

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 480**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2014 PCT/EP2014/073801**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2015 WO15067652**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2014 E 14793565 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 3066097**

54 Título: **Sales del ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico**

30 Prioridad:

08.11.2013 EP 13192177

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

05.12.2017

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**OLENIK, BRITTA;
KEIL, BIRGIT;
HINZ, MARTIN-HOLGER;
FÜRSTNER, CHANTAL;
JESKE, MARIO y
ACKERSTAFF, JENS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 645 480 T3

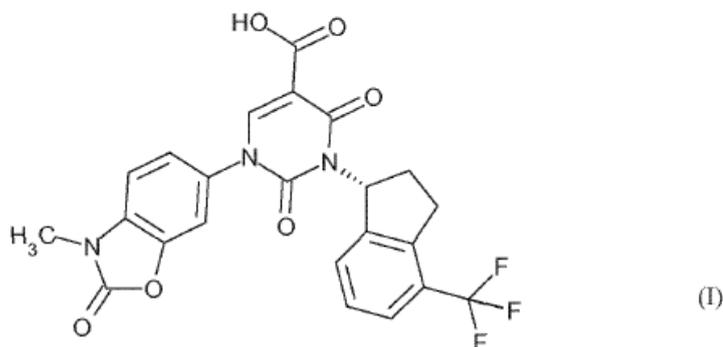
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Sales del ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico

5 La invención está relacionada con sales novedosas del ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico de fórmula (I), particularmente con sales de aminoácidos como la sal de lisina y sales de metales alcalinos como la sal de sodio y la sal de potasio, con procedimientos para prepararlas, con medicamentos que las comprenden y con su uso en el control de enfermedades.

10 El ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico, su preparación y su uso como inhibidor de las quimasas se describe en la solicitud de patente PCT/EP2013/059286 (véase el ejemplo 189) y corresponde al compuesto de fórmula (I).



De aquí en adelante, el compuesto de fórmula (I) se denominará ácido libre.

15 Recientemente, se ha determinado que, para algunas aplicaciones, el ácido libre tiene una solubilidad insuficiente, y por lo tanto, puede no resultar apropiado para usarlo en formulaciones.

Sorprendentemente, se han descubierto ahora sales novedosas. Estas sales presentan difractogramas de rayos X marcadamente diferentes y característicos (tabla 1 y figuras 1, 2 y 3).

Es objeto de la presente invención el compuesto de fórmula (I) en forma de sales de aminoácido y sales de metal alcalino.

20 Es objeto de la invención el compuesto de fórmula (I) en forma de su sal de lisina, particularmente en forma de su sal de L-lisina, o bien en forma de su sal de sodio o sal de potasio.

25 Es objeto de la invención el compuesto de fórmula (I) en forma de su sal de L-lisina que en el difractograma de rayos X presenta esencialmente un pico máximo preferido en un ángulo 2 theta de 16,9. Un objeto preferido de la invención es el compuesto de fórmula (I) en forma de su sal de L-lisina que en el difractograma de rayos X presenta esencialmente picos máximos preferidos en los siguientes ángulos 2 theta: 16,9, 22,3 y 20,0.

Un objeto preferido adicional de la invención es el compuesto de fórmula (I) en forma de su sal de L-lisina que en el difractograma de rayos X presenta esencialmente picos máximos preferidos en los siguientes ángulos 2 theta: 16,9, 22,3, 20,0, 16,7, 19,2, 10,9 y 12,2.

30 Un objeto preferido adicional de la invención es el compuesto de fórmula (I) en forma de su sal de L-lisina que en el difractograma de rayos X presenta esencialmente picos máximos preferidos en los siguientes ángulos 2 theta: 16,9, 22,3, 20,0, 16,7, 19,2, 10,9, 12,2, 9,9 y 21,6.

Es además objeto de la presente el compuesto de fórmula (I) en forma de su sal de sodio que en el difractograma de rayos X presenta esencialmente el siguiente pico máximo preferido en un ángulo 2 theta de 17,6.

35 Un objeto preferido de la invención es el compuesto de fórmula (I) en forma de su sal de sodio que en el difractograma de rayos X presenta esencialmente los siguientes picos máximos preferidos en los siguientes ángulos 2 theta: 17,6, 17,9 y 19,1.

Un objeto preferido adicional de la invención es el compuesto de fórmula (I) en forma de su sal de sodio que en el difractograma de rayos X presenta esencialmente los siguientes picos máximos preferidos en los siguientes ángulos 2 theta: 17,6, 17,9, 19,1, 18,1, 12,8, 5,9 y 18,9.

40 Un objeto preferido adicional de la invención es el compuesto de fórmula (I) en forma de su sal de sodio que en el difractograma de rayos X presenta esencialmente los siguientes picos máximos preferidos en los siguientes ángulos

2 theta: 17,6, 17,9, 19,1, 18,1, 12,8, 5,9, 18,9, 29,0 y 19,6.

Es además objeto de la invención el compuesto de fórmula (I) en forma de su sal de potasio que en el difractograma de rayos X presenta esencialmente el siguiente pico máximo preferido en un ángulo 2 theta de 23,7.

5 Un objeto preferido de la invención es el compuesto de fórmula (I) en forma de su sal de potasio que en el difractograma de rayos X presenta esencialmente los siguientes picos máximos preferidos en los siguientes ángulos 2 theta: 23,7, 15,3 y 20,5.

Un objeto preferido adicional de la invención es el compuesto de fórmula (I) en forma de su sal de potasio que en el difractograma de rayos X presenta esencialmente los siguientes picos máximos preferidos en los siguientes ángulos 2 theta: 23,7, 15,3, 20,5, 10,4, 30,0, 21,7 y 6,00.

10 Un objeto preferido adicional de la invención es el compuesto de fórmula (I) en forma de su sal de potasio que en el difractograma de rayos X presenta esencialmente los siguientes picos máximos preferidos en los siguientes ángulos 2 theta: 23,7, 15,3, 20,5, 10,4, 30,0, 21,7, 6,0, 19,8 y 18,0.

15 Los aspectos generales de la presente invención están relacionados en particular con las propiedades farmacológicas, la idoneidad para el procesamiento, la elaboración, el perfil de efectos secundarios, la estabilidad y la actividad farmacológica, particularmente de la sal con L-lisina del compuesto de fórmula (I).

20 Sorprendentemente, la sal de L-lisina, así como la sal de sodio y de potasio del compuesto de fórmula (I) son cristalinas, e incluso después de procesarlas para darles la forma de suspensiones, son estables durante el almacenamiento. Por consiguiente, resultan particularmente apropiadas para usarlas en formulaciones farmacéuticas como las suspensiones o las cremas, y también en otras preparaciones que se elaboran a través de principio activo suspendido, tal como por ejemplo en el caso de la granulación acuosa o molienda húmeda.

25 En las formulaciones farmacéuticas, las sales del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, particularmente la sal de L-lisina, así como la sal de de sodio y de potasio, presentan una pureza elevada. De preferencia, en aras de la estabilidad, una formulación farmacéutica contiene principalmente una sal del compuesto de fórmula (I), que en particular puede ser una sal de L-lisina, de sodio o de potasio, y no contiene una proporción mayor de cualquier otra forma del compuesto de fórmula (I). Preferiblemente, el medicamento contiene más del 90 por ciento en peso, más preferiblemente más del 95 por ciento en peso del compuesto de fórmula (I) en forma de la sal correspondiente, sobre la base de la cantidad total del compuesto contenido de fórmula (I).

30 Las sales de acuerdo con la invención presentan propiedades farmacológicas valiosas y pueden usarse en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en los seres humanos y animales. Las sales de acuerdo con la invención son inhibidores de las quimasas, por lo tanto, resultan apropiadas para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares, inflamatorias, alérgicas o fibróticas.

35 En el sentido de la presente invención, las enfermedades del sistema cardiovascular o enfermedades cardiovasculares son, por ejemplo, las siguientes enfermedades: insuficiencia cardíaca aguda y crónica, la hipertensión arterial, la cardiopatía coronaria, angina de pecho estable e inestable, la isquemia en el miocardio, el infarto de miocardio, el shock, la aterosclerosis, la hipertrofia cardíaca, la fibrosis cardíaca, las arritmias auriculares o ventriculares, los ataques transitorios e isquémicos, los derrames cerebrales, la preeclampsia, las enfermedades inflamatorias cardiovasculares, las enfermedades en los vasos periféricos y cardíacos, los trastornos en la perfusión periférica, la hipertensión en las arterias pulmonares, los espasmos en las arterias coronarias y en las arterias periféricas, las trombosis, las enfermedades trastornos tromboembólicas, el desarrollo de edemas, tales como los edemas pulmonares, los edemas cerebrales, los edemas renales o los edemas relacionados con las insuficiencias cardíacas, y las reestenosis, tales como las que pueden producirse después de un tratamiento trombolítico, de una angioplastia transluminal percutánea (PTA), de una angioplastia transluminal coronaria (PTCA), de un trasplante de corazón o de una operación de derivación, y los daños microvasculares y macrovasculares (vasculitis), los daños asociados a la reperfusión, las trombosis arteriales y venosas, la microalbuminuria, las insuficiencias en el miocardio, las disfunciones en el endotelio, las alteraciones en los vasos y en el corazón, trastornos en la circulación periférica, edema debido a insuficiencia cardíaca, nivel elevado del fibrinógeno o del colesterol de baja densidad y concentraciones elevadas del activador/inhibidor del plasminógeno 1 (PAI-1).

45 En el sentido de la presente invención, el término "insuficiencia cardíaca" también puede ser interpretado como una referencia a trastornos más específicos, tales como la insuficiencia cardíaca aguda descompensada, la insuficiencia en la parte derecha del corazón, la insuficiencia en la parte izquierda del corazón, la insuficiencia general, la cardiomiopatía isquémica, la miocardiopatía dilatada, los defectos congénitos en el corazón, los defectos en las válvulas del corazón, la insuficiencia cardíaca asociada a defectos en las válvulas del corazón, la estenosis en la válvula mitral, la insuficiencia en la válvula mitral, la estenosis en la válvula aórtica, la insuficiencia en la válvula aórtica, la estenosis en la válvula tricúspide, la insuficiencia en la válvula tricúspide, la estenosis en la válvula pulmonar, la insuficiencia en la válvula pulmonar, los defectos en múltiples válvulas del corazón, la inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), la miocarditis crónica, la miocarditis aguda, la miocarditis de origen viral, la insuficiencia cardíaca asociada a la diabetes, la insuficiencia cardíaca asociada al alcohol, los trastornos en el corazón asociados al almacenamiento o la insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica.

Las sales de acuerdo con la invención son más apropiadas para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad renal poliquística (PCKD) o el síndrome de la secreción inapropiada de la ADH (SIADH). Las sales de acuerdo con la invención también son apropiadas para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades renales, particularmente la insuficiencia renal aguda y crónica.

5 En el sentido de la presente invención, el término "insuficiencia renal aguda" hace referencia a las manifestaciones agudas de las enfermedades en los riñones, del fallo renal y/o de la insuficiencia renal con y sin necesidad de una diálisis, así como los trastornos en los riñones subyacentes o relacionados, tales como la hipoperfusión renal, la hipotensión intradialítica, los déficits en el volumen (tales como la deshidratación o las hemorragias), el shock, la glomerulonefritis aguda, el síndrome urémico hemolítico (HUS), las catástrofes vasculares (las trombosis o las embolias en las arterias o en las venas), las embolias relacionadas con el colesterol, el plasmocitoma renal agudo del tipo de Bence-Jones, las obstrucciones en el flujo a través de la vesícula, los trastornos en los riñones de origen inmune, tales como el rechazo de los trasplantes de riñón, los trastornos en los riñones complejos de origen inmune, la dilatación de los túbulos, la hiperfosfatemia o los trastornos agudos en los riñones caracterizados por la necesidad de una diálisis, incluso en el caso de las resecciones parciales de los riñones, la deshidratación a través de una diuresis forzada, los incrementos no controlados en la presión arterial, que pueden manifestarse como una hipertensión maligna, las obstrucciones en el tracto urinario, las infecciones, la amiloidosis, otros trastornos sistémicos relacionados con los glomérulos, tales como los trastornos sistémicos de origen reumático o inmune, por ejemplo, el lupus eritematoso, las trombosis en la arteria renal, las trombosis en la vena renal, la nefropatía analgésica, la acidosis en los túbulos renales o los trastornos agudos en los riñones asociados a la aplicación de rayos X o de agentes de contraste.

En el sentido de la presente invención, el término "insuficiencia renal crónica" hace referencia a las manifestaciones crónicas de las enfermedades en los riñones, del fallo renal y/o de la insuficiencia renal con y sin necesidad de una diálisis, así como los trastornos en los riñones subyacentes o relacionados, tales como la hipoperfusión renal, la hipotensión intradialítica, la uropatía obstructiva, la glomerulopatía, la proteinuria glomerular o tubular, el edema renal, la hematuria, la glomerulonefritis primaria, secundaria o crónica, la glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa, el síndrome de Alport, la glomeruloesclerosis, los trastornos en los túbulos intersticiales, los trastornos relacionados con las neuropatías, tales como las enfermedades renales primarias o congénitas, las inflamaciones en los riñones, los trastornos en los riñones de origen inmune, tales como el rechazo de los trasplantes de riñón, los trastornos en los riñones complejos de origen inmune, la nefropatía diabética o no diabética, la pielonefritis, los quistes renales, la nefroesclerosis, la nefroesclerosis hipertensiva, el síndrome nefrótico, el cual puede diagnosticarse, por ejemplo, sobre la base de la observación de un nivel anormalmente bajo de creatinina y/o de la excreción de una cantidad anormalmente baja de agua, la observación de una concentración anormalmente elevada de la urea, del nitrógeno, del potasio y/o de la creatinina en la sangre, la observación de alteraciones en la actividad de diversas enzimas propias de los riñones, tales como la glutamil sintetasa o la observación de alteraciones en la osmolaridad de la orina o en el volumen de orina, la microalbuminuria elevada, la macroalbuminuria, las lesiones en los glomérulos o en las arteriolas, la dilatación de los túbulos, la hiperfosfatemia, los trastornos crónicos en los riñones caracterizados por la necesidad de una diálisis, incluso en el caso de las resecciones parciales de los riñones, como podría ser el caso de los carcinomas en las células renales, la deshidratación como resultado de una diuresis forzada, los incrementos no controlados en la presión arterial, que pueden manifestarse como una hipertensión maligna, las obstrucciones en el tracto urinario, las infecciones, la amiloidosis, otros trastornos sistémicos relacionados con los glomérulos, tales como los trastornos sistémicos de origen reumático o inmune, por ejemplo, el lupus eritematoso, las trombosis en la arteria renal, las trombosis en la vena renal, la nefropatía analgésica o la acidosis en los túbulos renales. En este contexto, también pueden mencionarse los trastornos crónicos en los riñones asociados a la aplicación de rayos X, de agentes de contraste o de medicamentos, el síndrome metabólico y la dislipidemia. La presente invención también está relacionada con el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento o la prevención de las insuficiencias renales, tales como el edema pulmonar, la insuficiencia cardiaca, la uremia, la anemia, los trastornos relacionados con los electrolitos (por ejemplo, la hiperpotasemia o la hiponatremia) o los trastornos en los huesos o en el metabolismo de los hidratos de carbono.

50 Además, las sales de acuerdo con la invención son apropiadas para el tratamiento y/o la profilaxis de hipertensión arterial pulmonar (PAH) y otras formas de la hipertensión pulmonar (PH), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el síndrome de la dificultad respiratoria aguda (ARDS), las lesiones agudas en los pulmonares (ALI), las deficiencias en la alfa-1-antitripsina (AATD), la fibrosis pulmonar, el enfisema pulmonar (por ejemplo, el enfisema pulmonar provocado por el humo del cigarrillo), la fibrosis quística (CF), el síndrome coronario agudo (ACS), las inflamaciones en los músculos del corazón (las miocarditis), otros trastornos cardiacos de origen autoinmune (tales como la pericarditis, la endocarditis, la valvulitis, la aortitis o las cardiomiopatías), el shock cardiogénico, los aneurismas, las sepsis (SIRS), las insuficiencias en múltiples órganos (MODS, MOF), los trastornos inflamatorios en los riñones, los trastornos crónicos en el intestino (la IBD, la enfermedad de Crohn o la UC), la pancreatitis, la peritonitis, los trastornos de origen reumático, los trastornos inflamatorios en la piel o los trastornos inflamatorios en los ojos.

Las sales de acuerdo con la invención pueden usarse además para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades asmáticas de diferentes grados de gravedad y pueden ser intermitentes o persistentes (tales como el asma refractario, el asma bronquial, el asma alérgico, el asma intrínseco, el asma extrínseco o el asma inducido por los

medicamentos o por el polvo), las diversas formas de la bronquitis (tales como la bronquitis crónica, la bronquitis infecciosa o la bronquitis eosinofílica), la bronquiolitis obliterante, la bronquiectasia, la neumonía, la neumonía intersticial idiopática, el pulmón del granjero o los trastornos relacionados con él, la tos o los resfríos (por ejemplo, la tos inflamatoria crónica o la tos iatrogénica), las inflamaciones en la mucosa nasal (incluyendo la rinitis asociada a los medicamentos, la rinitis vasomotora o la rinitis alérgica estacional, tal como la asociada a la fiebre del heno) o los pólipos.

Además, las sales de acuerdo con la invención son apropiadas para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades fibróticas en los órganos internos, tales como los pulmones, el corazón, los riñones, la médula ósea, o en particular, el hígado, así como los trastornos fibróticos en la piel o en los ojos. En el sentido de la presente invención, el término "trastornos fibróticos" abarca enfermedades fibróticas, particularmente los siguientes términos, la fibrosis hepática, la cirrosis hepática, la fibrosis pulmonar, la fibrosis endomiocárdica, la cardiomiopatía, la nefropatía, la glomerulonefritis, la fibrosis renal intersticial, los daños fibróticos asociados a la diabetes, la fibrosis en la médula ósea, los trastornos fibróticos relacionados con ella, la esclerodermia, la morfea, los queloides, las cicatrices hipertróficas (tales como las que pueden producirse después de determinados procedimientos quirúrgicos), los nevos, la retinopatía diabética o la vitrorretinopatía proliferativa.

Además, las sales de acuerdo con la invención son apropiadas para controlar la cicatrización postoperatoria, tal como la que puede observarse después de una operación para tratar un glaucoma.

Además, las sales de acuerdo con la invención pueden emplearse en el área de la cosmética en la piel envejecida y la piel queratinizada.

Además, las sales de acuerdo con la invención pueden emplearse para el tratamiento y/o la profilaxis de las dislipidemias (tales como la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la presencia una concentración elevada de triglicéridos en el plasma después de la alimentación, la hipoalfalipoproteinemia o las hiperlipidemias combinadas), los cánceres (tales como el cáncer de piel, los tumores en el cerebro, el cáncer de mama, los tumores en la médula ósea, las leucemias, los liposarcomas, los carcinomas en el tracto gastrointestinal, el cáncer de hígado, el cáncer de páncreas, el cáncer de pulmón, el cáncer de riñón, el cáncer en el tracto urinario, el cáncer de próstata, el cáncer en el tracto genital o los tumores malignos en el sistema linfoproliferativo, tales como los linfomas de Hodgkin o no Hodgkin), los trastornos en el tracto gastrointestinal o en el abdomen (tales como la glositis, la gingivitis, la periodontitis, la esofagitis, la gastroenteritis eosinofílica, la mastocitosis, la colitis, la proctitis, el prurito en el ano, la diarrea, la enfermedad celíaca, la hepatitis, la hepatitis crónica de Crohn, la fibrosis hepática, la cirrosis en el hígado, la pancreatitis o la colecistitis), los trastornos en la piel (tales como los trastornos alérgicos en la piel, la psoriasis, el acné, el eccema, la neurodermatitis, las diversas formas de la dermatitis, la queratitis, la bulbosis, la vasculitis, la celulitis, la paniculitis, el lupus eritematoso, el eritema, el linfoma, el cáncer de piel, el síndrome de Sweet, el síndrome de Weber-Christian, las cicatrices, las verrugas o los sabañones), los trastornos en la médula ósea, los trastornos en las articulaciones, los trastornos en el músculo esquelético (tales como las diversas formas de la artritis, las diversas formas de la artropatía, la esclerodermia, la nefropatía o la neuropatía), otros trastornos con un componente inflamatorio o inmune, tales como el síndrome paraneoplásico o las reacciones de rechazo que pueden producirse después de los trasplantes de órganos, y también pueden resultar apropiados para curar heridas o para estimular la angiogénesis, especialmente en el caso de las heridas crónicas.

Las sales de acuerdo con la invención son apropiadas además para el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos oftalmológicos, tales como el glaucoma en general, el glaucoma normotenso, la presión elevada en los ojos, la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), la AMD seca o no exudativa, la AMD húmeda, exudativa o neovascular, la neovascularización coroidea (CNV), el desprendimiento de la retina, la retinopatía diabética, los cambios atróficos en el epitelio pigmentario de la retina (RPE), los cambios hipertróficos en el epitelio pigmentario de la retina (RPE), el edema macular diabético, las oclusiones genéricas en las venas de la retina, las oclusiones coroideas en las venas de la retina, el edema macular en general, el edema macular debido a oclusiones en las venas de la retina, la angiogénesis en la parte delantera del ojo, por ejemplo, la angiogénesis en la córnea, la cual puede producirse como resultado de una queratitis, de un trasplante de córnea o de una queratoplastia, la angiogénesis en la córnea provocada por la hipoxia (por ejemplo, a causa del uso prolongado de lentes de contacto), los trastornos en la conjuntiva, el edema subretinal o el edema intrarretinal.

Además, las sales de acuerdo con la invención apropiadas para el tratamiento y/o la profilaxis de los incrementos en la presión intraocular provocados por los traumas, por los edemas en la región periorbital, por las retenciones de fluido viscoelástico que pueden tener lugar después de determinadas operaciones, por las inflamaciones intraoculares, por el uso de corticosteroides, por los bloqueos en las pupilas o por causas desconocidas, así como los incrementos en la presión intraocular que pueden ocurrir después de una trabeculectomía o debido a otras afecciones no relacionadas con los procedimientos quirúrgicos.

Otro objeto de la presente invención es el uso de las sales de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades que se mencionaron con anterioridad.

Otro objeto de la presente invención es el uso de las sales de acuerdo con la invención en la producción de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades que se

mencionaron con anterioridad.

5 Otro objeto de la presente invención también son las sales de acuerdo con la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de la insuficiencia cardiaca, la hipertensión pulmonar, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma, la insuficiencia renal, la nefropatía, los trastornos fibróticos en los órganos internos o las fibrosis dermatológicas.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, normalmente en combinación con uno o más excipientes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, así como su uso para los fines que se mencionaron con anterioridad.

10 Las sales de acuerdo con la invención pueden actuar de manera sistémica y/o local. Para este propósito, es posible administrarlas de una manera apropiada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica o transdérmica, a través de la conjuntiva, a través del oído, por medio de un implante o mediante el uso de un stent.

Las sales de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas apropiadas para las vías de administración que se han enumerado.

15 Las formas apropiadas para una administración por vía oral abarcan las que están basadas en principios como los que se han descrito en los antecedentes técnicos, desde las cuales los compuestos de la invención pueden ser liberados rápidamente y/o de una manera modificada, así como aquellas que contienen los compuestos de la invención en formas cristalinas, amorfas o disueltas, como podría ser el caso de las tabletas (que pueden tomar la forma de tabletas no recubiertas o recubiertas, por ejemplo, con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, con recubrimientos apropiados para demorar la disolución o con recubrimientos insolubles apropiados para controlar la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), las grageas que pueden desintegrarse rápidamente en la cavidad oral, las películas, las formas liofilizadas, las cápsulas (por ejemplo, las cápsulas de gelatina duras o blandas), las tabletas recubiertas con azúcar, los gránulos, las pastillas, los polvos, las emulsiones, las suspensiones, los aerosoles o las soluciones.

20

25 Por medio de una administración por vía parenteral, puede omitirse una etapa de absorción (por ejemplo, como resultado de una administración por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o puede incluirse una etapa de absorción (por ejemplo, como resultado de una administración por inhalación o por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas que resultan apropiadas para una administración por vía parenteral abarcan las preparaciones que se administran por medio de una inyección o una infusión, que pueden adoptar la forma de soluciones, de suspensiones, de emulsiones, de preparaciones liofilizadas o de polvos estériles.

30

35 Los ejemplos de las formas que pueden adoptar los compuestos para posibilitar su administración por otras vías abarcan los medicamentos que se administran por inhalación (por ejemplo, mediante el uso de inhaladores de polvo, de nebulizadores o de aerosoles), las gotas nasales, las soluciones o los aerosoles, las tabletas que se administran por vía lingual, sublingual o bucal, las películas, las grageas, las cápsulas, los supositorios, las preparaciones que se administran en los oídos o sobre los ojos, las cápsulas vaginales, las suspensiones acuosas (tales como las lociones o las mezclas agitadas), las suspensiones lipófilas, los ungüentos, las cremas, los sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como los parches), los productos a base de leche, las pastas, las espumas, los polvos, los implantes y los stents.

40 Se prefieren la administración se lleve a cabo por vía oral o parenteral, y resulta especialmente preferible que la administración se lleve a cabo por vía intravenosa o por inhalación.

45 Las sales de acuerdo con la invención pueden ser convertidas en cualquiera de las formas de administración que se mencionaron con anterioridad. Para ello, puede recurrirse a procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, a una mezcla con excipientes apropiados, no tóxicos e inertes desde el punto de vista farmacéutico. Estos excipientes abarcan los vehículos (tales como la celulosa microcristalina, la lactosa o el manitol), los solventes (tales como los polietilenglicoles líquidos), los emulsionantes, los dispersantes, los humectantes (tales como el dodecilsulfato de sodio o el oleato de polioxilen sorbitán), los aglutinantes (tales como la polivinilpirrolidona), los polímeros sintéticos o naturales (tales como la albúmina), los estabilizadores (tales como los antioxidantes, por ejemplo, el ácido ascórbico), los colorantes (tales como los pigmentos inorgánicos, por ejemplo, los óxidos de hierro) o los agentes útiles para mejorar el sabor y/o el aroma.

50

55 En general, en el caso de la administración por vía parenteral, se ha determinado que, para obtener los resultados deseados de una manera eficaz, puede resultar ventajoso administrar una cantidad de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 1 mg/kg, preferiblemente una cantidad de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal. En el caso de una administración por vía oral, la dosis preferida es de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente es de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 20 mg/kg, y más preferiblemente es de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para preparar las sales de acuerdo con la invención, en el que el compuesto de fórmula (I) en forma de ácido libre se disuelve en un solvente inerte (opcionalmente con la adición de un codisolvente) y se agita y sacude con una solución de la base de formación de sal a una temperatura de entre 10°C y 60°C, preferiblemente a una temperatura de entre 20°C y 40°C, y más preferiblemente a una temperatura de 25°C o a la temperatura del ambiente. Posteriormente, pueden separarse los cristales de las sales resultantes y puede efectuarse un secado a la temperatura del ambiente o a una temperatura más elevada para remover el solvente, de manera tal de alcanzar un peso constante.

Los solventes inertes apropiados abarcan los alcoholes inferiores, tales como el metanol, el etanol, el n-propanol, el isopropanol, el n-butanol, el sec-butanol, el isobutanol o el 1-pentanol, las cetonas, tales como la acetona, los alcanos, tales como el n-pentano, el ciclopentano, el n-hexano, el ciclohexano o el tetrahidrofurano, el acetonitrilo, el tolueno, el acetato de etilo, el 1,4-dioxano o las mezclas de cualquiera de ellos. En la práctica de la presente invención, resulta preferible usar acetonitrilo, tolueno, isopropanol o una mezcla de cualquiera de ellos.

Opcionalmente, puede recurrirse al uso de un codisolvente. Entre los ejemplos de los codisolventes que pueden usarse en este contexto, puede mencionarse el acetonitrilo, la acetona, el 2-propanol, el acetato de isopropilo, el 2-metiltetrafurano, el tolueno, el 1,4-dioxano y las mezclas de cualquiera de ellos. En función de la base que se haya empleado para formar la sal, puede resultar preferible emplear tolueno, acetato de isopropilo o acetonitrilo.

Las bases apropiadas para formar las sales abarcan, en principio, el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, el bicarbonato de colina, el carbonato de amonio, el carbonato de sodio, el carbonato de potasio, la L-lisina, el tris(hidroximetil)aminometano, la N-metil-D-glucamina, la L-arginina, el bicarbonato de sodio y el bicarbonato de potasio. En la práctica de la presente invención, se ha determinado que la L-lisina, el bicarbonato de sodio y el bicarbonato de potasio son las bases más apropiadas para formar las sales.

Los procedimientos de preparación generalmente se llevan a cabo a la presión atmosférica. Sin embargo, también es posible operar a una presión más alta o más baja, por ejemplo, a una presión de entre 0,5 y 5 bar.

A menos que se indique lo contrario, los porcentajes que se mencionan en los estudios y los ejemplos que se describen más adelante son porcentajes en peso, y las partes son partes en peso. Las proporciones en las que están presentes los solventes, las proporciones con las que se realizan las diluciones y la información relacionada con la concentración de las soluciones líquidas están expresadas sobre la base del volumen.

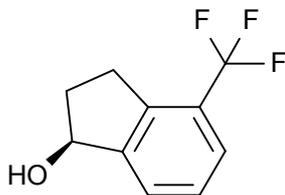
Parte experimental

Los difractogramas de rayos X se registraron a temperatura ambiente, mediante el uso de un difractómetro de transmisión/reflexión XRD X'Pert PRO (de PANalytical; como fuente de radiación, se usó cobre K α 1, con una longitud de onda de 1,5406 Å). Las muestras no fueron procesadas.

Ejemplos de realización

Preparación del compuesto de fórmula (I) (en forma de ácido libre)

(S)-4-trifluorometilindan-1-ol

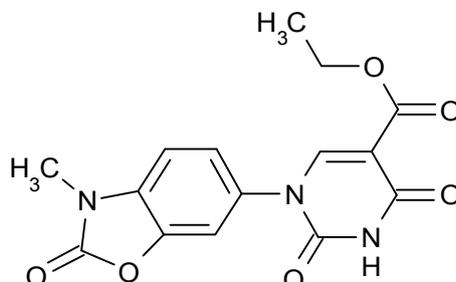


Bajo argón, se calentó una solución de 55,7 g (278,3 mmol) de 4-trifluorometil-1-indanona, 194 ml (1,391 mol) de trietilamina y 1,60 g (2,50 mmol) de RuCl(p-cimeno)[(S,S)-TsDPEN] (n.º de CAS 192139-90-5; nombre de acuerdo con la IUPAC: (S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletanodiamino(cloro)[1-metil-4-(propan-2-il)benceno]rutenio(II)) en 258 ml de diclorometano a 35°C, y a esta temperatura, se agregaron gradualmente 52,5 ml (1,391 mol) de ácido fórmico (la adición se prolongó durante aproximadamente 40 minutos). En el transcurso de la adición, la temperatura de la mezcla de reacción se incrementó hasta 42°C. Una vez terminada la adición complete, la mezcla se agitó a 38°C durante otras 2 horas. Todos los constituyentes volátiles fueron removidos mediante el uso de un evaporador rotativo, en presencia de un vacío elevado. Posteriormente, se disolvió el residuo en un poco de diclorometano y se lo purificó con 1 kg de gel de sílice (como eluyente, primero se usaron 3 litros de una mezcla 5:1 de ciclohexano y acetato de etilo y luego se usaron 6 litros de una mezcla 1:1 de ciclohexano y acetato de etilo). Se concentraron las fracciones apropiadas en un evaporador rotativo y se secó el producto en presencia de un vacío elevado. De esta manera, fue posible obtener 51,2 g del compuesto del título (90% del rendimiento teórico).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,76-1,91 (m, 1H), 2,40 (ddt, 1H), 2,86 (dt, 1H), 3,01-3,13 (m, 1H), 5,09 (q, 1H), 5,45 (d, 1H), 7,38-7,48 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,62 (d, 1H).

HPLC analítica quiral (procedimiento 25): R_t = 7,49 minutos; con un exceso enantiomérico de 99%.

1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo



5

Inicialmente, se cargaron 40,0 g (243,7 mmol) de 6-amino-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona en 2,5 l de etanol, y luego se agregaron 63,2 g (243,7 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamil]acrilato de etilo (los detalles acerca de su preparación pueden hallarse en Shigeo Senda, Kosaku Hirota, Jiyoji Notani, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8). Unos pocos minutos después, se formó una suspensión espesa. Esta mezcla fue calentada hasta la temperatura de reflujo durante 1,5 horas. Después de enfriar ligeramente (hasta aproximadamente 60°C), se agregaron 27,3 g (243,7 mmol) de terbutóxido de potasio y se continuó con la agitación de la mezcla de reacción a la temperatura de reflujo durante 4,5 horas. Para efectuar el procesamiento, la suspensión en la que tuvo lugar la reacción primero se enfrió ligeramente (hasta aproximadamente 60°C) y luego se colocó con agitación en aproximadamente 10 litros de ácido clorhídrico frío 1 N. La porción sólida se separó por medio de una filtración con succión, se lavó con agua y se secó en una recámara de secado al vacío, a 70°C durante la noche. De esta manera, fue posible obtener 64,0 g del compuesto del título (79% del rendimiento teórico).

10

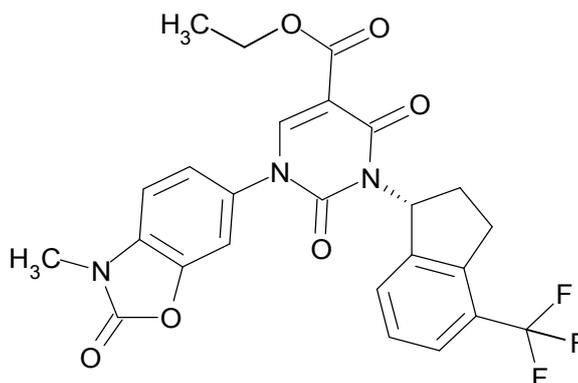
15

LC-MS (procedimiento 1): R_t = 0,59 minutos; MS (ESIpos): m/z = 332 (M+H) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 11,69 (s, 1H).

20

1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (enantiómero R)



25

Procedimiento A. Bajo argón, se enfrió una solución de 200 mg (0,60 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (véase la descripción precedente) y 475 mg (1,81 mmol) de trifenilfosfina en una mezcla 1:1 de THF y DMF (7,6 ml) a -30°C . Primero se agregaron 238 μl (1,20 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo por goteo y luego se agregó una solución de 146 mg (0,69 mmol) de (1S)-4-(trifluorometil)indan-1-ol (véase la descripción precedente) en aproximadamente 1 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Para efectuar el procesamiento, se enfrió la mezcla hasta 0°C , se agregaron 5 ml de ácido clorhídrico 1 M, se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente y se la agitó durante 30 minutos. Luego se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica fue sometida a dos lavados con ácido clorhídrico 1 M y a un lavado con una solución saturada de cloruro de sodio, fue secada sobre sulfato de magnesio y fue concentrada a una presión reducida. El residuo fue sometido a una extracción con agitación en presencia de etanol, y el sólido precipitado fue separado por medio de una filtración con succión y fue descartado. La porción filtrada fue concentrada, fue disuelta en un poco de diclorometano y fue purificada por medio de una cromatografía instantánea (con una mezcla de diclorometano y metanol, desde una proporción de

35

120:1 hasta una proporción de 20:1). De esta manera, fue posible obtener 135 mg del compuesto del título (43% del rendimiento teórico) con una pureza de aproximadamente 95%.

LC-MS (procedimiento 1): $R_t = 1,13$ minutos; $m/z = 516$ (M+H)⁺.

5 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 2,37-2,43 (m, 1H), 2,43-2,48 (m, 1H, oscurecido parcialmente por la señal del DMSO), 3,03-3,14 (m, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H, oscurecido parcialmente por la señal del agua), 3,38 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 6,34-6,56 (m, 1H), 7,32-7,43 (m, 3H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,55-7,64 (m, 1H), 8,35 (s, 1H).

En un experimento análogo, fue posible aislar una fracción con una pureza de 99%. Para este lote se midió el valor de rotación óptica específico:

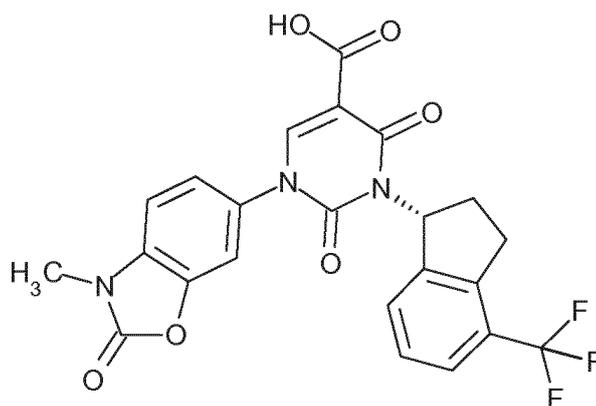
Valor de rotación óptica específico: $\alpha_D^{20} = +132,9^\circ$, (cloroformo, $c = 0,395$ g/100 ml).

10 *Procedimiento B.* Bajo argón, primero se combinó una solución de 5,0 g (15,1 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (véase la descripción precedente), 6,73 g (25,7 mmol) de trifenilfosfina y 3,66 g (18,1 mmol) de (1S)-4-(trifluorometil)indan-1-ol (véase la descripción precedente) con 240 ml de una mezcla 2:1 (v/v) de DMF y THF, y luego se la enfrió hasta -15°C. Se agregaron lentamente y por goteo 4,76 ml (24,15 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo, más precisamente a una velocidad apropiada para que la temperatura de la mezcla de reacción no superara los -10°C. Una vez terminada la adición, se agitó la mezcla a -10°C durante 1 hora adicional, se la calentó hasta la temperatura ambiente y se la volcó en 1,3 l de agua. La mezcla fue sometida a dos extracciones, en cada una de las cuales se usaron 300 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se liberaron del solvente en un evaporador rotativo. El residuo (18 g) se purificó por medio de dos procedimientos de cromatografía, en el primero de los cuales se usó una columna con 200 g de gel de sílice con una mezcla 97,5:2,5 de diclorometano y acetona como fase móvil. Se concentraron las fracciones que contenían el producto y se aplicó el residuo sobre otra columna con 200 g de gel de sílice. Como fase móvil para eluir otras impurezas, se usaron 2,5 l de una mezcla 1:1 de ciclohexano y acetato de etilo, y luego se eluyó el producto deseado de la columna con una mezcla 95:5 de diclorometano y metanol. De esta manera, fue posible obtener 3,40 g del compuesto del título (44% del rendimiento teórico) con una pureza de 95% (por medio de una RMN, se comprobó la presencia de aproximadamente 5% de acetato de etilo). Fue posible obtener otros 920 mg del producto al someter la fracción mixta a una purificación adicional. El rendimiento total fue de 4,32 g (56% del rendimiento teórico).

LC-MS (procedimiento 1): $R_t = 1,15$ minutos; $m/z = 516$ (M+H)⁺.

30 ¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,31 (t, 3H), 2,37-2,49 (m, 1H), 2,59 (dtd, 1H), 3,14 (dt, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,42-3,53 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 6,54-6,68 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,26-7,36 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 8,28 (s, 1H).

Ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (enantiómero R)



35 Se combinaron 3,40 g (6,60 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (véase la descripción precedente) con 44 ml de ácido acético glacial y 22 ml de ácido clorhídrico concentrado y se los agitó a la temperatura de reflujo durante 1 hora. Después de enfriarla ligeramente (hasta aproximadamente 60°C), la mezcla fue concentrada por completo a una presión reducida. Se le agregaron 50 ml de isopropanol al residuo amorfo y se calentó la mezcla hasta el reflujo durante 15 minutos, durante lo cual se formó un sólido. Luego se enfrió la suspensión hasta 10°C y se separó el sólido por medio de una filtración con succión. El sólido fue sometido a dos lavados, en cada uno de los cuales se aplicaron 15 ml de isopropanol, fue filtrado con succión y fue secado en presencia de un vacío elevado. De esta manera, fue posible obtener 2,53 g del compuesto del título (79% del rendimiento teórico).

LC-MS (procedimiento 1): $R_t = 1,12$ minutos; $m/z = 488$ (M+H)⁺.

45 HPLC analítica quiral (procedimiento 14): $R_t = 13,3$ minutos; con un exceso enantiomérico de aproximadamente 99%.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2,40-2,52 (m, 1H), 2,59-2,72 (m, 1H), 3,12-3,25 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,44-3,56 (m, 1H), 6,58-6,69 (m, 1H), 7,04-7,11 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,24 (s ancho, 1H), 7,29-7,38 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 12,39 (s ancho, 1H).

Rotación específica α_D²⁰ = +135,3° (metanol, c = 0,43).

5 En un experimento análogo, se determinó una rotación específica del producto en cloroformo α_D²⁰ de +159,5° (cloroformo, c = 0,395).

Por medio de un análisis de la estructura de este complejo con rayos X en presencia de una quimasa, fue posible confirmar la configuración R del enantiómero.

Ejemplo 1

10 Preparación de la sal de L-lisina del ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico

Se disolvieron aproximadamente 300 mg de ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (en forma de ácido libre) en 30 ml de acetonitrilo. Con agitación, se agregaron 30 ml de tolueno como codisolvente. Luego se agregó una solución de 90 mg de L-lisina en 10 ml de agua y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la suspensión y se secó el residuo a la temperatura y la humedad del ambiente. El residuo fue sometido a una difracción con rayos X, y de esta manera fue posible confirmar que se trató del compuesto del título.

Ejemplo 2

20 Preparación de la sal de sodio del ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico

Se disolvieron aproximadamente 300 mg de ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (en forma de ácido libre) en 30 ml de acetonitrilo. Son agitación, se agregaron 30 ml de acetato de isopropilo como codisolvente. Luego se agregó una solución de 65,2 mg de bicarbonato de sodio en 10 ml de agua y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se filtró la suspensión y se secó el residuo a la temperatura y la humedad del ambiente. El residuo fue sometido a una difracción con rayos X, y de esta manera fue posible confirmar que se trató del compuesto del título.

Ejemplo 3

30 Preparación de la sal de potasio del ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico

Se disolvieron aproximadamente 300 mg de ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (en forma de ácido libre) en 30 ml de acetonitrilo. Con agitación, se agregaron otros 30 ml de acetonitrilo. Luego se agregó una solución de 85,1 mg de bicarbonato de potasio en 10 ml de agua y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se filtró la suspensión y se secó el residuo a la temperatura y la humedad del ambiente. El residuo fue sometido a una difracción con rayos X, y de esta manera fue posible confirmar que se trató del compuesto del título.

Tabla 1. Difracción de rayos X de la forma libre del ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico y de sus sales

Sal de lisina	Pico máximo [2 Theta]	
	Sal de sodio	Sal de potasio
6,1	3,6	6,0
9,9	4,3	6,5
10,9	5,3	9,4
12,2	5,9	10,4
14,1	6,0	11,2
14,9	7,2	12,0
16,2	8,0	13,0
16,7	8,6	15,3
16,9	9,0	16,5
18,5	9,6	16,8
18,7	10,6	18,0
19,2	10,9	18,5

(continuación)

Pico máximo [2 Theta]		
Sal de lisina	Sal de sodio	Sal de potasio
20,0	11,3	19,2
21,6	11,8	19,8
22,3	12,8	20,5
22,7	13,0	21,1
23,0	13,5	21,7
24,4	14,1	22,7
24,4	14,5	23,7
24,8	15,5	24,2
25,7	16,0	25,2
26,9	17,1	27,3
27,1	17,6	28,2
27,8	17,9	28,8
29,5	18,1	30,0
30,1	18,6	31,2
30,3	18,9	31,5
30,9	19,1	34,0
31,4	19,6	36,1
32,1	20,3	
33,1	20,9	
33,4	21,6	
33,8	22,0	
34,2	22,5	
35,0	23,5	
35,6	23,8	
36,1	24,3	
37,0	24,7	
37,5	25,1	
	25,8	
	27,1	
	27,8	
	28,5	
	29,0	
	29,1	
	30,1	
	30,4	
	30,8	
	31,7	

Breve descripción de las figuras

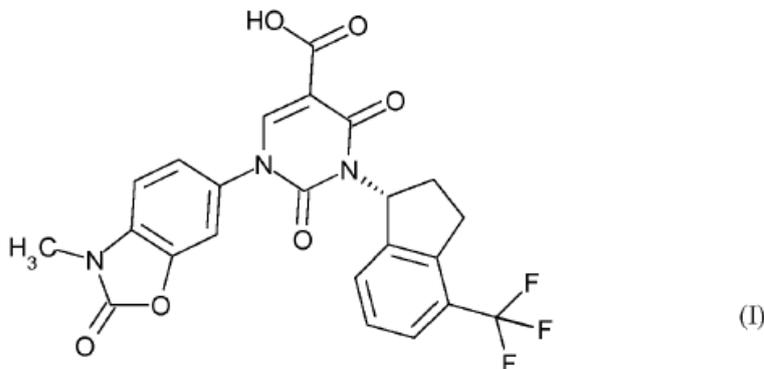
5 **Figura 1:** difractograma de rayos X de la sal de L-lisina del ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico

Figura 2: difractograma de rayos X de la sal de sodio del ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico

Figura 3: difractograma de rayos X de la sal de potasio del ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico.

REIVINDICACIONES

1. Sales del ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico de fórmula (I)



- 5 2. Sales de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizadas porque** es la sal de aminoácido o la sal de metal alcalino del ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico.
- 10 3. Sal de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizada porque** es la sal de lisina del ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico.
4. Sal de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, **caracterizada porque** es la sal de L-lisina del ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico.
- 15 5. Sal de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada porque** el difractograma de rayos X del compuesto presenta un pico máximo en un ángulo 2 theta de 16,9.
6. Sal de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, **caracterizada porque** el difractograma de rayos X del compuesto presenta picos máximos en los siguientes ángulos 2 theta: 16,9, 22,3 y 20,0.
- 20 7. Sal de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizada porque** es la sal de sodio del ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico.
8. Sal de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizada porque** el difractograma de rayos X del compuesto presenta un pico máximo en un ángulo 2 theta de 17,6.
9. Sal de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, **caracterizada porque** el difractograma de rayos X del compuesto presenta picos máximos en los siguientes ángulos 2 theta: 17,6, 17,9 y 19,1.
- 25 10. Sal de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizada porque** es la sal de potasio del ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico.
11. Sal de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizada porque** el difractograma de rayos X del compuesto presenta un pico máximo en un ángulo 2 theta de 23,7.
- 30 12. Sal de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, **caracterizada porque** el difractograma de rayos X del compuesto presenta picos máximos en los siguientes ángulos 2 theta: 23,7, 15,3 y 20,5.
13. Sal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizada porque** para el tratamiento de enfermedades.
14. Medicamento que contiene un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12 en más del 90 por ciento en peso sobre la base de la cantidad total del compuesto contenido de fórmula (I).
- 35 15. Medicamento que contiene un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12 en más del 95 por ciento en peso sobre la base de la cantidad total del compuesto contenido de fórmula (I).
16. Procedimiento para preparar el compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el compuesto de fórmula (I) en forma del ácido libre se disuelve en un solvente inerte, y se agita o sacude con una solución de la base de formación de sal a una temperatura de 10°C a 60°C.

17. Uso del compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares, inflamatorias, alérgicas y/o fibróticas.

Figura 1: Difractograma de rayos X de la sal de L-lisina del ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico

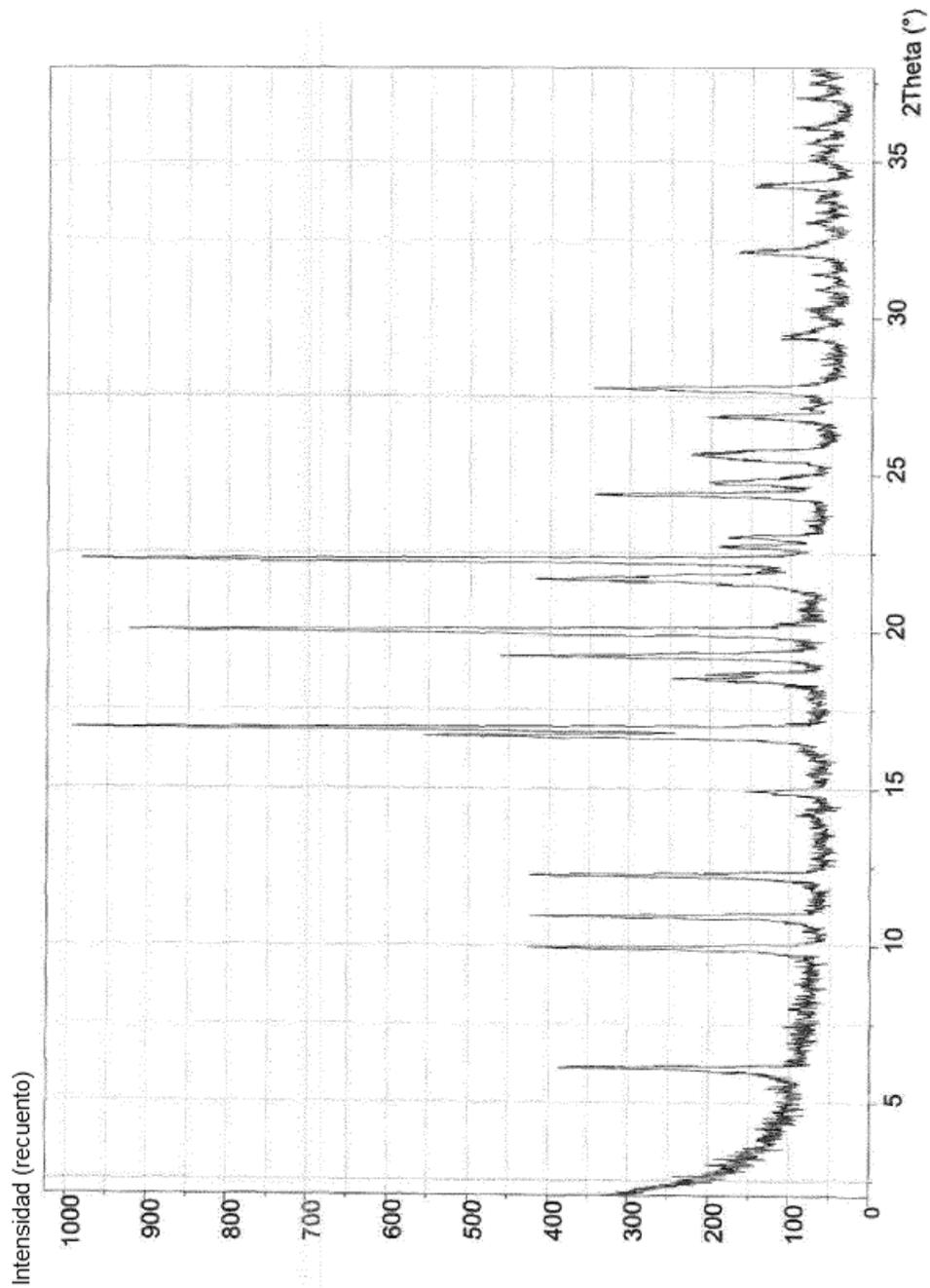


Figura 2: difractograma de rayos X de la sal de sodio del ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico

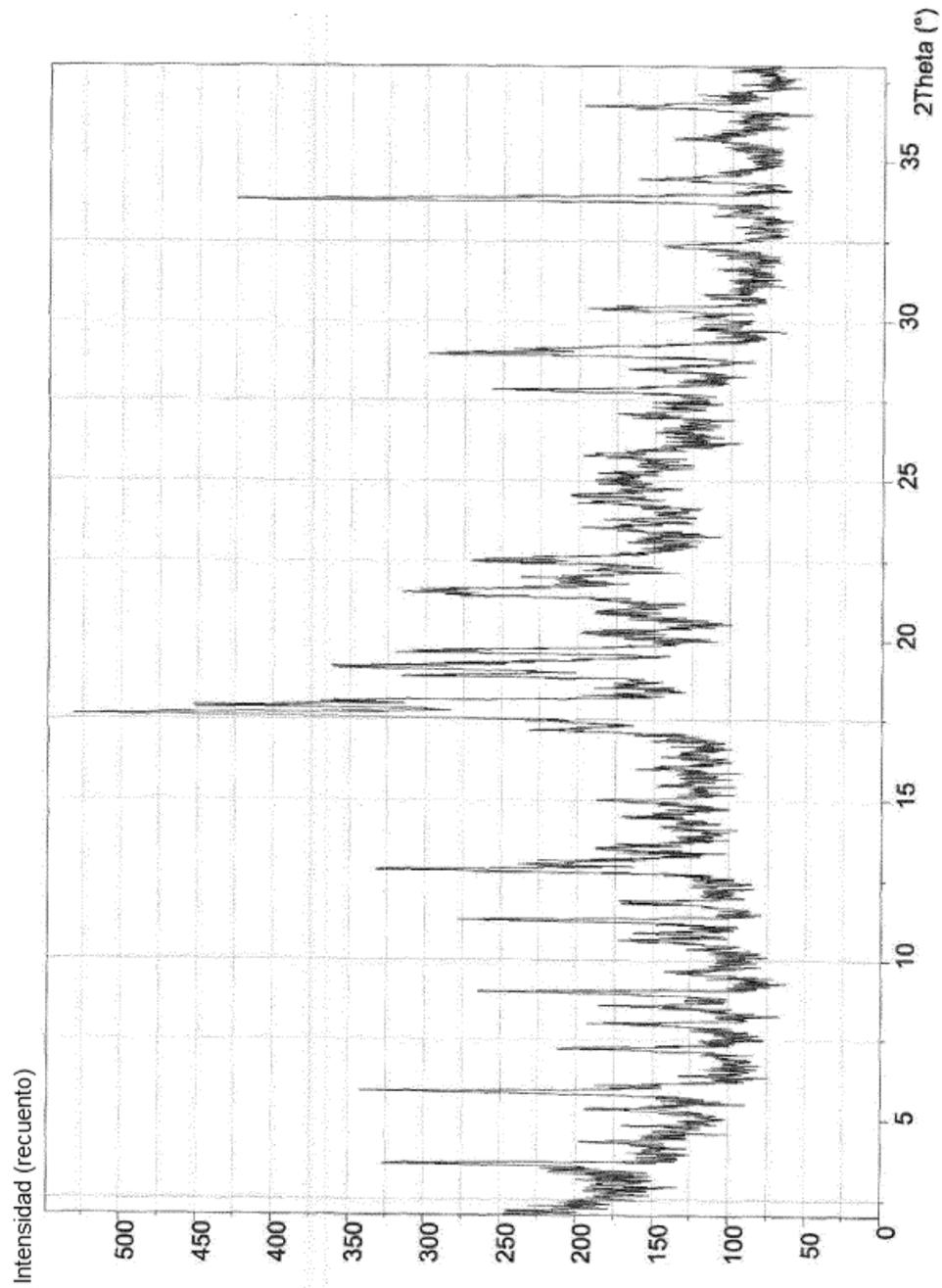


Figura 3: Difractograma de rayos X de la sal de potasio del ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico.

