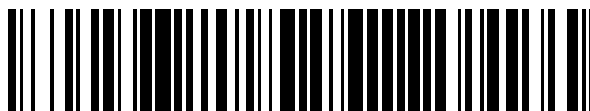


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 217**

51 Int. Cl.:

C07D 265/36 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2013** **E 16178154 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018** **EP 3112354**

54 Título: **Método para producir un compuesto de 1,4-benzoxazina**

30 Prioridad:

08.08.2012 JP 2012176217

18.01.2013 JP 2013007041

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

19.09.2018

73 Titular/es:

MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)

3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-8505, JP

72 Inventor/es:

OKABE, TOMOYUKI;
HAMADA, TAKESHI;
TOMIKAWA, KAORI;
OKAMOTO, YUKIE;
IJIMA, TORU;
AKATSUKA, HIDENORI;
TOYAMA, KENICHI;
MORODA, ATSUSHI y
SUGIURA, YOSHIHIRO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes

ES 2 682 217 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

Método para producir un compuesto de 1,4-benzoxazina

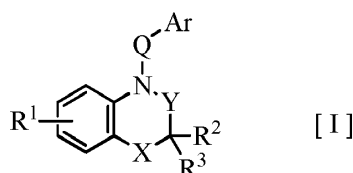
5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un nuevo método para producir un compuesto de 1,4-benzoxazina en forma de cristal (cristal de la Forma A) que tiene una acción antagonista sobre el receptor de aldosterona, y es útil como un medicamento tal como un antihipertensivo o un diurético y a composiciones farmacéuticas que lo comprenden.

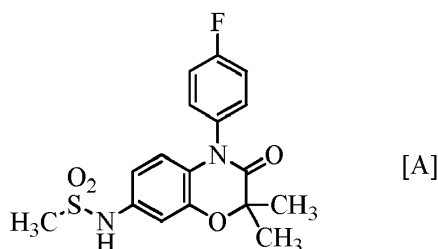
10 Técnica anterior

La investigación reciente sobre la aldosterona ha revelado que dicha hormona es producida no solo por la glándula suprarrenal sino también por otros órganos tales como el corazón, los vasos sanguíneos o el cerebro, y que su receptor también se distribuye ampliamente no solo en el tejido cardiovascular sino también en otros tejidos. Adicionalmente, la aldosterona ha sido reconocida no solo como un factor de exacerbación de la hipertensión, sino también como una hormona de riesgo que tiene varias acciones perjudiciales en el tejido cardiovascular. En estas circunstancias, se ha encontrado que un antagonista del receptor de aldosterona tiene características tales como una acción positiva en la insuficiencia cardíaca grave o infarto agudo de miocardio en una reciente prueba clínica grande, y se espera que sea un fármaco potencial útil para establecer una terapia eficaz para enfermedades cardiovasculares.

La Bibliografía Relacionada con Patentes 1 describe un compuesto de la siguiente fórmula general [I]:

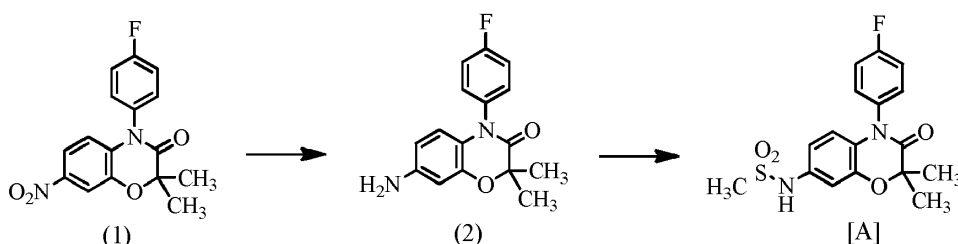


útil como antagonista de aldosterona. Entre el compuesto [I] descrito en dicha Bibliografía Relacionada con Patentes 1, por ejemplo, se espera que un compuesto de la siguiente fórmula [A]:



a saber, N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida sea utilizado clínicamente como antagonista del receptor de aldosterona.

Como método para producir el compuesto [A] anterior, la Bibliografía Relacionada con Patentes 1 describe el siguiente método sintético.



Sin embargo, se ha confirmado que el intermedio final (2) en el método anterior tiene una fuerte mutagenicidad mediante la prueba AMES, y por lo tanto tiene el problema de acarrear riesgos de seguridad y salud cuando se utiliza como intermedio sintético de un medicamento. Por lo tanto, como método sintético para producir el compuesto [A], se ha deseado establecer un método industrialmente ventajoso que no acarree los riesgos de seguridad y salud

anteriores.

También, en general, con respecto a un compuesto que se espera que sea útil como medicamento, se sabe que sus propiedades físicas (p.ej., la presencia o ausencia de un estado amorfo, un cristal y una forma polimorfa del mismo, etc.) afectan significativamente a la pureza o la estabilidad (p.ej., fotoestabilidad y estabilidad a la humedad, etc.) como ingrediente farmacéutico activo, a la estabilidad en una formulación y a la biodisponibilidad cuando se utiliza como medicamento. Por lo tanto, es un problema importante en el desarrollo de un medicamento obtener de manera estable y a escala industrial un único cristal de un compuesto medicinal que tenga las excelentes propiedades físicas anteriores. Sin embargo, es difícil predecir razonablemente la presencia o ausencia de un cristal y una forma polimorfa del mismo de un determinado compuesto. Mientras tanto, la Bibliografía Relacionada con Patentes 1 describe que el compuesto [A] se obtuvo como un material en polvo.

Documentos de la técnica anterior

Bibliografía Relacionada con Patentes

Bibliografía Relacionada con Patentes 1: Documento WO2007/089034

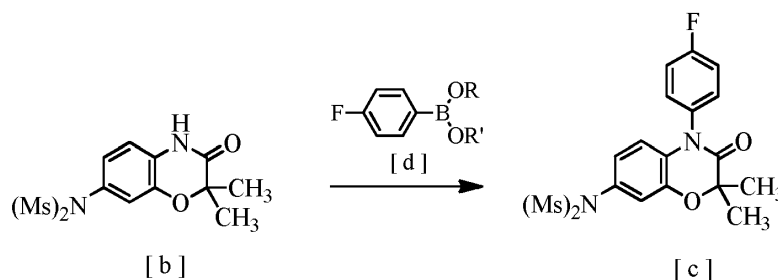
Compendio de la invención

Problemas que debe resolver la invención

La presente invención proporciona un nuevo método para producir de manera industrialmente ventajosa el compuesto [A] anterior, útil como medicamento. Además, la presente invención se refiere a nuevas formas cristalinas del compuesto [A] que es preferible como compuesto medicinal.

Medios para resolver los problemas

Los autores de la presente invención han llevado a cabo estudios exhaustivos para resolver los problemas anteriores, y como resultado, encontraron que un método sintético que comprende la etapa en la siguiente fórmula (es decir, una etapa en la que se hace reaccionar un compuesto [b] con un compuesto de ácido borónico [d] para producir un compuesto [c]) puede producir el compuesto objetivo [A] con un alto rendimiento a la vez que se evitan riesgos de seguridad y salud (p.ej., riesgos asociados con la mutagenicidad de los productos intermedios sintéticos) y finalmente completaron la presente invención. Mientras tanto, de acuerdo con el mejor conocimiento del solicitante, el siguiente compuesto [b] y el compuesto [c] son compuestos novedosos.



En el esquema anterior, Ms es un grupo metanosulfonilo, y R y R' son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, o ambos se combinan entre sí para formar un grupo alquileo.

Además del método anterior, los autores de la presente invención han descubierto que el compuesto [A] (un material en polvo) descrito en la Bibliografía Relacionada con Patentes 1 está presente en una forma cristalina específica (cristal de la Forma D), y además encontraron que el compuesto [A] tiene múltiples formas cristalinas (formas polimorfas de cristal) diferentes del cristal de la Forma D, dichos cristales nuevos tienen mayor estabilidad en comparación con el cristal de la Forma D, y también tienen perfiles deseados como compuesto medicinal (es decir, un ingrediente farmacéutico activo) y finalmente completaron la presente invención.

A saber, la presente invención se refiere a:

[1] Un cristal (cristal de la Forma A) de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida, que tiene al menos un pico de difracción a 6,7° a 11,0°, y tiene picos de difracción a 18,1° y 23,7° como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) en la difracción de rayos X de polvo.

[2] El cristal de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida de acuerdo con el apartado [1], que tiene un pico de difracción adicional a 10,2° como ángulo de difracción ($2\theta \pm$

0,2°).

[3] El cristal de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida de acuerdo con el apartado [1], en donde el cristal es un cristal anhidro que no tiene agua de adherencia y tiene picos de difracción a 10,2°, 18,1°, 20,2° y 23,7° como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$).

[4] El cristal de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida de acuerdo con el apartado [1], en donde el cristal tiene picos de difracción a 8,3°, 9,7°, 10,2°, 13,0°, 13,6°, 18,1°, 20,2°, 22,4°, 23,7°, 25,1° y 25,7° como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$).

[5] El cristal de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida de acuerdo con el apartado [1], en donde el cristal tiene picos de difracción en los siguientes ángulos (°) como ángulos de difracción (2θ):

6,4, 7,4, 8,3, 9,7, 10,2, 11,2, 13,0, 13,6, 14,2, 16,0, 16,4, 17,3, 18,1, 20,2, 20,9, 21,3, 22,4, 23,7, 25,1, 25,7, 27,3, 28,1, 28,8, 29,5, 30,3, 30,8, 31,4, 33,2, 33,9, 34,5, 35,2, y 36,6.

[6] Una composición farmacéutica que comprende el cristal de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida de acuerdo con cualquiera de los apartados [1]-[5] y un vehículo farmacológicamente aceptable.

[7] La composición farmacéutica de acuerdo con el apartado [6] para su uso en un método para prevenir o tratar diversas enfermedades o estados de enfermedad causados por una potenciación de la actividad de MR y/o una elevación del nivel de aldosterona.

[8] La composición farmacéutica de acuerdo con el apartado [6] para su uso en un método para prevenir o tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, la angina, la hipertrofia cardíaca, la miocarditis, la fibrosis miocárdica/vascular, la disfunción barorreceptora, la sobrecarga de volumen o la arritmia.

[9] La composición farmacéutica de acuerdo con el apartado [6] para su uso en un método para prevenir o tratar el aldosteronismo primario/secundario, la enfermedad de Addison, el síndrome de Cushing o el síndrome de Bartter.

[10] La composición farmacéutica de acuerdo con el apartado [6] para su uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad renal.

[11] La composición farmacéutica de acuerdo con el apartado [10] para su uso en un método para prevenir o tratar la nefropatía diabética.

[12] Un método para producir un cristal de la Forma A de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida que tiene al menos un pico de difracción de 6,7° a 11,0°, y que tiene picos de difracción a 18,1° y 23,7° como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) en la difracción de rayos X de polvo, que comprende la etapa de calentamiento de un cristal (cristal de la Forma D) de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida que no tiene pico de difracción de 6,7° a 11,0°, pero que tiene picos de difracción a 6,0°, 11,9°, 17,0°, 17,6° y 19,0° como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$), o un cristal (cristal de la Forma B) de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida que tiene al menos un pico de difracción de 6,7° a 11,0° y que tiene picos de difracción de 14,8° y 18,3° como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) en la difracción de rayos X de polvo en un medio líquido o en ausencia de un medio.

[13] El método para producir el cristal de la Forma A de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida de acuerdo con el apartado [12], caracterizado por calentar el cristal de la Forma B en etanol como medio líquido de 75°C a 85°C.

Efectos de la invención

Utilizando el método de la presente invención, el compuesto de 1,4-benzoxazina [A] útil como medicamento se puede preparar con un alto rendimiento. Además, el método de la presente invención puede utilizar un intermedio que tenga menores riesgos para la seguridad y la salud (p.ej., mutagenicidad, etc.) y, por lo tanto, puede ser un método industrialmente ventajoso.

Los nuevos cristales de Forma A de la presente invención, así como las formas de referencia (cristal de la Forma B y cristal de la Forma C) son altamente estables. Especialmente, el cristal de la Forma A no se transforma en un estado amorfo u otra forma cristalina por un factor tal como el calentamiento y no es higroscópico, y por lo tanto tiene características preferibles como una forma cristalina de un compuesto medicinal. Adicionalmente, el cristal de la Forma A también se caracteriza porque es altamente estable en una formulación, y por lo tanto es una forma cristalina preferible como ingrediente farmacéutico activo.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de la Forma A del compuesto [A].
La Figura 2 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de la Forma B (forma de Referencia) del compuesto [A].
La Figura 3 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de la Forma C (forma de Referencia) del compuesto [A].

La Figura 4 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de la Forma D (forma de Referencia) del compuesto [A].

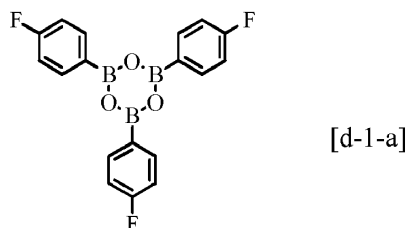
Realizaciones para llevar a cabo la invención

(Etapa a)

La reacción del compuesto [a] con haluro de metanosulfonilo se puede llevar a cabo en un disolvente y en presencia de una base. Como haluro de metanosulfonilo, es preferible el cloruro de metanosulfonilo. El disolvente puede ser cualquier disolvente siempre que no altere la presente reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un hidrocarburo aromático tal como tolueno, una amida tal como N,N-dimetilacetamida, un nitrilo tal como acetonitrilo, una cetona tal como acetona o metil etil cetona, un éster tal como acetato de etilo, un éter tal como tetrahidrofurano y similares. Entre ellos, se prefieren acetonitrilo, metil etil cetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano y acetona, y es más preferible acetonitrilo. Los ejemplos de la base incluyen una amina terciaria tal como trietilamina, diisopropiletilamina o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), una alquilendiamina tal como tetrametiletildiamina (TMEDA), Proton Sponge (marca registrada), y similares, y entre ellos, son preferibles trietilamina, tetrametiletildiamina y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, y es más preferible trietilamina. La cantidad del haluro de metanosulfonilo que se debe utilizar es de 1,0 a 5,0 equivalentes molares, preferiblemente de 2,0 a 3,0 equivalentes molares del compuesto [a]. La cantidad de la base que se debe utilizar es de 1,0 a 5,0 equivalentes molares, preferiblemente de 2,0 a 3,0 equivalentes molares del compuesto [a]. El halogenuro de metanosulfonilo y la base se pueden añadir al sistema de reacción en dos o tres porciones dependiendo del progreso de la reacción. La cantidad de disolvente que se debe utilizar es de 10 a 20 V/P, preferiblemente de 10 a 15 V/P para el compuesto [a]. La presente reacción se puede llevar a cabo de 0 a 50°C, preferiblemente de 30 a 50°C. El producto de reacción, es decir, el compuesto [b], se puede obtener con alta pureza añadiendo agua a la mezcla de reacción, seguido de una separación sólido-líquido.

(Etapa b)

La reacción (acoplamiento) del compuesto [b] con el compuesto de ácido borónico [d] se puede llevar a cabo en un disolvente, en presencia de un catalizador de cobre, en presencia o ausencia de una base, y en presencia o ausencia de un ligando. El disolvente puede ser cualquier disolvente siempre que no altere la presente reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un éter tal como tetrahidrofurano, una cetona tal como acetona o metil etil cetona, una amida tal como N,N-dimetilacetamida, una nitrilo tal como acetonitrilo, dimetilsulfóxido y similares. Entre ellos, se prefieren dimetilsulfóxido y N,N-dimetilacetamida, y el dimetilsulfóxido es más preferible. Los ejemplos del catalizador de cobre incluyen un compuesto de cobre tal como acetato de cobre (acetato de cobre(I) o acetato de cobre(II)), un haluro de cobre (cloruro de cobre, bromuro de cobre, yoduro de cobre, etc.), sulfato de cobre, nitrato de cobre, óxido de cobre(II), cobre, cobre-carbono o una sal de cobre del ácido trifluorometanosulfónico (trihidrato de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$), y entre ellos, son preferibles el acetato de cobre, el haluro de cobre, el nitrato de cobre y una sal de cobre de ácido trifluorometanosulfónico, y es más preferible acetato de cobre (II). Dicho acetato de cobre(II) se puede utilizar en forma de un hidrato. Los ejemplos de la base incluyen una amina terciaria tal como trietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina, tripropilamina, trioctilamina, dimetilbencilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, N-etilmorfolina o N-metilmorfolina, una piridina tal como piridina o dimetilaminopiridina, una base de metal alcalino tal como hidrogenocarbonato de sodio o acetato de sodio, tetrametiletildiamina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), acetato de amonio, un amoníaco acuoso, una mezcla de los mismos, y similares, y entre ellos, son preferibles trietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina, tripropilamina, trioctilamina, dimetilbencilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, N-etilmorfolina, N-metilmorfolina, hidrogenocarbonato de sodio, un amoníaco acuoso y una mezcla de los mismos, y son más preferibles trietilamina, tributilamina y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del ligando incluyen una piridina tal como dimetilaminopiridina (DMAP), 2-aminopiridina, 4-metilpiridina (4-picolina), 2,6-dimetilpiridina (2,6-lutidina), 3,5-dimetilpiridina (3,5-lutidina), 2,4,6-trimetilpiridina (2,4,6-colidina) o piridina, un imidazol tal como 1,2-dimetilimidazol, N-metilimidazol (NMI) o N-butilimidazol, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), pirazina, una mezcla de los mismos, y similares, y entre ellos, se prefieren dimetilaminopiridina, 2-aminopiridina, 4-metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, 3,5-dimetilpiridina, piridina, N-metilimidazol, N-butilimidazol y pirazina, son más preferibles dimetilaminopiridina, N-metilimidazol, 4-metilpiridina, N-butilimidazol y piridina, y son particularmente preferibles N-metilimidazol y 4-metilpiridina. La cantidad del compuesto de ácido borónico [d] que se debe utilizar es de 1,0 a 3,0 equivalentes molares, preferiblemente de 1,0 a 2,0 equivalentes molares del compuesto [b]. Los ejemplos del equivalente del compuesto de ácido borónico [d] y [d-1] incluyen un compuesto de boroxina de la siguiente fórmula:



y la cantidad que se debe utilizar es de 0,7 a 1,7 equivalentes molares, preferiblemente 0,7 a 1,5 equivalentes molares del compuesto [b]. La cantidad de catalizador de cobre que se debe utilizar es de 0,01 a 1,5 equivalentes molares, preferiblemente de 0,1 a 1,0 equivalentes molares en términos de cantidad de cobre para el compuesto [b]. Cuando se utiliza la base, la cantidad que se debe utilizar es de 0,4 a 3,0 equivalentes molares, preferiblemente de 0,8 a 2,0 equivalentes molares del compuesto [b]. Cuando se utiliza el ligando, la cantidad que se debe utilizar es de 0,01 a 1,0 equivalentes molares, preferiblemente de 0,1 a 0,5 equivalentes molares del compuesto [b]. La cantidad de disolvente que se debe utilizar es de 5 a 20 V/P, preferiblemente de 5 a 15 V/P para el compuesto [b]. La presente reacción se puede llevar a cabo de 15 a 60°C, preferiblemente de 15 a 30°C.

La presente reacción se lleva a cabo preferiblemente bajo suministro de oxígeno (p.ej., inducción de aire, etc.) al sistema de reacción.

La separación del compuesto [c] de la mezcla de reacción anterior se puede llevar a cabo mediante un método convencional de separación sólido-líquido. Por ejemplo, el compuesto [c] se puede obtener como un cristal (1) añadiendo metanol y un ácido (p.ej., solución acuosa de ácido clorhídrico, etc.) a la mezcla de reacción, seguido de la recolección de los cristales precipitados, lavándolos a continuación con agua y metanol etc. y secándolos, o (2) añadiendo gota a gota la mezcla de reacción a una mezcla disolvente de dimetilsulfóxido/agua/un ácido (p.ej., solución acuosa de ácido clorhídrico, etc.), recogiendo después los cristales precipitados y a continuación lavándolos sucesivamente con una mezcla disolvente de dimetilsulfóxido/agua y agua, y secándolos.

El compuesto [c] también se caracteriza porque se cristaliza fácilmente y es estable frente a los factores ambientales (p.ej., ácido y temperatura) en la cristalización. Además, el compuesto [c] tiene una mutagenicidad menor y, por lo tanto, es preferible como intermedio sintético de un compuesto medicinal.

(Etapa c)

La conversión del sustituyente de la posición 7 (grupo dimesilamino) en el compuesto [c] en el grupo monomesilamino se puede llevar a cabo tratando dicho compuesto [c] con una base en un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente siempre que no altere la presente reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un alcohol tal como etanol, n-propanol o isopropanol, una cetona tal como acetona o metil etil cetona, un éter tal como tetrahydrofurano, dimetilsulfóxido, una mezcla disolvente de uno o más de estos disolventes orgánicos y agua, y similares. Entre ellos, se prefieren etanol, n-propanol, isopropanol, acetona, metiletilcetona, dimetilsulfóxido y una mezcla disolvente de uno o más de estos disolventes orgánicos y agua. Los ejemplos de la base incluyen un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio, fosfato de potasio, fluoruro de tetrabutilamonio, y similares, y entre ellos, son preferibles carbonato de potasio y sodio hidróxido. La cantidad de la base que se debe utilizar es de 1,0 a 5,0 equivalentes molares, preferiblemente de 1,5 a 3,0 equivalentes molares del compuesto [c]. La cantidad de disolvente que se debe utilizar es de 5 a 20 V/P, preferiblemente de 5 a 10 V/P para el compuesto [c]. La presente reacción se puede llevar a cabo de 15 a 50°C, preferiblemente de 20 a 30°C.

El compuesto [A] se puede separar de la mezcla de reacción anterior mediante un método convencional de separación sólido-líquido. Por ejemplo, el compuesto [A] se puede obtener en forma de cristales añadiendo un ácido (p.ej., solución acuosa de ácido clorhídrico, etc.) a la mezcla de reacción para la neutralización, seguido de la recolección de los cristales precipitados, lavándolos a continuación con agua y secándolos. Si fuera necesario, la mezcla de reacción puede tratarse con carbón activado con el fin de eliminar subproductos, decoloración o similares.

El compuesto [A] en una forma cristalina deseada se puede obtener seleccionando apropiadamente el disolvente utilizado en la reacción anterior (etapa c). Por ejemplo, cuando se utiliza una cetona tal como acetona o metil etil cetona, dimetilsulfóxido o una mezcla disolvente de uno o más de estos disolventes orgánicos y agua como disolvente de reacción, el compuesto objetivo [A] puede obtenerse principalmente como cristal de la Forma A. Cuando se utiliza una mezcla disolvente de un disolvente orgánico y agua, la relación de mezcla de agua (V/V) es de aproximadamente 5% a aproximadamente 50%, preferiblemente de aproximadamente 30% a aproximadamente 40%.

Cuando se utiliza como disolvente de reacción un alcohol como etanol, n-propanol o isopropanol, dimetilsulfóxido o

una mezcla disolvente de uno o más de estos disolventes orgánicos y agua, el compuesto objetivo [A] puede obtenerse principalmente como cristal de la Forma B o cristal de la Forma D

Además, los autores de la presente invención han confirmado mediante un experimento para detectar formas cristalinas que el compuesto [A] puede estar presente como cristal de la Forma C (un monosolvato de dimetilsulfóxido). El cristal de la Forma C del compuesto [A] se puede obtener preparando una solución de dicho compuesto en dimetilsulfóxido, permitiendo que dicha solución permanezca en reposo durante un cierto período de tiempo, recogiendo a continuación los cristales precipitados por filtración y secándolos.

Cuando el compuesto [A] obtenido por el método anterior de la presente invención está presente como cristal de la Forma B o de la Forma D, el cristal de la Forma A del compuesto [A] se puede obtener, por ejemplo, calentando a reflujo (de 75°C a 85°C) una suspensión de dicho cristal de la Forma B o la Forma D en etanol durante 2 a 15 horas, a continuación enfriándolo y recogiendo los cristales. Mientras tanto, cuando el compuesto [A] obtenido mediante el método anterior de la presente invención está presente como cristal de la Forma C, el cristal de la Forma B se puede obtener suspendiendo dicho cristal de la Forma C en agua, agitándolo y a continuación recogiendo los cristales.

Además, el cristal de la Forma A también se puede obtener calentando el cristal de la Forma B o el cristal de la Forma D a 160°C a 230°C.

Como se mencionó anteriormente, se ha confirmado que el compuesto [A] tiene cuatro formas polimorfas de cristal. Entre estas cuatro formas polimorfas de cristal, el cristal de la Forma A se reivindica de aquí en adelante como una nueva forma cristalina.

Cristal de la Forma A del compuesto [A]:

El cristal de la Forma A de la presente invención es un cristal de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida que tiene al menos un pico de difracción de 6,7° a 11,0°, y tiene picos de difracción a 18,1° y 23,7° como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) en la difracción de rayos X de polvo (radiación CuK α). Más específicamente, dicho cristal es un cristal anhidro que no tiene agua de adherencia, y tiene picos de difracción a 10,2°, 18,1°, 20,2° y 23,7° como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) en la difracción de rayos X de polvo anterior. Aún más específicamente, dicho cristal tiene picos de difracción a 8,3°, 9,7°, 10,2°, 13,0°, 13,6°, 18,1°, 20,2°, 22,4°, 23,7°, 25,1° y 25,7° como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) en la difracción de rayos X de polvo anterior. Particularmente de manera específica, dicho cristal de la Forma A tiene picos de difracción en los ángulos de difracción (2θ) mostrados en la Tabla 1 que se describe a continuación en la difracción de rayos X de polvo anterior.

Además, el cristal de la Forma A de la presente invención tiene un pico endotérmico a aproximadamente 238°C en la calorimetría de barrido diferencial (DSC).

Cristal de la Forma B del compuesto [A]:

El cristal de la Forma B es un cristal de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida que tiene al menos un pico de difracción de 6,7° a 11,0°, y tiene picos de difracción a 14,8° y 18,3° como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) en la difracción de rayos X de polvo (radiación CuK α). Más específicamente, dicho cristal es un cristal anhidro que no tiene agua de adherencia, y tiene picos de difracción a 10,8°, 14,8°, 18,3° y 23,2° como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) en la difracción de rayos X de polvo anterior. Aún más específicamente, dicho cristal tiene picos de difracción a 7,5°, 10,2°, 10,8°, 14,8°, 15,9°, 16,9°, 18,3°, 19,3°, 21,5°, 23,2°, 25,6° y 29,1° como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) en la difracción de rayos X de polvo anterior. Particularmente, el cristal de la Forma B de la presente invención tiene picos de difracción en los ángulos de difracción (2θ) mostrados en la Tabla 2 que se describe a continuación en la difracción de rayos X de polvo anterior.

Cristal de la Forma C del compuesto [A]:

El cristal de la Forma C es un cristal de un monosolvato de dimetilsulfóxido de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida que tiene picos de difracción a 19,3° y 29,6° como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) en la difracción de rayos X de polvo (radiación CuK α). Más específicamente, dicho cristal tiene picos de difracción a 11,3°, 19,3° y 29,6° como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) en la difracción de rayos X de polvo anterior. Aún más específicamente, dicho cristal tiene picos de difracción a 11,3°, 13,0°, 15,7°, 17,0°, 17,8°, 19,3°, 21,2°, 22,4°, 25,1°, 27,5° y 29,6° como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) en la difracción de rayos X de polvo anterior. Particularmente de manera específica, el cristal de la Forma C tiene picos de difracción en los ángulos de difracción (2θ) mostrados en la Tabla 3 que se describe a continuación en la difracción de rayos X de polvo anterior.

El cristal de la Forma A de la presente invención obtenido mediante el método anterior tiene características preferidas como forma cristalina de un compuesto medicinal. El cristal de la Forma A se caracteriza porque tiene baja higroscopicidad, y apenas desarrolla transición a otra forma cristalina por calentamiento, y por lo tanto es

particularmente preferible como forma cristalina del compuesto [A]. Además, el cristal de la Forma A también se caracteriza por su alta estabilidad en una formulación.

El cristal de la Forma B se caracteriza porque tiene una baja higroscopicidad y una mayor termoestabilidad en comparación con el cristal (cristal de la Forma D) del compuesto [A] descrito en la Bibliografía Relacionada con Patentes 1. Además, dicho cristal de la Forma B se puede convertir en el cristal de la Forma A por calentamiento (75°C a 85°C) en un medio líquido (p.ej., un solvente orgánico tal como etanol), y por lo tanto también es útil como precursor de la sustancia diana (cristal de la Forma A) del método anterior de la presente invención.

Si bien el cristal de la Forma C se obtiene como un monosolvato de dimetilsulfóxido, dicho cristal se puede convertir fácilmente en el cristal de la Forma B mediante lavado con agua y secado, y por lo tanto es útil como precursor del cristal de la Forma B.

Mientras tanto, como se desprende del patrón de difracción de rayos X de polvo (radiación CuK α) (Figura 4), el cristal (cristal de la Forma D) del compuesto [A] (N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida) descrito en la Bibliografía Relacionada con Patentes 1 (Ejemplo 9) no tiene un pico de difracción entre 6,7° y 11,0°, pero tiene picos de difracción a 6,0°, 11,9°, 17,0°, 17,6° y 19,0° como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$), y por lo tanto es claramente diferente de las formas cristalinas de la presente invención.

Dicho compuesto [A] (cristal de la Forma A, etc.) es útil en la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades o estados patológicos que implican al receptor de mineralocorticoides (MR) y/o la aldosterona. Los ejemplos de tales enfermedades incluyen una enfermedad cardiovascular o una enfermedad relacionada con la sangre tal como hipertensión esencial; hipertensión secundaria (hipertensión renovascular, hipertensión tipo retención de líquidos, etc.); hipertensión pulmonar; hipotensión; presión arterial circadiana anormal; insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica o insuficiencia cardíaca congestiva); angina; infarto de miocardio; cardiomiopatía; hipertrofia cardíaca; miocarditis; fibrosis miocardio/vascular; isquemia miocárdica; disfunción barorreceptora; arritmia; taquicardia; accidente cerebrovascular (ACV) y una secuela del mismo; ataque isquémico transitorio (AIT); infarto cerebral; demencia cerebrovascular; encefalopatía hipertensiva; infarto cerebral; edema cerebral; trastorno cerebrovascular; trastornos circulatorios periféricos, incluyendo la enfermedad de Raynaud y la enfermedad de Buerger; claudicación intermitente; incompetencia venosa; arterioesclerosis (arteriosclerosis coronaria, arteriosclerosis cerebral, arteriosclerosis periférica, etc.); hipertrofia vascular; hipertrofia/oclusión vascular después de la intervención incluyendo angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP); reoclusión vascular/reestenosis después de cirugía de derivación (CABG, etc.); rechazo después de un trasplante de órgano; trombosis; trombosis venosa profunda; trastorno circulatorio periférico oclusivo; arteriosclerosis obliterante; tromboangeítis obliterante; trombocitopenia; policitemia; fallo multiorgánico; disfunción endotelial vascular; enfermedades renales (insuficiencia renal, nefritis, glomerulonefritis, nefropatía por IgA, nefropatía progresiva, glomeruloesclerosis, nefropatía diabética, microangiopatía trombótica, complicación de diálisis, nefropatía inducida por irradiación, etc.); púrpura vascular; anemia hemolítica autoinmunitaria; coagulación intravascular diseminada (CID); o mielosis múltiple. Particularmente, el compuesto [A] (cristal de la Forma A, etc.) es útil como agente preventivo o terapéutico para (1) una enfermedad cardiovascular tal como hipertensión, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina, hipertrofia cardíaca, miocarditis, fibrosis miocárdica/vascular, disfunción barorreceptora, sobrecarga de volumen o arritmia, (2) una enfermedad tal como aldosteronismo primario/secundario, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing o síndrome de Bartter, o (3) una enfermedad renal tal como la nefropatía diabética.

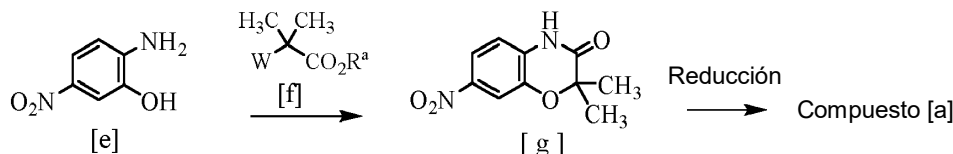
El compuesto [A] (cristal de la Forma A) se puede administrar por vía oral o parenteral solo o como una composición farmacéutica que comprende el compuesto [A] y un vehículo farmacológicamente aceptable. Los ejemplos de la forma de dosificación de dicha composición farmacéutica incluyen, pero sin limitarse a, una formulación sólida convencional o una formulación líquida tal como un comprimido, un gránulo, una cápsula, un polvo, un inyectable, un inhalante o un supositorio.

Los ejemplos del vehículo farmacológicamente aceptable incluyen un excipiente, un lubricante, un aglutinante, un disgregante, un polímero soluble en agua y similares en una formulación sólida; y un disolvente, un agente solubilizante, un agente isotonizante, un tampón, un agente de suspensión y similares en una formulación líquida. Asimismo, además del vehículo anterior, la composición farmacéutica de la presente invención puede contener un aditivo farmacéutico convencional tal como un antioxidante, un conservante, un agente edulcorante, un acidulante, un colorante o un agente aromatizante, si fuera necesario.

La dosis del cristal (compuesto [A]) de la presente invención varía dependiendo del método de administración, o la edad, el peso o el estado del paciente, y preferiblemente de 0,001 a 10 mg/kg, particularmente de 0,01 a 1 mg/kg por día en la administración parenteral, y normalmente de 0,01 a 100 mg/kg, particularmente de 0,1 a 10 mg/kg por día en la administración oral.

El compuesto de partida [a] en la presente invención se puede producir de acuerdo con, por ejemplo, el método descrito en la Bibliografía Relacionada con Patentes 1 (es decir, el siguiente Esquema de Reacción 1).

(Esquema de Reacción 1)



En el esquema anterior, R^a es un grupo alquilo, y W es un átomo de halógeno.

Los ejemplos del átomo de halógeno (W) en el compuesto [f] incluyen un átomo de cloro y un átomo de bromo, y entre ellos, es preferible un átomo de bromo. La reacción del compuesto [e] con el compuesto [f] se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p.ej., un éter tal como dimetilsulfóxido, una amida tal como dimetilformamida, o un éster tal como acetato de etilo, etc.), en presencia de una base (p.ej., un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio, etc.), y de temperatura ambiente a temperatura elevada, preferiblemente de 20 a 30°C.

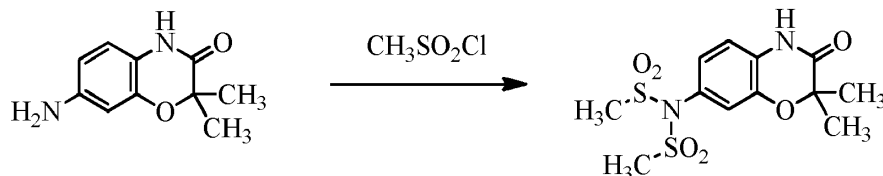
La reducción del compuesto [g] (es decir, la reducción del grupo nitro en la posición 7) se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p.ej., un alcohol tal como metanol o etanol, etc.), en presencia de un catalizador de paladio tal como paladio sobre carbono o hidróxido de paladio sobre carbono, en atmósfera de hidrógeno (o en presencia de formiato de amonio), y de 10 a 70°C, preferiblemente de 20 a 30°C.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, alquilo significa un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y alquileo significa un grupo alquileo C₁-C₆ lineal o ramificado, preferiblemente un grupo alquileo C₂-C₆ lineal o ramificado.

Ejemplos

Ejemplo 1

(1) Preparación de N-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida

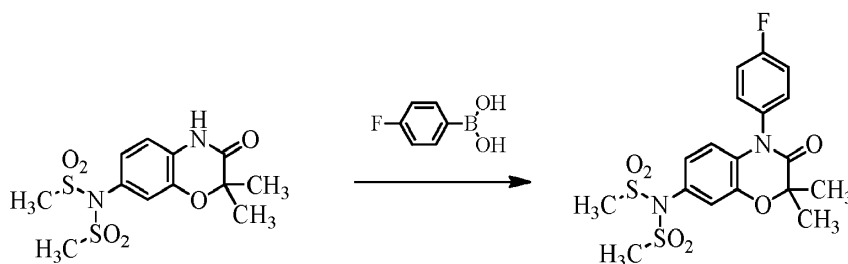


A una suspensión de 7-amino-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (150 g) en acetonitrilo (1500 mL) se le añadió gota a gota trietilamina (79 g) a 40°C, a continuación a la mezcla se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (89,4 g) (temperatura interna: 39 a 50°C), y se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente trietilamina (79 g) y cloruro de metanosulfonilo (89,4 g) (temperatura interna: 42 a 50°C), y a continuación se agitó a la misma temperatura durante 25 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente gota a gota trietilamina (39,5 g) y cloruro de metanosulfonilo (44,7 g) adicionales (temperatura interna: 42 a 47°C), y se agitó a 40°C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota agua (1500 mL), la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora, a continuación se enfrió a 25°C, y a continuación se agitó durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron sucesivamente con acetonitrilo/agua (1:1, 300 mL) y agua (750 mL), y se secaron para obtener el compuesto del título (235,1 g) en forma de cristales de color blanco (rendimiento: 87%, pureza: 99%).

EM: ESI-MS m/Z: 349 [M + H]⁺

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,54 (6H, s), 2,20 (1H, s ancho), 3,41 (6H, s), 6,85 (1H, d), 6,95 (1H, d), 6,96 (1H, s)

(2) Preparación de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida

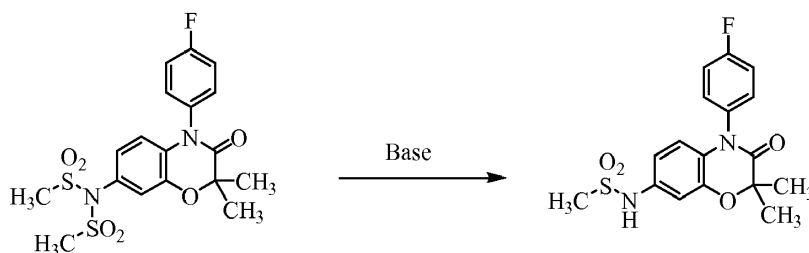


El compuesto (300,0 g) obtenido en la etapa (1) anterior, ácido 4-fluorofenilborónico (210,8 g), 4-dimetilaminopiridina (21,0 g), tributilamina (127,7 g) y monohidrato de acetato de cobre (II) (17,2 g) se añadieron a dimetilsulfóxido (2250 mL), y la mezcla se agitó a 20°C durante 25 horas soplando aire (150 mL/min) a la misma. A la mezcla de reacción se le añadió metanol (1500 mL), y a continuación a la mezcla se le añadió gota a gota ácido clorhídrico/agua (179 g/2130 mL) a aproximadamente 30°C o menos. Después de agitar la mezcla durante 1 hora, los cristales precipitados se lavaron sucesivamente con agua (3000 mL) y metanol (1500 mL), y a continuación se secaron para obtener el compuesto del título (350,5 g) en forma de cristales de color blanco (rendimiento: 92%, pureza: 94%).

EM: ESI-MS m/Z: 443 [M + H]⁺

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,63 (6 H, s), 3,39 (6 H, s), 6,40 (1 H, d), 6,84 (1 H, d), 7,03 (1 H, d), 7,20-7,25 (4 H, m)

(3) Preparación de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida



El compuesto (10 g) obtenido en la etapa (2) anterior se disolvió en dimetilsulfóxido (60 mL) y la solución se filtró para eliminar la materia insoluble. Después de combinar el producto filtrado y los lavados, se añadió gota a gota una solución acuosa de carbonato de potasio anhidro (9,4 g/10 mL) a 30°C o menos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 25 horas. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado/agua (4,7 g/90 mL) a 30°C o menos, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron sucesivamente con agua (90 mL) y etanol (20 mL) para obtener el compuesto del título (9,1 g) en forma de cristales de color blanco (cristales de la Forma B). Los cristales se suspendieron en etanol (100 mL), la suspensión se calentó a reflujo durante 2 horas, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se secaron a presión reducida a 50°C para obtener el compuesto del título (7,1 g) como cristales (cristales de la Forma A) (rendimiento: 86%, pureza: 99%).

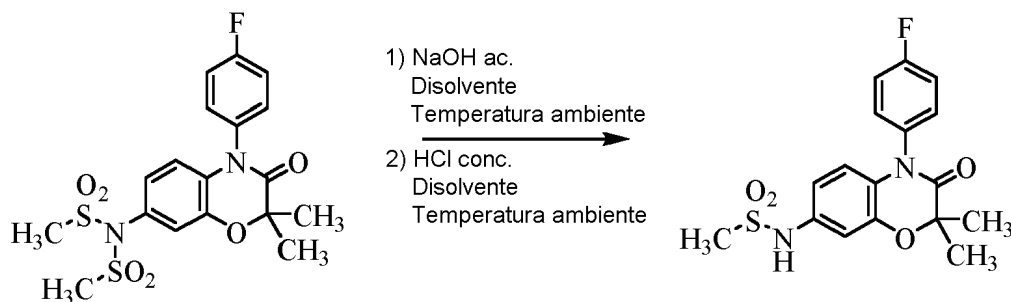
P.f.: 240°C

EM: ESI-MS m/Z: 365 [M + H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,51 (6H, s), 2,95 (3H, s), 6,25 (1H, d), 6,75 (1H, dd), 6,90 (1H, d), 7,35-7,41 (4H, m), 9,69 (1H, s ancho)

Ejemplo 2

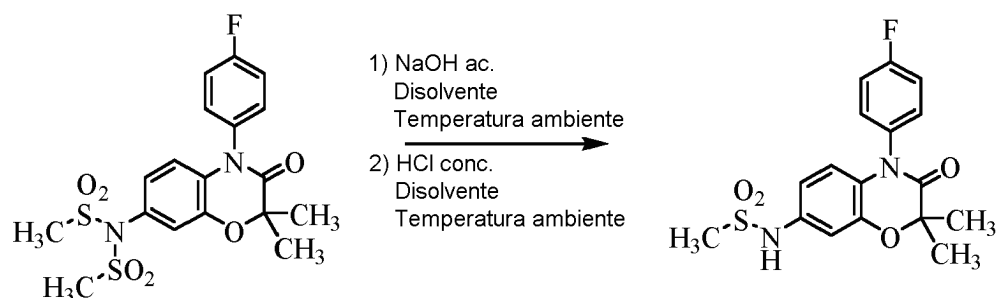
Preparación de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida



A una suspensión de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (1 g) en acetona (3 mL) se le añadió gota a gota una solución acuosa de hidróxido sódico (0,18 g/3 mL) a 25°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 90 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado/acetona/agua (0,24 g/0,5 mL/0,35 mL) a 25°C, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con una solución de acetona/agua (1:1, 6 mL), y a continuación se secaron a presión reducida a 50°C para obtener el compuesto del título (0,79 g) como cristales de la Forma A (rendimiento: 95%, pureza: 100%).
P.f.: 240°C

Ejemplo 3

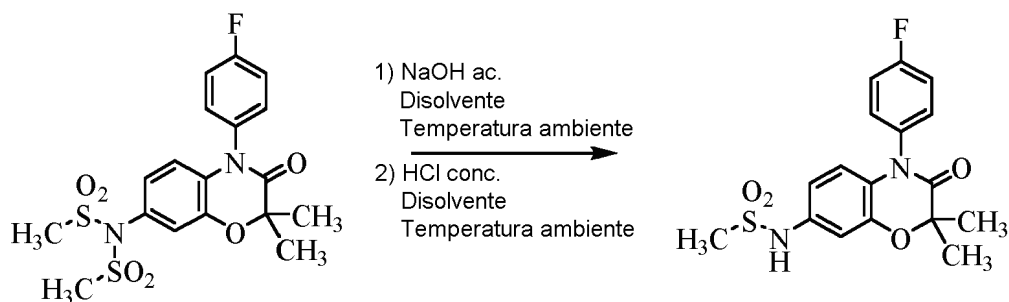
Preparación de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida



A una suspensión de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (1 g) en dimetilsulfóxido (3 mL) se le añadió gota a gota una solución acuosa de hidróxido sódico (0,18 g/3 mL) a 25°C, a continuación se añadió dimetilsulfóxido/agua (1:1, 2 mL), y la mezcla se agitó durante la noche a la misma temperatura. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado/dimetilsulfóxido/agua (0,24 g/0,5 mL/0,35 mL) a 25°C, y la mezcla se agitó durante 5 horas. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron sucesivamente con una solución de dimetilsulfóxido/agua (1:1,6 mL) y agua (10 mL), y a continuación se secaron a presión reducida a 50°C para obtener el compuesto del título (0,81 g) como Cristales de Forma A (rendimiento: 98%, pureza: 100%).
P.f.: 240°C

Ejemplo 4

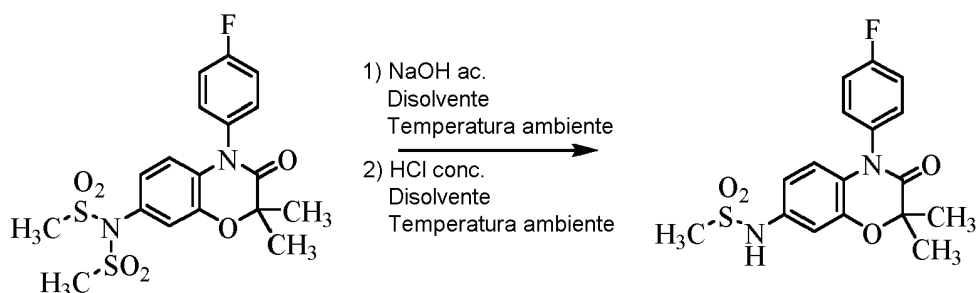
Preparación de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida



A una suspensión de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (1 g) en etanol (3 mL) se le añadió gota a gota una solución acuosa de hidróxido sódico (0,18 g/3 mL) a 25°C, a continuación se añadió etanol/agua (1:1,2 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a la misma temperatura. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado/etanol/agua (0,24 g/0,5 mL/0,35 mL) a 25°C, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con una solución de etanol/agua (1:1, 6 mL), y a continuación se secaron a presión reducida a 50°C para obtener el compuesto del título (0,80 g) como cristales de la Forma B (rendimiento: 98%, pureza: 95%).

Ejemplo 5

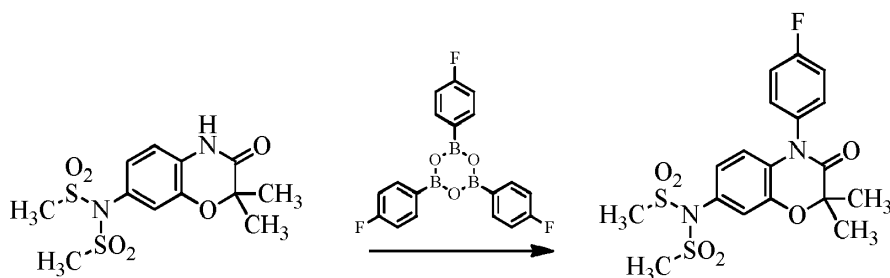
Preparación de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida



A una suspensión de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (1 g) en isopropanol (3 mL) se le añadió gota a gota una solución acuosa de hidróxido sódico (0,18 g/3 mL) a 25°C, a continuación se añadió isopropanol/agua (1:1,2 mL), y la mezcla se agitó durante la noche a la misma temperatura. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado/isopropanol/agua (0,24 g/0,5 mL/0,35 mL) a 25°C, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con una solución de isopropanol/agua (1:1, 6 mL), y a continuación se secaron a presión reducida a 50°C para obtener el compuesto del título (0,78 g) como cristales de la Forma D (rendimiento: 94%, pureza: 99%).

Ejemplo 6

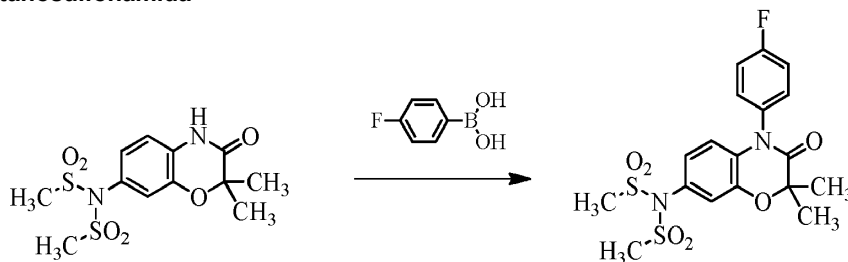
Preparación de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida



Se añadieron N-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (200 g), tris(4-fluorofenil)boroxina (140,5 g), 4-dimetilaminopiridina (14,0 g), tributilamina (85,1 g) y monohidrato de acetato de cobre (II) (11,5 g) a dimetilsulfóxido (1500 mL), y la mezcla se agitó a 20°C durante 72 horas soplando aire (850 mL/min) deshidratado con gel de sílice a la misma. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución acuosa de ácido clorhídrico (ácido clorhídrico concentrado (119,7 g)/agua (1422 mL)) a 30°C o menos, a continuación se añadió metanol (1000 mL) a la misma, y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron sucesivamente con agua (2000 mL) y metanol (1000 mL), y a continuación se suspendieron en metanol (2000 mL). La suspensión se calentó a reflujo durante 1,5 horas, a continuación se enfrió a 20°C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con metanol (1000 mL), y a continuación se secaron para obtener el compuesto del título (226,2 g) (rendimiento: 89%, pureza: 99%).

Ejemplo 7

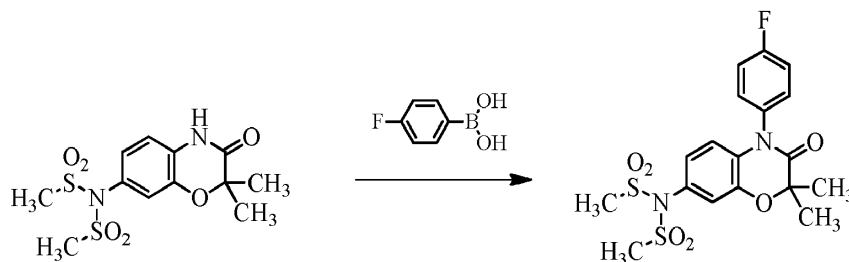
Preparación de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida



Se añadieron N-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (7,50 g),

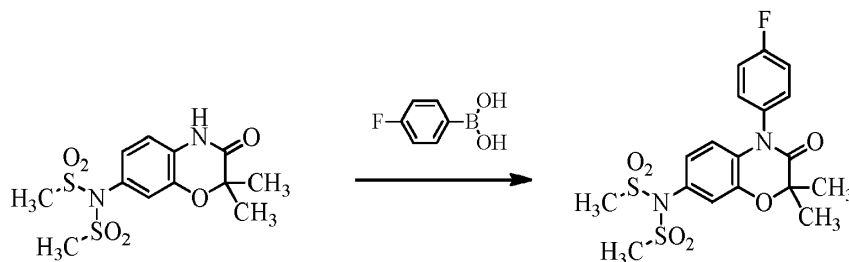
ácido 4-fluorofenilborónico (5,27 g), 4-dimetilaminopiridina (0,53 g), tributilamina (3,20 g) y monohidrato de acetato de cobre(II) (0,43 g) a dimetilsulfóxido (56 mL), y la mezcla se agitó a 20°C durante 26 horas soplando aire (7 a 10 mL/min) a la misma. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una mezcla disolvente de dimetilsulfóxido/ácido clorhídrico concentrado/agua (19 mL/4,5 g/34 mL) a aproximadamente 15°C, y se lavó con dimetilsulfóxido (7,5 mL). La mezcla se agitó a 10°C durante 3 horas, a continuación los cristales precipitados se lavaron sucesivamente con dimetilsulfóxido/agua (12 mL/3 mL) y agua (75 mL), y a continuación se secaron para obtener el compuesto del título (9,09 g) como cristales de color blanco (rendimiento: 95%, pureza: 92%).

Ejemplo 8



Se añadieron N-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (40,0 g), ácido 4-fluorofenilborónico (28,1 g), 1-metilimidazol (0,9 g), tributilamina (27,3 mL) y acetato de cobre (II) (2,1 g) a dimetilsulfóxido (300 mL), y la mezcla se agitó a 20°C durante 34 horas bajo flujo de nitrógeno (120 mL/min) y soplando aire (40 mL/min) a la misma. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una mezcla disolvente de dimetilsulfóxido/ácido clorhídrico concentrado/agua (110,0 g/24,0 g/180,0 g) a aproximadamente 15°C, y se lavó con dimetilsulfóxido (44,0 g). La mezcla se agitó a 10°C durante 2 horas, a continuación los cristales precipitados se lavaron sucesivamente con dimetilsulfóxido/agua (70,4 g/16,0 g) y agua (400,0 g), y a continuación se secaron para obtener el compuesto del título (47,8 g) en forma de cristales de color blanco (rendimiento: 94%, pureza: 94%).

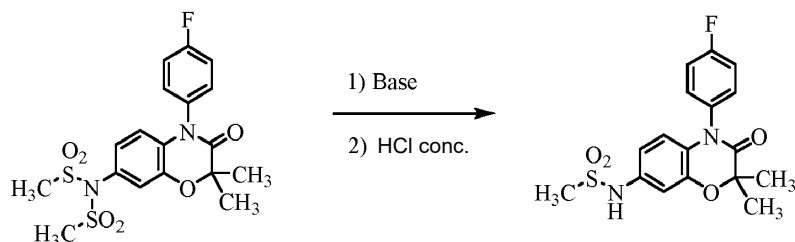
Ejemplo 9



Se añadieron N-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (40,0 g), ácido 4-fluorofenilborónico (28,1 g), tributilamina (21,8 mL) y acetato de cobre (II) (12,5 g) a dimetilsulfóxido (300 mL), y la mezcla se agitó a 40°C durante 71 horas bajo flujo de nitrógeno (120 mL/min) y soplando aire (40 mL/min) a la misma. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una mezcla disolvente de dimetilsulfóxido/ácido clorhídrico concentrado/agua (110,0 g/24,0 g/180,0 g) a aproximadamente 15°C, y se lavó con dimetilsulfóxido (44,0 g). Después de agitar la mezcla a 10°C durante 2 horas, los cristales precipitados se lavaron sucesivamente con dimetilsulfóxido/agua (70,4 g/16,0 g) y agua (400,0 g), y a continuación se secaron para obtener el compuesto del título (47,6 g) en forma de cristales de color blanco (rendimiento: 94%, pureza: 91%).

Ejemplo 10

Preparación de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida



Se disolvió N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]-N-(metilsulfonil)metano-

sulfonamida (8,5 g) en dimetilsulfóxido (51 mL), se añadió una solución de carbonato de potasio/agua (7,98 g/8,5 mL) gota a gota a 25°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 23 horas. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado/agua (4,0 g/76,5 mL) a 30°C o menos, a continuación se enfrió a 20°C, y la mezcla se agitó durante 90 minutos. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua (76,5 mL), y a continuación se secaron para obtener el compuesto del título (6,40 g) en forma de cristales de color blanco (cristales de la Forma B). Posteriormente, se añadieron dichos cristales (6 g) a dimetilsulfóxido (21 mL), se disolvieron a aproximadamente 50°C, a continuación se añadieron carbón activado (120 mg) y dimetilsulfóxido (3 mL) y se agitó durante 1 hora. Después de que la mezcla se filtró, al producto filtrado a aproximadamente 50°C se le añadió agua purificada gota a gota (9 mL), y a continuación se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 20°C, se agitó durante 1 hora, a continuación los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron sucesivamente con agua purificada (54 mL) y etanol (12 mL). Los cristales obtenidos (6,57 g) se suspendieron en etanol (30 mL), la suspensión se calentó a reflujo durante 2 horas, a continuación se enfrió a 20°C y se agitó durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron a presión reducida a 50°C para obtener el compuesto del título (5,48 g) en forma de cristales (cristales de la Forma A) (rendimiento: 83%, pureza: 100%).

Ejemplo experimental 1

Se llevó a cabo El análisis cristalográfico de rayos X en las siguientes condiciones sobre cada uno de los cristales (cristal de la Forma A, cristal de la Forma B y cristal de la Forma D) del compuesto objetivo obtenido en el ejemplo anterior, y el cristal (cristal de la Forma C) obtenido por el experimento para detectar formas cristalinas. Como resultado del análisis, se confirmó que el cristal de la Forma A (es decir, el cristal obtenido en los Ejemplos 1, 2 y 3), el cristal de la Forma B (es decir, el cristal obtenido en el Ejemplo 4) y el cristal de la Forma C cada una de las formas cristalinas tienen un patrón de XRD claramente diferente de la forma cristalina del compuesto [A] descrito en la Bibliografía Relacionada con Patentes 1 (Ejemplo 9). Mientras tanto, mediante análisis tales como la difracción cristalográfica de rayos X y el punto de fusión, se confirmó que el cristal de la Forma D (es decir, el cristal obtenido en el Ejemplo 5) era el mismo que la forma cristalina del compuesto [A] (es decir, compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 2) preparado de acuerdo con el método descrito en la Bibliografía Relacionada con Patentes 1 (Ejemplo 9). El patrón de difracción XRD de cada forma cristalina obtenida en los Ejemplos de la presente memoria descriptiva se muestra en la siguiente Figura 1 a la Figura 4. Además, los valores del ángulo de difracción (2θ) de los picos de difracción observados en cada forma cristalina se muestran en la Tabla 1 a la Tabla 4.

Nombre del dispositivo: DISCOVER con GADDS CS (fabricado por BRUKER CORPORATION)

Fuente de rayos X: CuK α

Voltaje del tubo: 40 kV

Corriente de tubo: 40 mA

Rango de medición (2θ): 5 a 37°

Detector: PSPC bidireccional multipolar

La Figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de la Forma A del compuesto [A].

La Figura 2 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de la Forma B del compuesto [A].

La Figura 3 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de la Forma C del compuesto [A].

La Figura 4 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de la Forma D del compuesto [A].

La Tabla 1 muestra los ángulos de difracción (2θ) del cristal de la Forma A del compuesto [A].

La Tabla 2 muestra los ángulos de difracción (2θ) del cristal de la Forma B del compuesto [A].

La Tabla 3 muestra los ángulos de difracción (2θ) del cristal de la Forma C del compuesto [A].

La Tabla 4 muestra los ángulos de difracción (2θ) del cristal de la Forma D del compuesto [A].

Tabla 1

Núm. de Pico	2θ (°)
1	6,4
2	7,4
3	8,3
4	9,7
5	10,2
6	11,2
7	13,0
8	13,6

Núm. de Pico	2 θ (°)
9	14,2
10	16,0
11	16,4
12	17,3
13	18,1
14	20,2
15	20,9
16	21,3
17	22,4
18	23,7
19	25,1
20	25,7
21	27,3
22	28,1
23	28,8
24	29,5
25	30,3
26	30,8
27	31,4
28	33,2
29	33,9
30	34,5
31	35,2
32	36,6

Tabla 2

Núm. de Pico	2 θ (°)
1	7,5
2	10,2
3	10,8
4	12,0
5	12,7
6	14,8
7	15,9
8	16,9
9	18,3
10	19,3
11	20,0
12	21,5
13	22,3

Núm. de Pico	2 θ (°)
14	23,2
15	24,2
16	25,6
17	26,9
18	27,8
19	29,1
20	30,1
21	30,9
22	31,6
23	32,6
24	33,6
25	34,3
26	36,1

Tabla 3

Núm. de Pico	2 θ (°)
1	11,3
2	12,1
3	13,0
4	14,3
5	15,7
6	17,0
7	17,8
8	19,3
9	21,2
10	22,4
11	23,4
12	24,3
13	25,1
14	25,9
15	26,4
16	27,5
17	28,6
18	29,6
19	31,1
20	31,6
21	32,2
22	33,6
23	34,9
24	36,0

Núm. de Pico	2 θ (°)
25	36,4

Tabla 4

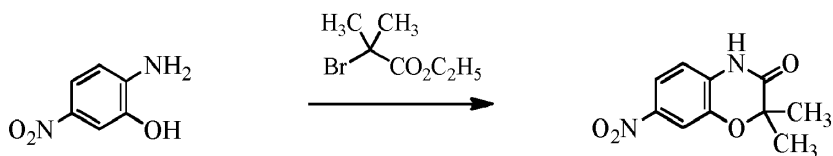
Núm. de Pico	2 θ (°)
1	6,0
2	11,9
3	12,7
4	13,6
5	14,4
6	15,7
7	17,0
8	17,6
9	19,0
10	20,4
11	21,5
12	21,8
13	22,5
14	23,3
15	24,1
16	24,8
17	26,5
18	28,1
19	28,7
20	30,2
21	31,2
22	31,4
23	32,1
24	33,7
25	35,4
26	36,1

- 5 El cristal de la Forma A (o cristal de la Forma B) y el cristal de la Forma D son claramente diferentes entre sí, mientras que el primer cristal tiene al menos un pico de difracción de 6,7° a 11,0° como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$), el último cristal no tiene ningún pico de difracción de 6,7° a 11,0° como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) en sus patrones de XRD (Figura 1, Figura 2, Figura 4, Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 4). Este hecho ilustra que el cristal de la Forma A y el cristal de la Forma D tienen estructuras cristalinas diferentes entre sí. Mientras tanto, se confirmó que
- 10 el cristal de la Forma D tiene la misma forma cristalina que el cristal del compuesto [A] preparado de acuerdo con el método descrito en la Bibliografía Relacionada con Patentes 1 (WO2007/089034, Ejemplo 9) (véase el Ejemplo de referencia 2 que se describe a continuación).

Ejemplo de referencia 1

15

(1) Preparación de 2,2-dimetil-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

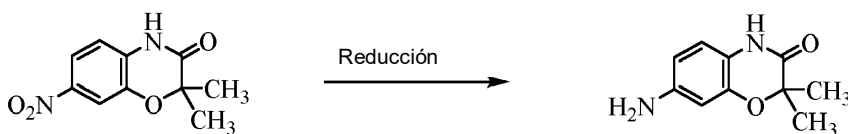


A una solución de 2-amino-5-nitrofenol (200 g) en dimetilsulfóxido (1000 mL) se le añadió carbonato de potasio anhidro (269 g) bajo agitación a 30°C o menos, a continuación a la mezcla se le añadió 2-bromo-2-metilpropionato de etilo (278,4 g) a 30°C o menos, y la mezcla se agitó a 26°C durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (2000 mL) a 40°C o menos, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción se recogió mediante filtración y se lavó sucesivamente con dimetilsulfóxido/agua (2:1, 800 mL) y agua (3200 mL) para obtener el compuesto del título (348,6 g) en forma de un sólido amarillo (material húmedo) (rendimiento: 121%, pureza: 96%).

EM: ESI-MS m/z : 223 $[\text{M} + \text{H}]^+$

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,59 (6H, s), 6,95 (1H, d), 7,87 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 9,38 (1H, s ancho)

(2) Preparación de 7-amino-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona



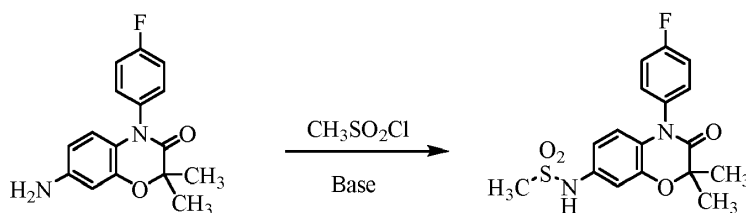
Una mezcla del compuesto (material húmedo: 384,6 g) obtenido en la etapa (1) anterior, metanol (2880 mL) e hidróxido de paladio sobre carbono al 20% (13,8 g) se agitó bajo presión de hidrógeno (0,1 MPa) a 40°C hasta que terminó la absorción de hidrógeno (aproximadamente 4 horas). La mezcla de reacción se filtró y el residuo no filtrado se lavó con metanol (300 mL). El producto filtrado y los lavados se combinaron, a continuación se concentraron a presión reducida a 50°C o menos, al residuo se le añadieron metanol (288 mL) y agua (1440 mL), y la mezcla se agitó a 50°C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se enfrió a 25°C, a continuación se agitó durante 30 minutos, los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua (1440 mL) y a continuación se secaron para obtener el compuesto del título (16,94 g) en forma de cristales de color pardo rojizo (rendimiento: 66%, pureza: 100%).

EM: ESI-MS m/z : 193 $[\text{M} + \text{H}]^+$

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,51 (6H, s), 3,56 (2H, s ancho), 6,29 (1H, dd), 6,32, 6,33 (1H, m), 6,59 (1H, d), 8,34 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 2

Preparación de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida (cristal de la Forma D)



El compuesto [A] se preparó mediante las siguientes etapas de acuerdo con el método descrito en la Bibliografía Relacionada con Patentes 1.

A una solución de 7-amino-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2H-1,4-benzoxazin-3 (4H)-ona (11,0 g) en cloroformo (200 mL) se le añadieron gota a gota cloruro de metanosulfonilo (4,46 mL) y piridina (6,21 mL) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. En la mezcla de reacción se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico al 10% y solución salina saturada, a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo, y a continuación los materiales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (10,2 g) en forma de un polvo de color rosa pálido.

APCI-MS m/z : 365 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Pf.: 233°C

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 1,60 (6H, s), 3,01 (3H, s), 6,32 (1H, d), 6,44 (1H, s ancho), 6,69 (1H, dd), 6,95 (1H, d), 7,20-7,22 (4H, m)

Aplicabilidad industrial

5 Utilizando el método de la presente invención, se puede preparar el compuesto de 1,4-benzoxazina [A] útil como medicamento con un alto rendimiento. Además, el método de la presente invención puede utilizar un intermedio que tenga una mutagenicidad menor, y por lo tanto también se caracteriza por menores riesgos para la seguridad y la salud y puede ser un método industrialmente ventajoso para producir el compuesto de 1,4-benzoxazina [A].

10 Además, los cristales (cristal de la Forma A, etc.) del compuesto [A] de la presente invención son útiles como agente preventivo o terapéutico para enfermedades tales como la hipertensión o una enfermedad renal (nefropatía diabética, etc.).

REIVINDICACIONES

1. Un cristal (cristal de la Forma A) de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida, que tiene al menos un pico de difracción de $6,7^\circ$ a $11,0^\circ$, y tiene picos de difracción a $18,1^\circ$ y $23,7^\circ$ como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) en la difracción de rayos X de polvo.
2. El cristal de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un pico de difracción adicional a $10,2^\circ$ como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$).
3. El cristal de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el cristal es un cristal anhidro que no tiene agua de adherencia, y tiene picos de difracción a $10,2^\circ$, $18,1^\circ$, $20,2^\circ$ y $23,7^\circ$ como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$).
4. El cristal de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el cristal tiene picos de difracción a $8,3^\circ$, $9,7^\circ$, $10,2^\circ$, $13,0^\circ$, $13,6^\circ$, $18,1^\circ$, $20,2^\circ$, $22,4^\circ$, $23,7^\circ$, $25,1^\circ$ y $25,7^\circ$ como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$).
5. El cristal de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el cristal tiene picos de difracción en los siguientes ángulos ($^\circ$) como ángulos de difracción (2θ):
6,4, 7,4, 8,3, 9,7, 10,2, 11,2, 13,0, 13,6, 14,2, 16,0, 16,4, 17,3, 18,1, 20,2, 20,9, 21,3, 22,4, 23,7, 25,1, 25,7, 27,3, 28,1, 28,8, 29,5, 30,3, 30,8, 31,4, 33,2, 33,9, 34,5, 35,2, y 36,6.
6. Una composición farmacéutica que comprende el cristal de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida de acuerdo con cualquier de las reivindicaciones 1 - 5 y un vehículo farmacológicamente aceptable.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, para su uso en un método para prevenir o tratar diversas enfermedades o estados de enfermedad provocados por una actividad de MR potenciada y/o una elevación del nivel de aldosterona.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, para su uso en un método para prevenir o tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, la angina, la hipertrofia cardíaca, la miocarditis, la fibrosis miocárdica/vascular, la disfunción barorreceptora, la sobrecarga de volumen o la arritmia.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, para su uso en un método para prevenir o tratar el aldosteronismo primario/secundario, la enfermedad de Addison, el síndrome de Cushing o el síndrome de Bartter.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, para su uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad renal.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso en un método para prevenir o tratar la nefropatía diabética.
12. Un método para producir un cristal de la Forma A de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida que tiene al menos un pico de difracción de $6,7^\circ$ a $11,0^\circ$, y que tiene picos de difracción a $18,1^\circ$ y $23,7^\circ$ como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) en la difracción de rayos X de polvo, que comprende la etapa de calentamiento de un cristal (cristal de la Forma D) de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida que no tiene pico de difracción de $6,7^\circ$ a $11,0^\circ$, pero que tiene picos de difracción a $6,0^\circ$, $11,9^\circ$, $17,0^\circ$, $17,6^\circ$ y $19,0^\circ$ como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$), o un cristal (cristal de la Forma B) de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida que tiene al menos un pico de difracción de $6,7^\circ$ a $11,0^\circ$ y que tiene picos de difracción a $14,8^\circ$ y $18,3^\circ$ como ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) en la difracción de rayos X de polvo en un medio líquido o en ausencia de un medio.
13. El método para producir el cristal de la Forma A de N-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il]metanosulfonamida de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado porque** se calienta el cristal de la Forma B en etanol como medio líquido de 75°C a 85°C .

Figura 1

