muchos ERA previamente estudiados y, algunas veces (p. ej., si no son manejables con diuréticos), producen eventos cardíacos adversos mayores exagerados, tales como insuficiencia cardíaca o muerte. Aunque en la mayoría de los casos el equilibrio riesgo-beneficio está a favor del tratamiento con un ERA para indicaciones tales como hipertensión pulmonar (como lo reflejan las aprobaciones comerciales sucesivas en el pasado, por ejemplo, de los ERA, los antagonistas dobles bosentán y macitentan, el antagonista selectivo de ET_A ambrisentan), los ERA no tienen participación en el manejo de la hipertensión primaria (Laffin et al. *Seminars in Nephrology*, 2015, 35, 168-175), y los efectos secundarios como la retención de fluido pueden seguir siendo un problema cuando se considera un tratamiento potencial con un ERA de la rHT, enfermedad renal crónica u otras enfermedades relacionadas con hipertensión.

El antagonista del receptor de endotelina selectivo de ET_A darusentan está en desarrollo para el tratamiento de rHT (Bakris et al., *Hypertension*, 2010, 56,824-830, véase también WO2007/098390). En una prueba de fase 3 de 14 semanas en pacientes con rHT demostró eficacia sobre la reducción de la presión sanguínea ambulatoria, pero no pudo mostrar un efecto de tratamiento significativo sobre el punto final primario presión sanguínea sistólica. Los pacientes fueron elegibles para participar si tenían hipertensión resistente al tratamiento (presión sanguínea sistólica mayor de 140 mm Hg) a pesar del tratamiento con tres o más fármacos antihipertensivos de diferentes clases farmacológicas que incluyen un diurético, a dosis optimizadas. Se requiere una dosis mínima de 25 mg por día de hidrocortizida (o su equivalente con otros fármacos diuréticos de tiazida). Aunque durante la prueba pudo ser intensificada la terapia diurética a criterio de los investigadores para manejar la retención de fluido, el evento adverso más frecuente asociado con darusentan fue la retención de fluido/edema en 28% contra 12% en cada uno de los otros grupos. Más pacientes se retiraron debido a los eventos adversos del darusentan en comparación con el placebo.

Weber et al ("A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial"; *The Lancet* 2009 (vol 374), Issue 9699, 1423-1431) divulga un estudio aleatorizado, doble ciego que incluyó a 379 pacientes con presión arterial sistólica de 140 mm Hg o más (≥ 130 mm Hg si el paciente tenía diabetes o enfermedad renal crónica) que estaban recibiendo al menos tres medicamentos para reducir la presión arterial, incluido un diurético, en dosis completas o máximas toleradas.

WO2016/073846 provee un sumario amplio de los ERA probados para varias indicaciones que incluyen enfermedad renal crónica (CKD) y rHT. Similarmente a las observaciones hechas con darusentan arriba mencionadas, también el ERA selectivo de ET_A avosentan, en una prueba que investigó el uso de avosentan para reducir la proteinuria en pacientes con diabetes, se observó un efecto de tratamiento significativo asociado con un aumento significativo de discontinuación de los medicamentos de la prueba debido a los eventos adversos, relacionados predominantemente con sobrecarga de fluido e insuficiencia cardíaca congestiva. La prueba se terminó prematuramente y los autores concluyeron que "puede ser que a dosis de 25 a 50 mg, el avosentan es menos selectivo para el receptor ET_A y por lo tanto causó retención de sodio y agua y vasodilatación periférica con desplazamiento de fluido potencial del espacio intravascular al extravascular. La suposición del bloqueo del receptor ET_B con dosis más altas de avosentan es apoyada adicionalmente por datos que muestran un efecto natriurético del bloqueo selectivo del receptor ET_A en personas que fueron tratadas con ACEI (Mann et al., *J Am Soc Nephrol*. 2010, 21 (3): 527-535". WO2016/073846 provee más ejemplos donde la retención de fluido pudo haber aumentado los efectos secundarios de los ERA bosentán, tezoseptán, ambrisentan y atrasentan. WO2016/073846 concluye proponiendo un método de tratamiento de CKD con un ERA, especialmente con el ERA selectivo de ET_A atrasentan, usando predictores de retención de fluido; dicho método comprende la determinación del riesgo de retención de fluido si se administrara un ERA al sujeto; y la administración del ERA al sujeto si el riesgo está a un nivel aceptable.

El documento US 5.696.116 (Clozel et al.) divulga una composición farmacéutica que contiene un inhibidor del sistema renina-angiotensina y un antagonista de la endotelina.

El documento WO2009/024906 informa sobre el uso del aproclitentan como antagonista del receptor de la endotelina en el tratamiento de la hipertensión y afecciones asociadas.

Los datos preclínicos y clínicos sugieren que los antagonistas selectivos de ET_A sitaxentán y ambrisentan poseen un mayor riesgo de retención de fluido que los ERA dobles bosentan y macitentan (Vercauteren et al., *JPET* 2017, 361, 322-333). Por otra parte, los datos preclínicos mostraron que el efecto sinérgico sobre la presión sanguínea de un ERA selectivo de ET_A en combinación con el inhibidor de ACE enalapril fue suprimido por bloqueo simultáneo del receptor ET_B (Goddard et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 2601-2610). En una prueba de fase 2 se mostró que el aproclitentan, un ERA que produce doble bloqueo eficaz de los receptores de endotelina, puede resultar en un control eficaz de la presión sanguínea en sujetos que tienen hipertensión esencial (el aproclitentan se administró como monoterapia, es decir, sin una terapia antihipertensiva de base) (Actelion Pharmaceuticals Ltd, comunicado de prensa, 22 de mayo de 2017). Aunque se observaron algunas indicaciones de potencial de retención de fluido (p. ej., aumento de peso corporal a dosis más altas, reducción de la concentración de hemoglobina relacionada con la dosis, cuatro casos de edema periférico a dosis más altas), la frecuencia general de eventos adversos fue similar a la observada en el grupo de placebo. De esta manera, de forma diferente de los métodos de WO2016/073846, puede no ser necesaria la evaluación del riesgo o la reducción de dosis para mitigar los efectos secundarios relacionados con la retención de fluido del aproclitentan cuando se utiliza en el tratamiento de enfermedades relacionadas con hipertensión, especialmente hipertensión resistente. De esta manera, el aproclitentan puede tener un perfil farmacológico diferente de los antagonistas predominantemente selectivos de ETA probados hasta ahora en hipertensión resistente o enfermedad renal crónica en pacientes diabéticos y no diabéticos.

Se ha encontrado que pueden encontrarse ciertas formas cristalinas (no forma parte de la invención, que está definida por las reivindicaciones) del COMPUESTO bajo ciertas condiciones. Dichas formas cristalinas del COMPUESTO pueden tener propiedades ventajosas en vista del uso potencial del COMPUESTO como ingrediente farmacéutico activo. Tales ventajas pueden incluir mejores propiedades de flujo; menor higroscopicidad; mejor reproducibilidad de fabricación (p. ej., mejores parámetros de filtración, mejor reproducibilidad de formación o mejor sedimentación); y/o morfología definida. Estas formas cristalinas del COMPUESTO pueden ser particularmente adecuadas en un proceso de fabricación de ciertas composiciones farmacéuticas. También se ha encontrado que el COMPUESTO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es particularmente útil para tratar ciertos trastornos, en particular cuando se usa en combinación con otros ingredientes activos o agentes terapéuticos.

Descripción de las figuras

La **figura 1** muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo del COMPUESTO en una forma cristalina A, por ejemplo obtenida en el ejemplo 1. El diagrama de difracción de rayos X muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico más intenso del diagrama, de los siguientes porcentajes (las intensidades relativas de los picos se dan entre paréntesis) a los ángulos de refracción 2θ indicados (se informan picos seleccionados de la escala $3-33^\circ 2\theta$ con intensidad relativa mayor de 10%): $9,8^\circ$ (18%), $9,9^\circ$ (18%), $11,7^\circ$ (14%), $14,5^\circ$ (10%), $15,4^\circ$ (14%), $15,6^\circ$ (29%), $16,9^\circ$ (19%), $17,2^\circ$ (16%), $17,8^\circ$ (100%), $18,6^\circ$ (50%), $19,9^\circ$ (54%), $20,0^\circ$ (67%), $21,5^\circ$ (24%), $21,9^\circ$ (10%), $22,8^\circ$ (18%), $23,2^\circ$ (49%), $23,5^\circ$ (83%), $24,9^\circ$ (32%), $25,1^\circ$ (20%), $25,3^\circ$ (24%), $25,6^\circ$ (33%), $25,9^\circ$ (16%), $27,1^\circ$ (23%), $27,3^\circ$ (39%), $28,5^\circ$ (13%), $29,0^\circ$ (23%), $29,4^\circ$ (15%), $30,1^\circ$ (12%) y $30,6^\circ$ (10%).

La **figura 2** muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo de un solvato de diclorometano del COMPUESTO en una forma cristalina B, por ejemplo obtenida en el ejemplo 2. El diagrama de difracción de rayos X muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico más intenso del diagrama, de los siguientes porcentajes (las intensidades relativas de los picos se dan entre paréntesis) a los ángulos de refracción 2θ indicados (se informan picos seleccionados de la escala $3-33^\circ 2\theta$ con intensidad relativa mayor de 10%): $11,2^\circ$ (16%), $16,2^\circ$ (57%), $18,0^\circ$ (21%), $18,6^\circ$ (71%), $18,8^\circ$ (36%), $19,8^\circ$ (19%), $20,3^\circ$ (100%), $22,4^\circ$ (45%), $22,9^\circ$ (28%), $24,3^\circ$ (44%), $24,8^\circ$ (11%), $25,0^\circ$ (41%), $25,7^\circ$ (22%), $26,1^\circ$ (31%), $27,4^\circ$ (20%), $29,4^\circ$ (16%), $29,8^\circ$ (38%) y $32,4^\circ$ (12%).

La **figura 3** muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo del COMPUESTO en una forma cristalina C, por ejemplo obtenida en el ejemplo 3. El diagrama de difracción de rayos X muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico más intenso del diagrama, de los siguientes porcentajes (las intensidades relativas de los picos se dan entre paréntesis) a los ángulos de refracción 2θ indicados (se informan picos seleccionados de la escala $3-33^\circ 2\theta$ con intensidad relativa mayor de 10%): $7,8^\circ$ (23%), $9,7^\circ$ (42%), $15,7^\circ$ (37%), $17,2^\circ$ (16%), $17,8^\circ$ (15%), $18,8^\circ$ (26%), $19,8^\circ$ (71%), $20,1^\circ$ (51%), $20,6^\circ$ (15%), $21,6^\circ$ (15%), $22,0^\circ$ (100%), $23,4^\circ$ (27%), $23,6^\circ$ (40%), $24,1^\circ$ (23%), $24,5^\circ$ (16%), $25,1^\circ$ (13%), $25,3^\circ$ (39%), $25,7^\circ$ (28%), $26,8^\circ$ (19%), $27,1^\circ$ (16%), $28,5^\circ$ (31%), $30,8^\circ$ (13%) y $30,8^\circ$ (13%).

La **figura 4** muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo del COMPUESTO en una forma cristalina D, por ejemplo obtenida en el ejemplo 4. El diagrama de difracción de rayos X muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico más intenso del diagrama, de los siguientes porcentajes (las intensidades relativas de los picos se dan entre paréntesis) a los ángulos de refracción 2θ indicados (se informan picos seleccionados de la escala 3-33 $^{\circ}2\theta$ con intensidad relativa mayor de 10%): 4,6° (27%), 8,4° (15%), 8,6° (11%), 16,4° (17%), 16,8° (26%), 17,2° (10%), 18,6° (11%), 18,9° (18%), 19,3° (40%), 19,6° (45%), 20,1° (100%), 20,6° (55%), 20,8° (26%), 22,0° (10%), 22,7° (14%), 23,0° (24%), 23,5° (32%), 23,8° (12%), 24,2° (17%), 24,7° (20%), 25,1° (55%), 25,4° (22%), 25,6° (14%), 26,2° (16%), 26,8° (17%), 27,2° (28%), 28,1° (21%) y 28,1° (19%).

La **figura 5** muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo de un solvato de acetonitrilo del COMPUESTO en una forma cristalina E, por ejemplo obtenida en el ejemplo 5. El diagrama de difracción de rayos X muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico más intenso del diagrama, de los siguientes porcentajes (las intensidades relativas de los picos se dan entre paréntesis) a los ángulos de refracción 2θ indicados (se informan picos seleccionados de la escala 3-33 $^{\circ}2\theta$ con intensidad relativa mayor de 10%): 9,0° (21%), 9,5° (56%), 11,3° (61%), 14,5° (41%), 14,8° (15%), 15,6° (47%), 16,0° (26%), 16,5° (100%), 18,2° (84%), 18,7° (73%), 18,9° (56%), 20,2° (20%), 20,7° (56%), 22,8° (96%), 23,9° (22%), 24,5° (70%), 25,3° (77%), 25,6° (29%), 26,0° (14%), 26,6° (66%), 27,5° (27%), 29,6° (31%), 30,2° (66%) y 33,0° (13%).

La **figura 6** muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo del COMPUESTO en una forma cristalina J, por ejemplo obtenida en el ejemplo 6. El diagrama de difracción de rayos X muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico más intenso del diagrama, de los siguientes porcentajes (las intensidades relativas de los picos se dan entre paréntesis) a los ángulos de refracción 2θ indicados (se informan picos seleccionados de la escala 3-33 $^{\circ}2\theta$ con intensidad relativa mayor de 10%): 4,0° (44%), 4,7° (14%), 6,5° (23%), 9,0° (27%), 16,1° (40%), 17,2° (11%), 18,7° (22%), 19,0° (58%), 19,4° (28%), 19,8° (46%), 20,7° (57%), 21,2° (17%), 21,9° (100%), 22,6° (14%), 23,2° (23%), 24,1° (37%), 24,8° (40%), 25,6° (42%), 27,0° (29%), 28,2° (27%), 29,0° (20%), 30,3° y 30,8° (10%).

La **figura 7** muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo de un solvato de sulfóxido de dimetilo del COMPUESTO en una forma cristalina K, por ejemplo obtenida en el ejemplo 7. El diagrama de difracción de rayos X muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico más intenso del diagrama, de los siguientes porcentajes (las intensidades relativas de los picos se dan entre paréntesis) a los ángulos de refracción 2θ indicados (se informan picos seleccionados de la escala 3-33 $^{\circ}2\theta$ con intensidad relativa mayor de 10%): 10,9° (16%), 16,9° (18%), 18,2° (26%), 18,4° (30%), 18,6° (29%), 18,7° (55%), 19,3° (100%), 20,8° (35%), 21,2° (47%), 21,9° (26%), 24,3° (21%), 24,8° (24%), 25,4° (29%), 25,8° (22%), 26,7° (34%), 27,7° (13%), 27,8° (14%), 28,6° (15%), 29,4° (18%), 31,5° (23%) y 31,8° (12%).

La **figura 8** muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo de un solvato de etanol del COMPUESTO en una forma cristalina L, por ejemplo obtenida en el ejemplo 8. El diagrama de difracción de rayos X muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico más intenso del diagrama, de los siguientes porcentajes (las intensidades relativas de los picos se dan entre paréntesis) a los ángulos de refracción 2θ indicados (se informan picos seleccionados de la escala 3-33 $^{\circ}2\theta$ con intensidad relativa mayor de 10%): 9,1° (31%), 9,3° (34%), 11,3° (49%), 12,2° (10%), 14,6° (17%), 14,8° (46%), 15,7° (16%), 16,1° (10%), 16,4° (80%), 17,9° (17%), 18,2° (19%), 18,7° (96%), 20,0° (38%), 20,3° (100%), 22,6° (11%), 22,8° (76%), 23,2° (50%), 24,1° (14%), 24,5° (56%), 24,7° (68%), 25,4° (46%), 25,9° (32%), 26,4° (14%), 26,8° (22%), 27,7° (38%), 28,2° (12%), 29,7° (11%), 29,5° (64%), 29,8° (14%), 30,3° (14%), 30,5° (13%) y 32,4° (16%).

Para evitar cualquier duda, los picos antes listados describen los resultados experimentales de las difracciones de rayos X en polvo mostradas en las figuras 1 a 8. Se entiende que, a diferencia de la lista de picos anterior, se requiere sólo una selección de los picos característicos para caracterizar completa e inequívocamente el COMPUESTO en la forma cristalina respectiva de la presente invención.

En los diagramas de difracción de rayos X de las figuras 1 a 8, el ángulo de refracción 2θ (2 θ) se grafica en el eje horizontal y las cuentas en el eje vertical.

La **figura 9** muestra los efectos agudos del COMPUESTO sobre la presión arterial media ("MAP") en ratas Dahl sensibles a la sal, hipertensas, machos, conscientes.

La **figura 10** muestra los efectos agudos del COMPUESTO sobre la MAP en ratas con acetato de desoxicorticosterona y sal, hipertensas, machos, conscientes.

La **figura 11** muestra los efectos agudos del COMPUESTO sobre la MAP en ratas espontáneamente hipertensas, machos, conscientes.

La **figura 12** muestra los efectos agudos del COMPUESTO, usado sólo o en combinación con valsartán, sobre la MAP en ratas espontáneamente hipertensas, machos, conscientes.

La **figura 13** muestra los efectos agudos del COMPUESTO, usado sólo o en combinación con valsartán, sobre la MAP en ratas con acetato de desoxicorticosterona y sal, hipertensas, machos, conscientes.

- 5 La **figura 14** muestra los efectos agudos del COMPUESTO, usado sólo o en combinación con enalapril, sobre la MAP en ratas espontáneamente hipertensas, machos, conscientes.

La **figura 15** muestra los efectos agudos del COMPUESTO, usado sólo o en combinación con amlodipino, sobre la MAP en ratas con acetato de desoxicorticosterona y sal, hipertensas, machos, conscientes.

- 10 La **figura 16** muestra los efectos de la administración oral crónica del COMPUESTO sobre la MAP en ratas con acetato de desoxicorticosterona y sal, hipertensas, machos, conscientes.

La **figura 17** muestra los efectos de la administración oral crónica del COMPUESTO sobre la resistencia vascular renal en ratas con acetato de desoxicorticosterona y sal, hipertensas, machos, conscientes.

La **figura 18** muestra los efectos de la administración oral de una sola dosis del COMPUESTO sobre el hematocrito (Hct) de ratas Wistar machos.

- 15 La **figura 19** muestra el diagrama gravimétrico de adsorción de vapor del COMPUESTO en una forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1.

La **figura 20** muestra el diagrama gravimétrico de adsorción de vapor del COMPUESTO en una forma cristalina C obtenida en el ejemplo 3.

Descripción detallada de la invención

- 20 La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. El objeto que no esté comprendido en las reivindicaciones no forma parte de la invención reivindicada en este documento.

1) Una primera realización de la divulgación (que no forma parte de la invención, que está definida por las reivindicaciones) se refiere a formas cristalinas del COMPUESTO {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida, o de un solvato de ese compuesto, caracterizadas por:

- 25
- la forma A del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 17,8°, 20,0° y 23,5°; o
 - la forma C del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,7°, 15,7° y 22,0°; o
 - la forma D del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 4,6°, 16,8° y 20,1°; o
 - la forma E de un solvato de acetonitrilo del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,5°, 16,5° y 18,2°; o
 - la forma J del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 4,0°, 16,1° y 21,9°; o
 - la forma K de un solvato de sulfóxido de dimetilo del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 16,9°, 19,3° y 24,8°; o
 - la forma L de un solvato de etanol del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 11,3°, 16,4° y 20,3°;
- 30

donde dicho diagrama de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación de Cu K α 1 y K α 2 combinada, sin separación de K α 2; y la precisión de los valores 2θ es en la escala de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

40

Se entiende que las formas cristalinas de acuerdo con la realización 1) comprenden el compuesto en una forma cristalina de la base libre (es decir, no en forma de una sal). Además, dichas formas cristalinas pueden comprender disolvente no coordinado y/o coordinado. Disolvente coordinado se usa aquí como una expresión de un solvato cristalino. Asimismo, disolvente no coordinado se usa aquí como una expresión de disolvente físicamente adsorbido

o físicamente atrapado (definiciones de acuerdo con "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry" (ed. R. Hilfiker, VCH, 2006), capítulo 8: U.J. Griesser: "The Importance of Solvates"). Las formas cristalinas A y C son formas anhidrato o asolvato, es decir, no comprenden agua coordinada pero pueden comprender disolvente no coordinado tal como isopropanol, metanol, etanol o agua; la forma cristalina B es un solvato de DCM; la forma cristalina E es un solvato de MeCN; la forma cristalina K es un solvato de DMSO; y la forma cristalina L es un solvato de etanol.

Se entiende que la presente invención cubre todas las formas, A, C, D, E, J, K y L, individualmente, y también dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete formas individuales. Se prefieren las formas A y/o C, especialmente la forma A.

2) Otra realización divulga una forma cristalina del COMPUESTO o de un solvato de ese compuesto, caracterizadas por:

- la forma A del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 17,8°, 18,6°, 20,0°, 23,2° y 23,5°; o
 - la forma C del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 7,8°, 9,7°, 15,7°, 19,8° y 22,0°; o
 - la forma D del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 4,6°, 16,8°, 19,6°, 20,1° y 20,6°; o
 - la forma E de un solvato de acetonitrilo del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,5°, 15,6°, 16,5°, 18,2° y 26,6°; o
 - la forma J del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 4,0°, 16,1°, 19,0°, 20,7° y 21,9°; o
 - la forma K de un solvato de sulfóxido de dimetilo del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 16,9°, 19,3°, 20,8°, 21,2° y 24,8°; o
 - la forma L de un solvato de etanol del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,3°, 11,3°, 16,4°, 20,0° y 20,3°;
- donde dicho diagrama de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación de Cu $K\alpha_1$ y $K\alpha_2$ combinada, sin separación de $K\alpha_2$; y la precisión de los valores 2θ es en la escala de $2\theta \pm 0,2^\circ$. Se prefieren las formas A y/o C, especialmente la forma A.

3) Otra realización divulga una forma cristalina del COMPUESTO o de un solvato de ese compuesto, caracterizada por:

- la forma A del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,8°, 9,9°, 11,7°, 17,8°, 18,6°, 20,0°, 21,5°, 22,8°, 23,2° y 23,5°; o
- la forma C del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 7,8°, 9,7°, 15,7°, 17,2°, 17,8°, 18,8°, 19,8°, 22,0°, 23,6° y 25,3°; o
- la forma D del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 4,6°, 16,4°, 16,8°, 19,3°, 19,6°, 20,1°, 20,6°, 23,0°, 23,5° y 25,1°; o
- la forma E de un solvato de acetonitrilo del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,5°, 15,6°, 16,0°, 16,5°, 18,2°, 18,7°, 25,3°, 26,6°, 29,6° y 30,2°; o
- la forma J del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 4,0°, 6,5°, 9,0°, 16,1°, 19,0°, 19,8°, 20,7°, 21,9°, 24,1° y 24,8°; o
- la forma K de un solvato de sulfóxido de dimetilo del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 10,9°, 13,7°, 16,9°, 18,2°, 19,3°, 20,8°, 21,2°, 24,3°, 24,8° y 26,7°; o

- la forma L de un solvato de etanol del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,1°, 9,3°, 11,3°, 14,8°, 16,4°, 20,0°, 20,3°, 22,8°, 24,5° y 24,7°;

5 donde dicho diagrama de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación de Cu $K\alpha_1$ y $K\alpha_2$ combinada, sin separación de $K\alpha_2$; y la precisión de los valores 2θ es en la escala de $2\theta \pm 0,2^\circ$. Se prefieren las formas A y/o C, especialmente la forma A.

4) Otra realización divulga una forma cristalina del COMPUESTO o de un solvato del mismo, caracterizada por:

- la forma A del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,8°, 9,9°, 11,7°, 14,5°, 15,4°, 15,6°, 16,9°, 17,2°, 17,8°, 18,6°, 19,9°, 20,0°, 21,5°, 21,9°, 22,8°, 23,2°, 23,5°, 24,9°, 25,1°, 25,3°, 25,6°, 25,9°, 27,1°, 27,3°, 28,5°, 29,0°, 29,4°, 30,1° y 30,6°; o

- la forma C del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 7,8°, 9,7°, 15,7°, 17,2°, 17,8°, 18,8°, 19,8°, 20,1°, 20,6°, 21,6°, 22,0°, 23,4°, 23,6°, 24,1°, 24,5°, 25,1°, 25,3°, 25,7°, 26,8°, 27,1°, 28,5°, 30,8° y 30,8°; o

- 15 • la forma D del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 4,6°, 8,4°, 8,6°, 16,4°, 16,8°, 17,2°, 18,6°, 18,9°, 19,3°, 19,6°, 20,1°, 20,6°, 20,8°, 22,0°, 22,7°, 23,0°, 23,5°, 23,8°, 24,2°, 24,7°, 25,1°, 25,4°, 25,6°, 26,2°, 26,8°, 27,2°, 28,1° y 28,1°; o

- 20 • la forma E de un solvato de acetonitrilo del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,0°, 9,5°, 11,3°, 14,5°, 14,8°, 15,6°, 16,0°, 16,5°, 18,2°, 18,7°, 18,9°, 20,2°, 20,7°, 22,8°, 23,9°, 24,5°, 25,3°, 25,6°, 26,0°, 26,6°, 27,5°, 29,6°, 30,2° y 33,0°; o

- 25 • la forma J del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 4,0°, 4,8°, 6,5°, 9,0°, 16,1°, 17,2°, 18,7°, 19,0°, 19,4°, 19,8°, 20,7°, 21,2°, 21,9°, 22,6°, 23,2°, 24,1°, 24,8°, 25,6°, 27,0°, 28,2°, 29,0°, 30,4° y 30,8°; o

- la forma K de un solvato de sulfóxido de dimetilo del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 10,9°, 16,9°, 18,2°, 18,4°, 18,6°, 18,7°, 19,3°, 20,8°, 21,2°, 21,9°, 24,3°, 24,8°, 25,4°, 25,8°, 26,7°, 27,7°, 27,8°, 28,6°, 29,4°, 31,5° y 31,8°; o

- 30 • la forma L de un solvato de etanol del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,1°, 9,3°, 11,3°, 12,2°, 14,6°, 14,8°, 15,7°, 16,1°, 16,4°, 17,9°, 18,2°, 18,7°, 20,0°, 20,3°, 22,6°, 22,8°, 23,2°, 24,1°, 24,5°, 24,7°, 25,5°, 25,9°, 26,4°, 26,8°, 27,7°, 28,2°, 29,7°, 29,5°, 29,8°, 30,3°, 30,5° y 32,4°;

35 donde dicho diagrama de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación de Cu $K\alpha_1$ y $K\alpha_2$ combinada, sin separación de $K\alpha_2$; y la precisión de los valores 2θ es en la escala de $2\theta \pm 0,2^\circ$. Se prefieren las formas A y/o C, especialmente la forma A.

5) Otra realización divulga una forma cristalina del COMPUESTO o de un solvato del mismo; caracterizada por:

- 40 • la forma A del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,8° (18%), 9,9° (18%), 11,7° (14%), 14,5° (10%), 15,4° (14%), 15,6° (29%), 16,9° (19%), 17,2° (16%), 17,8° (100%), 18,6° (50%), 19,9° (54%), 20,0° (67%), 21,5° (24%), 21,9° (10%), 22,8° (18%), 23,2° (49%), 23,5° (83%), 24,9° (32%), 25,1° (20%), 25,3° (24%), 25,6° (33%), 25,9° (16%), 27,1° (23%), 27,3° (39%), 28,5° (13%), 29,0° (23%), 29,4° (15%), 30,1° (12%) y 30,6° (10%); o

- 45 • la forma C del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 7,8° (23%), 9,7° (42%), 15,7° (37%), 17,2° (16%), 17,8° (15%), 18,8° (26%), 19,8° (71%), 20,1° (51%), 20,6° (15%), 21,6° (15%), 22,0° (100%), 23,4° (27%), 23,6° (40%), 24,1° (23%), 24,5° (16%), 25,1° (13%), 25,3° (39%), 25,7° (28%), 26,8° (19%), 27,1° (16%), 28,5° (31%), 30,8° (13%) y 30,8° (13%); o

- la forma D del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 4,6° (27%), 8,4° (15%), 8,6° (11%), 16,4° (17%), 16,8° (26%), 17,2° (10%), 18,6° (11%), 18,9° (18%), 19,3° (40%), 19,6° (45%), 20,1° (100%), 20,6° (55%), 20,8° (26%), 22,0°

(10%), 22,7° (14%), 23,0° (24%), 23,5° (32%), 23,8° (12%), 24,2° (17%), 24,7° (20%), 25,1° (55%), 25,4° (22%), 25,6° (14%), 26,2° (16%), 26,8° (17%), 27,2° (28%), 28,1° (21%) y 28,1° (19%); o

- 5 • la forma E de un solvato de acetonitrilo del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,0° (21%), 9,5° (56%), 11,3° (61%), 14,5° (41%), 14,8° (15%), 15,6° (47%), 16,0° (26%), 16,5° (100%), 18,2° (84%), 18,7° (73%), 18,9° (56%), 20,2° (20%), 20,7° (56%), 22,8° (96%), 23,9° (22%), 24,5° (70%), 25,3° (77%), 25,6° (29%), 26,0° (14%), 26,6° (66%), 27,5° (27%), 29,6° (31%), 30,2° (66%) y 33,0° (13%); o

- 10 • la forma J del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 4,0° (44%), 4,8° (14%), 6,5° (23%), 9,0° (27%), 16,1° (40%), 17,2° (11%), 18,7° (22%), 19,0° (58%), 19,4° (28%), 19,8° (46%), 20,7° (57%), 21,2° (17%), 21,9° (100%), 22,6° (14%), 23,2° (23%), 24,1° (37%), 24,8° (40%), 25,6° (42%), 27,0° (29%), 28,2° (27%), 29,0° (20%), 30,4° y 30,8° (10%); o

- 15 • la forma K de un solvato de sulfóxido de dimetilo del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 10,9° (16%), 16,9° (18%), 18,2° (26%), 18,4° (30%), 18,6° (29%), 18,7° (55%), 19,3° (100%), 20,8° (35%), 21,2° (47%), 21,9° (26%), 24,3° (21%), 24,8° (24%), 25,4° (29%), 25,8° (22%), 26,7° (34%), 27,7° (13%), 27,8° (14%), 28,6° (15%), 29,4° (18%), 31,5° (23%) y 31,8° (12%); o

- 20 • la forma L de un solvato de etanol del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,1° (31%), 9,3° (34%), 11,3° (49%), 12,2° (10%), 14,6° (17%), 14,8° (46%), 15,7° (16%), 16,1° (10%), 16,4° (80%), 17,9° (17%), 18,2° (19%), 18,7° (96%), 20,0° (38%), 20,3° (100%), 22,6° (11%), 22,8° (76%), 23,2° (50%), 24,1° (14%), 24,5° (56%), 24,7° (68%), 25,5° (46%), 25,9° (32%), 26,4° (14%), 26,8° (22%), 27,7° (38%), 28,2° (12%), 29,7° (11%), 29,5° (64%), 29,8° (14%), 30,3° (14%), 30,5° (13%) y 32,4° (16%);

- 25 donde dicho diagrama de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación de Cu $K\alpha_1$ y $K\alpha_2$ combinada, sin separación de $K\alpha_2$; y la precisión de los valores 2θ es en la escala de $2\theta \pm 0,2^\circ$. Se prefieren las formas A y/o C, especialmente la forma A.

Los presentes datos muestran picos que tienen una intensidad relativa en comparación con el pico más intenso del diagrama, de los siguientes porcentajes (las intensidades relativas de los picos se dan entre paréntesis) a los ángulos de refracción 2θ indicados (se informan picos seleccionados de la escala 3-33° 2θ con intensidad relativa mayor de 10%).

- 30 6) Otra realización divulga una forma cristalina del COMPUESTO o de un solvato del mismo que muestra esencialmente el patrón de difracción de rayos X en polvo representado en cualquiera de las figuras 1, 3, 4, 5, 6, 7 y 8, donde dicho diagrama de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación de Cu $K\alpha_1$ y $K\alpha_2$ combinada, sin separación de $K\alpha_2$; y la precisión de los valores 2θ es en la escala de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

- 35 En este contexto, el término "esencialmente" significa que tienen que estar presentes por lo menos los picos principales del diagrama representado en dichas figuras, es decir, los que tienen una intensidad relativa mayor de 10%, especialmente mayor de 20%, en comparación con el pico más intenso del diagrama. Sin embargo, el técnico en difracción de rayos X en polvo reconocerá que las intensidades relativas de los diagramas de difracción de rayos X en polvo pueden experimentar fuertes variaciones de intensidad debido a efectos de orientación preferida.

- 40 7) Una subrealización particular de la realización 6) divulga una forma cristalina del COMPUESTO que muestra esencialmente el patrón de difracción de rayos X en polvo representado en la figura 1, donde dicho diagrama de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación de Cu $K\alpha_1$ y $K\alpha_2$ combinada, sin separación de $K\alpha_2$; y la precisión de los valores 2θ es en la escala de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

8) En otra realización, se divulga una forma cristalina del COMPUESTO, o de un solvato del mismo, donde:

- (a) la forma A es obtenible por cristalización del COMPUESTO en una solución acuosa a un pH de 6,2 a 6,8;
45 (b) la forma B es obtenible por cristalización del COMPUESTO de DCM a pH 7;
(c) la forma C es obtenible por cristalización del COMPUESTO de MeOH, EtOH o propan-2-ol;
(d) la forma D es obtenible por cristalización de la forma A de metil-etilcetona;
(e) la forma E es obtenible por cristalización de la forma A de MeCN;

(j) la forma J es obtenible por cristalización de la forma B de DMSO y agua;

(k) la forma K es obtenible por cristalización del COMPUESTO en una solución acuosa;

(l) la forma L es obtenible por cristalización de la forma K del EtOH.

- 5 9) Otra realización divulga una forma cristalina A del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 17,8°, 20,0° y 23,5°; por lo que es una forma anhidrato o asolvato. Se entiende que el diagrama de difracción de rayos X en polvo puede comprender adicionalmente los picos revelados en la realización 2), 3), 4), 5) o 6). Se entiende además que dicha forma cristalina puede caracterizarse adicionalmente por un evento endotérmico, con un pico del endoterma observado aproximadamente a 159 °C, determinado por DSC, por ejemplo usando el método divulgado en la parte experimental.
- 10 10) Otra realización divulga una forma cristalina A del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 17,8°, 20,0° y 23,5°; por lo que es una forma anhidrato o asolvato que es obtenible por cristalización en una solución acuosa a un pH de 6,2 a 6,8. Se entiende que el diagrama de difracción de rayos X en polvo puede comprender adicionalmente los picos revelados en la realización 2), 3), 4), 5) o 6).
- 15 11) Otra realización divulga una forma cristalina B de un solvato de diclorometano del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 16,2°, 18,6° y 20,3° (particularmente 16,2°, 18,6°, 20,3°, 22,4° y 24,3°, especialmente 9,0°, 11,2°, 16,2°, 18,0°, 18,6°, 19,8°, 20,3°, 22,4°, 22,9° y 24,3°).
- 20 12) Otra realización divulga una forma cristalina B de un solvato de diclorometano del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 16,2°, 18,6° y 20,3° (particularmente 16,2°, 18,6°, 20,3°, 22,4° y 24,3°, especialmente 9,0°, 11,2°, 16,2°, 18,0°, 18,6°, 19,8°, 20,3°, 22,4°, 22,9° y 24,3°); por lo que esta forma es obtenible por cristalización de diclorometano a pH 7.
- 25 13) Otra realización divulga una forma cristalina C del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,7°, 15,7° y 22,0°; por lo que es una forma anhidrato o asolvato. Se entiende que el diagrama de difracción de rayos X en polvo puede comprender adicionalmente los picos revelados en la realización 2), 3), 4), 5) o 6). Se entiende además que dicha forma cristalina puede caracterizarse adicionalmente por un evento endotérmico con un pico del endoterma observado aproximadamente a 153°C, determinado por DSC, por ejemplo usando el método divulgado en la parte experimental.
- 30 14) Otra realización divulga una forma cristalina C del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,7°, 15,7° y 22,0°; por lo que es una forma anhidrato o asolvato que es obtenible por cristalización de MeOH, EtOH o propan-2-ol. Se entiende que el diagrama de difracción de rayos X en polvo puede comprender adicionalmente los picos revelados en la realización 2), 3), 4), 5) o 6).
- 35 15) Otra realización divulga una forma cristalina D del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 4,6°, 16,8° y 20,1°; por lo que es obtenible por cristalización de la forma A de metil-etilcetona. Se entiende que el diagrama de difracción de rayos X en polvo puede comprender adicionalmente los picos revelados en la realización 2), 3), 4), 5) o 6).
- 40 16) Otra realización divulga una forma cristalina E de un solvato de acetonitrilo del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,5°, 16,5° y 18,2°. Se entiende que el diagrama de difracción de rayos X en polvo puede comprender adicionalmente los picos revelados en la realización 2), 3), 4), 5) o 6).
- 45 17) Otra realización divulga una forma cristalina E de un solvato de acetonitrilo del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,5°, 16,5° y 18,2°; por lo que esta forma es obtenible por cristalización de la forma A de acetonitrilo. Se entiende que el diagrama de difracción de rayos X en polvo puede comprender adicionalmente los picos revelados en la realización 2), 3), 4), 5) o 6).
- 50 18) Otra realización divulga una forma cristalina J del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 4,0°, 16,1° y 21,9°; por lo

que es obtenible por cristalización de la forma B de un solvato de diclorometano del COMPUESTO de DMSO y agua. Se entiende que el diagrama de difracción de rayos X en polvo puede comprender adicionalmente los picos revelados en la realización 2), 3), 4), 5) o 6).

5 19) Otra realización divulga una forma cristalina K de un solvato de sulfóxido de dimetilo del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 16,9°, 19,3° y 24,8°. Se entiende que el diagrama de difracción de rayos X en polvo puede comprender adicionalmente los picos revelados en la realización 2), 3), 4), 5) o 6).

10 20) Otra realización divulga una forma cristalina K de un solvato de sulfóxido de dimetilo del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 16,9°, 19,3° y 24,8°; por lo que esta forma es obtenible por cristalización en una solución acuosa. Se entiende que el diagrama de difracción de rayos X en polvo puede comprender adicionalmente los picos revelados en la realización 2), 3), 4), 5) o 6).

15 21) Otra realización divulga una forma cristalina L de un solvato de etanol del COMPUESTO, que comprende la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 11,3°, 16,4° y 20,3°; por lo que es obtenible por cristalización de la forma K de etanol. Se entiende que el diagrama de difracción de rayos X en polvo puede comprender adicionalmente los picos revelados en la realización 2), 3), 4), 5) o 6).

20 Para evitar cualquier duda, siempre que una de las realizaciones anteriores se refiera a "picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ ", dicho diagrama de difracción de rayos X en polvo se obtiene usando radiación de Cu K α 1 y K α 2 combinada, sin separación de K α 2; y se debe entender que la precisión de los valores 2θ aquí provistos es en la escala de $\pm 0,1-0,2^\circ$. Particularmente, cuando se especifica un ángulo de refracción 2θ de un pico en las realizaciones de la invención y las reivindicaciones, el valor de 2θ dado se entiende como un intervalo desde dicho valor menos $0,2^\circ$ hasta dicho valor más $0,2^\circ$ ($2\theta \pm 0,2^\circ$); y preferiblemente desde dicho valor menos $0,1^\circ$ hasta dicho valor más $0,1^\circ$ ($2\theta \pm 0,1^\circ$).

25 Cuando se define la presencia de un pico, por ejemplo en un diagrama de difracción de rayos X en polvo, un enfoque común es hacer esto en función del diagrama representado (S = señal, N = ruido). De acuerdo con esta definición, cuando se afirma que un pico tiene que estar presente en un diagrama de difracción de rayos X en polvo, se entiende que el pico en el diagrama de difracción de rayos X en polvo es definido por tener una proporción S/N (S = señal, N = ruido) mayor de x (siendo x un valor numérico mayor de 1), usualmente mayor de 2, especialmente mayor de 3.

30 A menos que se use con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10% de X hasta X más 10% de X, y preferiblemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5% de X hasta X más 5% de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de la temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10°C hasta Y más 10°C , preferiblemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5°C hasta Y más 5°C , en particular a un intervalo que se extiende desde Y menos 3°C hasta Y más 3°C . La temperatura ambiente significa una temperatura de aproximadamente 25°C . Cuando en la presente solicitud se usa el término n equivalentes, donde n es un número, se entiende que n se refiere a aproximadamente el número n y está dentro del alcance de la presente solicitud, preferiblemente n se refiere al número exacto n.

45 Siempre que se use la palabra "entre" o "a" para describir una escala numérica, se entiende que los puntos finales de la escala indicada están incluidos explícitamente en la escala. Por ejemplo, si se describe que una escala de temperatura es entre 40°C y 80°C (o 40°C a 80°C), esto significa que los puntos finales 40°C y 80°C están incluidos en la escala; o si una variable se define como un entero entre 1 y 4 (o 1 a 4), esto significa que la variable es el entero 1, 2, 3 o 4.

22) Otra realización divulga una forma amorfa del COMPUESTO {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida. De esta manera, la forma amorfa se puede obtener moliendo la forma A. Por ejemplo, la forma amorfa es obtenible mediante molienda en un molino de bolas (molino de bolas MM200 Retsch, 2 cuentas de ágata), 30 min a 30 Hz a temperatura ambiente.

50 23) Las formas cristalinas, especialmente las formas cristalinas esencialmente puras del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21), se pueden usar como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral.

En el contexto de la presente invención se entiende que el término “esencialmente puro” significa en especial que en la forma cristalina respectiva está presente por lo menos 90 por ciento, preferiblemente por lo menos 95 por ciento y muy preferiblemente por lo menos 99 por ciento en peso del COMPUESTO.

- 5 24) Otra realización divulga así una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21) para usarse como un medicamento.

El sólido cristalino, especialmente el sólido cristalino esencialmente puro del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21) se puede usar como el componente sólo o como mezclas con otras formas cristalinas o la forma amorfa del COMPUESTO.

- 10 La producción de las composiciones farmacéuticas se puede efectuar de la manera familiar para el técnico en la materia (véase, por ejemplo, “Remington, The Science and Practice of Pharmacy”, 21ª edición (2005), parte 5, “Pharmaceutical Manufacturing” [publicada por Lippincott Williams & Wilkins]), poniendo las formas cristalinas de la presente invención, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en formas farmacéuticas junto con materiales vehículos sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables adecuados, no tóxicos, inertes y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

- 15 25) Otra realización divulga una forma cristalina del COMPUESTO, o de un solvato de ese compuesto, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21), para usarse en la preparación de una composición farmacéutica, donde dicha composición farmacéutica comprende como ingrediente activo el compuesto {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida, y por lo menos un excipiente terapéuticamente inerte.

- 20 Estas composiciones farmacéuticas de acuerdo con la realización 25) son divulgadas por ser especialmente útiles para el tratamiento de la hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, isquemia renal y miocárdica, insuficiencia renal, isquemia cerebral, demencia, migraña, hemorragia subaracnoidea, síndrome de Raynaud, úlceras digitales o hipertensión portal; también para el tratamiento o prevención de la aterosclerosis, restenosis después de angioplastia de balón o stent, inflamación, úlcera estomacal y duodenal, cáncer, melanoma, cáncer de próstata, hipertrofia prostática, disfunción eréctil, pérdida de audición, amaurosis, bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, septicemia gram negativa, estado de choque, anemia de células falciformes, glomerulonefritis, cólico renal, glaucoma, enfermedades del tejido conectivo, complicaciones diabéticas, complicaciones de cirugía vascular o cardíaca o después de trasplante de órgano, complicaciones del tratamiento con ciclosporina, dolor e hiperlipidemia. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la realización 25) también son útiles para el tratamiento de la enfermedad renal crónica (CKD), especialmente CKD de las etapas 1 a 4 definidas por las guías Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (y particularmente CKD de la etapa 3), y en particular CKD (particularmente de estas etapas) causada por hipertensión esencial.

- 30 Preferiblemente, son útiles para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en hipertensión, hipertensión pulmonar, arteriopatía diabética, insuficiencia cardíaca, disfunción eréctil, angina de pecho y CKD [especialmente CKD de las etapas 1 a 4 definidas por las guías Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (y particularmente CKD de la etapa 3); y en particular CKD (particularmente de estas etapas) causada por hipertensión esencial].

- 35 Además, son útiles en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en hipertensión esencial, hipertensión resistente, hipertensión pulmonar e hipertensión arterial pulmonar (y particularmente en el tratamiento de hipertensión resistente).

- 40 Cualquier referencia a un método de tratamiento en esta descripción debe interpretarse como una referencia a los compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos de la presente invención para su uso en dicho método de tratamiento.

- 45 La hipertensión esencial (también llamada hipertensión primaria o hipertensión idiopática) es la forma de hipertensión que por definición no tiene causa identificable. Representa un problema de salud pública global significativo que contribuye a morbilidad vascular y renal y a mortalidad cardiovascular. El diagnóstico de la hipertensión esencial se hace cuando el promedio de múltiples mediciones de presión sanguínea sistólica en 2 o más visitas subsiguientes es consistentemente igual o mayor de un cierto valor de umbral T_{SBP} . Los individuos con presión sanguínea alta normal tienden a mantener presiones que están por arriba del promedio de la población general y están en mayor riesgo de desarrollar hipertensión definitiva y eventos cardiovasculares que la población general. El valor de umbral T_{SBP} arriba del cual se recomienda tratamiento se discute regularmente entre los médicos (véase, por ejemplo, Mancia et al, *J. Hypertens.* (2013), **31**, 1281-1357); por consiguiente, dependiendo de la condición general y edad del paciente, el T_{SBP} puede ser 140 o 130 mmHg u otro valor adecuado.

El término "hipertensión resistente" se define en la presente invención como presión sanguínea que permanece por arriba de un objetivo a pesar del uso concurrente de 3 agentes antihipertensivos de diferentes clases. Uno de los 3 agentes sería un diurético y todos los agentes deben ser prescritos en cantidades de dosis óptimas/máximas. Como se define, los pacientes de hipertensión resistente incluyen pacientes cuya presión sanguínea está controlada con el uso de 3 o más medicamentos. Esto es, pacientes cuya presión sanguínea está controlada pero que requieren 4 o más medicamentos para controlarla deben ser considerados resistentes al tratamiento (véase, por ejemplo, Mancia et al, *J. Hypertens.* (2013), **31**, 1281-1357).

"Diurético" significa en particular en la presente solicitud un diurético de la clase tiazida (un diurético de tipo tiazida) tal como, especialmente, clortalidona, hidroclorotiazida, clorotiazida, indapamida o metolazona. Los diuréticos preferidos son clortalidona o hidroclorotiazida.

Se divulga además el COMPUESTO, especialmente una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21) (en particular la forma cristalina A o C), donde el COMPUESTO / dicha forma cristalina se usa como medicamento, especialmente para el tratamiento de hipertensión resistente; donde el COMPUESTO / dicha forma cristalina se usa sola o (preferiblemente) en combinación (preferiblemente para administración simultánea, que incluye una combinación de dosis fijas) con un diurético, en particular hidroclorotiazida (HCTZ o HCT). En una subrealización, dicha combinación del COMPUESTO / dicha forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21) (en particular la forma cristalina A o C) con un diurético, en particular hidroclorotiazida (HCTZ o HCT) para el tratamiento de hipertensión resistente, puede requerir una combinación adicional (preferiblemente para administración simultánea, que incluye una combinación de dosis fijas) con uno o dos ingredientes activos adicionales que son agentes antihipertensivos de diferentes clases (especialmente un CCB y/o un ARB), en particular valsartán. Así, la invención se refiere especialmente a composiciones farmacéuticas que comprenden el COMPUESTO / la forma cristalina respectiva del COMPUESTO, definida en cualquiera de las realizaciones 26) a 31) más abajo; que comprenden como ingredientes activos, además del COMPUESTO / la forma cristalina respectiva del COMPUESTO, un diurético, en particular hidroclorotiazida (HCTZ o HCT); y que adicional y opcionalmente comprenden uno o dos ingredientes activos que son agentes antihipertensivos de diferentes clases (especialmente un CCB y/o un ARB); en particular que comprenden adicionalmente valsartán.

26) Otra realización divulga una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21), y por lo menos un excipiente terapéuticamente inerte.

27) Se divulga además una composición farmacéutica sólida (en particular en forma de una tableta) que comprende el COMPUESTO, especialmente una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21) (especialmente la forma A sólida del COMPUESTO, descrita en cualquiera de las realizaciones 1) a 7)), celulosa microcristalina, lactosa, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio; en particular se referirá a una composición farmacéutica sólida (en particular en forma de una tableta) que consiste en una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21) (especialmente la forma A sólida del mismo, descrita en cualquiera de las realizaciones 1) a 7)), celulosa microcristalina, lactosa, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.

28) Preferiblemente, la composición farmacéutica sólida de la realización 27) comprenderá el COMPUESTO, especialmente la forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21) (especialmente la forma A sólida del COMPUESTO, descrita en cualquiera de las realizaciones 1) a 7)) en una cantidad total de 1 a 25% (especialmente 5 a 25%) en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica; celulosa microcristalina en una cantidad total de 20 a 35 % (especialmente 20 a 30%) en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica; lactosa en una cantidad total de 40 a 65% en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica; hidroxipropilcelulosa en una cantidad total de 1 a 3% en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica; croscarmelosa de sodio en una cantidad total de 2 a 8% en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica; y estearato de magnesio en una cantidad total de 0,2 a 2% en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica; por lo que el por ciento total en peso de la composición farmacéutica sólida siempre será 100; particularmente, la composición farmacéutica sólida antes mencionada estará en forma de una tableta.

Tales composiciones farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 26) a 28) son divulgadas por ser especialmente útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con endotelina, particularmente las enfermedades y trastornos de la realización 25).

29) Una realización adicional divulga composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 26) a 28), donde dicha composición farmacéutica está en forma de una tableta.

30) En particular, la composición farmacéutica de la realización 29) estará en forma de una tableta que consiste en la forma A sólida del COMPUESTO (descrita en cualquiera de las realizaciones 1) a 7)) en una cantidad total de 1 a 25% (especialmente 5 a 25%) en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica; celulosa microcristalina en una cantidad total de 20 a 35 % (especialmente 20 a 30%) en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica; lactosa en una cantidad total de 40 a 65% en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica; hidroxipropilcelulosa en una cantidad total de 1 a 3% en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica; croscarmelosa de sodio en una cantidad total de 2 a 8% en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica; y estearato de magnesio en una cantidad total de 0,2 a 2% en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica, por lo que el por ciento total en peso de la composición farmacéutica sólida siempre será 100.

Opcionalmente, la tableta de acuerdo con la realización 29) o 30) se puede recubrir con una película protectora adecuada. Dicha película protectora particularmente impedirá el contacto directo de la composición farmacéutica con la humedad; también puede facilitar la impresión que se pueda desear para distinguir la composición farmacéutica de otras.

El material de recubrimiento para hacer dicha película protectora puede incluir un polímero de baja permeabilidad al vapor de agua (tal como un alcohol polivinílico (por ejemplo, Aquapolish® blanco PVA del fabricante Biogrand) o metacrilato de dimetilaminoetilo (por ejemplo, EUDRAGIT® E PO)). El material de recubrimiento puede incluir adicionalmente un agente plastificante (por ejemplo, propilenglicol, triacetina, ftalato de dibutilo o sebacato de dibutilo), un agente tensoactivo (por ejemplo, laurilsulfato de sodio o un polisorbato tal como Tween®) y/o un lubricante/deslizante (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio o talco). Además, el material de recubrimiento también puede incluir un pigmento (por ejemplo, óxido de hierro (II), óxido de hierro (III) u óxido de titanio) para darle a la tableta un aspecto de color.

31) Una realización divulga una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 26) a 28), donde dicha composición farmacéutica está en forma de una cápsula. Para evitar cualquier duda, las realizaciones 25), 26), 27), 28), 29), 30) o 31) divulgan especialmente las formas cristalinas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21) que son adecuadas / que se usan como un paso de aislamiento final del COMPUESTO (por ejemplo, para cumplir con los requerimientos de pureza de la producción farmacéutica), mientras que la composición farmacéutica final de acuerdo con la realización 25), 26), 27), 28), 29), 30) o 31) puede o no contener dicha forma cristalina (por ejemplo, porque la forma originalmente cristalina del COMPUESTO se transforma ulteriormente durante el proceso de fabricación y/o se disuelve en el o los materiales vehículos farmacéuticamente aceptables; así, en la composición farmacéutica final el COMPUESTO puede estar presente en forma no cristalina, en otra forma cristalina, o en forma disuelta, o similares).

32) Una realización adicional divulga el COMPUESTO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 19 a 21), para usarse en el tratamiento de la hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, isquemia renal y miocárdica, insuficiencia renal, isquemia cerebral, demencia, migraña, hemorragia subaracnoidea, síndrome de Raynaud, úlceras digitales o hipertensión portal; también para el tratamiento o prevención de la aterosclerosis, restenosis después de angioplastia de balón o stent, inflamación, úlcera estomacal y duodenal, cáncer, melanoma, cáncer de próstata, hipertrofia prostática, disfunción eréctil, pérdida de audición, amaurosis, bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, septicemia gram negativa, estado de choque, anemia de células falciformes, glomerulonefritis, cólico renal, glaucoma, enfermedades del tejido conectivo, complicaciones diabéticas, complicaciones de cirugía vascular o cardíaca o después de trasplante de órgano, complicaciones del tratamiento con ciclosporina, dolor, hiperlipidemia o CKD [especialmente CKD de las etapas 1 a 4 definidas por las guías Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (y particularmente CKD de la etapa 3), y en particular CKD (particularmente de estas etapas) causada por hipertensión esencial].

33) Una realización adicional divulga el COMPUESTO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21), para usarse en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en hipertensión, hipertensión pulmonar, arteriopatía diabética, insuficiencia cardíaca, disfunción eréctil, angina de pecho y CKD [especialmente CKD de las etapas 1 a 4 definidas por las guías Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (y particularmente CKD de la etapa 3), y en particular CKD (particularmente de estas etapas) causada por hipertensión esencial].

34) Una realización adicional divulga el COMPUESTO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21), para usarse en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en hipertensión esencial,

hipertensión resistente, hipertensión pulmonar e hipertensión arterial pulmonar (y particularmente para usarse en el tratamiento de hipertensión resistente).

Para evitar cualquier duda, si una cierta forma cristalina del COMPUESTO se describe como útil para la prevención / profilaxis o tratamiento de ciertas enfermedades, tales compuestos son igualmente adecuados para usarse en la preparación de un medicamento para la prevención / profilaxis o tratamiento de dichas enfermedades. Similarmente, tales compuestos también son adecuados en un método de prevención / profilaxis o tratamiento de dichas enfermedades, que comprende administrarle a un sujeto que lo requiera (mamífero, especialmente humano) una cantidad eficaz de dicho compuesto.

35) Una realización adicional divulga el COMPUESTO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente de una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21), para la preparación de un medicamento destinado para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o trastornos mencionados en la realización 32).

36) Una realización adicional divulga el COMPUESTO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente de una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21), para la preparación de un medicamento destinado para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o trastornos mencionados en la realización 33).

37) Una realización adicional divulga el COMPUESTO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente de una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21), para la preparación de un medicamento destinado para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o trastornos mencionados en la realización 34).

41) Otra realización más divulga el COMPUESTO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21), para usarse en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad renal crónica (CKD), diabetes, nefropatía diabética, retinopatía diabética, vasculopatía diabética, insuficiencia cardíaca crónica y disfunción diastólica.

42) Una subrealización de la realización 41) divulga el COMPUESTO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21), para usarse en el tratamiento de CKD, especialmente CKD de las etapas 1 a 4 definidas por las guías Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (y particularmente CKD de la etapa 3), y en particular CKD (particularmente de estas etapas) causada por hipertensión esencial.

43) Otra subrealización de la realización 41) divulga el COMPUESTO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21), para usarse en el tratamiento de diabetes (esto es, diabetes de tipo 1 o de tipo 2).

44) Otra subrealización de la realización 41) divulga el COMPUESTO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21), para usarse en el tratamiento de nefropatía diabética.

45) Otra subrealización de la realización 41) divulga el COMPUESTO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21), para usarse en el tratamiento de retinopatía diabética.

46) Otra subrealización de la realización 41) divulga el COMPUESTO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21), para usarse en el tratamiento de vasculopatía diabética.

47) Otra subrealización de la realización 41) divulga el COMPUESTO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21), para usarse en el tratamiento de insuficiencia cardíaca crónica.

48) De acuerdo con una variante de la subrealización 47), la insuficiencia cardíaca crónica de la subrealización 47) será insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada.

49) De acuerdo con otra variante de la subrealización 47), la insuficiencia cardíaca crónica de la subrealización 47) será insuficiencia cardíaca diastólica.

50) Otra subrealización de la realización 41) divulga el COMPUESTO o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, especialmente una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21), para usarse en el tratamiento de la disfunción diastólica.

51) Preferiblemente, el COMPUESTO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo [especialmente una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21)] de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 41) a 50), estará comprendido en una forma de dosis unitaria adecuada para la administración oral de 2,5 a 100 mg (en particular 5 o 10 a 50 mg, particularmente 25 o 50 mg) por día del COMPUESTO {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

52) Preferiblemente, el COMPUESTO o sal farmacéuticamente aceptable del mismo [especialmente una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21)] de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 41) a 51), será para usarse en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB) o un bloqueador del canal de calcio (CCB), o con una sal farmacéuticamente aceptable de uno de estos.

"Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina" o "inhibidor de ACE", en particular, significa en la presente solicitud captopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, imidapril o cilazapril, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Un inhibidor de ACE preferido es enalapril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

"Bloqueador del receptor de angiotensina" o "ARB", en particular, significa en la presente solicitud valsartán, losartán, telmisartán, irbesartán, candesartán, olmesartán, azilsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Un ARB preferido es valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

"Bloqueador del canal de calcio" o "CCB", en particular, significa en la presente solicitud amlodipino, aranidipino, azelnidipino, barnidipino, benidipino, cilnidipino, clevidipino, isradipino, efonidipino, felodipino, lacidipino, lercanidipino, manidipino, nicardipino, nifedipino, nilvadipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, pranidipino, verapamilo o diltiazem, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Un CCB preferido es amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por consiguiente, el COMPUESTO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo [especialmente una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21)] de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 41) a 51), puede ser para usarse en combinación con un inhibidor de ACE, un ARB, o un CCB. El tratamiento combinado correspondiente se puede efectuar simultáneamente, separadamente o durante un periodo (en especial simultáneamente).

"Simultáneamente", para hacer referencia a un tipo de administración, significa en la presente solicitud que el tipo de administración de interés consiste en la administración de dos o más ingredientes activos o tratamientos aproximadamente al mismo tiempo; donde se entiende que una administración simultánea producirá la exposición del sujeto a los dos o más ingredientes activos o tratamientos al mismo tiempo. Cuando se administran simultáneamente, dichos dos o más ingredientes activos se pueden administrar en una combinación de dosis fijas, o en una combinación de dosis no fijas equivalentes (por ejemplo, usando dos o más composiciones farmacéuticas diferentes para administrarse por la misma vía de administración aproximadamente al mismo tiempo), o por una combinación de dosis no fijas usando dos o más vías de administración diferentes; donde dicha administración produce la exposición esencialmente simultánea del sujeto a los dos o más ingredientes activos o tratamientos. Por ejemplo, cuando se usa en combinación con un inhibidor de ACE, un ARB o un CCB, el COMPUESTO posiblemente se utilizaría "simultáneamente". Similarmente, cuando se usa en combinación con un diurético, el COMPUESTO posiblemente se usaría "simultáneamente".

"Combinación de dosis fijas", para hacer referencia a un tipo de administración, significa en la presente solicitud que el tipo de administración de interés consiste en la administración de una sola composición farmacéutica que comprende los dos o más ingredientes activos.

"Separadamente", para hacer referencia a un tipo de administración, significa en la presente solicitud que el tipo de administración de interés consiste en la administración de dos o más ingredientes activos o tratamientos en diferentes puntos de tiempo; donde se entiende que una administración separada llevará a una fase de tratamiento (por ejemplo por lo menos 1 hora, particularmente por lo menos 6 horas, especialmente por lo menos 12 horas) donde el sujeto se expone a los dos o más ingredientes activos o tratamientos al mismo tiempo; pero una administración separada también puede llevar a una fase de tratamiento donde durante un cierto periodo (por ejemplo por lo menos 12 horas, especialmente por lo menos un día) el sujeto se expone a sólo uno de los dos o más ingredientes activos o tratamientos. La administración separada se refiere especialmente a situaciones donde por lo menos uno de los ingredientes activos o tratamientos se dan con una periodicidad sustancialmente diferente

de la administración diaria (tal como una vez o dos veces al día) (por ejemplo, donde un ingrediente activo o tratamiento se administra por ejemplo una vez o dos veces al día, y el otro se administra por ejemplo cada dos días o una vez a la semana o incluso periodos más largos).

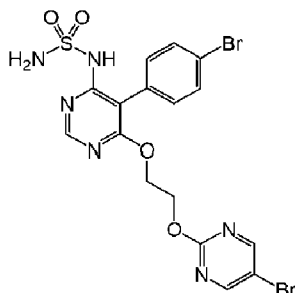
5 Por administración "durante un periodo" se entiende en la presente solicitud la administración subsecuente de dos o más ingredientes activos o tratamientos a diferentes tiempos. El término se refiere en particular a un método de administración de acuerdo con el cual la administración completa de uno de los ingredientes activos o tratamientos se completa antes de que empiece la administración del otro/los otros. De esta manera, es posible administrar uno de los ingredientes activos o tratamientos durante varios meses antes de administrar los otros ingredientes activos o tratamientos.

10 53) También preferiblemente, el COMPUESTO o sal farmacéuticamente aceptable del mismo [especialmente una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21)] de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 41) a 51), será para usarse en combinación con un diurético (en particular para usarse en combinación con hidroclorotiazida (HCT)).

15 Por consiguiente, el COMPUESTO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo [especialmente una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 21)] de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 41) a 51), puede ser para usarse en combinación con un diurético (en particular para usarse en combinación con HCT). El tratamiento combinado correspondiente se puede efectuar simultáneamente, separadamente o durante un periodo (en especial simultáneamente) como se define aquí anteriormente.

La presente invención tal como se reivindica se refiere a:

20 Una primera realización reivindicada se refiere al compuesto {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso combinado en el tratamiento de la enfermedad renal crónica (CKD) de las etapas 1 a 4 según se define en las Directrices de la KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), en la que dicha CKD es causada por hipertensión esencial en la que dicho compuesto se debe administrar en combinación con un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB) que es valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Otra realización reivindicada se refiere al compuesto {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la realización reivindicada 1, en la que dicho uso combinado es para el tratamiento de la CKD de la etapa 3 en la que dicha CKD es causada por hipertensión esencial.

Otra realización reivindicada se refiere al compuesto {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida para su uso según las realizaciones reivindicadas 1 o 2, en el que dicho compuesto se va a administrar en forma de comprimido, en el que dicho comprimido consiste en una composición farmacéutica que comprende:

- el compuesto {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida en una cantidad total de 5 a 25% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica,

- celulosa microcristalina en una cantidad total de 20 a 30% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica,
 - lactosa en una cantidad total de 40 a 65% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica,
 - hidroxipropilcelulosa en una cantidad total de 1 a 3% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica,
 - croscarmelosa de sodio en una cantidad total de 2 a 8% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica, y
 - estearato de magnesio en una cantidad total de 0,2 a 2% en peso con respecto al peso total de la composición farmacéutica;
- en el que el porcentaje total en peso de la composición farmacéutica sólida es 100.
- Otra realización reivindicada se refiere al compuesto {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida para su uso según cualquiera de las realizaciones reivindicadas 1 a 3, en el que dicho compuesto está formulado para ser administrable en una forma farmacéutica de dosificación unitaria adecuada para la administración oral de 10 a 50 mg por día de {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida.
- Realizaciones particulares de la invención se describen en los siguientes Ejemplos, que sirven para ilustrar la invención con más detalle.

Procedimientos experimentales

Abreviaturas:

- Las siguientes abreviaturas se usan en toda la especificación y los ejemplos:
- Ac acetilo
 - AcOH ácido acético
 - aq. acuoso
 - DCM diclorometano
 - DMSO sulfóxido de dimetilo
 - EtOAc acetato de etilo
 - eq. equivalentes
 - FTIR Espectroscopia o espectro de infrarrojo con transformada de Fourier
 - HPLC Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
 - iPrOAc acetato de isopropilo
 - MeOH metanol
 - MIBK metil iso-butil-cetona
 - org. orgánico
 - t.a. temperatura ambiente
 - THF tetrahidrofurano
 - vol. volumen
 - p/p proporción peso a peso

p. peso unitario

XRPD difracción de rayos X en polvo

Ejemplos

Método para obtener patrones de XRPD

- 5 Todos los patrones de XRPD de las formas sólidas aquí descritas se obtuvieron como se describe más adelante. Los patrones de difracción de rayos X en polvo se recolectaron en un difractómetro de rayos X Bruker D8 Advance equipado con un detector Lynxeye operado con radiación de CuK α en modo de reflexión (dos Theta/Theta acoplados). Típicamente, el tubo de rayos X se corrió a 40 kV/40 mA. Se aplicó un tamaño de paso de 0,02° (2 θ) y un tiempo de paso de 76,8 s sobre una escala de barrido de 3 - 50° en 2 θ . La ranura de divergencia se fijó a 0,3.
- 10 Los polvos se comprimieron ligeramente en un portamuestras de silicio de un solo cristal con una profundidad de 0,5 mm y las muestras se hicieron girar en su propio plano durante la medición. Los datos de difracción se informan usando radiación combinada de Cu K α 1 y K α 2, sin separación de K α 2. La precisión de los valores 2 θ aquí provistos es en la escala de +/- 0,1-0,2°, como es generalmente el caso para los patrones de difracción de rayos X en polvo registrados convencionalmente.

15 *Adsorción de vapor gravimétrica (GVS)*

Las mediciones se realizan en un instrumento multimuestra SPS-100n (Projekt Messtechnik, Ulm, Alemania) operado en modo por pasos a 25 °C. La muestra se deja equilibrar a 40% de RH antes de empezar un programa de humedad predefinido (40-0-95-0-95-40% de RH, pasos de Δ RH de 5% y con un tiempo de equilibrio máximo de 24 horas por paso. Se usan aproximadamente 20 a 30 mg de cada muestra.

- 20 La clasificación higroscópica se hace de acuerdo con la Guía Técnica de la Farmacopea Europea (1999, página 86), por ejemplo, ligeramente higroscópico: el aumento en masa es menor de 2% e igual o mayor de 0,2% masa/masa; higroscópico: el aumento en masa es menor de 15% e igual o mayor de 2% masa/masa. Se considera el cambio de masa entre 40% de humedad relativa y 80% de humedad relativa en el primer barrido de adsorción.

Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

- 25 Los datos de DSC se recolectan en un sistema Mettler Toledo STARe (módulo DSC822e, midiendo la celda con sensor de cerámica y software STAR versión 9,20), equipado con un automuestreador de 34 posiciones. El instrumento se calibra para energía y temperatura usando indio certificado. Típicamente se calientan 1-5 mg de cada muestra en una charola de aluminio perforada automáticamente, a 10°C min⁻¹, de -20°C a 280°C, a menos que se indique de otra manera. Se mantiene sobre la muestra una purga de nitrógeno a 20 mL min⁻¹. Se informan
- 30 temperaturas pico para los puntos de fusión.

Análisis termogravimétrico (TGA)

- Los datos de TGA se recolectan en un sistema Mettler Toledo STARe (módulo TGA851e y software STAR versión 9,20), equipado con un automuestreador de 34 posiciones. Típicamente se calientan aproximadamente 5 mg de una muestra en una charola de aluminio perforada automáticamente, a 10°C min⁻¹, de 30°C a 250°C a menos que se indique de otra manera. Se mantiene sobre la muestra una purga de nitrógeno a 10 mL min⁻¹.
- 35

Ejemplo 1: Forma A:

- 1.1. Un reactor de 3 L de doble camisa se cargó con 5-(4-bromofenil)-4-(2-((5-bromopirimidin-2-il)oxi)etoxi)-6-fluoropirimidina (100 g, 0,213 mol, 1 eq. (WO2015/121397)), sulfamida (40,9 g, 0,425 mol, 2,0 eq.), K₂CO₃ (147 g, 1,06 mol, 5 eq.) y DMSO (500 mL, 5 vol.) aditivado con agua (2 mL, 0,111 mol, 0,5 eq.). La mezcla heterogénea se calentó a 70 °C durante cerca de 3 h, después de las cuales se observó conversión completa. Después de enfriar a 20 °C, la mayor parte de la sal inorgánica cargada se eliminó por filtración. La torta del filtro se lavó con EtOAc/iPrOAc 1:1 (300 mL, 3 vol.). Se preacondicionó celite (100 g, 1 p.) cubierto con una capa de carbón (20 g, 0,2 en peso) con EtOAc/iPrOAc 1:1 (500 mL, 5 vol.) (el filtrado se desechó). La mezcla de reacción se filtró sobre esta torta y se enjuagó con EtOAc/iPrOAc 1:1 (300 mL, 3 vol.). Después se le agregó una solución acuosa de NaOAc 1M (500 mL, 0,5 mol, 2,3 eq, 5 vol.) manteniendo la temperatura a 25-35 °C. La fase acuosa se lavó una segunda vez con EtOAc/iPrOAc 1:1 (500 mL, 5 vol.). A la fase acuosa se le agregó H₂SO₄, 1M (200 mL, 0,2 mol, 1 eq., 2 vol.) durante 1 h a 25-30 °C. La cristalización inició a pH 8,5-8,0. El producto crudo se separó por filtración como la forma K del patrón de XRPD (solvato de DMSO) o una mezcla de la forma A y la forma K. Se lavó dos veces con agua (2 x 1000 mL, 2 x 10 vol.). El sólido se suspendió en agua (1000 mL, 10 vol.) a t.a. durante 3 h. El sólido se separó por filtración y se suspendió una segunda vez en agua (1000 mL, 10 vol.) a t.a. durante 3 h.
- 40
- 45
- 50

Después de lavar con agua (1000 mL, 10 vol.), el producto puro se secó al vacío a 40 °C para producir {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida como un sólido blanco a blanquecino (75 g, 65% de rendimiento, patrón XRPD de la forma A).

1.2. Un reactor (200 L, Hastelloy) se cargó con 5-(4-bromofenil)-4-(2-((5-bromopirimidin-2-il)oxi)etoxi)-6 fluoropirimidina (24,2 kg, 51,5 mol), sulfamida (9,7 kg, 100,9 mol, 1,96 eq.), carbonato de potasio (35,5 kg, 256,9 mol, 5,0 eq.), DMSO (133 kg, 5 vol.) y agua (490 g, 27,2 mol, 0,53 eq.). El contenido del reactor se calentó a 70-75 °C. El monitoreo por HPLC mostró conversión completa en 4 horas. El contenido se enfrió a 20-25 °C y los sólidos se separaron por centrifugación. Cada carga fue lavada con EtOAc/iPrOAc 1:1 (65 kg, 3 vol.). El filtrado se volvió a cargar al reactor y se le agregó carbón (2,4 kg, 10% p/p) y Celite® (4,8 kg, 20% p/p). El contenido se agitó durante 1 h a 15-20 °C y se filtró a través de un filtro de cartucho de vuelta al reactor. Los filtros se enjuagaron con EtOAc/iPrOAc 1:1 (43 kg, 2 vol.). Se le agregó NaOAc (8% en agua) (124 kg, 5 vol.) durante 2 h, manteniendo la temperatura por abajo de 25 °C. Después de la separación de fases, la capa acuosa se lavó con EtOAc/iPrOAc 1:1 (109 kg, 5 vol.) a 20-25 °C. A la capa acuosa se le agregó ácido sulfúrico (5% en agua; 64 L, 32,6 mol, 0,63 eq.) a 25-30 °C durante 2 horas para alcanzar un pH de 6,4. Después, el contenido se enfrió a 15-20 °C durante 1 h. Los sólidos se separaron por filtración y se lavaron dos veces con agua (2 x 24 L, 2 x 1 vol.). El sólido se suspendió dos veces en agua (2 x 242 kg, 2 x 10 vol.) a 15-20 °C durante 3 horas cada vez, se filtró y se secó para producir 5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida como un sólido blanco (21,6 kg, 77% de rendimiento, patrón de XRPD de la forma A).

Ejemplo de referencia 2: Forma B (solvato de DCM del COMPUESTO):

Se suspendió 5-(4-bromofenil)-4-(2-((5-bromopirimidin-2-il)oxi)etoxi)-6 fluoropirimidina (10,0 g, 21,3 milimoles, 1,00 eq.), sulfamida (4,1 g, 42,5 milimoles, 2,0 eq.) y K₂CO₃ (14,7 g, 106 milimoles, 5,0 eq.) en DMSO (50 mL, 5 vol.) y se calentó a 70 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se le agregó EtOAc (40 mL, 4 vol.) seguido por agua (100 mL, 10 vol.). Después de la separación de las capas (la fase orgánica se desechó), la fase acuosa se extrajo con DCM (100 mL, 10 vol.). La capa de DCM se acidificó de pH 11,5 a pH 7,0 con AcOH concentrado (3 mL, 52 milimoles, 2,5 eq.), dando como resultado la cristalización del producto. La suspensión se enfrió a 0 °C durante 1 h, luego a -5 °C durante 15 min. El sólido se filtró, se lavó con DCM frío (10 mL, 1 vol.) y se secó para producir un solvato de DCM de {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida en la forma B como un sólido blanco (9,8 g, 84% de rendimiento).

Ejemplo de referencia 3: Forma C:

Se distribuyeron en 3 viales 0,2 mL de una solución de reserva de {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida disuelta en THF a 50 mg/mL. El disolvente se evaporó durante 90 minutos en un dispositivo Combidancer de Hettich AG (Bäch, Suiza) operada a 35 °C y 200 mbar. Inmediatamente después se agregaron 0,015 mL de MeOH al primer vial, EtOH al segundo vial e iPrOH al tercer vial, y los viales se dejaron reposar cerrados durante 3 días. De cada uno de estos disolventes se obtuvo un residuo sólido de {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida en la forma C.

Ejemplo de referencia 4: Forma D:

4.1. Un reactor se cargó con sulfamida (2,00 eq.), K₂CO₃ (5,00 eq.), 5-(4-bromofenil)-4-(2-((5-bromopirimidin-2-il)oxi)etoxi)-6-fluoropirimidina (1,00 eq.), DMSO (5,0 vol.) y agua (0,02 vol.). La mezcla se calentó a 75 °C durante 2 h. Después de enfriar a 23 °C, la suspensión se filtró y se enjuagó con EtOAc/iPrOAc 1:1 (5,5 vol.) a través del reactor. El filtrado se filtró nuevamente a través de un filtro en línea y se enjuagó con EtOAc/iPrOAc 1:1 (1,5 vol.). Se le agregó una solución de NaOAc 1M en agua (5,0 vol.) a 27 °C y las capas se separaron. La fase acuosa se lavó con EtOAc/iPrOAc 1:1 (5,0 vol.). La fase acuosa se acidificó a pH 5,8 usando H₂SO₄ 0,5M en agua (2,35 vol.) durante 2,5 h, produciendo cristalización. Después de 1 hora de agitación a 20 °C, la suspensión se filtró y se lavó con agua (2 x 10 vol.). El sólido se suspendió dos veces en agua (2 x 10 vol.) a 20 °C durante 3 h cada vez, se filtró y se lavó con agua (10 vol.), y se secó para dar {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida en la forma D.

4.2. Se disolvieron 50 mg de {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida de la forma A en 3 mL de metil-etilcetona en un vial de vidrio nuevo de 7 mL. Después de sonicación en un baño de ultrasonido durante 1 minuto, el vial se dejó reposar abierto a t.a. durante 3 días. El residuo sólido era {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida en la forma D.

Ejemplo de referencia 5: Forma E (solvato de MeCN del COMPUESTO):

La {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida de la forma A se calentó a reflujo en 10 volúmenes de MeCN. Después de 10 minutos se dejó enfriar a 20 °C en el transcurso de 1 hora (se retiró el

baño de calentamiento). Se separó por filtración y se secó a presión reducida y 45 °C. El residuo sólido era un solvato de MeCN de {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida en la forma E.

Ejemplo de referencia 6: Forma J:

- 5 El solvato de DCM de {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida de la forma B (9,4 g, 17,2 milimoles, 1,00 eq.) se disolvió en DMSO (19 mL, 2 vol.). La solución se agregó a H₂O (94 mL, 10 vol.) y se agitó a t.a. durante 5 minutos. La suspensión resultante se filtró, se lavó dos veces con H₂O (2 x 94 mL, 2 x 10 vol.) y se secó para proveer {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida, forma J, como un sólido blanco (6,8 g, 72% de rendimiento).

Ejemplo de referencia 7: Forma K (solvato de DMSO del COMPUESTO):

- 10 **7.1.** Se disolvió {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida, forma A (1,00 g, 1,83 milimoles, 1,00 eq.) en DMSO (2 mL, 2 vol.). A esta solución se le agregó lentamente H₂O al 10% en DMSO (10 mL, 10 vol.), seguido por H₂O pura (2 mL, 2 vol.). La siembra con la forma K activó la cristalización del producto. La suspensión se filtró, se lavó con H₂O (5 x 10 mL, 5 x 10 vol.) y se secó para dar un solvato de DMSO de {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida en la forma K como un sólido blanco (0,95 g, 95% de rendimiento).
- 15 **7.2.** Se suspendió 5-(4-bromofenil)-4-(2-((5-bromopirimidin-2-il)oxi)etoxi)-6-fluoropirimidina (10,0 g, 21,3 milimoles, 1,00 eq.), sulfamida (4,1 g, 42,5 milimoles, 2,0 eq.) y K₂CO₃ (14,7 g, 106 milimoles, 5,0 eq.) en DMSO (50 mL, 5 vol.) y se calentó a 50 °C por 20 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se le agregó MIBK (100 mL, 10 vol.), seguido por agua (100 mL, 10 vol.). Después de la separación de las capas (la fase orgánica se desechó), la fase acuosa se acidificó de pH 11,4 a pH 6,5 con AcOH conc. (4 mL, 70 milimoles, 3,3 eq.), dando como resultado la cristalización del producto. El sólido se filtró, se lavó con agua (4 x 50 mL, 4 x 5 vol.) y se secó para producir un solvato de DMSO de {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida en la forma K como un sólido beige (10,4 g, 90% de rendimiento).
- 20

Ejemplo de referencia 8: Forma L (solvato de EtOH del COMPUESTO):

- 25 El solvato de DMSO de {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida, forma K (100 mg, 0,183 milimoles, 1,00 eq.), se suspendió en EtOH (0,5 mL, 5 vol.) a t.a. por 4 h. La suspensión se filtró, se lavó dos veces con H₂O (2 x 0,5 mL, 2 x 5 vol.) y se secó para producir un solvato de EtOH de {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida en la forma L como un sólido blanco (40 mg, 40% de rendimiento).

Ejemplo 9: Tabletas de ACT-132577:

Se pueden preparar tabletas conteniendo cada una 50 mg del COMPUESTO usando un procedimiento de granulación húmeda. La composición de tableta es la siguiente:

Tabletas de ACT-132577 (250 mg)			
Material (Nombre químico)		mg/tableta	% peso / tableta
Intragranular	COMPUESTO (amorfo o forma A sólida o forma C sólida, como se describe en la presente)	50,00	20,00
	Celulosa microcristalina	61,50	24,60
	Lactosa (200 M)	122,25	48,90
	Hidroxipropilcelulosa	5,50	2,20
	Croscarmelosa de sodio	4,50	1,80
	Agua	c.s.	c.s.
Extra-granular	Croscarmelosa de sodio	5,00	2,00
	Estearato de magnesio	1,25	0,50
Total		250,00	100,00

c.s. = cantidad suficiente

- 35 Preferiblemente se utilizará el COMPUESTO de la forma cristalina A (descrita en la presente) para hacer las tabletas.

Ejemplo 10: Tabletas de ACT-132577:

Las tabletas del ejemplo 9 se pueden recubrir con una capa de Aquapolish® blanco MS o Aquapolish® blanco PVA (fabricante del recubrimiento: Biogrand).

Ejemplo 11: Tabletas de ACT-132577:

- 5 Se pueden preparar tabletas que contienen cada una 50 mg del COMPUESTO usando un proceso de granulación húmeda. La composición de la tableta es la siguiente:

Tabletas de ACT-132577 (250 mg)			
Material (Nombre químico)		mg/tableta	% peso / tableta
Intragranular	COMPUESTO (amorfo o forma A sólida o forma C sólida, como se describe en la presente)	50,00	20,00
	Celulosa microcristalina	61,25	24,50
	Lactosa (200 M)	122,50	49,00
	Hidroxipropilcelulosa	5,00	2,00
	Croscarmelosa de sodio	5,00	2,00
	Agua	c.s.	c.s.
Extra-granular	Croscarmelosa de sodio	5,00	2,00
	Estearato de magnesio	1,25	0,50
Total		250,00	100,00

c.s. = cantidad suficiente

Preferiblemente se utilizará el COMPUESTO de la forma cristalina A (descrita en la presente) para hacer las tabletas.

10 **Ejemplo 12**

Las tabletas del ejemplo 11 se pueden recubrir con una capa de Aquapolish® blanco MS o Aquapolish® blanco PVA (fabricante del recubrimiento: Biogrand).

Ejemplo 13: Tabletas de ACT-132577:

- 15 Se pueden preparar tabletas que contienen cada una 12,5 mg del COMPUESTO usando un proceso de granulación húmeda. La composición de la tableta es la siguiente:

Tabletas de ACT-132577 (100 mg)			
Material (Nombre químico)		mg/tableta	% peso / tableta
Intragranular	COMPUESTO (amorfo o forma A sólida o forma C sólida, como se describe en la presente)	12,50	12,50
	Celulosa microcristalina	27,00	27,00
	Lactosa (200 M)	54,00	54,00
	Hidroxipropilcelulosa	2,00	2,00
	Croscarmelosa de sodio	2,00	2,00
	Agua	c.s.	c.s.
Extra-granular	Croscarmelosa de sodio	2,00	2,00
	Estearato de magnesio	0,50	0,50
Total		100,00	100,00

c.s. = cantidad suficiente

Preferiblemente se utilizará el COMPUESTO de la forma cristalina A (descrita en la presente) para hacer las tabletas.

Ejemplo 14: Tabletas de ACT-132577:

Las tabletas del ejemplo 13 se pueden recubrir con una capa de Aquapolish® blanco MS o Aquapolish® blanco PVA (fabricante del recubrimiento: Biogrand).

Ejemplo 15: Tabletas de ACT-132577:

- 5 Se pueden preparar tabletas que contienen cada una 12,5 mg del COMPUESTO usando un proceso de granulación húmeda. La composición de la tableta es la siguiente:

Tabletas de ACT-132577 (100 mg)			
Material (Nombre químico)		mg/tableta	% peso / tableta
Intragranular	COMPUESTO (amorfo o forma A sólida o forma C sólida, como se describe en la presente)	12,50	12,50
	Celulosa microcristalina	27,50	27,50
	Lactosa (200 M)	53,50	53,50
	Hidroxipropilcelulosa	2,20	2,20
	Croscarmelosa de sodio	1,80	1,80
	Agua	c.s.	c.s.
Extra-granular	Croscarmelosa de sodio	2,00	2,00
	Estearato de magnesio	0,50	0,50
Total		100,00	100,00

c.s. = cantidad suficiente

Preferiblemente se utilizará el COMPUESTO de la forma cristalina A (descrita en la presente) para hacer las tabletas.

10 **Ejemplo 16: Tabletas de ACT-132577:**

Las tabletas del ejemplo 15 se pueden recubrir con una capa de Aquapolish® blanco MS o Aquapolish® blanco PVA (fabricante del recubrimiento: Biogrand).

Propiedades de las formas cristalinas**Almacenamiento a temperatura ambiente**

- 15 Una muestra de los cristales de la forma A del COMPUESTO (obtenida de acuerdo con el ejemplo 1 anterior) se almacenó a una temperatura de 20-25 °C a 92% de humedad relativa durante 2 meses. Una difracción de rayos X en polvo realizada en esa muestra al final de los 2 meses mostró que la muestra todavía consistía únicamente en los cristales de la forma A del COMPUESTO. El mismo resultado se obtuvo después de almacenamiento durante 20 8 semanas bajo las condiciones anteriores. El control de HPLC de la muestra después de 8 semanas de almacenamiento no reveló cambio significativo en el % de área del pico, es decir, no se observó degradación significativa en estas condiciones.

- Una muestra de los cristales de la forma B de un solvato de diclorometano del COMPUESTO (obtenido de acuerdo con el ejemplo 2 anterior) se almacenó en un vial cerrado (se colocaron 20 mg de los cristales de la forma B en un vial cerrado de 4 mL) a una temperatura de 20-25 °C durante aproximadamente 3 semanas. Una difracción de 25 rayos X en polvo realizada en esa muestra al final de las 3 semanas mostró que los cristales de la forma B se transformaron en los cristales de la forma A del COMPUESTO.

- Una muestra de los cristales de la forma K de un solvato de sulfóxido de dimetilo del COMPUESTO (obtenido de acuerdo con el ejemplo 7 anterior) se almacenó en un vial cerrado (se pusieron 20 mg de los cristales de la forma K en un vial cerrado de 4 mL) a una temperatura de 20-25 °C durante aproximadamente 3 semanas. Una difracción 30 de rayos X en polvo realizada sobre esa muestra al final de las 3 semanas mostró que los cristales de la forma K se transformaron en los cristales de la forma A del COMPUESTO.

DSC

La forma A del COMPUESTO (obtenida según el ejemplo 1) se funde y se descompone concomitantemente. Mediante DSC se observa una señal endotérmica/exotérmica, observándose un pico del endoterma aproximadamente a 159 °C.

- 5 La forma C del COMPUESTO (obtenida según el ejemplo 3) se funde y se descompone concomitantemente. Mediante DSC se observa una señal endotérmica/exotérmica, observándose un pico del endoterma aproximadamente a 153 °C.

Higroscopicidad

La forma A, por ejemplo obtenida del ejemplo 1, se considera no higroscópica según se determinó por adsorción de vapor gravimétrica (GVS) (véase la **figura 19**).

- 10 La forma C, por ejemplo obtenida del Ejemplo de referencia 3, se considera ligeramente higroscópica según se determinó por adsorción de vapor gravimétrica (GVS) (véase la **figura 20**).

Ejemplos de usos terapéuticos de aproclitán

EJEMPLO A: Efectos agudos del COMPUESTO en ratas Dahl sensibles a la sal:

- 15 Se evaluaron los efectos agudos del COMPUESTO sobre la presión sanguínea, en particular sobre la presión arterial media (en adelante "MAP") y la frecuencia cardíaca (en adelante "HR") por medio de telemetría en ratas Dahl sensibles a la sal, hipertensas, machos, conscientes (en adelante "ratas Dahl-S" -véanse los detalles de este modelo en Rapp, *Hypertension* (1982), **4**, 753-763).

- 20 Se induce presión sanguínea elevada en las ratas Dahl-S suministrando cloruro de sodio al 1% en el agua para beber. Se usaron grupos de 6-7 ratas Dahl-S para el vehículo (solución acuosa de gelatina al 7,5%) y cada dosis del COMPUESTO utilizada (0,3, 1, 3, 10, 30, 100 y 300 mg/kg). Los efectos del COMPUESTO sobre HR y MAP se calcularon para los animales individuales con respecto al período de 24 h antes de la administración. Los resultados obtenidos con respecto a MAP (se observa una reducción de MAP máxima por 6 horas consecutivas) se resumen en la **figura 9** (los datos se presentan como media $\pm$ error estándar de la media). En resumen, una dosis de 10 mg/kg del COMPUESTO redujo la MAP en 19 ± 4 mmHg en las ratas Dahl-S. A diferencia de la MAP, la HR no fue afectada.
- 25

EJEMPLO B: Efectos agudos del COMPUESTO en ratas con acetato de desoxicorticosterona y sal:

- Se evaluaron los efectos agudos del COMPUESTO sobre la presión sanguínea, en particular sobre la presión arterial media (en adelante "MAP") y la frecuencia cardíaca (en adelante "HR") por medio de telemetría en ratas con acetato de desoxicorticosterona y sal, hipertensas, machos, conscientes (en adelante "ratas DOCA-sal" -véanse los detalles de este modelo en Gavras et al., *Circ. Res.* (1975), **36**, 300-309).
- 30

- En las ratas DOCA-sal se induce hipertensión mediante la combinación de nefrectomía unilateral, implantación de píldoras del análogo mineralcorticoide DOCA y provisión de cloruro de sodio al 1% en el agua para beber. Se usaron grupos de 6-11 ratas DOCA-sal para el vehículo (solución acuosa de gelatina al 7,5%) y cada dosis probada del COMPUESTO (0,3, 1, 3, 10, 30, 100 y 300 mg/kg). Los efectos del COMPUESTO sobre HR y MAP se calcularon para los animales individuales con respecto al período de 24 h antes de la administración. Los resultados obtenidos con respecto a la MAP (se observó una reducción de MAP máxima por 6 horas consecutivas) se resumen en la **figura 10** (los datos se presentan como media $\pm$ error estándar de la media). En resumen, una dosis de 10 mg/kg del COMPUESTO redujo la MAP en 29 ± 6 mmHg en las ratas DOCA-sal. A diferencia de la MAP, la HR no fue afectada.
- 35

EJEMPLO C: Efectos agudos del COMPUESTO en ratas espontáneamente hipertensas:

40

Se evaluaron los efectos agudos del COMPUESTO sobre la presión sanguínea, en particular sobre la presión arterial media (en adelante "MAP") y la frecuencia cardíaca (en adelante "HR") por medio de telemetría en ratas espontáneamente hipertensas, machos, conscientes (en adelante "SHRs" -véanse los detalles de este modelo en Atanur et al., *Genome Res.* (2010), **20**, 791-803).

- 45 Se usaron grupos de 4-6 SHRs para el vehículo (solución acuosa de gelatina al 7,5%) y cada dosis probada del COMPUESTO (1, 3, 10, 30, 100 y 300 mg/kg). Los efectos del COMPUESTO sobre HR y MAP se calcularon para los animales individuales con respecto al período de 24 h antes de la administración. Los resultados obtenidos con respecto a la MAP (se observó una reducción de MAP máxima por 6 horas consecutivas) se resumen en la **figura 11** (los datos se presentan como media $\pm$ error estándar de la media). En resumen, una dosis de 100 mg/kg del COMPUESTO redujo la MAP en 18 ± 4 mmHg en las SHRs. A diferencia de la MAP, la HR no fue afectada.
- 50

EJEMPLO D: Efectos agudos del COMPUESTO, sólo o en combinación con valsartán, en ratas espontáneamente hipertensas:

Se evaluaron los efectos agudos del COMPUESTO administrado por vía oral a una sola dosis de 100 mg/kg sobre la presión sanguínea, en particular sobre la presión arterial media (en adelante "MAP") y la frecuencia cardíaca (en adelante "HR"), usando el COMPUESTO sólo o en combinación con valsartán administrado por vía oral a una sola dosis de 10 mg/kg, por medio de telemetría en ratas espontáneamente hipertensas, machos, conscientes (en adelante "SHRs" -véanse los detalles de este modelo en Atanur et al., *Genome Res.* (2010), **20**, 791-803).

Para esta prueba se usaron 6 SHRs por grupo de tratamiento. Los resultados obtenidos con respecto a la MAP se resumen en la **figura 12**, donde cada punto dato se presenta como una media de 6 horas (NB: el efecto aditivo esperado de la combinación de los dos fármacos, referido como "Efecto aditivo pronosticado" se calculó añadiendo las reducciones de los valores de presión sanguínea obtenidos después de la administración de cada compuesto separadamente); el tratamiento con vehículo (solución acuosa de gelatina al 7,5%) no tuvo efecto sobre la MAP ni HR y por lo tanto los resultados obtenidos no se representan en la figura. En resumen, la coadministración del COMPUESTO y valsartán redujo la MAP más allá de los valores pronosticados (calculados), demostrando sinergia entre las dos moléculas. A diferencia de la MAP, la HR no fue afectada en ninguno de los grupos de tratamiento.

EJEMPLO E: Efectos agudos del COMPUESTO, sólo o en combinación con valsartán, en ratas con acetato de desoxicorticosterona y sal:

Se evaluaron los efectos agudos del COMPUESTO administrado por vía oral a una sola dosis de 10 mg/kg sobre la presión sanguínea, en particular sobre la presión arterial media (en adelante "MAP") y la frecuencia cardíaca (en adelante "HR"), usando el COMPUESTO sólo o en combinación con valsartán administrado por vía oral a una sola dosis de 30 mg/kg, por medio de telemetría en ratas con acetato de desoxicorticosterona y sal, hipertensas, machos, conscientes (en adelante "ratas DOCA-sal" -véanse los detalles de este modelo en Gavras et al., *Circ. Res.* (1975), **36**, 300-309).

En las ratas DOCA-sal es inducida hipertensión mediante la combinación de nefrectomía unilateral, implante de píldoras del análogo mineralcorticoide DOCA y la provisión de cloruro de sodio al 1% en el agua para beber. Para esta prueba se usaron 7-8 ratas DOCA-sal por grupo de tratamiento. Los resultados obtenidos con respecto a la MAP se resumen en la **figura 13**, donde cada punto dato se presenta como una media de 6 horas (NB: el efecto aditivo esperado de la combinación de los dos fármacos, referido como "Efecto aditivo pronosticado", fue calculado añadiendo las reducciones de los valores de presión sanguínea obtenidos después de la administración de cada compuesto separadamente); el tratamiento con vehículo (solución acuosa de gelatina al 4%) no tuvo efecto sobre MAP o HR y por lo tanto los resultados obtenidos no son representados en la figura. En resumen, la coadministración del COMPUESTO y valsartán redujo la MAP más allá de los valores pronosticados (calculados), demostrando sinergia entre las dos moléculas. A diferencia de la MAP, la HR no fue afectada en ninguno de los grupos de tratamiento.

EJEMPLO DE REFERENCIA F: Efectos agudos del COMPUESTO, sólo o en combinación con enalapril, en ratas espontáneamente hipertensas:

Se evaluaron los efectos agudos del COMPUESTO administrado por vía oral a una sola dosis de 100 mg/kg sobre la presión sanguínea, en particular sobre la presión arterial media (en adelante "MAP") y la frecuencia cardíaca (en adelante "HR"), usando el COMPUESTO sólo o en combinación con enalapril administrado por vía oral a una sola dosis de 3 mg/kg, por medio de telemetría en ratas espontáneamente hipertensas, machos, conscientes (en adelante "SHRs" -véanse los detalles de este modelo en Atanur et al., *Genome Res.* (2010), **20**, 791-803).

Para esta prueba se usaron 7 SHRs por grupo de tratamiento. Los resultados obtenidos con respecto a la MAP se resumen en la **figura 14**, donde cada punto dato se presenta como una media de 6 horas (NB: el efecto aditivo esperado de la combinación de los dos fármacos, referido como "Efecto aditivo pronosticado" se calculó añadiendo las reducciones de los valores de presión sanguínea obtenidos después de la administración de cada compuesto separadamente); el tratamiento con vehículo (solución acuosa de gelatina al 4%) no tuvo efecto sobre la MAP ni HR y por lo tanto los resultados obtenidos no se representan en la figura. En resumen, la coadministración del COMPUESTO y enalapril redujo la MAP más allá de los valores pronosticados (calculados), demostrando sinergia entre las dos moléculas. A diferencia de la MAP, la HR no fue afectada en ninguno de los grupos de tratamiento.

EJEMPLO DE REFERENCIA G: Efectos agudos del COMPUESTO, sólo o en combinación con amlodipino, en ratas con acetato de desoxicorticosterona y sal:

Se evaluaron los efectos agudos del COMPUESTO administrado por vía oral a una sola dosis de 10 mg/kg sobre la presión sanguínea, en particular sobre la presión arterial media (en adelante "MAP") y la frecuencia cardíaca (en

adelante "HR"), usando el COMPUESTO sólo o en combinación con amlodipino administrado por vía oral a una sola dosis de 1 mg/kg, por medio de telemetría en ratas con acetato de desoxicorticosterona y sal, hipertensas, machos, conscientes (en adelante "ratas DOCA-sal" -véanse los detalles de este modelo en Gavras et al., *Circ. Res.* (1975), **36**, 300-309).

- 5 En las ratas DOCA-sal es inducida hipertensión mediante la combinación de nefrectomía unilateral, implante de píldoras del análogo mineralcorticoide DOCA y la provisión de cloruro de sodio al 1% en el agua para beber. Para esta prueba se usaron 6-8 ratas DOCA-sal por grupo de tratamiento. Los resultados obtenidos con respecto a la MAP se resumen en la **figura 15**, donde cada punto dato se presenta como una media de 6 horas (NB: el efecto
- 10 aditivo esperado de la combinación de los dos fármacos, referido como "Efecto aditivo pronosticado", fue calculado añadiendo las reducciones de los valores de presión sanguínea obtenidos después de la administración de cada compuesto separadamente); el tratamiento con vehículo (solución acuosa de gelatina al 4%) no tuvo efecto sobre MAP o HR y por lo tanto los resultados obtenidos no son representados en la figura. En resumen, la coadministración del COMPUESTO y amlodipino redujo la MAP más allá de los valores pronosticados (calculados), demostrando sinergia entre las dos moléculas. A diferencia de la MAP, la HR no fue afectada en ninguno de los
- 15 grupos de tratamiento.

EJEMPLO H: Efectos crónicos del COMPUESTO en ratas con acetato de desoxicorticosterona y sal:

- Se evaluaron los efectos crónicos de administraciones repetidas de dosis de 1, 10 y 100 mg/kg del COMPUESTO en particular sobre la presión arterial media (en adelante "MAP") y la frecuencia cardíaca (en adelante "HR"), en ratas con acetato de desoxicorticosterona y sal, hipertensas, machos, conscientes (en adelante "ratas DOCA-sal" -véanse los detalles de este modelo en Gavras et al., *Circ. Res.* (1975), **36**, 300-309). En las ratas DOCA-sal es
- 20 inducida hipertensión mediante la combinación de nefrectomía unilateral, implante de píldoras del análogo mineralcorticoide DOCA y la provisión de cloruro de sodio al 1% en el agua para beber. Los resultados obtenidos en las ratas DOCA-sal tratadas con el COMPUESTO se compararon con los obtenidos en ratas Wistar o ratas DOCA-sal que recibieron sólo vehículo (solución acuosa de gelatina al 4%).

- 25 a) Los resultados obtenidos con respecto a la MAP se resumen en la **figura 16**, donde cada punto dato se presenta como una media de 24 horas. Para cada uno de los 5 grupos de prueba se usaron 6 ratas (ratas de control Wistar [línea inferior], ratas de control DOCA-sal (segunda línea desde arriba el día 28] y ratas DOCA-sal que recibieron administraciones repetidas de dosis de 1 mg/kg/día [línea superior el día 28], 10 mg/kg/día [tercera línea desde
- 30 arriba el día 28] y 100 mg/kg/día [cuarta línea desde arriba el día 28] del COMPUESTO). En resumen, la administración oral del compuesto durante 4 semanas atenuó, de manera dependiente de la dosis, el aumento de MAP inducido por DOCA-sal, sin cambiar la HR.

b) Los resultados obtenidos con respecto a resistencia vascular renal se resumen en la **figura 17**, donde:

- ❖ DOCA Ø 2w representa ratas DOCA-sal sacrificadas justo antes del inicio del tratamiento con el COMPUESTO;
- y
- 35 ❖ El símbolo "*" representa un factor de significación estadística $p < 0,05$ usando un ANOVA monofactorial seguido por una prueba *post-hoc* de comparaciones múltiples de Newmal-Keuls.

- En resumen, basándose en estas pruebas, la administración crónica oral del COMPUESTO a ratas DOCA-sal aumentó, de forma dependiente de la dosis, el flujo sanguíneo renal y redujo la resistencia vascular renal. El COMPUESTO también tendió a reducir la hipertrofia ventricular izquierda, como lo sugiere la reducción dependiente
- 40 de la dosis de las concentraciones plasmáticas del péptido pronatriurético cerebral N-terminal (NTproBNP).

EJEMPLO I: Efectos del COMPUESTO sólo o en combinación con un inhibidor de ACE o un ARB en modelos de diabetes de animal:

- Los efectos del COMPUESTO se pueden evaluar en modelos de roedor diabético (a este respecto véanse los modelos descritos en las siguientes referencias: Sen et al., *Life Sci.* (2012), 91 (13-14), 658-668; Janiak et al., *Eur. J. Pharmacol.* (2006), **534**, 271-279; e Iglarz et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2008), **327** (3), 736-745). En particular,
- 45 puede ser investigado el efecto del COMPUESTO, sólo o en combinación, sobre la tolerancia a la glucosa, insulinemia y daño de órgano final. El daño de órgano final incluye: función vascular, función renal (p. ej., proteinuria), función y remodelación cardíaca y cualquier otro órgano blanco afectado por la diabetes (p. ej., el ojo).

EJEMPLO J: Evaluación del efecto del COMPUESTO sobre la retención de fluido

- 50 Una reducción de hematocrito (Hct) o hemoglobina ocurre de forma secundaria a un aumento del volumen plasmático y se puede usar como marcador de la retención de fluido. Se administró por sonda una sola dosis oral de aproclitán (1-30 mg/kg) o vehículo (gelatina) a ratas Wistar machos. Veinticuatro horas después de la

administración se muestreó la sangre sublingual bajo anestesia inducida por isoflurano. El hematocrito se midió usando un analizador de hematología. El COMPUESTO no tiene impacto sobre el hematocrito (Hct), sugiriendo baja participación en la retención de fluido (**figura 18**).

EJEMPLO DE COMPARACIÓN 1: Efectos agudos de espironolactona usada en combinación con valsartán en ratas espontáneamente hipertensas:

5

También se evaluaron los efectos agudos de la espironolactona sobre la presión sanguínea, en particular sobre la presión arterial media (en adelante "MAP") y la frecuencia cardíaca (en adelante "HR") en combinación con valsartán, cada uno administrado por vía oral como dosis únicas, por medio de telemetría en ratas espontáneamente hipertensas, machos, conscientes (en adelante "SHRs" -véanse los detalles de este modelo en Atanur et al., *Genome Res.* (2010), **20**, 791-803), usando un protocolo análogo al que se describe en el ejemplo D.

10

A diferencia del COMPUESTO, no se observó efecto sinérgico sobre la reducción de MAP con la combinación de tratamiento con espironolactona y tratamiento con valsartán.

EJEMPLO DE COMPARACIÓN 2: Efectos agudos de espironolactona usada en combinación con valsartán en ratas con acetato de desoxicorticosterona y sal:

15

También se evaluaron los efectos agudos de la espironolactona sobre la presión sanguínea, en particular sobre la presión arterial media (en adelante "MAP") y la frecuencia cardíaca (en adelante "HR") en combinación con valsartán, cada uno administrado por vía oral como dosis únicas, por medio de telemetría en ratas con acetato de desoxicorticosterona y sal, hipertensas, machos, conscientes (en adelante "ratas DOCA-sal" -véanse los detalles de este modelo en Gavras et al., *Circ. Res.* (1975), **36**, 300-309), usando un protocolo análogo al que se describe en el ejemplo E.

20

A diferencia del COMPUESTO, no se observó efecto sinérgico sobre la reducción de MAP con la combinación de tratamiento con espironolactona y tratamiento con valsartán.

EJEMPLO DE COMPARACIÓN 3: Efectos agudos de espironolactona usada en combinación con enalapril en ratas espontáneamente hipertensas:

25

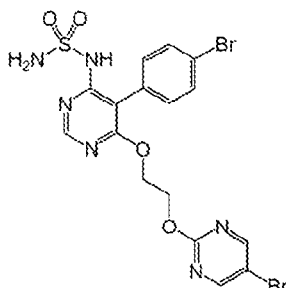
También se evaluaron los efectos agudos de la espironolactona sobre la presión sanguínea, en particular sobre la presión arterial media (en adelante "MAP") y la frecuencia cardíaca (en adelante "HR") en combinación con enalapril, cada uno administrado por vía oral como dosis únicas, por medio de telemetría en ratas espontáneamente hipertensas, machos, conscientes (en adelante "SHRs" -véanse los detalles de este modelo en Atanur et al., *Genome Res.* (2010), **20**, 791-803), usando un protocolo análogo al que se describe en el ejemplo F.

30

A diferencia del COMPUESTO, no se observó efecto sinérgico sobre la reducción de MAP con la combinación de tratamiento con espironolactona y tratamiento con enalapril.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la enfermedad renal crónica (CKD) de las etapas 1 a 4 según se define en las Directrices de la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), en la que dicha CKD es causada por hipertensión esencial en la que dicho compuesto se debe administrar en combinación con un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB) que es valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho uso es para el tratamiento de la CKD de la etapa 3 en la que dicha CKD es causada por hipertensión esencial.

3. El compuesto {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida para su uso según la reivindicación 1 o 2, en el que dicho compuesto es para ser administrado en forma de comprimido, en el que dicho comprimido consiste en una composición farmacéutica que comprende:

- el compuesto {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida en una cantidad total de 5 a 25 % en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica,

- celulosa microcristalina en una cantidad total de 20 a 30 % en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica,

- lactosa en una cantidad total de 40 a 65 % en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica,

- hidroxipropilcelulosa en una cantidad total de 1 a 3 % en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica,

- croscarmelosa de sodio en una cantidad total de 2 a 8 % en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica, y

- estearato de magnesio en una cantidad total de 0,2 a 2 % en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica; en el que el porcentaje total en peso de la composición farmacéutica sólida es 100.

4. El compuesto {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho compuesto está formulado para ser administrable en una forma de dosificación unitaria farmacéutica adecuada para la administración oral de 10 a 50 mg por día de {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida.

Fig. 1
Forma A

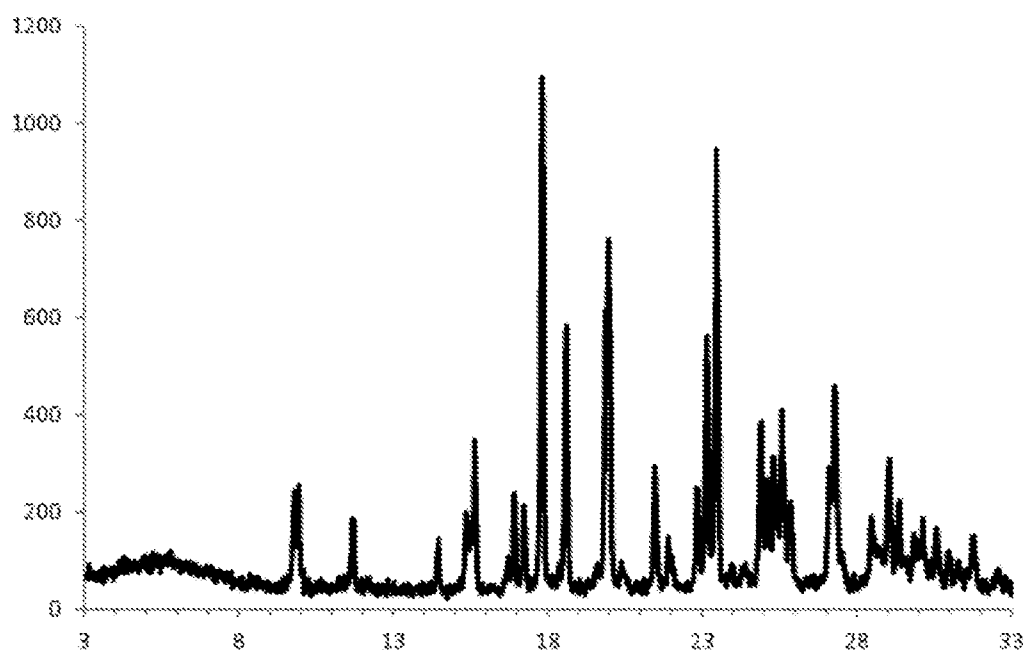


Fig. 2
Forma B

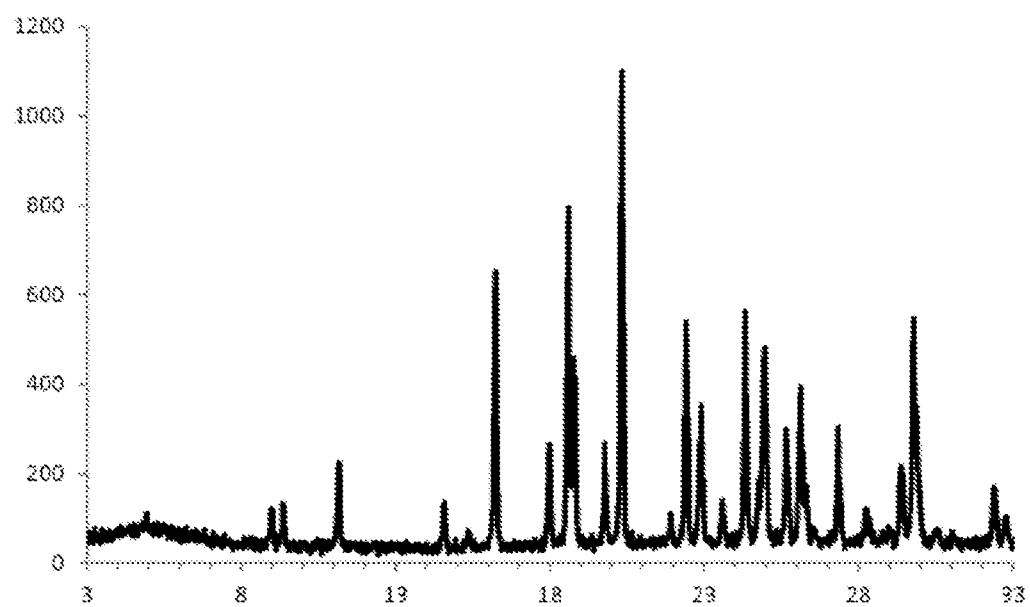


Fig. 3
Forma C

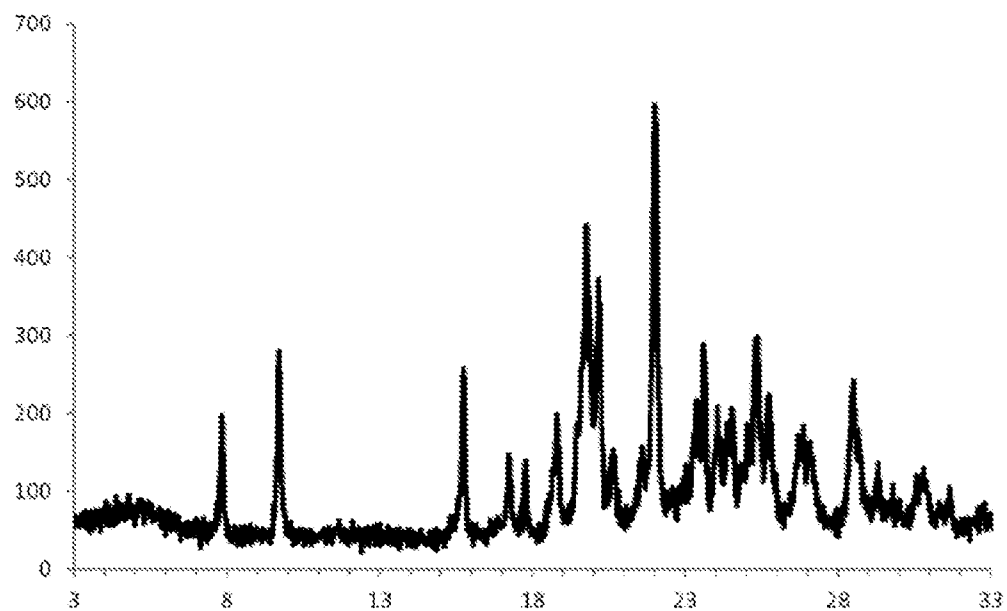


Fig. 4
Forma D

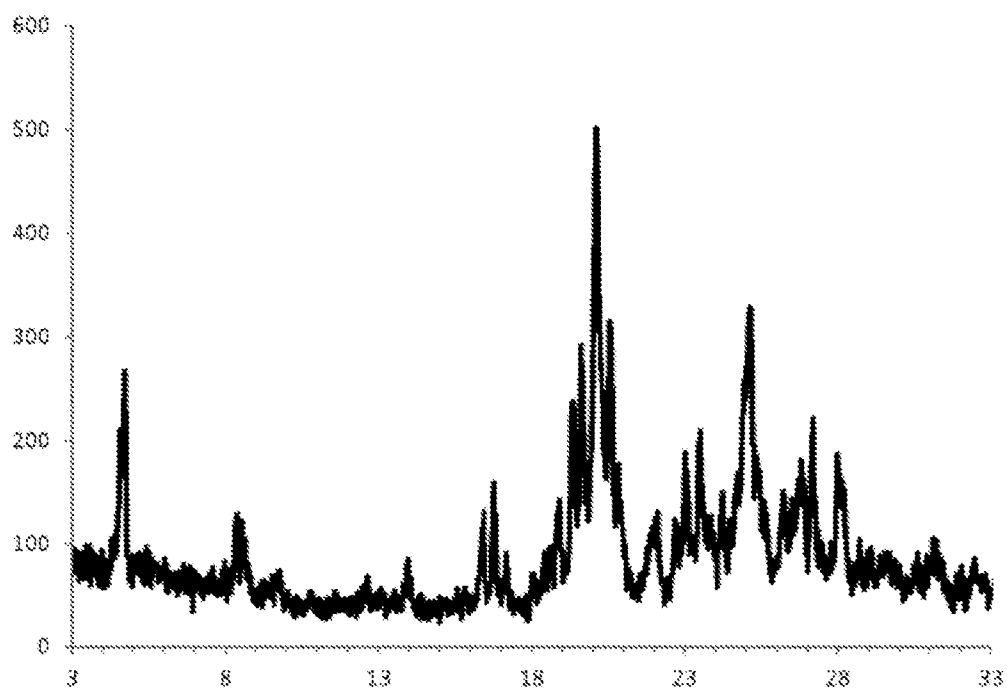


Fig. 5
Forma E

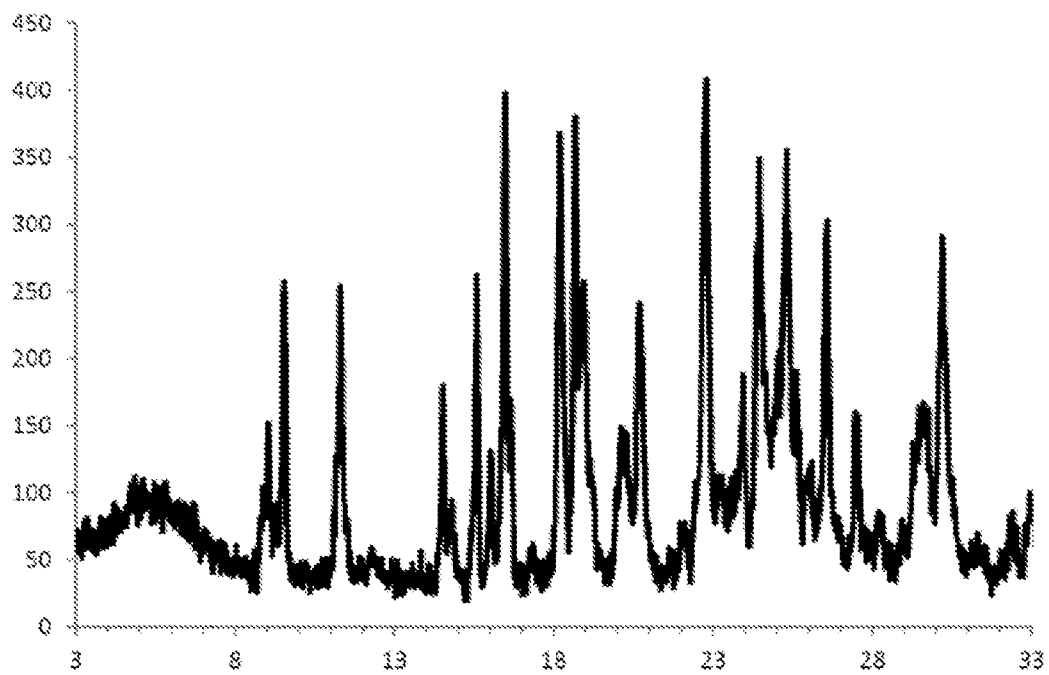


Fig. 6
Forma J

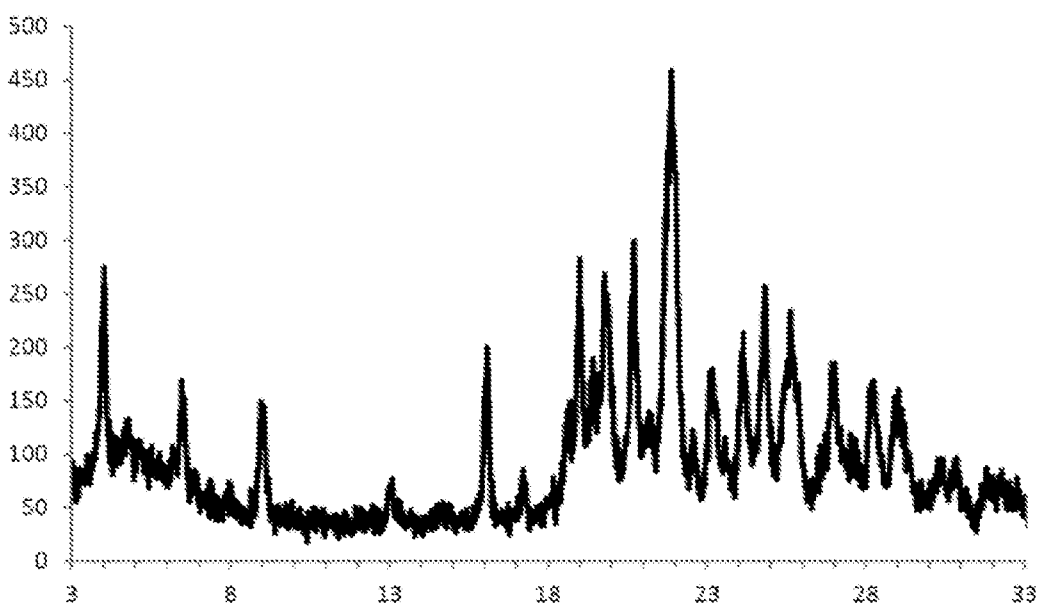


Fig. 7
Forma K

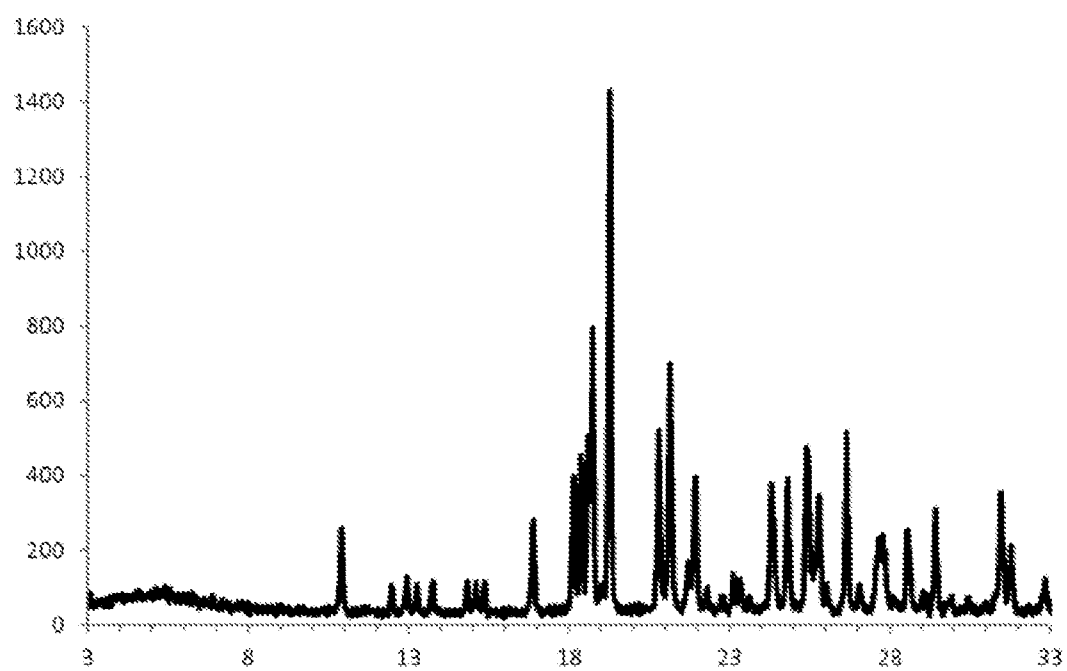


Fig. 8
Forma L

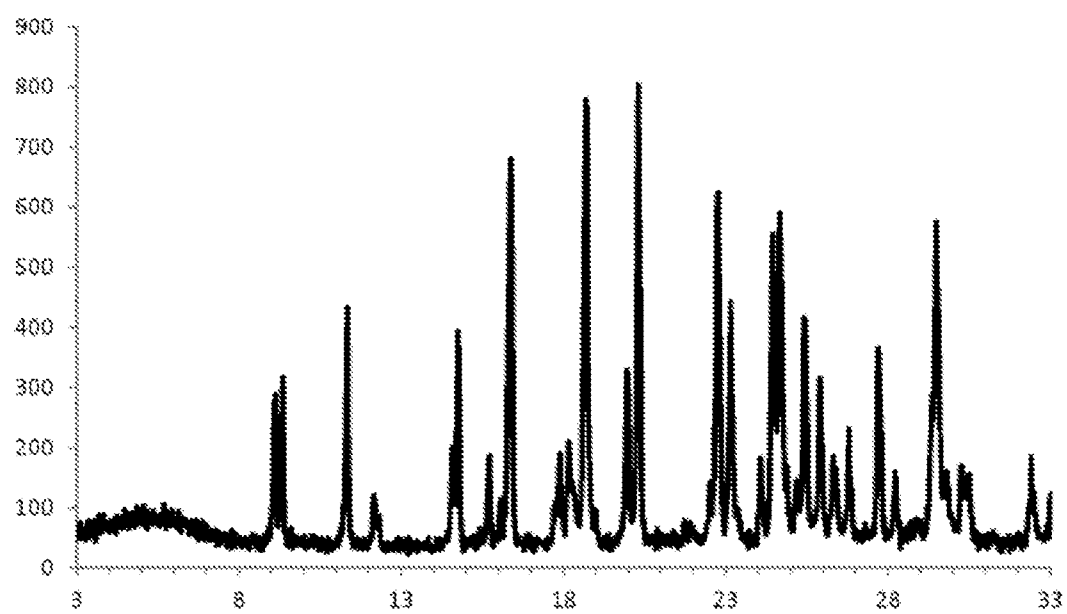


Fig. 9

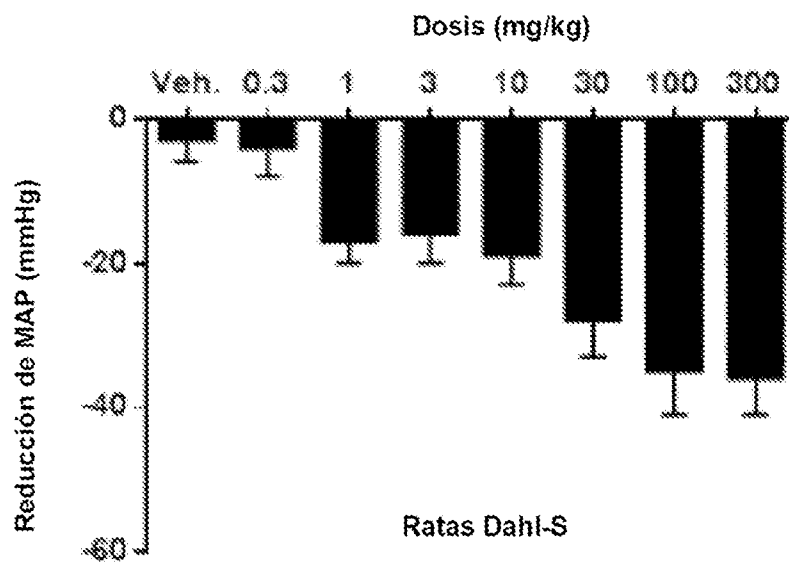


Fig. 10

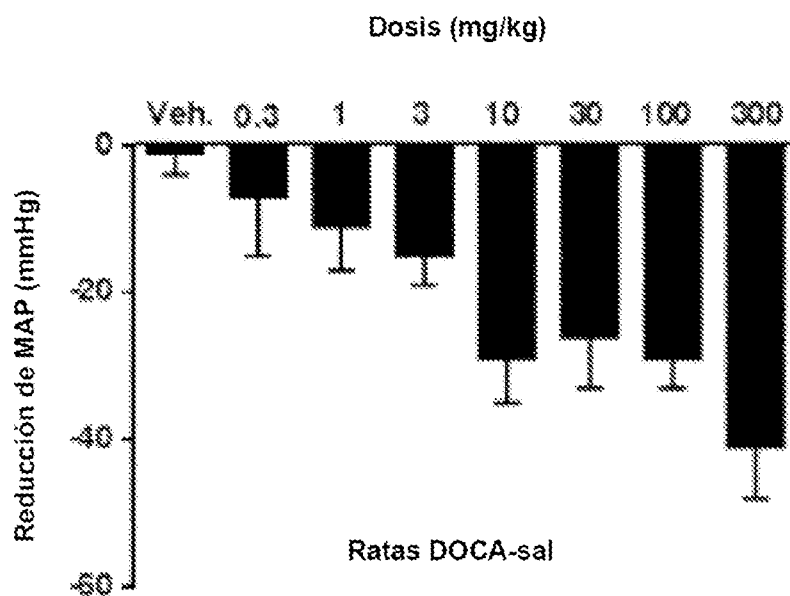


Fig. 11

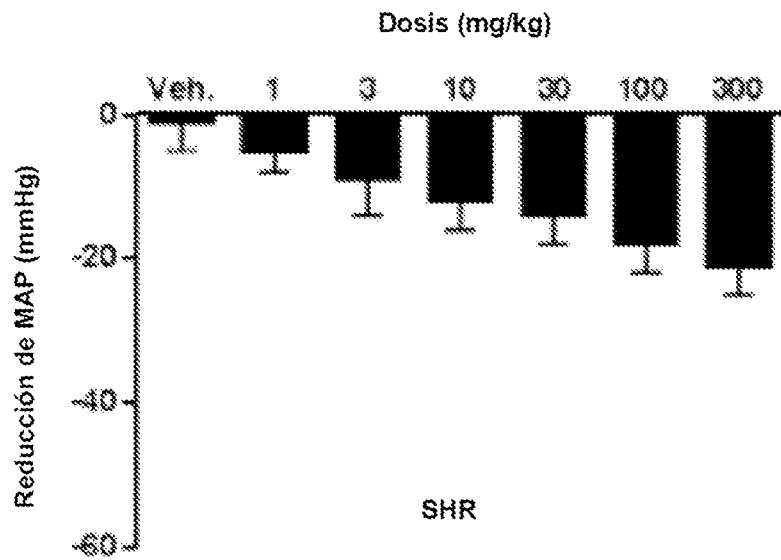


Fig. 12

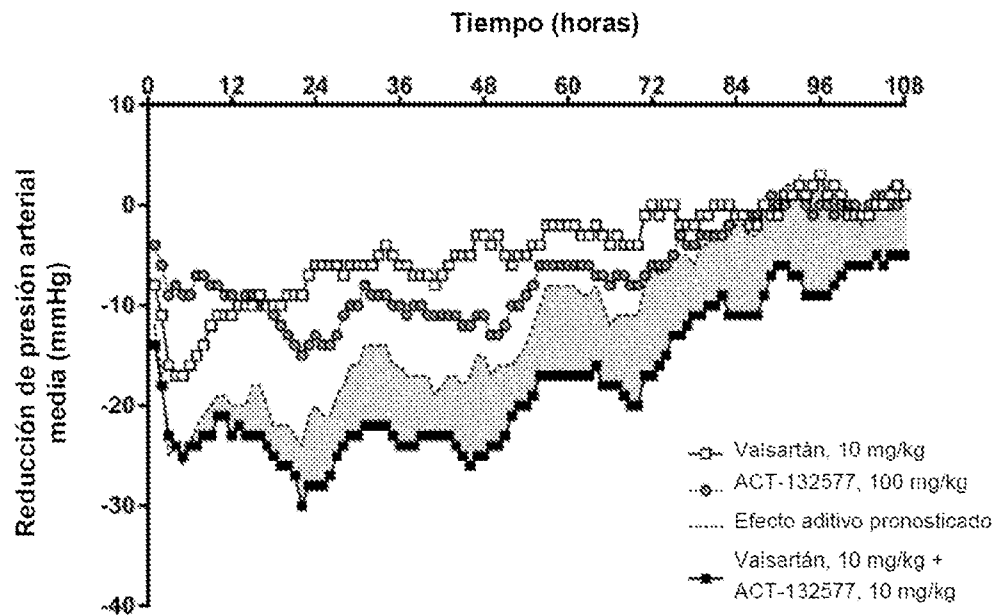


Fig. 13

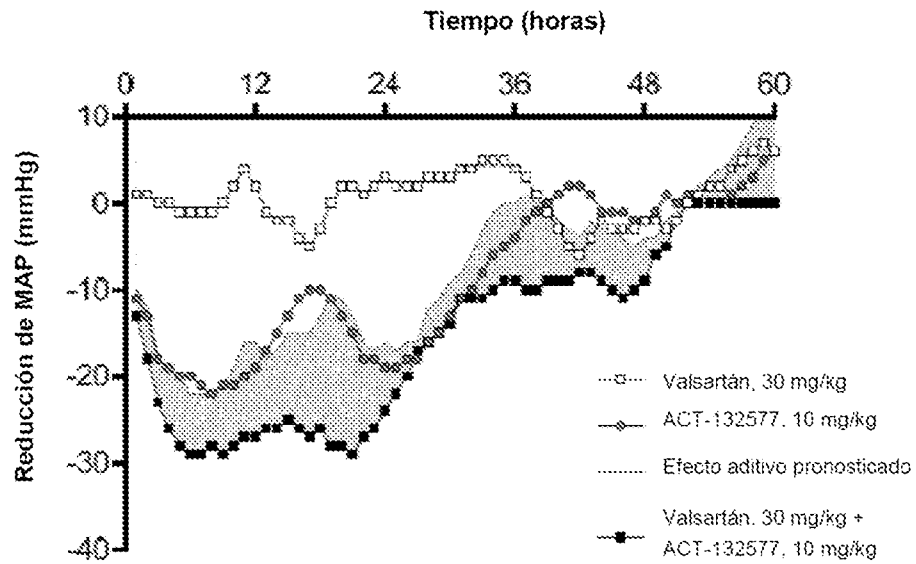


Fig. 14

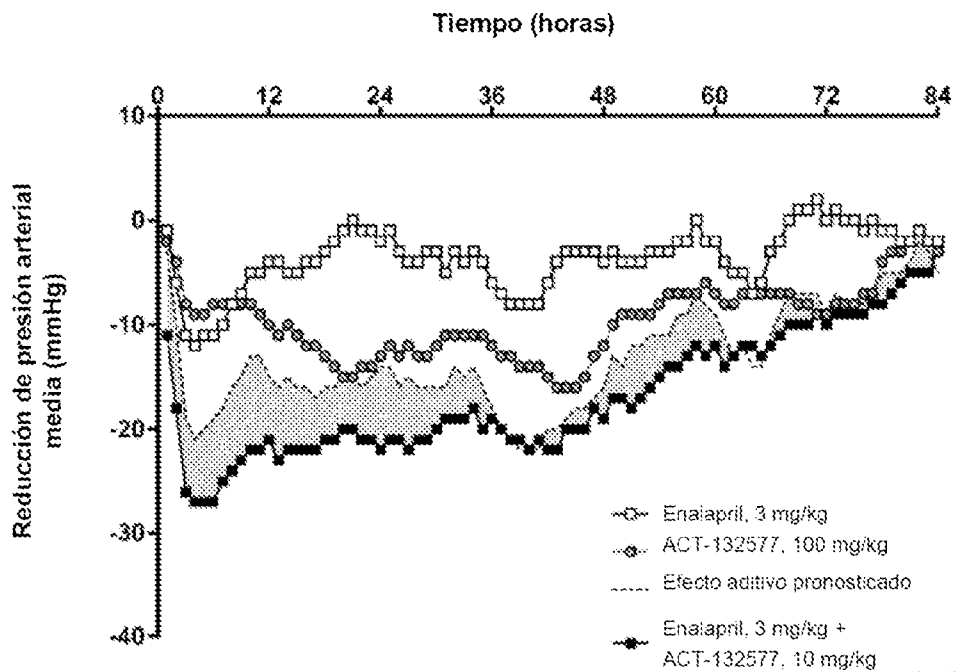


Fig. 15

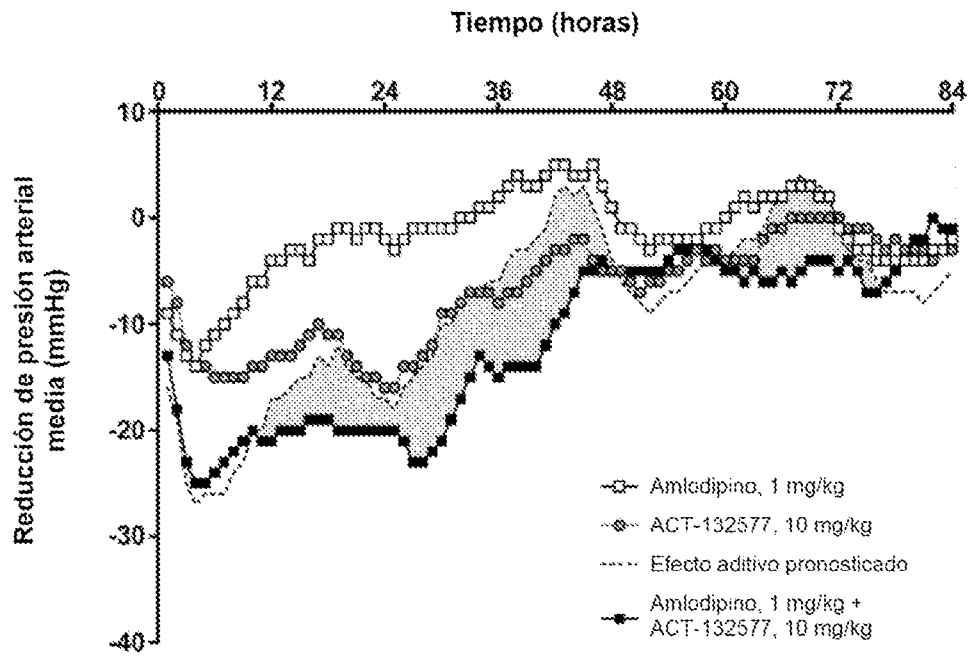


Fig. 16

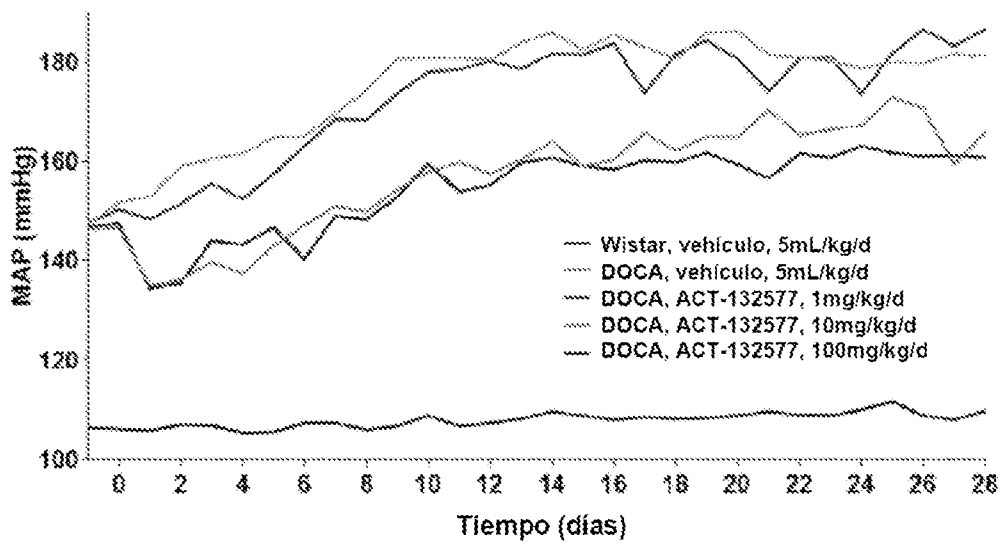


Fig. 17

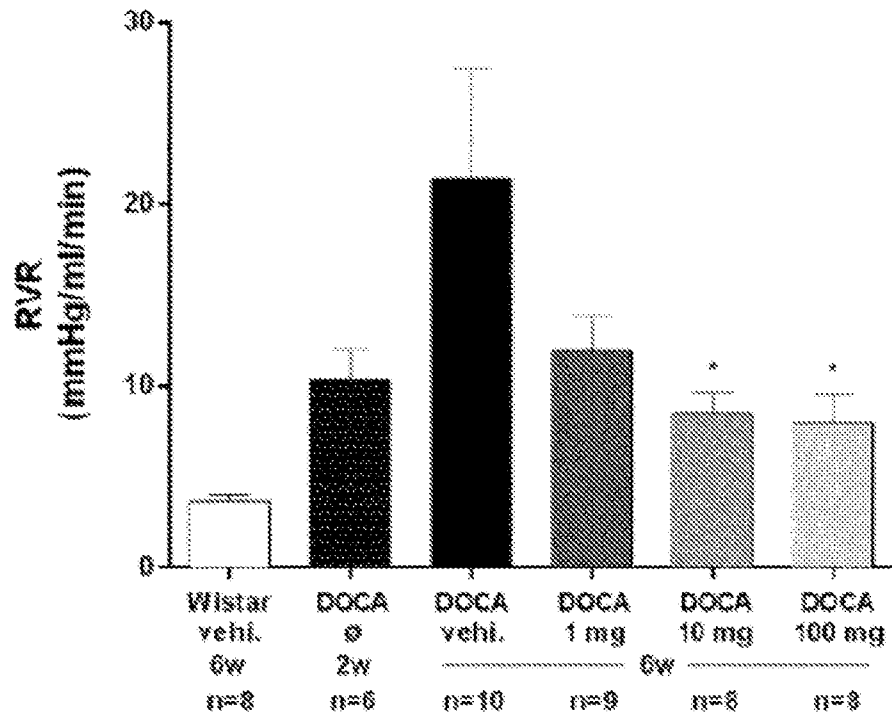


Fig. 18

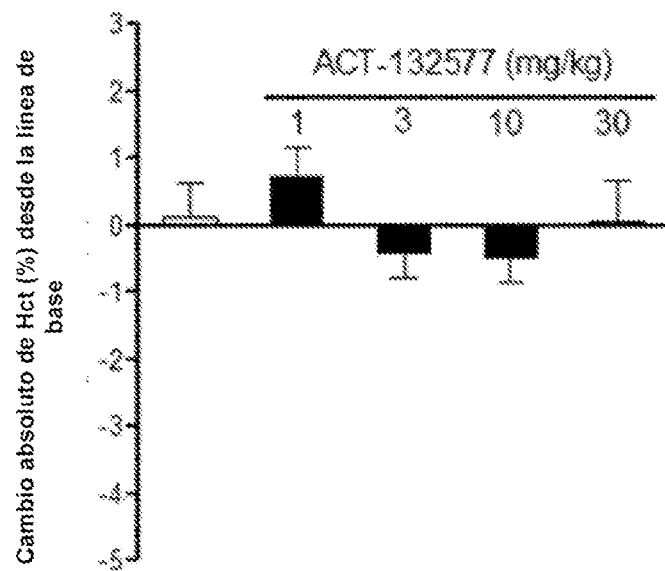


Fig. 19

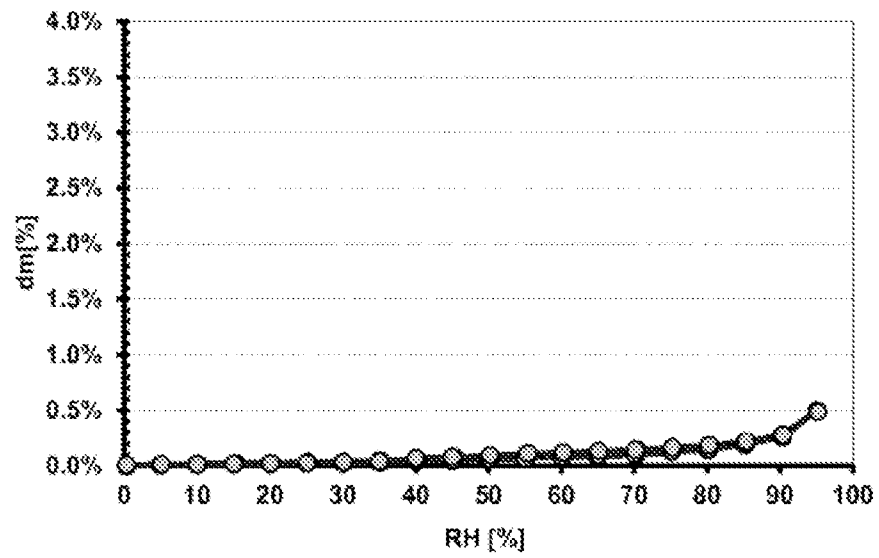


Fig. 20

