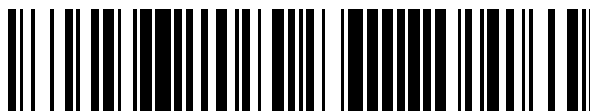


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 697**

51 Int. Cl.:

C07D 207/34 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2009 E 09737501 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2349997**

54 Título: **Atropisómeros de (hidroxialquil)pirrol derivados**

30 Prioridad:

08.10.2008 US 103715 P

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

08.10.2015

73 Titular/es:

**EXELIXIS, INC. (50.0%)
210 East Grand Avenue P.O. Box 511
South San Francisco, CA 94083-0511, US y
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**NUSS, JOHN;
WILLIAMS, MATTHEW;
MOHAN, RAJU;
MARTIN, RICHARD;
WANG, TIE-LIN;
AOKI, KAZUMASA;
TSURUOKA, HIROYUKI;
HAYASHI, NORIYUKI y
HOMMA, TSUYOSHI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 547 697 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

Atropisómeros de (hidroxialquil)pirrol derivados

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

5 La presente descripción se relaciona con (hidroxialquil)pirrol derivados, atropisómeros de los mismos, y con compuestos tales como fármacos profilácticos o terapéuticos y con sus usos para la prevención o el tratamiento de la hipertensión, la angina de pecho, el síndrome coronario agudo, la insuficiencia cardiaca congestiva, la nefropatía, incluyendo la nefropatía diabética, la arteriosclerosis, el infarto cerebral, la fibrosis y el aldosteronismo primario
10 incluyendo tales compuestos, los cuales tienen una acción antagonista excepcional de los receptores mineralocorticoides.

Sumario de la técnica relacionada

15 Se sabe que el receptor mineralocorticoide (MR) (receptor de la aldosterona) juega un importante papel en el control del equilibrio de electrólitos en el cuerpo y de la presión sanguínea (por ejemplo, *Advances in Physiology Education*, 26(1): 8-20 (2002)), y se sabe que los antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides, tales como la espirolonactona y la eplerona que tienen una estructura esteroide, son útiles para tratar la hipertensión y la insuficiencia cardiaca.

20 La hipertensión no es sólo la causa principal del desarrollo de enfermedades cardiovasculares, cardiacas y renales, sino un factor de riesgo para el progreso de estas enfermedades iniciadas por otros mecanismos tales como la aterosclerosis, la enfermedad cardiovascular, la cardiopatía isquémica, la diabetes, la nefropatía diabética, la glomerulonefritis crónica y la enfermedad del riñón poliquístico (*J. Am. Soc. Nephrolo.*, 14: 2395-2401 (2003)).

25 En la insuficiencia renal, como en el caso de la insuficiencia cardiaca crónica, varias pruebas clínicas han establecido que la interrupción de la cascada RAAS con inhibidores ACE es beneficiosa para limitar la enfermedad renal (*Am. J. Kid. Dis.*, 37 (4): 677-688 (2001)). Estudios adicionales también han establecido que los antagonistas de la aldosterona pueden atenuar la proteinuria y el daño renal típicamente observados en la enfermedad renal progresiva y ofrecer un beneficio terapéutico adicional al de los inhibidores ACE solos (*Hypertension*, 31: 451-458 (1998)).

30 En la presente memoria, como antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides que tienen un esqueleto no esteroide se conocen los derivados de pirrol descritos en el folleto de la Publicación Internacional No. WO 2006/012642; sin embargo, no se conocen los atropisómeros de un compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención.

Sumario de la invención

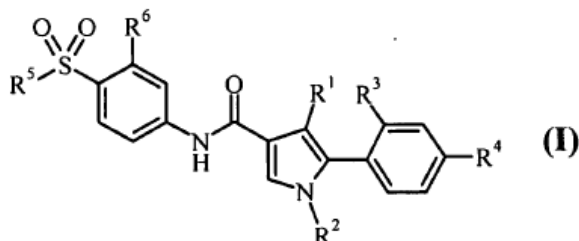
35 Como resultado de llevar a cabo estudios extensos sobre la actividad farmacológica de varios (hidroxialquil)pirrol derivados con la intención de desarrollar un fármaco profiláctico superior o un fármaco terapéutico superior para las enfermedades cardiovasculares, los presentes inventores han encontrado que existen atropisómeros con respecto a un compuesto representado por la fórmula general (I), y que uno de los atropisómeros es extremadamente superior en sustentar la acción antagonista de los receptores mineralocorticoides (en actividad *in vitro* e *in vivo*) y la eficacia de los fármacos comparado con los otros. Además, se encontró que un atropisómero tiene propiedades superiores en términos de solubilidad, capacidad de absorción oral, concentración en la sangre, estabilidad metabólica y seguridad y semejantes, y que es útil como un medicamento, preferiblemente como un fármaco profiláctico o
40 terapéutico (especialmente un fármaco terapéutico), para enfermedades tales como la hipertensión, la angina de pecho, el síndrome coronario agudo, la insuficiencia cardiaca congestiva, la nefropatía, incluyendo la nefropatía diabética, la arteriosclerosis, el infarto cerebral, la fibrosis y el aldosteronismo primario o las enfermedades cardiacas, más preferiblemente para la insuficiencia cardiaca congestiva, la nefropatía, incluyendo la nefropatía diabética, la hipertensión y semejantes, particularmente preferiblemente para la hipertensión, y particularmente
45 preferiblemente para la nefropatía diabética, completando de este modo la invención.

Descripción detallada de la invención

50 La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula general (I) (que incluye uno de sus atropisómeros), composiciones farmacéuticas del mismo (que incluyen un medicamento como un fármaco profiláctico o terapéutico (especialmente un fármaco terapéutico)) y su uso en la prevención o tratamiento de la hipertensión, la angina de pecho, el síndrome coronario agudo, la insuficiencia cardiaca congestiva, la nefropatía, incluyendo la nefropatía diabética, la arteriosclerosis, el infarto cerebral, la fibrosis, el aldosteronismo primario o enfermedad cardiaca (más preferiblemente para la insuficiencia cardiaca congestiva, la nefropatía, incluyendo la nefropatía diabética, y la hipertensión; particularmente preferiblemente la hipertensión), los cuales tienen una excelente acción antagonista de los receptores de los mineralocorticoides. Los compuestos/composiciones
55 preferidos comprenden el atropisómero del compuesto de la invención que tiene una actividad antagonista superior de los receptores de los mineralocorticoides comparada con el o los otros atropisómeros de esa estructura.

Es decir, la presente invención proporciona

(1): un compuesto representado por la fórmula general (I) siguiente:



5 un N-óxido del mismo; un diastereómero, racemato, o compuesto enriquecido en un diastereómero del mismo; un atropisómero, mezclas iguales de atropisómeros, o un compuesto enriquecido en un atropisómero de los precedentes; o una sal farmacéuticamente aceptable de los precedentes, donde

R^1 representa un grupo alquilo de C_1-C_3 ;

R^2 representa un grupo 2-hidroxi-alquilo de C_4-C_6 ;

10 R^3 representa un grupo halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_3 , un grupo alcoxi de C_1-C_3 , un grupo halógeno-alquilo de C_1-C_3 o un grupo halógeno-alcoxi de C_1-C_3 ;

R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno o un grupo alquilo de C_1-C_3 ;

R^5 representa un grupo alquilo de C_1-C_3 ; y

R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_3 o un grupo alcoxi de C_1-C_3 .

Además, la presente invención comprende lo siguiente:

15 (2): atropisómeros de un compuesto representado por la fórmula general (I);

(3): el compuesto según los apartados anteriormente mencionados (1) o (2), donde R^1 es un grupo metilo;

(4): el compuesto según uno cualquiera de los apartados anteriormente mencionados (1) a (3), donde R^2 es un grupo 2-hidroxi-1-metilpropilo;

20 (5): el compuesto según uno cualquiera de los apartados anteriormente mencionados (1) a (3), donde R^2 es un grupo (1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropilo;

(6): el compuesto según uno cualquiera de los apartados anteriormente mencionados (1) a (5), donde R^3 es un grupo metilo, un grupo cloro, un grupo halógeno-metilo o un grupo halógeno-metoxi;

(7): el compuesto según uno cualquiera de los apartados anteriormente mencionados (1) a (5), donde R^3 es un grupo cloro, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi o un grupo trifluorometoxi;

25 (8): el compuesto según uno cualquiera de los apartados anteriormente mencionados (1) a (5), donde R^3 es un grupo cloro o un grupo trifluorometilo;

(9): el compuesto según uno cualquiera de los apartados anteriormente mencionados (1) a (8), donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo halógeno;

30 (10): el compuesto según uno cualquiera de los apartados anteriormente mencionados (1) a (8), donde R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo fluoro o un grupo cloro;

(11): el compuesto según uno cualquiera de los apartados anteriormente mencionados (1) a (10), donde R^5 es un grupo metilo;

(12): el compuesto según uno cualquiera de los apartados anteriormente mencionados (1) a (11), donde R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo cloro o un grupo metilo;

35 (13): el compuesto según uno cualquiera de los apartados anteriormente mencionados (1) a (11), donde R^6 es un átomo de hidrógeno.

Además, la presente invención proporciona

(14): los siguientes compuestos:

1-[2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida; y

5 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-[2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida; y N-óxidos, atropisómeros de cualquiera de los precedentes, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los precedentes.

Además, la presente invención proporciona

(15): los siguientes compuestos:

1-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

10 5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida; y

15 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida; y N-óxidos, atropisómeros de cualquiera de los precedentes, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los precedentes.

Además, la presente invención proporciona

20 (16): uno de los atropisómeros del compuesto según uno cualquiera de los apartados anteriormente mencionados (1) a (15), el cual muestra mayor actividad antagonista de los receptores de los mineralocorticoides comparada con el o los otros atropisómeros.

Además, la presente invención proporciona

(17): un medicamento que comprende el atropisómero según uno cualquiera de los apartados anteriormente mencionados (1) a (16) como un ingrediente activo;

25 (18): un fármaco profiláctico o uno terapéutico para una enfermedad cardiovascular que comprende el atropisómero según uno cualquiera de los apartados anteriormente mencionados (1) a (16) como un ingrediente activo;

(19): un fármaco profiláctico o uno terapéutico para la hipertensión, que comprende el atropisómero según uno cualquiera de los apartados anteriormente mencionados (1) a (16) como un ingrediente activo;

(20): un fármaco profiláctico o uno terapéutico para la nefropatía diabética, que comprende el atropisómero según uno cualquiera de los apartados anteriormente mencionados (1) a (16) como un ingrediente activo;

30 Además, la presente invención proporciona

(21): una composición farmacéutica que comprende el atropisómero según uno cualquiera de los apartados anteriormente mencionados (1) a (16) y un vehículo farmacológica/farmacéuticamente aceptable.

35 Debido a que uno de los atropisómeros de los (hidroxialquil)pirrol derivados de la presente invención tiene una actividad antagonista de los receptores de los mineralocorticoides más fuerte comparada con el o los otros, es útil como un fármaco profiláctico o un fármaco terapéutico (especialmente un fármaco terapéutico) para la prevención o el tratamiento de enfermedades tales como la hipertensión, la angina de pecho, el síndrome coronario agudo, la insuficiencia cardíaca congestiva, la nefropatía, incluyendo la nefropatía diabética, la arteriosclerosis, el infarto cerebral, la fibrosis y el aldosteronismo primario o las enfermedades cardíacas, más preferiblemente para la insuficiencia cardíaca congestiva, la nefropatía, incluyendo la nefropatía diabética, la hipertensión y semejantes, 40 particularmente preferiblemente para la hipertensión, y particularmente preferiblemente para la nefropatía diabética.

Los atropisómeros de un compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención tienen una actividad antagonista superior de los receptores mineralocorticoides relativa al o a los otros atropisómeros que tienen la misma estructura, muestran una alta capacidad de absorción oral, altas concentraciones en el plasma y una larga vida media en la sangre, y mostraron superior actividad farmacológica. Además, tales atropisómeros de un compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención tienen superior cinética/farmacocinética interna tal como distribución en la sangre, vida media en la sangre y semejantes, y tienen baja toxicidad con respecto a órganos tales como el riñón y el hígado. Además, los atropisómeros de un compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención son extremadamente estables; por ejemplo, no se observó ninguna racemización después de dejarlos reposar en metanol a temperatura ambiente durante 7 días, y en una disolución 50 amortiguadora del pH acetonitrilo-ácido ftálico a 60°C durante 4 horas.

Por lo tanto, los atropisómeros del compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención son, por ejemplo, útiles como un medicamento, y son particularmente útiles como un medicamento para prevenir o tratar varias enfermedades cardiovasculares (preferiblemente la hipertensión, la angina de pecho, el síndrome coronario agudo, la insuficiencia cardiaca congestiva, la nefropatía, incluyendo la nefropatía diabética, la arteriosclerosis, el infarto cerebral, la fibrosis, el aldosteronismo primario o las enfermedades cardíacas).

Definiciones

De aquí en adelante se explicarán los sustituyentes de la presente memoria descriptiva.

(1) Un “grupo halógeno” es un grupo fluoro, un grupo cloro y un grupo bromo, y preferiblemente un grupo fluoro y un grupo cloro.

(2) Un “grupo alquilo de C₁-C₃” es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 3 átomos de carbono tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo y un grupo isopropilo, preferiblemente un grupo metilo y un grupo etilo.

(3) Un “grupo alcoxi de C₁-C₃” es un grupo alquilo de C₁-C₃ estructurado a partir del “grupo alquilo de C₁-C₃” anteriormente mencionado y representa, por ejemplo, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 3 átomos de carbono tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi y un grupo isopropoxi, y preferiblemente representa un grupo metoxi.

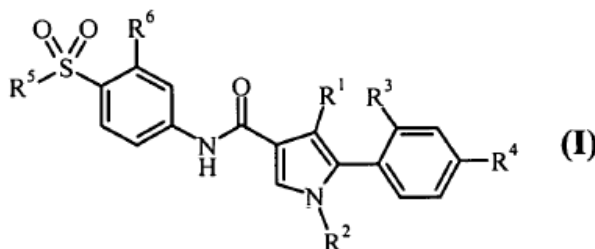
(4) Un “grupo 2-hidroxi-alquilo de C₄-C₆” es un grupo en el cual un “grupo alquilo de C₄-C₆” lineal o ramificado está sustituido con un grupo hidroxilo en la posición 2, y por ejemplo pueden mencionarse un grupo 2-hidroxi-1-metilpropilo, un grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo, un grupo 2-hidroxi-butilo, un grupo 2-etil-2-hidroxi-butilo, un grupo 1-etil-2-hidroxi-butilo, un grupo 2-hidroxi-(3-metil)butilo, un grupo 2-hidroxi-(3,3-dimetil)butilo, un grupo 2-hidroxi-pentilo, y un grupo 2-hidroxi-hexilo, preferiblemente un grupo 2-hidroxi-1-metilpropilo.

(5) Un “grupo halógeno-alquilo de C₁-C₃” es un grupo en el cual el “grupo alquilo de C₁-C₃” anteriormente mencionado está sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 grupos halógeno, y por ejemplo pueden mencionarse un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo clorodifluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-fluoro-1-metiletilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo y un grupo 3-fluoropropilo, preferiblemente un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-fluoropropilo y un grupo 2-fluoro-1-metiletilo y semejantes.

(6) Un “grupo halógeno-metoxi de C₁-C₃” es un grupo en el cual el “grupo metoxi de C₁-C₃” anteriormente mencionado está sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 grupos halógeno, y por ejemplo pueden mencionarse un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 1,1-difluoroetoxi, un grupo 1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi y un grupo 3-fluoropropoxi, preferiblemente un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y semejantes.

La presente invención se explicará en detalle de aquí en adelante.

Se explicarán en detalle R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ de la fórmula general (I).



35

R¹ en la fórmula general (I) representa:

- (a) alquilo de C₁-C₃;
- (b) metilo o etilo; o
- (c) metilo.

40

R² en la fórmula general (I) representa:

- (a) 2-hidroxi-alquilo de C₄-C₆;
- (b) 2-hidroxi-1-metilpropilo; o
- (c) (1R, 2S)-2-hidroxi-1-metilpropilo.

R³ en la fórmula general (I) representa:

- 5 (a) halógeno, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, halógeno-alquilo de C₁-C₃, o halógeno-alcoxi de C₁-C₃; como el grupo halógeno, es preferible un grupo cloro; como el grupo alcoxi de C₁-C₃, es preferible un grupo metoxi; como el grupo halógeno-alquilo de C₁-C₃, es preferible un grupo difluorometilo o un grupo trifluorometilo; como el grupo halógeno-alcoxi de C₁-C₃, es preferible un grupo difluorometoxi o un grupo trifluorometoxi;
- (b) metilo, cloro, halógeno-metilo o halógeno metoxi;
- (c) cloro, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi; o
- (d) cloro o trifluorometilo.

10 R⁴ en la fórmula general (I) representa:

- (a) hidrógeno, halógeno o alquilo de C₁-C₃; o
- (b) hidrógeno o halógeno.

R⁵ en la fórmula general (I) representa:

- 15 (a) alquilo de C₁-C₃; o
- (b) metilo.

R⁶ en la fórmula general (I) representa:

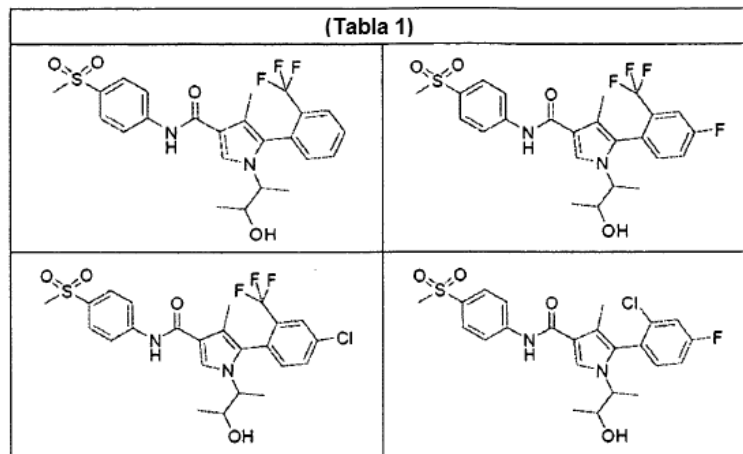
- (a) hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁-C₃, o alcoxi de C₁-C₃;
- (b) hidrógeno, cloro, o metilo; o
- (c) hidrógeno.

20 Como compuesto preferible representado por la fórmula general (I) puede mencionarse un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

- 1-[2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 25 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-[2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

o un N-óxido, atropisómero de cualquiera de los precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los precedentes. Entre un par de atropisómeros de los cuatro estereoisómeros de cualquiera de los precedentes, es más preferible el que muestra una acción antagonista más fuerte de los receptores de los mineralocorticoides.

Compuestos preferibles representados por la fórmula general (I) incluyen (Tabla 1):



30

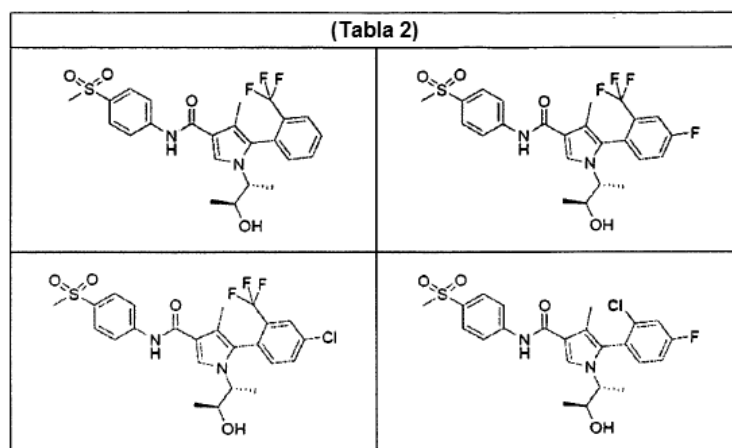
un N-óxido, atropisómero de cualquiera de los precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los precedentes. Entre un par de atropisómeros de los cuatro estereoisómeros de cualquiera de los precedentes, el que muestra una acción antagonista más fuerte de los receptores de los mineralocorticoides es más preferible.

Además, como un compuesto preferible representado por la fórmula general (I) están los siguientes:

- 5 1-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida; y
- 10 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

un N-óxido, atropisómeros de cualquiera de los precedentes, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los precedentes. Entre los atropisómeros, es más preferible el que muestra una acción antagonista más fuerte de los receptores de los mineralocorticoides.

Compuestos preferibles representados por la fórmula general (I) incluyen (Tabla 2):



- 15 N-óxidos de los mismos, atropisómeros de cualquiera de los precedentes, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los precedentes. Entre los atropisómeros, es más preferible el que muestra una acción antagonista más fuerte de los receptores de los mineralocorticoides.

- 20 Aquí, en la presente memoria descriptiva "insuficiencia cardiaca congestiva" incluye "insuficiencia cardiaca crónica" y "CHF (insuficiencia cardiaca crónica)".

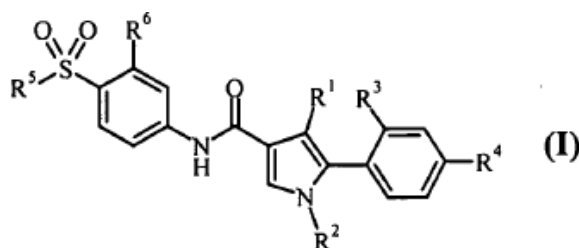
En la presente memoria descriptiva ejemplos específicos de "fibrosis" incluyen fibrosis endocárdica, fibrosis vascular, fibrosis del riñón y fibrosis hepática.

- 25 En la presente memoria descriptiva la expresión "enfermedades cardiacas" quiere decir enfermedad isquémica del corazón, insuficiencia cardiaca, disfunción sistólica del corazón, disfunción por dilatación cardiaca, necrosis miocárdica, congestión venosa pulmonar, fibrilación atrial, infarto de miocardio, fibrosis de miocardio o insuficiencia cardiaca crónica.

En la presente memoria descriptiva las expresiones "enfermedad renal" o "enfermedad del riñón" o "nefropatía" incluyen nefropatía diabética, glomerulonefritis, riñón poliquístico, nefropatía no diabética y enfermedad renal crónica.

- 30 De aquí en adelante se explicará el procedimiento de producción del compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención.

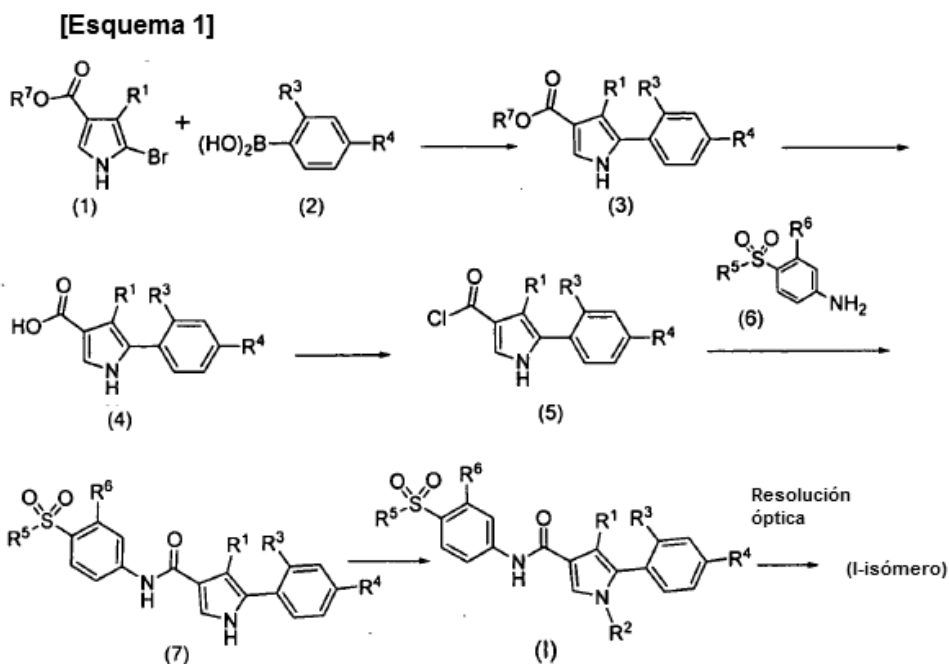
El compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede producirse por el método mostrado en el siguiente [Esquema 1].



El compuesto de fórmula (I) puede producirse por el método mostrado en el siguiente [Esquema 1].

El compuesto de fórmula (I) puede producirse preparando en primer lugar un derivado (3) tipo éster del ácido 5-arilpirrolo-carboxílico vía una reacción de condensación de 5-bromopirrol (1) y el compuesto (2) el cual es un derivado tipo ácido arilborónico, seguido por hidrólisis del compuesto (3). A continuación, se prepara el compuesto (5), el cual es un cloruro de ácido, y se lleva a cabo una reacción de condensación del compuesto (5) y anilina (6) para dar el compuesto (7), el cual es un derivado amida, seguido por alquilación del compuesto (7).

En el caso en el que el compuesto de fórmula (I) tenga isómeros ópticos que se derivan de un carbono asimétrico, asimetría axial y semejante, puede obtenerse un único isómero llevando a cabo una resolución óptica cuando sea necesario.

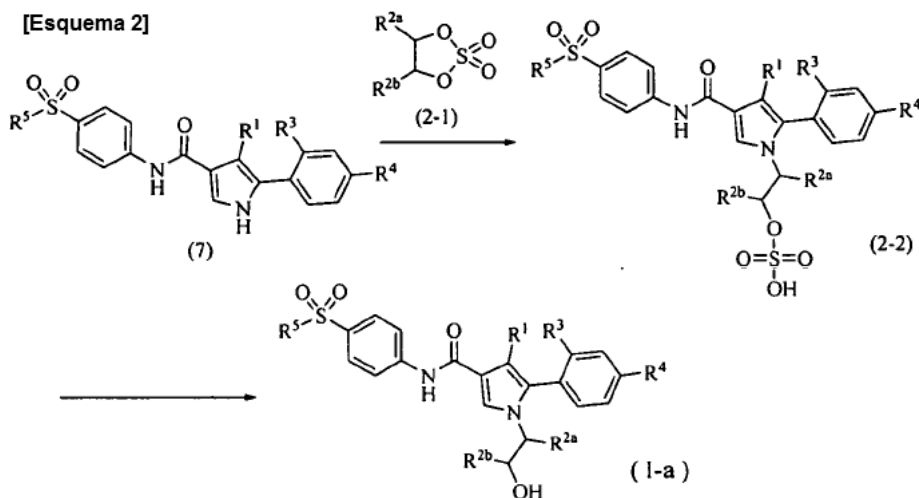


En las fórmulas anteriormente mencionadas, R^1 representa un grupo alquilo de C_1-C_3 ; R^2 representa un grupo 2-hidroxi-alquilo de C_4-C_6 ; R^3 representa un grupo halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_3 , un grupo alcoxi de C_1-C_3 , un grupo halógeno-alquilo de C_1-C_3 o un grupo halógeno-alcoxi de C_1-C_3 ; R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno o un grupo alquilo de C_1-C_3 ; R^5 representa un grupo alquilo de C_1-C_3 ; R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_3 o un grupo alcoxi de C_1-C_3 ; y R^7 representa un grupo alquilo de C_1-C_4 o un grupo arilo.

Como un documento de referencia de la reacción de condensación (reacción de condensación cruzada) del compuesto (1) el cual es un derivado de bromopirrol y el derivado (2) tipo ácido arilborónico, puede mencionarse el documento de patente (WO 2006/012642). Como un catalizador de la reacción de condensación puede usarse un reactivo general de paladio y es preferible tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0). Como una base, pueden usarse carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno-carbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares, y es preferible el carbonato de sodio. Como disolvente de reacción, pueden usarse, solos o como una mezcla de disolventes, agua o un disolvente tipo hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, disolventes tipo hidrocarburos tales como tolueno, disolventes tipo éter tales como tetrahidrofurano, disolventes polares inertes tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida o similares, y es preferible una mezcla disolvente de tolueno y agua y similares. La temperatura de reacción está en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente, preferiblemente en el intervalo de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. El tiempo de reacción es usualmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 24 horas.

En la hidrólisis alcalina del compuesto (3) el cual es un derivado tipo éster del ácido pirrolcarboxílico, y en la reacción de condensación del compuesto (5), el cual es un derivado tipo cloruro del ácido pirrolcarboxílico obtenido mediante la reacción de halogenación que sigue a la hidrólisis, con un compuesto (6) el cual es un derivado de la anilina o con una de sus sales, se usarán métodos descritos en el documento de patente (WO 2006/012642). En primer lugar, en la reacción de conversión para dar el cloruro de ácido del ácido pirrolcarboxílico (4), puede usarse un reactivo halogenante general y es preferiblemente cloruro de oxalilo. En la reacción de condensación del compuesto (5) y el compuesto (6), el cual es un derivado de la anilina, es preferible llevar a cabo la reacción en presencia de una base. Como la base, es preferible una base orgánica tal como trietilamina y diisopropilietilamina. Como un disolvente para la reacción de condensación, son preferibles disolventes tipo hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, disolventes tipo hidrocarburos tales como tolueno, disolventes tipo éter tales como tetrahidrofurano o disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida. La temperatura de reacción está en el intervalo de -20°C al punto de ebullición del disolvente, preferiblemente en el intervalo de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. El tiempo de reacción es usualmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas.

En la alquilación del compuesto (7) el cual es un derivado tipo amida del ácido pirrolcarboxílico, puede usarse un método de alquilación conocido el cual se lleva a cabo en condiciones básicas. Como agentes alquilantes pueden, por ejemplo, usarse derivados tipo ésteres del ácido sulfúrico tales como 4,5-dimetil-1,3,2-dioxatiolano 2,2-óxido, derivados tipo éster del ácido carbónico y semejantes, y es preferiblemente (4S,5S)-4,5-dimetil-1,2,3-dioxatiolano 2,2-óxido [referencia bibliográfica: Bull. Chem. Soc. Jpn. 66, 513-522 (1993)]. Como una base pueden usarse terc-butóxido de sodio, hidruro de sodio, carbonato de potasio y semejantes, y preferiblemente es terc-butóxido de sodio. Como un disolvente de reacción pueden usarse disolventes tipo alcohol tales como etanol, disolventes tipo hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, disolventes tipo hidrocarburos tales como tolueno, disolventes tipo éter tales como tetrahidrofurano, y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida, y es preferiblemente N,N-dimetilacetamida. La temperatura de reacción está en el intervalo de -20°C al punto de ebullición del disolvente, preferiblemente en el intervalo de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. El tiempo de reacción es usualmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 24 horas.



Aquí, R^{2a} y R^{2b} son: 1) los mismos o diferentes uno de otro, y representan un grupo metilo o un grupo etilo, ó 2) uno de R^{2a} o R^{2b} es un átomo de hidrógeno, y el otro representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo o un grupo terc-butilo; y R^1 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representan los mismos que se describieron anteriormente.

El compuesto de fórmula (1-a), el cual es un derivado tipo alcohol, puede producirse como se describe en el [Esquema 2], preparando en primer lugar el compuesto (2-2), el cual es un derivado tipo éster del ácido sulfúrico, en presencia de un catalizador ácido usando como un agente alquilante un derivado tipo éster cíclico del ácido sulfúrico (2-1) el cual está comercialmente disponible o puede sintetizarse por un método conocido, y luego hidrolizar el compuesto (2-2). Como el catalizador ácido pueden usarse ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético y semejantes, y es preferiblemente ácido clorhídrico. Como un disolvente pueden usarse agua, disolventes tipo alcohol tales como etanol, disolventes tipo hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, disolventes inertes tipo hidrocarburos tales como tolueno, disolventes inertes tipo éter tales como tetrahidrofurano o disolventes polares inertes tales como N,N-dimetilformamida y semejantes, y es preferiblemente tetrahidrofurano. La temperatura de reacción está en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente, preferiblemente en el intervalo de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente. El tiempo de reacción es usualmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 24 horas.

Con respecto al compuesto (I) anteriormente mencionado, hay casos en los que existen atropisómeros que se derivan de asimetría axial entre el grupo pirrol y el grupo fenilo, o isómeros ópticos que se derivan de un carbono asimétrico sp^3 o similar. La resolución óptica de atropisómeros es esencialmente la misma que la de enantiómeros que se derivan de un carbono asimétrico sp^3 o similar. Por ejemplo, la resolución directa puede llevarse a cabo por cromatografía de líquidos de alta resolución usando una columna quiral. Como columnas quirales, pueden mencionarse, por ejemplo, CHIRALPAK AD-H, AS-H y semejantes.

Los atropisómeros de la presente invención son isómeros estructurales basados en quiralidad axial o facial, que surge de una rotación intramolecular constreñida. El compuesto que tiene la fórmula general (I) de la presente invención tiene dos atropisómeros que se derivan de asimetría axial la cual surge de restricción de la rotación del enlace que conecta el grupo fenilo que tiene un grupo R^3 como sustituyente y el anillo pirrol sustituido, debido a impedimento estérico. Con respecto a los atropisómeros de la presente invención, en el caso en el que el compuesto que tiene la fórmula (I) o el compuesto de la fórmula general (I) tengan isómeros que surgen de un carbono asimétrico y similar, quiere decir uno cualquiera de un par de atropisómeros que existe para cada uno de tales compuestos isómeros. Se prefiere el atropisómero con superior actividad farmacológica/farmacocinética, superior estabilidad, superior cinética interna, superior seguridad y similares, y que tiene propiedades preferibles como un medicamento.

Aquí, la presente invención comprende, entre los atropisómeros que existen para el compuesto de la fórmula general (I), el atropisómero que tiene superiores o preferidas actividad farmacológica/farmacocinética, estabilidad, cinética interna, seguridad y similares y tiene propiedades preferibles como un medicamento; sin embargo, la presente invención también comprende compuestos/composiciones enriquecidos en el atropisómero que tiene las propiedades preferibles como un mayor componente, o también incluye una mezcla con el otro atropisómero en cualquier relación, siempre que demuestre tales propiedades preferibles. En compuestos/composiciones enriquecidos en el atropisómero que tiene propiedades superiores y/o preferidas, el atropisómero que tiene tales propiedades está presente en mayor concentración que el o los otros atropisómeros.

Preferiblemente, el atropisómero preferido comprende más que 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% ó 99% de los atropisómeros de la misma estructura. En una realización preferida, son indetectables los atropisómeros de la misma estructura diferentes del atropisómero preferible.

Como métodos de separación y purificación de los atropisómeros producidos por los métodos anteriormente mencionados incluyen, por ejemplo, cromatografía, aunque el método no está limitado al mismo. De aquí en adelante se describirán detalles de un método de resolución óptica general que usa la cromatografía.

En el método de resolución óptica que usa la cromatografía cuando se usa como vehículo una fase estacionaria que incorpora un elemento asimétrico enlazado con un derivado tal como un azúcar, el tiempo de retención en la cromatografía es diferente permitiendo de este modo la resolución. Utilizando esta propiedad, puede llevarse a cabo la resolución directa por cromatografía líquida de alta resolución usando una columna quiral. Una columna quiral incluye, por ejemplo, CHIRALPAK AD-H, CHIRALCEL OJ-RH (DAICEL), etc. En el caso de una mezcla de atropisómeros también puede usarse una columna estándar de gel de sílice.

En el caso en el que el atropisómero de la presente invención se use como un medicamento, el atropisómero del compuesto que tiene la fórmula general (I) anteriormente mencionada puede administrarse como tal (o como una composición enriquecida en ese atropisómero), o puede mezclarse (o un compuesto/composición enriquecido en ese atropisómero) con un excipiente, diluyente apropiado y semejantes que sean farmacológicamente aceptables, y administrarse oralmente como un comprimido, una cápsula, gránulos, polvos, jarabe y semejantes, o administrarse parenteralmente como una inyección, supositorio, preparación adhesiva o preparación externa.

Estos fármacos farmacéuticos se producen por medio de métodos conocidos usando aditivos tales como excipientes, lubricantes, ligantes, desintegrantes, emulsionantes, estabilizantes, correctivos y diluyentes.

La presente invención también comprende métodos de inhibir la actividad de los receptores de los mineralocorticoides, método que comprende poner en contacto *in vitro* el receptor de los mineralocorticoides con una cantidad inhibidora efectiva de un compuesto de la invención. En una realización preferida, el receptor está en una célula.

Tales métodos son útiles independientemente de cualquier efecto terapéutico, para estudiar el papel del receptor de los mineralocorticoides en procesos biológicos *in vitro*.

La presente invención también comprende el uso de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención (solo o en una composición farmacéutica) en un método para prevenir o tratar una afección o enfermedad mediada por el receptor de los mineralocorticoides.

Tales afecciones o enfermedades incluyen, por ejemplo, la hipertensión, la angina de pecho, el síndrome coronario agudo, la insuficiencia cardiaca congestiva, la nefropatía, incluyendo la nefropatía diabética, la arteriosclerosis, el infarto cerebral, la fibrosis, el aldosteronismo primario y el edema.

Cuando se usa en la presente memoria, "tratamiento" engloba tanto curativo como paliativo. Aunque su cantidad de dosificación varíe dependiendo del síntoma, la edad y semejantes, la dosis en el caso de administración oral para un ser humano adulto es de 0,02 mg/kg (preferiblemente 0,1 mg/kg) por dosificación como límite inferior, a 100 mg/kg (preferiblemente 10 mg/kg) por dosificación como límite superior, y la dosis en el caso de administración parenteral es de 0,002 mg/kg (preferiblemente 0,01 mg/kg) por dosificación como límite inferior, a 10 mg/kg (preferiblemente 1 mg/kg) por dosificación como límite superior, y la dosificación puede administrarse de una a seis veces por día dependiendo de los síntomas.

El atropisómero de los compuestos de la invención que tiene una actividad farmacológica y/o farmacocinética preferida puede determinarse e identificarse rutinariamente usando los métodos descritos en la presente memoria y/o conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplos

De aquí en adelante, la presente invención será específicamente explicada con referencia a Ejemplos y Ejemplos de ensayo, sin embargo, la presente invención no está limitada de ninguna manera a éstos.

Aquí, en los ejemplos los símbolos "RMN" y "MS" significan respectivamente "resonancia magnética nuclear" y "espectroscopía de masas". La relación de disolvente para elución descrita en la porción de separación y purificación usando cromatografía se refiere a relación en volumen, a menos que se advierta lo contrario. "RMN" quiere decir ¹H-RMN a menos que se advierta lo contrario, el contenido del paréntesis muestra el disolvente para la medida, y en todos los casos se usó TMS (tetrametilsilano) como patrón interno. Además, "Anal. Calculado para la FÓRMULA RACIONAL" y "requerido" significan respectivamente el valor calculado para análisis elemental y espectroscopía de masas de alta resolución (HRMS), y el valor medido se da tras "encontrado". Además, en la cromatografía de líquidos de alta resolución, el análisis y la purificación se llevaron a cabo usando las siguientes condiciones.

HPLC analítica

Instrumento: SHIMADZU CLASS-VP System (LC-10ADVP / SCL-10AVP / SPD-M10AVP / CTO10ACVP/DGU12A);

Horno: 40°C, caudal: 1,0 mL/min, detección: UV (254 nm).

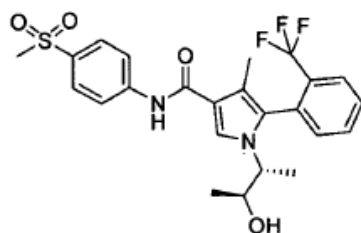
HPLC preparativa

Instrumento: SHIMADZU CLASS-VP System (LC-8A / SCL-10AVP / SIL-10AP / SPD-10AVP / FRC-10A);

Horno: temperatura ambiente, caudal: 20 mL/min, detección: UV (254 nm).

Ejemplo 1

1-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



A una disolución de 4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (28 g, 66 mmol) en N,N-dimetilacetamida anhidra (DMA) (0,53 L) se añadió terc-butóxido de sodio (15 g, 15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min en N₂. Se añadió a la disolución (4S,5S)-4,5-dimetil-1,3,2-dioxatiolano 2,2-dióxido (15 g, 99 mmol) en DMA anhidra (2,0 mL) y se agitó a 70°C durante 2,0 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl 2N (0,14 L) y se concentró en un rotavapor. A este residuo se añadió tetrahidrofurano (THF) anhidro (140 mL) y HCl 5N (0,14 L) y se agitó a 60°C durante 90 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:acetato de etilo 9:1 a 1:1) para dar una mezcla atropisómera del compuesto del título como un sólido blanco (22,5 g, 69%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,92-7,87 (2H, m), 7,86-7,75 (3,5H, m), 7,72 (1H, s), 7,68-7,56 (2H, m), 7,47 (0,5H, s), 7,38-7,29 (1H, m), 4,09-4,01 (0,5H, m), 3,85-3,75 (0,5H, m), 3,59-3,42 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,07 (3H, s), 1,75-1,61 (1H, m), 1,42 (1,5H, d, J = 6,8 Hz), 1,34 (1,5H, d, J = 6,8 Hz), 1,11 (1,5H, d, J = 6,4 Hz), 1,03 (1,5H, d, J = 6,4 Hz);

MS (ESI) m/z: 495 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 5,8 min (isómero A), 7,0 min (isómero B).

Condición HPLC quiral: AD-H (0,46 cm x 25 cm)

Eluyente: hexano-EtOH [70:30 (v/v), isocrático].

5 La mezcla atropisómera del compuesto del título (5,10 g, 10,3 mmol) se separó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo 1:1 a 1:9) para dar uno de los atropisómeros (isómero A, 900 mg, 1,82 mmol) como un sólido blanco.

Ejemplo 1-isómero A

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,91 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,85-7,80 (3H, m), 7,73 (1H, s), 7,68-7,58 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,35 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,85-3,75 (1H, m), 3,58-3,50 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,07 (3H, s), 1,58-1,50 (1H, m), 1,42 (3H, d, $J = 6,4$ Hz).

10 MS (ESI) m/z : 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z requerido 495,1565, encontrado 495,1570.

Tiempo de retención: 5,8 min.

Condición HPLC quiral: AD-H (0,46 cm x 25 cm)

Eluyente: hexano-EtOH [70:30 (v/v), isocrático].

15 Un atropisómero del compuesto del título (1,0 g, 1,9 mmol) se separó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo 1:1 a 1:9) para dar otro isómero (isómero B, 0,26 g, 0,50 mmol) como un sólido blanco.

Ejemplo 1-isómero B

20 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,90 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,84-7,80 (3H, m), 7,78 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,68-7,57 (2H, m), 7,31 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 4,09-4,00 (1H, m), 3,54-3,44 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,07 (3H, s), 1,71 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 1,33 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,11 (3H, d, $J = 6,4$ Hz).

MS (ESI) m/z : 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z requerido 495,1565, encontrado 495,1556.

Tiempo de retención: 7,0 min.

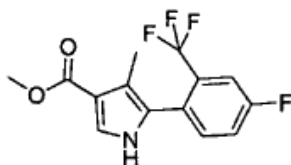
Condición HPLC quiral: AD-H (0,46 cm x 25 cm)

25 Eluyente: hexano-EtOH [70:30 (v/v), isocrático].

Ejemplo 2

5-[4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-metilsulfonil]fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

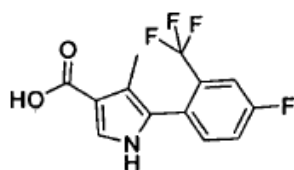
Preparación de 5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



30 Una mezcla de 5-bromo-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (0,27 g, 1,2 mmol), ácido [4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]borónico (0,61 g, 2,9 mmol), Na_2CO_3 (0,6 g, 5,7 mmol) y paladio tetrakis(trifenilfosfina) (96 mg, 0,083 mmol) en tolueno/agua (10:1, 10 mL) se agitó a 110°C durante 1,5 h bajo N_2 . La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo 3:1 a 1:3) para dar el compuesto del título (0,23 mg, 62%) como un sólido amarillo pálido.

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,35-8,25 (1H, brs), 7,48 (1H, dd, $J = 2,7, 9,0$ Hz), 7,45 (1 H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,40 (1 H, dd, $J = 5,5, 8,2$ Hz), 7,30 (1H, dt, $J = 2,7, 8,2$ Hz), 3,82 (3H, s), 2,15 (3H, s).

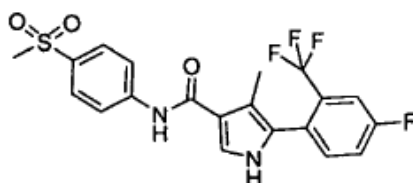
40 Preparación de ácido 5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



- 5 A una disolución de 5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (0,23 g, 0,77 mmol) en metanol (4,0 mL) se añadió NaOH 5N (3,0 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2,0 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl 2N (8,0 mL). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo 1:1 a 1:9) para dar el compuesto del título (211 mg, 96%) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,62 (1H, s), 11,34 (1H, s), 7,74 (1H, dd, J = 2,5, 9,2 Hz), 7,59 (1 H, dt, J = 2,5, 8,6 Hz), 7,48 (1 H, dd, J = 5,8, 8,6 Hz), 7,32 (1H, d, J = 3,1 Hz), 1,93 (3H, s).

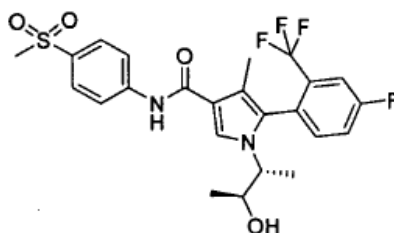
- 10 Preparación de 5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



- 15 A una suspensión de ácido 5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (7,7 g, 27 mmol) en diclorometano (60 mL) se añadió cloruro de oxalilo (5,1 mL, 59 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 h, tiempo después del cual el disolvente se separó en un rotavapor. A este residuo marrón se añadió hidrócloruro de 4-(metanosulfonyl)anilina (5,8 g, 28 mmol), tetrahidrofurano (THF) (80 mL) y diisopropiltilamina (DIEA) (14 mL, 80 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 h. La mezcla de reacción se concentró y al residuo se añadió HCl 2N (80 mL) y agua (80 mL) y la suspensión resultante se agitó durante 30 min. El sólido se filtró y se lavó con agua y diisopropil éter (IPE) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (11 g, 90%).

- 20 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,40 (1H, s), 9,93 (1H, s), 7,98 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,68 (1H, s), 7,65-7,57 (1H, m), 7,54-7,47 (1H, m), 3,16 (3H, s), 2,00 (3H, s).

5-[4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



- 25 A una disolución de 5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (23 g, 52 mmol) en DMA anhidra (160 mL) se añadió terc-butóxido de sodio (12 g, 0,12 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min bajo N₂. A la disolución se añadió (4S,5S)-4,5-dimetil-1,3,2-dioxatolano 2,2-dióxido (12 g, 78 mmol) en DMA anhidra (20 mL) y se agitó a 70°C durante 2,0 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl 2N (80 mL) y se concentró en un rotavapor. A este residuo se añadió THF anhidro (0,12 L) y HCl 5N (0,14 L) y se agitó a 60°C durante 80 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:acetato de etilo 1.2) para dar una mezcla atropisómera del compuesto del título (14,3 g, 52%) como un sólido amarillo pálido.

MS (ESI) *m/z*: 513 [M+H]⁺.

- 35 Tiempo de retención: 5,5 min (isómero A), 8,3 min (isómero 8)

Condición HPLC quiral: AD-H (0,46 cm x 25 cm)

Eluyente: hexano-EtOH [70:30 (v/v), isocrático].

5 Después de sinterizar la mezcla racémica del compuesto del título a partir del mismo material de partida (0,5 g, 1,1 mmol) de una manera similar a la anteriormente descrita, el residuo resultante después de la extracción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo 3:7 a 2:8) para dar los atropisómeros isómero A (91 mg, 0,18 mmol) e isómero B (62 mg, 0,12 mmol), respectivamente.

Ejemplo 2-isómero A

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,87 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,85-7,77 (3H, m), 7,53 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,48 (1H, s), 7,37-7,33 (2H, m), 3,84-3,74 (1H, m), 3,57-3,48 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,70 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 1,41 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,04 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

MS (ESI) m/z : 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z requerido 513,1471, encontrado 513,1482.

Tiempo de retención: 5,5 min.

Condición HPLC quiral: AD-H (0,46 cm x 25 cm)

15 Eluyente: hexano-EtOH [70:30 (v/v), isocrático].

Ejemplo 2-isómero B

20 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,89 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,82 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,78 (1 H, s), 7,73 (1 H, s), 7,53 (1 H, dd, $J = 3,0, 8,3$ Hz), 7,39-7,23 (2H, m), 4,10-4,00 (1H, m), 3,50-3,40 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,05 (3H, s), 1,73 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 1,33 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,13 (3H, d, $J = 6,8$ Hz).

MS (ESI) m/z : 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z requerido 513,1471, encontrado 513,1466.

Tiempo de retención: 8,3 min

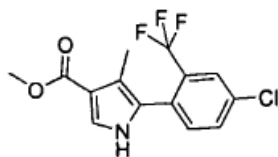
Condición HPLC quiral: AD-H (0,46 cm x 25 cm)

Eluyente: hexano-EtOH [70:30 (v/v), isocrático].

25 Ejemplo 3

5-[4-Cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

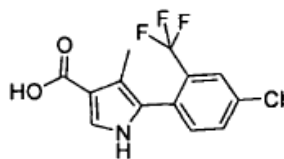
Preparación de 5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



30 Una mezcla de 5-bromo-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (0,44 g, 2,0 mmol), ácido [4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]borónico (0,90 g, 4,0 mmol), Na_2CO_3 (0,64 g, 6,0 mmol) y paladio tetrakis(trifenilfosfina) (0,12 g, 0,10 mmol) en tolueno/agua (9:1, 10 mL) se agitó a 110°C durante 2,0 h bajo N_2 . La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano) para dar el compuesto del título (0,41 g, 65%) como un sólido amarillo pálido.

MS (ES) m/z : 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$

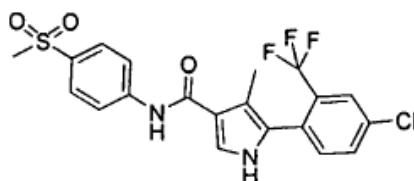
Preparación de ácido 5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



5 A una disolución de 5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (0,39 g, 1,3 mmol) en metanol (5,0 mL) se añadió NaOH 5N (5,0 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante 3,0 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió ácido fórmico (3,0 mL). La mezcla se concentró en un rotavapor. Al residuo se añadió agua y se trituró. El sólido se filtró y secó para dar el compuesto del título (0,37 g, 93%) como un sólido marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,38 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,66-7,54 (2H, m), 7,38 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 2,19 (3H, s).

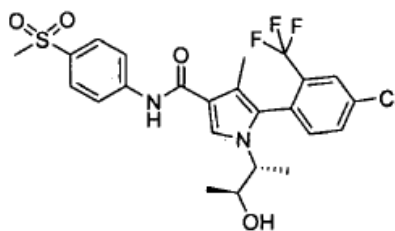
Preparación de 5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



10 A una suspensión de ácido 5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (0,36 g, 1,2 mmol) en diclorometano (5,0 mL) se añadió cloruro de oxalilo (0,3 mL, 3,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h, tiempo después del cual el disolvente se separó en un rotavapor. A este residuo marrón se añadió THF (5,0 mL), hidrocloreto de 4-(metanosulfonyl)anilina (0,3 g, 1,4 mmol), y DIEA (0,81 mL, 4,8 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3,0 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor. Al residuo se añadió IPE y se trituró. El sólido se filtró para dar el compuesto del título (0,24 g, 44%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,39 (1H, s), 9,92 (1H, s), 7,97 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,96 (1H, s), 7,87-7,79 (3H, m), 7,69 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 3,15 (3H, s), 2,01 (3H, s).

20 5-[4-Cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



25 A una disolución de 5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (21 g, 47 mmol) en DMA anhidra (234 mL) se añadió terc-butóxido de sodio (10 g, 0,11 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min bajo N_2 . A la disolución se añadió (4S,5S)-4,5-dimetil-1,3,2-dioxatiolano 2,2-dióxido (11 g, 70 mmol) en DMA anhidra (50 mL) y se agitó a 70°C durante 2,0 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió HCl 2N (100 mL) y se concentró en un rotavapor. A este residuo se añadió THF anhidro (120 mL) y HCl 5N (120 mL) y se agitó a 60°C durante 90 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo 1:1 a 1:9) para dar una mezcla atropisómera del compuesto del título (10,9 g, 44%) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,94-7,86 (2H, m), 7,85-7,79 (3H, m), 7,76 (1H, s), 7,73 (0,5H, s), 7,66-7,60 (1H, m), 7,47 (0,5H, s), 7,34-7,24 (1H, m), 4,10-4,00 (0,5H, m), 3,83-3,73 (0,5H, m), 3,58-3,42 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,07 (3H, s), 1,74-1,58 (1H, m), 1,42 (1,5H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,33 (1,5H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,13 (1,5H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,04 (1,5H, d, $J = 6,7$ Hz).

35 MS (ESI) m/z : 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tiempo de retención: 5,1 min (isómero A), 5,7 min (isómero B)

Condición HPLC quiral: AD-H (0,46 cm x 25 cm)

Eluyente: hexano-EtOH [70:30 (v/v), isocrático]

La mezcla de atropisómeros obtenida anteriormente se separó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo 1:1 a 1:9) para dar el isómero A y el isómero B.

5 Ejemplo 3-isómero A

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,91 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,84-7,79 (3H, m), 7,70 (1 H, s), 7,62 (1 H, dd, $J = 2,4, 8,2$ Hz), 7,45 (1 H, s), 7,31 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 3,83-3,75 (1H, m), 3,57-3,49 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,07 (3H, s), 1,51 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 1,42 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,04 (3H, d, $J = 6,3$ Hz).

MS (ESI) m/z : 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z requerido 529,1176, encontrado 529,1192.

Tiempo de retención: 5,1 min

Condición HPLC quiral: AD-H (0,46 cm x 25 cm)

Eluyente: hexano-EtOH [70:30 (v/v), isocrático]

Ejemplo 3-isómero B

15 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) 9,93 (1H, s), 8,02-7,94 (4H, m), 7,89-7,82 (3H, m), 7,48 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 5,05 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 3,86-3,76 (1H, m), 3,35-3,27 (1H, m), 3,17 (3H, s), 1,92 (3H, s), 1,31 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 0,92 (3H, d, $J = 6,4$ Hz).

MS (ESI) m/z : 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z requerido 529,1176, encontrado 529,1179.

20 Tiempo de retención: 5,7 min

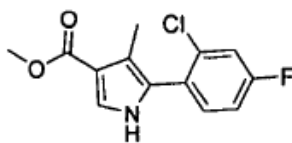
Condición HPLC quiral: AD-H (0,46 cm x 25 cm)

Eluyente: hexano-EtOH [70:30 (v/v), isocrático].

Ejemplo 4

5-(2-Cloro-4-fluorofenil)-1-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

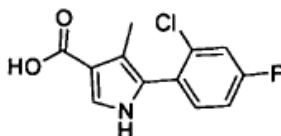
25 Preparación de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo



30 Una mezcla de 5-bromo-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (0,63 g, 2,8 mmol), ácido (2-cloro-4-fluorofenil)borónico (1,0 g, 5,7 mmol), Na_2CO_3 (0,91 g, 8,6 mmol) y paladio tetrakis(trifenilfosfina) (0,17 g, 0,14 mmol) en tolueno/agua (10:1, 25 mL) se agitó a 110°C durante 9,0 h bajo N_2 . La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo 6:1 a 1:1) para dar el compuesto del título (634 mg, 84%) como un sólido blanco.

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,50-8,20 (1H, brs), 7,48 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J = 6,3, 8,6$ Hz), 7,24 (1H, dd, $J = 2,7, 8,2$ Hz), 7,06 (1H, dt, $J = 2,7, 8,2$ Hz), 3,82 (3H, s), 1,57 (3H, s).

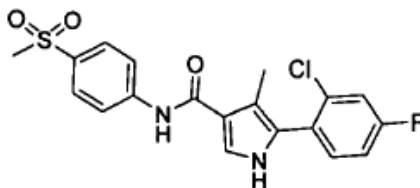
Preparación de ácido 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



5 A una disolución de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (0,64 g, 2,4 mmol) en metanol (10 mL) se añadió NaOH 5N (10 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante 4,0 h. La mezcla de reacción se concentró en un rotavapor. Al residuo se añadió agua y se lavó con Et₂O. La disolución resultante se neutralizó con HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor para dar el compuesto del título (610 mg, cuantitativo) como un sólido marrón.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,67 (1H, s), 11,43 (1H, s), 7,57 (1H, dd, J = 2,7, 9,0 Hz), 7,43 (1 H, dd, J = 6,3, 8,6 Hz), 7,38 (1 H, d, J = 3,1Hz), 7,31 (1H, dt, J = 2,7, 8,6 Hz), 2,05 (3H, s).

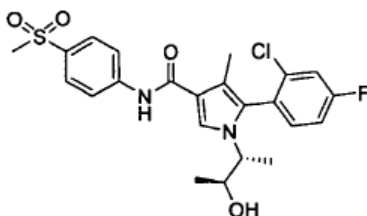
Preparación de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



10 A una suspensión de ácido 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (0,61 g, 2,4 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió cloruro de oxalilo (0,41 mL, 4,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 h, tiempo después del cual el disolvente se separó en un rotavapor. A este residuo marrón se añadió THF (40 mL), hidrocloreto de 4-(metanosulfonyl)anilina (495 mg, 2,38 mmol), y DIEA (1,6 mL, 9,5 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró en un rotavapor y al residuo se añadió HCl 2N (30 mL). El sólido se filtró y se lavó con HCl 2N, agua y IPE para dar el compuesto del título (812 mg; 84%) como un sólido marrón.

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,49 (1H, s), 9,94 (1H, s), 8,00 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,85 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,60 (1 H, dd, J = 2,7, 9,0 Hz), 7,46 (1 H, dd, J = 6,3, 8,6 Hz), 7,33 (1H, dt, J = 2,7, 8,6 Hz), 3,17 (3H, s), 2,12 (3H, s).

20 Preparación de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



25 A una disolución de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (0,50 g, 1,2 mmol) en DMA anhidra (8,0 mL) se añadió terc-butóxido de sodio (0,27 g, 2,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min bajo N₂. A la disolución se añadió (4S,5S)-4,5-dimetil-1,3,2-dioxatolano 2,2-dióxido (0,28 g, 1,8 mmol) en DMA anhidra (2,0 mL) y se agitó a 70°C durante 2,0 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl 2N (2,0 mL) y se concentró en un rotavapor. A este residuo se añadió THF anhidro (4,0 mL) y HCl 5N (5,0 mL) y se agitó a 60°C durante 80 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo 3:7 a 2:8) para dar una mezcla atropisómera del compuesto del título (0,29 g, 50%) como un sólido blanco.

MS (ESI) *m/z*: 479 [M+H]⁺

35 Tiempo de retención: 7,0 min (isómero A), 10,4 min (isómero B)

Condición HPLC quiral: AD-H (0,46 cm x 25 cm)

Eluyente: hexano-EtOH [70:30 (v/v), isocrático].

La mezcla de atropisómeros obtenida anteriormente se separó por HPLC quiral [columna: CHIRALPAK AD-H (20 mm x 250 mm), eluyente: hexano-etanol (70:30, v/v)], para dar el isómero A y el isómero B.

40 Ejemplo 4-isómero A

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,90 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,81 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,79 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,31-7,25 (2H, m), 7,10 (1H, dt, *J* = 2,7, 8,2 Hz), 3,80-3,70 (1H, m), 3,67-3,57 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,59 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 1,52 (3H, d, *J* = 7,0 Hz), 0,98 (3H, d, *J* = 6,3 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 479 [M+H]⁺

5 HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₅ClFN₂O₄S [M+H]⁺, *m/z* requerido 479,1208, encontrado 479,1194.

Tiempo de retención: 7,0 min

Condición HPLC quiral: AD-H (0,46 cm x 25 cm)

Eluyente: hexano-EtOH [70:30 (v/v), isocrático]

Ejemplo 4-isómero B

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,82 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,76 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,32-7,21 (2H, m), 7,11 (1H, dt, *J* = 2,7, 8,2 Hz), 4,00-3,89 (1H, m), 3,69-3,60 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,58 (1H, d, *J* = 7,4 Hz), 1,43 (3H, d, *J* = 6,7 Hz), 1,06 (3H, d, *J* = 6,3 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 479 [M+H]⁺

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₅ClFN₂O₄S [M+H]⁺, *m/z* requerido 479,1208, encontrado 479,1207.

15 Tiempo de retención: 10,4 min

Condición HPLC quiral: AD-H (0,46 cm x 25 cm)

Eluyente: hexano-EtOH [70:30 (v/v), isocrático].

20 En los siguientes Ejemplos de ensayo, como el compuesto comparativo más adecuado de los compuestos descritos en la técnica anterior (documento WO 2006/012642) se seleccionó 1-(2-hidroxiethyl)-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida, y se usó.

Ejemplo de ensayo 1

25 Se preparó un plásmido pM-hMR-LBD que expresa el receptor GAL4-hMR, el cual tiene un dominio de enlace a ligando (LBD, corresponde a aproximadamente 308 aminoácidos en el extremo carboxilo), de receptor de los mineralocorticoides de ser humano (hMR, NM_000901) ligado a un dominio de enlace a DNA de un factor de transcripción GAL4 de levadura (correspondiente a 147 aminoácidos en el extremo amino). Se llevó a cabo un ensayo de gen reportero usando un plásmido reportero (tal como PFR-Luc, STRATAGENE CLONING SYSTEMS) que incluye un gen de luciferasa, que tiene una secuencia (secuencia UAS) que se enlaza al dominio de enlace a DNA de GAL4.

30 El plásmido pM-hMR-LBD y el plásmido reportero que se obtuvieron anteriormente se transfirieron vía un gen en una línea celular renal HEK293 obtenida de feto humano por lipofección. Al día siguiente, las células se recogieron mediante un tratamiento con tripsina y se dispensaron con un medio de cultivo DMEM, que contenía 5% de FBS tratado con carbón activado, en una placa de 96 pocillos blancos (Costar), en una cantidad de 95 microlitros por pocillo.

35 Los compuestos de ensayo se usaron disolviéndolos en dimetilsulfóxido en concentraciones predeterminadas, y los compuestos de ensayo apropiadamente diluidos con medio de cultivo se añadieron a las células en la placa de 96 pocillos blancos para dar una concentración final de 0,1%. Cuando se añadieron los compuestos de ensayo fueron acompañados con aldosterona 1 nM. Al grupo de pocillos del grupo testigo 1 se añadió dimetilsulfóxido, y al grupo testigo 2 se añadió aldosterona 1 nM. Después de la adición, el cultivo se llevó a cabo durante la noche.

40 Al día siguiente, se retiró el medio de cultivo y a continuación se preparó un sustrato de luciferasa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) según el prospecto del envase y se añadieron a cada pocillo 50 microlitros. Se agitó durante aproximadamente 30 minutos y la intensidad de luminiscencia de cada pocillo se midió usando Analyst (Molecular Devices) para obtener la actividad de la luciferasa. Se obtuvo un gráfico el cual representa los valores relativos de la actividad de la luciferasa, cuando el valor de la actividad de la luciferasa del grupo testigo 1 se tomó como 0%, el valor de la actividad de la luciferasa del grupo testigo 2 se tomó como 100%, para cada una de las cantidades del grupo de adición de compuesto de ensayo. A partir del gráfico, la concentración del compuesto de ensayo que muestra el valor máximo se calculó como I_{max} (%), y la concentración que muestra el valor de I_{max}/2 se calculó como IC_{max50} (nM). En la Tabla 3, se muestran los valores de IC_{max50}.

Resultados

50 Tal como se muestra en la Tabla 3 siguiente, el atropisómero de la invención mostró una notable actividad antagonista del receptor de los mineralocorticoides, en comparación con el compuesto racémico correspondiente.

Compuesto de ensayo	IC _{max50} (nM)	I _{max} (%)
Compuesto comparativo	5,3	105
Ejemplo 1	6,6	115
Ejemplo 1 – isómero A	2,9	117
Ejemplo 1 – isómero B	> 1000	N.D. ¹
Ejemplo 2	6,2	88
Ejemplo 2 – isómero A	3,8	103
Ejemplo 2 – isómero B	> 1000	N.D. ¹
Ejemplo 3	6,7	95
Ejemplo 3 – isómero A	4,6	108
Ejemplo 3 – isómero B	> 1000	N.D. ¹
Ejemplo 4	10	106
Ejemplo 4 – isómero A	11	103
Ejemplo 4 – isómero B	> 1000	N.D. ¹

¹: No determinado

Ejemplo de Ensayo 2

5 Se usaron monos cynomolgus (macho), y se les mantuvo en ayunas desde el día antes de la administración del compuesto de ensayo.

10 Las muestras de administración se prepararon añadiendo al compuesto de ensayo una disolución de MC (metil celulosa) al 0,5%, de manera que la dosis fuera 3 mg/2 mL/kg. Cada una de las muestras de administración se administró intragástricamente a los monos cynomolgus usando un tubo. Después de administrar las muestras, se administraron aproximadamente 5 mL de MC al 0,5%. Cada una de las muestras de administración se administró a un grupo de dos monos cynomolgus.

Con respecto a la recogida de sangre, se llevó a cabo recogiendo aproximadamente 0,5 mL de sangre de la vena femoral antes de la administración y 30 minutos y 1, 2, 4, 6, 8, 24 y 48 horas después de la administración, usando una jeringa de vidrio tratada con heparina. La sangre se centrifugó (1.700 x g, 15 min, 4°C) para obtener plasma. El plasma se almacenó en un congelador (-20°C) hasta el pretratamiento.

15 Preparación de la disolución estándar y la disolución estándar interna ("IS"): Cada compuesto de ensayo se disolvió en DMSO (dimetilsulfóxido), para preparar una disolución de 10 mM cada una. Cada una de las disoluciones de los compuestos se diluyó con acetonitrilo y así se preparó la disolución estándar. Además, se disolvió ácido niflúmico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en DMSO en la concentración de 2 mM, seguido por dilución con acetonitrilo para preparar una disolución IS de 2 µM.

20 Pretratamiento de las muestras de plasma: Se recogieron 20 µL de la muestra de plasma, y a continuación se añadieron 25 µL de agua purificada, 100 µL de acetonitrilo y 100 µL de metanol. Para la preparación de una curva de calibración, se añadieron a 20 µL de plasma blanco 25 µL de agua purificada, 20 µL de cada disolución estándar (disolución de acetonitrilo), 80 µL de acetonitrilo y 100 µL de metanol. A todas las muestras se añadieron 40 µL de la disolución de IS en acetonitrilo, y a continuación las muestras se agitaron, se filtraron por succión usando una placa filtrante Captiva (Varian Inc.), y a continuación el filtrado se usó como la muestra para el análisis por LC-MS/MS.

Determinación cuantitativa del compuesto de ensayo: La concentración en plasma de cada compuesto de ensayo se analizó por el método LC-MS/MS.

Condiciones del análisis por HPLC

HPLC: WATERS 2795 (Waters Corporation)

30 Columna: CAPCELL PAK C8, D.I. 2,0 mm x 50 mm, 5 µm (Shiseido Co., Ltd.)

Fase móvil: A = disolución acuosa de acetato de amonio 5 mM, B = acetonitrilo

Condiciones de análisis por MS/MS

MS: Quattro micro API (Waters Corporation)

Método de ionización: Ionización por electropulverización ("ESI")

5 Modo de ionización: Positiva

Modo de detección: MRM

Análisis: Se calculó un parámetro farmacocinético a partir de la concentración en plasma de cada uno de los fármacos en plasma usando WinNonlin Professional (Versión 4.0.1, Pharsight Corporation). Como modelo para el cálculo del parámetro, aquí se usó un modelo no compartimental.

10 Resultados

Como se muestra en la Tabla 4, el resultado de la evaluación del compuesto Comparativo y de los compuestos de los ejemplos listados más adelante reveló que el atropisómero descrito en los Ejemplos de ensayo 2 y 3 que tenía una actividad alta mostró una concentración considerablemente mejor en plasma en comparación con el compuesto Comparativo que está en una forma racémica.

Compuesto de ensayo	AUC ¹ (µg.h/mL)	Cmax ² (µg/mL)
Compuesto comparativo ³	4,09	0,23
Ejemplo 2 – isómero A	30,32	1,28
Ejemplo 2 – isómero A	42,49	1,44

15 ¹: AUC: Área bajo la curva concentración en plasma (medida por el método LC-MS/MS) frente al tiempo

²: Cmax: Concentración máxima

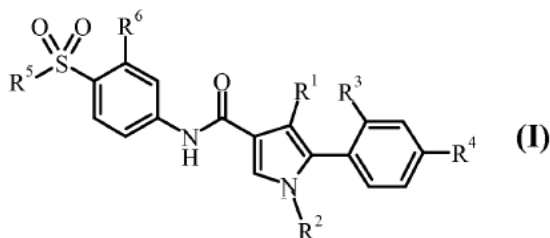
³: Se usaron tres monos Cynomolgus

Aplicabilidad industrial

20 Puesto que los atropisómeros de un compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención muestran actividades farmacológicas particularmente superiores, tales como acción antagonista de los receptores de los mineralocorticoides, acción antihipertensora, acción vasodilatadora, acción cardioprotectora, acción inhibidora de la nefropatía, acción antiarteriosclerótica y acción diurética, y son muy seguros, son por lo tanto útiles como fármacos profilácticos o terapéuticos para la hipertensión, angina de pecho, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca congestiva, nefropatía, que incluye la nefropatía diabética, arteriosclerosis, infarto cerebral, fibrosis y
25 aldosteronismo primario.

REIVINDICACIONES

1. Un antagonista de los receptores de los mineralocorticoides de fórmula general (I):



(I)

- 5 un N-óxido del mismo; un diastereómero, racemato, o compuesto enriquecido en un diastereómero del mismo; un atropisómero, mezclas iguales de atropisómeros, o un compuesto enriquecido en un atropisómero del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los precedentes, donde
- R^1 representa un grupo alquilo de C1-C3;
- R^2 representa un grupo 2-hidroxi-alquilo de C4-C6;
- 10 R^3 representa un grupo halógeno, un grupo alquilo de C1-C3, un grupo alcoxi de C1-C3, un grupo halógeno-alquilo de C1-C3 o un grupo halógeno-alcoxi de C1-C3;
- R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno o un grupo alquilo de C1-C3;
- R^5 representa un grupo alquilo de C1-C3; y
- R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo alquilo de C1-C3 o un grupo alcoxi de C1-C3.
- 15 2. Un atropisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto según la reivindicación 1.
3. El compuesto según la reivindicación 1 ó 2, donde R^1 es un grupo metilo.
4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^2 es un grupo 2-hidroxi-1-metilpropilo.
- 20 5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^2 es un grupo (1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropilo.
6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R^3 es un grupo metilo, un grupo cloro, un grupo halógeno-metilo o un grupo halógeno-metoxi.
7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R^3 es un grupo cloro, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi o un grupo trifluorometoxi.
- 25 8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R^3 es un grupo cloro o un grupo trifluorometilo.
9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo halógeno.
- 30 10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo fluoro o un grupo cloro.
11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R^5 es un grupo metilo.
12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo cloro o un grupo metilo.
13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde R^6 es un átomo de hidrógeno.
- 35 14. Un compuesto según la reivindicación 1, que es:
- 1-[2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-[2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

5 un N-óxido de los mismos; un diastereómero, racemato, o compuesto enriquecido en un diastereómero de los mismos; un atropisómero, mezclas iguales de atropisómeros, o un compuesto enriquecido en un atropisómero de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los precedentes.

15. Un compuesto, que es:

1-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

10 5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida; y

15 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]-4-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

un N-óxido de los mismos; un diastereómero, racemato, o compuesto enriquecido en un diastereómero de los mismos; un atropisómero, mezclas iguales de atropisómeros, o un compuesto enriquecido en un atropisómero de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los precedentes.

20 16. Un atropisómero del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que muestra una actividad antagonista más fuerte de los receptores de los mineralocorticoides comparada con el o los otros atropisómeros del compuesto.

17. Un medicamento, que comprende el atropisómero según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 como un ingrediente activo.

25 18. Un atropisómero según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para usar en la prevención o el tratamiento de una enfermedad cardiovascular.

19. Un atropisómero según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para usar en la prevención o el tratamiento de la hipertensión.

20. Un atropisómero según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para usar en la prevención o el tratamiento de la nefropatía diabética.

30 21. Una composición farmacéutica, que comprende el atropisómero según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 22. Un método *in vitro* de inhibir la actividad de los receptores de los mineralocorticoides, método que comprende poner en contacto el receptor de los mineralocorticoides con una cantidad inhibidora efectiva de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una composición según la reivindicación 21.

23. El método según la reivindicación 22, donde el receptor está en una célula.

24. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una composición según la reivindicación 21, para usar en medicina.

40 25. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una composición según la reivindicación 21, para usar en el tratamiento de la hipertensión, la angina de pecho, el síndrome coronario agudo, la insuficiencia cardíaca congestiva, la nefropatía, la nefropatía diabética, la arteriosclerosis, el infarto cerebral, la fibrosis, el aldosteronismo primario o el edema.

26. El compuesto o una composición según la reivindicación 25, donde el tratamiento es un tratamiento de la nefropatía diabética.

45 27. El compuesto o una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, donde el uso es en el tratamiento de un ser humano.